



ESPAÑA

fe

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

CERTIFICADO DE ADICION

| | | |
|----|-----------------------|----|
| ES | 4566700 | A2 |
| | FECHA DE PRESENTACION | |
| | 19 ENE. 1978 | |

| (30) REFERENCIAS | (31) FECHA | (32) PAIS |
|------------------|----------------|-----------|
| (30) N.º | | |
| 760.929, | 19 Enero 1977, | U.S.A.; |
| 760.745, | 19 Enero 1977, | U.S.A.; |
| 760.676, | 19 Enero 1977, | U.S.A.; |
| 804.368, | 7 Junio 1977, | U.S.A.; |
| 66508/1977, | 6 Junio 1977, | Japón |
| 776.195, | 10 Marzo 1977, | U.S.A.; |
| 760.672, | 19 Enero 1977, | U.S.A.; |
| 760.668, | 19 Enero 1977, | U.S.A.; |
| 804.331, | 7 Junio 1977, | U.S.A. y |

| | | |
|--------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (33) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (48) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA |
| | C 7 D | 454.098 |

(34) TITULO DE LA INVENCIÓN

"Perfeccionamientos en el objeto de la patente 454.098 por Procedimiento para producir argininamidas y sus sales"

(35) SOLICITANTE (ES)

MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED y Shosuke OKAMOTO

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón y 15-111, Asahigaoka 3-chome, Tarumi-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japón, respectivamente

(36) INVENTOR (ES)

Shosuke Okamoto, Ryoji Kikumoto, Yoshikuni Tamao, Kazuo Ohkubo, Tohru Tezuka, Shinji Tonomura y Akiko Hijikata

(37) TITULAR (ES)

(38) REPRESENTANTE

M. Curell Suñol

SB/2037-77A-FD-66-I
EX-FR

466700

PRIMER CERTIFICADO DE ADICION

solicitado en España a favor de MITSUBISHI CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED y Shosuke OKAMOTO, de nacionalidad japonesa, domicilio respectivamente en 5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japón y 15-18, Asahigaoka 3-chome, Tarumi-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japón, por "Perfeccionamientos en el objeto de la patente 454.098 por Procedimiento para producir argininamidas y sus sales", con prioridad de las solicitudes 760.929, 19 Enero 1977, U.S.A.; 760.672, 19 Enero 1977, U.S.A.; 760.745, 19 Enero 1977, U.S.A.; 760.668, 19 Enero 1977, U.S.A.; 760.676, 19 Enero 1977, U.S.A.; 776.195, 10 Marzo 1977, U.S.A.; 804.368, 7 Junio 1977, U.S.A.; 804.331, 7 Junio 1977, U.S.A. y 66508/1977, 6 Junio 1977, Japón. - - - - -

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

466700

y sus bajas toxicidades. - - - - -

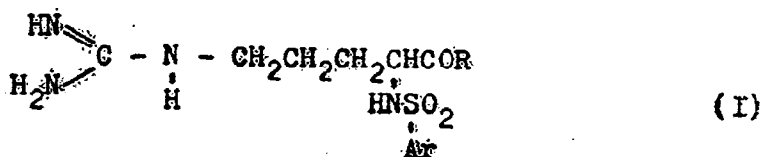
Descripción de la técnica anterior

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. - - - - -

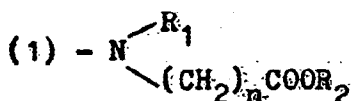
RESUMEN DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que las N²-arilsulfonil-L-argininamidas presentan actividad antitrombica e incluso menores niveles de toxicidad, a igual potencia relativa, que el éster o la amida de N²-dansil-L-arginina. - - - - -

La presente invención provee a la preparación de una N²-arilsulfonil-L-argininamida de la fórmula (I): - - -

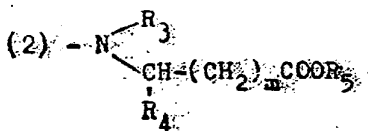


en que R se elige del grupo formado por - - - - -



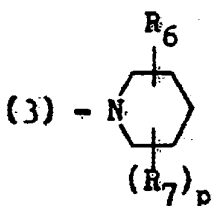
- en que R₁ se elige del grupo formado por alquilo C₂-C₁₀, alquenilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀, alcoxiálquilo C₂-C₁₀, alquiltioalquilo C₂-C₁₀, alquilsulfinilalquilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcocarbonilalquilo C₃-C₁₀, alquilarcarbonilalquilo C₃-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₅, alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfuri-
 5. lo, tetrahidrofurfurilo opcionalmente substituido con
 10. por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, tetrahidro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, y tetrahidro-3-tenilo; R₂ se elige del
 15. grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo
 20.

C₆-C₁₀, y aralquilo C₇-C₁₂; y n es un entero igual a 1,
2 ó 3.

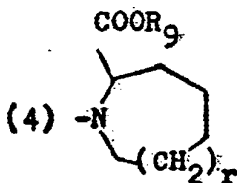


- en que R₃ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alquenoilo C₃-C₁₀, alquinilo C₃-C₁₀, alcoxialquilo C₂-C₁₀, alquiltioalquilo C₂-C₁₀, alquilsulfonilalquilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcoxicarbonilalquilo C₃-C₁₀, alquilcarbonilalquilo C₃-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₅, alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo, tetrahydrofurfurilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 3-furilmetilo, tetrahydro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, tetrahydro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahydro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, y tetrahydro-3-tenilo; R₄ se elige del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀, fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo

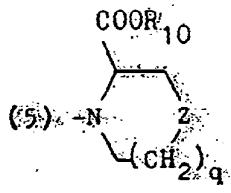
5. C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas, aralquilo C_7-C_{12} y bencilo substituido en el anillo, en el que dicho substituyente es alquilo C_1-C_5 o alcoxi C_1-C_5 ; R_5 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} y aralquilo C_7-C_{12} ; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2, - - - - -



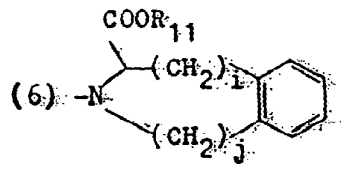
10. en que R_6 es $-COOR_8$ en que R_8 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} y aralquilo C_7-C_{12} ; cada R_7 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , fenilo, alcoxi C_1-C_5 , alcoxicarbonilo C_2-C_6 o carboxi; p es un entero de 1 a 4; R_6 está substituido en la posición 2 ó 3; y R_7 puede estar substituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, - - - - -



15. opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas, en que R_9 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} y aralquilo C_7-C_{12} ; y r es un entero igual a 1, 2, 3 ó 4, - - - - -



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



5. en que R₁₁ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; 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; - - - -

10. y Ar es un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos sustituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por sulfoamino, carbamilo, N,N-dialquilcarbamilo C₃-C₁₀, N-alquilcarbamilo C₂-C₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltio C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂, carboxi, alcoxycarbonilo C₂-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀ y fenilo opcionalmente sustituido con por lo menos un hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas; -----

- un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} y dialquilamino C_2-C_{20} , y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por sulfoamino, carbamofilo, N,N-dialquilcarbamofilo C_3-C_{10} , N-alquilcarbamofilo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxi, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - - - -
- 5.
- 10.
- un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, dialquilamino C_2-C_{20} , sulfoamino, carbamofilo, N,N-dialquilcarbamofilo C_3-C_{10} , N-alquilcarbamofilo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxilo, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - -
- 15.
- 20.
- un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , y por lo menos un substituyen
- 25.

- te elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, dialquilamino C_2-C_{20} , sulfamino, carbamilo, N,N-dialquilcarbamilo C_3-C_{10} , N-alkilcarbamilo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} ,
5. carboxilo, alcocarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - - - -
10. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxifenilo, cromanilo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, dialquilamino C_2-C_{20} , sulfamino, carbamilo, N,N-dialquilcarbamilo C_3-C_{10} , N-alkilcarbamilo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxilo, alcocarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} , oxo y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - - - -
20. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxifenilo, cromanilo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del
25. grupo formado por alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , y por lo

- menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, dialquilamino C_2-C_{20} , sulfoamino, carbamofilo, N,N-dialquilcarbamofilo C_3-C_{10} , N-alkuilcarbamofilo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxilo, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} , exo y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - -
10. un grupo naftoquinonilo, antrilo, fena|ilo, pentalenilo, heptalenilo, azulenilo, bifenilenilo, as-indacenilo, S-indacenilo, acenaftilenilo, fenilcarbonilfenilo, fenoxifenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo(b)tienilo, isobenzotienilo, tiantrenilo, dibenzotienilo, fenoxatiinilo, indolilo,
| |
15. 1H-indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalacinilo, 1,8-naftridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiacinilo, fenoxacinilo o bencimidazolilo, cualquiera de ellos insubstituido o substituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , dialquilamino C_2-C_{20} , sulfoamino, carbamofilo, N,N-dialquilcarbamofilo C_3-C_{10} , N-alkuilcarbamofilo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxilo, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} y fe

nilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - - - -

5. un grupo aralquilo C_7-C_{12} , cicloalquilfenilo C_9-C_{16} , cicloalquilalquilfenilo $C_{10}-C_{18}$, cicloalquiloifenilo C_9-C_{16} , cicloalquiltiofenilo C_9-C_{16} , 9,10-dihidroantrilo, 5,6,7,8-tetrahidroantrilo, 9,10-dihidrofenantrilo, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidrofenantrilo, indenilo, indanilo, fluoenilo, acenafteno, feniltiofenilo, isocromanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, tioxantenilo, 2H-cromenilo, 3,4-dehidro-1-isocromanilo, 4H-cromenilo, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, cualquiera de ellos insubstituido o substituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , dialquilamino C_2-C_{20} , sulfamino, carbamilo, N,N-dialquilcarbamilo C_3-C_{10} , N-alquilcarbamilo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxilo, alcocarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} , oxo y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; o - - - - -
10. un grupo fenilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcóxialquilo, alcóxialcoxi, alcóxicarbonilalquilo y al
- 15.
- 20.
- 25.

coxicarbonilalcoxi, conteniendo dicho sustituyente de 3 a 7 átomos de carbono y estando dicho grupo fenilo substituido opcionalmente substituido además con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidróxi y halo. - - - - -

5.

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

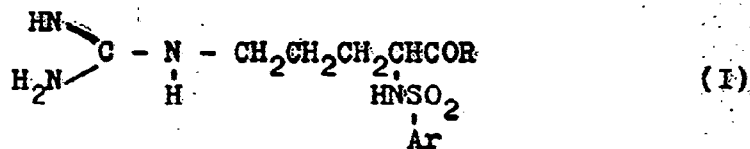
10.

Esta invención se refiere también a un método de inhibir la actividad y de suprimir la activación de la trombina in vivo, que comprende administrar a un mamífero una cantidad farmacéuticamente (antitrombicamente) eficaz de una N²-arilsulfonyl-L-argininamida o de sus sales farmacéuticamente aceptables. - - - - -

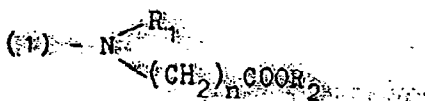
15.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

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



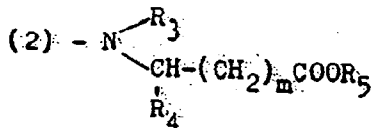
en que R se elige del grupo formado por - - - - -



- en que R₁ se elige del grupo formado por alquilo C₂-C₁₀, tal como etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo o similares, alquenido 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, alcoialquilo 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 similares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-6) átomos de carbono,

- tal como hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 4-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 5-hidroxi-pentilo o similares, alcóxicarbonilalquilo de 3-10 (preferentemente 3-8) átomos de carbono, tal como metóxicarbonilmetilo, 2-etóxicarboniletilo, 2-etóxicarbonilpropilo, 3-metóxicarbonilpropilo, 1-metóxicarbonilbutilo, 2-etóxicarbonilbutilo, 4-metóxicarbonilbutilo e 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 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, tetrahidrofurfurilo opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_5 tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, y/o grupos alcóxi C_1-C_5 tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o si

5. similares, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_5 tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, y/o grupos alcoxi C_1-C_5 tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, tetrahidro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_5 tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, y/o grupos alcoxi C_1-C_5 tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_5 tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, y/o grupos alcoxi C_1-C_5 tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_5 tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, y/o grupos alcoxi C_1-C_5 tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, y tetrahidro-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, y aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares; y n es un entero igual a 1, 2 ó 3, - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

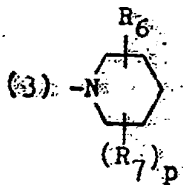


25. en que R_3 se elige del grupo formado por hidrógeno, a -

- quilo C_1-C_{10} , tal como metilo, 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, alquinilo 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, 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 similares, 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, alcoxicarbonil-

- alquilo de 3-10 (preferentemente 3-8) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, 2-etoxicarbonilpropilo, 3-metoxicarbonilpropilo, 1-metoxicarbonilbutilo, 2-etoxicarbonilbutilo, 4-metoxicarbonilbutilo 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, feniletilo, 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-carboxifeniletilo o similares, cicloalquilo C₃-C₁₀ tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclounonilo o ciclodecilo, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀ tal como ciclopropilmetilo, ciclo-pentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, ciclooctilmetilo o similares, furfurolo, tetrahidrofurfurolo opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₅ tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, y/o grupos alcoxi C₁-C₅ tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₅ tal como metilo, etilo, propi-

5. preferentemente 1-3) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi; R_6 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, y aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2, - - - -



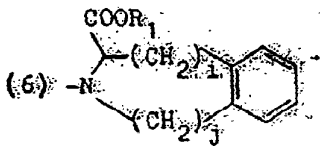
10. en que R_6 es $-COOR_8$ en que R_8 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , tal como metilo, etilo, propilo, butilo, terc-butilo, hexilo, octilo, decilo o similares, arilo C_6-C_{10} , tal como fenilo, m-tolilo, naftilo o similares, y aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares; cada R_7 es independientemente 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 tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, alcoxycarbonilo C_2-C_6 tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o similares, o carboxi; p es un entero de 1 a 4; 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.

466706

- 20 -



en que R_{11} 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, y aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares; 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; - - -

5.

10.

15.

20.

y Ar es un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos sustituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por sulfoamino, carbamofilo, N,N-dialquilcarbamofilo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamofilo, N,N-diethylcarbamofilo o similares, N-alquilcarbamofilo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como N-metilcarbamofilo, N-etilcarbamofilo o similares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares, mercapto, alquiltio de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, carboxilo, alcocarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares, carboxialquilo de 2-10

- (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares, acilamino tal como alquilcarbonilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares,
5. alquilcarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, trifluometilo, bromometilo, 2-cloroetilo o similares, hidroxialcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o similares, y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo y/o alcoxi C_1-C_5 ,
10. tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por sulfoamino, carbamilo, N,N-dialquilcarbamilo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamilo, N,N-diethylcarbamilo o similares, N-alquilcarbamilo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como N-metilcarbamilo, N-etilcarbamilo o similares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares,
15. mercapto, alquiltio de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio o similares, aralquilo de 7-12 (preferente
- 20.
- 25.

- mente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, carboxilo, alcoxicarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares, carboxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares, acilamino tal como alquilcarbonilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares, alquilcarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, trifluometilo, bromometilo, 2-clorometilo o similares, hidroxialcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o similares, y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxil y/o alcoxi C₁-C₅, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxil, alquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, alcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino o similares; un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido

- tuido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino o similares, sulfamino, carbamofilo, N,N-dialquilcarbamofilo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamofilo, N,N-dietilcarbamofilo o similares, N-alkilcarbamofilo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como N-metilcarbamofilo, N-etilcarbamofilo o similares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares, mercapto, alquiltio de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, carboxilo, alcoxicarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares, carboxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares, acilamino tal como alquilcarbonilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares, alquilcarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de

- carbono, tal como clorometilo, trifluometilo, bromometilo, 2-cloroetilo o similares; hidroxialcoxi de 1-10 (preferente-mente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hi-droxietoxi o similares; y fenilo opcionalmente substituido
5. con por lo menos un hidroxí y/o alcoxi C₁-C₅, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido con por lo menos un substi-tuyente elegido del grupo formado por alquilo de 1-10 (pre-ferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, eti-lo, propilo, butilo o similares, alcoxi de 1-10 (preferente-mente 1-5) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; y por lo menos un substituyente ele-gido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxí,
10. dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de car-bono, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino o similares, sulfoamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamoflo, N,N-dietilcarbamoflo o similares,
15. N-alkuilcarbamoflo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como N-metilcarbamoflo, N-etilcarbamoflo o si-milares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propil-amino, butilamino o similares, mercapto, alquiltfo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltfo,
20. etiltfo, propiltfo, butiltfo o similares, aralkilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, carboxilo, alcóxicarbonilo de 2-10
- 25.

