

20 JUL 1977

ES 11 21 23 A1
NUMERO 466094
FECHA DE PRESENTACION 30 DIC. 1977



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
9 Diciembre 1975 (U.S.A.); 5 Enero 1976 (U.S.A.); 14 Enero 1976 (U.S.A.); 28 Enero 1976 (U.S.A.); 6 Febrero 1976 (U.S.A.); 10 Febrero 1976 (U.S.A.); 24 Marzo 1976 (U.S.A.); 22 Julio 1976 (U.S.A.); 11 Agosto 1976 (U.S.A.); 14 Septiembre 1976 (U.S.A.); 30 Septiembre 1976 (U.S.A.) y 19 Marzo 1976 (Japón)			

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA SUB DIVISIONARIA
	C07D AGAK	454098

64 TITULO DE LA INVENCION
"Procedimiento para producir argininamidas y sus sales"

71 SOLICITANTE (S)
MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED y Shosuke OKAMOTO

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
5-2 Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón y 15-18, Asahigaoka 3-chome, Tarumi-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japón, respectivamente

72 INVENTOR (ES)
Shosuke Okamoto, Ryoji Kikumoto, Yoshikuni Tamao, Kazuo Ohkubo, Tohru Tezuka, Shinji Tonomura y Akiko Hijikata

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
M. Curell Suñol

SB/MM 2040 76A (division.)
EX-FR

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED y Shosuke OKAMOTO, de nacionalidad japonesa, domiciliados respectivamente en 5-2 Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón y 15-18, Asahigaoka 3-chome, Tarumi-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japón, por "Procedimiento para producir argininamidas y sus sales", con prioridad de las solicitudes norteamericanas de fechas 9 Diciembre 1975 (638.985), 5 Enero 1976 (646.522), 14 Enero 1976 (649.219), 28 Enero 1976 (653.217), 6 Febrero 1976 (656.014), 10 Febrero 1976 (656.870), 24 Marzo 1976 (669.743), 22 Julio 1976 (707.536), 11 Agosto 1976 (713.486), 14 Septiembre 1976 (723.474), 30 Septiembre 1976 (728.051) y japonesa de fecha 19 Marzo 1976 (30.621-1976).-

15.

MEMORIA DESCRIPTIVA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

- Esta invención se refiere a la preparación y uso de ciertas N²-arilsulfonil-L-argininamidas, nuevas y útiles, y de sus sales farmacéuticamente aceptables, que son de especial valor dadas sus relevantes propiedades antitrombicas

20.

y sus bajas toxicidades. - - - - -

Si bien, en lo que sigue, la invención se describe en términos amplios con el fin de permitir una total comprensión de la misma, debe señalarse que el objeto por el que se recaba protección se concreta en las reivindicaciones anexas a la presente. - - - - -

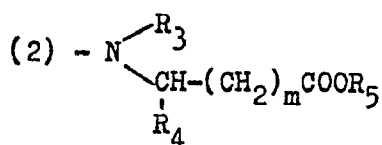
Descripción de la técnica anterior

Anteriormente, se han realizado muchos intentos de obtener nuevos y mejores agentes para el tratamiento de la trombosis. Los ésteres de N²-(p-tolilsulfonil)-L-arginina han demostrado ser un tipo de agente utilizable y han demostrado ser eficaces para disolver los trombos de la sangre (patente U.S. 3.622.615, concedida el 23 Noviembre 1971). Una familia de compuestos que han demostrado ser particularmente útiles como inhibidores altamente específicos de la trombina para el control de la trombosis es el éster o la amida de N²-dansil-L-arginina (solicitud de patente U.S. 496.939, presentada el 13 Agosto 1974, del mismo solicitante y concedida bajo el número 3.978.045). Sin embargo, se sigue necesitando un inhibidor altamente específico de la trombina para el control de la trombosis, que presente menor toxicidad. - - - - -

RESUMEN DE LA INVENCION

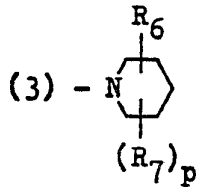
Se ha descubierto ahora que las N²-arilsulfonil-

- lo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, y tetrahidro-3-tenilo; R₂ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; y n es un entero igual a 1, 2 ó 3, - - - - -

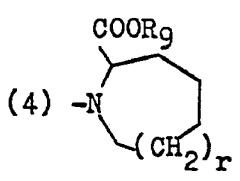


10. en que R₃ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀, alcoxialquilo C₂-C₁₀, alquiltioalquilo C₂-C₁₀, alquilsufinilalquilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀, alcoxycarbonilalquilo C₃-C₁₀, alquilcarbonilalquilo C₃-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₅,
 15. alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo, tetrahidrofurfurilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, tetrahidro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un

- alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅ y tetrahidro-3-tenilo; R₄ se elige del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀, carboxi, alcoxycarbonilo C₂-C₁₀, fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₂ y bencilo substituido en el anillo, en el que dicho substituyente es alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅; R₅ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2,

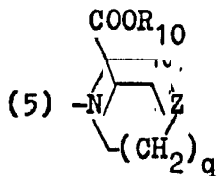


- en que R₆ es -COOR₈ en que R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; (R₇)_p es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, fenilo, alcoxi C₁-C₅ o carboxi y p es un entero de 1 a 5; R₆ está substituido en la posición 2 ó 3; y R₇ puede estar substituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, -----

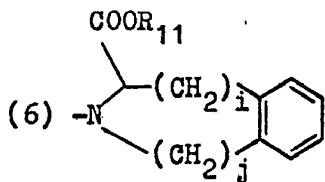


que está opcionalmente substituido con por lo menos un

alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, en que R₉ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; y r es un entero igual a 1, 2, 3 ó 4, - - - - -



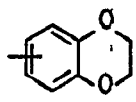
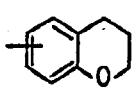
5. en que R₁₀ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; Z se elige del grupo formado por oxí, tío y sulfini lo; y q es un entero igual a 0 ó 1, y - - - - -

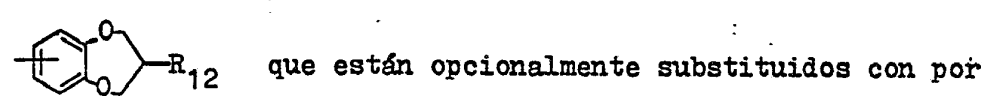
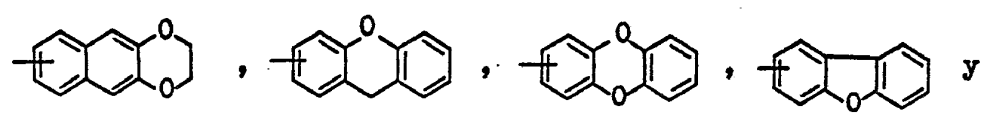


10. en que R₁₁ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; i es un entero igual a 0, 1 ó 2; j es un entero igual a 0, 1 ó 2; y la suma de i+j es un entero igual a 1 ó 2; y - - - - -

15. Ar se elige del grupo formado por naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, naftilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por ha-

lo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ y dialquilamino C₂-C₂₀, fenilo, fenilo sustituido con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ y dial

5. quilamino C₂-C₂₀, aralquilo C₇-C₁₂ y  ,  ,



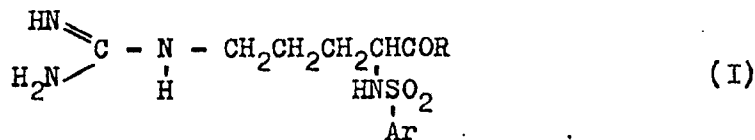
lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, en que R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀. - - - - -

10. La invención también se refiere a la preparación y uso de las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. - - - - -

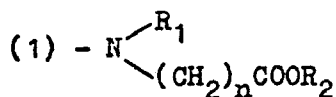
15. Esta invención se refiere también a un método de inhibir la actividad y de suprimir la activación de la trombina in vivo, que comprende introducir en un cuerpo viviente una cantidad farmacéuticamente eficaz de una N²-arilsulfonil-L-argininamida o de su sal farmacéuticamente aceptable. - - - - -

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Esta invención se refiere a un grupo de N²-aril-sulfonil-L-argininamidas de la fórmula (I): - - - - -



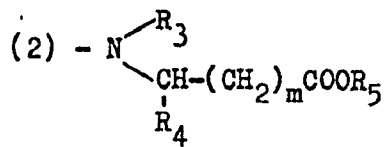
en que R se elige del grupo formado por - - - - -



- 5. en que R₁ se elige del grupo formado por alquilo C₂-C₁₀, tal como etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo o similares, alqueno de 3-10 (preferentemente 3-6) átomos de carbono, tal como alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo o similares, alquino de 3-10 (preferentemente 3-6) átomos de carbono, tal como 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo o similares, alcoialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-propoxietilo,
- 10. 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-propoxipropilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 4-butoxibutilo, 5-butoxipentilo o similares, alquiltioalquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metiltiométilo, etiltiométilo, propiltiométilo, 2-me
- 15.

- tiltioetilo, 2-etiltioetilo, 2-propiltioetilo, 3-metil-
tiopropilo, 2-metiltiopropilo, 3-etiltiopropilo, 3-pro-
piltiopropilo, 4-metiltiobutilo, 4-etiltiobutilo, 4-bu-
tiltiobutilo, 5-butiltiopentilo o similares, alquilsul-
5. finilalquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de
carbono, tal como metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmeti-
lo, propilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 2-etil-
sulfiniletilo, 2-propilsulfiniletilo, 3-metilsulfinil-
propilo, 3-etilsulfinilpropilo o similares, hidroxial-
10. quilo de 1-10 (preferentemente 1-6) átomos de carbono,
tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropi-
lo, 2-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo,
5-hidroxipentilo o similares, carboxialquilo de 2-10
(preferentemente 2-7) átomos de carbono, tal como carbo-
15. ximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo, 3-carboxi-
propilo, 1-carboxibutilo, 2-carboxibutilo, 4-carboxibu-
tilo o similares, alcóxicarbonilalquilo de 3-10 (pefe-
rentemente 3-8) átomos de carbono, tal como metoxicarbo-
nilmetilo, 2-etoxicarboniletilo, 2-etoxicarbonilpropi-
20. lo, 3-metoxicarbonilpropilo, 1-metoxicarbonilbutilo,
2-etoxicarbonilbutilo, 4-metoxicarbonilbutilo o simila-
res, alquilcarbonilalquilo de 3-10 átomos de carbono,
tal como metilcarboniletilo o similares, haloalquilo de
1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como
25. clorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloropropilo,
3-cloropropilo, 2-clorobutilo, 4-clorobutilo o simila-
res, aralquilo de 7-15 (preferentemente 7-10) átomos de

- carbono, tal como bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 6-fenilhexilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo o similares, alfa-carboxiaralquilo de 8-15 (preferentemente 8-12) átomos de carbono, tal como alfa-carboxibencilo, alfa-carboxifenetilo o similares, cicloalquilo C_3-C_{10} , tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, cicloalquilalquilo C_4-C_{10} , tal como ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, ciclooctilmetilo o similares, furfurilo, tetrahydrofurfurilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 y/o alcoxi C_1-C_5 , 3-furilmetilo, tetrahydro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 y/o alcoxi C_1-C_5 , tetrahydro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 y/o alcoxi C_1-C_5 , 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 y/o alcoxi C_1-C_5 , 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahydro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 y/o alcoxi C_1-C_5 y tetrahydro-3-tenilo; R_2 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, arilo C_6-C_{10} , tal como fenilo, m-tolilo, naftilo o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, y 5-indanilo; y n es un entero igual a 1, 2 ó 3, - - - - -

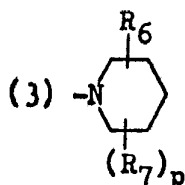


5. en que R_3 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo o similares, alqueniilo de 3-10 (preferentemente 3-6) átomos de carbono, tal como alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo o similares, alquinilo de 3-10 (preferentemente 3-6) átomos de carbono, tal como 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo o similares, alcoxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2-propoxietilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, 3-etoxipropilo, 3-propoxipropilo, 4-metoxibutilo, 4-etoxibutilo, 4-butoxibutilo, 5-butoxipentilo o similares, alquiltioalquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metiltiometilo, etiltiometilo, propiltiometilo, 2-metiltioetilo, 2-etiltioetilo, 2-propiltioetilo, 3-metiltiopropilo, 2-metiltiopropilo, 3-etiltiopropilo, 3-propiltiopropilo, 4-metiltiobutilo, 4-etiltiobutilo, 4-butiltiobutilo, 5-butiltiopentilo o similares, alquilsulfinilalquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, propilsulfinilmetilo, 2-metilsulfiniletilo, 2-etilsulfiniletilo, 2-propilsulfiniletilo, 3-metilsulfinilpropilo, 3-etilsulfinilpropilo o si-

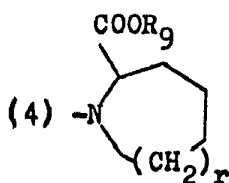
- milares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-6) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 5-hidroxipentilo o similares, carboxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-7) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo, 3-carboxipropilo, 1-carboxibutilo, 2-carboxibutilo, 4-carboxibutilo o similares, alcóxicarbonilalquilo de 3-10 (preferentemente 3-8) átomos de carbono, tal como metoxycarbonilmetilo, 2-metoxycarboniletilo, 2-etoxicarbonilpropilo, 3-metoxycarbonilpropilo, 1-metoxycarbonilbutilo, 2-etoxycarbonilbutilo, 4-metoxycarbonilbutilo o similares, alquilcarbonilalquilo de 3-10 átomos de carbono, tal como metilcarboniletilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2-clorobutilo, 4-clorobutilo o similares, aralquilo de 7-15 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, 6-fenilhexilo, 1-feniletilo, 2-fenilpropilo o similares, alfa-carboxiaralquilo de 8-15 (preferentemente 8-12) átomos de carbono, tal como alfa-carboxibencilo, alfa-carboxifenetilo o similares, cicloalquilo C₃-C₁₀, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo o ciclodecilo, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, tal como ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo,

- ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, ciclooctilmetilo o similares, furfurilo, tetrahydrofurfurilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 3-furilmetilo, tetrahydro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, tetrahydro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahydro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅ y tetrahydro-3-tenilo; R₄ se elige del grupo formado por alquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo o similares, carboxi, alcóxicarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-5) átomos de carbono, tal como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo o similares, fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares y bencilo substituido en el anillo en que dicho substituyente es alquilo de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo, o alcoxi de 1-5 (preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; R₅ se elige del grupo formado
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.

5. por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, arilo C_6-C_{10} , tal como fenilo, m-tolilo, naftilo o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, y 5-indanilo; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2,

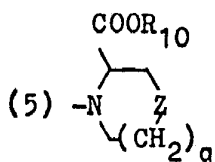


10. en que R_6 es $-COOR_8$ en que R_8 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, arilo C_6-C_{10} , tal como fenilo, m-tolilo, naftilo o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, y 5-indanilo; $(R_7)_p$ es hidrógeno, alquilo de 1-10 (preferentemente 1-6) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, fenilo, alcoxi C_1-C_5 o carboxi y p es un entero de 1 a 5; R_6 está substituido en la posición 2 ó 3; y R_7 puede estar substituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, - - - - -
- 15.

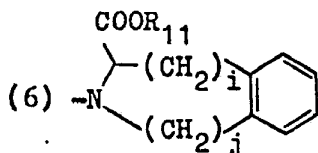


20. que está opcionalmente substituido con por lo menos un

5. alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅ en que R₉ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, arilo C₆-C₁₀, tal como fenilo, m-tolilo, naftilo o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, y 5-indanilo; y r es un entero igual a 1, 2, 3 ó 4, - - - - -



10. en que R₁₀ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, arilo C₆-C₁₀, tal como fenilo, m-tolilo, naftilo o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, y 5-indanilo; Z se elige del grupo formado por oxo (-O-), tio (-S-) y sulfinilo (-SO-); q es un entero igual a 0 ó 1, y - - - - -
- 15.

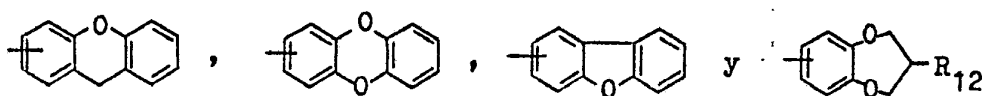
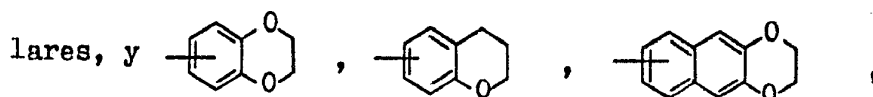


en que R₁₁ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, tal como metilo, etilo, propilo, butilo,

5. terc-butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, arilo C_6-C_{10} , tal como fenilo, m-tolilo, naftilo o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, y 5-inda nilo; i es un entero igual a 0, 1 ó 2; j es un entero igual a 0, 1 ó 2; y la suma de i+j es un entero igual a 1 ó 2; y - - - - -

- Ar se elige del grupo formado por naftilo, tal como 1-nafti lo y 2-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo opcionalmente
10. substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 y/o alcoxi C_1-C_5 , tal como 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo y 5,6,7,8-te trahidro-2-naftilo, naftilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, tal como fluo, cloro-, bromo- y yodo-, nitro, ciano, hidroxi,
15. alquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobu tilo o similares, alcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) áto mos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropo xi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi o similares,
20. y dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etil amino o similares, fenilo, fenilo substituido con por lo me nos un substituyente elegido del grupo formado por halo, tal como fluo, cloro-, bromo- y yodo-, nitro, ciano, hidro xi,
25. alquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbo no, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,

5. isobutilo o similares, alcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi o similares, y dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o simi-



10. que están opcionalmente substituidos con por lo menos un al alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, en que R₁₂ es hidrógeno, al quilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo o similares, o alcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi o similares. - - - - -

15. Las ilustraciones adecuadas de R₁ en la anterior fórmula (I) son alquilo C₂-C₁₀, tal como propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y octilo, alquenilo C₃-C₆, tal como alilo, alquinilo C₃-C₆, tal como 2-propinilo, alcoxialquilo C₂-C₆, tal como 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, alquiltioalquilo C₂-C₆, tal como 2-etiltioetilo y 2-metiltioetilo, alquilsulfinilalquilo
- 20.

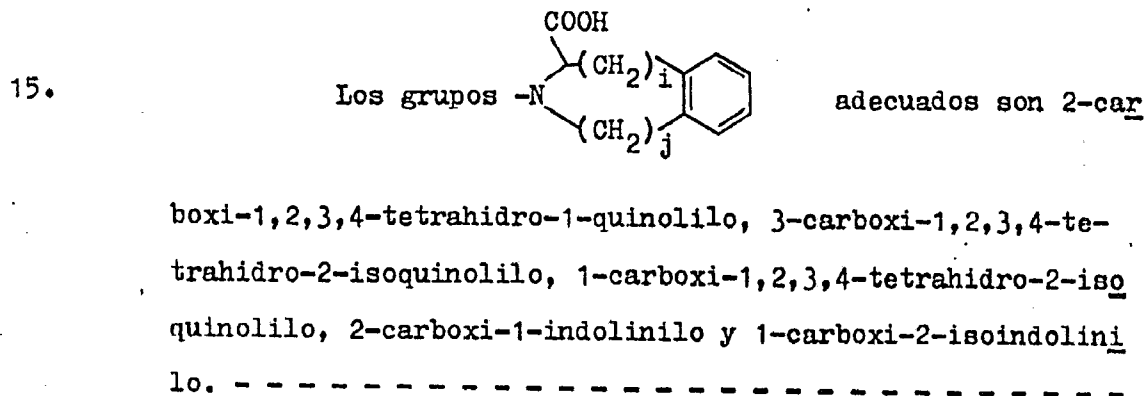
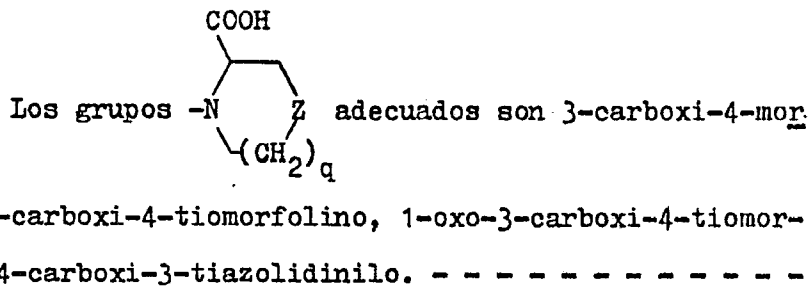
- C_2-C_6 , tal como 2-metilsulfiniletilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , tal como 2-hidroxietilo y 3-hidroxibutilo, carboxialquilo C_2-C_7 , tal como 1-carboxibutilo, alcxicarbonilalquilo C_3-C_8 , tal como 2-etoxicarboniletilo, aralquilo C_7-C_{10} , tal como bencilo y fenetilo, alfa-carboxiaralquilo C_8-C_{12} , tal como alfa-carboxifenetilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , tal como ciclopropilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cicloalquilalquilo C_4-C_{10} , tal como ciclohexilmetilo, furfurilo, tetrahidrofurfurilo, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo y tetrahidro-3-tenilo. - - -
- 5.
- 10.

- Las ilustraciones adecuadas de R_3 en la anterior fórmula (I) son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y octilo, alquilo C_3-C_6 , tal como alilo, alquinilo C_3-C_6 , tal como 2-propinilo, alcxicarbonilalquilo C_2-C_6 , tal como 2-metoxietilo, 2-metoxipropilo, 2-etoxietilo y 3-metoxipropilo, alquiltioalquilo C_2-C_6 , tal como 2-etiltioetilo y 2-metiltioetilo, alquilsulfinilalquilo C_2-C_6 , tal como 2-metilsulfiniletilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , tal como 2-hidroxietilo y 3-hidroxibutilo, carboxialquilo C_2-C_7 , tal como 1-carboxibutilo, alcxicarbonilalquilo C_3-C_8 , tal como 2-etoxicarboniletilo, aralquilo C_7-C_{10} , tal como bencilo y fenetilo, alfa-carboxiaralquilo C_8-C_{12} , tal como alfa-carboxifenetilo, cicloalquilo C_3-C_{10} , tal como ciclopropilo, ciclohexilo y cicloheptilo, cicloalquilalquilo C_4-C_{10} , tal como ciclohexilmetilo, furfurilo, tetrahidrofurfurilo, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmeti-
- 15.
- 20.
- 25.

