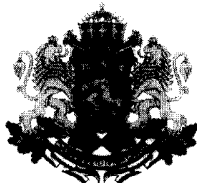


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 97493A

(51) C07D211/26 C07D265/30
C07D401/12 C07D401/14
C07D413/12 C07K 5/06
C07C279/12 C07C279/14
A61K 31/495

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 97493 (22) Заявено на 04.03.1993 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p>Приоритетни данни</p> <p>(31) 728 180 (32) 06.03.1992 (33) CH 21.01.1993 CH</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 2 24.03.1994 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): F. HOFFMANN- LA ROCHE AG , , CH-4002 BASEL , 124, GRENZACHERSTRASSE (CH) ; (72) Изобретател(и): ACKERMANN , JEAN . , BASLE (CH) ; BANNER , DAVID . , BASLE (CH) ; GUBERNATOR , KLAUS . , FREIBURG (CH) ; HILPERT , KURT . , HOFSTETTEN (CH) ; SCHMID , GERARD . , KIENBERG (CH) ; (74) Представител по индустриална собственост: Снежана Георгиева Виткова , 1404 София , ул. "Н.Каменов" (ж.к. "Гоце Делчев"), бл.252, вх.4, ап.76</p> <p>(86) № на PCT заявка: (87) № и дата на PCT публикация:</p>
--	--

(54) СУЛФОНАМИДОКАРБОКСАМИДИ

(57) 1. Сулфонамидокарбоксамиди с формула в която X означава група с обща формула или Y означава CH₂ или O; R₁, R₂, R₁₁ и R₂₁, независимо един от друг, означават водород или нисш алкил; Y означава водород и ли когато X е група с формула X₂ или X е група с формула X₁, в която поне един от заместителите R₁ и R₂ не е водород, Y може да бъде също CH₂COOH или SO₂-A', като A и A' означават арил, хетероарил, алкил или циклоалкил; Q означава водород, нисш алкил или нисш алкил /OH, COOH или COO нисш алкил/; M означава група с формулата X₁ или когато X представлява група X₁ и най-малко един от заместителите R₁, R₂ и Q не е водород и/или когато A представлява алкил или циклоалкил, M може да бъде също група с една от формулите от M₂ до M₈CH₂CH(NHCO)_{1-2R7}-M₃CH₂CH(NHC(O)0-бензил)- M₄=CH(CH₂)_{1-2R7} M₅=CHCH₂C(O)R₈ M₆=CHCH₂NH(CO)_{1-2R7} M₇=CHCH₂NHC(O)0-бензил M₈ в които R₃ означава водород, нисш алкил или нисш алкенил, арил, хетероарил, циклоалкил или (арил, хетероарил или циклоалкил)-нисш алкил; R₄ означава водород, нисш алкил, арил, циклоалкил или (арил или циклоалкил)-нисш алкил; R₅ означава водород, нисш алкил или в даден случай е нисш алкилен COOH, COO-нисш алкил, нисш алканоил, OH, нисш алканоилокси, арил-нисш алкокси, CONH₂, CONHCH₂CH₂OH,

BG 97493A

CONHOHCONHOCH₃, CONHO-бензил, CONHSO₂-нисш алкил, CONHCH₂CH₂-арил, CONH-циклоалкил, CONHCH₂-хетероарил, NH₂, NHCOO-нисш алкил, NHCOO-нисш аралкил, NHSO₃H, (NH SO₂или NHSO₃)-нисш алкил, NH-нисш алканойл, NHCOCOON, NHCOCO-нисш алкил, NH-циклоалкил, NH-(3,4-диоксо-2-хидрокси-циклобут-1-енил), NH-[2-нисш(алкокси или -алкенилокси)-3,4-диоксоциклобут-1-енил], NH CH₂-хетероарил, NHCOCO-(арил или нисш алкил), NHCOSH₂Cl, NHCOSH₂-арил NHCО-(арил или хетероарил), NHPO₃(R⁹R¹⁰), хетероарил или в даден случай пръстен CON(CH₂)₄₋₉, прекъснат с 0 или S, и в даден случа й заместен с до 2 заместителя от групата нисш алкил, COOH, COO-нисш алкил, CH₂OH и CH₂O-бензил; R⁹ и R¹⁰ означават водород, нисш алкил или фенил, при което, в случай че Q, R¹, R², R³ и R⁵ са едновременно

22 претенции , 0

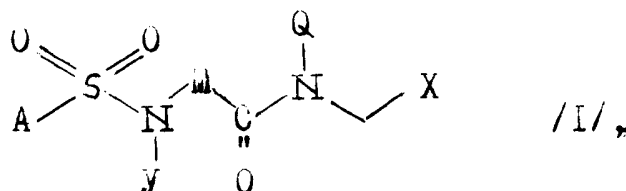
04.03.93

25/93-ГР

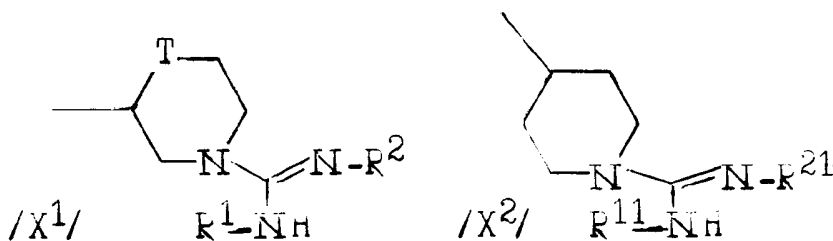
RAN 4044/70

СУЛФОНАМИДОКАРБОКСАМИДИ

изобретението се отнася до нови сулфонамидокарбоксамиди с общата формула /I/



в която X означава една от групите X^1 или X^2 ,



T означава CH_2 или O,

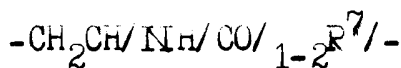
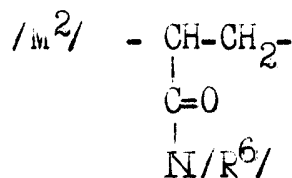
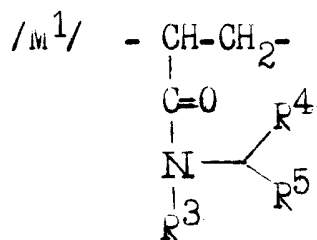
$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^{11}$ и R^{21} означават независимо един от друг водород или COO-нисш-алкил,

Y означава водород, или в случаи, че X означава групата Λ^2 или когато X означава групата X^1 , в които най-малко един от заместителите R^1 и R^2 не означава водород, тогава Y може да бъде също CH_2COOH или $\text{SO}_2\text{-A}'$,

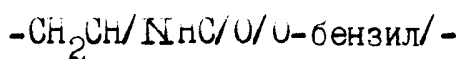
A и A' означават арил, хетероарил, хетероциклил, алкил или циклоалкил,

Q означава водород, нисш-алкил или нисш-алкил/OH, COOH или COO-нисш алкил/,

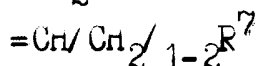
m означава група с формулата m¹, или когато X означава група X², или когато X означава група X¹ и най-малко един от заместителите R¹, R² и Q не означава водород, и/или когато A означава алкил или циклоалкил, тогава m може да бъде също група с една от формулите m² до m⁸,



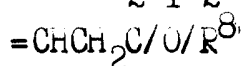
/m³/



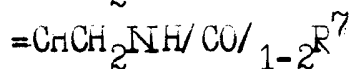
/m⁴/



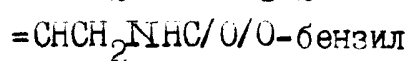
/m⁵/



/m⁶/



/m⁷/

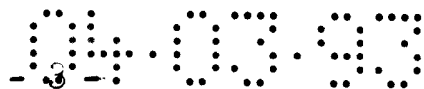


/m⁸/,

R³ означава водород, нисш алкил или -алкенил, арил, хетероарил, циклоалкил или /арил, хетероарил или циклоалкил/-нисш алкил,

R⁴ означава нисш алкил, арил, циклоалкил, или /арил или циклоалкил/-нисш алкил,

R⁵ означава водород, нисш алкил или в даден случай свързана през нисш алкилен COOH група, COO-нисш алкил, нисш алканоил, OH, нисш алканоилокси, нисш алкокси, арил-нисш алкокси, CONH₂, CONHCH₂CH₂OH, CONHON, CONHOSH₃, CONHO-бензил, CONHSO₂-нисш алкил, CONHCH₂CH₂-арил, CONH-циклоалкил, CONHCH₂-хетероарил, NH₂, NHCOO-нисш алкил, NHCOO-нисш аралкил, NHSO₃H, /NHSO₂ или NHSO₃/-нисш алкил, NH-нисш алканоил, NHCOCOOH, NHCOCOO-нисш алкил, NH-циклоалкил, NH-/3,4-диокси-2-хидрокси-циклобут-1-енил/, NH-/2-нисш-/алкокси или -аткенилокси/-3,4-диоксициклобут-1-енил/, NHCH₂-хетероарил, NHCOCO-/арил или нисш алкил/, NHCOCH₂Cl, NHCOCH₂O-арил, NHCOCH₂-арил, NHCO-/арил или хетероарил/, NHFO₃/R⁹, R¹⁰/, хетероарил или в даден случай чрез кислороден



или серен атоми прекъснат и в даден случай с до два заместителя от групата нисш алкил, COOH, COO-нисш алкил, CH_2OH и CH_2O -бензил заместен $\text{CON/CH}_2/_{4-9}$.

R^9 и R^{10} означават водород, нисш алкил или фенил,

$\text{N/R}^6/$ означава бензиламино или в даден случай чрез кислород или сяра прекъснат и в даден случай с до 2 заместителя от групата нисш алкил, COOH, COO-нисш алкил, CH_2OH , CH_2O -бензил заместен $\text{N/CH}_2/_{4-9}$,

R^7 и R^8 означават арил, хетероарил, циклоалкил или хетероциклил, или

R^8 означава в даден случай с до два заместителя от групата оксо, COO-нисш алкил, $\text{CH}_2/_{0-1}\text{OH}$, $\text{CH}_2/_{0-1}\text{OCO}$ -нисш алкил, CONH_2 , CONH -нисш алкил или CON/ нисш алкил/ $_2$ заместен $\text{N/CH}_2/_{2-9}$,

както и до хидрати или солвати и физиологично поносими на тези съединения.

Освен това изобретението се отнася до метод за получаване на горните съединения, фармацевтични препарати, които съдържат такива съединения, както и до използване на тези съединения при получаване на фармацевтични препарати.

Примери за физиологично поносими соли на съединенията с формулата I са соли с физиологично поносими минерални киселини, като солна киселина, сярна киселина, серниста киселина или фосфорна киселина или с органични киселини, като метансулфонова киселина, паратолуолсулфонова киселина, оцетна киселина, трифлуороцетна киселина, лимонена киселина, фумарова киселина, малеинова киселина, винена киселина, янтьорна киселина или салицилова киселина. Съединенията с формула I с кисел групи, като карбоксилна група, могат да образуват също соли с физиологично поносими бази. Примери за такива соли са соли с алкални, алкалоземни метали, амониени и алкиламониени соли, като натриеви, калиеви, калциеви или тетраметиламониени соли. Съединенията с формула I могат

да се срещат и във форма на амфотерни иони.

Съединенията с формула I могат да бъдат солватизирани, по-специално хидратизирани. Хидратизирането може да се осъществи в хода на самия процес на получаване или постепенно, като следствие от хигроскопичните свойства на първоначално безводно съединение с формула I.

Съединенията с формула I съдържат най-малко два асиметрични въглеродни атома и могат следователно да се срещат като диастереомерна смес или като оптично чисто съединение.

В рамките на изобретението изразът "нисш" означава групи, които съдържат 1 до 6, за предпочитане 1 до 4 въглеродни атома. Така например изразът "нисш алкил" самостоятелно или в комбинация означава нормални или разклонени, съдържащи 1 до 6, за предпочитане 1 до 4 въглеродни атома групи, като метил, етил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, т-бутил, 2-бутил и пентил. Като алкилни групи А се предпочитат нисшите алкилни групи. Пример за нисш алкенил е алил.

Арил означава групи, като фенил и 1- или 2-нафтил, в даден случай с един или по-вече заместители, като халоген, например хлор, или нисш алкил или алкокси, например CH_3 , т-бутил, OCH_3 , фенил, трифлуорометил, трифлуорметилокси, циклопентил, CN , COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 или тетразолил.

Хетероарилни групи са 5- до 10-членни ароматни групи, които се състоят от един или два пръстена и съдържат един или няколко азотни и/или кислородни атоми. Примери за такива са 2-, 3- или 4-пиридил, със и като N-оксиди, тетразолил, оксадиазолил, пиразинил и хинолил. Те могат да бъдат заместени, например чрез нисш алкил, като C_2H_5 или халоген, като хлор.

циклоалкилните групи съдържат 3 до 8 въглеродни атома. Пример за такива са циклопропил, циклопентил или циклохексил.

хетероциклил означава 5- до 10-членни неароматни, частично или изцяло наситени групи, като тетраhydroхинолил, които съдържат един

или два пръстена и най-малко един хетероатом, например един азотен атом, и в даден случай са заместени с един или няколко заместителя, като нисш алкил, например метил.

Примери за прекъснати в даден случай чрез кислород тетрадо-нонаметилениминогрупи $N/CH_2/_{4-9}$ са хексахидроазепин и морфолино.

Примери за съединения с общата формула I са онези, в които X означава групата X^1 , в която гуанидиновата група не е защитена,

Y означава водород,

A означава арил, хенероарил или хетероциклил,

Q притежава посочените по-горе значения и

M трябва да бъде или група M^1 , в която R^3 и R^4 притежават посоченото по-горе значение, при което когато Q, R^3 и R^5 означават едновременно водород, и R^4 не означава водород, или фенил, и

R^5 означава нисш алкил или в даден случай свързан през нисш алкилен COOH, COO-нисш алкил, нисш алконоил, OH, нисш алканоилокси, NH_2 , $NHCOO$ -нисш алкил, $NHSO_3H$, $/NHSO_2$ или $NHSO_2/$ -нисш алкил, NH -нисш алканоил, $NHCOCOOH$, $NHCOCOO$ -нисш алкил или $NHPO_3 /R^9, R^{10}/$, или когато Q не означава водород, тогава

M може да бъде групата M^2 , в която $N/R^6/$ означава в даден случай чрез COOH или COO-нисш алкил заместен $N/CH_2/_{4-9}$.

Други примери за съединенията с обща формула I са онези, при които Y означава водород, X означава група X^1 и M означава групата M^1 , и когато поне един от отсатъците R^1 и R^2 /в $X^1/$ не е водород и/или когато Q не означава водород и/или когато A означава алкил или циклоалкил, тогава M може да означава също групата M^2 .

Други примери за съединения с общата формула I са такива, при които Y означава водород, A представлява групата X^2 и M означава група M^1 или M^2 ,

освен тях такива, при които Y означава водород, X представлява

група X^1 и M означава група m^5 или m^6 , при условие, че най-малко един от остатъците R^1 и R^2 /в X^1 / не е водород и/или, че Q не означава водород и/или, че A представлява алкил или циклоалкил;

освен това такива, при които Y означава водород, X означава група X^1 и m означава група m^3 или m^7 , при условие, че най-малко един от остатъците R^1 и R^2 /в X^1 / не е водород и/или, че Q не представлява водород и/или, че A означава алкил или циклоалкил;

освен това такива, при които Y и Q са водород, X представлява група X^1 и m представлява група m^1 , и когато най-малко един от остатъците R^1 и R^2 /в X^1 / не е водород и/или когато A представлява алкил или циклоалкил, тогава m може да бъде също група m^2 .

предпочитани съединения с обща формула I са такива, при които Y означава водород, Q означава нисш алкил/ OH , $COOH$ или COO -нисш алкил/, X представлява група X^1 и m представлява група m^1 или m^2 ;

освен тях тези, при които X представлява група X^1 , T означава OH_2 , един от заместителите R^1 и R^2 означава водород, а другият водород или COO -метил, етил, изобутил или терц.-бутил/;

освен тях тези, при които X представлява група X^1 , T означава кислород, един от остатъците R^1 и R^2 представлява водород, а другият водород или $COOC_2H_5$;

освен това, тези при които X представлява група X^2 и R^{11} и R^2 представляват водород.

Освен това предпочитани значения са нафтил, метилхинолил, метилтетрахидрохинолил, метил, пиридил или чрез т-бутил, трифлуорметил, фенил, циклопентил, карбокси, метоксикарбонил, етоксикарбонил, трифлуорметокси, циано, $CONH_2$ или тетразолил заместен фенил,

и Q е за предпочитане водород, метил, CH_2COOH , CH_2CH_2OH или $CH_2COOC_2H_5$.

Когато m представлява група m^1 , R^3 е за предпочитане водород, CH_3 , пропил, изопропил, бутил, пентил, алил, циклопропил, циклопентил, цикло-

хексил, циклопропилметил, циклохексилметил, пиридилметил или в даден случай чрез хлор или метокси заместен бензилоз радикал и R^4 означава водород, изопропил, 2-бутил, изобутил, фенил, бензил или циклохексил.

в групата m^1, R^5 освен това е за предпочитане група $/CH_2/O-2-$ R^{50} и R^{50} означава H, OH, $C/CH_2/2OH, COCH_3, OCOCH_3, COO/H, Cn_3$ или $C_2H_5/$, $NHCOOCH_3, NHCOCH_3$, тетразолил, $CONH_2$, метилоксадиазолил, OCH_3 , бензил-окси, морфолинокарбонил, $CONHCOCH_3$, $CONHO-бензил, CONH_2SO_2Cn_3$, $CONHCH_2$ -пиридил, $CONH$ -циклопропил, $CONHCH_2CH_2C_6H_5/OH/2$, $CONHCH_2CH_2OH$, $NHCOOCH_3$, $NHCOOCH_2C_2H_5$, $NH_2SO_2H, NH_2SO_2CH_2$, $NHCOO-бензил, NHCOCH_2Cl$, $NHCOCH_2OC_6H_5, NHCOOC_6H_5, NHCOOCH_3$, $NHCO$ -пиридил, $NHCO$ -пиридил-N-оксид, $NHCO$ -пиразинил, $NHCOCH_2C_6H_5/OH/2$, $NHPO/OC_6H_5/2, NHPO/OC_2H_5/2, NH-$ / 3,4-диоксо-2-хидроксициклобут-1-енил / или $NH-$ / 2-алилокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил / .

Когато m представлява група m^2 , тогава $N/R^6/$ означава за предпочитане хексаметиленимино.

Примери за предпочитани съединения с обща формула I са следните:

$/5/-N4-//5/-1-/$ аминоксимино-метил/ пиперидин-3-илметил/ -N1-карбоксиметил-N1-циклопентил-2-/ нафталин-2-сулфониламино/ сукцинамид.

$//5/-3-//5/-2-/$ аминоксимино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафтален-2-сулфониламино/ пропионил/ -пропил-аминооцетна к-на

$N- / N4-///5/-1-$ амидино-3-пиперидинил/ метил/ -N2-/ 2-нафтил-сулфонил/ -L-аспарагинил/ -N-/ о-хлорбензил/ глицин,

$/2-///5/-3-//5/-1-/$ аминоксимино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафтален-2-сулфониламино/ -пропионил/ -бутил-амино/ -етил/ оксамова киселина,

$/5/-N4-//5/-1-/$ аминоксимино-метил/ пиперидин-3-илметил/ -N1-бутил-2-/ нафтален-2-сулфониламино/ -N1-/ 2-сульфоамино-етил/ -сукцинами

$//5/-3-//5/-1-/$ аминоксимино-метил/ пиперидин-3-илметилкарба-

моил/ -2-/ 4-терц.-бутилфенилсулфониламино/ -пропионил-циклопропил-амино/ -оцетна киселина,

2-//5/-2-//5/-1-амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил-карбамоил/ -1-/ циклопропил-/ 2-етоксикарбонил-етил/ -карбамоил/ -етилсулфамил/ -бензоена киселина,

3-///5/-3-///5/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илкарбамоил 2-/ 4-циано-фенилсулфониламино/ -пропионил/ -циклопропил-амино/ -пропионова киселина,

/5/-N/4/-/4-/ амино-имино-метил/ -морфолин-2-илметил/ -N/1/-циклопропил-N/1/-/ 2-/ тетразол-5-ил/ -етил/ -2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -сукцинамид,

етил естер на ///5/-3-/4-/ амино-имино-метил/ -морфолин-2-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-ил-сулфониламино/ -пропионил/ -циклопропил-амино/ -оцетна киселина,

///5/-3-/4-/ амино-имино-метил/ -морфолин-2-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-ил-сулфониламино/ -пропионил/ -циклопропил-амино/ -оцетна к-на.

2-///5/-3-///5/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил-карбамоил/ -2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -пропионил/ -циклопропил-амино/ -етилсулфаминова киселина,

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил/ -N1-/ 2-хлороацетиламино-етил/ -N1-циклопропил-2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -сукцинамид,

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил/ -N1-циклопропил-2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -N1-/ 2-феноксиацетиламино-етил/ -сукцинамид,

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил/ -N1-циклопропил-2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -N1-/ 2-/ 2-оксо-2-фенилацетиламино/ -етил/ -сукцинамид,

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил/ -N1-циклопропил-2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -N1-/ 2-/ 2-оксо-пропиониламино/ -етил/ -сукцинамид,

- 9 -

/S/-N4-//S/-1-/ amino-imino-methyl /-piperidin-3-ilmethyl /-

N1-циклопропил-2-/ нафтален-2-илсулфониламино/ -N1-/ 2-/ пиридин-3-ил-карбониламино/ -етил/ -сукцинамид,

/S/-N4-//S/-1-/ amino-imino-methyl /-piperidin-3-ilmethyl /- N1-циклопропил-2-нафтален-2-илсулфониламино-II1-/ 2-/ 1-оксо-никотиноиламино/ -етил/ -сукцинамид.

Уособено предпочитани съединения са:

N-/N4-//S/-1-амидино-3-пиперидинил/ метил/ -N2-/ 2-нафтилсулфонил/ -L-аспарагинил/ -N-циклопропилглицин,

/S-//3-//S/-1-/ amino-imino-methyl /piperidin-3-ilmethylкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфониламино/ пропионил/ циклопропиламино/ пропионова киселина,

//S/-3-//S/-1-/ amino-imino-methyl /piperidin-3-ilmethylкарбамоил/ -2-/ 4-трифлуорметил-фенилсулфониламино/ -пропионил-циклопропиламино/ оцетна киселина,

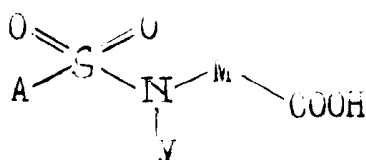
3-//S/-3-//S/-1-/ amino-imino-methyl /-piperidin-3-илкарбамоил/ -2-/ 4-карбамоил-фенилсулфониламино/ -пропионил/ -циклопропил-аминопропионова киселина,

/S/-N4-//S/-1-/ amino-imino-methyl /-piperidin-3-ilmethyl /- II1-циклопропил-2-/ нафтален-2-илсулфониламино/ -N1-/ 2-/ пиразин-2-илкарбониламино/ -етил/ -сукцинамид,

/S/-N4-//S/-1-/ amino-imino-methyl /-piperidin-3-ilmethyl /- N1-циклопропил-N1-/ 2-/ 3,4-дихидрокси-фенил/ -етилкарбамоилметил/ -2-/ нафтален-2-илсулфониламино/ -сукцинамид.

