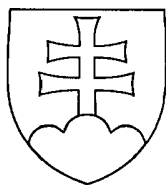


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK


 ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

 ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1581-96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:
 C 07C 323/59,
C 07C 23/25,
C 07C 323/60,
A 61K 31/195,
A 61K 31/22

(22) Dátum podania: 07.06.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 94/07116, 94/12338

(32) Dátum priority: 10.06.94, 17.10.94

(33) Krajina priority: FR, FR

(40) Dátum zverejnenia: 09.07.97

(86) Číslo PCT: PCT/FR95/00739, 07.06.95

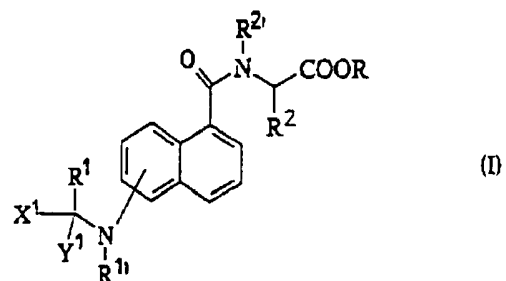
(71) Prihlasovateľ: RHONE-POULENC RORER S.A., Antony, FR;

 (72) Pôvodca vynálezu: Baudoin Bernard, Chaville, FR;
Burns Christopher, Rosemont, PA, US;
Commerçon Alain, Vitry-sur-Seine, FR;
Guitton Jean-Dominique, Paris, FR;

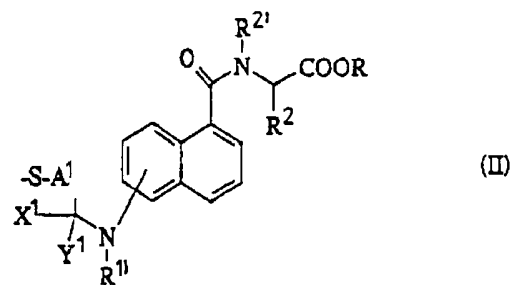
 (54) Názov prihlášky vynálezu: **Inhibitory farnezylyl-transferázy, spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto inhibitory**

(57) Anotácia:

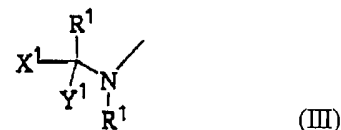
Inhibitory farnezylyl-transferázy všeobecného vzorca (I), ich príprava a farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto inhibitory. Vo všeobecnom vzorci (I), R¹ znamená Y-S-A¹-, Y znamená atóm vodíka, zvyšok aminokyseliny, zvyšok mastnej kyseliny, alkylová alebo alkoxykarbonylová skupina alebo skupina R⁴-S-, v ktorej R⁴ znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a prípadne substituovanú fenylovou skupinou alebo skupinou všeobecného vzorca (II), v ktorom A¹ je alkylnová skupina obsahujúca 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovaná v polohe α skupiny >C(X¹)(Y¹) aminovou, alkylaminovou, dialkylaminovou, alkanoylamínovou alebo alkoxykarbonylamínovou skupinou, X¹ a Y¹ znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu >C=O, R¹, znamená atóm vodíka alebo metyllovú skupinu, R² znamená alkylovú, alkenylovú alebo alkinylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov a prípadne substituovanú hydroxy-skupinou, alkoxy-skupinou, merkaptó-skupinou, alkyltio-skupinou, alkylsulfinylovou skupinou alebo alkylsulfonylovou skupinou, pričom platí, že ak R² znamená alkylovú skupinu substituovanú hydroxy-skupinou, R² môže tvoriť s karboxylovou skupinou v polohe alfa laktón, R² znamená atóm vodíka alebo metyllovú skupinu a R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu, prípadne substituovanú fenylovou skupinou, pričom skupina všeobecného vzorca (III) je v polohe 5 alebo 6 naftylového jadra. Tieto zlúčeniny majú protirakovinové vlastnosti.



(I)



(II)

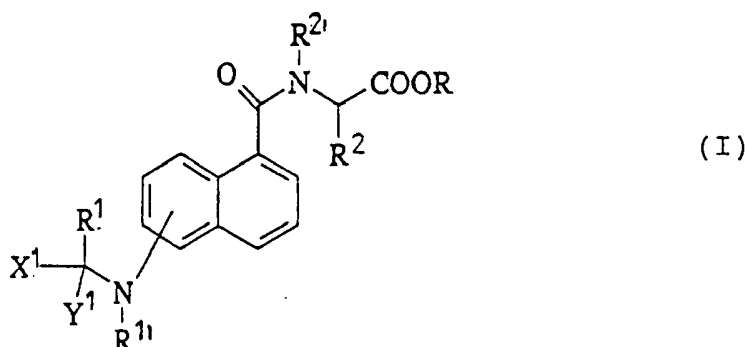


(III)

Inhibítory farnezy-transferázy, spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto inhibítory

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových inhibítorov farnezy-transferázy všeobecného vzorca I



prípadne ich solí, ich prípravy a farmaceutických prostriedkov, ktoré tieto inhibítory obsahujú.

Doterajší stav techniky

Inhibícia farnezy-transferázy a teda i farnezylácia proteínu Ras blokuje schopnosť mutovaného proteínu Ras prevádzať normálne bunky na bunky rakovinové.

C-Koncová sekvencia génu Ras obsahuje motív "CAAX" alebo "Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa", v ktorom Aaa znamená alifatickú aminokyselinu a Xaa znamená ľubovoľnú aminokyselinu.

Je známe, že tetrapeptidy so sekvenciou CAAX môžu inhibovať farnezyláciu proteínu Ras. Tak napríklad v patentovej prihláške PCT WO 91/16340 a v patentovej prihláške EP 0 461 869 sa opisujú peptidové inhibítory farnezy-transferázy Cys-Aaa₁-Aaa₂-Xaa, ktoré špecificky reprezentujú peptidy Cys-Val-Leu-Ser, Cys-Val-Ile-Met a Cys-Val-Val-Met a ktoré vykazujú inhibičnú účinnosť v koncentráciách blízkych hodnotám 10⁻⁶ alebo 10⁻⁷M.

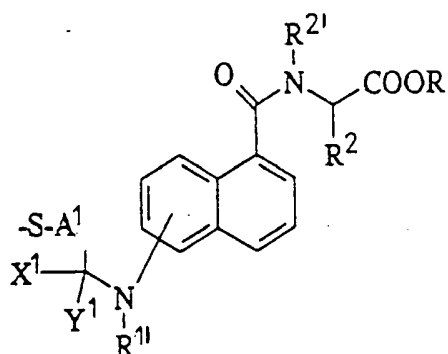
Podstata vynálezu

Teraz sa zistilo a toto zistenie tvorí podstatu vynálezu, že peptidy všeobecného vzorca I vykazujú inhibičnú účinnosť (IC_{50}) pri koncentráciách asi 10^{-8} alebo $10^{-9}M$.

Vo všeobecnom vzorci I

R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca $Y-S-A^1-$, v ktorom
 Y znamená atóm vodíka, zvyšok aminokyseliny alebo zvyšok mastnej kyseliny alebo alkylovú skupinu alebo alkoxylovú skupinu alebo skupinu R^4-S , v ktorej

R^4 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovanú fenylovou skupinou alebo skupinu všeobecného vzorca II

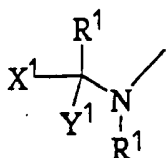


(II)

v ktorej A^1 , X^1 , Y^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$ a R majú ďalej uvedené významy, a

A^1 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a prípadne substituovanú v polohe α skupiny $>C(X^1)(Y^1)$ amino-skupinou, alkyl-amino-skupinou obsahujúcou 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom reťazci, dialkylamino-skupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkanoylamino-skupinou obsahujúcou 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom uhlíkovom reťazci alebo alkoxykarbonylamino-skupinou, v ktorej alkoxy-zvyšok obsahuje 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom uhlíkovom reťazci,

- X^1 a Y^1 znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$,
- R^1 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,
- R^2 znamená alkylovú, alkenylovú alebo alkinylovú priamu alebo rozvetvenú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov, prípadne substituovanú hydroxy-skupinou, alkoxy-skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, merkaptoskupinu, alkyltio-skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkylsulfinylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom platí, že ak R^2 znamená alkylovú skupinu substituovanú hydroxy-skupinou, potom R^2 môže tvoriť s karboxy-skupinou v polohe α laktón,
- R^2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a
- R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov a prípadne substituovaný alkoxy-skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkyltio-skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkylsulfinylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkylsulfonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou, fenyltio-skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, fenylsulfonylovou skupinou, alkylamino-skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylamino-skupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny, zahŕňajúcej alkylovú skupinu, alkyloxy-skupinu, alkyltio-skupinu a alkanoylovú skupinu,
- pričom platí, že skupina všeobecného vzorca a



(a)

sa nachádza v polohe 5 alebo 6 naftylového jadra.

Vo všeobecnom vzorci najmä

- R^1 znamená skupinu $Y-S-A^1-$, v ktorej
 Y znamená atóm vodíka alebo zvyšok lyzínu alebo zvyšok
 mastnej kyseliny obsahujúcej až 20 uhlíkových atómov a
 A^1 znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, prípadne
 substituovanú amino-skupinou alebo alkylamino-skupinou
 obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy,
 X^1 a Y^1 znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spolu s
 atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$,
 $R^{1'}$ znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,
 R^2 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové
 atómy, prípadne substituovanú hydroxy-skupinou, metoxy-
 skupinou, merkaptó-skupinou, metyltio-skupinou, metyl-
 sulfinylovou skupinou alebo metylsulfonylovou skupinou,
 $R^{2'}$ znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a
 R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu
 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovanú alkoxy-
 skupinou, alebo fenylovú skupinu.

Vo všeobecnom vzorci obzvlášť

- R^1 znamená skupinu vzorca $Y-S-A^1-$, v ktorom
 Y znamená atóm vodíka a
 A^1 znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, prípadne
 substituovanú amino-skupinou,
 X^1 a Y^1 znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spolu s
 atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu
 $>C=O$,
 $R^{1'}$ znamená atóm vodíka,
 R^2 znamená metylovú, etylovú, propylovú alebo butylovú
 skupinu, prípadne substituovanú hydroxy-skupinou, meto-
 xy-skupinou, merkaptó-skupinou alebo metyltio-skupinou,
 $R^{2'}$ znamená atóm vodíka a
 R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu
 1 až 4 uhlíkové atómy.

Mimoriadne zaujímavé sú zlúčeniny všeobecného vzorca I,
 v ktorom R^1 znamená 2-merkaptóetylovú skupinu alebo 1-amino-2-
 -merkaptóetylovú skupinu, X^1 a Y^1 znamenajú každý atóm vodíka
 alebo tvoria spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu,

skupinu $>C=O$, $R^{1'}$ znamená atóm vodíka, R^2 znamená n-butylovú skupinu alebo 2-metyltioetylovú skupinu a $R^{2'}$ znamená atóm vodíka a R znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu.

Vynález sa tiež týka stereoizomérnych foriem zlúčenín všeobecného vzorca I. Aminokyselinové zvyšky reprezentované $R^1C(X^1)(Y^1)(NR^{1'})$ a $R^3CH(NR^{3'})CO-OH$ majú výhodne konfiguráciu prírodných aminokyselín.

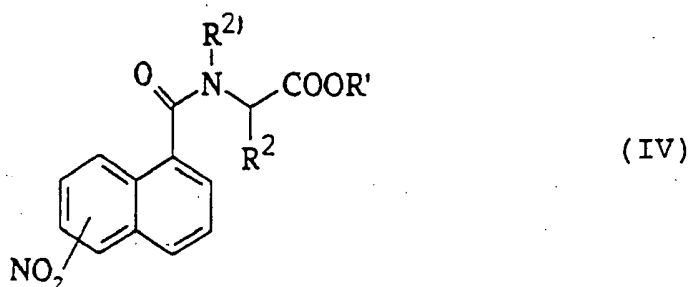
Vynález sa ďalej týka minerálnych alebo organických solí zlúčenín všeobecného vzorca I.

