

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

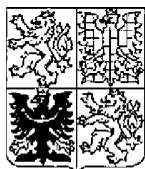
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2208-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.96, 24.12.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/032453, 96/033881**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/23920**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/29376**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C	45/00
C 07 C	209/40
C 07 C	239/08
C 07 C	259/06
C 07 C	291/04
C 07 D	307/33
C 07 D	311/68
C 07 D	313/12
C 08 F	212/08
C 08 F	212/36

(71) Přihlašovatel:

RHONE-POULENC RORER
PHARMACEUTICALS INC., Collegeville, PA,
US;

(72) Původce:

Salvino Joseph M., Schwenksville, PA, US;
Morton George C., Limerick, PA, US;
Mason Helen J., Phoenixville, PA, US;
Labaudiniere Richard F., Collegeville, PA,
US;

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy derivátů aldehydů,
ketonů, oximů, aminů a hydroxamové
kyseliny v pevné fázi**

(57) Anotace:

Způsob přípravy derivátů aldehydů, ketonů,
oximů, aminů a hydroxamové kyseliny v pevné
fázi a polymerní pryskyřičné sloučeniny vhod-
né pro tento způsob.

CZ 2208-99 A3

[illegible]

15

Četná polymerní reakční činidla se používají při transformacích funkční skupiny (A. Akelah a D.C. Sherrington, Application of Functionalized Polymers in Organic Synthesis, Chem. Rev. 81, str. 557 až 587, 1981 a W.T. Ford a E.C. Blosssey, Polymer Supported Reagents, Polymer Supported

Catalysts, and Polymer Supported Coupling Reactions [Reakční činidla na polymerním nosiči, katalyzátory na polymerním nosiči a kopulační reakce na polymerním nosiči], v *Preparative Chemistry using Supported Reagents*, Pierre Laszlo, Academic Press Inc., str. 193 až 212, 1987). Použití polymerních reakčních činidel při oxidačních reakcích popsal J.M.J. Frechet a kol. *J. Org. Chem.* 43, str. 2618, 1978; a G. Cainelli a kol., *J. Am. Chem. Soc.*, 98, str. 6737, 1976). Použití polymerních reakčních činidel při halogenačních reakcích popsal J.M.J. Frechet a kol., *J. Macromol. Sci. Chem.*, A-11, str. 507, 1977; a D.C. Sherrington a kol. *Eur. Polym. J.* 13, str. 73, 1977). Použití polymerních reakčních činidel při epoxidačních reakcích popsal J.M.J. Frechet a kol., *Macromolecules*, 8, str. 130, 1975; a C.R. Harrison a kol., *J. Chem. Soc. Commun.*, str. 1009, 1974). Použití polymerních reakčních činidel při acylačních reakcích popsal M.B. Shambhu a kol., *Tet. Lett.*, str. 1627, 1973; a M. B. Shambhu a kol., *J. Chem. Soc. Commun.*, str. 619, 1974). Použití polymerních reakčních činidel při Wittigových reakcích popsal S.V. McKinley a kol., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, str. 134, 1972).

Polymerních činidel se také ve velké míře používá při kombinatoriálních syntézách a pro přípravu kombinatoriálních knihoven (Balkenhohl a kol., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, str. 2288 až 2337, 1996; a L.A. Thompson a kol., *Chem. Rev.*, 96, str. 555 až 600, 1996).

Výhodou polymerních reakčních činidel je snadné oddělování od nízkomolekulárních reakčních činidel nebo produktů filtrací nebo selektivním srážením. Polymerní reakční činidla se také používají v nadbytku k dosažení rychlých a kvantitativních reakcí, jako v případě acylací nebo se velkého nadbytku reakčního činidla může používat k podpoře reakční rovnováhy ve směru reakčního produktu k dosažení v podstatě kvantitativního zreagování na produkt například při syntéze peptidu v pevné

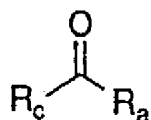
fázi. Další výhodou reakčních činidel a katalyzátorů na nosiči je skutečnost, že jsou recyklovatelné a snadněji vedou k automatizovaným procesům. Kromě toho analogy na nosiči toxických a páchnoucích reakčních činidel jsou pro použití bezpečnější.

Zveřejněná PCT přihláška vynálezu číslo WO 96/26223 popisuje přípravu hydroxamové kyseliny za použití hydroxylaminového substrátu v podobě pevné fáze.

Prasad a kol. (J. Steroid Biochem., 18, str. 257 až 261, 1983) popisuje O-methylhydroxylaminopolystyrenovou pryskyřičnou sloučeninu.

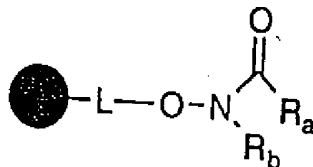
Podstata vynálezu

Způsob přípravy ketonu obecného vzorce



kde R_c a R_a znamenají na sobě nezávisle skupinu alifatickou nebo aromatickou, podle vynálezu spočívá v tom, že

a) se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde

$\bullet$ je pevný nosič, L chybí nebo znamená vazací skupinu a R_a a R_b znamenají na sobě nezávisle alifatickou nebo arylovou skupinu, s organokovovou sloučeninou obecného vzorce



kde znamená R_c alifatický nebo arylový aniont a M kationt kovu a

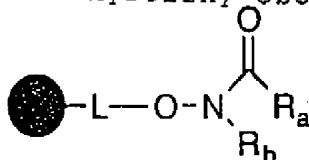
b) keton se odděluje od pryskyřice.

Způsob přípravy aldehydu obecného vzorce



kde R_a má shora uvedený význam, podle vynálezu spočívá v tom, že

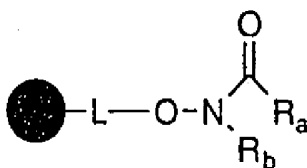
a) nechává se reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde $\bullet$, L , R_a a R_b mají shora uvedený význam, s redukčním činidlem a

b) aldehyd se odděluje od pryskyřice.

Způsob přípravy polymerní pryskyřičné sloučeniny N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce

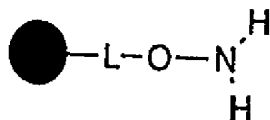


kde $\bullet$, L , R_a a R_b mají shora uvedený význam, podle vynálezu spočívá v tom, že

a) se kopuluje karboxylová kyselina obecného vzorce

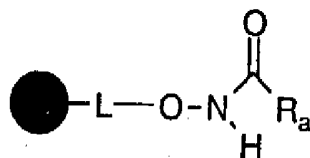


s polymerní pryskyřičnou sloučeninou hydroxylaminu obecného vzorce



za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové

kyseliny obecného vzorce



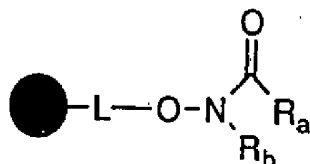
kde R_a má vždy shora uvedený význam a

- b) polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxamové kyseliny se nechává reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce



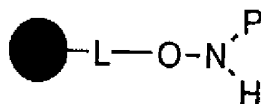
kde R_b má shora uvedený význam a LG znamená uvolňovanou skupinu.

Způsob přípravy polymerní pryskyřičné sloučeniny N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce

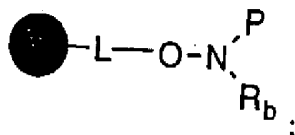


kde $\bullet$, L, R_a a R_b mají shora uvedený význam, podle vynálezu spočívá v tom, že

- a) se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina N-chráněné hydroxamové kyseliny obecného vzorce

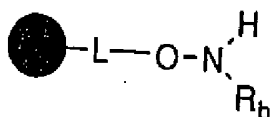


kde znamená P skupinu chránící aminoskupinu, s alkylačním činidlem obecného vzorce $R_b LG$, kde R_b má shora uvedený význam a LG znamená uvolňovanou skupinu, za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny N-chráněného N-alkylovaného hydroxylaminu obecného vzorce



kde R_b má shora uvedený význam,

- b) odstraňuje se chránicí skupina za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny N-alkylovaného hydroxylaminu obecného vzorce



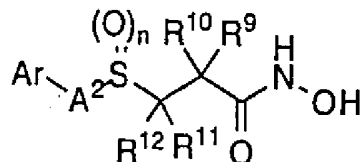
kde R_b má shora uvedený význam a

- c) kopuluje se polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované-
ho hydroxylaminu s karboxylovou kyselinou obecného vzorce



kde R_a má shora uvedený význam.

Způsob přípravy hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde znamená

- A² přímou vazbu nebo skupinu alkylenovou nebo NR¹³,
kde znamená R¹³ atom vodíku nebo alkylovou skupinu,

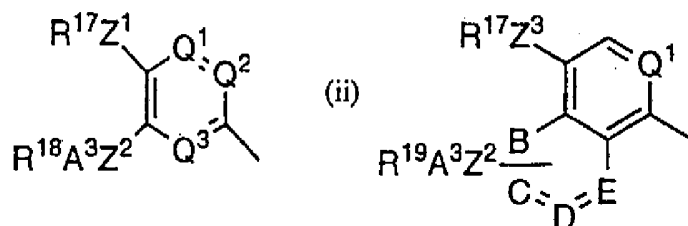
- R⁹ skupinu obecného vzorce -L¹-R¹⁴, kde znamená L¹ přímou vazbu nebo přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný skupinou ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu, arylovou skupinu, karboxy skupinu, kyanoskupinu, cykloalkylovou skupinu, atom halogenu, skupinu heteroarylovou, hydroxylovou nebo oxoskupinu a R¹⁴ znamená atom vodíku, skupinu arylovou, karboxy skupinu, kyanoskupinu, skupinu cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, cyklokarbamoylovou, cykloimidylovou, he-

terocykloalkylovou, heteroarylovou skupinu, skupinu vzorce $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, (N-karbamoyl)cyklickou aminoskupinu, skupinu $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [kde Y^1 a Y^2 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, arylalkylovou a arylovou nebo substituent $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$ tvoří cyklickou 4 až 6-člennou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje přídatný heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry, skupinu NH nebo NR^{13}], skupinu $-\text{NY}^1\text{SO}_2\text{arylovou}$, $-\text{NHR}^{13}$, SR^{13} nebo OR^{13} , nebo znamená skupinu L^2-R^{15} , kde L^2 znamená přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný karboxyskupinou nebo kyanoskupinou, který obsahuje dvojnou nebo trojnou vazbu mezi atomy uhlíku nebo je přerušen atomem kyslíku nebo síry, skupinou fenylenovou, iminoskupinou ($-\text{NH}-$) nebo alkyliminovazbou nebo sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinou a R^{15} znamená atom vodíku, skupinu arylovou, karboxylovou, kyanoskupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkenylovou, heterocykloalkylovou nebo heteroarylovou skupinu, nebo R^9 a R^{10} spolu s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří kruh, nebo R^9 a R^{11} spolu s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří kruh;

R^{10} a R^{12} na sobě nezávisle atom vodíku, nebo alkylovou skupinu, nebo R^{10} a R^{12} spolu tvoří vazbu,

R^{11} skupinu $-\text{L}^3-\text{R}^{16}$, kde L^3 znamená přímou vazbu nebo přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovaný alkoxykupinou, skupinou arylovou, karboxylovou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou, atomem halogenu, skupinou heteroarylovou, hydroxylovou nebo oxoskupinou; nebo L^3 znamená přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec se 2 nebo 6 atomy uhlíku, který obsahuje dvojnou nebo trojnou vazbu mezi sousedními atomy uhlíku, nebo je přerušen atomem kyslíku nebo síry, skupinou fenylenovou, iminoskupinou ($-\text{NH}-$) nebo alkyliminovou vazbou, nebo sul-

fonylovou nebo sulfinylovou skupinou, R^{16} znamená atom vodíku, skupinu arylovou, cykloalkylovou, cykloalkenylovou, cyklokarbamoylovou, cykloimidyllovou, heterocykloalkylovou, heteroarylovou skupinu, skupinu $-NH-C(=O)-NH_2$, (N-karbamoyl)cyklickou aminoskupinu, $-C=N-O-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ [kde Y^1 a Y^2 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, arylalkylovou a arylovou nebo substituent Y^1Y^2N -tvoří cyklickou čtyřčlennou až šestičlennou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje přídavný heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry, skupinu NH nebo NR^{13}], skupinu $-NY^1SO_2$ arylovou, nebo R^{11} a R^9 spolu s atomy, ke kterým jsou vázány tvoří kruh, nebo R^{11} a R^{12} spolu s atomy ke kterým jsou vázány tvoří kruh,
Ar skupinu i) nebo ii)



kde znamená

- R^{17} přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 nebo 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo několika atomy halogenu, nebo v případě, kdy znamená Z^3 přímou vazbu, může R^{17} také znamenat atom vodíku, alkenylovou nebo akinylovou skupinu.
- R^{18} popřípadě substituovanou skupinu cykloalkylovou, cykloalkenylovou, heterocykloalkylovou, arylovou, částečně nasyčenou bicykloarylovou nebo heteroarylovou skupinu,
- R^{19} R^{20} , $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}SO_2R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-O(C=O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $N(OH)C(=O)R^{20}$ nebo $-C(=O)N(OH)R^{21}$, kde znamená R^{20} a R^{21} , které jsou stejné nebo různé, vždy atom vodíku nebo skupinu alkylovou, alkenylovou, heterocykloalkylovou, cykloalkylovou, cykloalkenylovou, arylovou, heteroarylovou, a-



rylalkylovou nebo heteroarylalkylovou nebo skupina $NR^{20}R^{21}$ znamená 5- až 7-člennou cyklickou aminoskupinu, popřípadě obsahující jeden nebo několik přídatných heteroatomů volených ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry), kde R^{18} znamená substituovanou cykloalkylovou skupinu, která je substituována jedním nebo několika (například 1, 2 nebo 3) substituenty volenými ze souboru zahrnujícího OR^{23} , SR^{24} , SOR^{24} , SO_2R^{24} , NH_2 , $NR^{13}R^{24}$, $=NOR^{24}$, NOH , $NNHR^{24}$, $=NOCONHR^{24}$, $=NCO_2R^{24}$, SOR^{24} , $NHCOR^{24}$, $NHSO_2R^{24}$, $SO_2NR^{13}R^{24}$, R^{23} , $CONHR^{24}$, $CONHCH_2CO_2R^{13}$, $CONR^{24}R^{13}$ nebo N_3 , kde znamená R^{23} atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloalkylovou, arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou, R^{24} skupinu alkylovou, cykloalkylovou, cykloalkenylovou, heterocykloalkylovou, arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou, nebo skupina $NR^{13}R^{24}$ vytváří 4- až 7-člennou cyklickou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje přídatný heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry skupinu NH nebo NR^{13} , přičemž znamená R^{18} substituovanou heterocykloalkylovou skupinu obsahující atom dusíku a kruh je substituovaný na jednom nebo na několika (například na jednom, na dvou nebo na třech atomech uhlíku v kruhu) substituenty ze souboru zahrnujícího oxoskupinu, kyanoskupinu skupinu CO_2R^{13} , $CONHCH_2CO_2R^{13}$, skupinu arylovou, arylalkylovou, alkylovou a hydroxyalkylovou a/nebo je substituován na atomu dusíku kruhu substituenty ze souboru zahrnujícího R^{13} , $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCO_2R^{24}$, $(CH_2)_nCONR^{13}R^{24}$, $(CH_2)_nCOR^{24}$, $CONH_2$, $CONHR^{24}$, COR^{24} , SO_2R^{24} nebo OR^{24} ,

A^3 přímou vazbu, přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou, oxoskupinou, cykloalkylovou skupinou, arylovou skupinou, nebo heteroarylovou skupinou, nebo A^3 znamená přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, který je přerušen dvojnou nebo trojnou vazbou mezi dvěma sousedními atomy uhlíku nebo

je přerušen atomem kyslíku nebo síry, fenylenovou skupinou, iminoskupinou, alkyliminoskupinou nebo sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinou,

Z^1 a Z^3 vždy atom kyslíku nebo atom síry, přímou vazbu nebo iminoskupinu,

Z^2 atom kyslíku nebo atom síry nebo přímou vazbu,

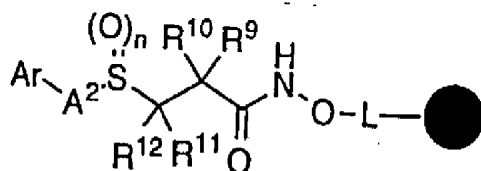
B, C, D a E na sobě nezávisle atom uhlíku nebo heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku, skupinu NOR^{22} nebo NR^{22} , kde znamená R^{22} atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, skupinu arylovou, arylalkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, skupinu heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo tři ze symbolů B, C, D a E atom uhlíku nebo heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku nebo skupinu NR^{22} a zbylý symbol přímou vazbu avšak s vyloučením sloučenin, kde jsou dva atomy kyslíku nebo síry v sousedních polohách, přičemž vazby mezi B, C, D a E jsou jednoduché nebo dvojné,

Q^1 , Q^2 a Q^3 stejné nebo různé skupiny ze souboru CH, CX^1 a atom dusíku, přičemž X^1 znamená atom halogenu a

n 0, 1 nebo 2 nebo

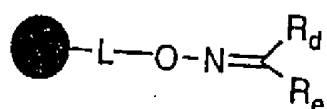
jejího N-oxidu, její prodrogy, isostereoizomeru, farmaceuticky vhodné soli nebo solvátu,

spočívá podle vynálezu v tom, že se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxamové kyseliny obecného vzorce

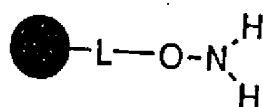


s kyselinou.

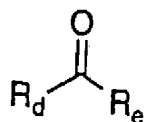
Způsob přípravy polymerní pryskyřičné sloučeniny oximetheru obecného vzorce



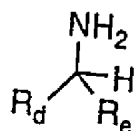
kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam a kde znamená R_d a R_e na sobě nezávisle atom vodíku, alifatickou nebo aromatickou skupinu, podle vynálezu spočívá v tom, že se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxylaminu obecného vzorce



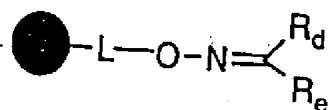
s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce



Způsob přípravy α -aminu obecného vzorce

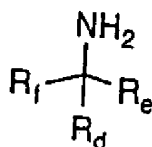


kde znamená R_d a R_e na sobě nezávisle atom vodíku, alifatickou nebo arylovou skupinu za podmínky, že R_d a R_e neznamení oba atom vodíku, podle vynálezu spočívá v tom, že se redukčně štěpí polymerní pryskyřičná sloučenina oximetheru obecného vzorce



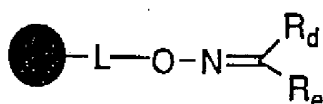
kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam.

Způsob přípravy substituovaného α -aminu obecného vzorce



kde znamená R_a a R_c na sobě nezávisle atom vodíku, alifatickou nebo aromatickou skupinu za podmínky, že R_a a R_c neznamenají oba atom vodíku a kde znamená R_f alifatickou nebo aromatickou skupinu, podle vynálezu spočívá v tom, že se

a) nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina oximetheru obecného vzorce

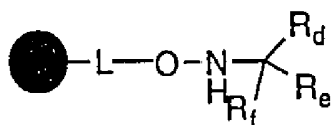


kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam s organokovovou sloučeninou obecného vzorce



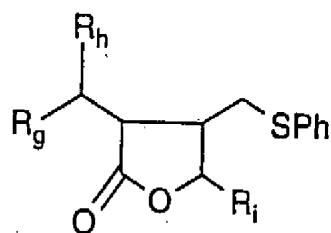
kde znamená R_f alifatický nebo aromatický aniont a M kovový kationt za získání

polymerní pryskyřičné sloučeniny α -substituovaného hydroxylaminu obecného vzorce



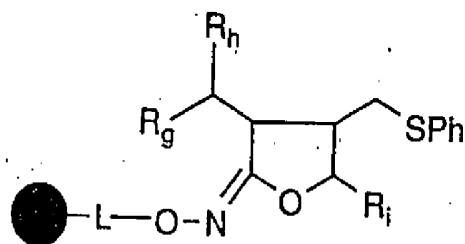
b) a redukčně se štěpí polymerní pryskyřičná sloučenina α -substituovaného hydroxylaminu.

Způsob přípravy laktonu obecného vzorce

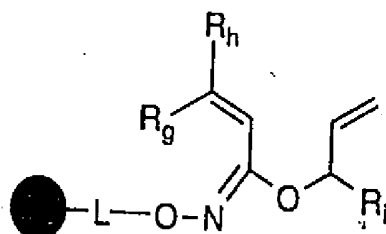


kde znamená R_g , R_h a R_i na sobě nezávisle alifatickou nebo aromatickou skupinu a Ph fenylovou skupinu, podle vynálezu spočívá v tom, že se

a) nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina α,β -nenasyceného esteru hydroxamové kyseliny obecného vzorce

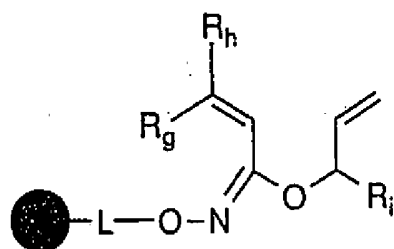


kde  a L mají shora uvedený význam, s thiofenolem a s radikálovým iniciátorem za získání oximylaktonu obecného vzorce

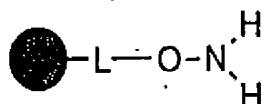


b), a polymerní oximylakton se zpracovává vodnou kyselinou.

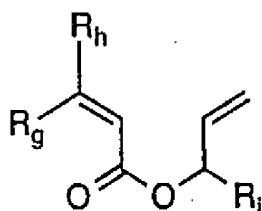
Způsob přípravy polymerní pryskyřičné sloučeniny α,β -nenasyceného esteru hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde $\bullet$, L, R_g , R_h a R_i mají shora uvedený význam, podle vynálezu spočívá v tom, že se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxylaminu obecného vzorce

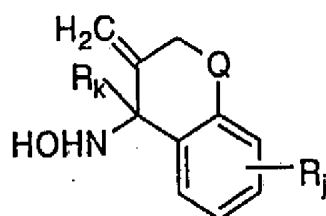


s α, β -nenasyceným esterem karboxylové kyseliny obecného vzorce



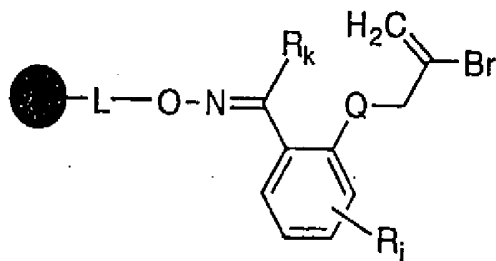
kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

Způsob přípravy α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce

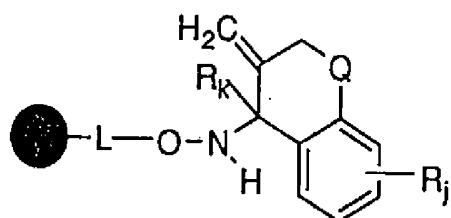


kde R_j a R_k znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, podle vynálezu spočívá v tom, že

a) se nechává reagovat polymerní acetofenonoxim obecného vzorce

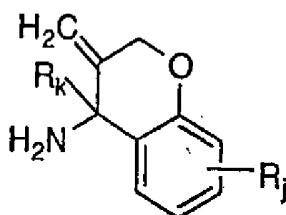


kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam, s trialkylcínhydridem a s radikálovým iniciátorem za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce

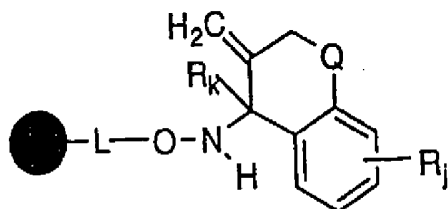


b) a polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxylaminu se zpracovává vodnou kyselinou.

Způsob přípravy α -cyklického aminu obecného vzorce

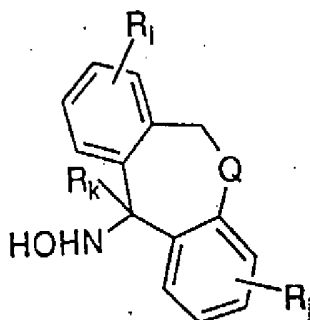


kde R_j a R_k znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, podle vynálezu spočívá v tom, že se redukčně štěpí polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



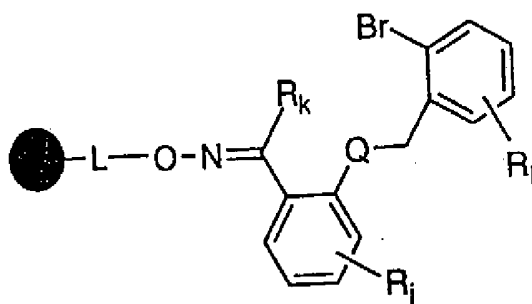
kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam.

Způsob přípravy α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce

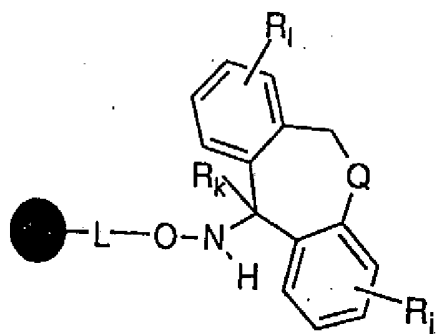


kde R_j , R_k a R_i znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, podle vynálezu spočívá také v tom, že

a) se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina aceto-fenonoximu obecného vzorce



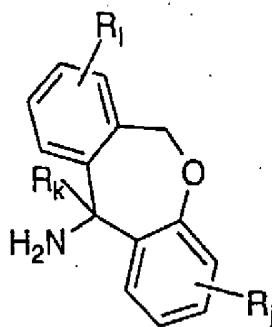
kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam, s trialkylcínhydridem a s radikálovým iniciátorem za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



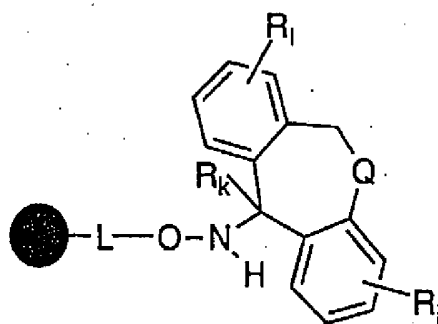
b) a polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxyl-

aminu se zpracovává vodnou kyselinou.

Způsob přípravy polymerní pryskyřičné sloučeniny α -cyklického aminu obecného vzorce

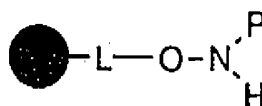


kde R_j , R_k a R_i znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, podle vynálezu spočívá také v tom, že se redukčně štěpí polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



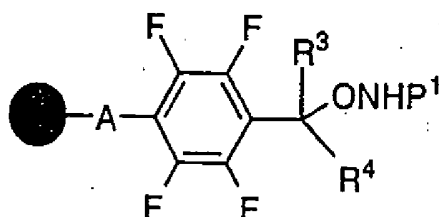
kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam.

Podstatou vynálezu je také polymerní pryskyřičná sloučenina N -chráněného hydroxylaminu obecného vzorce



kde $\bullet$ a L mají shora uvedený význam a P znamená skupinu chránící aminoskupinu za podmínky, že P neznámá 4-methoxybenzylou nebo 2,4-dimethoxybenzylou skupinu.

Podstatou vynálezu je také polymerní pryskyřičná sloučenina tetrafluorfenylhydroxylaminu obecného vzorce



kde  a L, A, R³ a R⁴ mají shora uvedený význam a P¹ znamená skupinu chránící aminoskupinu.

Vynález blíže objasňuje následující podrobný popis. Jednotlivé výrazy mají následující význam.

Výrazem "pevný nosič" se míní substrát, který je inertní k reakčním činidlům a za reakčních podmínek a v podstatě nerozpustný v používaných prostředích. Příkladně se jako nosiče uvádějí anorganické substráty, jako je křemelina, silikagel a sklo s řízenou velikostí pórů; organické polymery například polystyren, včetně 1-2% kopolystyrendivinylnbenzenu (gelová forma) a 20-40% kopolystyrendivinylnbenzenu (makroporózní forma), polypropylen, polyethylenglykol, polyakrylamid a celulóza; a kompozity anorganická/polymerní sloučenina, jako jsou polyakrylamid v matici silikagelových částic (J.M. Stewart a J.D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 2. vydání, Pierce Chemical Co., Chicago, IL, 1984).

Kromě toho zahrnují "pevné nosiče" pevný nosič shora popsaný, fixovaný na druhém inertním nosiči, jako jsou štěpy popsané v publikaci Technic Manual, Multipin™ SPOC, Chiron Technologies, 1995, kde je uvedena další literatura, které zahrnují oddělitelné polyethylenové nebo polypropylenové hlavy naroubované metakrylátovým kopolymerem s funkcionalizovanými aminoskupinami a inertní kmen.

Kromě toho zahrnují "pevné nosiče" pevný nosiče shora popsané, jako jsou polyethylenglykolové nosiče, které popsal

Janda a kol. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, str. 6419 až 6423, 1995); a S. Brenner, WO 95/16918), které jsou rozpustné v četných rozpouštědlech, mohou se však vysrážet přidáním srážecího rozpouštědla.

