



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(11) 938739

(61) Дополнительный к патенту -
(22) Заявлено 18.06.79 (21) 2566652/
72776611/23-04
(23) Приоритет 18.01.78(32) 190177; 100377
760668; 760676 060677; 070677
(31) 760762; 760745 (33) США, Япония
760929; 776195
804331; 804368
66508/77
Опубликовано 23.06.82. Бюллетень № 23
Дата опубликования описания 23.06.82

(51) М. Кл.³
С 07 С 103/18
(53) УДК 547.233.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Созуке Окамото, Риодзи Кikumoto, Ёсикунитэ Тамао, Казуо Окубо,
Тору Тезука, Синдзи Тономура и Акико Хидзиката
(Япония)

(71) Заявители

Иностранные фирмы
"Мицубиси Кемикал Индастриз Лимитед" и "Созуке Окамото"
(Япония)

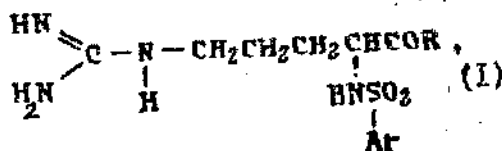
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N²-АРИЛСУЛЬФОНИЛ-
-АРГИНИНАМИДОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

Изобретение относится к способу
получения новых N²-арилсульфонил-
-L-аргининамидов или их солей, обла-
дающих физиологической активностью.

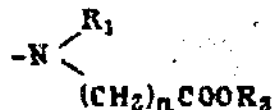
Известно, что сложные эфиры N²-
-(n-толилсульфонил)-L-аргинина обес-
печивают растворение сгустков кро-
ви [1].

Цель изобретения - повышение про-
тивотромбозной активности и пониже-
ние токсичности производных N²-арил-
сульфониларгинина.

Цель достигается тем, что соглас-
но способу получения N²-арилсульфо-
нил-L-аргининамида общей формулы



где R выбран из группы, включающей



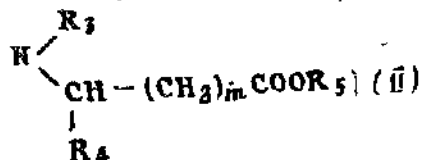
где R₁-алкил-C₂-C₁₀, алкенил-C₃-C₁₀,
алкинил-C₃-C₁₀, алкоксиалкил-C₂-C₁₀,
алкилтиоалкил-C₂-C₁₀, алкилсульфи-
ниалкил-C₂-C₁₀, оксиалкил-C₁-C₁₀;
алкоксикарбонилалкил-C₃-C₁₀, галогид-
алкил-C₁-C₁₀, аралкил-C₇-C₁₅, α-кар-
боксаралкил-C₈-C₁₅, циклоалкил-C₃-
-C₁₀, циклоалкилалкил-C₄-C₁₀, фурфу-
рил, тетрагидрофурфурил, замещенный в
случае необходимости минимум одним
алкилом C₁-C₅, алкоксигруппой C₁-C₅
или их смесями, 3-фурилметил, тетра-
гидро-3-фурилметил, замещенный в
случае необходимости минимум одним
алкилом C₁-C₅, алкоксигруппой C₁-C₅
или их смесями, тетрагидро-2-(3- или
4-)-пиранилметил, замещенный в случае
необходимости минимум одним алкилом
C₁-C₅, алкоксигруппой C₁-C₅ или их
смесями, 1,4-диокса-2-циклогексидмет-
тил, замещенный в случае необходи-
мости минимум одним алкилом C₁-C₅,
алкоксигруппой C₁-C₅ или их смесями,
2-тиенил, 3-тиенил, тетрагидро-2-
-тиенил, замещенный в случае необхо-

РРФК

димости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или же их смеси, и тетрагидро-3-тиенил;

R_2 выбран из группы, включающей водород, алкил C_1-C_{10} , арил C_6-C_{10} и аралкил C_7-C_{12} ;

n является целым числом 1, 2 или 3,

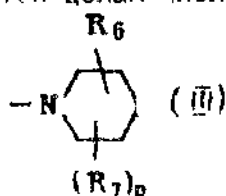


где R_3 - водород, алкил- C_1-C_{10} , алкенил- C_3-C_{10} , алкинил- C_3-C_{10} , алкокси-алкил- C_2-C_{10} , алкилтиоалкил- C_3-C_{10} , алкилсульфинилалкил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , алкоксикарбонилалкил- C_3-C_{10} , алкилкарбонилалкил- C_3-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{15} , α -карбоксиаралкил C_8-C_{15} , циклоалкил- C_3-C_{10} , циклоалкилалкил- C_4-C_{10} , фурфурил, тетрагидрофурфурил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, 3-фурилметил, тетрагидро-3-фурилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, тетрагидро-2-(3- или 4-)пиранилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, 1,4-диокса-2-циклогексилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, 2-тиенил, 3-тиенил, тетрагидро-2-тиенил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, и тетрагидро-3-тиенил;

R_4 выбран из группы, включающей алкил- C_1-C_{10} , фенил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, аралкил C_7-C_{12} и замещенный в кольце бензил, заместителем которого является алкил C_1-C_5 или алкоксигруппа C_1-C_5 ;

R_5 выбран из группы, включающей водород, алкил C_1-C_{10} , арил C_6-C_{10} и аралкил C_7-C_{12} ;

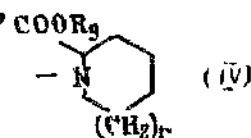
m является целым числом 0, 1 или 2,



где R_6 является группой - $COOR_8$, где R_8 - водород, алкил C_1-C_{10} , арил C_6-C_{10} и аралкил C_7-C_{12} ;

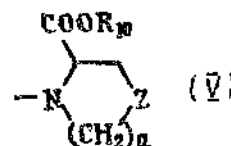
каждая группа R_7 , независимо от других, является водородом, алкилом C_1-C_{10} , фенилом, алкоксигруппой C_1-C_5 , алкоксикарбонил или карбоксигруппой C_2-C_6 ; p является целым числом 1-4;

R_6 замещен в положении 2 или 3, а R_7 может быть замещен в положении 2, 3, 4, 5 или 6,



в случае необходимости замещенная минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_2-C_5 или их смесями, где R_9 - водород, алкил C_1-C_{10} , арил C_6-C_{10} и аралкил C_7-C_{12} ;

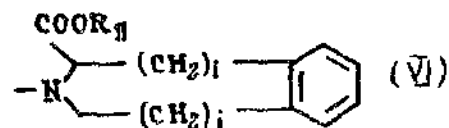
r является целым числом 1, 2, 3 или 4,



где R_{10} - водород, алкил C_1-C_{10} , арил C_6-C_{10} и аралкил C_7-C_{12} ;