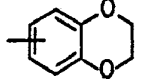
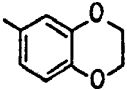
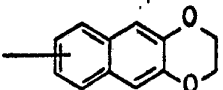
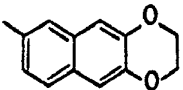
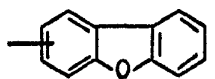
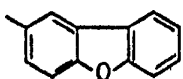
lo, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo y tetrahidro-3-tenilo. - - - - -

5. Las ilustraciones adecuadas de R_4 en la anterior fórmula (I) son alquilo C_1-C_5 , tal como metilo y propilo, carboxi, alcoxicarbonilo C_2-C_5 , tal como etoxicarbonilo, aralquilo C_7-C_{10} , tal como bencilo, y bencilo sustituido en el anillo en que dicho sustituyente es alcoxi C_1-C_3 , tal como 4-metoxibencilo. - - - - -

10. Las ilustraciones adecuadas de R_7 son hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , tal como metilo, etilo, propilo e isopropilo, fenilo y carboxi, y la posición adecuada de R_7 es 2, 4 ó 6. - - - - -

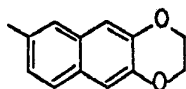
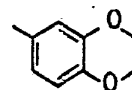


Las ilustraciones adecuadas de R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{11} son hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, etilo, terc-butilo y octilo, arilo C_6-C_{10} , tal como fenilo y m-tolilo, aralquilo C_7-C_{10} , tal como bencilo y 5-indani-
5. lo. - - - - -

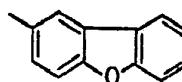
Las ilustraciones adecuadas de Ar en la anterior fórmula (I), son naftilo, tal como 1-naftilo y 2-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, tal como 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo y 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo, naftilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, tal como cloro- y bromo-, hidroxilo, alquilo C_1-C_5 , tal como metilo, etilo e isopropilo, alcoxi C_1-C_5 , tal como metoxi y etoxi y dialquilamino C_2-C_{10} , tal como dimetilamino y dietilamino, fenilo, fenilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, tal como cloro-, alquilo C_1-C_5 , tal como metilo, etilo e isopropilo y alcoxi C_1-C_5 , tal como metoxi, aralquilo C_7-C_{10} ,
10. tal como fenetilo, , tal como ,
15. tal como , tal como ,
y , tal como .

Los grupos Ar preferidos son 1-naftilo, 2-naftilo,

- 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilo, 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo, 5-cloro-1-naftilo, 6-cloro-2-naftilo, 6-bromo-1-naftilo, 5-hidroxi-1-naftilo, 7-hidroxi-2-naftilo, 6-metil-2-naftilo, 6-metil-1-naftilo, 7-metil-1-naftilo, 7-metil-2-naftilo, 6-etil-2-naftilo, 6,7-dimetil-1-naftilo, 6,7-dimetil-2-naftilo, 6-isopropil-2-naftilo, 5-metoxi-1-naftilo, 6-metoxi-2-naftilo, 7-metoxi-2-naftilo, 4,6-dimetoxi-2-naftilo, 6,7-dimetoxi-2-naftilo, 6,7-dietoxi-2-naftilo, 5-dimetilamino-1-naftilo, 5-metilamino-2-naftilo, 5-dietilamino-1-naftilo, 6-dimetilamino-1-naftilo, 6-dimetilamino-2-naftilo, 4-clorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, p-tolilo, anisilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo,



y



Son ilustrativas de las N^2 -arilsulfonil-L-argininamidas adecuadas y de suficiente actividad las siguientes:

15. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-propilglicina - - - - -

terc-butiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-propilglicina - - - - -

N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina

terc-butyléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-isobutylglicina - - - - -

5. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-pentylglicina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-hexylglicina

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-octylglicina

N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina

10. N²-(6,7-dietoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina

N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina - -

N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina - -

N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-propylglicina -

N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina - -

15. N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-pentylglicina -

N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina - - - - -

etiléster de N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina

- benciléster de N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina - - - - -
- N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butil-beta-alanina - - -
5. N²-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina - - - - -
- N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-pentilglicina - - - - -
- N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butil-beta-alanina - - - - -
10. N²-(6-bromo-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina - -
- N²-(6-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-pentilglicina - -
- N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina - -
- N²-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina - - - - -
15. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-alilglicina
- N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-propinil)glicina - - - - -
- N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

etiléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

octiléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

5. benciléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

3-metilfeniléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

10. 5-indaniléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)-beta-alanina - - - - -

etiléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)-beta-alanina - - - - -

15. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-N-(2-metoxietil)-N-(3-carboxipropil)-L-argininamida - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-N-(2-metoxietil)-N-(3-terc-butoxicarbonilpropil)-L-argininamida - - - - -

20. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-N-(3-metoxipropil)glicina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etoxi-
etil)-beta-alanina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxipro-
pil)glicina - - - - -

5. N²-(6,7-dietoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi-
etil)glicina - - - - -

N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi-
etil)glicina - - - - -

10. etiléster de N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-
N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina - - - - -

N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina - - - - -

15. N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina - - - - -

etiléster de N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-
metoxietil)glicina - - - - -

20. N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)-
beta-alanina - - - - -

- N²-(1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - -
- N²-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-me
toxietyl)glicina - - - - -
- 5. N²-(5-cloro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)gli
cina - - - - -
- N²-(6-cloro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)gli
cina - - - - -
- N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)gli
cina - - - - -
- 10. N²-(7-metil-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)gli
cina - - - - -
- N²-(6,7-dimetil-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi-
etil)glicina - - - - -
- 15. N²-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi
etil)glicina - - - - -
- N²-(7-hidroxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina - - - - -
- N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etiltio-
etil)glicina - - - - -
- 20. N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metiltioetil)
glicina - - - - -

- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metilsulfinil
etil)glicina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-hidroxi-
etil)glicina - - - - -
5. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(3-hidroxi-
butil)glicina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(1-carboxibu-
til)glicina - - - - -
10. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etoxicar-
bonilet)glicina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglici-
na - - - - -
- terc-butiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-ar-
ginil-N-bencilglicina - - - - -
15. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglici-
na - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencil-beta-
alanina - - - - -
- terc-butiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-ar-
ginil-N-bencil-beta-alanina - - - - -
- 20.

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetil-beta-alanina - - - - -

N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina - - - - -

5. N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina -

N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencil-beta-alanina - - - - -

N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-N-bencil-N-(3-carboxipropil)-L-argininamida - - - - -

10. N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-N-bencil-N-(3-terc-butoxicarbonilpropil)-L-argininamida - - - - -

N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina -

N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencil-beta-alanina - - -

N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina - - - - -

15. N²-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina - - - - -

N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina - - - - -

- N^2 -(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ben-
cil-beta-alanina - - - - -
- N^2 -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina -
5. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(alfa-carbo-
xifenetil)glicina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilme-
tilglicina - - - - -
- terc-butiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-ar-
ginil-N-ciclohexilmetilglicina - - - - -
10. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-cicloheptil-
glicina - - - - -
- N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexil-
glicina - - - - -
15. N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilglici-
na - - - - -
- N^2 -(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetil-
glicina - - - - -
- N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetil-
beta-alanina - - - - -

terc-butiléster de N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetil-beta-alanina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilglicina - - - - -

5. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexil-beta-alanina - - - - -

terc-butiléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexil-beta-alanina - - - - -

10. N-ciclopropil-N-(3-carboxipropil)-N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-argininamida - - - - -

N²-(1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilglicina - - - - -

N²-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilglicina - - - - -

15. N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetilglicina - - - - -

N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetilglicina - - - - -

N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-furfurilglicina -

20. N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-furfurilglicina

terc-butiléster de N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-furfurilglicina - - - - -

5. N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

N²-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

N²-(5-cloro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

10. N²-(1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina

N²-(6,7-dimetil-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

N²-(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

15. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilalanina
terc-butiléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilalanina - - - - -

- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-pentilalanina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilalanina - - - - -
5. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilalanina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilalanina - - - - -
10. N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetilalanina - - - - -
- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-propilalanina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)alanina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginilnorvalina - - - - -
15. ácido N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilaspártico - - - - -
- dietiléster de ácido N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilaspártico - - - - -
20. ácido N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilaspártico - - - - -

dietiléster de ácido N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilaspártico - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-metil-beta-fenilalanina - - - - -

5. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-metil-beta-(4-metoxifenil)alanina - - - - -

ácido 1- \int N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -2-piperidinacarboxílico - - - - -

10. 1- \int N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -2-piperidina-carboxilato de etilo - - - - -

ácido 1- \int N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \int N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

15. ácido 1- \int N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \int N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

20. 1- \int N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo - - - - -

ácido 1- \square N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-
metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(6,7-dietoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-me
til-2-piperidinacarboxílico - - - - -

5. ácido 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-
etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-etil-
2-piperidinacarboxílico - - - - -

10. ácido 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-
propil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-
isopropil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-6-
metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

15. ácido 1- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-2-metil-
2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-3-
piperidinacarboxílico - - - - -

20. 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-3-piperi-
dinacarboxilato de metilo - - - - -

- ácido 1- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-3-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-2,6-piperidinacarboxílico - - - - -
5. ácido 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-fenil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(1-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
10. 1- \square N²-(1-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo - - - - -
- ácido 1- \square N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-isopropil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- 1- \square N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-isopropil-2-piperidinacarboxilato de etilo - - - - -
15. ácido 1- \square N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- 1- \square N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo - - - - -
- ácido 1- \square N²-(6-cloro-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-isopropil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- 20.

ácido 1- \square N²-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -
2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -4-metil-
2-piperidinacarboxílico - - - - -

5. ácido 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -4-etil-
2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -4-isopro-
pil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

10. 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -4-isopropil-2-
piperidinacarboxilato de etilo - - - - -

ácido 1- \square N²-(6-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -4-isopro-
pil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -2-hexame-
tileniminocarboxílico - - - - -

15. ácido 4- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -3-tio-
morfolinacarboxílico - - - - -

1-óxido de 4- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -3-
carboxitiomorfolina - - - - -

20. 4- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \square -3-morfoli-
nacarboxílico - - - - -

ácido 4- \lceil N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \rceil -3-morfo
linacarboxílico - - - - -

ácido 3- \lceil N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \rceil -4-tiazo
lidinacarboxílico - - - - -

5. ácido 2- \lceil N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \rceil -
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico - - - - -

ácido 2- \lceil N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \rceil -iso
indolina-1-carboxílico - - - - -

N²-(4-clorofenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina - - - - -

10. N²-(2,4,5-triclorofenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina -

N²-tosil-L-arginil-N-butilglicina - - - - -

N²-(4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina - - -

N²-(3,4-dimetoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)gli
cina - - - - -

15. N²-(3,4,5-trimetoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina - - - - -

N²-fenetilsulfonil-L-arginil-N-furfurilglicina - - - - -

N²-(1,4-benzodioxan-6-sulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina - - - - -

N^2 -(6,7-etilendioxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi
etil)glicina - - - - -

ácido 1- $\left[N^2$ -(2-dibenzofuranil)-L-arginil]-2-piperidinacar-
boxílico - - - - -

5. Se comprenderá que de los compuestos preparados y
utilizados según esta invención los siguientes son los más
preferidos debido a su elevado nivel de actividad antitróm-
bica y a su bajo nivel de toxicidad: - - - - -

N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina

10. N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina - -

N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi-
etil)glicina - - - - -

etiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-
N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

15. N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi-
etil)glicina - - - - -

N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina - - - - -

20. N^2 -(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-me-
toxietil)glicina - - - - -

N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

5. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

ácido 1-[N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

10. ácido 1-[N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1-[N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

15. Desde luego, la preparación y uso de las sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores compuestos se hallan también incluídas dentro del alcance de esta invención.

20. Como pueden apreciar fácilmente los entendidos en la técnica, el átomo de carbono de las N²-arilsulfonil-L-argininamidas al que está fijado el grupo carboxilo o el éster del mismo puede ser un átomo de carbono asimétrico lo que proporciona la existencia de dos isómeros ópticamente activos, los diastereoisómeros D y L, así como el racemato, mezcla de D y L. - - - - -

Según los hallazgos referentes a la actividad antitrombica de tales compuestos que poseen un átomo de carbono asimétrico, los compuestos preparados según la presente invención que tienen la configuración D son más activos que los de la configuración L y son los compuestos preferidos, aunque las formas L y DL de los presentes compuestos se consideran también dentro de las previsiones de la presente invención. - - - - -

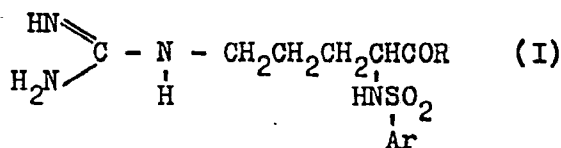
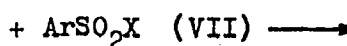
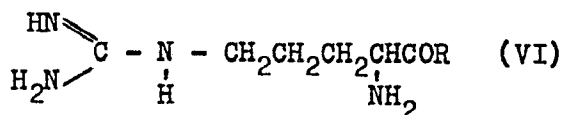
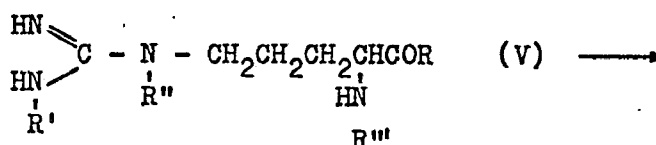
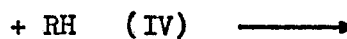
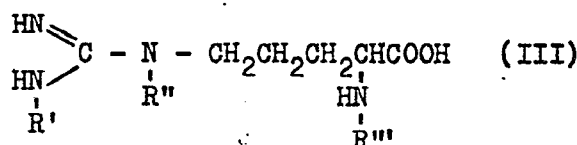
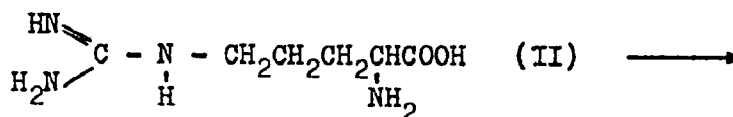
Los anteriores compuestos están destinados sólo a ilustrar la variedad de estructuras que pueden utilizarse en el procedimiento de esta invención y la anterior lista no debe entenderse como limitativa del alcance de la invención. - - - - -

Para la preparación de los compuestos según esta invención, pueden emplearse varios métodos según los materiales particulares de partida y/o los intermedios implicados. - - - - -

Es posible la preparación con éxito de estos compuestos por medio de varias vías de síntesis que se esbozan a continuación. - - - - -

(a) Condensación de una L-argininamida con un haluro de aril sulfonilo. - - - - -

Este proceso puede ilustrarse como sigue: - - - - -



En las anteriores fórmulas, R y Ar son como se ha definido anteriormente; X es halógeno; R''' es un grupo protector del grupo alfa-amino, tal como benciloxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo; R' y R'' se eligen del grupo formado por hidrógeno y grupos protectores para el grupo guan

midino, tales como nitro, tosilo, tritilo, oxicarbonilo y similares; y por lo menos R' ó R'' es un grupo protector del grupo guanidino. - - - - -

5. La N²-arilsulfonil-L-argininamida (I) se prepara por medio de la condensación de una L-argininamida (VI) con una cantidad substancialmente equimolar de un haluro de arilsulfonilo (VII), preferentemente un cloruro. - - -

10. La reacción de condensación se efectúa de manera general en un disolvente inerte de reacción en presencia de un exceso de una base, tal como una base orgánica (trietilamina, piridina), o una disolución de una base inorgánica (hidróxido sódico, carbonato potásico), a una temperatura de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente y durante un período de 10 minutos a 15 horas. - - - - -

15. Los disolventes preferidos para la condensación incluyen benceno-éter de dietilo, éter de dietilo-agua y dioxano-agua. - - - - -

20. Acabada la reacción, la sal formada se extrae con agua y el disolvente se elimina por métodos normales tales como evaporación bajo presión reducida para dar la N²-arilsulfonil-L-argininamida (I), que puede purificarse por trituración o recristalización a partir de un disolvente adecuado, tal como éter de dietilo-tetrahidrofura

no, éter de dietilo-metanol y agua-metanol o puede cromatografiarse sobre gel de sílice. - - - - -

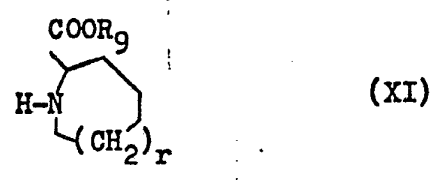
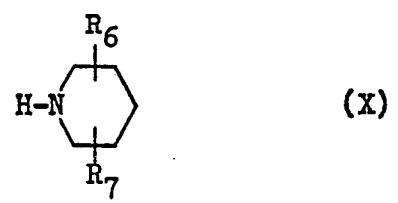
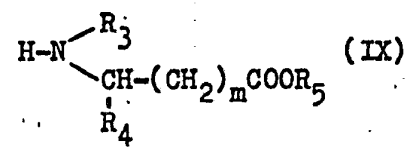
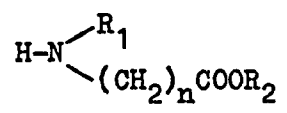
5. Los materiales de partida, L-argininamidas (VI), requeridos para la reacción de condensación pueden prepararse protegiendo los grupos guanidino y alfa-amino de L-arginina (I) por nitración, acetilación, formilación, ftaloilación, trifluoacetilación, p-metoxi-benciloxicarbonilación, benzoilación, benciloxicarbonilación, terc-butoxicarbonilación ó tritilación y condensando entonces

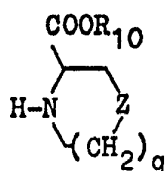
10. la L-arginina N^G-substituida-N²-substituida (III) con un correspondiente derivado aminoácido (IV) por un proceso convencional, tal como por el método del ácido clorhídrico, el método del azuro, el método del anhídrido mixto, el método del éster activado o el método de la carbodiimida, y eliminando después selectivamente

15. los grupos protectores de la L-argininamida N^G-substituida-N²-substituida (V). - - - - -

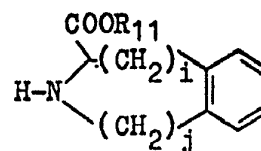
Los derivados aminoácidos (IV) que son los materiales de partida para la preparación de las L-argininamidas N^G-substituidas-N²-substituidas (V) se representan por medio de las siguientes fórmulas: - - - - -

20.





(XII)



(XIII)

En las anteriores fórmulas, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, Z, n, m, r, q, i y j son como se ha definido anteriormente. - - - - -

5. Los aminoácidos de la anterior fórmula (VIII) o (IX) pueden prepararse por medio de la condensación de un haloacetato, 3-halopropionato o 4-halobutirato con una amina apropiada que tiene la fórmula R₁NH₂ ó R₃NH₂ [véase J. Org. Chem., 25, 728-732 (1960)]. - - - - -

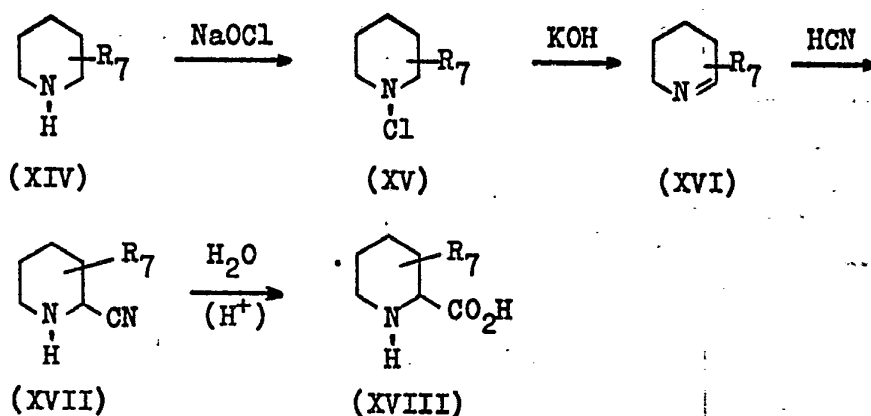
10. La reacción de condensación se realiza en general sin disolvente o en un disolvente, tal como benceno o éter, en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina o piridina, a una temperatura de 0°C a 80°C y durante un período de 10 minutos a 20 horas. Acabada la reacción, el derivado aminoácido formado se separa por medios convencionales, tales como extracción con un disolvente adecuado o evaporación del disolvente de reacción, y después se purifica por destilación bajo presión reducida. - - - - -

15. Entre los derivados aminoácidos, se prefieren los derivados de terc-butiléster de aminoácido, debido a que se convierten fácilmente en otros derivados éster por aci-

20.

5.

dólisis en presencia de un correspondiente alcohol empleando un ácido inorgánico (HCl, H₂SO₄, etc.) o un ácido orgánico (ácido toluensulfónico, ácido trifluoacético, etc.). Según el procedimiento empleado para la preparación de los derivados de ácido 2-piperidinacarboxílico (X), es ilustrativo el siguiente esquema: - - - -



10.

15.