Výrazem "polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxylaminu" se vždy míní pevný nosič, shora definovaný, který je chemicky modifikován pracovníkům v oboru známým způsobem ke včlenění četných hydroxylaminových ($-\text{ONH}_2$) nebo chráněných hydroxylaminových skupin ($-\text{ONHP}$). Hydroxylaminové nebo chráněné hydroxylaminové skupiny jsou kovalentně vázány přímo na pevný nosič nebo jsou vázány na pevný nosič kovalentními vazbami prostřednictvím vazací skupiny. Polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina je zde označována jako



kde znamená $\bullet$ pevný nosič shora definovaný a L chybí nebo znamená vazací skupinu a P skupinu chránící aminoskupinu.

Výrazem "vazací skupina" a "spojovník" se vždy míní skupina, jejímž prostřednictvím je aminoskupina nebo aminomethylová skupina kovalentně vázána na pevný nosič. Vazací skupina je obecně inertní k používaným reakčním činidlům a za uvedených reakčních podmínek.

Výrazem "skupina chránící aminoskupinu" se vždy míní skupina snadno odstranitelná, známá pracovníkům v oboru k ochraně aminoskupiny proti nežádoucím reakcím v průběhu syntézy a selektivně odstranitelná. Použití skupin chránících aminoskupinu proti nežádoucím reakcím v průběhu syntézy a tyto chránící skupiny samotné jsou pracovníkům v oboru dobře známy a jsou v literatuře popsány (například T.H. Greene a P.G.M. Wuts,

Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York, 1991). Příkladně se jako skupiny chránící aminoskupinu uvádějí skupina formylová, acetylová, chloracetylová, trichloracetylová, o-nitrofenylacetylová, o-nitrofenoxyacetylová, trifluoracetylová, acetoacetylová, 4-chlorbutyrylová, isobutyrylová, o-nitrocinnamoylová, pikolinoylová, acylisothiokyanátová, aminokaproyllová, benzoylová, methoxykarbonylová, 9-fluorenylmethoxykarbonylová (Fmoc), 2,2,2-trifluorethoxykarbonylová, 2-trimethylsilylethoxykarbonylová, (Teoc), vinyloxykarbonylová, allyloxykarbonylová, terc.-butyloxykarbonylová, (BOC), 1,1-dimethylpropinyloxyoxykarbonylová, benzyloxykarbonylová (Cbz), p-nitrobenzyloxykarbonylová, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonylová, allyloxykarbonylová (Aloc), 2-(p-bifenyl)isopropyloxykarbonylová (Bpoc), adamantyloxykarbonylová (Adoc), 2-(3,5-dimethoxyfenyl)propyl-2-oxykarbonylová (Ddz), terc.-butylová (t-Bu), p-methoxybenzyloxykarbonylová (Moz), p-nitrobenzyloxykarbonylová (4-NO₂-Z), 2-(fenylsulfonyl)ethoxykarbonylová, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylová, o-nitrobenzyloxykarbonylová, 1-(2-oxo-1,2-difenylethyl)methyloxykarbonylová, (1,3-dithion-2-yl)methoxykarbonylová (Dmoc), pyridylethyllová (Pyoc), 4-nitrofenylallyloxykarbonylová (Noc), 2-nitro-4,5-dimethoxybenzyloxykarbonylová, dimethyl-terc.-butylsilylová, o-nitrobenzylsulfonylová (o-Nbs), p-nitrobenzylsulfonylová (p-Nbs) a 2-nitro-4-trifluormethylbenzylsulfonylová skupina.

Výrazem "neutrální aminokyselina" se vždy míní derivát karboxylové kyseliny mající α-aminoskupinu na karboxylátové skupině, to znamená sloučenina obecného vzorce



kde znamená R alifatickou nebo aromatickou skupinu shora definovanou. Výhodné aminokyseliny mají L stereochemii na α atomu uhlíku. Nejvýhodnějšími přírodními aminokyselinami jsou tak zvané přírodní α aminokyseliny, jako je alanin, valin, leucin, isoleucin, prolin, fenylalanin, tryptofan, methoinin, glycin, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, kyse-

lina asparagová, kyselina glutamová, lysin, arginin a histidin.

Výrazem "peptid" a "polypeptid" se vždy míní polymer, který jako monomery obsahuje přírodní nebo nepřírodní aminokyselinové zbytky vázané navzájem amidovými vazbami. Výrazem "peptidový hlavní řetězec" se míní řada amidových vazeb, kterou jsou jednotlivé aminokyselinové zbytky navzájem spojeny. Výrazem "aminokyselinový zbytek" se míní jednotlivé aminokyselinové jednotky včleněné do peptidů nebo do polypeptidů.

Výrazem "nepřírodní aminokyseliny" se vždy míní deriváty karboxylových kyselin, které mají aminoskupinu v jiné než v α poloze se zřetelem ke karboxylové skupině. Jakožto příklady nepřírodních aminokyselin se uvádějí β -alanin a gama-aminomáselná kyselina.

Výrazem "alifatický" se vždy míní sloučenina nebo skupina, která neobsahuje aromatický kruh. Jako příklady takových skupin se uvádějí skupina alkylová, alkenylová, alkinylová, cykloalkylová a cykloalkenylová skupina.

Výrazem "aromatický" se vždy míní sloučenina nebo skupina, která obsahuje alespoň jeden aromatický kruh. Výraz "aromatický kruh" zahrnuje jak arylové tak heteroarylové kruhy. Jako příklady takových skupin se uvádějí skupina aryllová, arylalkenylová, arylalkylová, arylalkinylová, benzylová, heteroarylová, heteroarylalkenylová, heteroarylalkylová a heteroarylalkinylová skupina.

Výrazem "kyselé bioisoster" se vždy míní skupina, která je chemicky a fyzikálně podobná a má v široké míře podobné biologické vlastnosti (Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 21, str. 283, 1986, "Bioisosterism In Drug Design"; Yun, Hwahak Sekye, 33, str. 576 až 579, 1993,

"Application Of Bioisosterism To New Drug Design"; Zhao, Huaxue Tongbao, str. 34 až 38, 1995. "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design"; Graham, Theochem, 343, str. 105 až 109, 1995. "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distribution In Bioisosteres"). Jakožto příklady vhodných bioisosterů se uvádějí: skupina $-C(=O)-NH-OH$, $-C(=O)-CH_2OH$, $-C(=O)-CH_2SH$, $-C(=O)-NH-CN$, sulfoskupina, fosfonoskupina, skupina alkylsulfonylkarbamoylová, tetrazolylová, arylsulfonylkarbamoylová, heteroarylsulfonylkarbamoylová, N-methoxykarbamoylová, 3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionová, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinylová nebo heterocyklická fenolová skupina, jako je například skupina 3-hydroxyisoxazolylová a 3-hydroxy-1-methylpyrazolylová.

Výrazem "acyl" se vždy míní skupina $H-CO-$ nebo alkyl- $CO-$ skupina, ve které má výraz alkyl shora uvedený význam. Výhodné acylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Jakožto příklady acylové skupiny se uvádějí skupina formylová, acetylová, propanoylová, 2-methylpropanoylová, butanoylová a palmitoylová skupina.

Výrazem "acylamino" se vždy míní acyl- $NH-$ skupina, kde acyl má shora uvedený význam.

Výrazem "alkenyl" se vždy míní alifatická uhlovodíková skupina se dvojnou vazbou mezi sousedními atomy uhlíku, s přímým nebo s rozvětveným řetězcem se 2 až přibližně 15 atomy uhlíku. Výhodné alkenylové skupiny mají 2 až přibližně 12 atomů uhlíku a především 2 až přibližně 4 atomy uhlíku v řetězci. Rozvětvením se míní, že jedna nebo několik nižších alkylových skupin, jako jsou skupina methylová, ethylová nebo propylová, jsou vázány na lineární alkenylový řetězec. Výrazem "nižší alkenyl" se vždy míní skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem s přibližně 2 až přibližně 4 atomy uhlíku. Alkenylová

skupina je popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenu nebo cykloalkylovými skupinami. Jakožto příklady alkenylové skupiny se uvádějí skupina ethenylová, propenylová, n-butenylová, i-butenylová, 3-methylbut-2-enylová, n-pentenyllová, heptenylová, oktenylová, cyklobuhexyltenylová a decenylová skupina.

Výrazem "alkoxy" se vždy míní alkyl-O- skupina, přičemž alkyl má shora uvedený význam. Jakožto příklady alkoxy skupiny se uvádějí methoxy skupina, ethoxy skupina, n-propoxy skupina, i-propoxy skupina, n-butoxy skupina, a heptoxy skupina.

Výrazem "alkoxyalkyl" se vždy míní alkyl-O-alkylová skupina, přičemž alkyl má na sobě nezávisle shora uvedený význam. Jakožto příklady alkoxyalkylové skupiny se uvádějí skupina methoxyethyllová, ethoxymethyllová, n-butoxymethyllová a cyklopentylmethyloxyethyllová skupina.

Výrazem "alkoxykarbonyl" se vždy míní skupina alkyl-O-CO-, přičemž alkyl má shora uvedený význam. Jakožto příklady alkoxykarbonylové skupiny se uvádějí methoxykarbonylová a ethoxykarbonylová skupina.

Výrazem "alkyl" se vždy míní alifatická uhlovodíková skupina s přímým nebo s rozvětveným řetězcem mající přibližně 1 až přibližně 15 atomů uhlíku. Výhodné alkylové skupiny mají 1 až přibližně 12 atomů uhlíku. Rozvětvením se míní, že jedna nebo několik nižších alkylových skupin, například skupina methyllová, ethylová nebo propylová, jsou vázány na lineární alkylový řetězec. Výrazem "nižší alkylová skupina" se míní alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v řetězci, která je lineární nebo rozvětvená. Alkylová skupina je popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenu nebo cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou skupinou. Jakožto příklady alkylové skupiny se uvádějí skupina methyllová, fluormethyllová, difluormethyllová, trifluormethyllová, cyklopropylmethyllová, cyklopent-

tylmethylová, ethylová, n-propylová, i-propylová, n-butylová, terc.-butylová, n-pentylová, 3-pentylová, heptylová, oktylová, nonylová, decylová a dodecylová skupina. Výhodnými alkylovými skupinami ve významu symbolu R^9 jsou skupina methylová, fluor-methylová, difluormethylová, trifluormethylová a ethylová skupina.

Výrazem "alkylsulfinyl" se vždy míní skupina alkyl-SO-, přičemž alkylový podíl má shora uvedený význam. Výhodnými jsou skupiny, ve kterých je alkylem nižší alkylová skupina.

Výrazem "alkylsulfonyl" se vždy míní skupina alkyl-SO₂-, přičemž alkylový podíl má shora uvedený význam. Výhodnými jsou skupiny, ve kterých je alkylem nižší alkylová skupina.

Výrazem "alkylthio" se vždy míní skupina alkyl-S-, přičemž alkylový podíl má shora uvedený význam. Výhodnými jsou skupiny, ve kterých je alkylem nižší alkylová skupina. Jakožto příklady alkthioskupiny se uvádějí skupina methylthioskupina, ethylthioskupina, i-propylthioskupina a heptylthioskupina.

Výrazem "alkinyl" se vždy míní alifatická uhlovodíková skupina mající trojnou vazbu mezi dvěma sousedními atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem mající přibližně 2 až přibližně 15 atomů uhlíku. Výhodné alkinylové skupiny mají 2 až přibližně 12 atomů uhlíku, přičemž jsou nejvýhodnější alkinylové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku. Rozvětvením se míní, že jedna nebo několik nižších alkylových skupin, například skupina methylová, ethylová nebo propylová, jsou vázány na lineární alkinylový řetězec. Jakožto příklady alkinylové skupiny se uvádějí skupina ethinylová, propinylová, n-butylová, i-butylová, 3-methylbut-2-inylová a n-pentinylová skupina.

Výrazem "aroyl" se vždy míní aryl-O- skupina, přičemž aryl má shora uvedený význam. Jakožto příklady aroylové skupiny se

uvádějí benzoylová a 1- a 2-naftoylová skupina.

Výrazem "aroylamino" se vždy míní aroyl-NH- skupina, při-
čemž aroyl má shora uvedený význam.

Výrazem "aryl" se vždy míní popřípadě substituovaná monocyklická nebo multicyklická aromatická karboxylová skupina nebo podíl přibližně se 6 až přibližně s 10 atomy uhlíku. Jakožto příklady arylové skupiny se uvádějí skupina fenylová nebo naftylová substituovaná jedním nebo několika substituenty arylových skupin nebo podílů, které jsou stejné nebo různé, přičemž se výrazem "substituent arylové skupiny" míní skupina acylová, acylaminoskupina, alkoxy skupina, skupina alkoxykarbonylová, alkylová, alkylsulfinylová, alkylsulfonylová, alkylthioskupina, aroylová skupina, aroylaminoskupina, arylová skupina, arylalkoxy skupina, arylalkoxykarbonylová skupina, arylalkylová skupina, arylalkylthioskupina, aryloxy skupina, arylalkoxykarbonylová skupina, arylsulfinylová skupina, arylsulfonylová skupina, arylthioskupina, karboxy skupina, kyanoskupina, atom halogenu, heteroaroylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroarylamino skupina, heteroaryloxy skupina, atom vodíku, hydroxy skupina, hydroxyalkylová skupina, nitroskupina, skupina Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- nebo $Y^1Y^2NSO_2-$, kde znamená Y^1 a Y^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, arylalkylovou a arylovou nebo Y^1 a Y^2 spolu s atomem dusíku, na který jsou vázány, vytvářejí čtyřčlennou až sedmičlennou heterocyklylovou skupinu, která popřípadě obsahuje přídatný heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry skupinu NH nebo $NR^{1,3}$. Jakožto výhodné substituenty arylové skupiny se uvádějí acylová skupina, acylaminoskupina, alkoxykarbonylová skupina, alkylová skupina, alkylthioskupina, aroylová skupina, kyanoskupina, atom halogenu, atom vodíku, hydroxy skupina, nitroskupina, skupina Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- nebo $Y^1Y^2NSO_2-$, kde znamená Y^1 a Y^2 na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou.

Výrazem "arylalkyl" se vždy míní arylalkylová skupina, přičemž aryl a alkyl mají shora uvedený význam. Výhodné jsou arylalkylové skupiny s nižším alkylovým podílem. Jakožto příklady arylalkylové skupiny se uvádějí skupina benzylová, 2-fenethylová a naftalenmethylová skupina.

Výrazem "arylalkyloxy" se vždy míní arylalkyl-O- skupina, přičemž arylalkyl má shora uvedený význam. Jakožto příklady arylalkyloxyskupiny se uvádějí benzyloxyskupina a 1- nebo 2-naftalenmethoxyskupina.

Výrazem "arylalkyloxyalkenyl" se vždy míní arylalkyl-O-alkenylová skupina, přičemž arylalkyl a alkenyl mají shora uvedený význam. Jakožto příklady arylalkyloxyalkenylové skupiny se uvádí 3-benzyloxyallylová skupina.

Výrazem "arylalkyloxyalkyl" se vždy míní arylalkyl-O-alkylová skupina, přičemž arylalkyl a alkynyl mají shora uvedený význam. Jakožto příklady arylalkyloxyalkylové skupiny se uvádí benzyloxyethyllová skupina.

Výrazem "arylalkoxykarbonyl" se vždy míní arylalkyl-O-CO-skupina. Jakožto příklady arylalkoxykarbonylové skupiny se uvádí benzyloxykarbonylová skupina.

Výrazem "arylalkylthio" se vždy míní arylalkyl-S- skupina, přičemž arylalkyl mají shora uvedený význam. Jakožto příklady arylalkylthioskupiny se uvádí benzylthioskupina.

Výrazem "arylalkinyl" se vždy míní arylalkinylová skupina,

příčemž aryl a alkynyl mají shora uvedený význam. Výhodné jsou arylalkynylové skupiny s nižším alkynylovým podílem. Jakožto příklady arylalkynylové skupiny se uvádějí skupina fenylacetylenylová.

Výrazem "aryloxy" se vždy míní aryl-O- skupina, přičemž aryl má shora uvedený význam. Jakožto příklady aryloxyskupiny se uvádějí fenoxyskupina.

Výrazem "aryloxyalkenyl" se vždy míní aryl-O-alkenylová skupina, přičemž aryl a alkenyl mají shora uvedený význam. Jakožto příklady aryloxyalkenylové skupiny se uvádějí skupina fenoxyallylová.

Výrazem "aryloxyalkyl" se vždy míní aryl-O-alkylová skupina, přičemž aryl a alkyl mají shora uvedený význam. Jakožto příklady aryloxyalkylové skupiny se uvádějí skupina fenoxypylová.

Výrazem "aryloxykarbonyl" se vždy míní aryl-O-CO- skupina, přičemž aryl má shora uvedený význam. Jakožto příklady aryloxykarbonylové skupiny se uvádějí skupina fenoxycarbonylová a naftoxykarbonylová skupina.

Výrazem "arylsulfinyl" se vždy míní aryl-SO- skupina, přičemž aryl má shora uvedený význam.

Výrazem "arylsulfonyl" se vždy míní aryl-SO₂- skupina, přičemž aryl má shora uvedený význam.

Výrazem "arylthio" se vždy míní aryl-S- skupina, přičemž aryl má shora uvedený význam. Jakožto příklady arylthioskupiny se uvádí fenylthioskupina a naftylthioskupina.

Výrazem "(N-karbamoyl)cyklický amin" se vždy míní pěti-

členný až sedmičlenný kruhový systém, kde je jeden atom uhlíku kruhu nahrazen skupinou N-C(=O)-NH_2 . Jakožto příklady (N-karbamoyl)cyklického aminu se uvádí N-karbamoylpiperidinyl.

Výrazem "benzyl" se vždy míní fenyl- CH_2 - skupina, přičemž je fenylový podíl nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním nebo několika substituenty, volenými na sobě nezávisle ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu, alkoxy skupinu, atom halogenu a halogenalkylovou skupinu.

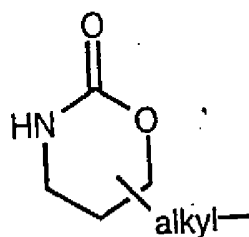
Výrazem "cykloalkenyl" se vždy míní nearomatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém mající dvojnou vazbu mezi sousedními atomy uhlíku a přibližně 3 až přibližně 10 atomů uhlíku. Jako výhodné monocyklické cykloalkenylové skupiny se uvádějí skupina cyklopentenyl, cyklohexenyl nebo cykloheptenyl, přičemž je především výhodná skupina cyklopentenyl. Jako výhodné multicyklické cykloalkenylové skupiny se uvádí skupina norbornenyl. Cykloalkenylové skupiny mohou být substituovány jedním nebo několika atomy halogenu, methylenovými skupinami nebo alkylovými skupinami.

Výrazem "cykloalkyl" se vždy míní nearomatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém mající přibližně 3 až přibližně 10 atomů uhlíku. Jako příklady monocyklické cykloalkylové skupiny se uvádějí skupina cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl. Výhodnou monocyklickou cykloalkylovou skupinou ve významu symbolu R^{18} je skupina cyklopentyl a cyklohexyl. Výhodnou monocyklickou cykloalkylovou skupinou ve významu symbolu R^{19} je skupina cyklopropyl. Jako příklady multicyklické cykloalkylové skupiny se uvádějí skupina perhydrafityl, adamant-(1- nebo 2-)yl a norbornyl a spirobicyklické systémy například skupina spiro[4,4]non-2-yl. Cykloalkylové skupiny mohou být substituovány jedním nebo několika atomy halogenu, methylenovými skupinami nebo alkylovými skupinami. Výhodné jsou monocyklické

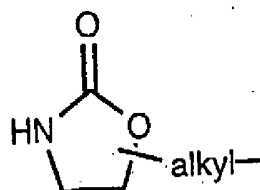
cykloalkylové skupiny, kde R^{18} je skupina cyklopentylová a cyklohexylová. Výhodnou monocyklickou cykloalkylovou skupinou ve významu symbolu R^{19} je skupina cyklopropylová.

Výrazem "cykloalkyloxy" se vždy míní cykloalkyl-0- skupina, přičemž cykloalkyl má shora uvedený význam. Jako příklady cykloalkyloxyskupiny se uvádějí cyklopentyloxyskupina a cyklohexyloxyskupina.

Výrazem "cyklokarbamoylalkyl" se vždy míní skupina obecného vzorce

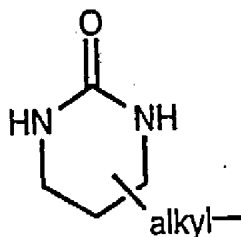
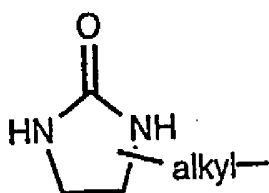


nebo

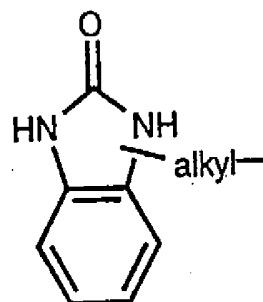


ve které cyklokarbamoylový podíl sestává z oxooxazaheterocyklylového kruhového podílu a alkyl má shora uvedený význam. Alkylová skupina může být vázána na karbamoylový podíl buď prostřednictvím atomu uhlíku nebo prostřednictvím atomu dusíku karbamoylového podílu. Jako příklad cyklokarbamoylalkylové skupiny se uvádí N-oxazolidinylpropylová skupina.

Výrazem "cykloimidyl" se vždy míní skupina obecného vzorce



nebo



ve které imidový podíl sestává z oxodiazaheterocyklylového kruhového podílu a alkyl má shora uvedený význam. Alkylová skupina může být vázána na karbamoylový podíl buď prostřednictvím atomu uhlíku nebo prostřednictvím atomu dusíku karbamoylového podílu. Jako příklad cykloimidyllové skupiny se uvádí N-ftalimidpropylová skupina.

Výrazem "halo" a "halogen" se vždy míní atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu. Výhodnými jsou atom fluoru, chloru nebo bromu, přičemž ještě výhodnějšími jsou atom fluoru nebo chloru.

Výrazem "halogenalkyl" se vždy míní alkylová skupina, shora definovaná, substituovaná jedním nebo několika atomy halogenu. Jako příklad halogenalkylové skupiny se uvádí skupina chlormethylová, bromethylová a trifluormethylová skupina.

Výrazem "heteroaroyl" se vždy míní heteroaryl-CO- skupina, přičemž heteroaryl má shora uvedený význam. Jako příklad heteroaroylové skupiny se uvádí skupina pyridylkarbonylová.

Výrazem "heteroaryl" se vždy míní popřípadě substituovaný aromatický monocyklický nebo multicyklický uhlovodíkový kruhový systém nebo podíl přibližně se 5 až přibližně s 10 atomy uhlíku, přičemž jedním nebo několika členy kruhu jsou jiné prvky než atom uhlíku, například atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heteroarylová skupina může být substituována jednou nebo několika arylovými skupinami. Jakožto příklady vhodně substituovaných heteroarylových skupin se uvádějí skupina furylová, isoxazolylová, isochinolinyllová, isothiazolylová, 1,2,3-oxadiazolová, 1,2,4-oxadiazolová, 1,2,5-oxadiazolová, 1,3,4-oxadiazolová, pyrazinyllová, pyridazinyllová, pyridyllová, pyrimidinyllová, chinolinyllová, 1,3,4-thiadiazolylová, thiazolylová, thienyllová a 1,2,3-triazolylová a 1,2,4-triazolylová skupina, které jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika arylovými skupinami, jak shora uvedeno.

Pokud skupina symbolu R^{18} nebo R^{19} obsahuje popřípadě substituovanou heteroarylovou skupinu, může být touto skupinou zvláště substituovaná "azaheteroarylová skupina" (příčemž se výrazem "azaheteroaryl" míní heteroarylová skupina mající přibližně 5 až přibližně 10 členů kruhu, přičemž alespoň jedním členem kruhu je atom dusíku). Jakožto případné substituenty heteroarylové skupiny ve významu symbolů R^{18} nebo R^{19} se uvádějí atomy halogenu, skupina alkylová, arylová, arylalkylová, hydroxyskupina, oxoskupina, skupina hydroxyalkylová, halogenalkylová (například skupina trifluormethylová), alkoxyskupina, halogenalkoxyskupina (například skupina trifluormethoxyskupina), aryloxyskupina a arylalkyloxyskupina. Výhodnými heteroarylovými skupinami ve významu symbolu R^{18} jsou popřípadě substituovaná skupina thienylová, thiazolylová, pyridylová, 1,2,4-oxadiazolová a 1,3,4-oxadiazolová skupina. Výhodnou heteroarylovou skupinou ve významu symbolu nebo R^{19} je popřípadě substituovaná skupina pyridylová.

Výrazem "heteroarylalkenyl" se vždy míní heteroarylalkenyllová skupina, přičemž heteroaryl a alkenyl mají shora uvedený význam. Výhodné jsou heteroarylalkenyllové skupiny, které mají nižší alkenylový podíl. Jakožto příklady heteroarylalkenyllové skupiny se uvádí 4-pyridylvinylová skupina.

Výrazem "heteroarylalkyl" se vždy míní heteroarylalkylová skupina, přičemž heteroaryl a alkyl mají shora uvedený význam. Výhodné jsou heteroarylalkylové skupiny, které mají nižší alkylový podíl. Jakožto příklady heteroarylalkylové skupiny se uvádí 4-pyridylmethylová skupina.

Výrazem "heteroarylalkyloxy" se vždy míní heteroarylalkyl-O- skupina, přičemž heteroarylalkyl má shora uvedený význam. Jakožto příklady heteroarylalkyloxyskupiny se uvádí 4-pyridylmethoxyskupina.

Výrazem "heteroarylalkyloxyalkenyl" se vždy míní hetero-

arylalkyl-O-alkenylová skupina, přičemž heteroarylalkyl a alkenyl mají shora uvedený význam. Jakožto příklady heteroarylalkyloxyalkenylové skupiny se uvádí 4-pyridylmethyloxyallylová skupina.

Výrazem "heteroarylalkyloxyalkyl" se vždy míní heteroarylalkyl-O-alkylová skupina, přičemž heteroarylalkyl a alkyl mají shora uvedený význam. Jakožto příklady heteroarylalkyloxyalkylové skupiny se uvádí 4-pyridylmethyloxyethyllová skupina.

Výrazem "heteroarylalkinyl" se vždy míní heteroarylalkinylová skupina, přičemž heteroaryl a alkinyl mají shora uvedený význam. Výhodné jsou heteroarylalkinylové skupiny, které mají nižší alkinylový podíl. Jakožto příklady heteroarylalkinylové skupiny se uvádí 4-pyridylethinylová skupina.

Výrazem "heterocyklyl" se vždy míní přibližně čtyřčlenný až přibližně desetičlenný monocyklický nebo multicyklický kruhový systém, přičemž jedním nebo několika atomy v kruhu jsou jiné atomy než atomy uhlíku, přičemž heteroatomy jsou atom dusíku, kyslíku nebo síry. Heterocyklylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika alkylovými skupinami. Jakožto příklady heterocyklylových skupin se uvádějí skupina chinuklidinová, pentamethylensulfidová, tetrahydropyranylová, tetrahydrothiofenylová, pyrrolidinylová, piperidinylová a tetrahydrofuracylová skupina.

Výrazem "heterocyklylalkyl" se vždy míní heterocyklylalkylová skupina, přičemž heterocyklyl a alkyl mají shora uvedený význam. Výhodné jsou heterocyklylalkylové skupiny, které mají nižší alkylový podíl. Jakožto příklady heterocyklylalkylové skupiny se uvádí tetrahydropyranylmethyllová skupina.

Výrazem "heterocyklylalkyloxyalkyl" se vždy míní heterocyklylalkyl-O-alkylová skupina, přičemž heterocyklyl a alkyl na sobě nezávisle mají shora uvedený význam. Jakožto příklady

heterocyklylalkyloxyalkylové skupiny se uvádí tetrahydropyranylmethyloxymethylová skupina.

Výrazem "hydroxyalkyl" se vždy míní HO-alkylová skupina, přičemž alkyl má shora uvedený význam. Výhodné jsou hydroxyalkylové skupiny, které mají nižší alkylový podíl. Jakožto příklady hydroxyalkylové skupiny se uvádí hydroxymethylová a 2-hydroxyethylová skupina.

Výrazem "částečně nasycený bicykloaryl" se vždy míní skupina, ve které je arylový a cykloalkylový podíl kondenzován za vytvoření bicyklické struktury. Jakožto příklady arylalkylových skupin se uvádějí skupina indanylová a tetrahydronaftylová, zvláště však skupina indanylová.

Způsob přípravy aldehydů a ketonů podle vynálezu objasňuje schéma I, kde R_a a R_b na sobě nezávisle znamenají vždy alifatickou nebo aromatickou skupinu přístupnou rozpouštědlům a reakčním činidlům používaným při způsobu přípravy. Skupiny symbolu R_a a R_b mohou být dále substituovány a mohou obsahovat funkční skupiny vhodné pro další chemické transformace při vázání na hydroxylaminovou pryskyřici. Tyto funkční skupiny mají reaktivitu, která může narušovat popisované reakce, a proto se takové skupiny vhodně chrání. Zavádění a odstraňování běžných chránících skupin je v literatuře podrobně popsáno (například T.H. Greene a P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Willey & Sons, New York, 1991). Symbol R_c znamená jakoukoliv alifatickou nebo aromatickou skupinu, která je vhodná k použití pro organokovové činidlo.

