

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2014-710

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

C07C 275/28 (2006.01)
C07C 275/02 (2006.01)
C07B 57/00 (2006.01)
G01N 24/08 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

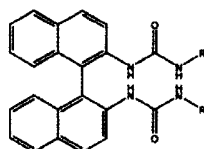
(22) Přihlášeno: **17.10.2014**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.05.2016**
(Věstník č. 19/2016)

- (71) Přihlašovatel:
Vysoká škola chemicko - technologická v Praze,
Praha 6 - Dejvice, CZ
- (72) Původce:
Roman Holakovský, Praha 9, CZ
Radek Cibulka, Praha 4, CZ
Eva Konečková, Praha 4, CZ
Michal März, Praha 4, CZ
- (74) Zástupce:
Společná advokátní kancelář Všetečka Zelený
Švorčík Kalenský a partneři, JUDr. Michal Havlík,
Hájkova 2, 120 00 Praha 2

- (54) Název přihlášky vynálezu:
**Močovina na bázi binaftalenu pro stanovení
enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů
pomocí 1H-NMR analýzy**

- (57) Anotace:
Předkládaný vynález se týká použití močoviny obecného
vzorce I, ve kterém R má význam popsáný v textu, jako
chirálního solvatačního činidla pro stanovení
enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů pomocí ¹H-
NMR analýzy.



(I)

MOČOVINA NA BÁZI BINAFTALENU PRO STANOVENÍ ENANTIOMERNÍ ČISTOTY CHIRÁLNÍCH SULFOXIDŮ POMOCÍ ^1H -NMR ANALÝZY

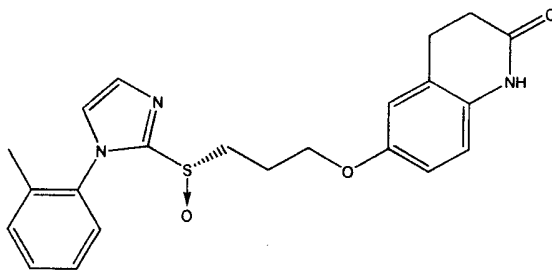
Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká použití močoviny na bázi binaftalenu jako chirálního solvatačního činidla pro stanovení enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů pomocí ^1H -NMR analýzy. Vývoj tohoto vynálezu byl financován projektem GAČR P207/12/0447.

Dosavadní stav techniky

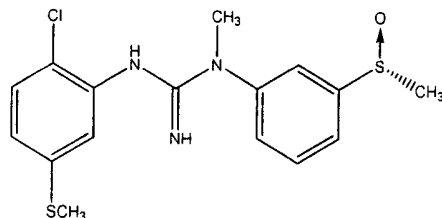
Opticky čisté chirální sulfoxidy jsou použitelné v oblasti enantioselektivní organické syntézy. Viz např. publikace Carreno, M. C. *Chemical Reviews* **1995**, 95, 1717-1760; Walker, A. J. *Tetrahedron-Asymmetry* **1992**, 3, 961-998; Solladie, G. *Synthesis-Stuttgart* **1981**, 185-196; Posner, G. H. *Accounts of Chemical Research* **1987**, 20, 72-78.

Chirální sulfoxidy také hrají významnou roli v oblasti léčiv. Mezi chirální sulfoxidy patří například inhibitor agregace a adheze destiček OPC-29030 (Morita, S.; Matsubara, J.; Otsubo, K.; Kitano, K.; Ohtani, T.; Kawano, Y.; Uchida, M. *Tetrahedron-Asymmetry* **1997**, 8, 3707-3710; Matsugi, M.; Fukuda, N.; Muguruma, Y.; Yamaguchi, T.; Minamikawa, J.; Otsuka, S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2739-2744).