En la primera reacción del mencionado esquema se pone en contacto una piperidina apropiadamente substituida (XIV) con una disolución acuosa de hipoclorito sódico a una temperatura de -5°C a 0°C. El producto resultante (XV) se aísla por extracción con un disolvente, por ejemplo éter de dietilo, y se trata entonces con hidróxido potásico en un disolvente alcohólico inferior para dar la 1,2-deshidropiperidina (XVI). La acción de los agentes de cianogenación, por ejemplo cianuro de hidrógeno o cianuro sódico, convierte las 1,2-deshidropiperidinas (XVI) en los correspondientes análogos 2-ciano (XVII). La hidrólisis de las 2-cianopiperidinas (XVII) para pro

porcionar los ácidos 2-piperidinacarboxílicos (XVIII) se efectúa por tratamiento de las 2-cianopiperidinas (XVII) con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico o sulfúrico. - - - - -

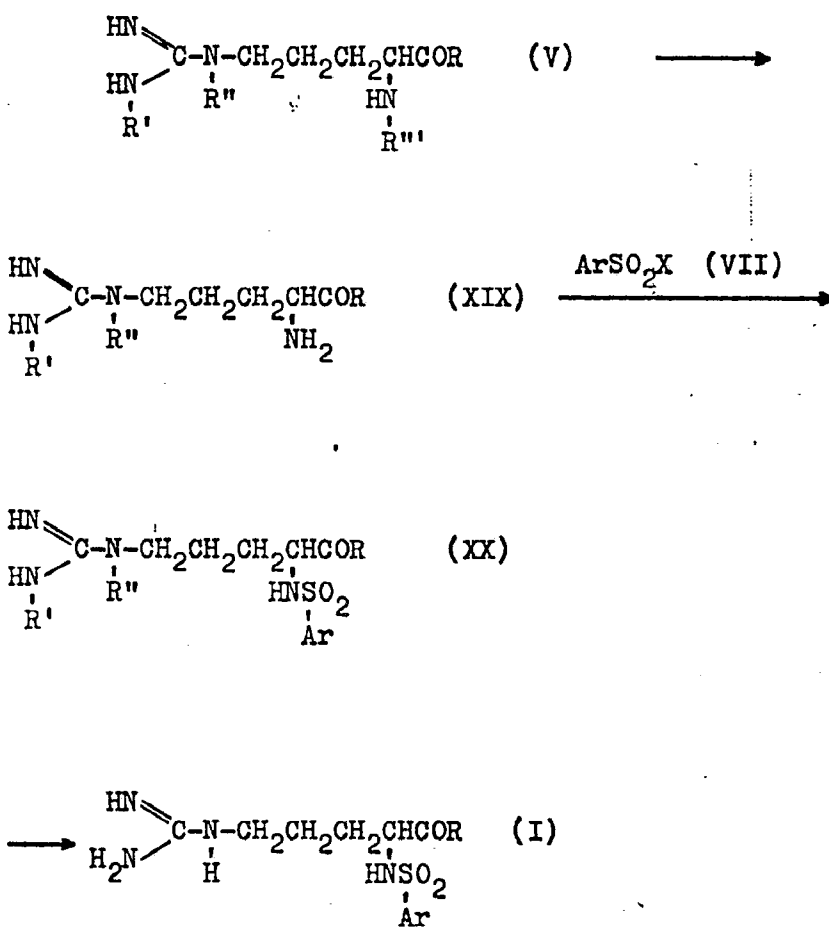
5. Los haluros de arilsulfonilo (VII) que son los materiales de partida para la preparación de las N²-arilsulfonil-L-argininamidas (I) pueden prepararse halogenando los ácidos arilsulfónicos requeridos o sus sales, por ejemplo sales sódicas, por métodos convencionales bien conocidos para los entendidos en la técnica. - - - - -

10. En la práctica, la halogenación se realiza sin disolvente o en un disolvente adecuado, por ejemplo hidrocarburos halogenados o DMF en presencia de un agente halogenante, por ejemplo oxiclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o pentacloruro de fósforo, a una temperatura de -10°C a 200°C y durante un período de 5 minutos a 5 horas. Acabada la reacción, el producto de reacción se vierte en hielo-agua y entonces se extrae con un disolvente, tal como éter, benceno, acetato de etilo, cloroformo o similares. - - - - -
15. El haluro de arilsulfonilo puede purificarse por recristalización a partir de un disolvente adecuado, tal como hexano, benceno o similares. - - - - -
- 20.

El haluro de arilsulfonilo puede purificarse por recristalización a partir de un disolvente adecuado, tal como hexano, benceno o similares. - - - - -

(b) Eliminación del sustituyente N^G de una N^2 -arilsulfonil-L-argininamida N^G -sustituida. - - - - -

Este proceso puede ilustrarse como sigue: - - - - -



5. En las anteriores fórmulas, R, Ar, X, R', R'' y R''' son como se ha definido anteriormente. - - - - -

La N^2 -arilsulfonil-L-argininamida (I) se prepara eliminando el sustituyente N^G de una N^2 -arilsulfonil-L-argininamida N^G -sustituida (XX) por medio de acidólisis o

hidrogenólisis. - - - - -

- La acidólisis se efectúa de manera general poniendo en contacto la N^2 -arilsulfonil-L-argininamida N^G -substituida (XX) y un exceso de ácido, tal como fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido trifluoacético, sin disolvente o en un disolvente, tal como un éter (tetrahidrofurano, dioxano), un alcohol (metanol, etanol) o ácido acético, a una temperatura de -10°C a 100°C y preferentemente a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos a 24 horas. -

Los productos se aislan por evaporación del disolvente y el exceso de ácido o por trituración con un disolvente adecuado, a lo que sigue filtración y secado. - - -

- Debido al uso del exceso de ácido, los productos son en general las sales de adición de ácido de las N^2 -arilsulfonil-L-argininamidas (I), que pueden convertirse fácilmente en una amida libre por neutralización. - - - - -

- La eliminación del grupo nitro y del grupo oxicarbonilo, por ejemplo benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo, se realiza fácilmente por hidrogenólisis. -

Al mismo tiempo, la porción éster de bencilo que puede hallarse incluida en el grupo R se convierte en el grupo carboxilo por medio de la hidrogenólisis. - - - - -

5. La hidrogenólisis se efectúa en un disolvente inerte a la reacción, por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de un catalizador de activación del hidrógeno, por ejemplo níquel Raney, paladio o platino, en una atmósfera de hidrógeno a una temperatura de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente durante un período de 2 horas a 120 horas. - - - - -

La presión de hidrógeno no es crítica y es suficiente la presión atmosférica. - - - - -

10. Las N²-arilsulfonil-L-argininamidas (I) se aíslan por filtración del catalizador a lo que sigue evaporación del disolvente. - - - - -

Las N²-arilsulfonil-L-argininamidas pueden purificarse de la misma manera que se ha descrito anteriormente. -

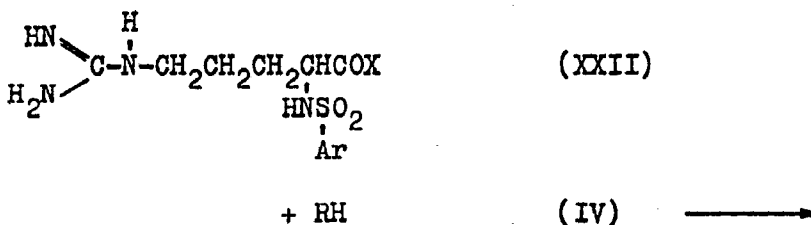
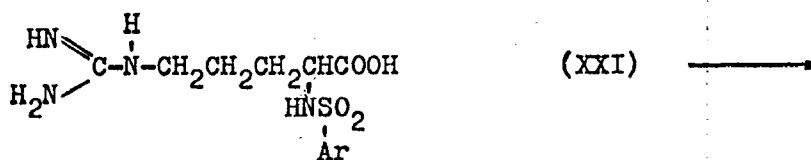
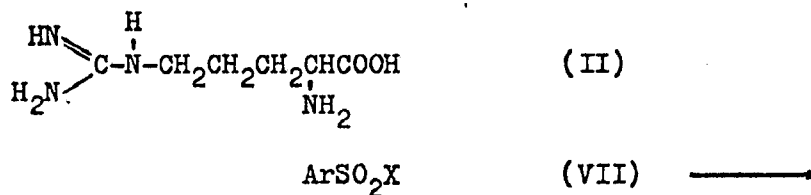
15. Las N²-arilsulfonil-L-argininamidas N^G-sustituidas (XX), que constituyen los materiales de partida, pueden prepararse condensando una L-arginina N^G-sustituida-N²-sustituida (III) (de manera general el sustituyente N^G es nitro o acilo y el sustituyente N² es un grupo protector del grupo amino, tal como benciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o similares) y un correspondiente derivado aminoácido (IV), eliminando selectivamente sólo el sustituyente N² de una L-argininamida N^G-sustituida N²-sustituida (V) por medio de hidrogenóli

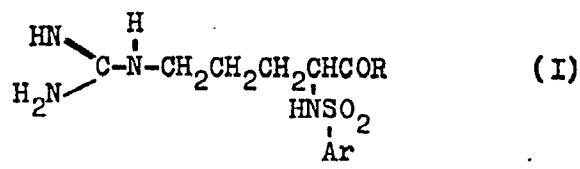
20.

5. sis o acidólisis catalíticas y condensando entonces la L-argininamida N^G-substituida (XIX) obtenida con un haluro de arilsulfonilo (VII), preferentemente un cloruro, en presencia de una base en un disolvente. Estas condiciones de reacción son como las descritas anteriormente para la condensación de una L-argininamida con un haluro de arilsulfonilo y la eliminación del sustituyente N^G de una N²-arilsulfonil-L-argininamida N^G-substituida. - - - - -

10. (c) Condensación de un haluro de N²-arilsulfonil-L-arginilo con un derivado aminoácido. - - - - -

Este proceso puede ilustrarse como sigue: - - - - -





En las anteriores fórmulas, R, Ar y X son como se ha de
finido anteriormente. - - - - -

5. La N²-arilsulfonil-L-argininamida (I) se prepara por me
dio de la condensación de un haluro de N²-arilsulfonil-
L-arginilo (XXII), preferentemente un cloruro, con por
lo menos una cantidad equimolar de un derivado aminoáci
do (IV). La reacción de condensación puede realizarse
sin la adición de disolvente en presencia de una base.
Sin embargo, se obtendrán resultados satisfactorios con
10. el uso de un disolvente, tal como disolventes básicos
(dimetilformamida, dimetilacetamida, etc.) o disolven-
tes halogenados (cloroformo, diclorometano, etc.). - -

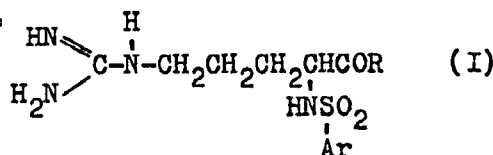
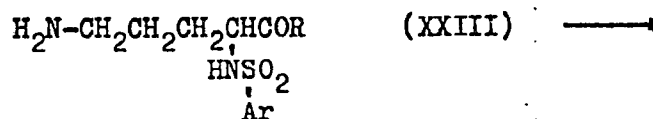
15. La cantidad de disolvente a utilizar no es crítica y pue
de variar de unas 5 a 100 veces el peso del haluro de
N²-arilsulfonil-L-arginilo (XXII). - - - - -

20. Las temperaturas preferidas de la reacción de condensa-
ción se hallan dentro de la gama de -10°C a la ambiente.
El tiempo de reacción no es crítico pero varía con el
derivado aminoácido (IV) empleado. En general, es opera
tivo un período de 5 minutos a 10 horas. La N²-arilsul-
fonil-L-argininamida obtenida puede aislarse y purificar

tividad substancialmente equimolar de haluros de arilsulfo
nilo (VII), por medio de un método similar al descrito
en la condensación de una L-argininamida con un haluro
de arilsulfonilo. - - - - -

5. (d) Guanidilación de una N²-arilsulfonil-L-ornitinamida o
una sal de adición de ácido de la misma. - - - - -

Este proceso puede ilustrarse como sigue: - - - - -



En las anteriores fórmulas, R y Ar son como se ha defi-
nido anteriormente. - - - - -

10. La N²-arilsulfonil-L-argininamida (I) se prepara por
guanidilación de una N²-arilsulfonil-L-ornitinamida
(XXIII) con un agente guanidilante ordinario tal como
O-alkylisourea, S-alkylisotiourea, 1-guanil-3,5-dime-
tilpirazol o carbodiimida. Los agentes guanidilantes
15. preferidos son la O-alkylisourea y la S-alkylisotio-
urea. - - - - -

5. La guanidilación de la N^2 -arilsulfonil-L-ornitinamida (XXIII) con la O-alquilisourea ó S-alquilisotiourea se efectúa de manera general en un disolvente en presencia de una base a una temperatura de 0°C a la temperatura de ebullición del disolvente durante un período de 30 minutos a 50 horas. - - - - -

Son ejemplos de las bases preferidas la trietilamina, piridina, hidróxido sódico y metóxido sódico. - - - - -

10. La base se utiliza en una cantidad de 0,01 a 0,1 equivalente respecto a la N^2 -arilsulfonil-L-ornitinamida. - -

Son ejemplos de los disolventes preferidos el agua, el agua-etanol y el agua-dioxano. - - - - -

15. Acabada la reacción, la N^2 -arilsulfonil-L-argininamida (I) se aísla por evaporación del disolvente a lo que sigue eliminación del exceso de base y de la sal formada por medio de un lavado con agua. - - - - -

20. Es bien conocido en la técnica que puede prepararse un derivado éster de la N^2 -arilsulfonil-L-argininamida (I) en que R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} ó R_{11} sea alquilo, aralquilo, arilo o 5-indanilo, a partir de un derivado de ácido carboxílico de la N^2 -arilsulfonil-L-argininamida en que R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} ó R_{11} es hidrógeno, por medio de los métodos convencionales de esterificación bien co

5. conocidos para los entendidos en la técnica. Es también bien conocido en la técnica que el derivado de ácido carboxílico puede prepararse a partir del derivado éster por los métodos convencionales de hidrólisis o acidólisis. Las condiciones bajo las que deberían realizarse tales esterificación, hidrólisis o acidólisis serán todas evidentes para los entendidos en la técnica. - - - - -

10. La N^2 -arilsulfonil-L-argininamida (I) preparada y utilizada según esta invención forma sales de adición de ácido con cualesquiera de varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Algunas de las N^2 -arilsulfonil-L-argininamidas que contienen un grupo carboxilo libre en que R_2 , R_5 , R_8 , R_9 , R_{10} ó R_{11} es hidrógeno, forman sales con cualesquiera de varias bases inorgánicas y orgánicas. - - - - -

15. Los productos de las reacciones descritas anteriormente pueden aislarse en la forma libre o en la forma de sales. Además, el producto puede obtenerse como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar una de las bases libres con un ácido, tal como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, maleico, succínico, láctico, tartárico, glucónico, benzoico, metansulfónico, etansulfónico, benzensulfónico, p-toluensulfónico o similares. De manera similar, el producto puede obtenerse como sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar uno de los ácidos carboxílicos libres con una base, tal como hidróxido sódico, hidró

20.

25.

xido potásico, hidróxido amónico, trietilamina, procaína, dibencilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenciletilendiamina, N-etilpiperidina o similares. - - - - -

5. Asimismo, el tratamiento de las sales con una base o un ácido origina una regeneración de la amida libre. -

10. Como se ha indicado anteriormente, las N²-arilsulfonil-L-argininamidas y sus sales, preparadas y utilizadas según esta invención, se caracterizan por su actividad inhibidora altamente específica contra la trombina así como por su substancial falta de toxicidad y por ello estos compuestos son útiles en la determinación de la trombina en la sangre como reactivos de diagnóstico y/o para el control o la prevención médica de la trombosis. - - - - -

15. Los compuestos preparados y utilizados según esta invención son también útiles como inhibidor de la agregación de las plaquetas. - - - - -

20. La actividad antitrombica de la N²-arilsulfonil-L-argininamida preparada y utilizada según esta invención se comparó con la de un agente antitrombico conocido, el metiléster de N²-(p-tolilsulfonil)-L-arginina, por determinación del tiempo de coagulación del fibrinógeno. La medida del tiempo de coagulación del fibrinógeno se realizó como sigue: - - - - -

Una alícuota de 0,8 ml de una disolución de fibrin

nógeno, que había sido preparada disolviendo 150 mg de fibrinógeno bovino (fracción Cohn I) suministrado por Armour Inc. en 40 ml de un tampón salino de borato (pH 7,4), se mezcló con 0,1 ml de un tampón salino de borato, pH 7,4; 5. (control) o una disolución de muestra en el mismo tampón, y se añadió 0,1 ml de una disolución de trombina (5 unidades/ml) suministrada por Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. a las disoluciones en un baño de hielo. - - - - -

Inmediatamente después del mezclado, la mezcla de 10. reacción se transfirió desde el baño de hielo a un baño mantenido a 25°C. Se tomó como tiempo de coagulación el período entre el tiempo de transferencia al baño a 25°C y el tiempo de la primera aparición de hilos de fibrina. En el caso en que no se añadieron muestras de droga, el tiempo de coagulación fue de 50-55 segundos. Los resultados experimentales se resumen en la Tabla 1. La expresión "concentración 15. requerida para prolongar el tiempo de coagulación por un factor de dos" es la concentración de un ingrediente activo requerida para prolongar el tiempo normal de coagulación de 20. 50-55 segundos a 100-110 segundos. - - - - -

La concentración requerida para prolongar el tiempo de coagulación por un factor de dos para el agente anti-trómbico conocido, metiléster de N²-(p-tolilsulfonil)-L-arginina era de 1.100 µm. Los inhibidores se indican en la 25. Tabla 1 por indicación de R (columna 3) y Ar (columna 2) de la fórmula (I) y la porción de adición (columna 4). - - - - -

5. Cuando se administró intravenosamente una disolución que contenía una N²-arilsulfonil-L-argininamida preparada y utilizada según esta invención, a cuerpos de animales, la alta actividad antitrómbica de la sangre en circulación se mantuvo durante de una a tres horas. La semivida de disminución de actividad de los compuestos antitrómbicos preparados y utilizados según esta invención en la sangre en circulación demostró ser de aproximadamente 60 minutos; las condiciones fisiológicas de los animales anfitrión (rata, conejo, perro y chimpancé) se mantuvieron perfectamente. La disminución experimental de fibrinógeno en los animales provocada por infusión de trombina se controló satisfactoriamente por infusión simultánea de los compuestos preparados y utilizados según esta invención. - - - - -

10. Los valores de toxicidad aguda (DL₅₀) determinados por administración intraperitoneal de sustancias de la fórmula (I) en el ratón (macho, 20 g) alcanzan de unos 1.000 a 10.000 miligramos por kilogramo de peso corporal. - - - - -

15. Los valores representativos de DL₅₀ para los compuestos preparados y utilizados según esta invención se indican en la siguiente Tabla. - - - - -

20.

Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg)
N ² -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina	> 1.500
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	1.900-2.400
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etoxietil)-beta-alanina	660-1.000

Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg)
N ² -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	660-1.000
N ² -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	> 2.000
N ² -(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	> 1.500
N ² -(6,7-dimetil-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	> 1.500
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etiltioetil)glicina	> 1.000
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina	> 1.000
N ² -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina	> 1.000
N ² -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina	> 1.000
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina	> 1.500
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilglicina	> 1.500
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetilglicina	> 1.500
N ² -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina	600

Compuesto	DL ₅₀ (mg/kg)
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahydrofurfurilglicina	620
N ² -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilalanina	> 1.500
N ² -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilmetilalanina	> 1.500
Ácido 1- $\overline{N^2}$ -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-2-piperidinacarboxílico	1.500
$\overline{N^2}$ -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo	670-1.000
Ácido 1- $\overline{N^2}$ -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico	670-1.000
Ácido 1- $\overline{N^2}$ -(1-naftilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico	700-1.000
Ácido 1- $\overline{N^2}$ -(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil-2-piperidinacarboxílico	700-1.000
Ácido 4- $\overline{N^2}$ -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-3-morfolinacarboxílico	> 1.000
Ácido 2- $\overline{N^2}$ -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina-3-carboxílico	> 1.000
Ácido 2- $\overline{N^2}$ -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-1-isoindolinacarboxílico	> 1.000

Por otra parte, los valores de DL₅₀ para N²-dansil-N-butil-L-argininamida y N²-dansil-N-metil-N-butil-L-argininamida son de 75 y 70 miligramos por kilogramo, respec-

tivamente. - - - - -

5. Los agentes terapéuticos preparados y utilizados según esta invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, cuya proporción se determina por medio de la solubilidad y de la naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica normal. - - - - -

10. Por ejemplo, los compuestos pueden inyectarse parenteralmente, esto es intramuscularmente, intravenosamente o subcutáneamente. Para la administración parenteral, los compuestos pueden utilizarse en forma de disoluciones estériles que contienen otros solutos, por ejemplo suficiente disolución salina o glucosa para hacer que la disolución sea isotónica. Los compuestos pueden administrarse oralmente en forma de tabletas, cápsulas o gránulos que contienen excipientes adecuados tales como almidón, lactosa, azúcar blanco y similares. Los compuestos pueden administrarse sublingualmente en forma de tabletas o pastillas en que cada ingrediente activo se halla mezclado con azúcar o jara-

15. bes de maíz, agentes aromatizantes y colorantes, que se han deshidratado suficientemente para hacer que la mezcla sea adecuada para su prensado en forma maciza. Los compuestos pueden administrarse oralmente en forma de disoluciones que pueden contener agentes colorantes y aromatizantes. Los médicos determinarán la dosis de los presentes agentes terapéuticos que sea más adecuada y las dosis varían con el modo

20.

25.

de administración y el compuesto particular elegido. Además, la dosis variará con el paciente particular que se halla bajo tratamiento. - - - - -

5. Cuando la composición se administra oralmente, se requiere una mayor cantidad de agente activo para producir el mismo efecto que el provocado con una menor cantidad administrada parenteralmente. La dosis terapéutica es en general de 10-50 mg/kg de ingrediente activo, parenteralmente, y de 10-500 mg/kg, oralmente, por día. - - - - -

10. Habiendo descrito de manera general la invención puede obtenerse una más completa comprensión de la misma con referencia a ciertos ejemplos específicos que se incluyen sólo a título de ilustración y que no están destinados a limitar la presente a menos que se especifique de otra forma. - - - - -

15.