- (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares, carboxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares, acilamino tal como alquilarbonilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares, alquilarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, trifluometilo, bromometilo, 2-cloroetilo o similares, hidroxialcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o similares, y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxí y/o alcoxi C_1-C_5 , tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxifenilo, cromanilo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxí, dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino o similares, sulfoamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamoflo, N,N-dietilcarbamoflo o similares, N-alquilarcarbamoflo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal

- como N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo o similares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares; mercapto, alquiltio de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio o similares; aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares; carboxilo, alcoxicarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares; carboxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares; acilamino tal como alquilcarbonilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares; alquilcarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares; hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxipropilo o similares; haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, trifluometilo, bromometilo, 2-cloroetilo o similares; hidroxialcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o similares, oxo, y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidróxi y/o alcoxi C₁-C₅, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxi-fenilo, cromanilo, 2,3-etilendioxi-naftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por

- lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, alcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, di-propilamino o similares, sulfoamino, carbamóilo, N,N-dialquilcarbamóilo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamóilo, N,N-dietilcarbamóilo o similares, N-alquilcarbamóilo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como N-metilcarbamóilo, N-etilcarbamóilo o similares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares, mercapto, alquiltío de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltío, etiltío, propiltío, butiltío o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, carboxilo, alcoxicarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares, carboxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares, acilamino tal como alquilcarbonilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares, alquilcarbonilo de 2-10 (prefe-

- preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares, hidroalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-Hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, trifluorometilo, bromometilo, 2-cloracetilo o similares, hidroalcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o similares, oxo, y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo y/o alcoxi C₁-C₅, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; un grupo naftaquinonilo, antrilo, fenantreno, pentaleno, heptaleno, azuleno, bifenileno, as-indaceno, S-indaceno, acenaftileno, fenilcarbonilfenilo, fenoxifenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo(b)tienuilo, isobenzotienilo, triantrenilo, dibenzotienilo, fenoxatienilo, indolilo, 1H-indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalacínilo, 1,8-naftridínilo, quinoxalínilo, quinazolinilo, cincolínilo, carbazolilo, acridínilo, fenacínilo, fenotiacínilo, fenoxacínilo o bencimidazolilo cualquiera de ellos insubstituido o substituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, alcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino o similares, sulfoami

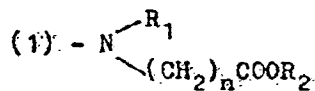
- no, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamoflo, N,N-diethylcarbamoflo o similares, N-alquilcarbamoflo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como N-metilcarbamoflo, N-ethylcarbamoflo o similares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares, mercapto, alquiltio de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, carboxilo, alcóxicarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares, carboxialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares, acilamino tal como alquilcarbonilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares, alquilcarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, trifluometilo, bromometilo, 2-cloroetilo o similares, hidroxialcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o similares, y fenilo opcionalmente substituido

- con por lo menos un hidróxido y/o alcoxi C₁-C₅, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; un grupo aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilfenilo C₉-C₁₆, cicloalquilalquilfenilo C₁₀-C₁₈, cicloalquiloxifenilo C₉-C₁₆, cicloalquiltiofenilo C₉-C₁₆, 9,10-dihidroantrilo, 5,6,7,8-tetrahidroantrilo, 9,10-dihidrofenantrilo, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidrofenantrilo, indenilo, indanilo, fluoenilo, acenafteño, feniltiofenilo, isocromanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, tioxantenilo, 2H-cromenilo, 3,4-dehidro-1-isocromanilo, 4H-cromenilo, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo cualquiera de ellos insustituido o sustituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidróxido, alquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo o similares, alcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares, dialquilamino de 2-20 (preferentemente 2-10) átomos de carbono, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino o similares, sulfoamino, carbamilo, N,N-dialquilcarbamilo de 3-10 (preferentemente 3-7) átomos de carbono, tal como N,N-dimetilcarbamilo, N,N-dietilcarbamilo o similares, N-alquilcarbamilo de 2-6 (preferentemente 2-4) átomos de carbono, tal como N-metilcarbamilo, N-etilcarbamilo o similares, amino, alquilamino de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metilamino, etilamino, propilamino, butilamino o similares, mercapto, alquiltio de 1-10

- (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como metiltio, etiltio, propiltio, butiltio o similares, aralquilo de 7-12 (preferentemente 7-10) átomos de carbono, tal como bencilo, fenetilo o similares, carboxilo, alcóxicarbonilo de 2-10
5. (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o similares, carbexialquilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, 2-carboxipropilo o similares, acilamino tal como alquilcarbonilamino de 1-10 (preferentemente
10. 1-5) átomos de carbono, tal como acetilamino, propionilamino o similares, alquilcarbonilo de 2-10 (preferentemente 2-6) átomos de carbono, tal como acetilo, propionilo o similares, hidroxialquilo de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo o similares, haloalquilo de 1-10 (preferentemente
15. 1-5) átomos de carbono, tal como clorometilo, trifluometilo, bromometilo, 2-cloroetilo o similares, hidroxialcoxi de 1-10 (preferentemente 1-5) átomos de carbono, tal como hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o similares, oxo, y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo y/o alcoxi C_1-C_5 , tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; o un grupo fenilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcóxicarbonilalquilo y alcóxicarbonilalcoxi, conteniendo dicho substituyente de 3 a 7 átomos de carbono, y estando dicho grupo fenilo substituido opcionalmente substituido además con por lo me-
- 20.
- 25.

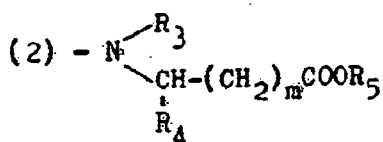
- por un sustituyente elegido del grupo formado por metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo y halo, tal como 3-propil-4-metoxifenilo, 3-terc-butil-4-metoxifenilo, 3-sec-butil-4-hidroxifenilo, 3-propoxifenilo, 3-metoxi-4-propoxifenilo,
5. 3-propoxi-4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxi-3-propoxifenilo, 3-butoxifenilo, 2-butoxifenilo, 2,5-dibutoxifenilo, 3,4-dibutoxifenilo, 2,4-dibutoxifenilo, 3-metil-4-butoxifenilo, 3,5-dimetil-4-butoxifenilo, 2,4-dimetoxi-3-butoxifenilo, 2,4-dicloro-3-butoxifenilo, 3-pentiloxifenilo, 3-isopentiloxifenilo,
10. 3,5-dimetil-4-pentiloxifenilo, 2,4-dimetoxi-3-pentiloxifenilo, 2,4-dimetoxi-3-hexiloxifenilo, 2,4-dimetoxi-3-(3-bromopropoxi)fenilo, 2,4-dimetoxi-3-(2-metoxietoxi)fenilo, 2,4-dimetoxi-3-(2-etoxietoxi)fenilo, 3-metil-4-(2-metoxietoxi)fenilo, 3-metil-4-(3-metoxipropoxi)fenilo, 3-valeril-4-metoxifenilo, 2,4-dimetoxi-4-(3-metoxicarbonilpropoxi)fenilo y similares. - - - - -
15. - - - - -

Un radical R preferido se elige del grupo formado por - - - - -

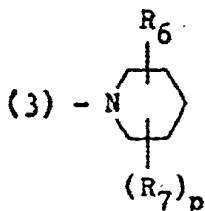


20. en que R_1 se elige del grupo formado por alquilo C_2-C_{10} , alqueno C_3-C_{10} , alcoxi alquilo C_2-C_{10} , alquiltioalquilo C_2-C_{10} , alquilsulfinilalquilo C_2-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_4-C_{10} , furfuri-
lo, tetrahydrofurfurilo, tetrahydro-2(3 ó 4)-piranilmetil

lo y 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo; R_2 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} y aralquilo C_7-C_{12} ; y n es un entero igual a 1, 2 ó 3.



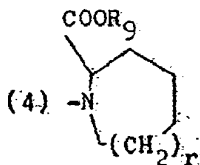
5. en que R_3 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , alqueno C_3-C_{10} , alcoxilalquilo C_2-C_{10} , alquilticalquilo C_2-C_{10} , alquilsulfinilalquilo C_2-C_{10} , aralquilo C_7-C_{15} , cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilalquilo C_4-C_{10} , furfurilo, tetrahydrofurfurilo, tetrahydro-2(3 ó 4)-piranilmetilo y 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo;
10. R_4 se elige del grupo formado por alquilo C_1-C_{10} , fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas, aralquilo C_7-C_{12} y bencilo substituido en el anillo en que dicho substituyente es alquilo C_1-C_5 o alcoxi C_1-C_5 ; R_5 se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , arilo C_6-C_{10} y aralquilo C_7-C_{12} ; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2, - - - - -
- 15.



en que R_6 es $-COOR_8$ en que R_8 se elige del grupo formado

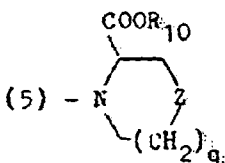
por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o fenilo; p es un entero igual a de 1 a 4; R₆ está sustituido en la posición 2 ó 3; y R₇ puede estar sustituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6, - - - - -

5.

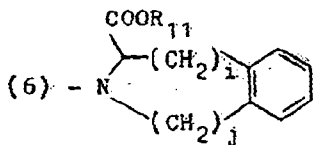


opcionalmente sustituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, en que R₉ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; y r es un entero igual a 1, 2, 3 ó 4, - - - - -

10.



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

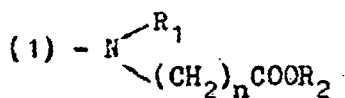


15.

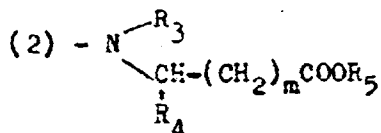
en que R₁₁ se elige del grupo formado por hidrógeno, al

quilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; 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. - - - -

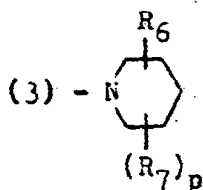
5. El radical R más preferido se elige del grupo formado por - - - - -



10. en que R₁ se elige del grupo formado por alquilo C₂-C₁₀, alcoxialquilo C₂-C₆, alquiltioalquilo C₂-C₆, aralquilo C₇-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo y tetrahidrofurfurilo; R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀; y n es un entero igual a 1, 2 ó 3. - - - - -

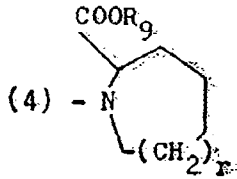


15. en que R₃ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alcoxialquilo C₂-C₆, alquiltioalquilo C₂-C₆, aralquilo C₇-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo y tetrahidrofurfurilo; R₄ es alquilo C₁-C₅; R₅ es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2 - - - - -

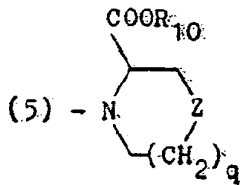


en que R_6 es $-COOR_8$; en que R_8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ; cada R_7 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; p es un entero igual a de 1 a 4; R_6 está substituido en la posición 2 ó 3; y R_7 puede estar substituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6. - - - - -

5.

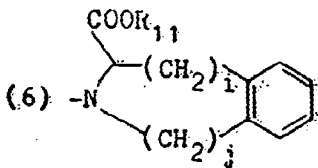


opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas, en que R_9 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ; y r es un entero igual a 1, 2, 3 ó 4. - - - - -



10.

en que R_{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ; Z se elige del grupo formado por oxi, tio y sulfinilo; y q es un entero igual a 0 ó 1, y - - - - -



en que R_{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ; 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.

- Un radical Ar adecuado es un grupo fenilo o nafti-
lo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un
substituyente elegido del grupo formado por sulfoamino, car-
bamoflo, N,N-dialquilecarbamoflo C₃-C₁₀, N-alquilecarbamoflo
5. C₂-C₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltfo C₁-C₁₀, ara-
alquilo C₇-C₁₂, carboxi, alcoxicarbonilo C₂-C₁₀, carboxi-
alquilo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀,
hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi
C₁-C₁₀ y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos
10. un hidroxii, alcoxi C₁-C₅, o sus mezclas; - - - - -
- un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos substituido
con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado
por halo, nitro, ciano, hidroxii, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi
C₁-C₁₀ y dialquilamino C₂-C₂₀, y por lo menos un substitu-
15. yente elegido del grupo formado por sulfoamino, carbamoflo,
N,N-dialquilcarbamoflo C₃-C₁₀, N-alquilcarbamoflo C₂-C₆,
amino, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltfo C₁-C₁₀, ara-
alquilo C₇-C₁₂, carboxi, alcoxicarbonilo C₂-C₁₀, carboxialqui-
lo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀, hidro-
20. xialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀
y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidro-
xi, alcoxi C₁-C₅, o sus mezclas; - - - - -
- un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido con por
lo menos un substituyente elegido del grupo formado por ha-
25. lo, nitro, ciano, hidroxii, dialquilamino C₂-C₂₀, N-alquil-

carbamofilo C₂-C₆, dialquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltio C₁-C₁₀, alcocixarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ e hidroxialcoxi C₁-C₁₀; - - - - -

- 5. un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀, y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxii, dialquilamino C₂-C₂₀, N-alquilcarbamofilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltio C₁-C₁₀, alcocixarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀ e hidroxialcoxi C₁-C₁₀; - - - - -

- 10. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendiooxifenilo, cromani-
lo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxii, dialquilamino C₂-C₂₀, N-alquilcarbamofilo C₂-C₆, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltio C₁-C₁₀, alcocixarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀, y oxo; - - - - -

- 15. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendiooxifenilo, cromani-
lo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀, y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxii, dialquilamino C₂-C₂₀, N-alquilcarba-

molfo C_2-C_6 , alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltfo C_1-C_{10} ,
alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo
 C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} , y oxo; - - - - -

un grupo antrilo, fenantrilo, bifenilenilo, S-indacenilo,

5. fenilcarbonilfenilo, fenoxifenilo, benzofuranilo, benzo(b)ti-
nilo, tiantrenilo, dibenzotienilo, fenoxatiinilo, quinolilo,
isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo,
carbazolilo, acridinilo, fenacinilo, fenotiacinilo o fenoxa-
cinilo, cualquiera de ellos insustituido o sustituido con
10. uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo, nitro,
ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , dialquilami-
no C_2-C_{20} e hidroxialcoxi C_1-C_{10} ; - - - - -

un grupo aralquilo C_7-C_{12} , cicloalquilfenilo C_9-C_{16} , ciclo-
alquilalquilfenilo $C_{10}-C_{18}$, cicloalquiloxifenilo C_9-C_{16} ,

15. 9,10-dihidroantrilo, 5,6,7,8-tetrahidroantrilo, 9,10-dihid-
urofenantrilo, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidrofenantrilo, indenio-
lo, indanilo, fluoenilo, acenaftenilo, feniltiofenilo, 2,3-
dihidrobenzofuranilo, tioxantenilo, 2H-cromenilo o 1,2,3,4-
tetrahidroquinolilo cualquiera de ellos insustituido o sub-
20. tituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por
halo, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} ,
dialquilamino C_2-C_{20} , N-alquilcarbamoilo C_2-C_6 , hidroxialco-
xi C_1-C_{10} , y oxo; - - - - -

25. o un grupo fenilo sustituido con por lo menos un substitu-
yente elegido del grupo formado por alquilo, alcoxi, haloal-

coxi, alcoxiálquilo, alcoxiálcoxi, alcoxicarbonilálquilo y
 alcoxicarbonilálcoxi, conteniendo dicho sustituyente de 3
 a 7 átomos de carbono y estando dicho grupo fenilo susti-
 tuido opcionalmente substituido además con por lo menos un
 5. sustituyente elegido del grupo formado por metilo, etilo,
 metoxi, etoxi, hidroxí y halo. - - - - -

Un radical Ar preferido es un grupo fenilo o naf-
 tilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un
 substituyente elegido del grupo formado por amino, alquil-
 10. amino C₁-C₁₀, alquiltfo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂, alcoxicar-
 bonilo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀, hi-
 droxialquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀ y fenilo; - - - -

un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos substituido
 con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado
 15. por amino, alquilamino C₁-C₁₀, alquiltfo C₁-C₁₀, aralquilo
 C₇-C₁₂, alcoxicarbonilo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcar-
 bonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀
 y fenilo, y por lo menos un substituyente elegido del grupo
 formado por halo, hidroxí, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ y
 20. dialquilamino C₂-C₂₀; - - - - -

un grupo dibenzofuranilo substituido con por lo menos un
 substituyente elegido del grupo formado por halo; - - - - -

un grupo dibenzofuranilo substituido con por lo menos un
 substituyente elegido del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀ y

alcoxi C₁-C₁₀, y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo; - - - - -

5. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxifenilo, cromani-
lo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos
substituido con por lo menos un substituyente elegido del
grupo formado por halo; - - - - -

10. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxifenilo, cromani-
lo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos
substituido con por lo menos un substituyente elegido del
grupo formado por alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀, y por lo
menos un substituyente elegido del grupo formado por halo;

15. un grupo antrilo, fenantrilo, bifenilenilo, fenoxifenilo,
benzofuranilo, benzo(b)tienilo, dibenzotienilo, fenoxatiini-
lo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, acridinilo o fe-
nacinilo, cualquiera de ellos insubstituido o substituido
con uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo,
hidroxi, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ e hidroxialcoxi
C₁-C₁₀; - - - - -

20. un grupo aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilfenilo C₉-C₁₆, fluoe-
nilo, tioxantenilo, 2H-cromenilo o 1,2,3,4-tetrahidroquino-
lilo, cualquiera de ellos insubstituido o substituido con
uno o más grupos elegidos del grupo formado por alquilo
C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ y oxo; - - - - -

- o un grupo fenilo sustituido con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcóxycarbonilalquilo y alcóxycarbonilalcoxi, conteniendo dicho sustituyente de 3 a 7 átomos de carbono, y estando dicho grupo fenilo sustituido opcionalmente sustituido además con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxí y halo. - - - - -
- 5.

- El radical Ar más preferido es un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos sustituido con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por amino, alquilamino C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , acilamino C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} e hidroxialcoxi C_1-C_{10} ; - - - - -
- 10.

- un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos sustituido con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por amino, alquilamino C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , acilamino C_1-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} e hidroxialcoxi C_1-C_{10} y por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por halo, hidroxí, alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} ; - - - - -
- 15.

- un grupo bifenileno, fenoxifenilo, dibenzotienilo, fenoxatiinilo, quinolilo o quinoxalinilo cualquiera de ellos insustituido o sustituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por hidroxí y alquilo C_1-C_{10} ; - - - - -
- 20.

un grupo aralquilo C_7-C_{12} , cicloalquilfenilo C_9-C_{16} , fluorena

lo o 2H-cromenilo cualquiera de ellos insustituído o sustituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀ y oxo; - - - - -

o un grupo fenilo sustituido con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por alquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcóxicarbonilalquilo y alcóxicarbonilalcoxi, conteniendo dicho sustituyente, de 3 a 7 átomos de carbono y estando dicho grupo fenilo sustituido opcionalmente sustituido además con por lo menos un sustituyente elegido del grupo formado por metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxilo y halo. - - - - -

- 5.
- 10.

Los compuestos típicos preparados según esta invención incluyen: - - - - -

ácido 1- \square N²-(quinolina-8-sulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

- 15.

ácido 1- \square N²-(3-metilquinolina-8-sulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(3-etilquinolina-8-sulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

- 20.