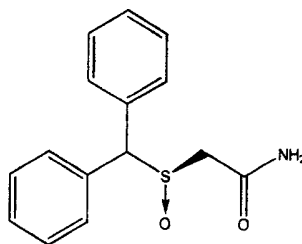
OPC-29030

stejně tak blokátor iontových kanálů CNS 5788 (Padmanabhan, S.; Lavin, R. C.; Durant, G. J. *Tetrahedron-Asymmetry* **2000**, 11, 3455-3457).



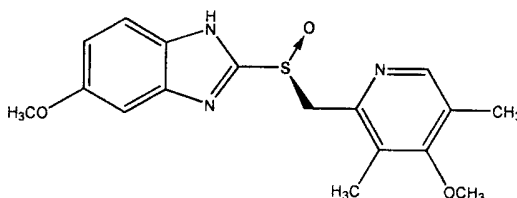
CNS 5788

dále analeptikum armodafinil (Loland, C. J.; Mereu, M.; Okunola, O. M.; Cao, J.; Prisinzano, T. E.; Mazier, S.; Kopajtic, T.; Shi, L.; Katz, J. L.; Tanda, G.; Newman, A. H. *Biological Psychiatry*, **2012**, 72, 405-413).



armodafinil

a velká skupina inhibitorů protonové pumpy, tzv. prazolů (Andersson, T.; Weidolf, L. *Clinical Drug Investigation* **2008**, 28, 263-279). Nejvýznamnějším zástupcem této skupiny je esomeprazol (Olbe, L.; Carlsson, E.; Lindberg, P. *Nature Reviews Drug Discovery* **2003**, 2, 132-139).

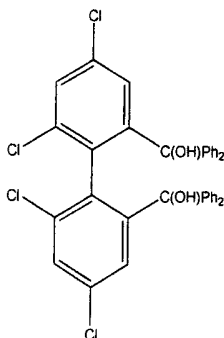


esomeprazol

Z možných analytických technik použitelných pro stanovení enantiomerní čistoty je měření NMR spekter, navzdory nižší citlivosti, preferováno z hlediska rychlosti a jednoduché přípravy vzorku. K tomuto účelu se využívají chirální solvatační činidla. Rozsáhlý přehled o této problematice je možno získat například z knihy Wenzel, T. J. *Discrimination of chiral compounds using NMR spectroscopy*; Wiley: Hoboken, N.J, 2007.

Chirální solvatační činidlo by mělo poskytovat co největší rozštěpení charakteristických signálů a mělo by být použitelné ve standardních NMR rozpouštědlech (optimálně CDCl_3).

V literatuře je popsáno mnoho chirálních solvatačních činidel pro sulfoxidy. Z látek použitelných v CDCl_3 jako nejběžnějším rozpouštědlem používaném pro NMR je možno uvést například sloučeninu vzorce:



použitou v CDCl_3 na sulfoxidy typu R-SO-CH_3 s výsledky shrnutými v následující tabulce:

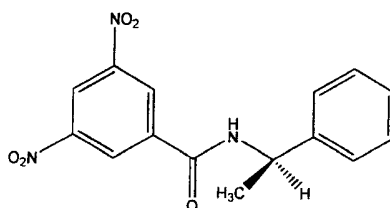
R	Δ (ppm) pro -SO-CH ₃
oktyl	0,053
heptyl	0,040
hexyl	0,048
pentyl	0,088
butyl	0,080
4-methylfenyl	0,048
3-methylfenyl	0,123
fenyl	0,052
2-pyridyl	0,044

(viz publikace Toda, F.; Toyotaka, R.; Fukuda, H. *Tetrahedron-Asymmetry* **1990**, 1, 303-306).