EJEMPLO 1

(A) N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginina:

20. A una disolución bien agitada de 83,6 g de L-arginina en 800 ml de una disolución de carbonato potásico al 10% se le añadieron 114,7 g de cloruro de 6,7-dimetoxi-2-naftalensulfonilo en 800 ml de benceno. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5 horas, tiempo durante el cual precipitó el producto. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó

sucesivamente con benceno y agua para dar 129 g (76 por ciento) de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginina, P.F. 252-5°C. - - - - -

5. (B) Cloruro de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginilo:

5.

Una suspensión de 2,00 g de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginina en 20 ml de cloruro de tionilo se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La adición de éter de dietilo frío y seco originó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó varias veces con éter de dietilo seco para dar cloruro de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginilo. - - - - -

10.

(C) Terc-butiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina:

15.

A una disolución agitada de 2,64 g de terc-butiléster de N-butilglicina en 20 ml de cloroformo se le añadió cuidadosamente cloruro de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginilo, obtenido anteriormente. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una hora. Al final de este período la mezcla de reacción se lavó dos veces con 20 ml de disolución saturada de cloruro sódico y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se trituró con una pequeña cantidad de agua para dar un material cristalino. Este material se recogió por

20.

filtración y se recristalizó a partir de etanol-éter de etilo para dar 2,28 g (82 por ciento) de terc-butiléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina, P.F. 164-166°C, I.R. (KBr): 3.390, 3.165, 1.735, 1.370 cm⁻¹. - - - - -

Análisis - Calc. para C₂₈H₄₃O₇N₅S·½H₂SO₃ (por ciento):
C, 52,98; H, 7,00; N, 11,04 Hallado (por ciento):
C, 52,69; H, 6,98; N, 10,86 - - - - -

10. (D) N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina:

15. A una disolución de 2,00 g de terc-butiléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylglicina en 20 ml de cloroformo se le añadieron 50 ml de HCl-acetato de etilo al 15%. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Al final de este período la mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El residuo se lavó varias veces con éter de dietilo seco y se cromatografió en 80 ml de una resina de intercambio iónico, Daisiaion[®] SK 102, (malla 200-300, forma H⁺, fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Limited) dispuesta en agua, se lavó con agua y se eluyó con una disolución de hidróxido amónico al 3%. - - - - -

25. La fracción eluida de la disolución de hidróxido amónico al 3% se evaporó hasta la sequedad para dar 1,43 g (79 por ciento) de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-

L-arginil-N-butilglicina como sólido amorfo, I.R. (KBr):
3.360, 3.140, 1.622 cm^{-1} . - - - - -

Análisis - Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ (por ciento):
C, 53,62; H, 6,56; N, 13,03 Hallado (por ciento):

5. C, 53,48; H, 6,43; N, 12,98 - - - - -

Se prepararon los siguientes compuestos de manera simi-
lar: - - - - -

N^2 -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butil-beta-
alanina - - - - -

10. N^2 -(7-metil-2-naftilsulfonil)-N-(2-metoxietil)-N-(3-car-
boxipropil)-L-argininamida - - - - -

N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metiltio-
etil)glicina - - - - -

15. terc-butiléster de N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-ar-
ginil-N-(2-metiltioetil)glicina - - - - -

N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metiltio-
etil)-beta-alanina - - - - -

N^2 -(6,7-dietoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metil-
tioetil)glicina - - - - -

20. N^2 -(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metiltio-
etil)glicina - - - - -

- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-N-(2-metiltioetil)-
N-(3-carboxipropil)-L-argininamida - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-N-(3-metiltiopropil)glicina - - - - -
5. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etiltioetil)-beta-alanina - - - - -
- benciléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina - - - - -
10. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-N-bencil-N-(3-terc-butoxicarbonilpropil)-L-argininamida - - - - -
- N^2 -(6,7-dietoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilglicina - - - - -
- ácido 4-N- $\sqrt{N^2}$ -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil- \sqrt{N} -N-ciclohexilaminobutírico - - - - -
15. N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetil-beta-alanina - - - - -
- N^2 -(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(3-fenilpropil)glicina - - - - -
20. N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencil-beta-alanina - - - - -

- N^2 -(5-nitro-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -
- N^2 -(7-hidroxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -
5. N^2 -(5-ciano-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfuril-beta-alanina - - - - -
10. N^2 -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfuril-beta-alanina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilalanina - - - - -
- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-N-(3-carboxipropil)-N-tetrahidrofurfuril-L-argininamida - - - - -
15. N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilalanina
- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-pentilalanina - - - - -
- N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilalanina
20. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-isobutilalanina - - - - -

- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilalanina
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(3-fenil
propil)alanina - - - - -
5. N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilalani-
na - - - - -
- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexil-
alanina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohe-
xilmetilalanina - - - - -
10. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butylbu-
tirina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(3-furil
metil)glicina - - - - -
15. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(tetrahi-
dro-3-furilmetil)glicina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-te-
nil)glicina - - - - -
- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(3-tenil)gli-
cina - - - - -
20. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(tetrahi-
dro-2-tenil)glicina - - - - -

- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(tetrahidro-3-tenil)glicina - - - - -
- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-acetiletetil)glicina - - - - -
5. N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(4-metoxifurfuril)glicina - - - - -
- N^2 -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(5-metilfurfuril)glicina - - - - -
10. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(1,4-dioxaciclohexilmetil)glicina - - - - -
- ácido 1- $\left[N^2$ -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil $\right]$ -4-metoxipiperidina-2-carboxílico - - - - -
- ácido 1- $\left[N^2$ -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil $\right]$ -5-metilhexametenimina-2-carboxílico - - - - -
15. ácido 1- $\left[N^2$ -(3,7-dimetil-2-dibenzofuranil)-L-arginil $\right]$ -4,4-dimetil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- N^2 -(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(tetrahidro-2-piranilmetil)glicina - - - - -

EJEMPLO 2

(A) Cloruro de N^2 -(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginilo:

5. Una suspensión de 2,5 g de N²-(6-metoxi-2-naftilsulfo-
nil)-L-arginina en 20 ml de cloruro de tionilo se agitó
durante 2 horas a temperatura ambiente. La adición de
éter de etilo frío y seco originó un precipitado que se
recogió por filtración y se lavó varias veces con éter
de etilo seco para dar cloruro de N²-(6-metoxi-2-naf-
tilsulfonyl)-L-arginilo. - - - - -

(B) 1-[N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonyl)-L-arginil]-2-piperi-
dincarboxilato de etilo:

10. A una disolución agitada de 2,2 g de 2-piperidincarboxi-
lato de etilo y 4,1 ml de trietilamina en 50 ml de clo-
roformo, que se enfrió en un baño de hielo-sal, se le
añadió en porciones cloruro de N²-(6-metoxi-2-naftilsul-
fonyl)-L-arginilo obtenido anteriormente. La mezcla de
15. reacción se agitó durante la noche a temperatura ambien-
te. Al final de este período, se añadieron 500 ml de
cloroformo y la disolución en cloroformo se lavó dos ve-
ces con 50 ml de disolución saturada de cloruro sódico,
se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al va-
20. cío. El residuo oleoso se lavó con éter de etilo para
dar 2,9 g de 1-[N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonyl)-L-argi-
nil]-2-piperidincarboxilato de etilo en polvo. Para el
análisis del producto se convirtió una porción del pro-
ducto en el flavianato, P.F. 192-3°C. I.R. (KBr):
25. 3.210, 1.747, 1.638 cm⁻¹ - - - - -

Análisis - Calc. para $C_{25}H_{35}O_6N_5S \cdot C_{10}H_6O_8N_2S$ (por ciento):
C, 49,58; H, 4,87; N, 11,56 Hallado (por ciento):
C, 49,24; H, 4,70; N, 11,85 - - - - -

(C) Acido 1- \square N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -2-piperidincarboxílico:

5.

Una disolución de 2,8 g de 1- \square N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -2-piperidincarboxilato de etilo en 15 ml de metanol y 10 ml de disolución NaOH 2N se calentó a 60°C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 horas. Al final de este período la mezcla de reacción se concentró y se cromatografió en 200 ml de resina de intercambio iónico, Daisiaon[®] SK 102 (200-300 mallas, forma H⁺, fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Limited) dispuesta en agua, se lavó con etanol-agua (1:4) y se eluyó con etanol-agua-NH₄OH (10:9:1). La fracción principal se evaporó hasta la sequedad y se lavó con éter de etilo para dar 2,0 g de ácido 1- \square N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -2-piperidinacarboxílico como sólido amorfo. - - - - -

10.

15.

20.

I.R. (KBr): 3.200 (ancho), 1.620, 1.150 cm⁻¹ - - - - -

Análisis - Calc. para $C_{23}H_{31}O_6N_5S$ (por ciento):
C, 54,64; H, 6,18; N, 13,85 Hallado (por ciento):
C, 56,88; H, 6,31; N, 13,83 - - - - -

Los siguientes compuestos se preparan de manera similar:

- N^2 -(6-cloro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina
- N^2 -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etoxietil)glicina - - - - -
5. N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metiltioetil)glicina - - - - -
- N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metil^utioetil)glicina - - - - -
- N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetil-beta-alanina - - - - -
10. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-N-bencil-N-(3-carboxipropil)-L-argininamida - - - - -
- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexilnorleucina - - - - -
15. N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilisoleucina - - - - -
- N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-pentilbutirina - - - - -
- N^2 -(6,7-dietoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-butilalanina - - - - -
20. N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-cicloheptilalanina - - - - -

N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi-
etil)alanina - - - - -

N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etoxi
etil)alanina - - - - -

5. N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexil-
beta-alanina - - - - -

N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxi-
etil)norvalina - - - - -

10. N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencil-
leucina - - - - -

ácido 1- \int N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-
etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \int N²-(6-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-
etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

15. ácido 1- \int N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -
4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \int N²-(5-etoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-
etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

20. ácido 1- \int N²-(7-etoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \int -4-
etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

- ácido 1- \square N²-(6,7-dietoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-terc-butil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- 5. 1- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxilato de fenilo - - - - -
- 1- \square N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxilato de bencilo - - - - -
- 10. 1- \square N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-metil-2-piperidinacarboxilato de bencilo - - - - -
- ácido 1- \square N²-(5-nitro-1-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(7-hidroxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- 15. ácido 1- \square N²-(5-ciano-1-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- 20. ácido 1- \square N²-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

- ácido 1- \square N²-(2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-etil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
5. ácido 1- \square N²-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -6-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
10. ácido 1- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -4-terc-butil-2-piperidinacarboxílico - - - - -
- ácido 1- \square N²-(5-nitro-1-naftilsulfonil)-L-arginil \square indolina-2-carboxílico - - - - -
- ácido 2- \square N²-(5-ciano-1-naftilsulfonil)-L-arginil \square isocindolina-1-carboxílico - - - - -
15. ácido 4- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square tiomorfolina-3-carboxílico - - - - -
- ácido 4- \square N²-(6,7-dimetil-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square morfolina-3-carboxílico - - - - -
20. 1-óxido de 4- \square N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil \square -3-carboxitiomorfolina - - - - -

- ácido 4- \square N²-(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil/morfolina-3-carboxílico - - - - -
- ácido 4- \square N²-(7-cloro-2-naftilsulfonil)-L-arginil/morfolina-3-carboxílico - - - - -
5. ácido 4- \square N²-(7-hidroxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil/morfolina-3-carboxílico - - - - -
- ácido 4- \square N²-(5-nitro-1-naftilsulfonil)-L-arginil/tiomorfolina-3-carboxílico - - - - -
10. ácido 4- \square N²-(5-ciano-1-naftilsulfonil)-L-arginil/tiomorfolina-3-carboxílico - - - - -
- ácido 4- \square N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil/morfolina-3-carboxílico - - - - -
- 4- \square N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil/morfolina-3-carboxilato de etilo - - - - -
15. ácido 4- \square N²-(5-etoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil/morfolina-3-carboxílico - - - - -
- ácido 4- \square N²-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonil)-L-arginil/tiomorfolina-3-carboxílico - - - - -
20. ácido 3- \square N²-(1-naftilsulfonil)-L-arginil/tiazolidina-4-carboxílico - - - - -

- ácido 2-[N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-1-carboxílico - - - - -
- ácido 2-[N²-(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-iso-
indolina-1-carboxílico - - - - -
5. ácido 2-[N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-
1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico - - - - -
- ácido 2-[N²-(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil]-iso-
indolina-1-carboxílico - - - - -
10. ácido 2-[N²-(5-etoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil]-1,2,
3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico - - - - -

EJEMPLO 3

(A) Etiléster de N^G-nitro-N²-(terc-butoxicarbonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

15. A una disolución agitada de 28,3 g de N^G-nitro-N²-(terc-butoxicarbonil)-L-arginina en 450 ml de tetrahydrofurano seco se le añadieron sucesivamente 12,4 ml de trietilamina y 12,4 ml de cloroformato de isobutilo mientras se mantenía la temperatura a -5°C. Después de 15 minutos, se le añadieron 14,2 g de etiléster de N-(2-metoxi
20. etil)glicina y la mezcla se agitó durante 15 minutos a -5°C. Al final de este período la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se evapo-

5. ró y el residuo se tomó en 400 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 200 ml de agua, 100 ml de disolución de bicarbonato sódico al 5%, 100 ml de disolución de ácido cítrico al 10% y 200 ml de agua. La disolución en acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en 20 ml de cloroformo y la disolución se aplicó a una columna (80 cm x 6 cm) de 500 g de gel de sílice dispuestos en cloroformo. El producto se eluyó primero con cloroformo y luego con metanol-cloroformo al 3%. La fracción eluida del metanol-cloroformo al 3% se evaporó hasta la sequedad para dar 25,8 g (63 por ciento) de etiléster de N^G-nitro-N²-(terc-butoxicarbonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en forma de jarabe. - - - - -

10. I.R. (KBr): 3.300, 1.740, 1.690 cm⁻¹ - - - - -

15.

(B) Hidrocloruro de etiléster de N^G-nitro-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

20. A una disolución agitada de 29,8 g de etiléster de N^G-nitro-N²-(terc-butoxicarbonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 50 ml de acetato de etilo se le añadieron 80 ml de HCl-acetato de etilo seco al 10% a 0°C. Después de 3 horas se añadieron a esta disolución 200 ml de éter de etilo seco para precipitar un producto oleoso y viscoso. - - - - -

25.

Este producto se filtró y se lavó con éter de etilo seco para dar 24,1 g de hidrocioruro de etiléster de N^G-nitro-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina como sólido amorfo. - - - - -

5. (0) Etiléster de N^G-nitro-N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonyl)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

10. A una disolución agitada de 4,0 g de hidrocioruro de etiléster de N^G-nitro-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 20 ml de agua y 20 ml de dioxano se le añadieron sucesivamente 2,5 g de bicarbonato sódico y 3,5 g de cloruro de 6,7-dimetoxi-2-naftalensulfonylo en 30 ml de dioxano a 5°C y la agitación se prosiguió durante 3 horas a temperatura ambiente. Al final de este período, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en 40 ml de cloroformo y se lavó con 10 ml de disolución de 15. ácido clorhídrico 1N y 20 ml de agua. - - - - -

20. La disolución en cloroformo se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de evaporación del disolvente, el residuo se cromatografió en 50 g de gel de sílice dispuesto en cloroformo y se lavó con cloroformo y eluyó con metanol-cloroformo al 3%. La fracción eluida a partir de metanol-cloroformo al 3% se evaporó para dar 5,3 g (87 por ciento) de etiléster de N^G-nitro-N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonyl)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 25. forma de un sólido amorfo. - - - - -

I.R. (KBr): 3.240, 1.740, 1.630 cm^{-1} - - - - -

(D) Etiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

5. A una disolución de 3,00 g de etiléster de N^G -nitro- N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 50 ml de etanol y 0,5 ml de ácido acético se le añadió 0,5 g de negro de paladio y entonces la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 100 horas a temperatura ambiente. Al final de este período, la disolución en etanol se filtró para eliminar el catalizador y se evaporó para dar un producto oleoso. La reprecipitación con etanol-éter de etilo dio 2,53 g (91%) de etiléster de N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina. - - - - -

15. Para el análisis del producto, una porción del producto se convirtió en el flavianato; P.F. 185°C, I.R. (KBr): 3.375, 3.200, 1.740 cm^{-1} . - - - - -

20. Análisis - Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_8\text{S} \cdot \text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ (por ciento):
C, 47,67; H, 4,92; N, 11,12 Hallado (por ciento):
C, 47,64; H, 4,81; N, 11,12 - - - - -

(E) N^2 -(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

Una disolución de 2,5 g de etiléster de N^2 -(6,7-dimeto-

xi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 5 ml de etanol y 7 ml de disolución de hidróxido sódico 1N se agitó durante 30 horas a temperatura ambiente. Al final de este período, la disolución se concentró a 5 ml, se cromatografió en 80 ml de resina de intercambio iónico, Daiiaion[®] SK 102, (malla 200-300, forma H⁺ fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Limited) dispuesta en agua, se lavó con agua y se eluyó con disolución de hidróxido amónico al 3%. La fracción eluida de la disolución de hidróxido amónico al 3% se evaporó hasta la sequedad y el residuo se purificó por precipitación con etanol-éter de etilo para dar 1,32 g. (72 por ciento) de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina como sólido amorfo. - -

15. I.R. (KBr): 3.380, 3.180, 1.630 cm⁻¹ - - - - -

Análisis - Calc. para C₂₃H₃₃N₅O₈S (por ciento):
C, 51,20; H, 6,17; N, 12,98 Hallado (por ciento):
C, 50,93; H, 6,02; N, 12,63 - - - - -

Los siguientes compuestos se preparan de manera similar:

20. N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etoxietil)glicina - - - - -

N²-(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

- N^2 -(7-etil-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil) glicina - - - - -
- N^2 -(5-metoxi-1-naftilsulfonil)-L-arginil-N-ciclohexil-glicina - - - - -
5. N^2 -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(3-ciclohexil)propilglicina - - - - -
- ácido 2- $\square N^2$ -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico - - - - -
10. ácido 2- $\square N^2$ -(7-metil-2-naftilsulfonil)-L-arginil]isoindolina-1-carboxílico - - - - -
- ácido 2- $\square N^2$ -(6,7-dimetil-2-naftilsulfonil)-L-arginil]isoindolina-1-carboxílico - - - - -
- ácido 2- $\square N^2$ -(2-naftilsulfonil)-L-arginil]isoindolina-1-carboxílico - - - - -
15. ácido 2- $\square N^2$ -(5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilsulfonil)-L-arginil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico - -
- ácido 2- $\square N^2$ -(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftilsulfonil)-L-arginil]isoindolina-1-carboxílico - - - - -
20. ácido 2- $\square N^2$ -(5-cloro-1-naftilsulfonil)-L-arginil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico - - - - -

ácido 1- $\left[N^2-(5\text{-hidroxi-1-naftilsulfonil})\text{-L-arginil} \right]$ -
1,2,3,4-tetrahidroquinolina-2-carboxílico - - - - -

ácido 2- $\left[N^2-(5\text{-dimetilamino-1-naftilsulfonil})\text{-L-argi-} \right]$ -
nil $\left[\text{isoindolina-1-carboxílico} \right]$ - - - - -

5. ácido 2- $\left[N^2-(1\text{-naftilsulfonil})\text{-L-arginil} \right]$ -1,2,3,4-te-
trahidroisoquinolina-3-carboxílico - - - - -

EJEMPLO 4

(A) Hidrocloruro de etiléster de L-arginil-N-(2-metoxietil)
glicina:

10. A una disolución de 4,0 g de hidrocloruro de etiléster
de N^G-nitro-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 50 ml
de etanol se le añadió 0,5 g de negro de paladio y enton
ces la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno du
rante 150 horas a temperatura ambiente. Al final de es-
te período, la disolución en etanol se filtró para eli-
minar el catalizador y se evaporó para dar un producto
oleoso. La reprecipitación con etanol-éter de etilo dio
15. 3,0 g (81%) de hidrocloruro de etiléster de L-arginil-N-
(2-metoxietil)glicina en forma de polvo. - - - - -

20. (B) Etiléster de N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-argi-
nil-N-(2-metoxietil)glicina:

A una disolución bien agitada de 2,00 g de hidrocloruro

de etiléster de L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina y 1,95 g de K_2CO_3 en 20 ml de agua y 10 ml de dioxano se le añadió gota a gota una disolución de 2,17 g de cloruro de 4,6-dimetoxi-2-naftalensulfonilo en 30 ml de dioxano durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 horas a temperatura ambiente. Al final de este período, el disolvente se evaporó y el residuo se tomó en 50 ml de cloroformo. La disolución en cloroformo se filtró para eliminar el material insoluble y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La adición de 150 ml de éter de etilo a la disolución en cloroformo originó un precipitado que se separó por decantación y se purificó por reprecipitación con etanol-éter de etilo para dar 2,31 g (72 por ciento) de etiléster de N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina. - - - - -

Para el análisis del producto, una porción del producto se convirtió en el flavianato; P.F. $225^\circ - 227^\circ C$, I.R. (KBr): 3.375, 3.200, 1.742 cm^{-1} . - - - - -

Análisis - Calc. para $C_{25}H_{37}N_5O_8S \cdot C_{10}H_6N_2O_8S$ (por ciento):
C, 47,67; H, 4,92; N, 11,12 Hallado (por ciento):
C, 47,62; H, 4,84; N, 11,18 - - - - -

(C) N^2 -(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

Se obtuvo N²-(4,6-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en forma de un sólido amorfo y de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 3 (E).

I.R. (KBr): 3.360, 3.180, 1.610 cm⁻¹. - - - - -

5.

EJEMPLO 5

(A) N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina:

10.

Se preparó benciléster de N^G-nitro-N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina por medio del proceso descrito en el Ejemplo 3 y tenía un punto de fusión de 133-5°C. - - - - -

15.