Z - окси-, тио- или сульфинил-группа;

q - целое число 0 или 1,



где R_{11} - водород, алкил C_1-C_{10} , арил C_6-C_{10} и аралкил C_7-C_{12} ;

i - целое число 0, 1 или 2;

j - целое число 0, 1 или 2; а сумма $i + j$ является целым числом 1 или 2;

Ar - фенильная или нафтильная группа,

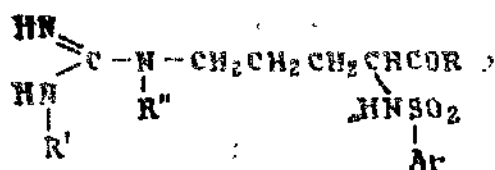
из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей сульфоамино-, кабамоил, N,N -диалкилкарбамоил C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил C_2-C_6 , амино-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гид-

роксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями; фенильная или нафтильная группа, из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, алкил- C_4-C_{10} , алкокси- C_4-C_{10} и диалкиламино- C_2-C_{20} , и минимум, одним заместителем, выбранным из группы, включающей сульфоамино-, карбамоил-, N,N-диалкилкарбамоил- $-C_3-C_{10}$, N-алкилкарбамоил C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_4-C_{10} меркапто-, алкилтио- C_4-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- $-C_4-C_{10}$, алкилкарбонил- C_2-C_{10} , окси-алкил- C_4-C_{10} , галоидалкил- C_4-C_{10} , оксиалкокси- C_4-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, оксантранильная или дибензофуранильная группа, замещенная минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил, N,N-диалкилкарбамоил C_3-C_{10} , N-алкилкарбамоил C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_4-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_4-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_4-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_4-C_{10} , галоидалкил- C_4-C_{10} , оксиалкокси- C_4-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, оксантранильная или дибензофуранильная группа, замещенная минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей алкил- C_4-C_{10} , алкокси- $-C_4-C_{10}$ и минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил-, N,N-диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N-алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_4-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_4-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- $-C_4-C_{10}$, алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_4-C_{10} , галоидалкил- C_4-C_{10} , оксиалкокси- C_4-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, тетрагидронафтильной, 1,2-этилендиоксифениль-

ной, хроманильной, 2,3-этилендиоксинафтильной или ксантенильной группой, из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- $-C_2-C_{20}$, сульфоамино-, карбамоил-, N,N-диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N-алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- $-C_4-C_{10}$, меркапто-, алкилтио- C_4-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- $-C_4-C_{10}$, оксиалкил- C_4-C_{10} , галогид-алкил- C_4-C_{10} , оксиалкокси- C_4-C_{10} , оксо- и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, тетрагидронафтильной, 1,2-этилендиоксифенильной, хроманильной, 2,3-этилендиоксинафтильной или ксантенильной группой, из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей алкил- C_4-C_{10} , алкоксил- $-C_4-C_{10}$, и минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил-, N,N-диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N-алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_4-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_4-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- $-C_4-C_{10}$, алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_4-C_{10} , галоидалкил- C_4-C_{10} , оксиалкокси- $-C_4-C_{10}$, оксо- и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, нафтохинонил, антрил, фенантрил, пенталенил, гепталенил, азуленил, бифениленил, а5-индаценил, 5-индаценил, аценафтиленил, фенилкарбонилфенил, феноксифенил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо(b)тиенил, изобензотиенил, тиантранил, дибензотиенил, феноксатиенил, индолил, 1H-индазил, хинолил, изохинолил, фталазинил, 1,8-нафтиридилил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, акридинил, феназинил, феноиазинил, феноксазинил или бензимидазолил, любой из которых является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, выбранными из совокупности, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, алкил- $-C_4-C_{10}$, алкокси- C_4-C_{10} , диалкил-

амино- C_2-C_{20} , сульфамино-, карбамоил-, N,N -диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, аралкил- C_7-C_{12} , циклоалкилфенил- C_9-C_{16} , циклоалкилалкилфенил- C_9-C_{16} , циклоалкилоксифенил- C_9-C_{16} , циклоалкилтиофенил- C_9-C_{16} , 9,10-дигидроантрил, 5,6,7,8-тетрагидроантрил, 9,10-дигидрофенантрил, 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидрофенантрил, инденил, инданил, флюоренил, аценафтенил, фенилтиофенил, изохроманил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, тиоксантенил, 2H-хроменил, 3,4-дигидро-1-изохроменил, 4H-хроменил, индолинил, изоиндолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, любой из которых является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, выбранными из совокупности, включающей галюид-, нитро-, циано-, оксиг-, алкил- C_1-C_{10} , алкокси- C_1-C_{10} , диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфамино-, карбамоил-, N,N -диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} , оксо- и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, или фенильная группа, замещенная минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей алкил, алкокси, галюокси, алкоксиалкил, алкоксиалкокси, алкоксикарбонилалкил и алкоксикарбонилалкокси, причем указанный заместитель имеет 3-7 атомов углерода и указанная замещенная фенильная группа в случае необходимости дополнительно замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей метил, этил, метокси, этокси, окси и галюид или их солей, охщепляют ацидолизом или гидрогеноли-

зом защитную группу в положении N^6 от N^2 -арилсульфонил-L-аргининамида, формулы



где R и Ar имеют указанные значения; R' и R'' выбраны из группы нитро-, тозил-, гритил-, оксикарбонил-, ацил-, водород- и по крайней мере один из R' и R'' является защитной группой для гуанидиногруппы.

Ацидолиз проводят избытком кислоты при температуре от -10 до 100°C . Гидрогенолиз проводят в присутствии катализаторов гидрирования в атмосфере водорода при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя.

Целевые продукты могут быть выделены в свободном виде или в виде солей. Кроме того, продукты могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты при взаимодействии одного из свободных оснований с кислотой, такой как хлористоводородная, бромистоводородная, йодистоводородная, азотная, серная, фосфорная, уксусная, лимонная, малеиновая, янтарная, молочная, виннокаменная, глюконовая, бензойная, метансульфо-, этансульфо-, бензолсульфо-, p -толуолсульфокислота и т.п. Аналогично, продукт может быть получен в виде фармацевтически приемлемых солей при взаимодействии одной из свободных карбоновых кислот с образованием, таким как гидроокись натрия, гидроокись калия, гидроокись аммония, триэтиламин, прокаин, дибензиламин, 1-эфенамин, N,N' -дибензилэтилендиамин, N -этилпиперидин и т.п. Аналогично обработка солей основанием или кислотой ведет к выделению свободного амида.