ácido 1- \square N²-(3-sec-butoxibenceno-1-sulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- \square N²-(3,5-dimetil-4-isopropoxibenceno-1-sulfonil)-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- γ -N²-(2,4-dimetoxi-3-butoxibenceno-1-sulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

ácido 1- γ -N²-(3-isopropoxibenceno-1-sulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

5. N²-(2-fenoxatínilsulfonil)-L-arginil-N-tetrahidrofurfusil-glicina - - - - -

N²-(2-fluocenosulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina - - - - -

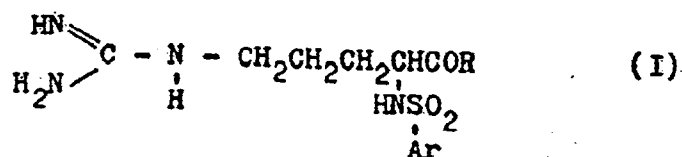
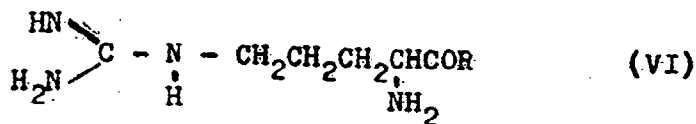
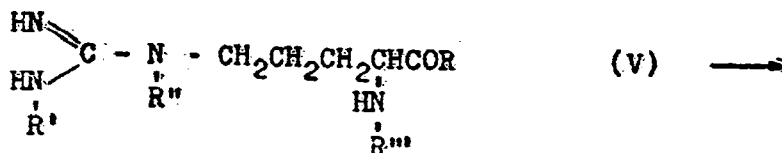
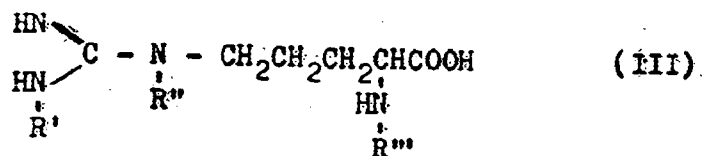
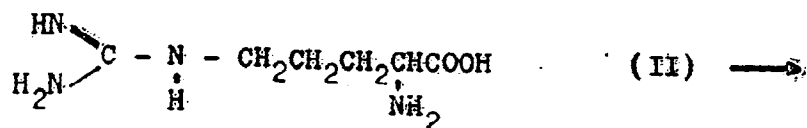
ácido 1- γ -N²-(4-metoxi-3-ciclohexilbenceno-1-sulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico - - - - -

10. Desde luego, también se hallan dentro del alcance de esta invención la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores. - - - - -

15. 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. - - - - -

20. (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

guanidino, tales como nitro, fosilo, trifilo, oxycarbonilo y similares, y por lo menos R' o R'' es un grupo protector del grupo guanidino.

5. La N²-arilsulfonyl-L-argininamida (I) se prepara por medio de la condensación de una L-argininamida (VI) con una cantidad substancialmente equimolar de un haluro de arilsulfonylo (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.

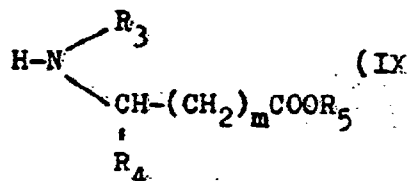
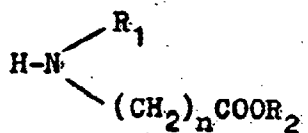
20. Acabada la reacción, la sal formada se extrae con agua y el disolvente se elimina por métodos normales tales como evaporación bajo presión reducida para dar la N²-arilsulfonyl-L-argininamida (I), que puede purificarse por trituración o recristalización a partir de un disolvente adecuado, tal como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

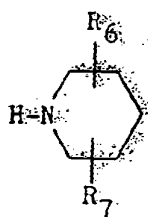
no, éter de dietilo-metanol y agua-metanol o puede cromatografiarse sobre gel de sílice. - - - - -

Los materiales de partida, L-argininamidas (VI), requeridos para la reacción de condensación pueden prepararse

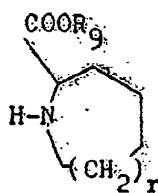
5. protegiendo los grupos guanidino y alfa-amino de L-arginina (II) por nitración, acetilación, formilación, ftaloilación, trifluoacetilación, p-metoxi-benciloxicarbonilación, benzoilación, benciloxicarbonilación, terc-butoxicarbonilación o tritilación y condensando entonces la L-arginina N^G-substituida-N²-substituida (III)
10. con un correspondiente derivado aminoácido (IV) por un proceso convencional, tal como por el método del cloruro de ácido, 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: - - - - -

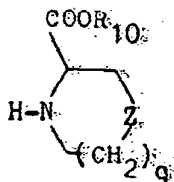




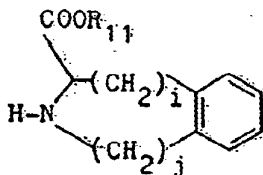
(X)



(XI)



(XII)



(XIII)

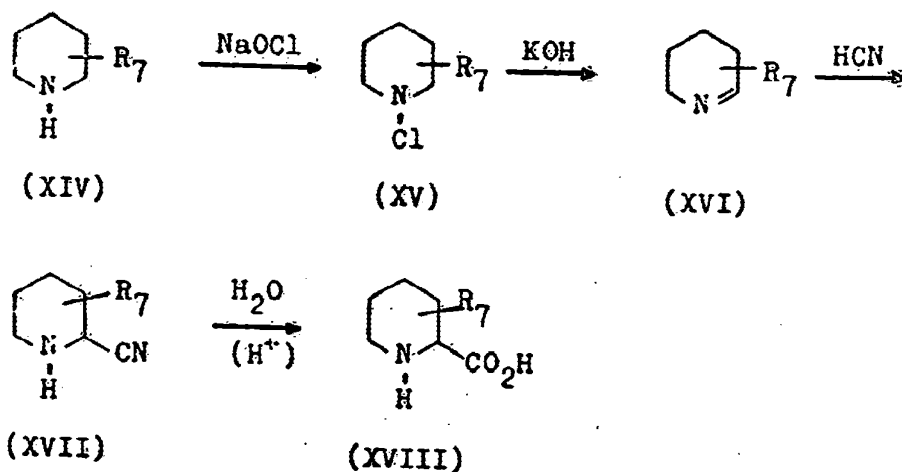
En las anteriores fórmulas, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, Z, n, m, r, q, i$ y j son como se ha definido anteriormente. - - - - -

Los derivados aminoácido 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 R_1NH_2 ó R_3NH_2 [véase J. Org. Chem., 25 728-732 (1960)]. - - - - -

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 $0^{\circ}C$ a $80^{\circ}C$ 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. - - - - -

Entre los derivados aminoácido, se prefieren los derivados terc-butiléster de aminoácido, debido a que se convierten fácilmente en otros derivados éster por acidólisis 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 ácido 2-piperidinacarboxílico (X), es ilustrativo el siguiente esquema: - - - - -



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 ejem

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

10. 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. - - - - -

15. 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 oxiclorigen fosforoso, cloruro de tiónilo, triclorigen fosforoso, tribromuro fosforoso o pentaclorigen fosforoso, 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

20.

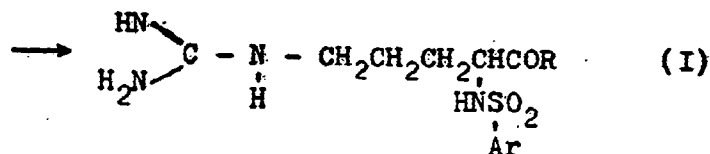
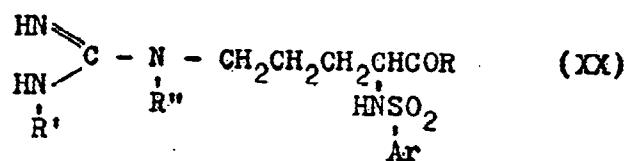
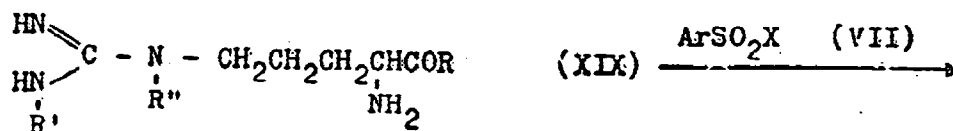
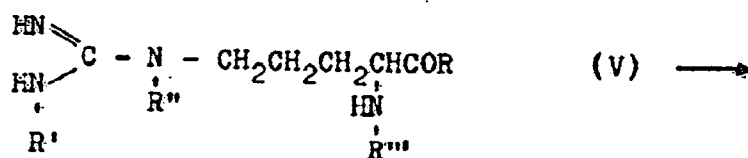
25.

éter, benceno, acetato de etilo, cloroformo o similares

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

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

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



En las anteriores fórmulas, R, Ar, X, R', R'' y R''' son

como se ha definido anteriormente. - - - - -

5. La N^2 -arilsulfonil-L-argininamida (I) se prepara eliminando el sustituyente N^G de una N^2 -arilsulfonil-L-argininamida N^G -sustituída (Xc) por medio de acidólisis o hidrogenólisis. - - - - -

10. La acidólisis se efectúa de manera general poniendo en contacto la N^2 -arilsulfonil-L-argininamida N^G -sustituída (Xc) y un exceso de un 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 , preferentemente de 10°C a 60°C y más preferentemente a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos a 24 horas. - - - - -

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

20. 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 nitró 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 y preferentemente de 10° a 80°C durante un período de 2 horas a 120 horas. - - - -

10.

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

15.

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. -

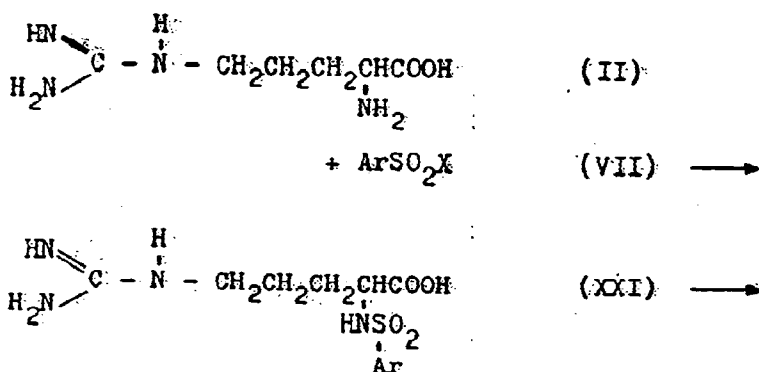
20.

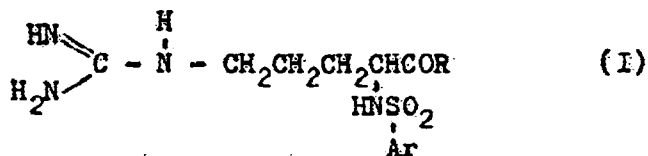
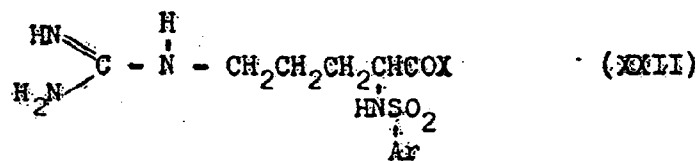
Las N²-arilsulfonil-L-argininamidas N^G-sustituidas (XX) que constituyen los materiales de partida, pueden prepararse condensando una L-arginina N^G-sustituida-N²-subs

5. tituida (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, terto-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 hidrogenólisis o acidólisis catalíticas y condensando entonces la L-argininamida N^G-sustituida (XIX) así 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-sustituida. - -
- 10.
- 15.

(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). - - - - -

Las temperaturas preferidas de la reacción de condensa-

ción se hallan dentro de la gama de -10°C a 80°C y preferentemente de 20°C a 50°C . El tiempo de reacción no es crítico pero varía con el derivado aminoácido (IV) empleado. En general, es operativo un período de 5 minutos a 10 horas. -----

La N^2 -arilsulfonil-L-argininamida obtenida puede aislarse y purificarse de la misma manera que se ha descrito anteriormente. -----

Los materiales de partida, haluro de N^2 -arilsulfonil-L-arginilo (XXII), requeridos para la reacción de condensación pueden prepararse haciendo reaccionar una N^2 -arilsulfonil-L-arginina (XXI) con por lo menos una cantidad equimolar de un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo, oxiclorigenante, tal como cloruro de tionilo, oxiclorigenante, tal como cloruro de tionilo, pentacloruro fosforoso o tribromuro de fósforo. La halogenación puede realizarse con o sin adición de disolvente. Los disolventes preferidos son hidrocarburos clorados, tales como cloroformo y diclorometano, y éteres, tales como tetrahydrofurano y dioxano. -----

La cantidad de disolvente a utilizar no es crítica y puede variar de unas 5 a 100 veces el peso de la N^2 -arilsulfonil-L-arginina (XXI). -----

Las temperaturas preferidas de reacción son de la gama de -10°C hasta la temperatura ambiente. El tiempo de

reacción no es crítico pero varía con el agente halogenante y la temperatura de reacción. De manera general, es operativo un período de 15 minutos a 5 horas. - - -

5. Las N^2 -arilsulfonil-L-argininas (XXI) que son los materiales de partida para la preparación de los haluros de N^2 -arilsulfonil-L-arginilo (XXII) pueden prepararse por medio de la condensación de L-arginina (II) con una cantidad substancialmente equimolar de haluros de arilsulfonilo (VII), por medio de un método similar al descrito en la condensación de una L-argininamida con un haluro de arilsulfonilo. - - - - -
- 10.

- 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 o arilo, 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 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 la esterificación, la hidrólisis o la acidólisis serán todas evidentes para los entendidos en la técnica. - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

La N^2 -arilsulfonil-L-argininamida (E) 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. - - - - -

5.

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

10.

15.

20.

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

25.

Como se ha indicado anteriormente, las N^2 -arilsul

fonil-L-argininamidas y sus sales, preparadas y utilizadas según esta invención, se caracterizan por su actividad inhibidora altamente específica, en los mamíferos, 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. - -

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

10. 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: - - - - -

15. Una alícuota de 0,8 ml de una disolución de fibrinógeno, 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 (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

20.

25.

disoluciones en un baño de hielo. - - - - -

Inmediatamente después del mezclado, la mezcla de reacción se transfirió desde el baño de hielo a un baño mantenido a 25°C. Se tomó como tiempo de coagulación el periodo entre el momento de transferencia al baño a 25°C y el momento 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 2. La expresión "concentración requerida para prolongar el tiempo de coagulación por un factor de dos" es la concentración requerida de ingrediente activo para prolongar el tiempo normal de coagulación de 50-55 segundos a 100-110 segundos. - - - - -

5.

10.

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

15.

Se administró intravenosamente una disolución que contenía una N²-arilsulfonil-L-argininamida preparada y utilizada según esta invención, a animales, la alta actividad antitrombica en la sangre en circulación se mantuvo durante de una a tres horas. La semivida de disminución de actividad de los compuestos antitrombicos preparados y

20.

25.

5. 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 (DL_{50}) determinados por administración intravenosa de sustancias de la fórmula (I) en el ratón (macho, 20 g) alcanzan de unos 150 a 600 miligramos por kilogramo de peso corporal. - - - - -

15. Los valores representativos de DL_{50} para los compuestos preparados y utilizados según esta invención se indican en la siguiente Tabla. - - - - -

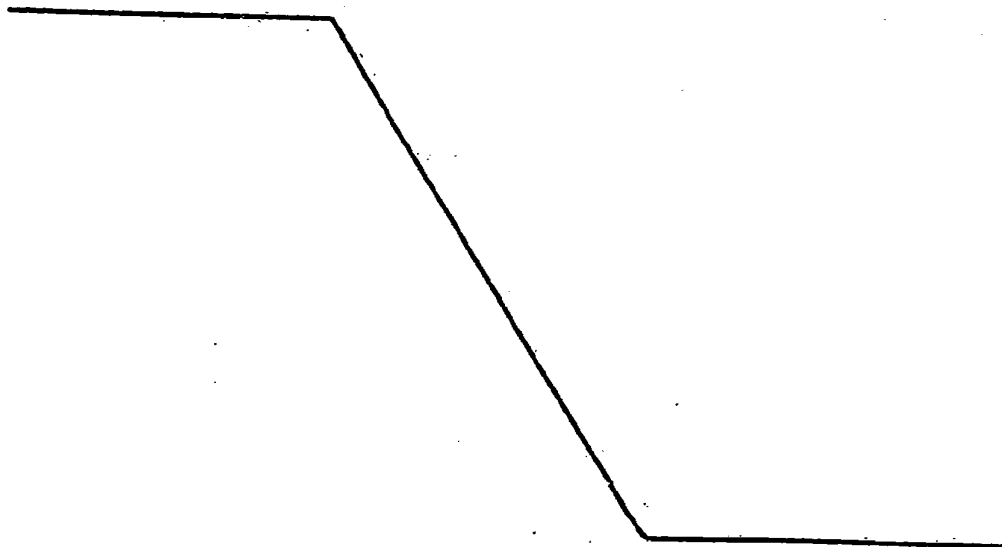


TABLA 1

| Compuesto | | DL ₅₀ (mg/kg) |
|-----------|---|--------------------------|
| Ar | R | |
| | | 173 |
| | | 170 |
| | | 250 - 300 |
| | | 270 |
| | | 300 |
| | | 260 |

Por otra parte, los valores de DL₅₀ para N²-dansil-N-butyl-L-argininamida y N²-dansil-N-metil-N-butyl-L-ar

gininamida son inferiores a 10 miligramos por kilogramo, respectivamente. - - - - -

Los agentes terapéuticos preparados y utilizados según esta invención pueden administrarse a los mamíferos, incluyendo el hombre, 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. - - - - -

5. 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 contengan 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 jarabes 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
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

pueden contener agentes colorantes y aromatizantes. Los médicos determinarán la dosis de los presentes agentes terapéuticos que sea más adecuada para el hombre y las dosis van en función con el modo de administración y el compuesto particular elegido. Además, la dosis variará con el paciente particular que se halla bajo tratamiento. - - - - -

10.

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. - - - - -

15.

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. - - - - -

20.

Debe entenderse que la idea inventiva se extiende a la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de los preparados según la invención, como ingrediente activo. Tales composiciones pueden hallarse en las formas descritas anteriormente, particularmente en forma de dosis unitaria. - - - - -

EJEMPLO 1(A) N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginina:

5. A una disolución bien agitada de 83,6 g de L-arginina en 800 ml de disolución de carbonato potásico al 10% se le añadieron 112,7 g de cloruro de 2-dibenzotiofensulfonilo 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 127 g (76 por ciento) de N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginina. - - - - -

10.

(B) Cloruro de N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginilo:

15. Una suspensión de 4,21 g de N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginina en 20 ml de cloruro de tienilo 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 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginilo. - - - - -

20. (C) Terc-butiléster de N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina:

A una disolución agitada de 2,67 g de terc-butiléster de N-butilglicina en 20 ml de cloroformo se le añadió cui-

5. adosamento cloruro de N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginilo obtenido anteriormente. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 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 éter de dietilo para dar un sólido amorfo. Este se recogió por filtración y se reprecipitó a partir de etanol-éter de etilo para dar 3,1 g (49 por ciento) de terc-butiléster de N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina. - - -

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

10. Análisis - Calc. para $C_{28}H_{39}O_5N_2S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_3$ (por ciento):

C, 53,31; H, 6,39; N, 11,10 Hallado (por ciento):

15. C, 53,21; H, 6,46; N, 10,89. - - - - -

(D) N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina:

20. A una disolución de 2,00 g de terc-butiléster de N^2 -(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina 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 dietiléter seco y se cromatografió en 80 ml de resina de intercambio iónico Daiaion [®] SK 102 (malla 200-300, forma H^+ , fabricada

25.