A una disolución de 3,00 g de benciléster de N^G-nitro-N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina en 50 ml de etanol y 0,5 ml de ácido acético se le añadió 0,5 g de negro de paladio y entonces la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 100 horas a temperatura ambiente. Al final de este período, la disolución en etanol se filtró para eliminar el catalizador y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se lavó varias veces con éter de etilo seco y se cromatografió en 80 ml de resina de intercambio iónico

20.

Daiiaion [®] SK 102 (malla 200-300, forma H⁺, fabricada por Mitsubishi Chemical Industries Limited) dispuesta

5. en agua, se lavó con agua y se eluyó con disolución de hidróxido amónico al 3%. La fracción eluida a partir de la disolución de hidróxido amónico al 3% se evaporó hasta la sequedad para dar 1,71 g (70%) de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-fenetilglicina como sólido amorfo. - - - - -

I.R. (KBr): 3.360, 3.200, 1.590 cm⁻¹. - - - - -

Análisis - Calc. para C₂₈H₃₅N₅O₇S (por ciento):

C, 57,42; H, 6,02; N, 11,97 Hallado (por ciento):

10. C, 57,09; H, 6,06; N, 11,74 - - - - -

EJEMPLO 6

(A) Hidrocloruro de cloruro de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicilo:

15. Una suspensión de 2,00 g de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 20 ml de cloruro de tionilo se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La adición de éter de etilo frío y seco originó un precipitado que se recogió por filtración y se lavó varias veces con éter de etilo seco para dar hidroc
20. cloruro de cloruro de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicilo. - - - - -

(B) Hidrocloruro de m-toliléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

5. Una mezcla de 2,00 g de m-cresol e hidrocloreuro de cloruro de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicilo obtenido anteriormente se calentó a 90°C durante 50 minutos. Al final de este período, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó varias veces con éter de etilo seco y luego se disolvió en 10 ml de alcohol etílico seco. La adición de éter de etilo seco y frío originó un precipitado que se lavó varias veces con éter de etilo seco para dar 2,12 g (86 por ciento) de
10. hidrocloreuro de m-toliléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en forma de polvo. - - - - -

I.R. (KBr): 3.250, 3.100, 1.740, 1.640 cm⁻¹. - - - - -

Los siguientes compuestos se preparan de manera similar:

15. feniléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etiltioetil)glicina - - - - -
- benciléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-etiltioetil)glicina - - - - -
20. feniléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-bencilglicina - - - - -
- benciléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-furfurilglicina - - - - -

feniléster de N²-(6,7-dimetoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfurilglicina - - - - -

1- $\left[N^2-(7\text{-metil-2-naftilsulfonil})\text{-L-arginil} \right]$ -4-etil-2-piperidinacarboxilato de fenilo - - - - -

5. 1- $\left[N^2-(7\text{-metil-2-naftilsulfonil})\text{-L-arginil} \right]$ -4-etil-2-piperidinacarboxilato de bencilo - - - - -

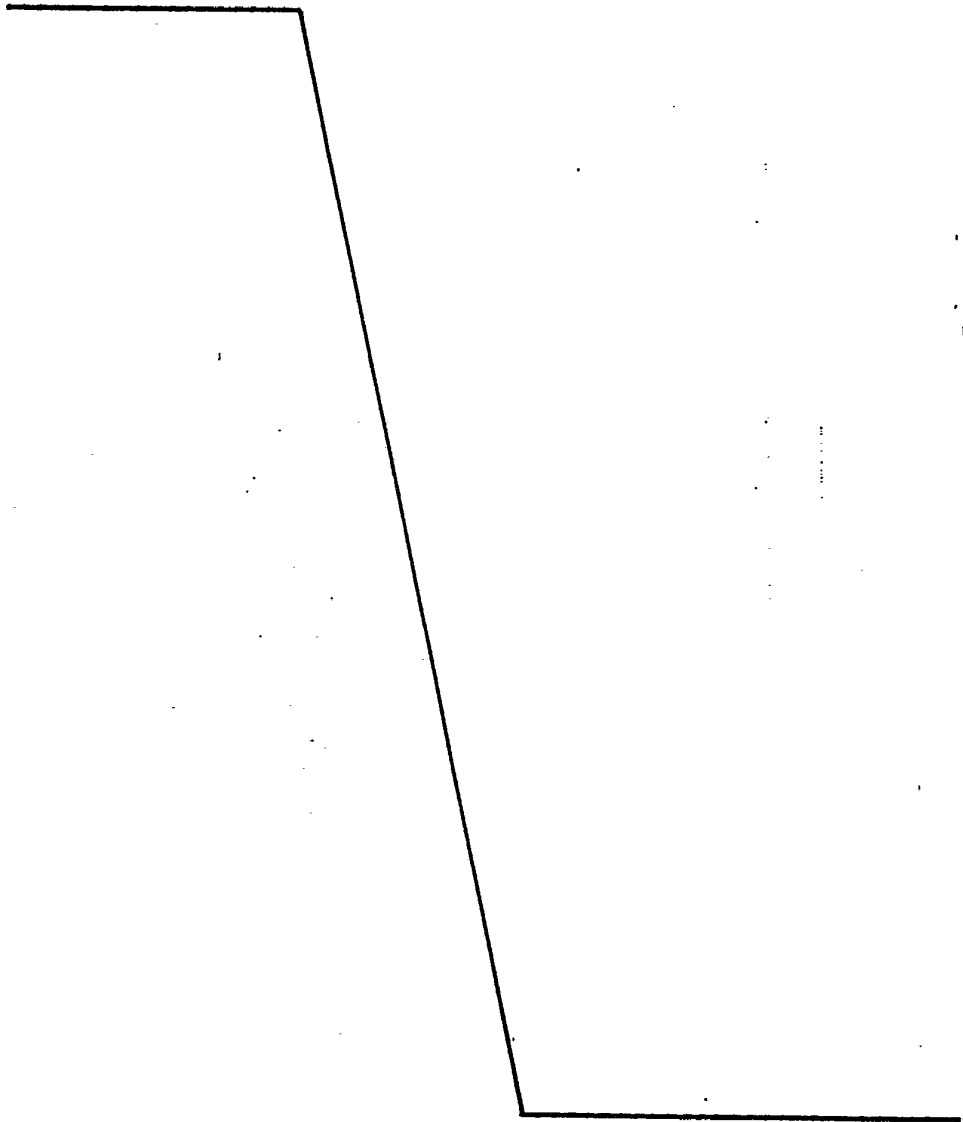
1- $\left[N^2-(6\text{-cloro-2-naftilsulfonil})\text{-L-arginil} \right]$ -4-metil-2-piperidinacarboxilato de bencilo - - - - -


10. 4- $\left[N^2-(7\text{-metil-2-naftilsulfonil})\text{-L-arginil} \right]$ -morfolina-3-carboxilato de etilo - - - - -

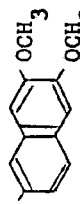
Otras varias N²-arilsulfonil-L-argininamidas o sus sales se sintetizaron según el proceso de los ejemplos anteriores y los resultados de ensayo se resumen en la Tabla I. Las columnas de esta tabla deben entenderse bajo los siguientes encabezamientos: columna 1 = número de muestra;

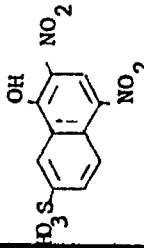
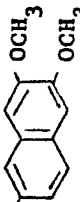
15. $\left[\right]$ Las columnas 2, 3 y 4 definen el compuesto de la fórmula (I), teniendo cada una de estas columnas el significado siguiente: $\left[\right]$ columna 2 = Ar, columna 3 = R, columna 4 = porción de adición; columna 5 = concentración requerida para prolongar el tiempo de coagulación por un factor de dos (µM); 20. columna 6 = proceso de preparación (número de Ejemplo); columna 7 = p.f. °C; $\left[\right]$ Las columnas 8, 9 y 10 se refieren al

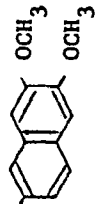
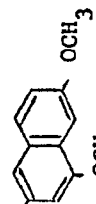
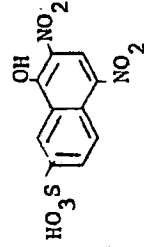
análisis elemental, dándose en la parte superior el calcula
do (%) y en la inferior el hallado (%) y teniendo cada una
de estas columnas el significado siguiente: columna 8 = C,
columna 9 = H, columna 10 = N; columna 11 = I.R. (KBr)
5. (cm^{-1}) [la notación "(A)" que aparece en algunos puntos de
esta columna significa "Ancho"]. - - - - -

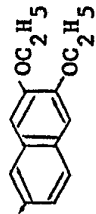
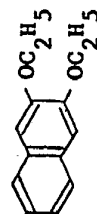


1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1		$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	8	1	polvo	52,76 52,68	6,35 6,21	13,38 13,30	3.360 3.160 1.620
2	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	134-6	52,25 52,07	6,82 6,73	11,29 10,89	3.360 3.180 1.740 1.375
3	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.3	1	polvo	53,62 53,48	6,56 6,43	13,03 12,98	3.360 3.140 1.622
4	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	164-6	52,98 52,69	7,00 6,98	11,04 10,86	3.390 3.165 1.735 1.370
5	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	2	1	polvo	53,62 53,43	6,56 6,51	13,03 13,12	3.360 3.160 1.620
6	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	52,98 52,59	7,00 6,79	11,04 10,89	3.390 3.170 1.737 1.370

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
7	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	1	"	54,43 54,38	6,76 6,79	12,70 12,56	3.350 3.180 1.630
8		$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	195-6	53,69 53,40	7,15 7,12	10,80 10,56	3.380 3.180 1.738 1.375
9	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_5\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	1.5	1	polvo	55,21 54,98	6,95 7,02	12,38 12,47	3.360 3.200 1.622
10	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_5\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	198-200	54,37 54,30	7,30 7,27	10,57 10,36	3.360 3.160 1.730 1.368
11	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_7\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		1	polvo	56,64 56,41	7,30 7,17	11,80 11,51	3.360 3.180 1.620
12	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_7\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	172-174	55,64 55,31	7,59 7,63	10,14 10,18	3.380 3.180 1.740 1.375


1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
13	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.5	3	polvo	51,20 50,93	6,17 6,02	12,98 12,63	3.380 3.180 1.630
14	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	 <chem>O=S(=O)(c1ccc(O)c([N+](=O)[O-])c1)Oc2ccccc2</chem>	1.5	3	185	47,67 47,64	4,92 4,81	11,12 11,12	3.375 3.200 1.740
15	 <chem>COC1=CC=C(OC)C=C1</chem>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	2.5	3	polvo	52,07 52,21	6,37 6,04	12,67 12,51	3.380 3.200 1.620
16	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-		3	"	53,69 53,53	6,76 6,69	12,04 12,38	3.380 3.200 1.740
17	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	2.5	1	"	52,90 52,71	6,57 6,43	12,34 12,46	3.350 3.160 1.640
18	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_4$		1	"	52,40 52,16	6,96 7,13	10,54 10,28	3.340 3.160 1.736 1.380


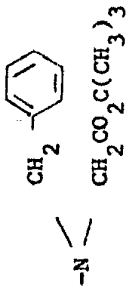
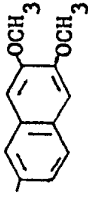
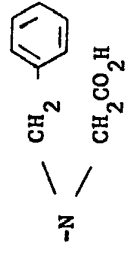
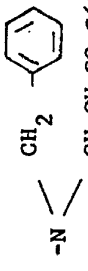
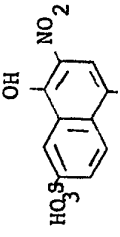
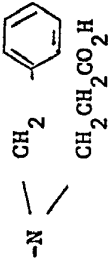
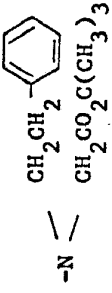
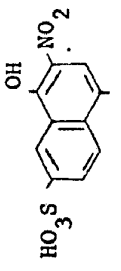
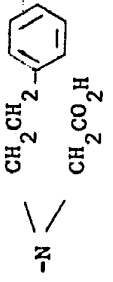
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
19	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	1	"	52,07 51,91	6,37 6,19	12,65 12,38	3,360 3,160 1,620
20	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	51,68 51,43	6,82 6,66	10,76 10,58	3,380 3,160 1,740 1,370
21	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	4	1	"	52,90 52,59	6,57 6,41	12,34 12,16	3,360 3,160 1,640
22		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	polvo	52,98 52,73	7,00 7,00	11,04 10,82	3,377 3,160 1,740 1,368
23		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	4	4	"	51,20 51,31	6,17 6,01	12,98 12,67	3,360 3,180 1,610
24	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$			4	225-7	47,67 47,62	4,92 4,84	11,12 11,18	3,375 3,200 1,742

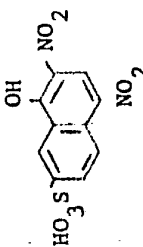
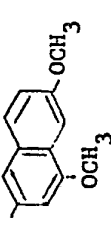
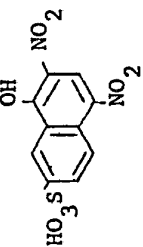
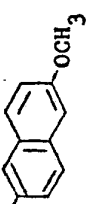
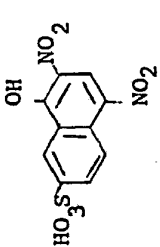
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
25	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	2	1	polvo	53,62 53,58	6,56 6,48	13,03 12,94	3.380 3.200 1.630
26	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	224	52,98 52,73	7,00 7,00	11,04 10,82	3.360 3.160 1.740 1.370
27		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	15	1	polvo	52,89 52,77	6,57 6,80	12,34 12,59	3.380 3.200 1.625
28	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	52,39 52,10	6,97 6,84	10,54 10,21	3.370 3.150 1.740 1.370
29		$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		1	polvo	55,20 55,00	6,95 6,81	12,38 12,21	3.360 3.150 1.620
30	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	54,36 54,25	7,30 7,11	10,57 10,81	3.370 3.200 1.735 1.370

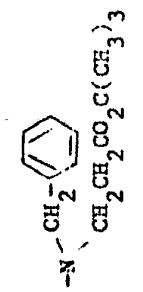
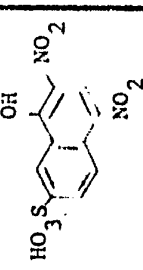
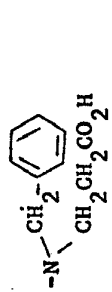
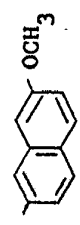
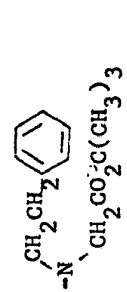
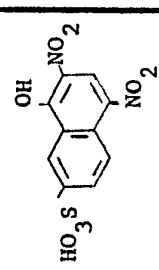
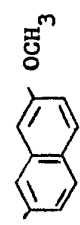
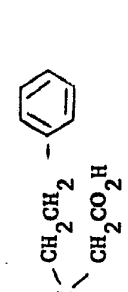
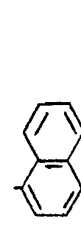
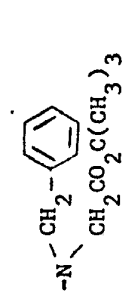
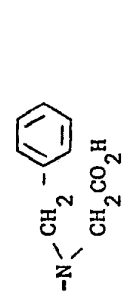
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
31		$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.5	1	"	54,43 54,21	6,55 6,50	13,80 13,79	3,360 3,180 1,632
32	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	53,63 53,50	7,00 6,79	11,58 11,40	3,380 3,200 1,740 1,370
33	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		1	"	51,86 51,64	6,13 6,09	13,75 13,84	3,370 3,200 1,625
34	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	55,21 55,11	6,95 6,76	12,38 12,27	3,380 3,180 1,738 1,368
35		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.5	3	"	51,86 51,72	6,13 6,11	13,75 13,63	3,370 3,160 1,620
36		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$			3	158-160	47,94 47,83	4,85 4,80	11,51 11,43	3,375 3,200 1,740

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
37	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		1	polvo	53,53 53,40	6,33 6,21	14,19 14,04	3.375 3.150 1.620
38	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	52,86 52,77	6,83 6,66	11,86 11,75	3.380 3.200 1.740 1.370
39	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.5	1	"	54,43 54,22	6,55 6,31	13,80 13,59	3.380 3.150 1.620
40	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	131-137 (desc.)	53,63 53,40	7,00 7,10	11,58 11,40	3.380 3.160 1.750 1.640
41	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		1	polvo	55,26 55,21	6,76 6,65	13,43 13,29	3.350 1.630
42	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \quad \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	169-175 (desc.)	54,35 54,27	7,17 7,00	11,32 11,08	3.350 3.180 1.740 1.640

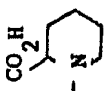

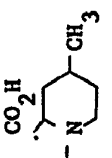
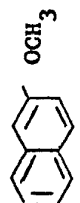
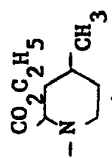
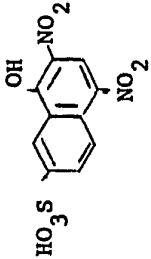
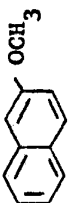
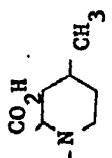
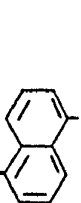
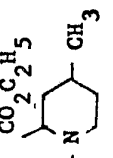
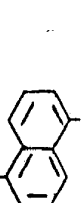
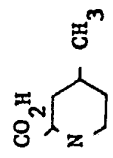
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
43		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	2.5	1	polvo	51,86 51,77	6,13 6,00	13,75 13,72	3.365 3.200 1.620
44	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	51,47 51,20	6,65 6,35	11,54 11,24	3.370 3.200 1.740 1.370
45	"	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		1	"	54,43 54,28	6,55 6,31	13,80 13,70	3.375 3.200 1.622
46	"	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	53,63 53,53	7,00 7,08	11,58 11,40	3.380 3.200 1.740 1.370
47	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		1	"	52,76 52,47	6,35 6,01	13,38 13,09	3.375 3.180 1.620
48	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		1	"	52,24 52,00	6,82 6,55	11,28 11,00	3.380 3.200 1.740 1.368

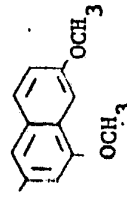
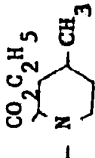
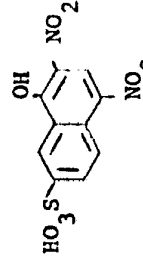
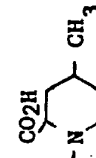
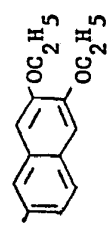
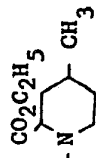
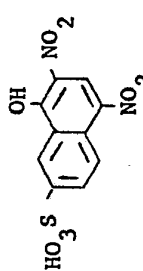
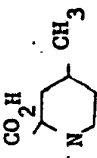
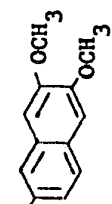
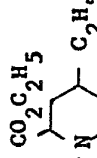
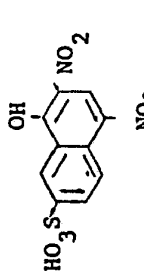
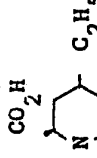
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
49		 CH_2 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$1/2\text{H}_2\text{SO}_3$	1	189-191 (desc.)	55,68 55,36	6,33 6,35	10,47 10,45	3.360 3.160 1.730	
50		 CH_2 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	-	2.5	polvo	56,73 56,43	5,82 5,80	12,25 12,19	3.370 3.200 1.615	
51	"	 CH_2 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$		1	132-135 (desc.)	52,78 52,61	5,17 5,15	10,26 10,23	3.360 1.180 1.720	
52	"	 CH_2 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	-	10	polvo	57,42 57,19	6,02 6,10	11,96 11,73	3.360 3.160 1.620	
53	"	 CH_2 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$		1	157-158 (desc.)	52,78 52,63	5,17 5,14	10,26 10,09	3.380 3.220 1.750	
54	"	 CH_2 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	-	3.0	polvo	57,42 57,09	6,02 6,06	11,96 11,74	3.360 3.200 1.590	


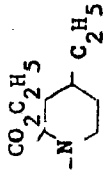
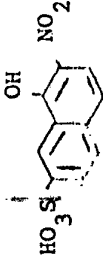
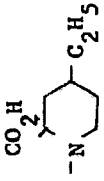
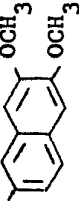
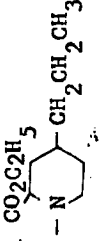
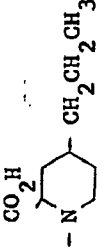
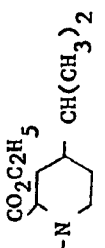
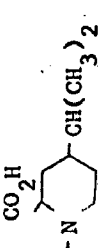
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
55	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{N}^- \end{array}$		1	155-157 (desc.)	53,25 53,13	5,30 5,21	10,11 10,03	3.380 3.180 1.720	
56	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{N}^- \end{array}$	-	50	polvo	58,08 57,93	6,22 6,04	11,68 11,54	$\left\{ \begin{array}{l} 3.200 \text{ (A)} \\ 3.380 \\ 1.620 \end{array} \right.$	
57		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{N}^- \end{array}$		1	153-156 (desc.)	52,28 52,14	5,03 4,98	10,41 10,36	3.400 3.080 1.740	
58	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{N}^- \end{array}$	-	6.5	polvo	56,73 56,58	5,82 5,73	12,25 12,14	$\left\{ \begin{array}{l} 3.000 \text{ (A)} \\ 3.400 \\ 1.600 \end{array} \right.$	
59		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \\ \text{N}^- \end{array}$		1	144-148 (desc.)	53,67 53,69	5,26 5,24	10,43 10,39	3.360 3.200 1.720	
60	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{N}^- \end{array}$	-	50	polvo	59,04 59,14	6,19 6,15	12,30 12,28	$\left\{ \begin{array}{l} 3.040 \text{ (A)} \\ 3.360 \\ 1.610 \end{array} \right.$	