Пример 1. А. Бензиловый эфир N^6 -нитро- N^2 -(трет-бутоксикарбонил)-L-аргинил-N-бутилглицина.

К перемешиваемому раствору 28,4 г N^6 -нитро- N^2 -(трет-бутоксикарбонил)-L-аргинина в 450 мл сухого тетрагидрофурана добавляют по очереди 12,4 мл триэтиламина и 12,4 мл изобутилхлорформата при поддержании температуры на -5°C . По прошествии 15 мин добавляют 35,0 г бензилэфир- p -толуол-

сульфоната N-бутилглицина, 12,4 мл триэтиламина и сухой тетрагидрофуран, и затем смесь перемешивают в течение 15 мин при -5°C . В конце этого периода реакционную смесь подогревают до комнатной температуры. Растворитель упаривают и остаток обрабатывают 400 мл этилацетата, и промывают последовательно 200 мл воды, 100 мл 5%-ного раствора бикарбоната натрия, 100 мл 10%-ного раствора лимонной кислоты и 200 мл воды. Этилацетатный раствор сушат над безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток растворяют в 20 мл хлороформа и раствор помещают в колонку (80 см x 6 см) с 500 г силикагеля, набитого в хлороформе. Продукт элюируют вначале хлороформом, а затем 3%-ным метанол-хлороформом. Элюированную из 3%-ного метанолхлороформа фракцию упаривают до сухого остатка и получают 26,0 г (56%) бензилового эфира N⁶-нитро-N²-(трет-бутоксикарбонил)-L-аргинил-N-бутилглицина в виде сиропа. ИК-спектр (RBr): 3300, 1740, 1960 cm^{-1} .

Б. Гидрохлорид бензилового эфира N⁶-нитро-L-аргинил-N-бутилглицина.

К перемешиваемому раствору 26,0 г бензилового эфира (трет-бутоксикарбонил)-L-аргинил-N-бутилглицина в 50 мл этилацетата добавляют 80 мл 10%-ного сухого HCl в этилацетате при 0°C . Через 3 ч к этому раствору добавляют 200 мл сухого этилового эфира с высаживанием вязкого маслообразного продукта. Его отфильтровывают и промывают сухим этиловым эфиром с получением 20,8 г гидрохлорида бензилового эфира N⁶-нитро-L-аргинил-N-бутилглицина в виде аморфного твердого вещества.

В. Бензиловый эфир N⁶-нитро-N²-(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-N-бутилглицина.

К перемешиваемому раствору 2,33 г гидрохлорида бензилового эфира N⁶-нитро-L-аргинил-N-бутилглицина в 10 мл воды и 40 мл диоксана добавляют по очереди 1,26 г бикарбоната натрия, 2,2 г 3-циклогексил-4-метокси-фенилсульфонилхлорида при 5°C и перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. В конце этого периода растворитель упаривают и остаток растворяют в 100 мл этилацетата, и промывают последовательно с помощью

10 мл 1 н. раствора хлористоводородной кислоты, 20 мл воды, 20 мл 5%-ного бикарбоната натрия и 10 мл воды.

Этилацетатный раствор сушат над безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя остаток хроматографируют на 50 г силикагеля, промывают хлороформом и элюируют 3%-ным метанолхлороформом. Элюированную из 3%-ного метанол-хлороформа фракцию упаривают с получением 2,6 г (77%) бензилового эфира N⁶-нитро-N²-(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-N-бутилглицина в виде аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (RBr): 3300, 2920, 1740, 1640, 1250 cm^{-1} .

Вычислено, %: C 56,95; H 6,87; N 12,46.

$\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{N}_6\text{S}$.

Найдено, %: C 56,49; H 6,63; N 12,38.

Г. N²-(3-циклогексил-4-метокси-фенилсульфонил)-L-аргинил-N-бутилглицин.

К раствору 3,00 г бензилового эфира N⁶-нитро-N²-(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-N-бутилглицина в 50 мл этанола, 10 мл уксусной кислоты и 10 мл воды добавляют 0,5 г палладиевой черни, после чего смесь встряхивают в атмосфере водорода в течение 50 ч при комнатной температуре. В конце этого периода этанольный раствор фильтруют для удаления катализатора и упаривают до сухого остатка. Остаток несколько раз промывают сухим этиловым эфиром и хроматографируют на 80 мл ионообменной смолы марки "Doialon SK102" (размер частиц 200-30 меш (0,053-0,074 мм), тип H⁺, производство фирмы "Мицубиси кемикл индастриз лимитед"), набитой в воде, промытой водой, с элюированием 3%-ным раствором гидроокиси аммония. Элюированную из 3%-ного раствора гидроокиси аммония фракцию упаривают до сухого остатка с получением 1,5 г (72%) N²-(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-N-бутилглицина в виде аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (RBr): 3350, 2920, 1630, 1250 cm^{-1} .

Вычислено, %: C 55,63; H 7,66; N 12,98.

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}$.

Найдено, %: С 55,32; Н 7,39,
N 12,84.

Пример 2. А. Этил 1- N^2 -нитро- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоксилат.

К хорошо перемешиваемому раствору 2,05 г этил 1-(N^6 -нитро-L-аргинил)-4-метил-2-пиперидинкарбоксилата гидрохлорида и 1,26 г NaHCO_3 в 10 мл воды и 40 мл диоксана добавляют порциями 2,2 г 3-циклогексил-4-метоксибензолсульфонилхлорида при поддержании температуры на 0°C . Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. В конце этого периода реакцию смесь упаривают до сухого остатка. Остаток обрабатывают 50 мл этилацетата, и этилацетатный раствор промывают последовательно с помощью 10%-ной лимонной кислоты, насыщенных растворов NaCl , NaHCO_3 и NaOH . Этилацетатный раствор упаривают и остаток хроматографируют на силикагеле, набитом в хлороформе с элюированием из хлороформа, содержащего 3% метанола. Основную фракцию упаривают до сухого остатка с получением 2,6 г этил 1- N^6 -нитро- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксибензолсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоксилата.

ИК-спектр (KBr): 3400, 1735, 1635, 1250 cm^{-1} .

Б. Ацетат этил 1- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоксилата.

К раствору 2,6 г этил 1- N^6 -нитро- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоксилата в 40 мл этанола, 10 мл воды и 20 мл уксусной кислоты добавляют 0,5 г палладиевой черни, после чего смесь встряхивают в атмосфере водо-

рода в течение 15 ч при комнатной температуре. Раствор фильтруют для удаления катализатора и упаривают с получением маслообразного продукта.

Переосаждение с помощью этанолдиэтилового эфира дает 2,1 г ацетата этил 1- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоксилата.

В. 1- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоновая кислота.