съединенията с обща формула I се получават по познат начин, като

a/киселина с общата формула II



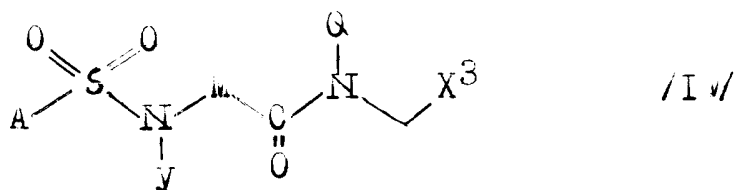
/ II /

взаимодейства с амин с общата формула III

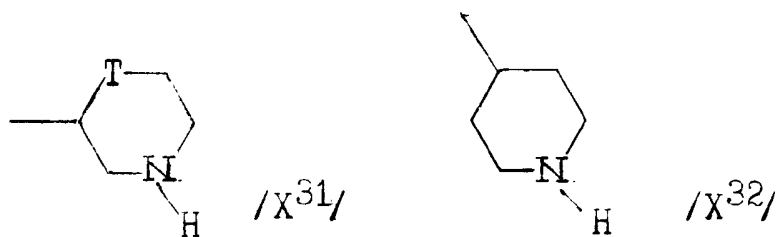


или с негова сол при межлинна защита на съдържащите се в групите A, U и M /във II/ и Q /в III/ функционални групи, или

б/ амин с общата формула I



в която X³ представлява една от групите X³¹ или X³²



взаимодейства със средство за амидиниране и

в/ при желание съдържаща се в групите M или Q на съединение с общата формула I реакционна група се преобразува функционално, и

г/ при желание съединение с общата формула I се превръща в физиологично поносима сол или сол на съединение с общата формула I се превръща в свободната киселина или база.

целесъобразно е киселината II да взаимодействува при стайна температура в разтворител, като диметилформаид /ДмФ/ или метиленхлорид в присъствие на база, като 4-етилморфолин, триетиламин, етилдиизопропил-амин или 1,3-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ен /ДБУ/ със сол на съединение с общата формула III, например с трифлуорацетат, бисулрит, нитрат, хидрохлорид или хидроидид, и с бензотриазол-1-илокси-трис/диметил-амино/ фосфониев хексафлуорофосфат /БФФ/. Съдържащите се в съединенията II и III межлинно защитими функционални групи, като COOH, H₂N и OH могат да бъдат защитени под формата на нисш алкил-OCO-групи, като бензил-OCO- или азидни групи, респективно като бензилокси групи.

Разлагането на защитена карбоксигрупа, като например COOCH_3 или COOC_2H_5 до COOH може да се осъществи с натриева основа в етанол. Премаването на бензил- OCONH - или N_3 -групи в свободната аминогрупа може да се осъществи чрез каталитично хидриране с Pd/C в етанол.

Във вариант "б" на метода е целесъобразно съединението I V да взаимодействува при температура до 50°C в разтворител, като диметилформамид или метанол, в присъствие на база, като триетиламин, със формамидинсулфонова киселина или 3,5-диметил-1-пиразолил-формамидинов нитрат.

Като функционални преобразувания във вариант "в" на метода могат да се посочат:

1. осапунването на естерна група, като етоксикарбонил, например в етанол или метанол, посредством база, като водна натриева основа, или осапунването на естерна група, като ацетокси, например в тетрахидрофуран, посредством база, като водна литиева основа;

2. хидрирането на двойната връзка в алкиленовата група, например в етанол и вода в присъствие на катализатор Pd/C ;

3. хидрирането на арилна група до съответни циклоалкилни групи, например в етанол в присъствие на оцетна киселина и Pd/C ;

4. разлагане на етер, като бензилетер, до съответен алкохол, например посредством разтвор на бортрибромид в метиленхлорид;

5. етерифицирането на алкохол, например с нисш алкилхалогенид като метилйодид, в присъствие на разтвор от ДБУ в ТХФ;

6. превръщането на карбонова киселина в амид на карбоновата киселина чрез реакция с амин, като морфолин, например в дмФ в присъствие на Et_3N и 4-етилморфолин;

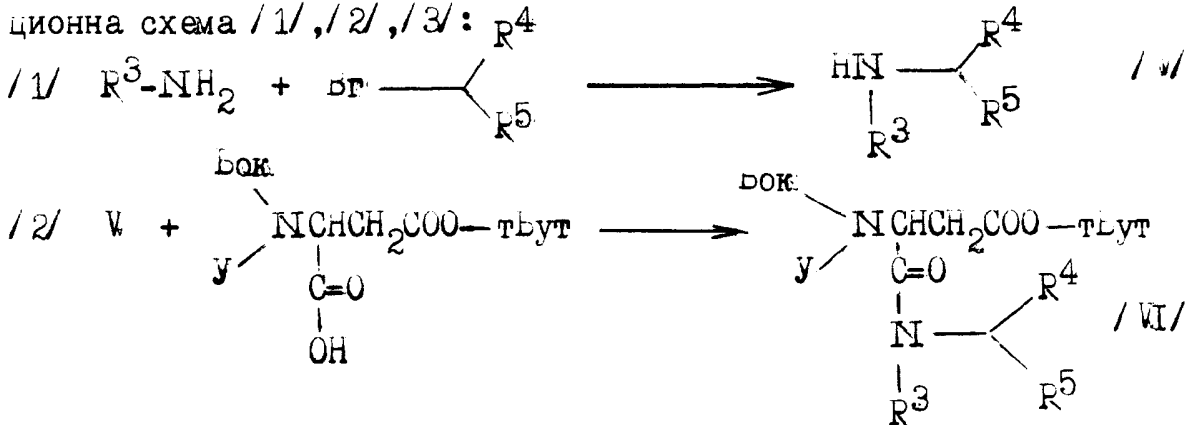
7. ^{a/} преобразуването на амин в четиривалентно киселинно производно на същия, например чрез реакция с 3,4-бис(2-пропенилокси)-3-циклобутен-1,2-дион в ТХФ при 0° и при желание

б/ каталитичното разлагане на 2-пропениловата група от

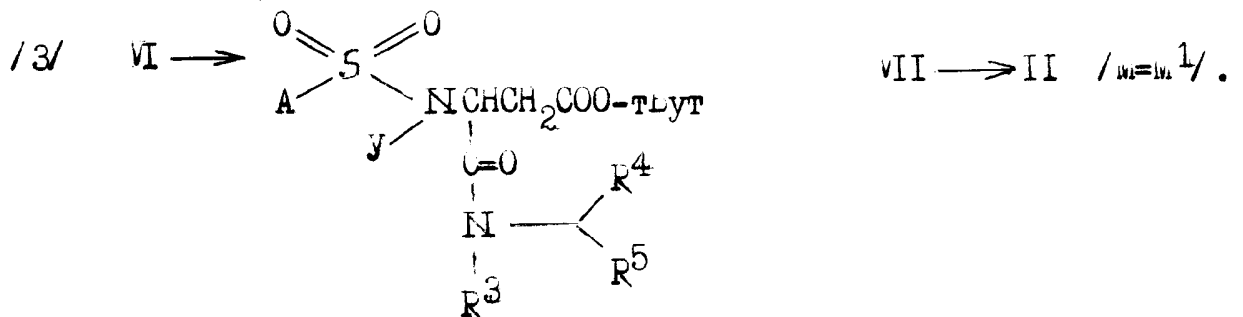
полученото в етап "а" четиривалентно киселинно производно, например посредством паладий/II/-ацетат в ацетонитрил и вода в присъствие на триетилфосфит и след това натриев 2-етилкапронат.

II-сулфонираните аминокиселини с общата формула II могат да се получат чрез взаимодействие на съответно реакционноспособно производно на сулфенова киселина, като сулфохлорида $A-SO_2Cl$, със съответно междинно защитено производно на аминокиселина $HN(Y)-m-COO$ -терцбутил, например, както това е описано в EP-A-468 231. Разлагането на терц. бутилестер до желаната киселина с обща формула II може да се проведе с трифлуороцетна киселина в CH_2Cl_2 или със солна киселина в етилацетат.

Освен това аминокиселините с обща формула II, в които m представлява групата m^1 , могат да се получават съгласно следната реакционна схема /1/, /2/, /3/:



/tбут=t-бутокси; бок=tбут-OCO/



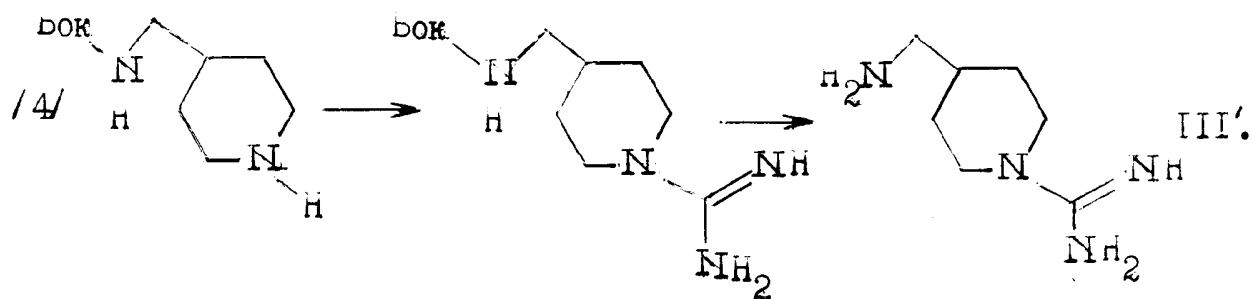
Реакцията /1/ може да се проведе в разтворител, като толуол, при повишена температура. Реакцията /2/ се провежда целесъобразно, както описаната по-горе реакция на II с III. Реакцията VI \rightarrow VII се осъществява по такъв начин, че най-напред съдържащата се в VI бок-група

се отделя от N-атом, например в ацетонитрил или диоксан с паратолуол-сулфонова киселина, и полученото съединение взаимодействува със сулфо-хлорида $A-SO_2Cl$ в диоксан. Хидролизата на естера VII до киселината II може да стане посредством трифлуороцетна киселина в метиленхлорид.

Получаването на естера VII, в който R^5 представлява тетразолил, протича през съответен естер, в който R^5 представлява цианогрупа. Превръщането на цианогрупата в тетразолилова група може да се осъществи в дmf чрез амониев хлорид и натриев азид.

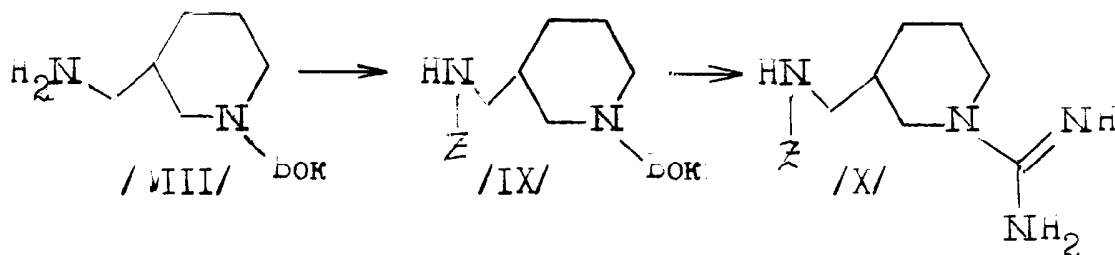
Изходните гуанидини с формула III, в която X представлява групата X^1 и R^1, R^2 и Q представляват водород, могат да се получат по описания в EP-A-468 231 начин, като се изхожда например от 3-пиколил-амин респективно от 2-аминометил-4-бензилморфолин, доколкото в гуанидина III е желателно $T=CH_2$ респективно $T=O$. За получаването на оптично активен гуанидин с формула III може да се процедира, както е описано в пример 36B.N-/3-пиридилметил/бензамид се хидрира каталитично с Pd/C в етанол и солна киселина до /RS/-N-пиперидин-3-илметил-бензамид. Чрез солеобразуване с D-бадемова киселина в метиленхлорид, след добавяне на диетиленетер може да кристализира /R/-N-пиперидин-3-илметил-бензамид-бадематаът. Последният може след това да се амидинира в тетраhydroфуран с триетиламин и формаидинсулфонова киселина. Чрез загряване на разтвор от получения бадемаат в концентрирана солна киселина може да се получи /S/-гуанидина с общата формула III, в която X представлява групата X^1 и $Q = R^1 = R^2 = H$.

Гуанидинът III с $X=X^2$ и Q, R^{11} и $R^{21} = H$ може да се получи аналогично на този с $X=X^1, T=CH_2$ и Q, R^1 и $R^2 = H$, например по следната реакционна схема /4/ и както е описано в пример 67a/6/ по-нататък:



Гуанидини с формула III, при който един от заместителите R¹ и R², респективно R¹¹ и R²¹ не означават водород, могат да се получат например през съединенията от вида VIII, IX, X по следната реакционна схема /5/ и както е описано в пример 48а/б/в/:

/5/

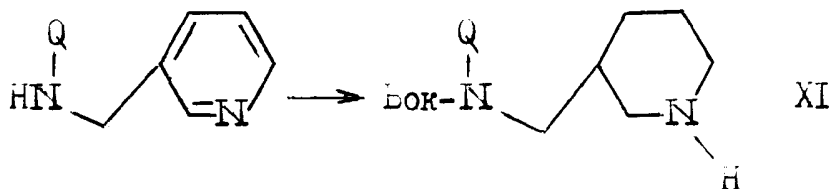


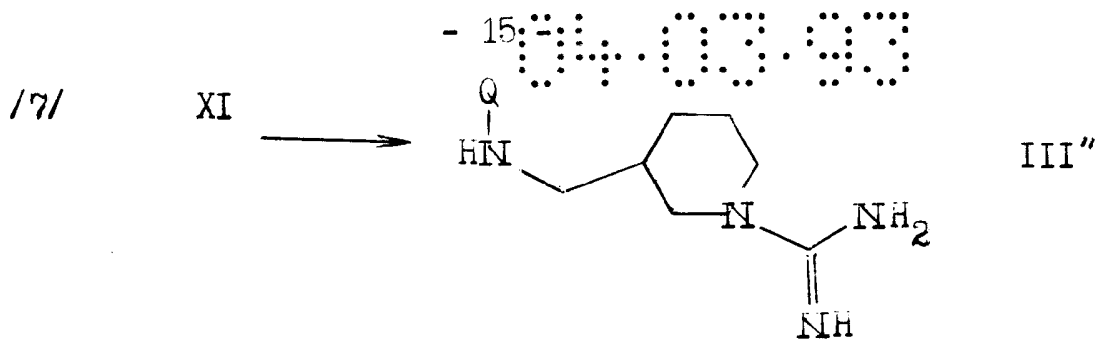
Така аминът с формула VIII в хексан и вода взаимодейства с тетрабутиламониев бисулфат и 1 нормална натриева основа, а след това с бензилхлороформиат. От полученото съединение с формула IX се отделя бок-групата с разтвор на солна киселина в етилацетат. Продуктът преминава в ДмФ с триетиламин и формаидинсулфонова киселина в съединението с формула X. За защита на амидиновата група в съединението X, последната например в метиленхлорид взаимодейства с етилов естер на хлормравчена киселина. Чрез хидрокаталитично разлагане на Z-групата се получава пиперидиново производно с формула III, в която X представлява групата X¹, и един от заместителите R¹ и R² означава етоксикарбонил. По аналогичен начин може да се получи съответното морфолиново производно III /T=O/.

За защита на съдържащата се в гуанидина III амидинова група с бок-група, гуанидин с формула X взаимодейства с ди-т-бутилдикарбонат /вместо етилов естер на хлормравчена киселина/ в диоксан.

Гуанидини с формула III, в която Q не означава водород, могат да се получат по следните реакционни схеми /6/ и /7/, както е описано по-нататък в примери 9а/ до г/:

/6/





Гуанидини с обща формула III, в която Q не е водород и T=O се получават чрез

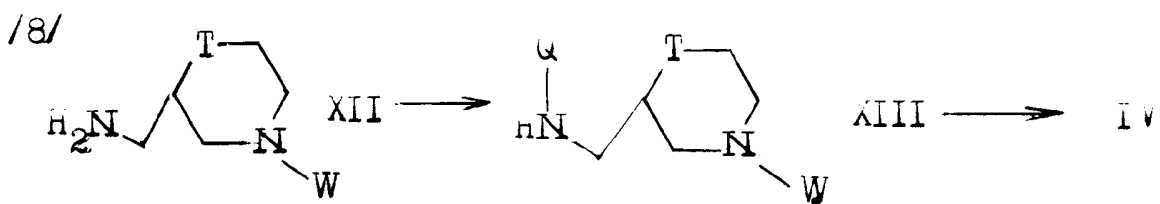
а/ взаимодействие на 2-аминометил-4-бензилморфолин / виж *J. Med. Chem.*, 33, 1990, 1406-1413/ с ди-т-бутилдикарбонат в диоксан,

б/ взаимодействие на получения защитен с бок-група амин и натриев хидрид и бромид Q-Br в ДМФ,

в/ разлагане на бензилната група от получения продукт чрез хидриране в етанол в присъствие на Pd/C и

г/ амидиниране на полученото морфолиново производно, както бе описано подробно по-горе във връзка със съединението IV и отцепване на бок-групата.

Изходните амини с обща формула IV се получават например по следната реакционна схема /8/, в която W представлява защитна група подобно на бок-групата или Z.



За получаването на съединение IV, в което Q не представлява водород, първичен амин XII /получаван от 3-хидроксиетилпиперидин, както е описано в EP-A-468231 и в пример 12a/ до ж/ по нататък/ взаимодейства в разтворител, като метиленхлорид, с база, например база на Hunig и бромид Q-Br до секундерен амин XIII. Киселината II взаимодейства след това с този амин XIII /както при горното свързване II + III/. Защитната бок-група след това се отцепва посредством трифлуороцетна киселина в метиленхлорид, p-толуолсулфонова киселина в

ацетонитрил или разтвор на хлороводород в етилацетат. Отцепването на защитната група Z се осъществява чрез хидриране в етанол в присъствие на Pd/C. За получаването на съединение IV, при което Q = H, киселината II взаимодействува с амина XII / вместо XIII /.

Получаването на изходния амин IV, при който m представлява групата m¹ и R⁵ означава NHCOCOO-нисш алкил, протича през съединение с общата формула IV, в която R⁵ представлява азидогрупа. Превръщането на азидогрупата в NHCOCOO-нисш алкил може да стане чрез каталитично хидриране с Pd/C, последвано от преобразуване на получената аминогрупа в NHCOCOO-нисш алкил чрез взаимодействие с моно-нисш алкилестерхлорид на оксалова киселина в присъствие на пиридин в метиленхлорид. Ако на мястото на моно-нисш алкилестерхлорид на оксалова киселина се употреби пиразинкарбонова киселина в присъствие на база на Hunig в метиленхлорид, то се получава съединение с формула IV, в която m = m¹ и R⁵ представлява NHCO-пиразинил.

Някои от следващите примери съдържат подробни данни, отнасящи се до получаването на определени съединения с формулите II, III и IV. Съединенията с формула III, в която X представлява групата X¹ и най-малко един от заместителите R¹, R² и Q не представлява водород или в която X представлява групата X², както и съединенията с формула IV, в която m представлява групата m¹ или, когато X³ представлява групата X³², или когато X означава групата X³¹ и едновременно с това Q не означава водород и/или когато A означава алкил или циклоалкил, тогава m може да означава също една от групите m² до m⁸, са нови и като такива представляват също така предмет на настоящето изобретение.

Съединенията с формула I, техните солвати и техните соли подтискат както предизвиканата от тромбин агрегация на ламелите, така също и предизвиканото от тромбин съсирване на фибриногена в кръвната плазма. Споменатите съединения оказват влияние върху съсирването на кръвта, причинено както от ламелите, така също и от плазмата. Те подтис-

кат по-специално възникването на тромби от съсирване, а също така и на тромби с повишено съдържание на ламели и могат да се прилагат за лечение, респективно за профилактика на заболявания, като тромбоза, апоплексия, сърдечен инфаркт, възпаление и артериосклероза. Освен това тези съединения имат ефект върху туморни клетки и подтискат образуването на метастази. Следователно те биха могли да се използват също така и като антитуморни средства.

Следва да се отбележи различно подтискане на тромбин и на други серинови протеази чрез горните съединения, с оглед да се получат съединения с възможно висока специфичност и с това да се предотвратят възможни странични действия. Заедно с другите изпитвани серинови протеази, като мярка за специфичността на едно съединение се приема съотношението на подтискане на трипсина към подтискането на тромбина / обозначена с "q" в таблицата по-нататък /, тъй като трипсина като най-неспецифична серинова протеаза може лесно да се подтиска от най-различни блокатори. За да може директно да се сравнява подтискането на тромбин и трипсин, въпреки използването на различни субстрати, като мярка за подтискането се намира независимата от концентрацията на субстрата и ензима константа на подтискане K_i .

За доказване на блокирането на каталитичната активност на горните протеази могат да се използват специфични хромогенни пептидни субстрати. Блокирането на амидолитичната активност на тромбин и трипсин чрез горните съединения се доказва с описаната по-нататък методика.

Измерванията се провеждат върху микротитърни плочи при стайна температура. За проникване в дълбочина на плочите се смесват 150 μl буфер / 50 mM Tris, 100 mM натриев хлорид, 0,1% полиетиленгликол, рН 7,8 / със 50 μl разтворено в DM50 и разредено с буфер блокиращо вещество и се добавят 25 μl човешки тромбин / 0,5 mM крайна концентрация / . След инкубиране в продължение на 10 минути, реакцията започва с прибавянето на хромогенен субстрат S-2238 / H-D-Phe-Pip-Arg-Paranitroanilin - Kabivitrum

10 или 50 μM крайна концентрация и хидролизата на субстрата се проследява спектрофотометрично в продължение на 5 минути с помощта на притежаващо микротитърни плочи четящо устройство. След графичното представяне на кривите на подтискане се определят K_i -стойностите съгласно описаната в Biochem J. 55, 1955, 170-171 методика. Подтискането с трипсин се провежда аналогично, но като се използва субстрата S-2251 /H-D-Val-Leu-Lys- Paranitroanilin / в 200 и 750 μM крайна концентрация

Резултатите се виждат от следната таблица:

Продукт от пример	$K_i/\mu\text{M}/$ тромбин	$K_i/\mu\text{M}/$ трипсин	q
2к	0,40	7700	19250
4а	0,27	1900	7143
4и	0,82	5000	6098
4к	0,30	8100	27000
4л	0,56	5000	8929
5	0,22	4300	19545
15а	0,85	6100	7176
15б	0,99	2100	2121
16	0,81	2100	2593
26б	0,25	130	524
29	0,44	1800	4091
30	0,75	2400	3200
31в	2,20	7700	3500

Съединенията с формула I притежават незначителна токсичност. Така например продуктите от посочените в таблицата примери при интравенозно прилагане мърху мишки притежават LD_{50} от порядъка на 125 до 500 мг/кг.

Както бе посочено по-горе, лекарствени средства, които съдържат съединение с формула I, негов солват или сол, се отнасят също така до предмета на настоящето изобретение, освен това също и методът за полу-

чаване на лекарствени средства от този вид, който се характеризира с това, че едно или няколко други терапевтично ценни вещества се въвеждат в галенова форма за приемане. Дражетата, твърди и меки желатинови капсули, разтвори, емулсии или суспензии, или ректално, например във вид на супозитории или като спрей осигуряват активното вещество. Даването на лекарствените средства може да се осъществи също и парентерално, например във вид на инжекционни разтвори.

За получаването на таблетки, покрити с лаков слой таблетки, дражета и твърди желатинови капсули, активното вещество може да се смесва с фармацевтично инертни, неорганични или органични пълнители. Като такива инертни пълнители за производството на таблетки, покрити с лаково покритие таблетки, дражета и твърди желатинови капсули се използват например лактоза, царевично нишесте или техни производни, талк, стеаринова киселина или нейни соли. За производството на меки желатинови капсули, като инертни пълнители са подходящи например растителни масла, восъци, мазнини, полутвърди и течни полиоли; в зависимост от качествата на активното вещество за меките желатинови капсули не са необходими никакви инертни пълнители. За получаването на разтвори и сиропи, като инертни пълнители са подходящи например вода, полиоли, захароза, инвертна захар и гликоза, за инжекционните разтвори са подходящи например вода, алкохоли, полиоли, глицерин и растителни масла, а за супозитории са подходящи природни или втвърдени масла, восъци, мазнини, полутечни или течни полиоли. Наред с това фармацевтичните препарати могат да съдържат още средство за консервиране, посредници за разтваряне, стабилизатори, умокрители, емулгатори, подслаждащи средства, оцветители, ароматизатори, соли за промяна на осмотичното налягане, буфери, средства за получаване на покрития или антиоксиданти.