Schéma I

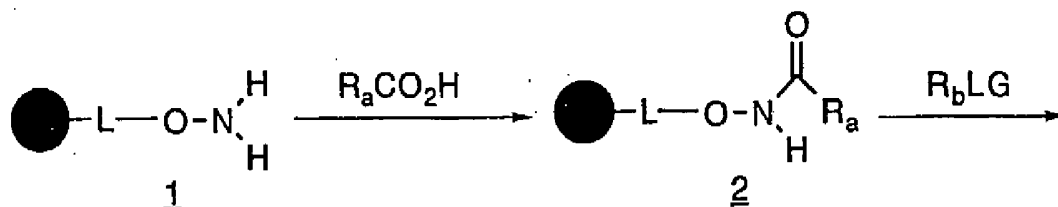
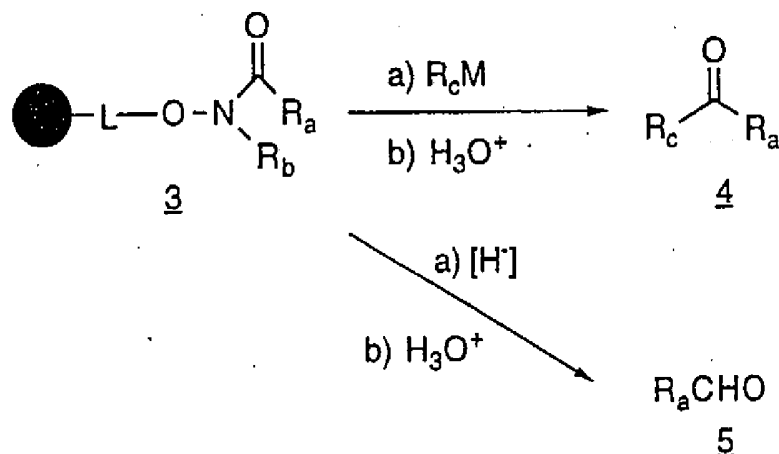


Schéma I pokračování



Podle uvedeného schéma I se polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 1 kopuluje s derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce $\text{R}_a\text{CO}_2\text{H}$ za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové kyseliny obecného vzorce 2. Kopulace se provádí v přítomnosti aktivačního činidla známého z oboru přípravy peptidů. Jakožto příklady aktivačních činidel se uvádějí isopropylchlorformát, diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid (EDC), 1-hydroxybenzotriazol (HOBT), chlorid bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonové kyseliny (BOP-Cl), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát (BOP), benzotriazol-1-yloxy-trispyrrolidino-fosfoniumhexafluorofosfát (PyBROP), brom-trispyrrolidino-fosfoniumhexafluorofosfát (PyBOP), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborát (TBTU), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorborát (HBTU), 2-[2-oxo-1-(2H)pyridyl]-1,1,3,3-bis-pentamethylenuroniumtetrafluorborát (TOPPipU) a N,N'-dicyklohexylkarbodiimid (DCC). Jakožto vhodná rozpouštědla pro tuto kopulační reakci se příkladně uvádějí dimethylformamid, dimethylsulfoxid a tetrahydrofuran. Kopulace se provádí po dobu přibližně dvou až přibližně 24 hodin v závislosti na použité pryskyřici a kopulovaném derivátu karboxylové kyseliny, na aktivačním činidle, na použití rozpouštědla a na teplotě.



Kopoulace se provádí při teplotě přibližně -10°C až přibližně 50°C , s výhodou přibližně při teplotě okolí.

Kopulační reakce se s výhodou provádí při teplotě okolí za použití dimethylformamidu a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu po dobu přibližně 12 hodin.

Polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxamové kyseliny obecného vzorce 2 se alkyluje alkylačním činidlem obecného vzorce R_bLG , kde znamená LG uvolňovanou skupinu, v přítomnosti nenukleofilní zásady například 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) v inertním organickém rozpouštědle, například v toluenu, za získání N-alkylované polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové kyseliny obecného vzorce 3. Alkylační činidlo obecného vzorce R_bLG se může přidávat v ekvimolárním množství až v nadbytku přibližně ve 25 násobku ekvimolárního množství. S výhodou se používá 15 násobku ekvimolárního množství. Nenukleofilní zásada se může přidávat v ekvimolárním množství až v nadbytku přibližně 10 násobku ekvimolárního množství. S výhodou se používá přibližně 5 násobku ekvimolárního množství. Uvolňovanou skupinou LG je jakákoliv skupina vhodná pro nukleofilní vytěsnění atomem dusíku polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové kyseliny obecného vzorce 2 za shora uvedených reakčních podmínek. Výhodnou uvolňovanou skupinou je atom halógenu. Vzorek N-alkylované polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové kyseliny obecného vzorce 3 se může podrobovat acidolýzy k štěpení substituované hydroxamové kyseliny k potvrzení dostatečného proběhnutí reakce.

Reakce N-alkylované polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové kyseliny obecného vzorce 3 s organokovovým činidlem obecného vzorce R_cM , kde znamená R_c alifatický nebo aromatický aniont a M kovový kationt s následnou kyselou hydrolýzou poskytuje keton obecného vzorce 4. Výhodnými organokovovými činidly jsou organolithiová činidla obecného vzorce R_cLi a Grig-



nardova činidla R_2MgX , kde znamená X atom halogenu. Podle výhodné přípravy ketonů podle tohoto způsobu podle vynálezu se N -alkylovaná polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxamové kyseliny obecného vzorce 3 zpracovává sloučeninou obecného vzorce R_2MgX v diethyletheru při teplotě okolí po dobu přibližně 18 hodin a reakce se ukončí přidáním vodné kyseliny chlorovodíkové nebo vodného roztoku kyseliny sírové draselného k uvolnění ketonu obecného vzorce 4.

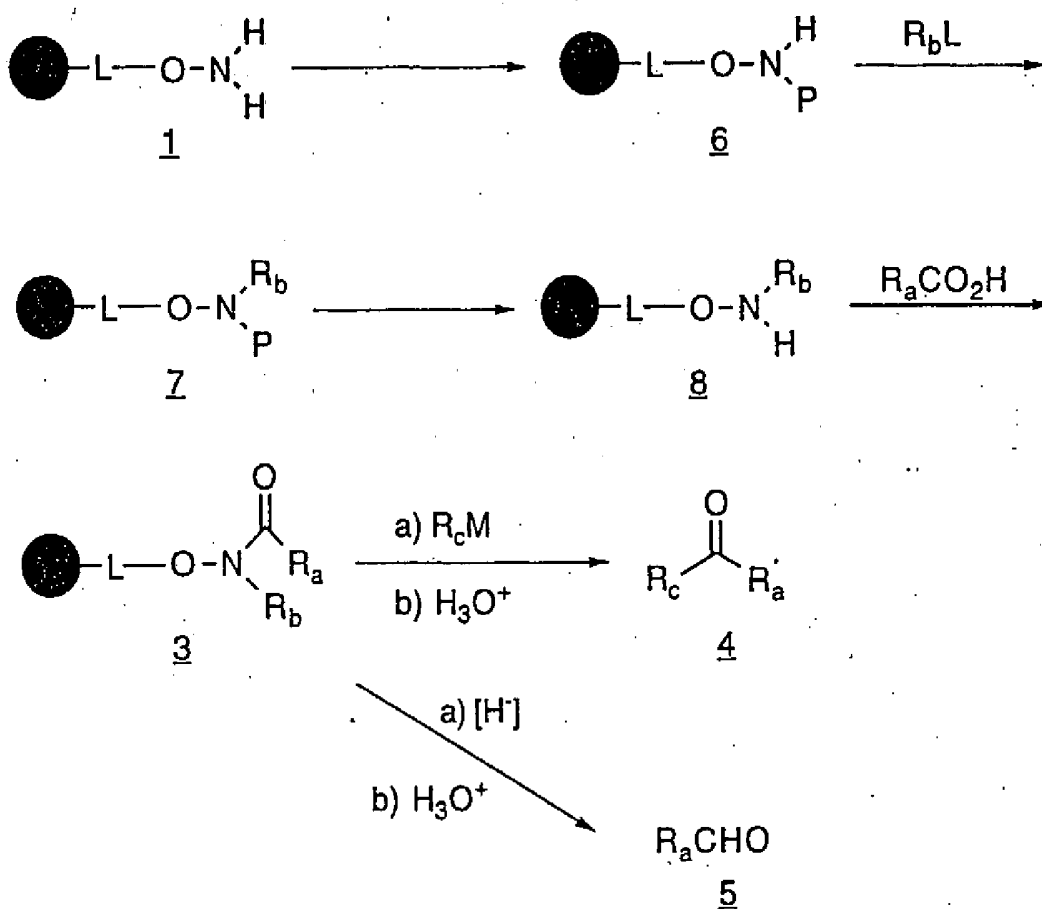
Aldehydy se připravují zpracováním N -alkylované polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové kyseliny obecného vzorce 3 hydridovým redukčním činidlem a následnou kyselou hydrolýzou, jak je objasněno na schéma I. Jakožto příkladná hydridová redukční činidla se uvádějí lithiualuminiumhydrid, $(iso-Bu)_2AlH$, $LiAlH(O-t-Bu)_3$, $LiAlH_4-EtOH$ a $LiAlH_4-MeOH$. Jakožto výhodná hydridová redukční činidla se uvádějí lithiualuminiumhydrid a $LiAlH_4-MeOH$. Pro kyselou hydrolýzu se s výhodou používá vodného roztoku kyseliny sírové draselného.

Jak je zřejmé ze schéma I, N -alkylovaná polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxamové kyseliny obecného vzorce 3 je amidem Weinrebova typu, vhodným pro přípravu aldehydů a ketonů (S. Nahm a S. Weinreb, Tet. Lett. 22, str. 3815 až 3818, 1981). Tato N -alkylovaná polymerní pryskyřičná sloučenina má výhodu ve srovnání s dřívějšími příklady pryskyřice vázané amidy Weinrebova typu (J.-A. Fehrentz., M. Paris, A. Heitz, J. Velek, C.-F. Liu, F. Winternitz a J. Martinez, Tet. Lett. 36, str. 7871 až 7874, 1995; T.Q. Dinh a R.W. Armstrong, Tet. Lett. 37, str. 1161 až 1164, 1996) v tom, že se může alkylovat objemnými lipofilními skupinami, jako je skupina benzylová, substituovaná skupina benzylová, naftylová nebo jakákoliv alkylová skupina potřebná k optimalizaci reakce na pevné fázi. Velmi vhodný je například N -benzyl- O -methylpolystyrenylový podíl k vytváření stabilního kovového chelatovaného meziproductu. Lipofilní benzylová skupina pravděpodobně pomáhá chrá-

nit chelát, čímž mu dodává stabilitu.

Výhodný způsob přípravy aldehydů a ketonů je ve schéma II. V tomto schéma znamená symbol P skupinu chránící aminoskupinu zde definovanou.

Schéma II



Jak objasňuje schéma II je polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina chráněna skupinou chránící aminoskupinu za vytvoření N-chráněné polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 6. N-Chráněná polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 6 se alkyluje způsobem objasněným ve schéma I za získání N-alkylované N-chráněné polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 7. Odstraněním skupiny chránící aminoskupinu se získá mono N-alkylovaná polymerní hydroxylaminové pryskyřičná



sloučenina obecného vzorce 8. Kopulací mono N-alkylované polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 8 se sloučeninou karboxylové kyseliny obecného vzorce R_aCO_2H shora popsaným způsobem se získá N-alkylovaná polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxamové kyseliny obecného vzorce 3, která se převádí na keton obecného vzorce 4 nebo na aldehyd obecného vzorce 5 způsobem objasněným ve schéma I.

Jakožto vhodné skupiny chránící aminoskupinu se uvádějí skupina allyloxykarbonylová (Aloc), benzyloxykarbonylová (Cbz), p-methoxybenzyloxykarbonylová (Moz), p-nitrobenzyloxykarbonylová (4-NO₂-Z), trimethylsilylethoxykarbonylová (Teoc), 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylová, o-nitrobenzyloxykarbonylová, o-nitrobenzylsfonylová (o-Nbs), p-nitrobenzylsfonylová (p-Nbs) a 2-nitro-4-trifluormethylbenzylsfonylová skupina.

Jakožto nejvhodnější skupina chránící aminoskupinu se uvádí skupina allyloxykarbonylová.

Jakožto výhodné polymerní N-chráněné hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny se uvádějí:

N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,

N-allyloxykarbonyl-4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxyl]-(N-4-methylbenzhydryl)butyramidkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,

N-allyloxykarbonyl-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,

N-allyloxykarbonyl-4-[4-(1-aminoxethyl)-2-methoxy-5-nitrofenoxyl]-(N-4-methylbenzhydryl)butyramidkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,

N-allyloxykarbonyl-O-hydroxylamin-2'-chlortritylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,

N-allyloxykarbonyl-O-hydroxylamintritylkopolystyren-1%-di-

-vinylbenzenpryskyřice,
 kopolystyren-1%-divinylbenzenpryskyřice N-allyloxykarbonyl-5-
 -(4-O-methylhydroxylamin-3,5-dimethoxyfenoxý)valerové kyseliny,
 N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxý-
 -kopolystyren-1%-divinylbenzenpryskyřice,
 N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluor-
 -fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,
 N-allyloxykarbonyl-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxyl-
 -amin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly(styren-1%-divinyl-
 -benzen)pryskyřice a
 N-allyloxykarbonyl-3-hydroxyxanthidrolaminkopolystyren-1%-
 -divinylbenzenpryskyřice.

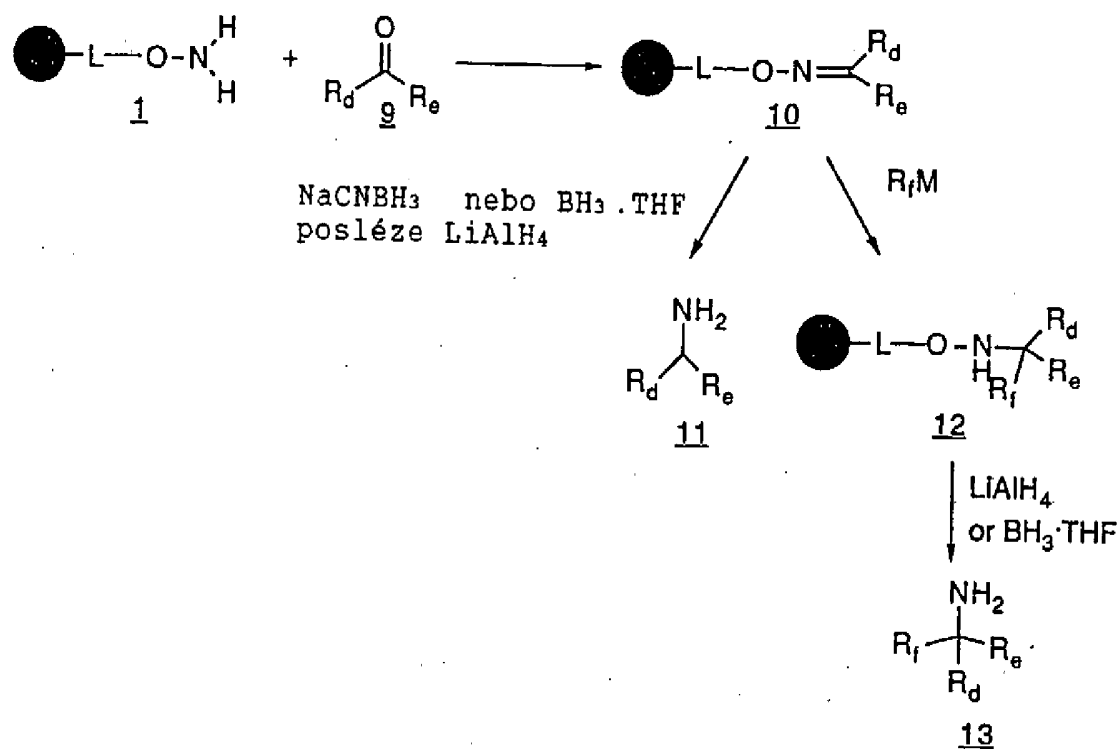
Jakožto nejvýhodnější polymerní N-chráněná hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina se uvádí N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen) - pryskyřice.

Jestliže je sloučeninou karboxylové kyseliny obecného vzorce R_aCO_2H přírodní nebo nepřírodní aminokyselina nebo peptid, představují shora popsané způsoby podle schéma I a II snadnou cestu k dosud obtížně získatelným derivátům aminokyselin nebo peptidaldehdům.

Způsob přípravy aminů podle vynálezu je objasněn na schéma III. Ve schéma III, znamenají R_a a R_e na sobě nezávisle atom vodíku nebo jakoukoliv alifatickou nebo aromatickou skupinu přístupnou rozpouštědlům a reakčním činidlům používaným při způsobu přípravy. Skupiny symbolu R_a a R_e mohou být dále substituovány a mohou obsahovat funkční skupiny vhodné pro další chemické transformace při vázání na hydroxylaminovou pryskyřici. Tyto funkční skupiny mají reaktivitu, která může narušovat popisované reakce, a proto se takové skupiny vhodně chrání. Zavádění a odstraňování běžných chránících skupin je v literatuře podrobně popsáno (naoříklad T.H. Greene a P.G.M.

Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydání, John Willey & Sons, New York, 1991). Symbol R_f znamená jakoukoliv alifatickou nebo aromatickou skupinu, která je vhodná k použití pro organokovové činidlo.

Schéma III

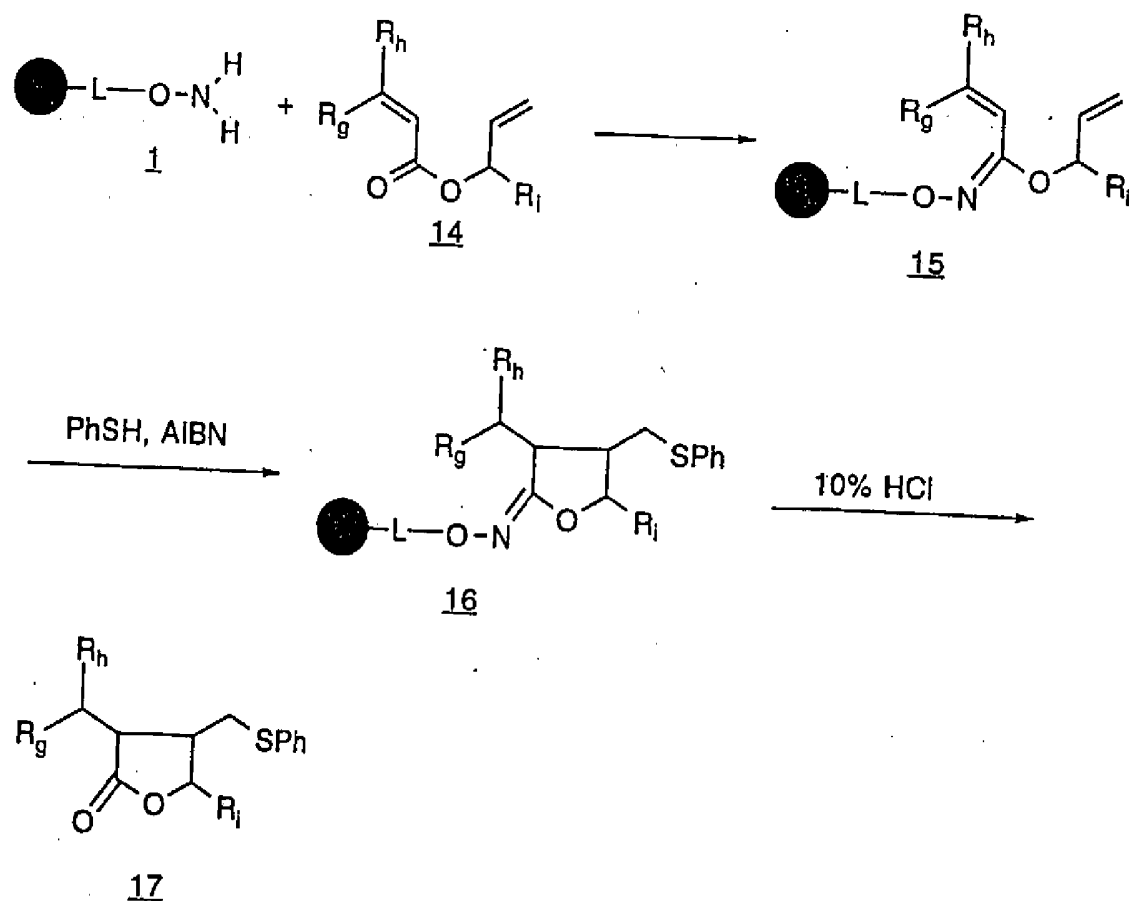


Podle uvedeného schéma III poskytuje reakce polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 1 s aldehydem nebo s ketonem obecného vzorce 9 polymerní oximetherovou pryskyřičnou sloučeninu obecného vzorce 10. Vytváření oximu se s výhodou provádí za teploty okolí zbobtnáním polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 1 ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, a následným přidáním nadbytku aldehydu nebo ketonu. Redukční štěpení pryskyřice, například reakcí s $NaCNBH_3$ nebo $BH_3 \cdot THF$ a následně s lithiualuminiumpohydridem poskytuje amin obecného vzorce 11. Reakce oximetherové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 10 s organokovovým činidlem obecného vzorce

R_fM , kde znamená R_f alifatický nebo aromatický aniont a M kovový kationt, jak uvedeno shora, poskytuje polymerní α -substituovanou hydroxylaminpryskyřičkou sloučeninu obecného vzorce 12. Odštěpení α -aminu obecného vzorce 13 od pryskyřice se provádí například použitím BH_3THF nebo lithiualuminiumhydridu (Y. Ukaji a kol., Chem. Lett., 173, 1991; R.P. Dieter a kol., Can. J. Chem. 71, str. 814, 1993). Výhodnými kovovými kationty jsou lithium a MgX , kde znamená X atom halogenu. Pomocí chirálních pomocných činidel, jako je chirální benzyhydroxylaminový spojovník, se získají chirální α -substituované aminy.

Způsob přípravy laktonů radikálovou cyklizací je objasněn na schéma IV. Ve schéma IV symboly R_g , R_h a R_i znamenají alifatické nebo arylové skupiny, shora definované.

Schéma IV



Jak objasňuje schéma IV nechává se reagovat polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 1 se sloučeninou esteru α, β -nenasycené karboxylové kyseliny obecného vzorce 14 za získání polymerní oximylové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 15. Radikálovou cyklizací polymerní oximylové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 15, například zahříváním v přítomnosti 2,2'-azobisisobutyronitrilu (AIBN) a thiofenolu v inertním organickém rozpouštědle, jako je benzen, se dosáhne vytvoření polymerní g-laktonové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 16. Kyselou hydrolýzou polymerní g-laktonové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 16 za použití například 10% vodné kyseliny chlorovodíkové, se získá lakton obecného vzorce 17 (O. Miyata a kol., Tet. Lett. 37, str. 229 až 232, 1996).

Způsob přípravy karbocyklických a heterocyklických sloučenin radikálovou cyklizací je objasněn ve schéma V. Ve schéma V symboly R_j , R_k a R_l znamenají alifatické nebo arylové skupiny, shora definované. Metodika, objasněná v příležitosti schéma I, je použitelná pro přípravu pětičlenných, šestičlenných nebo sedmičlenných kruhů. Karbocykly se získají, jestliže se fenolový atom kyslíku nahradí atomem uhlíku.

Schéma V

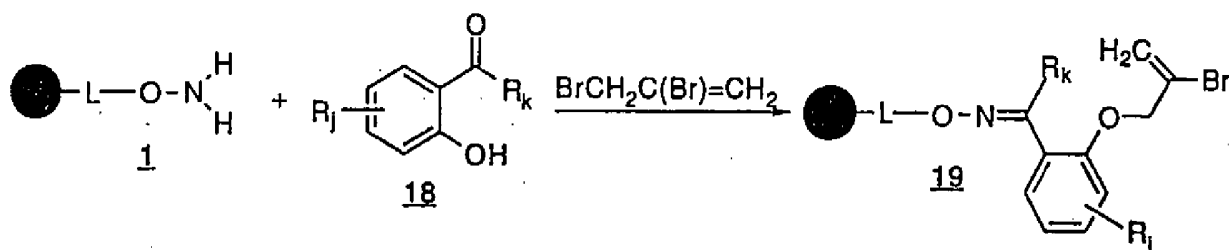
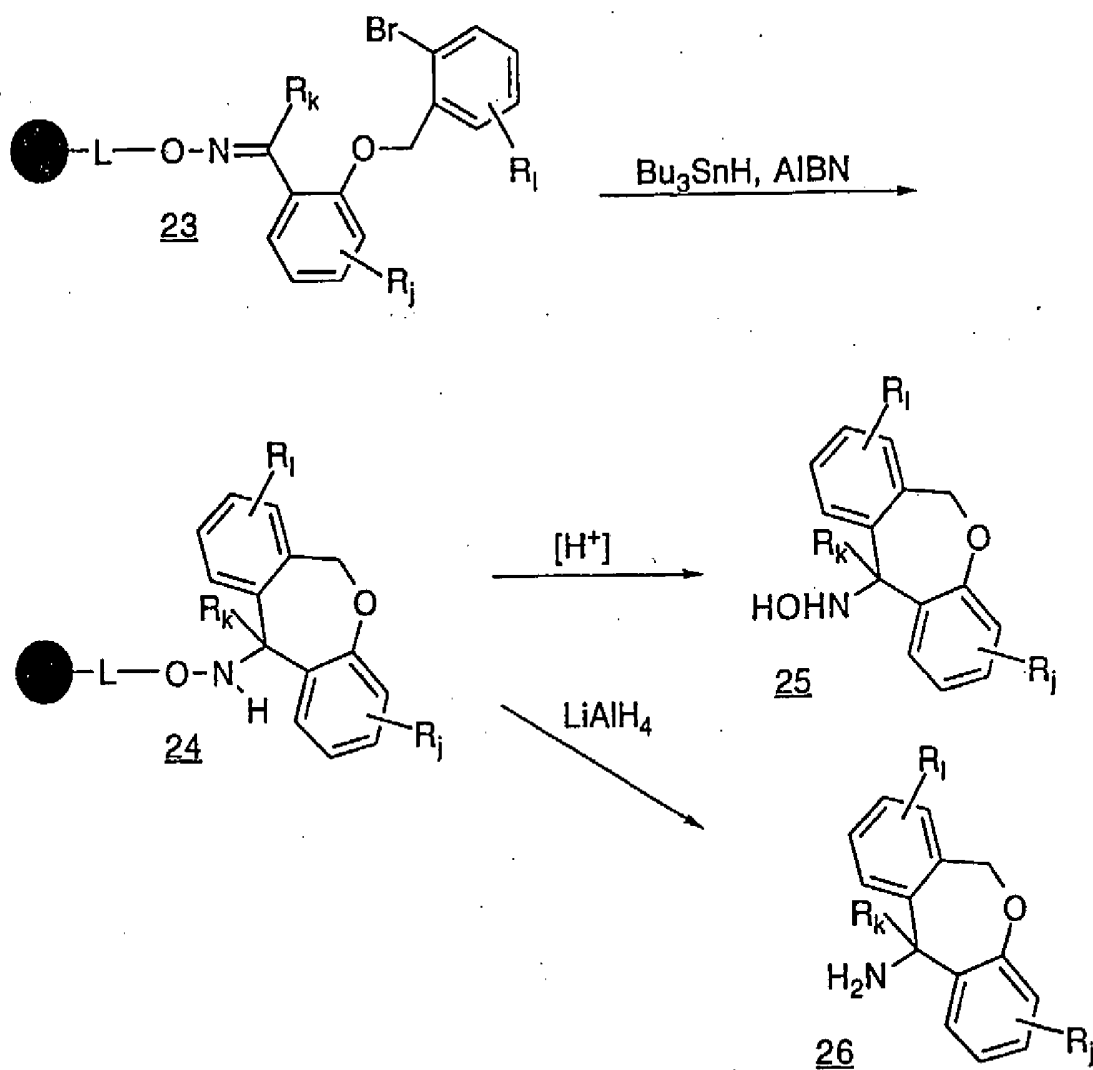
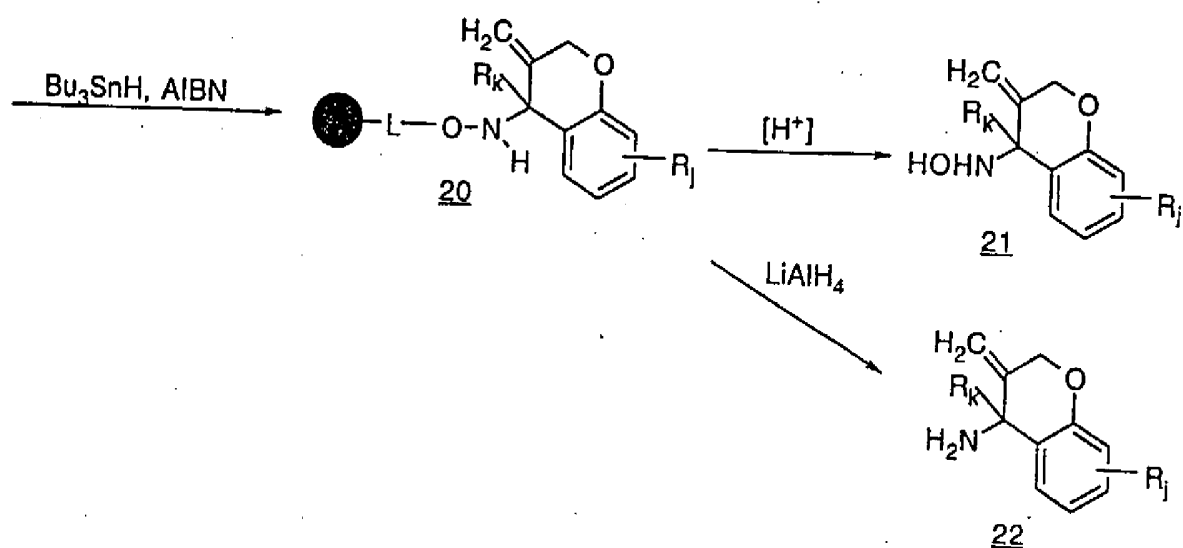


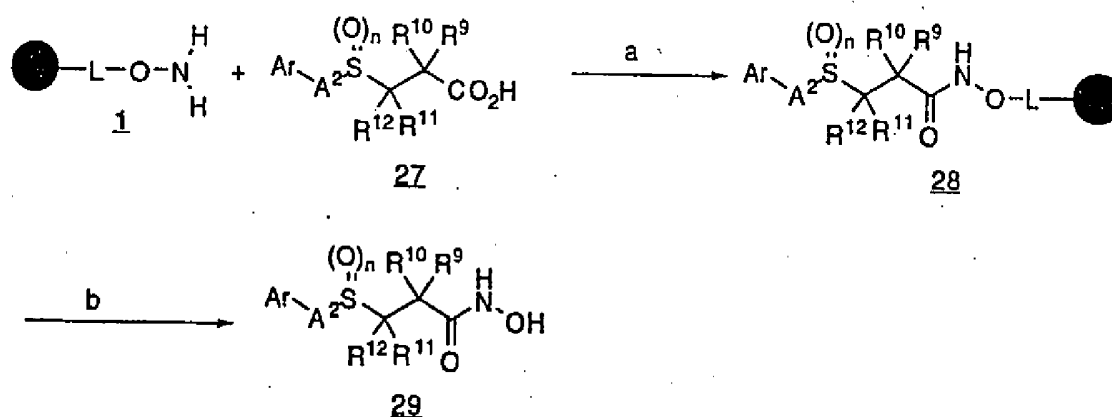
Schéma V, pokračování



Jak objasňuje schéma V, nechává se reagovat polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 1, acetofenonová sloučenina obecného vzorce 18 a bromalkenová sloučenina nebo o-brombenzyllová sloučenina za získání polymerní acetofenonoximové sloučeniny obecného vzorce 19 nebo 23. Radikálovou cyklizací sloučenin obecného vzorce 19 nebo 23, například zahříváním v přítomnosti AIBN a tri-n-butylocínhydridu v inertním organickém rozpouštědle, jako je benzen, se získají polymerní N-cyklylhydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 20 nebo 24. Zpracováním sloučenin obecného vzorce 20 nebo 24, s výhodou trifluoroctovou kyselinou, se dosáhne vytvoření derivátu cklické hydroxamové kyseliny obecného vzorce 21 nebo 25. Redukčním štěpením sloučeniny obecného vzorce 20 nebo 24, například lithiualuminiumhydridem, jak objasněno ve schéma III, se vytvoří cyklické aminosloučeniny obecného vzorce 22 nebo 26 (S.E. Booth a kol., J. Chem. Soc. Commun., str. 1248 až 1249, 1991).

