



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) ÚTLEGNINGSSKRIFT N^o. 158681

(51) Int' cl.⁴ C 07 K 5/06

(21) Patentsøknad nr. 780191

(22) Inngitt 18.01.78

(24) Løpedag 18.01.78

(41) Alment tilgjengelig fra 20.07.78

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 11.07.88

(30) Prioritet begjært 19.01.77, 10.03.77, 07.06.77,
US, nr. 760668, 760672, 760676,
760745, 760929, 776195, 804331,
804368, 06.06.77, JP, nr 66508/77.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING
AV TERAPEUTISK AKTIVE N²-ARYLSULFONYL-
L-ARGINAMIDER OG FARMASØYTISK FORDRAGELIGE
SALTER DERAU.**

(71)(73) Søker/Patenthaver **MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED,
5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku,
Tokyo, Japan,
SHOSUKE OKAMOTO,
15-18, Asahigaoka 3-chome, Tarumi-ku,
Kobe-shi, Hyogo, Japan.**

(72) Oppfinner SHOSUKE OKAMOTO, Kobe-shi, Hyogo,
RYOJI KIKUMOTO, Machida-shi, Tokyo,
YOSHIKUNI TAMAŌ, Yokohama-ku, Kanagawa,
KAZUO OHKUBO, Machida-shi, Tokyo,
TOHRU TEZUKA, Yokohama-shi, Kanagawa,
SHINJI TONOMURA, Chiyoda-ku, Tokyo,
AKIKO HIJIKATA, Kobe-shi, Hyogo,
Japan.

(74) Fullmektig A/S Oslo Patentkontor, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

5

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk aktive N²-arylsulfonyl-L-argininamider og de farmasøytisk fordragelige salter av disse, som er spesielt verdifulle i betraktning av deres fremragende anti-tromboseegenskaper og lave toksisiteter.

15

20

Tidligere er det gjort mange forsøk på å frembringe nye og forbedrede midler for behandlingen av trombose. N²-(p-toluensulfonyl)-L-arginin-estere er funnet å være én type midler som kan brukes og disse er funnet å være virksomme ved oppløsning av blodpropper. (US-patent nr. 3.622-615). En gruppe forbindelser som er funnet å være særlig anvendelige som meget spesifikke trombose-inhibitorer for kontroll av trombose er N²-dansyl-L-arginin ester eller -amid. (US-patent nr. 3.978.045). Imidlertid er det et stadig behov for en meget spesifikk trombose-inhibitor for kontroll av trombose, som har lavere toksisitet.

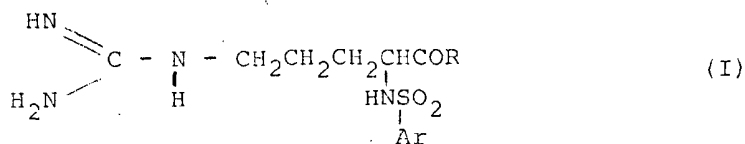
25

Det er nå funnet at N²-arylsulfonyl-L-argininamider har anti-trombosevirkning og også lavere toksisitet ved de samme relative styrker sammenlignet med N²-dansyl-L-arginin-ester eller a-mid.

30

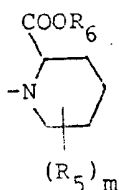
Nærværende oppfinnelse tilveiebringer et N²-arylsulfonyl-L-argininamid med formelen (I):

35



hvor R velges fra gruppen bestående av

(1)

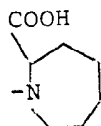


5

hvor R_6 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl, hver R_5 er hydrogen eller C_1 - C_4 -alkyl og m er et heltall fra 0-2, hvorved R_5 kan sitte i 4- eller 6-stilling, eller

10

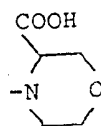
(2)



15

eller

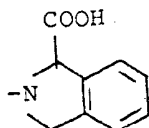
(3)



20

eller

(4)



25

og Ar er en fenylgruppe som er substituert med minst én substituent som utgjøres av amino, C_1 - C_6 -alkylamino, C_1 - C_5 -hydroksyalkyl, C_7 - C_{10} -fenylalkyl eller C_1 - C_5 -hydroksyalkoksy, eller

30

Ar er en fenylgruppe som er substituert med minst én substituent som utgjøres av amino, C_1 - C_6 -alkylamino, C_1 - C_5 -hydroksyalkyl, C_7 - C_{10} -fenylalkyl eller C_1 - C_5 -hydroksyalkoksy, eller

35

Ar er en fenylgruppe som er substituert med minst én substituent som utgjøres av hydroksy, C_1 - C_6 -alkyl eller C_1 - C_6 -alkoksy og med minst én substituent som utgjøres av C_2 - C_6 -alkylkarbinyl eller fenyl, eller

Ar er en dibenzotienyl-, 9,9-diokso-dibenzotienyl-, fenoksa-
 tynyl-, kinolyl-, ftalazinyl-, fenazinyl- eller akridinyl-
 gruppe, som alle er usubstituerte eller substituerte med en
 5 eller flere hydrokso-, C₁-C₄-alkokso- eller C₁-C₄-alkyl
 grupper, eller

Ar er en gruppe C₉-C₁₆-cykloalkylfenyl-, fluorenyl-, tioksan-
 tenyl- eller 2H-kromenyl, som alle kan være usubstituerte
 10 eller substituerte med én eller flere C₁-C₆-alkylgrupper, C₁-
 C₆-alkokso-grupper eller oksogrupper, eller

Ar er en fenylgruppe substituert med minst én substituent som
 utgjøres av en C₁-C₄-halogenalkokso-gruppe eller en C₂-C₇-
 15 alkokso-alkokso-gruppe, og eventuelt er den substituerte
 fenylgruppe ytterligere substituert med minst én substituent
 som utgjøres av metyl, etyl, metokso, etokso, hydrokso eller
 halogen,

20 Videre innbefattet i foreliggende oppfinnelse er fremstil-
 lingen av farnasøvtisk fordragelige salter derav.

Typiske forbindelser som fremstilles ifølge foreliggende
 oppfinnelse omfatter:

- 25 1-[N²-(kinolin-8-sulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin-kar-
 boksylsyre
 1-[N²-(3-metylkinolin-8-sulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin-
 karboksylsyre
 1-[N²-(3-etylkinolin-8-sulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin-
 karboksylsyre
 30 1-[N²-(3-sek-butoksybenzen-1-sulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-
 piperidinkarboksylsyre
 1-[N²-(3,5-dimetyl-4-isopropoksybenzen-1-sulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-
 piperidinkarboksylsyre
 35 1-[N²-(2,4-dimetoksy-3-butoksybenzen-1-sulfonyl)-L-arginyl]-4-
 metyl-2-piperidinkarboksylsyre

158681

4

1-[N²-(3-isopropoksybenzen-1-sulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylyse

5 N²-(2-fenoksatiinylsulfonyl)-L-arginyl-N-tetrahydrofurfuryl-glycin

N²-(2-fluorensulfonyl)-L-arginyl-N-(2-metoksyetyl)glycin

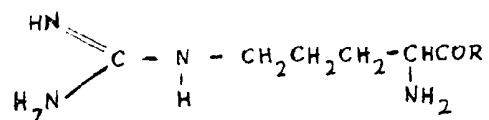
1-[N¹-(4-metoksy-3-cykloheksylbenzen-1-sulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylyse

10

For fremstillingen ifølge nærværende oppfinnelse av forbindelsene

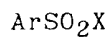
a) et L-argininamid med formelen

15



hvor R er som ovenfor angitt, omsettes med et arylsulfonyl halogenid med formelen

20



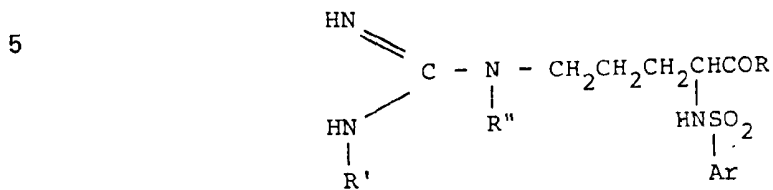
25

hvor Ar er som ovenfor angitt og X er halogen, og om ønsket hydrolyserer det ovenfor erholdte reaksjonsprodukt.

30

35

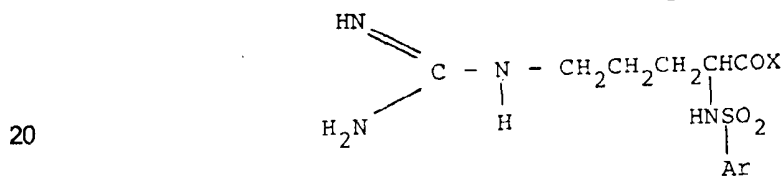
b) N^G -substituenten fjernes fra en N^G -substituert N^2 -arylsulfonyl-L-argininamid med formelen (XX)



10 hvori R og Ar er som definert ovenfor, R' og R'' er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe for guanidinogruppen, og minst én av gruppen R' og R'' er en beskyttelsesgruppe for guanidino-
gruppen, ved hjelp av hydrogenering eller syrehydrolyse, og om ønsket hydrolyseres det slik fremstilte reaksjonsprodukt,
eller

15

c) et N^2 -arylsulfonyl-L-arginylhalogenid med formel (XXII)



hvori Ar er definert som ovenfor og X er et halogen, omsettes med et aminosyrederivat med formel

25

RH

(IV)

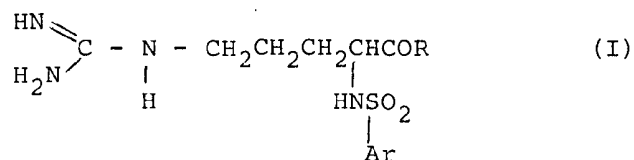
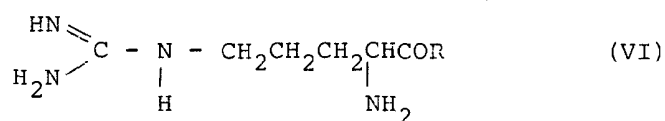
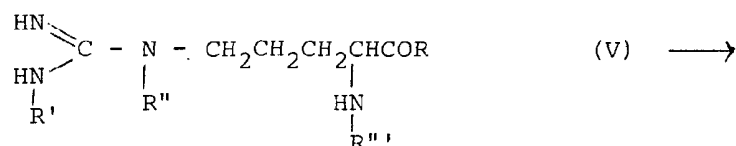
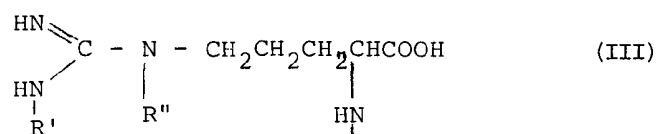
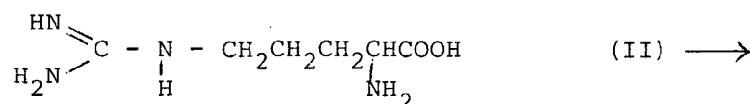
hvori R er som definert ovenfor, og om ønsket hydrolysere det fremstilte reaksjonsprodukt,

30

og om ønsket omdannes en fremstilt forbindelse med formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt.

35

Denne fremgangsmåte kan illustreres som følger:



I de forannevnte formler er R og Ar som foran angitt, X er halogen, R''' er en beskyttende gruppe for γ -aminogruppen, slik som benzyloksykarbonyl eller tert-butoksykarbonyl, R' og R'' velges fra gruppen bestående av hydrogen og beskyttende grupper for guanidingruppen, slik som nitro, tosyl, trityl, oksykarbonyl og lignende, og minst en av R' og R'' er en beskyttelsesgruppe for guanidingruppen.

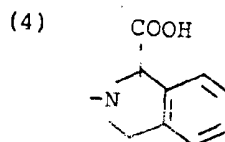
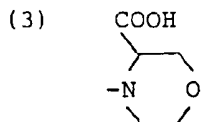
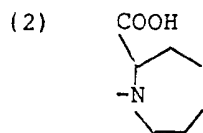
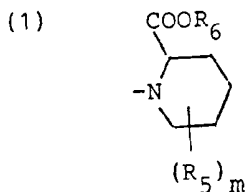
N²-arylsulfonyl-L-argininamidet (I) fremstilles ved kondensasjonen av et L-argininamid (VI) med en i det vesentlige ekvimolar mengde av et arylsulfonylhalogenid (VII), fortrinnsvis et klorid.

Kondensasjonsreaksjonene utføres generelt i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel i nærvær av et overskudd av en base, slik som en organisk base (trietylamin, pyridin) eller en oppløsning av en uorganisk base (natriumhydroksyd, kaliumkarbonat), ved en temperatur på 0°C til koketemperaturen for oppløsningsmidlet i løpet av 10 minutter til 15 timer.

De foretrukne oppløsningsmidler for kondensasjonen omfatter benzen-dietyleter, dietyleter-vann og dioksan-vann.

Etter at reaksjonen er fullstendig ekstraheres det dannede salt med vann, og oppløsningsmidlet fjernes ved slike standardmidler som fordampning under redusert trykk for å gi N²-arylsulfonyl-L-argininamidet (I), som kan renses ved rivning eller omkrystallisasjon fra et egnet oppløsningsmiddel, slik som dietyleter-tetrahydrofuran, dietyleter-metanol og vann-metanol, eller kan kromatograferes på silikagel.