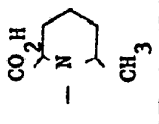

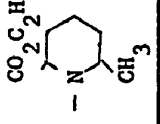
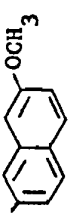
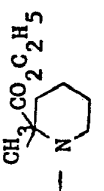
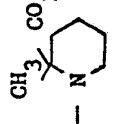
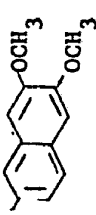
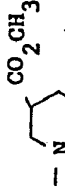
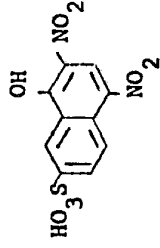
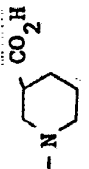
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
61	"			1	155-158 (desc.)	53,19 54,97	5,12 5,06	10,59 10,48	3.400 3.200 1.730	
62	"		-	15	polvo	58,37 58,19	6,00 5,98	12,61 12,49	3.300 (A) 1.640	
63				1	147-150 (desc.)	59,19 59,23	5,12 5,07	10,59 10,54	3.400 3.230 1.750	
64			-	20	polvo	58,37 58,21	6,00 5,93	12,61 12,46	3.200 (A) 1.620	
65			-	1	"	60,29 60,21	6,58 6,56	11,72 11,64	3.365 3.170 1.730	
66	"		-	2.0	"	57,66 57,48	5,77 5,74	12,93 12,84	3.360 3.160 1.610	


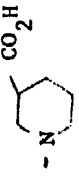

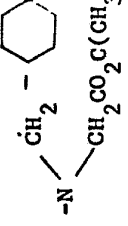
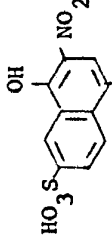
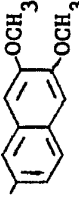
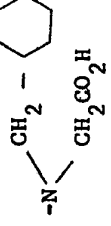
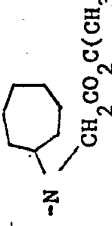
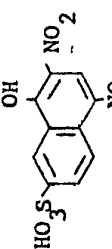
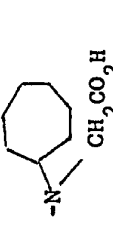
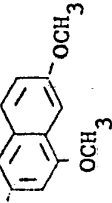
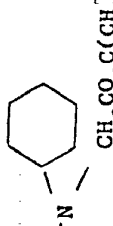
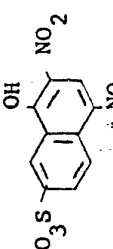
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
67		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	1	1	"	50,25 50,45	5,95 5,01	13,32 13,15	3.350 1.620 1.380 1.150
68		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃	1	1	"	50,43 50,57	6,65 6,58	10,50 10,71	3.350 1.745 1.650 1.360
69	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	1	171-2	50,60 50,51	6,19 6,30	12,29 12,40	3.400 1.635 1.260 1.160
70	"	$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	-		2	polvo	55,40 55,65	6,62 6,81	12,43 12,19	3.220 1.750 1.640
71		$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$	-	5	2	polvo	53,82 53,66	6,21 5,96	13,08 12,81	3.350 1.625 1.155
72		$\begin{array}{c} \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{array}$			2	192-193	49,58 49,24	4,87 4,70	11,56 11,85	3.210 1.747 1.638

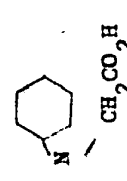
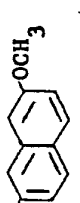
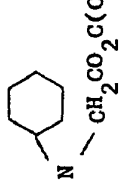
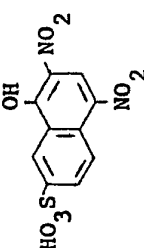
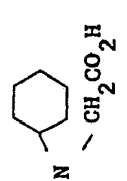
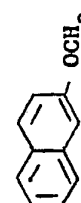
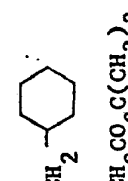
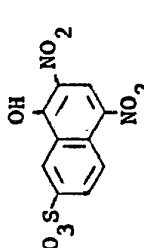
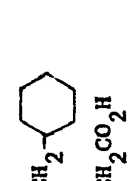
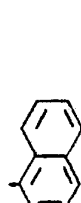
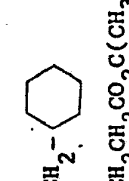
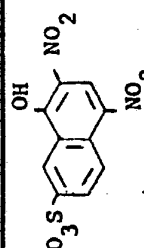
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
73	"		-	3	2	polvo	54,64 56,88	6,18 6,31	13,85 13,83	3.200 (A) 1.620 1.150
74			-	0.4	2	"	54,63 54,50	6,42 6,09	12,74 12,81	3.370 1.625 1.158
75					2	188-190	50,17 50,01	5,03 4,78	11,38 11,56	3.200 1.740 1.635
76			-	0.15	2	polvo	55,47 55,49	6,40 6,33	13,98 13,51	3.250 (A) 1.625
77			-		2	"	57,02 56,81	6,81 6,91	12,79 12,78	3.200 1.740 1.635
78			-		2	polvo	55,47 55,31	6,40 6,68	13,48 13,21	3.350 1.620 1.150

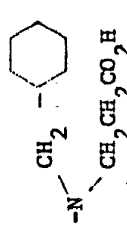
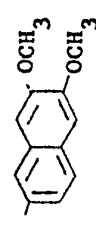
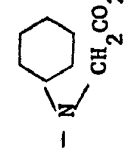
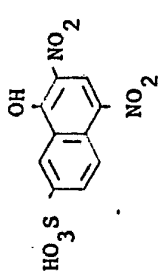
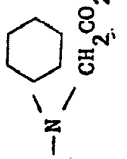
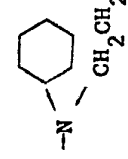
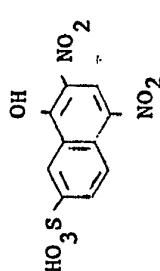
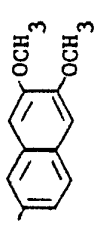
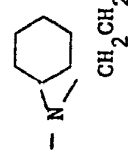
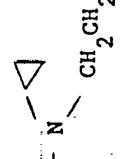
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
79					2	222-3	49,82 49,57	5,09 4,88	11,99 11,68	3.200 1.745 1.630
80	"		-	0.35	2	polvo	54,63 54,55	6,42 6,42	12,74 12,58	3.350 (A) 1.620 1.150
81					2	154-6	50,92 51,28	5,37 5,21	10,66 10,59	3.400 1.735 1.635
82	"		-		2	polvo	56,13 56,11	6,80 6,85	12,12 11,95	3.300 (A) 1.610 1.255
83					2	179-180	50,38 50,34	5,23 5,18	10,82 11,05	3.380 1.735 1.635
84	"		-		2	polvo	55,40 55,71	6,62 6,48	12,43 12,53	3.360 1.620 1.150

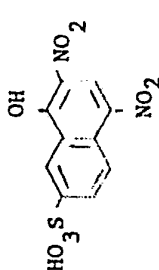
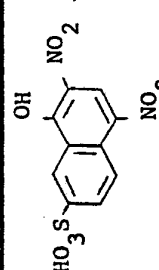
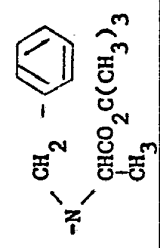
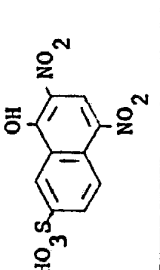

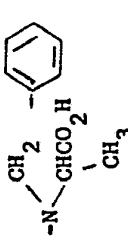
1	2	3	4	5	6	8	9	10	11
85				2	125 (blando)	50,73 50,58	5,18 5,11	11,19 10,93	3.380 1.735 1.638
86	"		-	2	polvo	56,26 56,41	6,61 6,48	13,12 13,27	3.360 1.620 1.158
87			-	2	"	57,50 57,56	7,15 7,08	11,56 11,71	3.330 2.960 1.740 1.640
88	"		-	0.5	"	56,13 56,11	6,80 6,81	12,12 11,96	3.400 1.620
89	"		-	2	"	57,50 57,15	7,15 7,21	11,56 11,62	3.360 2.960 1.735
90	"		-	2	"	56,13 56,21	6,80 6,81	12,12 12,03	3.400 1.620 1.150

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
91	"		-		2	"	54,63 54,54	6,42 6,40	12,74 12,68	3.350 1.620 1.150
92			-		2	polvo	56,13 56,08	6,80 6,91	12,12 12,08	3.250 1.740 1.640
93			-		2	"	57,02 56,86	6,81 6,83	12,79 12,68	3.230 1.740 1.650
94	"		-		2	"	54,63 54,59	6,42 6,38	12,74 12,68	3.250 1.620 1.160
95					2	161-163	48,97 49,05	4,71 4,73	11,76 11,58	3.340 1.738 1.635
96	"		-		2	polvo	53,82 53,68	6,21 6,08	13,08 12,85	3.370 1.635 1.255 1.155

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
97			-		2	"	54,64 54,58	6,18 6,09	13,85 13,93	3.370 1.640 1.260 1.155
98					1	165-168 (desc.)	51,94 51,50	5,64 5,41	10,34 10,10	3.390 3.220 1.740
99			-		1	polvo	56,13 56,00	6,81 6,73	12,12 12,01	3.350 (A) 1.640
100	"				1	178-181 (desc.)	51,94 52,24	5,64 5,60	10,34 10,28	3.400 3.200 1.735
101	"		-		1	polvo	56,13 56,28	6,81 6,59	12,12 12,31	3.350 (A) 1.640
102					1	162-165 (desc.)	51,43 51,28	5,50 5,21	10,50 10,21	3.370 3.200 1.730


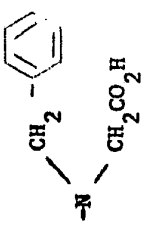
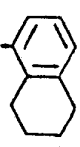
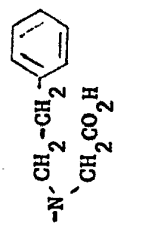
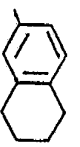
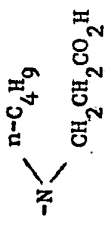
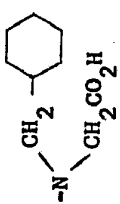
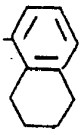
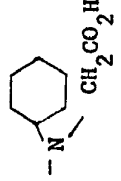

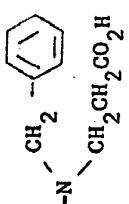
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
103	"		-	1	polvo	55,40 55,28	6,62 6,32	12,43 12,03	3.300 (A) 1.610 (A)	
104				1	158-160 (desc.)	52,75 52,56	5,56 5,43	11,04 10,97	3.405 3.220 1.740	
105	"		-	1	polvo	56,26 56,01	6,61 6,49	13,13 13,21	3.320 (A) 1.640	
106				1	160-163 (desc.)	52,33 52,03	5,60 5,30	10,68 10,28	3.400 3.210 1.730	
107	"		-	1	polvo	57,02 57,39	6,81 6,21	12,79 12,38	3.350 (A) 1.620	
108				1	152-155 (desc.)	52,83 52,53	5,73 5,72	10,52 10,29	3.390 3.205 1.730	

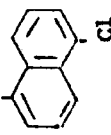
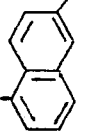
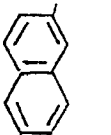
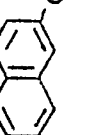
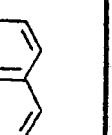
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
109	"		-		1	polvo	57,73 57,51	7,00 7,23	12,47 12,28	3.370 1.630
110		 CH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃	 HO ₃ S OH NO ₂		1	170-172 (desc.)	51,43 51,09	5,50 5,45	10,50 10,28	3.380 3.220 1.740
111	"	 CH ₂ CO ₂ H	-	5	1	polvo	55,40 55,30	6,62 6,28	12,43 12,11	{ 3.400 (A) 3.200 1.600
112	"	 CH ₂ CO ₂ C(CH ₃) ₃	 HO ₃ S OH NO ₂		1	155-158 (desc.)	51,94 52,29	5,64 5,63	10,34 10,00	3.380 3.200 1.730
113		 CH ₂ CO ₂ H	-		1	polvo	56,13 56,40	6,81 6,61	12,12 12,00	{ 3.200 (A) 3.400 1.600
114	"	 CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	-		1	"	54,63 54,40	6,42 6,30	12,74 12,50	{ 3.200 (A) 3.400 1.600

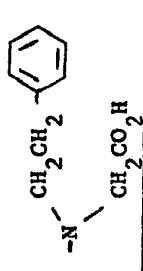
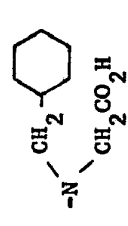
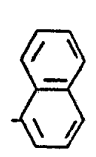
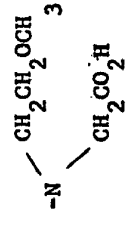

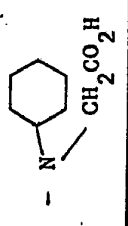

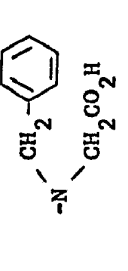
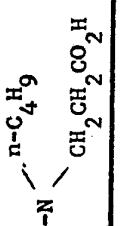
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
115	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		1	165-170 (desc.)	50,81 50,68	5,58 5,43	10,64 10,31	3.380 3.200 1.740	
116	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_3\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1	polvo	54,43 54,70	6,76 6,71	12,70 12,35	3.400 1.590	
117	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		1	164-166	51,33 51,60	5,71 5,38	10,48 10,25	3.360 3.200 1.735	
118	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_4\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	2.0	polvo	55,21 55,00	6,95 6,30	12,38 12,40	$\left\{ \begin{array}{l} 3.400 \text{ (A)} \\ 3.200 \\ 1.570 \end{array} \right.$	
119	"			1	168-172	52,77 52,54	5,17 4,98	10,26 10,21	3.380 3.180 1.740	
120			-	2.5	polvo	57,42 57,35	6,02 5,84	11,96 12,00	$\left\{ \begin{array}{l} 3.350 \text{ (A)} \\ 3.160 \\ 1.600 \end{array} \right.$	

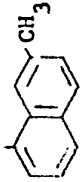
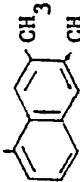
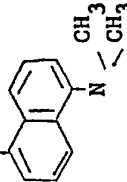
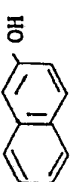


1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
121	"			1	130-135	53,25 53,08	5,30 5,29	10,11 10,29	3,400 3,200 1,730	
122	"		-	1.5	polvo	58,08 57,84	6,22 6,13	11,68 11,46	3,360 3,160 1,600	
123	"			1	158-163 (desc.)	51,95 51,80	5,64 5,38	10,34 10,30	3,360 3,200 1,740	
124	"		-	1	polvo	56,14 55,98	6,81 6,79	12,13 12,35	{ 3,380 (A) 3,200 1,625	
125				1	160-163 (desc.)	52,44 52,39	5,76 5,58	10,19 10,00	3,400 3,200 1,740	
126	"		-	4.5	polvo	56,84 56,72	6,99 6,80	11,84 11,76	{ 3,380 (A) 3,250 1,595	

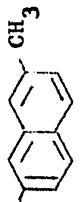
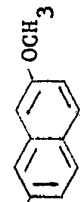
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
127		$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{C(CH}_3\text{)}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		1	160-165 (desc.)	50,62 50,39	5,40 5,28	11,17 11,15	3.400 3.210 1.740	
128	"	$\begin{array}{c} \text{(CH}_2\text{)}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	1	polvo	54,43 54,27	6,55 6,28	13,80 13,59	3.280 1.590	
129		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CHCO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	-	5	"	52,07 51,89	6,37 6,39	12,65 12,51	3.360 3.200 1.600	
130		$\begin{array}{c} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	20	210-213	54,86 54,72	7,33 7,21	14,54 14,27	3.350 1.630	
131		$\begin{array}{c} \text{n-C}_5\text{H}_{11} \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	120-130	55,73 55,82	7,52 7,50	14,13 14,01	3.350 1.630	
132		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	10	108-110	52,15 52,21	6,88 6,71	14,48 14,52	3.300 (A) 1.630	

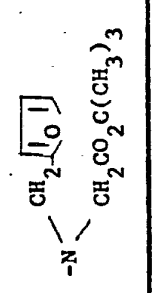
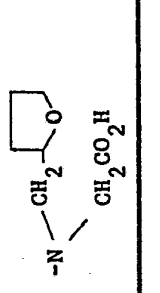
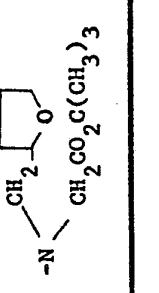
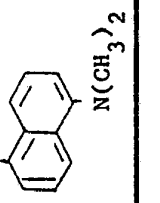
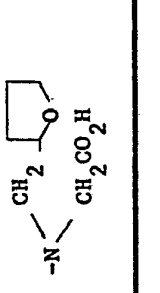
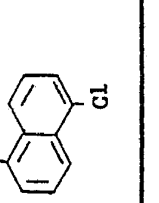
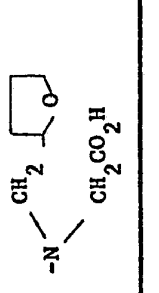
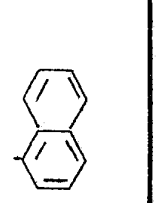
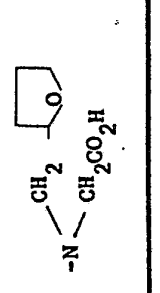
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
133			-	30	5	polvo	58,23 58,01	6,45 6,35	13,58 13,46	3.300 (A) 1.635
134			-		5	polvo	58,96 58,91	6,66 6,79	13,22 13,15	3.200 (A) 1.635
135			-		5	"	55,73 55,81	7,52 7,40	14,13 14,10	3.300 (A) 1.630
136	"		-		5	170-173	57,56 57,41	7,54 7,39	13,43 13,50	3.335 1.630
137			-		5	polvo	56,78 56,85	7,35 7,29	13,80 13,71	3.200 (A) 1.630
138			-		5	"	58,96 58,79	6,66 6,51	13,22 13,19	3.300 (A) 1.630

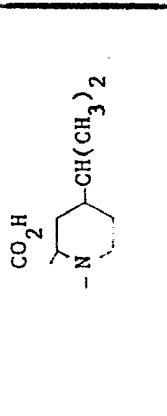
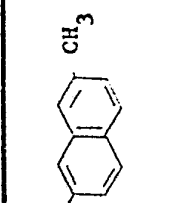
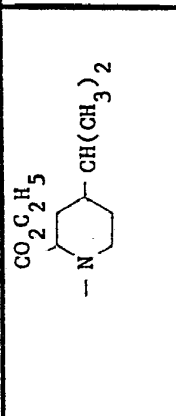
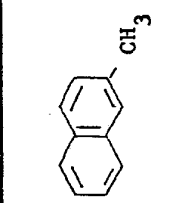
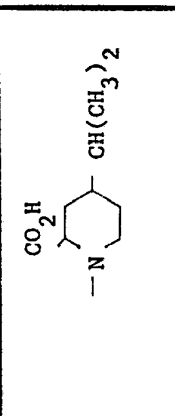
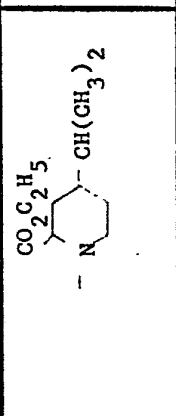
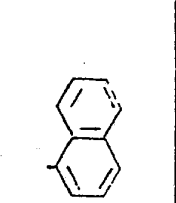
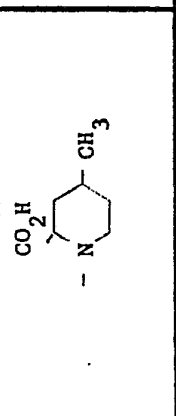
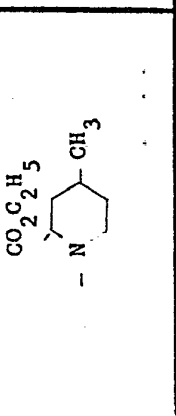
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
139		$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	142-145	49,07 48,90	5,49 5,38	13,63 13,42	3.150 1.620	
140		$\begin{array}{l} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	polvo	47,47 47,29	5,43 5,31	12,58 12,39	3.150 1.630	
141		$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	polvo	49,07 49,12	5,49 5,28	13,63 13,59	3.150 1.630	
142		$\begin{array}{l} \text{n-C}_5\text{H}_{11} \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	5	123-130	57,01 56,88	6,98 6,71	13,85 13,65	3.300 1.635	
143		$\begin{array}{l} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.3	polvo	56,19 56,00	6,77 6,50	14,25 14,00	3.300 3.150 1.630	
144	"	$\begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	0.2	"	53,53 53,24	6,33 6,19	14,19 13,99	3.300 (A) 1.630	


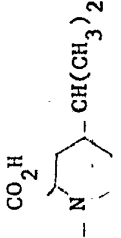
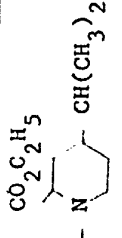
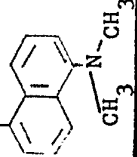
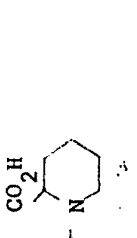
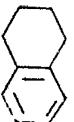
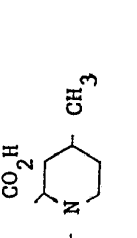
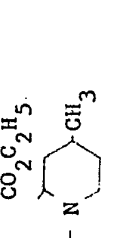
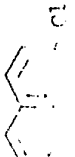
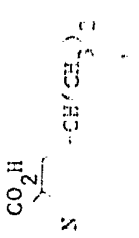
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
145	"		-		5	"	60,09 59,79	6,16 6,02	12,93 12,61	3.300 (A) 1.630
146	"		-	14	5	"	58,73 58,66	7,01 6,90	13,17 12,91	3.380 1.635
147			-		5	147-150	52,59 52,31	6,10 6,01	14,61 14,33	3.380 1.640
148			-		5	polvo	57,23 56,98	6,61 6,33	13,91 13,81	3.300 (A) 1.630
149			-		5	"	58,69 58,79	5,71 5,55	13,69 13,39	3.300 (A) 3.150 1.630
150	"		-		5	"	56,19 55,95	6,77 6,58	14,25 13,97	3.190 (A) 1.620