Nové zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu pripraviť použitím známych spôsobov odvodených od spôsobov používaných najmä v chémii peptidov pre zostavovanie reťazcov.

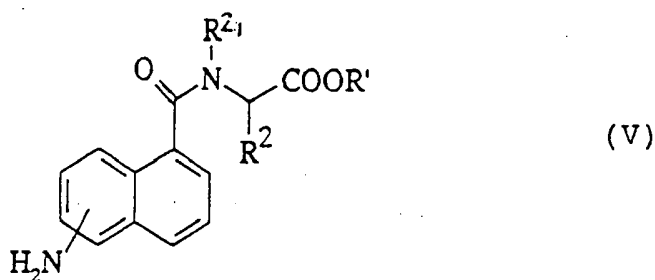
Všeobecne sa zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom X^1 a Y^1 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$, získajú z kyseliny 5-nitro alebo 6-nitro-1-naftalénkarboxylové, na ktorú sa nakondenzuje aminokyselina všeobecného vzorca III



v ktorom R^2 a $R^{2'}$ majú vyššie uvedené významy a R' znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovanú fenylovou skupinou, výhodne terc.butylovú skupinu, pričom sa reakcia uskutočňuje v prítomnosti kondenzačného činidla, akým je hydroxybenzotriazol a dicyklohexylkarbodiimid alebo $N'-(3\text{-dimetylaminopropyl})\text{-N-etylkarbodiimidhydrochlorid}$, a zásada, akou je trietylamin, v organickom rozpúšťadle, akým je dimetylformamid, pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IV



v ktorom R^2 , $R^{2'}$ a R' majú vyššie uvedené významy, ktorá sa redukuje, výhodne s použitím chloridu cínatého alebo vodíka v prítomnosti hydrogenačného katalyzátora, akým je paládium, pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca V

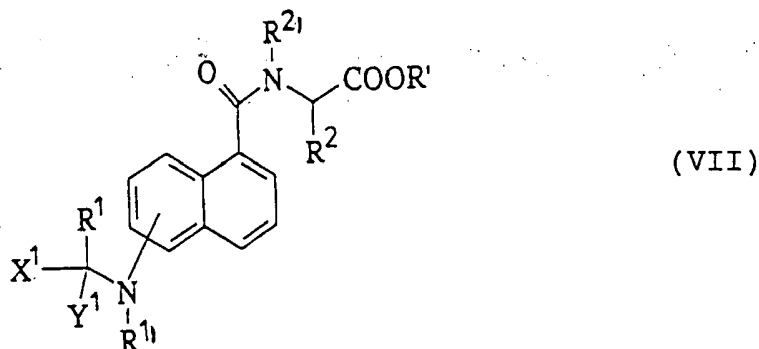


v ktorom R^2 , $R^{2'}$ a R' majú vyššie uvedené významy, na ktorú sa nakondenzuje zlúčenina všeobecného vzorca VI



v ktorom R^1 má vyššie uvedený význam, X^1 a Y^1 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$, pričom platí, že amino-funkcie a merkpto-funkcie nesené všeobecným substituentom R^1 sú prípadne chránené príslušnými ochrannými skupinami, akou je tritylová skupina pre merkpto-funkciu a terc.butoxykarbonylová skupina pre amino-funkciu, a reakcia sa uskutočňuje výhodne v prítomnosti alkylhalogénformiátu

(izobutylchlórformiátu) a organickej zásady (N-metylmorfolín) v organickom rozpúšťadle inertného charakteru (tetrahydrofuran) pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca VII



v ktorom R^1 , $R^{1'}$, X^1 , Y^1 , R^2 , $R^{2'}$ a R' majú vyššie uvedené významy, v ktorej sa ochranné skupiny nahradia atómami vodíka s použitím kyseliny trifluóroctovej v prítomnosti etánditiolu alebo trietylsilanu v prípade, že ochrannými skupinami sú tritylová skupina, terc.butoxykarbonylová skupina alebo terc.butylová skupina, pri vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom X^1 a Y^1 tvoria spoločne s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$.

Všeobecne sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom X^1 a Y^1 každý znamená atóm vodíka, získať reakciou aldehydu všeobecného vzorca VIII



v ktorom R^1 má vyššie uvedený význam, pričom platí, že amino-funkcie a merkpto-funkcie nesené všeobecným substituentom R^1 sú prípadne chránené príslušnými ochrannými skupinami, akou je tritylová skupina pre merkpto-funkciu alebo terc.butoxykarbonylová skupina pre amino-funkciu, so zlúčeninou všeobecného vzorca V v prítomnosti redukčného činidla, akým je kyanobórohydrid sodný, bórohydrid sodný, triacetoxybórohydrid sodný alebo vodík v prítomnosti katalyzátora. Všeobecne sa reakcia uskutočňuje v organickom rozpúšťadle, akým je alkohol, ako metanol, prípadne v kombinácii s ďalším organickým rozpúšťadlom, akým je éter, ako tetrahydrofuran. Je obzvlášť výhodné praco-

vať v bezvodom rozpúšťadle.

Po ukončení kondenzácie aldehydu s aminorom sa ochranné skupiny nahradia atómami vodíka s použitím obvyklých postupov. Takto sa môžu ochranné skupiny Boc, tritylová skupina alebo terc.butylová skupina nahradit atómami vodíka s použitím kyseliny trifluóroctovej v prítomnosti etánditiolu alebo trietyl-silanu.

V prípade, že vo všeobecnom vzorci I všeobecný substituent R^2 tvorí spoločne s karboxy-funkciou v polohe α laktón, potom spracovanie zodpovedajúcej zlúčeniny v zásaditom prostredí vedie ku zlúčenine všeobecného vzorca I, v ktorom R^2 znamená alkylovú skupinu substituovanú hydroxy-skupinou. Všeobecne sa otvorenie laktónu uskutočňuje v momente, kedy je hodnota pH vyššia ako 7. Je obzvlášť výhodné pracovať v prítomnosti minerálnej zásady (hydroxid sodný, hydroxid draselný) vo vodno-alkoholickom prostredí, akým je zmes vody a metanolu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka, sa môžu získať zmydelnením zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená prípadne substituovanú alkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú fenylovú skupinu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená vyššie uvedeným spôsobom prípadne substituovanú alkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú fenylovú skupinu, sa môžu získať esterifikáciou zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R znamená atóm vodíka, pri obvyklých esterifikačných podmienkach, ktoré neatakujú zvyšok molekuly.

Kyseliny 5-nitro alebo 6-nitro-1-naftalénkarboxylové sa môžu pripraviť spôsobom opísaným T. Nakayamom a kol. v Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

S-Trifenylmetyl-N-terc.butoxykarbonylcysteinal sa môže pripraviť spôsobom opísaným v európskej patentovej prihláške EP 0 618 221.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu prečistiť obvyklými postupmi, medzi ktoré patrí napríklad chromatografia.

V nasledujúcej časti opisu vynález bližšie objasnia konkrétne príklady jeho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú iba ilustračný charakter a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý jednoznačne vymedzujú formulácie patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Pripraví sa kyselina 5-nitro-1-naftalénkarboxylová spôsobom, ktorý opísal T. Nakayama a kol. v Chem. Pharm. Bull., 32, 3968 (1984).

K roztoku 2,17 g kyseliny 5-nitro-1-naftalénkarboxylovej v 30 cm³ dichlórmetánu a 13 cm³ dimetylformamidu sa pridajú 2 g hydrochloridu metylesteru (L)-metionínu, 1,35 g 1-hydroxybenzotriazolu, 1,4 cm³ trietylaminu a 2,06 g dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa prefiltruje cez sklenú fritu, dvakrát premyje vždy 5 cm³ dimetylformamidu a potom zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa rozpustí v 100 cm³ dichlórmetánu, premyje vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (10% hm./obj.) a potom vodným roztokom kyseliny octovej (10%) a nakoniec nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa 3,4 g pevného produktu gaštanovohnedej farby, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a etylacetátu v objemovom pomere 95:5.

Takto sa získa 2,6 g metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metionínu vo forme pevného produktu s nasledujúcimi charakteristikami:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ v ppm)

od 2,00 do 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 a 7,89 (2 t, $J = 8,5$ Hz, 2H : H v 3 a H v 7); 7,85 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H v 2); 8,36 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H v 4); 8,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H v 8); 8,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H v 6); 9,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH).

K roztoku 1,09 g metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metionínu v 23 cm^3 etylacetátu a 6 cm^3 etanolu sa pridá 3,39 g dihydrátu chloridu cínateho. Reakčná zmes sa potom mieša počas 30 minút pri teplote blízkej 70 °C, naleje na ľad a jej pH sa upraví na hodnotu blízku 7 až 8 pridaním vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného (5% obj./hm.). Získaná zmes sa prefiltruje cez sklenú fritu vyloženú celitom (pomocný filtračný prostriedok). Organická fáza sa oddelí dekantáciou a vodná fáza sa extrahuje trikrát vždy 50 cm^3 etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku.

Takto sa získa 0,9 g metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metionínu vo forme oleja, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d_4 , δ v ppm)

od 1,95 do 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 v 6); od 7,15 do 7,60 (mt, 4H : H aromat.); 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H v 8); 8,84 (d, zvyš., $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH).

K roztoku 1,25 g N-terc.butoxykarbonylamino-S-trifenylmetyl-L-cysteínu a 0,3 cm^3 N-metylmorfolínu v 25 cm^3 tetrahydrofuránu sa pri teplote blízkej -15 °C pridá 0,35 cm^3 izobu-

tylchlórformiátu a potom roztok 0,9 g metylesteru N-[(5-amino-naftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu v 20 cm³ tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa mieša počas 2 dní pri teplote blízkej 20 °C, potom sa prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa rozpustí v 50 cm³ etylacetátu, premyje destilovanou vodou, 0,5N vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, 10% (obj./hm.) vodným roztokom kyseliny citrónovej a nakoniec destilovanou vodou. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Takto sa získajú 2 g žltého krehkého produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10.

Získa sa 1,5 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme pevného produktu s nasledujúcimi charakteristikami:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)

1,43 (s, 9H : C(CH₃)₃); od 2,00 do 2,25 (mt, 4H : CH₂ a 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); od 7,20 do 7,80 (mt, 20H : H aromat. a CONH); od 8,00 do 8,15 (mt, 2H : H v 8 a H v 6); 9,02 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH); 10,08 (s, 1H : ArNH).

K roztoku 0,45 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v 1 cm³ vody a 10 cm³ tetrahydrofuránu sa pri teplote 5 °C pridá 0,061 g dihydratovaného hydroxidu lítneho. Roztok sa mieša počas 4 hodín pri teplote blízkej 20 °C a potom zahustí pri zníženom tlaku. Získa sa 0,47 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)-naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme krehkého produktu.

K zmesi 0,44 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-

-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v 2 cm³ vody a 2 cm³ etánditiolu sa pri teplote blízkej 5 °C pridajú 2 cm³ kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa potom mieša počas 2 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa k nej pridá 20 cm³ kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín, prefiltruje a zahustí pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa rozotrie dvakrát vždy v 30 cm³ dietyléteru a vysuší sa pri zníženom tlaku.

Takto sa získa 0,23 g trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme pevného bieleho produktu s nasledujúcimi charakteristikami:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)

od 1,90 do 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); od 7,45 do 7,80 (mt, 4H : H aromat.); 8,10 až 8,30 (mt, 2H : H v 8 a H v 6); 8,90 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH); 10,20 (mf, 1H : ArNHCO).

elementárna analýza:

(C₁₉H₂₃N₃O₄S₂, 1,5 CF₃CO₂H)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	45,78	4,33	7,45	11,37
nájdené	45,92	4,05	7,54	11,66.

Príklad 2

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa však z 0,52 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,17 g trifluóracetátu metylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropionylami-

no)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

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); od 7,60 do 7,80 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 6 a H 7); 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : H 8); 8,25 (dd, $J = 7,5$ a $2,5$ Hz, 1H : H 4); od 8,00 do 8,60 (mf, 2H : NH_2); 9,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH); 10,60 (mf, 1H : ArNHCO).

elementárna analýza:

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

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	46,33	4,52	7,15	10,91
nájdené	46,2	4,5	7,3	11,4.

