

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 964920 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **964920**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C323/59
C07C323/25
C07C323/60
A61K 31/195
A61K 31/22

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.06.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **09.12.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.12.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **07.06.1995** **PCT/FR1995/000739**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.06.1994 FR 9407116

17.10.1994 FR 9412338

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Rhone-Poulenc Rorer S.A., 20, avenue Raymond-Aron, 92160 Antony, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Baudoin, Bernard, France, RANSKA, (FR)
2 •Burns, Christopher, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •Commercon, Alain, Vitry-sur-Seine, RANSKA, (FR)
4 •Guitton, Jean-Dominique, Paris, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

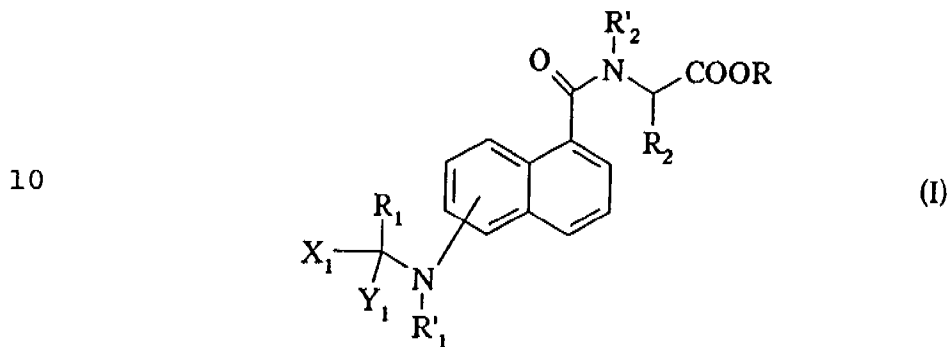
Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uudet farnesyylitransferaasin inhibiittorit, niiden valmistus ja niitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet
Nya farnesyylitransferasinhämmare, framställning av dem och dessa inne hållande farmaceutiska preparat

Uudet farnesyylitransferaasin inhibiittorit, niiden valmistus ja niitä sisältävät farmaseuttiset valmisteet

Tämä keksintö koskee uusi farnesyylitransferaasin inhibiittoreita, joiden yleinen kaava on:



15 mahdollisesti niiden suoloja ja niitä sisältäviä farmaseuttisia valmisteita.

Farnesyylitransferaasin inhibointi ja siksi myös Ras-proteiinin farnesylointi salpaa mutatoituneen Ras-proteiinin kyvyn transformoida normaaleja soluja syöpäsoluiksi.

20

Ras-geenin C-terminaalinen sekvenssi sisältää jakson "CAAX" tai "Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa", jossa Aaa esittää alifaattista aminohappoa ja Xaa esittää mitä tahansa aminohappoa.

25 On tunnettua, että tetrapeptidit, joiden sekvenssi on CAAX, voivat inhiboida Ras-proteiinin farnesylointia. Esimerkiksi PCT-hakemuksessa nro WO-91/16 340 ja EP-patenttihakemuksessa nro 0 461 869 on kuvattu farnesyylitransferaasin inhibiittoripeptideitä Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa, joita esitetään erityisesti peptideillä Cys-Val-Leu-Ser, Cys-Val-Ile-met ja Cys-Val-Val-met, joilla on inhibiitio-
30 vaikutus konsentraatioilla, jotka ovat noin 10⁻⁶ tai 10⁷ M.

Nyt on havaittu, ja se onkin tämän keksinnön kohteena, että yleisen kaavan (I) mukaiset peptidit inhiboi-



Missing

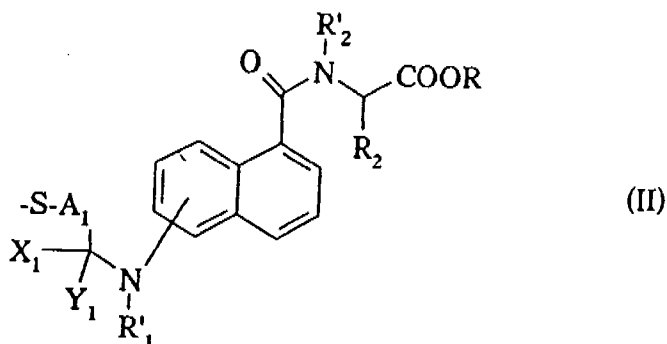
page/

pages

vat konsentraatioissa (IC_{50}), jotka ovat 10^{-8} tai 10^{-9} M luokkaa.

Yleisessä kaavassa (I),

R_1 esittää yleisen kaavan Y-S- A_1 mukaista radikaalia, jossa Y esittää vetyatomia, aminohappotähdettä tai rasvahappotähdettä tai alkyyli- tai alkoksikarbonyyliradikaalia tai R_4 -S-radikaalia, jossa R_4 esittää 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai radikaalilla, jonka yleinen kaava on.



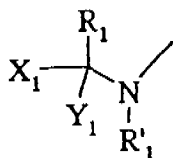
jossa A_1 , X_1 , Y_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 ja R ovat samoja kuin tuonempana, ja A_1 esittää suoraketjuista tai haaroittunutta alkyleeniradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia ja on mahdollisesti substituoitu ryhmän $>C(X_1)(Y_1):n$ α -asemasta aminoradikaalilla, suoraketjuisella tai haaroittuneella, 1 - 6 hiiliatomia sisältävällä alkyliaminoradikaalilla, dialkyliaminoradikaalilla, jonka kukin alkyyliosa sisältää 1 - 6 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroittuneena, suoraketjuisella tai haaroittuneella 1 - 6 hiiliatomia sisältävällä alkanoyliaminoradikaalilla tai alkoksikarbonyliaminoradikaalilla, joka kukin alkyyliosa sisältää 1 - 6 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroittuneena, X_1 ja Y_1 esittävät kumpikin vetyatomia ja muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, ryhmän $>C=O$, R'_1 esittää vetyatomia tai metyyli- tai etyyli-

R_2 esittää suoraketjuista tai haaroittunutta, 1 - 6 hiili-
 atomia sisältävää alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyliradi-
 kaalia, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksiradi-
 kaalilla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkoksiradikaa-
 5 lilla, merkaptoradikaalilla, 1 - 4 hiiliatomia sisältäväl-
 lä tioalkyylliradikaalilla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä
 alkyylisulfinyylliradikaalilla tai 1 - 4 hiiliatomia sisäl-
 tävällä alkyylisulfonyylliradikaalilla, ja on selvää, että
 kun R_2 esittää hydroksiradikaalilla substituoitua alkyyli-
 10 radikaalia, R_2 voi muodostaa karboksiradikaalin α -asemaan
 laktonin,

R'_2 esittää vetyatomia tai metyylliradikaalia ja

R esittää vetyatomia tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävää al-
 kyylliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 4
 15 hiiliatomia sisältävällä alkoksiradikaalilla, 1 - 4 hiili-
 atomia sisältävää tioalkyylliradikaalia, 1 - 4 hiiliatomia
 sisältävää alkyylisulfinyylliradikaalia, 1 - 4 hiiliatomia
 sisältävää alkyylisulfonyylliradikaalia, fenyyli-, fenok-
 si-, tiofenyyli-, fenyyllisulfinyyli-, fenyyllisulfonyyli-
 20 radikaalia, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliaminoradi-
 kaalia, dialkyyliaminoradikaalia, jonka kukin alkyyliosa
 sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai fenyylliradikaalia, joka on
 mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla
 tai radikaalilla, jotka on valittu halogeeniatomeista ja
 25 alkyyli-, alkyylioksi-, tioalkyyli- tai alkanoyylliradikaa-
 leista,
 ja on selvää, että radikaali

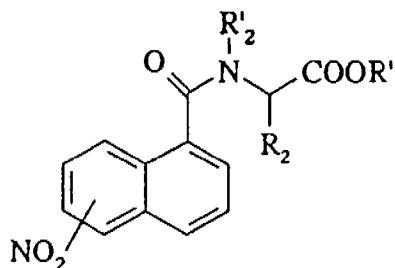
30



on naftyyliarenkaan 5- tai -6-asemassa.

etyylikarbodi-imidin ja emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyyli-formamidissa, jolloin saadaan yhdistettä, jonka yleinen kaava on:

5

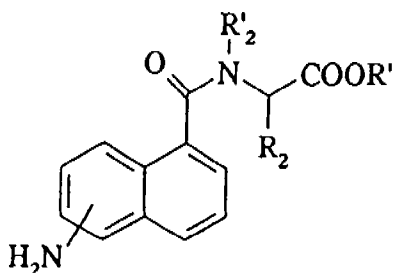


(IV)

10

jossa R_2 , R'_2 ja R' ovat samoja kuin edellä ja joka pelkistetään mieluiten stannokloridin avulla tai vedyllä katalyysaattorin, kuten palladiumin läsnäollessa yhdisteeksi, jonka yleinen kaava on:

15



(V)

20

jossa R_2 , R'_2 ja R' ovat samoja kuin edellä ja johon kondensoidaan yhdiste, jonka yleinen kaava on:

25



(VI)

jossa R_1 on sama kuin edellä ja X_1 ja Y_1 muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet, $>C=O$ -ryhmän, ja on selvää, että R_1 :ssä olevat amino- ja merkptofunktiot on mahdollisesti suojattu sopivilla suojaavilla ryhmillä, kuten trityyliradikaalilla merkptofunktion kyseessä ollessa tai tert-butoksykarbonyyliradikaalilla aminofunktion kyseessä ollessa ja suorittamalla

30

35

pelkistimen, kuten natriumsyanoborohydridin, natriumborohydridin, natriumtriasetoksiborohydridin tai vedyn ja katalysaattorin läsnäollessa. Yleensä reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa, kuten alkoholissa, esimerkiksi matanolissa mahdollisesti yhdessä jonkun muun orgaanisen liuottimen, kuten eetterin, esimerkiksi tetrahydrofuraanin läsnäollessa. On erityisen edullista suorittaa reaktio vedettömässä ympäristössä.

Kun aldehydin kondensointi amiinin kanssa on suoritettu, suojaavat ryhmät korvataan vetyatomeilla soveltamalla tavanomaisia tekniikoita. Siten suojaavat ryhmät, Boc tai trityyli tai tert-butyyli, voidaan korvata vetyatomeilla trifluorietikkahapon avulla etanditiolin tai trietyylisilaanin läsnäollessa.

Kun yleisessä kaavassa (I) symboli R_2 muodostaa α -asemassa olevan karboksifunktion kanssa laktonin, vastaavan yhdisteen käsittelyllä emäksisessä liuoksessa saadaan yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa R_2 esittää hydroksiradikaalilla substituotua alkyyliradikaalia. Yleensä laktonin aukeaminen tapahtuu heti, kun pH nousee yli 7:n. On erityisen edullista suorittaa reaktio epäorgaanisen emäksen (natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi) vesi-alkoholi-liuoksessa, kuten vesi-metanoliseoksessa.

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R esittää vetyatomia, voidaan valmistaa saippuoimalla yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa kaavassa R esittää alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu, tai fenyyli-alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu.

Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, jossa kaavassa R alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu, tai fenyyli-alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu, kuten edellä on esitetty, voidaan valmistaa esteröimällä yleisen kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R

esittää vetyatomia, tavanomaisissa esteröintiolosuhteissa, jotka eivät vaikuta molekyylin muihin osiin.

5 5-nitro- tai 6-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa voidaan valmistaa T. NAKAYAMA et al.:in kuvaamalla menetelmällä, Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

S-trifenyyylimetyyli-N-tert-butoksykarbonyylikysteinaalia voidaan valmistaa EP-patenttihakemuksessa nro 0 618 221 kuvatulla menetelmällä.

10 Yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan puhdistaa tavanomaisilla menetelmillä, kuten kromatografialla.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

15 Valmistetaan 5-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa T. NAKAYAMA et al.:in kuvaamalla menetelmällä, Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

20 Liuokseen, jossa on 2,17 g 5-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa 30 cm³:ssä dikloorimetaania ja 13 cm³ dime-tyyliformamidia, lisätään 2 g (L)-metioniinin metyyliesterin hydrokloridia, 1,35 g 1-hydroksibentsotriatsolia, 1,4 cm³ trietyyliamiinia ja 2,06 g disykloheksyylikarbodiimidiä. Reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, suodatetaan sitten lasisintterin päällä, 25 pestään 2 kertaa 5 cm³:llä dimetyyliformamidia ja konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotetaan 100 cm³:iin dikloorimetaania, pestään 10 % (w/v) natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, sitten 10 % etikkahapon vesiliuoksella ja lopuksi kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan mag- 30 nesiumsulfaatin päällä, suodatetaan, konsentroidaan sitten kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 3,4 g ruskeata kiinteätä ainetta, joka puhdistetaan silikageelikromatografialla [eluantti: dikloorimetaani-etyyliasetatti (95- 35 5 tilavuuksina)]. Näin saadaan 2,6 g N-(5-nitronaftyyli)-

1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä kiinteänä aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6; δ ppm:inä): 2,00 - 2,25 (mt, 2H: CH_2); 2,11 (s, 3H: SCH_3); 2,65 (mt, 2H: SCH_2); 3,77 (s, 3H: OCH_3); 4,70 (mt, 1H: CHN); 7,82 ja 7,89 (2t, $J=8,5$ Hz, 2H: H 3-asemassa ja H 7-asemassa); 7,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 2-asemassa); 8,36 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 4-asemassa); 8,43 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 8-asemassa); 8,57 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 6-asemassa); 9,17 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: CONH).