Раствор 2,4 г ацетата этил 1- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоксилата в 10 мл этанола и 10 мл 1 н. раствора NaOH перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию смесь концентрируют и растворяют в 10 мл воды. Раствор нейтрализуют с помощью 2 н. раствора HCl с получением белого резиноподобного осадка, который растворяют в 150 мл хлороформа. Хлороформовый раствор промывают насыщенным раствором NaCl , сушат над безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме с получением 1,52 г 1- N^2 -(3-циклогексил-4-метоксифенилсульфонил)-L-аргинил-4-метил-2-пиперидинкарбоновой кислоты в виде аморфного твердого вещества.

ИК-спектр (KBr): 3350, 2920, 1620, 1250 cm^{-1} .


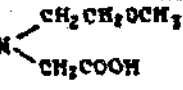
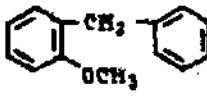
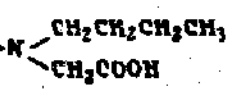
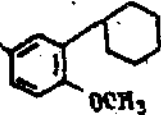
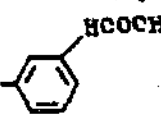
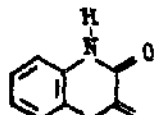
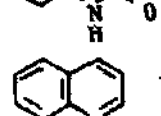
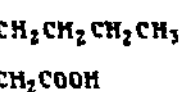
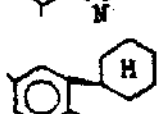
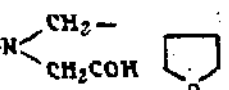
Вычислено, %: С 56,51; Н 7,49; N 12,70.

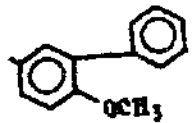
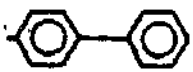

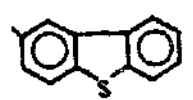
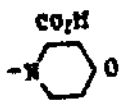
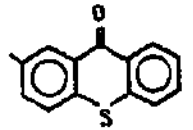
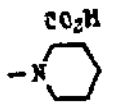
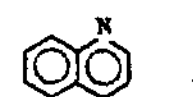
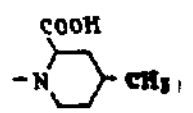
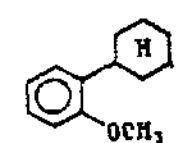
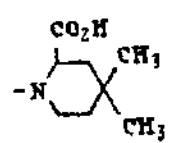
$\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}$.

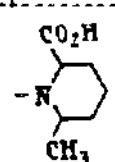
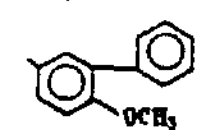
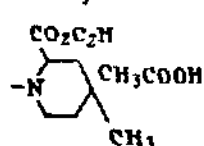
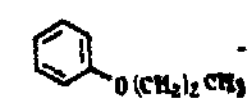
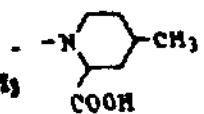
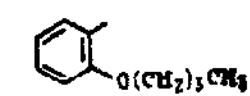
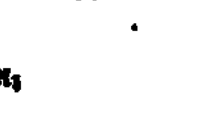



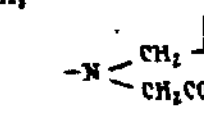

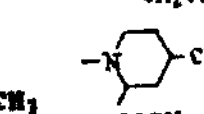


Найдено, %: С 56,51; Н 7,53; N 12,68.

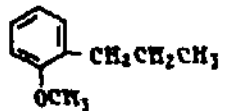
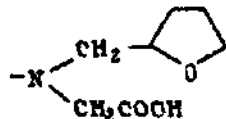
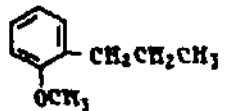
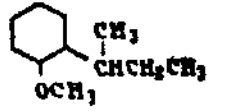
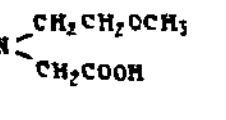
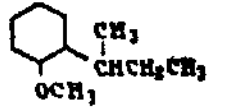
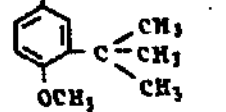
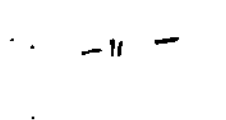
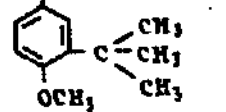
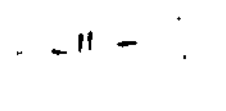
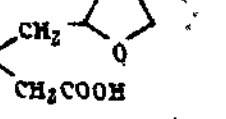
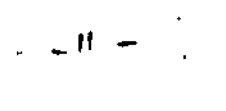
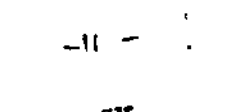
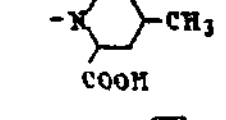
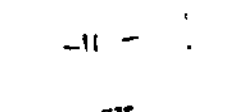
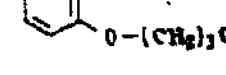
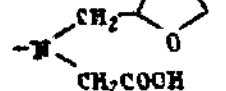
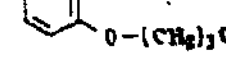
С использованием процедур и методик приведенных примеров синтезирован ряд других N^2 -арилсульфонил-L-аргининамидов или их солей присоединения кислоты, характеристики которых приведены в табл. 1.

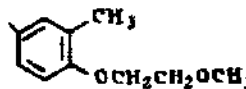
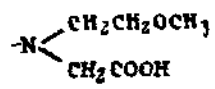
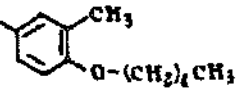
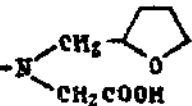
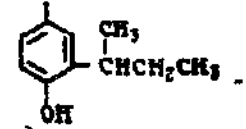
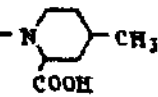
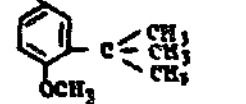

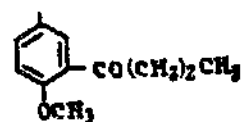
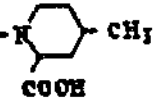
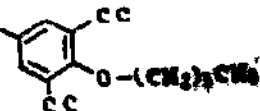
Таблица 1

