

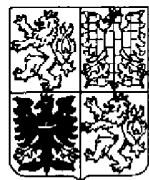
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2187

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.12.1997 24.06.1998
24.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/US9723920 1998/090563
1998/090558**

(33) Země priority: **US US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.02.2001**
(Věstník č. 2/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/26512**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/31491**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

G 01 N 24/00

G 01 N 33/543

C 07 C 17/00

C 07 C 19/08

(71) Přihlašovatel:

**AVENTIS PHARMACEUTICALS PRODUCTS INC.,
Collegeville, PA, US;**

(72) Původce:

**Nagulapalli Vasant K., Blue Bell, IN, US;
Orton Edward, Lansdale, PA, US;
Airey John E., East Norriton, PA, US;
Krolikowski Paul H., Harleysville, PA, US;**

(74) Zástupce:

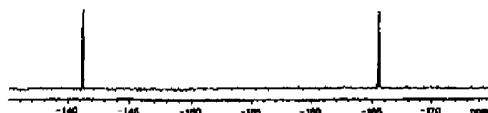
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Reakční činidla pro kvantifikaci reakcí v tuhé
fázi za použití F NMR a způsob jejího provedení**

(57) Anotace:

Způsob spočívá v reakci reakční složky v tuhé fázi s
reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi
obsahujícího fluor, zaznamenání ¹⁹F NMR spektra reakčního
produktu v tuhé fázi obsahující fluor a srovnání rezonančního
signálu se standardním integrovaným ¹⁹F rezonančním
signálem.



Reakční činidla pro kvantifikaci reakcí v tuhé fázi za použití ^{19}F NMR a způsob jejího provedení

Oblast techniky

Vynález se týká použití ^{19}F NMR ke sledování a kvantifikaci reakcí v tuhé fázi a reakčních činidel obsahujících fluor vhodných pro toto použití.

Dosavadní stav techniky

Syntetické způsoby v tuhé fázi, při kterých je činidlo zakotvené na polymerním materiálu který je inertní vůči reakčním činidlům a použitým reakčním podmínkám, a který je rovněž nerozpustný v použitém reakčním médiu, patří mezi důležité způsoby přípravy amidů a peptidů a rovněž mezi způsoby účinné transformace funkčních skupin. Souhrn mnoha způsobů syntéz peptidů v pevné fázi lze nalézt v pracích autorů J.M.Stewart a J.D.Young, Solid-phase Peptide Synthesis, 2.vydání, Pierce Chemical Co.(Chicago, IL, 1984); Meienhofer J., Hormonal Proteins and Peptides, Vol.2, str.46, Academic Press (New York), 1973; a Atherton E. a Sheppard R.C., Solid-phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press at Oxford University Press (Oxford, 1989). Použití způsobů přípravy nepeptidových molekul lze nalézt v práci Leznoff, C.C., Acc.Chem.Res., 1978, 11, 327-333. Použití polymerních činidel při transformaci funkčních skupin lze nalézt v pracích autorů Akelah A. a Sherrington D.C., Application of Functionalized Polymers in Organic Synthesis, Chem.Rev., 1981, 81, 557-587, a Ford W.T. a Blossey E.C., Polymer Supported Reagents, Polymer supported Catalysts, and Polymer Supported Coupling Reactions, in Preparative Chemistry using Supported Reagents, Pierre Laszlo ed., Academic Press, Inc., 193-212

(1987). Použití polymerních reakčních činidel při oxidačních reakcích lze nalézt v pracích autorů Frechet J.M.J. a sp., J.Org.Chem., 1978, 43, 2618 a Cainelli G. a sp., J.Am.Chem.Soc., 1976, 98, 6737. Použití polymerních reakčních činidel při halogenačních reakcích lze nalézt v pracích Frechet J.M.J. a sp., J.Macromol.Sci.Chem., 1977, A-11, 507, a Sherrington a sp., Eur.Polym.J., 1977, 13, 73. Použití polymerních reakčních činidel pro epoxidaci lze nalézt v pracích Frechet J.M.J. a sp., Macromolecules, 1975, 8, 130 a Harrison C.R. a sp., J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1974, 1009. Použití polymerních reakčních činidel v acylačních reakcích lze nalézt v pracích autorů Shambhu M.B. a sp., Tet.Lett., 1973, 1627, a Shambhu M.B. a sp., J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1974, 619. Použití polymerních reakčních činidel ve Wittigově reakci lze nalézt v práci autorů McKinley a sp., J.Chem.Soc.Chem.Comm., 1972, 134.

Polymerní reakční činidla také našla rozsáhlé uplatnění v kombinačních syntézách a při tvorbě kombinačních knihoven. Viz Balkenhohl F. a sp., Angew.Chem.Int.Ed.Engl., 1996, 35, 2288-2337 a Thompson L.A. a sp., Chem.Rev., 1996, 96, 555-600.

Nicméně analytické způsoby pro sledování a kvantifikaci reakcí s použitím polymerních nejsou vyvinuty tak jako samotné reakce v tuhé fázi. Obecně se vzorky odštěpí od pevného nosiče a analyzují se obvyklými způsoby jako je TLC, IR a ¹H NMR. Vyjmutí vzorků z pevného nosiče je časově náročné a může mít za následek změnu reakčního produktu. Z tohoto důvodu lze pokládat analytické způsoby pro sledování a kvantifikaci interkonverze funkčních skupin ve vzorcích vázaných na pryskyřici za klíčové z hlediska dalšího vývoje syntetických způsobů v tuhé fázi.

Uváděné práce týkající se analýzy vzorků vázaných na pryskyřici s použitím NMR zahrnují použití ^{19}F NMR k charakterizaci produktů vzniklých navázáním fluor-obsahujících aromatických sloučenin na TentaGel pryskyřici (Svensson a sp., Tetrahedron Lett., 1996, 37, 7649); použití ^{19}F NMR a rotace s magickým úhlem v ^{19}F NMR ke sledování nukleofilní substituce fluoru z 4-fluor-3-nitrobenzamidů navázaného na Rinkeho pryskyřici (Shapiro a sp., Tetrahedron Lett., 1996, 37, 4671); použití fluorovaných analogů kyseliny p-hydroxymethylbenzoové, kyseliny 3-[4-(hydroxymethylfenyl)]alkanové, a kyseliny 4-(hydroxymethyl)fenoxyoctové jako spojovacích sloučenin při monitorování syntéz v tuhé fázi s použitím ^{19}F NMR v gelové fázi (Svensson a sp., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7193-7196); a způsob kvantifikace vazby na pryskyřici s použitím ^{19}F NMR v gelové fázi (Stones a sp., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4875-4878).

Podstata vynálezu

Vynález se týká způsobů sledování a kvantifikace reakcí v tuhé fázi s použitím reakčních činidel pro reakce v tuhé fázi ve kterých je trvale včleněn jeden nebo více atomů fluoru jako interní standard, což umožňuje přímou kvantifikaci a sledování vazby na pryskyřici a totéž v následných reakcích v tuhé fázi pomocí ^{19}F NMR, bez potřeby dalšího zpracování analytického vzorku včetně přidavku externího standardu nebo provádění dalších reakcí vzorku pro včlenění atomu fluoru.

Hlavním aspektem vynálezu je tedy způsob kvantifikace reakce v tuhé fázi zahrnující:

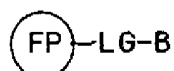
a) reakci reakční složky v tuhé fázi nebo reakční

složky v tuhé fázi obsahující fluor, s reaktantem nebo fluor obsahujícím reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor;

b) zaznamenání ^{19}F NMR spektra reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor; a

c) srovnání integrovaného rezonančního signálu ^{19}F odpovídajícího reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor se standardním integrovaným rezonančním signálem ^{19}F .

Další aspekt vynálezu se týká reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor obecného vzorce



kde

$\textcircled{\text{FP}}$ znamená tuhý nosič obsahující jeden nebo více atomů fluoru;

LG není přítomen nebo znamená spojovací skupinu případně substitovanou jedním nebo více atomy fluoru; a

B znamená funkční skupinu vhodnou pro reakci s reaktantem za vzniku reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor.

Další aspekt vynálezu se týká reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor, kde tato složka obsahuje známé množství fluoru a připraví se reakcí složky v tuhé fázi s kvantitativním množstvím reaktantu obsahujícího fluor.

Popis obrázků na připojených nákresech

Obrázek 1 znázorňuje ^{19}F MAS NMR spektrum kyseliny 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoové.

Obrázek 2 znázorňuje ^{19}F MAS NMR spektrum 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní(styren-1 % divinylbenzen) pryskyřice.

Obrázek 3 znázorňuje ^{19}F MAS NMR spektrum směsi 3-fluorbenzamidů a 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní(styren-1 % divinylbenzen) pryskyřice.

Obrázek 4 znázorňuje ^{19}F MAS NMR spektrum výsledné směsi získané kopulací aminomethylové pryskyřice a kyseliny 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoové v přítomnosti DIC a DMAP. Na obrázku 4 jsou znázorněny ^{19}F rezonance kopolymerní pryskyřice 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-(styren-1 % divinylbenzen) při asi -146 a -164 ppm. Kromě toho uvedené ^{19}F spektrum také obsahuje rezonance při asi -140, -144 a -153 ppm, které odpovídají nečekanému vedlejšímu produktu vzniklému kopulací 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice s další molekulou 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoové kyseliny za vzniku esteru. Obrázek 4 znázorňuje vhodnost způsobů uvedených v této přihlášce k detegování a sledování tvorby nežádoucího vedlejšího produktu, a tím umožnění vývoje syntetického způsobu s maximálním výtěžkem požadované 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice.

Na obrázku 5 je znázorněno ^{19}F MAS NMR spektrum kopolymerní pryskyřice 4-[1-(4-trifluormethylfenyl)-2,5-dimethylpyrrol-4-oyl]oxy-2,3,5,6-terafluorbenzamidomethyl)-

-(styren-1% divinylbenzen).

Na obrázku 6 jsou znázorněna ^{19}F MAS NMR spektra reakční směsi obsahující 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici, 1-(4-trifluormethylfenyl)-2,5-pyrrol-4-karboxylovou kyselinu (5 ekv.), 4-dimethylaminopyridin (1,5 ekv.) a diisopropylkarbodiimid (5 ekv.) snímaných po 5 minutách, 50 minutách a 100 minutách. Spektrum změřené po 5 minutách znázorňuje ^{19}F rezonance při asi -153 a -172 ppm odpovídající ^{19}F rezonancím 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice. Po 50 minutách jsou přítomné rezonance při asi -153 a při asi -172 ppm odpovídající 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice, a při asi -147 a -158 ppm odpovídající 4-[1-(4-trifluormethylfenyl)-2,5-dimethylpyrrol-4-oyl]oxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice. Spektrum po 100 minutách tvoří převážně ^{19}F rezonance při -147 a -158 ppm, z čehož vyplývá že v podstatě všechna výchozí 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice již byla převedena na produkt, 4-[1-(4-trifluormethylfenyl)-2,5-dimethylpyrrol-4-oyl]oxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici.

Podrobný popis vynálezu

Definice výrazů

Následující výrazy, uvedené v popisu výše i v následujícím popisu, mají, pokud není uvedeno jinak, následující významy:

"Tuhý nosič" znamená inertní substrát vůči reakčním činidlům a reakčním podmínkám uváděným v tomto popisu, který je rovněž nerozpustný v použitých médiích. Reprezentativní tuhé nosiče zahrnují anorganické substráty jako je křemelina, silikagel, sklo s definovanými póry; organické polymery zahrnující polystyren, zahrnující 1-2 % kopolystyrenového divinylbenzenu (gelové formy) a 20-40 % kopolystyrenového divinylbenzenu (makroporézní formy), polypropylen, polyethylenglykol, polyakrylamid, celulosu a podobně; a kompozitní anorganicko/polymerní kompozice jako je polyakrylamid nanesený na matici tvoření částicemi křemeliny. Viz Stewart J.M., a Young J.D., Solid-phase Peptide Synthesis, 2.vydání, Pierce Chemical Co (Chicago, IL, 1984).

Kromě toho výraz "tuhý nosič" zahrnuje tuhý nosič popsany výše, který je připojený k druhému inertnímu nosiči jakými jsou jehličky popsané v Technical Manual, Multipin™ SPOC, Chiron Technologies (1995) a zahrnující jako další uváděné možnosti odpojitelné polyethylenové nebo polypropylenové vrchní vrstvy roubované s methakrylatovým kopolymerem obsahujícím funkční aminoskupiny a inertní základ.

Kromě toho výraz "tuhý nosič" zahrnuje polymerní nosiče jako jsou polyethylenglykolové nosiče popsané v práci autorů Janda a sp., Proc.Natl.Acad.Sci.USA 92, 6419-6423 (1995) a Brenner S., WO 95/16918, které jsou v mnoha rozpuštědlech rozpustné, ale je možné je vysrážet přidavkem srážecího rozpouštědla.

Výraz "spojovací skupina" a "spojovací člen" znamená skupinu pomocí které funkční skupiny vhodné pro reakci s fluor-obsahujícím reaktantem lze kovalentně navázat na tuhý

nosič. Spojovací skupina je v podstatě inertní k reakčním činidlům a reakčním podmínkám uváděným v tomto popisu.

Výraz "fluor-obsahující reakční produkt v tuhé fázi" znamená produkt vzniklý reakcí reakční složky v tuhé fázi s reaktantem, kde fluor-obsahující reakční produkt v tuhé fázi obsahuje nejméně jeden atom fluoru. Fluor-obsahující reakční produkt v tuhé fázi se připraví reakcí reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor definované v tomto popisu s reaktantem nebo s fluor-obsahujícím reaktantem, nebo reakcí složky reakce v tuhé fázi s reaktantem obsahujícím fluor. Fluor obsahující reakční produkt v tuhé fázi může obsahovat funkční skupiny vhodné pro další reakce v tuhé fázi, přičemž tyto další reakce v tuhé fázi lze kvantifikovat způsoby popsány v tomto popisu vynálezu.

Výraz "reakční složka v tuhé fázi" znamená tuhý nosič definovaný výše který obsahuje více reaktivních míst obsahujících funkční skupiny vhodné pro reakci s reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor.

Výraz "reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor" znamená reakční složku v tuhé fázi definovanou v tomto popisu, která obsahuje nejméně jeden atom fluoru.

Výraz "reaktant" znamená sloučeninu, která obsahuje funkční skupinu vhodnou pro tvorbu kovalentní vazby s reakční složkou v tuhé fázi za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor. Kromě toho že obsahuje funkční skupinu vhodnou ke tvorbě kovalentní vazby s reakční složkou v tuhé fázi může reaktant obsahovat nejméně jednu další funkční skupinu vhodnou pro reakci s dalšími reaktanty i po připojení k pevnému nosiči. Tato funkční skupina může být chráněná

vhodnou chránicí skupinou tak, aby se zabránilo interferenci s tvorbou vazby s reakční složkou v tuhé fázi.

Výraz " reaktant obsahující fluor" znamená reaktant definovaný v tomto popisu, který obsahuje kromě funkční skupiny vhodné pro tvorbu kovalentní vazby s reakční složkou v tuhé fázi nejméně jeden atom fluoru, takže reakce reaktantu obsahujícího fluor s reakční složkou v tuhé fázi vede k tvorbě reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor, kde do reakčního produktu obsahujícího fluor je včleněn pomocí reaktantu obsahujícího fluor nejméně atom fluoru.

Výraz "zátěž pryskyřice" znamená podíl reaktivních míst v reakční složce v tuhé fázi které reagují s reaktantem obsahujícím fluor za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor (tj. podíl reaktivních míst na které se "naváže" reaktant obsahující fluor).

Výraz "standard" znamená prostředek obsahující fluor, který při spojení se známým množstvím reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor umožňuje kvantifikaci tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor srovnáním integrovaného ^{19}F signálu reakčního produktu obsahujícího fluor a integrovaného ^{19}F signálu standardu. Standard může být buď "interní", kdy standard se fyzikálně včlení do známého množství reakční složky v tuhé fázi, nebo "externí", kdy známé množství standardní sloučeniny obsahující fluor se přidá ke vzorku reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor.

Výraz "způsob s rotací magického úhlu" (magic angle spinning) (MAS) je způsob používaný v NMR, při kterém kyveta se vzorkem je orientovaná vůči magnetickému poli v definovaném úhlu. MAS se

používá v NMR v pevném a gelovém stavu k odstranění zvětšování šířky signálů vlivem anisotropních chemických posunů. "Magický úhel" je asi 54,7°. Obecně je MAS NMR popsána v pracích Koeniga J.J., Spectroscopy of Polymers; American Chemical Society, Washington DC, 1992 a Fitcha a sp., J.org.Chem., 1994, 59, 7955 a v uvedených citovaných pracích.

Výraz "chránicí skupina aminoskupiny" znamená snadno sejmuteľnou skupinu známou v oboru k chránění aminoskupiny před nežádoucími reakcemi během syntézy, kterou lze selektivně sejmut. Použití N-chránicích skupin proti tvorbě nežádoucích reakcí během syntézy je v oboru dobře známé, a je známé mnoho takovýchto chránicích skupin uvedených například v práci Greene T.H. a Wuts P.G.M, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley a Sons, New York, včleněné do tohto textu odkazem. Výhodné N-chránicí skupiny znamenají acylovou skupinu zahrnující formyl, acetyl, chloracetyl, trichloracetyl, o-nitrofenylacetyl, o-nitrofenoxycetyl, trifluoracetyl, acetoacetyl, 4-chlorbutyryl, isobutyryl, o-nitrocinnamoyl, pikolinoyl, allylisothiokyanato, aminokaproyl, benzoyl a podobně, a acyloxyskupinu, zahrnující methoxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl, 2,2,2-trifluorethoxykarbonyl, 2-trimethylsilylethoxykarbonyl, vinyloxykarbonyl, allyloxykarbonyl, terc.butyloxykarbonyl (BOC), 1,1-dimethylpropinyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl (CBZ), p-nitrofenylsulfinyl, p-nitrobenzyloxykarbonyl, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonyl, allyloxykarbonyl (Alloc) a podobně.

Výraz "chránicí skupina karboxylové kyseliny" a "chránicí skupina kyseliny" znamená snadno sejmuteľnou skupinu známou v oboru pro chránění skupiny karboxylové kyseliny ($-CO_2H$) před nežádoucími reakcemi během syntézy, kterou lze

selektivně odstranit. Použití chránicích skupin karboxylové kyseliny je v oboru dobře známé a mnoho těchto skupin je uvedených například v práci autorů Greene T.H. a Wuts P.G.M, Protective Groups in Organic Synthesis, 2.vydání, John Wiley a Sons, New York (1991), která je do tohoto textu včleněna odkazem. Příklady chránicích skupin karboxylové kyseliny zahrnují esterové skupiny jako jsou methoxymethyl, methylthiomethyl, tetrahydropyranyl, benzyloxymethyl, substituovaný a nesubstituovaný fenacyl, 2,2,2-trichlorethyl, terc.butyl, cinnamyl, substituovaný a nesubstituovaný benzyl, trimethylsilyl, allyl, a podobně, a amidy a hydrazidy zahrnující N,N-dimethyl, 7-nitroindolyl-hydrazid, N-fenylhydrazid a podobně. Zvláště výhodné chránicí skupiny karboxylové kyseliny zahrnují terc.butyl a benzyl.

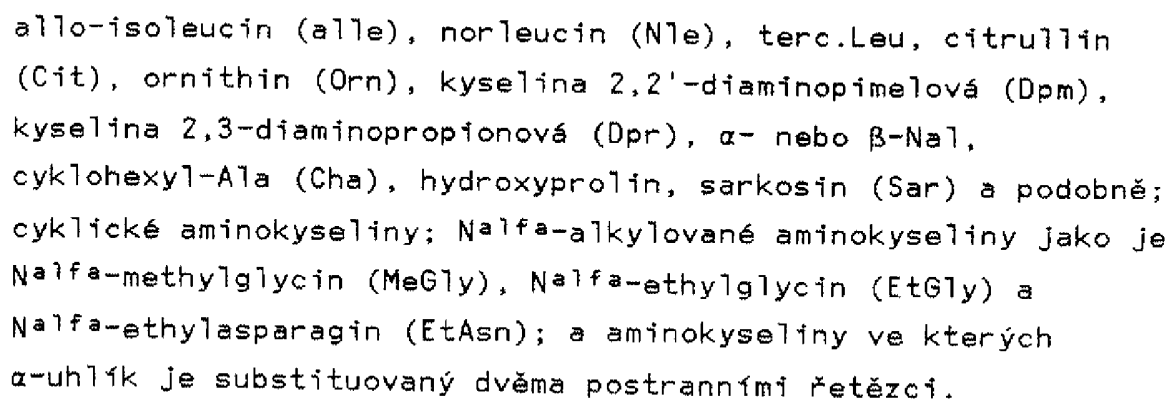
Výraz " chránicí skupina hydroxylové skupiny " znamená snadno sejmuteľnou skupinu známou v oboru pro chránění hydroxylové skupiny před nežádoucími reakcemi během syntézy, kterou lze selektivně odstranit. Použití chránicích skupin hydroxylové skupiny je v oboru dobře známé a mnoho těchto chránicích skupin je uvedených například v práci autorů Greene T.H. a Wuts P.G.M, Protective Groups in Organic Synthesis, 2.vydání, John Wiley a Sons, New York (1991), která je do tohoto textu včleněna odkazem. Příklady chránicích skupin hydroxylové skupiny zahrnují ethery jako methyl-; substituované methylethery jako je methoxymethyl- (MOM), methylthiomethyl- (MTM), 2-methoxyethoxymethyl- (MEM), bis(2-chlorethoxy)methyl-, tetrahydropyranyl- (THP), tetrahydrothiopyranyl-, 4-methoxytetrahydropyranyl-, 4-methoxytetrahydrothiopyranyl-, tetrahydrofuranlyl-, tetrahydrothiofuranlyl-, a podobně; substituované ethylethery jako 1-ethoxyethyl-, 1-methyl-1-methoxyethyl-, 2-(fenylselenyl)ethyl-, terc.butyl-, allyl-, benzyl-,

o-nitrobenzyl-, trifenylmethyl-, α -naftyl-difenylmethyl-, p-methoxydifenylmethyl-, 9-(9-fenyl-10-oxo)anthranyl- (tritylon), a podobně; silylethery jako trimethylsilyl- (TMS), isopropyl-dimethylsilyl-, terc.butyl-dimethylsilyl- (TBDMS), terc.butyl-difenylsilyl-, tribenzylsilyl-, tri-p-xylylsilyl-, triisopropylsilyl- a podobně; estery jako formiat, acetat, trichloracetat, fenoxycetat, isobutyrat, pivaloat, adamantoat, benzoat, 2,4,6-trimethylbenzoat, a podobně; a karbonaty jako methyl-, 2,2,2-trichlorethyl, allyl-, p-nitrofenyl-, benzyl-, p-nitrobenzyl-, S-benzylthiokarbonat a podobně.