Liuokseen, jossa on 1,09 g N-(5-nitronaftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 23 cm^3 :ssä etyyliasettaattia ja 6 cm^3 :ssä etanolia, lisätään 3,39 g tina(II)-kloridin dihydraattia. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia noin 70°C :n lämpötilassa, kaadetaan jäiden päälle, säädetään pH sitten noin 7-8:aan lisäämällä 5 % natriumbikarbonaatin vesiliuosta (w/v). Saatu seos suodatetaan lasisintterillä varustetulla celitellä. Orgaaninen faasi erotetaan dekantoimalla ja vesifaasi uutetaan 3 kertaa 50 cm^3 :llä etyyliasettaattia. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,9 g N-[(5-aminonaftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä öljynä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, δ ppm:inä): 1,95 - 2,25 (mt, 2H: CH_2); 2,09 (s, 3H: SCH_3); 2,62 (mt, 2H: SCH_2); 3,71 (s, 3H: OCH_3); 4,63 (mt, 1H: CHCOO); 6,71 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 6-asemassa); 7,15 - 7,60 (mt, 4H: aromaattiset H:t); 8,18 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 8-asemassa); 8,84 (jäjelle jäänyt d, $J=7,5$ Hz, 1H: CONH).

Liuokseen, jossa on 1,25 g N-tert-butoksikarboxyyliamino-S-trifenyyliametyyli-L-kysteiiniä ja $0,3 \text{ cm}^3$ N-metyylimorfoliinia 25 cm^3 :ssä tetrahydrofuraania noin

-15 °C:n lämpötilassa, lisätään 0,35 cm³ isobutyrylikloroformiaattia, sitten liuos, jossa on 0,9 g N-[(5-aminonafyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 20 cm³:ssä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia
 5 noin 20 °C:n lämpötilassa, suodatetaan sitten ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Saatu jäännös liuotetaan 50 cm³:iin etyyliasettaattia, pestään tislattulla vedellä, sitten 0,5 N natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, 10 % sitruunahapon vesiliuoksella (w/v) ja lopuksi tislattulla vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 2 g keltaista marenkimaista ainetta, joka puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä [eluantti: dikloorimetaani-etyyliasetatti (90 - 10
 10 tilavuuksina)]. Näin saadaan 1,5 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropionyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä kiinteänä aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ ppm:inä): 1,43 (s, 9H: C(CH₃)₃); 2,00 - 2,25 (mt, 4H: CH₂ ja CH₂SAr); 2,08 (s, 3H: SCH₃); 2,60 (mt, 2H: SCH₂); 3,74 (s, 3H: OCH₃); 4,32 (mt, 1H: NCH); 4,64 (mt, 1H: CHCOO); 7,20 - 7,80 (mt, 20H: aromaattiset H:t ja CONH); 8,00 - 8,15 (mt, H 8-asemassa ja H 6-asemassa);
 20 9,02 (d, J=8 Hz, 1H: CONH); 10,08 (s, 1H: ArNH).

Liuokseen, jossa on 0,45 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropionyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 1 cm³:ssä vettä ja 10 cm³:ssä tetrahydrofuraania noin
 30 5 °C:n lämpötilassa, lisätään 0,061 g litiumhydroksidin dihydraattia. Liuosta sekoitetaan 4 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa ja konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,47 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropionyyliamino)-naftyyli-1-
 35 karbonyyli]-L-metioniinia marenkimaisena aineena.

Seokseen, jossa on 0,44 g N-[5-(2(R)-tert-butoksi-karbonyyliamino-3-trifenyyllitiometyylipropionyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia 2 cm³:ssä vettä ja 2 cm³:ssä etanditiolia noin 5 °C:n lämpötilassa, lisätään 5 2 cm³ trifluorietikkahappoa. Sitten reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään tipottain 20 cm³ trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia, suodatetaan sitten ja konsentroidaan alennetussa paineessa. Saatu jäännös hienonnetaan 2 kertaa 10 30 cm³:ssä etyylietteriä, kuivataan sitten alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,23 g N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropionyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia kiinteänä valkoisena aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

15 -protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆; δ ppm:inä): 1,90 - 2,25 (mt, 2H: CH₂); 2,10 (s, 3H: SCH₃); 2,65 (mt, 2H: SCH₂); 3,15 (d, J=7 Hz, 2H: SCH₂); 4,28 (mt, 1H: NCH); 4,61 (mt, 1H: CHCOO); 7,45 - 7,80 (mt, 4H: aromaattiset H:t); 8,10 - 8,30 (mt, 2H: H 8- 20 asemassa ja H 6-asemassa); 8,90 (d, J=8 Hz, 1H: CONH); 10,20 (mf, 1H: ArNHCO)

-alkuaineanalyysi: C₁₉H₂₃N₂O₄S₂, 1,5 CF₃CO₂H:

laskettu (%): C= 45,78; H=4,33; N=7,45; S=11,37

havaittu (%): C=45,92; H=4,05; N=7,54; S=11,66

25 **Esimerkki 2**

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropionyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä, lähtöaineena 0,52 g N[5-(2(R)-tert-butoksi-karbonyyliamino-3-trifenyyllitiometyylipropionyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 30 0,17 g N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropionyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesterin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6; δ ppm:inä): 2,08 (mt, 2H: CH_2); 2,10 (s, 3H: SCH_3); 2,64 (mt, 2H: CH_2S); 3,21 (d, $J=6$ Hz, 2H: SCH_2); 3,78 (s, 3H: COOCH_3); 4,39 (t, $J=6$ Hz, 1H: CHN); 4,69 (mt, 1H: CHCOO); 7,60 - 7,80 (mt, 4H: H 2 - H 3 - H 6 ja H 7); 8,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 8); 8,25 (dd, $J=7,5$ ja 2,5 Hz, 1H: H 4); 8,00 - 8,60 (mf, 2H: NH_2); 9,05 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: ArCONH); 10,60 (mf, 1H: ArNHCO).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 1,33 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

10 laskettu (%): C= 46,33; H=4,52; N=7,15; S=10,91
havaittu (%): C=46,2; H=4,5; N=7,3; S=11,4

Esimerkki 3

Liuokseen, jossa on 0,55 g N-[(5-aminonaftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 30 cm^3 :ssä metanolia, lisätään 0,74 g S-trifenyyylimetyyli-N-tert-butoksi-karboxyylikysteinaalia, jota on valmistettu EP-patenttihakemuksessa nro 0 618 221 kuvatun menetelmän mukaan, 0,1 cm^3 väkevää etikkahappoa ja molekyylisiivilää (3Å). Reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, lisätään sitten 0,32 g natriumsyanoborohydridiä. Reaktioseota sekoitetaan 24 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, suodatetaan sitten lasisintterillä varustetulla celitellä. Lasisintteri pestään metanolilla. Suodoksesta, joka on konsentroitunut alennetussa paineessa, saadaan tahnaa, joka puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä [eluantti: dikloorimetaani-etyyliasetatti (90 - 10 tilavuuksina)]. Näin saadaan 0,3 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarboxyyliamino-3-trifenyyliotiometyylipropyyliamino)-naftyyli-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä kiinteänä keltaisena aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

30 - protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6; δ ppm:inä): 1,42 (s, 9H: $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,08 (mt, 2H: CH_2); 2,10 (s, 3H: SCH_3); 2,25 - 2,55 (mt, 2H: CH_2S); 2,65 (mt, 2H: CH_2S); 3,00 - 3,25 (mt, 2H: NCH_2); 3,75 (s,

3H: COOCH₃); 3,82 (mt, 1H: NCH); 4,76 (mt, 1H: CHCOO); 6,15 (mf, 1H: ArNH); 6,52 (suuri d, J=7,5 Hz, 1H: aromaattinen H amiinin orto-asemassa); 7,02 (d, J=8 Hz, 1H: OCONH); 7,10 - 7,60 (mt, 19H: aromaattiset H:t); 8,02 (suuri d, J=8 Hz, 1H: aromaattinen H amidin orto-asemassa); 8,92 (d, J=7,5 Hz, 1H: CONH),

Liuokseen, jossa on 0,3 g N-[5-(2(R)-tert-butoksi-karboxyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)-naftyyli-1-karboxyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 1 cm³:ssä vettä

ja 10 cm³:ssä tetrahydrofuraania noin 5 °C:n lämpötilassa, lisätään 0,04 g litiumhydroksidin dihydraattia. Liuosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa ja konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,3 g N-[5-(2(R)-tert-butoksi-karboxyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)-naftyyli-1-karboxyli]-L-metioniinia marenkimaisena aineena.

Seokseen, jossa on 0,3 g N-[5-(2(R)-tert-butoksi-karboxyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)-naftyyli-1-karboxyli]-L-metioniinia 1,5 cm³:ssä vettä ja 1,5 cm³:ssä etanditiolia, lisätään noin 5 °C:n lämpötilassa 1,5 cm³ trifluorietikkahappoa. Sitten reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, sitten lisätään tipottain 15 cm³ trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 3 tuntia ja konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Saatu jäännös hienonnetaan 3 kertaa 25 cm³:ssä etyylietteriä, kuivataan sitten alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,14 g N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)-naftyyli-1-karboxyli]-L-metioniinin trifluoriasettaattia kiinteänä valkoisena aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆, johon on lisätty muutamia tippoja CD₃COOD d₄, δ ppm:inä): 1,95 - 2,20 (mt, 2H: CH₂); 2,10 (s, 3H: SCH₃);

2,50 - 2,70 (mt, 2H: CH₂S); 2,88 (mt, 2H: CH₂S); 3,30 - 3,70 (mt, 3H: NCH₂ ja NCH); 4,59 (mt, 1H: CHCOO); 6,30 (mf: jäljelle jäänyt ArNH); 6,71 (suuri d, J=8 Hz, 1H: aromaattinen H amiinin orto-asemassa); 7,30 - 7,60 (mt, 4H: aromaattiset H:t); 8,26 (suuri d, J=8,5 Hz, 1H: aromaattinen H amidin orto-asemassa); 8,70 (d, J=9 Hz, 1H: jäljelle jäänyt CONH).

-alkuaineanalyysi: C₁₉H₂₅N₃O₃S₂, 1,25 CF₃CO₂H:

laskettu (%): C= 46,94; H=4,81; N=7,64; S=11,66

10 havaittu(%): C=46,69; H=4,32; N=7,46; S=11,90

Esimerkki 4

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyylimino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,33 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyylimino-3-trifenyyliitiometyylylipropyylimino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,05 g N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyylimino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesterin trifluoriasetaattia jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 2,10 (mt, 2H: CH₂); 2,12 (s, 3H: SCH₃); 2,63 (mt, 2H: CH₂S); 2,92 (mt, 2H: CH₂S); 3,30 - 3,70 (mt, NCH₂CHN); 3,76 (s, 3H: COOCH₃); 4,79 (mt, 1H: CHCOO); 6,40 (mf, 1H: ArNH); 6,72 (d, J=8 Hz, 1H: H 6); 7,40 (t, J=8 Hz, 1H: H 7); 7,52 (d, J=8 Hz, 1H: H 8); 7,40 - 7,60 (mt, 2H, H 2 ja H 3); 8,13 (mf, 3H: NH₃⁺CF₃COO); 8,30 (suuri d, J=8 Hz, 1H: H 4); 8,92 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH).

30 -alkuaineanalyysi: C₂₀H₂₇N₃O₃S₂, 1,2 CF₃CO₂H:

laskettu (%): C= 48,18; H=5,09; N=7,52; S=11,48

havaittu(%): C=48,0; H=5,1; N=7,7; S=11,9

Esimerkki 5

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniininmetyylieste-

riä, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,1 g 5-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa ja L-norleusiinin metyyliesteriä, saadaan 1,3 g N-[(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-norleusiinin metyyliesteriä.

5 Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,3 g N-[(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-norleusiinin metyyliesteriä, saadaan 1,2 g N-[(5-aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-norleusiinin metyyliesteriä.

10 Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,4 g N-[(5-aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-norleusiinin metyyliesteriä, saadaan 0,67 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-norleusiinin metyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

20 -protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ ppm:inä): 0,91 (t, $J=7,5$ Hz, 3H: CH_3); 1,25 - 1,60 (mt, 4H: CH_2); 1,43 (s, 9H: $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,80 (mt, 2H: CH_2); 2,20 - 2,70 (mt, 2H: CH_2S); 3,00 - 3,50 (mt, 2H: NCH_2); 3,75 (s, 3H: COOCH_3); 3,82 (mt, 1H: NCH); 4,50 (mt, 1H: CHCOO); 6,10 (mf, 1H: ArNH); 6,52 (suuri d, $J=7,5$ Hz, 1H: aromaattinen H amiinin orto-asemassa); 6,97 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: OCONH); 7,00 - 7,60 (mt, 19H: aromaattiset H:t); 8,05 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: aromaattinen H amidin orto-asemassa); 8,80 (d, $J=7$ Hz, 1H: CONH).

30 - massaspektri (DIC): $M/Z=746$ (MH^+)

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,65 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyliamino)-

naftyyli-1-karbonyyli]-L-norleusiinin metyyliesteriä, saadaan 0,6 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylylipropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-norleusiinia.

5 Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineina 0,6 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylylipropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-norleusiinia, saadaan 0,06 g N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-norleusiinin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (250 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 0,93 (t, J=7,5 Hz, 3H: CH₃); 1,40 (mt, 4H: CH₂); 1,81 (mt, 2H: CH₂); 2,91 (mt, 2H: CH₂S); 3,30 - 3,70 (mt, 3H: CHN ja NCH₂); 4,44 (mt, 1H: CHCOO); 6,40 (mf, 1H: ArNH); 6,71 (suuri d, J=7,5 Hz, 1H: aromaattinen H amiinin orto-asemassa); 7,30 - 7,60 (mt, 4H: aromaattiset H:t); 8,10 (mf, 2H: NH₂); 8,30 (suuri d, J=8 Hz, 1H: aromaattinen H amidin orto-asemassa); 8,73 (d, J=7 Hz, 1H: CONH).

-alkuaineanalyysi: C₂₀H₂₇N₃O₃S, CF₃CO₂H:
 laskettu (%): C= 52,48; H=5,60; N=8,34; S=6,37
 25 havaittu(%): C=51,19; H=5,46; N=7,93; S=6,18
 - massaspektri (LSIMS): M/Z=390 (MH⁺).