Další možností je (S)-2-methoxyfenyloctová kyselina (viz publikace Buist, P. H.; Marecak, D.; Holland, H. L.; Brown, F. M. *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, 6, 7-10), která byla použita v CDCl₃ například pro sulfoxidy typu R-SO-CH₃ s výsledky shrnutými v následující tabulce:

R	Δ (ppm) pro -SO-CH ₃
cyklohexyl	0,013
benzyl	0,016
4-methoxybenzyl	0,017
4-fluorbenzyl	0,020
4-kyanobenzyl	0,030

Látkou nejčastěji používanou pro stanovení enantiomerní čistoty sulfoxidů je sloučenina vzorce:



(viz publikace Deshmukh, M.; Dunach, E.; Juge, S.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Letters* **1984**, 25, 3467-3470)

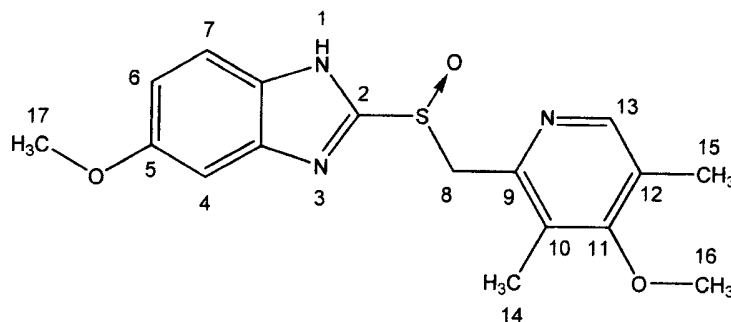
Výsledky měření v CDCl_3 pro sulfoxidy typu R-SO-CH_3 jsou shrnuty v následující tabulce:

R	Δ (Hz) pro $-\text{SO-CH}_3$
4-methylfenyl	6,5
4-nitrofenyl	4,4
4-hydroxymethyl-fenyl	5,7
4-hydroxyfenyl	8,1
<i>n</i> -oktyl	4,4
<i>terc</i> -butyl	5,3
cyklohexyl	5,2
3-fenylpropyl	4,4
naftalen-2-yl	10,0

Další výhodnou možností, zejména z hlediska jednoduchosti molekuly je 1,1'-binaftalen-2,2'-diol (viz publikace Toda, F.; Mori, K.; Okada, J.; Node, M.; Itoh, A.; Oomine, K.; Fuji, K. *Chemistry Letters* **1988**, 131-134 a Toda, F.; Mori, K.; Sato, A. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1988**, 61, 4167-4169), jehož výsledky při použití na sulfoxidy typu R-SO-CH_3 jsou shrnuty v následující tabulce

R	Δ (ppm) pro $-\text{SO-CH}_3$
<i>n</i> -butyl	0,018 (3 ekv. činidla)
<i>n</i> -pentyl	0,020 (2 ekv. činidla)
<i>n</i> -hexyl	0,016 (2 ekv. činidla)
<i>n</i> -heptyl	0,017 (2 ekv. činidla)
fenyl	0,013 (1 ekv. činidla)
3-methylfenyl	0,017 (2 ekv. činidla)
4-methylfenyl	0,013 (1 ekv. činidla)

Stejné činidlo bylo použito pro stanovení enantiomerní čistoty také například u omeprazolu (Redondo, J.; Capdevila, A.; Latorre, I. *Chirality* **2010**, 22, 472-478):



omeprazol

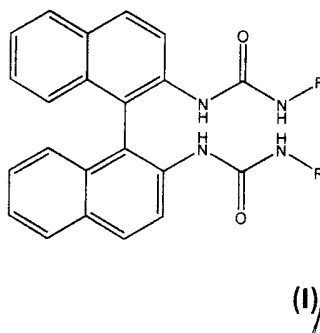
s tím, že výsledky měření v CDCl_3 jsou shrnuty v následující tabulce:

signál	$\Delta \delta$ (ppm)
13-CH	0,055
8-CH₂	0,014
15-CH₃	0,016
14-CH₃	0,007

Žádné z výše uvedených činidel není zcela univerzální a stále existuje potřeba nových účinnějších chirálních solvatačních činidel, která jsou jednoduchá a umožňují stanovení enantiomerní čistoty široké škály sulfoxidů.