Príklad 3

K roztoku 0,55 g metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu v 30 cm³ metanolu sa pridá 0,74 g S-trifenylnymetyl-N-terc.butoxykarbonylcysteinalu, pripraveného spôsobom opísaným v európskom patente EP 0 618 221, 0,1 cm³ koncentrovanej kyseliny octovej a molekulárne sito (3Å). Reakčná zmes sa potom mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20 °C, nasledne sa k nej pridá 0,32 g kyanobórohydridu sodného. Reakčná zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa prefiltruje cez sklenú fritu vyloženú celitom. Sklená frita sa premyje metanolom. Filtrát po zahustení pri zníženom tlaku poskytne pastovitý produkt, ktorý sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10.

Takto sa získa 0,3 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.buto-

xyamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme pevného žltého produktu s nasledujúcimi charakteristikami:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

1,42 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,08 (mt, 2H : CH_2); 2,10 (s, 3H : SCH_3); od 2,25 do 2,55 (mt, 2H : CH_2S); 2,65 (mt, 2H : CH_2S); od 3,00 do 3,25 (mt, 2H : NCH_2); 3,75 (s, 3H : COOCH_3); 3,82 (mt, 1H : NCH); 4,76 (mt, 1H : CHCOO); 6,15 (mf, 1H : ArNH); 6,52 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromat. v orto amíne); 7,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H : OCONH); od 7,10 do 7,60 (mt, 19H : H aromat.); 8,02 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H aromat. v orto amíne); 8,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH).

K roztoku 0,3 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v 1 cm^3 vody a 10 cm^3 tetrahydrofuránu sa pri teplote blízkej 5 °C pridá 0,04 g dihydrátu hydroxidu lítneho. Roztok sa mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa zahustí pri zníženom tlaku. Takto sa získa 0,3 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme krehkého produktu.

K zmesi 0,3 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v 1,5 cm^3 vody a 1,5 cm^3 etánditiolu sa pridá pri teplote 5 °C 1,5 cm^3 kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa potom mieša počas dvoch hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa k nej po kvapkách pridá 15 cm^3 kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša počas 3 hodín, potom sa zahustí pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa tri razy rozotrie vždy v 25 cm^3 dietyléteru a potom vysuší pri zníženom tlaku.

Takto sa získa 0,14 g trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme žltého pastovitého produktu, ktorý má nasledujúce charakteris-

tiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d4, δ v ppm)

od 1,95 do 2,20 (mt, 2H : CH_2); 2,10 (s, 3H : SCH_3); od 2,50 do 2,70 (mt, 2H : CH_2S); 2,88 (mt, 2H : CH_2S); od 3,30 do 3,70 (mt, 3H : NCH_2 a NCH); 4,59 (mt, 1H : CHCOO); 6,30 (mf : ArNH zvyš.); 6,71 (d, šir., $J = 8$ Hz, 1H : H aromat. v orto amíne); od 7,30 do 7,60 (mt, 4H : H aromat.); od 8,26 (d šir., $J = 8,5$ Hz, 1H : H aromat. v orto amide); 8,70 (d, $J = 9$ Hz, 1H : CONH zvyš.),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2, 1,25 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	46,94	4,81	7,64	11,66
nájdene	46,69	4,32	7,46	11,90.

Príklad 4

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,33 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,05 g trifluóracetátu metylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

2,10 (mt, 2H : CH_2); 2,12 (s, 3H : SCH_3); 2,63 (mt, 2H : CH_2S); 2,92 (mt, 2H : CH_2S); od 3,30 do 3,70 (mt : NCH_2CHN); 3,76 (s, 3H : COOCH_3); 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); od 7,40 do 7,60 (mt, 2H : H 2 a H 3); 8,13 (mf, 3H : $\text{NH}_3 + \text{CF}_3\text{COO}^-$); 8,30 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 4); 8,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH),

elementárna analýza:

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

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	48,18	5,09	7,52	11,48
nájdene	48,0	5,1	7,7	11,9.

Príklad 5

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa 1,1 g kyseliny 5-nitro-1-naftalénkarboxylovej a metylesteru L-norleucínu získa 1,3 g metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-norleucínu.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 1,3 g metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-norleucínu získa 1,2 g metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-norleucínu.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 1,4 g metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-norleucínu sa získa 0,67 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-norleucínu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

od 1,25 do 1,60 (mt, 4H : CH_2); 1,43 (s, 9H : $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,80 (mt, 2H : CH_2); od 2,20 do 2,70 (mt, 2H : CH_2S); od 3,00 do

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 (d, šir., $J = 7,5$, 1H : H aromat. v orto amíne); 6,97 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : OCONH); od 7,00 do 7,60 (mt, 19H : H aromat.); 8,05 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H aromat. v orto amide); 8,80 (d, $J = 7$ Hz, 1H : CONH);

hmotnostné spektrum (DIC): $M/Z = 746$ (MH^+).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,65 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-norleucínu získa 0,6 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-norleucínu.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,6 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-norleucínu získa 0,06 g trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-norleucínu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm)

0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3); 1,40 (mt, 4H : CH_2); 1,81 (mt, 2H : CH_2); 2,91 (mt, 2H : CH_2S); od 3,30 do 3,70 (mt, 3H : CHN a NCH_2); 4,44 (mt, 1H : CHCOO); 6,40 (mf : 1H : ArNH); 6,71 (d, šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromat. v orto amíne); od 7,30 do 7,60 (mt, 4H : H aromat.); 8,10 (mf, 2H : NH_2); 8,30 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H aromat. v orto amide); 8,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}, \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	52,48	5,60	8,34	6,37
nájdene	51,19	5,46	7,93	6,18,

hmotnostné spektrum (LSIMS) $M/Z = 390$ (MH^+).

Príklad 6

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa zo 4,7 g etylesteru L-metioninu získa 7,35 g etylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d6, δ v ppm)

1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 etylu); 2,08 (mt, 2H : CH_2); 2,11 (s, 3H : SCH_3); 2,65 (mt, 2H : CH_2S); 4,22 (mt, 2H : $COOCH_2$ etylu); 4,66 (mt, 1H : $CHCOO$); od 7,80 do 8,00 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 7); 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4); 8,46 a 8,56 (2 d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6 a H 8); 9,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

Postupuje sa ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 1,38 g etylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu získa 1,02 g etylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa použije v nasledujúcom reakčnom stupni bez ďalšieho čistenia.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 1 g etylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,94 g etylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý

sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu tri-fluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,4 g etylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-naftyl-1-karbonyl]-L-metionínu získa 0,033 g etylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm)

1,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 etylu); 2,10 (mt, 2H : CH_2); 2,11 (s, 3H : SCH_3); 2,65 (mt, 2H : CH_2S); 2,90 (AB zdvojené, $J = 14$ a 5 Hz, 2H : CH_2S); od 3,30 do 3,70 (mt, NCH_2CHN); 4,21 (mt, 2H : COOCH_2 etylu); 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); od 7,40 do 7,60 (mt, 2H : H 2 a H 3); 8,30 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 4); 8,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2, \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	50,26	5,5	7,65	11,67
nájdené	46,9	5,8	7,7	11,7.

Príklad 7

K roztoku 5,36 g N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu v 100 cm^3 dietyléteru sa pridá 2,68 g 5-indanolu a potom 0,24 g 4-dimetylamínopiperidínu a 4,96 g 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote blízkej 20 °C až po úplne prebehnutie esterifikácie, potom sa prefiltruje cez sklenú fritu a postupne premyje trikrát vždy 100 cm^3 vody, po-

tom 100 cm³ 5% (obj./obj.) vodného roztoku kyseliny octovej, potom 100 cm³ vody a nakoniec dvakrát vždy 100 cm³ 10% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí pri zníženom tlaku. Získa sa 4,03 g 5-indanylester N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

K roztoku 0,96 g 5-indanylesteru N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu v 25 cm³ dichlórmetánu sa pridá 5 cm³ kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša pri teplote blízkej 20 °C počas 3 hodín. Po odstránení rozpúšťadla a kryštalizácii z diizopropyléteru sa získa 0,5 g 5-indanylesteru L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,5 g 5-indanylesteru L-metioninu získa 0,28 g 5-indanylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)

2,10 (mt, 2H : CH₂ indanylu); 2,14 (s, 3H : SCH₃); 2,24 (mt, 2H : CH₂); 2,73 (mt, 2H : CH₂S); 2,87 a 2,90 (2 t, J = 7,5 Hz, 2H každý : ArCH₂ indanylu); 4,88 (mt, 1H : CHCOO); 6,95 (dd, J = 9 a 2 Hz, 1H : H 6 indanylu); 7,06 (d, J = 2 Hz, 1H : H 4 indanylu); 7,30 (d, J = 9 Hz, 1H : H 7 indanylu); 7,76 (t, J = 8 Hz, 1H : H 7); od 7,85 do 8,00 (mt, 2H : H 2 a H 3); 8,35 a 8,60 (2 d, J = 8 Hz, 1H každý : H6 a H8); 8,43 (dd, J = 7,5 a 3 Hz, 1H : H 4); 9,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H : Ar-CONH).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 4,64 g 5-indanylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu získa 3,40 g 5-indanylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-

-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ v ppm)

2,07 (mt, 2H : CH_2 indanylu); 2,14 (s, 3H : SCH_3); od 2,10 do 2,30 (mt, 2H : CH_2); 2,72 (mt, 2H : CH_2S); 2,88 a 2,94 (2 t, $J = 7$ Hz, 2H každý : ArCH_2 indanylu); 4,82 (mt, 1H : CHCOO); 5,81 (s šir., 2H : NH_2); 6,72 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 6); 6,94 (dd, $J = 8$ a 2 Hz, 1H : H 6 indanylu); 7,05 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 4 indanylu); 7,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 7); 7,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 7 indanylu); od 7,35 do 7,55 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 8); 8,20 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 4); 9,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,22 g idanylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,38 g 5-indanylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d_4 , δ v ppm)

1,38 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 2,07 (mt, 2H : CH_2 indanylu); 2,12 (s, 3H : SCH_3); 2,25 (mt, 2H : CH_2); od 2,55 do 2,80 (mt, 4H : CH_2S); 2,86 a 2,90 (2 t, $J = 7,5$ Hz, 2H každý : ArCH_2 indanylu); od 3,00 do 3,30 (mt, 2H : NCH_2); 3,81 (mt, 1H : CHN); 4,82 (mt, 1H : CHCOO); 6,52 (d, šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 6); 6,92 (dd, $J = 8$ a 2 Hz, 1H : H 6 indanylu); 7,02 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 4 indanylu); od 7,10 do 7,60 (mt, 20H : H 7 indanylu - $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - H 2 - H 3 - H 7 a H 8); 8,03 (d šir., $J = 8,5$ Hz, 1H : H 4).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,38 g 5-indanylesteru

N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionínu sa získa 0,064 g trifluóracetátu 5-indanylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm)

2,06 (mt, 2H : CH_2 indanylu); 2,12 (s, 3H : SCH_3); 2,22 (mt, 2H : CH_2); 2,70 (mt, 2H : CH_2S); od 2,75 do 2,85 (mt, 6H každý : ArCH_2 indanylu a CH_2S); od 3,00 do 3,60 (mt : NCH_2CHN); 4,82 (mt, 1H : CHCOO); 6,36 (mt, 1H : ArNH); 6,68 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 6); 6,92 (dd, $J = 8$ a 2 Hz, 1H : H 6 indanylu); 7,02 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 4 indanylu); 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 7 indanylu); 7,32 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 7); od 7,45 do 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 8); 8,26 (d šir., $J = 8,5$ Hz, 1H : H 4); 9,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2, \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	56,5	5,37	6,59	10,06
nájdené	56,2	5,6	6,6	10,1.