Esimerkki 6

30 Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 4,7 g L-metioniinin etyyliesteriä, saadaan 7,35 g N-[(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin etyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 1,28 (t, J=7,5 Hz, 3H: etyylin

CH₃); 2,08 (mt, 2H: CH₂); 2,11 (s, 3H: SCH₃); 2,65 (mt, 2H: CH₂S); 4,22 (mt, 2H: etyylin COOCH₂); 4,66 (mt, 1H: CHCOO); 7,80 - 8,00 (mt, 3H: h 2 - H 3 ja H 7); 8,36 (d, J=7,5 Hz, 1H: H 4); 8,46 ja 8,56 (2 d, J=7,5 Hz, 1H: H 6 ja H 8); 9,17 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH);

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-aminonafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,38 g N-[(5-nitronafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin etyyliesteriä, saadaan 1,02 g N-[(5-aminonafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin etyyliesteriä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa pidemmälle puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino)-nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 1 g N-[(5-aminonafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin etyyliesteriä, saadaan 0,94 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino)-nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin etyyliesteriä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa pidemmälle puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)-nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,4 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino)-nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin etyyliesteriä, saadaan 0,033 g N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia jauheena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 1,30 (t, J=7,5 Hz, 3H: etyylin CH₂); 2,10 (mt, 2H: CH₂); 2,11 (s, 3H: SCH₃); 2,65 (mt, 2H: CH₂S); 2,90 (toisiintunut AB, J=14 ja 5 Hz, 2H: CH₂S); 3,30 - 3,70 (mt, NCH₂CHN); 4,21 (mt, 2H: etyylin COOCH₂);

4,65 (mt, 1H: CHCOO); 6,38 (mt, 1H: ArNH); 6,72 (d, J=8 Hz, 1H: H 6); 7,40 (t, J=8 Hz, 1H: H 7); 7,52 (d, J=8 Hz, 1H: H 8); 7,40 - 7,60 (mt, 2H: H 2 ja H 3); 8,30 (suuri d, J=8 Hz, 1H: H 4); 8,90 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH),

5 -alkuaineanalyysi: $C_{21}H_{29}N_3O_3S_2$, CF_3CO_2H :

laskettu (%): C= 50,26; H=5,5; N=7,65; S=11,67

havaittu(%): C=49,9; H=5,8; N=7,7; S=11,7

Esimerkki 7

10 Liuokseen, jossa on 5,36 g N-tert-butoksykarbonyyli-L-metioniinia 100 cm³:ssä dietyylieetteriä, lisätään 2,68 g 5-indanolia, sitten 0,24 g 4-dimetyyliaminopiperidiiniä ja 4,96 g 1,3-disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoitetaan noin 20 °C:n lämpötilassa, kunnes esteröityminen on täydellistä, suodatetaan sitten lasisintterillä ja pestään peräkkäin kolme kertaa 100 cm³:llä vettä, sitten 100 cm³:llä 5 % (w/v) etikkahapon vesiliuosta, sitten 100 cm³:llä vettä ja lopuksi kaksi kertaa 100 cm³:llä 10 % (w/v) natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 4,03 g N-tert-butoksykarbonyyli-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

25 Liuokseen, jossa on 0,96 g N-tert-butoksykarbonyyli-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä 25 cm³:ssä dikloorimeetaania, lisätään 5 cm³ trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan noin 20 °C:n lämpötilassa 3 tuntia. Näin saadaan liuottimen poistamisen ja di-isopropyylieetteristä kiteyttämisen jälkeen 0,5 g L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

35 Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-nitronaftyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,5 g L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, saadaan 0,28 g N-[(5-nitronaftyli)-

1-karboxyyli]-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (250 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 2,10 (mt, 2H: indanyylin CH_2);
 5 2,14 (s, 3H: SCH_3); 2,24 (mt, 2H: CH_2); 2,73 (mt, 2H: CH_2S); 2,87 ja 2,90 (2 t, $J=7,5$ Hz, 2H kukin: indanyylin ArCH_2); 4,88 (mt, 1H: CHCOO); 6,95 (dd, $J=9$ ja 2 Hz, 1H: indanyylin H 6); 7,06 (d, $J=2$ Hz, 1H: indanyylin H 4);
 10 7,30 (d, $J=9$ Hz, 1H: indanyylin H 7); 7,76 (d, $J=8$ Hz, 1H: H 7); 7,85 - 8,00 (mt, H 2 ja H 3); 8,35 ja 8,60 (2 d, $J=8$ Hz, 1H kukin: H 6 ja H 8); 8,43 (dd, $J=7,5$ ja 3 Hz, 1H: H 4); 9,36 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: ArCONH).

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-aminonaftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 4,64 g N-[(5-nitronaftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, saadaan 3,40 g N-[(5-aminonaftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 2,07 (mt, 2H: indanyylin CH_2);
 20 2,14 (s, 3H: SCH_3); 2,10 ja 2,30 (mt, 2H: CH_2); 2,72 (mt, 2H: CH_2S); 2,88 ja 2,94 (2 t, $J=7$ Hz, 2H kukin: indanyylin ArCH_2); 4,82 (mt, 1H: CHCOO); 5,81 (suuri s, 2H: NH_2); 6,72
 25 (suuri d, $J=7,5$ Hz, 1H: H 6); 6,94 (dd, $J=8$ ja 2 Hz, 1H: indanyylin H 6); 7,05 (d, $J=2$ Hz, 1H: indanyylin H 4); 7,22 (t, $J=7,5$ Hz, 1H: H 7); 7,30 (d, $J=8$ Hz, 1H: indanyylin H 7); 7,35 - 7,55 (mt, 3H: H 2 - H 3 ja H 8); 8,35 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H 4); 9,08 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: ArCONH).

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-((2(R)-tert-butoksikarboxyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyyliamino)naftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,22 g N-[(5-aminonaftyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin 5-indanyy-

liesteriä, saadaan 0,38 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- 5 -protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (250 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, δ ppm:inä): 1,38 (s, 9H: $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 2,07 (mt, 2H: indanyylin CH_2); 2,12 (s, 3H: SCH_3); 2,25 (mt, 2H: CH_2); 2,55 - 2,80 (mt, 4H: CH_2S); 2,86 ja 2,90 (2 t, $J=7,5$ Hz, 2H kukin: indanyylin ArCH_2); 3,00 - 3,30 (mt, 2H: NCH_2); 3,81 (mt, 1H: CHN); 4,82 (mt, 1H: CHCOO); 6,52 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H 6); 6,92 (dd, $J=8$ ja 2 Hz, 1H: indanyylin H 6); 7,02 (d, $J=2$ Hz, 1H: indanyylin H 4); 7,10 - 7,60 (mt, 20H: indanyylin H 7 - $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - H 2 - H 3 - H 7 ja H 8); 15 8,03 (suuri d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 4).

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasettaattia, mutta käyttämällä lähtöaineina 0,38 g N-[5-(2-(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, saadaan 0,064 g N-[5-(2-(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin 5-indanyyliesterin trifluoriasettaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- 25 -protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 δ ppm:inä): 2,06 (mt, 2H: indanyylin CH_2); 2,12 (s, 3H: SCH_3); 2,22 (mt, 2H: CH_2); 2,70 (mt, 2H: CH_2S); 2,75 ja 2,85 (mt, 6 H kukin: indanyylin ArCH_2 ja CH_2S); 3,00 - 3,60 (mt, NCH_2CHN); 4,82 (mt, 1H: CHCOO); 6,36 (mt, 30 1H: ArNH); 6,68 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H 6); 6,92 (dd, $J=8$ ja 2 Hz, 1H: indanyylin H 6); 7,02 (d, $J=2$ Hz, 1H: indanyylin H 4); 7,26 (d, $J=8$ Hz, 1H: indanyylin H 7); 7,32 (t, $J=8$ Hz, 1H: H 7); 7,45 - 7,65 (mt, 3H: H 2 - H 3 ja H 8); 8,26 (suuri d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 4); 9,10 (d, $J=7,5$ Hz, 35 1H: ArCONH).

-alkuaineanalyysi: $C_{28}H_{33}N_3O_3S_2$, CF_3CO_2H :

laskettu (%): C= 56,5; H=5,37; N=6,59; S=10,06

havaittu(%): C=56,2; H=5,6; N=6,6; S=10,1

Esimerkki 8

5 Liuokseen, jossa on 0,3 g N-[5-(2(R)-tert-butoksi-
 karbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylylipropyyliamino)-naf-
 tyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia 5 cm³:ssä dietyylieette-
 riä, lisätään 0,048 g bentsyylialkoholia, sitten 0,054 g
 4-dimetyyliaminopiperidiiniä ja 0,1 g 1,3-disykloheksyyli-
 10 karbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoitetaan noin 20 °C:n
 lämpötilassa, kunnes esteröityminen on täydellistä, suoda-
 tetaan sitten lasisintterillä ja pestään peräkkäin kolme
 kertaa 100 cm³:llä vettä, sitten 100 cm³:llä 5 % (w/v)
 etikkahapon vesiliuosta, sitten 100 cm³:llä vettä ja lopuk-
 15 si kaksi kertaa 100 cm³:llä 10 % (w/v) natriumbikarbonaatin
 vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin
 päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa
 paineessa. Näin saadaan 0,21 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikar-
 bonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylylipropyyliamino)-naftyy-
 20 li-1-karbonyyli]-L-metioniinin bentsyyliesteriä, jota käy-
 tetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-
 [5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)-naftyyli-1-karbo-
 nyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämäl-
 25 lä lähtöaineena 0,21 g N-[5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyli-
 amino-3-trifenyyliitiometyylylipropyyliamino)-naftyyli-1-kar-
 bonyyli]-L-metioniinin bentsyyliesteriä, saadaan 0,021 g
 N-[2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbonyy-
 li]-L-metioniinin bentsyyliesterin trifluoriasetaattia
 30 jauheena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz;
 (CD₃)₂SO d₆, johon on lisätty joitakin tippoja CD₃COOD d₄,
 δ ppm:inä): 2,10 (mt, 2H: CH₂); 2,10 (s, 3H: SCH₃); 2,50-
 3,00 (mt, 4H: CH₂S); 3,10 - 3,90 (mt, 3H: NCH₂CHN); 4,73
 35 (mt, 1H: CHCOO); 5,23 (AB raja, J= 13,5 Hz, 2H: COOCH₂Ar);

6,32 (jäljelle jäänyt mt: ArNH); 6,70 (d, J=7,5 Hz, 1H: H 6); 7,20 - 7,60 (mt, 9 H: aromaattiset H:t - H 2 - H 3 - H 7 ja H 8); 8,27 (suuri d, J=7,5 Hz, 1 H: H 4); 8,98 (jäljelle jäänyt d, J=7,5 Hz, ArCONH).

5 -alkuaineanalyysi: $C_{26}H_{31}N_3O_3S_2$, 1,25 CF_3CO_2H :

laskettu (%): C= 53,47; H=5,08; N=6,56; S=10,02

havaittu(%): C=53,3; H=4,9; N=6,7; S=10,2

Esimerkki 9

Tekemällä kuten esimerkissä 8 valmistettaessa N-
 10 [5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyylietiometrietyy-
 lipropyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin
 bentsyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,43 g
 yhdistettä, joka puhdistetaan silikageelikromatografiolla
 [eluantti: sykloheksaani-etyyliasetatti (70 - 30 tila-
 15 vuuksina), saadaan 0,31 g N-[5-(2-(R)-tert-butoksikarbo-
 nyliamino-3-trifenyylietiometrietyyllipropyliamino)naftyyli-
 1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-(2-metoksietoksi)etyylieste-
 riä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
 -protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz;
 20 $(CD_3)_2SO$ d₆, δ ppm:inä): 1,45 (s, 9H: $OC(CH_3)_3$); 2,12 (mt,
 2H: CH_2); 2,12 (s, 3H: SCH_3); 2,54 ja 2,64 (2 mts, 2H ku-
 kin: CH_2S); 3,05 - 3,30 (mt, 2H: NCH_2); 3,36 (s, 3H:
 $COOCH_3$); 3,40 - 4,05 (mt, 7H: OCH_2 ja CHN); 4,37 (mt, 2H:
 $COOCH_2$); 4,68 (d, J=8 Hz, 1H: $NHCOO$); 5,05 (mt, 1H: $CHCOO$);
 25 6,52 (suuri d, J=7,5 Hz, 1H: H 6); 6,68 (d, J=8 Hz, 1H.
 ArCONH); 7,10 - 7,90 (mt, 21H: $SC(C_6H_5)_3$ - H 2 - H 3 -
 H 4 - H 7 - H 8 ja ArNH).