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 a partir de la disolución de hidróxido amónico al 3% se evaporó hasta la sequedad para dar 0,9 g (53 por ciento) de N²-(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina como sólido amorfo. - - - - -

I.R. (KBr): 3350, 1640, 1270 cm⁻¹

Análisis - Calc. para C₂₄H₃₁N₅O₅S₂ (por ciento):

10. C, 54,01; H, 5,86; N, 13,12 Hallado (por ciento):

C, 53,78; H, 5,97; N, 12,96. - - - - -

EJEMPLO 2

(A) Etiléster de N²-(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

15. A una disolución agitada de 2,42 g de etiléster de N-(2-metoxietil)glicina y 4,0 ml de trietilamina en 50 ml de cloroformo, que se había enfriado en un baño de hielo-sal, se le añadieron, a porciones, 7,0 g de cloruro de N²-(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginilo obtenido anteriormente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Al final de este período se añadieron 50 ml de cloroformo y la disolución en cloroformo se lavó dos veces con 25 ml de disolución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhi

20.

466708

dro y se evaporó al vacío. El residuo aceitoso se lavó con éter de etilo para dar 5,5 g de etiléster de N²-(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en polvo. -----

5. Análisis - Calc. para C₂₅H₂₃O₆N₅S₂·½H₂SO₃ (por ciento):
C, 50,49; H, 4,07; N, 11,78. Hallado (por ciento):
C, 50,22; H, 4,18; N, 11,51. -----

(B) N²-(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina:

10. Una disolución de 5,5 g de etiléster de N²-(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina en 15 ml de metanol y 15 ml de disolución de NaOH 2N se calentó a 40°C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 horas. Al final de este período, la mezcla de reacción se

15. concentró y se cromatografió en 200 ml de resina de intercambio iónico Daision[®] SK 102 (malla 200-300, 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

20. de etilo para dar 3,05 g (62 por ciento) de N²-(2-dibenzotienilsulfonil)-L-arginil-N-(2-metoxietil)glicina como sólido amorfo. -----

I.R. (KBr): 3400, 1630, 1280 cm⁻¹

Análisis - Calc. para $C_{23}H_{29}O_6N_5S_2$. (por ciento):
 C, 51,57; H, 5,46; N, 13,08 Hallado (por ciento):
 C, 51,35; H, 5,63; N, 12,86. - - - - -

EJEMPLO 3

5. (A) Benciléster de N^G -nitro- N^2 -(terc-butoxicarbonil)-L-arginil-N-butilglicina:
- A una disolución agitada de 28,4 g de N^G -nitro- N^2 -(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 $-5^{\circ}C$. Después de 15 minutos se les añadieron 35,0 g de p-toluensulfonato de benciléster de N-butilglicina y 12,4 ml de trietilamina y tetrahydrofurano seco y entonces la mezcla se agitó durante 15 minutos a $-5^{\circ}C$. Al final de este período la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y se tomó el residuo 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 dispuesto en cloroformo. El

producto se eluyó primero con cloroformo y luego con metanol-cloroformo al 3%. La fracción eluida a partir de metanol-cloroformo al 3% se evaporó hasta la sequedad para dar 26,0 g (56 por ciento) de benciléster de N^G-nitro-N²-(terc-butoxicarbonil)-L-arginil-N-butilglicina en forma de un jarabe. - - - - -

I.R. (KBr): 3300, 1740, 1690 cm⁻¹

(B) Hidrocloruro de benciléster de N^G-nitro-L-arginil-N-butilglicina:

10. A una disolución agitada de 26,0 g de benciléster de N^G-nitro-N²-(terc-butoxicarbonil)-L-arginil-N-butilglicina en 50 ml de acetato de etilo se le añadieron 80 ml de HCl-acetato de etilo secos, al 10% y a 0°C. Después de 3 horas, se añadieron a esta disolución 200 ml de éter de etilo seco para precipitar un producto aceitoso y viscoso. Este producto se filtró y se lavó con éter de etilo seco para dar 20,8 g de hidrocloruro de benciléster de N^G-nitro-L-arginil-N-butilglicina como sólido amorfo. - - - - -

20. (C) Benciléster de N^G-nitro-N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenil-sulfonil)-L-arginil-N-butilglicina:

A una disolución agitada de 2,33 g de hidrocloruro de benciléster de N^G-nitro-L-arginil-N-butilglicina en 10 ml de agua y 40 ml de dioxano se le añadieron sucesiva-

mente 1,26 g de bicarbonato sódico y 2,2 g de cloruro de 3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonilo a 5°C y se prosiguió la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Al final de este período, se evaporó el disolvente

5. y el residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 10 ml de disolución de ácido clorhídrico 1N, 20 ml de agua, 20 ml de bicarbonato sódico al 5% y 10 ml de agua. La disolución de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cromatógrafió en 50 g de gel de sílice dispuesto en cloroformo, se lavó con cloroformo y se eluyó con metanol-cloroformo al 3%. La fracción eluida a partir del metanol-cloroformo al 3% se evaporó para dar 2,6 g (77 por ciento) de benciléster de N^G-nitro-N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina en forma de un sólido amorfo. - - - - -
- 10.
- 15.

I.R. (KBr): 3300, 2920, 1740, 1640, 1250 cm⁻¹

Análisis - Calc. para C₃₂H₄₆O₆N₆S (por ciento):

20. C, 56,95; H, 6,87; N, 12,46 Hallado (por ciento):

C, 56,49; H, 6,63; N, 12,38. - - - - -

(D) N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina:

25. A una disolución de 3,00 g de benciléster de N^G-nitro-N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-bu-

466706

tilglicina en 50 ml de etanol, 10 ml de ácido acético y 10 ml de agua se le añadió 0,5 g de negro de paladio y entonces la mezcla se sacudió en una atmósfera de hidrógeno durante 50 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 Daision[®] 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 a partir de la disolución de hidróxido amónico al 3% se evaporó hasta la sequedad para dar 1,5 g (72%) de N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina como sólido amorfo. - - - - -

I.R. (KBr): 3350, 2920, 1630, 1250 cm⁻¹
 Análisis - Calc. para C₂₅H₄₁N₆O₅S (por ciento):
 C, 55,63; H, 7,66; N, 12,98 Hallado (por ciento):
 C, 55,32; H, 7,39; N, 12,84. - - - - -

EJEMPLO 4

(A) 1- $\sqrt{N^G}$ -nitro-N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo:

A una disolución bien agitada de 2,05 g de hidrocioruro.

- de 1-(N^G-nitro-L-arginil)-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo y 1,26 g de NaHCO₃ en 10 ml de agua y 40 ml de dioxano se le añadieron a porciones 2,2 g de cloruro de 3-ciclohexil-4-metoxibencensulfonilo, mientras se mantenía la temperatura a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Al final de este período, la mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El residuo se tomó en 50 ml de acetato de etilo y la disolución en acetato de etilo se lavó consecutivamente con disolución de ácido cítrico al 10%, disolución saturada de NaCl, disolución saturada de NaHCO₃ y disolución saturada de NaCl. La disolución de acetato en etilo se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice dispuesto en cloroformo, y se eluyó a partir de cloroformo que contenía 3% de metanol. La fracción principal se evaporó hasta la sequedad para dar 2,6 g de 1-[N^G-nitro-N²-(3-ciclohexil-4-metoxibencensulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo. - - - - -
20. I.R. (KBr): 3400, 1735, 1635, 1250 (cm⁻¹)

(B) Acetato de 1-[N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo:

25. A una disolución de 2,6 g de 1-[N^G-nitro-N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil]-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo en 40 ml de etanol, 10 ml de

466700

agua y 20 ml de ácido acético se le añadió 0,5 g de negro de paladio y entonces la mezcla se sacudió en una atmósfera de hidrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente. La disolución se filtró para eliminar el catalizador y se evaporó para dar un producto aceitoso. La reprecipitación con etanol-éter de dietilo dio 2,4 g de acetato de 1- Δ N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo. -

5.
10. (C) Acido 1- Δ N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico:

15.
20. Una disolución de 2,4 g de acetato de 1- Δ N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxilato de etilo en 10 ml de etanol y 10 ml de disolución NaOH N se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 10 ml de agua. La disolución se neutralizó con una disolución de HCl 2N para dar un precipitado gomoso blanco que se disolvió en 150 ml de cloroformo. La disolución en cloroformo se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío para dar 1,52 g de ácido 1- Δ N²-(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-4-metil-2-piperidinacarboxílico como sólido amorfo. - -

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

466706

Análisis - Calc. para $C_{26}H_{41}O_6N_5S$ (por ciento):

C, 56,60; H, 7,49; N, 12,70 Hallado (por ciento):

C, 56,51; H, 7,53; N, 12,68. - - - - -

5. Se sintetizaron, de acuerdo con los procesos de los anteriores ejemplos, otras varias N^2 -arilsulfonil-L-argininamidas o sales de adición de ácido de las mismas, y los resultados de ensayo se resumen en la Tabla 2. - - - - -

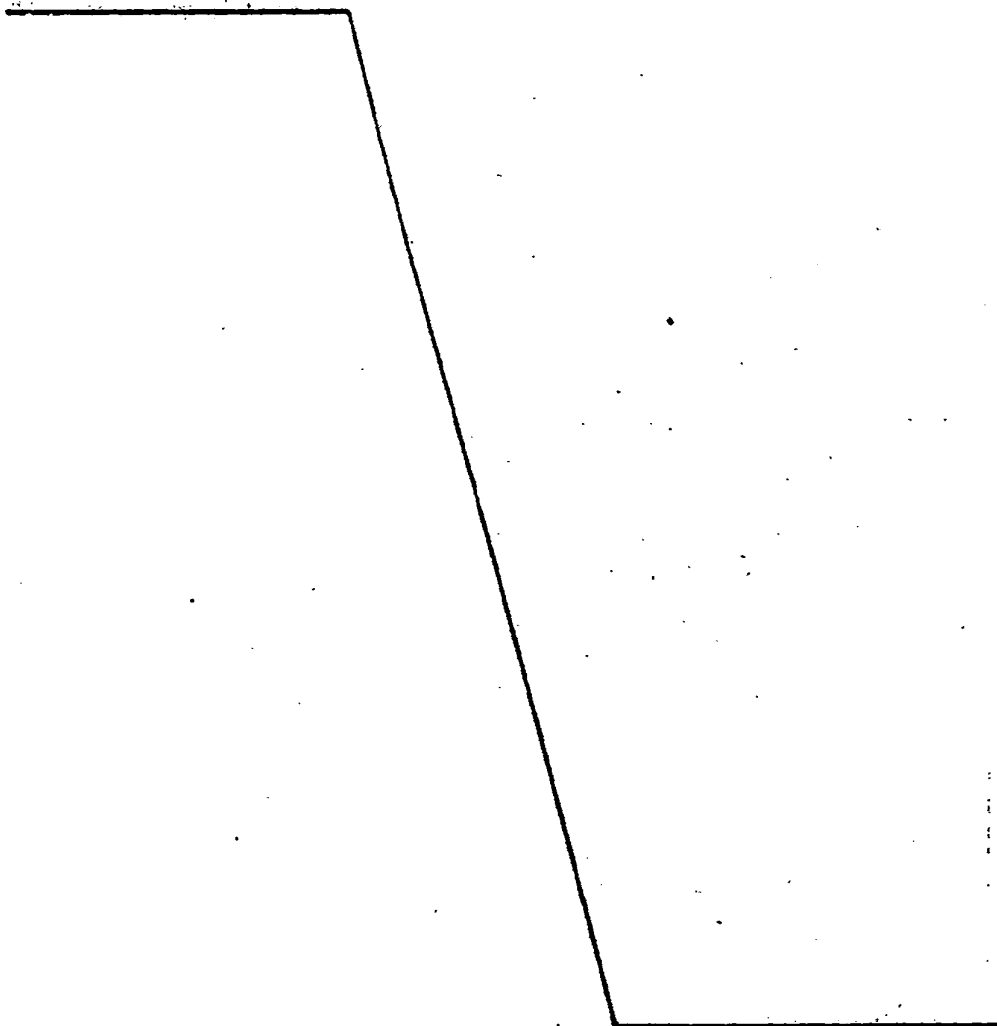

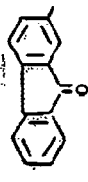
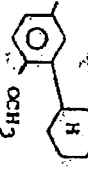
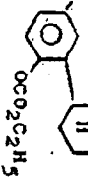
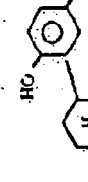
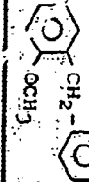


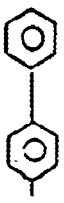
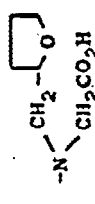

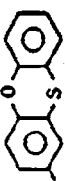
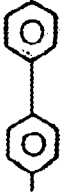
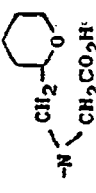
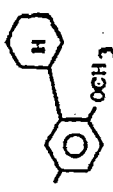
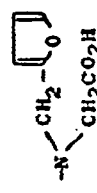
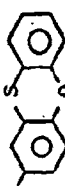
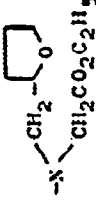
TABLA 2

| Númera | $\begin{array}{c} \text{HN} \\ \diagdown \\ \text{C-N-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{R-N-SO}_2\text{-Ar} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ | | | Porción adición | Concentración para prolongar tiempo coagulación por factor de 2 (µM) | Proced. de prepar. (Ej. nº) | Propied. físicas | Análisis elemental | | | I.R. (cm ⁻¹) |
|--------|--|--|---|-----------------|--|-----------------------------|------------------|--------------------|--------------|--|------------------------------|
| | Ar | R | C | | | | | H | N | Superior: Calculado Inferior: Hallado | |
| 1 | | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ | - | 20 | 3 | | | 53,82 53,59 | 6,21 6,11 | 13,08 12,78 | 3.350, 1.630 1.270, 1.160 |
| 2 | | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ | - | 38 | 3 | | | 57,02 56,69 | 6,81 6,65 | 12,79 12,64 | 3.400, 1.630 1.260 |
| 3 | | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ | - | 5 | 3 | | | 55,63 55,32 | 7,66 7,39 | 12,98 12,84 | 3.350, 2.930 1.630, 1.250 |
| 4 | | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ | - | - | 3 | | | 49,57 49,24 | 6,66 6,79 | 17,34 17,48 | 3.400, 1.640 1.530, 1.160 |
| 5 | | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ | - | - | 3 | | | 46,95 46,67 | 5,71 5,79 | 19,17 18,87 | 3.400, 1.680 1.630, 1.380 |
| 6 | | $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array}$ | - | - | 2 | | | 50,89 50,79 | 5,96 5,98 | 14,13 13,96 | 3.400, 1.740 1.630 |

4006706

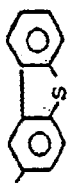
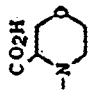
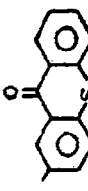
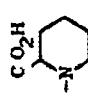
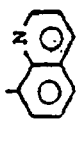
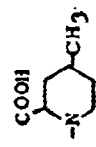
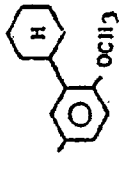
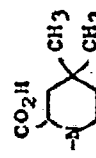
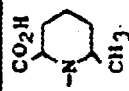
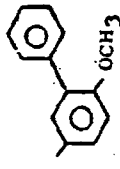
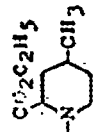
| | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|-----|--|--|--|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 13 |  | -N(CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH) ₂ | - | | | | | 54.01 53.78 | 5.86 5.97 | 13.12 12.96 | 3,350, 1,640 1,270 |
| 14 |  | -N(CH ₂ CH ₂ COCH ₃) ₂ | - | | | | | 54.22 54.08 | 5.50 5.36 | 13.18 12.95 | 3,400, 1,700 1,635 |
| 15 |  | -N(CH ₂ CH ₂ CO ₂ H) ₂ | - | 0.7 | | | | 55.00 54.86 | 7.28 7.28 | 12.34 12.49 | 3,400, 2,920 1,630, 1,250 |
| 16 |  | " | - | | | | | 53.74 53.81 | 6.93 7.04 | 11.19 10.96 | 3,400, 1,760 1,630, 1,220 |
| 17 |  | " | - | | | | | 54.23 54.25 | 7.10 7.08 | 12.65 12.86 | 3,350, 1,625 1,380, 1,150 |
| 18 |  | " | - | 1.5 | | | | 56.33 56.39 | 6.48 6.52 | 12.17 12.07 | 3,350, 1,640 1,260 |

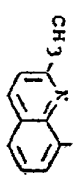
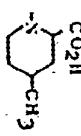

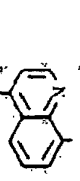
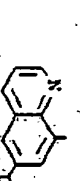
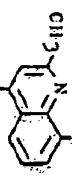

700/0

| | | | | | | | | | | |
|----|---|---|--------------------------------|-----|---|--|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 19 |  |  | - | 1.5 | 3 | | 56.48 56.47 | 6.26 6.08 | 13.14 13.28 | 3,350, 1,630 1,385, 1,160 |
| 20 |  | " | - | | 3 | | 57.44 57.63 | 6.12 5.99 | 12.88 12.76 | 3,400, 1,630 1,150 |
| 21 |  | " | - | | 1 | | 51.78 52.13 | 5.41 5.49 | 12.12 12.08 | 3,350, 1,640 1,250 |
| 22 |  |  | - | | 3 | | 57.23 56.95 | 6.47 6.45 | 12.84 12.76 | 3,400, 1,630 1,160 |
| 23 |  |  | - | | 1 | | 55.40 55.27 | 6.62 6.81 | 12.43 12.25 | 3,400, 1,630 1,260 |
| 24 |  |  | H ₂ SO ₃ | | 2 | | 48.34 48.56 | 5.41 5.46 | 10.44 10.33 | 3,400, 1,740 1,630 |