Způsob přípravy derivátu hydroxamové kyseliny obecného vzorce 29, kde má n, Ar, A², R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² shora uvedený význam, objasňuje schéma VI.

Schéma VI



a) 3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionová kyselina (5 ekvivalen-

tů); 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (EDCl, 5 ekvivalentů); dimethylformamid; 25 °C; 12 hodin.

b) 50 % trifluoroctové kyseliny v dichlormethanu (100 ekvivalentů); 30 minut.

Jak objasňuje schéma VI kopuluje se sloučenina karboxylové kyseliny obecného vzorce 27 na polymerní hydroxylaminovou pryskyřičnou sloučeninu obecného vzorce 1, způsobem objasněným ve schéma I za získání polymerní hydroxamové kyselinové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 28. Polymerní hydroxamová kyselinová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 28 se zpracovává kyselinou, například kyselinou trifluoroctovou (TFA) v inertním organickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, k uvolnění hydroxamové kyselinové sloučeniny obecného vzorce 29. Vyšší procento trifluoroctové kyseliny a delší reakční doba jsou zapotřebí k odštěpení hydroxamové kyseliny z Wangovy verze ve srovnání s Rinkovou verzí pryskyřice. V průběhu odpařování trifluoroctové kyseliny při zpracování k izolaci hydroxamové kyseliny se zjistilo, že zahřívání vzorku v průběhu koncentrace generuje značné množství N,O-diacylovaného dimeru mateřské hydroxamové kyseliny jakožto vedlejší produkt. K minimalizaci této vedlejší reakce se reakční směs koncentruje při teplotě místnosti nebo při nižší teplotě použitím toluenu jakožto azeotropu.

Způsob přípravy v pevné fázi sloučeniny karboxylové kyseliny obecného vzorce 27 objasňuje schéma VII. Ve schéma VII má n, Ar, A², R⁹, R¹⁰, R¹¹ a R¹² shora uvedený význam.

Schéma VII

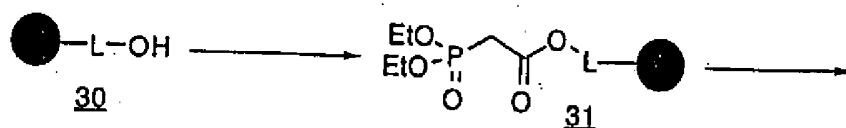
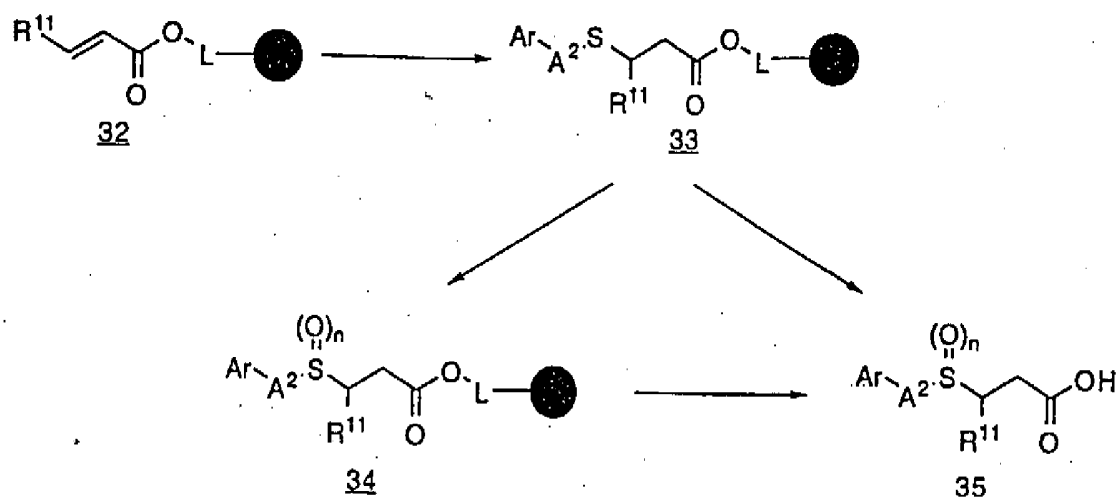


Schéma VII (pokračování)



Například se polymerní hydroxypryskyřičná sloučenina obecného vzorce 30 zpracovává diethylfosfonoctovou kyselinou v inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, v přítomnosti 2,6-dichlorbenzoylchloridu a pyridinu při teplotě odpovídající přibližně teplotě místnosti, čímž se získá polymerní diethylfosfonoacetoxypryskyřičná sloučenina obecného vzorce 31.

Polymerní diethylfosfonoacetoxypryskyřičná sloučenina obecného vzorce 31 se zpracovává zásadou, jako je například kalium-bis(trimethylsilyl)amid v inertním rozpouštědle, jako je například toluen, při teplotě přibližně 0 °C a následně aldehydem obecného vzorce R^{11}CHO , kde má R^{11} shora uvedený význam, při teplotě odpovídající přibližně teplotě okolí, čímž se získá polymerní alkenoátová pryskyřice obecného vzorce 32.

Polymerní alkenoátová pryskyřice obecného vzorce 32 se nechává reagovat s thiolem obecného vzorce $\text{Ar}-\text{A}^2-\text{SH}$, kde Ar a A^2 mají shora uvedený význam, čímž se získá polymerní alkenoátová pryskyřice obecného vzorce 33. Přidávání se vhodně může provádět za mírně zásaditých podmínek, například v přítomnosti hydroxidu lithného, při teplotě odpovídající přibližně teplotě

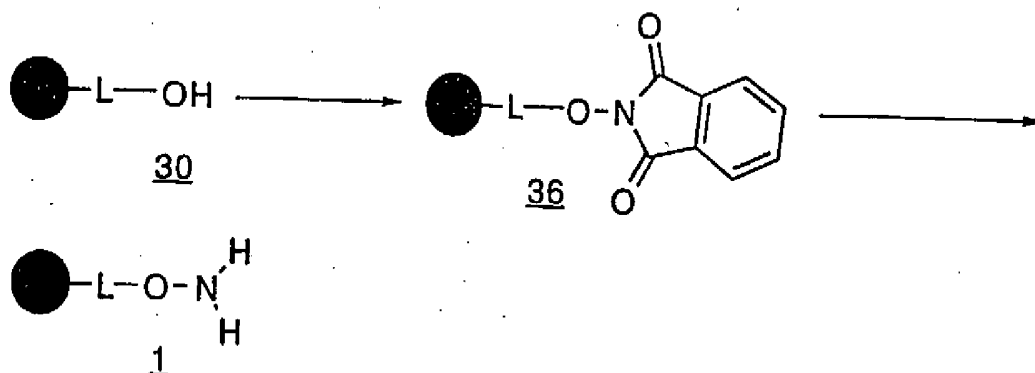
okolí.

Polymerní alkanoátová pryskyřice obecného vzorce 33 se může hydrolyzovat zpracováním kyselinou, například kyselinou trifluoroctovou v inertním rozpouštědle, například v dichlormethanu, čímž se získá kyselina obecného vzorce 35, kde znamená n nulu.

Nebo se polymerní alkanoátová pryskyřice obecného vzorce 33 může zpracovávat oxidačním činidlem, například *m*-chlorperoxybenzoovou kyselinou v inertním rozpouštědle, například v dioxanu při teplotě odpovídající přibližně teplotě okolí, čímž se získá polymerní sulfoxidová ($n=1$) nebo sulfonová ($n=2$) pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 34. Hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce 34 shora popsaným způsobem se získá karboxylová kyselina obecného vzorce 35.

Přípravu polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 1 objasňuje schéma VIII.

Schéma VIII



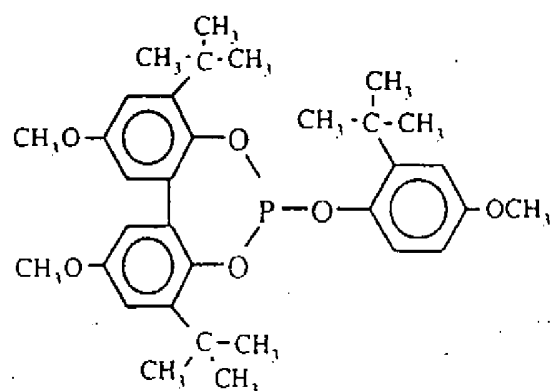
Jak je zřejmé ze schéma VIII polymerní hydroxypryskyřičná sloučenina obecného vzorce 30 se převádí na polymerní N-

hydroxyftalimidopryskyřičnou sloučeninu obecného vzorce 36 kopulací s N-hydroxyftalimidem za podmínek, které popsal Mitsunobu (Mitsunobu O., Synthesis, 1, 1981), konverzí hydroxyskupiny na uvolňovanou skupinu, například na mesylátovou skupinu, nukleofilním vytěsněním nebo reakcí polymerní hydroxypryskyřičné sloučeniny s N-hydroxyftalimidem v přítomnosti kyseliny, například benzensulfonové kyseliny. Odstranění ftalimid skupiny poskytuje polymerní hydroxylaminovou pryskyřičnou sloučeninu obecného vzorce 1.

Například jestliže je polymerní hydroxypryskyřičnou sloučeninou obecného vzorce 30 4-(hydroxymethyl)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice (Wangova pryskyřice), kopuluje se N-hydroxyftalimid na pryskyřici v přítomnosti diisopropylazodikarboxylátu a trifenylfosfinu v dimethylformamidu. Ftalimidochráňicí skupina se odstraňuje methylaminolýzou v tetrahydrofuranu při teplotě 40 °C. Reakce je ukončena přibližně za dvě hodiny. Použití methylaminu k odštěpení ftalimidové chráňicí skupiny má výrazné přednosti před běžně používaným způsobem hydrazinolýzy (Wolf a kol. Can. J. Chem. 48, str. 3572, 1970).

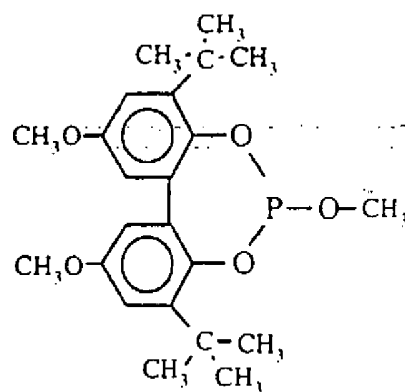
Pokud se použije 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice (Rinkova pryskyřice), připravuje se polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 1 s výhodou reakcí polymerní hydroxypryskyřičné sloučeniny s N-hydroxyftalimidem v dimethylformamidu v přítomnosti benzensulfonové kyseliny jako katalyzátoru za získání polymerní N-hydroxyftalimidopryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 36. Ftalimidochráňicí skupina se odstraňuje reakcí s hydrazinhydrátem v terc.-butanolu při teplotě přibližně 60 °C za získání odpovídající polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny.

Alternativní cestu k získání polymerní N-chráňené hydro-



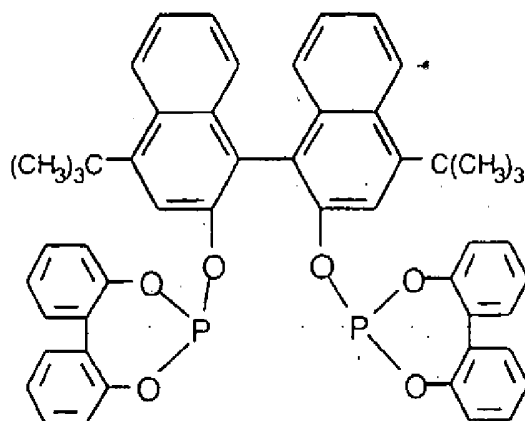
Ligand A

methyl(3,3'-di-t-butyl-5,5'-dimethoxy-1,1'-biphenyl-2,2'-diyl)fosforitan, který má vzorec:



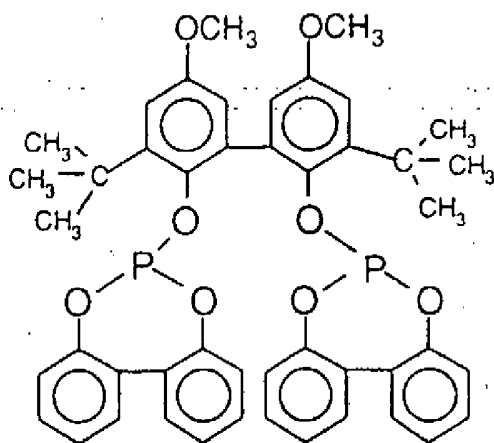
Ligand B

6,6'-[[4,4'-bis(1,1-dimethylethyl)-[1,1'-binafthyl]-2,2'-diyl]bis(oxy)]bis-dibenzo[d,f][1,3,2]-dioxafosfepin, který má vzorec:



Ligand C

6,6'-[[3,3'-bis(1,1-dimethylethyl)-5,5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl]bis(oxy)]bis-dibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepin, který má vzorec:



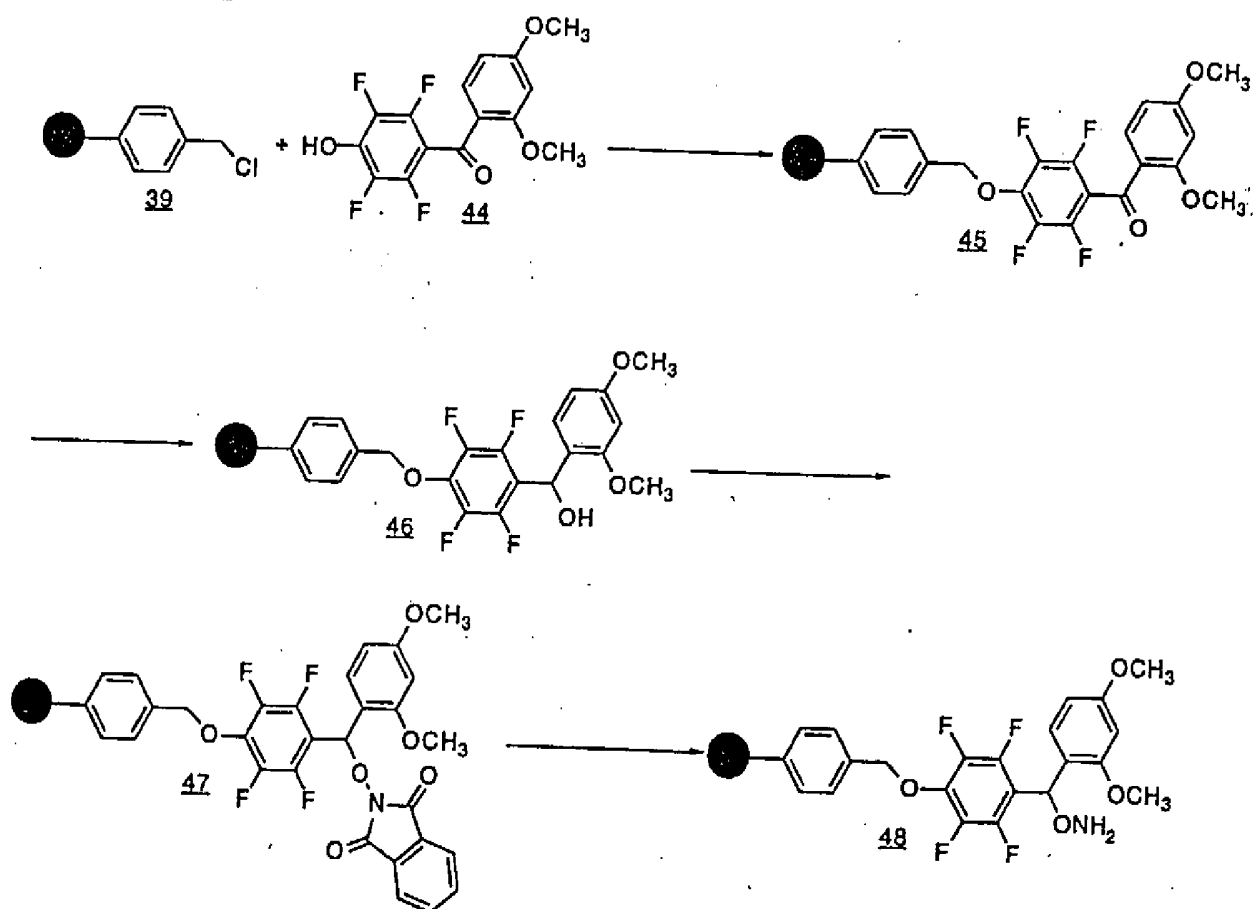
Ligand D

6,6'-[[3,3',5,5'-tetrakis(1,1-dimethylpropyl)-[1,1'-biphenyl]-2,2'-diyl]bis(oxy)]bis-dibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepin, který má vzorec:

miniumhydridem, diisobutylaluminiumhydridem, nebo systémem hydrid boritý-tetrahydrofuran se získá 4-hydroxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylpryskyřičná sloučenina obecného vzorce 41. Konverzí 4-hydroxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylpryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 41 na hydroxyftalimidopryskyřičnou sloučeninu obecného vzorce 42 a následným odstraněním ftalimidskupiny způsobem objasněným ve schéma VIII se získá 4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly(styren-1 β -divinylbenzen)pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 43.

Přípravu polymerní 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylpryskyřičné sloučeniny objasňuje schéma XI.

Schéma XI

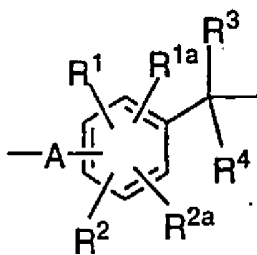


Podle schéma XI se nechává reagovat polymerní chlormethyllová pryskyřičná sloučenina se 4-hydroxy-2,3,5,6-tetrafluorfe-

nyl-2,4-dimethoxyfenylketonem obecného vzorce 44 v přítomnosti zásady podle schéma X za získání 4-(2',4'-dimethoxyfenylkarbonyl)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylpryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 45. Redukcí karbonylové skupiny například lithiumborhydridem se získá 4-(hydroxymethyl-2',4'-dimethoxyfenyl)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylpryskyřičná sloučenina obecného vzorce 46. Konverzí 4-(hydroxymethyl-2',4'-dimethoxyfenyl)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylpryskyřičné sloučeniny obecného vzorce 46 se získá hydroxyftalimidopryskyřičná sloučenina obecného vzorce 47 a z ní odstraněním ftalimidoskupiny způsobem podle schéma VIII 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylpryskyřičná sloučenina obecného vzorce 48.

Výhodnou je polymerní hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 1, kde znamená L spojovníkovou skupinu.

Výhodnou je spojovníková skupina L obecného vzorce



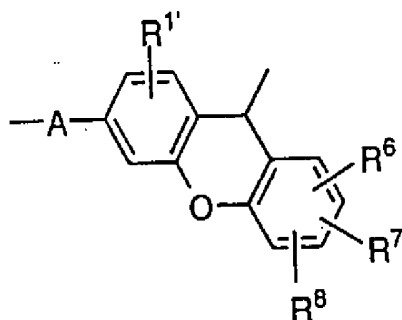
kde znamená

- A chybí nebo skupinu obecného vzorce X^1-Z- , kde znamená X^1 skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$, kde znamená R atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo fenylovou skupinu substituovanou atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinu,
- Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,
- n celé číslo 1 až 6 a
- Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu,

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo fenylovou skupinu substituovanou jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu, alkoxykupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním ze symbolů R^3 a R^4 a s atomem uhlíku, na který jsou vázány znamená spojovníkovou skupinu obecného vzorce

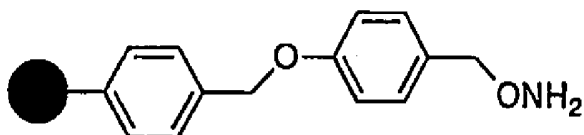


kde znamená

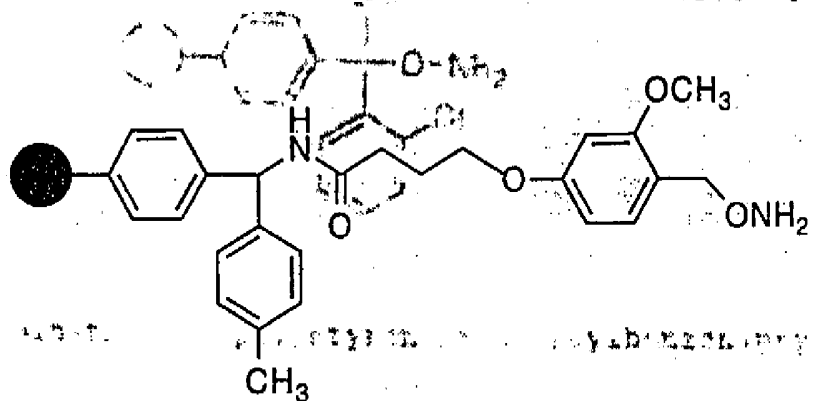
$R^{1'}$ atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxykupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu,
 R^6 , R^7 a R^8 na sobě nezávisle atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxykupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

Jakožto příkladné polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučenin se uvádějí

4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice vzorce

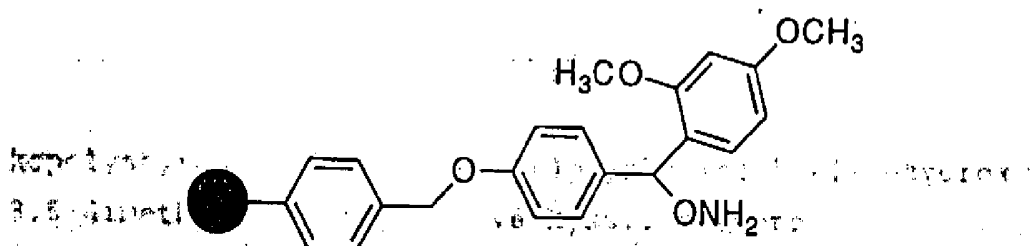


4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxy]-(N-4-methylbenz-
hydryl)butyramidkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice vzorce

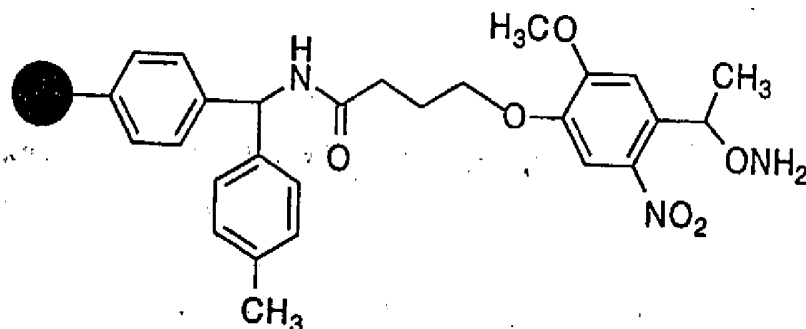


O-hydroxylamin-2'-chlorotritylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice vzorce

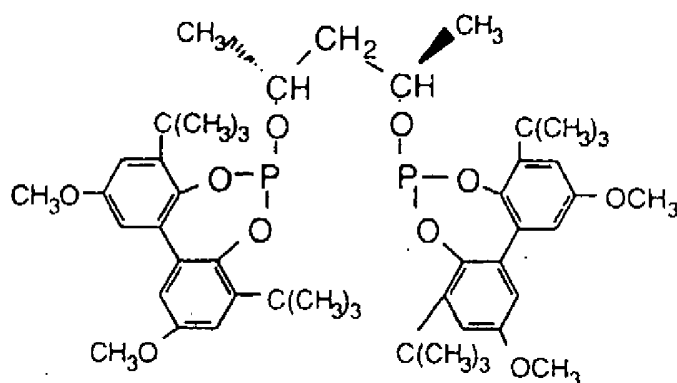
4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxyethyl-
kopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice vzorce



4-[4-(1-aminoxyethyl)-2-methoxy-5-nitrofenoxy]-(N-4-methylbenz-
hydryl)butyramidkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice vzor-
ce

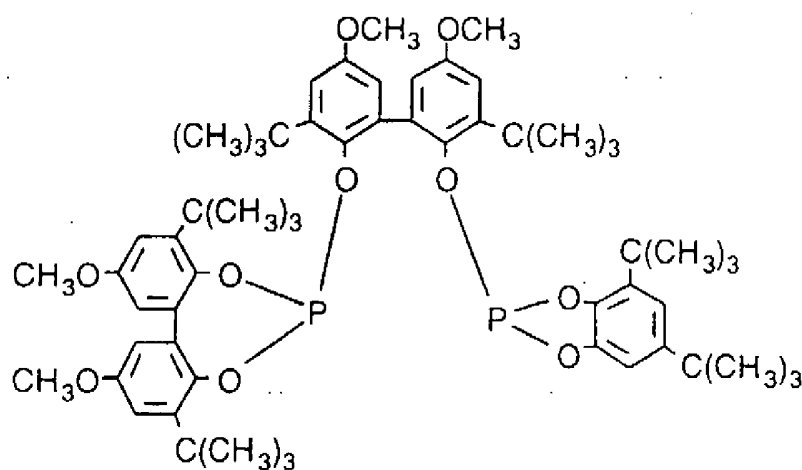


O-hydroxylamin-2'-chlorotritylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)-
pryskyřice vzorce



Ligand M

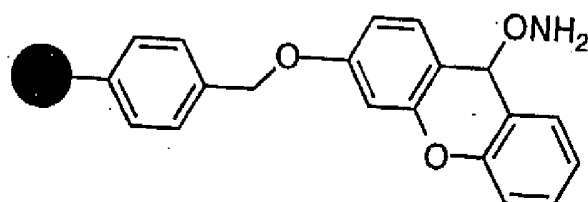
6-[[2'-[(4,6-bis(1,1-dimethylethyl)-1,3,2-benzodioxafosfol-2-yl)oxy]-3,3'-bis(1,1-dimethylethyl)-5,5'-dimethoxy[1,1'-bifenyl]-2-yl]oxy]-4,8-bis(1,1-dimethylethyl)-2,10-dimethoxydibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepin, který má vzorec:



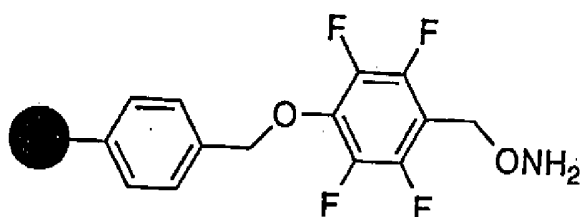
Ligand N

6-[[2'-[1,3,2-benzodioxafosfol-2-yl)oxy]-3,3'-bis(1,1-dimethylethyl)-5,5'-dimethoxy[1,1'-bifenyl]-2-yl]oxy]-4,8-bis(1,1-dimethylethyl)-2,10-dimethoxydibenzo[d,f][1,3,2]dioxafosfepin, který má vzorec:

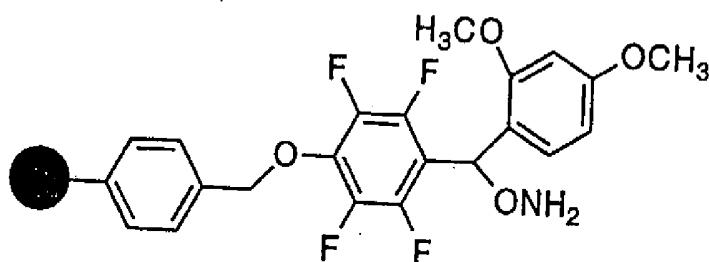
3-hydroxyxanthydroxylaminkopolystyren-1%-divinylbenzenpryskyřice vzorce



4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly-(styren-1%-divinyl-benzen)pryskyřice vzorce



a 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly(styren-1%-divinyl-benzen)pryskyřice vzorce



Jakožto nejvýhodnější polymerní hydroxylaminové pryskyřičné sloučeniny se uvádějí

4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly-(styren-1%-divinyl-benzen)pryskyřice vzorce

4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetra-

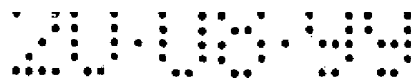
fluorfenoxymethylkopoly(styren-1%-divinyl-benzen)pryskyřice
 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinyl-benzen)pryskyřice a
 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice.