Utgangsmaterialene L-argininamidene (VI) som er nødvendige for kondensasjonsreaksjonen kan fremstilles ved å beskytte guanidin- og α -aminogruppene for L-arginin (II) ved nitrering, acetylering, formylering, ftaloylering, trifluoracetylering, p-metoksybenzyl-oksykarbonylering, benzoylering, benzyloksykarbonylering, tert-butoksykarbonylering eller tritylering og deretter kondensere det dannede N^G-substituerte -N²-substituerte L-arginin (III) med et tilsvarende aminosyrederivat (IV) ved en slik vanlig fremgangsmåte som syrekloridmetoden, azidmetoden, den blandete anhydridmetode, aktiverte estermetoden eller karbondiimidmetoden, og derpå selektivt fjerne de beskyttende grupper fra det dannede N^G-substituerte-N²-substituerte-L-argininamid (V). Aminosyrederivatene (IV) som er utgangsmaterialene for fremstillingen av N^G-substituert-N²-substituert-L-argininamider (V) angis ved de følgende formler:

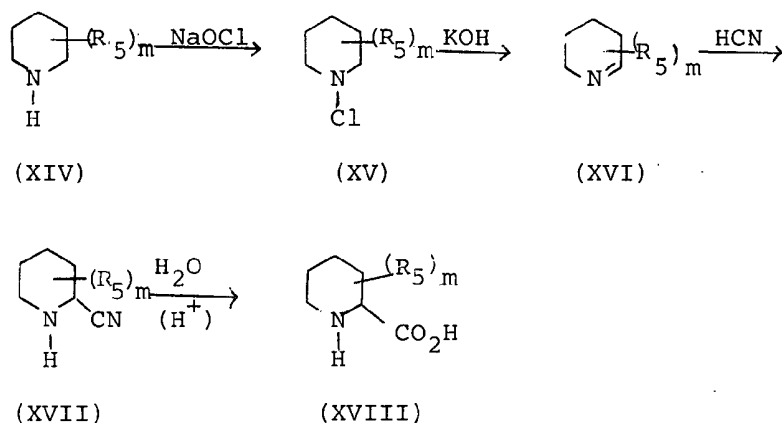


I de foran angitte formler er R_5 , R_6 og m som foran angitt.

Aminosyrederivatene med forannevnte formel (VIII) eller (IX) kan fremstilles ved kondensasjonen av et halogenacetat, 3-halogenpropionat eller 4-halogenbutyrat med et egnet amin med formelen R_1NH_2 eller R_3NH_2 (se J-Org.Chem., 25 728-732 (1960)).

Kondensasjonsreaksjonen utføres vanligvis uten et oppløsningsmiddel eller i et oppløsningsmiddel slik som benzen eller eter, i nærvær av en organisk base, slik som trietylamin eller pyridin, ved en temperatur på $0^\circ C$ til $80^\circ C$ i løpet av 10 minutter til 20 timer. Etter at reaksjonen er fullstendig separeres det dannede aminosyrederivat ved hjelp av slike vanlige midler som ekstraksjon med et egnet oppløsningsmiddel eller fordampning av reaksjonsoppløsningsmidlet og renses deretter ved destillasjon under redusert trykk.

Blant aminosyrederivatene foretrekkes aminosyre-tert-butylesterderivatene, da de lett omdannes til andre esterderivater ved syrespaltning i nærvær av en tilsvarende alkohol under anvendelse av en uorganisk syre (HCl , H_2SO_4 , etc.) eller en organisk syre (toluensulfonsyre, trifluorediksyre, etc.). I overensstemmelse med fremgangsmåten som anvendes ved fremstilling av 2-piperidin-karboksylysyrederivater (X) er det følgende skjema illustrativt:



I den første reaksjon i forannevnte skjema bringes et egnet substituert piperidin (XIV) i kontakt med en vandig natriumhypoklorittoppløsning ved en temperatur på -5°C til 0°C . Det resulterende produkt (XV) isoleres ved ekstraksjon med et oppløsningsmiddel, f.eks. dietyleter, og behandles deretter med kaliumhydroksyd i et laverealkanol-oppløsningsmiddel og gir 1,2-dehydropiperidinet (XVI). Virkningen av cyanogeneringsmidler, f.eks. hydrogencyanid eller natriumcyanid omfatter 1,2-dehydropiperidinene (XVI) til de tilsvarende 2-cyano-analoger (XVII). Hydrolyse av 2-cyanopiperidinene (XVII) for å gi 2-piperidinkarbonsyrlsyrene (XVIII) utføres ved behandling med 2-cyanopiperidinene (XVII) med en uorganisk syre, slik som saltsyre eller svovelsyre.

Arylsulfonylhalogenidene (VII) som er utgangsmaterialene ved fremstillingen av N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidene (I) kan fremstilles ved halogenering av de nødvendige arylsulfonsyrer eller deres salter, f.eks. natriumsalter, ifølge vanlige metoder velkjente for fagmannen.

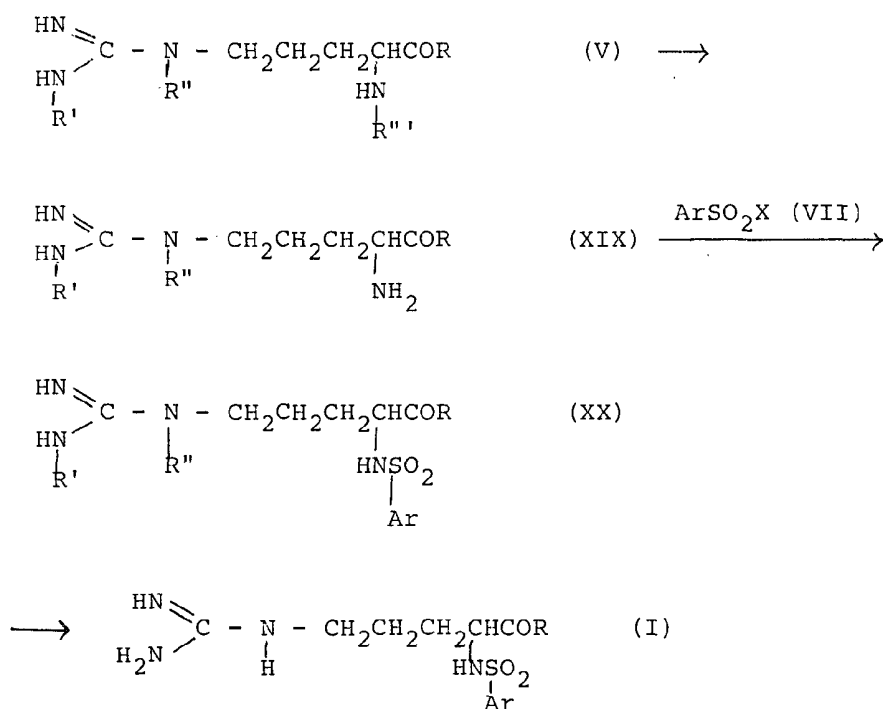
I praksis utføres halogenering uten et oppløsningsmiddel eller i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. halogenerede hydrokarboner eller DMF i nærvær av et halogeneringsmiddel, f.eks. fosforoksyklorid, tionylklorid, fosfortriklorid, fosfortribromid

eller fosforpentaklorid, ved en temperatur på -10°C til 200°C i løpet av 5 minutter til 5 timer. Etter at reaksjonen er fullstendig helles reaksjonsproduktet i isvann og ekstraheres derpå med et oppløsningsmiddel slik som eter, benzen, etylacetat, kloroform eller lignende.

Arylsulfonylhalogenidet kan renses ved omkrystallisasjon fra et egnet oppløsningsmiddel, slik som heksan, benzen eller lignende.

(b) Fjerning av N^{G} -substituenten fra et N^{G} -substituert- N^2 -arylsulfonyl-L-argininamid

Denne fremgangsmåte kan illustreres som følger:



I de foran angitte formler er R, Ar, X, R', R'' og R''' som definert foran.

N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidet (I) fremstilles ved å fjerne N^{G} -substituenten fra et N^{G} -substituert- N^2 -arylsulfonyl-L-argininamid (XX) ved hjelp av syrespaltning eller hydrogenolyse.

Syrespaltningen utføres vanligvis ved å bringe N^G -substituert $-N^2$ -arylsulfonyl-L-argininamid (XX) i kontakt med et overskudd av en syre slik som hydrogenfluorid, hydrogenklorid, hydrogenbromid eller trifluoreddiksyre, uten et oppløsningsmiddel eller i et oppløsningsmiddel, slik som en eter (tetrahydrofuran, dioksan), en alkohol (metanol, etanol) eller eddiksyre ved en temperatur på -10°C til 100°C , fortrinnsvis 10°C til 60°C og fortrinnsvis ved romtemperatur i løpet av 30 minutter til 24 timer. Produktene isoleres ved fordampning av oppløsningsmidlet og overskuddssyren eller ved rivning med et egnet oppløsningsmiddel fulgt av filtrering og tørking.

På grunn av anvendelsen av overskuddssyren er produktene vanligvis syreaddisjonssaltene av N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidene (I), som lett kan omdannes til et fritt amid ved nøytralisering.

Fjerningen av nitrogruppen og oksykarbonylgruppen, f.eks. benzyl-oksokarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, utføres lett ved hydrogenolyse.

På samme tid omdannes benzylesterandelen, som kan inkluderes i R gruppen, til karboksylgruppen ved hydrogenolyse.

Hydrogenolysen utføres i et reaksjons-inert oppløsningsmiddel, f.eks. metanol, etanol, tetrahydrofuran eller dioksan, i nærvær av en hydrogen-aktiverende katalysator, f.eks. Raney-nikkel, palladium eller platina, i en hydrogenatmosfære ved en temperatur på 0° til oppløsningsmidlets kokepunkt, og fortrinnsvis 10°C til 80°C i løpet av 2 timer til 120 timer.

Hydrogentrykket er ikke kritisk og atmosfærestrykk er tilstrekkelig.

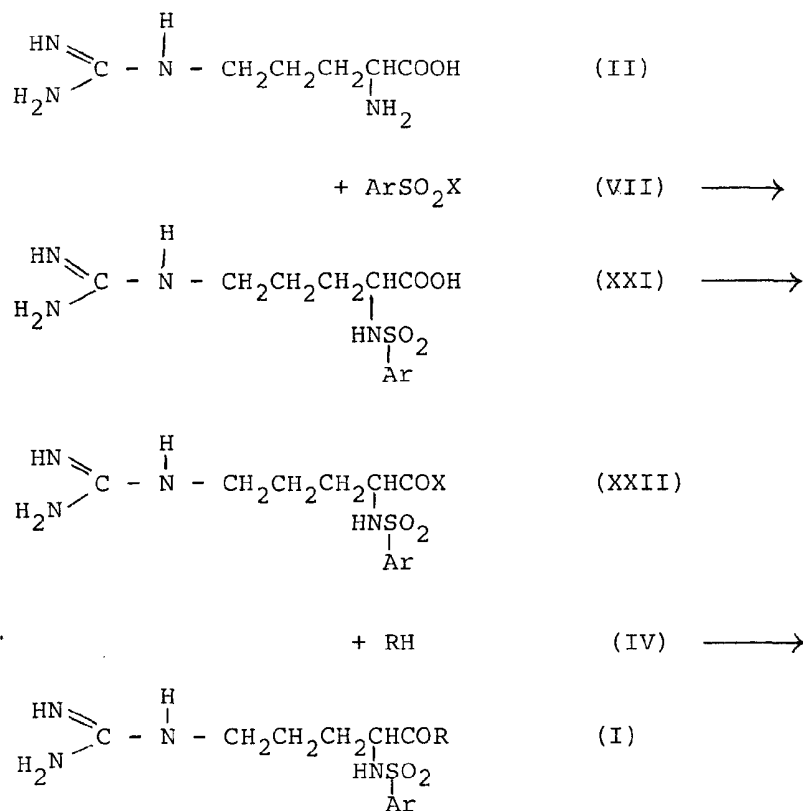
N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidene (I) isoleres ved filtrering av katalysatoren fulgt av inndampning av oppløsningsmidlet.

N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidene kan renses på samme måte som beskrevet foran.

N^G -substituert- N^2 -arylsulfonyl-L-argininamidene (XX), utgangsmaterialene, kan fremstilles ved å kondensere et N^G -substituert- N^2 -substituert-L-arginin (III) (vanligvis er N^G -substituenten nitro eller acyl, og N^2 -substituenten er en beskyttende gruppe for aminogruppen, slik som benzyloksykarbonyl, tert-butoksykarbonyl, eller lignende) og et tilsvarende aminosyrederivat (IV), selektivt fjerne bare N^2 -substituenten i et N^G -substituert- N^2 -substituert L-argininamid (V) ved hjelp av katalytisk hydrogenolyse eller syrespaltning, og deretter kondensere det slik erholdte N^G -substituerte-L-argininamid (XIX) med et arylsulfonylhalogenid (VII), fortrinnsvis et klorid i nærvær av en base i et oppløsningsmiddel, Disse reaksjonsbetingelser er som beskrevet foran ved kondensasjonen av et L-argininamid med et arylsulfonylhalogenid, og fjerningen av N^G -substituenten fra et N^G -substituert- N^2 -arylsulfonyl-L-argininamid.

(c) Kondensasjon av et N^2 -arylsulfonyl-L-arginylhalogenid med et aminosyrederivat.

Denne fremgangsmåte kan illustreres som følger:



I de forannevnte formler er R, Ar og X som definert foran.

N²-afylsulfonyl-L-argininamidet (I) fremstilles ved kondensasjonen av et N²-arylsulfonyl-L-arginylhalogenid (XXII), fortrinnsvis et klorid med minst en ekvimolar mengde av et aminosyrederivat (IV).

Kondensasjonsreaksjonene utføres uten et tilsatt oppløsningsmiddel i nærvær av en base. Imidlertid vil tilfredsstillende resultater erholdes ved anvendelsen av et oppløsningsmiddel, slik som basiske oppløsningsmidler (dimetylformamid, dimetylacetamid, etc.) eller halogenererte oppløsningsmidler (kloroform, diklormetan, etc.).