Príklad 8

K roztoku 0,3 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v 5 cm^3 dietyléteru sa pridá 0,048 g benzylalkoholu a potom 0,054 g 4-dimetylamínopiperidínu a 0,1 g 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote blízkej 20 °C až po úplné prebehnutie esterifikácie, potom sa prefiltruje cez sklenú fritu a postupne premyje trikrát vždy 100 cm^3 vody, potom 100 cm^3 5% (obj./obj.) vodného roztoku kyseliny octovej, ďalej 100 cm^3 vody a nakoniec dvakrát vždy 100 cm^3 10% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Orga-

nická fáza sa vysuší nad síranom sodným, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa 0,21 g benzylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,21 g benzylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionínu získa 0,021 g trifluóracetátu benzylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d_4 , δ v ppm)

2,10 (mt, 2H : CH_2); 2,10 (s, 3H : SCH_3); od 2,50 do 3,00 (mt, 4H : CH_2S); od 3,10 do 3,90 (mt, 3H : NCH_2CHN); 4,73 (mt, 1H : CHCOO); 5,23 (AB limit. $J = 13,5$ Hz, 2H : COOCH_2Ar); 6,32 (mt zvyš. : ArNH); 6,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 6); od 7,20 do 7,60 (mt, 9H : H aromat. - H 2 - H 3 - H 7 a H 8); 8,27 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4); 8,98 (d zvyš., $J = 7,5$ Hz : ArCONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2, 1,25 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	53,47	5,08	6,56	10,02
nájdené	53,3	4,9	6,7	10,2.

Príklad 9

Postupuje sa rovnako ako v príklade 8 na prípravu benzylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyl-

tiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionin, pričom sa z 0,053 g 2-(2-metoxyetoxy)etanolu získa 0,43 g produktu, ktorý sa prečistí chromatografiou na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 70:30 a takto sa získa 0,31 g 2-(2-metoxyetoxy)-etylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetylamino)propylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionin, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, CDCl_3 , δ v ppm)

1,45 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 2,12 (mt, 2H : CH_2); 2,12 (s, 3H : SCH_3); 2,54 a 2,64 (2 mts, 2H každý : CH_2S); od 3,05 do 3,30 (mt, 2H : NCH_2); 3,36 (s, 3H : COOCH_3); od 3,40 do 4,05 (mt, 7H : OCH_2 a CHN); 4,37 (mt, 2H : COOCH_2); 4,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H : NHCOO); 5,05 (mt, 1H : CHCOO); 6,52 (d, šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 6); 6,68 (d, $J = 8$ Hz, 1H : ArCONH); od 7,10 do 7,90 (mt, 21H : $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - H 2 - H 3 - H 4 - H 7 - H 8 a ArNH).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,21 g 2-(2-metoxyetoxy)-etylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionínu sa získa 0,051 g trifluóracetátu 2-(2-metoxyetoxy)etylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$)

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 limit., 2H : CH_2S); 3,25 (s, 3H : OCH_3); od 3,30 do 3,80 (mt, 9H : OCH_2 a NCH_2CHN); 4,28 (mt, 2H : COOCH_2); 4,67 (mt, 1H : CHCOO); 6,32 (mf, 1H : ArNH); 6,72 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 6); 7,37 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 7); od 7,40 do 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 8); 8,09 (mf, 3H : $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$); 8,28 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 4); 8,87 (d,

$J = 7,5 \text{ Hz}$, $1\text{H} : \text{ArCONH}$),

elementárna analýza:

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

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	48,8	5,60	6,44	9,83
nájdené	48,8	5,7	6,6	10,0.

Príklad 10

Postupuje sa rovnako ako v príklade 7 na prípravu 5-indanylesteru N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu, pričom sa z 3,73 g 2-(fenylsulfonyl)etanolu získa 2-(fenylsulfonyl)ester N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 7 na prípravu 5-indanylesteru L-metioninu, pričom sa z 4,17 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu získa 3,54 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-nitronafty)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 2,75 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru L-metioninu získa 2,06 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-[(5-nitronafty)-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm)

1,92 (mt, 2H : CH_2); 2,06 (s, 3H : SCH_3); 2,55 (mt, 2H : CH_2S); 3,81 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H : CH_2SO_2); od 4,35 do 4,55 (mt, 2H : COOCH_2); 4,48 (mt, 1H : CHCOO); 7,68 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H : H aromat. v meta sulfonyle); od 7,75 do 7,95 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 7 a H aromat. v para sulfonyle); 7,96 (d, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H : H aromat. v orto sulfonyle); 8,34 (dd, $J = 7,5$ a $1,5 \text{ Hz}$, 1H : H 4); 8,40 a 8,53 (2 d šir., $J = 8 \text{ Hz}$, 1H

: H 6 a H 8); 9,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 2,06 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu získa 3,40 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa ako v príklade 3 na prípravu metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,972 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,21 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,21 g 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,013 g trifluóracetátu 2-(fenylsulfonyl)etylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d4, δ v ppm)

1,90 (mt, 2H : CH_2); 2,05 (s, 3H : SCH_3); 2,54 (mt : CH_2S); 2,88 (mt, 2H : CH_2S); od 3,40 do 3,65 (mt, 3H : NCH_2CHN); 3,76 (AB limit., 2H : CH_2SO_2); 4,38 a 4,45 (AB limit., 1H každý : 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); od 7,45 do 7,60 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 8); 7,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H : H aromat. v meta sulfonyle) 7,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H aromat. v para sulfonyle); 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H : H aromat. v orto sulfonyle); 8,26 (d šir., $J = 8$ Hz, 1H : H 4); 8,76 (d zvyš., $J = 7$,

5 Hz : ArCONH).

hmotnostné spektrum (DIC): $M/Z = 576$ (MH^+).

Príklad 11

K suspenzii 4,7 g kyseliny 5-nitro-1-naftoovej v 50 cm³ metanolu sa pridá 1 cm³ 97% kyseliny sírovej, potom sa zmes zahrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 12 hodín. Roztok sa ochladí na teplotu blízku 20 °C, vylúčená zrazenina sa odstredí a dvakrát premyje vždy 5 cm³ ľadovo chladného metanolu a potom vysuší až po konštantnú hmotnosť. Získa sa 4,56 g 5-nitro-1-naftoátu metylnatého topiaceho sa pri teplote 105 °C.

K roztoku 4,45 g 5-nitro-1-naftoátu metylnatého v zmesi 150 cm³ etylacetátu a 35 cm³ etanolu sa pridá 21,5 g dihydrátu chloridu cínatého. Roztok sa zahrieva na teplotu blízku 70 °C počas 30 minút, nato sa ochladí na teplotu blízku 20 °C. Reakčná zmes sa naleje na 200 cm³ ľadu, pH sa postupne nastaví na hodnotu 7 až 8 pridaním 5% (hm./obj.) roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Získaná zmes sa prefiltruje cez sklenú fritu vyloženú celitom. Organická fáza sa oddelí dekantáciou a vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 150 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa 4,5 g 5-amino-1-naftoátu metylnatého vo forme oleja, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

K roztoku 4,5 g metyl-5-amino-1-naftoátu v 30 cm³ metanolu sa pridá 14,75 g S-trifenylmetyl-N-terc.butoxykarbonylcysteinálu, 0,14 cm³ koncentrovanej kyseliny octovej, molekulárne sito (3Å) a potom 4,15 g kyanobórohydridu sodného. Reakčná zmes sa mieša počas 2 dní pri teplote blízkej 20 °C, prefiltruje cez sklenú fritu vyloženú celitom. Sklená frita sa premyje metanolom. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku, zvyšok sa opätovne rozpustí v 150 cm³ etylacetátu a premyje 100 cm³ 10% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, 100 cm³ vodného roztoku kyseliny citrónovej (10% hm./obj.),

100 cm³ destilovanej vody, 100 cm³ 10% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a konečne 100 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získaný produkt sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 85:15. Získa sa 3,5 g metyl-5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-1-naftoátu vo forme béžového krehkého produktu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

K roztoku 1,5 g metyl-5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-1-naftoátu v 25 cm³ dimetylformamidu sa pri miešaní pridá 3,6 cm³ metyljodidu a 7 g pevného hydrogénuhličitanu sodného. Reakčná zmes sa potom mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20 °C, nato sa naleje na 200 cm³ ľadu. Vodná fáza sa trikrát extrahuje vždy 150 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku. Získaný červený olej sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 90:10.

Takto sa získa metyl-5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropyl-N-metylamino)-1-naftoát (0,56 g), ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)

1,42 (s, 9H : OC(CH₃)₃); 2,28 (mt, 2H : SCH₂); 2,62 (s, 3H : NCH₃); 2,85 a 3,04 (2 dd respektíve J = 13 a 7 Hz, J = 13 a 6,5 Hz, 1H každý : NCH₂); 3,82 (mt, 1H : CHN); 3,96 (s, 3H : COOCH₃); 6,83 (d, J = 9 Hz, 1H : NHCOO); 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H : H 6); od 7,20 do 7,40 (mt, 15H : SC(C₆H₅)₃); 7,47 a 7,52 (2 t, J = 8 Hz, 1H : H 3 a H 7); od 8,10 do 8,15 a 8,36 (respektíve mt a d, J = 8 Hz, 2H a 1H : H 2 - H 4 a 8).

K roztoku 0,56 g metyl-5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropyl-N-metylamino)-1-naftoátu v 25 cm³ destilovanej vody a 55 cm³ etanolu sa pridajú 2 g hydroxidu draselného. Roztok sa potom zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 2 hodín, potom sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa opäť rozpustí v destilovanej vode a hodnota roztoku sa nastaví na 3 10% (hm./obj.) vodným roztokom kyseliny citrónovej. Vodná fáza sa trikrát extrahuje vždy 50 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa 0,55 g kyseliny 5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropyl-N-metylamino)-1-naftoovej vo forme žltého oleja, ktorý sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,55 g kyseliny 5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropyl-N-metylamino)-1-naftoovej získa 1,2 g oranžového oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 80:20. Získa sa 0,55 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropyl-N-metylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, (CD₃)₂SO, δ v ppm)

1,41 (s, 9H : C(CH₃)₃); 2,06 (mt, 2H : CH₂); 2,10 (s, 3H : SCH₃); 2,38 (mt, 2H : SCH₂); 2,60 (mt, 2H : CH₂S); 2,60 (s, 3H : NCH₃); 2,85 a 3,04 (2 mts, 1H každý : NCH₂); 3,75 (s, 3H : COOCH₃); 3,82 (mt, 1H : CHN); 4,69 (mt, 1H : CHCOO); 6,85 (d, J = 9 Hz, 1H : NHCOO); 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H : H 6); od 7,20 do 7,45 a 7,42 (2 mts, respektive 16H a 1H : SC(C₆H₅)₃ - H 3 a H 7); 7,55 (d, J = 8 Hz, 1H : H 2); 7,85 a 7,92 (2 d, J = 8 Hz, 1H každý : H 4 a H 8); 8,91 (d, J = 7,5 Hz, 1H : Ar-CONH).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylnetyltiopropylamino)-naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,3 g metylesteru N-[(5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylnetyltiopropyl-N-metylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,3 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylnetyltiopropyl-N-metylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,25 g N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylnetyltiopropyl-N-metylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,045 g trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyl-N-metylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ v ppm)

od 1,95 do 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 a 3,40 (2 dd, respektive $J = 11$ a 8 Hz $J = 11$ a 6 Hz, 1H každý : 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); od 7,55 do 7,70 (mt, 2H : H 2 a H 3); 7,95 (mf, 2H : NH_2); 7,99 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 8); 8,55 (dd, $J = 8$ a 2 Hz, 1H : H 4); 8,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH),

elementárna analýza:

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

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	47,9	5,05	7,45	11,37
nájdené	47,7	5,3	7,4	11,4.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu tri-fluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,25 g metylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropyl-N-metylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionínu získa 0,049 g tri-fluóracetátu metylesteru N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropyl-N-metylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d4, δ v ppm)

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 a 3,42 (2 dd, J = 13,5 a 9 Hz J = 13,5 a 5,5 Hz, 1H každý : 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); od 7,50 do 7,70 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 7); 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H 8); 8,53 (dd, J = 7,5 a 2 Hz, 1H : H 4); 8,93 (d, J = 7,5 Hz, 1H : Ar-CONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2, 1,25 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	48,82	5,27	7,27	11,09
nájdené	48,3	5,1	7,0	11,2.