Rinkova skupina (H. Rink, Tet. Lett. 28, str. 3787 až 3790, 1987) je výhodná, jelikož se odštěpuje za mírné acidolýzy v krátké době (to je trifluoroctovou kyselinou v DCM v průběhu 10 až 15 minut). Avšak z důvodů nákladů na pryskyřici je žádoucí syntetizovat odpovídající funkční pryskyřici na Wangově pevném nosiči (a) S.S. Wang, J. Am. Chem. Soc. 95, str. 1328, 1973; b) G.Lu, S. Mojsov, J.P. Tam a R.B. Merrifield, J. Org. Chem. 46, str. 3433, 1981).

Tetrafluorfenylfenylová skupina je zvláště užitečná, jelikož jako taková vede ke snadné kvantifikaci zatížení pryskyřice a monitoruje reakci prováděnou na pryskyřici za použití fluorované NMR.

Shora popsané způsoby jsou také užitečné pro přípravu peptidových aldehydů, ketonů a hydroxamových kyselin. Obecně zahrnuje tento způsob kopulaci karboxylové skupiny vhodně N-chráněné první aminokyseliny na pryskyřici za vytvoření polymerní hydroxamové kyselinové pryskyřičné sloučeniny s N-chráněnou aminokyselinou. Z aminokyseliny se pak N-chránící skupina odštěpuje a nechráněná polymerní hydroxamová aminokyselinová hydroxamová pryskyřičná sloučenina se kopuluje se druhou na dusíku vhodně chráněnou aminokyselinou. Tento proces se pak opakuje až do včlenění požadovaného aminokyselinového zbytku do peptidu.

Nebo se připravují peptidy obsahující několik aminokyselin kopulací vhodně na atomu dusíku chráněné peptidové sub-



jednotky obsahující dvě nebo několik aminokyselin za vytvoření polymerní N-chráněné peptidhydroxamové kyselinové pryskyřičné sloučeniny. Z aminokyseliny se skupina chránící dusík odstraní a nechráněná polymerní peptidhydroxamová kyselinová pryskyřičná sloučenina se kopuluje se druhou vhodně na atomu dusíku chráněnou aminokyselinou nebo s peptidem. Shora popsanou postupnou adicí jednotlivých aminokyselin se mohou připravovat polypeptidy kopulací peptidových subjednotek.

Jakmile se žádoucí aminokyseliny začlení do peptidu, nechává se reagovat polymerní peptidová sloučenina hydroxamové kyseliny s organokovovým reakčním činidlem s následnou kyselou hydrolýzou za vytvoření peptiduové ketonové sloučeniny; redukčním štěpením se vytvoří peptidová aldehydová sloučenina; nebo štěpením s kyselinou se vytvoří peptidová sloučenina hydroxamové kyseliny. Jakékoliv zbylé chránící skupiny se mohou odštěpit před odštěpením nebo po odštěpení peptidu od pryskyřice.

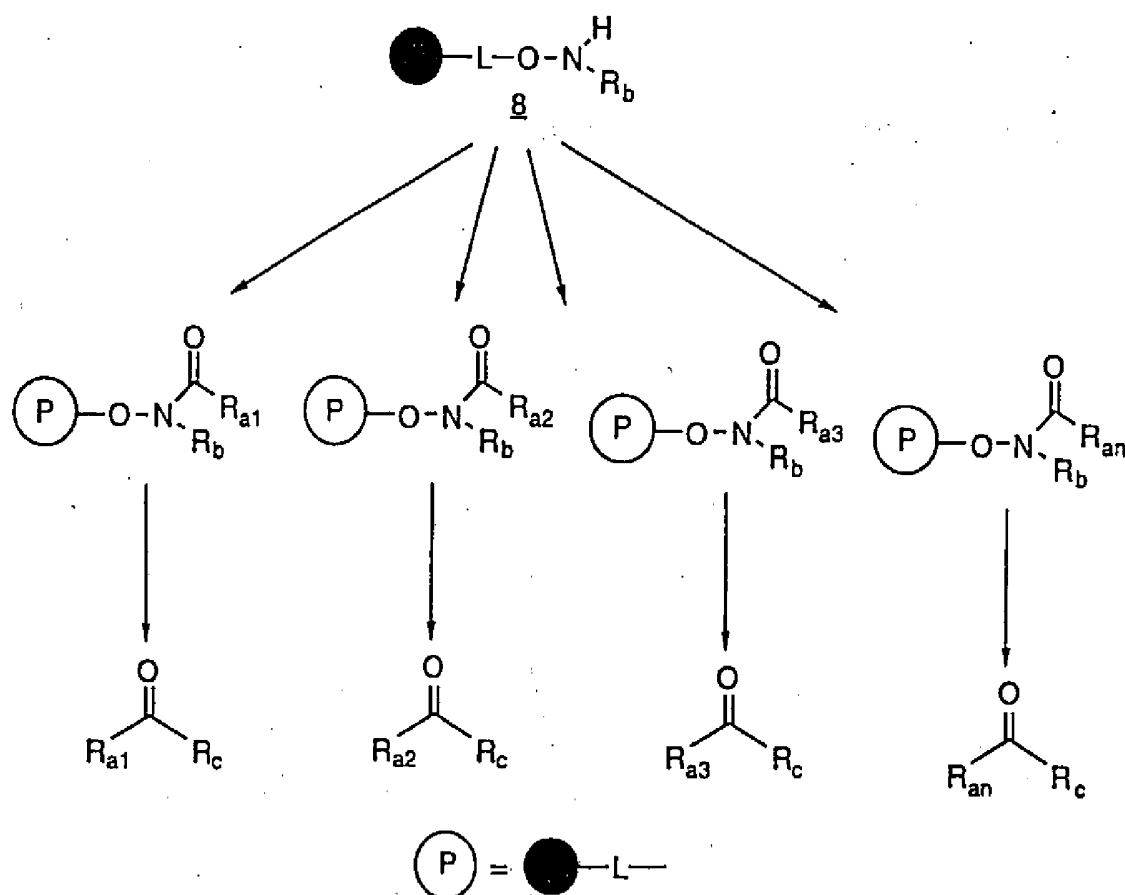
Vhodné skupiny pro chránění atomu dusíku, používané při přípravě popisovaných peptidů, mají být stále za podmínek kopulace na polymerní hydroxylaminovou pryskyřičnou sloučeninu a mají být snadno odstranitelné bez destrukce narůstajícího peptidového řetězce nebo bez racemizace jakéhokoliv chirálního centra obsaženého v peptidu. Jakožto vhodné chránící skupiny se příkladně uvádějí skupina 9-fluorenylmethyloxykarbonylová (Fmoc), terc.-butyloxykarbonylová (Boc), benzyloxykarbonylová (Cbz), bisfenylisopropyloxykarbonylová, terc.-amyloxykarbonylová, isobornyloxykarbonylová, (a,a)dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxykarbonylová, o-nitrofenylsulfonylová a 2-kyano-terc.-butyloxykarbonylová skupina.

Kromě toho je pryskyřice vhodná pro konstrukci souboru aldehydových, ketonových nebo aminových kombinatoriálních knihoven nebo pro syntézu souboru aldehydových, ketonových nebo aminových kombinatoriálních knihoven, například reakčních

čínidel pro Ugi 4-složkovou kondenzaci (Ivar Ugi, Isonitrile Chemistry, str. 145, Academic Press, 1971). Hydroxylaminová vazná pryskyřice se může používat nejen pro jednofunkční skupinové transformace, avšak také pro několikastupňové syntézy v pevné fázi pro generaci kombinatoriálních knihoven.

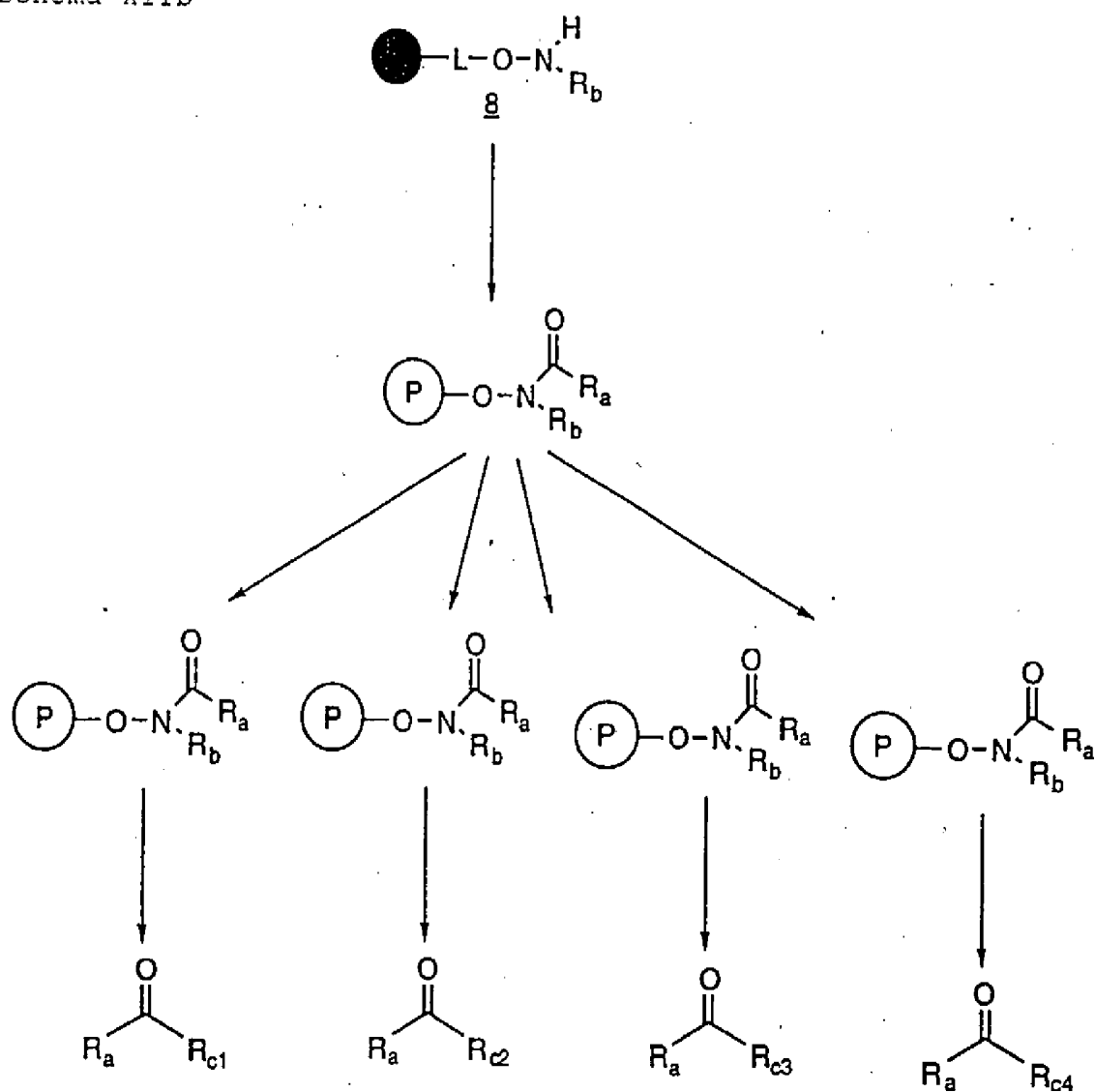
Funkcionalizovaná pryskyřice podle vynálezu je rovněž použitelná pro paralelní syntézu několika odlišných aldehydových, ketonových nebo aminových konečných produktů, jak je zřejmé pro ketonové sloučeniny ze schéma XIIa a XIIb. Ve schéma XIIa a XIIb mají R_b a R_c shora uvedený význam. Index n znamená celé číslo, které představuje celkový počet různých připravovaných aldehydových, ketonových nebo aminových produktů. Symboly R_{a1} až R_{an} znamenají na sobě nezávisle alifatické nebo aromatické skupiny shora definované.

Schéma XIIa



Paralelní syntéza několika ketonových sloučenin za použití několika sloučenin karboxylové kyseliny obecného vzorce $R_{a1}-CO_2H-R_nCO_2H$ a jednotlivých organokovových sloučenin obecného vzorce R_cMgX je objasněna na schéma XIIa. Podle schéma XIIa se dělí N-alkylovaná hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 8, připravená způsobem podle schéma II, na n podílů. Každý podíl pryskyřice se kopuluje s různými sloučeninami karboxylové kyseliny, čímž se získá n podílů polymerní pryskyřičné sloučeniny N-alkylované hydroxamové kyseliny. Každý podíl polymerní pryskyřičné sloučeniny N-alkylované hydroxamové kyseliny se pak nechává reagovat s Grignardovým činidlem obecného vzorce R_cX a podrobuje se kyselé hydrolyze za získání n podílů ketonu odvozeného od jednotlivého organokovového činidla.

Schéma XIIb



Paralelní syntéza n různých ketonových sloučenin, odvozených od jediné sloučeniny karboxylové kyseliny obecného vzorce R_aCO_2H a od n různých organokovových sloučenin $R_{c1}MgBr$ až $R_{cn}MgBr$ je na schéma XIIb. Podle schéma XIIb se kopuluje polymerní N-alkylovaná hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina s karboxylovou kyselinou obecného vzorce R_aCO_2H . Získaná polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované hydroxamové kyseliny se dělí na n podílů a každý podíl polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované hydroxamové kyseliny se pak nechává reagovat s různými Grignardovými činidly obecného vzorce $R_{c1}-R_{cn}MgBr$ a podrobuje se kyselé hydrolýze za získání n podílů ketonových sloučenin odvozených od jednotlivé sloučeniny karboxylové kyseliny.

Funkcionalizované pryskyřice podle vynálezu jsou rovněž užitečné pro konstrukci kombinatoriálních knihoven ketonů nebo aminů, jak objasňuje ketonová knihovna odvozená od čtyř sloučenin karboxylové kyseliny a od čtyř Grignardových činidel, jak objasňuje schéma XIII.

Schéma XIII

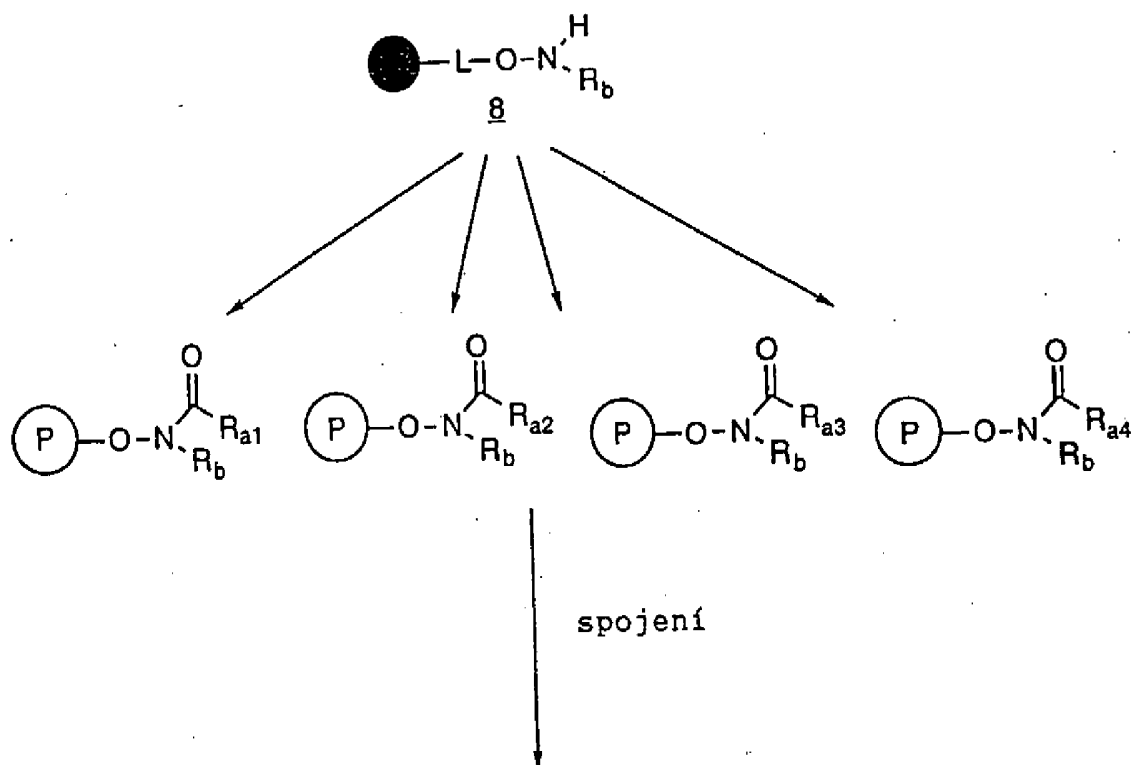
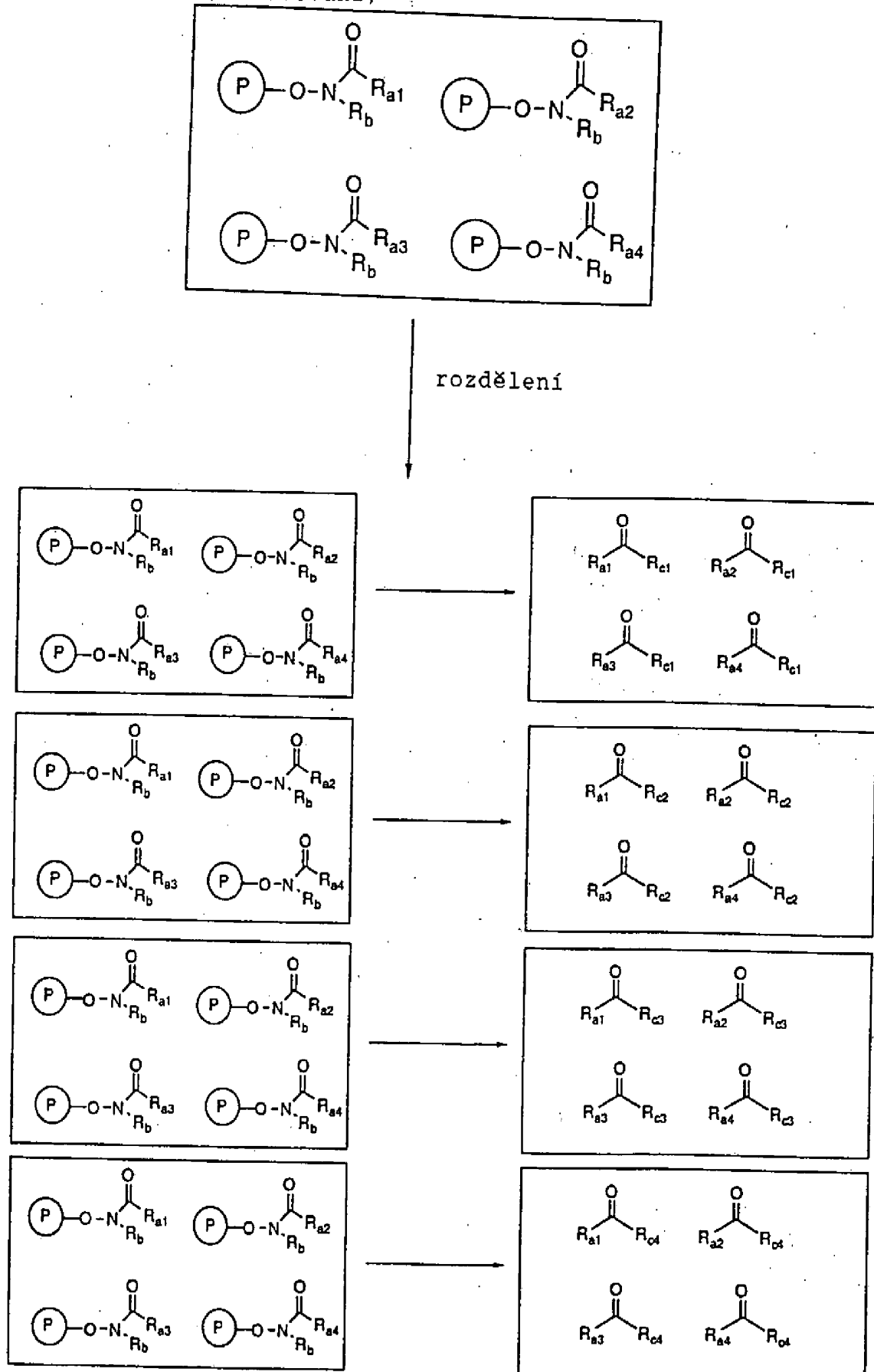


Schéma XIII (pokračování)





Podle schéma XIII se polymerní N-alkylovaná hydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce 8 dělí na čtyři podíly a každý podíl se kopuluje se čtyřmi odlišnými sloučeninami karboxylové kyseliny za získání čtyř odlišných polymerních pryskyřičných sloučenin N-alkylované hydroxamové kyseliny. Čtyři podíly polymerních pryskyřičných sloučenin N-alkylované hydroxamové kyseliny se navzájem smísí za vytvoření jediného podílu, který se pak rozdělí na čtyři podíly polymerních pryskyřičných sloučenin N-alkylované hydroxamové kyseliny, ve kterých každý podíl obsahuje přibližně stejné množství jednotlivých polymerních pryskyřičných sloučenin N-alkylované hydroxamové kyseliny. Každý ze čtyř podílů se nechává reagovat s různými Grignardovými činidly obecného vzorce $R_{c1}-R_{cn}MgBr$ a podrobuje se kyselé hydrolýze za získání čtyř podílů ketonových sloučenin, z nichž každý obsahuje čtyři sloučeniny, kterými jsou reakční produkty každé ze čtyř polymerních pryskyřičných sloučenin N-alkylované hydroxamové kyseliny s jediným Grignardovým činidlem. Tímto způsobem se může rychle konstruovat kombinatoriální knihovna obsahující četné ketonové sloučeniny.

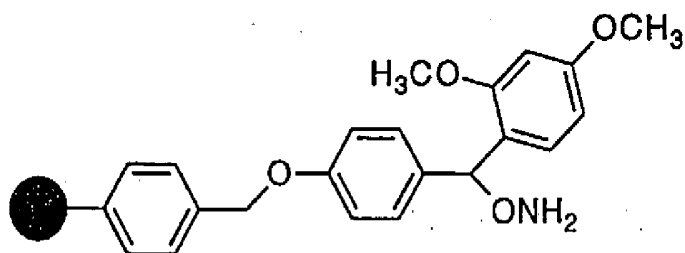
Podobným způsobem se může sestavovat kombinatoriální knihovna opakováním, dělením a rekombinací sekvencí pro každý aminokyselinový nebo peptidový konstrukční blok.

Následující příklady praktického provedení vynález blíže objasňují, nijak jej však neomezuji. Procenta jsou míněna hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 & -divinylbenzen)pryskyřice

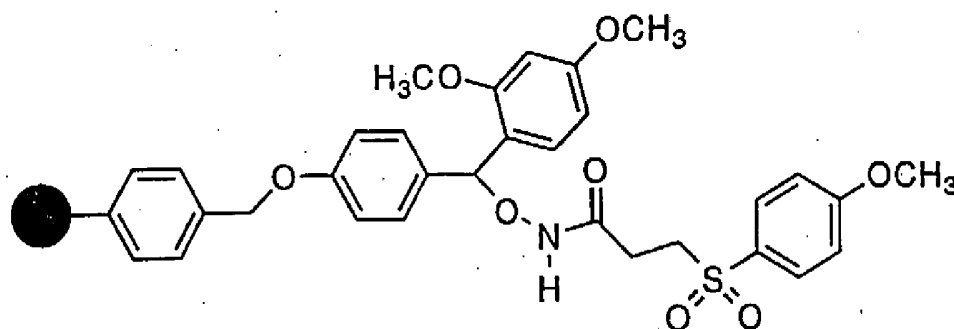


Pryskyřice Rinkovy kyseliny (1 g, 0,63 mmol) se nabobtná v dimethylformamidu (10 ml) během 15 minut při teplotě okolí. Do pryskyřičné suspence se přidá N-hydroxyftalimid (514 mg, 3,15 mmol) a následně benzensulfonová kyselina (19 mg, 0,13 mmol). Směs se míchá mechanickým míchadlem a pět hodin se udržuje na teplotě 50 °C. Směs se pak ochladí na teplotu okolí a míchá se po dalších dvanácti hodin, pryskyřice se odfiltruje a intenzivně se promyje dimethylformamidem (5x 25 ml), systémem dimethylformamid:voda (70:30, 5x25 ml), tetrahydrofuranem (10x 25 ml) a diethyletherem (10x25 ml). Pryskyřice se přes noc vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 40 °C. IR-spektrum ukazuje absorbanci pro karbonyl při 1733 cm⁻¹ odpovídající ftalimido-karbonylovému prodloužení. Elementární analýza: vypočteno: 0,28 % N, nalezeno: 0,26 % N. Náplň=0,18 mmol/g.

Pryskyřice se nechá bobtnat 10 minut ve 20 ml terc.-butanolu. Do směsi se přidá hydrazinhydrát (120 ml) a reakční směs se udržuje dvanáct hodin na teplotě 60 °C za mechanického míchání. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu okolí. Pryskyřice se odfiltruje a intenzivně se promyje dimethylformamidem (10x25 ml), tetrahydrofuranem (10x25 ml) a diethyletherem (10x25 ml). Pryskyřice se přes noc vysuší ve vysokém vakuu při teplotě 40 °C. IR-spektrum pryskyřice III ukazuje ztrátu karbonylového prodloužení při 1733 cm⁻¹, které je ve výchozím materiálu. Elementární analýza: nalezeno: 0,43 % N; 0,42 (odpovídající úrovni náplně 0,3 mmol/g).

Příklad 2

Příprava N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)prop-1-ylkarbonyl]-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %divinylbenzen)pryskyřice



4-(2',4'-Dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice (200 mg) se nechá bobtnat v dimethylformamidu (3 ml). Do suspense se přidá při teplotě místnosti 3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionová kyselina (610 mg, 2,5 mmol) a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochlorid (EDCl, 477 mg, 2,5 mmol). Reakční směs se protřepává dvanáct hodin při teplotě místnosti ve vírovém šejkru, načež se pryskyřice odfiltruje a intenzivně se promyje systémem dimethylformamid:voda (80:20, 5x5 ml), dimethylformamidem (5x5ml), tetrahydrofuranem (5x 5 ml) a diethyletherem (5x5 ml). Pryskyřice IV se suší dvanáct hodin ve vysokém vakuu při teplotě 40 °C. IR-spektrum pryskyřice ukazuje ztrátu karbonylového prodloužení při 1733 cm^{-1} , které je ve výchozím materiálu. IR spektrum ukazuje absorbanci pro karbonyl při 1675 cm^{-1} , což odpovídá vázanému hydroxamátu.