Mengden oppløsningsmiddel som skal anvendes er ikke kritisk og kan variere fra ca. 5 til 100 ganger vekten av N²-arylsulfonyl-L-arginylhalogenid (XXII).

Foretrukne kondensasjonsreaksjonstemperaturer er innen området -10°C til 80°C og fortrinnsvis fra 20°C til 50°C. Reaksjonstiden er ikke kritisk, men varierer med det anvendte aminosyrederivat (IV). Vanligvis er en periode på fra 5 minutter til 10 timer tilfredsstillende.

Det erholdte N²-arylsulfonyl-L-argininamid kan isoleres og renses på samme måte som beskrevet foran.

N²-arylsulfonyl-L-arginylhalogenidet (XXII) utgangsmaterialene nødvendige for kondensasjonsreaksjonen kan fremstilles ved å omsette et N²-arylsulfonyl-L-arginin (XXI) med minst en ekvimolar mengde av et halogeneringsmiddel slik som tionylklorid, fosforoksyklorid, fosfortriklorid, fosforpentaklorid eller fosfortribromid. Halogeneringen kan utføres med eller uten et tilsatt oppløsningsmiddel.

De foretrukne oppløsningsmidler er klorerte hydrokarboner, slik som kloroform og diklormetan, og etere slik som tetrahydrofuran og dioksan.

Mengden av det oppløsningsmiddel som skal anvendes er ikke kritisk og kan variere fra ca. 5 til 100 ganger vekten av N²-arylsulfonyl-L-argininet (XXI).

5 Foretrukken reaksjonstemperatur er innen området -10°C til romtemperatur. Reaksjonstiden er ikke kritisk, men varierer med halogeneringsmidlet og reaksjonstemperatur. Vanligvis er en periode på 15 minutter til 5 timer tilfredsstillende.

10 N²-arylsulfonyl-L-argininene (XXI) som er utgangsmaterialene for fremstillingen av N²-arylsulfonyl-L-arginylhalogenidene (XXII) kan fremstilles ved kondensasjonen av L-arginin (II) med en i det vesentlige ekvimolar mengde arylsulfonylhalogenider (VII) ifølge en metode like den beskrevet ved kondensasjonen av et L-argininamid med et arylsulfonylhalogenid.

15 N²-arylsulfonyl-L-argininamidet (I) som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse danner syreaddisjonssalter med en rekke uorganiske og organiske syrer. Noen av N²-arylsulfonyl-L-argininamidene som inneholder en fri karboksylgruppe, danner salter med en rekke uorganiske og organiske baser.

25 Reaksjonsproduktene som er beskrevet foran kan isoleres i den frie form eller i form av salter. Dessuten kan produktet beholdes som farmasøytisk fordragelige syreaddisjonssalter ved å omsette en av de frie baser med en syre, slik som saltsyre,

30

35

bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, sitronsyre, maleinsyre, ravsyre, melkesyre, vinsyre, glukonsyre, benzosyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre eller lignende.

5 På samme måte kan produktet oppnåes som farmasøytisk fordragelige salter ved å omsette en av de frie karboksylsyrer med en base, slik som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, ammoniumhydroksyd, trietylamin, prokain, dibenzylamin, l-efanamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, N-etylpiiperidin eller lignende.

10 På lignende måte, behandling av saltene med en base eller syre resulterer i en regenerering av det frie amid.

Som angitt foran karakteriseres N²-arylsulfonyl-L-argininamidene og saltene av disse som fremstilles ifølge nærværende oppfin-
15 nelse ved deres meget spesielle inhiberende aktivitet hos pattedyr overfor trombose såvel som deres vesentlige mangel på giftighet, og derfor er disse forbindelser anvendelige ved fastslåingen av trombose i blod som diagnostiske midler, og/eller for den medisinske kontroll eller forhindring av trombose.

20 Forbindelsene som fremstilles ifølge nærværende oppfinnelse er også anvendelige som en inhibitor av blodplate-aggregasjon.

25 Anti-trombose-virkningen for N²-arylsulfonyl-L-argininamidet som fremstilles ifølge nærværende oppfinnelse, ble sammenlignet med den for et kjent anti-trombose-middel, N²-(p-tolylsulfonyl)-L-argininmetylester, ved å bestemme fibrinogen-koaguleringstiden. Målingen av fibrinogen-koaguleringstiden ble utført som følger:

30 En 0,8 ml alikvot av en fibrinogenoppløsning som var blitt fremstilt ved å oppløse 150 mg okse-fibrinogen (Cohn fraksjon I) fremstilt av Armour Inc. i 40 ml av en boratbuffer-koksaltoppløsning (pH 7,4) ble blandet med 0,1 ml av en boratbuffer-koksaltoppløsning, pH 7,4 (kontroll) eller en prøveoppløsning i
35 den samme buffer, og 0,1 ml av en trombinoppløsning (5 enheter/ml) fremstilt av Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. ble tilsatt til oppløsningene i et isbad.

Umiddelbart etter blanding ble reaksjonsblandingen overført fra isbadet til et bad holdt ved 25°C. Koaguleringstider ble tatt som perioden mellom overføringstiden til badet på 25°C og tiden for den første tilsynekomst av fibrintråder. I de tilfel-

5 ller hvor ingen drogeprøver ble tilsatt var koaguleringstiden 50-55 sekunder. Eksperimentelle resultater er summert opp i tabell 1. Uttrykket "konsentrasjon nødvendig for å forlenge koaguleringstiden med en faktor på to" er konsentrasjonen av en

10 aktiv bestanddel som er nødvendig for å forlenge den normale koaguleringstid 50-55 sek. til 100-110 sek.

Konsentrasjonene som er nødvendig for å forlenge koagulerings-

15 tiden med en faktor på to for det kjente anti-trombosemiddel, N²-(p-tolylsulfonyl)-L-argininmetylester, var 1,100 μ m. Inhibitorer er vist i tabell 1 ved å angi R og Ar i formelen (I) og tilsetningsandelen.

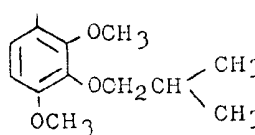
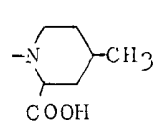
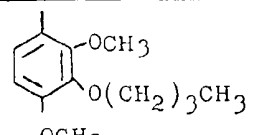
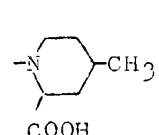
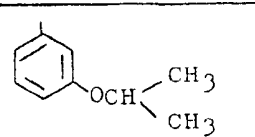
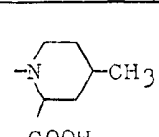
Når en oppløsning som inneholder et N²-arylsulfonyl-L-arginin-

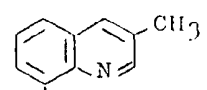
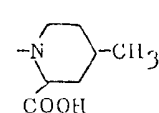
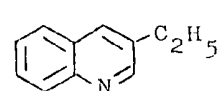
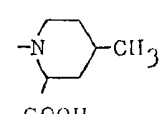
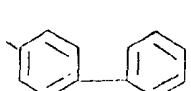
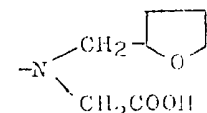
20 amid ifølge nærværende oppfinnelse ble administrert intravenøst til dyrelegemer ble den høye antitrombose-aktivitet i det sirkulerende blod opprettholdt i fra 1 til 3 timer. Halveringstiden for ødeleggelse av anti-tromboseforbindelsene ifølge nærværende oppfinnelse i sirkulerende blod ble vist som å være tilnærmet

25 60 minutter. De fysiologiske betingelser for vertsdyrene (rotter, kanin, hund og sjimpanse) ble godt opprettholdt. Den eksperimentelle fibrinogenreduksjon i dyr forårsaket ved tilførsel av trombin ble tilfredsstillende kontrollert ved samtidig tilførsel av forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse.

30 De akutte toksisitetverdier (LD₅₀) bestemt ved intravenøs administrering av substanser med formel (I) i mus (han, 20 g) ligger i området fra ca. 150 til 600 mg pr. kg legemsvekt.

35 Representative LD₅₀ verdier for forbindelsene som fremstilles ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i den følgende tabell.

Forbindelse		LD ₅₀ (mg/kg)
Ar	R	
$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_3\text{CHCOR} \\ \\ \text{HNSO}_2\text{Ar} \end{array}$		
		173
		170
		250 - 300

Forbindelse		LD ₅₀ (mg/kg)
Ar	R	
$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_3\text{CHCOR} \\ \\ \text{HNSO}_2\text{Ar} \end{array}$		
		270
		300
		260

På den annen side er LD₅₀ verdiene for N²-dansyl-N-butyl-L-argininamid og N²-dansyl-N-metyl-N-butyl-L-argininamid mindre enn 10 mg pr. kg, henh.

- 5 Forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen kan injiseres parenteralt, dvs. intramuskulært eller subkutant. For parenteral administrasjon kan forbindelsene anvendes i form av sterile oppløsninger som inneholder andre oppløste produkter, f.eks. tilstrekkelig koksaltoppløsning eller glukose til å gjøre oppløsningen isotonisk. Forbindelsene
- 10 kan administreres oralt i form av tabletter, kapsler, eller granuler som inneholder egnete eksipienter, slik som stivelse, laktose, hvitt sukker og lignende. Forbindelsene kan administreres sublinguelt i form av pastiller eller sugetabletter i hvilke
- 15 hver aktiv bestanddel er blandet med sukker eller mais-siruper, smakstilsetningsmidler og fargestoffer, og dehydrogeneres derpå tilstrekkelig til å gjøre blandingen egnet for pressing til fast form. Forbindelsene kan administreres oralt i form av oppløsninger som kan inneholde farge- og smakstilsetningsmidler. Leger
- 20 vil bestemme doseenheten for de terapeutiske midler som vil være best egnet for mennesker, og doseenheter varierer med administrasjonsmåten og den spesielt valgte forbindelse. Dessuten vil doseenheten variere med pasienten som skal under behandling.
- 25 Når blandingen administreres oralt, vil en større mengde av det aktive middel være nødvendig for å gi den samme virkning som den forårsaket av en mindre mengde administrert parenteralt.
- 30 Den terapeutiske doseenheter er vanligvis 10-50 mg/kg aktiv bestanddel parenteralt, 10-500 mg/kg oralt pr. dag. Oppfinnelsen er beskrevet generelt, men en mere fullstendig forståelse av denne kan oppnåes ved henvisning til visse spesifikke eksempler.
- 35

EKSEMPEL 1

(A) N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginin:

Til en godt rørt oppløsning av 83,6 g L-arginin i 800 ml 10%'s kaliumkarbonatoppløsning ble tilsatt 112,7 g 2-dibenzotiofensulfonylchlorid i 800 ml benzen. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 60°C i 5 timer, i løpet av hvilken tid produktet felte ut. Etter 1 time ved romtemperatur ble fellingen filtrert og vasket sukssessivt med benzen og vann og gir 127 g (76 %) N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginin.

(B) N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-argininklorid:

En suspensjon av 4,21 g N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginin i 30 ml tonylchlorid ble rørt i 2 timer ved romtemperatur. Tilsetning av kald, tørr dietyleter resulterte i en felling som ble samlet opp ved filtrering og vasket flere ganger med tørr dietyleter og gir N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginylchlorid.

(C) N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycintert-butylester:

Til en rørt oppløsning av 2,67 g N-butylglycintert-butylester i 20 ml kloroform ble omhyggelig tilsatt N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginylchlorid som er oppnådd som foran beskrevet. Reaksjonsblandingen fikk henstå ved romtemperatur i 1 time.

Ved slutten av denne periode ble reaksjonsblandingen vasket to ganger med 20 ml mettet natriumkloridoppløsning og inndampet til tørrhet.

Resten ble revet med en liten mengde dietyleter og gi et amorft fast stoff. Dette ble samlet opp ved filtrering og gjenutfelt fra etanol-etyleter og gir 3,1 g (49%) N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycintert-butylester.

I.R. (KBr): 3350, 1740, 1625 cm^{-1}

Analyse - Beregnet for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5\text{S}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$ (%):

C, 53,31; H, 6,39; N, 11,10

Funnet (%): C, 53,21; H, 6,46; N, 10,89.

(D) N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin:

Til en oppløsning av 2,00 g N^2 -(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycintert-butylester i 20 ml kloroform ble

tilsatt 50 ml 15%ig HCl-etylacetat. Reaksjonsblandingen ble rørt i 5 timer ved romtemperatur. Ved slutten av denne periode ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Resten ble vasket flere ganger med tørr dietylster og kromatografert på 80 ml "Daiaion SK 102" ioneutbytterharpiks (200-300 mesh, H⁺ form, fremstilt av Mitsubishi Chemical Industries Limited) pakket i vann, vasket med vann og eluert med 3%ig ammoniumhydroksydoppløsning.

Fraksjonen eluert fra 3%ig ammoniumhydroksydoppløsning ble inndampet til tørrhet og gir 0,9 g (53 %) N²-(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-butyl-glycin som et amorft fast stoff, I.R. (KBr): 3350, 1640, 1270 cm⁻¹

Analyse - Beregnet for C₂₄H₃₁N₅O₅S₂ (%):

C, 54,01; H 5,86; N, 13,12

Funnet (%) C, 53,78; H, 5,97; N, 12,96.

EKSEMPEL 2

(A) N²-(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-metoksyetyl)glycinetyler

Til en rørt oppløsning av 2,42 g N-(2-metoksyetyl)glycinetyler og 4,0 ml trietylamin i 50 ml kloroform, som ble kjølt i et is-saltbad, ble tilsatt i porsjoner 7,0 g N²-(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginylklorid oppnådd foran. Reaksjonsblandingen ble rørt over natten ved romtemperatur. Ved slutten av denne periode ble 50 ml kloroform tilsatt, og kloroformoppløsningen ble vasket to ganger med 25 ml mettet natriumkloridoppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet i vakuum. Den oljeaktige rest ble vasket med etyleter og gir 5,5 g pulveraktig N²-(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-metoksyetyl)glycineterester.