Príklad 13

K suspenzii 3,75 g S-trifenylmetyl-L-cysteínu v 15 cm^3 vody sa pri miešaní pridá 1,5 cm^3 33% (hm./hm.) roztoku hydroxidu sodného a potom ešte 1,5 cm^3 dimetylsulfátu. Reakčná zmes sa zohrieva pri miešaní na teplotu 90 $^\circ\text{C}$ až do okamihu, kedy sa získa číry roztok, ktorý sa potom zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Po ochladení sa získaná zrazenina odfiltruje, premyje vodou a potom dietyléterom. Tak-

to sa získa 1,95 g N-metyl-S-trifenylmetyl-L-cysteinu, ktorý má teplotu topenia 114 °C.

K roztoku 1,95 g N-metyl-S-trifenylmetyl-L-cysteinu v 20 cm³ dichlórmetánu sa pridá 0,68 cm³ trietylamínu a 1,06 g di terc.butyldikarbonátu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20 °C, nato sa premyje 10% (hm./obj.) vodným roztokom kyseliny citrónovej a potom destilovanou vodou. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým a prefiltruje pri zníženom tlaku. Získaný pevný béžový produkt sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučného činidla tvoreného etylacetátom. Získa sa 0,4 g N-metyl-N-terc.-butoxykarbonyl-S-trifenylmetyl-L-cysteinu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(250 MHz, (CD₃)₂ d₆ s prídavkom niekoľkých kvapiek CD₃COOD d₄, pri teplote 393 K, δ v ppm)

1,40 (s, 9H : OC(CH₃)₃); od 2,55 do 2,82 (mt, 2H : SCH₂); 2,68 (s, 3H : NCH₃); 4,16 (dd, J = 10 a 5,5 Hz, 1H : CHN); od 7,20 do 7,45 (mt, 15H : H aromat.).

K suspenzii 1,57 g N,O-dimetylhydroxylamínu v 10 cm³ dichlórmetánu pri teplote blízkej 0 °C sa pridá 1,96 cm³ N-metylpiiperidínu. Tento roztok sa pridá k reakčnej zmesi obsahujúcej 7,8 g N-metyl-N-terc.butoxykarbonyl-S-trifenylmetyl-L-cysteinu, 1,96 cm³ N-metylpiiperidínu a 2,08 cm³ izobutylchlórformiátu v 20 cm³ dichlórmetánu pri teplote blízkej -8 °C. Reakčná zmes sa mieša počas dvoch hodín pri teplote blízkej 20 °C, nato sa premyje 10% (hm./obj.) vodným roztokom kyseliny citrónovej a potom vodným roztokom hydroxidu sodného (2% hm./obj.) a nakoniec nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí pri zníženom tlaku. Získaný hutný olej sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a etylacetátu v objemovom pomere 95:5. Získa sa 4,2 g N-(N-metyl-2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionyl)-N,O-dimetylhydroxylamín vo forme

červeného oleja, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d4, pri teplote 373 K, δ v ppm)

1,41 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); od 2,35 do 2,75 (mt, 2H : SCH_2);
2,62 (s, 3H : NCH_3); 3,06 (s, 3H : NCH_3); 3,60 (s, 3H :
 NOCH_3); 4,89 (dd, $J = 9,5$ a 6 Hz, 1H : CHN); od 7,20 do 7,45
(mt, 15H : H aromat.).

K suspenzii 0,386 g lítiumalumíniumhydridu v 35 cm^3 dietyléteru sa pri teplote blízkej -45°C pridá 4,2 g N-(N-metyl-2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionyl)-N,O-dimetylhydroxylamínu v 15 cm^3 dietyléteru. Teplota reakčnej zmesi sa ponechá pri miešaní vystúpiť na 0°C . Po ochladení na teplotu blízku -35°C sa pridá roztok 1,77 g hydrogénuhličitanu sodného v $6,5\text{ cm}^3$ vody. Organická fáza sa trikrát premyje vždy 10 cm^3 jednonormálneho roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom dvakrát vždy 10 cm^3 nasýteného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a konečne 10 cm^3 nasýteného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí pri zníženom tlaku. Získa sa 2,2 g N-metyl-N-terc.butoxykarbonyl-S-trifenylmetylcysteinal, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 2,9 g N-metyl-N-terc.butoxykarbonyl-S-trifenylmetylcysteinalu získa 0,55 metylesteru N-(5-[(N-metyl-2(R)-terc.butoxykarbonylamino)-3-trifenylmetyltiopropylamino]naftyl-1-karbonyl)-L-metionin, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa ako v príklade 3 na prípravu N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,35 g metylesteru N-(5-

-[(N-metyl-2(R)-terc.butoxykarbonylamino)-3-trifenylylmetyltio-propylamino]naftyl-1-karbonyl}-L-metioninu získa 0,33 g N-{5-[(N-metyl-2(R)-terc.butoxykarbonylamino)-3-trifenylylmetyltio-propylamino]naftyl-1-karbonyl}-L-metionin, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu trifluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,33 g N-{5-[(N-metyl-2(R)-terc.butoxykarbonylamino)-3-trifenylylmetyltio-propylamino]naftyl-1-karbonyl}-L-metionínu získa 0,05 g trifluóracetátu N-[5-(2(R)-metyl-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d_4 , δ v ppm)

2,08 (mt, 2H : CH_2); 2,08 (s, 3H : SCH_3); 2,64 (mt, 2H : CH_2S); 2,68 (s, 3H : NCH_3); 2,92 (mt, 2H : CH_2S); od 3,30 do 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); od 7,45 do 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 8); 8,24 (d šir., $J = 8,5$ Hz, 1H : H 4); 8,71 (d zvyš., $J = 7,5$ Hz : ArCONH),

elementárna analýza:

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

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	47,91	5,05	7,45	11,37
nájdene	47,8	4,7	7,5	11,5.

Príklad 14

Postupuje sa ako v príklade 3 na prípravu trifluórace-tátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,35 g metylesteru N-{5-[(N-metyl-2(R)-terc.butoxykarbonylamino)-3-trifenylylmetyltio-propylamino]-

naftyl-1-karbonyl}-L-metionínu získa 0,049 g trifluóracetátu metylesteru N-[5-(2(R)-metylamino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d4, δ v ppm)

2,25 a 2,40 (2 mts, 1H každý : CH_2); 2,69 (s, 3H : SCH_3); 2,94 (mt, 2H : CH_2S); 2,94 (s, 3H : NCH_3); od 3,30 do 3,65 (mt, 5H : CH_2S a NCH_2CHN); 3,75 (s, 3H : COOCH_3); 4,72 (dd, $J = 9$ a 4,5 Hz, 1H : CHCOO); 6,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H 6); 7,39 (t, $J = 8$ Hz, 1H : H 7); od 7,45 do 7,65 (mt, 3H : H 2 - H 3 a H 8); 8,28 (d každý, $J = 8$ Hz, 1H : H 4),

elementárna analýza:

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

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	43,33	4,41	5,83	8,9
nájdené	43,9	4,6	5,9	8,7.

Príklad 15

K suspenzii 12,5 g hydridu draselného v 80 cm³ tetrahydrofuránu pri teplote blízkej 0 °C sa pridá 2,6 g korunkového éteru 18-6 a potom po kvapkách roztok 5 g metylesteru N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu v 15 cm³ tetrahydrofuránu a konečne 2,5 cm³ metyljodidu. V miešaní sa pokračuje pri teplote blízkej 0 °C počas dvoch hodín. Potom sa pridá 6 cm³ kyseliny octovej, nato sa reakčná zmes naleje na 200 g ľadu. pH sa upraví na hodnotu blízku 9 pridaním 10% (hm./obj.) roztoku hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa potom trikrát premyje vždy 20 cm³ dietyléteru. pH vodného roztoku sa nastaví na hodnotu blízku 3 pridaním 10% (obj./obj.) roztoku kyseliny chlorovodíkovej a roztok sa trikrát extrahuje vždy 20 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia a premyjú nasýteným roztokom

chloridu sodného, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa 6 g metylesteru N-metyl-N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

K roztoku 4,6 g metylesteru N-metyl-N-terc.butoxykarbonyl-L-metioninu v 150 cm³ metanolu sa pridá 6,6 monohydrátu kyseliny para-toluénsulfónovej a zmes sa zohrieva na teplotu varu pod spätným chladičom počas 24 hodín v prítomnosti molekulárneho sita (3Å). Reakčná zmes sa ochladí na teplotu blízku 20 °C, prefiltruje sa cez sklenú fritu a zbaví sa rozpúšťadla pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí vo 150 cm³ vody a premyje zmesou hexánu a dietyléteru v objemovom pomere 5:50. Hodnota pH vodnej fázy sa potom nastaví na hodnotu blízku 10 pridaním nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vodný roztok sa štyrikrát extrahuje 50 cm³ etylacetátu, organické fázy sa zlúčia a premyjú nasýteným roztokom chloridu sodného, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku.

Získa sa 6 g metylesteru N-metyl-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)

1,75 (mt, 2H : CH₂); 1,95 (mf, 1H : NH); 2,04 (s, 3H : SCH₃); 2,22 (s, 3H : NCH₃); 2,52 (mt, 2H : CH₂S); 3,21 (dd, J = 7 a 5 Hz, 1H : NCHCOO); 3,66 (s, 3H : COOCH₃).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,68 g metylesteru N-metyl-L-metioninu získa, 1,34 g metylesteru N-metyl-N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 na prípravu metylesteru N-[(5-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom

sa z 1,17 g metylesteru N-metyl-N-[(5-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,97 g metylesteru N-metyl-N-[(5-aminonaf-tyl)-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu me-tylesteru N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyl-tiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,95 g metylesteru N-metyl-N-[(5-aminonaf-tyl)-1-karbonyl]-L-metio-ninu získa 0,97 g metylesteru N-metyl-N-[5-(2(R)-terc.butoxy-karbonylamino-3-trifenylmetyl-tiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasle-dujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa ako v príklade 3 na prípravu N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyl-tiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,37 g metylesteru N-me-tyl-N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyl-tiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,36 g N-metyl-N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyl-tiopropyl-amino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-me-tioninu, pričom sa z 0,35 g N-metyl-N-[5-(2(R)-terc.butoxykar-bonylamino-3-trifenylmetyl-tiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,13 g N-metyl-N-[5-(2(R)-amino-3-merkpto-propylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledu-júce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d4, pri teplote 413 K, δ v ppm)

od 1,90 do 2,40 (mt, 5H : CH_2 a SCH_3); od 2,40 do 2,90 (mt, 5H : CH_2S a NCH_3); 3,13 a 3,22 (2 dd, $J = 14$ a 6,5 Hz, 1H kaž-dý : CH_2S); 3,56 a 3,76 (2 mts, respektive 2H a 1H : NCH_2CHN); 5,10 (mf rozlož., 1H : CHCOO); 6,68 (d, $J = 8$ Hz,

1H : H 6); od 7,10 do 7,50 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 7 a H 8);
8,15 (d šir., J = 8 Hz, 1H : H 4),

elementárna analýza:

(C₂₀H₂₇N₃O₃S₂, 1,14 CF₃CO₂H)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	48,5	5,14	7,61	11,62
nájdené	48,4	5,2	7,6	11,6.

Príklad 16

Postupuje sa rovnako ako v príklade 3 na prípravu tri-fluóracetátu N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,34 g metylesteru N-metyl-N-[5-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropyl-amino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionínu získa 0,045 g metylesteru N-metyl-N-[5-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ s prídavkom niekoľkých kvapiek CD₃COOD d₄, pri teplote 413 °K, δ v ppm)

od 1,90 do 2,30 (mt, 5H : CH₂ a SCH₃); od 2,40 do 2,90 (mt, 5H : CH₂S a NCH₃); 3,13 a 3,22 (2 dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H každý : CH₂S); od 3,45 do 3,80 (mt, 3H : NCH₂CHN); 3,70 (s, 3H : COOCH₃); 5,10 (mf rozlož., 1H : CHCOO); 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H : H 6); od 7,10 do 7,50 (mt, 4H : H 2 - H 3 - H 7 a H 8); 8,15 (d šir., J = 8 Hz, 1H : H 4),

elementárna analýza:

(C₂₁H₂₉N₃O₃S₂, 1,14 CF₃CO₂H)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	49,42	5,37	7,43	11,33
nájdené	49,4	5,0	7,5	11,5.