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-
 [5-(2-(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)-naftyyli-1-karbo-
 30 nyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämäl-
 lä lähtöaineena 0,21 g N-[5-(2-(R)-tert-butoksikarbonyyli-
 amino-3-trifenyylietiometrietyyllipropyliamino)naftyyli-1-kar-
 bonyyli]-L-metioniinin 2-(2-metoksietoksi)etyyliesteriä,
 saadaan 0,051 g N-[5-(2-(R)-amino-3-merkaptopropyliami-
 35 no)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-(2-metoksietok-

si)etyyliesterin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 2,10 (mt, 2H: CH_2); 2,12 (s, 3H: SCH_3); 2,64 (t, $J=7,5$ Hz, 2H: CH_2S); 2,90 (AB raja, 2H: CH_2S); 3,25 (s, 3H: OCH_3); 3,30 - 3,80 (mt, 9H: OCH_2 ja NCH_2CHN); 4,28 (mt, 2H: COOCH_2); 4,67 (mt, 1H: CHCOO); 6,32 (mf, 1H: ArNH); 6,72 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H 6); 7,37 (t, $J=8$ Hz, 1H: H 7); 7,40 - 7,65 (mt, 3H: H 2 - H 3 ja H 8); 8,09 (mf, 3H: $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$); 8,28 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H 4); 8,87 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: ArCONH).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$, 1,25 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

laskettu (%): C= 48,8; H=5,60; N=6,44; S=9,83

havaittu(%): C= 48,8; H=5,7; N=6,6; S=10,0

15 **Esimerkki 10**

Tekemällä kuten esimerkissä valmistettaessa N-tert-butoksikarbonyyli-L-metioniinin 5-indanyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 3,73 g 2-fenyylisulfonyylietanolia, saadaan 7,9 g N-tert-butoksikarbonyyli-L-metioniinin 2-fenyylisulfonyylietyyliesteriä, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 7 valmistettaessa L-metioniin 5-indanyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 4,17 g N-tert-butoksikarbonyyli-L-metioniinin 2-fenyylisulfonyylietyyliesteriä, saadaan 3,54 g L-metioniinin 2-fenyylisulfonyylietyyliesteriä, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[5-nitronaftyli]-1-karbonyyli]-L-metioniininmetyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 2,75 g L-metioniinin 2-fenyylisulfonyylietyyliesteriä, saadaan 2,06 g N-[5-nitronaftyli]-1-karbonyyli]-L-metioniinin2-fenyylisulfonyylietyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 1,92 (mt, 2H: CH_2); 2,06 (s, 3H:

SCH₃); 2,55 (mt, 2H: CH₂S); 3,81 (t, J=6 Hz, 2H: CH₂SO₂); 4,35 - 4,55 (mt, 2H: COOCH₂); 4,48 (mt, 1H: CHCOO); 7,68 (t, 7,5 Hz, 2H: aromaattiset H:t sulfonyylin meta-asemassa); 7,75 - 7,95 (mt, 4H: H 2 - H 3 - H 7 ja aromaattinen H sulfonyylin para-asemassa); 7,96 (d, J=7,5 Hz, 2H: aromaattiset H:t sulfonyylin orto-asemassa), 8,34 (dd, J=7,5 ja 1,5 Hz, 1H: H 4); 8,40 ja 8,53 (suuret 2 d, 1H kukin: H 6 ja H 8), 9,09 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH).

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-aminonafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 2,06 g N-[(5-nitronafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-fenyyli-sulfonylietyyliesteriä, saadaan 3,40 g N-[(5-aminonafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-fenyyli-sulfonylietyyliesteriä, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyli-tiometyyllipropyliamino)-nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,972 g N-(5-aminonafytyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-fenyyli-sulfonylietyyliesteriä, saadaan 0,21 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyli-tiometyyllipropyliamino)nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-fenyyli-sulfonylietyyliesteriä, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)nafytyyli]-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,21 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyli-tiometyyllipropyliamino)nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-fenyyli-sulfonylietyyliesteriä, saadaan 0,013 g N-[5-(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)nafytyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin 2-fenyyli-sulfonyli-

etyyliesterin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, δ ppm:inä): 1,90 (mt, 2H: CH_2); 2,05 (s, 3H: SCH_3); 2,54 (mt: CH_2S); 2,88 (mt, 2H: CH_2S); 3,40 - 3,65 (mt, 3H: NCH_2CHN); 3,76 (AB raja, 2H: CH_2SO_2); 4,38 ja 4,45 (AB raja, 1H kukin: COOCH_2); 4,46 (mt, 1H: CHCOO); 6,70 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: H 6); 7,36 (t, $J=7,5$ Hz, 1H: H 7); 7,45 - 7,60 (mt, 3H: H 2 - H 3 ja H 8); 7,78 (t, $J=7,5$ Hz, 2H: aromaattinen H sulfonyylin para-asemassa); 7,78 (t, $J=7,5$ Hz, 1H: aromaattinen H sulfonyylin para-asemassa); 7,96 (d, $J=7,5$ Hz, 2H: aromaattiset H:t sulfonyylin orto-asemassa); 8,26 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H 4); 8,76 (jäljelle jäänyt d, $J=7,5$ Hz: ArCONH).
- massaspektri (DIC): $M/Z = 576$ (MH^+).

Esimerkki 11

Suspensioon, jossa on 4,7 g 5-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa 50 cm^3 :ssä metanolia, lisätään 1 cm^3 97 % rikkihappoa, sitten seosta pidetään pystyjäähdyttäjän alla 12 tuntia. Liuos jäädytetään noin 20°C :n lämpötilaan, muodostunut sakka sentrifugoidaan ja pestään kaksi kertaa 5 cm^3 :llä jääkylmää metanolia, kuivataan sitten vakiopainoon. Näin saadaan 4,56 g 5-nitro-1-metyyli-naftoaattia, joka sulaa 105°C :ssa.

Liuokseen, jossa on 4,45 g 5-nitro-1-metyyli-naftoaattia seoksesa, jossa on 150 cm^3 etyyliasettaattia ja 35 cm^3 etanolia, lisätään 21,5 g tina(II)kloridin dihydraattia. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia noin 70°C :n lämpötilassa, jäädytetään sitten noin 20°C :n lämpötilaan. Reaktioseos kaadetaan 200 cm^3 :iin jäitä, liuoksen pH säädetään sitten noin 7 - 8:aan lisäämällä 5 % natriumbikarbonaatin vesiliuosta (w/v). Saatu seos suodatetaan lasisinterillä varustetulla celitellä, orgaaninen faasi erotetaan dekantoimalla ja vesifaasi uutetaan 2 kertaa

150 cm³:llä etyyliasetaattia. Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 4,5 g 5-amino-1-metyylinaftoaattia öljynä, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

5 Liuokseen, jossa on 4,5 g 5-amino-1-metyylinaftoaattia 30 cm³:ssä metanolia, lisätään 14,75 g S-trifenyyli-metyyli-N-tert-butoksykarbonyyli-kysteinaalia, 0,14 g väkevää etikkahappoa, molekyylisiivilää (3Å), sitten 4,15 g natriumborohydridiä. Reaktioseota sekoitetaan 2 päivää 10 noin 20 °C:n lämpötilassa, suodatetaan sitten lasisintterillä varustetulla celitellä. Lasisintteri pestään metanolilla. Suodos, joka on konsentroitunut alennetussa paineessa, liuotetaan uudelleen 150 cm³:iin etyyliasetaattia ja 15 pestään 100 cm³:llä 10 % (w/v) natriumbikarbonaatin vesiliuosta, 100 cm³:llä 10 % (w/v) sitruunahappoliuosta, 100 cm³:llä tislattua vettä, 100 cm³:llä 10 % natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja lopuksi 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan 20 magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Yhdiste puhdistetaan silikageelikromatografialla [eluantti: sykloheksaani-etyyliasetaatti (85 - 15 tilavuuksina)]. Näin saadaan 3,5 g 5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyli-tiometyyli-propyyliamino)-1-metyylinaftoaattia beigenvärisenä marenkimaisena aineena, jota käytetään seuraavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

30 Liuokseen, jossa on 1,5 g 5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyli-tiometyyli-propyyliamino)-1-metyylinaftoaattia 25 cm³:ssä dimetyyli-formamidia, lisätään sekoittaen 3,6 cm³ metyylijodidia ja 7 g kiinteää natriumbikarbonaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, kaadetaan sitten 200 cm³:iin jäätä. Vesifaasi uutetaan 3 kertaa 150 cm³:llä etyyliasetaattia.

Orgaaniset faasit yhdistetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Saatu punainen öljy puhdistetaan silikaageelikromatografialla [eluantti: sykloheksaani-etyyliasettaatti (90 - 10 tilavuuksina)]. Näin saadaan 0,56 g 5-(2-

5 (R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyyli-N-metyyliamino)-1-metyylinaftoaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 1,42 (s, 9H: OC(CH₃)₃); 2,28 (mt, 2H: SCH₂); 2,62 (s, 3H: NCH₃); 2,85 ja 3,04 (2dd vastaavasti J=13 ja 7 Hz ja J=13 ja 6,5 Hz, 1H kukin: NCH₂); 3,82 (mt, 1H: CHN); 3,96 (s, 3H: COOCH₂); 6,83 (d, J=9 Hz, 1H: NHCOO); 7,15 (d, J=8 Hz, 1H: H 6); 7,20 7,40 (mt, 15H: SC(C₆H₅)₃); 7,47 ja 7,52 (2t, J=8 Hz, 1H: H 3 ja H 7); 8,10 - 8,15 ja 8,36 (vastaavasti mt ja d, J=8 Hz, 2H: ja 1H: H 2 - H 4 ja H 8).

10
15

Liuokseen, jossa on 0,56 g 5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyyli-N-metyyliamino)-1-metyylinaftoaattia 25 cm³:ssä tislattua vettä ja 55 cm³:ssä etanolia, lisätään 0,2 g kaliumhydroksidia. Liuosta kuumennetaan pystyjäähdyttäjän alla 2 tuntia, konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan uudelleen tislattuun veteen, pH lasketaan 3:een 10 % (w/v) sitruunahapon vesiliuoksella. Vesifaasi uutetaan 3 kertaa 50 cm³:llä etyyliasettaattia. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,55 g 5-(2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyylipropyyli-N-metyyliamino)naftalen-1-karboksyylihappoa keltaisena öljynä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa puhdistamatta.

20
25
30

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-nitronaftyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyli-

35

teriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,55 g 5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyylipropyyli-N-metyyliamino)naftalen-1-karboksylihappoa, saadaan 1,2 g oranssinväristä öljyä, joka puhdistetaan silikageelikromatografiolla [eluantti: sykloheksaani-etyyliasetatti (80 -
 5 20 tilavuuksina)], jolloin saadaan 0,55 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyylipropyyli-N-metyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

10 -protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ ppm:inä): 1,41 (s, 9H: $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 2,06 (mt, 2H: CH_2); 2,10 (s, 3H: SCH_3); 2,38 (mt, 2H: SCH_2); 2,60 (mt, 2H: CH_2S); 2,60 (s, 3H: NCH_3); 2,85 ja 3,04 (2 mts, 1H kukin: NCH_2); 3,75 (s, 3H: COOCH_3); 3,82 (mt, 1H: CHN);
 15 4,69 (mt, 1H: CHCOO); 6,85 (d, $J=9$ Hz, 1H: NHCOO); 7,10 (d, $J=8$ Hz, 1H: H 6); 7,20 - 7,45 ja 7,42 (2 mts, vastaa-
 vasti 16H ja 1H: $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ -H 3 ja H 7); 7,55 (d, $J=8$ Hz, 1H: H 2); 7,85 ja 7,92 (2d, $J=8$ Hz, 1H kukin: H 4 ja H 8); 8,91 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: ArCONH).

20 Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyylipropyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,3 g N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyylipropyyli-N-metyyliamino)-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyli-
 25 esterä. Saadaan 0,3 g N-[5-[2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyylipropyyli-N-metyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia, jota käytetään seuraavassa vaiheessa ilman muuta puhdistusta.

30 Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämäl-
 lä lähtöaineena 0,25 g N-[5-[2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyylipropyyli-N-metyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia, saadaan 0,045 g N-[5-
 35

(2(R)-amino-3-merkaptopropyyli-N-metyyliamino)naftyyli-1-karboonyyli]-L-metioniinin trifluoroasettaattia jauheena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 1,95 - 2,15 (mt, 2H: CH_2); 2,10 (s, 3H: SCH_3); 2,63 (mt, 2H: SCH_2); 2,78 (s, 3H: NCH_3); 2,84 (mt, 2H: CH_2S); 3,28 ja 3,40 (2 dd, vastaavasti $J=11$ ja 6 Hz ja $J=11$ ja 6 Hz, 1H kukin: NCH_2); 3,57 (mt, 1H: CHN); 4,60 (mt, 1H: CHCOO); 7,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: H 6); 7,53 (t, $J=8$ Hz; 1H: H 7); 7,55 - 7,70 (mt, 2H: H 2 ja H 3); 7,95 (mf, 2 H: NH_2); 7,99 (d, $J=8$ Hz, 1H: H 8); 8,55 (dd, $J=8$ ja 2 Hz, 1H: H 4); 8,83 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: ArCONH).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,25 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:
 laskettu (%): C= 47,9; H=5,05; N=7,45; S=11,37
 havaittu(%): C=47,7; H=5,3; N=7,4; S=11,4

Esimerkki 12

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karboonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,25 g N-[5-(2(R)-tert-butokskarboonyyli-amino-3-trifenyyliitiometyyllipropyyli-N-metyyliamino)naftyyli-1-karboonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,049 g N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyli-N-metyyliamino)naftyyli-1-karboonyyli]-L-metioniinin metyyliesterin trifluoriasetaattia jauheena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (250 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, δ ppm:inä): 2,06 (mt, 2H: CH_2); 2,10 (s, 3H: SCH_3); 2,63 (mt, 2H: SCH_2); 2,80 (s, 3H: NCH_3); 2,84 (mt, 2H: CH_2S); 3,30 ja 3,42 (2 dd, $J=13,5$ ja 9 Hz, $J=13,5$ ja 5,5 Hz, 1H kukin: NCH_2); 3,59 (mt, 1H: CHN); 3,75 (s, 3H: COOCH_3); 4,70 (mt, 1H: CHCOO); 7,35 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: H 6); 7,50 - 7,70 (mt, 2H: H 2 - H 3 ja H 7); 7,97 (d, $J=8,5$ Hz, 1H: H

8); 8,53 (dd, J=7,5 ja 2 Hz, 1H: H 4); 8,93 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH).

-alkuaineanalyysi: $C_{21}H_{29}N_3O_3S_2$, 1,25 CF_3CO_2H :

laskettu (%): C= 48,82; H=5,27; N=7,27; S=11,09

5 havaittu (%): C=48,3; H=5,1; N=7,0; S=11,2

Esimerkki 13

Suspensioon, jossa on 3,75 g S-trifenyyylimetyyli-L-kysteiniä 15 cm^3 :ssä vettä, lisätään sekoittaen 1,5 cm^3 33 % natriumhydroksidia, sen jälkeen 1,5 cm^3 dimetyylisulfaattia. Reaktioseosta kuumennetaan sekoittaen 90 °C:ssa, kunnes saadaan kirkasta liuosta, kuumennetaan sitten pystyjäähdyttäjän alla 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen saatu sakka suodatetaan, pestään vedellä, sitten dietyylieetterillä. Näin saadaan 1,95 g N-metyyli-S-trifenyyylimetyyli-L-kysteiniä, joka sulaa 114 °C:ssa.