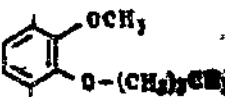
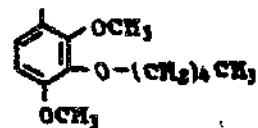
Образец №	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{H}_2\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{N} \end{array} \text{--CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOR} \\ \text{NH}_2\text{SO}_2\text{--Ar}$			Концентра- ция, требуе- мая для увеличения времени коагуляции в два раза, мл	Пример, №	Элементный анализ			ИК (KBr), см ⁻¹	
	Ar	R	Присое- диненная часть			Вычислено				
						Найдено				
						C	H	N		
1			-	20	3	53.82	6.21	13.08	3,350	1,63
						53.59	6.11	12.78	1,270	1,10
2			-	38	3	57.02	6.81	12.79	3,400	1,6
						55.63	6.65	12.84	1,260	
3		---	-	5	3	55.63	7.66	12.98	3,350	2,9
						55.32	7.39	12.84	1,630	1,2
4		---	-	-	3	49.57	6.66	17.34	3,400	1
						49.24	6.79	17.48	1,530	1
5		---	-	-	3	46.95	5.71	19.17	3,400	1
						46.67	5.79	18.87	1,630	1
6			-	19	1	52.70	6.32	17.56	3,400	1,620
						52.66	6.19	17.82	1,380	
7			-	0,7	1	55.00	7.28	12.54	3,400	2,920
						54.86	7.28	12.49	1,630	1,250

Образцы, №	$\begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \qquad \\ \text{H}_2\text{N} \qquad \text{N} \\ \text{NHSO}_2\text{---Ar} \end{array}$			Концентра- ция, требуе- мая для увеличения времени коагуляции в два раза, мм	Пример, №	Элементный анализ			ИК (RBr), см ⁻¹
	Ar	R	Присое- диненная часть			Вычислено			
						Найдено			
						C	H	N	
15		-H-	-	-	2	57,23	6,47	12,84	3,350, 1,620
						57,15	6,70	12,75	1,260, 1,155
16		-H-	-	0,6	2	58,23	6,45	13,58	3,375, 1,620
						58,08	6,51	13,62	1,385, 1,160
17		-H-	-	0,1	2	59,18	6,30	13,27	3,350, 1,610
						59,08	6,52	13,36	1,140
18			-	-	2	51,77	5,10	13,13	3,400, 1,630
						52,05	5,08	12,98	1,160
19			-	-	2	53,65	5,22	12,51	3,400, 1,710
						53,88	5,36	12,40	1,630
20			-	0,5	2	53,86	6,16	17,13	3,375, 1,620
						54,08	6,07	17,39	1,460, 1,290
21			-	-	2	57,32	7,66	12,38	3,400, 1,620
						57,27	7,68	12,45	1,250

Образ N	$\text{HN} \begin{array}{c} \text{C} - \text{H} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OR} \\ \text{CH}_2\text{H} \quad \text{N} \quad \text{NHCO}_2 - \text{Ar} \end{array}$			Концентра- ция, требует- мая для увеличения времени изагущения в два раза, мин	Пример, N	Элементный анализ			ИК ЯВГ), см ⁻¹	
	Ar	R	Присут- ствие в части			Вычислено				
						L	M	N		
22		-	-	2	56,60	7,49	12,70	3,400,	1,620	
					56,82	7,36	12,86	1,140		
23			-	-	2	56,85	6,84	11,05	3,400,	1,740
						56,69	7,15	10,88	1,635	
24			-	-	2	53,10	7,09	14,08	3,300	(Широкая)
25			-	-	2	52,93	7,20	14,00	1,630	
						53,98	7,29	13,69	3,300	(Широкая)
26			-	0,8	2	53,77	7,18	13,60	1,620	
						53,98	7,29	13,69	3,340,	(Широкая)
27			-	-	1	53,71	7,21	13,28	1,620	
						52,35	7,07	13,27	3,370,	1,630
28			-	-	2	52,27	7,19	13,00	1,255,	1,155
						54,83	7,48	13,32	3,350	(Широкая)
28			-	-	2	54,95	7,46	13,41	1,620	
									1,155	

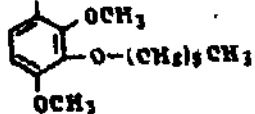
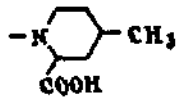
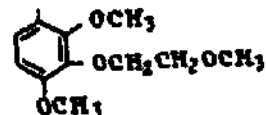
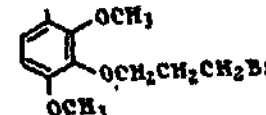
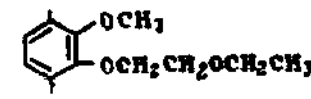
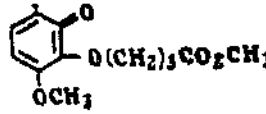
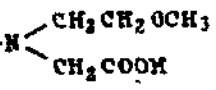
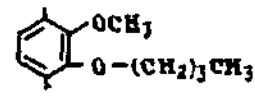
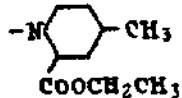
Образец, №	$\begin{array}{c} \text{HN}=\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{Z} \quad \text{NHSO}_2-\text{Ar} \end{array}$			Концентра- ция, требу- емая для увеличения времени коагуляции в два раза, мм	Пример, №	Элементный анализ			ИК (RRr), см ⁻¹
	Ar	R	Присое- диненная часть			Найдено			
						С	Н	N	
29				1,5	1	52,35	7,97	12,27	3,380, 1,630
						52,41	7,15	12,46	1,255, 1,135
30				6,4	1	51,24	7,23	13,58	3,350, 1,630
						51,31	7,46	13,29	1,250, 1,150
31				13	1	51,24	7,23	13,58	3,350, 1,630
						51,38	7,15	13,62	1,255, 1,155
32				2	1	53,21	7,26	12,93	3,400, 1,635
						53,16	7,05	12,91	1,260, 1,160
33				0,75	2	54,83	7,48	13,32	3,400, 1,630
						54,97	7,48	13,36	1,260, 1,160
34				4	1	53,21	7,26	12,93	3,375, 1,630
						52,95	7,31	13,15	1,255, 1,145

Продолжение табл. 1										
Образец, N	$\begin{array}{c} \text{HN}=\text{C}-\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCO}_2\text{H} \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{N} \end{array}$ $\text{NHSC}_2\text{-Ar}$			Концентрация, требуемая для увеличения времени коагуляции в два раза, мм	Пример, N	Элементный анализ			ИК (RBr), см ⁻¹	
	Ar	R	Присоединенная часть			Вычислено				
						Найдено				
						C	H	N		
35			-	-	2	48,73	6,82	13,53	3,300	1,620
						48,93	6,90	13,48	1,110	
36		-	-	1	2	56,39	7,83	12,65	3,350	1,620
						56,43	7,85	12,49	1,380	1,150
37	- II -		-	3	1	54,81	7,61	12,29	3,350	1,630
						54,76	7,60	12,35	1,145	
38			-	-	2	53,99	7,29	13,69	3,400	1,630
						54,15	7,28	13,58	1,150	
39			CH ₃ COOH	-	2	54,79	7,72	11,41	3,400	1,740
						54,86	7,54	11,46	1,630	
40			-	-	2	54,23	7,10	12,65	3,400	1,680
						54,48	7,04	12,63	1,630	1,150
41		-	-	-	2	47,58	6,08	12,06	3,350	1,630
						47,36	6,15	12,08	1,150	