Príklad 17

Pripraví sa kyselina 6-nitro-1-naftalénkarboxylová spôsobom opísaným T. Nakayamom a kol. v *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 3968 (1984).

K roztoku zmesi 9,84 g kyseliny 6-nitro-1-naftalénkarboxylovej a kyseliny 3-nitro-1-naftalénkarboxylovej v 200 cm³ chloroformu a 60 cm³ dimetylformamidu sa pridá 9,9 g hydrochloridu metylesteru L-metioninu, 6,8 g 1-hydroxybenzotriazolu, 5 cm³ trietylaminu a 10,3 g dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša počas 2 dní pri teplote blízkej 20 °C, potom sa prefiltruje cez sklenú fritu a premyje 50 cm³ chloroformu. Organický roztok sa premyje dvakrát vždy 200 cm³ 10% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a potom 10% (hm./obj.) vodným roztokom kyseliny citrónovej, destilovanou vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa 13,3 g oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1:1. Takto sa získa 0,64 g metylesteru N-[(6-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme pevného produktu, ako aj zmes (3,7 g) metylesteru N-[(6-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu a metylesteru N-[(3-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu.

Metylester N-[(6-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)

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 v 3); 7,95 a 8,45 (2 d, J = 7,5 Hz, 1H každý : H v 2 a 4); 8,36 (dd, J = 9 a 2 Hz, 1H : H v 7); 8,48 (d šir., J = 9 Hz, 1H : H v 8); 9,12 (d, J = 2 Hz, 1H : H v 5); 9,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH).

K roztoku 0,64 g metylesteru N-[(6-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu v 40 cm³ etanolu sa pridajú 2 g dihydrátu chloridu cínateho. Reakčná zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote blízkej 70 °C, potom sa ochladí na teplotu blízku 20 °C. Pridá sa 40 cm³ etylacetátu. Reakčná zmes sa naleje na ľad a jej pH sa potom nastaví na hodnotu blízku 7 až 8 pridaním 5% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Získaná zmes sa prefiltruje cez sklenú fritu vyloženú celitom. Organická fáza sa oddelí dekantáciou a vodná fáza sa trikrát extrahuje vždy 150 cm³ etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia pri zníženom tlaku. Takto sa získa 0,66 g oleja, ktorý sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1:1. Takto sa získa 0,38 g metylesteru N-[(6-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme oleja, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

¹H-nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(200 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ v ppm)

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 a 2 Hz, 1H : H v 7); od 7,19 do 7,62 (2 d, J = 8 Hz, 1H každý : H v 2 a 4); 7,32 (t, J = 8 Hz, 1H : H v 3); 7,90 (d šir., J = 9 Hz, 1H : H v 8); 8,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH).

K roztoku 0,66 g metylesteru N-[(6-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu v 20 cm³ dichlórmetánu sa pridá 1,02 g S-trifenylmetyl-N-terc.butoxykarbonylcysteínu, 0,297 g 1-hydroxybenzotriazolu a 0,42 g hydrochloridu 1-(3-dietylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote blízkej 20 °C. Roztok sa premyje trikrát vždy 15 cm³ destilovanej vody. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje sa a zahustí do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa krehký produkt, ktorý sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou dichlórmetánu a etylacetátu v objemovom pomere 8:2. Získa sa 0,6 g

metylesteru N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenyl-metyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionin vo forme bieleho pevného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:
(400 MHz, CDCl_3 , pri teplote 333 °K, δ v ppm)

1,45 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); 2,14 (s, 3H : SCH_3); 2,16 a 2,35 (2 mts, 1H každý : CH_2); 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H : CH_2S); 2,73 a 2,83 (2 dd, respektive $J = 13$ a $5,5$ Hz a $J = 13$ a $7,5$ Hz, 1H každý : CH_2S); 3,83 (s, 3H : COOCH_3); 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); od 7,05 do 7,50 (mt, 16H : $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ a H 3); 7,38 (dd, $J = 9$ a $1,5$ Hz, 1H : H 7); 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2); 7,85 (d šir., $J = 7,5$ 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).

K roztoku 0,3 g metylesteru N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v $0,75\text{ cm}^3$ destilovanej vody a $7,5\text{ cm}^3$ tetrahydrofuránu sa pridá 0,057 g hydratovaného hydroxidu sodného. Roztok sa mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20 °C a zahustí sa pri zníženom tlaku. Získa sa 0,29 g N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetylpropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme krehkého produktu. Tento produkt sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

K zmesi 0,29 g N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v $2,6\text{ cm}^3$ dichlórmetánu sa pri teplote blízkej 20 °C pridá $0,1\text{ cm}^3$ trietylsilánu a potom $2,6\text{ cm}^3$ kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote blízkej 20 °C a zahustí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa trikrát rozotrie vždy v 25 cm^3 hexánu, trikrát vždy v 25 cm^3 pentánu, trikrát vždy v 25 cm^3 etyléteru a potom sa vysuší pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatograficky s použitím vysoko-

výkonnej kvapalinovej chromatografie (fáza C18), pričom sa elúcia uskutočňuje zmesou acetonitrilu a vody obsahujúcej 0,1 % kyseliny trifluóroctovej. Získa sa 0,02 g trifluóracetátu N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

2,08 (mt, 2H : CH_2); 2,11 (s, 3H : SCH_3); 2,63 (mt, 2H : CH_2S); 3,11 (mt, 2H : CH_2S); 4,22 (mt, 1H : CHN); 4,61 (mt, 1H : CHCOO); 7,58 (mt, 2H : H 2 a H 3); 7,68 (dd, $J = 9$ a 2,5 Hz, 1H : H 7); 8,01 (dd, $J = 7,5$ a 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 : $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$); 8,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH); 10,82 (s, 1H : ArNHCO),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2)$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	47,1	4,52	7,85	11,9
nájdene	47,1	4,3	7,6	10,7.

Príklad 18

Postupuje sa rovnako ako v príklade 17 na prípravu trifluóracetátu N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,25 g metylesteru N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,035 g trifluóracetátu metylesteru N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

2,08 (mt, 2H : CH₂); 2,10 (s, 3H : SCH₃); 2,64 (mt, 2H : CH₂S); 3,11 (d, J = 6 Hz, 2H : CH₂S); 3,74 (s, 3H : COOCH₃); 4,19 (t, J = 6 Hz, 1H : CHN); 4,67 (mt, 1H : CHCOO); od 7,50 do 7,60 (mt, 2H : H 2 a H 3); 7,68 (dd, J = 9 a 1,5 Hz, 1H : H 7); 8,00 (d šir., J = 8 a 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 : NH₂); 8,98 (d, J = 8 Hz, 1H : ArCONH); 10,78 (s, 1H : Ar-NHCO),

elementárna analýza:

(C₂₀H₂₅N₃O₄S₂, 1 CF₃CO₂H)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	48,08	4,77	7,65	11,6
nájdene	48,3	4,6	7,5	11,2.

Príklad 19

K roztoku 0,34 g metylesteru N-[(6-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu v 20 cm³ metanolu sa pridá 1,34 g S-trifenylmetyl-N-terc.butoxykarbonylcysteinalu, pripraveného spôsobom opísaným v patente EP 0618221 A2, 0,17 cm³ kyseliny octovej, molekulárne sito (3Å) a potom 0,19 g kyanobórohydridu sodného. Reakčná zmes sa mieša počas 3 dní pri teplote blízkej 20 °C a prefiltruje sa cez sklenú fritu vyloženú celitom. Sklená fritu sa premyje metanolom. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku, zvyšok sa opäť rozpustí v 100 cm³ etylacetátu a premyje 100 cm³ 10% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného, 80 cm³ 10% (hm./obj.) vodného roztoku kyseliny citrónovej, 100 cm³ destilovanej vody a ešte 100 cm³ 10% (hm./obj.) vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a nakoniec 100 cm³ nasýteného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší nad síranom horečnatým, prefiltruje a zahustí pri zníženom tlaku. Získa sa krehký produkt, ktorý sa prečistí chromatograficky na silikagéle s použitím elučnej sústavy tvorenej zmesou cyklohexánu a etylacetátu v objemovom pomere 1:3. Získa sa 0,48 g metylesteru N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbo-

nyl]-L-metioninu vo forme žltého pevného produktu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm)

1,40 (s, 9H : $(\text{CH}_3)_3$); 2,10 (mt, 2H : CH_2); 2,12 (s, 3H : SCH_3); od 2,20 do 2,55 a 2,63 (2 mts, 2H každý : CH_2S); 3,06 (mt, 2H : NCH_2); 3,74 (mt, 1H : CHN); 3,74 (s, 3H : COOCH_3); 4,67 (mt, 1H : CHCOO); 5,92 (t šir., $J = 5,5$ Hz, 1H : ArNH); 6,75 (s šir., 1H : H 5); 6,89 a 7,63 (2 d, $J = 7,5$ Hz, 1H každý : H v 2 a H v 4); 6,95 (dd, $J = 9$ a $1,5$ Hz, 1H : H v 7); od 7,20 do 7,45 (mt, 16H : H v 3 a H aromat.); 7,93 (d šir., $J = 9$ Hz, 1H : H v 8); 8,85 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH).

K roztoku 0,48 g metylesteru N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v $2,6 \text{ cm}^3$ destilovanej vody a $7,2 \text{ cm}^3$ tetrahydrofuránu sa pridá 0,05 g hydratovaného hydroxidu lítneho. Roztok sa mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20°C a zahustí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v destilovanej vode a jeho pH sa nastaví na hodnotu 3 pridaním 10% (hm./obj.) vodného roztoku kyseliny citrónovej. Vodná fáza sa extrahuje trikrát vždy 50 cm^3 etylacetátu. Organické fázy sa zlúčia, premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia do sucha pri zníženom tlaku. Získa sa 0,43 g N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme krehkého produktu. Tento produkt sa bez ďalšieho čistenia použije v nasledujúcom reakčnom stupni.

K zmesi 0,42 g N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu v $1,0 \text{ cm}^3$ etánditiolu sa pridá pri teplote blízkej 20°C 20 cm^3 kyseliny trifluóroctovej. Reakčná zmes sa mieša počas dvoch hodín pri teplote blízkej 20°C a zahustí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa trikrát rozotrie vždy 25 cm^3 dietyléteru a potom vysuší pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí vysoko-výkonnou kvapalinovou chromatografiou (fáza C18) s použitím

elučnej sústavy tvorenej zmesou acetonitrilu a vody obsahujúcej 0,1 % kyseliny trifluóroctovej. Získa sa 0,14 g trifluóracetátu N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu vo forme prášku, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ v ppm)

2,05 (mt, 2H : CH_2); 2,10 (s, 3H : SCH_3); 2,62 a 2,88 (2 mts, 2H každý : CH_2S); od 3,30 do 3,70 (mt, 3H : CHN a NCH_2); 4,58 (mt, 1H : CHCOO); 6,20 (mf, 1H : ArNH); 6,92 (s šir., 1H : H v 5); 7,05 (dd, $J = 9$ a $1,5$ Hz, 1H : H 7); 7,28 a 7,70 (2 d, $J = 7,5$ Hz, 1H každý : H v 2 a H 4); 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H v 3); 8,08 (d šir., $J = 9$ Hz, 1H : H 8); 8,09 (mf, 3H : NH_3^+); 8,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2, 1,4 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	46,16	4,69	7,41	11,31
nájdene	46,13	4,59	7,45	11,25.