Analyse - Beregnet for C₂₅H₂₃O₆N₅S₂ $\frac{1}{2}$ H₂SO₃ (%):

C, 50,49; H, 4,07; N, 11,78

Funnet (%) C, 50,22; H, 4,18; N, 11,51

(B) N²-(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-metoksyetyl)glycin:

En oppløsning av 5,5 g N²-(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-metoksyetyl)glycin-etyler i 15 ml metanol og 15 ml 2N-

NaOH oppløsning ble oppvarmet til 40°C og holdt ved denne temperatur i 10 timer. Ved slutten av denne periode ble reaksjonsblandingen konsentrert og kromatografert på 200 ml "Daiaion SK 102" ioneutbytterharpiks (200-300 mesh, H⁺ form, fremstilt av Mitsubishi Chemical Industries Limited) pakket i vann, vasket med etanol-vann (1 : 4) og eluert med etanol-vann-NH₄OH (10 : 9 : 1).

Hovedfraksjonen ble inndampet til tørrhet og vasket med etyl-eter og gir 3,05 g (62 %) N²-(2-dibenzotienylsulfonyl)-L-arginyl-N-(2-metoksyetyl)glycin som et amorft fast stoff, I.R. (KBr): 3400, 1630, 1280 cm⁻¹.

Analyse - Beregnet for C₂₃H₂₉O₆N₃S₂ (%):

C, 51,57; H, 5,46; N, 13,08

Funnet (%): C, 51,35; H, 5,63; N, 12,86

EKSEMPEL 3

(A) N^G-nitro-N²-(tert-butoksykarbonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylester

Til en rørt oppløsning av 28,4 g N^G-nitro-N²-(tert-butoksykarbonyl)-L-arginin i 450 ml tørt tetrahydrofuran ble i rekkefølge tilsatt 12,4 ml trietylamin og 12,4 ml isobutylkloroformat idet temperaturen ble holdt ved -3°C. Etter 15 minutter ble det til dette tilsatt 35,0 g N-butylglycinbenzylester-p-toluen-sulfonat, 12,4 ml trietylamin og tørt tetrahydrofuran, og derpå ble blandingen rørt om i 15 minutter ved -5°C. Ved slutten av denne periode ble reaksjonsblandingen opp-armet til romtemperatur. Oppløsningsmidlet ble inndampet og resten tatt opp i 400 ml etylacetat og vasket suksessivt med 200 ml vann, 100 ml 5%'ig natriumbikarbonatoppløsning, 100 ml 10%'ig sitronsyreoppløsning og 200 ml vann. Etylacetatoppløsningen ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter inndampning av oppløsningsmidlet ble resten oppløst i 20 ml kloroform, og oppløsningen ført til en kolonné (80 cm x 6 cm) av 500 g silikagel pakket i kloroform,

Produktet ble eluert først med kloroform og deretter med 3%'ig metanol-kloroform. Fraskjonen eluert fra 3%'ig metano-kloroform ble inndampet til tørrhet og gir 26,0 g (56 %) N^G-nitro-N²-(tert-butoksykarbonyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylester i

158681

22

form av en sirup. I.R. (KBr): 3300, 1740, 1690 cm^{-1}

(B) N^{G} -nitro-L-arginyl-N-butylglycinbenzylesterhydroklorid:
Til en rørt oppløsning av 26,0 g N^{G} -nitro- N^2 -(tert-butoksykarbonyl)-L-arginyl-N-butylglycinbenzylester i 50 ml etylacetat ble tilsatt 80 ml 10%'ig tørt HCl-etylacetat ved 0°C . Etter 3 timer ble det til denne oppløsning tilsatt 200 ml tørr etyleter for å felle ut et viskøst oljeaktig produkt.

Dette ble filtrert og vasket med tørr etyleter og gir 20,8 g N^{G} -nitro-L-arginyl-N-butylglycinbenzylesterhydroklorid som et amorft fast stoff.

(C) N^{G} -nitro- N^2 -(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinbenzylester:

Til en rørt oppløsning av 2,33 g N^{G} -nitro-L-arginyl-N-butylglycinbenzylesterhydroklorid i 10 ml vann og 40 ml dioksan ble i rekkefølge tilsatt 1,26 g natriumbikarbonat og 2,2 g 3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonylchlorid ved 5°C , og røring ble fortsatt i 3 timer ved romtemperatur. Ved slutten av denne periode ble oppløsningsmidlet inndampet og resten oppløst i 100 ml etylacetat, og vasket suksessivt med 10 ml 1N saltsyreoppløsning, 20 ml vann, 20 ml 5%'ig natriumbikarbonat og 10 ml vann.

Etylacetatoppløsningen ble tørket over vannfritt natriumsulfat. Etter inndampning av oppløsningsmidlet ble resten kromatografert på 50 g silikagel pakket i kloroform, vasket med kloroform og eluert med 3%'ig metanol-kloroform. Fraksjonen eluert fra 3%'ig metanol-kloroform ble inndampet og gir 2,6 g (77 %) N^{G} -nitro- N^2 -(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycinbenzylester i form av et amorft fast stoff.

I.R. (KBr): 3300, 2920, 1740, 1640, 1250 cm^{-1}

Analyse - Beregnet for $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{N}_6\text{S}$ (%) :

C, 56,95; H, 6,87; N, 12,46

Funnet (%) C, 56,49; H, 6,63; N, 12,38.

(D) N^2 -(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl-N-butylglycin

Til en oppløsning av 3,00 g N^G-nitro-N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonfyl)-L-arginyl-N-butylglycin-benzylester i 50 ml etanol, 10 ml eddiksyre og 10 ml vann ble tilsatt 0,5 g Pd-C og derpå ble blandingen rystet i en hydrogenatmosfære i 50 timer ved romtemperatur. Ved slutten av denne periode ble etanoloppløsningen filtrert for å fjerne katalysatoren og inndampet til tørrhet. Resten ble vasket flere ganger med tørr etyleter og kromatografert på 80 ml "Daiiaon SK 102" ioneutbyterharpiks (200-300 mesh, H⁺ form, fremstilt av Mitsubishi Chemical Industries Limited) pakket i vann, vasket med vann, og eluert med 3%'ig ammoniumhydroksydoppløsning. Fraksjonen eluert fra 3%'ig ammoniumhydroksydoppløsning ble inndampet til tørrhet for å gi 1,5 g (72 %) N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonfyl)-L-arginyl-N-butylglycin som et amorft gast stoff.

I.R. (KBr): 3350, 292/, 1630, 1250 cm⁻¹

Analyse - Beregnet for C₂₅H₄₁N₆O₅S₁ (%) :

C, 55,63; H, 7,66; N, 12,98

Funnet (%): C, 55,32; H, 7,39; N, 12,84

EKSEMPEL 4

(A) Etyl 1-[N^G-nitro-N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonfyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylat

Til en godt rørt oppløsning av 2,05 g etyl 1-(N^G-nitro-L-arginyl)-4-metyl-2-piperidinkarboksylathydroklorid og 1,26 g NaHCO₃ i 10 ml vann og 40 ml dioksan ble tilsatt porsjonsvis 2,2 g 3-cykloheksyl-4-metoksybensensulfonylchlorid, idet temperaturen ble holdt ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble rørt over natten ved romtemperatur. Ved slutten av denne periode ble reaksjonsblandingen inndampet til tørrhet. Resten ble tatt opp i 50 ml etylacetat og etylacetatoppløsningen ble vasket i rekkefølge med 10%'ig sitronsyre, mettet NaCl, mettet NaHCO₃ og mettede NaCl oppløsninger. Etylacetatoppløsningen ble inndampet og resten ble kromatografert på silikagel pakket i kloroform og eluert fra kloroform som inneholder 3% metanol. Hovedfraksjonen ble inndampet til tørrhet for å gi 2,6 g etyl 1-[N^G-nitro-N²-(3-cykloheksyl-4-metoksybensensulfonfyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylat.

I.R. (KBr): 3400, 1735, 1635, 1250 (cm⁻¹).

(B) Etyl 1-[N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylataacetat

Til en oppløsning av 2,6 g etyl 1-[N^G-nitro-N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylat i 400 ml etanol, 10 ml vann og 20 ml eddiksyre ble tilsatt 0,5 g Pd-C og deretter ble blandingen rystet i en hydrogenatmosfære i 15 timer ved romtemperatur. Oppløsningen ble filtrert for å fjerne katalysatoren og inndampet for å gi et oljeaktig produkt.

Gjenutfelling med etanol-dietyleter ga 2,4 g etyl 1-[N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylataacetat.

(C) 1-[N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylsyre

En oppløsning av 2,4 g etyl 1-[N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylataacetat i 10 ml etanol og 10 ml N-NaOH oppløsning ble rørt over natten ved romtemperatur. Derpå ble reaksjonsblandingen konsentrert og oppløst i 10 ml vann. Oppløsningen ble nøytralisert med 2N NCL oppløsning og gir et hvitt gummiaktig bunnfall som ble oppløst i 150 ml kloroform. Kloroformoppløsningen ble vasket med mettett NaCl oppløsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet i vakuum og gir 1,52 g 1-[N²-(3-cykloheksyl-4-metoksyfenylsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboksylsyre som et amorft fast stoff.

I.I. (KBr): 3350, 2920, 1620, 1250 cm⁻¹

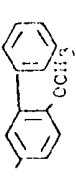
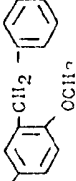
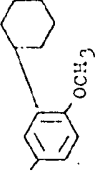
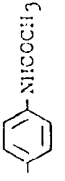
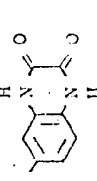
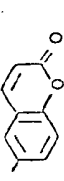
Analyse - Beregnet for C₂₆H₄₁O₆N₅S (%) :

C, 56,60; H, 7,49; N, 12,70

Funnet (%): C, 56,51; H, 7,53; N, 12,68

Forskjellige andre N²-arylsulfonyl-L-argininamider eller syreaddisjonssalter derav ble syntetisert i overensstemmelse med fremgangsmåtene i de foran angitte eksempler, og forsøksresultatene er oppsummert i tabell 1.

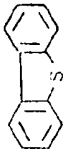
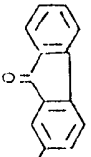
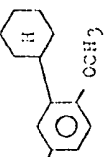
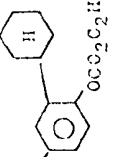
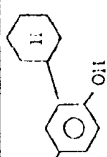
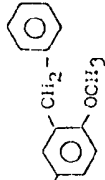
Tabel 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagulerings- tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	R					C	H	N	
1		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	20	3		53.82	6.21	13.08	3,350, 1,630
2		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	38	3		57.02	6.81	12.79	3,400, 1,630
3		"	-	5	3		55.63	7.66	12.98	3,350, 2,920
4		"	-		3		49.57	6.66	17.34	3,400, 1,640
5		"	-		3		46.95	5.71	19.17	3,400, 1,680
6		"	-		2		50.89	5.96	14.13	3,400, 1,740
							50.79	5.98	13.86	1,630

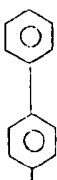
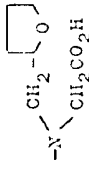

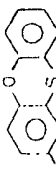
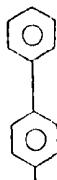
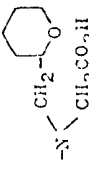
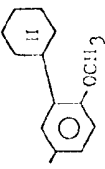
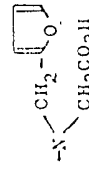

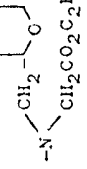
T a b e l l e 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		Ytterl. GRUPPE	Konsentrasjon nødvendig for å forlønge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementeranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	R					C	H	N	
7		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	19	3		52.70 52.66	6.22 6.19	17.56 17.62	3,400, 1,620 1,380
8		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-		2		54.32 54.06	5.70 5.96	15.84 15.73	3,400, 1,635 1,510
9		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-		2		52.44 52.43	5.69 5.86	12.74 12.58	3,400, 1,630 1,290
10		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_3$		2		50.49 50.22	4.07 4.18	11.78 11.51	3,350, 1,735 1,620
11	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	0.45	2		51.57 51.35	5.46 5.63	13.08 12.86	3,400, 1,630 1,280
12		"	-		2		48.66 48.85	5.15 5.03	12.34 12.05	3,400, 1,625 1,270

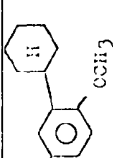
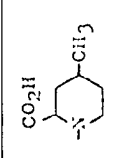
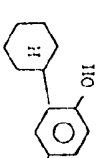
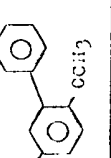
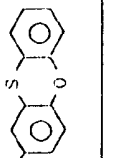
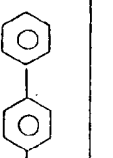
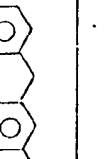
T a b e l l 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagulerings- tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	R	Øvre: Beregnet	Nedre: Funnet					C	H	N	
13		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-			1		54.01	5.86	13.12	3,350, 1,640	
14		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-			2		54.22	5.50	13.18	3,400, 1,700	
15		$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.7		3		55.00	7.28	12.34	3,400, 2,920	
16		"	-	2.5		3		53.74	6.93	11.19	3,400, 1,760	
17		"	-			2		53.81	7.04	10.96	1,630, 1,220	
18		"	-	1.5		3		54.23	7.10	12.65	3,350, 1,625	
								54.25	7.08	12.86	1,380, 1,150	
								56.33	6.48	12.17	3,350, 1,640	
								56.39	6.52	12.07	1,260	