За лечението, респективно за предотвратяването на описаните подробно по-горе заболявания, дозировката на активното вещество може

да варира в широки граници и трябва да се нагажда във всеки отделен случай към индивидуалните дадености. Най-общо при орално или парентерално, например интравенозно или субкутантно приемане дневната доза за възрастни възлиза на около 0,1 до 20 мг/кг, за предпочитане от около 0,5 до 4 мг/кг, при което така посочените горна и долна граници могат да бъдат надвишавани в по-вече или по-малко, ако това се окаже препоръчително.

Пример 1:

Разтвор от 0,85 г т-бутил-/5/-N-циклохексил-N-//етокси-карбонил/-метил/-3-/2-нафтилсулфонамидо/сукцинамат в 21 мл метиленхлорид се смесват при 0°C с 2,4 мл трифлуороцетна киселина и се разбъркват при стайна температура. След концентриране на разтвора чрез изпаряване се получава пена, която се разтваря в 13 мл диметилформамид, след което се смесва с 0,98 мл етилморфолин, 0,68 г бензотриазол-1-илокси-трис/диметиламино/фосфониев хексафлуорофосфат и 0,43 г /5/-1-амидино-3-/аминометил/пиперилин-дихлорохлорид и се разбъркват при стайна температура. Реакционната смес след това се концентрира чрез изпарение и остатъкът с етилацетат се хроматографира след това на силикагел с етилацетат-ацетон-оцетна киселина-вода в съотношение 16:2:1:1. Изолират се 0,85 г N-/N4-//5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-циклохексилглицин-етилестер-диацетат,

Fab-MS:629,3 /M + H⁺.

Получаване на изходния материал:

а/към разтвор на 2,89 г N-бок-L-аспарагинова киселина-β-т-бутилестер в 50 мл ДМФ се прибавят 3,78 мл 4-етилморфолин, 4,42 г бензотриазол-1-илокси-трис/диметиламино/фосфониев хексафлуорофосфат /BOF/ и разтвор на 2,25 г N-циклохексилглицин-етилестер / J. Heterocycl. Chem. 23,1986,929-933/ в 8 мл ДМФ. Реакционната смес се разбърква при стайна температура, след това се концентрира чрез изпаряване и

04.03.03

остатъкът се разпределя между етилацетат и вода. Органичната фаза се суши, концентрира чрез изпарение и остатъкът се хроматографира с етилацетат-хексан в съотношение 1:1 на силикагел. Изолират се 4,5 г т-бутил-/5/-3-/1-т-бутоксиформамидо/-N-циклохексил-N-//етоксикарбонил/метил/сукцинамат,

Fab-MS :457/M + H⁺.

б/Разтвор от 2,1 г на продукта, получен в а/, в 22 мл ацетонитрил се смесва при разбъркване с 2,2 г р-толуолсулфонова киселина-монохидрат. След това разтворът се концентрира чрез изпаряване и се суши. 2,4 г от остатъка се разтварят в 45 мл диоксан и се смесват с разтвор от 1,50 г β-нафтилсулфохлорид в 15 мл диоксан. Към тях се добавят 1,9 г натриев бикарбонат в 19 мл вода. След разбъркване, реакционната смес се излива върху лед и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, след това се суши и се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се хроматографира с хексан-етилацетат в съотношение 4:1 на силикагел. Получават се 0,85 г т-бутил-/5/-N-циклохексил-N-//етоксикарбонил/метил/-3-/2-нафтилсулфонамидо/сукцинамат.

Fab-MS: 574 /M + H⁺.

пример 2:

2.А Аналогично на пример 1 се получават следните съединения:

а/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-циклопропилглицин-етилестер-ацетат, мас-спектрометричен анализ /ионен поток/: 587,3 /m + H⁺,

б/ ///5/-3-///5/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбоамил/-2-/нафталин-2-сулфониламино/пропионил/бензиламино/оцетна киселина-етилестер-ацетат, мас-спектрометричен анализ /ионен поток/: 637,3 /m + H⁺

в/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-циклохексилглицин-метилестер-ацетат, мас-спектрометричен анализ /ионен поток/: 629,4 /m + H⁺,

г/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфо-

нил/ -L -аспарагинил/ -N-метилглицин-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрален анализ /ионен поток/: 561,5 /m + H⁺,

д/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/ метил/ -N2-/ 2-нафтилсулфонил/ -L -аспарагинил/ -N-изопропилглицин-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрален анализ/ионен поток/: 598,0 /m + H⁺,

е/ /5/-/N-алил-/3-//5/-1-амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфониламино/ пропионил/ аминокиселина-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрален анализ/ионен поток/: 587,0/m+H⁺.

ж/ N-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ 2-/ нафталин-2-сулфониламино/ пропионил/ бутиламино/ оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрометричен анализ/ионен поток/: 603,2 /m + H⁺,

з/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/ метил/ -N2-/ 2-нафтилсулфонил/ -L -аспарагинил/ -N-/ циклопропилметил/ глицин-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрален анализ/ионен поток/: 601,2 /m + H⁺,

и/ /5/-N4-//5/-1-/амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметил/ -N1-етоксикарбонилметил-N1-циклопентил-2-/ нафталин-2-сулфониламино/ сукцинамид-хидрохлорид, мас-спектрометричен анализ/ионен поток/: 615,2 /m + H⁺,

й/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/ метил/ -N2-/ 2-нафтилсулфонил/ -L -аспарагинил/ -L -левцин-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрален анализ /ионен поток/: 603,0 /m + H⁺,

к/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/ метил/ -N2-/ 2-нафтилсулфонил/ -L -аспарагинил/ -N-циклопропил-β-аланин-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрален анализ/ионен поток/: 601,3/m + H⁺,

л/ /5/-3-/ алил-/3-//5/-1-/амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфониламино/ пропионил/ аминокиселина-етилестер-хидрохлорид, мас-спектрален анализ/ионен поток/: 601,2 /m + H⁺,

м/ /5/-N4-//5/-1-/амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметил/ -N1-бутил-N1-/ 2-етоксикарбонилетил/ -2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -сукцин-

амид-хидрохлорид, мас-спектрален анализ /ионен поток/ :617,5 /m + n⁺,
n / 5 / -3 / / 5 / -1 / аминок-имино-метил / пиперидин-3-илметилкарбамоил / -2-
/ нафтаген-2-илсулфониламино / -N-пентил-пропиониламинооцетна киселина
етилестер-хидрохлорид / 1:1 /, мас-спектрален анализ /ионен поток/ :617,
/m + n⁺,

2.Б/ Получаване на изходните материали:

2.Б/а/ към разтвор на 15,4 мл циклопропиламин в 100 мл толуол се добавят 14,0 мл етилов естер на 3-бромпропионова киселина и реакционната смес се загрява в продължение на 3 часа при 90°C. След това отделената сол се филтрува и филтратът се дестилира. Получават се 9,5 г N-циклопропил-β-аланин-етилестер, Fab-MS:157 /M + n⁺.

2.Б/б/ Аналогично на метода от 2.Б/а/ при използване на алиламин респективно бутиламин на мястото на циклопропиламин, се получават следните съединения:

1. N-алил-β-аланин-етилестер, Fab-MS:157 /M⁺ /.
2. 3-бутиламинопропионова киселина-етилестер, Fab-MS:173 /M⁺ /.

2.Б/в/ Аналогично на пример 1а/ , но като се използва N-заместен глицинестер на мястото на N-циклохексилглицин-етилестер се получават следните триестери:

- 2.Б/в/ 1/ т-бутил- / 5 / -2 / 2-т-бутоксиформаидо / -N-циклопропил-N- / / етоксикарбонил / метил / сукцинамат,
- 2.Б/в/ 2/ / 5 / -N-бензил-3-т-бутоксикарбониламино-N-етоксикарбонил-метил-сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен анализ /ионен поток/ :465,2 /m + n⁺,
- 2.Б/в/ 3/ / 5 / -3-т-бутоксикарбониламино-N-циклохексилметил-N-метоксикарбонилметил-сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен анализ /ионен поток/ :457,3 /m + n⁺,

2.Б/г/ Аналогично на пример 1б/ се получават следните съединения:

- 2.Б/г/ 1/ / 5 / -N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3- / нафтаген-2- / сулфониламино / сукцинамова киселина-т-бутилестер, Fab-MS:505 /M+n⁺,

2.б/г/2/ /5/-N-бензил-N-етоксикарбонилметил-3-/нафта-лен-2-илсулфо-ниламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер,мас-спектрометричен анализ /ионен поток/:555,2 /м + Н/⁺,

2.б.г/3/ /5/-N-циклохексилметил-N-метоксикарбонилметил-3-нафта-лен-2-илсулфониламино-сукцинамова киселина-т-бутилестер,мас-спектро-метричен анализ /ионен поток/:547,2 /м + Н/⁺,

2.б.д/ към разтвор на 5,78 г N-бок-L-аспарагинова киселина-β-т-бутилестер в 100 мл метиленхлорид се добавят последователно 10,6 м 4-етилморфолин, 4,6 г N-/диметиламинопропил/-N'-етилкарбодимид-хидрохлорид, 244 мг 4-диметиламинопиридин и 3,1 г заркозинетилестеро-хидрохлорид.След разбъркване,реакционната смес се излива в ледено-студен 5%-ен калиев хидрогенсулфат-10%-ен калиев сулфат-разтвор и се екстрахира с етилацетат.Органичната фаза се промива с вода,след това се суши,концентрира се чрез изпаряване и остатъкът се хромато-графира с хексан-етилацетат в съотношение 3:1 на силикагел.Получа-ват се 6,8 г /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-етоксикарбонилметил-N-метилсукцинамова киселина-т-бутилестер,мас-спектрометричен анализ /ионен поток/:389,4 /м + Н/⁺,

2.б/е/ Аналогично на 2.д/п/ но при използването на N-заместени глицинестри на мястото на заркозинетилестер се получават следнит триестери:

2.б/е/1/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-етоксикарбонилметил-N-изопропил-сукцинамова киселина-т-бутилестер,мас-спектрометричен анализ /ионен поток/:417,1 /м + Н/⁺,

2.б/е/2/ т-бутил-/5/-N-алил-N-//етоксикарбонил/метил/-3-/1-т-бутоксиформамидо/сукцинамат,мас-спектрометричен анализ /ионен поток/ 415,2 /м + Н/⁺,

2.б/е/3/ N-/N,3-бис-т-бутоксикарбонил/-L-аланил/-11-бутилпи-дин-етилестер,мас-спектрометричен анализ /ионен поток/:431,2/м+Н/⁺.

2.б/е/4/ N-/N,3-бис/т-бутоксикарбонил/-L-аланил/-11-циклопро

- 00.00.00

пидметил/глицин-етилестер, мас-спектрометричен анализ/ионен поток/ :
428,2 m⁺,

2.Б/е/5/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-циклопентил-N-етокси-
карбонилметил-сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен
анализ/ионен поток/ : 443,3 /m + H⁺,

2.Б/е/6/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-4-циклобутил-N-4-етокси-
карбонилметил-сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен
анализ/ : 429,2 /m + H⁺,

2.Б/е/7/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-т-бутил-N-етоксикарбо-
нилметил-сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен ана-
лиз /ионен поток/ : 431,2 /m + H⁺,

2.Б/е/8/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-етоксикарбонилметил-N-
пентилсукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен анализ
/ионен поток/ : 445,3 /m + H⁺,

2.Б/ж/ Аналогично на 2.Б/е/, но при използването на -левцин-
етилестер на мястото на заркозинетилестер се получава N-/N,3-бис-
/т-бутоксикарбонил/ -L-аланил/ -L-левцин-етилестер, Fab-MS: 431,2 /m+H⁺,

2.Б/з/ аналогично на 2.Б/е/, но като се използва получения съг-
ласно пример 2.Б/а/ и б/ естер се получават следните триестери:

2.Б/з/1/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-циклопентил-N-/2-етокси-
карбонил-етил/ -сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен
анализ/ионен поток/ : 429 /m + H⁺,

2.Б/з/2/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-алил-N-/2-етоксикарбо-
нилетил/сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен анали:
429 /m + H⁺,

2.Б/з/3/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-бутил-N-/2-етоксикарбо-
нилетил/ -сукцинамова киселина-т-бутилестер, мас-спектрометричен ана-
лиз/ионен поток/ : 445,6 /m + H⁺,

2.Б/и/ газтвор на 6,7 г /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-етокси-
карбонилметил-N-метилсукцинамова киселина-т-бутилестер в 30 мл

диоксан се смесва с 8,2 г р-толуолсулфонова киселина-монохидрат.

След разбъркване се добавят 43,1 мл 1-нормална натриева основа, 4,34 г натриев бикарбонат и разтвор на 7,8 г 2-нафтилсулфохлорид в 37 мл диоксан. След разбъркване реакционната смес се излива в леденостуден 5% калиев хидрогенсулфат-10% калиев сулфат-разтвор и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с разреден разтвор от готварска сол, след това се суши и се концентрира чрез изпаряване. След

хроматография на силикагел с хексан-етилацетат в съотношение 3:1 се изолират 2,0 г т-бутил-/5/-N-//етоксикарбонил/-метил/-N-метил-3-/2-нафтилсулфонамидо/сукцинамат, M_s /ионен поток/: 479,9 / $M + H^+$.

2.Б/й/ Аналогично на 2.Б/и/, но като се използва триестерът от пример 2.Б/е/, г/ и з/ на мястото на триестер от пример 2.Б/д/ се получават следните диестери:

2.Б/й/1/ N-/3-/т-бутоксикарбонил/-N-/2-нафтилсулфонил/-L-аланил/-N-изопропилглицин-етилестер, Fab-MS : 433 / m -т-бутокс/,

2.Б/й/2/ N-алил-N-/3-/т-бутоксикарбонил/-N-2-/2-нафтилсулфонил/-L-аланил/глицин-етилестер, M_s /ионен поток/: 505,0 / $M + H^+$,

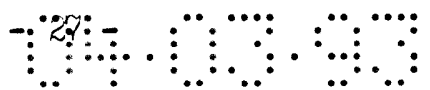
2.Б/й/3/ /5/-N-бутил-N-етоксикарбонилметил-3-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_s /ионен поток/: 54,3 / $M + H^+$,

2.Б/й/4/ N-/циклопропилметил/-N-/4-т-бутоксикарбонил/-N-/2-нафтилсулфонил/-L-аланил/глицин-етилестер, Fab-MS: 445 / m -т-бутокс/,

2.Б/й/5/ /5/-N-циклопентил-N-етоксикарбонилметил-3-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_s /ионен поток/: 533,0 / $M + H^+$,

2.Б/й/6/ /5/-N-циклобутил-N-етоксикарбонилметил-3-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_s /ионен поток/: 519,1 / $M + H^+$,

2.Б/й/7/ /5/-N-т-бутил-N-етоксикарбонилметил-3-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_s /ионен поток/ :



521,1 /м + Н⁺,

2.Б/й/8/ /S/-2-//S/-3-т-бутоксикарбонил-2-/нафтаден-2-сулфонил-амино/-пропиониламино/-4-метилпентанова киселина-етилестер, мS/йонен поток/:521,0 /м + Н⁺,

2.Б/й/9/ N-/3-/т-бутоксикарбонил/-N-/2-нафтилсулфонил/-L-аланил/-N-циклопропил-β-аланин-етилестер, мS/йонен поток/:517,1 /м - Н⁻,

2.Б/й/10/ N-алил-N-/0-т-бутил-N-/нафтаден-2-ил-сулфонил/-L-аспартил/-β-аланин-етилестер, мS/йонен поток/:519,4 /м + Н⁺,

2.Б/й/11/ /S/-N-бутил-N-/2-етоксикарбонилетил/-3-/нафтаден-2-илсулфонамино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, Fab-MS :479 /м-изобутилестер/ ,

2.Б/й/12/ /S/-N-етоксикарбонилметил-3-/нафтаден-2-илсулфонил-амино/-N-пентилсукцинамова киселина-т-бутилестер, Fab-MS :479/м-изобутилестер/ ,

Пример 3:

Разтвор на 0,85 г N-/N4-///S/-2-амидино-3-пиперидинил/-метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-циклохексилглицин-етилестер-диацетат /пример 1/ в 6 мл етанол се смесва с 6,0 мл 1-нормална натриева основа. След разбъркване се добавят 6,0 мл 1-нормална солна киселина, разтворът се концентрира чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира с ацетонитрил-вода в колона с RP-18. Получават се 0,25 г N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-циклохексилглицин, мS/йонен поток/:601,3 /м + Н⁺,

Пример 4:

Аналогично на пример 3, но като се изхожда от естерите съгласно пример 2.А/ се получават следните киселини:

а/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-циклопропилглицин, мS/йонен поток/ :

- 28 03 93

559,0 /M + H⁺,

б/ //S/-3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/ нафталин-2-сульфониламино/ -пропионил/ -бензиламино-оцетна киселина, MS /ионен поток/: 609,1 /M + H⁺,

в/ N-/N4-//S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сульфонил/-L-аспарагинил/-N-циклохексилглицин, MS /ионен поток/: 615,4 /M + H⁺,

г/ N-/N4-//S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сульфонил/-L-аспарагинил/-N-метилглицин, MS /ионен поток/: 523,9 /M + H⁺,

д/ N-/N4-//S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сульфонил/-L-аспарагинил/-N-изопропилглицин, MS /ионен поток/: 561,2 /M + H⁺,

е/ ///S/-3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/ нафталин-2-сульфониламино/ пропионил/ амиламино/ оцетна киселина, MS /ионен поток/: 557,2 /M - H⁻,

ж/ ///S/-3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/ нафталин-2-сульфониламино/ пропионил/ бутиламино/ оцетна киселина, MS /ионен поток/: 575,3 /M + H⁺,

з/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сульфонил/-L-аспарагинил/-N-/циклопропилметил/ глицин, MS /ионен поток/: 573,3 /M + H⁺,

и/ /S/-N4-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметил/-N1-карбоксиметил-N1-циклопентил-2-/ нафталин-2-сульфониламино/ сукцин-амид, MS /ионен поток/: 587,2 /M + H⁺,

й/ N-/N4-//S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сульфонил/-L-аспарагинил/-L-левцин, MS /ионен поток/: 575,1 /M + H⁺,

к/ /S/-//3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/ нафталин-2-сульфониламино/ пропионил/ циклопропилеино/ пропионова киселина, MS /ионен поток/: 573,2 /M + H⁺,

л/ $/S/-3-/$ алил- $/3-//S/-1-/$ аминок-имино-метил/ пиперидин-3-ил-метилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфониламино/ пропионил/ аминок/ пропионова киселина, M_S / йонен поток/ :573,3 /м + H⁺,

м/ $3-//S/-3-//S/-1-/$ аминок-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -N-бутил-2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ пропиониламино/ -пропионова киселина, M_S / йонен поток/ :589,4 /м + H⁺,

н/ $//S/-3-//S/-1-/$ аминок-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-илсулфониламино/ -пропионил/ -пентил-аминооцетна киселина, M_S / йонен поток/ :589,5 /м + H⁺.

Пример 5:

Разтвор от 50 мг $//S/-3-//S/-1-/$ аминок-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфониламино/ -пропионил/ алил-амино/ -оцетна киселина /пример 4.е/ в 4 мл етанол и 1 мл вода се смесва с 10 мг Pd/C и се хидрира при нормални условия. След 4 часа катализаторът се филтрува и филтратът се концентрира чрез изпаряване. Получават се 50 мг $//S/-3-//S/-2-/$ аминок-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфониламино/ пропионил/ -пропил-аминооцетна киселина, M_S / йонен поток/ :561,3 /м + H⁺.

Пример 6:

Аналогично на пример 5 от $/S/-3-/$ алил- $/3-//S/-1-/$ аминок-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфонил-амино/ пропионил/ аминок/ пропионова киселина /пример 4.л/ се получава $3-//S/-3-//S/-1-/$ аминок-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфониламино/ -пропионил/ -пропил-амино/ пропионова киселина, M_S / йонен поток/ :575,2 /м + H⁺.

Пример 7:

А/ Аналогично на пример 1 се получават от диестерите в примери 2.Б/и/ и й/ от една страна и на мястото на $/S/-1-$ амидино-3-/ аминок-метил/ пиперидин-дихидрохлорид от рацемичен 2-аминометил-4-морфолин-карбоксамидинтрифлуорацетат от друга страна следните естери:

- 100 -

а/ 3-/~~N~~-1/S/-3-/R,5/-3-/~~7~~ амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-циклопропиламино/пропионова киселина-етилестер-трифлуорацетат /1:1/, мS /йонен поток/: 603,4 /м + Н/⁺,

б/ 3-/~~N~~-алил-1/S/-3-/R,5/-4-/~~7~~ амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-аминопропионова киселина-етилестер-трифлуорацетат /1:1/, мS /йонен поток/: 603,5 /м + Н/⁺.

Б/ Изходният трифлуорацетат се получава по следния начин:

а/ Разтвор на 23,3 г рацемичен 2-/~~аминометил~~/-4-бензилморфолин в 250 мл диоксан се смесва с 27,1 г ди-*t*-бутилдикарбонат в 250 мл диоксан. След разбъркване разтворителят се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира с метиленхлорид-етилацетат в съотношение 3:1 върху силикагел. Продуктът се подлага на прекристализация из метиленхлорид-хексан. Получават се 25,6 г *t*-бутил-рацемичен-//4-бензил-2-морфолинил/метил/-карбамат.

б/ Разтвор на продукта от а/ в 500 мл етилацетат и 50 мл оцетна киселина се смесва с 2,6 г Pd/C и се хидрира в продължение на 5 часа при нормални условия. След филтруване и концентриране чрез изпаряване остатъкът се разтваря в 230 мл ДМФ, смесва се с 46 мл триетиламин и 10,3 г формамидинсулфонова киселина. След разбъркване, реакционната смес се концентрира чрез изпаряване и остатъкът се разпределя между етилацетат и вода. След сушене на органичната фаза и концентриране чрез изпаряване се получава *t*-бутил-рацемичен-//4-амидино-2-морфолинил/метил/карбамат-хемисулфит.

в/ 6,5 г от получения в б/ материал се суспендират в 50 мл метиленхлорид и се смесват при 0°C с 20 мл ТФА. След това реакционната смес се съгъства чрез изпаряване и се подлага на азеотропна дестилация с етиленхлорид и толуол. Изолира рацемичен 2-/~~аминометил~~/-4-морфолинкарбоксамидин-трифлуорацетат.



Пример 8:

Аналогично на пример 3 от естерите в пример 7 се получават следните киселини:

а/ 3-//S/-3-//R, S/-4-амино-имино-метилморфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-сулфонамино/-N-циклопропил-пропиониламино/-пропионова киселина, mS /ионен поток/: 575,5 / $m + n$ /⁺,

б/ 3-/N-алил-//S/-3-//R, S/-4-/амино-имино-метил/морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-сулфониламино/-пропионил/-амино/-пропионова киселина, mS /ионен поток/: 575,4 / $m + n$ /⁺.