Výraz "aminokyselina" znamená aminokyselinu zvolenou ze skupiny zahrnující aminokyseliny přirozeného původu a aminokyseliny které nejsou přirozeného původu popsané v tomto popisu.

Výraz "aminokyselina přirozeného původu" znamená α -aminokyselinu zvolenou ze skupiny zahrnující alanin, valin, leucin, isoleucin, prolin, fenylalanin, tryptofan, methionin, glycin, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, histidin, kyselinu aspartovou a kyselinu glutamovou.

Výraz "aminokyseliny, které nejsou přirozeného původu" znamená aminokyseliny, které nejsou zahrnuté v kodónu nukleové kyseliny. Příklady aminokyselin které nejsou přirozeného původu zahrnují D-isomery aminokyselin přirozeného původu uvedených výše; kyselinu aminobutyrovou (Aib), kyselinu 3-aminoisobutyrovou (bAad), kyselinu 2-aminobutyrovou (Abu), kyselinu gama-aminobutyrovou (Gaba), kyselinu 6-aminokapronovou (Acp), kyselinu 2,4-diaminobutyrovou (Dbu), kyselinu α -aminopimeťovou, trimethylsilyl-Ala (TMSA),



Výraz "ekvivalentní aminokyselina" znamená aminokyselinu kterou lze nahradit jinou aminokyselinu v peptidech podle vynálezu bez patrné ztráty funkčního účinku. Při provádění těchto substitucí podobnými aminokyselinami se přihlíží k relativní podobnosti postranních substituentů, například pokud se jedná o velikost, náboj, hydrofilní vlastnosti, vliv vody, a hydrofobní vlastnosti jak je uvedeno v tomto popisu.

Výraz "peptid" a "polypeptid" znamená polymer ve kterém monomery jsou aminokyseliny přirozeného původu nebo aminokyseliny které nejsou přirozeného původu, které jsou vzájemně spojené amidovými vazbami. Výraz "peptidový skelet" znamená sérii amidových vazeb ke kterým jsou připojené zbytky aminokyselin. Výraz "zbytek aminokyseliny" znamená jednotlivé aminokyselinové jednotky včleněné do peptidů nebo do polypeptidů.

Výraz "alifatický " označuje radikál odvozený od nearomatické vazby C-H vzniklý odstraněním atomu vodíku. Tento alifatický radikál může být dále substituovaný dalšími alifatickými nebo aromatickými radikály uvedenými v tomto popisu. Příkladné alifatické skupiny zahrnují alkyl, alkenyl, alkinyl, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, aralkenyl, aralkyloxylakyl,

aralkyloxykarbonylalkyl, aralkyl, aralkinyl,
 aralkyloxylakenyl, heteroaralkenyl, heteroaralkyl,
 heteroaralkyloxyalkenyl, heteroaralkyloxylalkyl,
 heteroaralkinyl, kondenzovaný arylcykloalkyl, kondenzovaný
 heteroarylcykloalkyl, kondenzovaný arylcykloalkenyl,
 kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl, kondenzovaný
 arylheterocyklyl, kondenzovaný heteroarylheterocyklyl,
 kondenzovaný arylheterocyklenyl, kondenzovaný
 heteroarylheterocyklenyl a podobně.

Výraz "aromatický" znamená radikál odvozený od aromatické C-H vazby odstraněním atomu vodíku. Aromatické radikály zahrnují jak arylové tak heteroarylové kruhy uvedené v tomto popisu. Tyto arylové nebo heteroarylové kruhy mohou být dále substituované dalšími alifatickými nebo aromatickými radikály uvedenými v tomto popisu. Příklady aromatických skupin zahrnují aryl, kondenzovaný cykloalkenylaryl, kondenzovaný cykloalkylaryl, kondenzovaný heterocyklylaryl, kondenzovaný heterocyklenylaryl, heteroaryl, kondenzovaný cykloalkylheteroaryl, kondenzovaný cykloalkenylheteroaryl, kondenzovaný heterocyklenylheteroaryl, kondenzovaný heterocyklylheteroaryl, a podobně.

Výraz "acyl" znamená H-CO- nebo alkyl-CO-skupinu, kde alkylová skupina má význam uvedený v tomto popise. Výhodné acylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Příklady acylových skupin zahrnují formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl, a palmitoyl.

Výraz "acylamino" znamená acyl-NH-skupinu, kde acylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "alkenoyl" znamená alkenyl-CO-skupinu, ve které

alkenylová skupina má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "alkenyl" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 2 až asi 15 atomech uhlíku, která obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné alkenylové skupiny mají 2 až asi 12 atomů uhlíku; ještě výhodnější alkenylové skupiny mají 2 až asi 4 atomy uhlíku. Alkenylová skupina může být případně substituovaná jednou nebo více alkylovými skupinami majícími význam uvedený v tomto popisu. Příklady alkenylových skupin zahrnují ethenyl, propenyl, butenyl, isobutenyl, 3-methylbut-2-enyl, pentenyl, heptenyl, oktenyl, cyklohexylbutenyl a decenyl.

Výraz "alkenylene" znamená dvojmocnou skupinu odvozeno od uhlovodíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem a obsahujícím nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Příkladné alkylenové skupiny zahrnují $-CH=CH-$, $-CH_2CH=CH-$, $C(CH_3)=CH-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$ a podobně.

Výraz "alkenyloxy" znamená alkenyl-O-skupinu, kde alkenylová skupina má význam uvedený výše. Příkladné alkenyloxyskupiny zahrnují allyloxy nebo 3-butenyloxy.

Výraz "alkoxy" znamená alkyl-O-skupinu, kde alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příkladné alkoxyskupiny zahrnují methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, heptoxy a podobně.

Výraz "alkoxyalkylenyl" znamená alkyl-O-alkylenskupinu, ve které alkyl a alkylen mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladné alkoxyalkylenylové skupiny zahrnují methoxyethyl, ethoxymethyl, butoxymethyl cyklopentylmethyloxyethyl.

Výraz "alkoxyalkoxy" znamená alkyl-O-alkylen-O-skupinu. Příkladné alkoxyalkoxy skupiny zahrnují methoxymethoxy, methoxyethoxy, ethoxyethoxy a podobně.

Výraz "alkoxykarbonyl" znamená esterovou skupinu; tj. alkyl-O-CO-skupinu ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příkladné alkoxykarbonylové skupiny zahrnují methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, terc.butyloxykarbonyl a podobně.

Výraz "alkoxykarbonylalkyl" znamená alkyl-O-CO-alkylenovou skupinu ve které alkylová a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladné alkoxykarbonylalkylové zahrnují methoxykarbonylmethyl, ethoxykarbonylmethyl, methoxykarbonylethyl a podobně.

Výraz "alkyl" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu která může mít přímý nebo rozvětvený řetězec o asi 1 až asi 20 atomech uhlíku. Výhodné alkylové skupiny mají řetězec o 1 až asi 12 atomech uhlíku. Rozvětvené řetězce jsou řetězce, ve kterých na přímý alkylový řetězec je připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin jako je methyl, ethyl nebo propyl. Výraz "nižší alkyl" znamená řetězec o asi 1 až 4 atomech uhlíku, který může být přímý nebo rozvětvený. Alkyl může být substituovaný jedním nebo více "substituenty alkylové skupiny", které mohou mít stejný nebo různý význam, a zahrnují halogen, cykloalkyl, hydroxy, alkoxy, amino, karbamoyl, acylamino, aroylamino, karboxy, alkoxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl, nebo heteroaralkyloxykarbonyl. Reprezentativní alkylové skupiny zahrnují methyl, trifluormethyl, cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, terc.butyl, pentyl, 3-pentyl,

methoxyethyl, karboxymethyl, methoxykarbonyl ethyl, benzyloxykarbonylmethyl, a pyridylmethyloxykarbonylmethyl.

Výraz "alkylen" znamená dvojmocný uhlovodíkový řetězec s přímým nebo s rozvětveným řetězcem o 1 až asi 20 atomech uhlíku. Alkylen může být substituovaný jedním nebo více substituenty alkylové skupiny definovanými v tomto popisu. Výhodné alkylenové skupiny jsou nižší alkylenové skupiny obsahující 1 až asi 4 atomy uhlíku. Příklady alkylenových skupin zahrnují methylen, ethylen a podobně.

Výraz "alkylsulfinyl" znamená skupinu alkyl-SO- ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Výhodné alkylsulfinylové skupiny jsou skupiny, ve kterých alkylová skupina znamená nižší alkyl.

Výraz "alkylsulfonyl" znamená skupinu alkyl-SO₂- ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Výhodné alkylsulfonylové skupiny jsou skupiny, ve kterých alkylová skupina znamená nižší alkyl.

Výraz "alkylsulfonylkarbamoyl" znamená skupinu alkyl-SO₂-NH-CO ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Výhodné alkylsulfonylkarbamoylové skupiny jsou skupiny, ve kterých alkylová skupina znamená nižší alkyl.

Výraz "alkylthio" znamená skupinu alkyl-S- ve které alkylová skupina má výše uvedený význam. Výhodné alkylthioskupiny jsou skupiny, ve kterých alkylová skupina znamená nižší alkyl. Příklady alkylthioskupin zahrnují methythio, ethylthio, isopropylthio, heptylthio a podobně.

Výraz "alkynyl" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu

s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 2 až asi 15 atomech uhlíku, která obsahuje nejméně jednu trojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné alkinylové skupiny mají 2 až asi 12 atomů uhlíku. Ještě výhodnější alkinylové skupiny mají 2 až asi 4 atomy uhlíku. Výraz "nižší alkinyl" znamená alkinylovou skupinu o 2 až asi 4 atomech uhlíku. Alkinylová skupina může být substituovaná jedním nebo více substituenty alkylové skupiny popsanými v tomto popisu. Příklady alkinylových skupin zahrnují ethynyl, propynyl, butynyl, 2-butynyl, 3-methylbutynyl, pentynyl, heptynyl, oktyl, decynyl a podobně.

Výraz "alkinylen" znamená dvojmocnou skupinu odvozenou odtržením dvou atomů vodíků z acyklické uhlovodíkové skupiny s přímým nebo s rozvětveným řetězcem obsahujícím trojnou vazbu uhlík-uhlík. Příklady alkinylenových skupin zahrnují:

$-\text{CH}\equiv\text{CH}-$, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, a podobně.

Výraz "alkinyloxy" znamená skupinu alkynyl-O-, kde alkinylová skupina má význam uvedený v tomto popisu. Příklady alkinyloxyskupin zahrnují propinyloxy, butinyloxy a podobně.

Výraz "alkinyloxyalkyl" znamená alkynyl-O-alkylen-skupinu, kde alkynyl a alkylenyl mají význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "amidino" nebo "amidin" znamená skupinu vzorce

NR^{24}

$\parallel$

$-\text{C}-\text{NHR}^{25}$, kde R^{24} znamená vodík; $\text{R}^{26}\text{O}_2\text{C}-$, kde R^{26} znamená skupinu ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, aralkyl nebo heteroaralkyl; $\text{R}^{26}\text{O}-$; $\text{R}^{26}\text{C}(\text{O})-$; kyan; alkyl; nitro; nebo

amino, a R^{25} znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík; alkyl; aralkyl; a heteroaralkyl.

Výraz "amino" znamená skupinu vzorce Y^1Y^2N- , kde Y^1 a Y^2 nezávisle znamenají vodík; acyl; nebo alkyl; nebo Y^1 a Y^2 společně s atomem N ke kterému jsou navázány tvoří 4 až 7 člennou azaheterocyklylovou skupinu. Příklady aminoskupin zahrnují amino (H_2N-), methylamino, dimethylamino, diethylamino a podobně.

Výraz "aminoalkyl" znamená aminoalkylen- skupinu, ve které amino a alkylen mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady aminoalkylových skupin zahrnují aminomethyl, aminoethyl, dimethylaminomethyl, a podobně.

Výraz "aralkenyl" znamená aryl-alkenylen- skupinu, ve které aryl a alkenylen mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné aralkenylové skupiny obsahují nižší alkenylenovou skupinu. Příkladem aralkenylové skupiny je 2-fenylethyl.

Výraz "aralkyloxy" znamená aralkyl-O- skupinu, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady aralkoxy-skupin zahrnují benzyloxy, naft-1-ylmethoxy, naft-2-ylmethoxy a podobně.

Výraz "aralkyloxyalkyl" znamená aralkyl-O-alkylen- skupinu, ve které aralkyl a alkylen mají význam uvedený v tomto textu. Příkladem aralkoxyalkylové skupiny je benzyloxyethyl.

Výraz "aralkyloxykarbonyl" znamená aralkyl-O-CO- skupinu, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příkladem aralkoxykarbonylové skupiny je benzoxycarbonyl.

Výraz "aralkyloxykarbonylalkyl" znamená aralkyloxykarbonyl-alkylen- skupinu, ve které aralkoxykarbonyl a alkylen mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady aralkoxykarbonylalkylových skupin zahrnují benzyloxykarbonylmethyl, benzyloxykarbonylethyl.

Výraz "aralkyl" znamená aryl-alkylen- skupinu, ve které aryl a alkylen mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné aralkylové skupiny obsahují nižší alkylenovou skupinu. Příklady aralkylových skupin zahrnují benzyl, 2-fenethyl, naftalenmethyl a podobně.

Výraz "aralkyloxyalkenyl" znamená aralkyl-O-alkenyl- skupinu, ve které aralkyl a alkenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem aralkyloxyalkenylové skupiny je 3-benzyloxyallyl.

Výraz "aralkylsulfonyl" znamená aralkyl-SO₂- skupinu, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "aralkylsulfinyl" znamená aralkyl-SO- skupinu, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "aralkylthio" znamená aralkyl-S- skupinu, ve které aralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příkladem aralkylthioskupiny je benzylthio.

Výraz "aroyl" znamená aryl-CO- skupinu, ve které aryl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady aroylových skupin zahrnují benzoyl, naft-1-oyl a naft-2-oyl.

Výraz "aryl" znamená aromatický monocyklický nebo

vícecyklický kruhový systém o 6 až asi 14 atomech uhlíku, výhodně o asi 6 až asi 10 atomech uhlíku. Arylová skupina může případně být substituovaná jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam uvedený v tomto popisu. Příklady arylových skupin zahrnují fenylyl a naftyl.

Výraz "aralkinyl" znamená aryl-alkinyl- skupinu, ve které aryl a alkinyl mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady aralkinylových skupin zahrnují fenylacetylenyl a 3-fenylbut-2-ynyl.

Výraz "aryldiazo" znamená $-N=N-$ skupinu, ve které aryl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady aryldiazoskupin zahrnují fenyl diazo a naftyl diazo.

Výraz "arylkarbamoyl" znamená aryl-NHCO- skupinu, ve které aryl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "karbamoyl" znamená skupinu vzorce Y^1Y^2NCO- , ve které Y^1 a Y^2 mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady karbamoylových skupin zahrnují karbamoyl (H_2NCO-), dimethylaminokarbamoyl (Me_2NCO-) a podobně.

Výraz "kondenzovaný arylcykloalkenyl" znamená radikál odvozený z produktu kondenzace arylu a cykloalkenylu, které mají význam uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z cykloalkenylového podílu. Výhodně kondenzované arylcykloalkenyl jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a cykloalkenyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný arylcykloalkenyl může případně být substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu.

Příklady kondenzovaného arylcykloalkenylu zahrnují 1,2-dihydronaftalen, inden a podobně, přičemž vazba na mateřskou část molekuly vychází z nearomatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný cykloalkenylaryl" znamená radikál odvozený od kondenzovaného arylcykloalkenylu který má význam uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z arylové podílu. Příklady kondenzovaného cykloalkenylarylů jsou stejné jako pro kondenzovaný arylcykloalkenyl s tím rozdílem, že vazba na mateřskou molekulu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný arylcykloalkyl" znamená radikál odvozený z produktu kondenzace arylu a cykloalkylu které mají význam uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku s cykloalkylového podílu. Výhodné kondenzované arylcykloalkyl jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a cykloalkyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Kondenzovaný arylcykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedeny v tomto popisu. Příklady kondenzovaných arylcykloalkylových skupin zahrnují 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, a podobně, ve kterých vazba na mateřskou molekulu vychází z nearomatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný cykloalkylaryl" znamená radikál odvozený od kondenzovaného arylcykloalkylu uvedeného v tomto popisu odstraněním atomu vodíku z arylového podílu. Příklady kondenzovaného cykloalkylarylů jsou stejné jako jsou příklady uvedené pro kondenzovaný arylcykloalkylový radikál s tím rozdílem, že vazba na mateřskou molekulu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný arylheterocyklyl" znamená radikál odvozený z kondenzace arylu a heterocyklylu které jsou uvedené v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z heterocyklylového podílu. Výhodné kondenzované arylheterocyklyly jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a heterocyklyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklylovou částí kondenzovaného arylheterocyklylu znamená, že jako kruhový atom je obsažen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný arylheterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku nebo síry heterocyklylového podílu kondenzovaného arylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady kondenzovaných arylheterocyklylových skupin zahrnují 3H-indolyl, 1H-2-oxochinolyl, 2H-1-oxoisochoinolyl, 1,2-dihydrochinolyl, 3,4-dihydrochinolyl, 1,2-dihydroisochoinolyl, 3,4-dihydroisochoinolyl, a podobně, přičemž vazba k mateřské molekule vychází z nearomatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný heterocyklylaryl" znamená radikál odvozený z kondenzovaného arylheterocyklylu uvedeného v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z arylového podílu. Příklady kondenzovaných heterocyklylarylůvých skupin jsou stejné jako pro kondenzované arylheterocyklylové skupiny s tím rozdílem, že vazba na mateřskou molekulu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný arylheterocyklyl" znamená radikál odvozený z produktu kondenzace arylu a heterocyklylu které

mají význam uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z heterocyklylové části. Výhodné kondenzované arylheterocyklyly jsou ty, ve kterých aryl znamená fenyl a heterocyklyl obsahuje od asi 5 do asi 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před heterocyklylem znamená, že v kruhu je obsažen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný arylheterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, kde "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku nebo síry heterocyklylového podílu kondenzovaného arylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady výhodných kondenzovaných arylheterocyklických kruhových systémů zahrnují indoliny, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, 1H-2,3-dihydroisoindolyl, 2,3-dihydrobenz[f]isoindolyl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[g]-isochinoliny, a podobně, přičemž vazba na mateřskou molekulu vychází z nearomatického uhlíku.

Výraz "kondenzovaný heterocyklylaryl" znamená radikál odvozený od kondenzovaného arylheterocyklylu uvedeného v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z heterocyklylového podílu. Příklady výhodných kondenzovaných heterocyklylarylůvých kruhových systému jsou stejné jako příklady uvedené pro kondenzovaný arylheterocyklyl s tím rozdílem, že vazba na mateřskou molekulu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "karboxy" znamená skupinu HO(O)C- (tj. karboxylovou kyselinu).

Výraz "karboxyalkyl" znamená HO(O)C-alkylen skupinu, kde alkylen je uveden v tomto popisu. Příklady karboxyalkylových skupin zahrnují karboxymethyl a karboxyethyl.

Výraz "cykloalkyloxy" znamená cykloalkyl-O- skupinu, ve které cykloalkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady cykloalkyloxyskupin zahrnují cyklopentyloxy, cyklohexyloxy, a podobně.

Výraz "cykloalkyl" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující od asi 3 do asi 10 atomů uhlíku, výhodně od asi 5 do asi 10 atomů uhlíku. Výhodné cykloalkylové kruhy obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Cykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam a které jsou uvedeny v tomto popisu. Příklady monocyklických cykloalkylových skupin zahrnují cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, a podobně. Příklady vícecyklických cykloalkylových skupin zahrnují 1-dekalin, norbornyl, adamantyl a podobně.

Výraz "cykloalkenyl" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující od asi 3 do asi 10 atomů uhlíku, výhodně od asi 5 do asi 10 atomů uhlíku, který obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík. Výhodné cykloalkenylové kruhy obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Cykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam a které jsou uvedeny v tomto popisu. Příklady monocyklických cykloalkenylových skupin zahrnují cyklopentenyl, cyklohexenyl, cykloheptenyl, a podobně. Příkladem vícecyklické cykloalkenylové skupiny je norbornylenyl.

Výraz "cykloalkylenyl" znamená dvojmocnou nasycenou karbocyklickou skupinu obsahující asi 4 až asi 8 atomů uhlíku.

Mezi výhodné cykloalkylenylové skupiny patří 1,2-, 1,3-, nebo 1,4-cis- nebo trans-cyklohexanylen.

Výraz "diazó" znamená dvojmocný radikál $-N=N-$.

Výraz "ethylenyl" znamená skupinu $-CH=CH-$.