Príklad 20

Postupuje sa rovnako ako v príklade 19 na prípravu trifluóracetátu N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu sa z 0,6 g metylesteru N-[6-(2(R)-terc.-butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu získa 0,15 g trifluóracetátu metylesteru N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d_4 , δ v ppm)

2,05 (mt, 2H : CH₂); 2,05 (s, 3H : SCH₃); 2,56 a 2,83 (2 mts, 2H každý : CH₂S); od 3,35 do 3,60 (mt, 3H : CHN a NCH₂); 3,68 (s, 3H : COOCH₃); 4,54 (mt, 1H : CHCOO); 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H v 5); 7,03 (dd, J = 9 a 1,5 Hz, 1H : H v 7); 7,28 a 7,67 (2 d, J = 7,5 Hz, 1H každý : H v 2 a H v 4); 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H v 3); 8,00 (d šir., J = 9 Hz, 1H : H v 8),

elementárna analýza:

(C₂₀H₂₇N₃O₃S₂, 1,2 CF₃CO₂H)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	48,19	5,09	7,52	11,48
nájdené	48,05	4,98	7,75	11,80.

Príklad 21

K roztoku 0,57 g kyseliny meta-chlórperzoovej v 6 cm³ dichlórmetánu sa pri teplote 0 °C pridá po kvapkách v priebehu 10 minút 0,5 g metylesteru N-[(6-nitronaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu v roztoku v 4 cm³ dichlórmetánu. Reakčná zmes sa mieša počas 20 hodín pri teplote blízkej 20 °C, potom sa ochladí na teplotu blízku 0 °C a pridá sa 5 cm³ jednonormálneho roztoku hydroxidu sodného. Po dekantácii sa vodná fáza dvakrát extrahuje 10 cm³ dichlórmetánu. Organické fázy sa zlúčia, premyjú nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, vysušia nad síranom horečnatým, prefiltrujú a zahustia pri zníženom tlaku. Získa sa 0,6 g metyl-2(S)-(6-nitro-1-naftoylamino)-4-metylsulfonylbutanoátu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

K roztoku 0,42 g metylesteru metyl-2(S)-(6-nitro-1-naftoylamino)-4-metylsulfonylbutanoátu v 30 cm³ etylacetátu a 20 cm³ etanolu sa pridá 0,04 g paládia na uhlí (10%) a suspenzia sa hydrogenuje pod tlakom vodíka 0,15 MPa počas troch hodín pri teplote blízkej 20 °C. Reakčná zmes sa potom prefiltruje cez sklenú fritu vyloženú celitom a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Získa sa 0,6 g metyl-2(S)-(6-amino-1-naftoyla-

mino)-4-metylsulfonylbutanoátu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 s prídavkom niekoľkých kvapiek CD_3COOD d4, δ v ppm)

od 2,10 do 2,40 (mt, 2H : CH_2); 3,00 (s, 3H : SO_2CH_3); od 3,15 do 3,40 (mt, 2H : CH_2SO_2); 3,75 (s, 3H : COOCH_3); 4,67 (mt, 1H : CHCOO); 6,89 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 5); 7,01 (dd, $J = 9$ a 2 Hz, 1H : H 7); 7,25 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2); 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 3); 7,63 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4); 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 1H : H 8); 8,85 (d zvyš., $J = 7,5$ Hz, ArCONH).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 19 na prípravu metylesteru N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionin, pričom sa z 0,4 g metyl-2(S)-(6-amino-1-naftoylamino)-4-metylsulfonylbutanoátu získa 0,55 g metyl-2(S)-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-1-naftoylamino]-4-metylsulfonylbutanoátu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

1,40 (s, 9H : $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$); od 2,20 do 2,45 (mt, 2H : CH_2); od 2,50 do 2,65 (mt : CH_2S); 3,03 (s, 3H : SO_2CH_3); od 2,95 do 3,40 (mt, 4H : NCH_2 a CH_2SO_2); od 3,70 do 3,85 (mt, 1H : CHN); 3,77 (s, 3H : COOCH_3); 4,68 (mt, 1H : CHCOO); 5,92 (t šir., $J = 5$ Hz, 1H : ArNH); 6,75 (s šir., 1H : H 5); 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 1H : NHCOO); 6,94 (d šir., $J = 9$ Hz, 1H : H 7); od 7,25 do 7,45 (mt, 17H : $\text{SC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ - H 2 a H 3); 7,65 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4); 7,95 (d, $J = 9$ Hz, 1H : H 8); 8,94 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH).

Postupuje sa rovnako ako v príklade 19 na prípravu N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa však z 0,36 g

metyl-2(S)-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylnetyltiopropylamino)-1-naftoylamino]-4-metylsulfonylbutanoátu získa 0,35 g kyseliny 2(S)-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylnetyltiopropylamino)-1-naftoylamino]-4-metylsulfonylbutanovej, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 19 na prípravu tri-fluóracetátu N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,35 g kyseliny 2(S)-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylnetyltiopropylamino)-1-naftoylamino]-4-metylsulfonylbutanovej získa 0,132 g tri-fluóracetátu kyseliny 2(S)-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)-1-naftoylamino]-4-metylsulfonylbutanovej, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm)

od 2,10 do 2,45 (mt, 2H : CH_2); 2,90 (mt, 2H : CH_2S); 3,04 (s, 3H : SO_2CH_3); od 3,15 do 3,70 (mt : CH_2SO_2 a NCH_2CHN); 4,60 (mt, 1H : CHCOO); 6,24 (mf, 1H : ArNH); 6,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 5); 7,08 (dd, $J = 9$ a 2 Hz, 1H : H 7); 7,35 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2); 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 3); 7,72 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 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, ArCONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2)$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	42,87	4,31	6,76	10,31
nájdene	42,4	4,2	6,9	10,4.

Príklad 22

Postupuje sa rovnako ako v príklade 19 na prípravu tri-fluóracetátu N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)naftyl-1-

-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,16 g metyl-2(S)-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropylamino)-1-naftoylamino]-4-metylsulfonylbutanoátu získa 0,035 g tri-fluóracetátu metyl-2(S)-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropylamino)-1-naftoylamino]-4-metylsulfonylbutanoátu, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ v ppm)

od 2,25 do 2,40 (mt, 2H : CH_2); 2,91 (mt, 2H : CH_2S); 3,04 (s, 3H : SO_2CH_3); od 3,20 do 3,65 (mt : CH_2SO_2 a NCH_2CHN); 3,77 (s, 3H : COOCH_3); 4,67 (mt, 1H : CHCOO); 6,24 (mf, 1H : ArNH); 6,94 (d, $J = 2$ Hz, 1H : H 5); 7,08 (dd, $J = 9$ a 2 Hz, 1H : H 7); 7,35 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 2); 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H : H 3); 7,65 (d šir., $J = 7,5$ Hz, 1H : H 4); 8,05 (d, $J = 9$ Hz, 1H : H 8); 8,08 (mf, 3H : $\text{NH}_3^+\text{CF}_3\text{COO}^-$); 8,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : ArCONH),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2 \cdot 1,25 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	45,34	4,78	7,05	10,76
nájdene	44,4	4,4	7,0	10,7.

Príklad 23

Postupuje sa rovnako ako v príklade 17 na prípravu metylesteru N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-trifenylmetyltiopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,66 g metylesteru N-[(6-aminonaftyl)-1-karbonyl]-L-metioninu a 0,48 g N,N'-di-terc.butoxykarbonylcystinu získa 0,7 g dimetylesteru di-{N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-sulfanypropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionin}u, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcom reakčnom stupni.

Postupuje sa rovnako ako v príklade 17 na prípravu tri-

fluóracetátu N-[6-(2(R)-amino-3-merkaptopropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metioninu, pričom sa z 0,3 g dimetylésteru di-{N-[6-(2(R)-terc.butoxykarbonylamino-3-sulfanylpropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionin}u získa 0,06 g trifluóracetátu dimetylésteru di-[N-[6-(2(R)-amino-3-sulfanylpropionylamino)naftyl-1-karbonyl]-L-metionin]u, ktorý má nasledujúce charakteristiky:

^1H -nukleárne magnetickorezonančné spektrum:

(400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, δ v ppm)

od 2,00 do 2,15 (mt, 2H : CH_2); 2,08 (s, 3H : SCH_3); 2,62 (mt, 2H : CH_2S); 3,22 a 3,44 (respektive dd a mt, $J = 14$ a 8 Hz, 1H každý : CH_2S); 3,72 (s, 3H : COOCH_3); 4,32 (mt, 1H : CHN); 4,67 (mt, 1H : CHCOO); od 7,50 do 7,60 (mt, 2H : H 2 a H 3); 7,68 (dd, $J = 9$ a 2 Hz, 1H : H 7); 7,97 (d šir., $J = 8,5$ Hz, 1H : H 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),

elementárna analýza:

$(\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_4 \cdot 2 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H})$, dihydrát)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
vypočítané	46,6	4,75	7,4	11,3
nájdene	46,6	4,5	7,1	11,0.

Inhibičná účinnosť farnezyltransferázy a farnezylácie proteínu Ras sa môže preukázať nasledujúcim testom.

Aktivita farnezyltransferázy sa stanoví ako množstvo (^3H) -farnezylu prevedeného z (^3H) -farnezylpyrofosfátu $((^3\text{H})\text{-FPP})$ na proteín p21 H-Ras. Štandardná reakčná zmes sa tvorí pre finálny objem 60 μl : 50 mM - Tris-HCl, 5 mM-MgCl₂, 5 nM - ditiotritol, 0,2 % - oktyl-beta-D-glukopyranosid, 200 pikomolov p21 H-Ras, 4,5 pikomolov (až 61000 dpm/pikomol) (^3H) -FPP.

Reakcia sa iniciuje pridaním asi 5 mg purifikovanej

ľudskej farnezyltransferázy z bunkovej kultúry THP 1. Po 20 minútovej inkubácii pri teplote 37 °C na mikrotitračnej platni obsahujúcej 96 jamôk s obsahom 1 cm³ (Titer Plate[®], Beckman) sa reakcia preruší pridaním 0,4 cm³ 0,1% SDS v metanole s teplotou 0 °C. Ku zmesi sa potom pridá 0,4 cm³ kyseliny trichlóroctovej (TCA) (30%) v metanole. Titračné platne sa ponechajú počas jednej hodiny na ľade. Vyzrážaný podiel sa potom zadrží na membráne zo sklených vlákien (Filtermat[®], Farmacia) s použitím filtračnej jednotky (Combi Cell Harvester[®], Skatron) a premyje 6% roztokom kyseliny trichlóroctovej v destilovanej vode. Membrány sa vysušia v mikrovlnnej rúre, impregnujú scintilačným činidlom roztavením teplým vzduchom (Meltilex[®], Pharmacia) a potom zmerajú v počítacom beta-Plate (LKB) za účelom stanovenia počtu rozpadov. Každé stanovenie sa trikrát opakuje.

Jednotka aktivity je stanovená ako 1 pikomol (³H)-FPP prenesený na p21 H-Ras v priebehu 20 minút.

Stanovenie percentuálnej inhibície sa uskutoční porovnaním testov s použitím a bez použitia inhibítora po odpočítaní výsledku stanoveného slepým pokusom, pričom hodnoty IC₅₀ sa stanovujú z uvedených výsledkov inhibície získaných pre 9 rôznych koncentrácií s použitím logických systémov Enzfitter[®] alebo Grafit[®].

Aktivita buniek sa môže stanoviť nasledujúcim spôsobom.

Použitým bunkovým radom je bunkový rad THAC (bunky CCL 39 transfekované aktívnym H-Ras) podľa K. Seuvena a kol. EMBO J., 7(1) 161-168 (1988). Tieto bunky sa zaočkujú do Petriho misiek s priemerom 6 cm obsahujúcich kultivačné prostredie DMEM, fetálne teľacie sérum - 5 %, G418 - 1%.