Liuokseen, jossa on 1,95 g N-metyyli-S-trifenyyylimetyyli-L-kysteiniä 20 cm^3 :ssä dikloorimetaania, lisätään 0,68 g trietyyliamiinia ja 1,06 g di-tert-butyylidikarbonaattia. Reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, pestään sitten 10 % (w/v) sitruunahapon vesiliuoksella ja lopuksi tislattulla vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan alennetussa paineessa. Saatu beigenvärinen kiinteä aine puhdistetaan kromatografisesti silikageelillä [eluantti: etyyliasetatti]. Näin saadaan 0,4 g N-metyyli-N-tert-butoksikarbonyyli-S-trifenyyylimetyyli-L-kysteiniä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (250 MHz; $(CD_3)_2SO$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, 393 °K:n lämpötilassa, δ ppm:inä): 1,40 (s, 9H: $OC(CH_3)_3$); 2,55 - 2,82 (mt, 2H: SCH_2); 2,68 (s, 3H: NCH_3); 4,16 (dd, J=10 ja 5,5 Hz, 1H: CHN); 7,20 - 7,45 (mt, 15H: aromaattiset H:t).

Suspensioon, jossa on 1,57 g N,O dimetyylihydroksyyliamiinia 10 cm^3 :ssä dikloorimetaania noin 0 °C:n lämpö-

tilassa, lisätään 1,96 cm³ N-metyylipiperidiiniä. Tämä liuos lisätään reaktioseokseen, joka sisältää 7,8 g N-metyyli-N-tert-butoksikarbonyyli-S-trifenyyylimetyyli-L-kysteiniä, 1,96 cm³ N-metyylipiperidiiniä ja 2,08 cm³ isobutyyliekloroformiaattia 20 cm³:ssä dikloorimetaania noin -8 °C:n lämpötilassa. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, pestään sitten 10 % (w/v) sitruunahapon vesiliuoksella, sitten 2 % (w/v) natriumhydroksidin vesiliuoksella ja lopuksi kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Saatu paksu punainen öljy puhdistetaan kromatografisesti silikageelikromatografialla [eluantti: dikloorimetaani-etyyliasetatti (95 - 5 tilavuuksina)]. Näin saadaan 4,2 g N-(N-metyyli-2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyllitiometyylipropionyyli)-N,O-dimetyylihydroksyyliamiinia punaisena öljynä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; (CD₃)₂SO d₆, johon on lisätty joitakin tippoja CD₃COOD d₄, 393 °K:n lämpötila, δ ppm:inä): 1,41 (s, 9H: OC(CH₃)₃); 2,35 - 2,75 (mt, 2H: SCH₂); 2,62 (s, 3H: NCH₃); 3,06 (s, 3H: NOCH₃); 3,60 (s, 3H: NOCH₃); 4,89 (dd, J=9,5 ja 6 Hz, 1H: CHN); 7,20 - 7,45 (mt, 15H: aromaattiset H:t).

Suspensioon, jossa on 0,386 g litiumaluminiumhydriidiä 35 cm³:ssä dietyylieetteriä noin -45 °C:n lämpötilassa, lisätään 4,2 g N-(N-metyyli-2(R)-tert-butoksikarbonyyliamino-3-trifenyyllitiometyylipropionyyli)-N,O-dimetyylihydroksyyliamiinia 15 cm³:ssä dietyylieetteriä. Lämpötilan annetaan nousta sekoittaen noin 0 °C:seen. Noin -35 °C:seen jäädyttämisen jälkeen lisätään liuos, jossa on 1,77 g natriumbikarbonaattia 6,5 cm³:ssä vettä. Orgaaninen faasi pestään 3 kertaa 10 cm³:llä 1 N kloorivetyhappoliuosta, sitten 2 kertaa 10 cm³:llä kyllästettyä natrium-

kloridiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan alennetussa paineessa. Näin saadaan 2,2 g N-metyyli-N-tert-butoksykarbonyyli-S-trifenyyylimetyylikysteinaalia, jota käytetään
5 sellaisenaan seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 2,9 g N-metyyli-N-tert-butoksykarbonyyli-S-trifenyylimetyylikysteinaalia, saadaan 0,55 g N-{5-[(N-metyyli-2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino)-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino]naftyyli-1-karbonyyli}-L-metioniinin metyyliesteriä, jota
10 käytetään sellaisenaan seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.
15

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,35 g N-{5-[(N-metyyli-2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino)-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino]naftyyli-1-karbonyyli}-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,33 g N-{5-[(N-metyyli-2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino)-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino]naftyyli-1-karbonyyli}-L-metioniinia, jota käytetään sellaisenaan
20 seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.
25

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,33 g N-{5-[(N-metyyli-2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino)-3-trifenyyliitiometyyllipropyliamino]naftyyli-1-karbonyyli}-L-metioniinia, saadaan 0,05 g N-[5-(2(R)-metyyliamino-3-merkaptopropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
30

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, δ ppm:inä): 2,08 (mt, 2H: CH_2); 2,08 (s, 3H: SCH_3); 2,64 (mt, 2H: SCH_2); 2,68 (s, 3H: NCH_3); 2,92 (mt, 2H: CH_2S); 3,30 ja 3,65 (mt, 3H: NCH_2CHN); 4,58 (mt, 1H: CHCOO); 6,73 (d, $J=8$ Hz, 1H: H 6); 7,35 (t, $J=8$ Hz, 1H: H 7); 7,45 - 7,65 (mt, 3H: H 2 - H 3 ja H 8); 8,24 (suuri d, $J=8,5$ Hz, 1H: H 4); 8,71 (jäljelle jäänyt d, $J=7,5$ Hz: ArCONH).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,25 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

10 laskettu (%): C= 47,91; H=5,05; N=7,45; S=11,37

havaittu (%): C=47,8; H=4,7; N=7,5; S=11,5

Esimerkki 14

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino]naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,35 g N-{5-[(N-metyyli-2(R)-tert-butoksi-karbonyyliamino)-3-trifenyyliitiometyylipropyyliamino]naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,049 g N-[5-(2(R)-metyyliamino-3-merkaptopropyyliamino]-naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesterin trifluoriasetaattia jauheena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, δ ppm:inä): 2,25 ja 2,40 (mts, 1H kukin: CH_2); 2,69 (s, 3H: SCH_3); 2,94 (mt, 2H: CH_2S); 2,94 (s, 3H: NCH_3); 3,30 ja 3,65 (mt, 5H: CH_2S ja NCH_2CHN); 3,75 (s, 3H: COOCH_3); 4,72 (dd, $J=9$ ja 4,5 Hz, 1H: CHCOO); 6,73 (t, $J=8$ Hz, 1H: H 6); 7,39 (t, $J=8$ Hz 1H: H 7); 7,45 - 7,65 (mt, 3H: H 2 - H 3 ja H 8); 8,28 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H 4).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 2,5 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

laskettu (%): C= 43,33; H=4,41; N=5,83; S=8,9

havaittu (%): C=43,9; H=4,6; N=5,9; S=8,7

Esimerkki 15

Suspensioon, jossa on 12,5 g kaliumhydridiä 80 cm³:ssä tetrahydrofuraania noin 0 °C:n lämpötilassa, lisätään 2,6 g 18-6- kruunueetteriä, sitten tipottain liuos, jossa on 5 g N-tert-butoksikarbonyyli-L-metioniinin metyyliesteriä 15 cm³:ssä tetrahydrofuraania ja lopuksi 2,5 cm³ metyylijodidia. Sekoitusta jatketaan noin 0 °C:n lämpötilassa 2 tuntia. Sitten lisätään 6 cm³ etikkahappoa, sitten reaktioseos kaadetaan 200 g:aan jäitä. Säädetään pH noin 9:ään lisäämällä 10 % (w/v) natriumhydroksidiliuosta. Reaktioseos pestään kolme kertaa 20 cm³:llä dietyyli-eetteriä. Vesiliuoksen pH säädetään 3:een lisäämällä 10 % (v/v) kloorivetyhappoliuosta, uutetaan sitten kolme kertaa 20 cm³:llä etyyliasettaattia. Orgaaniset faasit yhdistetään keskenään ja pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 6 g N-metyyli-N-tert-butoksikarbonyyli-L-metioniinin metyyliesteriä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa puhdistamatta sitä edelleen.

Liuokseen, jossa on 4,6 g N-metyyli-N-tert-butoksikarbonyyli-L-metioniinin metyyliesteriä 150 cm³:ssä metanolia, lisätään 6,6 g para-tolueenisulfonihapon monohydraattia ja pidetään pystyjäähdyttäjän alla 24 tuntia yhdessä molekyyliisiivilän kanssa (3Å). Reaktioseos jäädytetään noin 20 °C:seen, suodatetaan sitten lasisintterillä ja liuotin poistetaan alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan 150 cm³:iin vettä, pestään sitten heksaani-dietyyli-eetteri-seoksella (50 - 50 tilavuuksina). Vesifaasin pH säädetään sitten noin 10:een lisäämällä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Vesifaasi uutetaan neljä kertaa 50 cm³:llä etyyliasettaattia, orgaaniset faasit yhdistetään keskenään ja pestään kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan

6 g N-metyyli-L-metioniinin metyyliesteriä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, δ ppm:inä): 1,75 (mt, 2H: CH_2); 1,95 (mf, 1H: NH); 2,04 (s, 3H: SCH_3); 2,22 (s, 3H: NCH_3); 2,52 (mt, 2H: CH_2S); 3,21 (dd, $J=7$ Hz, 1H: NCHCOO); 3,66 (s, 3H: COOCH_3).

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,68 g N-metyyli-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 1,34 g N-metyyli-N-[(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniininmetyyliesteriä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 1 valmistettaessa N-[(5-aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 1,17 g N-metyyli-N-[(5-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,97 g N-metyyli-N-[(5-aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,95 g N-metyyli-N-[(5-aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,97 g N-metyyli-N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, jota käytetään seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylietiometripropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,37 g N-metyyli-N-[5-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylietiometripropyyli-

liamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyylieste-
riä, saadaan 0,36 g N-metyyli-N-[5-(2(R)-tert-butoksi-
karbonyyliamino-3-trifenyyliometyyliamino)naftyyli-
1-karbonyyli]-L-metioniinia, jota käytetään seuraavassa
5 vaiheessa enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-
[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbo-
nyyli]-L-metioniinia, mutta käyttämällä lähtöaineena
0,35 g N-metyyli-N-[5-(2(R)-tert-butoksi-
10 3-trifenyyliometyyliamino)naftyyli-1-karbonyy-
li]-L-metioniinia, saadaan 0,13 g N-metyyli-N-[5-(2(R)-
amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-
metioniinia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz;
15 $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, johon on lisätty joitakin tippoja $\text{CD}_3\text{COOD } d_4$,
413 °K:n lämpötilassa, δ ppm:inä): 1,90 - 2,40 (mt, 5H:
 CH_2 ja SCH_3); 2,40 - 2,90 (mt, 5H: CH_2S ja NCH_3); 3,13 ja
3,22 (2dd, $J=14$ ja 6,5 Hz, 1H kukin: CH_2S); 3,56 ja 3,76
(2 mts, vastaavasti 2H ja 1H: NCH_2CHN); 5,10 (leveä mf,
20 1H: CHCOO); 6,68 (d, $J=8$ Hz, 1H: H 6); 7,10 - 7,50 (mt,
4H: H 2 - H 3 - H 7 ja H 8); 8,15 (suuri d, $J=8$ Hz, 1H: H
4).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,14 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

laskettu (%): C= 48,5; H=5,14; N=7,61; S=11,62
25 havaittu (%): C=48,4; H=5,2; N=7,6; S=11,6

Esimerkki 16

Tekemällä kuten esimerkissä 3 valmistettaessa N-
[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbo-
nyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämäl-
30 lä lähtöaineena 0,34 g N-metyyli-N-[5-(2(R)-tert-butoksi-
karbonyyliamino-3-trifenyyliometyyliamino)naf-
tyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan
0,045 g N-metyyli-N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliami-
no)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä
35 jauheena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

-protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, 413 °K:n lämpötilassa, δ ppm:inä): 1,90 - 2,40 (mt, 5H: CH_2 ja SCH_3); 2,40 - 2,90 (mt, 5H: CH_2S ja NCH_3); 3,13 ja 3,22 (2dd, J=14 ja 6,5 Hz, 1H kukin: CH_2S); 3,45 ja 3,80 (mt, 3H: NCH_2CHN); 3,70 (s, 3H: COOCH_3); 5,10 (leveä mf, 1H: CHCOO); 6,68 (d, J=8 Hz, 1H: H 6); 7,10 - 7,50 (mt, 4H: H 2 - H 3 - H 7 ja H 8); 8,15 (suuri d, J=8 Hz, 1H: H 4).

10 -alkuaineanalyysi: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,14 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:
 laskettu (%): C= 49,42 H=5,37; N=7,43; S=11,33
 havaittu (%): C=49,4; H=5,0; N=7,5; S=11,5

Esimerkki 17

Valmistetaan 6-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa T. TAKAYAMA et al.:in mukaan, Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

Liuokseen, jossa on sekoitettuna 9,84 g 6-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa ja 3-nitronaftalen-1-karboksyylihappoa 200 cm^3 :ssä kloroformia ja 60 cm^3 dimetyyliformamidia, lisätään 9,9 cm^3 L-metioniinin metyyliesterin hydrokloridia, 6,8 g 1-hydroksibentsotriatsolia, 5 cm^3 trietyyliamiinia ja 10,3 g disykloheksyylikarbodi-imidiä. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, suodatetaan sitten lasisinterillä, pestään 50 cm^3 :llä kloroformia. Orgaaninen liuos pestään 2 kertaa 200 cm^3 :llä 10 % (w/v) natriumbikarbonaattiliuosta, sitten 10 % (w/v) sitruunahappoliuoksella, tislattulla vedellä, sitten kylälästetyllä natriumkloridiliuoksella. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 13,3 g öljyä, joka puhdistetaan silikageelikromatografialla eluimalla sykloheksaani-aetyyliasetatti-seoksella (1 - 1 tilavuuksina). Näin saadaan 0,64 g N-[(6-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä kiinteänä aineena ja 3,7 g N-[(6-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-me-

tioniinin metyyliesterin ja N-[(3-nitronaftyyli)-1-karbo-
nyyli]-L-metioniinin metyyliesterin seosta.