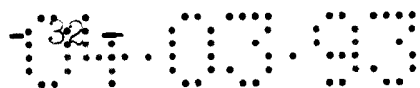
Пример 9:

Разтвор на 1,4 г N-/3-/т-бутоксикарбонил/-N-/2-нафтилсулфонил/-L-аланил/-N-циклопропил-β-аланин-етилестер /получен съгласно пример 2.Б/й/9// в 23 мл метиленхлорид се смесват при 20°C с 4,1 мл трифлуороцетна киселина. След разбъркване в продължение на 5 часа при стайна температура, разтворът се концентрира чрез изпаряване, остатъкът се разтваря в 23 мл ДМФ, и се смесва с 1,7 мл 4-етилморфолин, 1,2 г БОФ и 0,8 г рацемичен 3-///2-хидроксиетил/амино/метил/-1-пиперидинкарбоксамидин-дихидрохлорид. След разбъркване, реакционната смес се съгъстява чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира с вода-ацетонитрил в колона с KF-18. Получават се 0,7 г 3-//S/-3-//R, S/N-/1-амино-имино-метил-пиперидин-3-илметил/-2-хидрокси-етилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-сулфониламино/-N-циклопропил-пропиониламино/-пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид /1:1/, mS /ионен поток/: 645,5 / $m + n$ /⁺.

Получаване на изходния пиперидинкарбоксамидин:

а/ Към разтвор на 20 г N-/2-хидроксиетил/-3-пиколиламин в 250 мл диоксан се прибавя разтвор на 31,6 г ди-т-бутил-дикарбонат в 100 мл диоксан. След разбъркване, реакционната смес се съгъстява чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира с етилацетат върху силикагел. Получават се 29,8 г т-бутил-/2-хидроксиетил/ /3-пиперидилметил/кар-

бамат, EI-MS: 253 /M + H⁺.



б/ Полученият съгласно а/ материал се разтваря в 150 мл етанол, смесва се с 3 г рутений върху алуминиев оксид и се хидрира в продължение на 24 часа при 60°C и налягане 100 бара. След филтруване се получава количествено т-бутил-рацемичен-/2-хидроксиетил/-/3-пиперидинилметил/-карбамат, EI-MS: 259 /M + H⁺.

в/ Разтвор на продукта от б/ в 500 мл ДмФ се смесва с 51 мл триетиламин и 12,1 г формаидинсулфонова киселина. След разбъркване, утаеният материал се отстранява чрез филтруване, разтваря се в смес етанол-вода 1:1, филтрува се и филтратът се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се разбърква и утаява и се филтрува с нутчфилтър. Получават се 24,1 г т-бутил-рацемичен-/1-амидино-3-пиперидинил/-метил-/2-хидроксиетил/карбамат-хемисулфит Fab-MS: /M + H /.

г/ 10,0 г от получения съгласно в/ материал се разтварят в 90 мл метиленхлорид и 10 мл метанол, и се смесват при 0° със 100 мл от 4-моларен разтвор на солна киселина в етилацетат. След разбъркване, реакционната смес се концентрира чрез изпаряване, получава се количествен добив от рацемичен 3-///2-хидроксиетил/-амино/метил/-1-пиперидинкарбоксамидин-дихидрохлорид, Fab-MS: /M + H⁺.

Пример 10:

Аналогично на пример 3 с естера от пример 9 се получава /S/-N4/R, S/-1-амино-имино-метил-пиперидин-3-илметил/-N1-/2-карбоксииетил/-N1-циклопропил-N4-/2-хидроксиетил/-2-/нафтаден-2-ил-сулфониламино/-сукцинамид, MS /йонен поток/: 617,5 /M + H⁺.

Пример 11:

Разтвор на 0,45 г т-бутил-/S/-хексахидро-β-/2-нафтилсулфон амидо/-γ-оксо-1H-азепин-1-бутират в 3 мл метиленхлорид се смесва при 0° с 1,5 мл трифлуороцетна киселина. След разбъркване, разтворът се сгъстява чрез изпаряване, подлага се на азеотропна дестилация с толуол и се суши. Остатъкът се разтваря в 8 мл ДмФ, и се смесва с

0,33 мл 4-етилморфолин, 0,49 г БОФ и 0,3 г рацемичен 3-//2-хидроксиетил/амино/метил/-1-пиперидинкарбоксамидин-дихидрохлорид /получен съгласно пример 9г/. След разбъркване, реакционната смес се концентрира чрез изпаряване и се хроматографира с етилацетат-ацетон-оцетна киселина-вода в съотношение 6:2:1:1 върху силикагел, остатъкът се филтрува с метанол-вода в съотношение 9:1 през Dowex /ацетатна форма/. Получават се 0,4 г /S/-N-//RS/-1-амидино-3-пиперидинил/-метил/-N-/2-хидроксиетил/хексахидро-β-2-нафтилсулфонамидо-1H-1-азепинбутирамид-диацетат, M_s /йонен поток/: 587,2 /M + H⁺.

Получаване на изходния материал:

а/ Към разтвор на 2,89 г N-Бок-L-аспарагинова киселина-т-бутилестер в 50 мл метиленхлорид се добавят 1,37 мл хексаметиленими 2,3 г N-/диметиламинопропил/-N'-етилкарбодимида-хидрохлорид и 122 г диметиламинопиридин. След разбъркване, реакционната смес се излива в леденостуден разтвор, съдържащ 5% калиев кисел сулфат и 10% калиев сулфат и сместа се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с вода, след това се суши и се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се хроматографира с хексан-етилацетат върху силикагел. Получават се 2,9 г т-бутил-/S/-β-/1-т-бутоксиформамидо/хексахидро-γ-оксо-1H-азепин-1-бутират, Fab-MS: 371,2 /M + H⁺.

б/ Разтвор на 1,02 г от продукта, получен съгласно а/ в 10 мл диоксан се смесва с 1,31 г p-толуолсулфонова киселина-монохидрат. След разбъркване при охлаждане с лед се добавят последователно 6,9 г 1-нормална натриева основа, разтвор на 0,93 г 2-нафтилсулфохлорид в 5 мл диоксан и 0,7 г натриев бикарбонат. След бъркане, реакционната смес се излива в леденостуден разтвор, съдържащ 5% калиев кисел сулфат и 10% калиев сулфат и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с вода, след това се суши и се концентрира чрез изпаряване. След хроматография с хексан-етилацетат в съотношение 2:1 върху силикагел се получават 0,55 г т-бутил-/S/-хексахидро-β-/2-нафти

- 34 -

сулфонамидо/-γ-оксо-1п-азепин-1-бутират, μ 5/ионен поток/: 483,1 /M + H/⁺.

Пример 12:

Към разтвор на 1,9 г /5/-3-/N-//5/-4-/азепан-1-ил/-3-/нафталин-2-сулфониламино/-4-оксобутирил/-N-етоксикарбонилметиламинометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер в 20 мл ацетонитрил се прибавят 1,3 г р-толуолсулфонова киселина-монохидрат. След разбъркване, разтворът се съгъстява чрез изпарение, остатъкът се суши, разтваря се в 25 мл ДМФ и се смесва с 1,9 мл триетиламин и 450 мг формаидинсулфонова киселина. След разбъркване реакционната смес се концентрира чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира с вода-ацетонитрил в колона с RP-18. Получават се 0,7 г ///R/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-//5/-4-/азепан-1-ил/-3-/нафтил-2-сулфониламино/-4-оксо-бутирил/амино/оцетна киселина-етилестер-хемисулфат, μ 5/ионен поток/: 629,2 /M+H/⁺.

Получаване на изходния материал:

а/ Към разтвор на 92,9 г рацемичен 3-хидроксиметилпиперидин в 1500 мл диоксан се добавя разтвор на 211,2 г ди-т-бутил-дихлорид в 500 мл диоксан, така че температурата да не надвишава 25°C. Реакционната смес се разбърква и след това се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се разбърква и утаява в 800 мл хексан, след което се филтрува. Получават се 120,7 г рацемичен N-т-бутилоксикарбонил-3-хидроксиметилпиперидин, точка на топене 78°C.

б/ Разтвор на 100 г от продукта, получен съгласно а/ в 4000 мл метиленхлорид се смесва с 56,2 мл пиридин и се охлажда до 0°C. 100 капки се добавят 58,3 мл хлорид на маслената киселина, така че температурата да не надвишава 10°C. След разбъркване суспензията се отделя чрез филтруване, филтратът се концентрира чрез изпаряване, а остатъкът се поема в етилацетат. Органичната фаза се промива с 10%-ен воден разтвор на меден сулфат, суши се и се концентрира чрез изпаря-

ване. Остатъкът се филтрува през силикагел и се емулира с хексан-етилацетат в съотношение 8:2. Получават се 119,7 г рацемичен 3-/бутироксиметил/-1-пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер.

в/ 116,6 г от получения в б/ продукт се емулгират в 2 л 0,1-моларен разтвор на натриев хлорид и 80 мл 0,1-моларен буфер от натриев фосфат с рН 7,0. рН на сместа се регулира с 1-нормална натриева основа на 7,0 и взаимодействието залочва с прибавяне на 1,00 г получена от *Pseudomonas fluorescens* липопротеинлипаза /Липаза Р-30, Апапо / в 10 мл 0,1 моларен разтвор на натриев хлорид. При бъркане и прибавяне на 2,0-нормална натриева основа рН на системата се поддържа при 7,0. След 14 часа взаимодействието приключва чрез добавяне на 500 мл метиленхлорид, реакционната смес се екстрахира с метиленхлорид, органичната фаза се суши и се концентрира чрез изпаряване. Хроматография на остатъка през силикагел с хексан-етилацетат води до 36,6 г /5/-3-хидроксиметил-1-пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер, точка на топене: 89-90°C, $[\alpha]_{25}^{25} = +53,5^{\circ}$ / $c = 1,0, C_2H_5OH$ /.

г/ 65,7 г естерна фракция от в/ се емулгират в 1,15 л 0,1-моларен разтвор на натриев хлорид и 45 мл 0,1-моларен буфер от натриев фосфат /рН=7,0/ и се смесват с 0,50 г Липаза Р-30 в 5 мл 0,1-моларен разтвор от натриев хлорид. При бъркане и добавяне на 2,0-нормална натриева основа рН на сместа се поддържа при 7,0. След 40 часа взаимодействието приключва чрез добавяне на 400 мл метиленхлорид, реакционната смес се екстрахира с метиленхлорид, органичната фаза се суши и концентрира чрез изпаряване. Хроматография на остатъка върху силикагел с хексан-етилацетат води до 49,5 г /R/-3-/бутирил оксиметил/-1 пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер. Той се разтваря в 250 мл етанол, смесва се с 88 мл 2-нормална натриева основа, разбърква се през нощта и след това се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се поема в 200 мл метиленхлорид и се промива с вода, водната фаза се екстрахира с метиленхлорид, органичната фаза се суши и се концентрира

- 38.00.00

чрез изпаряване. Хроматография на остатъка върху силикагел с хексан и етилацетат води до 33,7 г /R/-3-хидроксиметил-1-пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер, $[\alpha]_D^{25} = -60,7^\circ / c=1,0, C_2H_5OH/$.

д/ Разтвор на 5,0 г продукт от г/ в 100 мл пиридин се смесва с 5,4 г р-хлорсулфонилхлорид. Реакционната смес се разбърква, след това се концентрира чрез изпаряване, поема се в 200 мл етилацетат и се промива с вода и 10%-ен воден разтвор на меден сулфат. Органичната фаза се суши и се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се филтрува през силикагел и се елуира с хексан-етилацетат в съотношение 8:2. Получават се 6,5 г /R/-3-/р-хлорфенилсулфонилоксиметил/-1-пиперидин-карбонова киселина-т-бутилестер.

е/ Разтвор на продукта от д/ в 50 мл ДМФ се смесва с 3,25 г натриев азид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 15 часа при $50^\circ C$ и се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се поема във вода и етер и се промива с вода. Етерната фаза се суши и се съгъстява чрез изпаряване. Получават се 4,0 г /R/-3-азидометил-1-пиперидин-карбонова киселина-т-бутилестер.

ж/ Разтвор на продукта от е/ в 100 мл етанол се хидрира в присъствие на 0,6 г платиноксид при налягане 1 бар водород. Реакционната смес се филтрува след това през силикагел и се елуира с метанол. Получават се 3,4 г /S/-3-аминометил-1-пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер, $[\alpha]_D^{25} = -17,7^\circ / c=0,6, C_2H_5OH/$.

з/ Аналогично на д/, е/ и ж/ се получава от / /-3-хидроксиметил-1-пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер /R/-3-аминометил-1-пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер, $[\alpha]_D^{25} = +23,0^\circ / c=0,4, C_2H_5OH/$.

и/ Разтвор на 4,0 г продукт от з/ в 300 мл метилхлорид се смесва под атмосфера от аргон с 9,6 мл база на Hünig и 2,08 мл бромоцетна киселина-етиллов естер. След разбъркване разтворът се съгъстява чрез изпаряване, остатъкът се разбърква и утаява в етилацетат,

- 37.00.00

филтрува се и филтратът се разклаща с вода. Органичната фаза се суши, сгъстява се чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира с хексан-етилацетат /1:1/ върху силикагел. Получават се 2,3 г N-//S/-1-т-бутоксикарбонил/-3-пиперидинил/метил/глицин-етилестер, M_n : 243 /m-т-бутил/.

к/ Разтвор на 1,65 г т-бутил-/S/-хексахидро-/3-/2-нафтилсулфон-амидо/- γ -оксо-1п-азепин-1-бутират /пример 116/ в 50 мл метилен-хлорид се смесва при 0°C с 5,5 мл трифлуороцетна киселина. След разбъркване сместа се сгъстява чрез изпаряване. Остатъкът се разтваря в 31 мл ДМФ, и се смесва с 2,3 мл 4-етилморфолин, 1,60 г БОФ и разтвор на 1,3 г от продукта в и/ в 2 мл ДМФ. След разбъркване реакционната смес се сгъстява чрез изпаряване, остатъкът се поема в етилацетат и се разклаща срещу вода. След сушене на органичната фаза, сгъстяване чрез изпаряване и хроматография на остатъка с хексан и етилацетат върху силикагел се получават 2,0 г /S/-3-/N-//S/-4-/азепан-1-ил/-3-/нафталин-2-сулфониламино/-4-оксобутирил/-N-етокси-карбонилметиламинометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-бутилестер, M_n /ионен поток/: 687,3 /m + H⁺.

Пример 13:

Разтвор на 1 г от естерния продукт в пример 12 в 10 мл метанол се смесва с 9,0 мл 1-нормална натриева основа. След разбъркване се добавят 9,0 мл 1-нормална солна киселина, разтворът се изпарява, остатъкът се хроматографира с вода-ацетонитрил в колона с RP-18 и така се получават 0,5 г ///R/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-//S/-4-/азепан-1-ил/-3-/нафтил-2-сулфониламино/-4-оксобутирил/оцетна киселина, M_n /ионен поток/: 601,2 /m + H⁺.

Пример 14:

А/ Аналогично на пример 1 се получават:

а/ от /S/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-/4-трифлуор-метил-фенилсулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер,



//S/-3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/4-трифлуорметил-фенилсульфониламино/ пропионил-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер-ацетат /1:1/, M_s /ионен поток/: 605,4 / $M + H$ /⁺,

б/ от /S/-3-/4-т-бутил-фенилсульфониламино/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-сукцинамова киселина-т-бутилестер

//S/-3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/4-т-бутилфенилсульфониламино/-пропионил-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер-ацетат /1:1/, M_s /ионен поток/: 593,5/ $M + H$ /⁺,

в/ от /S/-3-/ бифенил-4-илсульфониламино/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-сукцинамова киселина-т-бутилестер

/S/-3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/2-/ бифенил-4-илсульфониламино/-N-циклопропил-пропиониламинооцетна киселина-етилестер-хидрохлорид /1:2/, M_s /ионен поток/: 613,4 / $M + H$ /⁺,

г/ от /S/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-/3-метилхинолин-8-ил-сульфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер

/S/-3-//S/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-N-циклопропил-2-/3-метилхинолин-8-илсульфониламино/-пропионил-аминооцетна киселина-етилестер-ацетат /1:1/, M_s /ионен поток/: 602,2 / $M + H$ /⁺.

Б/ Изходните диестери се получават от т-бутил-/S/-2-/1-т-бутоксикарбонил/-N-циклопропил-N-етоксикарбонил/метил/сукцинамат /пример 2.Б/в/1/, аналогично на пример 1б, но при използването на съответните арилсульфохлориди на мястото на β -нафтилсульфохлорид:

а/ /S/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-/4-трифлуорметилфенилсульфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_s /ионен поток/: 523,0 / $M + H$ /⁺,

б/ /S/-3-/4-т-бутил-фенилсульфониламино/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-сукцинамова киселина-бутилестер, M_s /ионен поток/: 511, / $M + H$ /⁺,

в/ /5/-3-/ бифенил-4-илсулфониламино/-N-циклопропил-N-етокси-карбонилметил-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_S / йонен поток/ : 531,4 / $M + H^+$ /,

г/ /5/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-/ 3-метилхинолин-8-илсулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_S / йонен поток 520,2 / $M + H^+$ /.

Пример 15:

Аналогично на пример 3 от естерите в пример 14A/ се получават следните киселини:

а/ //5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил-2-/ 4-трифлуорметил-фенилсулфониламино/-пропионил-циклопропил-амино-оцетна киселина, M_S / йонен поток/ : 577,4 / $M + H^+$ /,

б/ //5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил-2-/ 4-т-бутилфенилсулфониламино/-пропионил-циклопропил-амино/-оцетна киселина, M_S / йонен поток/ : 565,2 / $M + H^+$ /,

в/ /5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил-2-/ бифенил-4-илсулфониламино/-N-циклопропил-пропиониламино-оцетна киселина, M_S / йонен поток/ : 595,4 / $M + H^+$ /,

г/ /5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил-N-циклопропил-2-/ 3-метилхинолин-8-илсулфониламино/-пропиониламино-оцетна киселина, M_S / йонен поток/ : 574,4 / $M + H^+$ /.

Пример 16:

Разтвор на 0,34 г продукт от пример 15.А/г/ в 25 мл етанол се смесва с 1 мл оцетна киселина и 0,1 г Pd/C и се хиприра при нормални условия. След филтруване и огъстяване чрез изпаряване на филтратата се получават 0,12 г

N-//5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/ 3-метил-1,2,3,4-тетрахидрохинолин-3-илсулфониламино/-пропионил/-N-циклопропил-аминооцетна киселина-ацетат /1:1/, M_S / йонен поток/ : 578,4 / $M + H^+$ /.

Пример 17:



Аналогично на пример 1 от /5/-N-циклопропил-3-нафтален-2-илсулфониламино/-N-/3-оксо-бутил/-сукцинова киселина-т-бутилестер се получава

/5/-N4-//5/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-N1-/3-оксобутил/-сукцин-амид-хидрохлорид /1:1/, MS /ионен поток/:571,2 /m + H⁺.

Получаване на изходния материал:

а/ Към разтвор на 10 г N-циклопропил-β-аланин-етилестер в 100 мл диоксан се прибавя на капки при охлаждане разтвор на 13,9 г ди-т-бутил-дикарбонат в 140 мл диоксан. След разбъркване реакционната смес се сгъстява чрез изпаряване. След сушене на остатъка се получават 16 г 3-/т-бутоксикарбонил-циклопропил-амино/пропионова киселина-етилестер, Fab-MS : 201 /m-изобутилен/.

б/ Към разтвор на 15,7 г продукт от а/ в 160 мл ТХФ се прибавят на капки при 0-3°C 42 мл 1,6-моларен разтвор на метилитий в етер. След разбъркване при обикновена температура сместа се охлажда до 0°C и се добавят на капки други 34,5 мл 1,6 моларен разтвор на метилитий в етер. След разбъркване реакционната смес се излива в леденостуден разтвор, съдържащ 5% калиев хидрогенсулфат-10% калиев сулфат и се екстрахира с етилацетат. Органичната фаза се промива с разтвор на готварска сол, след това се суши и се сгъстява чрез изпаряване, а остатъкът се хроматографира с хексан-етилацетат в съотношение 4:1 върху силикагел. В първа фракция се получават 8,3 г циклопропил-/3-хидрокси-3-метилбутил/карбамидна киселина-т-бутилестер, Fab-MS : 187 /m-изобутилен/.

в/ От хроматограмата на б/ се изолира втора фракция 1,7 г циклопропил-3-оксобутил-карбамидна киселина-т-бутилестер, Fab-MS : 171 /m-изобутилен/.

г/ Разтвор на 13,2 г продукт от б/ в 80 мл етилацетат се смесва с 40 мл 4-моларен разтвор на солна киселина в етилацетат. След раз-

бъркване на реакционната смес отделеният материал се отстранява чрез филтруване и се промива с етилацетат. След изсушаване се получават 3,6 г 4-циклопропиламино-2-метилбутан-2-ол-хидрохлорид, Fab-MS : 143 мд/

Разтвор на 3,1 г от продукта от в/ в 30 мл етилацетат се смесва с 30 мл 4-моларен разтвор на солна киселина в етилацетат. След разбъркване сместа се изпарява и се суши. Получават се 2,3 г 4-циклопропиламино-бутан-2-он.

е/ Разтвор на 3,9 г N-Бок-L-аспарагинова киселина- β -т-бутил-естер в 40 мл метиленхлорид се смесва с 5,5 мл 4-етилморфолин, 3,1 г N-/диметиламинопропил/-N'-етилкарбодимид-хидрохлорид и 0,17 г 4-диметиламинопиридин. Към този разтвор се прибавя получения в д/ материал, разтворен в 20 мл метиленхлорид. След разбъркване реакционната смес се излива върху леденостуден разтвор, съдържащ 5% калиев хидрогенсулфат-10% калиев сулфат и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с разтвор на готварска сол, след това се суши и се концентрира чрез изпаряване, остатъкът се хроматографира с хексан-метилацетат в съотношение 2:1 върху силикагел. Получават се 3,7 г /5/-N-/2-ацетилетил/-3-т-бутоксикарбониламино-N-циклопропил-сукцинамова киселина-т-бутилестер, м 5 /ионен поток/: 399,3 /м.Н/ +

ж/ От получения съгласно е/ продукт по аналогия с пример 2.д/и се получава /5/-N-циклопропил-3-/нафтаген-2-илсулфониламино/-N-/3-оксо-бутил/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, Fab-MS : 433 /м-изо-бутилен/.

Пример 18:

Аналогично на пример 17 от 4-циклопропиламино-2-метилбутан-2-ол-хидрохлорид /пример 17г/ се получава през

а/ /5/-3-т-бутоксикарбониламино-N-циклопропил-N-/3-хидрокси-3-метилбутил/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, м 5 /ионен поток/: 415,4 /м + Н/ + и

б/ /5/-N-циклопропил-N-/3-хидрокси-3-метил-бутил/-2-нафтаген

2-сулфониламино/-сукцинамова киселина-*t*-бутилестер, M_s /ионен поток/ :
505,3 / $M + H^+$ /,

/S/-N4-//S/-1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-N1-
циклопропил-N1-/3-хидрокси-3-метил-бутил/-2-/ нафтаген-2-илсулфонил-
амино/-сукцинамид-хидрохлорид /1:1/ , M_s /ионен поток/ :587,4 / $M+H^+$ /.

Пример 19:

Аналогично на пример 7A/, обаче като се изхожда от диестерите
от примери 14.б/ а/, б/, респективно д/ се получават следните естери:

а/ //S/-3-//R,S/-4-/ амино-имино-метил/морфолин-2-илметилкарба-
моил/-2-/4-трифлуорметил-фенилсулфониламино/-пропионил-циклопропил-
амино/-оцетна киселина-етилестер-ацетат /1:1/ , M_s /ионен поток/ :607,
/ $M + H^+$ /,

б/ //S/-3-//R,S/-4-/ амино-имино-метил/морфолин-2-илметилкарбамо-
ил/-2-/4-*t*-бутил-фенилсулфониламино/пропионил-циклопропил-амино/-
оцетна киселина-етилестер-трифлуорацетат /1:1/ , M_s /ионен поток/ :
595,3 / $M + H^+$ /³, респективно

в/ //S/-3-//R,S/-4-/ амино-имино-метил/морфолин-2-илметилкарба-
моил/-2-/ бифенил-4-илсулфониламино/-N-циклопропил-пропиониламино/-
оцетна киселина-етилестер-трифлуорацетат /1:1/ , M_s /ионен поток/ :
615,3 / $M + H^+$ /.