T a b e l l 1

For-søk nr.	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagulerings- tid med en faktor på to (μm)	Fremstillingspro- sedy (Eks.nr.)	Fysikaliske egen- skaper	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Øvre: Beregnet	Nedre: Funnet	C	H				N			
19			-	-	1.5	3		56.48 56.47	6.26 6.08	13.14 13.28	3,350, 1,630 1,385, 1,160
20		"	-	-		3		57.44 57.63	6.12 5.99	12.88 12.76	3,400, 1,630 1,150
21		"	-	-		1		51.78 52.13	5.41 5.49	12.12 12.08	3,350, 1,640 1,250
22			-	-		3		57.23 56.95	6.47 6.45	12.84 12.76	3,400, 1,630 1,160
23			-	-		1		55.40 55.27	6.62 6.81	12.43 12.25	3,400, 1,630 1,260
24			-	-		2		48.34 48.56	5.41 5.46	10.44 10.33	3,400, 1,740 1,630

T a b e l l 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C-N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forleng koagulerings- tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	R	C	H					N			
25			-	0.1	4			56.60	7.49	12.70	3,350, 2,920	
26		"	-	2.5	4			55.84	7.31	13.03	3,350, 1,620	
27		"	-		4			57.23	6.47	12.84	3,350, 1,620	
28		"	-	0.1	2			53.46	5.56	12.47	3,400, 1,625	
29		"	-	0.6	4			53.55	5.63	12.51	1,460, 1,165	
30		"	-	0.1	4			58.23	6.45	13.58	3,275, 1,620	
								58.08	6.51	13.62	1,285, 1,160	
								59.18	6.30	13.27	3,350, 1,610	
								59.08	6.52	13.36	1,140	

T a b e l l 1

For- søk nr.	$\text{HN} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{Ar} \\ \text{R} \end{array}$		Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagulerings- tid med en faktor på to (μm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementaranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	R				Ytterl. gruppe	C	H	
31			-	4		51.77 52.05	5.10 5.08	12.13 12.98	3,400, 1,630 1,160
32			-	4		53.65 53.88	5.22 5.36	12.51 12.40	3,400, 1,710 1,630
33			-	4	0.5	53.86 54.08	6.16 6.07	17.13 17.39	3,375, 1,620 1,460, 1,290
34			-	4		57.22 57.27	7.66 7.68	12.38 12.45	3,400, 1,630 1,250
35	"		-	4		56.60 56.82	7.49 7.36	12.70 12.86	3,400, 1,620 1,140
36			CH3COOH	4		56.85 56.69	6.84 7.15	11.05 10.88	3,400, 1,740 1,635

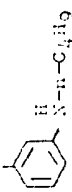
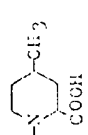
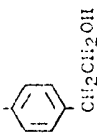
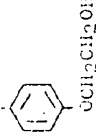
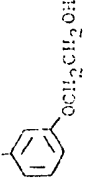
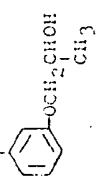
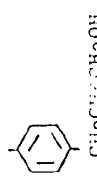
T a b e l l 1

For-søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H} \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagulerings-tid med en faktor på to (µm)	Fremstillingsprosess (Eks.nr.)	Fysikaliske egenskaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	R					C	H	N	
37			-	0.5	2	powder	54.74	6.39	16.66	3,380, 1,620
38		"	-	0.1	2	"	54.81	6.53	16.45	1,460, 1,375
39		"	-	0.25	2	"	54.74	6.39	16.66	3,400, 1,620
40		"	-	2	2	"	54.80	6.37	16.51	3,380, 1,620
41		"	-		2	"	54.74	6.39	16.66	3,380, 1,620
42		"	-		2	"	54.89	6.42	16.63	1,380, 1,285
							55.58	6.61	16.21	3,350, 1,620
							55.43	6.86	16.22	1,380, 1,150
							55.58	6.61	16.21	3,375, 1,620
							55.75	6.63	16.24	1,460, 1,380

T a b e l l e n

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagulerings- tid med en faktor på to (μm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- slike egen- skaper	Elementaranalyse			I.R. (KBr, cm^{-1})
	Ar	R	Øvre: Beregnet	Nedre: Funnet					C	H	N	
43			$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$			2	powder	52.06	6.20	16.14	3,400, 1,630	
44	"		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$			2		51.00	6.11	16.99	3,380, 1,620	
45			$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$			2		53.91	6.41	15.72	3,400, 1,620	
46	"		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$			2		51.95	6.34	16.50	3,375, 1,625	
47			$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-		2	powder	54.20	7.32	16.49	3,360	
48			"	-		2	"	54.00	7.18	16.28	1,600(broad) 1,150	
								50.31	6.45	18.53	3,350	
								50.01	6.28	18.42	1,600(broad) 1,155	

T a b e l l 1

For- søk nr.	$\text{HN}=\text{C}(\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR})\text{H}$ $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}$		$\text{H-N-SO}_2\text{-Ar}$		Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse				I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	R	Ytterl. gruppe	Øvre: Beregnet Nedre: Funnet				C	H	N		
49			-		2	powder	54.20 54.11	7.32 7.11	16.49 16.28	3,350 1,610(broad) 1,155		
50		"	-		2	"	52.15 52.00	6.88 6.80	14.46 14.21	3,350 1,610(broad) 1,160		
51		"	-		2	"	50.49 50.65	6.66 6.51	14.02 14.32	3,350 1,620(broad) 1,155		
52		"	-		2	"	50.49 50.28	6.66 6.35	14.02 13.89	3,300(broad) 1,600(broad) 1,155		
53		"	-		2	"	53.61 53.42	6.56 6.38	13.03 13.01	3,300(broad) 1,600(broad) 1,155		
54		"	-		2	"	55.26 55.36	6.76 6.87	13.43 13.21	3,260(broad) 1,610(broad) 1,155		


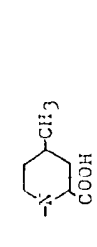
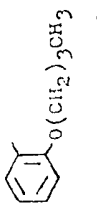
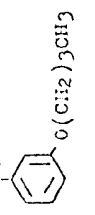
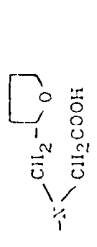
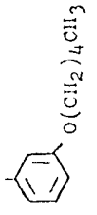
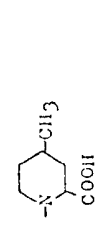
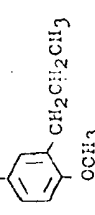
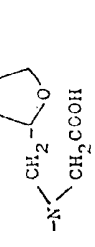
T a b e l l 1

For- søk nr.	$\text{HN}=\text{C}(\text{H})-\text{N}(\text{H}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COR})$ $\text{H}_2\text{N}-\text{N}(\text{H})-\text{SO}_2-\text{Ar}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagultid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	R					C	H	N	
55			-		2	powder	55.26 55.11	6.76 6.67	13.43 13.39	3,350(broad) 1,610(broad) 1,155
56		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	-	8	2		56.39 56.28	7.82 7.79	12.69 12.51	3,400, 1,630 1,260
57		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$	-	0.35	1		53.16 53.01	5.62 5.78	13.48 13.46	3,400, 1,625 1,280
58		"	-	0.4	2		55.68 55.71	6.04 6.00	13.53 13.39	3,400, 1,630 1,160
59		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3)_2$	-		2		49.39 49.51	5.92 5.88	16.46 16.32	3,260(broad) 1,620 1,155
60		$-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3)_2$	-		1		48.22 47.99	5.23 5.21	11.72 11.56	3,260(broad) 1,620 1,155

T a b e l l e 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)	
	AR	R					C	H	N		
61			-		2			59.24	5.86	12.34	3,360(broad) 1,620 1,152
62			-		2			61.41	5.34	12.79	3,400, 1,630 1,180
63			-		2			54.74	6.39	16.66	3,380, 1,620 1,375
64			-		1			57.52	7.23	12.42	3,400, 1,740 1,630
65			-		2			50.36	6.15	16.02	3,400, 1,630 1,380, 1,120
66	"		-		2			50.36	6.15	16.02	3,400, 1,630 1,380, 1,120

T a b e l l 1

FOI-søk nr.	$\text{HN}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHCOR}$ $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstillingsprosess (Eks.nr.)	Fysikaliske egenskaper	Elementæranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	R					C	H	N	
67			-		4			53.10 7.09 14.08	3,300(broad) 1,630 1,160	
68		"	-		4			53.98 7.29 13.69	3,300(broad) 1,620 1,160	
69		"	-	0.8	4			53.98 53.71 7.29 7.21 13.69 13.28	3,300(broad) 1,620 1,155	
70	"		-		3			52.25 52.27 7.07 7.19 13.27 13.00	3,370, 1,630 1,255, 1,155	
71			-		4			54.83 54.95 7.48 7.46 13.32 13.41	3,350(broad) 1,620 1,155	
72			-	1.5	3			52.35 52.41 7.07 7.15 12.27 12.46	3,380, 1,630 1,255, 1,155	

T a b e l l e

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagulerings- tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementaranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	Ytterl. gruppe	C	H				N			
72		-		6.4	3			51.24 51.31	7.23 7.46	13.58 13.29	3,350, 1,630 1,250, 1,150
74		-	"	13	3			51.24 51.38	7.23 7.15	13.58 13.62	3,350, 1,630 1,255, 1,155
75	"	-		2	3			53.21 53.16	7.26 7.05	12.93 12.91	3,400, 1,635 1,260, 1,160
76	"	-		0.75	4			54.83 54.97	7.48 7.48	13.32 13.36	3,400, 1,630 1,260, 1,160
77		-		4	3			53.21 52.95	7.26 7.31	12.93 13.15	3,375, 1,630 1,255, 1,145
78		-			3			48.73 48.93	6.82 6.90	13.53 13.48	3,300, 1,620 1,110

T a b e l l 1

For-søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		Ar		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementaranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	R	Ar	C	H					N			
79			-	-		1		52.25 52.46	7.09 7.08	13.27 13.11	3,350, 1,610 1,140	
80		"	-	-		1		53.21 53.11	7.26 7.56	12.93 12.78	3,365, 1,620 1,245, 1,150	
81		"	-	-		1		55.63 55.49	7.66 7.54	12.98 13.01	3,355, 1,610 1,400, 1,140	
82		"	-	-	1	4		56.39 56.43	7.83 7.85	12.65 12.49	3,350, 1,620 1,380, 1,150	
83	"		-	-	3	3		54.81 54.76	7.61 7.60	12.29 12.35	3,350, 1,620 1,145	
84			-	-		4		53.99 54.15	7.29 7.28	13.69 13.58	3,400, 1,620 1,150	

T a b e l l 1

For-søk nr.	$\text{HN} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\text{H-N-SO}_2\text{-Ar}$		Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	R	Ytterl. gruppe	Øvre: Beregnet				Nedre: Funnet	C	H	
85			CH ₃ COOH			4		54.79 54.86	7.72 7.54	11.41 11.46	3,400, 1,740 1,630
86			-			4		54.23 54.48	7.10 7.04	12.65 12.63	3,400, 1,680 1,630, 1,150
87		"	-			4		47.58 47.36	6.08 6.15	12.06 12.08	3,350, 1,630 1,150
88		"	-			4		52.25 52.19	7.07 7.02	13.27 13.41	3,420, 1,630 1,270, 1,165
89		"	-			4		55.55 55.73	7.77 7.68	12.00 11.99	3,410, 1,630 1,290, 1,170
90		"	-			4		55.55 55.64	7.77 7.96	12.00 11.82	3,420, 1,650 1,260, 1,165

T a b e l l 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \text{R} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (μm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Øvre: Beregnet			Nedre: Funnet								
			C	H	N							
91			-	-	3			54.07	7.56	11.68	3,350, 1,630	
92			-	-	4			51.68	7.06	12.56	3,350, 1,630	
93	"	"	-	-	4	0.9		52.51	7.24	12.25	3,350, 1,630	
94	"		-	-	3			49.17	7.01	12.47	3,300, 1,630	
95	"		-	-	3			52.33	7.55	12.21	3,350, 1,630	
96	"		-	-	3			52.51	7.61	12.18	3,400, 1,620	

T a b e l l e 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHCOR} \\ \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		Konsentrasjon nødvendig for å forleng koagulerings- tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementaranalyse Øvre: Beregnet Nedre: funnet			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	Ytterl. gruppe	C	H				N			
97			-	3			54.07	7.56	11.58	3,350, 1,620	
98	"		-	3			53.31	7.40	11.96	3,350, 1,620	
99	"		-	3			53.87	6.43	12.08	3,350, 1,630	
100	"		-	3			53.72	6.54	12.00	1,090	
101	"		-	"			55.33	6.80	11.53	3,370, 1,635	
102			-	4	0.8		55.49	6.71	11.51	1,580, 1,090	
101	"		-	"			55.33	6.80	11.53	3,350, 1,620	
102			-	4	0.8		55.21	6.75	11.34	1,455, 1,090	
102			-	4	0.8		53.30	7.41	11.96	3,350, 1,620	
102			-	4	0.8		53.41	7.42	12.03	1,455, 1,090	