Výraz "halogen" znamená fluor, chlór, brom nebo jod.

Výraz "heteroaralkenyl" znamená heteroaryl-alkenylenyl- skupinu, ve které heteroaryl a alkenylenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroaralkenyloly obsahují nižší alkenylenovou skupinu. Příklady heteroaralkenylolových skupin zahrnují 4-pyridylvinyl, thienylethenyl, pyridylethenyl, imidazolylethenyl, pyrazinylethenyl a podobně.

Výraz "heteroaralkyl" znamená heteroaryl-alkylenyl- skupinu, ve které heteroaryl a alkylenyl mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroaralkyly obsahují nižší alkylenylovou skupinu. Příklady heteroaralkylových skupin zahrnují thienylmethyl, pyridylmethyl, imidazolylmethyl, pyrazinylmethyl, a podobně.

Výraz "heteroaralkyloxy" znamená heteroaralkyl-O- skupinu, ve které heteroaralkyl má význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heteroaralkyloxyskupiny je 4-pyridylmethoxy.

Výraz "heteroaralkyloxyalkenyl" znamená heteroaralkyl-O-alkenylen- skupinu, ve které heteroaralkyl a alkenylen mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heteroaralkyloxyalkenylové skupiny je 4-pyridylmethoxyallyl.

Výraz "heteroaralkyloxyalkyl" znamená

heteroaralkyl-0-alkylen- skupinu, ve které heteroaralkyl a alkylen mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heteroaralkyloxyskupiny je 4-pyridylmethyloxyethyl.

Výraz "heteroaralkinyl" znamená hetroaryl-alkinylen- skupinu, ve které heteroaryl a lalkinylen mají význam uvedený v tomto popisu. Výhodné heteroaralkinyly obsahují nižší alkinylenovou skupinu. Příklady heteroaralkinylových skupin zahrnují pyrid-3-ylacetylenyl, chinolin-3-ylacetylenyl, 4-pyridylethinyl, a podobně.

Výraz "heteroaroyl" znamená heteroaryl-CO- skupinu, ve které heteroaryl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady heteroaroylových skupin zahrnují thiofenoyl, nikotinoyl, pyrrol-2-ylkarbonyl, pyridinoyl, a podobně.

Výraz "heteroaryl" znamená monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující od asi 5 do asi 14 kruhových atomů, výhodně asi 5 až asi 10 kruhových atomů, přičemž jeden nebo více atomů v kruhovém systému je/Jsou prvek (prvky) jiné než je uhlík, například dusík, kyslík nebo síra. Výhodné heteroaryly obsahují asi 5 až asi 6 kruhových atomů. "Heteroaryl" může být také substituovaný jedním nebo více "substituenty kruhového systému", které mohou mít stejný nebo různý význam a jsou v tomto popisu uvedené. prefix aza, oxa nebo thia před slovem heteroaryl znamená, že jako atom v kruhu je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Atom dusíku heteroarylu může být oxidovaný na odpovídající N-oxid. Příklady heteroarylových skupin zahrnují pyrazinyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, furazanyl, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, pyridazinyl, chinoxaliny, ftalazinyl, imidazo[1,2-a]pyridin,

imidazo[2,1-b]thiazolyl, benzofurazanyl, indolyl, azaindolyl, benzothienyl, chinoliny, imidazolyl, thienopyridyl, chinazoliny, thienopyrimidyl, pyrrolopyridyl, imidazopyridyl, isochinoliny, benzoazaindolyl, 1,2,4-triaziny.

Výraz "heteroaryldiazo" znamená heteroaryl-N=N- skupinu, ve které heteroaryl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl" znamená radikál odvozený od produktu kondenzace heteroarylu a cykloalkenylu, které mají význam uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z cykloalkenylového podílu. Výhodné kondenzované heteroarylcykloalkenyly jsou ty, ve kterých jak heteroaryl tak cykloalkenyl obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa, nebo thia před slovem heteroaryl znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku heteroarylové části kondenzovaného heteroarylcykloalkenylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Příklady kondenzovaných heterocykloalkenylových skupin zahrnují 5,6-dihydrochinolyl, 5,6-dihydroisochinolyl, 5,6-dihydrochinoxaliny, 5,6-dihydrochinazoliny, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolyl, 4,5-dihydrobenzoxazolyl, a podobně, přičemž vazba na mateřskou molekulu vychází z nearomatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný cykloalkenylheteroaryl" znamená radikál odvozený od kondenzovaného heteroarylcykloalkenylu odstraněním atomu vodíku z heteroarylové části. Příklady kondenzovaných cykloalkenylheteroarylových skupin jsou stejné

jako jsou příklady uvedené pro kondenzovaný heteroarylcykloalkenyl s tím rozdílem, že vazba na mateřskou molekulu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný heteroarylcykloalkyl" znamená radikál odvozený od produktu kondenzace heteroarylu a cykloalkylu, které mají význam uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z cykloalkylového podílu. Výhodné kondenzované heteroarylcykloalkyly jsou ty, ve kterých jak heteroaryl tak cykloalkenyl obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa, nebo thia před slovem heteroaryl znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylcykloalkyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku heteroarylové části kondenzovaného heteroarylcykloalkylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Příklady kondenzovaných heterocykloalkylových skupin zahrnují 5,6,7,8-tetrahydrochinoliny, 5,6,7,8-tetrahydroisochinoliny, 5,6,7,8-tetrahydrochinolaliny, 5,6,7,8-tetrahydrochinazoliny, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazoliny, 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazoliny, 1H-4-oxa-1,5-diazanaftalen-2-onyl, 1,3-dihydroimidazol-[4,5]-pyridin-2-onyl a podobně, přičemž vazba na mateřskou molekulu vychází z nearomatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný cykloalkylheteroaryl" znamená radikál odvozený od kondenzovaného heteroarylcykloalkylu majícího význam uvedený v tomto popisu odstraněním atomu vodíku z heteroarylové části. Příklady kondenzovaných

cykloalkylheteroarylových skupin jsou stejné jako příklady uvedené pro kondenzovaný heteroarylcykloalkyl s tím rozdílem, že vazba na mateřskou skupinu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl" znamená radikál odvozený od produktu kondenzace heteroarylu a heterocyklenylu, které mají význam uvedený uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z heterocyklenylového podílu. Výhodné kondenzované heteroarylheterocyklenyly jsou ty, ve kterých jak heteroaryl tak heterocyklenyl obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa, nebo thia před slovem heteroaryl znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylheterocyklenyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku heteroarylové části kondenzovaného heteroarylheterocyklenylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklenylové části kondenzovaného heteroarylheterocyklenylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklenylových skupin zahrnují 7,8-dihydro[1,7]naftyridinyl, 1,2-dihydro[2,7]naftyridinyl, 6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridyl, 1,2-dihydro-1,5-naftyridinyl, 1,2-dihydro-1,6-naftyridinyl, 1,2-dihydro-1,7-naftyridinyl, 1,2-dihydro-1,8-naftyridinyl, 1,2-dihydro-2,6-naftyridinyl, a podobně, přičemž vazba na mateřskou skupinu vychází z nearomatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný heterocyklenylheteroaryl" znamená radikál odvozený od kondenzovaného heteroarylheterocyklenylu

uvedeného v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z heteroarylového podílu. Příklady kondenzovaných heterocyklylheteroarylových skupin jsou stejné jako příklady uvedené pro kondenzovaný heteroarylheterocyklyl s tím rozdílem, že vazba na mateřskou skupinu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný heteroarylheterocyklyl" znamená radikál odvozený od produktu kondenzace heteroarylu a heterocyklylu, které mají význam uvedený uvedený v tomto popisu, odstraněním atomu vodíku z heterocyklylového podílu. Výhodné kondenzované heteroarylheterocyklyly jsou ty, ve kterých jak heteroaryl tak heterocyklyl obsahují asi 5 až asi 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa, nebo thia před slovem heteroaryl znamená, že jako kruhový atom je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Kondenzovaný heteroarylheterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku heteroarylové části kondenzovaného heteroarylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklylové části kondenzovaného heteroarylheterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady kondenzovaných heteroarylheterocyklylových skupin zahrnují

2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]chinolin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,7]naftyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,6]-naftyridin-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-yl, 2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-yl, 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-yl,

5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naftyrindinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[2,7]-naftyrindinyl, 2,3-dihydro[1,4-dioxino][2,3-b]pyridyl, 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridyl, 3,4-dihydro-2H-1-oxa-[4,6]diazanaftalenyl, 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]-pyridyl, 6,7-dihydro[5,8]diazanaftalenyl, 1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]naftyrindinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,6]naftyrindinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[1,7]naftyrindinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]naftyrindinyl, 1,2,3,4-tetrahydro[2,6]naftyrindinyl a podobně, přičemž vazba na mateřskou skupinu vychází z nearomatického atomu uhlíku.

Výraz "kondenzovaný heterocyklylheteroaryl" znamená radikál odvozený od kondenzovaného heteroarylheterocyklylu uvedeného v tomto popisu odstraněním atomu vodíku z heteroarylové části. Příklady kondenzovaných heterocyklylheteroarylových skupin jsou stejné jako příklady pro kondenzovaný heteroarylheterocyklyl s tím rozdílem, že vazba na mateřskou skupinu vychází z aromatického atomu uhlíku.

Výraz "heteroarylsulfonylkarbamoyl" znamená heteroaryl-SO₂-NH-CO- skupinu, ve které heteroaryl má význam uvedený v tomto popisu.

Výraz "heterocyklenyl" znamená nearomatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující od asi 3 do asi kruhových atomů, výhodně asi 5 až 10 kruhových atomů, přičemž jeden nebo více atomů v kruhovém systému je/jsou prvek (prvky) jiné než uhlík, a znamenají například atomy dusíku, kyslíku nebo síry, a kde tento kruhový systém obsahuje nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík nebo dvojnou vazbu uhlík-dusík. Výhodné heterocyklenylové kruhy obsahují asi 5 až 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před slovem

heterocyklyl znamená, že v kruhu je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady monocyklických azaheterocyklylových skupin zahrnují 1,2,3,4-pyridin, 1,2-dihydropyridyl, 1,4-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 2-imidazoliny, 2-pyrazoliny a podobně. Příklady oxaheterocyklylových skupin zahrnují 3,4-dihydro-2H-pyran, dihydrofuranyl, fluordihydrofuranyl, a podobně. Příkladem vícecyklické oxaheterocyklylové skupiny je 7-oxabicyklo[2.2.1]heptenyl. Příklady monocyklických thiaheterocyklylových kruhů zahrnují dihydrothiofenyl, dihydrothiapyranyl a podobně.

Výraz "heterocyklyl" znamená nearomatický nasycený monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující asi 3 až asi 10 kruhových atomů, výhodně asi 5 až 10 kruhových atomů, přičemž jeden nebo více atomů v kruhovém systému je/ jsou prvek (prvky) jiné než uhlík, a znamenají například atomy dusíku, kyslíku nebo síry. Výhodně heterocyklyly obsahují asi 5 až 6 atomů v kruhu. Prefix aza, oxa nebo thia před slovem heterocyklyl znamená, že v kruhu je zastoupen v uvedeném pořadí nejméně jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heterocyklyl může být případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, které mohou mít stejný nebo různý význam, přičemž "substituenty kruhového systému" jsou uvedené v tomto popisu. Atom dusíku nebo atom síry heterocyklylu může být případně oxidovaný na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Příklady monocyklických

heterocyklylových skupin zahrnují piperidyl, pyrrolidiny, piperaziny, morfoliny, thiomorfoliny, thiazolidiny, 1,3-dioxolany, 1,4-dioxany, tetrahydrofurany, tetrahydrothiofeny, tetrahydrothiopyrany, a podobně.

Výraz "heterocyklylalkyl" znamená heterocyklyl-alkylen-skupinu, ve které heterocyklyl a alkylen mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heteroalkylové skupiny je tetrahydropyranylmethyl.

Výraz "heterocyklylalkyloxyalkyl" znamená heterocyklylalkyl-0-alkylen-skupinu, ve které heterocyklylalkyl a alkylen mají význam uvedený v tomto popisu. Příkladem heterocyklylalkyloxyalkylové skupiny je tetrahydropyranylmethyloxymethyl.

Výraz "heterocyklyloxy" znamená heterocyklyl-0-skupinu, ve které heterocyklyl má význam uvedený v tomto popisu. Příklady heterocyklyloxyskupin zahrnují chinuklidyloxy, pentamethylensulfidoxy, tetrahydropyranyloxy, tetrahydrothiofenyloxy, pyrrolidinyloxy, tetrahydrofuranyloxy, 7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxy, hydroxytetrahydropyranyloxy, hydroxy-7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxy a podobně.

Výraz "hydroxylalkyl" znamená alkylovou skupinu uvedenou v tomto popisu substituovanou jednou nebo více hydroxyskupinami. Výhodně hydroxyalkyly obsahují nižší alkylovou skupinu. Příklady hydroxyalkylových skupin zahrnují hydroxymethyl a 2-hydroxyethyl.

Výraz "N-oxid" znamená skupinu

$$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{=N}^+- \end{array}$$

Výraz "fenoxy" znamená fenylo- skupinu, ve které fenylový kruh je případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému uvedenými v tomto popisu.

Výraz "fenylen" znamená -fenyl- skupinu, ve které fenylový kruh je případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému uvedenými v tomto popisu.

Výraz "fenylthio" znamená -fenyl-S- skupinu, ve které fenylový kruh je případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému uvedenými v tomto popisu.

Výraz "pyridyloxy" znamená -pyridyl-O- skupinu, ve které pyridylový kruh je případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému uvedenými v tomto popisu.

Výraz "substituent kruhové systému" znamená substituent který lze případně připojit náhradou za atom vodíku na aromatický nebo na nearomatický kruhový systém. Substituenty kruhového systému znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, aryloxy, aralkoxy, acyl, aroyl, halogen, nitro, kyan, karboxy, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl, aralkoxykarbonyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, heteroarylsulfonyl, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, heteroarylsulfinyl, alkylthio, arylthio, heteroarylthio, aralkylthio, heteroaralkylthio, cykloalkyl, cykloalkenyl, heterocyklyl, heterocyklenyl, aryldiazo, heteroaryldiazo, amidino, amino, aminoalkyl, karbamoyl a sulfamoyl. Jestliže kruhový systém je nasycený nebo částečně nasycený, "substituenty kruhové systému" dále zahrnují methylen ($H_2C=$), oxo ($O=$) a thioxo ($S=$).

Výraz "sulfamoyl" znamená skupinu vzorce $Y^1Y^2NSO_2^-$, kde Y^1 a Y^2 mají význam uvedený v tomto popisu. Příklady sulfamoylových skupin zahrnují aminosulfamoyl ($H_2NSO_2^-$) a dimethylaminosulfamoyl ($Me_2NSO_2^-$).

Výhodná provedení

Ve výhodném provedení podle vynálezu se ^{19}F NMR spektra zaznamenávají způsobem s použitím rotace magického úhlu ("magic angle spinning").

K výpočtu množství reakčních činidel určených pro následné reakce a pro optimalizaci následných chemických procesů je nutné stanovit zátěž fluor-obsahujícího reakčního produktu v pevné fázi.

Zátěž fluor-obsahujícího reakčního produktu v tuhé fázi/g (α) se vypočte s použitím následujícího vzorce:

$$\alpha = \frac{xI_r}{yI_s} \cdot \frac{Q_s}{M_r} \quad (\text{vzorec 1})$$

kde

I_r = integrál rezonančního signálu fluor-obsahujícího reakčního produktu v tuhé fázi;

x = počet ekvivalentních atomů fluoru ve standardní sloučenině;

y = počet ekvivalentních atomů fluoru v referenční

sloučenině;

I_s = integrál rezonančního signálu standardu;

Q_s = množství standardu v molech;

M_r = hmotnost pryskyřice v gramech.

Podle dalšího aspektu vynálezu se reakce v tuhé fázi kvantifikuje pomocí externího standardu.

Při stanovení zátěže pryskyřice pomocí externího standardu se k přesně zjištěnému množství reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor přidá známé množství standardní sloučeniny obsahující obsahující fluor a produkt se postupně nechá nabobtnat ve vhodném rozpouštědle. Vhodné standardní sloučeniny obsahující fluor zahrnují všechny nereaktivní, fluorované, a rozpustné substance. Výhodnou standardní sloučeninou obsahující fluor je 3-fluorbenzamid (3FB).

^{19}F spektrum tohoto systému obsahuje dobře rozlišitelné rezonanční signály odpovídající standardní sloučenině a reakční složce v tuhé fázi obsahující fluor. Jednoduchým výpočtem s použitím vzorce 1 a integrovaných hodnot ^{19}F signálů standardní sloučeniny obsahující fluor a reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor a známých množství standardní sloučeniny obsahující fluor a reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor v měřeném vzorku se vypočte zátěž pryskyřice.

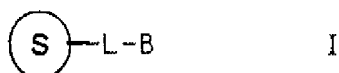
Zátěž reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor/g (α) stanovená ^{19}F NMR s použitím externího standardu byla validována pokusy, při nichž hodnota α byla stanovena dalšími

způsoby, jako elementární analýzou.

Dalším výhodný aspekt vynálezu zahrnuje kvantifikaci reakce v tuhé fázi s použitím interního standardu tvořeného reakční složkou v tuhé fázi obsahující fluor uvedenou v tomto popisu.

Stanovení zátěže pryskyřice s použitím vnitřního standardu se provede způsobem popsaným výše srovnáním integrálů ^{19}F rezonančních signálů reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor a reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor.

Výhodné interní standardy pro použití ve způsobu podle vynálezu zahrnují reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor obecného vzorce I:



kde

$\textcircled{\text{S}}$ znamená tuhý nosič případně obsahující jeden nebo více atomů fluoru;

L nemá žádný význam, nebo znamená spojovací skupinu případně obsahující jeden nebo více atomů fluoru s tou výhradou, že nejméně jedna složka ze skupiny zahrnující tuhý nosič a spojovací skupinu obsahuje nejméně jeden atom fluoru;

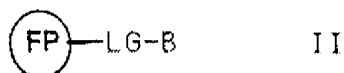
a B znamená funkční skupinu vhodnou pro reakci s reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor.

Reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor obecného vzorce I obsahující tuhý nosič a spojovací skupinu obsahující fluor se připraví reakcí reakční složky v tuhé fázi popsané v tomto popisu se subjednotkou obsahující fluor.

Uvedená subjednotka obsahující fluor je sloučenina obsahující nejméně jeden atom fluoru a obsahující funkční skupinu schopnou vytvořit kovalentní vazbu s reakční složkou v tuhé fázi, a obsahující nejméně jednu další funkční skupinu vhodnou pro reakci s reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor. Tato další funkční skupina (skupiny) může být chráněná vhodnou chránicí skupinou k zabránění interference s tvorbou vazby s reakční složkou v tuhé fázi.

Příklady reakčních složek v tuhé fázi vhodné pro reakci se subjednotkou obsahující fluor a tvorbě reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor zahrnují polystyren, aminomethyl-polystyren, Merrifieldovu pryskyřici (chlormethylovaný polystyren), hydroxymethyl-pryskyřici, Rinkovu kyselou pryskyřici (4-benzyloxy-2',4'-dimethoxybenzhydrolová pryskyřice), Wangovu pryskyřici (p-benzyloxybenzylalkoholová pryskyřice), MBHA pryskyřici (p-methylbenzhydrylaminová pryskyřice), BHA pryskyřici (benzhydrylaminová pryskyřice), Rinkovu pryskyřici (4-(2',4'-dimethoxyfenyl)-Fmoc-aminomethyl)-fenoxy-pryskyřice a podobně.

Reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor, ve kterých tuhý nosič obsahuje jeden nebo více atomů fluoru znázorňuje v tomto popisu obecný vzorec II



ve kterém

(FP) znamená tuhý nosič obsahující jeden nebo více atomů fluoru;

LG nemá žádný význam nebo znamená spojovací skupinu případně substituovanou jedním nebo více atomy fluoru; a

B znamená funkční skupinu vhodnou pro reakci s reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor.

Reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor vzorce II se připraví polymerací provedenou známými způsoby tak, aby došlo ke včlenění monomerů obsahujících jeden nebo více atomů fluorů do tuhého nosiče. Příklady monomerů obsahujících fluor zahrnují 4-fluorstyren, 4-trifluormethylstyren a podobně.

Výhodné reakční složky obsahující fluor se připraví polymerací směsi obsahující 4-fluorstyren, 1,4-divinylbenzen a 4-vinylbenzylchlorid.

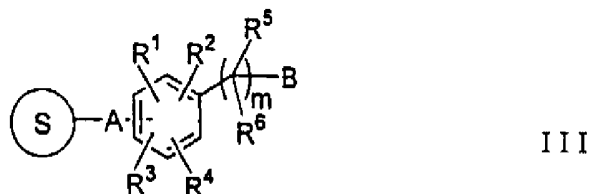
Další výhodný interní standard pro použití způsobem podle vynálezu je reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor připravená reakcí daného množství reakční složky v tuhé fázi s daným množstvím reaktantu obsahujícího fluor takovým způsobem, že do reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor se včlení známé množství fluoru.

Podle výhodného aspektu vynálezu se reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor připraví reakcí reakční složky v tuhé fázi s asi 0,05 až asi 0,4 molárními ekvivalenty reaktantu obsahujícího fluor.