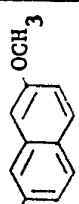
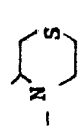
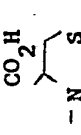
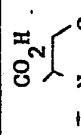
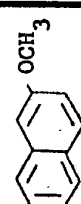
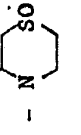
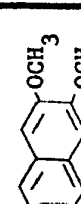
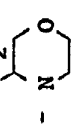
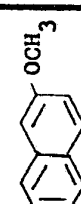
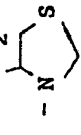
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
151		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	20	5	130-135	53,53 53,28	6,33 6,19	14,19 13,97	3.350 1.640
152		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	10	5	152-157	54,42 54,28	6,55 6,32	13,80 13,59	3.350 1.635
153		$\begin{array}{c} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-	4	5	polvo	55,36 55,10	6,97 6,76	16,14 16,07	3.380 1.630
154	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		5	"	52,86 52,71	6,56 6,29	16,08 16,07	
155		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		5	polvo	50,90 50,81	5,90 5,70	14,13 13,89	3.180 (A) 1.630
156		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-} \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$ 	-		5	"	59,41 59,22	5,95 5,73	13,33 13,28	3.170 (A) 1.620

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
157	"	$\begin{array}{l} \text{-N} \begin{cases} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases} \end{array}$	HCl	6	6	polvo	53,17 52,89	6,69 6,52	12,92 12,74	
158	"	$\begin{array}{l} \text{-N} \begin{cases} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-} \end{cases} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{---} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	HCl	6	6	"	57,66 57,31	6,34 6,14	11,59 11,16	
159	"	$\begin{array}{l} \text{-N} \begin{cases} \text{n-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases} \end{array}$	-	5	5	"	55,33 55,26	6,54 6,62	14,67 14,58	3.200 (A) 1.630
160		$\begin{array}{l} \text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases} \end{array}$	-	0.25	1	"	55,47 55,75	6,40 6,19	13,48 13,26	3.350 (A) 1.630 1.380
161	"	$\begin{array}{l} \text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases} \end{array}$	-	0.2	5	"	55,05 55,28	7,12 7,00	13,38 13,12	3.200 (A) 1.635 1.380
162		$\begin{array}{l} \text{-N} \begin{cases} \text{CH}_2\text{-} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{---} \\ \text{O} \end{array} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{cases} \end{array}$	-	0.2	1	polvo	54,22 53,98	5,50 5,55	13,18 13,24	3.320 (A) 1.630 1.380

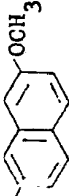
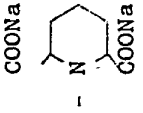
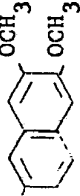

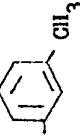
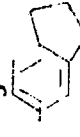

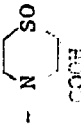
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
163	"	 <chem>CC(=O)N(CCOC)CCOC</chem>	-		1	"	57,22 57,23	6,35 6,36	11,92 12,08	3.400 (A) 1.740 1.620
164	"	 <chem>CC(=O)N(CCOC)CCOC</chem>	-	0.15	1	"	53,82 53,78	6,21 6,19	13,08 12,86	3.360 (A) 1.625 1.380
165	"	 <chem>CC(=O)N(CCOC)CCOC</chem>	-		1	"	56,83 56,95	6,98 6,83	11,84 11,98	3.400 (A) 1.735 1.630
166	 <chem>CN(C)C1=CC=CC=C1</chem>	 <chem>CC(=O)N(CCOC)CCOC</chem>	CH ₃ CO ₂ H		5	"	53,28 53,13	6,62 6,82	13,81 13,71	3.320 (A) 1.630 1.140
167	 <chem>ClC1=CC=CC=C1</chem>	 <chem>CC(=O)N(CCOC)CCOC</chem>	-		5	"	51,15 50,86	5,60 5,66	12,97 12,87	3.320 (A) 1.630 1.380
168	 <chem>C1=CC=CC=C1</chem>	 <chem>CC(=O)N(CCOC)CCOC</chem>	-		5	"	54,64 53,36	6,18 6,00	13,85 13,58	3.350 (A) 1.640 1.390

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
175	"		-	0.1	2	"	58,73 58,52	7,01 6,77	13,17 13,00	3.380 (A) 1.620
176			1/2H2SO3		2	polvo	55,98 55,69	7,05 7,21	11,66 11,38	3.400 (A) 1.730 1.635
177			-		3	"	58,73 58,81	7,02 7,03	13,17 13,17	3.300 (A) 1.615 1.380
178	"		CH3COOH		3	"	58,13 57,98	7,32 7,56	11,30 11,28	3.380 (A) 1.730 1.630
179			-	1	3	"	56,42 56,38	6,38 6,52	14,31 14,53	3.350 (A) 1.620 1.160
180	"		CH3COOH		3	"	56,13 56,08	6,80 6,83	12,12 12,12	3.400 (A) 1.740 1.630


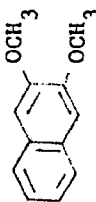
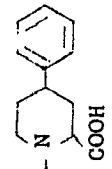
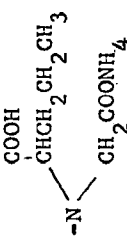
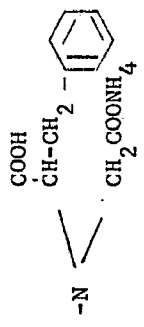
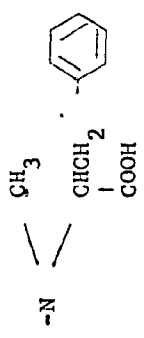

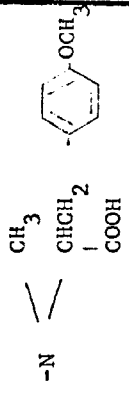
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
181			-	0.5	3	"	58,00 57,83	6,82 6,77	13,53 13,63	3.350 (A) 1.620 1.160
182	"		CH ₃ COOH		3	"	57,50 57,61	7,15 7,11	11,56 11,81	3.350 (A) 1.730 1.620
183			-	0.35	3	polvo	55,58 55,62	6,61 6,81	16,21 16,03	3.350 (A) 1.620 1.140
184			-		3	"	55,96 56,12	7,15 7,28	14,19 14,07	3.350 (A) 1.620 1.150
185	"		CH ₃ COOH		3	"	55,74 55,90	7,45 7,51	12,04 12,18	3.400 (A) 1.730 1.625
186			-			"	54,38 54,08	6,21 5,91	12,69 12,39	3.300 (A) 1.625

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	π
187		$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 	-	2	"	52,25 52,36	6,03 5,98	12,70 12,51	3.400 1.735 1.640 1.160	
188	"	CO_2H 	-	2	"	50,46 50,61	5,58 5,63	13,38 13,40	3.380 1.620 1.380 1.155	
189	"	CO_2H 	-	2	3	52,06 52,31	5,76 5,81	13,80 13,51	3.320 1.620 1.390 1.155	
190		CO_2H 	-	2	polvo	48,96 49,13	5,42 5,38	12,98 12,75	3.350 1.620 1.380 1.150	
191		CO_2H 	-	5	2	51,38 51,45	5,81 5,86	13,03 13,12	3.350 1.630 1.255 1.150	
192		CO_2H 	-	2	"	49,50 49,31	5,34 5,40	13,75 13,68	3.350 3.200 1.622	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
193			-		2	"	58,27 58,45	5,90 6,03	11,72 11,53	3.350 1.740 1.640 1.260 1.160
194	"		-	2	2	"	57,62 57,68	5,70 5,55	12,00 11,73	3.300 (A) 1.620 1.250 1.150
195	"		-	1.5	3	"	56,93 57,12	5,49 5,43	12,30 12,14	3.360 1.625 1.260 1.150
196	"		-	6,5	1	"	54,63 54,28	6,42 6,31	12,74 12,53	3.350 (A) 1.740
197			-		2	polvo	53,86 54,16	5,92 5,62	13,00 12,70	3.100 (A) 1.620
198	"		1/2H ₂ SO ₃		2	"	54,53 54,23	6,10 5,80	9,64 9,34	1.720 1.630 (A)

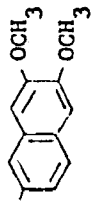
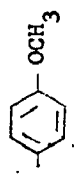

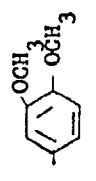
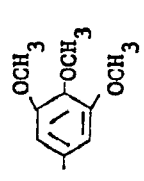
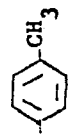
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
199		COONa 	-	2	"	48,55 48,31	4,93 4,64	11,80 11,53	3.300 (A) 1.620	
200		$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{COO-n-C}_8\text{H}_{17} \end{matrix}$	HCl	2	6	54,10 53,81	7,32 7,13	10,18 9,93	3.180 (A) 1.740 1.630	
201	"	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{-} \end{matrix}$ 	-	2	"	57,22 56,98	6,24 6,18	11,12 11,31	3.300 3.150 1.740 1.650	
202	"	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{COO} \end{matrix}$ 	HCl	20	6	54,09 53,83	6,05 5,97	10,51 10,36	3.250 3.100 1.740 1.640	
203	"	$\begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{COO} \end{matrix}$ 	HCl	30	6	55,53 55,37	6,12 6,01	10,12 10,01	3.350 3.150 1.740 1.650	
204			-	4.5	2	48,96 49,13	5,42 5,35	12,98 13,01	3.350 1.520 1.380	

POOR QUALIT

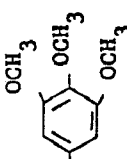
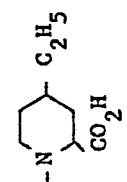
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
205	"		-	2.5	2	"	54,64 54,63	6,42 6,56	12,74 13,01	3.360 2.940 1.620 1.380
206			-	12	2	"	59,89 59,65	4,52 4,63	11,64 11,81	3.360 1.620 1.255 1.150
207	"		-	55	2	"	50,15 49,91	6,41 6,35	14,04 13,83	3.280 1.620
208	"		-		2	"	53,85 53,61	5,93 5,76	13,00 12,84	3.320 1.610
209	"		-	2	2	"	57,42 57,37	6,02 5,86	11,96 11,74	3.300 (A) 1.600
210			-		2	"	57,41 57,33	6,03 5,94	11,96 11,73	3.300 1.610

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
211		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-CHCH}_2\text{-} \\ \\ \text{COONa} \end{array}$	-	2.5	2	polvo	53,98 53,74	5,38 5,33	11,66 11,74	3.350 1.630
212		$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \\ \text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	6.5	2	"	52,06 52,40	6,38 6,37	12,65 12,73	3.350 (A) 1.620
213	"	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH-CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-		2	"	52,07 51,95	6,37 6,27	12,65 12,84	3.350 (A) 1.620
214	"	$\begin{array}{c} \text{NH-CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$	-	15	2	"	52,75 52,68	6,36 6,34	13,38 13,41	3.380 (A) 1.620
215	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CHCH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{COONH}_4 \end{array}$	-		2	"	50,97 50,67	6,58 6,61	13,72 13,39	{ 3.200 (A) 1.610
216	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CHCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	1/2H ₂ SO ₃		2	"	52,01 51,77	6,69 6,50	10,11 10,00	1.725 1.620

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
217		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	5	"	46,81 46,63	6,00 5,94	14,37 14,23	3,400 3,300 1,630	
218		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	5	polvo	51,38 51,24	5,82 5,79	13,03 12,87	3,380 3,300 1,630	
219		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{COOH} \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	1	"	52,15 52,03	6,88 6,73	14,48 14,68	3,355 1,630 1,380 1,305	
220		$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	2H ₂ O	2	195-198	50,42 50,48	6,54 6,16	12,25 12,31	3,320 1,620	
221	"	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	1/2H ₂ O	15	229-233	52,94 52,73	6,30 6,15	12,87 12,93	3,350 1,620	
222		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3 \\ \\ \text{-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	6.5	polvo	48,78 48,54	5,77 5,76	12,93 13,15	3,320 1,620 1,390	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
223		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	1	"	50,27 50,11	5,95 5,87	13,33 13,34	3.390 1.630 1.260 1.160	
224		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ 	-	5	"	53,76 53,66	5,95 5,83	14,25 14,19	3.400 3.200 1.635	
225		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	5	polvo	46,62 46,53	6,38 6,21	14,31 14,43	3.350 3.150 1.630	
226		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	5	"	49,71 49,84	7,02 7,26	13,18 13,36	3.250 (A) 3.150 1.630	
227	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	-	5	"	46,24 46,31	6,40 6,53	13,48 13,41	3.320 3.150 1.630	
228		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{-N-} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$	HCl	1	"	47,74 47,53	6,75 6,51	14,65 14,41	3.340 3.180 1.640	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
229		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$			1	"	52,95 52,79	6,00 5,87	13,43 13,28	3.350 3.150 1.620
230	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$			1		53,16	5,64	13,48	
231		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$			5	polvo	40,71 40,60	4,95 4,78	13,19 13,03	3.360 3.150 1.620
232		$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		3	polvo	55,59 55,54	6,29 6,14	12,47 12,35	3.350 3.150 1.625
233		$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		3	"	57,43 57,26	6,13 6,04	12,88 12,71	3.350 3.130 1.615
234		$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-} \\ \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	-		5	"	46,80 46,61	6,11 6,05	15,16 15,23	3.375 3.150 1.630

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
235			-		3	"	50,82 50,71	6,86 6,69	12,89 12,57	3.360 3.120 1.620

EJEMPLO 7

Tabletas adecuadas para la administración oral

Pueden prepararse tabletas que contienen los ingredientes indicados a continuación por medio de técnicas convencionales. - - - - -

5.

Ingredientes	Cantidad por tableta (mg)
N ² -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	250
Lactosa	140
Almidón de maíz	35
Talco	20
Estearato magnésico	5
Total	450 mg

EJEMPLO 8

Cápsulas para la administración oral

Se constituyeron cápsulas de los compuestos que se indican a continuación por medio del mezclado cuidadoso conjunto de cargas de los ingredientes y por llenado con la mezcla de cápsulas de gelatina dura. - - - - -

10.

Ingredientes	Cantidad por cápsula (mg)
N ² -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	250
Lactosa	250
Total	500 mg

EJEMPLO 9

Disolución estéril para infusión

Se disuelven los siguientes ingredientes en agua para la perfusión intravenosa y luego se esteriliza la disolución resultante. - - - - -

5.

Ingredientes	Cantidad (g)
N ² -(7-metoxi-2-naftilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina	25
Sistema tampón	según se desee
Glucosa	25
Agua destilada	500

PREPARACION A

Cloruros de arilsulfonilo

(A) 6,7-dimetoxi-2-naftalensulfonato sódico:

10.

A una disolución bien agitada de 70,8 g de 6,7-dihidroxi-2-naftalensulfonato sódico y 77,2 g de hidróxido só-

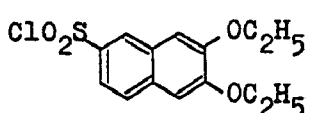
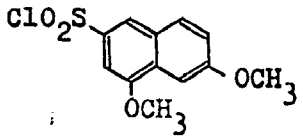
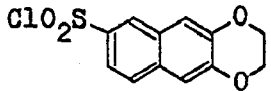
5. dico en 450 ml de agua se le añadieron gota a gota 230 ml de sulfato de dimetilo a 60°C durante un período de 1 hora, tiempo durante el cual precipitó el producto. A esta mezcla de reacción se le añadieron en porciones 38,8 g de hidróxido sódico y la agitación se prosiguió durante 1 hora. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó para dar 50 g de 6,7-dimetoxi-2-naftalensulfonato sódico. - - - - -

10. (B) Cloruro de 6,7-dimetoxi-2-naftalensulfonilo:

15. A una suspensión agitada de 50 g de 6,7-dimetoxi-2-naftalensulfonato sódico finamente dividido en 100 ml de dimetilformamida se le añadieron gota a gota 62,2 ml de cloruro de tionilo a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se vertió en 1 l de hielo-agua y el precipitado se filtró y luego se disolvió en 250 ml de benceno. La disolución en benceno se lavó repetidamente con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó hasta la sequedad al vacío y el residuo se recristalizó a partir de benceno/n-hexano (1:1) para dar 32 g de cloruro de 6,7-dimetoxi-2-naftalensulfonilo, P.F. 127,5 - 129,5°C.

20. Análisis - Calc. para $C_{12}H_{11}O_4SCl$ (por ciento):
C, 50,26; H, 3,87; Cl, 12,37 Hallado (por ciento):
25. C, 50,45; H, 4,00; Cl, 12,33 - - - - -

5. Se sintetizaron por medio del anterior proceso, que es esencialmente el descrito en E.H. Rodd, "Chemistry of Carbon Compounds", Elsevier Publishing Company, 1954, Vol III, p. 441-469, los siguientes cloruros de arilsulfonilo, que hasta la fecha no han sido revelados en la literatura química. - - - - -

No.	Cloruro de arilsulfonilo	P.F. (°C)
1		118 - 119,5
2		136,5 - 138,5
3		137 - 139

PREPARACION B

Derivados aminoácido

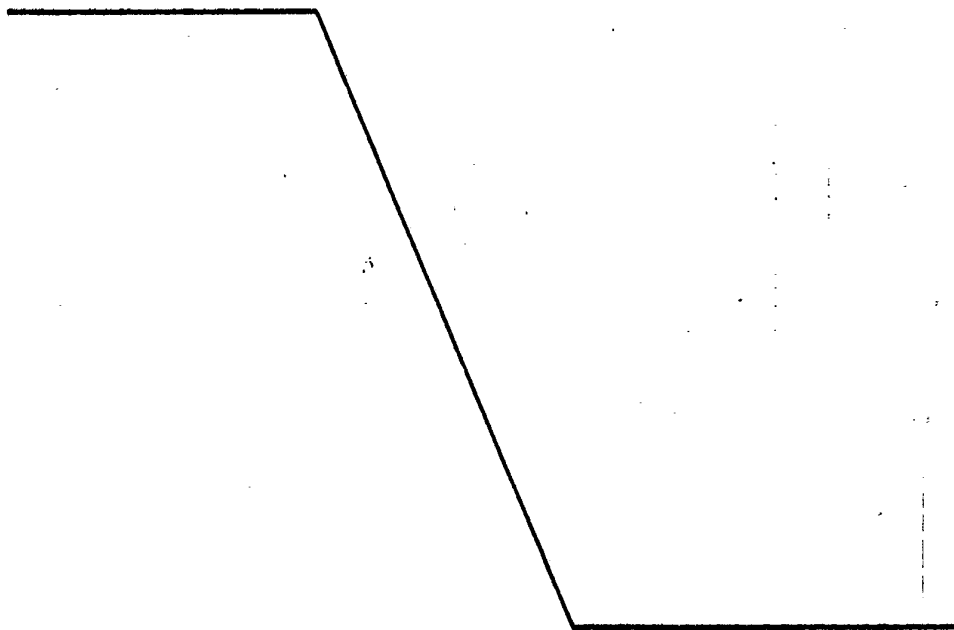
(A) Terc-butiléster de N-butilglicina:

10. Se añadieron a 36,5 g de butilamina, con agitación, 15,05 g de cloroacetato de terc-butilo en un período de 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura a 30-70°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 70°C duran-

te otra hora. Al final de este período, se evaporó al vacío el exceso de butilamina y el residuo se tomó en 40 ml de disolución de NaOH 2N y 50 ml de benceno, se transfirió a un embudo de separación y se agitó bien.

5. La disolución en benceno se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de evaporación del benceno, el residuo se destiló bajo presión reducida para dar 17,0 g (90,9 por ciento) de terc-butiléster de N-butilglicina, P.E. 76°C/4 mmHg.