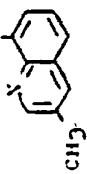
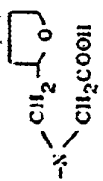
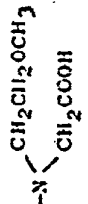
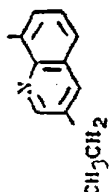
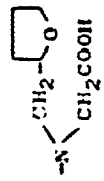
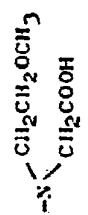
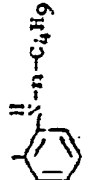
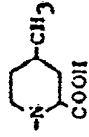
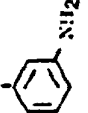
| | | | | | | | | | | |
|----|--|--------------------------------|---|-----|---|--|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 25 | | <chem>CC1CCN(C(=O)O)CC1</chem> | - | 0.1 | 4 | | 56.60 56.51 | 7.49 7.53 | 12.70 12.68 | 3,350, 2,920 1,650, 1,250 |
| 26 | | " | - | 2.5 | 4 | | 55.84 56.07 | 7.31 7.46 | 13.03 13.08 | 3,350, 1,620 1,380, 1,150 |
| 27 | | " | - | | 4 | | 57.23 57.15 | 6.47 6.70 | 12.84 12.75 | 3,350, 1,620 1,260, 1,155 |
| 28 | | " | - | 0.1 | 2 | | 53.46 53.55 | 5.56 5.63 | 12.47 12.51 | 3,400, 1,625 1,460, 1,165 |
| 29 | | " | - | 0.6 | 4 | | 58.23 58.08 | 6.45 6.51 | 13.58 13.62 | 3,375, 1,620 1,385, 1,160 |
| 30 | | " | - | 0.1 | 4 | | 59.18 59.08 | 6.30 6.52 | 13.27 13.36 | 3,350, 1,610 1,140 |

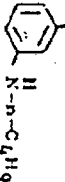

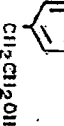
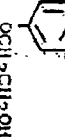
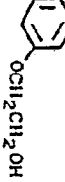
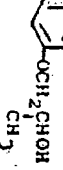
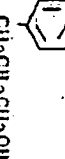
400/0

| | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|----------------------|-----|--|---|--|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 21 |  |  | - | | | 4 | | 51.77 52.05 | 5.10 5.08 | 13.13 12.98 | 3,400, 1,630 1,160 |
| 22 |  |  | - | | | 4 | | 53.65 53.88 | 5.22 5.36 | 12.51 12.40 | 3,400, 1,710 1,630 |
| 23 |  |  | - | 0.5 | | 4 | | 53.86 54.08 | 6.16 6.07 | 17.13 17.39 | 3,375, 1,620 1,460, 1,290 |
| 24 |  |  | - | | | 4 | | 57.22 57.27 | 7.66 7.68 | 12.38 12.45 | 3,400, 1,620 1,250 |
| 25 | " |  | - | | | 4 | | 56.60 56.82 | 7.49 7.36 | 12.70 12.86 | 3,400, 1,620 1,140 |
| 26 |  |  | CH ₃ COOH | | | 4 | | 56.85 56.69 | 6.84 7.15 | 11.05 10.88 | 3,400, 1,740 1,635 |

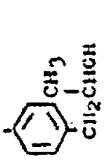
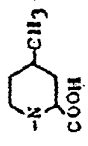
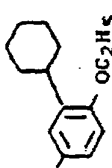
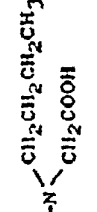
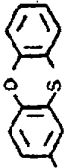
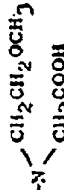


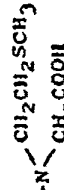
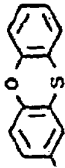
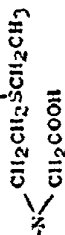
| | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|------|---|-------|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 37 |  |  | - | 0.5 | 2 | polvo | 54.74 54.81 | 6.39 6.53 | 16.66 16.45 | 3,380, 1,620 1,460, 1,375 |
| 38 |  | " | - | 0.1 | 2 | " | 54.74 54.50 | 6.39 6.25 | 16.66 16.85 | 3,400, 1,620 1,460, 1,380 |
| 39 |  | " | - | 0.25 | 2 | " | 54.74 54.80 | 6.39 6.37 | 16.66 16.51 | 3,380, 1,620 1,380, 1,160 |
| 40 |  | " | - | 2 | 2 | " | 54.74 54.89 | 6.39 6.42 | 16.66 16.63 | 3,380, 1,620 1,380, 1,285 |
| 41 |  | " | - | | 2 | " | 55.58 55.43 | 6.61 6.86 | 16.21 16.22 | 3,350, 1,620 1,380, 1,150 |
| 42 |  | " | - | | 2 | " | 55.58 55.75 | 6.61 6.63 | 16.21 16.24 | 3,375, 1,620 1,460, 1,380 |


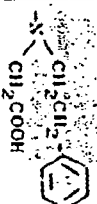

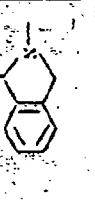



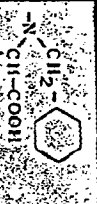

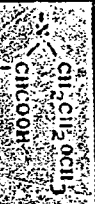








466706

| | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|--|--|---|-------|----------------|--------------|----------------|---------------------------------|
| 43 |  |  | | | | 2 | polvo | 53.06 52.81 | 6.20 6.15 | 16.14 16.20 | 3,400, 1,630 1,385, 1,130 |
| 44 | " |  | | | | 2 | | 51.00 50.86 | 6.11 6.08 | 16.99 17.25 | 3,380, 1,620 1,380, 1,120 |
| 45 |  |  | | | | 2 | | 53.91 53.76 | 6.41 6.53 | 15.72 15.81 | 3,400, 1,620 1,380, 1,130 |
| 46 | " |  | | | | 2 | | 51.95 52.21 | 6.34 6.35 | 16.53 16.45 | 3,375, 1,625 1,380, 1,120 |
| 47 |  |  | - | | | 2 | polvo | 54.20 54.00 | 7.32 7.18 | 16.49 16.28 | 3,360 1,600 (ancho) 1,150 |
| 48 |  | " | - | | | 2 | " | 50.31 50.01 | 6.45 6.28 | 18.53 18.42 | 3,350 1,600 (ancho) 1,155 |

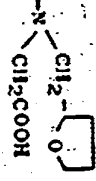
| | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|-------|----------------|--------------|----------------|---|
| 49 |  N-n-C ₄ H ₉ |  -N- COOH CH ₃ | - | - | 2 | polvo | 54.20 54.11 | 7.32 7.11 | 16.49 16.28 | 3,350 1,610 (anchro) 1,155 |
| 50 |  CH ₂ CH ₂ OH | " | - | - | 2 | " | 52.15 52.00 | 6.88 6.80 | 14.48 14.21 | 3,350 1,610 (anchro) 1,160 |
| 51 |  OCH ₂ CH ₂ OH | " | - | - | 2 | " | 50.49 50.65 | 6.66 6.51 | 14.02 14.32 | 3,350 1,620 (anchro) 1,155 |
| 52 |  OCH ₂ CH ₂ OH | " | - | - | 2 | " | 50.49 50.29 | 6.66 6.35 | 14.02 13.89 | 3,300 (anchro) 1,600 (anchro) 1,155 |
| 53 |  OCH ₂ CH ₂ OH CH ₃ | " | - | - | 2 | " | 53.61 53.42 | 6.56 6.38 | 13.03 13.01 | 3,300 (anchro) 1,600 (anchro) 1,155 |
| 54 |  CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH | " | - | - | 2 | " | 55.26 55.36 | 6.76 6.87 | 13.43 13.21 | 3,360 (anchro) 1,610 (anchro) 1,155 |

466706

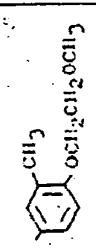
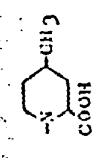
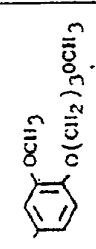
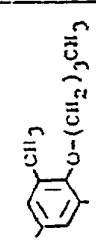
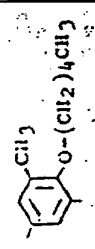
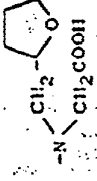
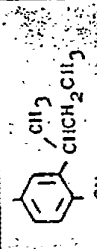
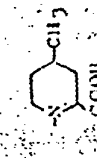
| | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|------|---|-------|----------------|--------------|----------------|---|
| 55 |  |  | - | - | 2 | polvo | 55.26 55.11 | 6.76 6.67 | 13.43 13.39 | 3,350 (ancho) 1,610 (ancho) 1,155 |
| 56 |  |  | - | 8 | 2 | | 56.39 56.28 | 7.82 7.79 | 12.69 12.51 | 3,400, 1,630 1,260 |
| 57 |  |  | - | 0.25 | 1 | | 53.16 53.01 | 5.62 5.78 | 13.48 13.46 | 3,400, 1,625 1,280 |
| 58 |  | " | - | 0.4 | 2 | | 55.68 55.71 | 6.04 6.00 | 13.53 13.39 | 3,400, 1,630 1,160 |
| 59 |  |  | - | - | 2 | | 49.39 49.51 | 5.92 5.88 | 16.46 16.32 | 3,360(ancho) 1,620 1,155 |
| 60 |  |  | - | - | 1 | | 48.22 47.99 | 5.23 5.21 | 11.72 11.56 | 3,360 (ancho) 1,620 1,155 |

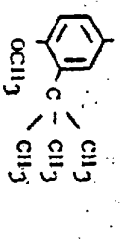
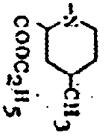
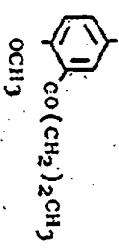
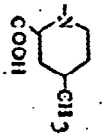
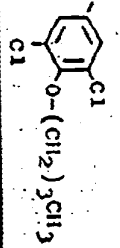
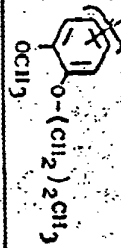
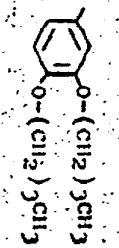
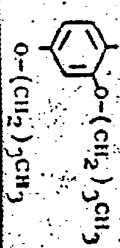
| | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|---|---|---|-------|------|-------|------------------------|
| 61 |  |  | - | - | - | - | - | 59.24 | 5.86 | 12.34 | 3,260 (ancho) 1,620 |
| 62 |  |  | - | - | - | - | - | 61.41 | 5.34 | 12.79 | 3,400, 1,630 |
| 63 |  |  | - | - | - | - | - | 61.29 | 5.38 | 12.68 | 1,180 |
| 64 |  |  | - | - | - | - | - | 54.74 | 6.39 | 16.66 | 3,380, 1,620 |
| 65 |  |  | - | - | - | - | - | 54.69 | 6.27 | 16.39 | 1,375 |
| 66 |  |  | - | - | - | - | - | 57.52 | 7.33 | 12.42 | 3,400, 1,740 |
| 67 |  |  | - | - | - | - | - | 57.48 | 7.42 | 12.39 | 1,630 |
| 68 |  |  | - | - | - | - | - | 50.36 | 6.13 | 16.02 | 3,400, 1,630 |
| 69 |  |  | - | - | - | - | - | 50.28 | 6.09 | 15.98 | 1,380, 1,120 |

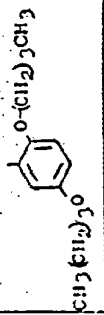
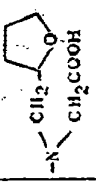
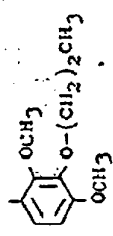
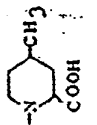
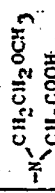
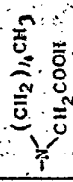
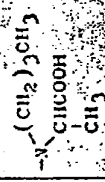
466706

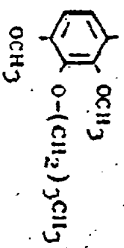
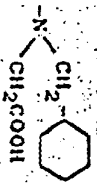
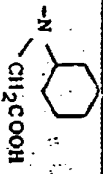
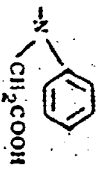

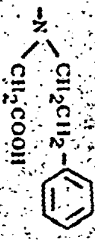
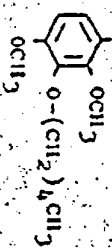
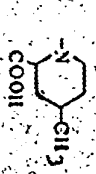
| | | | | | | | | | | | |
|----|--|---|---|-----|--|--|--|----------------|--------------|----------------|--------------------------------|
| 67 |  |  | - | | | | | 53.10 52.93 | 7.09 7.20 | 14.08 14.00 | 3,300(ancho) 1,630 1,160 |
| 68 |  | " | - | | | | | 53.98 53.77 | 7.29 7.18 | 13.69 13.60 | 3,300(ancho) 1,620 1,160 |
| 69 |  | " | - | 0.8 | | | | 53.98 53.71 | 7.29 7.21 | 13.69 13.28 | 3,300(ancho) 1,620 1,155 |
| 70 | " |  | - | | | | | 52.35 52.27 | 7.07 7.19 | 13.27 13.00 | 3,370, 1,630 1,255, 1,155 |
| 71 |  |  | - | | | | | 54.83 54.95 | 7.48 7.46 | 13.32 13.41 | 3,356(ancho) 1,620 1,155 |
| 72 |  |  | - | 1.5 | | | | 52.35 52.41 | 7.07 7.15 | 12.27 12.46 | 3,380, 1,630 1,255, 1,135 |

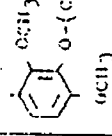
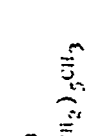
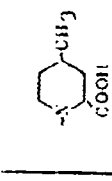
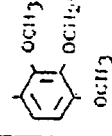
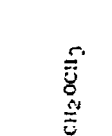
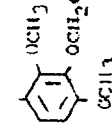
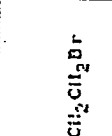
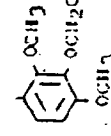
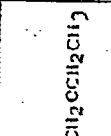
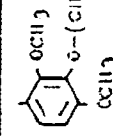
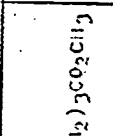
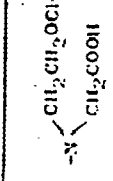
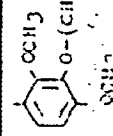
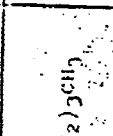
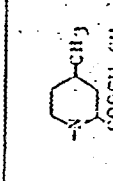
| | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|------|---|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 73 | | | - | 6.4 | 3 | 51.24 51.31 | 7.23 7.46 | 13.58 13.29 | 3,350, 1,630 1,250, 1,150 |
| 74 | | " | - | 13 | 3 | 51.24 51.38 | 7.23 7.15 | 13.58 13.62 | 3,350, 1,630 1,255, 1,155 |
| 75 | " | | - | 2 | 3 | 53.21 53.16 | 7.26 7.05 | 12.93 12.91 | 3,400, 1,635 1,260, 1,160 |
| 76 | " | | - | 0.75 | 4 | 54.83 54.97 | 7.48 7.48 | 13.32 13.36 | 3,400, 1,630 1,260, 1,160 |
| 77 | | | - | 4 | 3 | 53.21 52.95 | 7.26 7.31 | 12.93 13.15 | 3,375, 1,630 1,255, 1,145 |
| 78 | | | - | - | 3 | 48.73 48.93 | 6.82 6.90 | 13.53 13.48 | 3,300, 1,620 1,110 |

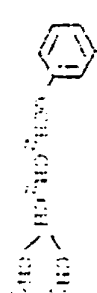
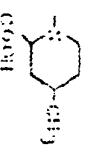
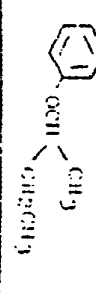
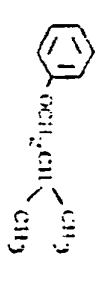
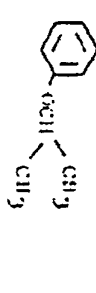
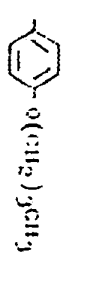
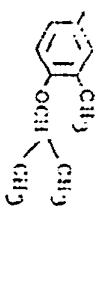
| | | | | | | | | | | |
|----|--|--|---|---|--|---|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 79 |  |  | - | | | 1 | 52.35 52.46 | 7.09 7.08 | 13.27 13.11 | 3,350, 1,610 1,140 |
| 80 |  | " | - | | | 1 | 53.21 53.11 | 7.26 7.56 | 12.93 12.78 | 3,365, 1,620 1,345, 1,150 |
| 81 |  | " | - | | | 1 | 53.63 53.49 | 7.66 7.54 | 12.98 13.01 | 3,350, 1,610 1,400, 1,140 |
| 82 |  | " | - | 1 | | 4 | 56.39 56.43 | 7.83 7.85 | 12.65 12.49 | 3,350, 1,620 1,380, 1,150 |
| 83 | " |  | - | 3 | | 3 | 54.81 54.76 | 7.61 7.60 | 12.29 12.35 | 3,350, 1,630 1,145 |
| 84 |  |  | - | | | 4 | 53.99 54.15 | 7.29 7.28 | 13.69 13.58 | 3,400, 1,630 1,150 |

| | | | | | | | | | | |
|----|--|--|--------------------|--|---|--|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 85 |  |  | $C_{11}H_{15}NO_2$ | | 4 | | 54.79 54.86 | 7.72 7.54 | 11.41 11.46 | 3,400, 1,740 1,630 |
| 86 |  |  | - | | 4 | | 54.23 54.48 | 7.10 7.04 | 12.65 12.63 | 3,400, 1,680 1,630, 1,150 |
| 87 |  | " | - | | 4 | | 47.58 47.36 | 6.08 6.15 | 12.06 12.08 | 3,350, 1,630 1,150 |
| 88 |  | " | - | | 4 | | 52.35 52.19 | 7.07 7.02 | 13.27 13.41 | 3,420, 1,630 1,270, 1,165 |
| 89 |  | " | - | | 4 | | 55.55 55.73 | 7.77 7.68 | 12.00 11.99 | 3,410, 1,630 1,290, 1,170 |
| 90 |  | " | - | | 4 | | 55.55 55.64 | 7.77 7.96 | 12.00 11.82 | 3,420, 1,650 1,260, 1,165 |

| | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|-----|--|--|---|-------|------|-------|--------------|
| 91 |  |  | - | | | | | 54.07 | 7.56 | 11.68 | 3,350, 1,670 |
| | | | | | | | 3 | 54.05 | 7.81 | 11.43 | 1,160 |
| 92 |  |  | - | | | | | 51.68 | 7.06 | 12.56 | 3,350, 1,630 |
| | | | | | | | 4 | 51.44 | 7.12 | 12.67 | 1,380, 1,090 |
| 93 | " | " | - | 0.9 | | | | 52.51 | 7.24 | 12.25 | 3,350, 1,670 |
| | | | | | | | | 51.99 | 7.15 | 12.30 | 1,460, 1,090 |
| 94 | " |  | - | | | | | 49.17 | 7.01 | 12.47 | 3,300, 1,670 |
| | | | | | | | 3 | 49.31 | 7.13 | 12.52 | 1,400, 1,090 |
| 95 | " |  | - | | | | | 52.33 | 7.55 | 12.21 | 3,350, 1,670 |
| | | | | | | | | 52.47 | 7.23 | 12.31 | 1,560 |
| 96 | " |  | - | | | | | 52.33 | 7.55 | 12.21 | 3,400, 1,620 |
| | | | | | | | | 52.51 | 7.61 | 12.18 | 1,095 |