Příklady reaktantů obsahujících fluor vhodných pro reakci s reakční složkou v tuhé fázi za tvorby reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor zahrnují bis(2,2,2-trifluorethyl)amin, 3,5-bis(trifluormethyl)benzoylchlorid, 4-fluorbenzoylchlorid, 4-fluorbenzylamin, 4-fluorbenzensulfonylchlorid, 4-fluorbenzaldehyd, 4-fluorfenylchlorformiat, 3-fluorfenylisokyanat, 4-fluorfenylisothiokyanat, anhydrid kyseliny trifluoroctové, anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové, 4-(trifluormethyl)benzylamin, 4-(trifluormethyl)benzylbromid, 4-(trifluormethyl)-fenylhydrazin, 4-(trifluormethyl)fenylisokyanat, 4-(trifluormethyl)thiofenol, 1H, 1H, 2H, 2H-perfluordecyl-dimethylchlorsilan, 2,2,2-trifluorethansulfonylchlorid, 2,2,2-trifluorethanol, 4-fluorfenol, kyselina 4-fluorbenzoová, 1,2-epoxy-3-fluorpropan, 4-fluor-4-hydroxybenzofenon, kyselina 2-fluor-4-hydroxybenzoová, 2-fluor-4-hydroxybenzylalkohol, 2-fluor-4-hydroxybenzylchlorid a podobně. Výhodný reaktant obsahující fluor je 4-fluorfenol.

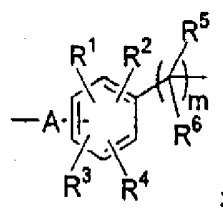
Příklady reakčních složek v tuhé fázi vhodné pro reakci s reaktantem obsahujícím fluor a tvorbě reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor zahrnují polystyren, aminomethyl-polystyren, Merrifieldovu pryskyřici (chlormethylovaný polystyren), hydroxymethyl-pryskyřici, Rinkovu kyselou pryskyřici (4-benzyl oxy-2',4'-dimethoxybenzhydrolová pryskyřice), Wangovu pryskyřici (p-benzyl oxybenzylalkoholová pryskyřice), MBHA pryskyřici (p-methylbenzhydrylaminová pryskyřice), BHA pryskyřici (benzhydrylaminová pryskyřice), Rinkovu pryskyřici (4-(2',4'-dimethoxyfenyl-Fmoc-aminomethyl)-fenoxy-pryskyřice a podobně. Výhodná reakční složka v tuhé fázi je Merrifieldova pryskyřice.

Výhodnější reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor, vhodné k použití jako interní standardy způsobem podle vynálezu, mají obecný vzorec III

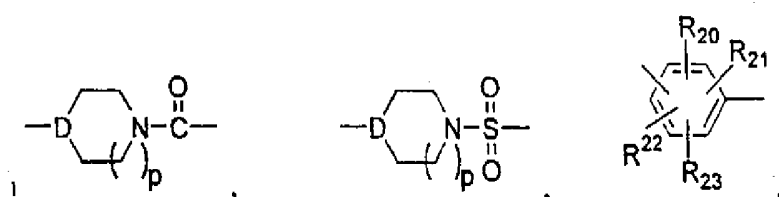


kde (S) znamená tuhý nosič;

L znamená skupinu vzorce



A nemá žádný význam nebo znamená skupinu ze skupiny zahrnující



$-C(O)-$, $-YC(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^7SO_2-$, $-CHR^7-$, $-CHR^7Y-$, a
 $-CHR^7YC(O)(CH_2)_m-$;

B znamená halogen, NHP, OW nebo SO_2Z ;

D znamená CH nebo N;

P znamená H nebo chránící skupinu aminoskupiny;

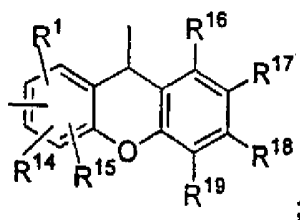
W znamená H, NHP, NPR⁹, NC(O)Cl, C(O)R⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹ nebo C(O)-imidazol-1-yl;

Y znamená -O- nebo -NR⁸-;

Z znamená Cl, OH, OR_a nebo NR⁹R¹²;

R¹ znamená F, nebo když jeden ze substituentů R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ a R¹⁹ znamená F, tak R¹ znamená skupinu ze skupiny zahrnující H, alkyl, alkoxy, halogen, CN nebo NO₂;

R², R³ a R⁴ nezávisle znamenají skupiny ze skupiny zahrnující H, alkyl, alkoxy, halogen, CN nebo NO₂, nebo jeden ze skupiny zahrnující R¹, R² a R⁴ společně z jedním ze skupiny zahrnující R⁵ a R⁶ a s atomy uhlíku ke kterým jsou tyto substituenty připojené vytváří skupinu vzorce



R⁵ a R⁶ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující -H, alkyl, fenyl, nebo fenyl substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující alkyl, alkoxy, halogen, nitril a -NO₂;

R⁷ a R⁸ nezávisle znamenají H nebo nižší alkylovou skupinu;

R⁹ a R¹³ nezávisle znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu;

R¹⁰ a R¹¹ nezávisle znamenají H, alifatickou nebo aromatickou skupinu;

R¹² znamená -CH₂R¹³;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², a R²³ znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující H, alkyl, alkoxy, halogen, -CN a -NO₂;

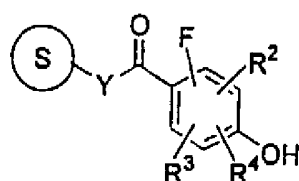
m znamená 0 nebo 1;

n znamená 1-6; a

p znamená 0, 1 nebo 2.

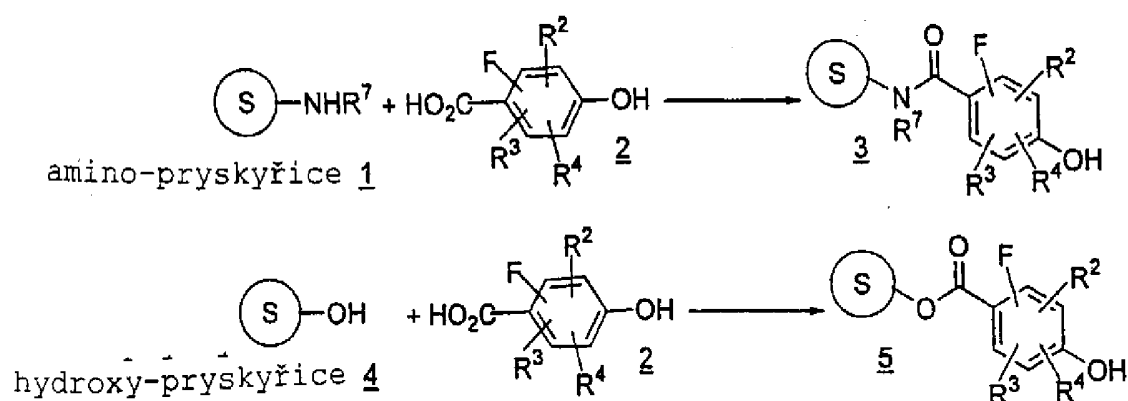
Příprava reakčních složek v tuhé fázi obsahujících fluor vzorce III pro použití způsobem podle vynálezu je popsána ve schemech 1-10 znázorněných níže. Příprava a použití reakčních složek v tuhé fázi obsahujících fluor vzorce III, ve kterých B znamená ONHP nebo ONPR⁶, při přípravě sloučenin zahrnujících aldehydy, ketony, oximy, aminy, a hydroxamové kyseliny je popsána v PCT/US97/23920, včleněném do tohoto popisu odkazem. Příprava a použití reakčních složek v tuhé fázi obsahujících fluor vzorce III, ve kterých B znamená OW nebo SO₂Z, kde W znamená H, NC(O)Cl, C(O)R⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(O)OR⁹, SO₂R⁹, nebo C(O)-imidazol-1-yl, při přípravě sloučenin zahrnujících amidy, peptidy, hydroxamové kyseliny, aminy, urethany, karbonaty, karbamaty, sulfonamidy a α-substituované karbonylové sloučeniny je popsána v U.S.patentové přihlášce ser.č.60/090,558, podané 24.června 1998, která je včleněná do tohoto textu odkazem.

Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



je znázorněna ve schematu 1.

Schema 1



S, R², R³, R⁴, a R⁷ mají význam uvedený v tomto popisu.

Podle výše uvedeného schematu 1 se amino-pryskyřice 1 nebo hydroxy-pryskyřice 4 kopuluje s derivátem kyseliny 4-hydroxyfluorbenzoové 2 ve vhodném organickém rozpouštědle jako je dichlormethan, DMF, DMSO nebo THF za tvorby 4-hydroxyfluor- obsahující reakční složky 3 nebo 4-hydroxyfluorbenzoyloxy-pryskyřice 5. Doba kopulační reakce je od asi 2 do asi 24 hodin, v závislosti na amino-pryskyřici a derivátu kyseliny 4-hydroxyfluorbenzoové určených ke kopulaci, aktivačním prostředku, rozpouštědle a teplotě. Uvedená kopulace se provádí při teplotě -10 °C až asi 50 °C, výhodně při teplotě místnosti. Kyselá karboxylová skupina se aktivuje vhodným aktivačním prostředkem jako je

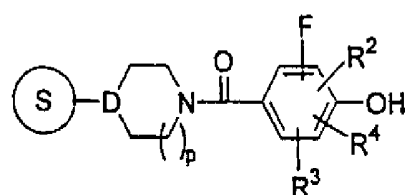
isopropylchlorformiat v přítomnosti N-methylpiperidinu, diisopropylkarbodiimid (DIC) v přítomnosti 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt), diisopropylkarbodiimid (DIC) v přítomnosti 4-dimethylaminopyridinu (DMAP), bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)chlorid kyseliny fosfonové (BOP-Cl) v přítomnosti triethylaminu, 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroboritan (TBTU) v přítomnosti diisopropylethylaminu, N-hydroxysukcinimid v přítomnosti N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a podobně.

Výhodná amino-pryskyřice 1 pro přípravu 4-hydroxyfluorbenzamidových pryskyřic podle vynálezu je aminomethyl-polystyren. V závislosti na velikosti částic (75-250 mesh), se kapacita aminomethyl-polystyrenu pohybuje v rozmezí od asi 0,5 do asi 1,2 mmol/g a od asi 0,1 do asi 0,5 mmol/g. Výhodná velikost částic aminomethyl-polystyrenu je 75 mesh.

Výhodná hydroxy-pryskyřice 4 je hydroxymethylová pryskyřice.

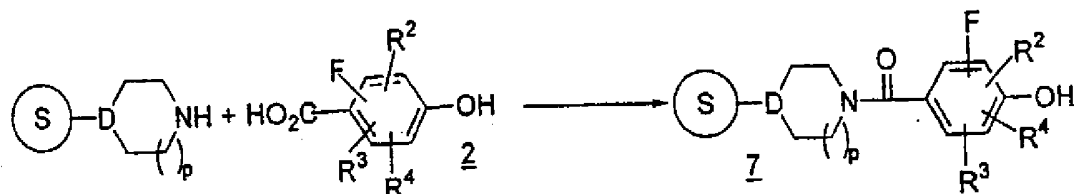
Ve výhodném způsobu přípravy 4-hydroxyfluorbenzamidové pryskyřice 3, se směs derivátu kyseliny 4-hydroxyfluorbenzoové 2, aminomethyl-polystyrenu, diisopropylkarbodiimidu (DIC) a 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) v bezvodém DMF míchá při teplotě místnosti 18 hodin. Pak se 4-hydroxyfluorbenzamidová pryskyřice 3 odfiltruje, promyje se jedním nebo více rozpouštědly a vysuší se.

Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



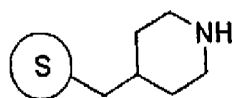
kde D, p, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený v tomto popisu,
je znázorněna na ve schematu 2

Schema 2



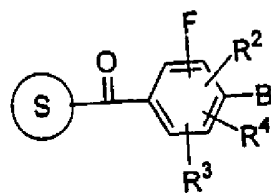
azacykloalkylová
pryskyřice 6

Jak je znázorněné ve výše uvedeném schematu 2, kopulací
azacykloalkylové pryskyřice 6 s derivátem kyseliny
4-hydroxyfluorbenzoové 2 se připraví 4-hydroxyfluorbenzoyl-
-azacykloalkylová pryskyřice 7. Kopulace se provede s použitím
reakčních činidel a podmínek uvedených pro výše popsané schema
1. Výhodná azacykloalkylová pryskyřice je (piperidinomethyl)-
polystyren, označovaný v tomto popisu následujícím vzorcem:



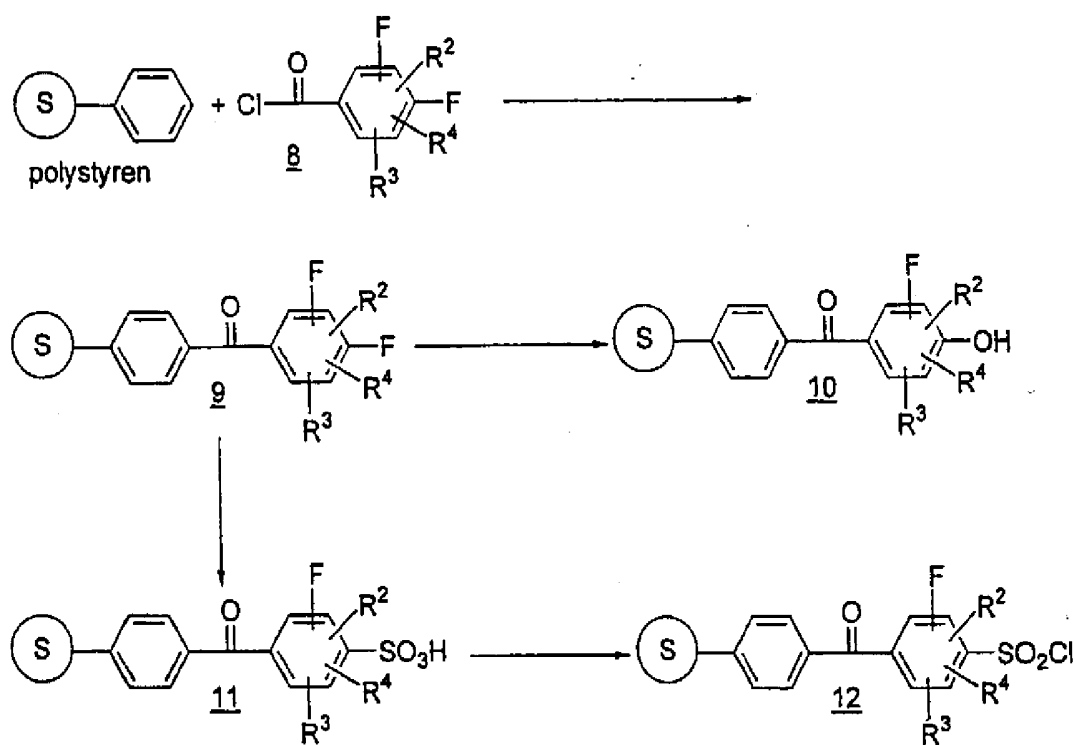
(piperidinomethyl)polystyren

Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



kde A znamená $-\text{C}(\text{O})-$ a B znamená F, OH, SO_3H nebo SO_2Cl je znázorněná ve schématu 3.

Schema 3

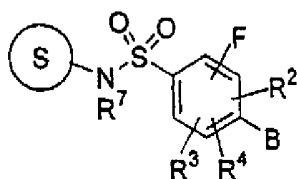


Podle schématu 3 se Friedel-Craftsovou acylací polystyrenu derivátem 4-fluorofluorbenzoylchloridu 8 v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je FeCl_3 , SnCl_4 nebo AlCl_3 ve vhodném organickém rozpouštědle připraví 4-fluorofluorbenzoylová pryskyřice 9. Reakcí sloučeniny 9 s hydroxidem se získá 4-hydroxyfluorbenzoylová pryskyřice 10.

Ve výhodném provedení vynálezu se polystyren acyluje derivátem 5-fluorofluorbenzoylchloridu 8 v přítomnosti $AlCl_3$ v nitrobenzenu za tvorby 4-fluorofluorbenzoylové pryskyřice 9. Směs sloučeniny 9 ve vodě/cyklohexanu se zpracuje s hydroxidem sodným a tetrabutylamoniumhydrogensíranem způsobem uvedeným v práci Feldman a sp., J.Org.Chem., 56(26), 7350-7354 (1991) a získá se tak 4-hydroxyfluorbenzoylová pryskyřice 10.

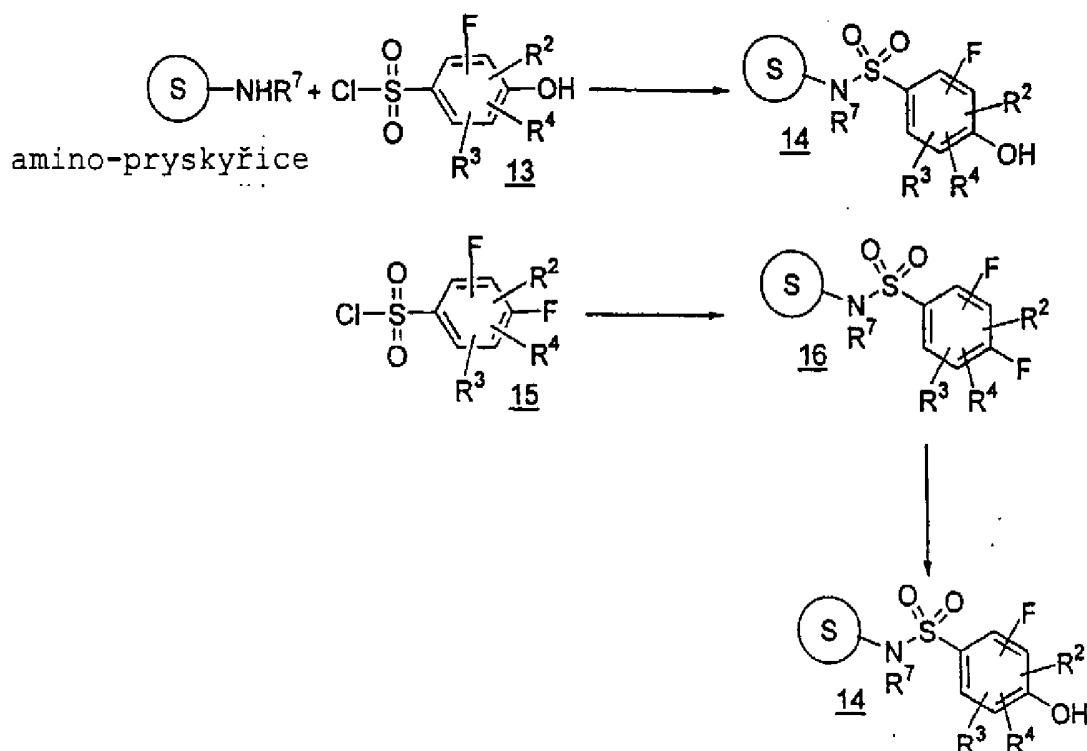
Reakcí 4-hydroxyfluorbenzoylové pryskyřice 10 s ekvivalentem SO_3^- , například ve formě disiřičitanu draselného, v přítomnosti baze, a v organickém rozpouštědle jako je dichlormethan, dichlorethan nebo chloroform, se získá fluorbenzoyl-4-sulfonová kyselina-pryskyřice 11. Příklady bazí zahrnují diisopropylethylamin, pyridin, triethylamin, N-methylpiperidin, a podobně. Reakcí fluorbenzoyl-4-sulfonové kyseliny-pryskyřice 11 s chloridem kyseliny jako je kyselina chlorsulfonová, thionylchlorid, oxalylchlorid a podobně, v inertním organickém rozpouštědle, se získá 5,6-trifluorbenzoyl-4-sulfonylchloridová pryskyřice 12.

Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



kde B znamená F nebo OH je znázorněná ve schematu 4.

Schema 4

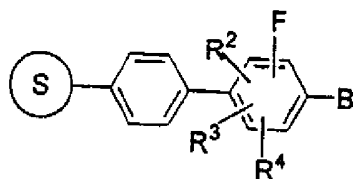


Jak je znázorněné ve schematu 4, reakcí amino-pryskyřice 1 s 4-hydroxyfluorfenylsulfonylchloridovou pryskyřicí 13 v přítomnosti baze jako je N-methylmorfolin, pyridin, kolidin, triethylamin nebo diisopropylethylamin, ve vhodném organickém rozpouštědle jako je dichlormethan, dichlorethan, dioxan, THF nebo DMF se získá 4-hydroxyfluorfenylsulfonamidová pryskyřice 14. Tato reakce se výhodně provede v dichlormethanu v přítomnosti kolidinu.

Alternativně se amino-pryskyřice 1 nechá reagovat s 4-fluorfluorfenylsulfonylchloridovou sloučeninou 15 znázorněnou výše a získá se 4-fluorfluorfenylsulfonamidová pryskyřice 16, která se převede na požadovanou 4-hydroxyfluorfenylsulfonamidovou pryskyřici 14 způsobem

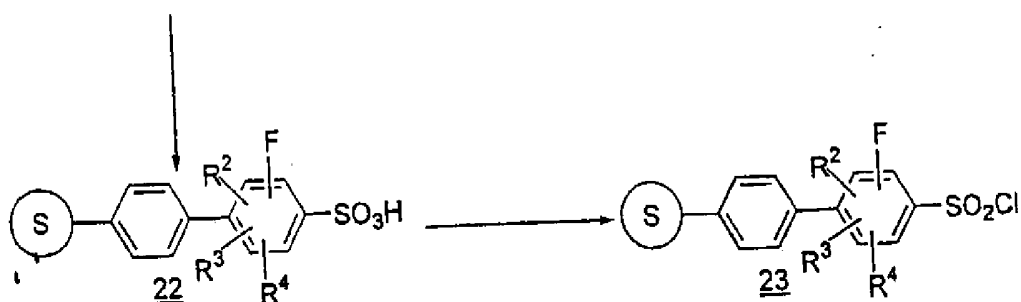
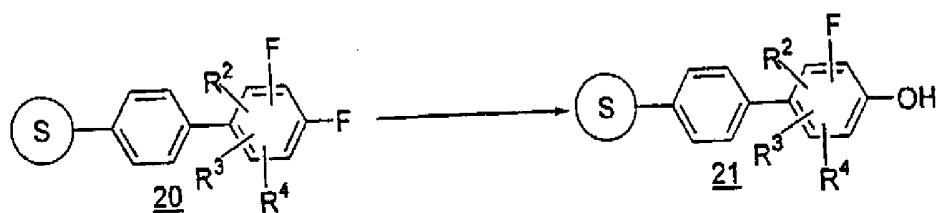
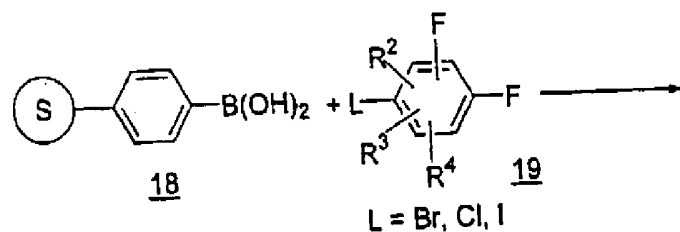
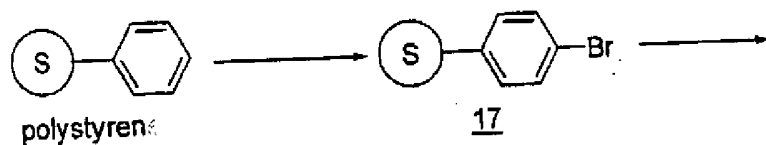
popsaným výše ve schématu 3.

Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



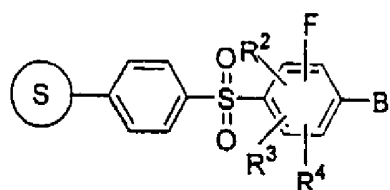
kde B znamená F, OH, SO₃H nebo SO₂Cl je znázorněna ve schématu 5.

Schema 5



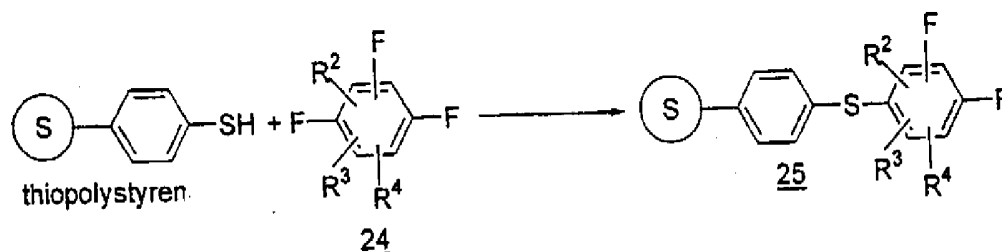
Jak je znázorněné ve schematu 5, bromací polystyrenu například pomocí Br_2 v přítomnosti FeCl_3 , $\text{Tl}(\text{OAc})_3$ nebo BF_3 se připraví bromovaná polystyrenová pryskyřice 17. Pak se provede výměna kov-halogen například s použitím alkyllithiové činidla jako butyllithium v benzenu nebo TMEDA; přidá se trimethylboritan; a zpracováním s kyselinou se získá polystyryl-kyselina boritá- pryskyřice 18. Kopulací 18 s fluorfenylhalogenidovou sloučeninou 19 za podmínek podle Suzukiho (katalýza $\text{Pd}(0)$, bazické podmínky; viz Frenette a sp., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9177 a Brown a sp., *J.Amer.Chem.Soc.*, **1996**, 118, 6331) se připraví 4-fluorofluorfenylpolystyrenová pryskyřice 20. Konverze 20 na 4-hydroxyfluorofluorfenylpolystyrenovou pryskyřici 21, fluorfenyl-4-kyselina sulfonová- pryskyřice 22 nebo fluorfenyl-4-sulfonylchloridová pryskyřice 23 se provede způsobem popsáným výše ve schematu 3.

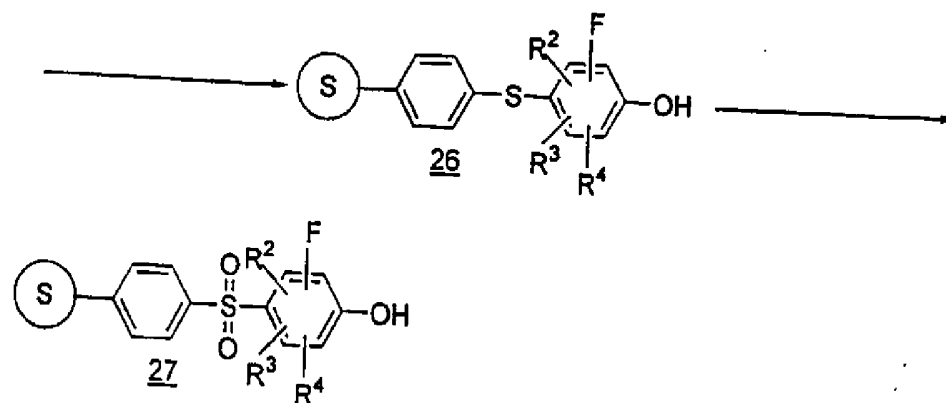
Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



kde B znamená F nebo OH je znázorněná ve schematu 6.

Schema 6



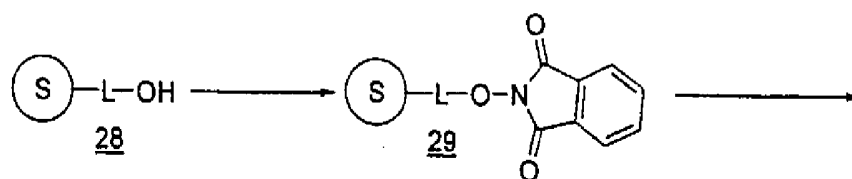


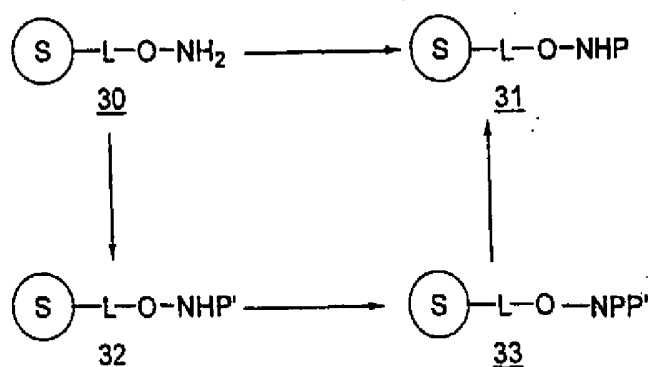
Jak je znázorněné ve výše uvedeném schematu 6, reakce thiopolystyrenu s derivátem trifluorfenylbenzenu 24 vede k tvorbě difluorfenylthio-polystyrenové pryskyřice 25. Tato reakce se výhodně provede ve vhodném rozpouštědle jako je toluen, dioxan, DMF nebo DMSO, v přítomnosti base, výhodně za katalýzy pyridinem nebo N-methylmorpholinem. Konverze 25 na 4-hydroxyfluorfenylthio-polystyrenové pryskyřice 26 se provede způsobem popsáným výše ve schematu 3. Oxidací sloučeniny 26 například pomocí kyseliny m-chlorperbenzoové (MCPBA) se získá 4-hydroxyfluorfenylsulfonyl-polystyrenová pryskyřice 27.

Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce

$\text{S} - \text{LO} - \text{NHP}$ (31), kde S , L, a P jsou v tomto popise definované, je znázorněné ve schematu 7.

Schema 7





Podle výše uvedeného schématu 7 se polymerní hydroxy-pryskyřice 28 převede na N-hydroxyftalimidovou pryskyřici 29 kopulací s N-hydroxyftalimidem za podmínek podle Mitsunobu (Mitsunobu O, Synthesis 1981, 1); konverzí hydroxyskupiny na odštěpitelnou skupinu jako je mesylátová skupina a následující nukleofilní substitucí N-hydroxyftalimidem; nebo reakcí polymerní hydroxy-pryskyřice s N-hydroxyftalimidem v přítomnosti kyseliny jako je kyselina benzensulfonová. Odstraněním ftalimidové skupiny způsoby v oboru známými, jako je zpracování sloučeniny 29 s hydrazinem, nebo výhodně s methyleminem, se získá reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor 30, ve které P znamená H.

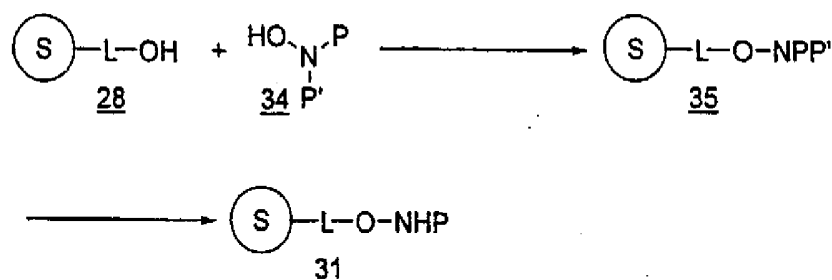
Kopulace sloučeniny 28 s N-hydroxyftalimidem se provede například v přítomnosti diisopropylazodikarboxylátu a trifenylyfosfinu v DMF. Ftalimidová ochranná skupina se pak odstraní methylaminolýzou v THF při asi 40 °C.

Zavedení skupiny chránící aminoskupinu jako je benzylová skupina se provede s použitím prostředků a za podmínek v oboru známých a získá se tak reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor 31 ve které P znamená skupinu chránící aminoskupinu.

V určitých případech dochází při zavádění některých skupin chránících aminoskupinu do reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor 30 k dvojímu chránění atomu N. Tomuto dvojímu chránění se výhodně zamezí selektivní monoprotekcí sloučeniny 30 chránící skupinou P', za tvorby mono-N-chráněné reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor 32, načež se zavede chránící skupina P za tvorby N,N-di-chráněné reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor 33, a chránící skupina P' se selektivně odstraní. Výhodná chránící skupina P' je allyloxykarbonylová skupina, kterou lze selektivně sejmut v přítomnosti dalších skupin chránících aminoskupinu pomocí Pd(0).

Alternativní způsob přípravy reakční složky v tuhé fázi 31 je znázorněn na schématu 8.

Schema 8

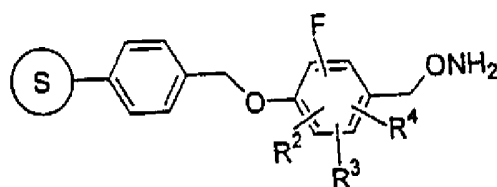


Podle výše uvedeného schématu 8 se reakční složka v tuhé fázi 30 kopuluje s N,N-dichráněným derivátem hydroxylaminu 34, kde P a P' jsou chránící skupiny aminoskupiny, přičemž se získá N,N-dichráněná reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor 35. Skupina chránící aminoskupinu P' se pak selektivně odstraní a získá se N-chráněná reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor 31.

Ve výhodném provedení syntézy popsané ve schematu 8 znamená P benzylovou skupinu a P' allyloxykarbonylovou skupinu. Selektivní sejmutí allyloxykarbonylové chránicí skupiny se provede zpracováním s tetrakis(trifenylfosfin)palladiem(0).

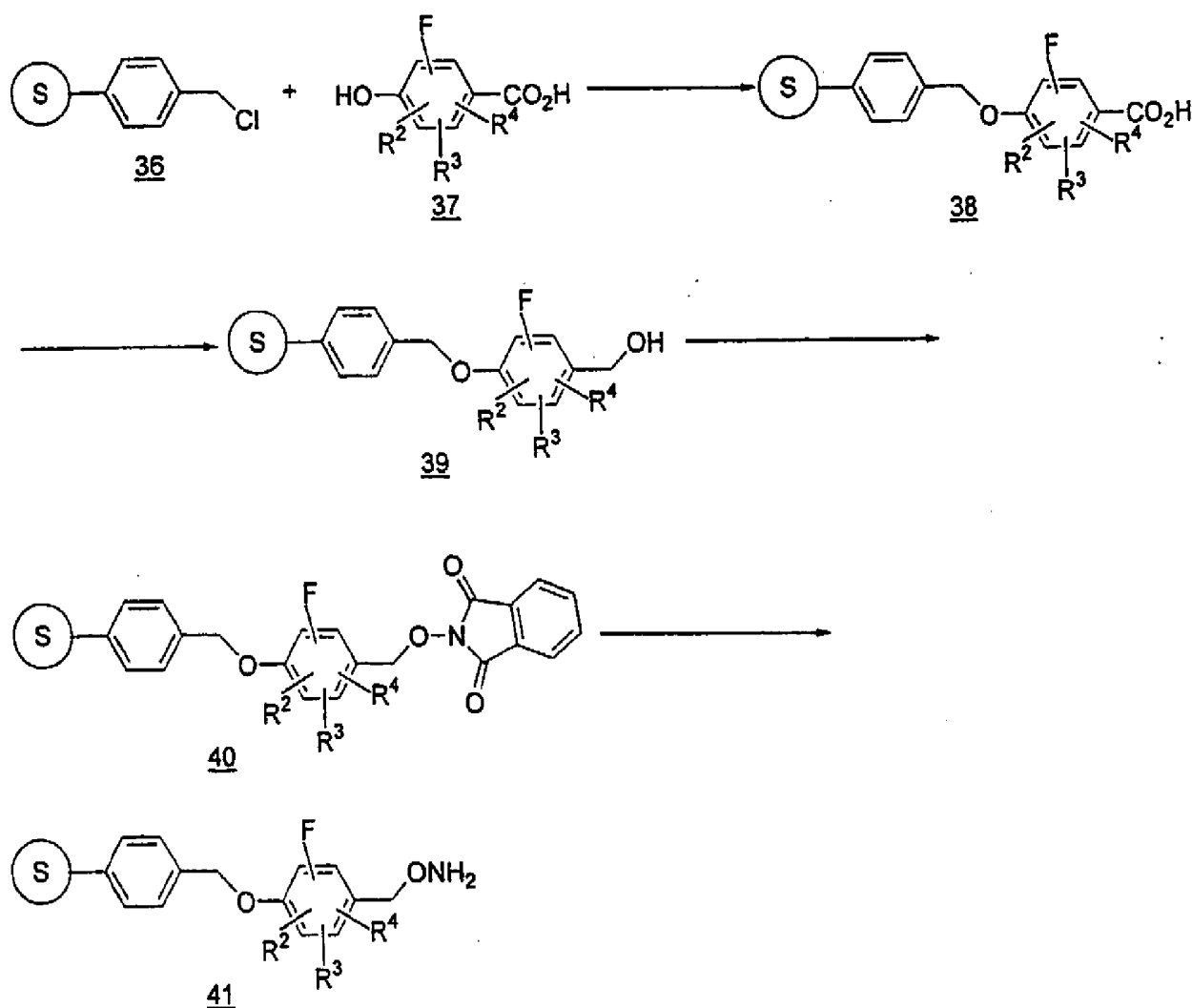
N,N-dichráněný derivát hydroxylaminu 34 se připraví postupným zaváděním chránicích skupin P a P' do O-chráněného derivátu hydroxylaminu vzorce H_2NOP^2 , kde P^2 znamená chránicí skupinu hydroxyskupiny. Výhodnou chránicí skupinou hydroxyskupiny je alkylová skupina. Chránicí skupiny aminoskupiny P a P' se zavedou použitím reakčních činidel a za reakčních podmínek známých v oboru organické syntézy. Například reakce O-terc.butylhydroxylaminu s allyloxychlorformiátem vede k tvorbě N-allyloxykarbonyl-O-terc.butylhydroxylaminu, který se pak nechá reagovat s benzylbromidem za tvorby N-benzyl-N-allyloxykarbonyl-O-terc.butylhydroxylaminu. Zpracováním N-benzyl-N-allyloxykarbonyl-O-terc.butylhydroxylaminu s kyselinou trifluorooctovou se získá N-benzyl-N-allyloxykarbonylhydroxylamin.

Příprava reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



je znázorněna ve schematu 9.

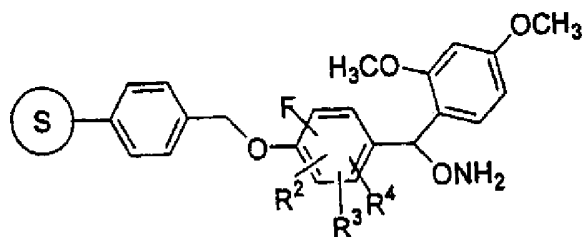
Schema 9



Podle výše uvedeného schematu 9 se polymerní chlormethylová pryskyřice jako je chlormethylpolystyren (**36**, Merrifieldova pryskyřice) nechá reagovat s derivátem kyseliny 4-hydroxyfluorbenzoové **37** v přítomnosti baze, čímž se připraví 4-karboxyfluorfenoxymethylová pryskyřice **38**. Redukcí karboxylové skupiny například pomocí LiAlH_4 , diisobutylaluminiumhydridu, nebo $\text{BH}_3\text{-THF}$ se získá 4-hydroxymethylfluorfenoxymethylová pryskyřice **39**. Konverzí sloučeniny **39** na hydroxyftalimidový derivát pryskyřice **40** a následným odstraněním ftalimidové skupiny způsobem popsáným ve

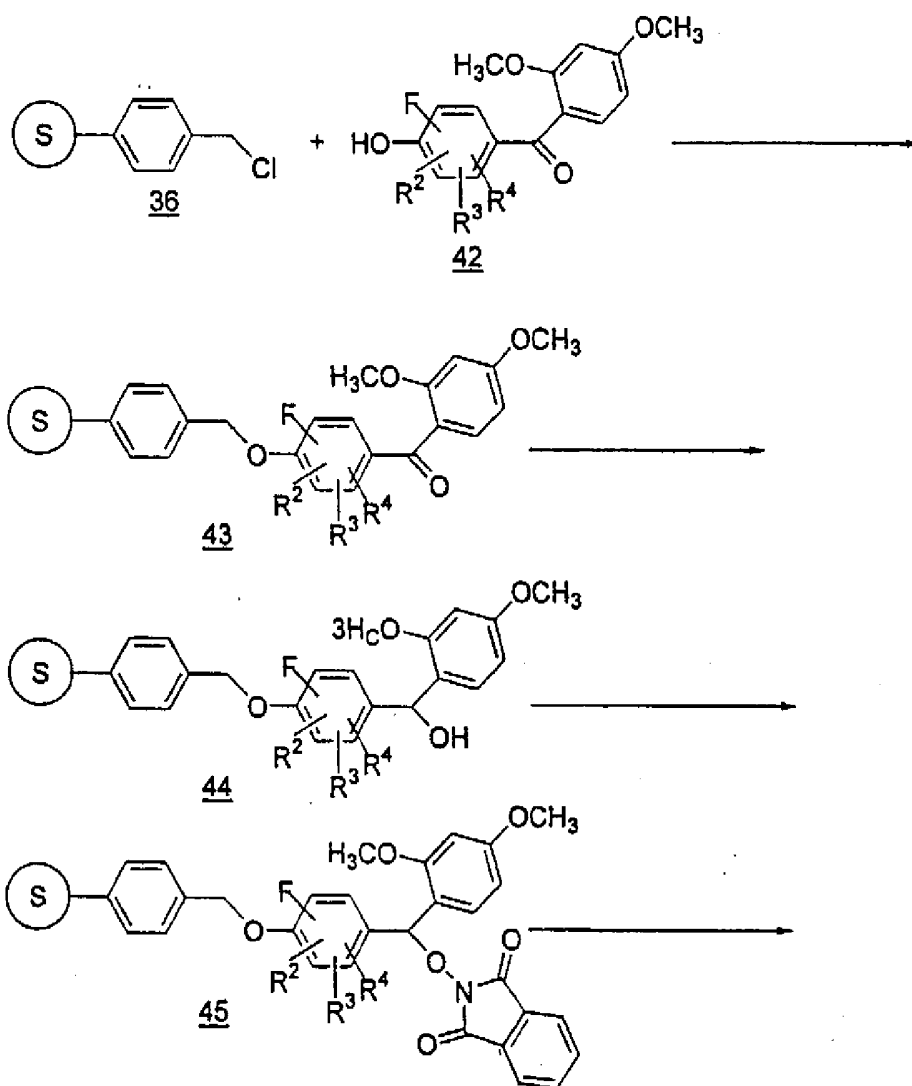
schematu 7 uvedeným výše se získá reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor 41.

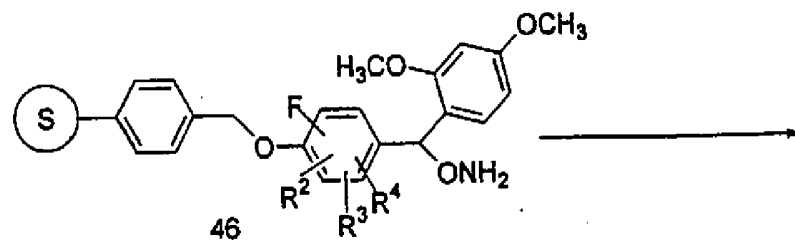
Přípravu reakční složky v tuhé fázi obecného vzorce



znázorňuje schema 10.

Schema 10





Podle výše uvedeného schématu 10 se polymerní chlormethylová pryskyřice 36 nechá reagovat s ketonem 42 v přítomnosti baze jak znázorněno ve schématu 9 výše za tvorby 4-(2',4'-dimethoxyfenylkarbonyl)-fluorfenoxymethylové pryskyřice 43. Redukcí karbonylové skupiny použitím například LiBH_4 se získá 4-(hydroxymethyl-2',4'-dimethoxyfenyl)-fluorfenoxymethylová pryskyřice 44. Konverzí 44 na hydroxyftaliimidovou pryskyřici 45 a následným odstraněním ftalimidivé skupiny způsobem popsáným ve schématu 7 se získá reakční složka v tuhé fázi 46.