Образец, №	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \\ \text{N} \\ \text{NHSO}_2-\text{Ar} \end{array}$			Концентра- ция, требуе- мая для увеличения времени коагуляции в два раза, —м	Пример, №	Элементный анализ			ИК (KBr), см ⁻¹
	A-	R	Присое- диненная часть			Найдем			
						С	Н	Н	
49	—	—	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	—	1	52,33	7,55	12,21	3,350, 1,630
						52,47	7,23	12,31	1,460
50	—	—	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CHCOOH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	—	1	52,33	7,55	12,21	3,400, 1,620
						52,51	7,61	12,18	1,095
51		—	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	—	1	54,07	7,56	11,58	3,350, 1,620
						54,12	7,34	11,52	1,090
52	—	—	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	—	1	53,31	7,40	11,96	3,350, 1,620
						53,28	7,28	11,77	1,450
53	—	—	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	—	1	53,87	6,43	12,08	3,400, 1,630
						53,72	6,54	12,00	1,090
54	—	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	—	1	55,33	6,80	11,53	3,370, 1,635
						55,49	6,71	11,51	1,580 1,090
55	—	—	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	—	1	55,33	6,80	11,53	3,350, 1,620
						55,21	6,75	11,34	1,455, 1,090
56		—	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	0,8	1	53,30	7,41	11,96	3,350 1,620
						53,41	7,42	12,03	1,455, 1,090

Продолжение табл. 1

Продолжение табл. 1

Образец, №	$\begin{array}{c} \text{HN} \diagup \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCOR} \\ \text{H}_2\text{N} \diagdown \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{N} \quad \quad \quad \text{NHSO}_2\text{---Ar} \end{array}$			Концентра- ция, требуе- мая для увеличения времени коагуляции в два раза, мм	Пример, №	Элементный анализ			ИК (KBr), см ⁻¹
	Ar	R	Присое- диненная часть			Вычислено	Найдено		
							C	H	
57			-	2	-	54,06	7,58	11,68	3,350, 1,625
						54,16	7,69	11,70	1,460, 1,090
58		- II -	-	2	5	50,25	6,85	12,21	3,400, 1,630
						50,39	6,79	12,30	1,455, 1,090
59		-	-	2	-	45,28	6,02	11,00	3,400, 1,620
						45,46	5,95	11,26	1,080
60		- II -	-	2	4	51,09	7,03	11,92	3,375, 1,620
						51,20	7,14	11,87	1,455, 1,090
61			-	1	-	46,69	6,30	11,84	3,400, 1,720
						46,48	6,41	11,88	1,630, 1,080
62			CH ₃ COOH	2	-	52,79	7,49	10,62	3,400 1,735
						52,83	7,65	10,43	1,625

N^2 -арилсульфонил-L-аргининамиды и их соли, полученные согласно предлагаемому изобретению, характеризуются наличием высокоспецифической ингибиторной активностью у млекопитающих по отношению к тромбину, а также существенным отсутствием токсичности, и поэтому эти соединения полезны для проведения анализа крови на содержание тромбина в качестве диагностических реагентов и/или для медицинского лечения или профилактики тромбоза. Кроме того, полученные соединения полезны также в качестве ингибитора агрегирования тромбоцитов.

Антитромбическую активность N^2 -арилсульфонил-L-аргининамида, полученного предлагаемым способом, сравнивали с аналогичными показателями для известного противотромботического агента, метилового эфира N^2 -(p -толилсульфонил)-L-аргинина, с помощью определения времени коагуляции фибриногена.

Измерение времени коагуляции фибриногена проводили следующим образом.

Порции по 0,3 мл раствора фибриногена, который получен растворением 150 мг бычьего фибриногена (фракция 1 по Кону), поставляемого фирмой "Артур инкорпорейтед", в 40 мл боратного буферного раствора (pH 7,4), смешивали с 0,1 мл боратного буферного раствора (pH 7,4) (контроль) или раствора образца в том же буфере, и к раствору на ледяной ванне добавляли 0,1 мл раствора тромбина (5 единиц/мл), поставляемого фирмой "Мочида фармасьютикл Ко., лимитед".

Непосредственно после смешивания, реакционную смесь переносили с ледяной бани в баню, поддерживаемую при 25°C. Время коагуляции исчислялось как период между моментом переноса в 25°C баню и моментом появления

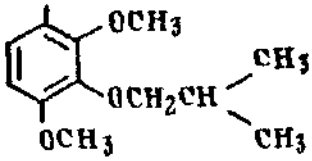
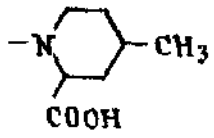
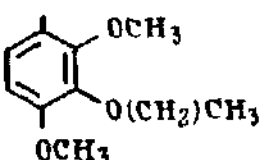
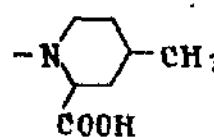
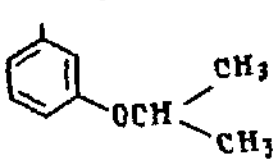
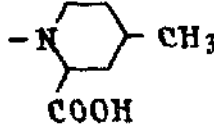
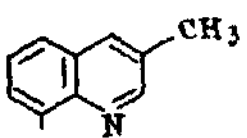
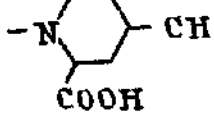
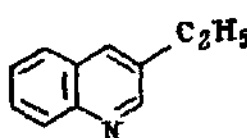
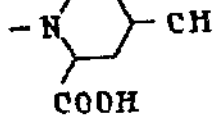
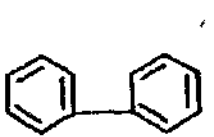
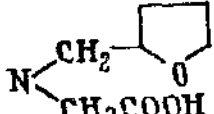
фибриновых нитей в первый раз. В случаях, когда не добавлялись образцы препаратов, время коагуляции составляло 50-55 с. Экспериментальные результаты приведены в табл. 1. Выражение "концентрация, требуемая для удлинения времени коагуляции в два раза" соответствует концентрации активного ингредиента, требуемой для удлинения нормального периода коагуляции от 50-55 с до 100-110 с.