Příklad 3

Příprava N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionamidu

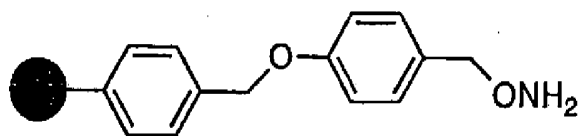
Suchá N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)prop-1-ylkarbonyl]-

-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylko - poly(styren-1 % divinylbenzen)ová pryskyřice (200 mg), připravená způsobem podle příkladu 2, se nechá bobtnat deset minut ve 3 ml methylenchloridu. Při teplotě místnosti se do směsi přikape trifluoroctová kyselina (TFA, 0,3 ml) a výsledná směs se míchá 30 minut. Po přidání trifluoroctové kyseliny pryskyřice získá tmavomodrou barvu. Směs se zfiltruje a promyje se dvakrát 5 ml methylenchloridu. Filtrát se odpaří na rotační odparce, čímž se získá 20 mg surového produktu. LC/MS stopa surové reakční směsi ukazuje, že obsahuje více než 75 % žádaného produktu. 3-(4-Methoxyfenylsulfonfyl(propionová) kyselina je obsažena v 6 % plochy).

^1H NMR (methanol- d_4) δ 2,45 (t,1H), 3,45 (t,2H), 3,90 (s,3H), 7,15 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

Příklad 4

Příprava 4-O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1-%-divinylbenzen)pryskyřice (průměr ok síta 150 až 75 μm , [100 - 200 mesh = 100 až 75 μm])



Opláštěný reaktor o obsahu 1 litru se spodním šoupátkem a s horním míchadlem (Ace katalog #8090) se naplní Wangovou pryskyřicí (18,35 g, 20 mekv) a bezvodým tetrahydrofuranem (450 ml). Tato směs se míchá mírně přibližně 15 minut, pak se co nejvíce rozpouštědla odvede trubicí opatřenou porézní skleněnou fritou vakuovým odsáváním. Přidá se čerstvý tetrahydrofuran, následně trifenyfosfin (15,74 g, 60 mmol) a N-hydroxy-ftalimid (16,31 g, 100 mmol). Výsledná směs se míchá a ochladí se na teplotu -5 až 0 °C. Pomalu se přidá diisopropylazodikar-

boxylát (11,8 ml, 60 mmol) za udržování teploty nižší než 5 °C. Po ukončené přísadě se nechá míchaná směs pomalu ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Opětným odsáváním pomocí nornou trubicí se odsaje co nejvíce reakční tekutiny. Pryskyřice se promyje N,N-dimethylformamidem (200 ml) a směs se míchá 3 až 5 minut a odsaje se co nejvíce reakční tekutiny. Pryskyřice se promyje podobně postupně další dávkou dimethylformamidu a dvěma dávkami methanolu, dvěma dávkami tetrahydrofuranu a jednou dávkou methanolu. Část pryskyřice se může odebrat k analýze: IR 1734 cm⁻¹ (C=O).

Do pryskyřice, zbylé v reaktoru, se přidá tetrahydrofuran (400 ml) a 200 ml 40% vodného roztoku methylaminu (2,31 mol). Tato reakční směs se mírně míchá dvě hodiny při teplotě 40 °C, ochladí se na teplotu místnosti (směs se může udržovat na této teplotě přes noc). Odsaje se co nejvíce reakční tekutiny a pryskyřice se promyje rozpouštědly jako shora uvedeno. Po konečném methanolovém promytí se přidá další methanol k vyplavení pryskyřice ze spodu reaktoru a k jejímu izolování. Odfiltrovaná pryskyřice se vysuší při teplotě 40 °C ve vakuu. Výtěžek je 18 až 18,5 g pryskyřice: aminová náplň 1,02 mekv/g (vztaženo k potenciometrické titraci tetrahydrofuranové suspenze p-toluensulfonovou kyselinou). IR (mikroskopie) 3316 cm⁻¹ (w, -NH₂). Elementární analýza: C 87,07 %, H 7,77 %, N 1,58 %, což odpovídá 1,13 atomům dusíku na g pryskyřice.

Zkouška: Příprava 4-nitrofenylethanhydroxamové kyseliny

Vzorek 200 mg vysušené pryskyřice (přibližně 0,2 mmol) se vnese do 5 nebo 10 ml pryskyřicového reaktoru (což je polypropylenový tubus injekční stříkačky opatřený polypropylenovou fritou). Pryskyřice se nechá bobtnat přibližně 15 minut v suchém dimethylformamidu a přidá se 115 mg 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu (EDCl, 0,6 mmol). Do této směsi se přidá 4-nitrofenyloctová kyselina (115 mg, 0,6 mmol).

Reaktor se uzavře a směs se pomalu míchá přes noc (použije se natřásacího roštu). Reakční kapalina se odstraní vakuovou filtrací (pryskyřičný reaktor se prostrčí malým kaučukovým vakuovým adaptorem) a pryskyřice se promyje několikrát malými (2 až 3 ml) dávkami následujících rozpouštědel: dimethylformamid (4 až 5 dávek), methanol nebo 50% vodný dimethylformamid (3 až 4 dávky), tetrahydrofuran (3 až 4 dávky) a methanol (2 až 3 dávky). Pryskyřice (stále ještě v injekčním reaktoru) se suší alespoň čtyři 4 hodiny ve vakuu při teplotě 40 °C.

Do této vysušené pryskyřice se přidají 2 ml methylenchloridu a následně 2 ml trifluoroctové kyseliny. Přidá se 20 ml vody (přičemž se předpokládá, že sníží tvoření "anhydridu" z produkované hydroxamové kyseliny). Směs se nechá reagovat přibližně jednu hodinu a reakční kapaliny ve vliji do odměrného kolektoru. Pryskyřice se promyje 1 až 2 ml methylenchloridu a 1 až 2 ml toluenu. Spojené filtráty se zkoncentrují na přibližně 2 ml při teplotě 30 °C, přidá se 2 ml dalšího toluenu a výsledný roztok se odpaří k suchu ve vakuu (v rotační vakuové odparce) při teplotě 30 °C; připomíná se, že ohřev v přítomnosti trifluoroctové kyseliny podporuje tvoření "anhydridu" jako nečistoty). Zbytek se zváží a analyzuje se ke zjištění čistoty v procentech (chromatografie HPLC za použití karboxylové kyseliny jako odpovídajícího standardu). Typické výsledky pro 4-nitrofenylethanhydroxamovou kyselinu: 29 až 30 mg pevné látky o 60 až 70% čistotě, 90 až 95 A% čistotě (261 nm).

^1H NMR (CD_3OD) δ 8,13 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,85 (bs, OH, NH), 3,55 (s, 2H);

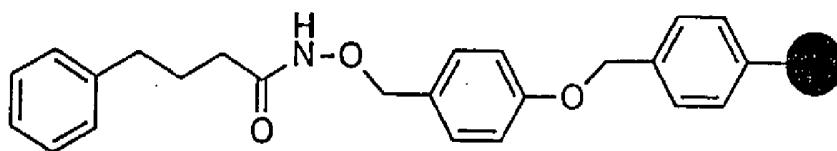
^{13}C NMR δ 169,4; 144,3; 131,3; 124,6; 40,2.

To značí zatížení/chemický výtěžek 50 až 55 % z pryskyřice při 1 mekv./g.

Příklad 5

Příprava N-4-fenylbutyl-1-ol-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxy-

-methylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice

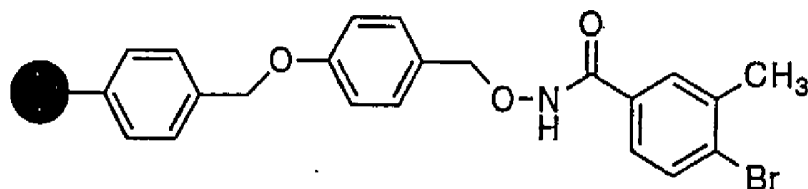


Suchá 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice (2 g, 1,5 mmol), připravená způsobem podle příkladu 4, se nechá 10 minut bobtnat v dimethylformamidu (8 ml) a pak se zpracuje 4-fenylmáseleinou kyselinou a EDC (0,86 g, 4,5 mmol). Směs se protřepává 24 hodin a zfiltruje se. Pryskyřice, promytá dimethylformamidem, systémem dimethylformamid/voda, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem a diethyletherem a vysušená ve vakuu při teplotě 40 °C, poskytuje N-4-fenylbutyl-1-oxyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřici (2,2 g).

IR: C=O 1670 cm⁻¹. Elementární analýza: vypočteno: N 1,05 %, nalezeno: N 1,07 %.

Příklad 6

Příprava N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)-fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice



Suchá 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice (4 g, 3 mmol), připravená způsobem podle příkladu 4, se nechá 10 minut bobtnat v dimethyl-

formamidu (32 ml) a zpracuje se 4-brom-3-methylbenzoovou kyselinou a EDC (1,725 g, 9 mmol). Směs se protřepává 24 hodin a zfiltruje se. Pryskyřice, promytá dimethylformamidem, systémem dimethylformamid/voda, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem a diethyletherem a vysušená ve vakuu při teplotě 40 °C, poskytuje N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřici (4,5 g)

IR: C=O 1677,5 cm^{-1} .

Elementární analýza: vypočteno: Br 5,2 %, N 1,05 %, nalezeno:
Br 5,3 %, N 0,91 %.

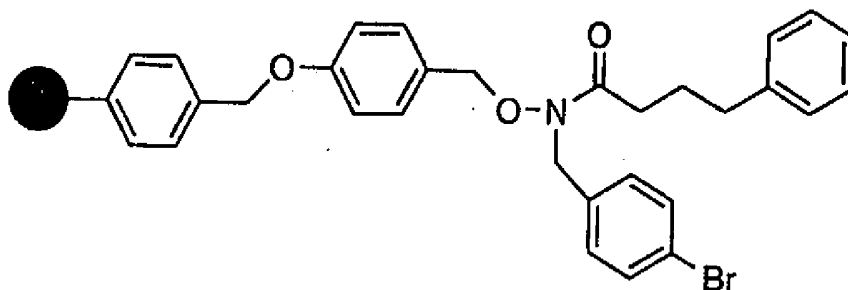
Příklad 7

Příprava N-hydroxy-4-brom-3-methylbenzamidu

V systému 50 % trifluoroctové kyseliny/methylenchlorid se dvě hodiny suspenduje N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice, připravená způsobem podle příkladu 6. Pryskyřice se promyje třikrát methylenchloridem, čímž se získá N-hydroxy-4-brom-3-methylbenzamid. LC MS:m/z 230/232 (Br)(M+H)⁺ Plocha = 78 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,42 (s, 3H), 7,4 (bd J=7,89, 1H) 7,58 (bd J= 7,89, 1H), 7,62 (bs, 1H).

Příklad 8

Příprava N-4-brombenzyl-N-4-fenylbut-1-ylkarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxyethylakopoly(styren-1 &-divinylbenzen)pryskyřice.



N-4-Fenylbutyl-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice (1,46 g, 1,095 mmol), připravená způsobem podle příkladu 5, se suspenduje 10 minut v toluenu (26 ml). Přidá se DBU (0,83 ml, 5,5 mmol) a směs se míchá dvě hodiny v ručním šejkru. Přidá se brombenzylbromid (4,1 g, 16,425 mmol) a reakční směs se čtyři dny intenzivně míchá. Pryskyřice, promytá dimethylformamidem, systémem dimethylformamid/voda, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem a diethyletherem a vysušená ve vakuu při teplotě 40 °C, poskytuje N-(4-brombenzyl-N-4-fenylbut-1-ylkarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřici (1,4 g) IR: C=O 1668 cm⁻¹. Elementární analýza: vypočteno: Br 5,3 %, N 0,94 %, nalezeno: Br 5,4 %, N 0,85 %.

Příklad 9

Příprava 4-fenylbutylaldehydu

N-4-Brombenzyl-N-4-fenylbutyl-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 % -divinylbenzen)pryskyřice (0,2 g, 0,6 mmol/g, 0,12 mmol) se suspenduje 10 minut v diethyletheru a pak se ochladí na 5 °C v oběhovém šejkru. Suspence se zpracuje LiAlH₄OMe (0,46 M v diethyletheru, 0,22 ml, 0,1 mmol) a míchá se 30 minut při této teplotě. Do reakční směsi se přidá 2M kyselina chlorovodíková (vodnou) a směs se míchá 30 minut. Přidá se vinan sodnodraselný a směs se míchá dalších 10 minut. Přidá se síran sodný a směs se zfiltruje přes silikagelovou zátku a promyje se důkladně methylenchloridem. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 4-fenylbutyraldehyd. GC: plocha = 91 %. ¹H NMR CDCl₃) δ: 9,75 (1H,s), 7,05-7,30 (5H,m), 2,58-2,68 (2H,m), 2,41-2,50 (2H,t), 1,91-2,02 (2H,m); MS (EI): m/z = 149 [M+H⁺].

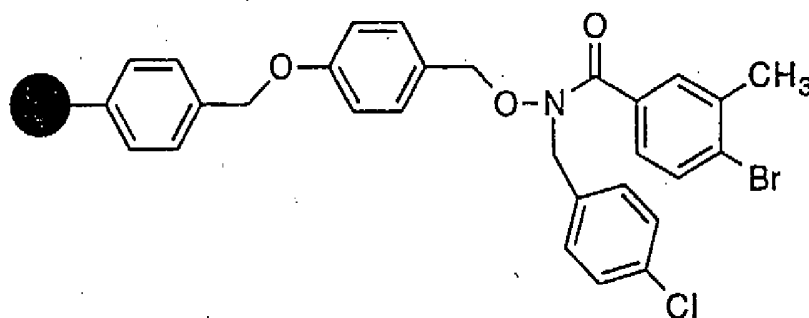
Příklad 10

Příprava 6-fenylhexan-3-onu

N-4-Brombenzyl-N-4-fenylbutyl-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxy-methylkopoly(styren-1 % -divinylbenzen)pryskyřice (0,15 g, přibližně 0,75 mmol/g 0,11 mmol) se suspenduje v di-
 etyletheru (1 ml) a zpracuje se 1M roztokem ethylmagnesiumbro-
 midu v tetrahydrofuranu (0,34 ml, 0,34 mmol). Reakční směs se
 míchá 18 hodin a přidá se 2M kyselina chlorovodíková (vodná)
 (dosahuje se přibližně pH 3). Směs se míchá 30 minut. Přidá se
 síran sodný a směs se zfiltruje přes silikagelovou zátku, dů-
 kladně se promyje methylenchloridem a zkoncentruje se za zís-
 kání 6-fenylhexan-3-onu. GC MS (EI) plocha = 97,1 %, m/z
 176,2 (M)⁺: MS (EI-LRP) m/z 176 (M)⁺: NMR (300 Mhz, CDCl₃)
 δ 1,02 (t, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,4 (m, 4H), 2,6 (m, 2H), 7,2-7,3
 (m, 5H).

Příklad 11

Příprava N-4-chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-
 -methylhydroxylamin)fenoxy-methylkopoly(styren-1 % -divinyl-
 benzen)pryskyřice



N-(4-Brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxy-
 -methylkopoly(styren-1 % -divinylbenzen)pryskyřice (2,8 g, 2,1
 mmol), připravená způsobem podle příkladu 6, se suspenduje
 v toluenu (27 ml) a směs se míchá 10 minut. Přidá se DBU (1,6
 g, 10,5 mmol) a směs se míchá 2 hodiny v ručním šejkru. Přidá
 se chlorbenzylbromid (6,47 g, 31,5 mmol) a reakční směs se tři
 dny intenzivně míchá. Pryskyřice se promyje dimethylformami-
 dem, systémem dimethylformamid/voda, dimethylformamidem, tet-
 rahydrofuranem a diethyletherem a vysuší se ve vakuu při tep-



lotě 40 °C, čímž se získá N-(4-chlorbenzyl)-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1-%-divinylbenzen)pryskyřice (3 g) IR: C=O 1644 cm⁻¹.

Elementární analýza: vypočteno: Br 4,2 %, Cl 1,9 %, N 0,8 %, nalezeno: Br 3,8 %, Cl 2,0 % N 0,9 %.

Příklad 12

Příprava N-(4-chlorbenzyl)-N-hydroxy-3-methyl-4-brombenzamidu

V systému 50 % trifluoroctové kyseliny/methylenchlorid se dva hodiny suspenduje N-4-chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice, připravené způsobem podle příkladu 11. Pryskyřice se odfiltruje a promyje se třikrát methylenchloridem, čímž se získá N-(4-chlorbenzyl)-N-hydroxy-3-methyl-4-brombenzamid. LC MS (H-ISP) m/z 354/356 (Cl/Br) [M+H]⁺ plocha 64 %, ¹H NMR (300 Mhz, CDCl₃) δ 2,3 (bs, 3H), 4,65 (bs, 2H), 7,2-7,6 (m, 7H).

Příklad 13

Příprava N-4-brom-3-methylbenzaldehydu

N-4-Chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice (0,2 g, 0,5 mmol/g, 0,1 mmol), připravená způsobem podle příkladu 11, se suspenduje v diethyetheru, ochladí se na 5 °C v oběhovém šejkru. Suspense se zpracuje LiAlH₃OMe (0,46 M v diethyletheru, 0,2 ml, 0,092 mmol) a míchá se 30 minut při této teplotě. Do reakční směsi se přidá vodná 2M kyselina chlorovodíková a míchá se 30 minut. Přidá se vinan sodnodraselný a směs se míchá dalších 10 minut. Přidá se síran sodný a směs se zfiltruje přes silikagelovou zátku a promyje se důkladně methylenchloridem. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá N-4-brom-3-methylbenzaldehyd. GC: plocha = 99,5 %. ¹H NMR

CDCl_3) δ : 9,94 (1H,s), 7,70 (2H,d), 7,72 (2H,d), 2,45 (3H,s), 2,45 (3H,s); MS (EI): m/z = 199 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

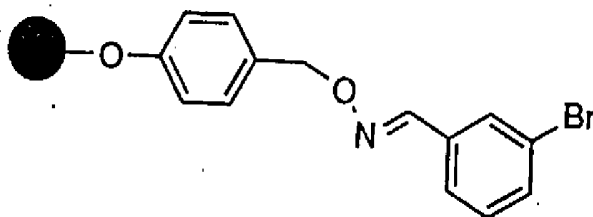
Příklad 14

Příprava 1-(4-brom-3-methylfenyl)propan-1-onu

N-4-Chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1% -divinylbenzen)-pryskyřice (0,23 g, 0,5 mmol/g, 0,115 mmol), připravená způsobem podle příkladu 11, se suspenduje v diethyetheru (1 ml) a zpracuje se ethylmagnesiumbromidem (1,0 M v tetrahydrofuranu, 0,23 ml, 0,23 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 30 minut. Do reakční směsi se přidá vodná 2M kyselina chlorovodíková (dosáhne se hodnoty pH přibližně 3) a reakční směs se míchá 30 minut. Přidá se síran sodný a směs se zfiltruje přes silikagelovou zátku a promyje se důkladně methylenchloridem. Filtrát se zkoncentruje, čímž se získá 1-(4-brom-3-methylfenyl)propan-1-on. GC: plocha = 78,7 %. MS (EI): m/z = 226 $[\text{M}-\text{H}^+]$. NMR (300 Mhz, CDCl_3) δ : 1,22 (t, $J=7,89$, 3H), 2,96 (q, $J=7,89$, 2H), 7,60 (bs, 2H), 7,80 (s, 1H).

Příklad 15

Příprava N-3-brombenzaldehydoxim-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice



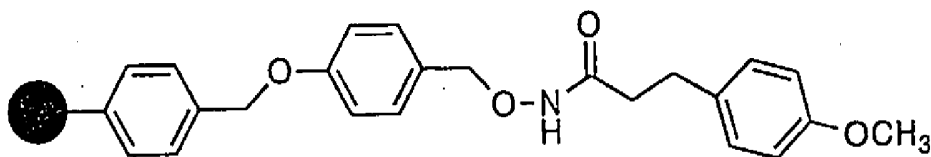
4-(O-Methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice (105 mg, 0,08 mmol) se nechá 10 minut nechá bobtnat v methylenchloridu (DCM) (4 ml). Do pryskyřice se přidá trimethylorthoformát (1 ml) a 3-brombenzaldehyd (500 mg,

2,7 mmol, 34 ekv.) a směs se protřepává přes noc. Suspense se zfiltruje, promyje se methylenchloridem (5 ml), dimethylformamidem (5 mlx3), vodou (5 ml x 4), tetrahydrofuranem (5 mlx10) a diethyletherem (5 mlx10). Pryskyřice se suší dvanáct hodin ve vakuu při teplotě 40 °C. IR oxim roztažení 1602 cm⁻¹.

Elementární analýza: vypočteno: Br 5,52 %, N 1,04 %, nalezeno: Br 5,76 %, N 1,08 %.

Příklad 16

Příprava N-3-(4-methoxyfenyl)propan-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice



4-(O-Methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice (1 g, 0,73 mmol) se nechá bobtnat 10 minut v dimethylformamidu a zpracuje se 3-(4-methoxyfenyl)propionovou kyselinou (0,658 g, 3,65 mmol) a DIC (0,46 g, 3,65 mmol). Směs se protřepává 24 hodin, zfiltruje se a zbytek se promyje dimethylformamidem, systémem dimethylformamid/voda, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem a diethyletherem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž se získá N-3-(4-methoxyfenyl)propan-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice. IR: C=O 1698 cm⁻¹. Elementární analýza: vypočteno: N 1,02 %, nalezeno: N 1,21 %.

Příklad 17

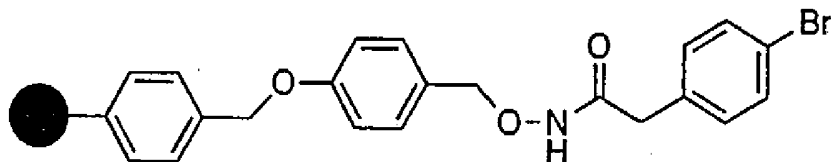
Příprava N-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionamidu

N-Hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionamid se připraví reakcí N-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propan-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice s trifluoroctovou kyselinou způsobem podle příkladu 7.

^1H NMR 300 MHz (CDCl_3 , CD_3OD) δ 2,25 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,72 (d, 2H), 7,04 (d, 2H).

Příklad 18

Příprava N-2-(4-bromfenyl)ethan-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)-fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice



Uvedená pryskyřice se připraví způsobem podle příkladu 16 s tou výjimkou, že se 3-(4-methoxyfenyl)propionová kyselina nahradí 4-bromfenyloctovou kyselinou. IR $\text{C}=\text{O}$ 1713,9 cm^{-1} .

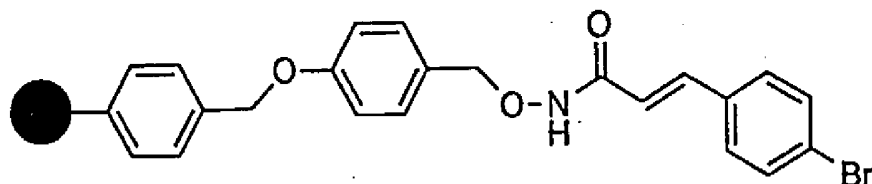
Elementární analýza: Vypočteno: Br 5,8 %, N 1,02 %, Nalezeno: Br 8,29, 8,18 %, N 0,97 %, O,95%.

EDS: rtg čtení

	čára K	čára L	čára M
O:	969	1024	
C:	2662	3003	
Br:			12855 10436

Příklad 19

Příprava N-4-bromcinamoyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)ové pryskyřice



Uvedená pryskyřice se připraví způsobem podle příkladu 16 s tou výjimkou, že 3-(4-methoxyfenyl)propionová kyselina se nahradí 4-bromcinnamovou kyselinou. IR C=O 1671,7 cm^{-1} (široké). Elementární analýza: vypočteno: Br 5,8 %, N 1,02 %, nalezeno: Br 4,45 %, 4,54 %.

ADS: rtg čtení

	čára K	čára L	čára M
O:	818	1365	
C:	4549	5059	
Br:			6384 5271

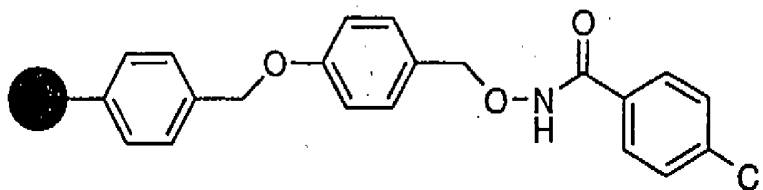
Příklad 20

Příprava N-hydroxy-4-bromcinnamidu

N-hydroxy-4-bromcinnamid se připraví zpracováním N-4-bromcinnamoyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1-%-divinylbenzen)pryskyřice způsobem s trifluoroctovou kyselinou způsobem podle příkladu 7. LC MS (H-ISP) m/z 241/243 $\text{Br}[\text{M}^+]$, plocha= 84% ^1H NMR 300 MHz (CDCl_3 , CD_3OD) δ 3,23 (s, 1H), 6,35 (d, J=15,8), 7,3 (d, J= 7,9), 7,4 (d, J= 7,9), 7,6 (d, J= 15,8).

Příklad 21

Příprava N-(4-chlorbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxy-methylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)ové pryskyřice



Uvedená pryskyřice se připraví způsobem podle příkladu 16 s tou výjimkou, že 4-chlorbenzoová kyselina se nahradí 3-(4-methoxyfenyl)propionovou kyselinou. IR C=O 1678 cm^{-1} .

Elementární analýza: vypočteno: Cl 2,66 %, N 1,05 %, nalezeno: Cl 2,39 %, N 1,02 %.

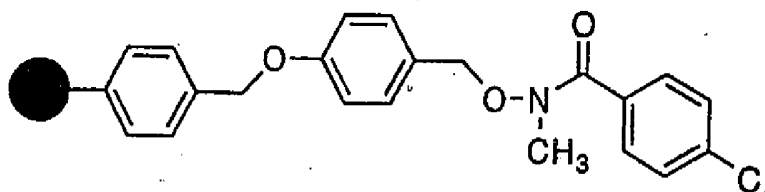
Příklad 22

Příprava N-hydroxy-4-chlorbenzamidů

N-Hydroxy-4-chlorbenzamid se připraví zpracováním N-(4-chlorbenzoyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice způsobem za použití trifluoroctové kyseliny podle příkladu 7. LC MS (H-ISP) m/z 172,174 (Cl)[M+H]⁺ plocha = 96 %, ¹HNMR (300 Mhz, DMSO-d₆) δ 7,48 (dJ = 9,42, 2H) 7,69 (dJ = 9,42, 2H), 8,9-9,2 (široké, 1H), 11,28 (s,H).

Příklad 23

Příprava N-methyl-N-(4-chlorbenzoyl-4-(O-methylhydroxylamin)-fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice



N-(4-Chlorbenzoyl-4-(O-methylhydroxylamin)-fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice (0,1 g, 0,075 mmol, 0,75 mmol/g) se suspenduje v toluenu (2 ml) a ochladí se na teplotu 5 °C. Směs se zpracuje methyljodidem (1,5 mmol, 0,21 g, 93 µl) následně DBU (0,22 ml, 0,228 g, 1,5 mmol). Reakční směs se vnese do odstředivky a nechá se zahřát na teplotu místnosti. V několika minutách se vytvoří bílá sraženina a směs se zředí dále toluenem (2 ml). V míchání reakční směsi se pokračuje 18 hodin. N-Methyl-N-(4-chlorbenzoyl-4-(O-methyl-

-hydroxylamin)fenoxymethylkopoly-(styren-1%-divinylbenzen)-pryskyřice se odfiltruje a promyje se dimethylformamidem, systémem dimethylformamid/voda, dimethylformamidem, tetrahydrofuranem a diethyletherem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C.

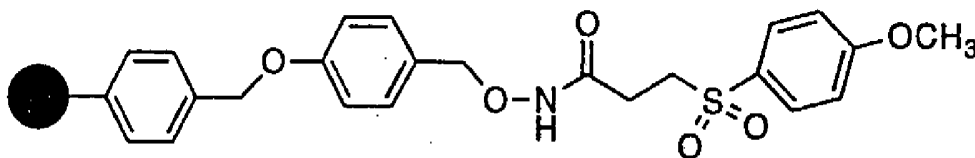
Příklad 24

Příprava 1-(4-chlorfenyl)propan-1-onu

N-Methyl-N-(4-chlorbenzoyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice se suspenduje v diethyletheru (0,7 ml) a zpracuje se ethylmagnesiumbromidem (1,0 M v tetrahydrofuranu, 0,225 ml, 0,225 mmol). Reakční směs se míchá 18 hodin v ručním šejkru a pak se ochladí přísadou 5% kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Míchá se dalších 30 minut a směs se zfiltruje přes malou zátku silikagelu k odstranění anorganického podílu. Filtrát se zkoncentruje a získá se 1-(4-chlorfenyl)propan-1-on. MS (EI-LRP) m/z 168/170 (Cl) [M]⁺ 169/171 Cl [M+H]⁺, ¹HNMR (300 Mhz, CDCl₃) δ 1,22 (t, 3H), 2,98 (q, 2H), 7,9 (d, 2H).

Příklad 25

Příprava N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)propan-1-oylkarbonyl]-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice



N-[3-((4-Methoxyfenyl)sulfonyl)propan-1-oyl-karbonyl]-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice se připraví způsobem podle příkladu 16,

s tím rozdílem, že se místo 3-(4-methoxyfenyl)propionové kyseliny přidá 3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionová kyselina.

IR C=O 1691,6 cm^{-1} (široké). Elementární analýza: vypočteno: N 1,02 %, S 2,34 %, nalezeno: N 1,03 %, S 2,5 %.