N-[(6-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin
metyyliesterin ominaispiirteet ovat seuraavat:

5 protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz;
(CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 2,10 (mt, 2H: CH₂); 2,12 (s, 3H:
SCH₃); 2,65 (mt, 2H: CH₂S); 3,77 (s, 3H: COOCH₃); 4,70 (mt,
1H: CHCOO); 7,82 (t, J=7,5 Hz, 1H: H 3-asemassa); 7,95 ja
8,45 (2d, J=7,5 Hz, 1H kukin: H 2- ja 4-asemassa); 8,36
10 (dd, J=9 ja 2 Hz, 1H: H 7-asemassa); 8,48 (suuri d, J=9
Hz, 1H: H 8-asemassa); 9,12 (d, J=2 Hz, 1H: H 5-asemassa);
9,18 (d, J=7,5 Hz, 1H: CONH).

Liukseen, jossa on 0,64 g N-[(6-nitronaftyyli)-1-
karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 40 cm³:ssä etanolia,
15 lisätään 2 g tina(II)kloridin dihydraattia. Reaktioseosta
sekoitetaan 30 minuuttia noin 70 °C:n lämpötilassa, jääh-
dytetään sitten noin 20 °C:n lämpötilaan. Lisätään 40 cm³
etyyliasettaattia. Reaktioseos kaadetaan jäiden päälle,
liuoksen pH säädetään sitten noin 7 - 8:aan lisäämällä 5 %
20 (w/v) natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Saatu seos suoda-
tetaan lasisintterillä varustetulla celitellä. Orgaaninen
faasi erotetaan dekantoimalla ja vesifaasi uutetaan 3 ker-
taa 150 cm³:llä etyyliasettaattia. Orgaaniset faasit yhdis-
tetään, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan
25 ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saa-
daan 0,66 g öljyä, joka puhdistetaan kromatografisesti
silikageelillä eluoimalla sykloheksaani-etyyliasettaatti-
seoksella (1 - 1 tilavuuksina). Näin saadaan 0,38 g N-[(6-
aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä
30 öljynä, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (200 MHz;
(CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 2,06 (mt, 2H: CH₂); 2,09 (s, 3H:
SCH₃); 2,60 (mt, 2H: CH₂S); 3,80 (s, 3H: COOCH₃); 4,63 (mt,
1H: CHCOO); 5,48 (s, 2H: Ar-NH₂); 6,86 (dd, J=9 ja 2 Hz,
1H: H 7-asemassa); 7,19 ja 7,62 (2d, J=8 Hz, 1H kukin: H
35

2- ja 4-asemassa); 7,32 (t, J=8 Hz, 1H: H 3-asemassa); 7,90 (suuri d), J=9 Hz, 1H: H 8-asemassa); 8,82 (d, J=7,5 Hz, 1H: CONH).

Liukeseen, jossa on 0,66 g N-[(6-aminonafyyli)-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 20 cm³:ssä dikloorimetaania, lisätään 1,02 g S-trifenyyylimetyyli-N-tert-butoksykarboxyylikysteiiniä, 0,297 g 1-hydroksibentsotriatsolia ja 0,42 g 1-(3-dietyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodiimidin hydrokloridia. Reaktioseosta sekoitetaan 24 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa. Liuos pestään 3 kertaa 15 cm³:llä tislattua vettä. Orgaaninen faasi kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan marenkimaista ainetta, joka puhdistetaan silikageelikromatografiolla [eluantti: dikloorimetaani-etyyliasetatti (8 - 2-tilavuuksina)]. Näin saadaan 0,6 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarboxyyliamino-3-trifenyyliotiometyylipropionyyliamino)nafyyli-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä kiinteänä valkoisena aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat: protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; (CD₃)₂SO d₆, 333 °C:n lämpötilassa, δ ppm:inä): 1,45 (s, 9H: OC(CH₃)₃); 2,14 (s, 3H: SCH₃); 2,16 ja 2,35 (2 mts, 1H kukin: CH₂); 2,55 (t, J=7,5 Hz, 2H: CH₂S); 2,73 ja 2,83 (2 dd, vastaavasti J=13 ja 5,5 Hz ja J=13 ja 7,5 Hz, 1H kukin: CH₂S); 3,83 (s, 3H: COOCH₃); 3,99 (mt, 1H: CHN); 4,84 (d, J=7,5 Hz, 1H: NHCOO); 5,03 (mt, 1H: CHCOO); 6,64 (d, J=8 Hz, 1H: ArCONH); 7,05 - 7,50 (mt, 16H: SC(C₆H₅)₃ ja H 3); 7,38 (dd, J=9 ja 1,5 Hz, 1H: H 7-asemassa); 7,59 (d, J=7,5 Hz, 1H kukin: H 2); 7,85 (suuri d), J=7,5 Hz, 1H: H 4); 8,22 (mf, 1H: ArNHCO); 8,27 (d, J=1,5 Hz, 1H: H 5); 8,33 (d, J=9 Hz, 1H: H 8).

Liukeseen, jossa on 0,3 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarboxyyliamino-3-trifenyyliotiometyylipropionyyliamino)nafyyli-1-karboxyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 0,75 cm³:ssä tislattua vettä ja 7,5 cm³:ssä tetrahydrofu-

raania, lisätään 0,057 g litiumhydroksidin hydraattia. Liuosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,29 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyli-
 5 litiometyyllipropionyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia marenkimaisena aineena. Tätä yhdistettä käytetään seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

Seokseen, jossa on 0,29 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyli-
 10 naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia 2,6 cm³:ssä dikloorimetaania, lisätään noin 20 °C:n lämpötilassa, 0,1 cm³ trietyylisilaania, sitten 2,6 cm³ trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Jäännös
 15 hienonnetaan 3 kertaa 25 cm³:llä heksaania, 3 kertaa 25 cm³:llä pentaania, 3 kertaa 25 cm³:llä etyylietteriä, kuivataan sitten alennetussa paineessa. Jäännös puhdistetaan korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (C18-faasi) eluoimalla asetonitriili-
 20 % trifluorietikkahappoa. Näin saadaan 0,02 g N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia jauheena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz;
 25 (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 2,08 (2 s, 1H: CH₂); 2,11 (s, 3H: SCH₃); 2,63 (mt, 2H: CH₂S); 3,11 (mt, 2H: CH₂S); 4,22 (mt, 1H: CHN); 4,61 (mt, 1H: CHCOO); 7,58 (mt, 2H: H 2 ja H 3); 7,68 (dd, J=9 ja 2,5 Hz, 1H: H 7); 8,01 (dd, J=7,5 ja 2,5 Hz, 1H: H 4); 8,28 (d, J=9 Hz, 1H: H 8); 8,38 (d, J=2,5 Hz, 1H: H 5); 8,43 (mf, 3H: NH₃⁺CF₃COO⁻); 8,88 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH); 10,82 (s, 1H: ArNHCO).

-alkuaineanalyysi: C₁₉H₂₃N₃O₄S₂, 1 CF₃CO₂H:

laskettu (%): C= 47,1 H=4,52; N=7,85; S=11,9

havaittu (%): C=47,1; H=4,3; N=7,6; S=10,7.

Esimerkki 18

Tekemällä kuten esimerkissä 17 valmistettaessa N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,25 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropionyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,035 g N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesterin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 2,08 (mt, 2H: CH_2); 2,10 (s, 3H: SCH_3); 2,64 (mt, 2H: CH_2S); 3,11 (d, $J=6$ Hz, 2H: CH_2S); 3,74 (s, 3H: COOCH_3); 4,19 (t, $J=6$ Hz, 1H: CHN); 4,67 (mt, 1H: CHCOO); 7,50 - 7,60 (mt, 2H: H 2 ja H 3); 7,68 (dd, $J=9$ ja 1,5 Hz, 1H: H 7); 8,00 (suuri d, $J=8$ ja 2 Hz, 1H: H 4); 8,23 (d, $J=9$ Hz, 1H: H 8); 8,36 (d, $J=1,5$ Hz, 1H: H 5); 8,43 (mf, 2H: NH_2); 8,98 (d, $J=8$ Hz, 1H: ArCONH); 10,78 (s, 1H: ArNHCO).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 1 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:
 laskettu (%): C= 48,8 H=4,77; N=7,65; S=11,6
 havaittu (%): C=48,3; H=4,3; N=7,5; S=11,2.

Esimerkki 19

Liuokseen, jossa on 0,34 g N-[(6-aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 20 cm^3 :ssä metanolia, lisätään 1,34 g S-trifenyyliimetyyli-N-tert-butoksykarbonyylikysteinaalia, jota on valmistettu EP-patenttijulkaisussa nro 06 182 212 kuvatulla menetelmällä, 0,17 cm^3 etikkahappoa, molekyylisiivilää (3Å), sitten 0,19 g natriumsyanoborohydridiä. Reaktioseosta sekoitetaan 3 päivää noin 20 °C:n lämpötilassa, suodatetaan sitten lasisintterillä varustetulla celitellä. Lasisintteri pestään metanolilla. Suodos konsentroidaan alennetussa paineessa, liuotetaan uudelleen 100 cm^3 :iin etyyliasetaattia ja pestään 100 cm^3 :llä 10% (w/v) natriumbikarbonaatin vesiliuosta,

80 cm³:llä 10 % (w/v) sitruunahappoliuosta, 100 cm³:llä tislattua vettä, vielä 100 cm³:llä 10 % natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja lopuksi 100 cm³:llä kyllästettyä natriumkloridin vesiliuosta. Orgaaninen faasi kuivataan magne-

5 siumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Saadaan marenkimaista ainetta, joka puhdistetaan silikageelikromatografialla [eluantti: sykloheksaani-etyyliasetatti (1-3 tilavuuksina)]. Näin saadaan 0,48 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-

10 trifenyylitiometyylipropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä kiinteänä keltaisen aineena, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 1,40 (s, 9H: (CH₃)₃); 2,10 (mt, 15 2H: CH₂); 2,12 (s, 3H: SCH₃); 2,20 ja 2,55 - 2,63 (2mts, 2H kukin: CH₂S); 3,06 (mt, 2H: NCH₂); 3,74 (mt, 1H: CHN); 3,74 (s, 3H: COOCH₃); 4,67 (mt, 1H: CHCOO); 5,92 (suuri t, J=5,5 Hz, 1H: ArNH); 6,75 (suuri s, 1H: H 5); 6,89 ja 7,63 (2d, J=7,5 Hz, 1H kukin: H 2-asemassa ja H 4-asemassa); 6,95 20 (dd, J=9 ja 1,5 Hz, 1H: H 7-asemassa); 7,20 - 7,45 (mt, 16H: H 3-asemassa ja aromaattiset H:t); 7,93 (suuri d, J=9 Hz, 1H: H 8-asemassa); 8,85 (d, J=7,5 Hz, 1H: CONH).

Liuokseen, jossa on 0,48 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylitiometyylipropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä 25 2,6 cm³:ssä tislattua vettä ja 7,2 cm³:ssä tetrahydrofuraa-

nia, lisätään 0,05 g litiumhydroksidin hydraattia. Liuosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20 °C:n lämpötilassa, konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan tislattuun veteen, pH säädetään 3:een lisäämällä 10 % (w/v) sitruunahapon vesiliuosta. Vesifaasi uutetaan 3 kertaa 30 50 cm³:llä etyyliasetattia. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä, suodatetaan ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,43 g 35

N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyliipropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia marenkimaisena aineena. Tätä yhdistettä käytetään seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

5 Seokseen, jossa on 0,42 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyliipropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia 1,0 cm³:ssä etanditiolia, lisätään noin 20 °C:n lämpötilassa 20 cm³ trifluorietikkahappoa. Reaktioseosta sekoitetaan 2 tuntia noin 20 °C:n
10 lämpötilassa, konsentroidaan sitten alennetussa paineessa. Jäännös hienonnetaan 25 cm³:iin etyylieetteriä, kuivataan sitten alennetussa paineessa. Jäännös puhdistetaan korkean erotuskyvyn nestekromatografialla (faasi C18) eluoimalla asetonitriili-vesi-seoksella, joka sisältää 0,1 % trifluorietikkahappoa. Näin saadaan 0,14 g N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)-naftyyli-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
15 - protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 2,05 (mt, 2H: CH₂); 2,10 (s, 3H: SCH₃); 2,62 ja 2,88 (2 mts, 2H kukin: CH₂S); 3,30 - 3,70 (mt, 3H: CHN ja NCH₂); 4,58 (mt, 1H: CHCOO); 6,20 (mf, 1H: ArNH); 6,92 (suuri s, 1H: H 5); 7,05 (dd, J=9 ja 1,5 Hz, 1H: H 7-asemassa); 7,28 ja 7,70 (2d, J=7,5 Hz, 1H kukin: H 2-asemassa ja 4-asemassa); 7,40 (t, J=7,5 Hz, 1H: H 3-asemassa); 8,08 (suuri d, J=9 Hz, 1H: 8-asemassa); 8,09 (mf, 3H: NH₃⁺); 8,70 (d, J=7,5 Hz, 1H: CONH).