Концентрация, требуемая для удлинения времени коагуляции в два раза для известного противотромботического агента, метилового эфира N^2 -(p -толилсульфонил)-L-аргинина, составляет 1100. Ингибиторы представлены в табл. 1 указанием R и Ag в формуле (1), а также присоединенной соли.

В случае, когда раствор, содержащий N^2 -арилсульфонил-L-аргининамид, полученный предлагаемым способом, вводят в тело животного внутривенно, высокая антитромбинная активность в циркулирующей крови сохраняется в течение одного-трех часов. Период полураспада антитромботических соединений в циркулирующей крови составляет, как было показано, приблизительно 60 мин; физиологическое состояние подопытных животных (крысы, кролики, собаки и шимпанзе) оставалось хорошим. Экспериментальное снижение содержания фибриногена у животных, вызванное влиянием тромбина, удовлетворительно подавлялось одновременным вливанием соединений, полученных предлагаемым способом.

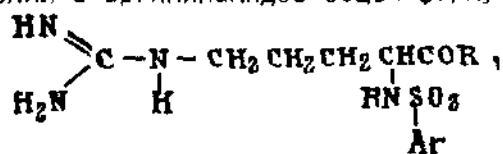
Величины летальной дозы, вызывающей гибель половины животных (LD_{50}) и определенной внутривенным введением веществ формулы (1) мышам (самцы, 20 г), составляли от 150 до 600 мг на кг веса тела. Характерные величины LD_{50} для соединений, полученных предлагаемым способом представлены в табл. 2.

Таблица 2

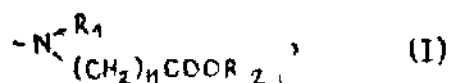
Соединение $\begin{array}{c} \text{HN} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CHCO} \\ \parallel \\ \text{HNSO}_2-\text{Ar} \end{array}$	LD_{50} , мг/кг
Ar	R
	 173
	 170
	 250-300
	 270
	 300
	 260

Формула изобретения

1. Способ получения N²-арилсульфонил-L-аргининамидов общей формулы



где R выбран из группы, включающей



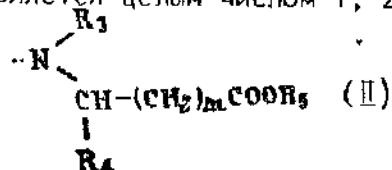
где R₁ - алкил-C₂-C₁₀, алкенил-C₃-C₁₀, алкинил-C₃-C₁₀, алкоксиалкил-C₂-C₁₀, алкилтиоалкил-C₂-C₁₀, алкилсульфинил-алкил-C₂-C₁₀, оксиалкил-C₁-C₁₀, ал-

коксикарбонилалкил-C₃-C₁₀, галогид-алкил-C₁-C₁₀, арилалкил-C₇-C₁₅, α-карбоксиарилалкил-C₆-C₁₅, циклоалкил-C₃-C₁₀, циклоалкилалкил-C₄-C₁₀, фурфурил, тетрагидрофурфурил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C₁-C₅, алкоксигруппой C₁-C₅ или их смесями, 3-фурилметил, тетрагидро-3-фурилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C₁-C₅, алкоксигруппой C₁-C₅ или их смесями, тетрагидро-2-(3- или 4-пиранилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C₁-C₅, алкоксигруппой C₁-C₅ или их смесями, 1,4-диокса-2-циклогексилметил, замещенный в случае необходимости минимум

одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, 2-тиенил, 3-тиенил, тетрагидро-2-тиенил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или же их смесями, и тетрагидро-3-тиенил;

R_2 - водород, алкил C_1-C_{10} , арил C_6-C_{10} и аралкил C_7-C_{12} ;

p является целым числом 1, 2 или 3,

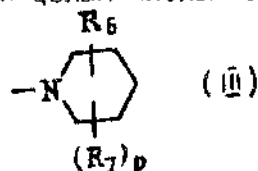


где R_3 - водород, алкил- C_1-C_{10} , алкенил- C_3-C_{10} , алкинил- C_3-C_{10} , алкоксиалкил- C_2-C_{10} , алкилтиоалкил- C_3-C_{10} , алкилсульфинилалкил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , алкоксикарбонилалкил- C_3-C_{10} , алкилкарбонилалкил- C_3-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{15} , α -карбоксиаралкил- C_8-C_{15} , циклоалкил- C_3-C_{10} , циклоалкилалкил- C_4-C_{10} , фурфурил, тетрагидрофурфурил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, 3-фурилметил, тетрагидро-3-фурилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, тетрагидро-2-(3- или 4-пиранилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, 1,4-диокса-2-циклогексилметил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, 2-тиенил, 3-тиенил, тетрагидро-2-тиенил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, и тетрагидро-3-тиенил;

R_4 - алкил C_1-C_{10} , фенил, замещенный в случае необходимости минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, аралкил C_7-C_{12} и замещенный в кольце бензил, заместителем которого является алкил C_1-C_5 или алкоксигруппа C_1-C_5 ;

R_5 - водород, алкил- C_1-C_{10} , арил- C_6-C_{10} и аралкил- C_7-C_{12} ;

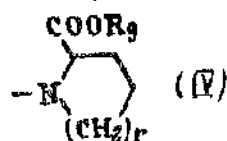
m является целым числом 0, 1 или 2,



где R_6 является группой -COOR₆, где R_6 - водород, алкил- C_1-C_{10} , арил- C_6-C_{10} и аралкил- C_7-C_{12} ;

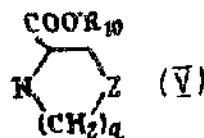
каждая группа R_7 , независимо от других, является водородом, алкилом- C_1-C_{10} , фенилом, алкоксигруппой C_1-C_5 , алкоксикарбонил или карбоксигруппой C_2-C_6 ; P является целым числом 1-4;

R_6 замещен в положении 2 или 3, а R_7 может быть замещен в положении 2, 3, 4, 5 или 6,



в случае необходимости замещенная минимум одним алкилом C_1-C_5 , алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, где R_9 - водород, алкил- C_1-C_{10} , арил- C_6-C_{10} и аралкил- C_7-C_{12} ;

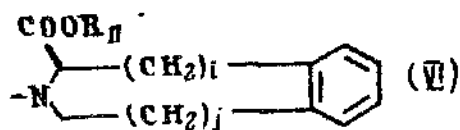
r является целым числом 1, 2, 3 или 4,



где R_{10} - водород, алкил- C_1-C_{10} , арил- C_6-C_{10} и аралкил- C_7-C_{12} ;