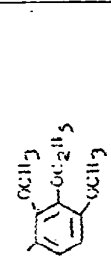
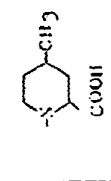
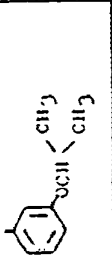
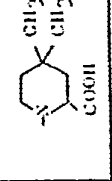
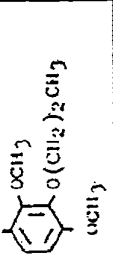
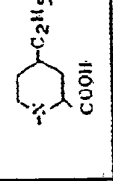
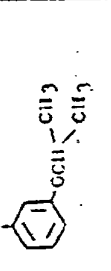
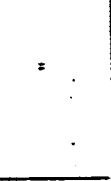
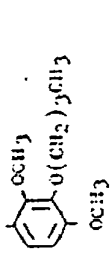
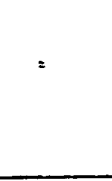
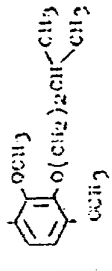

| | | | | | | | | | | |
|-----|--|--|---|-----|---|--|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 97 |  <chem>COc1cc(C)ccc1</chem> |  <chem>CC1=CC=C(C)C=C1CCN(C1CCOC(=O)N1)C2CCCC2</chem> | - | | 3 | | 54.07 54.12 | 7.56 7.34 | 11.58 11.52 | 3,350, 1,620 1,090 |
| 98 | " |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCN(C1CCOC(=O)N1)C2CCCC2</chem> | - | | 3 | | 53.31 53.28 | 7.40 7.28 | 11.96 11.77 | 3,350, 1,620 1,450 |
| 99 | " |  <chem>CC1=CC=C(C)C=C1CCN(C1CCOC(=O)N1)C2CCCC2</chem> | - | | 3 | | 53.87 53.72 | 6.43 6.54 | 12.08 12.00 | 3,400, 1,630 1,090 |
| 100 | " |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)CCN(C1CCOC(=O)N1)C2CCCC2</chem> | - | | 3 | | 55.33 55.49 | 6.80 6.71 | 11.53 11.51 | 3,370, 1,635 1,580, 1,090 |
| 101 | " |  <chem>CC1=CC=C(C)C=C1CCN(C1CCOC(=O)N1)C2CCCC2</chem> | | | " | | 55.33 55.21 | 6.80 6.75 | 11.53 11.34 | 3,350, 1,620 1,455, 1,090 |
| 102 |  <chem>COc1cc(C)ccc1</chem> |  <chem>CC1=CC=C(C)C=C1CCN(C1CCOC(=O)N1)C2CCCC2</chem> | - | 0.8 | 4 | | 53.30 53.41 | 7.41 7.42 | 11.96 12.03 | 3,350, 1,620 1,455, 1,090 |

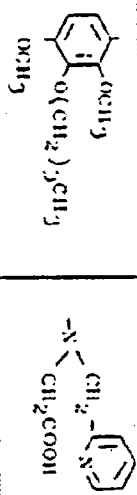
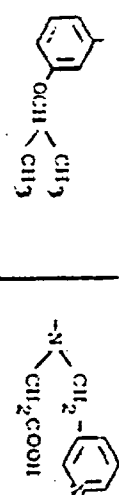
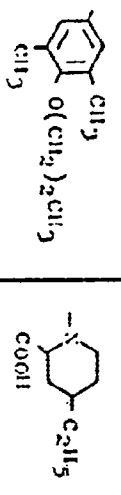
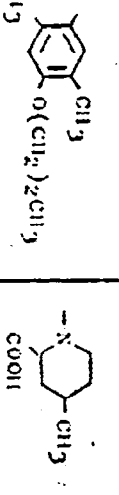
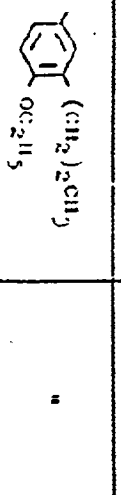
| | | | | | | | | | | | |
|-----|--|--|--|--------------------------|---|--|---|-------|------|-------|--------------|
| 103 |  |  |  | - | | | | 54.06 | 7.58 | 11.68 | 3,350, 1,625 |
| 104 |  |  | " | - | 5 | | 4 | 50.25 | 6.85 | 12.21 | 7,400, 1,630 |
| 105 |  |  | " | - | | | 4 | 45.28 | 6.02 | 11.00 | 3,400, 1,620 |
| 106 |  |  | " | - | 4 | | 4 | 51.09 | 7.03 | 11.92 | 3,375, 1,620 |
| 107 |  |  |  | - | | | 3 | 46.69 | 6.30 | 11.84 | 3,400, 1,720 |
| 108 |  |  |  | CH_3COOH | | | 4 | 52.79 | 7.49 | 10.62 | 3,400, 1,735 |
| | | | | | | | | 52.83 | 7.65 | 10.43 | 1,625 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|-----|---|---|---|--|--|--|--|--|--|-------|------|-------|--------------|
| 109 |  |  | - | | | | | | | 58.89 | 7.08 | 13.32 | 1,300, 1,625 |
| 110 |  | " | | | | | | | | 59.77 | 7.09 | 13.38 | 1,380, 1,155 |
| 111 |  | " | | | | | | | | 59.98 | 7.29 | 13.69 | 1,340, 1,610 |
| 112 |  | " | | | | | | | | 53.10 | 7.03 | 14.08 | 1,350, 1,620 |
| 113 |  | " | | | | | | | | 53.71 | 7.08 | 13.72 | 1,380, 1,155 |
| 114 |  | " | | | | | | | | 53.98 | 7.29 | 13.69 | 1,300, 1,600 |
| | | | | | | | | | | 53.92 | 7.23 | 13.60 | 1,380, 1,150 |

400/00

| | | | | | | | | | | |
|-----|--|---|-----|--|---|--|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 115 | | | | | 2 | | 53.10 53.08 | 7.09 7.09 | 14.08 14.11 | 3,350, 1,620 1,380, 1,150 |
| 116 | | " | | | 2 | | 55.63 55.59 | 7.66 7.74 | 12.98 12.99 | 3,320, 1,620 1,380, 1,150 |
| 117 | | " | 0.2 | | 2 | | 54.83 54.80 | 7.48 7.57 | 13.28 13.30 | 3,300, 1,630 1,380, 1,150 |
| 118 | | " | | | 2 | | 56.39 56.51 | 7.83 7.78 | 12.65 12.56 | 3,350, 1,620 1,460, 1,155 |
| 119 | | " | | | 2 | | 57.86 57.85 | 8.14 8.69 | 12.64 11.98 | 3,350, 1,620 1,380, 1,140 |
| 120 | | " | 0.1 | | 2 | | 54.83 54.81 | 7.48 7.52 | 13.22 13.27 | 3,350, 1,615 1,380, 1,150 |

| | | | | | | | | | |
|-----|---|---|------|---|---|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 127 |  |  | | 2 | 1 | 59.81 59.77 | 6.86 6.91 | 12.88 12.83 | 1,350, 1,610 1,380, 1,160 |
| 128 |  |  | | | 1 | 53.98 54.15 | 7.29 7.26 | 13.09 13.76 | 1,400, 1,620 1,150 |
| 129 |  |  | 0.25 | | 1 | 52.51 52.51 | 7.24 7.04 | 12.25 12.05 | 1,350, 1,620 1,380, 1,160 |
| 130 |  |  | 0.25 | | 1 | 53.98 53.66 | 7.29 7.11 | 13.09 13.25 | 1,300, 1,620 1,380, 1,155 |
| 131 |  |  | | | 1 | 53.70 53.21 | 7.51 7.18 | 11.96 11.89 | 1,350, 1,620 1,380, 1,155 |
| 132 |  |  | | | 1 | 53.06 53.90 | 7.58 7.58 | 11.68 11.58 | 1,350, 1,620 1,380, 1,155 |

| | | | | | | | |
|-----|--|---|---|----------------|--------------|----------------|------------------------------|
| 133 |  | 2 | 1 | 52.51 52.56 | 6.44 7.08 | 14.13 14.25 | 3,370, 1,620 1,410, 1,090 |
| 134 |  | | 1 | 53.06 52.95 | 6.20 6.21 | 16.14 16.15 | 3,350, 1,620 1,410, 1,150 |
| 135 | " | | 1 | 54.83 54.71 | 7.48 7.23 | 13.32 13.11 | 3,355, 1,620 1,380, 1,150 |
| 136 |  | | 1 | 55.63 55.56 | 6.66 7.58 | 12.98 12.79 | 3,360, 1,620 1,380, 1,150 |
| 137 |  | | 1 | 54.83 54.90 | 7.48 7.41 | 13.32 13.29 | 3,340, 1,620 1,380, 1,150 |
| 138 |  | | 1 | 54.83 54.77 | 7.48 7.50 | 13.32 13.35 | 3,350, 1,620 1,385, 1,140 |

Los compuestos indicados en la siguiente Tabla 3 se preparan de la misma manera. En esta Tabla, la referencia a la técnica anterior citada en la segunda columna revela un método de preparación para el compuesto indicado en la segunda columna. -----

5.

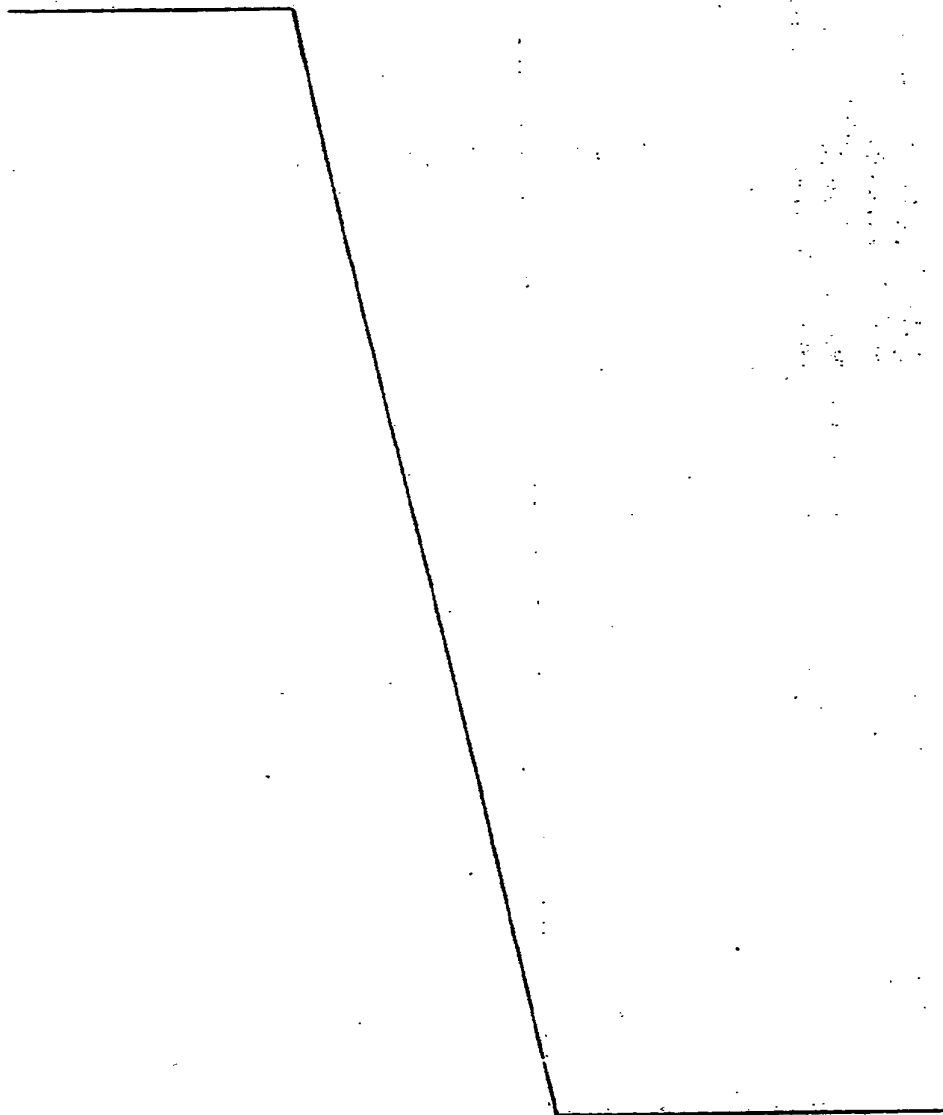
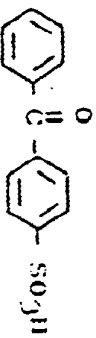
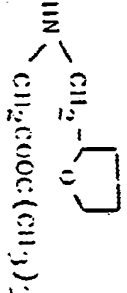
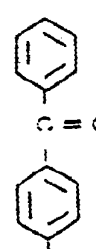
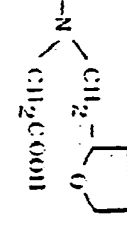

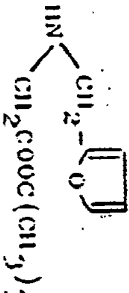
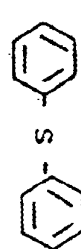
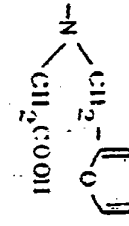
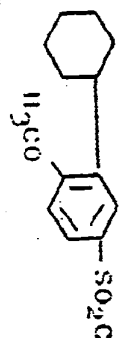
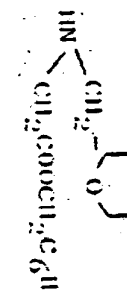
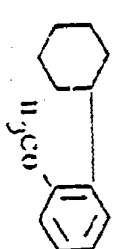
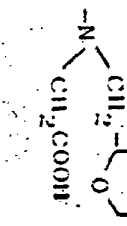
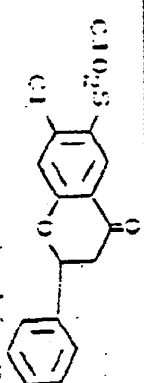
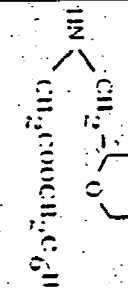
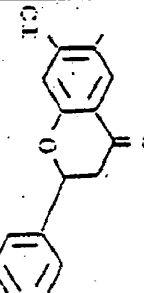
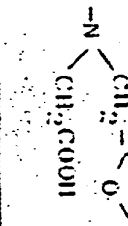
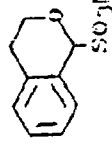
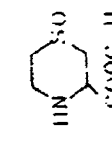
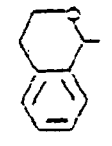
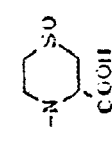
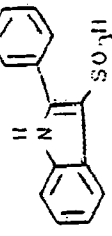
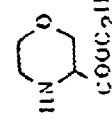

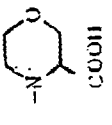
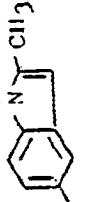
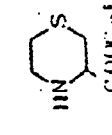

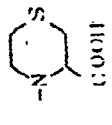
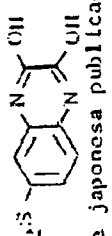
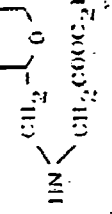
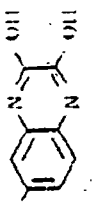
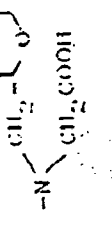


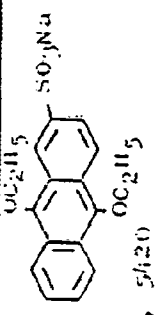
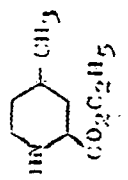
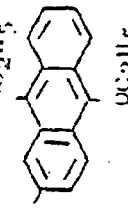
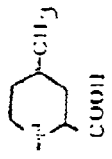
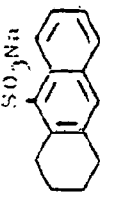
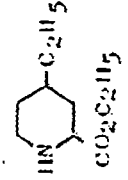
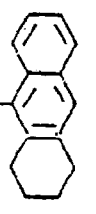
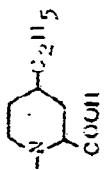
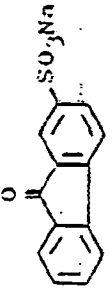
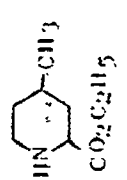
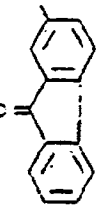
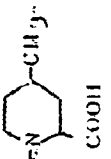
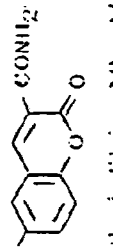
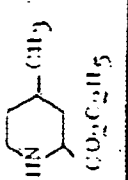
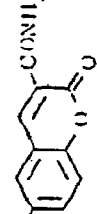
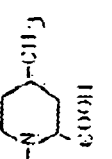
TABLE 3


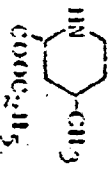
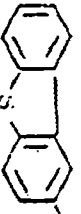
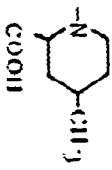

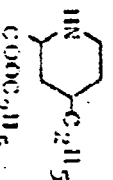
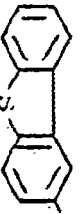
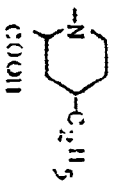
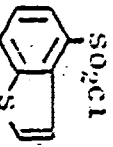


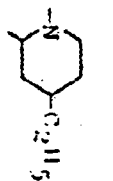
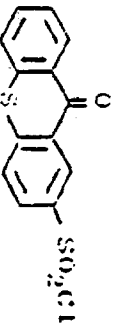
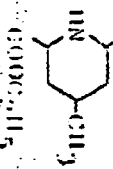
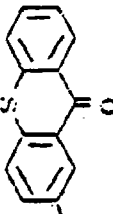
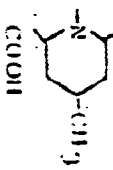
| No | ArSO ₂ Cl, 6 ArSO ₂ RI o su sal (Referencia de la literatura) | Material de partida | | Producto | |
|----|---|--|---|---|--|
| | | Ester de aminoácido | Ar | R | |
| 1 |  Her. 11, 1663 |  |  |  | $\begin{matrix} \text{H}_2\text{N} \\ \text{H}_2\text{N} \end{matrix} \text{C} = \text{N} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{COOH} \\ \text{HNSO}_2\text{Ar}$ |
| 2 |  Her. 26, 996 |  |  |  | |
| 3 |  m. p. 55°C |  |  |  | |
| 4 |  Helv. chim. Acta, 46, 727 (1963) |  |  |  | |