Пример 20:

Аналогично на пример 3 като изхода от естерите в пример 19
се получават следните киселини:

а/ //S/-3-//R,S/-4-/ амино-имино-метил/морфолин-2-илметилкарба-
моил/-2-/4-трифлуорметил-фенилсулфониламино/-пропионил-циклопропил-
амино/-оцетна киселина, M_s /ионен поток/ :579,1 / $M + H^+$ /,

б/ //S/-3-//R,S/-4-/ амино-имино-метил/морфолин-2-илметилкарба-
моил/-2-/ *t*-бутил-фенилсулфониламино/-N-циклопропил-пропиониламино/
оцетна киселина, M_s /ионен поток/ :567,4 / $M + H^+$ /,

в/ //S/-3-//R,S/-4-/ амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарба-

моил/ -2-/ бифенил-4-илсулфониламино/ -N-циклопропил-пропиониламино/ -
оцетна киселина, mS / йонен поток/ :587,3 /m + H/ +.

Пример 21:

Аналогично на пример 9, но като се изхожда от N-метил-3-
пиколиламин на мястото на N-/2-хидроксиетил/-3-пиколиламин, се
получава през

т-бутилметил/3-пиридинилметил/карбамат,

т-бутил-рацемичен-метил/3-пиперидинилметил/карбамат,

т-бутил-рацемичен-//1-амидино-3-пиперидинил/метил/метилкар-
бамат-бисулфит и

рацемичен 3-//метиламино/метил/-1-пиперидинкарбоксамидин-
дихидрохлорид, Fab-MS :171 /m+H/ +,

а/ при използването на

/S/-N-бутил-N-/2-етоксикарбонилетил-3-/нафтален-2-илсулфо-
ниламин-сукцинамова киселина-т-бутилестер /пример 2.б/й/11//

3-//S/-3-//R,S/-/1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-
N-метилкарбамоил/-N-бутил-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил
амино/-пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид /1:1/, mS / йонен
поток/ :631,5 /m + H / +,

б/ при използването на

N-/3-/т-бутоксикарбонил/-N-/2-нафтилсулфонил/-L-аланил/-
N-циклопропил-β-аланин /пример 2.б/й/9//

3-///S/-3-///R,S/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/
метилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-циклопропил-
амино/-пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид /1:1/, mS / йонен
поток/ :615,4 /m + H/ +.

Пример 22:

Аналогично на пример 3 от естерите съгласно пример 21 се
получават следните киселини:

а/ 3-//S/-3-//R,S/-/1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N-

метил-карбамоил/-N-бутил-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил-амино/-пропионова киселина, μS / йонен поток / : 603,5 / $m + H^+$,

б/ 3-///S/-3-///R,S/-2-амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-метилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина, μS / йонен поток / : 587,4 / $m + H^+$.

Пример 23:

Разтвор на /S/-3-///S/-3-///4-хлорбензил/-метоксикарбонилметилкарбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропиониламинометилпиперидин-1-карбонова киселина- γ -бутилестер в 20 мл метиленхлорид се смесва с 4 мл трифлуороцетна киселина. След разбъркване сместа се изпарява, остатъкът се разтваря в 2,7 мл метанол и се смесва с 0,93 мл триетиламин и 330 мг формаидинсулфонова киселина. След това се добавят още един път 165 мг формаидинсулфонова киселина и 0,19 мл триетиламин. След разбъркване реакционната смес се концентрира и остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат-ацетон-оцетна киселина-вода в съотношение 6 : 2 : 1 : 1. Получават се 516 мг N-/(N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-/p-хлорбензил/глицинметилестер-ацетат /1:1/, μS / йонен поток / 657 / $m + H^+$.

Получаване на изходния материал:

а/ Към суспензия от 10 г L-аспарагинова киселина- β - γ -бутилестер и 11,98 г нафталин-2-сулфохлорид в 100 мл диоксан се прибавят на капки при 6-10°C 52,85 мл 2-нормална натриева основа. След разбъркване се добавят на капки 53 мл 1-нормална солна киселина. Реакционната смес се поема в 300 мл етер и фазата етер/диоксан се промие с вода. След сушене и концентриране чрез изпаряване на органичната фаза остатъкът кристализира в етер. След отделяне на кристалите чрез филтруване се получават 13,7 г N-/(2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинов киселина-4- γ -бутилестер, точка на топене 141°C.

б/ Към 20 г глицинметилестер-хидрохлорид и 34,3 г ди- γ -бутил-

дикарбонат в 300 мл метиленхлорид и 10 мл вода се прибавят на капки 22,2 мл триетиламин. След разбъркване реакционната смес се сгъстява. Остатъкът се поема в етер и етерната фаза след добавяне на 5 мл 1-нормална солна киселина се промива с вода до неутрална реакция. След сушене и сгъстяване чрез изпаряване на етерната фаза се получават 30,2 г N-бок-глицинметилестер. $R_f = 0,33$ / етер-хексан в съотношение 1:1/.

в/ Към 1,0 г суров продукт от б/ и 937 мг 4-хлор-бензилхлорид в 10 мл ДМФ се прибавят при охлаждане с лед 242 мг натриев хидрид /55% в масло/. След разбъркване реакционната смес се поема в 100 мл етер и се промива с вода. След сушене и концентриране на етерната фаза чрез изпаряване остатъкът се хроматографира върху силикагел с етер/хексан в съотношение 1:2. Получават се 1,27 г N-Бок-N-/4-хлор-бензил/-глицинметилестер $R_f = 0,33$ / етер-хексан в съотношение 1:2/.

г/ 1,275 г продукт от в/ се смесва с 5 мл 10-нормална солна киселина в метанол. Метанолът се отстранява чрез изпаряване и остатъкът се разбърква и утаява в 20 мл етер, след което се филтрува. След промиване на остатъка с етер се получават 0,93 г N-/4-хлор-бензил/-глицинметилестер-хидрохлорид, $R_f = 0,59$ / етилацетат-ацетон-вода-ледена оцетна киселина в съотношение 6:2:1:1/.

д/ Разтварят се 567 мг продукт от а/, 394 мг продукт от г/, 636 мг БОФ и 0,5 мл база на *Hünig* в 8 мл метиленхлорид. След разбъркване реакционната смес се поема в 100 мл етер и етерната фаза се промива със солна киселина и вода. След сушене и концентриране на етерната фаза чрез изпаряване, остатъкът се хроматографира върху силикагел с етер/хексан в съотношение 2:1. Получават се 926 мг /5/-N-/4-хлорбензил/-N-метокси карбонилметил-3-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер, M_n / йонен потск/: 575 / m^+ /.

е/ 926 мг продукт от д/ се смесват с 6 мл 5-моларна солна киселина в диоксан. След разбъркване реакционната смес се поема в 100 мл

етер и етерната фаза се промива с вода. След сушене и изпаряване се получават 877 мг /5/-N-/4-хлорбензил/-N-метоксикарбонилметил-3-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамова киселина, $R_f = 0,7$ /етилацетат и ледена оцетна киселина 99:1/.

ж/ 877 мг продукт от е/, 435 мг /5/-3-аминометил-1-пиперидин-карбонова киселина-т-бутилестер, 785 мг ДФФ и 0,58 мл база на *Hünig* се разбъркват в 12 мл метиленхлорид. Реакционната смес се према в 100 мл етер и етерната фаза се промива с 1-нормална солна киселина и вода. След сушене и съгъстяване на етерната фаза чрез изпаряване, остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 4:1. Получават се 951 мг /5/-3-//5/-3-//4-хлорбензил/-метоксикарбонилметилкарбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропиониламинометил/пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер, mS /ионен поток/: 715 / $m + n$ /⁺.

Пример 24:

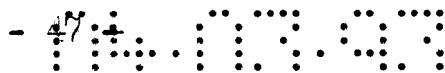
Разтвор на 300 мг от естерния продукт в промер 23 в 3 мл тетраhydroфуран се смесва с 1,25 мл 1-нормална литиева основа. След разбъркване и добавка на 2 мл оцетна киселина сместа се изпарява и остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат-ацетон-оцетна киселина-вода в съотношение 6:2:1:1. Получават се 154,5 мг N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-/p-хлорбензил/глицин, mS /ионен поток/: 641 / $m-n$ /⁻.

Пример 25:

Аналогично на пример 23 се получават следните естери:

а/ N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-/m-хлорбензил/глицин-метилестер-ацетат /1:1/, mS /ионен поток/: 657 / $m + n$ /⁺,

б/ N-/N4-/// /-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-/o-хлорбензил/глицин-метилестер-ацетат /1:1/, mS /ионен поток/: 657 / $m + n$ /⁺,



- в/ /N-//S/-3-//S/-1-амидино-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-
/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-N-/4-метоксибензил/-амино/-
оцетна киселина-метилестер-ацетат /1:1/, M_S /йонен поток/:653 /M + H/⁺
- г/ /N-//S/-3-//S/-1-амидино-пиперидин-3-ил-метилкарбамоил/-2-
/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-N-/пиридин-2-илметил/-амино/-
оцетна киселина-метилестер-ацетат /1:2/, M_S /йонен поток/:624 /M+H/⁺,
- д/ ///S/-3-//S/-1-амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбамоил,
2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-3-метокси-бензил/-амино/-
оцетна киселина-метилестер-ацетат /1:1/, M_S /йонен поток/:653 /M + H/⁺

Пример 26:

Аналогично на пример 24 от естерите в пример 25 се получават следните киселини:

- а/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-
сулфонил/-L-аспарагинил/-N-/m-хлорбензил/глицин, M_S /йонен поток/:
641 /M - H/⁻,
- б/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-
сулфонил/-L-аспарагинил/-N-/o-хлорбензил/глицин, M_S /йонен поток/:
641 /M - H/⁻,
- в/ /N-//S/-3-//S/-1-амидино-пиперидин-3-ил-метилкарбамоил/-2-
/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-N-/4-метоксибензил/-амино/-
оцетна киселина, M_S /йонен поток/:639 /M + H/⁺,
- г/ /N-//S/-3-//S/-1-амидино-пиперидин-3-ил-метилкарбамоил/-2-
/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-N-/пиридин-2-илметил/-амино-
оцетна киселина, M_S /йонен поток/:610 /M + H/⁺,
- д/ ///S/-3-//S/-1-амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарба-
моил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-3-метокси-бензил/-
амино/оцетна киселина, M_S /йонен поток/:639 /M + H/⁺.

Пример 27:

Аналогично на пример 23, но като се използват съответните естери на аминокарбонови киселини на мястото на N-/4-хлорбензил/-

глицинметилестер-хидрохлорид /пример 23 г/, се получават следните естери:

- а/ L-N-/N4-//S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-1-фенилглицин-метилестер-ацетат /1:1/,
M_S/ионен поток/:609 /M + H /⁺,
- б/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-L-изолевцин-метилестер-ацетат /1:1/,
M_S/ионен поток/:589 /M + H /⁺,
- в/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-L-валин-метилестер-ацетат /1:1/,
M_S/ионен поток/:575 /M + H /⁺,
- г/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-D-левцин-метилестер-ацетат /1:1/,
M_S/ионен поток/:589 /M + H /⁺,
- д/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-N-метил-L-валин-метилестер-ацетат /1:1/,
M_S/ионен поток/:589 /M + H /⁺,
- е/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-N-метил-L-изолевцинметилестер-ацетат /1:1/,
M_S/ионен поток/:603 /M + H /⁺,
- ж/ /R/-2-//S/-3-//S/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил-карбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропиониламино/-3-пенил-пропионова киселина-метилестер-ацетат /1:1/, M_S/ионен поток/:623 /M + H /⁺,

Пример 28:

Аналогично на пример 24, като се изхожда от естерите от пример 27 се получават следните киселини:

- а/ L-N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-2-фенилглицин-ацетат, /1:1/, M_S/ионен поток/:595/M + H /⁺,

- б/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-L-изолевцин, M_s / йонен поток/ :575/ $M+H$ /⁺,
- в/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-L-валин, M_s / йонен поток/ :561 / $M+H$ /⁺,
- г/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-D-левцин, M_s / йонен поток/ :575 / $M+H$ /⁺,
- д/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-N-метил-L-изолевцин, M_s / йонен поток/ : 589 : $M + H$ /⁺,
- е/ N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтил-сулфонил/-L-аспарагинил/-N-метил-L-валин, M_s / йонен поток/ :575/ $M+H$
- ж/ /R/-2-//S/-3-//S/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил-карбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропиониламино/-3-фенилпропионова киселина, M_s / йонен поток/ :609 / $M + H$ /⁺.

Пример 29:

Разтвор на 1,09 г /S/-3-//S/-3-/бутил-/2-етоксалиламино-етил/-карбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропиониламиноетил/-пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер в 20 мл метиленхлорид се смесва с 4 мл трифлуороцетна киселина. След разбъркване сместа се сгъстява, остатъкът се разбърква и утаява в етер и след това етерът се декантира. Към остатъкът се добавят 3 мл метанол, 1,06 мл триетиламин и 377 мг формаидинсулфонова киселина. След разбъркване се добавя още един еквивалент формаидинсулфонова киселина и триетиламин. Сместа се концентрира и остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат-ацетон-оцетна киселина-вода в съотношение 6:2:1:1. Получават се 962 мг /2-//S/-3-//S/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-ил-метилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-бутиламино/-етокси/оксамова киселина-метилестер-ацетат /1:1/, M_s / йонен поток/ : 646 / $M + H$ /⁺.

Получаване на изходния материал:

а/ 7,0 г 2-бутиламино-етилхлорид-хидрохлорид / Org. Synth. IV 1963, 333/ се разбъркват заедно с 7,9 г натриев азид в 50 мл ДМФ при 50°. След охлаждане се добавят на капки 82 мл 1-нормална натриева основа. Сместа се поема в 700 мл етер, промива се с вода и след сушене на етерната фаза се смесва с 25 мл солна киселина /5-моларна в диоксан/. След изпаряване на етерната фаза остатъкът се разбърква и утаява в етер, кристалите се отделят чрез филтруване и се промиват с етер. Получават се 5 г 2-бутиламино-етилазид-хидрохлорид, $R_f = 0,14$.

б/ Към 8,85 г N-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинова киселина-4-т-бутилестер /пример 23д/ в 120 мл метиленхлорид се прибавят 5,0 г 2-бутиламино-етилазид-хидрохлорид, 10,8 г БОФ и 11,98 мл база на *Hünig*. След разбъркване сместа се поема в 600 мл етер, етерната фаза се промива с 1-нормална солна киселина и с вода. След сушене и концентриране на етерната фаза чрез изпаряване, остатъкът се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/етер в съотношение 19:1 и се получават 6,18 г /5/-/3-//2-азидоетил/-бутил-карбамоил/-3-нафтален-2-сулфониламино/-пропионова киселина-т-бутилестер, $R_f = 0,42$ /метиленхлорид-етер в съотношение 9:1/.

в/ 6,18 г продукт от б/ се смесват с 60 мл 5-нормална солна киселина в диоксан. След разбъркване сместа се поема в 400 мл етер, и етерната фаза се промива с вода. След сушене и изпаряване се получават 5,58 г /5/-/3-//2-азидоетил/-бутил-карбамоил/-3-нафтален-2-сулфониламино/-пропионова киселина, $R_f = 0,21$ /етилацетат/.

г/ 5,57 г продукт от в/, 3,3 г /5/-3-аминометил-1-пиперидин-карбонова киселина-т-бутилестер, 5,97 г БОФ и 4,4 мл база на *Hünig* се разбъркват в 80 мл метиленхлорид. След това сместа се поема в етер и етерната фаза се промива с 1-нормална солна киселина и с вода. След сушене и изпаряване, продуктът се хроматографира върху силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 4:1 и се получават 6,43 г /5/-3-//5/-3-//2-азидоетил/-бутилкарбамоил/-3-нафтален-2-

01.00.00

сулфониламино/-пропиониламинометил/пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер / етилацетат-хексан в съотношение 4:1/.

д/ 6,43 г продукт от г/ се смесват в 60 мл метанол с 650 мг 5%-ен Pd/C и се хидрират при нормални условия. Катализаторът се отстранява чрез филтруване и филтратът се концентрира. Получават се 5,86 г /S/-3//S/-3//2-аминоетил:-бутил-карбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропиониламинометил/пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер, $R_f = 0,33$ / етилацетат-ацетон-вода-оцетна киселина в съотношение 6:2:1:1/.

е/ Към 1,2 г от продукта съгласно д/ и 0,32 мл пиридин се прибавя на капки при 0-5°C разтвор на 0,23 мл оксалова киселина-моноетилестерхлорид в 6 мл метиленхлорид. След разбъркване реакционната смес се поема в 100 мл етер и етерната фаза се промива с 1-нормална солна киселина и с вода. След сушене и изпаряване продуктът се пречиства върху силикагел с етилацетат. Получават се 1,09 г /S/-3//S/-3-/бутил-/2-/етоксиалиламино-етил//карбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропиониламино-етил/-пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер, M_S /ионен поток/: 718 /м + п/ +.

Пример 30:

672 мг от крайния продукт в пример 29 в 6,7 мл ТХФ се разбъркват с разтвор на 2,3 мл 1-нормален литиев хидроксид. След това към сместа се добавят 4 мл оцетна киселина и се концентрира. Остатъкът се пречиства върху силикагел с етилацетат-ацетон-оцетна киселина-вода в съотношение 6:2:1:1, получават се 401 мг /2-//S/-3//S/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-бутил-амино/етилоксамова киселина, M_S /ионен поток/: 632 /м + п/ +.

Пример 31:

Аналогично на пример 29, но като се използват а/ ацетанхидрид б/ метансулфохлорид, в/SO₃-N/CH₃/₂-комплекс респективно г/ метилов

естер на хлормравчена киселина, на мястото на използвания в пример 29д/ оксалова киселина-моно-етилестерхлорид се получават следните продукти:

- а/ /5/-N1-/2-ацетиламиноетил/-N4-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-бутил-1-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамид-ацетат /1:1/, M_s /ионен поток/:602 / $M + H^+$,
- б/ /5/-N4-//5/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-бутил-N1-/2-метансулфониламино-етил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамид-ацетат /1:1/, M_s /ионен поток/:638 / $M + H^+$,
- в/ / /-N4-// /-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-бутил-2-/нафтален-2-сулфониламино/-N1-/2-сулфоамино-етил/-сукцинамид, M_s /ионен поток/:640 / $M + H^+$,
- г/ 2-///5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбамоил-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-бутил-амино/-етил/-карбамова киселина-метилестер-ацетат /1:1/, M_s /ионен поток/:618 / $M + H^+$.

Пример 32 :

А/ Аналогично на пример 29 респективно 30 се получават следните продукти:

- а/ Оцетна киселина-3-//5/-3-//5/-1-амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил-циклопропиламино/-пропилестер-ацетат /1:1/, M_s /ионен поток/:601,3 / $n + H^+$ респективно
- б/ /5/-N4-//5/-/1-амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-/3-хидроксипропил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-сукцинамид-ацетат, M_s /ионен поток/:559 / $M + H^+$.

Б/ Получаване на използвания на мястото на 2-бутиламино-етилази хидрохлорид /пример 29а/ изходен амин:

- а/ Към разтвор на 6,86 г N-Бок-циклопропиламин и 13,27 г 3-/т-бутил-диметилсилилокси/пропилбромид в 70 мл ДмФ се добавят при 0-5°

53.00.00

2,0 г натриев хидрид /55% в масло/. След разбъркване сместа се поема в етер и етерната фаза се промива с вода. След сушене и изпаряване на етерната фаза и хроматография върху силикагел с етер/хексан в съотношение 1:9 се получават 11,73 г /3-/т-бутил-диметил-силанил-оксо/пропил/-циклопропилкарбамидна киселина-т-бутилестер, $R_f = 0,38$ /етер-хексан в съотношение 1:4/.

б/ Разтварят се 11,73 г продукт от а/ в 42,7 мл 1-молярен разтвор на тетрабутиламониев флуорид в ТХФ. След разбъркване сместа се поема в етер и етерната фаза се промива с вода. След сушене и изпаряване се получават 7,02 г N-Бок-3-циклопропиламино-пропанол, $R_f = 0,46$ /метиленхлорид-етер в съотношение 1:1/.

в/ Смесват се разтвор на 1,92 г продукт от б/ в 19 мл метиленхлорид с 1,44 мл пиридин и 0,89 мл ацетанхидрид. След разбъркване сместа се поема в етер и етерната фаза се промива с 1-нормална солна киселина и с вода. След сушене и изпаряване на етерната фаза и хроматография върху силикагел с етер/хексан в съотношение 1:2 се получават 2,3 г N-Бок-циклопропиламино-пропилацетат, $R_f = 0,18$ /етер-хексан в съотношение 1:2/.

г/ 2,3 г продукт от в/ се смесват с 23 мл 4,3-молярна солна киселина в диоксан. След отстраняване на разтворителя чрез изпаряване остатъкът се разбърква и утаява в етер, след което етерът се декантира. След сушенето се получават 1,61 г 3-циклопропиламино-пропионова киселина-метилов естер-хидрохлорид /1:1/, $R_f = 0,17$, /етилацетат, ацетон, оцетна киселина, вода в съотношение 6:2:1:1/.

Пример 33:

Аналогично на пример 12 от /R/-3-///S/-3-бензил-метилкарбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-етоксикарбонилметиламинометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер се получава

///R/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-///S/-3-/бензилметил-карбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/пропионил/-амино/-

3-оцветна киселина-етилестер-сулфит / 2:1/, mS / йонен поток/: 651,3 / $m + H^+$.

Получаване на изходния материал:

а/ Към разтвор на 7,6 г N-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинова киселина-4-т-бутилестер / пример 23а / в 80 мл метиленхлорид се прибавят 8,1 мл 4-етилморфолин, 4,6 г N-/диметиламинопропил/-N'-етилкарбодимид-хидрохлорид, 0,24 г 4-диметиламинопиридин и 2,6 мл N-бензилметиламин. След разбъркване реакционната смес се излива върху реденостуден разтвор, съдържащ 5% калиев хидрогенсулфат-10% калиев сулфат и се екстрахира с метиленхлорид. Органичната фаза се промива с разтвор от готварска сол, суши се и се изпарява. Остатъкът се хроматографира с хексан/етилацетат в съотношение 3:1 върху силикагел. Изолират се 3,4 г /S/-N-бензил-N-метил-3-/нафтален-2-илсулфониламино/сукцинамидна киселина-1-т-бутилестер, mS / йонен поток/: 483,4 / $m + H^+$.

б/ От продукта от а/ се получава аналогично на пример 12 и /R/-3-///S/-3-бензил-метил-карбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-етоксикарбонилметил-аминометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-т-бутилестер, mS / йонен поток/: 709,5 / $m + H^+$.

Пример 34:

Разтвор на 0,2 г естер от пример 33 в 10 мл метанол се смесва с 1,4 мл 1-нормална натриева основа. След разбъркване реакционният разтвор се смесва с 6 мл 1-нормална солна киселина и се концентрира чрез изпаряване. Остатъкът се хроматографира с вода-ацетонитрил градиенти върху RP-18. Изолират се 0,1 г ///R/-1-/амино-иминометил/пиперидин-3-илметил/-//S/-3-/бензилметил-карбамоил/-3-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-амино-3-оцветна киселина-хидрохлорид / 1:1/, mS / йонен поток/: 623,3 / $m + H^+$.

Пример 35:

Аналогично на пример 9, но като се използва /S/-N-бензил-N

метил-3-/нафтаден-2-илсулфониламино/сукцинамидна киселина-1-т-бутил-естер /пример 33а/ се получава

/S/-N4-//R,S/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-бензил-N4-/2-хидроксиетил/-N1-метил-2-/нафтаден-2-сулфониламино/-сукцинамид-хидрохлорид /1:1/, мS /йонен поток/:609,3 /M+N/⁺.