Ještě výhodnější reakční složky v tuhé fázi pro použití způsobem podle vynálezu mají vzorec II, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají F; a jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená vodík a druhý ze substituentů R^5 a R^6 znamená H nebo 2,4-dimethoxyfenylovou skupinu.

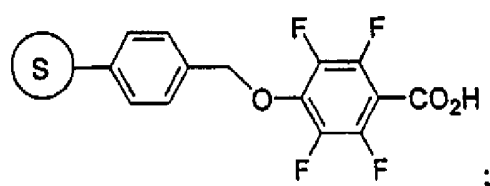
Další ještě výhodnější reakční složky v tuhé fázi pro použití způsobem podle vynálezu mají vzorec II, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají F; a jeden ze substituentů R^5 a R^6 znamená vodík a druhý ze substituentů R^5 a R^6 znamená H nebo 2,4-dimethoxyfenylovou skupinu; a B znamená F, OH nebo SO_2Z .

Další ještě výhodnější reakční složky v tuhé fázi pro použití způsobem podle vynálezu mají vzorec II, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají F; a jeden ze substituentů R^5 a R^6

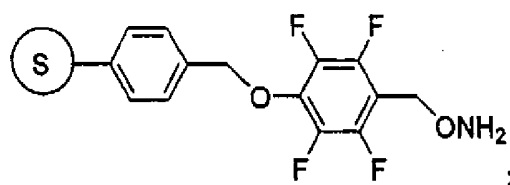
znamená vodík a druhý ze substituentů R^5 a R^6 znamená H nebo 2,4-dimethoxyfenylovou skupinu; a B znamená F, OW nebo SO_2Z ; a A znamená fenylenovou skupinu, $-C(O)-$, $-YC(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^7SO_2-$, nebo $-CHR^7O-$.

Typické příklady těchto ještě výhodnějších reakčních složek v tuhé fázi zahrnují, ale nejsou omezené jen na ně:

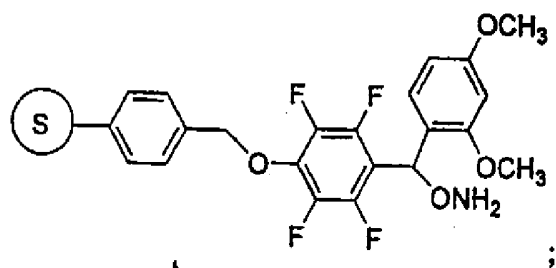
4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen) pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



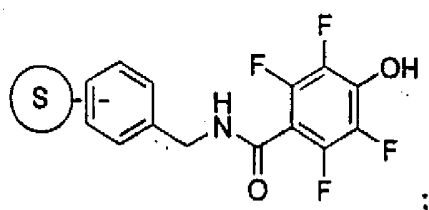
4-(0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen) pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



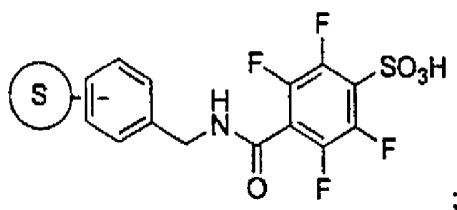
4-(2',4'-dimethoxyfenyl-0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen) pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



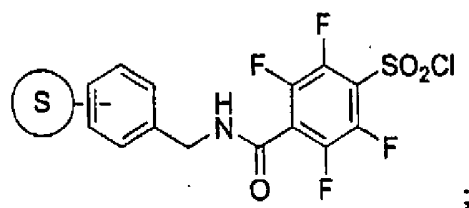
4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-
polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



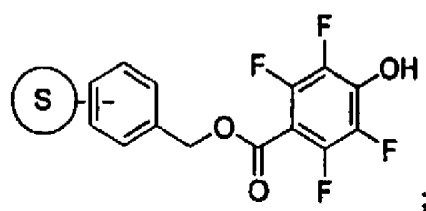
2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonová kyselina-
polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



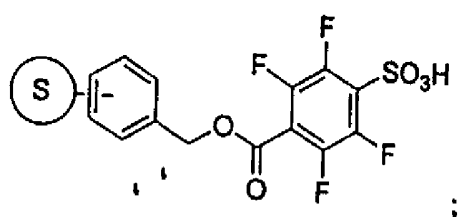
2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonylchlorid-
polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



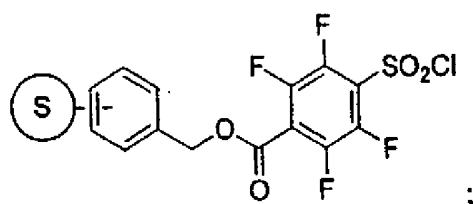
4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyloxymethyl-
polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



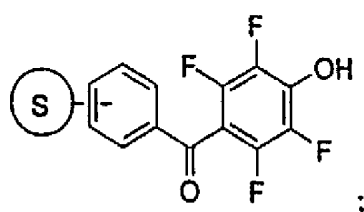
2,3,5,6-tetrafluorobenzoyloxymethyl-4-sulfonová
kyselina-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu
vzorci



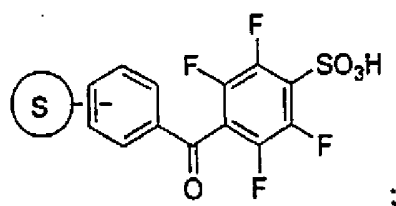
2,3,5,6-tetrafluorobenzoyloxymethyl-4-sulfonylchlorid-
polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu
vzorci



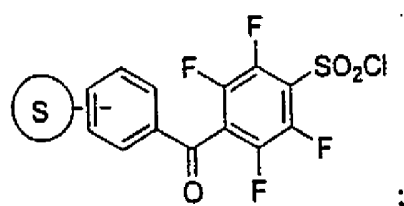
4-hydroxy-2,3,5,6-pentafluorobenzoyl-polystyrenovou
pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



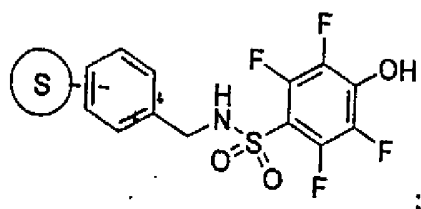
2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonová kyselina-
-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



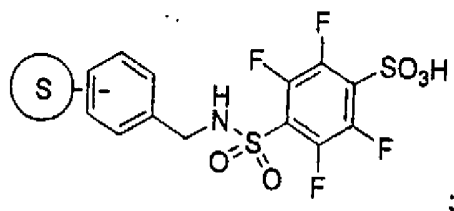
2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonylchlorid-
-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



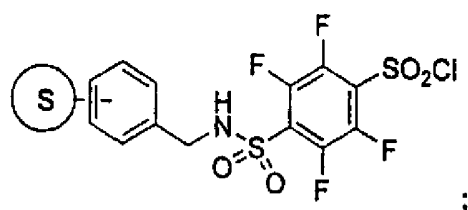
4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-
-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



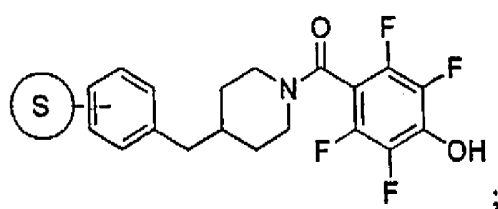
2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-sulfonová
kyselina-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto
popisu vzorci



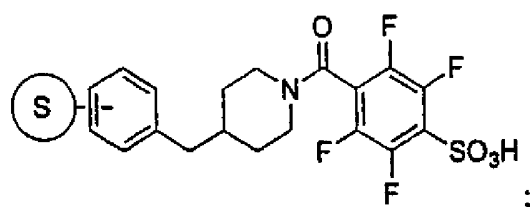
2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-sulfonyl-
chlorid-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto
popisu vzorci



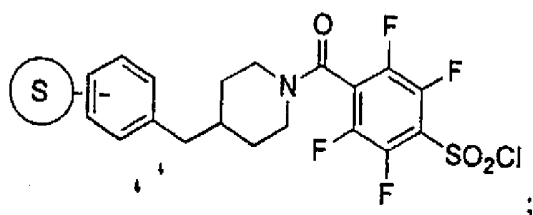
N-(4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-piperidinomethyl-
polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



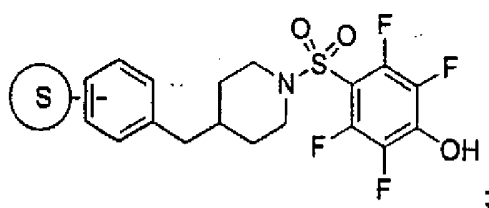
N-(2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonová kyselina)-
-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v
tombto popisu vzorci



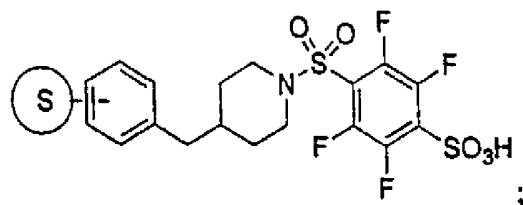
N-(2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonylchlorid)-
-piperidinomethyl-4-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v
tombto popisu vzorci



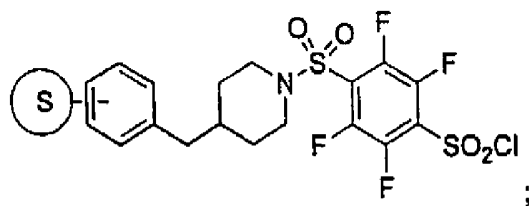
N-(4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl)-
-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici odpovídající v
tomto popisu vzorci



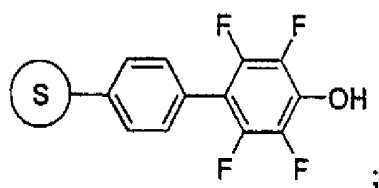
N-(2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonová kyselina)-
sulfonyl)-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici
odpovídající v tomto popisu vzorci



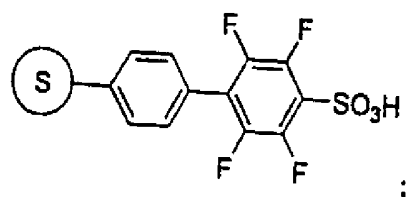
N-(2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonylchlorid)-
sulfonyl)-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici
odpovídající v tomto popisu vzorci



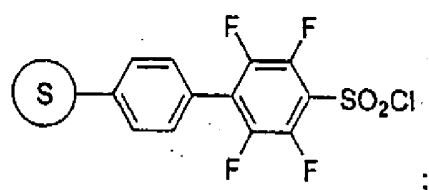
4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenyl-polystyrenovou
pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



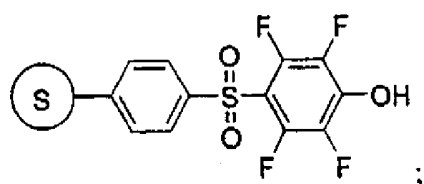
2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonová kyselina-
polystyrenovou pryskyřicí odpovídající v tomto popisu vzorci



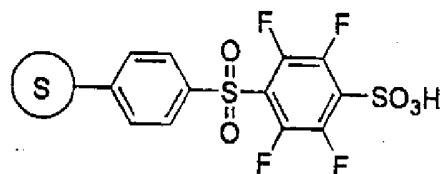
2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonylchlorid-
polystyrenovou pryskyřicí odpovídající v tomto popisu vzorci



4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl-
polystyrenovou pryskyřicí odpovídající v tomto popisu vzorci

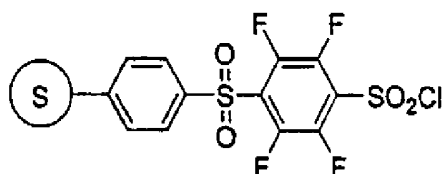


2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl-4-sulfonová kyselina-
polystyrenovou pryskyřicí odpovídající v tomto popisu vzorci



; a

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl-4-sulfonylchlorid-
polystyrenovou pryskyřici odpovídající v tomto popisu vzorci



Ještě výhodnější reakční složky v tuhé fázi pro použití
ve způsobu podle vynálezu zahrnují sloučeniny vzorce I, ve
kterých R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají F; Jeden ze substituentů R^5
a R^6 znamená H a druhý ze substituentů R^5 a R^6 znamená
2,4-dimethoxyfenylovou skupinu; a A znamená fenylenovou
skupinu, $-C(O)-$, $-YC(O)-$, $-SO_2-$, $-NR^7SO_2-$ nebo $-CHR^7O-$.

Typické výše uvedené ještě více výhodné reakční složky v
tuhé fázi zahrnují:

4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní
(styren 1% divinylbenzen) pryskyřici,

4-(0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-
kopolymerní(styren-1% divinylbenzen) pryskyřici,

4-(2',4'-dimethoxyfenyl-0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-
-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)
pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-sulfonová
kyselina-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonová kyselina-
-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonylchlorid-
-polystyrenovou pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-pentafluorbenzoyl-polystyrenovou

pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonová kyselina-
-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonylchlorid-
-polystyrenovou pryskyřici,

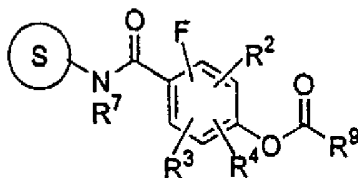
4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-
-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-sulfonová
kyselina-polystyrenovou pryskyřici, a

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-sulfonyl-
chlorid-polystyrenovou pryskyřici.

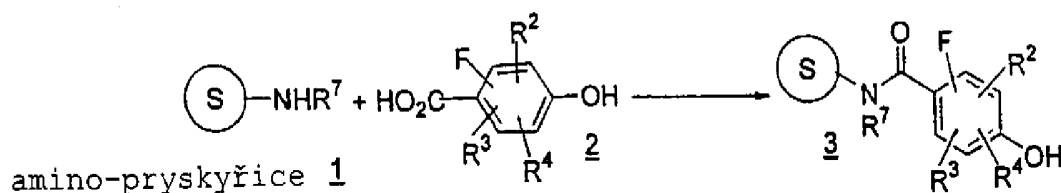
Zvláště výhodná reakční složka v tuhé fázi je
4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-polystyrenová
pryskyřice.

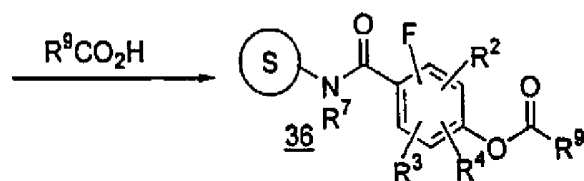
Použití ^{19}F NMR ke kvantifikaci a sledování přípravy
aktivovaného esterového reakčního produktu v tuhé fázi
obsahujícího fluor obecného vzorce



znázorňuje schema 11..

Schema 11





Jak je znázorněno ve výše uvedeném schematu 11, první stupeň přípravy aktivované esterové reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor zahrnuje navázání derivátu kyseliny 4-hydroxyfluorbenzoové 2 na aminomethylovou pryskyřici 1 způsobem popsaným výše ve schematu 1. Stupeň vazby na pryskyřici 1 se stanoví způsobem popsaným výše.

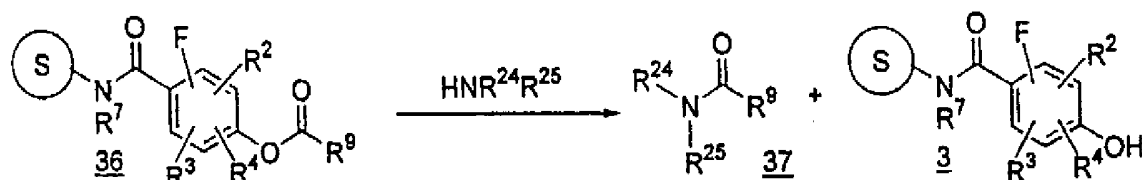
Druhý stupeň přípravy aktivované esterové reakční složky v tuhé fázi 36 zahrnuje kopulaci 4-hydroxy-fluor-obsahující reakční složky v tuhé fázi 3 s karboxylovou kyselinou vzorce R^9CO_2H . Doby reakce jsou v rozmezí od asi 2 do asi 24 hodin v závislosti na podstatě 4-hydroxy-fluor-obsahující reakční složky v tuhé fázi 3, karboxylové kyselině R^9CO_2H , rozpouštědle, reakční teplotě a aktivačním prostředku. Kopulační reakce se výhodně provede s použitím diisopropylkarbodiimidu (DIC) v přítomnosti katalyticky působícího 4-dimethylaminopyridinu (DMAP) ve vhodném rozpouštědle jako je benzen, dichlormethan, dichlorethan, dioxan, THF nebo DMF při teplotě místnosti po dobu asi 18 hodin. Výhodným rozpouštědlem je bezvodý DMF. Aktivovaná esterová reakční složka v tuhé fázi 36 se pak promyje vhodným organickým rozpouštědlem nebo rozpouštědly k odstranění přebytku reakčních činidel.

Kopulační reakce popsaná výše vede k posunu 19F

rezonančních signálů aktivované esterové reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor 36 pod signály 4-hydroxy-fluor obsahující aktivované esterové reakční složky v tuhé fázi 3. Díky tomu lze stanovit srovnáním relativních integrovaných hodnot ^{19}F signálů rezonancí odpovídajících aktivovaným esterovým a fenolovým skupinám včlenění karboxylové kyseliny $\text{R}^9\text{CO}_2\text{H}$. Tato stanovení nezávisí na množství pryskyřice a na celkovém objemu vzorku.

Podobným způsobem lze s použitím způsobů uvedených výše kvantifikovat následné reakce prováděné s aktivní esterovou reakční složkou v tuhé fázi obsahující fluor 36. Například aktivovanou esterovou reakční složku v tuhé fázi obsahující fluor lze štěpit aminem vzorce $\text{HNR}^{24}\text{R}^{25}$, kde R^{24} a R^{25} znamenají H, alifatickou nebo aromatickou skupinu, na amid vzorce 37 za současné regenerace 4-hydroxy-fluor obsahující aktivované esterové reakční složky v tuhé fázi 3 jak je znázorněné ve schématu 12.

Schema 12



Reakci znázorněnou ve výše uvedeném schématu 12 lze kvantifikovat srovnáním relativních integrovaných hodnot ^{19}F rezonancí odpovídajících aktivované esterové reakční složce v tuhé fázi obsahující fluor 36 a 4-hydroxy-fluor obsahující reakční složce 3.

příkladů uvedených pro další znázornění vynálezu, které však vynález nijak neomezuje.

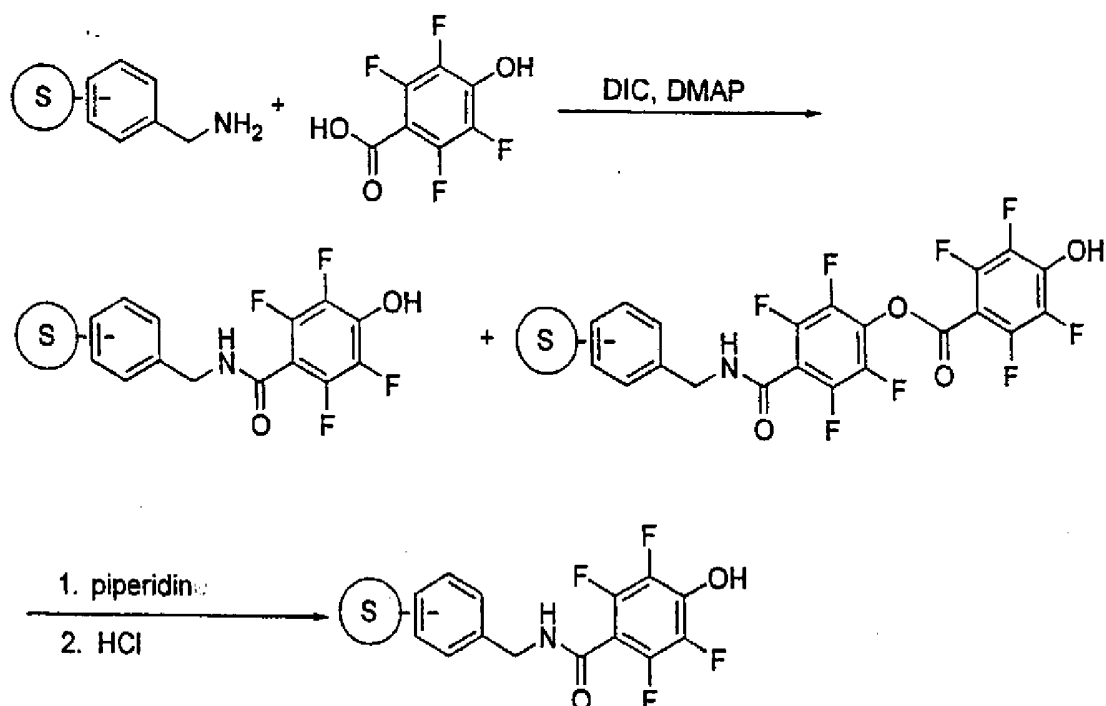
NMR fluoru

Pokud není uvedeno jinak, stanovení ^{19}F NMR spekter se provádí na spektrometru Varian Unityplus při ^{19}F frekvenci 470,228 MHz. ^1H nanosonda je nastavena na ^{19}F frekvenci. Obvykle se spektra pořizují pomocí "(delay-pulse-acquire)" sekvence, opakované pro nt přechodů. Typická spektrální šířka je 100 000 Hz a chemické posuny jsou uváděné vzhledem k CFCl_3 při použité pracovní frekvenci. Spektra se pořizují pomocí sondy Nanoprobe, ve které je vzorek umístěn vzhledem k magnetickému poli v magickém úhlu ($54,7^\circ$) při rotaci vzorku rychlostí 1000–1500 Hz. Vzorky se připraví nabobtnáním 2–3 mg přesně zváženého reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor s asi 40 μl deuterovaného dimethylformamidu (DMF). Jestliže se při analýze použije externí standard, obvykle se do kyvety pro vzorek nejprve vnese suchý reakční produkt v tuhé fázi obsahující fluor. Externí standard je výhodně 3-fluorbenzamid, a v tomto případě se k suché pryskyřici v kyvetě pro vzorek vnese 20 μl roztoku 0,125 mol/l 3-fluorbenzamidu v deuterovaném DMF.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice



K míchané kaši aminomethyl-polystyrenu (0,82 mmol/g, 800 g, 656 mmol) v DMF (8 l) se přidá roztok 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoové kyseliny (234 g, 984 mmol) v DMF (1 l), roztok 1-hydroxybenzotriazolu (133 g, 984 mmol) v DMF (250 ml) a diisopropylkarbodiimid (124 g, 984 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se reakční směs zfiltruje a pryskyřice se promyje DMF (1 × 1 l; 5 × 2 l), THF (3 × 2 l; 2 × 3 l) a CH₂Cl₂ (3 × 3 l). Pak se pryskyřice suší na vzduchu v miskách 2 dny.