-alkuaineanalyysi: C₁₉H₂₅N₃O₃S₂, 1,4 CF₃CO₂H:

laskettu (%): C= 46,16 H=4,69; N=7,41; S=11,31

havaittu (%): C=46,13; H=4,59; N=7,45; S=11,25

30 **Esimerkki 20**

Tekemällä kuten esimerkissä 19 valmistettaessa N-[6-[2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineina 0,6 g N-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyli-
35 amino-3-trifenyyliitiometyyliipropyliamino)naftyyli-1-kar-

bonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, saadaan 0,15 g N-[6-[2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino]naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesterin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- 5 - protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, johon on lisätty joitakin tippoja CD_3COOD d4, δ ppm:inä): 2,05 (mt, 2H: CH_2); 2,05 (s, 3H: SCH_3); 2,56 ja 2,83 (2 mts, 2H kukin: CH_2S); 3,35 - 3,60 (mt, 3H: CHN ja NCH_2); 3,68 (s, 3H: COOCH_3); 4,54 (mt, 1H: CHCOO); 6,90
 10 (d, $J=1,5$ Hz, 1H: H 5-asemassa); 7,03 (dd, $J=9$ ja 1,5 Hz, 1H: H 7-asemassa); 7,28 ja 7,67 (2d, $J=7,5$ Hz, 1H kukin: H 2-asemassa ja 4-asemassa); 7,34 (t, $J=7,5$ Hz, 1H: H 3-asemassa); 8,00 (suuri d, $J=9$ Hz, 1H: 8-asemassa).

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 1,2 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

- 15 laskettu (%): C= 48,19 H=5,09; N=7,52; S=11,48
 havaittu (%): C=48,05; H=4,98; N=7,75; S=11,80

Esimerkki 21

- Liuokseen, jossa on 0,57 g meta-klooriperbentsoehappoa 6 cm^3 :ssä dikloorimetaanissa noin 0°C :n lämpötilassa, lisätään tipottain noin 10 minuutin aikana 0,5 g N-[(6-nitronaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinin metyyliesteriä, joka on liuotettu 4 cm^3 :iin dikloorimetaania. Reaktioseosta sekoitetaan 20 tuntia noin 20°C :n lämpötilassa, jäädytetään sitten noin 0°C :seen, lisätään 5 cm^3 1N natriumhydroksidiliuosta. Dekantoinnin jälkeen vesifaasi uutetaan 2 kertaa 10 cm^3 :llä dikloorimetaania. Orgaaniset faasit yhdistetään, pestään kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivataan magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan
 25 0,6 g 2(S)-[(6-nitro-1-naftoyyliamino)-4-metyylisulfonyyli]metyylibutanoaattia, jota käytetään seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

- 35 Liuokseen, jossa on 0,42 g 2(S)-[(6-nitro-1-naftoyyliamino)-4-metyylisulfonyyli]metyylibutanoaatinmetyyliesteriä liuotettuna 30 cm^3 :iin etyyliasetaattia ja 20 cm^3

etanolia, lisätään 0,04 g 10 % palladiumilla päällystettyä hiiltä ja liuos pannaan 1,5 ilmakehän vetyaineeseen 3 tunniksi noin 20 °C:n lämpötilassa. Reaktioseos suodetaan celitellä varustetulla lasisintterillä ja konsentroidaan kuiviin alennetussa paineessa. Näin saadaan 0,6 g 2(S)-[(6-amino-1-naftoyyliamino)-4-metyylisulfonyyli]metyyli-

5 butanoaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆, johon on lisätty joitakin tippoja CD₃COOD d₄,

10 δ ppm:inä): 2,10 - 2,40 (mt, 2H: CH₂); 3,00 (s, 3H: SO₂CH₃); 3,15 - 3,40 (mt, 2H kukin: CH₂SO₂); 3,75 (s, 3H: COOCH₃); 4,67 (mt, 1H: CHCOO); 6,89 (d, J=2 Hz, 1H: H 5-
asemassa); 7,0 (dd, J=9 ja 2 Hz, 1H: H 7); 7,25 (suuri d, J=7,5 Hz, 1H kukin: H 2); 7,32 (t, J=7,5 Hz, 1H: H 3);

15 7,63 (suuri d, J=7,5 Hz, 1H: 4); 7,95 (d, J=9 Hz, 1H: H 8); 8,85 (jäljelle jäänyt d, J=7,5 Hz, ArCONH)

Tekemällä kuten esimerkissä 19 valmistettaessa N-[6-[2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyylietiometri-

lipropyyliamino)naftyyli 1-karbonyyli]-L-metioniinin me-

20 tyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,4 g 2(S)-[(6-amino-1-naftoyyliamino)-4-metyylisulfonyyli]metyyli-

butanoaattia, saadaan 0,55 g 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoksy-

karbonyyliamino-3-trifenyylietiometri-

naftoyyliamino)]-4-metyylisulfonyylimetyyli-

25 butanoaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; (CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 1,40 (s, 9H: OC(CH₃)₃); 2,20 - 2,45 (mt, 2H: CH₂); 2,50 - 2,65 (mt, CH₂S); 3,03 (s, 3H: SO₂CH₃); 2,95 - 3,40 (mt, 4H: NCH₂ ja CH₂SO₂); 3,70 - 3,85

30 (mt, 1H: CHN); 3,77 (s, 3H: COOCH₃); 4,68 (mt, 1H: CHCOO); 5,92 (suuri t, J=5 Hz, 1H: ArNH); 6,75 (suuri s, 1H: H 5); 6,90 (d, J=8 Hz, 1H: NHCOO); 6,94 (suuri d, J=9 Hz, 1H: H 7); 7,25 - 7,45 (mt, 17H: SC(C₆H₅)₃ -H 2 ja H 3); 7,65 (suuri d, J=7,5 Hz, 1H: 4); 7,95 (d, J=9 Hz, 1H: H 8);

35 8,94 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH).

Tekemällä kuten esimerkissä 19 valmistettaessa N-6-[2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,36 g 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyyliamino)-1-naftoyyliamino]-4-metyylisulfonyylimetyyllibutanoaattia, saadaan 0,35 g 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyyliamino)-1-naftoyyliamino]-4-metyylisulfonylibutankarboksyylihappoa, jota
 5
 10 käytetään seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 19 valmistettaessa N-[6-[2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,35 g 2(S)-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)-1-naftoyyliamino]-4-metyylisulfonylibutankarboksyylihappoa, saadaan 0,132 g 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyyllipropyyliamino)-1-naftoyyliamino]-4-metyylisulfonylibutankarboksyylihappon trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
 15
 20

- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 2,10 - 2,45 (mt, 2H: CH_2); 2,90 (mt, CH_2S); 3,04 (s, 3H: SO_2CH_3); 3,15 - 3,70 (mt, 4H: ja CH_2SO_2 ja NCH_2CHN); 4,60 (mt, 1H: CHCOO); 6,24 (mf, 1H: ArNH); 6,94 (d, $J=2$ Hz, 1H: H 5); 7,08 (dd, $J=9$ ja 2 Hz, 1H: H 7); 7,35 (suuri d, $J=7,5$ Hz, 1H: H 2); 7,42 (t, $J=7,5$ Hz, 1H: H 3); 7,72 (suuri d, $J=7,5$ Hz, 1H: 4); 8,05 (d, $J=9$ Hz, 1H: H 8); 8,08 (mf, 3H: $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$); 8,83 (d, $J=7,5$ Hz, 1H: ArCONH).

30 -alkuaineanalyysi: $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$, 1,6 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$:

laskettu (%): C= 42,87 H=4,31; N=6,76; S=10,31

havaittu (%): C=42,4; H=4,2; N=6,9; S=10,4

Esimerkki 22

Tekemällä kuten esimerkissä 19 valmistettaessa N-6-[2(R)-amino-3-merkaptopropyyliamino)naftyyli-1-karbo-
 35

nyyli]-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttämäl-
lä lähtöaineena 0,16 g 2(S)-[6-(2(R)-tert-butoksykarbonyy-
liamino-3-trifenyyliitiometyylibutanoaatti)-1-naftoyyli-
amino}}]-4-metyylisulfonyylimetyylibutanoaattia, saadaan
5 0,035 g 2(S)-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropyliamino)-1-
naftoyyliamino}}]-4-metyylisulfonyylimetyylibutanoaatin
trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:
- protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (300 MHz;
(CD₃)₂SO d₆, δ ppm:inä): 2,25 - 2,40 (mt, 2H: CH₂); 2,91
10 (mt, CH₂S); 3,04 (s, 3H: SO₂CH₃); 3,20 - 3,65 (mt, 4H: ja
CH₂SO₂ ja NCH₂CHN); 3,77 (mt, 3H: CHCOOCH₃); 4,67 (mt, 1H:
CHCOO); 6,24 (mf, 1H: ArNH); 6,94 (d, J=2 Hz, 1H: H 5);
7,08 (dd, J=9 ja 2 Hz, 1H: H 7); 7,35 (suuri d, J=7,5 Hz,
1H: H 2); 7,42 (t, J=7,5 Hz, 1H: H 3); 7,65 (suuri d,
15 J=7,5 Hz, 1H: 4); 8,05 (d, J=9 Hz, 1H: H 8); 8,08 (mf, 3H:
NH₃⁺CF₃COO⁻); 8,95 (d, J=7,5 Hz, 1H: ArCONH).

-alkuaineanalyysi: C₂₀H₂₇N₃O₅S₂, 1,25 CF₃CO₂H:

laskettu (%): C= 45,34; H=4,78; N=7,05; S=10,76

havaittu (%): C=44,4; H=4,4; N=7,0; S=10,7

20 **Esimerkki 23**

Tekemällä kuten esimerkissä 17 valmistettaessa N-
6-[2(R)-tert-butoksykarbonyyliamino-3-trifenyyliitiometyy-
lipropyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniinin me-
tyyliesteriä, mutta käyttämällä lähtöaineena 0,66 g N-[(6-
25 aminonaftyyli)-1-karbonyyli]-L-metioniinimetyyliesteriä ja
0,48 g N,N'-di-tert-butoksykarbonyylikystiinin metyyli-
esteriä, saadaan 0,7 g di-{N-(6-(2-(R)-tert-butoksykarbonyy-
liamino-3-sulfanyylijpropionyyliamino)naftyyli-1-karbonyy-
li)-L-metioniini}n dimetyyliesteriä, jota käytetään seu-
30 raavaan vaiheeseen enempää puhdistamatta.

Tekemällä kuten esimerkissä 17 valmistettaessa N-
[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionyyliamino)naftyyli-1-kar-
bonyyli-L-metioniinin trifluoriasetaattia, mutta käyttä-
mällä lähtöaineina 0,3 g di-{N-(6-(2-(R)-tert-butoksykar-
35 bonyyliamino-3-sulfanyylijpropionyyliamino)naftyyli-1-kar-

bonyyli]-L-metioniini}n dimetyyliesteriä, saadaan 0,06 g di-{N-(6-(2-(R)-amino-3-sulfanyylipropionyyliamino)naftyyli-1-karbonyyli]-L-metioniini}n dimetyyliesterin trifluoriasetaattia, jonka ominaispiirteet ovat seuraavat:

- 5 - protonin ydinmagneettinen resonanssispektri: (400 MHz; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ ppm:inä): 2,00 - 2,15 (mt, 2H: CH_2); 2,08 (s, 3H: SCH_3); 2,62 (mt, 2H: CH_2S); 3,22 ja 3,44 (vastavasti dd ja mt, $J=14$ ja 8 Hz 1H kukin: CH_2S); 3,72 (s, 3H: COOCH_3); 4,32 (mt, 1H: CHN); 4,67 (mt, 1H: CHCOO); 7,50 - 10 7,60 (mt, 2H: H 2 ja H 3); 7,68 (dd, $J=9$ ja 2 Hz, 1H: H 7); 7,97 (suuri d, $J=8,5$ Hz, 1H: 4); 8,24 (d, $J=9$ Hz, 1H: H 8); 8,35 (d, $J=2$ Hz, 1H: H 5); 8,53 (mf, 2H: $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$); 8,98 (d, $J=8$ Hz, 1H: ArCONH); 10,92 (s, 1H: ArNHCO)

-alkuaineanalyysi: $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_4, \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: dihydraatti:

- 15 laskettu (%): C= 46,6; H=4,75; N=7,4; S=11,3
havaittu (%): C= 46,6; H=4,5; N=7,1; S=11,0

Farnesyylitransferaasin inhiboiva vaikutus Ras-proteiinin farnesylointiin voidaan todistaa seuraavalla kokeella:

- 20 Farnesyylitransferaasin aktiivisuus määritetään (^3H)farnesyylinä, joka siirtyy (^3H)farnesyylipyrofosfaatis-
ta [(^3H)FPP] p21 H-Ras-proteiiniin. Vakioreaktioseos sisältää 60 μl :n lopputilavuudessa 50 mM Tris-HCl, 5 mM MgCl_2 ,
5 mM ditiotreitolia, 2 % oktyyli- β -D-glukopoyranosidia,
25 200 pikomoolia p21 H-rasia, 4,5 pikomoolia (^3H)FPP)
(61 000 dpm/pikomooli).

- 30 Reaktio alkaa lisäämällä noin 5 ng ihmisen farnesyylitransferaasia, joka on puhdistettu HTP1-soluviljelmästä. Kun on inkuboitu 20 minuuttia 37 °C:ssa mikrotiiterilevyllä, jossa on 96 1 cm^3 :n kuoppaa, levyä kohti (Titer Plate®, Beckman), reaktio pysäytetään lisäämällä 0,4 cm^3 0,1 % SDS metanolissa 0 °C:ssa. Sitten seokseen lisätään 0,4 cm^3 30 % trikloorietikkahappoa (TCA) metanolissa. Levyt jätetään 1 tunniksi jäihin. Sakka pidätetään

Filtermat lasikuitusuodattimelle, Pharmacia^R) suodatusyksikön avulla (Combi Cell Harvester[®], Skatron) ja huuhdellaan 6 % trikloorietikkahapolla tislatussa vedessä. Membraanit kuivataan mikroaaltouunissa, upotetaan tuikenesteseen sulattamalla Meltilex[®]:iin (Pharmacia) kuumassa ilmassa ja lopuksi lasketaan cpm:t β -Plate-laskijalla (LKB). Kukin testi toistetaan 3 kertaa.