T a b e l l 1

For- søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C} \begin{array}{l} \text{---} \text{N---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array}$		$\begin{array}{c} \text{R} \\ \text{---} \text{N---SO}_2\text{---Ar} \end{array}$		Konsentrasjon nåvending for å forlenge koaguleretid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egne- skaper	Elementaranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	Ytterl. gruppe	C	H				N			
103		-		-	4			54.06 54.16	7.58 7.69	11.68 11.70	3,350, 1,625 1,460, 1,090
104		-	"	5	4			50.25 50.39	6.85 6.79	12.21 12.30	3,400, 1,630 1,455, 1,090
105		-	"		4			45.28 45.46	6.02 5.95	11.00 11.26	3,400, 1,620 1,080
106		-	"		4			51.09 51.20	7.03 7.14	11.92 11.87	3,375, 1,620 1,455, 1,090
107		-			3			46.69 46.48	6.30 6.41	11.84 11.88	3,400, 1,720 1,630, 1,080
108		-		CH3COOH	4			52.79 52.83	7.49 7.65	10.62 10.43	3,400, 1,735 1,625

T a b e l l 1

For- søk nr.	$\text{HN} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H-N-SO}_2\text{-Ar} $		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	R					C	H	N	
109			-		4		54.83 54.15	7.48 7.03	13.32 13.85	3,300, 1,625 1,160
110		"		0.2	2		53.98 53.77	7.29 7.09	13.69 13.38	3,350, 1,620 1,380, 1,155
111		"		0.1	2		53.98 53.79	7.29 7.11	13.69 13.81	3,350, 1,610 1,380, 1,155
112		"		0.65	2		53.10 53.00	7.09 7.00	14.68 14.00	3,350, 1,620 1,360, 1,155
113		"			2		53.98 53.71	7.29 7.08	13.69 13.72	3,350, 1,620 1,380, 1,155
114		"		0.6	2		53.98 53.92	7.29 7.33	13.69 13.60	3,300, 1,600 1,380, 1,130

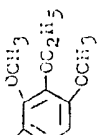
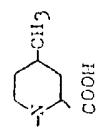
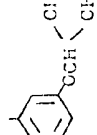
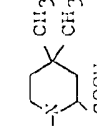
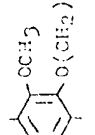
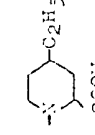
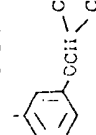
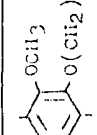
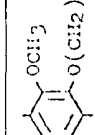
T a b e l l 1

For- søk nr.	$\text{HN}=\overset{\text{H}}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR}$ $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}-\text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar}$		Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	R				Ytterl. gruppe	C	H	
115				2		53.10	7.09	14.08	3,350, 1,620
116		"		2		55.63	7.66	12.98	3,320, 1,620
117		"	0.2	2		54.83	7.48	13.32	3,300, 1,620
118		"		2		56.39	7.83	12.65	3,350, 1,620
119		"		2		56.51	7.78	12.56	1,460, 1,155
120		"	0.1	2		57.80	8.14	12.04	3,350, 1,620
						57.85	8.69	11.98	1,380, 1,140
						54.83	7.48	13.32	3,350, 1,615
						54.81	7.52	13.27	1,380, 1,150

T a b e l l 1

For-søk nr.	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H} \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{H} \\ \text{H}-\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \end{array}$		R	Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstillingsprosess (Eks.nr.)	Fysikaliske egenskaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)
	Ar	C						H	N		
121					0.5	2		53.98	7.29	13.69	3,350, 1,610
122		"				2		53.21	7.26	12.93	3,350, 1,620
123		"				2		53.02	7.60	12.88	3,350, 1,620
124		"			0.75	2		52.51	7.24	12.25	3,330, 1,620
125		"			0.55	2		53.20	7.41	11.96	3,330, 1,620
126		"				2		51.69	7.05	12.56	3,350, 1,630
								51.75	7.00	12.56	1,380, 1,100

T a b e l l 1

For- søk nr.	$\text{HN} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHCOR} \\ \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{C}=\text{N}-\text{SO}_2-\text{Ar} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$		Ytterl. gruppe	Konsentrasjon nødvendig for å forlenge koagul.tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementæranalyse			I.R. (KBr) (cm ⁻¹)	
	Ar	R					C	H	N		
127				2	2			50.81	6.86	12.68	3,350, 1,610
128					1			53.98	7.29	13.69	3,400, 1,620
129				0.25	1			52.51	7.24	12.25	3,350, 1,620
130		"		0.25	1			53.98	7.29	13.69	3,300, 1,620
131		"			1			53.21	7.18	11.89	3,350, 1,620
132		"			1			54.06	7.58	11.68	3,350, 1,620

T a b e l l e 1

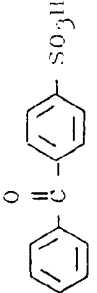
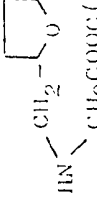
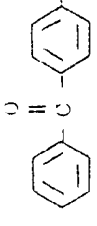
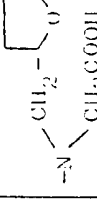
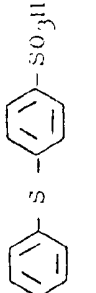
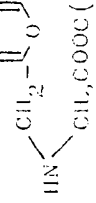
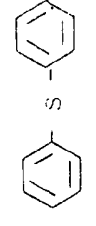
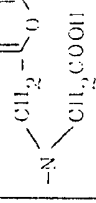
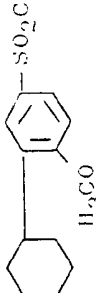
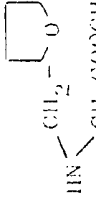

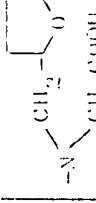
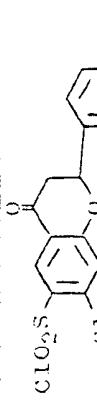
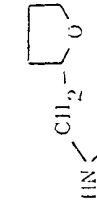
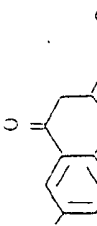
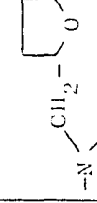
For- søk nr.	$\text{HN}=\text{C}(\text{H})-\text{N}(\text{H}_2)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COR})-\text{N}(\text{H})-\text{SO}_2-\text{Ar}$		Konsentrasjon nødvendig for å forleng koagulerings- tid med en faktor på to (µm)	Fremstil- lingspro- sess (Eks.nr.)	Fysikal- ske egen- skaper	Elementaranalyse Øvre: Beregnet Nedre: Funnet			I.R. (KBr) (cm^{-1})
	Ar	R				Ytterl. gruppe	C	H	
133			2	1		52.51 52.46	6.44 7.08	14.13 14.25	3,370, 1,620 1,410, 1,090
134				1		53.06 52.95	6.20 6.21	16.14 16.15	3,350, 1,620 1,410, 1,150
135	"			1		54.83 54.71	7.48 7.23	13.32 13.11	3,355, 1,620 1,380, 1,150
136				1		55.63 55.56	6.66 7.58	12.98 12.79	3,360, 1,620 1,360, 1,150
137				1		54.83 54.90	7.48 7.41	13.32 13.29	3,340, 1,620 1,360, 1,150
138		"		1		54.83 54.77	7.48 7.50	13.32 13.35	3,350, 1,620 1,365, 1,140

158681

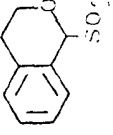
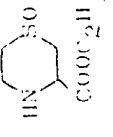
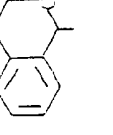
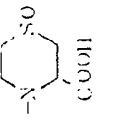
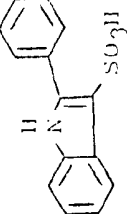
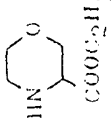
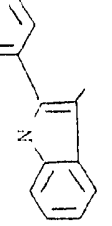
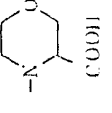
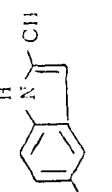
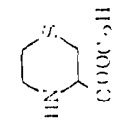
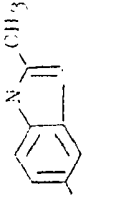
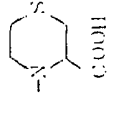
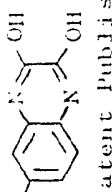
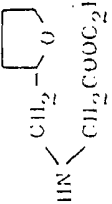
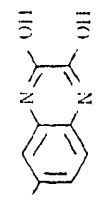
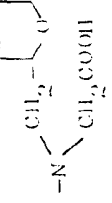
48

Forbindelsene vist i tabell 2 nedenfor fremstilles på samme måte. Forbindelsene i annen kolonne i tabell 2 fremstilles som beskrevet i de angitte litteraturreferanser.

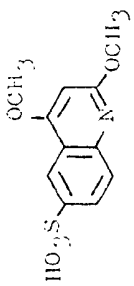
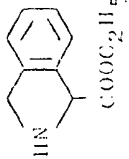
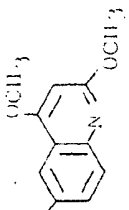
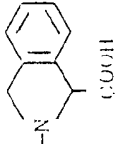
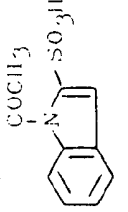
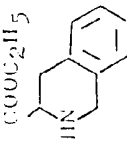
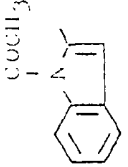
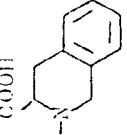
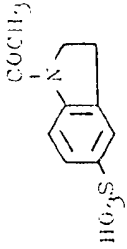
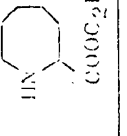
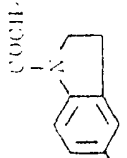
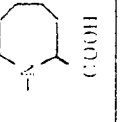
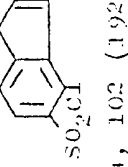
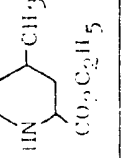
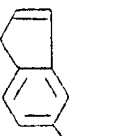
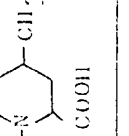
T a b e l l 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter derav (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale		Produkt
		Aminosyreester	Ar	
1	 Ber. 21, 1663			
2	 Ber. 26, 996			
3	 m. p. 55°C			
4	 Helv. chim. Acta., 46, 727 (1963)			

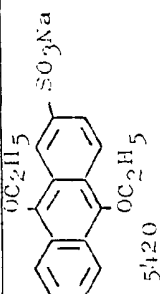
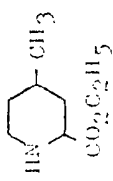
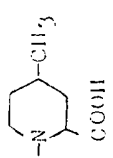
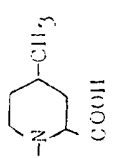
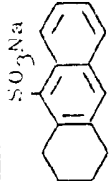
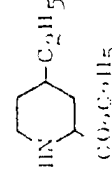
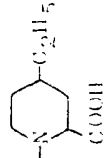
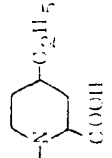
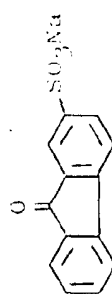
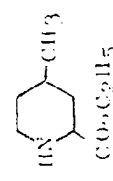
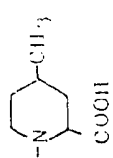
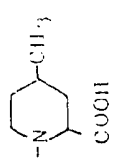
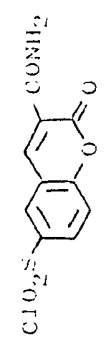
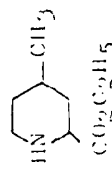
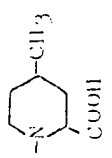
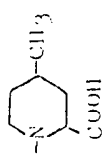
T a b e l l e 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter derav (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale		Produkt
		Aminosyreester		
		AF		R
5	 SO ₃ Na Ber. 84, 1254 (1956)	 COOC ₂ H ₅	 COOH	 COOH
6	 SO ₃ H Zhur. Obschei Khim 22, 866 (1952)	 COOC ₂ H ₅	 COOH	 COOH
7	 HO ₃ S Zhur. Obschei Khim 22, 866 (1952)	 COOC ₂ H ₅	 COOH	 COOH
8	 ClO ₃ S Japanese Patent Published 26975/1964	 COOC ₂ H ₅	 COOH	 COOH

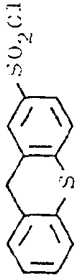
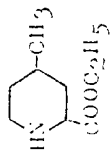
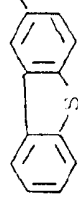
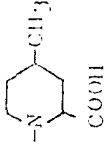

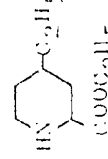
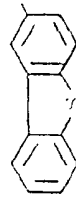
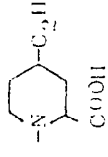
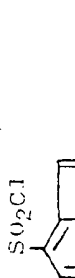
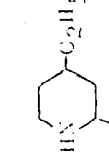
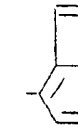
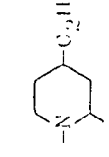
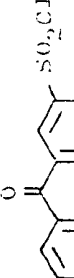
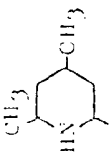
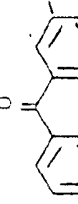
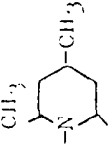
T a b e l l e 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter derav (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale		Produkt	
		Aminosyreester		Ar	R
9	 Ber., 86, 951 (1953)	 COOC ₂ H ₅		 COOH	
10	 Ber., 86, 951 (1953)	 COOC ₂ H ₅		 COOH	
11	 Zhur. Obschei Khim, 10, 1218 (1960)	 COOC ₂ H ₅		 COOH	
12	 Ber., 54, 102 (1921)	 CO ₂ C ₂ H ₅		 COOH	

T a b e l l 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter derav (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale		Produkt
		Aminosyreester		
		Ar	R	
13	 CA, 25, 5120			
14	 CA, 22, 413			
15	 CA, 23, 4227			
16	 Zhur Obshch. Khim 18, 1459 (1948)			