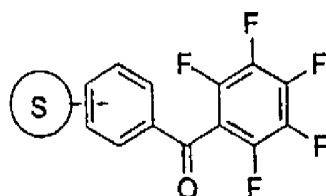
Pryskyřice (995 g) se pak přidá ke směsi piperidinu (125 ml) a DMF (6 l). Přidá se DMF (2 l) k usnadnění promíchávání a

směs se míchá 1 hodinu. Pak se směs zfiltruje a pryskyřice se promyje DMF (10 x 500 ml) a vysuší se ve vakuu.

Potom se pryskyřice suspenduje v DMF (4 l), přidá se roztok 2 M HCl (750 ml) v DMF (2 l) a směs se míchá 0,5 hodiny. Pak se pryskyřice odfiltruje, promyje se DMF (10 l) a THF (10 l) a suší se přes noc ve vakuu při teplotě místnosti.

Příklad 2

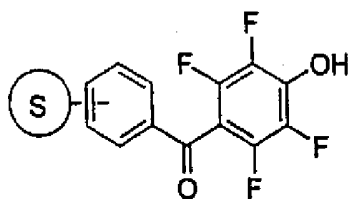
Příprava 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice



Ke směsi kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice (100-200 mesh, 10 g) a pentafluorbenzoylchloridu (25 g) v nitrobenzenu (250 ml) se přidá $AlCl_3$ (1,0 M v nitrobenzenu, 38 ml) a reakční směs se míchá 18 hodin při 60 °C. Pak se reakční směs vlije do směsi DMF (30 ml), koncentrované HCl (20 ml) a ledu (80 g). Tato směs se míchá 30 minut, zfiltruje se, a pryskyřice se promývá směsí DMF- H_2O dokud není promývací tekutina bezbarvá. Pak se pryskyřice promyje horkým DMF a směsí dichlormethan-methanol 2 : 1 (6 x) a vysuší se ve vakuu. ^{19}F NMR δ -146,5 (2F), -157 (1F), -165,5 (2F).

Příklad 3

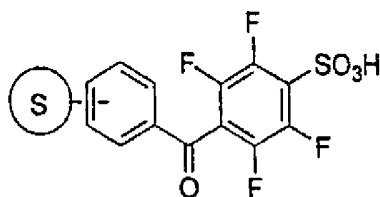
Příprava 4-hydroxy-2,3,5,6-pentafluorbenzoyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice



Titulní pryskyřice se připraví zpracováním směsi 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice ve vodě/cyklohexanu s hydroxidem sodným a tetrabutylamoniumhydrogensíranem způsobem popsaným v práci Feldman a sp., J.Org.Chem., 56(26), 7350-7354 (1991).

Příklad 4

Příprava 2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-sulfonová kyselina-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice

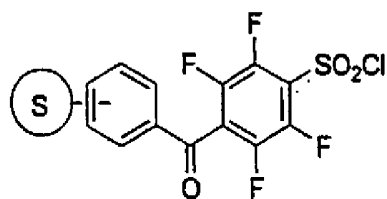


Směs 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice připravené způsobem podle příkladu 2, dichlormethan (3 ml), H₂O (1 ml), triethylamin (1,2 ml) a disiřičitan sodný (560 mg) se míchá 3 dny. Pak se pryskyřice promyje dichlormethanem (6 x) a vysuší se ve vakuu při 40 °C. ¹⁹F NMR δ -142 (2F), -147 (2F).

Příklad 5

Příprava

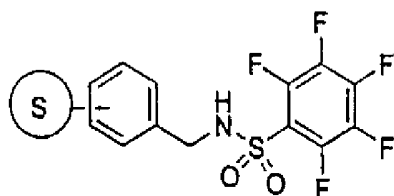
2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonylchlorid-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice.



2,3,5,6-tetrafluorbenzen-4-sulfonová kyselina-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice (300 mg), připravená způsobem podle příkladu 4, se nechá nabobtnat v chloridu uhličitém (3 ml) a přidá se kyselina chlorsulfonová. Reakční směs se pak míchá 24 hodin a pak se reakce přeruší kyselinou octovou. Pak se pryskyřice odfiltruje, promyje se dichlormethanem (6 x) a etherem (4 x) a vysuší se ve vakuu při 40 °C. ^{19}F NMR δ -142 (2F), -146,5 (2F).

Příklad 6

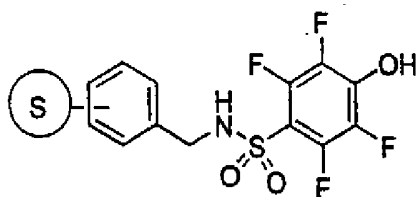
Příprava 2,3,4,5,6-pentafluorfenylsulfonamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice.



Aminomethyl-polystyren (1 g, 1,2 mmol) se nechá nabobtnat s dichlormethanem a přidá se 2,4,6-kolidin (0,475 ml, 3,6 mmol) a 2,3,4,5,6-pentafluorfenylsulfonylchlorid (1,44 mmol). Reakční směs se míchá 5 hodin, potom se pryskyřice odfiltruje, promyje se dichlormethanem (6 x) a vysuší se ve vakuu při 40 °C.

Příklad 7

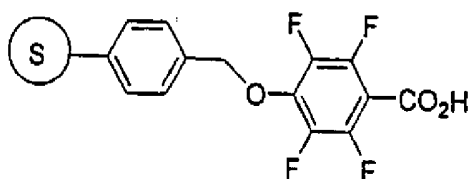
Příprava 4-hydroxy-2,3,5,6-pentafluorfenylsulfonamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice



Titulní pryskyřice se připraví způsobem podle příkladu 3 s tím rozdílem, že se použije 2,3,4,5,6-pentafluorfenyl-sulfonamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice připravená způsobem podle příkladu 17 místo 2,3,4,5,6-pentafluorbenzoyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice.

Příklad 8

4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice

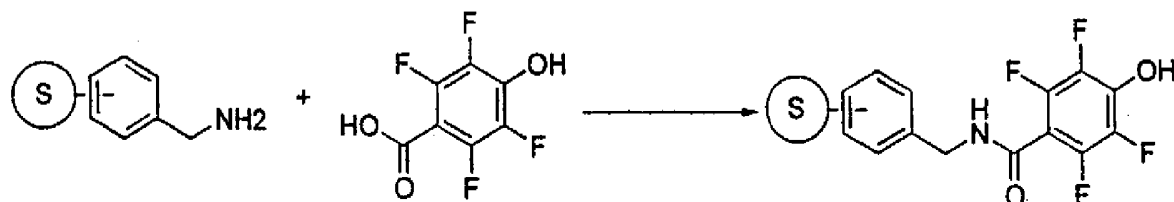


Merrifieldova pryskyřice (2 mmol/g, 600 mg, 1,2 mmol) se nechá nabobtnat v bezvodém DMF (20 ml), přidá se hydrát kyseliny 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoové (2,28 g, 10 mmol) a uhličitan cesný (3,26 g, 10 mmol) a reakční směs se za mírného míchání zahřívá 12 hodin při 85 °C. Pak se reakční směs zfiltruje a 2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen) pryskyřice se promyje DMF (5 x), 20% vodným DMF (5 x), THF (5 x) a dichlormethanem a suší se přes noc ve vakuu. IR (mikrostanovení, cm⁻¹): 1640 (C=O); ¹⁹F NMR

(nanostanovení) $-144,4$ ppm, $-160,2$ ppm.

Příklad 9

Stanovení zátěže aminomethylové pryskyřice 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoovou kyselinou (TFP) s použitím ^{19}F NMR.



Zátěž 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní-(styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice se stanoví pomocí spektra ^{19}F NMR vzorku obsahujícího směs 3-fluorbenzamidu a 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice. Stanoví se integrované ^{19}F rezonanční signály odpovídající 3-fluorbenzamidu a 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní-(styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice a zátěž pryskyřice se vypočte pomocí vzorce 1.

^{19}F NMR spektrum se zaznamená při teplotě místnosti na spektrometru Varian UnityPlus při pracovní frekvenci 470.23 MHz. Spektrometr je opatřen jednocívkovou protonovou sondou Nanoprobe naladěnou na ^{19}F . Vzorek obsahuje přesně zvážených 2-4 mg pryskyřice vnesených do nádoby pro vzorek. K odvážené pryskyřici se přidá 20 μl 0,125 M roztoku 3-fluorbenzamidu v d_7 -dimethylformamidu (Cambridge Isotopes), a potom dostatečné množství d_7 -dimethylformamidu pro naplnění dávkovacího prostoru pro vzorek (celkový objem rozpouštědla je asi 40 μl).

Zátěž 4 vzorků 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamido-methyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice připravených kopulační reakcí za podmínek uvedených níže, se stanoví ^{19}F NMR a spalovací analýzou kde výsledky těchto analýz jsou rovněž uvedené níže v tabulce 1. Jak je z tabulky 1 zřejmé, výsledky stanovení zátěže pryskyřice stanovené ^{19}F NMR a spalovací analýzou jsou velmi shodné.

Tabulka 1

Stanovení zátěže aminomethylové pryskyřice 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoovou kyselinou (TFP) pomocí ^{19}F NMR

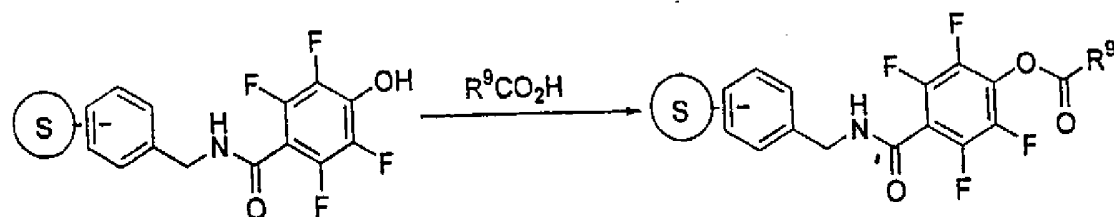
Vzorek	Podmínky kopulace	Zátěž pryskyřice	
		^{19}F NMR	spalovací analýza
1	počáteční vsádka aminomethylové pryskyřice 0,82 mmol/g.	0,83	0,87
2	podle příkladu 1; počáteční vsádka aminomethylové pryskyřice 0,39 mmol/g.	0,27	0,28
3.	podle příkladu 1; počáteční vsádka aminomethylové pryskyřice 0,47 mmol/g.	0,35	0,35

Tabulka 1 (pokr.)

Vzorek	Podmínky kopulace	Zátěž pryskyřice	
		¹⁹ F NMR	spalovací analýza
4.	podle příkladu 1 s tím, že místo 2 N HCl/DMF se použije 20% HCl v DMF; počáteční vsádka aminomethylové pryskyřice 0,47 mmol/g	0,35	0,38

Příklad 10

Obecný způsob přípravy 2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerních (styren-1% divinylbenzen)aktivovaných esterových pryskyřic.

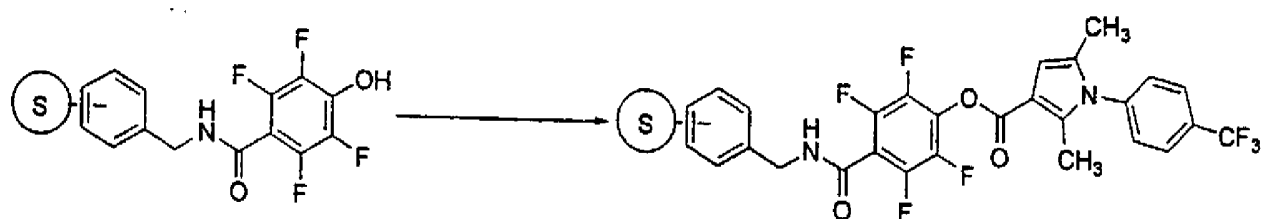


4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní-(styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice (0,47 mmol/g, 0,5 g) se rozváží do 40 20 ml Jonesových zkumavek uspořádaných ve stojánku a do každé zkumavky se přidá DMF (4 ml), diisopropylkarbodiimid (DIC; 0,186 ml, 5 ekv.) a 4-dimethylaminopyridin (DMAP; 43 mg. 1,5 ekv.) (1 ml zásobního roztoku připraveného rozpuštěním 1720 mg DMAP v 40 ml DMF).

Přidá se karboxylová kyselina zvolená ke kopulaci (5 ekv.) a stojánek se umístí na třepačku a zkumavky se třepou se přes noc při teplotě místnosti. Pak se stojánek z třepačky vyjme a vzorky pryskyřice se zfiltrují do dvou podílů ze 20 zkumavek. Pak se vzorky pryskyřice promyjí DMF (5 x 5 ml), THF (5 x 5 ml) a CH₂Cl₂ (5 x 5 ml) a suší se přes noc při 35 °C.

Příklad 11

Monitorování tvorby 4-[1-(4-trifluormethylfenyl)-2,5-dimethylpyrrol-4-oyl]oxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice pomocí ¹⁹F NMR

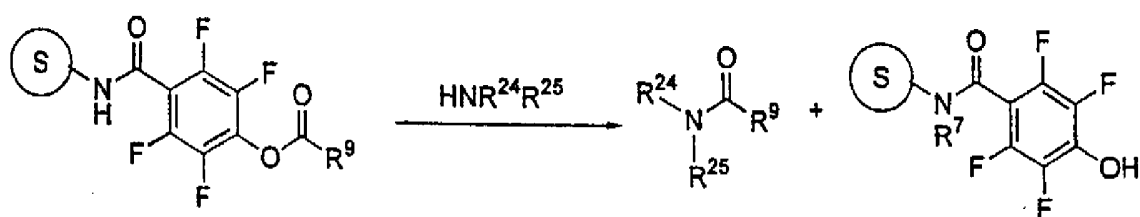


Kopulace 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice a 1-(4-trifluormethylfenyl)-2,5-pyrrol-4-karboxylové kyseliny způsobem podle příkladu 10 se sleduje pomocí ¹⁹F NMR tak, že ve zvolených časových úsecích se odeberou alikvotní podíly reakční směsi a změří se ¹⁹F NMR spektrum těchto podílů. S pokračujícím průběhem reakce se ¹⁹F NMR rezonanční signály odpovídající výchozí 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici nahrazují ¹⁹F NMR rezonančními signály odpovídajícími produktu, 4-[1-(4-trifluormethylfenyl)-2,5-dimethylpyrrol-4-oyl]oxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřice. ¹⁹F NMR spektra získaná po 5, 50 a 100 minutách jsou znázorněna na obrázku 7. Jak z obrázku 7 vyplývá, v 5 minutě se reakční směs skládá zcela z výchozí pryskyřice; v 50 minutě směs obsahuje asi

stejně podíly výchozí pryskyřice a aktivovaného esterového produktu; a po 100 minutách směs již obsahuje téměř samou požadovanou aktivovanou esterovou pryskyřici. Přesná kvantifikace vývoje reakce v daném čase se získá integrací ^{19}F rezonančních signálů výchozí pryskyřice a produktu, aktivované esterové pryskyřice.

Příklad 12

Obecný způsob štěpení 2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-aktivovaných esterových pryskyřic aminy.



Potřebné množství 2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-aktivované esterové pryskyřice se vnese do požadované nádoby pro vzorek, tj. do 96 jamkových destiček; reakčních baněk; zkumavek, atd.

V potřebné nádobě se připraví zásobní roztok požadovaného aminu v DMF. Podíl zásobního roztoku aminu se převede jakýmkoliv vhodným způsobem, tj. pipetou nebo automatickým způsobem do reakční nádoby s pryskyřicí. Množství aminu které se převede činí obvykle 0,8 ekvivalentů pryskyřice (v mmol). Obsah reakčních nádobek se pak promíchává asi 3 dny. Směs obsažená v reakčních nádobkách se pak vyjme pipetou nebo automatickým zařízením a zfiltruje se vhodným zařízením jako jsou Jonesovy filtrační zkumavky nebo filtrační destičky Polyfiltronics. Tyto postupy umožňují, aby volná pryskyřice se zachytila se zachytila ve filtračním zařízení zatímco tekutina

může procházet do sběrné nádoby jakou je zkumavka nebo 96 jamková destička. Filtrát se pak zahustí do sucha s použitím vhodného zařízení jako je odpařovač Turbovac; Savant nebo Genevac. Tímto způsobem se získá požadovaná sloučenina jako amid ve formě vhodné pro biologické stanovení. V případě aminů, které mohou být v N-chráněné formě jako Boc atd., nebo mohou obsahovat terc.butylesterové skupiny, lze tyto skupiny odstranit zpracováním chráněného konečného amidového produktu se směsí kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu v přítomnosti stopového množství vody.

Příklad 13

Příprava fluor-obsahujícího tuhého nosiče

Do reakční baňky objemu 1 l se vnese 450 ml deionizované vody, 4,5 g polyvinylpyrrolidonu a 0,5 g azoisobutyronitrilu. Potom se baňka důkladně promyje dusíkem. Směs se pak míchá 30 minut rychlostí 200 ot/min s použitím teflonového míchadla a pak se přidá 4-fluorstyren (11,4 ml), 1,4-divinylbenzen (0,6 ml) a 4-vinylbenzylchlorid (13,8 ml). Tato směs se pak míchá rychlostí 305 ot/min 1 hodinu při teplotě místnosti, a potom se zahřívá 18 hodin při 80 °C k dokončení polymerační reakce. Po ochlazení se pryskyřice promyje vodou (1,5 l), methanolem (1,0 l) a dimethylformamidem a pak se vysuší ve vakuu. Elementární analýzou byl zjištěn obsah 7,41 % Cl a 3,22 % F. IR spektrum pryskyřice: 1266 cm^{-1} ($-\text{CH}_2\text{Cl}$ kývavá) a 1233 cm^{-1} (C-F valenční).

Příklad 14

Příprava fluor-obsahujícího tuhého nosiče modifikací již připravené pryskyřice.

Merrifieldova pryskyřice (2 mmol/g, 1,0 g, 2,0 mmol) se

nechá nabobtnat v bezvodém dimethylformamidu (25 ml). Přidá se roztok 4-fluorfenolu (0,7 mmol, 78 mg) a hydroxidu sodného (0,75 mmol, 0,75 ml 1,0 n vodného roztoku) v 3 ml dimethylsulfoxidu a reakční směs se zahřívá 30 hodin při 80 °C za mírného míchání. Po ochlazení se pryskyřice postupně promyje dimethylformamidem (2 x 25 ml), 2 % vodnou HCl v dimethylformamidu (1 ml v 9 ml dimethylformamidu; 25 ml), dimethylformamidem (2 x 25 ml), a nakonec CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Produkt se vysuší ve vakuu a pak se uchovává při -5 °C až do použití.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob kvantifikace reakce v tuhé fázi
v y z n a ě u j í c í s e t í m , že zahrnuje:

a) reakcí reakční složky v tuhé fázi nebo reakční složky v tuhé fázi obsahující fluor s reaktantem nebo s reaktantem obsahujícím fluor za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor;

b) zaznamenání ^{19}F NMR spektra reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor; a

c) srovnání integrovaného ^{19}F rezonančního signálu odpovídajícího reakčnímu produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor se standardním integrovaným ^{19}F rezonančním signálem.

2. Způsob podle nároku 1 v y z n a ě u j í c í s e t í m , ^{19}F NMR spektra se zaznamenají s použitím způsobu s rotací magického úhlu.

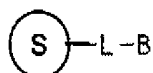
3. Způsob podle nároku 1 v y z n a ě u j í c í s e t í m , že standard je externí standard.

4. Způsob podle nároku 3 v y z n a ě u j í c í s e t í m , že externí standard je 3-fluorbenzamid.

5. Způsob podle nároku 1 v y z n a ě u j í c í s e t í m , že standard je interní standard.

6. Způsob podle nároku 5 v y z n a ě u j í c í s e t í m ,

že interní standard je reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor vzorce



kde

· **S** znamená tuhý nosič případně obsahující jeden nebo více atomů fluoru;

L nemá žádný význam nebo znamená spojovací skupinu případně obsahující jeden nebo více atomů fluoru s tou výhradou, nejméně jeden ze skupiny zahrnující tuhý nosič a spojovací skupinu obsahuje nejméně jeden atom fluoru; a

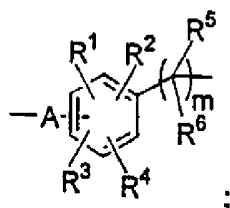
B znamená funkční skupinu vhodnou pro reakci s reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi obsahujícího fluor.

7. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že tuhý nosič obsahuje jeden nebo více atomů fluoru.