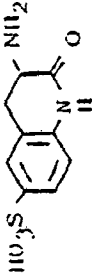
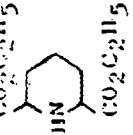
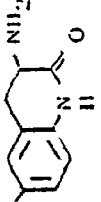
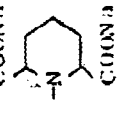
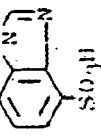
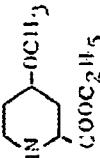
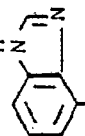
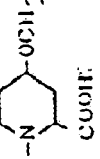
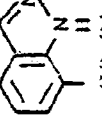
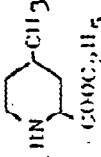
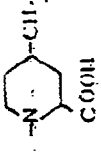
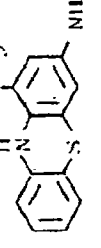
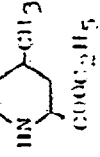
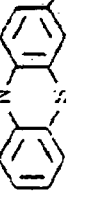
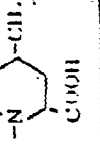
| | | | | |
|---|---|--|--|--|
| 5 |  <p>SO₃Na Ber. Rht, 1254 (1956)</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 6 |  <p>SO₃H Zhur. Obschei Khim 22, 866 (1952)</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 7 |  <p>CH₃ 1103S Zhur. Obschei Khim 22, 866 (1952)</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 8 |  <p>OH OH 6102S Patente japonesa publicada 26975/1964</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |

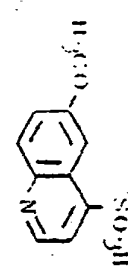
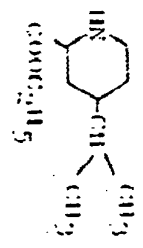
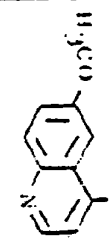
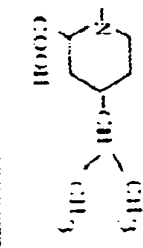
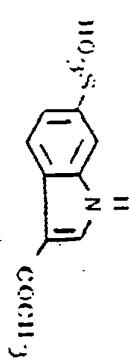
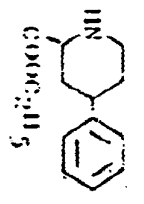
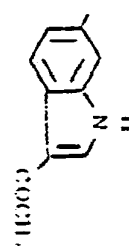
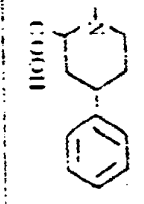

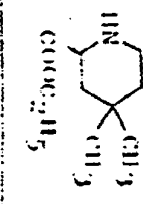
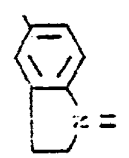
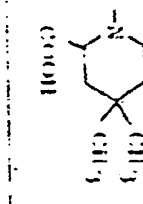

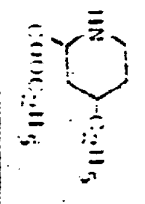
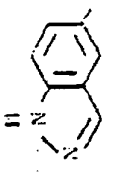
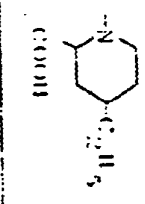
| | | | |
|----|--|--|--|
| 9 | <p>Boyer, <u>30</u>, 951 (1953)</p> | | |
| 10 | <p>Boyer, <u>36</u>, 951 (1953)</p> | | |
| 11 | <p>Zhuo, <u>Observed Natur</u>, <u>39</u>, 1213 (1960)</p> | | |
| 12 | <p>Boyer, <u>54</u>, 102 (1951)</p> | | |

466708

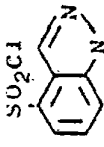

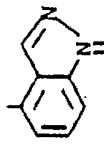
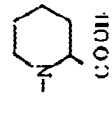
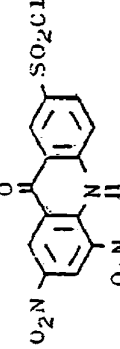

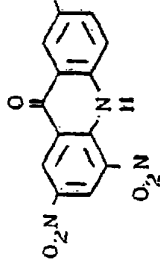
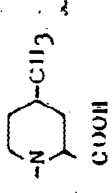
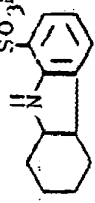
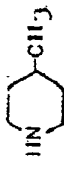
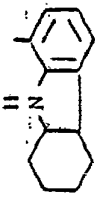
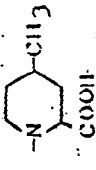
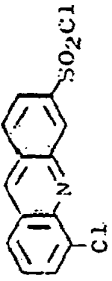

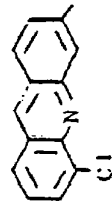
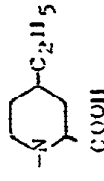
| | | | | |
|----|--|--|---|---|
| 13 |  C_6H_4 , SO_3Na $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, C_2H_5 CA, 25, 5120 |  C_6H_4 , C_2H_5 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ |  C_6H_4 , C_2H_5 |  C_6H_4 , C_2H_5 , COOH |
| 14 |  C_6H_4 , SO_3Na $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, C_2H_5 CA, 22, 413 |  C_6H_4 , C_2H_5 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ |  C_6H_4 , C_2H_5 |  C_6H_4 , C_2H_5 , COOH |
| 15 |  C_6H_4 , SO_3Na $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, C_2H_5 CA, 11, 4227 |  C_6H_4 , C_2H_5 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ |  C_6H_4 , C_2H_5 |  C_6H_4 , C_2H_5 , COOH |
| 16 |  C_6H_4 , SO_3Na $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, C_2H_5 Zhur Obshch Khim 18, 1459 (1968) |  C_6H_4 , C_2H_5 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ |  C_6H_4 , C_2H_5 |  C_6H_4 , C_2H_5 , COOH |

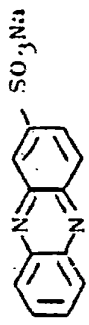


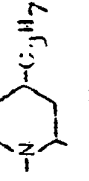
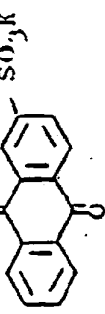
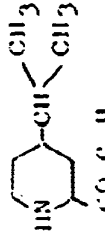
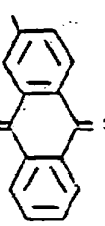
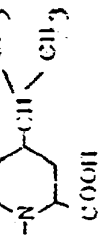
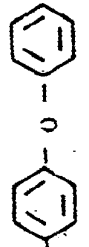
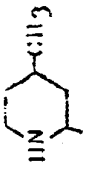
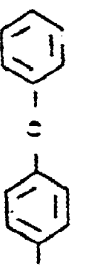
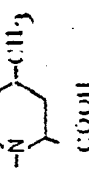
| | | | | |
|----|---|---|---|---|
| 17 | <p>Compt. rend <u>198</u>, 2260 (1936)</p>  |  |  |  |
| 18 | <p>Compt. rend <u>198</u>, 2260 (1936)</p>  |  |  |  |
| 19 | <p>J. Chem. Eng. Data <u>12</u>, 610 (1967)</p>  |  |  |  |
| 20 | <p>J. Pharm. Soc. Japan <u>73</u> 1878 (1953)</p>  |  |  |  |

| | | | | |
|----|--|---|---|---|
| 21 |  <p>J. Pharm. Soc. Japan 76, 103 (1958)</p> |  <p>CO₂C₂H₅</p> |  <p>NH₂</p> |  <p>COONa</p> |
| 22 |  <p>U.S. 2,476,501</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  <p>CH₃</p> |  <p>COOH</p> |
| 23 |  <p>J. Pr. (2) 118, 75</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  <p>CH₃</p> |  <p>COOH</p> |
| 24 |  <p>Photophysik Photochem, 58, 3 (1963)</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  <p>NH₂</p> |  <p>COOH</p> |

| | | | | |
|----|--|---|---|---|
| 25 |  <p>J. Gen. Chem., <u>16</u>, 1873</p> |  |  |  |
| 26 |  <p>Herp., <u>86</u>, <u>951</u> (1953)</p> |  |  |  |
| 27 |  <p>Zhur. Obshch. Khim., <u>30</u>, 1318 (1950)</p> |  |  |  |
| 28 |  <p>Bull. Soc. Chem. France, <u>1954</u>, 466</p> |  |  |  |

400700

| | | | | |
|----|---|--|--|--|
| 29 |  <p>Bull. Soc. Chem. France, <u>1950</u>, 466</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 30 |  <p>CA <u>62</u>, 14675b</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 31 |  <p>CA <u>26</u>, 4723</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 32 |  <p>J. Am. Chem. Soc., <u>57</u>, 1533 (1935)</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |

| | | | | |
|----|---|--|---|---|
| 33 |  <p>CA 45 90631</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 34 |  <p>Org. Synth. II, 539</p> |  <p>CO₂C₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |
| 35 |  <p>Beilstein II, 11 135</p> |  <p>COOC₂H₅</p> |  |  <p>COOH</p> |

EJEMPLO 5

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 -(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina | 250 |
| Lactosa | 140 |
| Almidón de maíz | 35 |
| Talco | 20 |
| Estearato magnésico | 5 |
| Total | 450 mg |

EJEMPLO 6

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 -(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina | 250 |
| Lactosa | 250 |
| Total | 500 mg |

EJEMPLO 7

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 -(3-ciclohexil-4-metoxifenilsulfonil)-L-arginil-N-butilglicina | 25 |
| Sistema tampón | según se desee |
| Glucosa | 25 |
| Agua destilada | 500 |

PREPARACION A

Cloruros de arilsulfonilo

(A) 3-butoxi-2,4-dimetoxibencensulfonato sódico:

A una disolución bien agitada de 50,8 g de 2-butoxi-1,3-dimetoxibenceno en 160 ml de tetracloruro de carbono se

5. le añadieron gota a gota 16,1 ml de ácido clorosulfónico a una temperatura de 0 a 4°C. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, se vertió en hielo triturado y luego se diluyó a 300 ml con agua. Después de la evaporación del tetracloruro de carbono, la capa acuosa se extrajo con éter y luego se neutralizó con disolución de NaOH 2N para precipitar cristales blancos que se filtraron y se secaron para dar 64,3 g (85,1%) de 3-butoxi-2,4-dimetoxibencensulfonato sódico. - - - - -

10.

(B) Cloruro de 3-butoxi-2,4-dimetoxibencensulfonilo:

15. A una suspensión agitada de 60,0 g de 3-butoxi-2,4-dimetoxibencensulfonato sódico seco y en polvo, en 150 ml de dimetilformamida seca, se le añadieron gota a gota 69 ml de cloruro de tionilo en un período de 20 minutos, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se vertió gradualmente en 1.000 ml de hielo-agua y se agitó vigorosamente. Después de 1 hora, se decantó la capa acuosa y el aceite residual se extrajo con benceno, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se destiló para eliminar el disolvente y luego se destiló al vacío para dar 47,5 g (80,1%) de cloruro de 3-butoxi-2,4-dimetoxibencensulfonilo (p.e. 154-52C/1 mm Hg) - - - - -

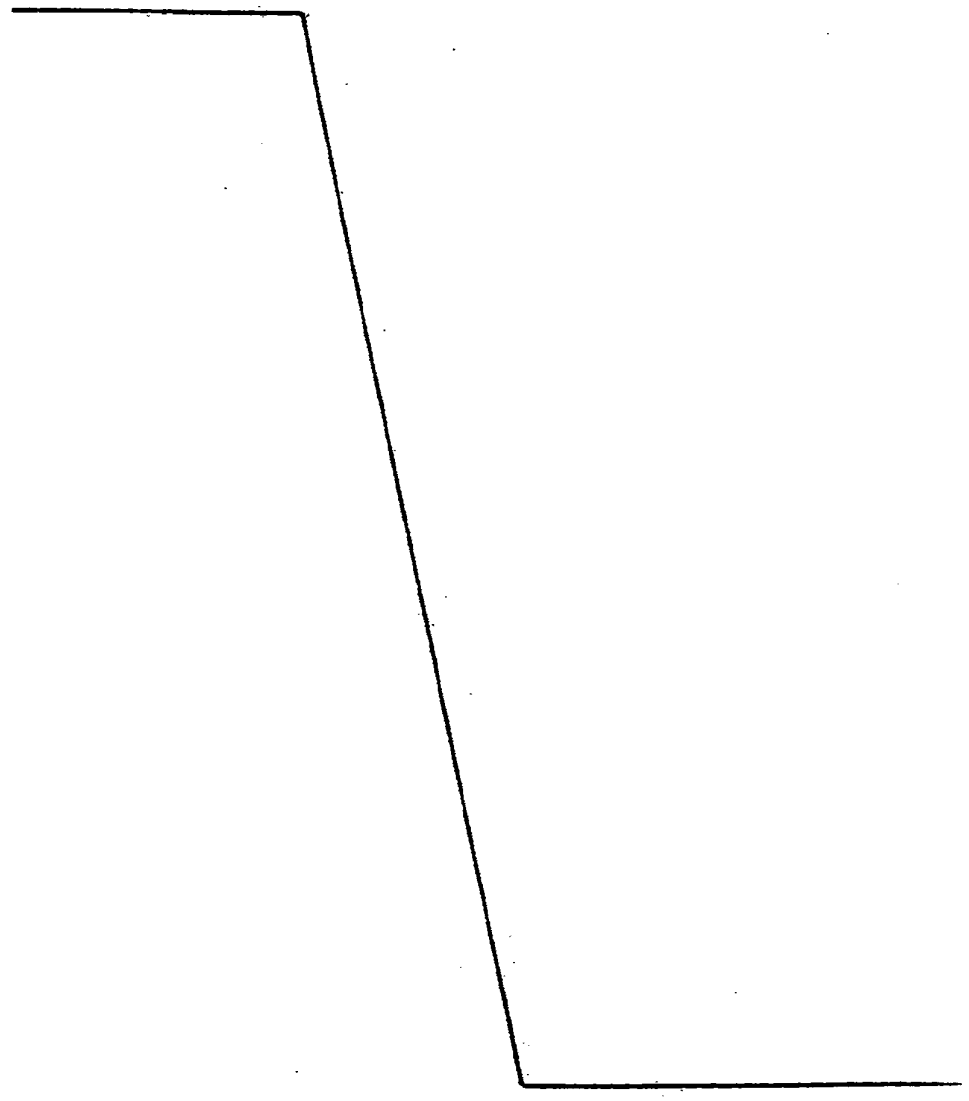
20.

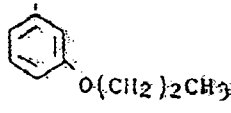
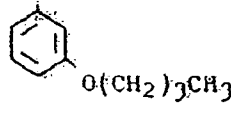
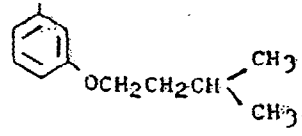
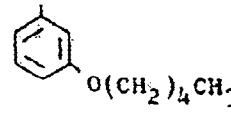
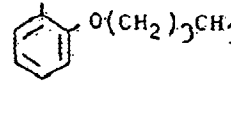
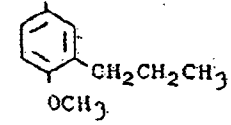
Análisis - Calc. para $C_{12}H_{15}ClO_5S$ (por ciento):

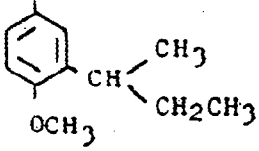
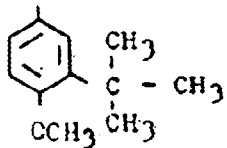
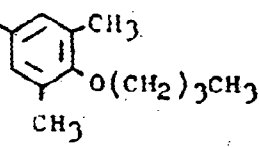
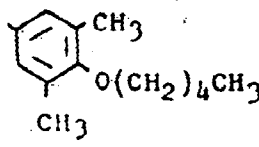
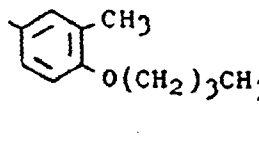
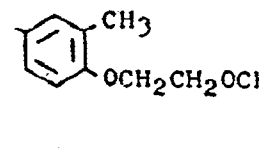
C, 46,68; H, 5,56 Hallado (por ciento):

C, 46,71; H, 5,60 - - - - -

5. Los siguientes cloruros de arilsulfonilo, no citados previamente en la literatura química, fueron sintetizados por medio del mencionado proceso. - - - - -

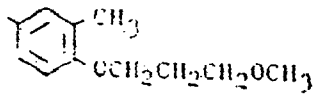
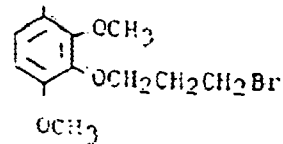
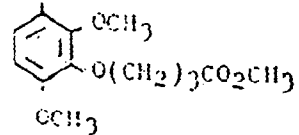
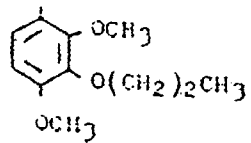
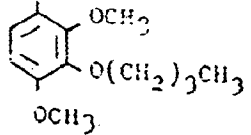
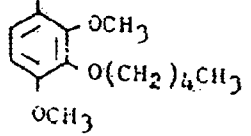


| № | Ar - SO ₂ Cl | Punto de ebullición (punto de fusión) |
|---|---|--|
| | Ar | |
| 1 |  | 165-166°C/10 mmHg (57.5 - 58.5°C) |
| 2 |  | 112-115°C/1 mmHg (33 - 35°C) |
| 3 |  | 127-129°C/0.5 mmHg |
| 4 |  | 148-150°C/1 mmHg |
| 5 |  | 143-145°C/1 mmHg (48 - 51°C) |
| 6 |  | (41 - 2°C) |

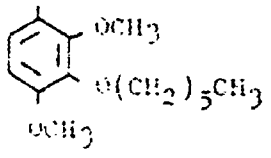
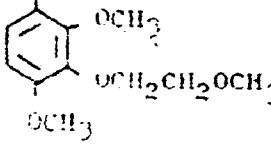
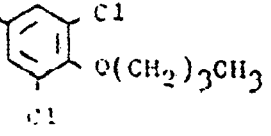
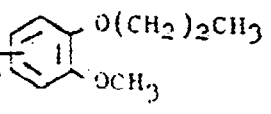
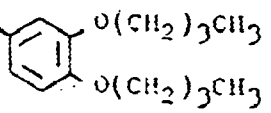
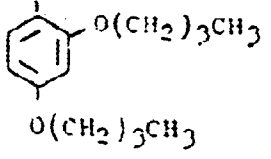
| | | |
|----|---|------------------------|
| 7 |  <chem>COc1ccc(cc1)C(O)C</chem> | 139-140°C/1 mmHg |
| 8 |  <chem>CC(=O)C(C)(C)c1ccc(OC)cc1</chem> | 129.5-132°C/1 mmHg |
| 9 |  <chem>CC(=O)OCCc1c(C)cccc1C</chem> | 145-148°C/1 mmHg |
| 10 |  <chem>CC(=O)OCCCCc1c(C)cccc1C</chem> | 151.5-153.5°C/1.5 mmHg |
| 11 |  <chem>CC(=O)OCCc1c(C)cccc1C</chem> | 155-156°C/2 mmHg |
| 12 |  <chem>CCOC(=O)CCc1c(C)cccc1C</chem> | (44 - 45°C) |