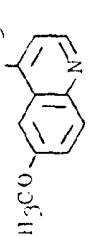
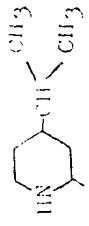
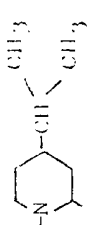
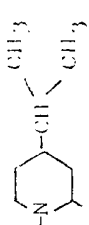
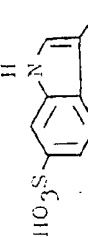
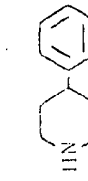
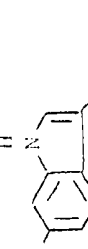
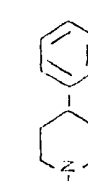
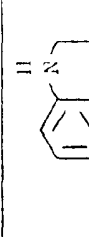

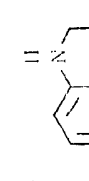
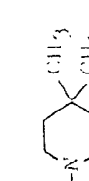
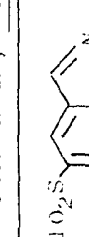
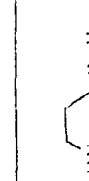
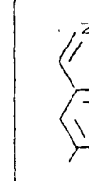
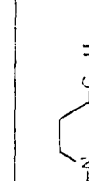
T a b e l l 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter derav (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale Aminosyreester	Produkt	
			Ar	R
17	 SO ₂ Cl Compt. rend 198, 2260 (1934)	 CH ₃ COOC ₂ H ₅		 CH ₃ COOH
18	 SO ₂ Cl Compt. rend 198, 2260 (1934)	 C ₂ H ₅ COOC ₂ H ₅	 O ₂	 C ₂ H ₅ COOH
19	 SO ₂ Cl J. Chem. Eng. Data 12, 610 (1967)	 C ₂ H ₅ COOC ₂ H ₅		 C ₂ H ₅ COOH
20	 SO ₂ Cl J. Pharm. Soc. Japan Z1 1878 (1953)	 CH ₃ COOC ₂ H ₅		 CH ₃ COOH

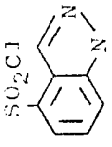
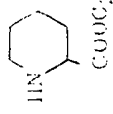
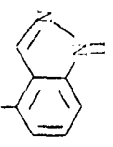
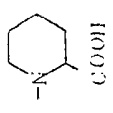
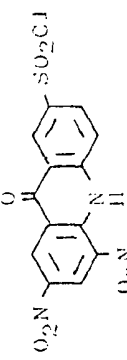
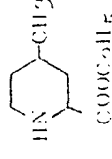
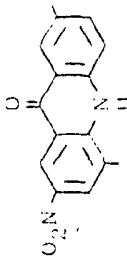
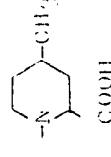
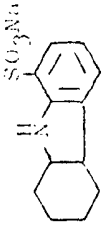
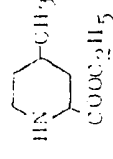
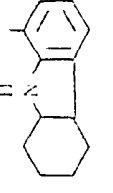
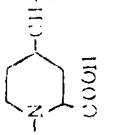
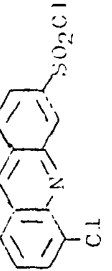
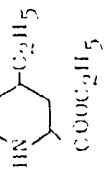
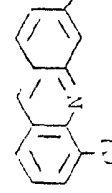
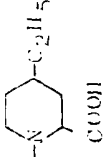
T a b e l l 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter derav (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale Aminosyreester	Produkt	
			Ar	R
21	 J. Pharm. Soc. Japan <u>76</u> , 103 (1958)	 CO ₂ C ₂ H ₅		 COONa
22	 U.S. 2,476,511	 OCH ₃ COOC ₂ H ₅		 OCH ₃ COOH
23	 J. Pr. (2) <u>118</u> , 75	 CH ₃ COOC ₂ H ₅		 CH ₃ COOH
24	 Photophysik Photochem, <u>58</u> , 3 (1963)	 CH ₃ COOC ₂ H ₅		 CH ₃ COOH

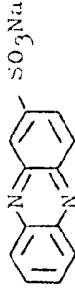
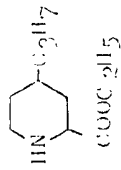


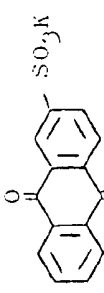
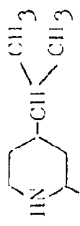
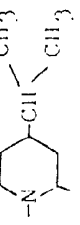
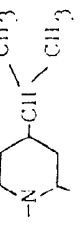

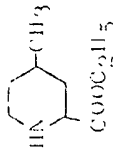
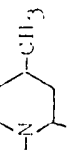
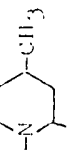
T a b e l l 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter deraf (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale	Produkt	
			Ar	R
25	<p>SO₃H</p>  <p>J. Gen. Chem., <u>16</u>, 1873</p>			
26	 <p>Her. 86, <u>953</u> (1953)</p>			
27	 <p>Zhur Obschei Khim, <u>10</u>, 1218 (1960)</p>			
28	 <p>Bull. Soc. Chem. France, <u>1950</u>, 466</p>			

T a b e l l e 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter deraf (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale		Produkt
		Aminosyreester		
			Ar	R
29	 SO ₂ Cl Bull. Soc. Chem. France, 1950, 466	 COOC ₂ H ₅		 COOH
30	 O ₂ N SO ₂ Cl CA 62, 14675b	 CH ₃ COOC ₂ H ₅	 O ₂ N	 CH ₃ COOH
31	 SO ₃ Na CA 26, 4723	 CH ₃ COOC ₂ H ₅		 CH ₃ COOH
32	 SO ₂ Cl Cl J. Am., Chem. Soc., 57, 1533 (1935)	 C ₂ H ₅ COOC ₂ H ₅	 Cl	 C ₂ H ₅ COOH

T a b e l l 2

Nr.	ArSO ₂ eller ArSO ₃ H eller salter derav (Litteratur-referanse)	Utgangsmateriale		Produkt
		Aminosyreester		
		Ar	R	
33	 CA 45 9063i	 COOC ₂ H ₅	 COOH	 COOH
34	 Org. Synth. II, 539	 CO ₂ C ₂ H ₅	 COOH	 COOH
35	 Beilstein II, II 135	 COOC ₂ H ₅	 COOH	 COOH

158681

58

FREMSTILLING A

Arylsulfonylklorider

- 5 (A) Natrium 3-butoksy-2,4-dimetoksybenzensulfonat
Til en godt rørt oppløsning av 50,8 g 2-butoksy-1,3-dimetoksy-
benzen i 160 ml karbontetraklorid ble tilsatt dråpevis 16,1 ml
klorsulfonsyre ved en temperatur på 0 til 4°C. Reaksjonsblan-
dingen ble rørt i én time ved romtemperatur, helt i knust is
10 og deretter fortynnet til 300 ml med vann.

- Etter inndampning av karbontetraklorid ble det resulterende van-
dige lag ekstrahert med eter og deretter nøytralisert med 2N
NaOH oppløsning for å felle ut hvite krystaller som ble filtrert
15 og tørket og ga 64,3 g (85,1%) natrium 3-butoksy-2,4-dimetoksy-
benzensulfonat.

- (B) 3-butoksy-2,4-dimetoksybenzensulfonylklorid
Til en rørt suspensjon av 60,0 g tørt, pulveraktig natrium 3-
20 butoksy-2,4-dimetoksybenzensulfonat i 150 ml tørt dimetylforma-
mid ble dråpevis tilsatt 69 ml tionsylklorid i løpet av 20 minut-
ter ved romtemperatur.

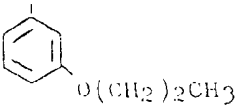
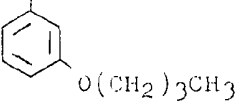
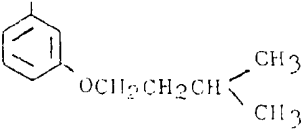
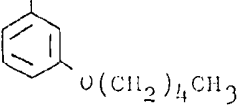
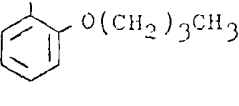
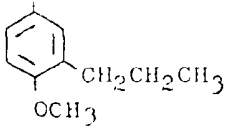
- Reaksjonsblandingen ble rørt i 15 minutter og gradvis helt i
25 1 000 ml isvann og rørt kraftig. Etter 1 time ble det vandige
lag dekantert og den gjenværende olje ble ekstrahert med benzen,
vasket med vann, tørket over vannfritt natriumsulfat, destillert
for å fjerne oppløsningsmidlet og derpå destillert i vakuum for
å gi 47,5 g (80,1%) 3-butoksy-2,4-dimetoksybenzensulfonylklorid
30 (k.p. 154-5°C/ 1 mm Hg)

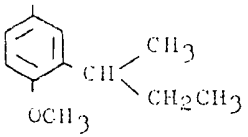
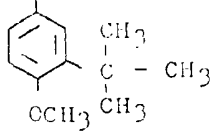
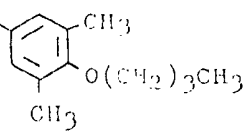
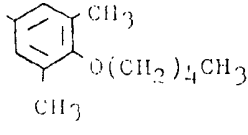
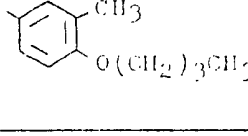
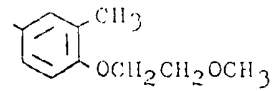
Analyse - Beregnet for $C_{12}H_{15}ClO_5S$ (%):

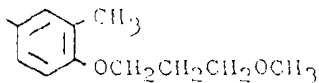
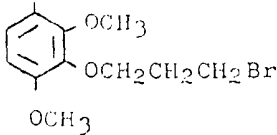
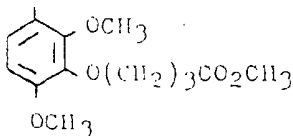
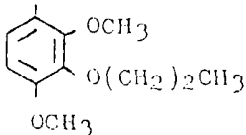
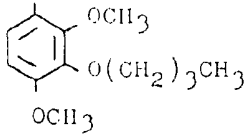
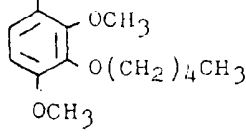
C, 46,68; H, 5,56.

Funnet (%): C, 46,71; H, 5,60

- 35 De følgende arylsulfonylklorider ikke tidligere er angitt
i den kjemiske litteratur ble syntetisert ifølge den foran-
nevnte fremgangsmåte.

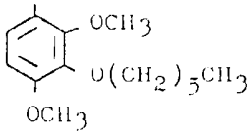
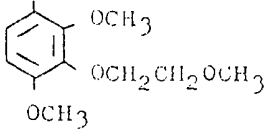
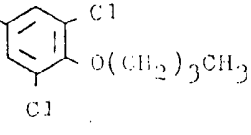
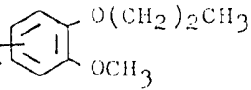
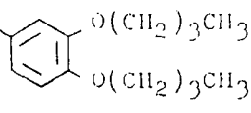
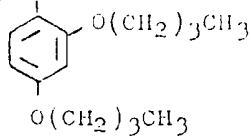
No.	Ar - SO ₂ Cl	Koepunkt (Smeltepunkt)
	Ar	
1		105-106°C/10 mmHg (57.5 - 58.5°C)
2		112-115°C/1 mmHg (33 - 35°C)
3		127-129°C/0.5 mmHg
4		148-150°C/1 mmHg
5		143-145°C/1 mmHg (48 - 51°C)
6		(41 - 2°C)

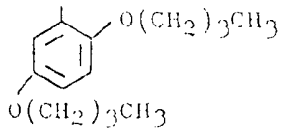
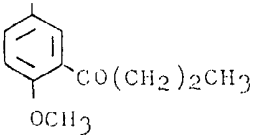
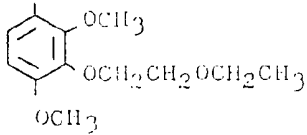
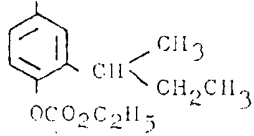
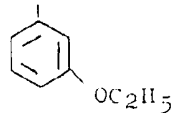
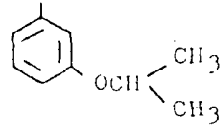
No.	Ar - SO ₂ Cl	Kokepunkt (Smeltempunkt)
	Ar	
7	 <p>Structure: A benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the para position and a propyl group (-CH₂CH₂CH₃) at the other para position.</p>	139-140°C/1 mmHg
8	 <p>Structure: A benzene ring with a methoxy group (-OCH₃) at the para position and an isopropyl group (-CH(CH₃)₂) at the other para position.</p>	129.5-132°C/1 mmHg
9	 <p>Structure: A benzene ring with methyl groups (-CH₃) at the meta and para positions and a propyl ether group (-O(CH₂)₃CH₃) at the other meta position.</p>	145-148°C/1 mmHg
10	 <p>Structure: A benzene ring with methyl groups (-CH₃) at the meta and para positions and a butyl ether group (-O(CH₂)₄CH₃) at the other meta position.</p>	151.5-153.5°C/1.5 mmHg
11	 <p>Structure: A benzene ring with methyl groups (-CH₃) at the meta and para positions and a propyl ether group (-O(CH₂)₃CH₃) at the other meta position.</p>	155-156°C/2 mmHg
12	 <p>Structure: A benzene ring with methyl groups (-CH₃) at the meta and para positions and a diethyl ether group (-OCH₂CH₂OCH₃) at the other meta position.</p>	(44 - 45°C)

No.	Ar - SO ₂ Cl	Koepunkt (Smeltempunkt)
	Ar	
13		187°C/1 mmHg
14		198-200°C/2 mmHg
15		210-220°C/1 mmHg
16		160-162°C/2 mmHg
17		154-155°C/1 mmHg
18		170-172°C/2 mmHg