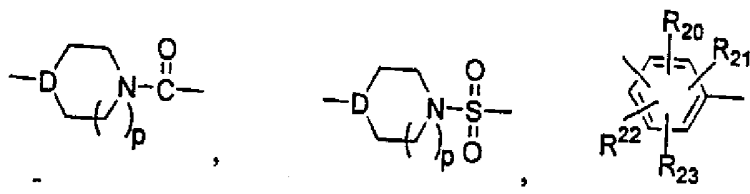
8. Způsob podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že

(S) znamená tuhý nosič;

L znamená skupinu vzorce



A nemá žádný význam nebo znamená skupinu ze skupiny zahrnující



-C(O)-, -YC(O)-, -SO₂-, -NR⁷SO₂-, -CHR⁷-, -CHR⁷Y-, a
-CHR⁷YC(O)(CH₂)_m-; nebo kdy

B znamená halogen, NHP, OW nebo SO₂Z;

D znamená CH nebo N;

P znamená H nebo chránicí skupinu aminoskupiny;

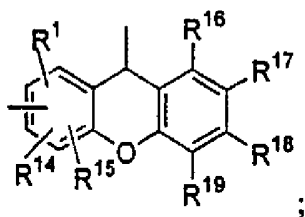
W znamená H, NHP, NPR⁹, NC(O)Cl, C(O)R⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,
C(O)OR⁹, SO₂R⁹ nebo C(O)-imidazol-1-yl;

Y znamená -O- nebo -NR⁸-;

Z znamená Cl, OH, OR_a nebo NR⁹R¹²;

R¹ znamená F, nebo když jeden ze substituentů R¹⁶, R¹⁷,
R¹⁸ a R¹⁹ znamená F, tak R¹ znamená skupinu ze skupiny
zahrnující H, alkyl, alkoxy, halogen, CN nebo NO₂;

R², R³ a R⁴ nezávisle znamenají skupiny ze skupiny
zahrnující H, alkyl, alkoxy, halogen, CN nebo NO₂, nebo jeden
ze skupiny zahrnující R¹, R² a R⁴ společně z jedním ze skupiny
zahrnující R⁵ a R⁶ a s atomy uhlíku ke kterým jsou tyto
substituenty připojené vytváří skupinu vzorce



R⁵ a R⁶ nezávisle znamenají skupinu ze skupiny zahrnující -H, alkyl, fenyl, nebo fenyl substituovaný jedním nebo více substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující alkyl, alkoxy, halogen, nitril a -NO₂;

R⁷ a R⁸ nezávisle znamenají H nebo nižší alkylovou skupinu;

R⁹ a R¹³ nezávisle znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu

R¹⁰ a R¹¹ nezávisle znamenají H, alifatickou nebo aromatickou skupinu;

R¹² znamená -CH₂R¹³;

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², a R²³ znamenají skupinu nezávisle zvolenou ze skupiny zahrnující H, alkyl, alkoxy, halogen, -CN a -NO₂;

m znamená 0 nebo 1;

n znamená 1-6; a

p znamená 0, 1 nebo 2.

9. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že R¹, R², R³, a R⁴ znamenají F; a jeden ze skupiny zahrnující
R⁵ a R⁶ znamená H a druhý ze skupiny zahrnující R⁵ a R⁶
znamená H nebo 2,4-dimethoxyfenylovou skupinu.

10. Způsob podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že B znamená F, OW nebo SO₂Z.

11. Způsob podle nároku 10 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že A znamená fenylenovou skupinu, -C(O)-, -YC(O)-, -SO₂-,
-NR⁷SO₂- nebo -CHR⁷O-.

12. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor se zvolí ze
skupiny zahrnující:

4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní
(styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici,

4-(0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-
kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici,

4-(2',4'-dimethoxyfenyl-0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-
-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-
pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-
polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonová kyselina-
polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonylchlorid-
polystyrenovou pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyloxymethyl-
polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyloxymethyl-4-sulfonová kyselina-
polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyloxymethyl-4-sulfonylchlorid-polystyrenovou pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-pentafluorbenzoyl-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonová kyselina-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonylchlorid-polystyrenovou pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-sulfonová kyselina-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-sulfonylchlorid-polystyrenovou pryskyřici,

N-(4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl)-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

N-(2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonová kyselina)-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

N-(2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonylchlorid)-piperidinomethyl-4-polystyrenovou pryskyřici,

N-(4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl)-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

N-((2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonová kyselina)sulfonyl)-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

N-((2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonylchlorid)sulfonyl)-piperidinomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenyl-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonová kyselina-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenyl-4-sulfonylchlorid-polystyrenovou pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl-polystyrenovou

pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl-4-sulfonová kyselina-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonyl-4-sulfonylchlorid-polystyrenovou pryskyřici.

13. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor se zvolí ze skupiny zahrnující:

4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici,

4-(0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici,

4-(2',4'-dimethoxyfenyl-0-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopolymerní (styren-1% divinylbenzen)-pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonová kyselina-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-4-sulfonylchlorid-polystyrenovou pryskyřici,

4-hydroxy-2,3,5,6-pentafluorbenzoyl-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonová kyselina-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorbenzoyl-4-sulfonylchlorid-polystyrenovou pryskyřici,

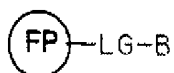
4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-polystyrenovou pryskyřici,

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-sulfonová kyselina-polystyrenovou pryskyřici, a

2,3,5,6-tetrafluorfenylsulfonamidomethyl-4-
-sulfonfylchlorid-polystyrenovou pryskyřici.

14. Způsob podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor je 4-hydroxy-
-2,3,5,6-tetrafluorbenzamidomethyl-polystyrenová pryskyřice.

15. Reakční složka v tuhé fázi obecného vzorce



kde

$\textcircled{\text{FP}}$ znamená tuhý nosič obsahující jeden nebo více atomů
fluoru;

LG nemá žádný význam nebo znamená spojovací skupinu,
která je případně substituovaná jedním nebo více atomy fluoru;
a

B znamená funkční skupinu vhodnou pro reakci s
reaktantem za tvorby reakčního produktu v tuhé fázi
obsahujícího fluor.

16. Reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor podle nároku
15 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví
polymerací směsí obsahující nejméně jeden monomer obsahující
fluor.

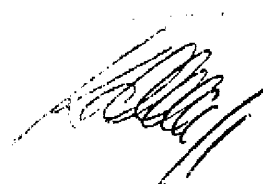
17. Reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor podle nároku
15 v y z n a č u j í c í s e t í m , že monomer obsahující
fluor je 4-fluorstyren.

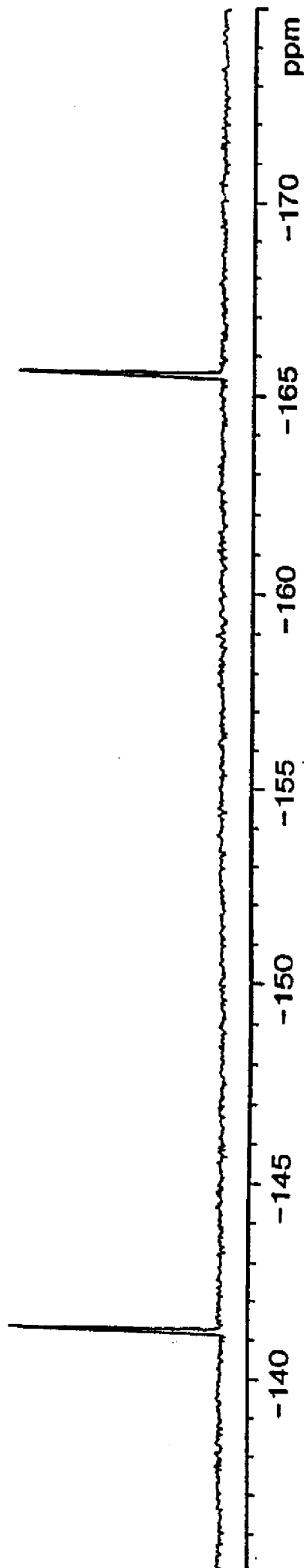
18. Reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví polymerací směsi 4-fluorstyrenu, 1,4-divinylbenzenu a 4-vinylbenzylchloridu.

19. Reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví reakcí reakční složky v tuhé fázi s podílem reaktantu obsahujícím fluor a obsahuje tak známé množství fluoru.

20. Reakční složka v tuhé fázi obsahující fluor podle nároku 19 v y z n a č u j í c í s e t í m , že se připraví reakcí reakční složky v tuhé fázi s asi 0,05 až asi 0,4 molárními ekvivalenty reaktantu obsahujícího fluor.

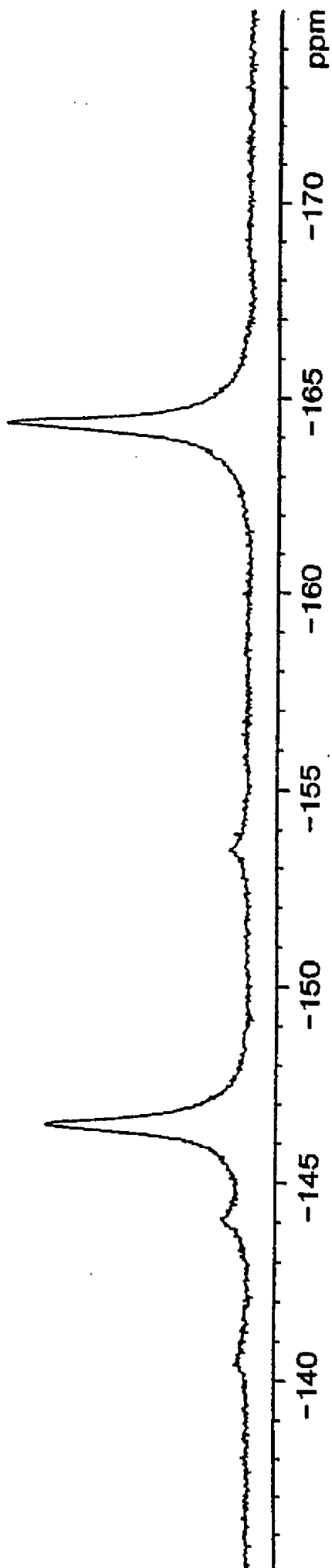
21. Způsob podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m , že reakční složka v tuhé fázi je Merrifieldova pryskyřice a reaktant obsahující fluor je 4-fluorfenol.





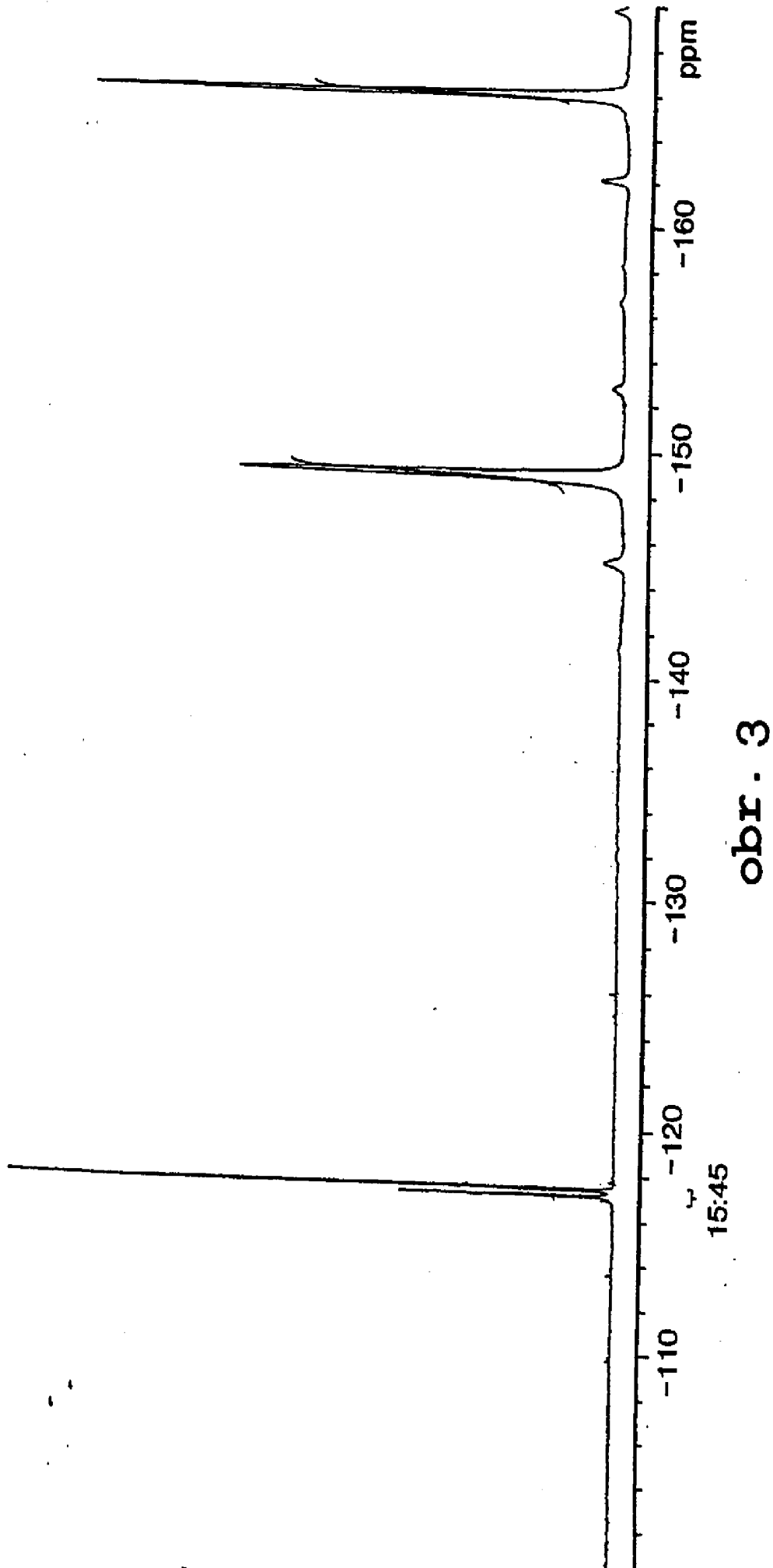
obr. 1

2/6

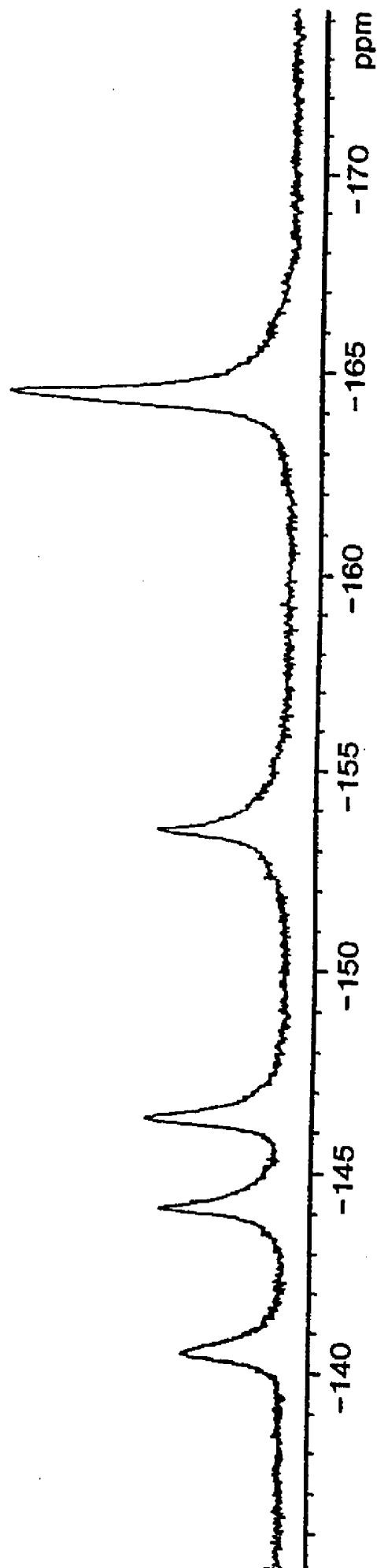


obr. 2

[Handwritten signature]



[Handwritten signature]

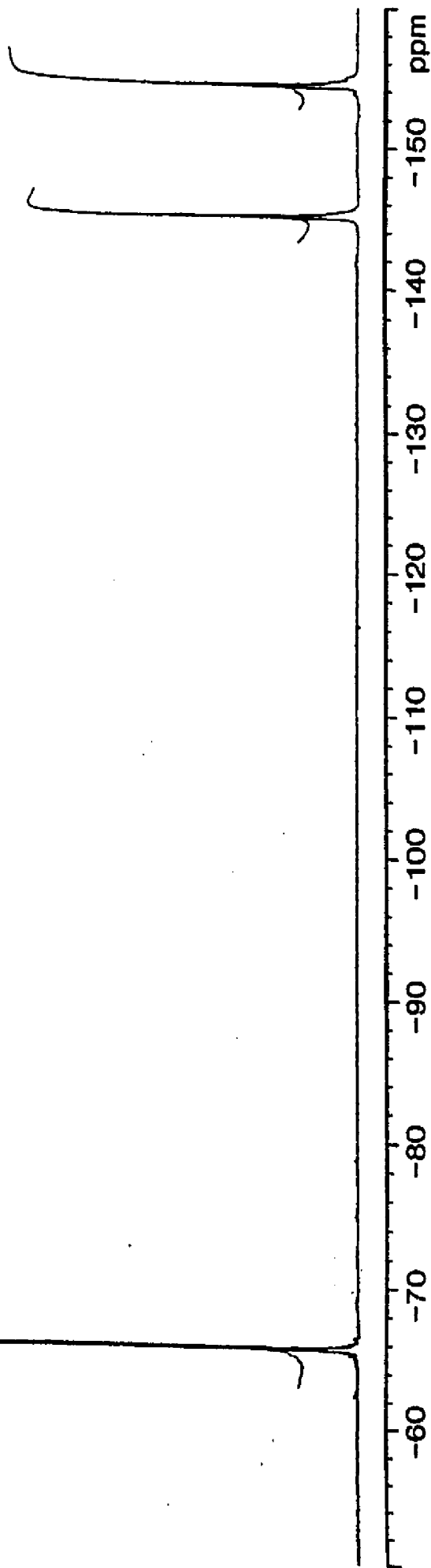


obr. 4

[Handwritten signature]

02.11.99

5/6

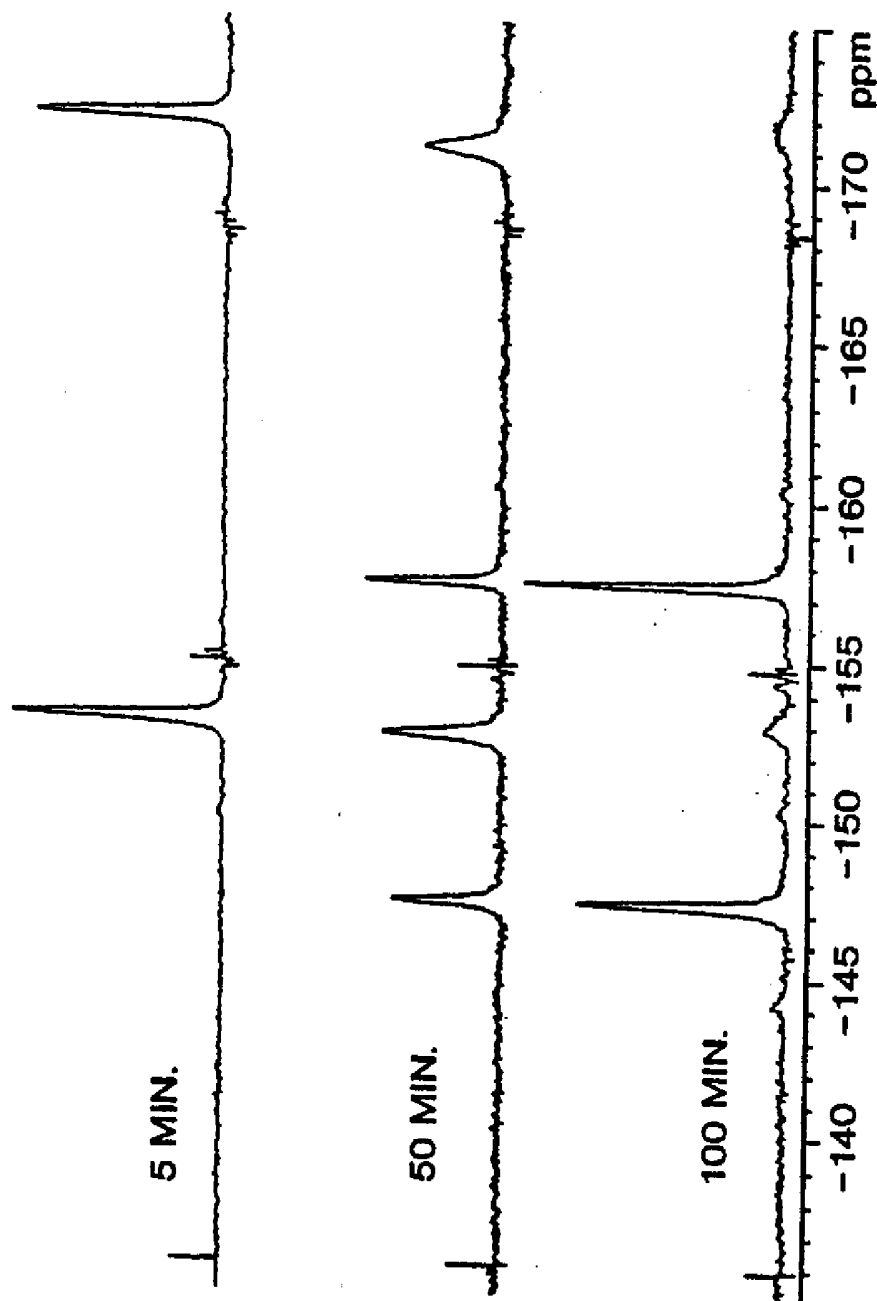


obr. 5

[Handwritten signature]

02.11.90

6/6



obr. 6

Dr. J. K. Stille
Dr. J. K. Stille
[Signature]