Пример 36:

Аналогично на пример 1 от /S/-N-циклопропил-N-/2-тетразол-5-ил-етил/-3-нафталин-2-илсулфониламино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер и от /S/-1-амидино-3-/аминометил/пиперидин-дихидрохлорид се получава

/S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-/2-тетразол-5-ил-етил/-2-/нафтил-2-илсулфониламино/-сукцинамид, мS /ISP/:597,4 /M+N/⁺.

Получаване на изходните материали:

Аа/ Аналогично на пример 2.в/д/, обаче като се използва 3-циклопропиламино-пропионитрил на мястото на заркозинетилестер се получава / /-3-терц.-бутоксикарбониламино-N-циклопропил-N2-/циано-етил/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, мS /ISP/:382,2 /M+N/⁺.

Аб/ Аналогично на пример 2.в/и/, обаче като се използва естера от а/ на мястото на /S/-3-т-бутоксикарбониламино-N-етоксикарбонил-метил-N-метилсукцинамова киселина-т-бутилестер се получава /S/-N-циклопропил-N-/2-циано-етил/-3-нафталин-2-сулфониламино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, мS /FAB/:414 /M-изобутилен/.

Ав/ Към разтвор на 2,3 г от получения в б/ материал в 25 мл ДМФ се прибавят последователно 0,7 г амониев хлорид и 0,86 г натриев азид. Реакционната смес се разбърква в продължение на 24 часа при 80°C, след това се охлажда, филтрува и филтратът се концентрира чрез изпаряване. След хроматография на остатъка върху силикагел с етилестерат + 0,5% оцетна киселина се получават 0,3 г /S/-N-циклопропил-N-/2-тетразол-5-ил-етил/-3-нафталин-2-илсулфониламино-сукцинамова

киселина-терц-бутилестер, м.5 /ISP/:515,4 /M + H⁺.

Ба/ Разтвор на 42,5 г N-/3-пиридинилметил/-бензамид в 220 мл етанол и 220 мл 1-нормална солна киселина се смесват с 4,2 г паладий върху въглен и се хидрират в продължение на 24 часа над 100 бара водород при стайна температура. След това катализаторът се отделя чрез филтруване и филтратът се изпарява. Остатъкът се поема в метилен хлорид и се разклаща с 1-нормална натриева основа. Органичната фаза се промива с вода, суши се и се изпарява. Получават се 36,1 г /R5/-N пиперидин-3-илметил-бензамид, м.5 /FAB/:218 m⁺.

Бб/ 36,1 г получен съгласно Ба/ материал се разтварят в 800 мл метиленхлорид и се смесват с 25,2 г D-бадемова киселина. Към полученния разтвор се прибавят на капки при разбъркване 380 мл етер. След поставяне на зародиши кристализират 32,5 г сол. Повторна прекристализация из 420 мл метиленхлорид, 10 мл метанол и 140 мл етер дават 19,5 г /R/-N-пиперидин-3-илметил-бензамид-/R/-хидроксифенил-ацетат /1:1/, точка на топене над 75°C с разлагане.

Бв/ 19,3 г продукт от бб/ се суспендират в 193 мл ДмФ и се смесват с 21,7 мл триетиламин и 7,75 г формаидинсулфонова киселина, след което се разбъркват при стайна температура. Реакционната смес се изпарява и остатъкът се хроматографира на RP-18 силикагел с градиент от вода-ацетонитрил. Изолират се 13,4 г /S/-N-/1-/амино-имино-метил/ пиперидин-3-илметил/-бензамид-/R/-хидроксифенил-ацетат /1:1/, м.5 /FAB/ 218 m-/H₂N-CN/.

Бг/ 13,4 г получена съгласно Бв/ сол на бадемова киселина се разтварят в 267 мл концентрирана солна киселина и се загряват до врене под обратен хладник. След охлаждане разтворът се екстрахира с етер, след това водната фаза се концентрира чрез изпаряване и се подлага на азеотропна дестилация с етанол. Остатъкът се разбърква и утаява в 50 мл етанол, охлажда се в ледена баня и се филтрува с нутчфилтър. Получават се 4,6 г /S/-1-Амидино-3-/аминметил/ пиперидин-



дихидрохлорид, $[\alpha]_D^{20} -16,3^{\circ}$ / $n_D^{20} 1,0$, вода/.

Пример 37:

Аналогично на пример 1, но като се използва нитрила от пример 36.А/б/ на мястото на т-бутил-/5/-N-циклохексил-N-//етокси-карбонил/-метил/-3-/2-нафтилсулфонамидо/сукцинамат се получава

/5/-N4-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-/2-карбамоил-етил/-N1-циклопропил-2-/нафтил-2-сулфонамино/-сукцинамид-хидрохлорид, $M_s / ISP / : 572,3 / M + H / ^+$.

Пример 38:

38А/ Аналогично на пример 1 се получават следните съединения:

38Аа/ от /5/-3-/4-циклопентил-бензолсулфонамино/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер

3-/циклопропил-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-2-/4-циклопентил-фенилсулфонамино/-пропионил/-амино/-пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_s / FAB / : 619,2 / M + H / ^+$,

38Аб/ от /5/-2-/2-терц.-бутоксикарбонил-1-/циклопропил-/2-етокси-карбонил-етил/-карбамоил/-етилсулфамоил/-бензоена киселина-метилестер

2-//5/-2-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-карбамоил/-1-/циклопропил-/2-етоксикарбонил-етил/-карбамоил/-етил-сулфамоил/-бензоена киселина-метилестер-хидрохлорид, $M_s / ISP / : 609,4 / M + H / ^+$,

38Ав/ от /5/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-нафталин-1-илсулфонамино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер

//5/-3-//5/-1-амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафталин-1-илсулфонамино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_s / FAB / : 587,4 / M + H / ^+$

38.Аг/ от /5/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-3-/4-трифлуорметокси-бензолсулфонамино/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер

3-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-

- 58 . 03 . 03

карбамоил-2-/4-трифлуорметокси-бензолсулфониламино/-пропионил/-циклопропиламино/-пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид,
 $M_s / ISP / : 635,5 / M + H^+$,

38Ад/ от /S/-3-/4-циано-бензолсулфониламино/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер

3-///S/-3-///S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-карбамоил/-2-/4-циано-фенилсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_s / ISP / : 576,7 / M + H^+$,

38Ае/ от /S/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-3-метансулфониламино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер

3-///S/-3-///S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-карбамоил/-2-метилсулфониламино-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_s / ISP / : 489,4 / M + H^+$,

38Аж/ от /S/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-3-/пиперидин-3-илсулфониламино/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер

3-///S/-3-///S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-карбамоил/-2-пиперидин-3-илсулфониламино-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина-етилестер-трифлуорацетат, $M_s / ISP / : 552,6 / M + H^+$,

38.Б/ Получаване на изходния материал:

Изходните диестери се получават аналогично на метода от пример 2Б/и/ от /S/-3-т-бутоксикарбониламино-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-сукцинамова киселина-т-бутилестер /пример 2.Б/з/1/ чрез използване на съответните арилсулфохлориди на мястото на 2-нафтилсулфохлорид:

38Ба/ /S/-3-/4-циклопентил-бензолсулфониламино/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер,
 $M_s / FAB / : 481 / M - \text{изобутилен} /$.

38Бб/ /S/-2-/2-терц.-бутоксикарбонил-1-/циклопропил-/2-етоксикарбонил-етил/-карбамоил/-етилсулфамоил/-бензоена киселина-метилестер,

м S / FAV/ : 471 / м-изобутилен/

38Bв/ /S/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-нафталин-1-илсульфонамино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, м S / ISP/ : 505,3 / м + H/ + .

38Bг/ /S/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-3-/4-трифлуорометокси-бензолсульфонамино/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, м S / FAV/ : 497 / м-изобутилен/ .

38Bд/ /S/-3-/4-циано-бензолсульфонамино/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, м S / ISP/ : 494,2 / м + H/ + .

38Be/ /S/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-3-метансульфонамино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, м S / FAV/ : 361 / м + OEt/ .

38Bж/ /S/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-3-/пиридин-3-илсульфонамино/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, м S / ISP/ : 470,2 / м + H/ + .

Пример 39:

Аналогично на пример 3, обаче като се изхожда от естерите от пример 38A/ се получават следните киселини:

а/ 3-/циклопропил-//S/-3-//1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-2-/4-циклопентил-фенилсульфонамино/-пропионил/-амино/-пропионова киселина, м S / FAV/ : 591,3 / м + H/ + ,

б/ 2-//S/-2-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-1-/циклопропил-/2-етоксикарбонил-етил/-карбамоил/-етилсулфамоил/-бензоена киселина, м S / ISP/ : 567,2 / м + H/ + ,

в/ ///S/-3-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-нафталин-1-илсульфонамино-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина, м S / FAV/ : 559,4 / м + H/ + ,

г/ 3-/N-циклопропил-N-//S/-3-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/4-трифлуорометокси-фенилсульфонамино/-

70

д/1/ 3-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/4-циано-фенилсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина, $M_5 / ISP / : 607,2 / m + H / ^+$,

е/2/ 3-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илкарбамоил/-2-/4-карбамоил-фенилсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина, $M_5 / ISP / : 548,5 / m + H / ^+$,

ж/ 3-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-метилсулфониламино-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина, $M_5 / ISP / : 461,3 / m + H / ^+$,

з/ 3-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-пиридин-3-илсулфониламино-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина, $M_5 / ISP / : 524,3 / m + H / ^+$,

Пример 40:

Аналогично на пример 1 се получава 3-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-N-циклопропил-2-/4-тетразол-5-ил-фенилсулфониламино/-пропиониламино/-пропионова киселина-етилестер-ацетат, $M_5 / ISP / : 619,4 / m + H / ^+$.

Получаване на изходния материал:

1,4 г от получения в пример 38Б/д/ диестер се разтварят в 14 мл ДМФ и се смесват с 410 мг амониев хлорид и 500 мг натриев азид, след което сместа се разбърква в продължение на 24 часа при 80°C. След охлаждане на обикновена температура реакционната смес се филтрува и филтратът се концентрира чрез изпаряване. Изолират се 1,8 г /5/-N-циклопропил-N-/2-етоксикарбонил-етил/-3-/4-тетразол-5-ил-фенилсулфониламино/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, $M_5 / ISP / : 537,4 / m + H / ^+$.

Пример 41:

Аналогично на пример 3 от естера в пример 40 се получава 3-//5/-3-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-

N-циклопропил-2-/4-/тетразол-5-ил/-фенилсульфониламино/-пропионил-амино-пропионова киселина, $M_S / ISP / : 591,4 / M + H^+$.

Пример 42:

Аналогично на пример 1, но като се използват следните енантиомери се получават следните съединения:

а/ от N-Бок-D-аспарагинова киселина- β -т-бутилестер на мястото на N-Бок-L-аспарагинова киселина- β -т-бутилестер:

///R/-3-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропиламино/-оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_S / ISN / : 585,4 / M - H^+$,

б/ от /R/-1-амидино-3-/аминометил/-пиперидин-дихидрохлорид на мястото на /S/-1-амидино-3-/аминометил/-пиперидин-дихидрохлорид:

///S/-3-//R/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_S / ISN / : 585,7 / M - H^+$,

в/ от N-Бок-D-аспарагинова киселина- β -т-бутилестер на мястото на N-Бок-L-аспарагинова киселина- β -т-бутилестер и /R/-1-амидино-3-/аминометил/-пиперидин-дихидрохлорид на мястото на /S/-1-амидино-3-/аминометил/-пиперидин-дихидрохлорид

///R/-3-//R/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_S / ISP / : 587,6 / M + H^+$.

Получаване на изходния гуанидин от пример 42б/:

По аналогичен на пример 36б/ метод, обаче като се използва L-бадемова киселина на мястото на D-бадемова киселина се получава през

а/ /S/-N-пиперидин-3-илметил-бензамид-/S/-хидрокси-фенил-ацетат/ 1: $M_S / FAB / : 218 M^+$ и

б/ /R/-N-/1-/амино-имино-метил/-пиперидин-/3-/илметил/-бензамид-/S/-хидрокси-фенил-ацетат / 1:1/, $M_S / ISP / : 261,4 / M + H^+$

/R/-1-амидино-3-/ аминметил/-пиперидин-дихидрохлорид, $[\alpha]_D^{20} = +17,6^\circ / c=1,0$, вода/.

Пример 43:

Аналогично на пример 3 от естерите в пример 42 се получават следните киселини:

а/ ///R/-3-//S/-1-/ амидино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаген-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино-оцетна киселина, $M_S / ISP/ : 559,5 / M + H/^{+}$,

б/ ///S/-3-//R/-1-/ амидино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаген-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина, $M_S / ISP/ : 559,5 / M + H/^{+}$,

в/ ///R/-3-//R/-1-/ амидино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаген-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина, $M_S / ISP/ : 559,5 / M + H/^{+}$.

Пример 44:

Аналогично на пример 1 от съответните т-бутилестери и при използването на рацемичен 2-/аминометил/-4-морфолинкарбоксамидинтрифлуорацетат /пример 7.б.в/ на мястото на /S/-амидино-3-/аминометил/-пиперидин-дихидрохлорид се получават следните продукти:

а/ от /S/-N-циклопропил-N-/2-тетразол-5-ил-етил/-3-нафталин-2-илсулфониламино-сукцинамова киселина-т-бутилестер /пример 36.Ав/

/S/-N/4/-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметил/-N/циклопропил-N/1/-/2-/тетразол-5-ил/-етил/-2-/нафталин-2-илсулфонилсукцинамид //1:1/-епимерна смес, $M_S / ISP/ : 599,5 / M + H/^{+}$,

б/ от /S/-N-циклопропил-N-/2-/5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил-етил/-3-/нафтаген-2-илсулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер /пример 47д/:

/S/-N/4/-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметил/-N/циклопропил-N/1/-/2-/5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил/-етил/-2-/нафтаген-2-илсулфониламино/-сукцинамид-хидрохлорид //1:1/, //1:1/-епим

смес, $M_5 / ISP / : 613,7 / M+H / ^+$.

Пример 45:

Аналогично на пример 1 от съответните естери при използването на рацемичен 2-/аминометил/-4-морфолинкарбоксамидин-трифлуор-ацетат на мястото на /S/-1-амидино-3-/аминометил/пиперидин-дихидро-хлорид се получават следните продукти:

а/ от /S/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-/нафтален-2-сулфонамино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер /пример 2.д/г/1//:

///S/-3-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафталин-2-ил-сулфонил/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид /1:1/, /1:1/-епимерна смес, $M_5 / ISP / : 589,5 / M+H / ^+$ и

б/ от естера в пример 38.Бб/:

2-//S/-2-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/1-//2-етоксикарбонил-етил/-циклопропил-карбамоил/-етилсулфамоил/-бензоена киселина-метилестер-трифлуор-ацетат /1:1/, /1:1/-епимерна смес, $M_5 / ISP / : 611,6 / M+H / ^+$.

Пример 46:

Аналогично на пример 3, обаче като се изхожда от естерите в пример 45 се получават следните киселини:

а/ ///S/-3-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-ил-сулфонил/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина, /1:1/-епимерна смес, $M_5 / ISP / : 561,4 / M+H / ^+$

Б/ 1/ 2-//S/-2-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/1-/циклопропил-/2-етокси-карбонил-етил/-карбамоил/-етил-аминосулфонил/-бензоена киселина, /1:1/-епимерна смес, $M_5 / ISP / : 597,5 / M+H / ^+$

б/ 2/ 2-//S/-2-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/1-//2-карбоксит-етил/-циклопропил-карбамоил/-етил-аминосулфонил/-бензоена киселина, /1:1/-епимерна смес, $M_5 / ISP / : 569,4 / M+H / ^+$.

Пример 47:

Аналогично на пример 1 се получава /S/-N4-//S/-1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N/1/-циклопропил-N/1/-/2-/5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил/-етил/-2-/нафтил-2-илсулфониамино/-сукцинамид-хидрохлорид, MS/ISP/:597,4 /m+n/⁺.

Получаване на изходния материал:

а/ Към разтвор на 29,5 г 3-циклопропиламино-пропионитрил в 300 мл диоксан се прибавя на капки при стайна температура разтвор на 57,8 г ди-т-бутилдикарбонат в 300 мл диоксан. Разтворът се разбърква през нощта при стайна температура и след това се изпарява. Получават се 58,1 г суров /2-циано-етил/-циклопропил-карбаминова киселина-терц.-бутилестер, MS/FAB/:154 /M-изобутилен/.

б/ Към разтвор на 20,0 г продукт от а/ в 58 мл етанол и 23 мл вода се добавят 6,6 г хидроксиламин-хидрохлорид и 13,6 г натриев карбонат-декахидрат. Реакционната смес се загрява при кипене под обратен хладник, изпарява се, остатъкът се суспендира в горещ етанол и се филтрува. Филтратът се концентрира чрез изпаряване и остатъкът се прекристализира из изопропанол-хексан. Получените кристали се разтварят в 10 мл ацетанхидрид и се разбъркват при 80°C. След това реакционната смес се концентрира чрез изпаряване, остатъкът се смесва с наситен разтвор от натриев карбонат и се екстрахира с етилацетат. Органичните фази се концентрират чрез изпаряване и остатъкът се хроматографира с хексан-етилестер в съотношение 3:1 върху силикагел. Получават се 5,4 г циклопропил-2-/5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил/-етил-карбаминова киселина-терц.-бутилестер, MS/FAB/:211 /M-изобутилен/.

в/ 5,2 г от получения в б/ материал се разтварят в 30 мл етилацетат, смесват се с 4-моларен разтвор на солна киселина в етилацетат и се разбъркват при стайна температура. Разтворът се изпарява, остатъкът се разбърква и утаява в етилацетат и се филтрува. Изолират се

3,7 г циклопропил-2-/5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил/-етил-амин-хидрохлорид, $M_s / FAB/ : 167 / M^+ /$.

г/ Аналогично на метода от пример 2.б/д/, обаче като се използва получения в в/ амин-хидрохлорид на мястото на заркозинетилестер-хидрохлорид се получава /5/-3-терц.-бутоксикарбониламино-N-циклопропил-N-/2-/5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил/-етил/-сукцинамова киселина терц.-бутилестер, $M_s / ISP/ : 439,6 / M+H^+ /$.

д/ Аналогично на метода от пример 2.б/и/, обаче като се използва получения съгласно г/ диестер на мястото на /5/-3-т-бутоксикарбонил-амино-N-етокси-карбонилметил-N-метилсукцинамова киселина-т-бутилестер се получава /5/-N-циклопропил-N-/2-/5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил/-етил/-3-/нафтаден-2-илсулфониламино/-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, $M_s / FAB/ : 473 / M\text{-изобутилен} /$.

Пример 48:

Аналогично на пример 1 от /5/-N-циклопропил-N-етоксикарбонилметил-3-/нафтаден-2-илсулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер /пример 2.б/г/1//, като се използва /5/-3-аминметил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер-хидрохлорид на мястото на /5/-1-амидино-3-/аминметил/пиперидин-дихидрохлорид се получава

/циклопропил-/5/-3-/5/-1-/етоксикарбонил-амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-амино/-оцетна киселина-етилестер, $M_s / ISP/ : 659,6 / M+H^+ /$.

Получаване на изходния материал:

а/ Към разтвор на 10,0 г /5/-3-аминметил-1-пиперидинкарбонова киселина-т-бутилестер в 400 мл хексан и 100 мл вода се прибавят 3,7 г тетрабутиламониев хидрогенсулфат и 100 мл 1-нормална натриева основа. Към тази смес се прибавят на капки 9,3 мл бензилхлороформат и се разбърква в продължение на 3 часа при стайна температура. След това органичната фаза се отделя и се промива с вода, 10%-на лимонена киселина, вода и наситен разтвор от натриев бикарбонат, суши се

и се изпарява. Молучава се т-бутил-/5/-3-//1-бензилокси/формамино/-метил/-1-пиперидинкарбоксилат.

б/ 11,3 г от получения съгласно а/ продукт се разтварят в 120 мл етилацетат, при 4°C се смесват със 120 мл 4-моларен разтвор на солна киселина в етилацетат и се разбъркват в продължение на 5 часа при стайна температура. След това реакционната смес се съгъстява, остатъкът се разтваря в 265 мл ДМФ, смесва се с 18 мл триетиламин и 4,3 г формаминосульфонова киселина и се разбъркват в продължение на 17 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява, остатъкът се смесва с 1-нормална солна киселина, сместа отново се концентрира и се хроматографира с вода-ацетонитрил в колона с RP-18. По този начин се изолират 5,4 г бензил-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/карбамат-хидрохлорид.

в/ Към разтвор на 2,0 г бензил-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/-метилкарбамат-хидрохлорид в 200 мл метиленхлорид се прибавят на капки 0,55 мл етилов естер на хлормравчена киселина. Реакционната смес се охлажда до 0°. При разбъркване се добавят на капки 113 мл 0,1-нормална натриева основа. След това сместа се разбърква в ледена баня, фазите се разделят, органичната фаза се промива с вода, суши се и се изпарява. Получават се 1,5 г /5/-1-/етоксикарбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбаминова киселина-бензилестер, м. S /FAB/: 363,2 /M+H⁺.

г/ 1,5 г от получения съгласно в/ продукт се разтварят в 30 мл етанол и 30 мл 1-нормална солна киселина, смесват се с 0,2 г паладий върху въглен и се хидрират. Получават се 1,4 г /5/-/3-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминова киселина-етилестер-хидрохлорид м. S /ISP/: 229,4 /M+H⁺.

Пример 49:

Аналогично на пример 48, но като се използва изобутилов естер на хлормравчена киселина на мястото на етилов естер на хлормравчена

киселина /в пример 48в/ се получава през /S/-/3-бензилоксикарбонил-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-изобутил-естер, $M_s /FAB/ : 390$ M^+ и през //S/-3-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-изобутилестер-хидрохлорид /1:1/, M /термоспрей/ : 257 / $M+H$ / $^+$,

/циклопропил-/S/-3-// /-1-/ изобутоксикарбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/ нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-амино/-оцетна киселина-етилестер или тавтомер на амидиновата група, $M_s /ISP/ : 687,7$ / $M+H$ / $^+$.

Пример 50:

Аналогично на пример 48, но като се използва /RS/-/2-аминометил-морфолин-4-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер-хидрохлорид на мястото на /S/-/3-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер-хидрохлорид се получава

/циклопропил-/S/-3-/4-етоксикарбониламино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/ нафтаден-2-илсулфониламино/-пропиони-амино/-оцетна киселина-етилестер, /1:1/-епимерна смес, $M_s /ISP/ : 661,5$ / $M+H$ / $^+$.

Получаване на изходния материал:

а/ Към суспензия на 10,3 г терц.-бутил-рацемичен-//4-амидино-2-морфолинил/метил/карбамат-хемисулфит /пример 7.Б/6// в 1030 мл метиленхлорид се добавят 3,15 мл етилов естер на хлормравчена киселина. Реакционната смес се охлажда до 4° и се прибавят на капки 637,1 мл 0,1-нормална натриева основа. След това сместа се разбърква при 5°, органичната фаза се отделя, промива се с вода, суши се и се изпарява. Изолirat се 10,5 г /RS/-/2-/терц.-бутоксикарбониламинометил/-морфолин-4-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер, $M_s /ISP/ : 331,4$ / $M+H$ / $^+$.

б/ 8,9 г от получения съгласно а/ материал се разтварят в 50 мл етилацетат, смесват се с 50 мл 4-моларен разтвор на солна киселина в

етилацетат и се разобъркват при стайна температура. След изпаряване на получената суспензия се получават 7,3 г /RS/-/2-аминометил-морфолин-4-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер-хидрохлорид, $M S / I S P / : 231,4 / M + H / ^{+}$.