Z - окси-, тио- или сульфинил-группа;

q - целое число 0 или 1,



где R_{11} - водород, алкил- C_1-C_{10} , арил- C_6-C_{10} и аралкил- C_7-C_{12} ;

i - целое число 0, 1 или 2;

j - целое число 0, 1 или 2, а сумма $i + j$ является целым числом 1 или 2;

Ag является фенильной или нафтильной группой,

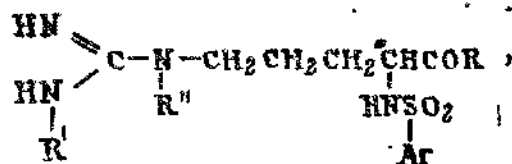
из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей сульфоамино-, карбамоил, N,N -диалкилкарбамоил C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , амина-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксилалкил C_2-C_{10} , α -циламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси C_1-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум

одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, фенильная или нафтильная группа, из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, включая галогид-, нитро-, циано-, окси-, алкил- C_1-C_{10} , алкокси- C_1-C_{10} и диалкиламино- C_2-C_{20} , и минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей сульфоамино-, карбамоил-, N,N -диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, оксантранильной или дибензофуранильной группой, замещенной минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил-, N,N -диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, оксантранильной или дибензофуранильной группой, замещенной минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей алкил- C_1-C_{10} и алкокси- C_1-C_{10} и минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил-, N,N -диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, тетрагидронафтильной, 1,2-этилендиоксифенильной,

хроманильной, 2,3-этилендиоксинафтильной или ксантенильной группой, из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил-, N,N -диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} , оксо- и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, тетрагидронафтильной, 1,2-этилендиоксифенильной, хроманильной, 2,3-этилендиоксинафтильной или ксантенильной группой, из которых любая группа замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей алкил C_1-C_{10} и алкоксил C_1-C_{10} , и минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил-, N,N -диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N -алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} , оксо- и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_4-C_5 или их смесями, нафтохинолин, антрил, фенантрил, пенталенил, гепталенил, азуленил, бифениленил, а5-индаценил, 5-индаценил, аценафтиленил, фенилкарбонилфенил, феноксифенил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо(b)тиенил, изобензотиенил, тиантранил, дибензотиенил, феноксатиинил, индолил, 1H-индазил, хинолил, изохинолил, фталинил, 1,8-нафтиридинил, хиноксалин, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил или бензиимидазолил, любой из которых является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, выбранными из совокупности, включающей галогид-, нитро-, циано-, окси-, алкил- C_1-C_{10} , алкокси- C_1-C_{10} , диалкиламино- C_2-C_{20} ,

сульфоамино-, карбамоил-, N,N-диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N-алкилкарбамоил- C_2-C_6 , amino-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , оксиалкил- C_1-C_{10} , галоид-алкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_1-C_5 , или их смесями, аралкил- C_7-C_{12} , циклоалкилфенил C_9-C_{16} , циклоалкилалкилфенил $C_{10}-C_{18}$, циклоалкилоксифенил C_9-C_{16} , циклоалкилтиофенил C_9-C_{16} , 9,10-дигидроантрил, 5,6,7,8-тетрагидроантрил, 9,10-дигидрофенантрил, 1,2,3,4,5,6,7,8-оксагидрофенантрил, инденил, инданил, флюоренил, аценаф-
тенил, фенилтиофенил, изохроманил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, тиоксантенил, 2H-хроменил, 3,4-дигидро-1-изохроме-
нил, 4H-хроменил, индолинил, изоиндо-
линил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, любой из которых является незамещенным или замещенным одной или несколькими группами, выбранными из совокупности, включающей галоид-, нитро-, циано-, окси-, алкил- C_1-C_{10} , алкокси- C_1-C_{10} , диалкиламино- C_2-C_{20} , сульфоамино-, карбамоил-, N,N-диалкилкарбамоил- C_3-C_{10} , N-алкилкарбамоил- C_2-C_6 ,
амино-, алкиламино- C_1-C_{10} , меркапто-, алкилтио- C_1-C_{10} , аралкил- C_7-C_{12} , карбоксил-, алкоксикарбонил- C_2-C_{10} , карбоксиалкил- C_2-C_{10} , ациламино- C_1-C_{10} , алкилкарбонил- C_2-C_{10} , окси-
алкил- C_1-C_{10} , галоидалкил- C_1-C_{10} , оксиалкокси- C_1-C_{10} , оксо- и фенил, замещенный в случае необходимости минимум одной гидроксильной группой, алкоксигруппой C_1-C_5 или их смесями, или фенильной группой, замещенной минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей алкил-, алкокси-, галоидокси-, алкоксиалкил-, алкоксиалкокси-, алкоксикарбонилалкил- и алкоксикарбонилалкокси-, причем указанный заместитель имеет 3-7 атомов углерода и указанная замещенная фенильная группа в случае необходимости дополнительно замещена минимум одним заместителем, выбранным из группы, включающей метил, этил, метокси, этокси, окси и галоид

или их солей, отличающийся тем, что отщепляют N^6 заместитель от N^6 -замещенного-N²-арилсульфонил-L-аргининамида, имеющего формулу



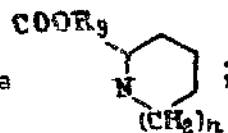
где R и Ar имеют указанные значения; R' и R'' выбраны из группы, включающей водород, нитро, тозил, тритил, оксикарбонил, ацил и по крайней мере один из радикалов R' и R'' является защитной группой для гунидиногруппы, с помощью ацидолиза или гидрогенолиза с последующим гидролизом, если необходимо, получаемого продукта реакции с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ацидолиз проводят избытком кислоты при температуре от -10 до 100°C.

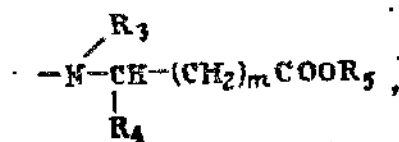
3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что гидрогенолиз проводят в инертном растворителе в присутствии водородоактивационного катализатора в атмосфере водорода при температуре от 0°C до температуры кипения растворителя.

Приоритет по признакам:

19.01.77 при R-группа

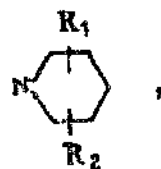


10.03.77 при R-группа



где R₃ - атом водорода;

06.06.77 при R-группа



где R₄ - замещенный арил;

07.06.77 при R-группа

где R₁ - тетрагидронафтил. 5Источники информации,
принятые во внимание при экспертизе1. Патент США № 3622615,
кл. 260-470, опублик. 23.10.71.

Составитель И. Андрианова

Редактор С. Патрушева Техред М. Тепер

Корректор Г. Огар

Заказ 4491/80

Тираж 445

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4