Po 24 hodinovej kultivácii sa kultivačné prostredie vymení (s alebo bez séra) a pridá sa študovaný produkt v roztoku v dimetylformamide (DMF) v prítomnosti alebo neprítomnosti DTT (finálna koncentrácia 0,5 % DMF a 0,1 mM DTT). Po 24 hodinách kultivácie pri teplote 37 °C sa bunky podrobia lýzii v lyzálnom

nom pufre (1 cm³, Tris, HCl-20 mM, Triton X114-1 %, MgCl₂-5 mM, DTT-7 mM, NaCl-150 mM, pH = 7,4). Získané lyzáty sa vyčeria odstredením pri 4000 otáčkach za minútu počas 10 minút. Extrakcia Tritónom X114 umožňuje oddeliť farnezylovaný proteín Ras od nefarnezylovaného proteínu Ras [C. Bordier J., Biol. Chem., 254 (4), 1604-1607 (1981)]. Farnezylovaný proteín Ras, ktorý je hydrofóbnejší, sa nachádza v detergentnej fáze, zatiaľ čo nefarnezylovaný proteín Ras sa nachádza vo vodnej fáze. Vzorky sa denaturujú zohriatím na teplotu 95 °C v denaturačnom pufre pre elektroforézu a deponujú na polyakrylamidový gél (14%). Keď farbivo dosiahne spodku gélu prevedú sa proteíny z gélu na membránu PVDF. Proteín Ras sa vyvolá technikou Western-blottingu: membrána sa inkubuje so špecifickou monoklonálnou protilátkou anti-Ras (pan-Ras Ab3, Oncogene Science) a potom s proteínom A značeným jódom 125 (¹²⁵I). Po autorádiografii sa jednotlivé pásy identifikujú, odstrihnú a zmerajú v počítači gama-žiarenia. Rádioaktivita pásov obsahujúcich farnezylovaný Ras a nefarnezylovaný Ras umožňuje stanoviť percentuálnu inhibíciu farnezylácie proteínu Ras.

Získané výsledky sú uvedené v nasledujúcej tabuľke I.

Tabuľka I

Zlúčenina	Inhibičná účinnosť IC ₅₀	Percentuálna inhibícia u buniek THAC
z príkladu 1	48	
z príkladu 3	5,6	
z príkladu 5	69	
z príkladu 8	100	
z príkladu 9	70	
z príkladu 10	21	
z príkladu 19	1,8	31 až 50 μM
z príkladu 20	80	50 až 10 μM
z príkladu 21	4 nM	

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu mať formu netoxických a farmaceuticky prijateľných solí. Tieto netoxické soli zahŕňajú soli s minerálnymi kyselinami (s kyselinou chlórovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou dusičnou) alebo s organickými kyselinami (s kyselinou octovou, kyselinou trifluóroctovou, kyselinou propionovou, kyselinou jantárovou, kyselinou maleinovou, kyselinou hydroxymaleinovou, kyselinou benzoovou, kyselinou fumárovou, kyselinou metánsulfónovou alebo kyselinou šťavelovou) alebo s minerálnymi zásadami (s hydroxidom sodným, hydroxidom draselným, hydroxidom lítnym, hydroxidom vápenatým) alebo s organickými zásadami (s terciárnymi amínmi, napríklad s trietylamiom, s piperidínom alebo benzylamiom) a to podľa povahy všeobecných symbolov R^1 a R^2 zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I v kombinácii s jedným alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými riedidlami alebo pomocnými látkami, ktoré sú inertné alebo fyziologicky účinné.

Tieto farmaceutické prostriedky sa môžu podávať perorálne, parenterálne alebo rektálne.

Farmaceutické prostriedky pre perorálne podanie zahŕňajú tablety, pilulky, prášky alebo granuláty. V týchto farmaceutických prostriedkoch je účinná látka podľa vynálezu zmiešaná s jedným alebo niekoľkými inertnými riedidlami, akými sú sacharóza, laktóza alebo škrob. Tieto farmaceutické prostriedky môžu obsahovať aj iné látky ako riedidlá, napríklad masť, akým je stearát horečnatý.

Ako kvapalné farmaceutické prostriedky pre perorálne podanie sa môžu použiť farmaceuticky prijateľné emulzie, roztoky, suspenzie, sirupy a elixíry obsahujúce inertné riedidlá, akými sú voda alebo parafínový olej. Tieto farmaceutické prostriedky tiež môžu obsahovať iné látky ako riedidlá, a to napríklad namáčadlá, sladidlá alebo aromatizujúce látky.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu pre parenterálne podanie môžu mať formu sterilných vodných alebo nevodných roztokov, suspenzií alebo emulzií. Ako rozpúšťadlo alebo vehikulum sa môžu použiť propylénglykol, polyetylénglykol, rastlinné oleje a najmä olivový olej alebo injikovateľné organické estery, napríklad etyloléat. Tieto farmaceutické prostriedky môžu tiež obsahovať prísady, najmä namáčadlá a emulgačné alebo dispergačné činidlá. Sterilizácia sa môže uskutočniť rôznymi spôsobmi, napríklad pomocou bakteriologického filtra, pridaním sterilizačných činidiel alebo zohriatím. Uvedené prostriedky sa tiež môžu pripraviť vo forme pevných sterilných prostriedkov, ktoré sa môžu bezprostredne pred použitím rozpustiť v sterilnej vode alebo v ľubovoľnom inom injikovateľnom sterilnom prostredí.

Prostriedky pre rektálne podanie majú formu čípkov, ktoré môžu obsahovať okrem účinnej látky pomocné látky, ako napríklad kakaové maslo.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sú použiteľné predovšetkým v humánnej terapii pri liečení rakovín rôzneho pôvodu.

V rámci použitia v humánnej terapii budú podávané dávky závisieť na požadovanom účinku, na dobe liečenia a na faktorech charakterizujúcich stav liečeného pacienta.

Všeobecne sa tieto dávky u človeka pohybujú medzi 0,1 a 20 mg/kg za deň a pri intraperitoneálnom podaní.

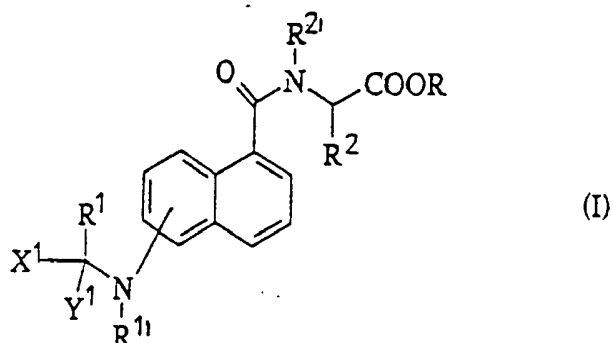
Nasledujúci príklad ilustruje farmaceutický prostriedok podľa vynálezu.

Príklad

200 mg zlúčeniny získanej v príklade 1 sa rozpustí v 100 cm³ fyziologického roztoku. Získaný roztok sa asepticky rozdelí do ampúl s obsahom 10 cm³. Obsah ampúl sa podáva v jedinej injekcii alebo infúzii.

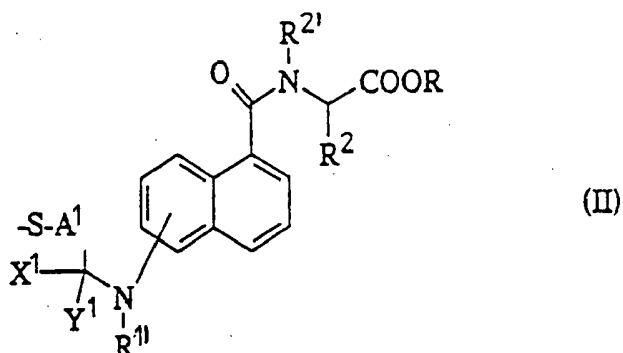
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Inhibítory farnezy-transferázy všeobecného vzorca I.



v ktorom

- R^1 znamená skupinu všeobecného vzorca $Y-S-A^1$ -, v ktorom
 Y znamená atóm vodíka, zvyšok aminokyseliny alebo zvyšok
 mastnej kyseliny alebo alkylovú skupinu alebo alkoxylo-
 vú skupinu alebo skupinu R^4-S -, v ktorej
 R^4 znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové
 atómy, prípadne substituovanú fenylovou skupinou alebo
 skupinu všeobecného vzorca II



v ktorej A^1 , X^1 , Y^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$ a R majú ďalej uvede-
 né významy, a

- A^1 znamená priamu alebo rozvetvenú alkylénovú skupinu ob-
 sahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy a prípadne substituovanú

v polohe α skupiny $>C(X^1)(Y^1)$ amino-skupinou, alkylkylamino-skupinou obsahujúcou 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom reťazci, dialkylamino-skupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkanoylamino-skupinou obsahujúcou 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom uhlíkovom reťazci alebo alkoxykarbonylamino-skupinou, v ktorej alkoxyzvyšok obsahuje 1 až 6 uhlíkových atómov v priamom alebo rozvetvenom uhlíkovom reťazci,

X^1 a Y^1 znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$,

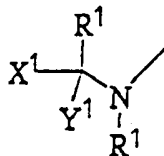
R^1 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

R^2 znamená alkylovú, alkenylovú alebo alkinylovú priamu alebo rozvetvenú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov, prípadne substituovanú hydroxy-skupinou, alkoxy-skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, merkaptoskupinu, alkyltio-skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, alkylsulfinylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy alebo alkylsulfonylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom platí, že ak R^2 znamená alkylovú skupinu substituovanú hydroxy-skupinou, potom R^2 môže tvoriť s karboxy-skupinou v polohe α laktón,

$R^{2'}$ znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a

R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 6 uhlíkových atómov a prípadne substituovaný alkoxy-skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkyltio-skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkylsulfinylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, alkylsulfonylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou, fenyltio-skupinou, fenylsulfinylovou skupinou, fenylsulfonylovou skupinou, alkylamino-skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy, dialkylamino-skupinou, v ktorej každý alkylový zvyšok obsahuje 1 až 4 uhlíkové atómy, alebo fenylovú skupinu, prípadne substituovanú jedným alebo niekoľkými substituentami zvolenými z množiny, zahŕňajúcej alkylovú skupinu, alkyloxy-skupinu, alkyltio-skupinu, alkanoylovú skupinu a atómy halogénov,

pričom platí, že skupina všeobecného vzorca a



sa nachádza v polohe 5 alebo 6 naftylového jadra.

2. Inhibítory farnezy-*l*-transferázy podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom

- R¹ znamená skupinu Y-S-A¹-, v ktorej
- Y znamená atóm vodíka alebo zvyšok lyzínu alebo zvyšok mastnej kyseliny obsahujúcej až 20 uhlíkových atómov a
- A¹ znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, prípadne substituovanú amino-skupinou alebo alkylamino-skupinou obsahujúcou 1 až 4 uhlíkové atómy,
- X¹ a Y¹ znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu >C=O,
- R¹' znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu,
- R² znamená alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovanú hydroxy-skupinou, metoxy-skupinou, merkpto-skupinou, metyltio-skupinou, metylsulfinylovou skupinou alebo metylsulfonylovou skupinou,
- R²' znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu a
- R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy, prípadne substituovanú alkoxy-skupinou, alebo fenylovú skupinu.

3. Inhibítory farnezy-*l*-transferázy podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom

- R¹ znamená skupinu vzorca Y-S-A¹-, v ktorom
- Y znamená atóm vodíka a
- A¹ znamená etylénovú alebo propylénovú skupinu, prípadne substituovanú amino-skupinou,
- X¹ a Y¹ znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spolu

- s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$,
 $R^{1'}$ znamená atóm vodíka,
 R^2 znamená metylovú, etylovú, propylovú alebo butylovú skupinu, prípadne substituovanú hydroxy-skupinou, metoxy-skupinou, merkaptoskupinou alebo metyltio-skupinou,
 $R^{2'}$ znamená atóm vodíka a
 R znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 uhlíkové atómy.

4. Inhibítory farnezy-transferázy podľa nároku 1 všeobecného vzorca I,

v ktorom R^1 znamená 2-merkaptóetylovú skupinu alebo 1-amino-2-merkaptóetylovú skupinu, X^1 a Y^1 znamenajú každý atóm vodíka alebo tvoria spolu s atómom uhlíka, ku ktorému sa viažu, skupinu $>C=O$, $R^{1'}$ znamená atóm vodíka, R^2 znamená n-butylovú skupinu alebo 2-metyltioetylovú skupinu a $R^{2'}$ znamená atóm vodíka a R znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu.

5. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č e n ý t ý m , že obsahuje dostatočné množstvo zlúčeniny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 v kombinácii s jedným alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými riedidlami alebo s jednou alebo niekoľkými farmaceuticky prijateľnými inertnými alebo fyziologicky účinnými prísadami.