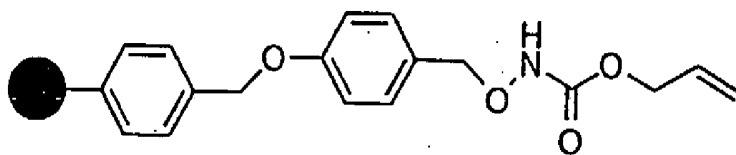
Příklad 26

Příprava N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionamidu

N-Hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionamid se připraví zpracováním N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)propan-1-oyl-karbonyl]-4-O-(methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice způsobem za použití trifluorotové kyseliny podle příkladu 7.¹HNMR (300 Mhz, DMSO- d_6) δ 2,25 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,13 (d, 2H), 7,79 (d, 2H); LC MS (iontový proud) m/z 259 $[M^+]$ plocha=44 %.

Příklad 27

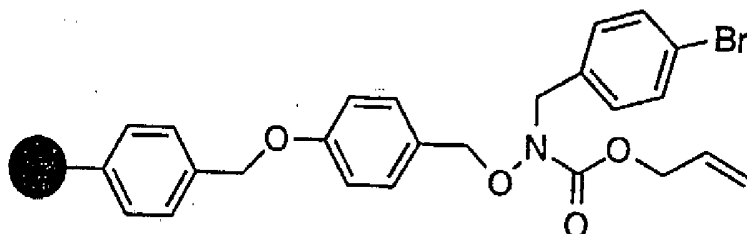
Příprava N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice



4-(O-Methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice (2g, 2 mmol) se suspenduje v 15 ml methylenchloridu a protřepává se v ručním šejkru 10 minut a přidá se 284 mg (383 μl , 2,2 mmol) diisopropylethylaminu. Směs se protřepává 30 minut. Přidá se allylchlorformát (265 mg, 233 μl , 2,2 mmol) a směs se protřepává přes noc. N-Allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 % divinylbenzen)pryskyřice se promyje 15 ml dichlormethanu, tetrahydrofuranu (3x) a dichlormethanu (3x) a vysuší se ve vakuu.

Příklad 28

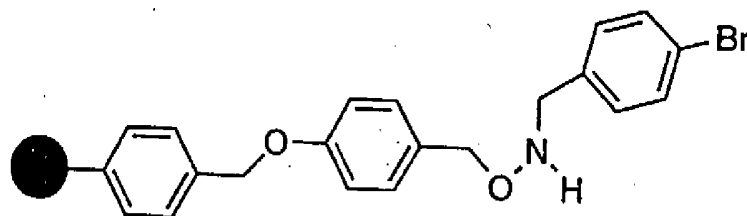
Příprava N-4-brombenzyl-N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice



N-Allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice, připravená způsobem podle příkladu 27, se suspenduje v 15 ml toluenu. Přidá se DBU (1,522 g, 1,5 ml, 10 mmol) a 4-brombenzylbromid (2,5 g, 10 mmol) a směs se protřepává 70 hodin. N-4-Brombenzyl-N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice se promyje 15 ml dimethylformamidu (3x), tetrahydrofuranu (3x) a dichlormethanu (3x) a vysuší se ve vakuu.

Příklad 29

Příprava N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren -1%-divinylbenzen)pryskyřice

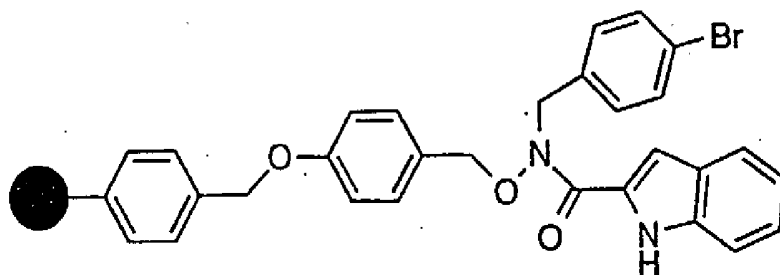


N-4-Brombenzyl-N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren -1%-divinylbenzen)pryskyřice, připravená způsobem podle příkladu 28, se nechá nabobtnat v 6 ml tetrahydrofuranu, 6 ml dimethylsulfoxidu, 3 ml 0,5 n kyseliny chlorovodíkové. Přidá se Pd(Ph₃P)₄ (347 mg, 15 %) a směs se protřepává 5 minut. Přidá se morfolin (4,3 ml) a směs se

protřepává přes noc. Reakční směs se zbaví kapaliny a N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice se promyje 15 ml dimethylformamidu (2x), tetrahydrofuranu (2x), methylenchloridu (2x), 0,5% diisopropylethylaminu v methylenchloridu (3x), 0,5% natriumdietylkarbamátu v dimethylformamidu (3x), dimethylformamidem (3x), tetrahydrofuranem (3x) a methylenchloridem (3x) a vysuší se přes noc ve vakuu.

Příklad 30

Příprava N-(indol-2-ylkarbonyl-N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice



V 15 ml dimethylformamidu se suspenduje N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice (1,17 g, 1 mmol), připravená způsobem podle příkladu 29. Přidá se indol-2-karboxylová kyselina (483 mg, 3 mmol) a (575,1 mg 3 mmol) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-diethylkarbodiimidhydrochloridu a směs se protřepává 16 hodin. N-(Indol-2-ylkarbonyl-N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice se zbaví kapaliny a promyje se 15 ml dimethylformamidu (3x), systémem tetrahydrofuran/20 % vody (3x), tetrahydrofuranu (3x) a dichlormethanu (3x) a vysuší se ve vakuu.

Příklad 31

Příprava indol-2-karboxaldehydu

Suchá N-(indol-2-ylkarbonyl)-N-(4-brombenzyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 &-divinylbenzen)-pryskyřice se nechá bobtnat ve 12 ml tetrahydrofuranu, protřepe se a ochladí se na teplotu 0 °C na 30 minut. Přidá se lithiualuminiumhydrid (0,62 ml, 3 ekv.) a reakční směs se protřepává při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Přidá se nasycený roztok kyseliny chlorovodíkové draselného (0,5 ml) a 0,3 ml roztoku kyseliny chlorovodíkové sodného a směs se protřepává 30 minut za ohřevu na teplotu místnosti. Přebytek vody se odstraní přísadou suchého síranu sodného a směs se protřepává dalších 15 minut. Směs se zfiltruje za nízkého tlaku dusíku a promyje se 3x 8 ml methylenchloridu s následnou filtrací. Filtrát se vysuší síranem sodným a zfiltruje se dvakrát krátkou zátkou (25,4 mm) silikagelu 60 pro sloupcovou chromatografii (velikost částic 0,040 až 0,063 mm) a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá indol-2-karboxaldehyd. ¹HNMR (CDCl₃) δ 9,84 (1H,s), 9,22 (1H, brs), 7,75 (1H,d), 7,14-7,48 (4H,m), MS (EI): m/z 146 [M + H⁺].

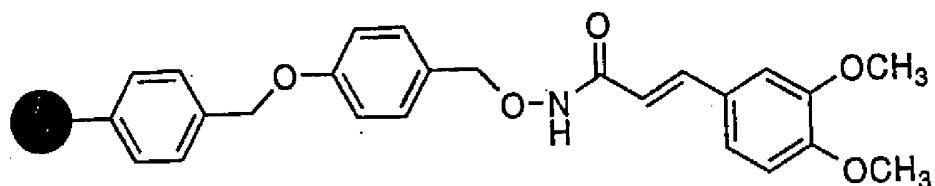
Příklad 32

Příprava M-(terc.-butoxykarbonyl)fenylalaninaldehydu

Požadovaná sloučenina se připraví způsobem podle příkladu 30 a 31, s tou výjimkou, že se místo indol-2-karboxaldehydu použije N-(terc.-butoxykarbonyl)fenylalaninu.

Příklad 33

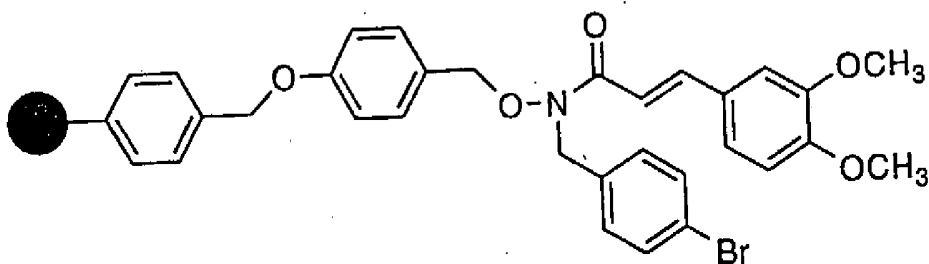
Příprava N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)-fenoxymethylkopoly(styren-1 &-divinylbenzen)pryskyřice



4-(O-Methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 & divinylbenzen)pryskyřice (1 g, 1 mmol) se promyje dimethylformamidem (15 ml), suspenduje se v 15 ml dimethylformamidu a přidá se 624,6 mg (3 mmol, trojnásobný nadbytek) 3,4-dimethoxycinnamové kyseliny a 575,1 mg (3 mmol, trojnásobný nadbytek) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidhydrochloridu a směs se protřepává 16 hodin. Pryskyřice se zbaví kapaliny a promyje se 15 ml dimethylformamidu (1x), systému tetrahydrofuran/20 % vody (3x), tetrahydrofuranu (3x), methylenchloridu (3x) a vysuší se přes noc ve vakuu.

Příklad 34

Příprava N-4-brombenzyl-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 & divinylbenzen)-pryskyřice



Suchá N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 & divinylbenzen)pryskyřice se protřepává 10 minut v 15 ml toluenu, přidá se 0,9 ml (6 mmol, šestinásobný nadbytek) DBU a směs se protřepává dvě hodiny. Přidá se p-brombenzylbromid (1,5 g, 6 mmol, šestinásobný nadbytek) a směs se protřepává tři dny. Pryskyřice se vysuší ve vakuu přes noc.

Příklad 35

Příprava 3,4-dimethoxycinnamaldehydu

Suchá N-4-brombenzyl-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)-fenoxymethylkopoly(styren-1 &-divinylbenzen)-pryskyřice se nechá bobtnat ve 12 ml suchého tetrahydrofuranu, protřepe se a ochladí se na teplotu 0 °C na 30 minut. Přidá se lithiualuminiumhydrid (0,5 ml, 2 ekv.) a reakční směs se protřepává při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Přidá se nasycený vodný roztok hydrogensíranu draselného (0,5 ml) a roztok vinnu draselnosodného (0,3 ml) a směs se protřepává 30 minut při ohřívání na teplotu místnosti. Nadbytek vody se odstraní suchým síranem sodným a reakční směs se protřepává po dobu 15 minut. Směs se zfiltruje za nízkého tlaku dusíku, promyje se 3x 8 ml methylenchloridů a zfiltruje se. Filtrát se dále suší síranem sodným a zfiltruje se dvakrát krátkou zátkou (25,4 mm) silikagelu 60 pro sloupcovou chromatografii (velikost částic 0,040 až 0,063 mm) a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, čímž se získá 3,4-dimethoxycinnamaldehyd. $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 9,65 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,06 (1H, s), 6,87 (1H, d), 6,60 (1H, dd), 3,90 (6H, s) MS (EI): m/z 193 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Příklad 36 až 43

Sloučeniny podle příkladu 36 až 43 se připraví z požadovaných karboxylových kyselin, přičemž se postupuje způsobem podle příkladu 33 až 35.

Příklad 36

Příprava aldehydu kyseliny anthranilové

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 9,88 (1H, s), 7,52-7,58 (1H, d), 7,11-7,38 (7H, m), 6,81 (1H, t), MS (EI): m/z 198 [$\text{M} + \text{H}^+$].

Příklad 37

Příprava aldehydu kyseliny 2-dibenzylové

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 10,18 (1H,s), 7,83 (1H,d), 7,14-7,52 (8H,m), 3,30 (2H,t), 2,87 (2H,t) MS (EI): m/z 211 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Příklad 38

Příprava 4-methoxy-2-chinolinaldehydu

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 10,17 (1H,s), 8,27 (1H,d), 8,18 (1H,d), 7,78 (1H,t), 7,62 (1H,t), 7,38 (1H,s), 4,12 (3H,s), MS (EI): m/z 188 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Příklad 39

Příprava 3-acetamidbenzaldehydu

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 9,98 (1H,s), 7,97 (1H,s), 7,86 (1H,d), 7,62 (1H,d), 7,48 (1H,t), 2,21 (3H,s), MS (EI): m/z 164 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Příklad 40

Příprava 4-(4-N-propylfenyl)benzaldehydu

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 10,02 (1H,s), 7,92 (2H,d), 7,72 (2H,d), 7,53 (2H,d), 7,26 (2H,d), 2,65 (2H,t), 1,68 (2H,dt), 0,95 (3H,t): MS (EI): m/z 225 $[\text{M} + \text{H}^+]$.

Příklad 41

Příprava 3-chinolinaldehydu

$^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ 10,26 (1H,s), 9,38 (1H,s), 8,64 (1H,s), 8,20 (1H,d), 7,98 (1H,t), 7,89 (1H,t), 7,65

(1H,t): MS (EI): m/z 158 [M + H⁺].

Příklad 42

Příklad 3-(3,4-methylenedioxy)propionaldehyd

¹HNMR (CDCl₃) δ 9,80 (1H,s), 7,60-7,74 (3H,m), 5,92 (2H,s), 2,88 (2H,t), 2,74 (2H,t): MS (EI): m/z 179 [M + H⁺].

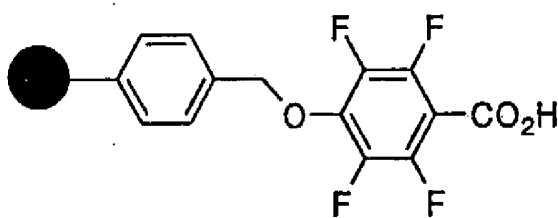
Příklad 43

Příprava 2-fenyl-4-chinolinaldehydu

¹HNMR (CDCl₃) δ 10,58 (1H,s), 9,00 (1H,d), 8,19-8,30 (4H,m), 7,82 (1H,t), 7,70 (1H,t), 7,47-7,59 (3H,m): MS (EI): m/z 234 [M + H⁺].

Příklad 44

Příprava 4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice



Merrifieldova pryskyřice (2 mmol/g, 600 mg, 1,2 mmol) se nechá bobtnat v bezvodém dimethylformamidu (20 ml). Do hydrátu kyseliny 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoové (2,28 g, 10 mmol) se přidá uhličitan cesný (3,26 g, 10 mmol) a směs se udržuje dvanáct hodin na teplotě 85 °C za mírného míchání. Reakční směs se zfiltruje a 4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly(styren-1 %-divinylbenzen)pryskyřice se promyje dimethylformamidem (5x), 20% vodným dimethylformamidem (5x), tetrahydrofuranem (5x) a methylenchloridem a vysuší se ve vakuu přes noc. IR (mikroskop), cm⁻¹: 1640 (C=O) ¹⁹F NMR



(nanoprobe)-144,4 ppm-160,2 ppm.

EDS

Elektrodispersivní rtg měření se provedou řádkovacím elektronovým mikroskopem s připojeným digitálním detektorem PGT. Kapky se umístí na hliníkové podložky a zkouší se bez vodivého povlaku. Čistá rtg-čtení jsou uvedena po korekci na pozadí. Nejsou provedeny korekce na atomové číslo, fluorescenci a absorpci.

Průmyslová využitelnost

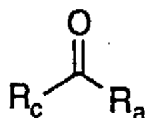
Polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxylaminu vhodná pro výrobu derivátů aldehydů, ketonů, oximů, aminů a hydroxamové kyseliny v pevné fázi a pro konstrukci kombinatoriálních knihoven ketonů nebo aminů.

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

SPOLUPRÁVNÍ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETČKA ZELINÝ ŠVODČEK KALENSKÝ
A PARTNERI
120 00 Praha 2, Hájkova 2
Česká republika

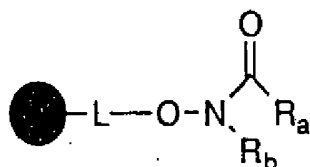
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy ketonu obecného vzorce



kde R_c a R_a znamenají na sobě nezávisle skupinu alifatickou nebo aromatickou, v y z n a č u j í c í s e t í m , že

a) se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde

$\bullet$ je pevný nosič, L chybí nebo znamená vazací skupinu a R_a a R_b znamenají na sobě nezávisle alifatickou nebo arylovou skupinu,

s organokovovou sloučeninou obecného vzorce



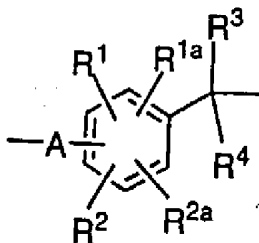
kde znamená R_c alifatický nebo arylový aniont a M kationt kovu a

b) keton se odděluje od pryskyřice.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že M znamená lithium nebo MgX , kde X je atom bromu nebo chloru.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

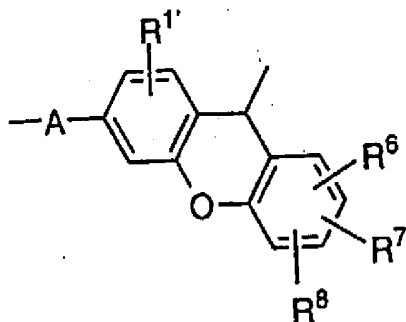
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

R^1 atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

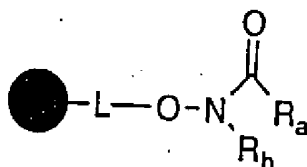
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R_b znamená skupinu alkylovou, benzylovou nebo substituovanou skupinu benzylovou.

6. Způsob přípravy aldehydu obecného vzorce



kde znamená R_a alifatickou nebo arylovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že

a) se nechává se reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde

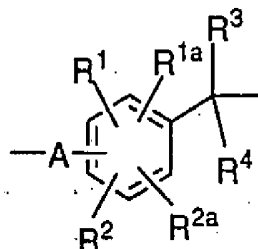
 je pevný nosič, L chybí nebo znamená vazací skupinu a R_a a R_b znamenají na sobě nezávisle alifatickou nebo arylovou skupinu, s redukčním činidlem a

b) aldehyd se odděluje od pryskyřice.

7. Způsob podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že redukčním činidlem je je hydridové redukční činidlo.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

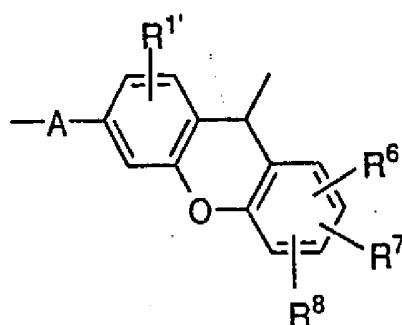
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



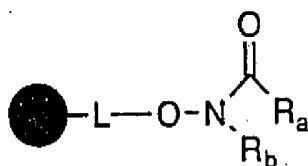
kde znamená

R^1 atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

10. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R_b znamená skupinu alkylovou, benzylovou nebo substituovanou skupinu benzylovou.

11. Způsob přípravy polymerní pryskyřičné sloučeniny N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce



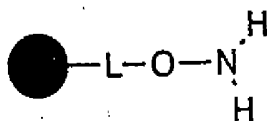
kde

$\bullet$ je pevný nosič, L chybí nebo znamená vazací skupinu a R_a a R_b znamenají na sobě nezávisle alifatickou nebo arylovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že

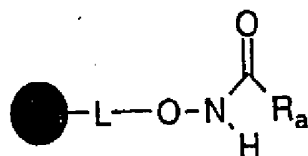
a) se kopuluje karboxylová kyselina obecného vzorce



s polymerní pryskyřičnou sloučeninou hydroxylaminu obecného vzorce



za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde R_a má vždy shora uvedený význam a

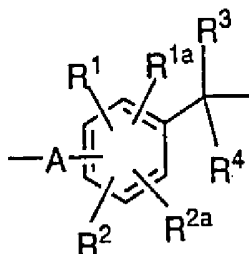
- b) polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxamové kyseliny se nechává reagovat s alkylačním činidlem obecného vzorce



kde R_b má shora uvedený význam a LG znamená uvolňovanou skupinu.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-\text{CHR}-$ nebo $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-\text{NO}_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

n číslo 1 až 6 a

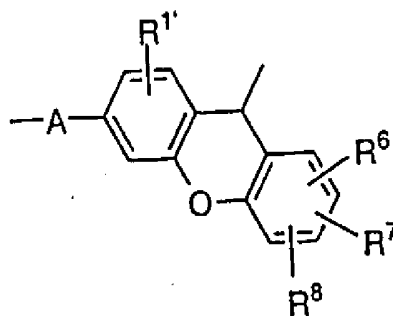
Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo

nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenyllovou nebo skupinu fenyllovou, substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxyskupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

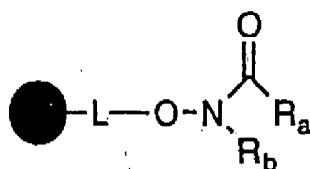
$R^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxyskupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxyskupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R_b znamená skupinu alkylovou, benzylovou nebo substituovanou skupinu benzylovou.

15. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že polymerní hydroxylaminovou pryskyřičnou sloučeninou je 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,
4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxy]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramidkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice
4-(2'4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-

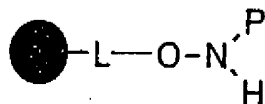
17. Způsob přípravy polymerní pryskyřičné sloučeniny N-alkylované hydroxamové kyseliny obecného vzorce



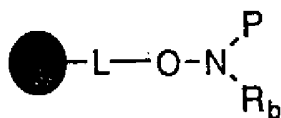
je pevný nosič, L chybí nebo znamená vazací skupinu a R_a a R_b znamenají na sobě nezávisle alifatickou nebo aryllovou skupinu.

v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že

- a) se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina N-
chráněné hydroxamové kyseliny obecného vzorce

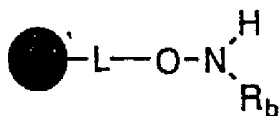


kde znamená P skupinu chránící aminoskupinu, s alkylačním
čínidlem obecného vzorce $R_b LG$, kde R_b má shora uvedený vý-
znam a LG znamená uvolňovanou skupinu, za získání polymer-
ní pryskyřičné sloučeniny N-chráněného N-alkylovaného hyd-
roxylaminu obecného vzorce



kde R_b má shora uvedený význam,

- b) odstraňuje se chránící skupina za získání polymerní prys-
kyřičné sloučeniny N-alkylovaného hydroxylaminu obecného
vzorce



kde R_b má shora uvedený význam a

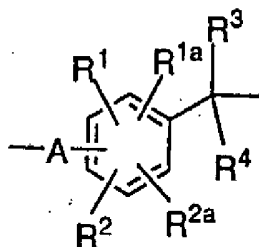
- c) kopuluje se polymerní pryskyřičná sloučenina N-alkylované-
ho hydroxylaminu s karboxylovou kyselinou obecného vzorce



kde R_a má shora uvedený význam.

18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že L je vazací skupina.

19. Způsob podle nároku 18, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

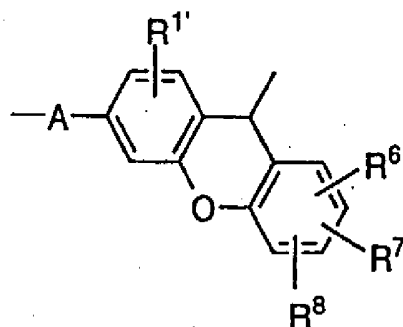
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

R^1 atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

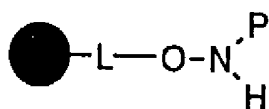
R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

20. Způsob podle nároku 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R_b znamená skupinu alkylovou, benzylovou nebo substituovanou skupinu benzylovou.

21. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že P znamená skupinu allyloxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, p-methoxybenzyloxykarbonylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou, trimethylsilylethoxykarbonylovou, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou, o-nitrobenzyloxykarbonylovou, o-nitrobenzylsulfonylovou, p-nitrobenzylsulfonylovou a 2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonylovou.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m , že P znamená skupinu allyloxykarbonylovou.

23. Polymerní sloučenina N-chráněné hydroxylaminové pryskyřice obecného vzorce



kde

$\bullet$ je pevný nosič

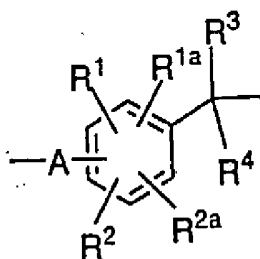
L chybí nebo znamená vazací skupinu a

P je aminová chránicí skupina, za podmínky, že P znamená jinou než 4-methoxybenzylovou nebo 2,4-dimethoxybenzylovou skupinu.

24. Polymerní sloučenina N-chráněné hydroxylaminové prys-

kyřice podle nároku 23, kde L znamená vazací skupinu.

25. Polymerní sloučenina N-chráněné hydroxylaminové pryskyřice podle nároku 24, kde L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

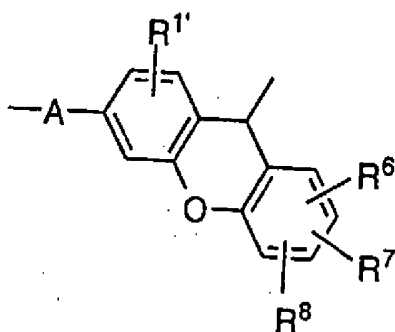
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

$R^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

26. Polymerní sloučenina N-chráněné hydroxylaminové pryskyřice podle nároku 25, kde P znamená skupinu allyloxykarbonylovou, benzyloxykarbonylovou, p-methoxybenzyloxykarbonylovou, p-nitrobenzyloxykarbonylovou, trimethylsilylethoxykarbonylovou, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou, o-nitrobenzyloxykarbonylovou, o-nitrobenzylsulfonylovou, p-nitrobenzylsulfonylovou a 2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonylovou.

27. Polymerní sloučenina N-chráněné hydroxylaminové pryskyřice podle nároku 26, kde P znamená skupinu allyloxykarbonylovou.

28. Polymerní sloučenina N-chráněné hydroxylaminové pryskyřice podle nároku 27, kterou je
 N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly-(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,
 N-allyloxykarbonyl-4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxyl]-N-4-methylbenzhydryl)butyramidkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,
 N-allyloxykarbonyl-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice,
 N-allyloxykarbonyl-4-[4-(1-aminoxyethyl)-2-methoxy-5-nitrofenoxyl]-(N-4-methylbenzhydryl)butyramidkopoly(styren-1%-di-

R^9 skupinu obecného vzorce $-L^1-R^{14}$, kde znamená L^1 přímou



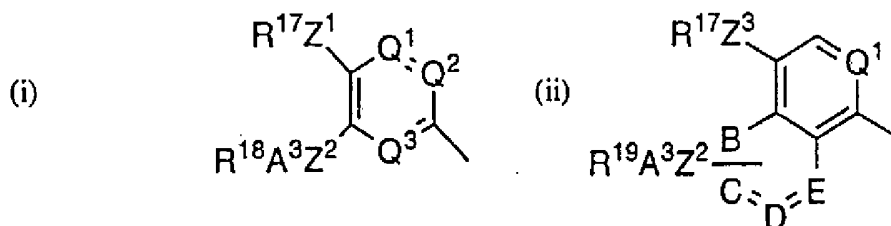
vazbu nebo přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný skupinou ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu, arylovou skupinu, karboxy skupinu, kyanoskupinu, cykloalkylovou skupinu, atom halogenu, skupinu heteroarylovou, hydroxylovou nebo oxo skupinu a R^{14} znamená atom vodíku, skupinu arylovou, karboxy skupinu, kyanoskupinu, skupinu cykloalkylovou nebo cykloalkenylovou, cyklokarbamoylovou, cykloimidyllovou, heterocykloalkylovou, heteroarylovou skupinu, skupinu vzorce $-NH-C(=O)-NH_2$, (N-karbamoyl)cyklickou aminoskupinu, skupinu $-C=N-O-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ [kde Y^1 a Y^2 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, arylalkylovou a arylovou nebo substituent Y^1Y^2N- tvoří cyklickou 4 až 6-člennou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje přídatný heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry, skupinu NH nebo NR^{13}], skupinu $-NY^1SO_2$ arylovou, $-NHR^{13}$, SR^{13} nebo OR^{13} , nebo znamená skupinu L^2-R^{15} , kde L^2 znamená přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný karboxy skupinou nebo kyanoskupinou, který obsahuje dvojnou nebo trojnou vazbu mezi atomy uhlíku nebo je přerušen atomem kyslíku nebo síry, skupinou fenylenovou, iminoskupinou ($-NH-$) nebo alkyliminovazbou nebo sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinou a R^{15} znamená atom vodíku, skupinu arylovou, karboxylovou, kyanoskupinu, skupinu cykloalkylovou, cykloalkenylovou, heterocykloalkylovou nebo heteroarylovou skupinu, nebo R^9 a R^{10} spolu s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří kruh, nebo R^9 a R^{11} spolu s atomem, ke kterému jsou vázány, tvoří kruh;

R^{10} a R^{12} na sobě nezávisle atom vodíku, nebo alkylovou skupinu, nebo R^{10} a R^{12} spolu tvoří vazbu,

R^{11} skupinu $-L^3-R^{16}$, kde L^3 znamená přímou vazbu nebo přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku po-

případě substituovaný alkoxy skupinou, skupinou arylovou, karboxylovou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou, atomem halogenu, skupinou heteroarylovou, hydroxylovou nebo oxoskupinou; nebo L^3 znamená přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec se 2 nebo 6 atomy uhlíku, který obsahuje dvojnou nebo trojnou vazbu mezi sousedními atomy uhlíku, nebo je přerušen atomem kyslíku nebo síry, skupinou fenylenovou, iminoskupinou ($-NH-$) nebo alkyliminovou vazbou, nebo sulfonylovou nebo sulfinylovou skupinou, R^{16} znamená atom vodíku, skupinu arylovou, cykloalkylovou, cykloalkenylovou, cyklokarbamoylovou, cykloimidyllovou, heterocykloalkylovou, heteroarylovou skupinu, skupinu $-NH-C(=O)-NH_2$, (N-karbamoyl)cyklickou aminoskupinu, $-C=N-O-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ [kde Y^1 a Y^2 znamenají na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, arylalkylovou a arylovou nebo substituent Y^1Y^2N -tvoří cyklickou čtyřčlennou až šestičlennou aminoskupinu, která popřípadě obsahuje přídavný heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry, skupinu NH nebo NR^{13}], skupinu $-NY^1SO_2$ arylovou, nebo R^{11} a R^9 spolu s atomy, ke kterým jsou vázány tvoří kruh, nebo R^{11} a R^{12} spolu s atomy ke kterým jsou vázány tvoří kruh.