Пример 51:

Аналогично на пример 50 от съответните естери се получават следните съединения:

а/ от /S/-N-циклопропил-N-/2-тетразол-5-ил-етил/-3-нафталин-2-илсулфониламино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер /пример 36.Ав/ /2-//S/-3-/циклопропил-2-/тетразол-5-ил/-етил-карбамоил/-3-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-морфолин-4-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер, /1:1/-епимерна смес, $M / I S P / : 671,6 / M + H / ^{+}$, и

б/ от N-/3-т-бутоксикарбонил/-N-/2-нафтилсулфонил/-L-аланил/-N-циклопропил-β-аланин-етилестер /пример 2.Б/й/9//

3-///S/-3-/4-етоксикарбониламино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина-етилестер или тавтомер на амидиновата група, /1:1/-епимерна смес, $M S / I S N / : 673,5 / M - H / ^{-}$.

Пример 52:

Аналогично на пример 48 от /S/-N-циклопропил-N-/2-тетразол-5-ил-етил/-3-нафталин-2-илсулфониламино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер /пример 36.Ав/ и от следните производни на аминометилпиперидин се получават съответните продукти:

а/ от /S/-/3-аминометилпиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер-хидрохлорид /пример 48г/

//S/-3-//S/-3-/циклопропил-2-/тетразол-5-ил/-етил-карбамоил/3-/нафтален-2-илсулфонамино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-етилестер, $M S / I S P / : 669,6 / M + H / ^{+}$

б/ от *1/5/*-3-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбамина киселина-изобутилестер-хидрохлорид /1:1/ пример 49/

1/5/-N/1/-циклопропил-*N/4/-1/5/*-1-изобутоксикарбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-*N/1/-/2-/*тетразол-5-ил/-етил/-сукцинамид, $M_5/ISP/ : 697,5 /M + H/^{+}$.

Пример 53:

Аналогично на пример 48 като се използват съответните арил-сулфонилови естери на мястото на *1/5/-N*-циклопропил-*N*-етоксикарбонилметил-3-/нафтаден-2-илсулфониламино/-сукцинамова киселина-т-бутилестер се получават следните продукти:

а/ от *N-/3-/*т-бутоксикарбонил/-*N-/2-*нафтилсулфонил/- Γ -аланил/-*N*-циклопропил- β -аланин-етилестер /пример 2.Б/й/9/

*3-1/1/5/-3-1/5/-1-*етоксикарбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина-етилестер или тавтомера с амидинова група, $M_5/ISP/ : 673,5 /M + H/^{+}$, и

б/ от *1/5/-2-/2-*терц.-бутоксикарбонил-1-/циклопропил-/2-етоксикарбонил-етил/-карбамоил/-етилсулфамоил/-бензоена киселина-метилестер, /пример 38.Б/а/

*3-1/1/5/-3-1/5/-1-*етоксикарбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/2-метоксикарбонил-фенилсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина-етилестер или тавтомера с амидинова група, $M_5/ISP/ : 681,5 /M + H/^{+}$.

Пример 54:

Аналогично на пример 3, но като се използват съответните естери, се получават:

54а/ от естера в пример 51б/

*3-1/1/5/-3-1/4-*етоксикарбониламино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина или тавтомерната форма с амидинова

група 1/1:1/-епимерна смес, $M_5/ISP/ : 645,2 / M-H/^-$,

546/ от естера в пример 536/

54.6/1. 2-//5/-1-//2-карбокси-етил/-циклопропил-карбамоил/-2-//5/-1-//етокси-карбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-етил-сулфамоил/-бензоена киселина или тавтомера с амидинова група, $M_5/ISP/ : 639,5 / M + H/^+$ и

546/2. 2-//5/-1-//2-етоксикарбонил-етил/-циклопропил-карбамоил/-2-//5/-1-//етоксикарбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-етилсулфамоил/-бензоена киселина или тавтомера с амидинова група, $M_5/ISP/ : 667,6 / M + H/^+$.

Пример 55:

Аналогично на пример 29 през

а/ циклопропиламид на бензилоексикарбониламино-оцетна киселина, $M_5/EI/ : 248 / M/$,

б/ 2-циклопропиламино-етилкарбаминова киселина-бензилестер-хидрохлорид /1:1/, $M_5/EI/ : 234 / M/$

в/ /5/-3-//5/-3-//2-амино-етил/-циклопропил-карбамоил/-3-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-терц.-бутилестер-хидрохлорид /1:1/ и

г/ /5/-3-//5/-3-/циклопропил-/2-пиразин-2-илкарбониламино-етил/-карбамоил/-3-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-терц.-бутилестер, $M_5/ISP/ : 708,8 / M + H/$ се получава

/5/-N4-//5/-1-//амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-N1-/2-/пиразин-2-илкарбониламино/-етил/-сукцинамид-ацетат /1:3/, $M_5/ISP/ : 650,7 / M + H/$.

Получаване на изходния материал:

а/ Към 24 г N-бензилоексикарбонил-глицин и 8 мл циклопропил-амин в 240 мл метиленхлорид се добавят при разбъркване 23,1 г N-/3-диметиламинопропил/-N'-етилкарбодимид-хидрохлорид и сместа

се разбърква в продължение на 4 часа при стайна температура. След това тя се поема в етер, и се промива с 1-нормална солна киселина, с бикарбонатен разтвор и с вода. След изсушаване и изпаряване на етерната фаза се получават 23 г циклопропиламин на бензилоксикарбониламино-оцетна киселина.

б/ Към 23 г продукт от а/ в 250 мл ТХФ се прибавят на капки при 10-23° 17,6 мл боран-диметилсулфид. Сместа се нагрява под обратен хладник, след това се охлажда до -10°. При охлаждане с лед се прибавят на капки 75 мл 2-нормална солна киселина и сместа се поема при стайна температура в етер. Етерната фаза се промива с вода. Водната фаза се алкализира отново с 90 мл 2-нормална натриева основа и се екстрахира с етер. Етерната фаза се промива с вода, след това се подкислява с 2-нормална солна киселина /в диоксан/ до рН 2 и се концентрира. Остатъкът се разбърква и утаява в етер и се филтрува. Получават се 11 г 2-циклопропиламино-етилкарбаминава киселина-бензилестер-хидрохлорид.

в/ Аналогично на пример 29.б/ в/ г/ д/ се получава /5/-3-//5/-3-//2-амино-етил/-циклопропил-карбамоил/-3-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-терц.-бутилестер-хидрохлорид.

г/ Към 400 мг амин-хидрохлорид от в/ и 0,11 мл база на *Hünig* в 4 мл метиленхлорид се добавят 94 мг пиразинкарбонова киселина и 127 мг N-/3-диметиламинопропил/-N'-етилкарбодимид-хидрохлорид. Сместа се разбърква в продължение на 20 часа при стайна температура и се поема в етилацетат. Етилацетатната фаза се промива с вода. След сушене и изпаряване се хроматографира суровия продукт през силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 9:1. Получават се 288 мг /5/-3-//5/-3-//циклопропил-/2-пиразин-2-илкарбониламино-етил/-карбамоил/-3-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-терц.-бутилестер.

Пример 56:

Аналогично на пример 55, обаче като се използват съответните киселини или киселинни производни на мястото на използваната в пример 55г/ пиразинкарбонова киселина, а именно като се използват а/ монометилестерхлорид на оксалова киселина, б/ $SO_3, N/CH_3/$ 3-комплекс, в/ бензилхлороформиат, г/ хлороцетна киселина, д/ хлорид на феноксицетна киселина, е/ фенолглиоксилова киселина, ж/ пирогроздена киселина, з/ никотинова киселина, и/ никотинова киселина-N-оксид, респективно й/ 3,4-дихидроксифенилоцетна киселина, се получават следните съединения:

а/ N- / 2- / / S / - 3- / / S / - 1- / амино-имино-метил / -пиперидин-3-илметилкарбамоил / - 2- / нафтаден-2-илсулфониламино / -пропионил / -циклопропил-амино / -етил / -оксамова киселина-метилестер-ацетат / 1:1 / , $M S / I S P / : 630,5 / M + H /$,

б/ 2- / / S / - 3- / / S / - 1- / амино-имино-метил / -пиперидин-3-илметилкарбамоил / - 2- / нафтаден-2-илсулфониламино / -пропионил / -циклопропил-амино / -етил / -сулфаминова киселина, $M S / I S P / : 624,5 / M + H /$,

в/ 2- / / S / - 3- / / S / - 1- / амино-имино-метил / -пиперидин-3-илметилкарбамоил / - 2- / нафтаден-2-илсулфониламино / -пропионил / -циклопропил-амино / -етил / -карбаминава киселина-бензилестер-ацетат / 1:1 / , $M S / I S P / : 678,5 / M + H /$,

г/ / S / - N 4- / / S / - 1- / амино-имино-метил / -пиперидин-3-илметил / -N 1- / 2-хлороацетиламино-етил / -N 1-циклопропил-2- / нафтаден-2-илсулфониламино / -сукцинамид-ацетат / 1:1 / , $M S / I S P / : 620,4 / M + H /$,

д/ / S / - N 4- / / S / - 1- / амино-имино-метил / -пиперидин-3-илметил / -N 1-циклопропил-2- / нафтаден-2-илсулфониламино / -N 1- / 2-феноксиацетиламино-етил / -сукцинамид-ацетат / 1:1 / , $M S / I S P / : 678,6 / M + H /$,

е/ / S / - N 4- / / S / - 1- / амино-имино-метил / -пиперидин-3-илметил / -N 1-циклопропил-2- / нафтаден-2-илсулфониламино / -N 1- / 2- / 2-оксо-2-фенил -ацетиламино / -етил / -сукцинамид-ацетат / 1:2 / , $M S / I S P / : 676,6 / M + H /$

ж/ / S / - N 4- / / S / - 1- / амино-имино-метил / -пиперидин-3-илметил / -N 1-

циклопропил-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-N1-/2-/2-оксо-пропионил-амино/-етил/-сукцинамид-ацетат /1:1/, мS /ISP/:614,6 /M+H/ ,

з/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-N1-/2-/пиридин-3-илкарбониламино/-етил/-сукцинамид-ацетат /1:2/, мS /ISP/:649,1 /M + H/ ,

и/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-нафтаден-2-илсулфониламино-N1-/2-/1-окси-никотинил-амино/-етил/-сукцинамид-ацетат /1:1/, мS /ISP/:666,5 /M + H/ ,

й/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-/2-/3,4-дихидрокси-фенилацетиламино/-етил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-сукцинамид-ацетат /1:1/, мS /ISP/:694,6 /M+H/ ,

Пример 57:

Аналогично на пример 3 от естера в пример 56а/ се получава следната киселина:

N-/2-//S/-3-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-етил/-оксамова киселина, мS /ISP/:616,5 /M + H/ .

Пример 58:

Аналогично на примери 29 и 55, обаче като се използва //S/-3-амино-метил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-метил-естер-хидрохлорид /1:2/ на мястото на /S/-3-аминометил-1-пиперидин-карбонова киселина-т-бутилестер /пример 29 г/ се получава

//S/-3-//S/-3-//2-хлорацетиламино-етил/-циклопропил-карбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-метилов естер, мS /ISP/:648,4 /M + H/ .

Получаване на изходния материал:

Аналогично на пример 43, обаче като се използва метилов естер на хлормравчена киселина на мястото на етилов естер на хлормравчена киселина /пример 48в/ се получава //S/-3-аминометил-пипери

дин-1-ил/-имино-метилкарбамина киселина-метилестер-хидрохлорид
/1:2/, M_s /термоспрей/: 215 / $M + H$ /.

Пример 59:

Аналогично на пример 58 се получават следните съединения:

а/ N-2-/циклопропил-//S/-3-//S/-1-/имино-метоксикарбониламино-
метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-
пропионил/-амино/-етил/-оксамова киселина-метилестер, M_s /ISP/: 702,6
/ $M + H$ /,

б/ 2-/циклопропил-//S/-3-//S/-1-/метоксикарбониламино-имино-
метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-
пропионил/-амино/-етилкарбамина киселина-бензилестер, M_s /ISP/:
736,7 / $M + H$ /,

в/ //S/-3-//S/-3-/циклопропил-/2-метилсулфониламино-етил/-кар-
бамоил/-3-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пипери-
дин-1-ил/-имино-метилкарбамина киселина-метилестер, M_s /ISP/: 680,5
/ $M + H$ /.

Пример 60:

Аналогично на пример 29, обаче като се използва N-циклопро-
пилглицинетилестер на мястото на 2-бутил-аминоетилазид-хидрохлорид
/в пример 29б/ през

//S/-3-//S/-1-терц.-бутоксикарбонил-пиперидин-3-илметилкар-
бамоил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-
оцетна киселина и

/S/-3-//S/-3-/циклопропил-метоксикарбамоилметил-карбамоил/-
3-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-
карбонова киселина-терц.-бутилестер, се получава

/S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-
N1-циклопропил-N1-метоксикарбамоилметил-2-/нафтален-2-илсулфонил-
амино/-сукцинамид-ацетат /1:1/, M_s /ISP/: 588,6 / $M + H$ /.

Получаване на изходния материал:

500 мг III /-3-// /-1-терц.-бутоксикарбонил-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-сулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина се бъркат заедно с 71 мг 0-метилхидроксил-амин-хидрохлорид, 0,28 мл II-метилморфолин и 376 мг БФ в 10 мл метиленхлорид в продължение на 20 часа при стайна температура.Сместа се поема в етилацетат,промива се с 1-нормална солна киселина и след това с вода.След сушене и изпаряване,продуктът се пречиства през силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 9:1.Получават се 282 мг /S/-3-//S/-3-//циклопропил-метоксикарбамоилметил-карбамоил//3-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил-аминометил/-пиперидин-1-карбонова киселина-терц.-бутилестер,MS /ISP/:646,6 /M + H/.

Пример 61:

Аналогично на примери 29 и 60 се получават следните съединения:

- а/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-бензилоксикарбамоилметил-N1-циклопропил-2-/нафтаден-2-илсулфонил-амино/-сукцинамид-ацетат /1:1/,MS /ISP/:664,5 /M + H/,
- б/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-ил-метил/-N1-циклопропил-N1-метилсулфонилкарбамоилметил-2-/нафтаден-2-илсулфонил-амино/-сукцинамид-ацетат /1:1/,MS /ISP/:636,5 /M + H/,
- в/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-циклопропилкарбамоилметил-2-/нафтаден-2-илсулфонил-амино/-сукцинамид-ацетат /1:1/,MS /ISP/:598,6 /M + H/,
- г/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-N1-/пиперидин-3-илметил-карбамоилметил/-сукцинамид-ацетат /1:2/,MS /ISP/:649,5 /M + H/,
- д/ /S/-N4-//S/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-/2-/3,4-дихидрокси-фенил/-етилкарбамоилметил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-сукцинамид-ацетат /1:2/,MS /ISP/:694,5 /M + H/,

е/ /5/-N4-//5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-ил/-N1-циклопропил-N1-/2-хидрокси-етилкарбамоилметил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-сукцинамид-ацетат /1:1/, MS /ISP/:602,2 /M + H/.

Пример 62:

2,0 г /5/-N-/3-бензилокси-пропил/-N-циклопропил-3-нафтаден-2-илсулфониламино-сукциаминова киселина и 1,35 г //5/-3-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминанова киселина-метилестер-хидрохлорид /1:2/ /пример 58/ се разбърква при стайна температура заедно с 1,91 г БОФ и 2,34 мл 1,8-дизабицикло/5.4.0/ундек-7-ен в 20 мл метиленхлорид. След изпаряване и хроматография върху силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 19:1 се получават 2,35 г /5/-3-//5/-3-//3-бензилокси-пропил/-циклопропилкарбамоил/-3-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминанова киселина-метилестер.

Получаване на изходния материал:

а/ 8,58 г N-Бок-циклопропиламин и 15 г O-бензил-3-бром-1-пропанол в 90 мл ДМФ се смесват при 0°-5° с 2,5 г натриев хидрид /55% в масло/. Сместа се разбърква в продължение на 1 час при 0-5° и след това в продължение на 3 часа при стайна температура, след което се смесва при 0-5° с воден разтвор на амониев хлорид. Сместа се разпределя в етер/вода, етерните фази се промиват с вода, след това се сушат и концентрират. След хроматография върху силикагел с етер/хексан в съотношение 1:4, 11,5 г от продукта се разбъркват със 120 мл 4,8-моляна солна киселина в диоксан. След сгъстяване, остатъкът кристализира в етер, филтруват се кристалите и се промиват с етер. Получават се 9,0 г /3-бензилокси-пропил/-циклопропил-амин-хидрохлорид, MS /EI/: 206 /M + H/.

б/ 9,0 г продукт от а/ и 11,77 г N-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинова киселино-т-бутилестер /пример 23 а/ се разбъркват заедно с 14,4 г БОФ и 15,9 мл база на *Hünig* в 200 мл метиленхлорид

Сместа се поема в етер, етерната фаза се промива с 1-нормална солна киселина и след това с вода. След сушене и изпаряване на етерната фаза, остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат/хексан в съотношение 1:2. Получават се 14,85 г /5/-N-/3-бензилокси-пропил/-N-циклопропил-3-нафтален-2-илсулфониламино-сукцинамова киселина-терц.-бутилестер, м5/ISN/:565,8 /м - Н/.

в/ 14,85 г продукт от б/ се разтваря в 60 мл диоксан и този разтвор се смесва с 120 мл 4,8-моларен разтвор на солна киселина в диоксан. Сместа се разбърква при стайна температура, поема се в етер и се промива с вода. След сушене и изпаряване на етерната фаза се получават 12,87 г /5/-N-/3-бензилокси-пропил/-N-циклопропил-3-нафтален-2-илсулфониламино-сукцинаминамова киселина, м5/ISN/:509,2 /м-Н/.

Пример 63:

970 мг /5/-3-//5/-3-//3-бензилокси-пропил/-циклопропил-карбамоил/-3-нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминамова киселина-етилестер се разтварят в 5 мл метиленхлорид и разтворът се смесва с 5 мл от 0,5-моларен разтвор на бортрибромид в метиленхлорид. След разбъркване в продължение на час и половина при стайна температура, реакционният разтвор се смесва с 20 мл наситен разтвор на натриев бикарбонат. Сместа се разделя между етилацетат и вода. След сушене и изпаряване, суровият продукт се пречиства върху силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 9:1. Получават се 465 мг чист //5/-3-//5/-3-циклопропил-/3-хидрокси-пропил/-карбамоил/-2-нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминамова киселина-метилестер, м5/ISP/:617,7 /м+Н/.

Пример 64:

274 мг //5/-3-//5/-3-циклопропил-/3-хидрокси-пропил/-карбамоил/-2-нафтален-2-илсулфониламино/-пропиониламинометил/-пиперидин

1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-метилестер /пример 63/, 1 мл 1-нормален метилиодид в ТХФ, 2мл 1-моларен разтвор от ДБУ в ТХФ и 2 мл метиленхлорид се разбъркват заедно при стайна температура. Сместа се концентрира и остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат/метанол в съотношение 9:1.Получават се 120 мг /5/-N1-циклопропил-N4-//5/-1/-имино-метоксикарбониламино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-/3-метокси-пропил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-сукцинамид, м5/ISP/:631,6 /м+n/ .

Пример 65:

Аналогично на пример 29, обаче като се използват а/ дифенил-естерхлорид на фосфорна киселина, респективно б/ диетилестерхлорид на фосфорна киселина на мястото на моноетилестерхлорида на оксалова киселина /пример 29e/ се получават

а/ 2-///5/-3-//5/-1/-амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-карбамоил/-2-/нафтаден-2-сулфониламино/-пропионил/-бутиламино/-етил-амидофосфорна киселина-дифенилестер-ацетат /1:1/, м5/ISP/:792,4/м+n/,
б/ /5/-N4-//5/-1/-амино-имино-метил/-пиперидин-3-ил/-N1-бутил-N1-/2-диетоксифосфориламино-етил/-2-/нафтаден-2-сулфониламино-сукцинамид-ацетат /1:1/, м5/ISP/:696,2 /м + n/ .

Пример 66:

Аналогично на пример 48, обаче като се използва ди-т-бутил-дикарбонат на мястото на етилов естер на хлормравчена киселина /в пример 48в/ се получава през

/5/-/3-бензилоксикарбониламинометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-терц.-бутилестер, м /термоспрей/:391 /м+n/,
и през

/5/-/3-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метилкарбаминава киселина-терц.-бутилестер, м5/ISP/:257,2 /м + n/ +

///5/-3-//5/-1-/терц.-бутоксикарбониламино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропио-

нил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер, $M_5/ISP/ : 687,5$
 $/M+H/^{+}$.

Пример 67:

Аналогично на пример 1, обаче като се използва //4-амино-метил-пиперидин-1-ил/-имино-метил/ амин-дихидрохлорид на мястото на /5/-1-амидино-3-/ аминометил/ пиперидин-дихидрохлорид се получава /5/-3-//3-/1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклохексил-амино/-оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_5/ISP/ : 629,6$ $/M+H/^{+}$.

Получаване на изходния материал:

а/ Разтвор на 130 г /4-пиперидинилметил/-карбаминова киселина-1,1-диметилестер в 1300 мл ДМФ се смесва с 138 мл триетиламин и 61,8 г формамидинсулфинова киселина и се разбърква през нощта при стайна температура. Отделеният материал се отстранява чрез филтруване разбърква се и се утаява в 500 мл етанол, отново се филтрува и се суши. Получават се 65,6 г 1-/амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметил-карбаминова киселина-терц.-бутилестер-хемисулфит, $M_5/ISP/ : 257,4$ $/M + H/^{+}$.

б/ 65,6 г от получения съгласно а/ материал се разтварят в 656 мл 1-нормална солна киселина и се разбъркват в продължение на 5 часа при 50°C. Разтворителят се изпарява, остатъкът се разбърква в 500 мл етанол и се утаява, филтрува се с нутчфилтър и се суши. Получават се 48,5 г //4-аминометил-пиперидин-1-ил/-имино-метил/-амин-дихидрохлорид, $M_5/ISP/ : 573,5$ $/M + H/^{+}$.

Пример 68:

Аналогично на пример 67 от съответните терц.-бутилестери се получават следните продукти:

68a. ///5/-3-/1-амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етилестер-трифлуорацетат, $M_5/ISP/ : 587,8$ $/M + H/^{+}$,

68б/ *///S/-3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/
2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-бензил-амино/-оцетна кисе-
лина-етилестер-хидрохлорид /1:1/, $M_5/ISP/ : 637,4 /M+H/^{+}$,

68в/ *///S/-3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/
2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклохексилметил-амино/-
оцетна киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_5/ISP/ : 643,6 /M+H/^{+}$,

68г/ *///S/-3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/
2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-бутил-амино/-оцетна кисе-
лина-етилестер-хидрохлорид /1:1/, $M_5/ISP/ : 603,4 /M+H/^{+}$,

68д/ */S/-3-//3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарба-
моил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-
пропионова киселина-етилестер-хидрохлорид, $M_5/ISP/ : 601,6 /M+H/^{+}$,

68е/ */S/-3-//3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарба-
моил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-бензил-амино/-пропи-
онова киселина-етилестер-хексафлуорофосфат /1:1/, $M_5/ISP/ : 651,6 /M+H/^{+}$

68ж/ */S/-3-//3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/
2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклохексилметил-амино/-
пропионова киселина-етилестер-хексафлуорофосфат /1:1/, $M_5/ISP/ : 657,5$
 $/M + H/^{+}$,

68з/ */S/-N4-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметил/-N1-
циклопропил-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-N1-/3-оксо-бутил/-сукци-
намид-хидрохлорид, $M_5/ISP/ : 571,6 /M+H/^{+}$.