Popis vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je použití sloučeniny obecného vzorce ~~(I)~~



ve kterém

R představuje

C₁₋₆ alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁-C₆ alkoxylové skupiny,

C₂₋₆ alkenyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁-C₆ alkoxylové skupiny,

C₂₋₆ alkynyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁-C₆ alkoxylové skupiny,

C₃₋₁₀ cykloalkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁-C₆ alkoxylové skupiny,

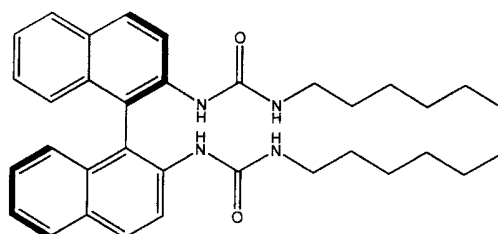
C₃₋₁₀ cykloalkenyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁-C₆ alkoxylové skupiny nebo

C₆₋₁₀ aryl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z C₁-C₆ alkylu případně substituovaného jedním nebo více atomy halogenu, halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny nebo C₁-C₆ alkoxylové skupiny,

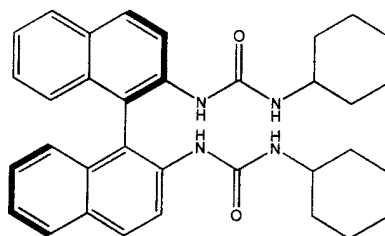
pro stanovení čistoty chirálních sulfoxidů pomocí ¹H NMR.

Ve výhodném provedení je R v obecném vzorci I vybrané ze skupiny zahrnující 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl, fenyl, 3,5-dimethylfenyl, cyklohexyl a hexyl.

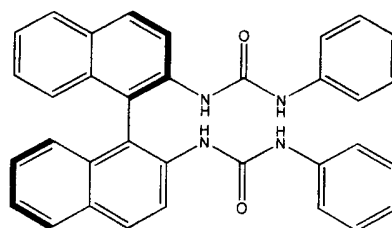
Ve výhodném provedení se ke stanovení enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů používá sloučenina vzorce (I), ve které R představuje hexyl, tj. sloučenina vzorce



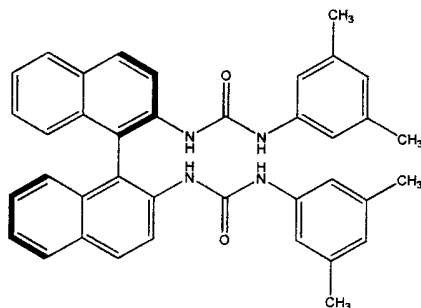
V dalším výhodném provedení se ke stanovení enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů používá sloučenina vzorce ~~(I)~~, ve které R představuje cyklohexyl, tj. sloučenina vzorce



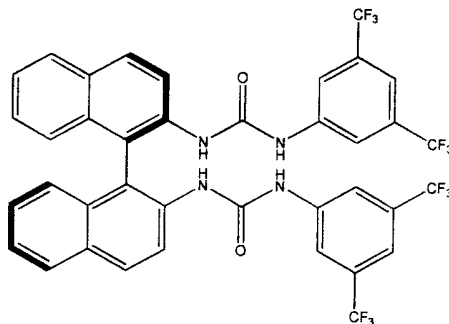
V dalším výhodném provedení se ke stanovení enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů používá sloučenina vzorce ~~(I)~~, ve které R představuje fenyl, tj. sloučenina vzorce



V dalším výhodném provedení se ke stanovení enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů používá sloučenina vzorce ~~II~~ **II'**, ve které R představuje 3,5-dimethylfenyl, tj. sloučenina vzorce



V dalším výhodném provedení se ke stanovení enantiomerní čistoty chirálních sulfoxidů používá sloučenina vzorce ~~II~~ **II''**, ve které R představuje 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl, tj. sloučenina vzorce



V tomto popisu

C₁₋₆ alkyl představuje lineární nebo rozvětvený alkyl sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku;

C₂₋₆ alkenyl představuje lineární nebo rozvětvený alkenyl sestávající z 2 až 6 atomů uhlíku a obsahující jednu nebo více dvojných vazeb.