158681

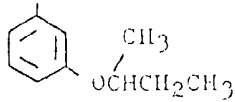
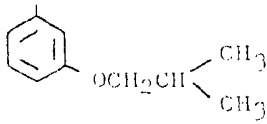
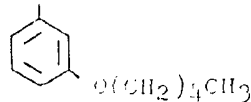
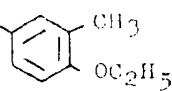
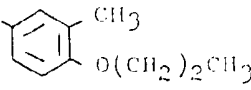
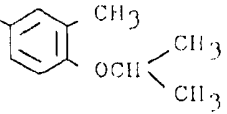
62

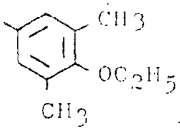
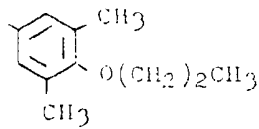
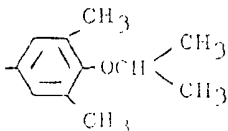
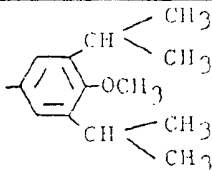
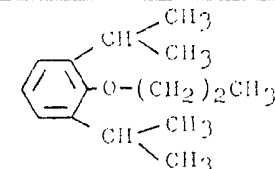
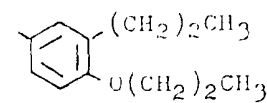
No.	Ar - SO ₂ Cl	Kokepunkt (Smeltepunkt)
	Ar	
19	 <chem>COc1cc(OC)c(OCCCC)c1OC</chem>	183-185°C/1 mmHg
20	 <chem>COc1cc(OC)c(OCCOC)c1OC</chem>	(46 - 47°C)
21	 <chem>Clc1cc(Cl)cc(OCCC)c1</chem>	131°C/1 mmHg
22	 <chem>COc1cc(OCCC)c(OC)c1</chem>	(65 - 66°C)
23	 <chem>COCCCc1cc(OCCC)cc1</chem>	(30 - 32°C)
24	 <chem>COCCCc1ccc(OCCC)cc1</chem>	208-210°C/1 mmHg

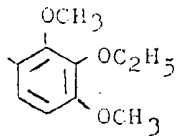
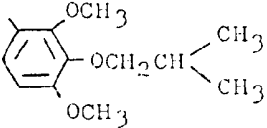
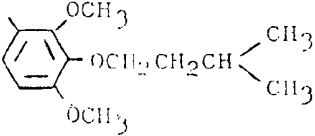
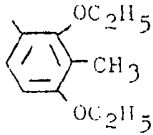
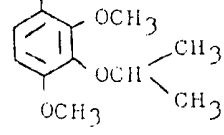
No.	Ar - SO ₂ Cl	Kokepunkt (Smeltempunkt)
	Ar	
25		178-179 ^o C/2 mmHg
26		Oily substance
27		165-168 ^o C/1 mmHg
28		Oily substance
29		109-110 ^o C/1.5 mmHg
30		111-116 ^o C/1 mmHg

158681

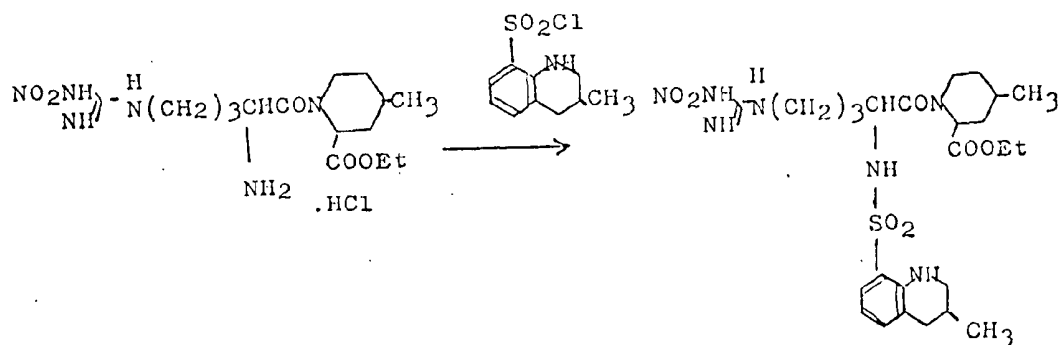
6.4

No.	Ar - SO ₂ Cl	Kokepunkt (Smeltepunkt)
	Ar	
31		Oily substance
32		Oily substance
33		148-150 ^o C/1 mmHg
34		152-153 ^o C/2 mmHg
35		133-134 ^o C 1 mmHg
36		142-143 ^o C/1 mmHg

No.	Ar - SO ₂ Cl	Kokepunkt (Smeltepunkt)
	Ar	
37		121-122 ^o C/1 mmHg
38		133-135 ^o C/1 mmHg
39		136-139 ^o C/1 mmHg
40		(95 - 6 ^o C)
41		(101 - 103 ^o C)
42		142-144 ^o C/1 mmHg

No.	Ar - SO ₂ Cl	Kokpunkt (Smeltempunkt)
	Ar	
43		(50 - 51°C)
44		158-160°C/1 mmHg
45		159-160°C/1 mmHg
46		151-2°C/1 mmHg
47		158-159°C/1 mmHg

EKSEMPEL 8



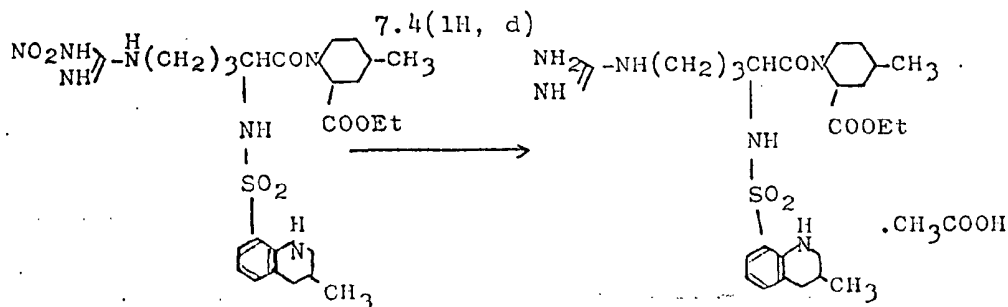
(A) Etyl 1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinesulfonyl)-N^G-nitro]-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin -carboxylat.

En godt rørt løsning av 4,08 g etyl 1-(N^G-nitro-L-arginyl)-4-metyl-2-piperidincarboxylat hydroklorid og 3,03 g trietylamin i 200 ml kloroform ble porsjonsvis tilsatt 3,69g 3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl klorid mens temperaturen ble holdt på 5°C. Reaksjonsblandingen ble rørt 5 t ved romtemperatur. På slutten av denne perioden ble reaksjonsblandingen vasket med mettet NaCl løsning og tørket over vannfritt natriumsulfat.

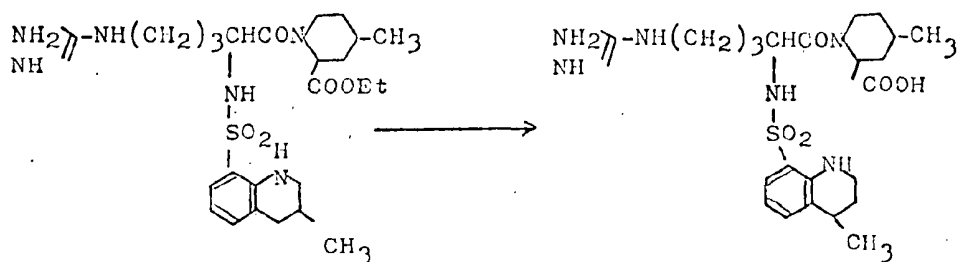
Kloroformløsningen ble inndampet og resten ble kromatografert på kiselgel pakket i kloroform og eluert med kloroform som inneholdt 3% metanol. Hovedfraksjonen ble inndampet til tørrhet og ga 3,61 g (62%) etyl 1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-N^G-nitro-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin-carboxylat som et amort fast stoff.

IR (KBr); 3400, 1730, 1635 cm⁻¹

NMR (CD₃OD) δ (PPm) : 6.5(1H, t), 7.1(1H, d),



(B) Etyl 1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin-karboxylat acetat. I en løsning av 300 g etyl 1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-N^G-nitro-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin karboxylat i 100 ml etanol og 20 ml eddikksyre ble tilsatt 0,9g palladium-karbon og deretter ble blandingen ristet i en hydrogenatmosfære 15 t ved romtemperatur. Løsningen ble filterert for å fjerne katalysatoren og inndampet, hvilket ga et oljeaktig produkt. I en felling med etanol-dietyleter ga 2,38 g (78%) etyl-1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidin karboxylat acetat.



(C) 1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboxylsyre.

En løsning av 2,00 g etyl 1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboxyl acetat i 20 ml etanol og 10 ml N NaOH løsning ble rørt natten over ved romtemperatur. Deretter ble reaksjonsblandingen nøytralisert med 2N-HCl og konsentrert i vakuum, hvilket ga en gummiaktig felling, som ble ekstrahert 3 ganger med 150 ml kloroform. Kloroformløsningen ble vasket med mettet NaCl løsning, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet til tørrhet i vakuum hvilket ga 1,45 g (85%) 1-[N²-(3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-8-quinolinsulfonyl)-L-arginyl]-4-metyl-2-piperidinkarboxylsyre som et amort fast stoff.

I.R. (K Br); 3,400, 1,620, 1,460, 1,380 cm⁻¹

Analysis-Calcd. for $C_{23}H_{36}O_5N_6S$ (prosent);
C, 54.31; H, 7.13; N, 16.52 funnet (prosent):
C, 54.09; H, 7.00; N, 16.80

5 Ar er en fenylgruppe som er substituert med minst én substituent som utgjøres av amino, C₁-C₆-alkylamino, C₁-C₅-hydroksyalkyl, C₇-C₁₀-fenylalkyl eller C₁-C₅-hydroksyalkoksy, eller

10 Ar er en fenylgruppe som er substituert med minst én substituent som utgjøres av hydroksy, C₁-C₆-alkyl eller C₁-C₆-alkoksy og med minst én substituent som utgjøres av C₂-C₆-alkylkarbinyl eller fenyl, eller

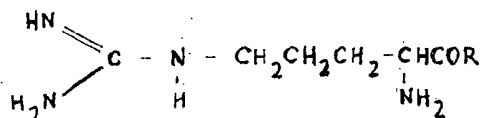
15 Ar er en dibenzotienyl-, 9,9-diokso-dibenzotienyl-, fenoksatinyll-, kinolyl-, ftalazinyl-, fenazinyl- eller akridinylgruppe, som alle er usubstituerte eller substituerte med en eller flere hydroksy-, C₁-C₄-alkoksy- eller C₁-C₄-alkyl grupper, eller

20 Ar er en gruppe C₉-C₁₆-cykloalkylfenyl-, fluorenyl-, tioksan-tenyl- eller 2H-kromenyl, som alle er usubstituerte eller substituerte med én eller flere C₁-C₆-alkylgrupper, C₁-C₆-alkoksygrupper eller oksogrupper, eller

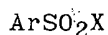
25 Ar er en fenylgruppe substituert med minst én substituent som utgjøres av en C₁-C₄-halogenalkoksygruppe eller en C₂-C₇-alkoksy-alkoksygruppe, og eventuelt er den substituerte fenylgruppe ytterligere substituert med minst én substituent som utgjøres av metyl, etyl, metoksy, etoksy, hydroksy eller halogen,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t

30 a) et L-argininamid med formelen



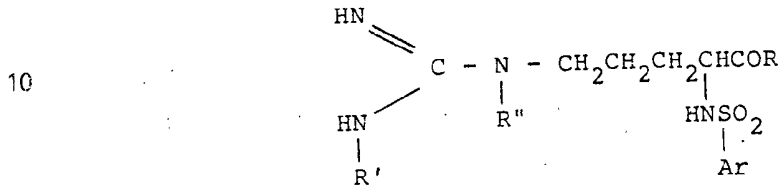
35 hvor R er som ovenfor angitt, omsettes med et arylsulfonyl halogenid med formelen



hvor Ar er som ovenfor angitt og X er halogen, og om ønsket hydrolyserer det ovenfor erholdte reaksjonsprodukt,

5

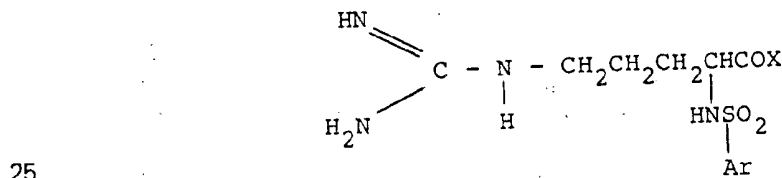
b) N^G -substituenten fjernes fra en N^G -substituert N^2 -arylsulfonyl-L-argininamid med formelen (XX)



hvor R og Ar er som definert ovenfor, R' og R'' er hydrogen eller en beskyttelsesgruppe for guanidinogruppen, og minst én av gruppen R' og R'' er en beskyttelsesgruppe for guanidino-
 15 gruppen, ved hjelp av hydrogenering eller syrehydrolyse, og om ønsket hydrolyseres det slik fremstilte reaksjonsprodukt, eller

20

c) et N^2 -arylsulfonyl-L-arginylhalogenid med formel (XXII)



hvor Ar er definert som ovenfor og X er et halogen, omsettes med et aminosyrederivat med formel

RH

(IV)

30

hvor R er som definert ovenfor, og om ønsket hydrolysere det fremstilte reaksjonsprodukt,

og om ønsket omdannes en fremstilt forbindelse med formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt.

35