Пример 69:

Аналогично на пример 3 от естерите в примери 67 и 68 се
получават следните киселини:

а/ */S/-3-//3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарба-
моил/-2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклохексил-амино/-
оцетна киселина-хидрохлорид, $M_5/ISP/ : 601,6 /M+H/^{+}$,

б/ */S/-//3-/1-/* амино-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/-
2-/нафтаден-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна

киселина, $M_5/ISP/ : 559,6 / M + H / ^+$,

в/ $///S/-3-/1-/$ аминок-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/-
2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-бензил-амино/-оцетна кисе-
лина, $M_5/ISP/ : 609,5 / M + H / ^+$,

г/ $/S/-//3-/1-/$ аминок-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/-
2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклохексилметил-амино/-
оцетна киселина, $M_5/ISP/ : 615,5 / M + H / ^+$,

д/ $///S/-3-/1-/$ аминок-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/-
2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-бутил-амино/-оцетна кисели-
на, $M_5/ISP/ : 575,5 / M + H / ^+$,

е/ $/S/-3-//3-/1-/$ аминок-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамо-
ил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-
пропионова киселина-хидрохлорид, $M_5/ISP/ : 573,5 / M + H / ^+$,

ж/ $/S/-3-//3-/1-/$ аминок-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамо-
ил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-бензил-амино/-пропио-
нова киселина, $M_5/ISP/ : 623,6 / M + H / ^+$,

з/ $/S/-3-//3-/1-/$ аминок-имино-метил/-пиперидин-4-илметилкарбамоил/-
2-/нафтален-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклохексилметил-амино/-
пропионова киселина, $M_5/ISP/ : 629,5$.

Пример 70:

1,0 г N-/N4-///S/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-
нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-циклопропилглицин /пример 4а/ се
разтваря в 10 мл ДмФ, смесва се с 0,2 мл морфолин, 0,8 г ЛОФ и 1,1 м.
4-етилморфолин и се разбърква през нощта при стайна температура.
Реакционната смес се смесва с 20 мл 1-нормална солна киселина, из-
парява се и остатъкът се хроматографира с градиент от вода/ацетонит-
рил в колона с RP-13. получават се 0,5 г /S/-N4-//S/-1- аминок-имино-
метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-морфолин-4-илкарбо-
нилметил-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-сукцинамид-хидрохлорид /1:1
 $M_5/ISP/ : 628,5 / M + H / ^+$.

Пример 71:

Разтвор на 0,8 г 2-///5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/ нафтаген-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-етилкарбаминова киселина-бензилестер /пример 56в/ в 20 мл метанол се хидрира след добавяне на 0,2 г паладий върху въглен в продължение на 24 часа при стайна температура. Катализаторът се отстранява чрез филтруване, филтратът се концентрира и остатъкът се суши. 0,57 г от така получения материал в 30 мл ТХФ се смесват с прибавян на капки разтвор на 0,57 г 3,4-бис/2-пропенилокси/-3-циклобутен-1,2-дион в 20 мл ТХФ и реакционната смес се разбърква в продължение на 5 часа при стайна температура. Разтворителят се изпарява и остатъкът се хроматографира върху силикагел с етилацетат-ацетон-оцет на киселина-вода в съотношение 6:2:1:1. Фракциите с продукта се изпаряват и след сушене на остатъка се получават 0,6 г /5/-N1-/2-/2-алилокси-3,4-диоксо-циклобут-1-ениламино/-етил/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-/ нафтаген-2-илсулфониламино/-сукцинамид-ацетат /1:1/, M_n/M_w : 680,6 / $m+n$ /⁺.

Пример 72:

0,1 г от получения в пример 71 материал се разтварят в 10 мл ацетонитрил при добавяне на 1 капка вода и този разтвор се смесва с 0,03 г паладий/II/-ацетат и 0,08 мл триетилфосфит. След това се добавят 0,13 мл 2-нормален разтвор на натриев-2-етилкарбонат във вода и реакционната смес се разбърква в продължение на час и половина при стайна температура. Отделеният материал се филтрува, промива се с етер/хексан и филтруваният остатък се суши. Изолират се 0,090 г /5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-/2-/3,4-диоксо-2-хидрокси-циклобут-1-ениламино/-етил/-2-/ нафтаген-2-илсулфониламино/-сукцинамид-ацетат /1:1/, M_n/M_w : 640,5 / $m+n$ /⁺.

Пример 73:

Аналогично на пример 3 от съответните естери се получават следните киселини:

а/ от естера в пример 49 циклопропил-//S/-3-//S/-1-/изобутоксикарбонил-амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфонил-амино/-пропионил/-амино-оцетна киселина или тавтомера с амидинова група, $M/S/ISP/ : 659,5 /M+H/^{+}$,

б/ от естера в пример 66 //S/-3-//S/-1-/имино-терц.-бутоксикарбонил-амино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтаден-2-илсулфонил-амино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина или тавтомера с амидинова група, $M/S/ISP/ : 659,7 /M+H/^{+}$.

Съединение с формула I, негов солват или негова сол може да се използва по познат начин като активно вещество за получаване на фармацевтични препарати, например таблетки, капсули и др. със следния състав:

Пример А:

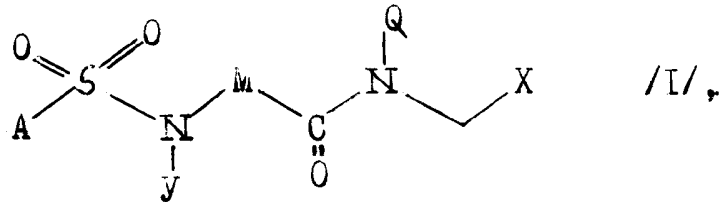
	за таблетка:
Активно вещество	200 мг
микрористалинна целулоза	155 мг
царевично нишесте	25 мг
талк	25 мг
хидроксипропилметилцелулоза	20 мг
Общо:	<hr/> 425 мг

Пример Б:

	за капсула:
Активно вещество	100,0 мг
Царевично нишесте	20,0 мг
млечна захар	95,0 мг
Талк	4,5 мг
Магнезиев стеарат	0,5 мг
Общо:	<hr/> 220,0 мг

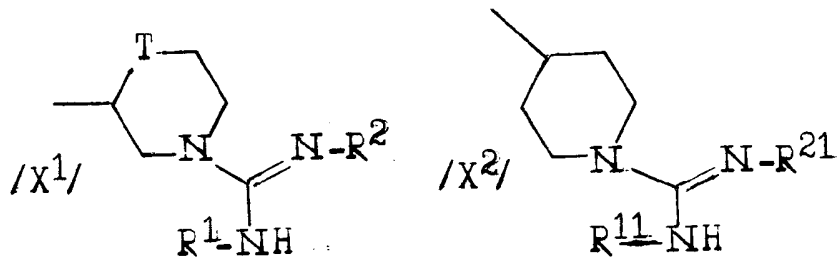
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1.Метод за получаване на сулфонамидокарбоксамиди с общата формула



В КОЯТО:

X означава група с общата формула X¹ или X²:



T означава CH₂ или O,

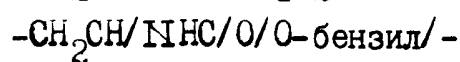
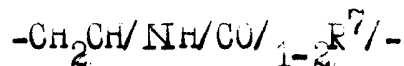
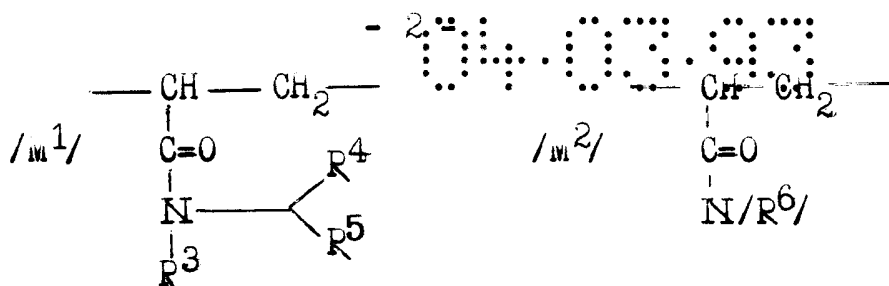
R¹, R², R¹¹ и R²¹ независимо един от друг означават водород, или нисш алкил,

Y означава водород, или в случай че X представлява групата X² или в случай, че X представлява група X¹, в които най-малко един от заместителите R¹ и R² не означава водород, тогава Y може да означава също CH₂COOH или SO₂-A',

A и A' означават арил, хетероарил, хетероциклил, алкил или циклоалкил,

Q означава водород, нисш алкил или нисш алкил/OH, COOH или COO-нисш алкил/,

M означава група с формулата M¹, или когато X представлява група X², или когато X представлява група X¹ и най-малко един от заместителите R¹, R² и Q не представлява водород, и/или когато A представлява алкил или циклоалкил, тогава M може да бъде също група с една от формулите M² до M⁸,



R^3 означава водород, нисш алкил или нисш алкенил, арил, хетероарил, циклоалкил или /арил, хетероарил или циклоалкил/-нисш алкил,

R^4 означава водород, нисш алкил, арил, циклоалкил, или /арил или циклоалкил/-нисш алкил,

R^5 означава водород, нисш алкил или в даден случай свързана през нисш алкилен COOH , COO -нисш алкил, нисш алканоил, Op , нисш алканоилокси, нисш алкокси, арил-нисш алкокси, CONH_2 , $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CONHOH , CONHCH_3 , CONHO-бензил , CONHSO_2 -нисш алкил, $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -арил, CONH -циклоалкил, CONHCH_2 -хетероарил, NH_2 , NHCOO -нисш алкил, NHCOO -нисш арил, NHSO_3H , / NHSO_2 или NHSO_3 /-нисш алкил, NH -нисш алканоил, NHCOSOH , NHCOSOO -нисш алкил, NH -циклоалкил, $\text{NH-}/3,4\text{-диоксо-2-хидрокси-циклобут-1-енил}/$, $\text{NH-}/2\text{-нисш-}/$ алкокси или -алкенилокси/-3,4-диоксоциклобут-1-енил/, NHCH_2 -хетероарил, $\text{NHCOCO-}/$ арил или нисш алкил/, $\text{NHCOSCH}_2\text{Cl}$, $\text{NHCOSCH}_2\text{O}$ -арил, NHCOSCH_2 -арил, $\text{NHCO-}/$ арил или хетероарил/, $\text{NHPO}_3/\text{R}^9, \text{R}^{10}/$, хетероарил или в даден случай чрез кислород или сяра прекъснат и в даден случай чрез по два заместителя от групата нисш алкил, COOH , COO -нисш алкил, Sn_2Op и Sn_2O -бензил пръстеннозаместен $\text{CON}/\text{CH}_2/_4-9$,

R^9 и R^{10} означават водород, нисш алкил или фенил,

при което в случай, че Q , R^1 , R^2 , R^3 и R^5 са едновременно водород, R^4 не може да бъде водород,

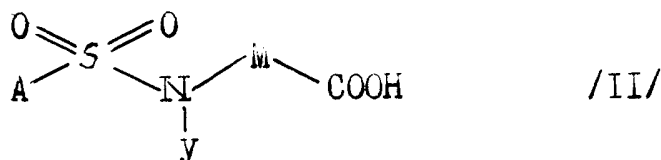
$N/R^6/$ означава бензиламино или в даден случай чрез кислород или сяра прекъснат и в даден случай чрез до два заместителя от групата нисш алкил, $COOH$, COO -нисш алкил, CH_2OH , CH_2O -бензил пръстеннозаместен $N/CH_2/4-9$,

R^7 и R^8 означават арил, хетероарил, циклоалкил или хетероцик-лил, или

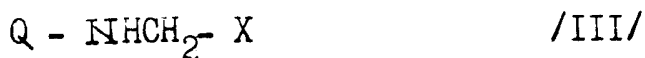
R^8 представлява в даден случай чрез до два заместителя от групата оксо, COO -нисш алкил, $/CH_2/_{0-1}OH$, $/CH_2/_{0-1}OCO$ -нисш алкил, $CONH_2$, $CONH$ -нисш алкил или $CON/$ нисш алкил/ $_2$ пръстенно заместен $N/CH_2/4-9$.

както и на хидрати или солвати и физиологично поносими соли от тях, характеризиращ се с това, че

а/ киселина с общата формула II

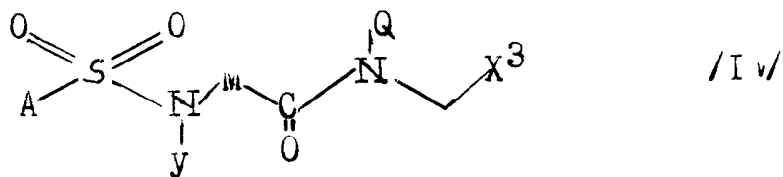


взаимодействува с амин с общата формула III

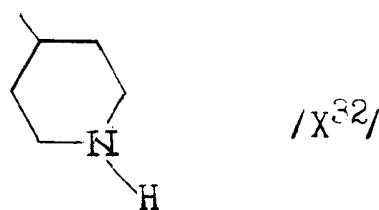
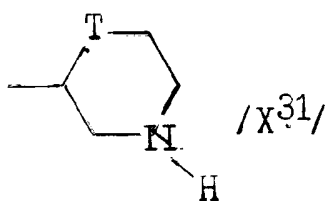


или с негова сол при междинна защита на съдържащите се в групите А, У и М /в II/ и Q /в III/ функционални групи, или

б/ амин с общата формула IV



в която X^3 представлява една от групите X^{31} или X^{32} :



взаимодействува със средство за амидиниране и

v/и при желание една от съдържащите се в групите M или Q
ва съединение с общата формула I реактивоспособни групи се преобра-
зува функционално, и

г/при желание съединение с общата формула I се превръща във
физиологично поносима сол или сол на съединение с общата формула I
преминава във свободната киселина или база.

2.метод съгласно претенция 1,където

X представлява група X^1 , в която гуанидиновата група е неза-
щитена,

Y означава водород,

A означава арил, хетероарил или хетероциклил,

Q притежава посочените в претенция 1 значения, и

M означава или група M^1 , в която R^3 и R^4 имат същото значение
както в претенция 1, при което в случай, когато Q, R^3 и R^4 означават
едновременно водород, R^4 не трябва да бъде водород или фенил, и

R^5 означава водород, нисш алкил или в даден случай свързан
през нисш алкилен $COOH$, COO -нисш алкил, нисш алканоил, OH , нисш алкано-
илоксо, NH_2 , $NHCOO$ -нисш алкил, $NHSO_2H$, $NHSO_2$ или $NHSO_2$ -нисш алки
 NH -нисш алканоил, $NHCOSO_2H$, $NHCOSO_2$ -нисш алкил или $NHPO_3/R^9, R^{10}$,
или когато Q не означава водород, тогава

M означава също група M^2 , в която N/R^6 представлява в даден
случай чрез $COOH$ или COO -нисш алкил пръстеннозаместен $N/CH_2/_{4-9}$.

3.метод съгласно претенция 1, при който Y означава водород,
X представлява група X^1 и M представлява група M^1 и, когато най-малко
един от заместителите R^1 и R^2 /в X^1 / не означава водород и/или когато
Q не означава водород и/или когато A означава алкил или циклоалкил,
тогава M може да бъде също и група M^2 .

4.метод съгласно претенция 1, при който Y означава водород,
X представлява група X^2 и M означава група M^1 или M^2 .

5. метод съгласно претенция 1, при който У означава водород, X означава група X^1 и M означава група M^5 или M^6 , при условие, че най-малко един от заместителите R^1 и R^2 /в X^1 / не означава водород и/или, че Q не означава водород и/или, че A означава алкил или циклоалкил.

6. метод съгласно претенция 1, при който У означава водород, X представлява група X^1 и M означава група M^3 или M^7 , при условие, че най-малко един от заместителите R^1 и R^2 /в X^1 / не е водород и/или, че Q не е водород и/или, че A означава алкил или циклоалкил.

7. метод съгласно претенция 3, при който У и Q означават водород, X представлява група X^1 и M представлява група M^1 , и когато поне един от заместителите R^1 и R^2 /в X^1 / не е водород и/или, когато A представлява алкил или циклоалкил, тогава M може да означава също група M^2 .

8. метод съгласно претенция 3, при който У означава водород, Q означава нисш алкил/OH, COOH или COO-нисш алкил, X означава група X^1 и M означава група M^1 или M^2 .

9. метод съгласно претенция 1, при който A означава нафтил, метилхинолил, метилтетраhydroхинолил, метил, пиридил или чрез т-бутил, трифлуорметил, фенил, циклопентил, карбокси, метоксикарбонил, етоксикарбонил, трифлуорметокси, циано, $CONH_2$ или тетразолил заместен фенилов радикал.

10. метод съгласно претенция 1, при който X представлява група X^1 , T означава CH_2 , един от R^1 и R^2 означава водород, а другия водород или COO-/метил, етил, изобутил или т-бутил/.

11. метод съгласно претенция 1, при който Q представлява водород, метил, CH_2COOH , CH_2CH_2OH или $CH_2COOC_2H_5$.

12. метод съгласно претенция 1, при който X представлява група X^1 , T означава кислород, един от заместителите R^1 и R^2 означава водород, а другия водород или $COOC_2H_5$.

13. метод съгласно претенция 1, при който X представлява група X^2 и R^{11} и R^{21} означават водород.

14. метод съгласно претенция 1, при който M представлява група M^1 , R^3 означава водород, метил, пропил, изопропил, бутил, пентил, аллил, циклопропил, циклопентил, циклохексил, циклопропилметил, циклохексилметил, пиридилметил или в даден случай чрез хлор или метокси заместен бензил и R^4 означава водород, изопропил, 2-бутил, изобутил, фенил, бензил или циклохексил.

15. метод съгласно претенция 1 или 14, при който R^5 означава група $/CH_2/_{0-2}-R^{50}$ и R^{50} представлява водород, OH, $C/CH_2/_{2}OH$, $COCH_3$, $OSOCH_3$, $COO-/H, CH_3$ или $C_2H_5/$, $NHCOOCH_3$, $NHCOCH_3$, тетразолил, $CONH_2$, метилоксиадиазолил, OCH_3 , бензилокси, морфолинкарбонил, $CONHCH_3$, $CONHO-$ бензил, $CONHCO_2CH_3$, $CONHCH_2-$ пиридил, $CONH-$ циклопропил, $CONHCH_2CH_2C_6H_5/OH/_{2}$, $CONHCH_2CH_2OH$, $NHCOCOOH$, $NHCOCOOCH_3$, $NHCOCOOC_2H_5$, $NHCO_3H$, $NHCO_2CH_3$, $NHCOO-$ бензил, $NHCOCH_2Cl$, $NHCOCH_2OC_6H_5$, $NHCOCO_2C_6H_5$, $NHCOCOCH_3$, $NHCO-$ пиридил, $NHCO-$ пиридил-N-оксид, $NHCO-$ пирозинил, $NHCOCH_2C_6H_5/OH/_{2}$, $NHPO/OC_6H_5/_{2}$, $NHPO/OC_2H_5/_{2}$, $NH-/3,4-$ диоксо-2-хидроксициклобут-1-енил/ или $NH-/2$ алилокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил/.

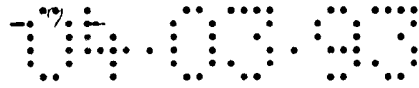
16. метод съгласно претенция 1, при който M представлява група M^2 и $N/R^6/$ представлява хексаметиленимино.

17. метод съгласно претенция 1 или 2 за получаване на съединения от групата на следните:

$N-/N4-/// /-1-$ амидино-3-пиперидинил/ метил/ -II 2-/ 2-нафтил-сулфонил/ -L- аспарагинил/ -N-циклопропилглицин,

$/S/-//3-//S/-1-$ amino-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ нафталин-2-сулфонил amino/ пропионил/ циклопропил amino/ пропионова киселина,

$//S/-3-//S/-1-$ amino-имино-метил/ пиперидин-3-илметилкарбамоил/ -2-/ 4-трифлуорметил-фенилсулфонил amino/ -пропионил-циклопропил-



амино/оцетна киселина.

18. метод съгласно претенция 1 или 2 за получаване на съединения от групата на следните:

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-карбоксиметил-N1-циклопропил-2-/нафталин-2-сулфониламино/сукцинамид

//5/-3-//5/-2-/ амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/пропионил/-пропил-аминооцетна киселина,

N-/N4-///5/-1-амидино-3-пиперидинил/метил/-N2-/2-нафтилсулфонил/-L-аспарагинил/-N-/o-хлорбензил/глицин,

/2-///5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафтален-2-сулфониламино/-пропионил/-бутил-амино/етил/-оксамова киселина,

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/пиперидин-3-илметил/-N1-бутил-2-/нафтален-2-сулфониламино/-N1-/2-сулфоамино-етил/-сукцинамид,

//5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/4-т-бутилфенилсулфониламино/-пропионил-циклопропил-амино/-оцетна киселина.

19. метод съгласно претенция 1 за получаване на съединения от групата на следните:

3-///5/-3-//5/-1-/ амино-имино-метил/пиперидин-3-илкарбамоил/2-/4-карбамоил-фенилсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина,

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-N1-/2-пиразин-2-илкарбониламино/-етил/-сукцинамид,

/5/-N4-//5/-1-/ амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-N1-/2-/3,4-дихидрокси-фенил/-етилкарбамоил/свил/-2-/нафтален-2-илсулфониламино/-сукцинамид.



20. Метод съгласно претенция 1 за получаване на съединения от групата на следните:

2-//5/-2-//5/-1-амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил-карбамоил/-1-/циклопропил-/2-етоксикарбонил-етил/-карбамоил/-етил-сулфамоил/-бензоена киселина,

3-///5/-3-///5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илкарбамоил/-2-/4-циано-фенилсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-пропионова киселина,

/5/-N/4/-/4-/амино-имино-метил/-морфолин-2-илметил/-N1-циклопропил-II/1/-/2-/тетразол-5-ил/-етил/-2-/нафталин-2-илсулфониламино/-сукцинамид,

///5/-3-/4-амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафталин-2-ил-сулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина-етил естер,

///5/-3-/4-амино-имино-метил/-морфолин-2-илметилкарбамоил/-2-/нафталин-2-ил-сулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-оцетна киселина,

2-///5/-3-///5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметилкарбамоил/-2-/нафталин-2-илсулфониламино/-пропионил/-циклопропил-амино/-етилсулфаминова киселина,

/5/-N4-///5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-/2-хлорацетиламино-етил/-N1-циклопропил-2-/нафталин-2-илсулфониламино/-сукцинамид,

/5/-N4-///5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-N1-циклопропил-2-/нафталин-2-илсулфониламино/-N1-/2-бензоацетиламино-етил/-сукцинамид,

/5/-N4-///5/-1-/амино-имино-метил/-пиперидин-3-илметил/-II1-циклопропил-2-/нафталин-2-илсулфониламино/-N1-/2-/2-орто-2-фенилацетиламино/-етил/-сукцинамид,



/S/-N4-//S/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил/ -N1-циклопропил-2-/ нафтаген-2-илсулфониламино/ -N1-/ 2-/ 2-оксо-пропионил-амино/ -етил/ -сукцинамид,

/S/-N4-//S/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил/ -N1-циклопропил-2-/ нафтаген-2-илсулфониламино/ -N1-/ 2-/ пиридин-3-илкарбонил-амино/ -етил/ -сукцинамид,

/S/-N4-//S/-1-/ амино-имино-метил/ -пиперидин-3-илметил/ -N1-циклопропил-2-нафтаген-2-илсулфониламино-N1-/ 2-/ 1-окси-никотиноиламино/ -етил/ -сукцинамид.

21. метод за получаване на фармацевтични препарати, по-специално за използване като лекарствени средства като блокатори на иницираната чрез тромбин агрегация на ламелите и съсирване на фибриноген в кръвната плазма, характеризиращ се с това, че сулфонамидокарбоксамид съгласно една от претенции 1-20 или сол на същия се въвеждат в галенова форма за приемане.

22. Приложение на съединение съгласно една от претенции 1-20 за получаване на лекарствено средство за лечение или профилактика на заболявания, които са причинени от индуцирана чрез тромбин агрегация на ламели или съсирване на фибриноген в кръвната плазма.