10. Se sintetizaron por medio del anterior proceso, que es esencialmente el descrito por A.J. Speziale et al., J. Org. Chem. 25 731 (1960), los siguientes terc-butilésteres de aminoácido, que hasta la fecha no han sido revelados en la literatura química. - - - - -



No.	Derivado aminoácido	P.E.
1	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	95°C/20 mmHg
2	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	65°C/ 5 mmHg
3	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_4 \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	89-90°C/2,5 mmHg
4	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_5 \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	83- 5°C/1,5 mmHg
5	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} (\text{CH}_2)_7 \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	125-130°C/4 mmHg
6	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	61- 2°C/2 mmHg
7	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	94°C/ 3 mmHg
8	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	60- 3°C/3 mmHg
9	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	95- 7°C/5 mmHg
10	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{OCH}_2 \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	102°C/ 4 mmHg

No.	Derivado aminoácido	P.E.
11	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	166°C/10 mmHg
12	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	106- 9°C/1,5 mmHg
13	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	97°C/ 2,5 mmHg
14	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cyclopropyl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	101°C/ 5 mmHg
15	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	101°C/ 5 mmHg
16	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	105°C/ 4 mmHg
17	$\text{HN} \begin{cases} \text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	129-130°C/8 mmHg
18	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	145°C/15 mmHg
19	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2 - \text{Cyclohexyl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{cases}$	156°C/10 mmHg

No.	Derivado aminoácido	P.E.
20	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	93°C/26 mmHg
21	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	110°C/27 mmHg
22	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	124°C/26 mmHg
23	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagdown \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	88-90°C/6 mmHg
24	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	116-8°C/2 mmHg
25	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	167°C/16 mmHg
26	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \diagdown \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	125°C/16 mmHg

No.	Derivado aminoácido	P.E.
27	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CHCO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$	141°C/15 mmHg
28	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	89°C/ 3 mmHg
29	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{C}_4\text{H}_7\text{O} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	111°C/ 1 mmHg
30	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2 - \text{C}_3\text{H}_5\text{O} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	91- 2°C/1 mmHg
31	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	115°C/ 2 mmHg
32	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	82-84°C/2 mmHg
33	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SOCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	150°C/0,5 mmHg
34	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	95- 6°C/2 mmHg
35	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{-t-C}_4\text{H}_9 \end{array} \end{array}$	

(B) Etiléster de N-(2-metoxietil)glicina:

5. A una disolución agitada de 165,2 g de 2-metoxietilamina y 202,4 g de trietilamina en 1 l de benceno se le añadió gota a gota una disolución de 334,0 g de bromoacetato de etilo en 200 ml de benceno, en 1 hora y a temperatura ambiente. Al final de este período, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas para acabar la reacción. Después de enfriamiento, se eliminó el hidrobromuro de trietilamina por filtración y se lavó con

10. benceno. Después de eliminación del disolvente, el producto se destiló al vacío para proporcionar 242,8 g (75,3 por ciento) de etiléster de N-(2-metoxietil)glicina, P.E. 73-5°C/4 mmHg. - - - - -

15. Se sintetizaron por medio del anterior proceso, que es esencialmente el indicado por A.J. Speziale et al., J. Org. Chem., 25 731 (1960), los siguientes etilésteres de aminoácido, que hasta la fecha no han sido revelados en la literatura química. - - - - -

No.	Etiléster de aminoácido	P.F. (°C) o P.E. (°C/mmHg)
1	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	57 - 8°C/3 mmHg
2	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{cases}$	63 - 4°C/3 mmHg

No.	Etiléster de aminoácido	P.F. (°C) o P.E. (°C/mmHg)
3	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	91 - 3°C/2 mmHg
4	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH} \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \cdot \text{HCl} \end{array}$	101-2°C
5	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	113 - 6°C/3 mmHg
6	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	116 - 7°C/1 mmHg
7	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \text{OCH}_3 \\ \text{CH}_2 \text{CH} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	78 - 80°C/2 mmHg
8	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} (\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3 \\ \text{CH} \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \cdot \text{HCl} \end{array}$	63 - 4°C

(O) p-toluensulfonato de benciléster de N-(2-metoxietil)glicina:

A una disolución de 55,8 g de terc-butiléster de N-(2-metoxietil)glicina en 200 ml de benceno se le añadieron 63,8 g de alcohol bencílico y 72,9 g de monohidrato de

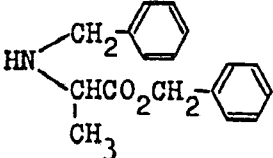
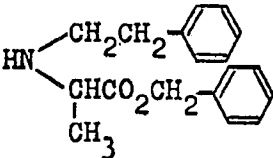
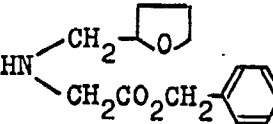
- ácido p-toluensulfónico. La mezcla se calentó al reflujo durante 10 horas con eliminación continua de agua a través de una trampa de agua Dean-Stark. Al final de este período, la disolución se concentró al vacío y al residuo se le añadieron 300 ml de éter de etilo seco. Después de 2 horas a temperatura ambiente, el precipitado formado se filtró, se lavó con éter de etilo seco y entonces se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar 99,2 g (85 por ciento) de p-toluensulfonato de benciléster de N-(2-metoxietil)glicina, P.F. 95-6°C. - - - - -
- 5.
- 10.

Se sintetizaron por medio del anterior proceso, los siguientes p-toluensulfonatos de benciléster de aminoácido, que hasta la fecha no han sido revelados en la literatura química. - - - - -

15.

No.	p-toluensulfonato de benciléster de aminoácido	P.F. (°C)
1	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_2 \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	97 - 9
2	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_3 \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	122 - 4
3	$\begin{array}{l} \text{HN} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \text{CO}_2 \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} \end{array}$	94 - 5

No.	p-toluensulfonato de benciléster de aminoácido	P.F. (°C)
4	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	66 - 8
5	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_4\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	101 - 2
6	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	140 - 3
7	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	154 - 6
8	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	133 - 5
9	$\text{HN} \begin{cases} \text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	133 - 5
10	$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11} \\ \text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	133 - 8
11	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ \text{CHCO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	103 - 6
12	$\text{HN} \begin{cases} (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \text{CHCO}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	92 - 4

No.	p-toluensulfonato de benciléster de aminoácido	P.F. (°C)
13		123 - 6
14		119 - 123
15		130 - 1

PREPARACION C

Acidos 2-piperidinacarboxílicos y sus ésteres

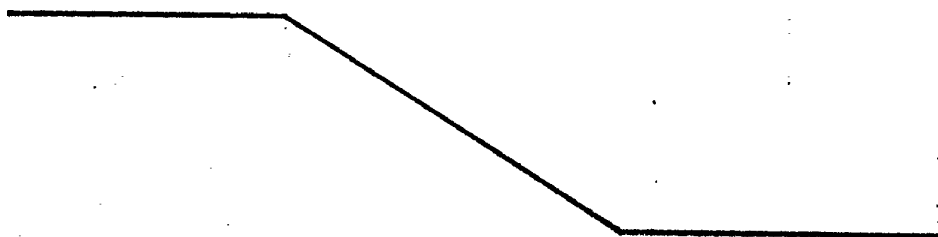
(A) 4-metil-2-piperidinacarbonitrilo:

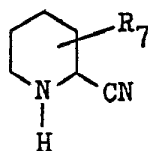
5. A 500 g de disolución de hipoclorito sódico al 10% en-
friada en un baño de hielo se les añadieron gota a gota
una disolución de 33,6 g (0,21 mol) de acetato de 4-me-
tilpiperidina en 10 ml de agua durante un período de 1
hora. Al final de este período, el producto de reacción
se extrajo dos veces con 500 ml de éter de etilo y se
10. secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de evapora-
ción del éter de etilo, el residuo se añadió gota a go-
ta a una disolución de 11,8 g (0,21 mol) de hidróxido
potásico en 100 ml de etanol al 96% bajo reflujo. El re

flujo se prosiguió durante otros 10 minutos. Se evaporó etanol y el residuo se disolvió en 50 ml de disolución de hidróxido sódico 2N y luego se extrajo con éter. -

5. La capa de éter se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se evaporó el éter. El residuo se añadió a una disolución enfriada con hielo de 27 g (1 mol) de cianuro de hidrógeno y 25 ml de ácido clorhídrico concentrado en 300 ml de agua. La disolución se agitó a una temperatura de 10 a 20°C durante 4 horas y después se basificó por adición de hidróxido sódico sólido. El producto de reacción se extrajo con éter, se secó sobre sulfato sódico anhidro y luego se destiló bajo presión reducida para dar 17 g (66%) de 4-metil-2-piperidnacarbonitrilo, P.E. 96-97°C/10 mmHg. - - - - -
- 10.

15. Se sintetizaron por medio del anterior proceso, que es esencialmente el indicado por Grundon et al., J. Chem. Soc., 1963, 3898, Grundon et al., J. Chem. Soc., 1964, 2448, R. Bonnett et al., J. Chem. Soc., 1959, 2092 y H. Böhme et al., Ber., 92 1613 (1959), los siguientes 2-piperi
dnacarbonitrilos, que hasta la fecha no han sido revelados en la literatura química. - - - - -
- 20.





No.	R ₇	P.E.
1	4-CH ₂ CH ₃	105-106°C/9 mmHg
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	106°C/8 mmHg
3	4-CH(CH ₃) ₂	104°C/4 mmHg
4	2-CH ₃	

(B) Hidrocloruro de ácido 4-metil-2-piperidinacarboxílico:

5. Una disolución de 16 g de 4-metil-2-piperidinacarbonitrilo en 250 ml de ácido clorhídrico 6N se reflujoó durante 6 horas. Después de evaporación del disolvente, el residuo se recristalizó a partir de agua para dar 13 g de hidrocloruro de ácido 4-metil-2-piperidinacarboxílico. -----

(C) 4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo:

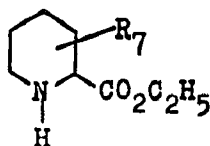
10. Una disolución de 13 g (0,072 mol) de hidrocloruro de ácido 4-metil-2-piperidinacarboxílico y 50 ml de cloruro de tionilo en 300 ml de etanol se reflujoó durante 4 horas. Al final de este período, el disolvente se evapo

- ró bajo presión reducida y el residuo se extrajo con una disolución de cloroformo y disolución de carbonato potásico, saturada. La capa de cloroformo se secó sobre sulfato sódico anhidro y entonces se evaporó cloroformo.
5. La destilación del residuo dio 7,4 g (60%) de 4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo, P.E. 76-77°C/3 mmHg.

(D) p-toluensulfonato de 4-metil-2-piperidinacarboxilato de bencilo:

10. Una disolución de 20 g (0,112 mol) de hidrocloreuro de ácido 4-metil-2-piperidinacarboxílico, 24 g (0,224 mol) de alcohol bencílico y 25,6 g (0,134 mol) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 100 ml de benceno se refluyó durante 5 horas con la eliminación continua de agua a través de una trampa de agua Dean-Stark. Al final de este período, se separó el disolvente por destilación y el residuo se lavó con éter/n-hexano y se recristalizó para dar 10 g (22%) de p-toluensulfonato de 4-metil-2-piperidinacarboxilato de bencilo, P.F. 160-163°C. - - - - -
- 15.

20. Se sintetizaron por medio del anterior proceso, los siguientes 2-piperidinacarboxilatos, que hasta la fecha no han sido revelados en la literatura química. - - - - -

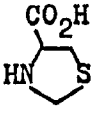
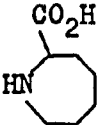
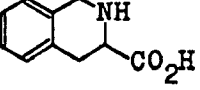
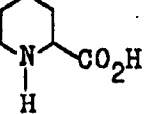


No.	R ₇	Porción de adición	P.E.
1	4-CH ₂ CH ₃	-	82 - 4°C/3,5 mmHg
2	4-CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	
3	4-CH(CH ₃) ₂	-	95 - 6°C/2 mmHg
4	2-CH ₃	-	57°C/3 mmHg

Se preparó hidrocloreuro de ácido morfolina-3-carboxílico por medio del proceso descrito anteriormente y tenía un punto de fusión de 200-2°C. - - - - -

5. Los siguientes materiales de partida para la preparación de las N²-arilsulfonil-L-argininamidas se prepararon por medio de los procesos descritos en la siguiente literatura: - - - - -

Compuesto	Literatura
	J. Org. Chem., <u>29</u> 2203 (1964)
	J. Org. Chem., <u>29</u> 2203 (1964)

Compuesto	Literatura
	J. Am. Chem. Soc., <u>59</u> 200 (1937)
	Zh. Obshch. Khim., <u>9</u> 2245 (1973)
	Ber., <u>44</u> 2034 (1911)
 (D) o (L)	Ber., <u>65</u> 927 (1932)

El metil o etiléster de los mencionados compuestos se preparó por un proceso convencional de esterificación. El tiomorfolina-3-carboxilato de etilo tiene un punto de ebullición de 108°C/4 mmHg. - - - - -

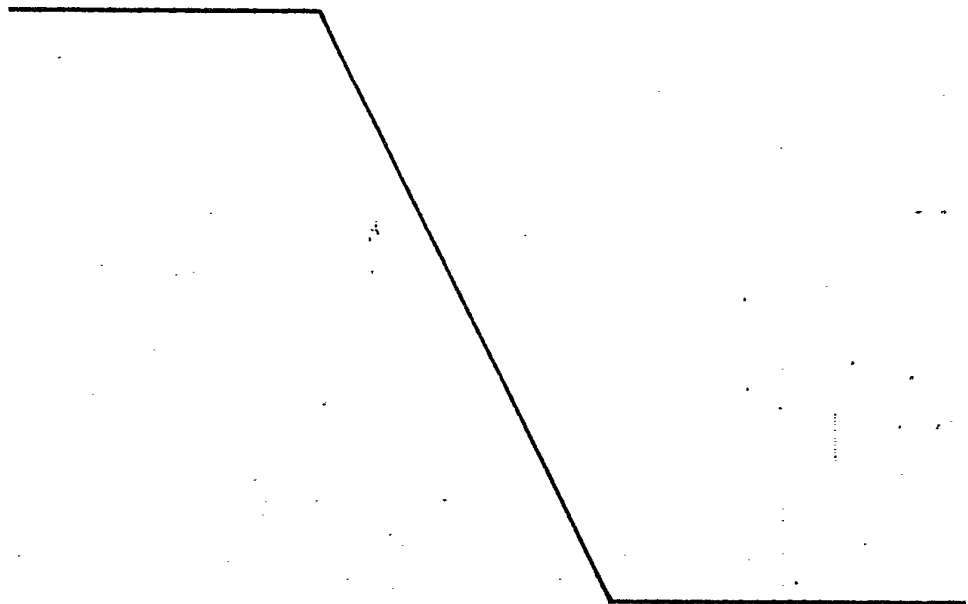
5. El hidrocloruro de piperidina-2,6-dicarboxilato de dietilo se preparó por medio de la esterificación convencional de ácido piperidina-2,6-dicarboxílico y tiene un punto de fusión de 184-6°C. - - - - -

El ácido isoindolina-1-carboxílico se preparó por

5. medio de un proceso similar al de la preparación del ácido isoquinolina-3-carboxílico descrito en Ber., 44 2034 (1911). Se preparó hidrocioruro de isoindolina-1-carboxilato de etilo por medio de la esterificación convencional de ácido isoindolina-1-carboxílico y tiene un punto de fusión de 139-140,5°C. - - - - -

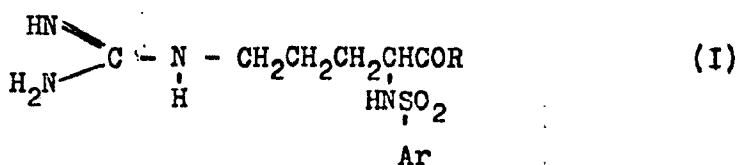
10. Habiendo descrito completamente la invención, resultará evidente para los entendidos en la técnica que pueden realizarse muchos cambios y modificaciones en la misma sin salir del espíritu de la invención que se indica en la presente. - - - - -

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



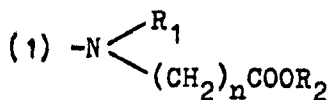
REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para producir arginínamidas y sus sales y, más particularmente, para producir N²-arilsulfonil-L-argininamida que tiene la fórmula (I): - - - - -



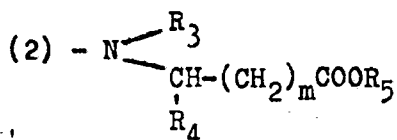
5. y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado por-
que, - - - - -

eligiéndose R del grupo formado por - - - - -



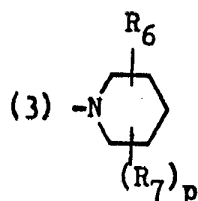
10. en que R₁ se elige del grupo formado por alquilo C₂-C₁₀, alquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀, alcoxialquilo C₂-C₁₀, alquiltioalquilo C₂-C₁₀, alquilsulfinilalquilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀, alcoxycarbonilalquilo C₃-C₁₀, alquilcarbonilalquilo C₃-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₅, alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo, tetrahidrofurfurilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o

5. alcoxi C₁-C₅, tetrahidro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅ y tetrahidro-3-tenilo; R₂ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; y n es un entero igual a 1, 2 ó 3, - - - - -
- 10.

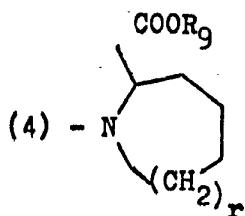


15. en que R₃ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀, alcoxialquilo C₂-C₁₀, alquiltioalquilo C₂-C₁₀, alquilsulfinilalquilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀ alcoxycarbonilalquilo C₃-C₁₀, alquilcarbonilalquilo C₃-C₁₀ haloalquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₅, alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo, tetrahidrofurfurilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, tetrahidro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅
- 20.
- 25.

5. y/o alcoxi C₁-C₅, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅ y tetrahidro-3-tenilo; R₄ se elige del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀, carboxi, alcocicarboxi C₂-C₁₀, fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₂ y bencilo substituido en el anillo, en el que el substituyente es alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅; R₅ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2, - - - - -

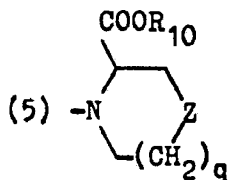


15. en que R₆ es -COOR₈ en que R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; (R₇)_p es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, fenilo, alcoxi C₁-C₅ o carboxi y p es un entero igual a de 1 a 5; R₆ está substituido en la posición 2 ó 3; y R₇ puede estar substituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, -

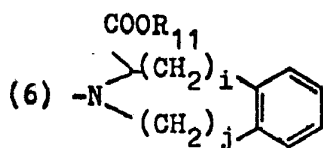


que está opcionalmente substituido con por lo menos un al

quilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, en que R₉ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; y r es un entero igual a 1, 2, 3 ó 4, - - - - -



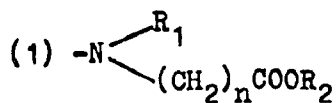
5. en que R₁₀ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; Z se elige del grupo formado por oxi, tío y sulfini-
lo; y q es un entero igual a 0 ó 1, y - - - - -



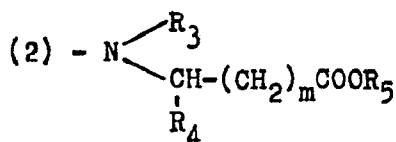
10. en que R₁₁ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂ y 5-indanilo; i es un entero igual a 0, 1 ó 2; j es un entero igual a 0, 1 ó 2; y la suma de i+j es un entero igual a 1 ó 2; - -

15. y eligiéndose Ar del grupo formado por naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅ y/o alcoxi C₁-C₅, naftilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxí, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ y dialquilamino C₂-C₂₀, fenilo, fenilo substituido con por lo menos

terizado porque R se elige del grupo formado por - - - - -

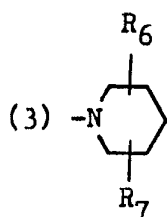


5. en que R₁ se elige del grupo formado por alquilo C₂-C₁₀, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₆, alquiltioalquilo C₂-C₆, alquilsulfinilalquilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, carboxialquilo C₂-C₇, alcoxycarbonilalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₀, alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo, tetrahydrofurfurilo, 3-furilmetilo, tetrahydro-3-furilmetilo, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahydro-2-tenilo y tetrahydro-3-tenilo; R₂ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₀ y 5-indanilo; y n es un entero igual a 1, 2 ó 3, - - - - -
- 10.

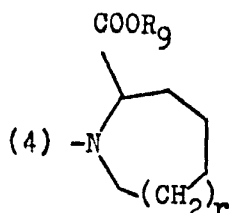


15. en que R₃ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, alcoxialquilo C₂-C₆, alquiltioalquilo C₂-C₆, alquilsulfinilalquilo C₂-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, carboxialquilo C₂-C₇, alcoxycarbonilalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₀, alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo, tetrahydrofurfurilo, 3-furilmetilo, tetrahydro-3-furilmetilo, 2-tenilo,
- 20.

5. 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo y tetrahidro-3-tenilo; R_4 se elige del grupo formado por alquilo C_1-C_5 , carboxi, alcóxicarbonilo C_2-C_5 , fenilo, aralquilo C_7-C_{10} y bencilo sustituido en el anillo, en el que el sustituyente es alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3 ; R_5 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y 5-indanilo; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2, -----

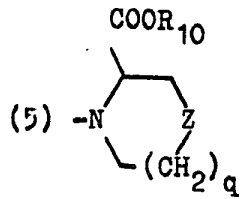


10. en que R_6 es $-COOR_8$ en que R_8 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y 5-indanilo; R_7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , fenilo o carboxi; R_6 está sustituido en la posición 2 ó 3; y R_7 puede estar sustituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, -----

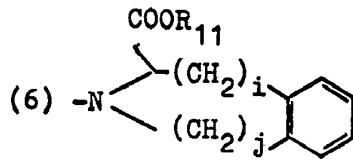


15. en que R_9 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} y 5-indanilo; y

r es un entero igual a 1, 2, 3 ó 4, - - - - -

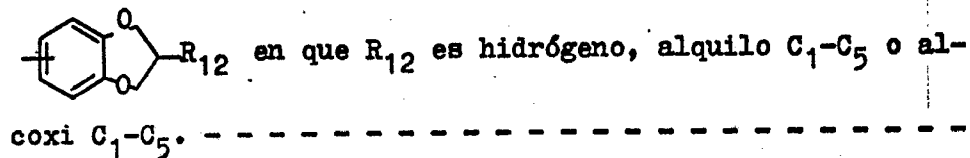
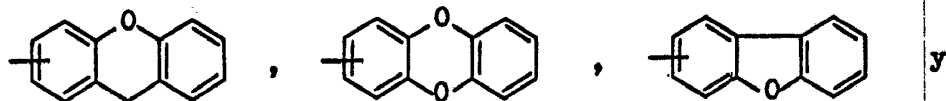
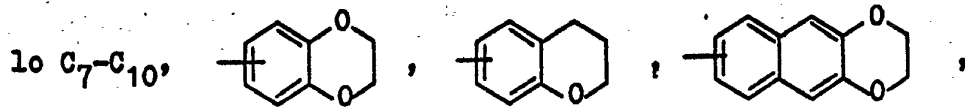


5. en que R₁₀ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₀ y 5-indanilo; Z se elige del grupo formado por oxo, tio y sulfinito; y q es un entero igual a 0 ó 1, y - - - - -



10. en que R₁₁ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₀ y 5-indanilo; i es un entero igual a 0, 1 ó 2; j es un entero igual a 0, 1 ó 2; y la suma de i+j es un entero igual a 1 ó 2; y - - - - -

15. Ar se elige del grupo formado por naftilo, 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, naftilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ y dialquilamino C₂-C₁₀; fenilo, fenilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ y dialquilamino C₂-C₁₀, aralqui-



5. 3.- "PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ARGININAMIDAS Y SUS SALES". -----

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de ciento cincuenta y ocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 3 0 DIC. 1977
P. A. M. CURELL SUÑOL