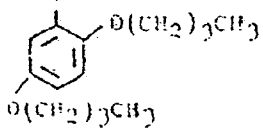
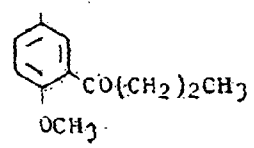
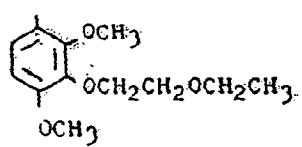
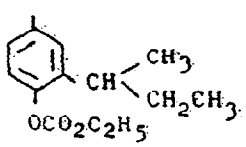
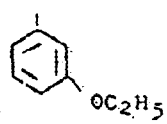
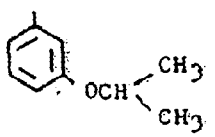
466706

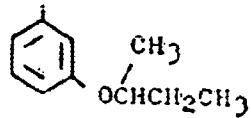
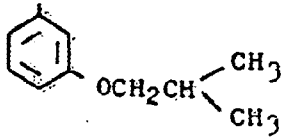
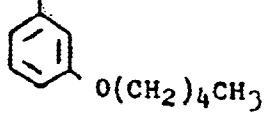
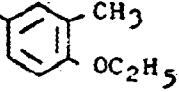
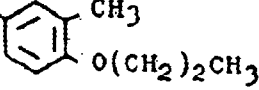
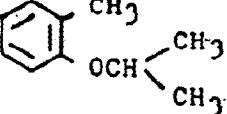
- 115 -

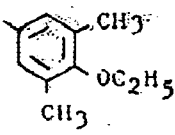
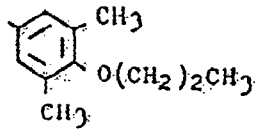
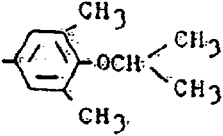
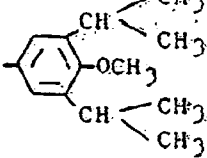
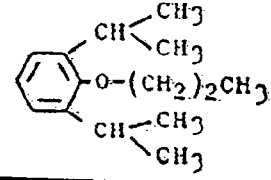
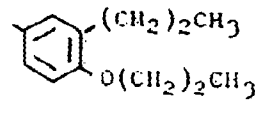
| | | |
|----|--|------------------|
| 13 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1)COC</chem> | 187°C/1 mmHg |
| 14 |  <chem>COc1cc(OC)cc(COC)c1Br</chem> | 198-200°C/2 mmHg |
| 15 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1)COC(=O)C</chem> | 210-220°C/1 mmHg |
| 16 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1)CO</chem> | 160-162°C/2 mmHg |
| 17 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1)COC</chem> | 154-155°C/1 mmHg |
| 18 |  <chem>COC1=CC=C(C=C1)COC</chem> | 170-172°C/2 mmHg |

466706

| | | |
|----|---|-------------------|
| 19 |  | 183-185° C/1 mmHg |
| 20 |  | (46 - 47° C) |
| 21 |  | 131° C/1 mmHg |
| 22 |  | (65 - 66° C) |
| 23 |  | (30 - 32° C) |
| 24 |  | 208-210° C/1 mmHg |

| | | |
|----|---|----------------------|
| 25 |  | 178-179°C/2 mmHg |
| 26 |  | Substancia aceitosa. |
| 27 |  | 165-168°C/1 mmHg |
| 28 |  | Substancia aceitosa. |
| 29 |  | 109-110°C/1.5 mmHg |
| 30 |  | 111-116°C/1 mmHg |

| | | |
|----|---|---------------------|
| 31 |  | Substancia aceitosa |
| 32 |  | Substancia aceitosa |
| 33 |  | 148-150°C/1 mmHg |
| 34 |  | 152-153°C/2 mmHg |
| 35 |  | 133-134°C/1 mmHg |
| 36 |  | 142-143°C/1 mmHg |

| | | |
|----|---|------------------|
| 37 |  | 121-122°C/1 mmHg |
| 38 |  | 133-135°C/1 mmHg |
| 39 |  | 136-139°C/1 mmHg |
| 40 |  | (95 - 6°C) |
| 41 |  | (101 - 103°C) |
| 42 |  | 142-144°C/1 mmHg |

466708

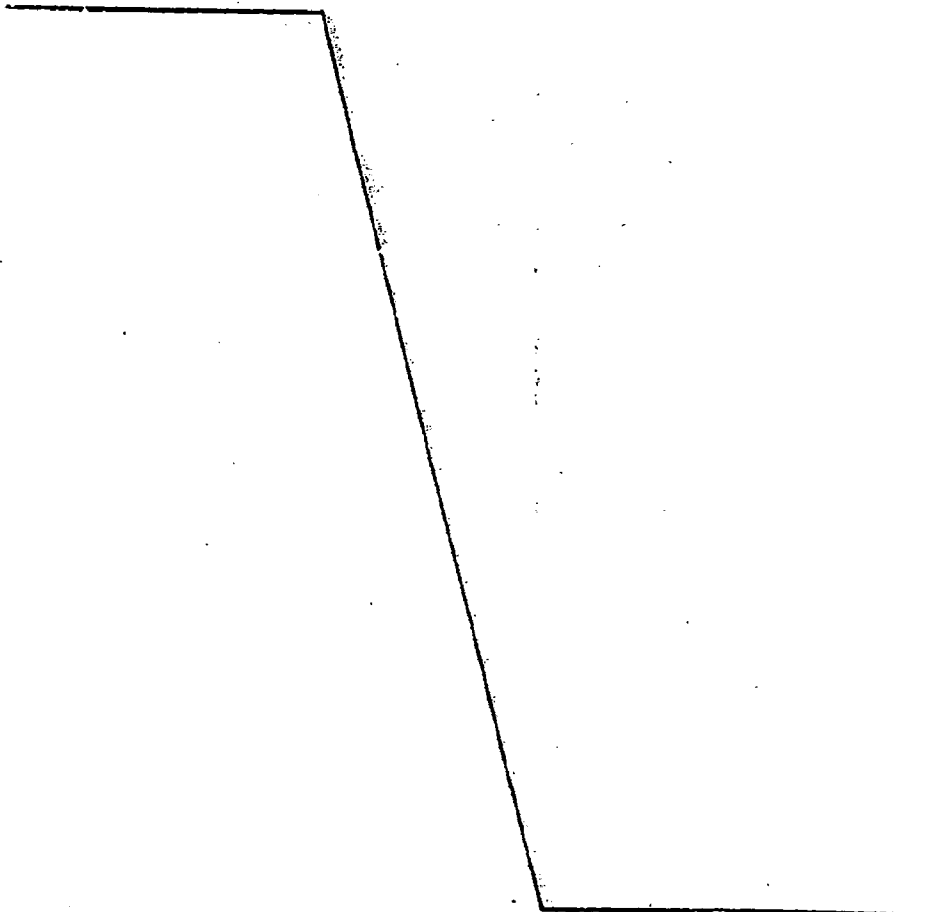
- 120

| | | |
|----|---|------------------|
| 43 | <chem>COc1cc(OC)c(OC)c1CC(=O)O</chem> | (50 - 51°C) |
| 44 | <chem>COc1cc(OC)c(C(C)C)cc1OC</chem> | 158-160°C/1 mmHg |
| 45 | <chem>COc1cc(OC)c(C(C)CC)cc1OC</chem> | 159-160°C/1 mmHg |
| 46 | <chem>CCc1cc(C)c(CC)c1</chem> | 151-2°C/1 mmHg |
| 47 | <chem>COc1cc(OC)c(C(C)C)cc1OC</chem> | 158-159°C/1 mmHg |

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. - - - - -

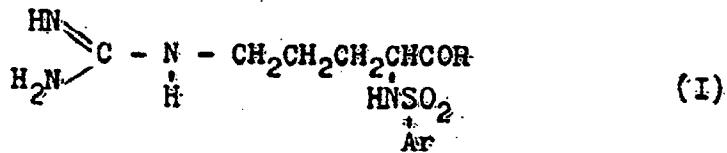
5.

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

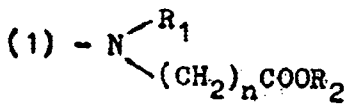


REIVINDICACIONES

1.- Perfeccionamientos en el objeto de la patente 454.098 por Procedimiento para producir argininamidas y sus sales y, más particularmente, en los procedimientos para producir N²-arilsulfonil-L-argininamidas de la fórmula (I):

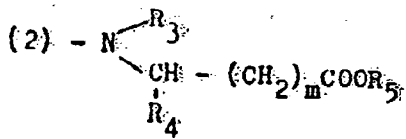


y sus sales farmacéuticamente aceptables, caracterizados porque -----
 --eligiéndose R de entre -----



10. en que R₁ se elige del grupo formado por alquilo C₂-C₁₀, alquenoilo C₃-C₁₀, alquinoilo C₃-C₁₀, alcoxialquilo C₂-C₁₀, alquiltioalquilo C₂-C₁₀, alquilsulfinilalquilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, alcóxicarbonilalquilo C₃-C₁₀, alquilearbonilalquilo C₃-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₅, alfa-carboxiaralquilo C₈-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilalquilo C₄-C₁₀, furfurilo, tetrahidrofurfurilo opcionalmente substituido con

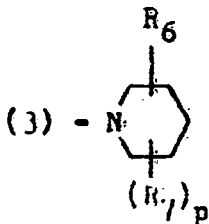
por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, tetrahidro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus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



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, alquilsulfonilalquilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-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, alcoxi C₁-C₅ o

466706

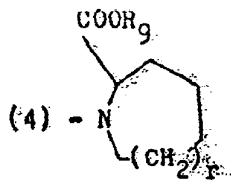
5. sus mezclas, 3-furilmetilo, tetrahidro-3-furilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, tetrahidro-2(3 ó 4)-piranilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 1,4-dioxa-2-ciclohexilmetilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 2-tenilo, 3-tenilo, tetrahidro-2-tenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, y tetrahidro-3-tenilo; R₄ se elige del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀, fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, 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 y aralquilo C₇-C₁₂; y m es un entero igual a 0, 1 ó 2, - - - - -



20. en que R₆ es -COOR₈ en que R₈ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; cada R₇ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, fenilo, alcoxi C₁-C₅, alcoxycarbonilo

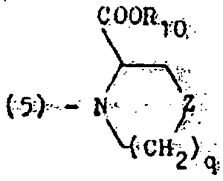


C₂-C₆, o carboxi; p es un entero de 1 a 4; R₆ está sustituido en la posición 2 ó 3; y R₇ puede estar sustituido en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6. -----



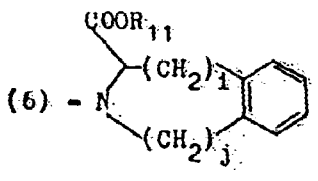
5.

opcionalmente substituido con por lo menos un alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas, en que R₉ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; 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, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; Z se elige del grupo formado por oxi, tío y sulfinilo; y q es un entero igual a 0 ó 1, y -----



en que R₁₁ se elige del grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo C₆-C₁₀ y aralquilo C₇-C₁₂; i es un

Handwritten signature or initials.

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 eligiéndose Ar de entre - - - - -

- un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por sulfonamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo C_3-C_{10} , N-alkuilcarbamoflo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxi, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxí, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - - - -
- 5.
- 10.
- un grupo fenilo o naftilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxí, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} y dialquilamino C_2-C_{20} , y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por sulfonamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo C_3-C_{10} , N-alkuilcarbamoflo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltio C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxi, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxí, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - - - -
- 15.
- 20.
- 25.

5. un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxi, dialquilamino C₂-C₂₀, sulfoamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo C₃-C₁₀, N-alkuilcarbamoflo C₂-C₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltfo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂, carboxilo, alcoxicarbonilo C₂-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀ y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas; - - -

15. un grupo oxantrenilo o dibenzofuranilo substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo C₁-C₁₀ y alcoxi C₁-C₁₀, y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxi, dialquilamino C₂-C₂₀, sulfoamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo C₃-C₁₀, N-alkuilcarbamoflo C₂-C₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltfo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂, carboxilo, alcoxicarbonilo C₂-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀ y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxi, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas; - - - - -

25. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxifenilo, cromani-
lo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxi, dialquilami-

- no C_2-C_{20} , sulfoamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo C_3-C_{10} , N-alquilcarbamoflo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltfo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxilo, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} , oxo y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - - - -
10. un grupo tetrahidronaftilo, 1,2-etilendioxifenilo, cromanilo, 2,3-etilendioxinaftilo o xantenilo, cualquiera de ellos substituido con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por alquilo C_1-C_{10} y alcoxi C_1-C_{10} , y por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxilo, dialquilamino C_2-C_{20} , sulfoamino, carbamoflo, N,N-dialquilcarbamoflo C_3-C_{10} , N-alquilcarbamoflo C_2-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_{10} , mercapto, alquiltfo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{12} , carboxilo, alcoxicarbonilo C_2-C_{10} , carboxialquilo C_2-C_{10} , acilamino C_1-C_{10} , alquilcarbonilo C_2-C_{10} , hidroxialquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , hidroxialcoxi C_1-C_{10} , oxo y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxilo, alcoxi C_1-C_5 o sus mezclas; - - -
25. un grupo naftoquinonilo, antrilo, fenantrilo, pentalenilo, heptalenilo, azulenilo, bifenilenilo, as-indacenilo, S-indacenilo, acenaftilenilo, fenilcarbonilfenilo, fenoxifenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzo(b)tienilo, isobenzotienilo, tiantrenilo, dibenzotienilo, fenoxatiinilo, indoli

lo, 1H-indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalacínilo, 1,8-naftiridinilo, quinoxalínilo, quinazolínilo, cinnolinilo, carbazolilo, acridínilo, fenacínilo, fenotiacínilo, fenoxacínilo o benzimidazolilo, cualquiera de ellos insubstituido o substituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, dialquilamino C₂-C₂₀, sulfonamino, carbamilo, N,N-dialquilcarbamilo C₃-C₁₀, N-alquilcarbamilo C₂-C₆, amino, alquilamino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltio C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂, carboxilo, alcocicarbonilo C₂-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀, acilamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀ y fenilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxil, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas; - - - - -

5.

10.

15.

20.

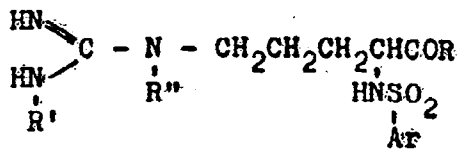
25.

un grupo aralquilo C₇-C₁₂, cicloalquilfenilo C₉-C₁₆, cicloalquilalquilfenilo C₁₀-C₁₈, cicloalquiloaxifenilo C₉-C₁₆, cicloalquiltiofenilo C₉-C₁₆, 9,10-dihidroantrilo, 5,6,7,8-tetrahidroantrilo, 9,10-dihidrofenantrilo, 1,2,3,4,5,6,7,8-octahidrofenantrilo, indenilo, indanilo, fluocenilo, acenafte- nilo, feniltiofenilo, isocromanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo, tioxanteno, 2H-cromenilo, 3,4-dehidro-1-isocromanilo, 4H-cromenilo, indolinilo, isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, cualquiera de ellos insubstituido o substituido con uno o más grupos elegidos del grupo formado por halo, nitro, ciano, hidroxil, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀,

dialquilamino C₂-C₂₀, sulfoamino, carbamoflo, N,N-dialquil-carbamoflo C₃-C₁₀, N-alkuilcarbamoflo C₂-C₆, amino, alquil-amino C₁-C₁₀, mercapto, alquiltfo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₂, carboxilo, alcoxicarbonilo C₂-C₁₀, carboxialquilo C₂-C₁₀,
 5. nelflamino C₁-C₁₀, alquilcarbonilo C₂-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, hidroxialcoxi C₁-C₁₀, oxo y fe-nilo opcionalmente substituido con por lo menos un hidroxii-lo, alcoxi C₁-C₅ o sus mezclas; o - - - - -

un grupo fenilo substituido con por lo menos un substituyen-te elegido del grupo formado por alquilo, alcoxi, haloalco-xi, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxicarbonilalquilo y al-coxicarbonilalcoxi, conteniendo dicho substituyente de 3 a 7 átomos de carbono y estando dicho grupo fenilo substitui-do opcionalmente substituido además con por lo menos un substituyente elegido del grupo formado por metilo, etilo, metoxi, etoxi, hidroxii y halo-- - - - - -

comprenden eliminar el substituyente N^G de una N²-arilsulfo-nil-L-argininamida N^G-substituida que tiene la fórmula: - -



en que R y Ar son como se ha definido anteriormente; R' y R'' se eligen del grupo formado por hidrógeno y grupos protecto-res del grupo guanidino, y por lo menos R' ó R'' es un grupo

20.

protector del grupo guanidino, por medio de acidólisis o hidrogenólisis y, si se desea, hidrolizar el producto de reacción obtenido. -----

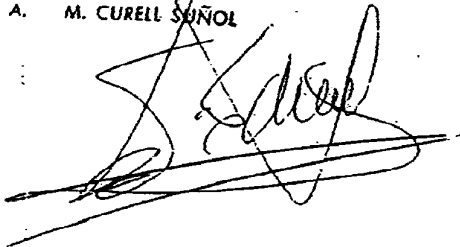
5. 2.- Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque dicha acidólisis se efectúa por contactación de la N²-arilsulfonil-L-argininamida N^G-sustituida y de un exceso de un ácido a una temperatura de -10°C a 100°C. -----

10. 3.- Perfeccionamientos según la reivindicación 1, caracterizados porque dicha hidrogenólisis se efectúa en un disolvente inerte de reacción en presencia de un catalizador de activación de hidrógeno en una atmósfera de hidrógeno a una temperatura de 0°C hasta la temperatura de ebullición del disolvente. -----

15. 4.- "PERFECCIONAMIENTOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE 454.098 POR PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR ARGININAMIDAS Y SUS SALES". -----

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

BARCELONA, 19 ENE. 1978
P. A. M. CURELL SUÑOL



maf.