Ar skupinu i) nebo ii)



kde znamená

R^{17} přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 nebo 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo několika atomy halogenu, nebo v případě, kdy znamená Z^3 přímou vazbu, může R^{17} také znamenat atom vodíku, alkenylovou nebo akinylovou skupinu.

R^{18} popřípadě substituovanou skupinu cykloalkylovou, cykloal-

kenylovou, heterocykloalkylovou, arylovou, částečně nasy-
cenou bicykloarylovou nebo heteroarylovou skupinu,
 R^{19} R^{20} , $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$,
 $-NR^{20}SO_2R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-O(C=O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$,
 $N(OH)C(=O)R^{20}$ nebo $-C(=O)N(OH)R^{21}$, kde znamená R^{20} a R^{21} ,
které jsou stejné nebo různé, vždy atom vodíku nebo skupi-
nu alkylovou, alkenylovou, heterocykloalkylovou, cykloal-
kylovou, cykloalkenylovou, arylovou, heteroarylovou, a-
rylalkylovou nebo heteroarylalkylovou nebo skupina $NR^{20}R^{21}$
znamená 5- až 7-člennou cyklickou aminoskupinu, popřípadě
obsahující jeden nebo několik přídatných heteroatomů vole-
ných ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, dusíku a síry),
kde R^{18} znamená substituovanou cykloalkylovou skupinu,
která je substituována jedním nebo několika (například 1,
2 nebo 3) substituenty volenými ze souboru zahrnujícího
 OR^{23} , SR^{24} , SOR^{24} , SO_2R^{24} , NH_2 , $NR^{13}R^{24}$, $=NOR^{24}$, NOH ,
 $NNHR^{24}$, $=NOCONHR^{24}$, $=NCO_2R^{24}$, SOR^{24} , $NHCOR^{24}$, $NHSO_2R^{24}$,
 $SO_2NR^{13}R^{24}$, R^{23} , $CONHR^{24}$, $CONHCH_2CO_2R^{13}$, $CONR^{24}R^{13}$ nebo N_3 ,
kde znamená R^{23} atom vodíku, skupinu alkylovou, cykloal-
kylovou, arylovou, arylalkylovou, heteroarylovou nebo he-
teroarylalkylovou, R^{24} skupinu alkylovou, cykloalkylovou,
cykloalkenylovou, heterocykloalkylovou, arylovou, arylal-
kylovou, heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou, nebo
skupina $NR^{13}R^{24}$ vytváří 4- až 7-člennou cyklickou amino-
skupinu, která popřípadě obsahuje přídatný heteroatom ze
souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry skupinu NH nebo
 NR^{13} , přičemž znamená R^{18} substituovanou heterocykloalky-
lovou skupinu obsahující atom dusíku a kruh je substitu-
vaný na jednom nebo na několika (například na jednom, na
dvou nebo na třech atomech uhlíku v kruhu) substituenty ze
souboru zahrnujícího oxoskupinu, kyanoskupinu skupinu
 CO_2R^{13} , $CONHCH_2CO_2R^{13}$, skupinu arylovou, arylalkylovou,
alkylovou a hydroxyalkylovou a/nebo je substituován na a-
tomu dusíku kruhu substituenty ze souboru zahrnujícího R^{13} ,
 $(CH_2)_nCO_2H$, $(CH_2)_nCO_2R^{24}$, $(CH_2)_nCONR^{13}R^{24}$, $(CH_2)_nCOR^{24}$,



CONH_2 , CONHR^{24} , COR^{24} , SO_2R^{24} nebo OR^{24} ,

A^3 přímou vazbu, přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxylovou skupinou, alkoxy skupinou, oxoskupinou, cykloalkylovou skupinou, arylovou skupinou, nebo heteroarylovou skupinou, nebo A^3 znamená přímý nebo rozvětvený uhlíkový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku, který je přerušen dvojnou nebo trojnou vazbou mezi dvěma sousedními atomy uhlíku nebo je přerušen atomem kyslíku nebo síry, fenylenovou skupinou, iminoskupinou, alkyliminoskupinou nebo sulfinylovou nebo sulfonylovou skupinou,

Z^1 a Z^3 vždy atom kyslíku nebo atom síry, přímou vazbu nebo iminoskupinu,

Z^2 atom kyslíku nebo atom síry nebo přímou vazbu,

B, C, D a E na sobě nezávisle atom uhlíku nebo heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku, skupinu NOR^{22} nebo NR^{22} , kde znamená R^{22} atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, skupinu arylovou, arylalkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, skupinu heteroarylovou nebo heteroarylalkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, nebo tři ze symbolů B, C, D a E atom uhlíku nebo heteroatom ze souboru zahrnujícího atom kyslíku, síry a dusíku nebo skupinu NR^{22} a zbylý symbol přímou vazbu avšak s vyloučením sloučenin, kde jsou dva atomy kyslíku nebo síry v sousedních polohách, přičemž vazby mezi B, C, D a E jsou jednoduché nebo dvojně,

Q^1 , Q^2 a Q^3 stejné nebo různé skupiny ze souboru CH, CX^1 a atom dusíku, přičemž X^1 znamená atom halogenu a

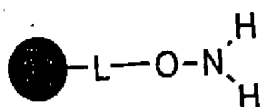
n 0, 1 nebo 2 nebo

v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e

$$\text{Ar}-\text{A}^2-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$$
$$\bullet - \text{L} - \text{O} - \text{N} \begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$$
$$\text{Ar}-\text{A}^2-\text{S}(\text{O})_n-\text{C}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{R}^{11})=\text{C}(=\text{O})\text{NHO-L-}$$
$$\bullet - L - O - N = \begin{matrix} R_d \\ R_e \end{matrix}$$

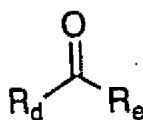
kde

● je pevný nosič, L chybí nebo znamená vazací skupinu a R_a a R_b znamenají na sobě nezávisle atom vodíku, alifatickou nebo aromatickou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina hydroxylaminu obecného vzorce



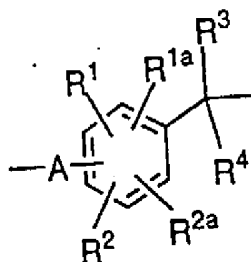
kde

● je pevný nosič a L chybí nebo znamená vazací skupinu s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce



33. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L je vazací skupinou.

34. Způsob podle nároku 33, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku,

skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-\text{NO}_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

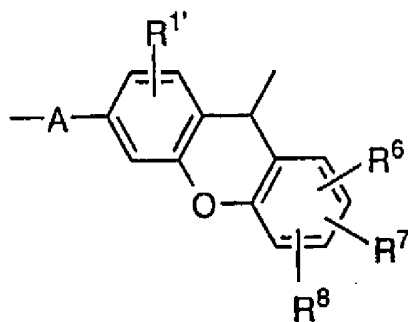
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

$\text{R}^1, \text{R}^{1a}, \text{R}^2$ a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce

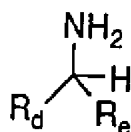


kde znamená

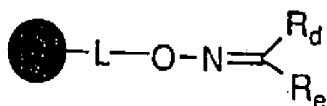
$\text{R}^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

R^6, R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

35. Způsob přípravy α -aminu obecného vzorce



kde znamená R_d a R_e na sobě nezávislé atom vodíku, alifatickou nebo arylovou skupinu za podmínky, že R_d a R_e neznamení oba atom vodíku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se redukčně štěpí α -aminový sloučenina polymerní pryskyřičné sloučeniny oximetheru obecného vzorce

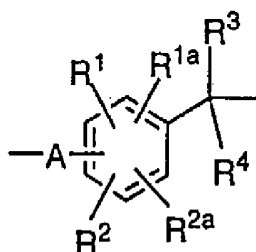


kde

$\bullet$ je pevný nosič a L chybí nebo znamená vazací skupinu

36. Způsob podle nároku 35, v y z n a č u j í c í s e t í m , že znamená L je vazací skupinu.

37. Způsob podle nároku 36, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-\text{X}^1-\text{Z}-$, kde X^1 znamená skupinu $-\text{CHR}-$ nebo $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy-

pinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-\text{NO}_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

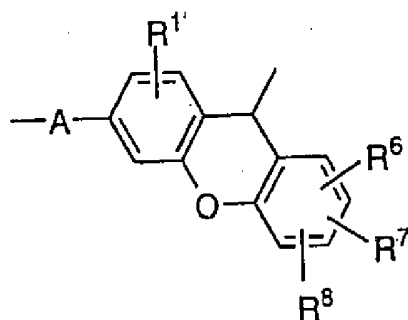
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

$\text{R}^1, \text{R}^{1a}, \text{R}^2$ a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenyllovou nebo skupinu fenyllovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

$\text{R}^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

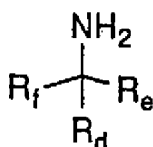
R^6, R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

38. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že redukční štěpení se provádí hydridovým redukčním či-

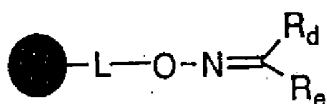
nidlem.

39. Způsob podle nároku 38, v y z n a č u j í c í s e t í m , že redukční štěpení se provádí sekvenčním zpracováním polymerní oximetherové pryskyřičné sloučeniny kyanborhydridem sodným a lithiualuminiumhydridem.

40. Způsob přípravy substituovaného α -aminu obecného vzorce



kde znamená R_d a R_e na sobě nezávislé atom vodíku, alifatickou nebo aromatickou skupinu za podmínky, že R_d a R_e neznamenají oba atom vodíku a kde znamená R_f alifatickou nebo aromatickou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se a) nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina oximetheru obecného vzorce



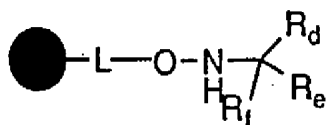
kde znamená

$\bullet$ pevný nosič a L chybí nebo znamená vazací skupinu s organokovovou sloučeninou obecného vzorce



kde znamená R_f alifatický nebo aromatický aniont a M kovový kationt za získání

polymerní pryskyřičné sloučeniny α -substituovaného hydroxylaminu obecného vzorce



b) a redukčně se štěpí polymerní pryskyřičná sloučenina α -substituovaného hydroxylaminu.

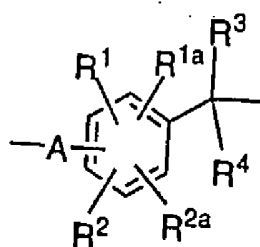
41. Způsob poodle nároku 40, v y z n a č u j í c í s e t í m , že M je Li nebo MgX, kde X je Br nebo Cl.

42. Způsob poodle nároku 41, v y z n a č u j í c í s e t í m , že redukční štěpení se provádí za použití hydridové zásady.

43. Způsob poodle nároku 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hydridovou zásadou systém borhydrid.tetrahydrofuran nebo lithiualuminiumhydrid.

44. Způsob podle nároku 43, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L je vázací skupinou.

45. Způsob podle nároku 44, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vázací skupinu obecného vzorce

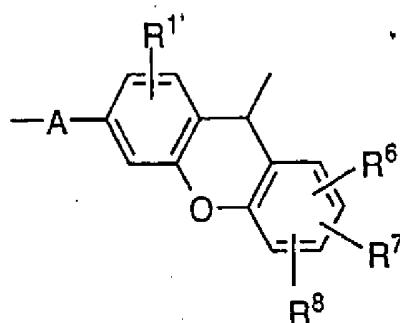


kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxykupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

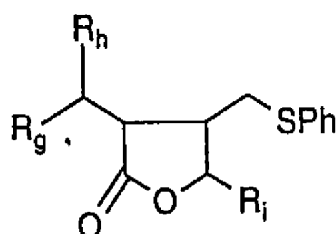
Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

n číslo 1 až 6 a
 Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,
 R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a
 R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,
 nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



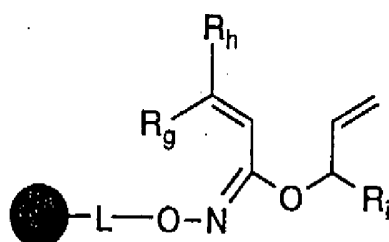
kde znamená
 $R^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,
 R^6, R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

46. Způsob přípravy laktonu obecného vzorce



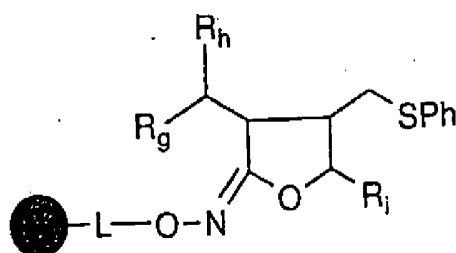
kde znamená R_g , R_h a R_i na sobě nezávisle alifatickou nebo aromatickou skupinu a Ph fenylovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

a) nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina α, β -nenasyceného esteru hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde znamená

 pevný nosič, L chybí nebo znamená vazací skupinu, s thiofenolem a s radikálovým iniciátorem za získání polymerního oximyllaktonu obecného vzorce

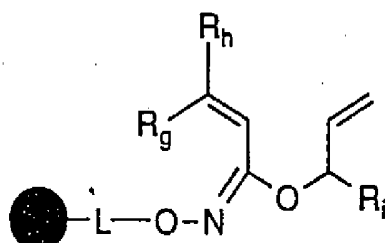


b) a polymerní oximyllakton se zpracovává vodnou kyselinou.

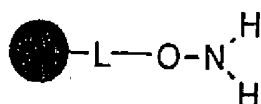
47. Způsob podle nároku 46, v y z n a č u j í c í s e t í m , že radikálovým iniciátorem je 2,2'-azobisisobutyronitril.

48. Způsob podle nároku 47, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vodnou kyselinou je kyselina chlorovodíková.

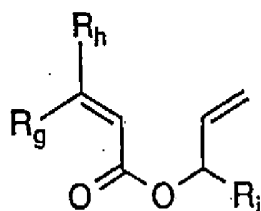
49. Způsob podle nároku 46 řípravy pryskyřičné sloučeniny esteru α, β -nenasycené polymerní hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde $\bullet$, L a R_g , R_h a R_i mají shora uvedený význam, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se nechává reagovat sloučeniny polymerní hydroxylaminové pryskyřice obecného vzorce



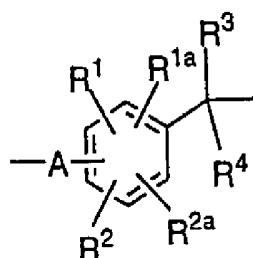
kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, s esterem α, β nenasycené karboxylové kyseliny obecného vzorce



kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

50. Způsob podle nároku 49, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L je vázací skupinou.

51. Způsob podle nároku 50, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vázací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

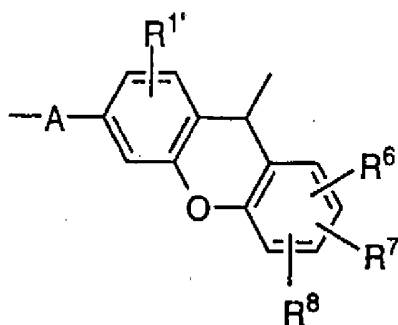
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce

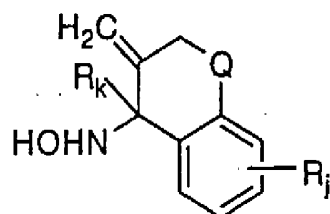


kde znamená

$R^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

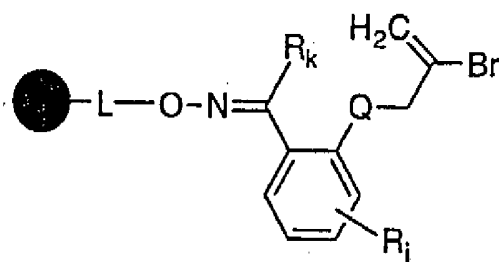
R^6, R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

52. Způsob přípravy α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



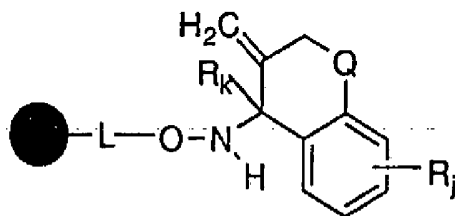
kde R_j a R_k znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, v y z n á ě u j í c í s e t í m , ž e

a) se nechává reagovat polymerní acetofenonoxim obecného vzorce



kde znamená

● pevný nosič a L chybí nebo znamená vazací skupinu, s trialkylcínhydridem a s radikálovým iniciátorem za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce

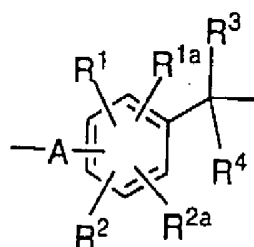


kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

b) a polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxylaminu se zpracovává vodnou kyselinou.

53. Způsob podle nároku 52, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L je vazací skupinou.

54. Způsob podle nároku 53, v y z n a č u j í c í s e t í m , že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

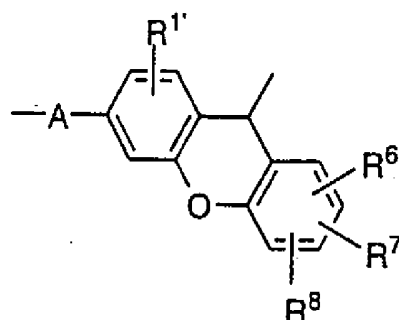
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

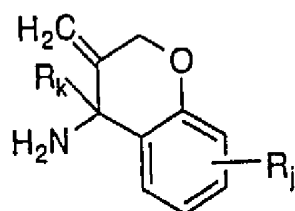
$R^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,

R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

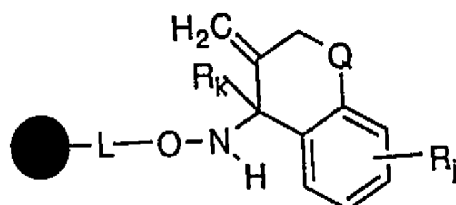
55. Způsob podle nároku 54, vyznačující se tím, že trialkylcínhydridem je tri-n-butylcínhydrid.

56. Způsob podle nároku 55, vyznačující se tím, že radikálovým iniciátorem je 2,2'-azobisisobutyronitril.

57. Způsob přípravy α -cyklického aminu obecného vzorce



kde R_j a R_k znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, vyznačující se tím, že se redukčně štěpí polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



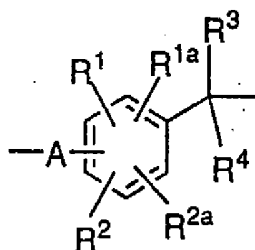
kde znamená  pevný nosič a L chybí nebo znamená vazací skupinu.

58. Způsob podle nároku 57, v y z n a č u j í c í s e t í m, že redukční štěpení se provádí hydridovým redukčním činidlem.

59. Způsob podle nároku 58, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydridovým redukčním činidlem je lithiualuminiumhydrid.

60. Způsob podle nároku 59, v y z n a č u j í c í s e t í m, že L je vazací skupinou.

61. Způsob podle nároku 60, v y z n a č u j í c í s e t í m, že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

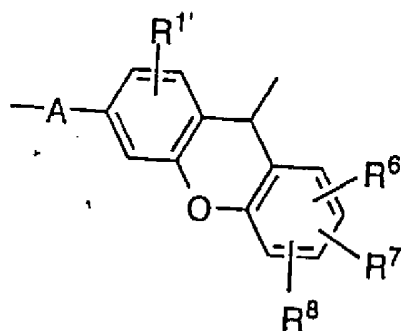
Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylo-

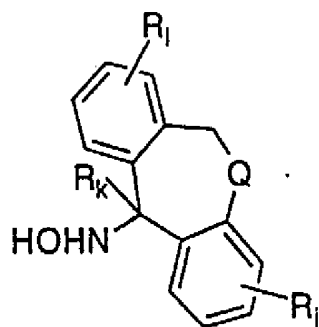
vou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu, nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

$R^{1'}$ atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu, R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxy skupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

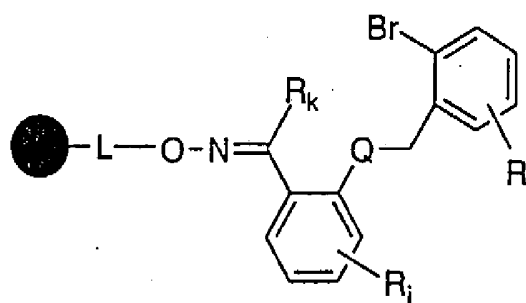
62. Způsob přípravy α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



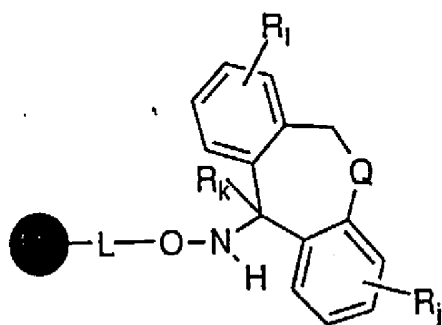
kde R_j , R_k a R_l znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu

a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e

a) se nechává reagovat polymerní pryskyřičná sloučenina aceto-fenonoximu obecného vzorce



kde znamená  pevný nosič a L chybí nebo znamená vazací skupinu, s trialkylcínhydridem a s radikálovým iniciátorem za získání polymerní pryskyřičné sloučeniny α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce

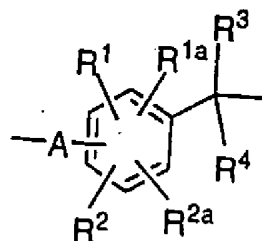


kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam.

b) a polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxylaminu se zpracovává vodnou kyselinou.

63. Způsob podle nároku 62, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e L je vazací skupinou.

64. Způsob podle nároku 63, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxykupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

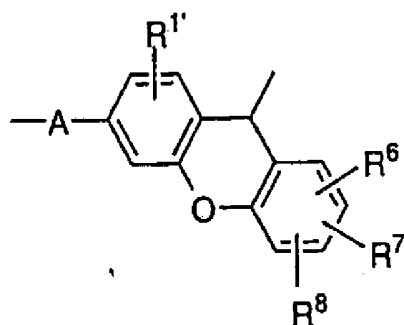
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu,

nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



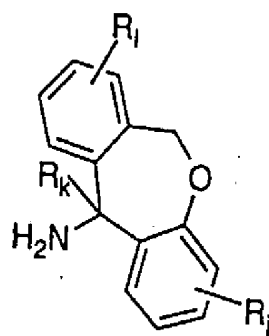
kde znamená

R^1 atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu,
 R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

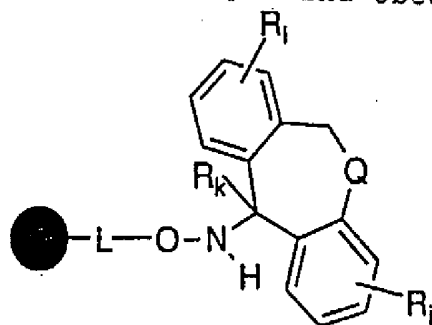
65. Způsob podle nároku 64, v y z n a č u j í c í s e t í m , že trialkylcínhydridem je tri-n-butylocínhydrid.

66. Způsob podle nároku 65, v y z n a č u j í c í s e t í m , že radikálovým iniciátorem je 2,2'-azobisisobutyronitril.

67. Způsob přípravy α -cyklické aminosloučeniny obecného vzorce



kde R_j , R_k a R_i znamenají alifatickou nebo aromatickou skupinu a Q atom kyslíku nebo methylenovou skupinu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se redukčně štěpí polymerní pryskyřičná sloučenina α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



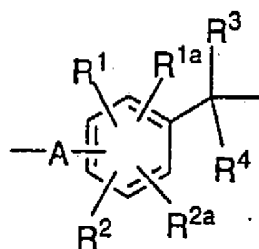
kde znamená  pevný nosič a L chybí nebo znamená vazací skupinu.

68. Způsob podle nároku 67, v y z n a č u j í c í s e t í m, že redukční štěpení se provádí použitím hydridového redukčního činidla.

69. Způsob podle nároku 68, v y z n a č u j í c í s e t í m, že hydridovým redukčním činidlem je lithiualuminiumhydrid.

70. Způsob podle nároku 69, v y z n a č u j í c í s e t í m, že L je vazací skupinou.

71. Způsob podle nároku 70, v y z n a č u j í c í s e t í m, že L znamená vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou substituovanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkokyskupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou $-NO_2$,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

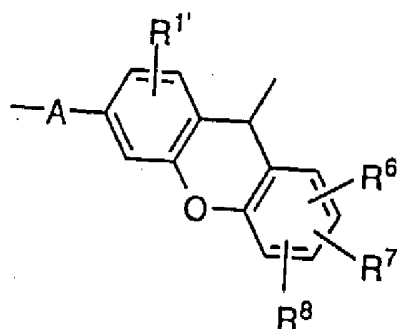
n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R^1, R^{1a}, R^2 a R^{2a} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, alkokyskupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu a

R^3 a R^4 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou nebo skupinu fenylovou substituovanou jedním nebo

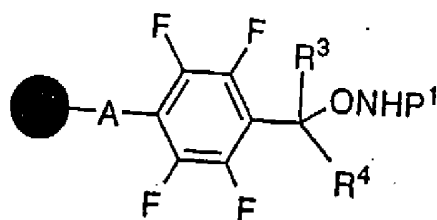
několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu, nebo jeden ze symbolů R^1 a R^2 spolu s jedním symbolem R^3 a R^4 a s atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány, tvoří vazací skupinu obecného vzorce



kde znamená

R^1 atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou nebo nitroskupinu, R^6 , R^7 a R^8 jsou na sobě nezávisle voleny ze souboru zahrnujícího atom vodíku, skupinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nitrilovou a nitroskupinu.

72. Polymerní tetrafluorfenylhydroxylaminová pryskyřičná sloučenina obecného vzorce



kde znamená  pevný nosič,

A chybí nebo znamená skupinu $-X^1-Z-$, kde X^1 znamená skupinu $-CHR-$ nebo $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, kde R znamená atom vodíku, skupinu alkylovou, fenylovou, nebo skupinu fenylovou sub-

stituoanou atomem vodíku, skupinou alkylovou, alkoxy-
skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo skupinou
nitroskupinou,

Y atom kyslíku nebo iminoskupinu,

n číslo 1 až 6 a

Z atom kyslíku nebo iminoskupinu,

R³ a R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou, fe-
nylovou nebo skupinu fenylovoou substituovanou jedním nebo
několika substituenty volenými ze souboru zahrnujícího sku-
pinu alkylovou, alkoxykupinu, atom halogenu, skupinu nit-
rilovou a nitroskupinu,

P¹ je atom vodíku nebo skupinu chránící aminoskupinu.

73. Polymerní tetrafluorfenylhydroxylaminová pryskyřičná
sloučenina podle nároku 72 kde znamená A znamená atom kyslíku.

74. Polymerní tetrafluorfenylhydroxylaminová pryskyřičná
sloučenina podle nároku 73 kde znamená jeden ze symbolů R³ a
R⁴ atom vodíku a druhý atom vodíku nebo skupinu 2,4-dimethoxy-
fenylovou.

75. Polymerní tetrafluorfenylhydroxylaminová pryskyřičná
sloučenina podle nároku 74 kde znamená P¹ atom vodíku.

76. Polymerní tetrafluorfenylhydroxylaminová pryskyřičná
sloučenina podle nároku 74 kde znamená P¹ skupinu allyloxykar-
bonylovou.

77. Polymerní tetrafluorfenylhydroxylaminová pryskyřičná
sloučenina podle nároku 74, kterou je
4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylkopoly-
-(styren-1%-divinylbenzen)pryskyřice nebo

4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetra-
fluorfenoxymethylkopoly(styren-1%divinylbenzen)pryskyřice.

SPOLEČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETECKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI

120 00 Praha 2, Hájkova 2

PETR KALENSKÝ
ATTORNEY AT LAW