Aktiivisuusyksikkö määritellään 1 pikomoolina (³H)-FPP):tä, joka on siirtynyt p21 H-rasiin 20 minuutissa.

Inhibiitioprosentti lasketaan vertaamalla kokeita inhibiittorin kanssa ja ilman sitä, kun epäspesifiset sitoutumiset on vähennetty, IC₅₀ lasketaan inhibiitioista, joita on saatu 9 erilaisella konsentraatiolla käyttämällä Enzfitter[®] tai Grafit[®]-laskentaohjelmaa.

Aktiivisuus soluihin voidaan määrittää seuraavalla tavalla:

solulinja on THAC-solulinja (CCL 39-solut, jotka on transfektoitu aktivoitulla Ha-Rasilla) K. Seuwen et al.:in mukaan, EMBO J., 7(1) 161-168 (1988): Solut siirrostetaan halkaisijaltaan 6 cm:n petrialjoissa, jotka sisältävät DMEMiä, 5 % fetaalia vasikan seerumia, 1 % G418.

24 tunnin viljelyn jälkeen kasvatusneste vaihdetaan (ilman seerumia tai sen kanssa) ja tutkittavaa yhdistettä lisätään liuokseen dimetyyliformamidissa (DMF) ilman DTT tai sen kanssa (lopullinen konsentraatio 0,5 % DMF ja 0,1 mM DTT). 24 tunnin viljelyn jälkeen 37 °C:ssa, solut hajotetaan 1 cm³:llä hajotuspuskuria (20 mM Tris-HCl, 1% Triton X114, 5 mM MgCl₂, 7 mM DTT, 150 mM NaCl, pH 7,4). Lysaatit kirkastetaan sentrifugoimalla 4 000 krs/min 10 minuutin ajan. Triton X114:llä uuttamalla voidaan erottaa farnesyloitu Ras-proteiini farnesyloitumattomasta Ras-proteiinista [C. BORDIER, J. Biol. Chem., 256 (4), 1 604 - 1 607 (1981)]. Farnesyloitu Ras-proteiini, joka on hydrofobisempi, löytyy detergenttifaasista, kun taas farnesyloitumaton Ras-proteiini on vesifaasissa. Näytteet dena-

turoidaan kuumentamalla 95 °C:ssa elektroforeesin denaturointipuskurissa ja aplikoidaan 14 % polyakryyliamidillevylle. Kun väri saavuttaa geelin pohjan, geelin proteiinit siirretään PVDF-membraanille. Ras-proteiini detektoidaan Western-blotilla: membraania inkuboidaan spesifisten monoklonaalisten anti-Ras vasta-aineiden kanssa (pan-Ras Ab3, Oncogene Science), sitten ¹²⁵I:lla leimatun proteiini A:n kanssa. Autoradiografian jälkeen vyöhykkeet identifioidaan, leikataan ja lasketaan gamma-laskijalla. Farnesyloituja ja farnesyloitumaton Ras-proteiinia vastaavien vyöhykkeiden radioaktiivisuuden avulla voidaan määrittää Ras-proteiinin farnesyloinnin inhibiitio.

Tulokset on koottu taulukkoon I.

15

Taulukko I

Yhdiste	Inhibiitio vaikutus IC ₅₀	% inhibiitio (THAC) -solulilla
Esim. 1	48	
Esim. 3	5,6	
20 Esim. 5	69	
Esim. 8	100	
Esim. 9	70	
Esim. 10	21	
Esim. 19	1,8	31 - 50 μM
25 Esim. 20	80	50 - 10 μM
Esim. 21	4 nM	

Uudet yleisen kaavan (I) mukaiset yhdisteet voivat olla ei-toksisina ja farmaseuttisina suoloina. Ei-toksiin suoloihin kuuluvat suolat epäorgaanisten happojen kanssa (kloorivetyhappo, rikkihappo, bromivetyhappo, fosforihappo, typpihappo) tai orgaanisten happojen kanssa (etikkahappo, trifluorietikkahappo, propionihappo, meripihkahappo, maleiinihappo, hydroksimaleiinihappo, bentsoehappo, fumaarihappo, metaanisulfonihappo tai oksaali-

35

happoa) tai epäorgaanisten emästen kanssa (natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, litiumhydroksidi, kalsiumhydroksidi) tai orgaanisten emästen kanssa (tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini, piperidiini, bensyyliamiini) yleisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen symbolien R_1 ja R_2 luonteen mukaisesti.

Tämä keksintö koskee myös farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät ainakin yhtä yleisen kaavan (I) mukaista yhdistettä sekoitettuna yhteen tai useampaan farmaseuttisesti hyväksyttävään laimentimeen tai lisääaineeseen, olivatpa ne sitten inerttejä tai fysiologisesti aktiivisia.

Näitä yhdisteitä voidaan antaa oraalisesti, parenteraalisesti tai rektaalisesti.

Oraalisesti annosteltaviin valmisteisiin kuuluvat tabletit, pillerit, jauheet ja rakeet. Näissä valmisteissa keksinnön mukainen vaikuttava aine on sekoitettu yhteen tai useampaan inerttiin laimentimeen, kuten sakkaroosiin latoosiin tai tärkkelykseen. Nämä valmisteet voivat sisältää muitakin aineita kuin laimentimia, esimerkiksi liukastimia, kuten magnesiumstearaattia.

Nestemäisinä valmisteina oraaliseen annostukseen voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttäviä emulsioita, liuoksia, suspensioita, siirappeja, lääkesiirappeja, jotka sisältävät inerttejä laimentimia, kuten vettä tai paraffiiniöljyä. Nämä valmisteet voivat sisältää myös muitakin aineita kuin laimentimia, esimerkiksi kosteututtajia, makeutusaineita tai makuaineita.

Keksinnön mukaiset valmisteet parenteraaliseen annostukseen voivat olla steriileitä vesiliuoksia tai vedettömiä liuoksia, suspensioita tai emulsioita. Liuottimena tai kantajana voidaan käyttää propyleeniglykolia, polyetyleeniglykolia, kasviöljyjä, erityisesti oliiviöljyä tai orgaanisia injektoitavia estereitä, esimerkiksi etyylioleaattia. Nämä valmisteet voivat sisältää myös apuainei-

ta, erityisesti kosteuttajia, emulgaattoreita ja disper-
santteja. Sterilointi voidaan tehdä useilla tavoilla, esi-
merkiksi bakteerisuodattimella, sekoittamalla valmistee-
seen steriloivia aineita tai kuumentamalla. Ne voidaan
5 myös valmistaa kiinteinä steriileinä valmisteina, jotka
voidaan liuottaa käyttöhetkellä steriiliin veteen tai muu-
hun steriiliin injektoitavaan nesteeseen.

Rektaaliseen annostukseen sopivia valmisteita ovat
suppositorit, jotka voivat sisältää vaikuttavan aineen
10 lisäksi täyteaineita, kuten kaakaovoita.

Keksinnön mukaiset valmisteet ovat erityisen hyö-
dyllisiä ihmisterapiassa hoidettaessa eri alkuperää olevia
syöpiä.

Ihmisterapiassa annos riippuu halutusta vaikutuk-
15 sesta, hoidon kestosta ja hoidettavan potilaan ominai-
piirteistä.

Yleensä annokset ovat ihmisellä 0,1 - 20 mg/kg päi-
vässä intraperitoneaalisesti.

Seuraava esimerkki valaisee keksintöä.

20 **Esimerkki**

Liuetetaan 200 mg esimerkissä 1 valmistettua yhdis-
tettä 100 cm³:iin fysiologista suolaliuosta. Saatua liuos-
jaetaan aseptisesti 10 cm³:n ampulleihin.

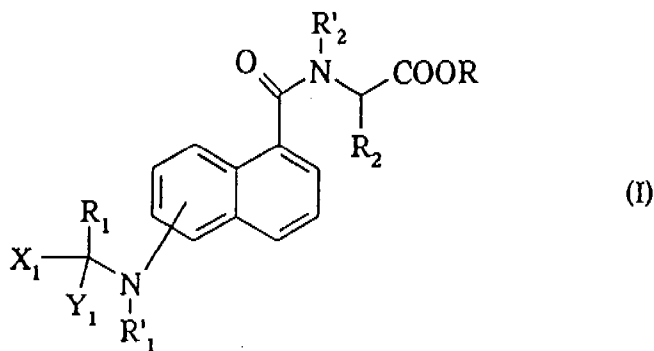
Ampullit annetaan yksittäisinjektiona tai perfuusi-
25 olla.

Patenttivaatimukset

1. Uudet yhdisteet, joiden yleinen kaava on:

5

10



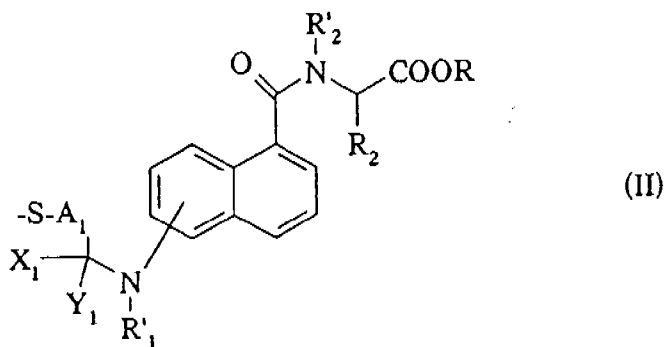
jossa

15

20

R_1 esittää yleisen kaavan $Y-S-A_1$ mukaista radikaalia, jossa Y esittää vetyatomia, aminohappotähdettä tai rasvahappotähdettä tai alkyyli- tai alkoksikarbonyyliradikaalia tai R_4-S -radikaalia, jossa R_4 esittää 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu fenyyli- tai radikaalilla, jonka yleinen kaava on.

25



30

35

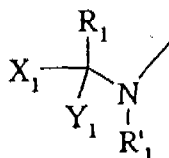
jossa A_1 , X_1 , Y_1 , R'_1 , R_2 , R'_2 ja R ovat samoja kuin tuonempana, ja A_1 esittää suoraketjuista tai haaroittunutta alkyleeniradikaalia, joka sisältää 1 - 4 hiiliatomia ja on mahdollisesti substituoitu ryhmän $>C(X_1)(Y_1):n$ α -asemasta aminoradikaalilla, suoraketjuisella tai haaroittuneella, 1 - 6 hiiliatomia sisältävällä alkyliaminoradikaalilla,

- dialkyyliaminoradikaalilla, jonka kukin alkyyliosa sisältää 1 - 6 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroittuneena, suoraketjuisella tai haaroittuneella 1 - 6 hiiliatomia sisältävällä alkanoyyliaminoradikaalilla tai alkoksikarbo-
- 5 nyyliaminoradikaalilla, joka kukin alkyyliosa sisältää 1 - 6 hiiliatomia suoraketjuisena tai haaroittuneena, X_1 ja Y_1 esittävät kumpikin vetyatomia ja muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ovat sitoutuneet, ryhmän $>C=O$,
- 10 R'_1 esittää vetyatomia tai metyyli- radikaalia, R_2 esittää suoraketjuista tai haaroittunutta, 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkyyli-, alkenyyli- tai alkynyyli- radikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksira-
- 15 dialkaalilla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkoksira- dialkaalilla, merkaptoradikaalilla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä tioalkyyli- radikaalilla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyylisulfinyyli- radikaalilla tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkyylisulfonyyli- radikaalilla, ja on selvää, että kun R_2 esittää hydroksira-
- 20 dialkaalia, R_2 voi muodostaa α -asemassa olevan karboksi- radikaalin kanssa laktonin, R'_2 esittää vetyatomia tai metyyli- radikaalia ja R esittää vetyatomia tai 1 - 6 hiiliatomia sisältävää al-
- 25 kyyli- radikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä alkoksira- dialkaalilla, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää tioalkyyli- radikaalia, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyylisulfinyyli- radikaalia, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyylisulfonyyli- radikaalia, fenyyli-, fenoksi-, tiofenyyli-, fenyyli- sulfonyyli-, fenyyli- sulfonyyli-
- 30 radikaalia, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyliami- noradikaalia, dialkyliami- noradikaalia, jonka kukin alkyyliosa sisältää 1 - 4 hiiliatomia, tai fenyyli- radikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla atomilla tai radikaalilla, jotka on valittu halogeeniatomeista ja

alkyyli-, alkyylioksi-, tioalkyyli- tai alkanoyyliradikaaleista,

ja on selvää, että radikaali

5



on naftyylirenkkaan 5- tai 6- asemassa.

10 2. Uudet patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa:

R_1 esittää kaavan $Y-S-A_1$ mukaista radikaalia, jossa Y esittää vetyatomia tai lyysiinitähdettä tai rasvahappotähdettä, joka sisältää korkeintaan 20 hiiliatomia ja A_1 esittää etyleeni- tai propyleeniradikaalia, joka on mahdollisesti

15 substituoitu 1 - 4 hiiliatomia sisältävällä amino- tai alkyyliaminoradikaalilla,

X_1 ja Y_1 esittävät kumpikin vetyatomia tai muodostavat yhdessä sen hiiliatomin kanssa, johon ne ovat sitoutuneet,

20 $>C=O$ -ryhmän,

R'_1 esittää vetyatomia tai metyyliiradikaalia,
 R_2 esittää 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliiradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu hydroksi-, metoksi-, merkapto-, tiometyyli-, metyyliisulfinyyli- tai metyyliisulfonyyliiradikaalilla,

25

R'_2 esittää vetyatomia tai metyyliiradikaalia, ja
 R esittää vetyatomia tai 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliiradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu alkoksiradikaalilla, tai fenyyliiradikaalia.

30 3. Uudet patenttivaatimuksen 1 mukaiset yhdisteet, joissa:

R_1 esittää kaavan $Y-S-A_1$ radikaalia, jossa Y esittää vetyatomia ja A_1 esittää etyleeni- tai propyleeniradikaalia, joka on mahdollisesti substituoitu aminoradikaalilla,