C₂₋₆ alkynyl představuje lineární nebo rozvětvený alkynyl sestávající z 2 až 6 atomů uhlíku a obsahující jednu nebo více trojných vazeb.

C₃₋₁₀ cykloalkyl představuje cyklický uhlovodíkový zbytek sestávající ze 3 až 10 atomů uhlíku.

C₃₋₁₀ cykloalkenyl představuje cyklický uhlovodíkový zbytek sestávající ze 3 až 10 atomů uhlíku a obsahující jednu nebo více dvojných vazeb, který není aromatický.

C₆₋₁₀ aryl představuje arylový zbytek sestávající z 6 až 10 atomů uhlíku.

C₁₋₆ alkoxylová skupina představuje C₁₋₆ alkyl připojený ze zbytku molekuly prostřednictvím atomu kyslíku.

O močovínách je známo, že vytvářejí vodíkové vazby s polárními funkčními skupinami (např. karboxyl). V případě sulfoxidu lze předpokládat, že dochází k interakci mezi močovinou a atomem kyslíku sulfoxidu. Díky přítomnosti objemného binaftalenového zbytku se molekula bude muset uspořádat tak, aby substituenty připojené k sulfoxidové skupině umožnily interakci sulfoxid - močovina, a tím by mělo docházet k enantioselektivní komplexaci sulfoxidů.

Pokud substituenty připojené k močovině odčerpávají elektrony, pak je tendence k vytváření vodíkové vazby silnější. Abychom ověřili vliv substituentů na schopnost komplexace, připravili jsme pět různých derivátů výše uvedeného obecného vzorce. Konkrétně sloučeniny nesoucí alkyl (hexyl), cykloalkyl (cyklohexyl), aryl (fenyl), aryl nesoucí elektrondonorní skupiny (3,5-dimethylfenyl) a aryl nesoucí elektronakceptorní skupiny (3,5-bis(trifluormethyl)fenyl). Potvrdil se výše uvedený teoretický předpoklad, tj. že sloučenina nesoucí elektronakceptorní 3,5-bis(trifluormethyl)fenylovou skupinu interaguje se sulfoxidy nejsilněji. Zároveň se ovšem ukázalo, že i všechny ostatní připravené močoviny jsou použitelné pro stanovení enantiomerní čistoty pomocí ^1H -NMR analýzy.

Aby bylo možno stanovit enantiomerní čistotu sulfoxidu pomocí ^1H -NMR analýzy, musí ligand interagovat přednostně s jedním z obou enantiomerů. Protože ligand je enantiomerně čistý, komplex vzniklý interakcí se sulfoxidem je diastereomerní. Oba diastereomerní komplexy pak mají různé chemické posuny signálů v ^1H -NMR spektru. Rozdíl v chemických posunech musí být tak velký, aby bylo možno integrací nově vzniklých signálů odečíst poměr obou enantiomerů ve směsi.

Rozpouštědlo zvolené pro měření má významný vliv na výše uvedený vznik diastereomerních komplexů. Platí, že čím je rozpouštědlo polárnější, tím je vznik komplexu obtížnější, protože solvatace rozpouštědlem (jak močoviny, tak sulfoxidu) konkuruje vzniku komplexu. Proto je v některých případech z dosavadního stavu techniky nutné používat tetrachlormethan, jako silně nepolární rozpouštědlo nekonkurující vzniku komplexu. Sulfoxidy jsou ovšem polární a mohou vznikat problémy s rozpustností. Nejběžnější rozpouštědlo používané pro ^1H -NMR měření je deuterovaný chloroform. Proto byl CDCl_3 použit pro všechna měření prováděná v tomto vynálezu. Další nepoužívanější rozpouštědlo je deuterovaný dimethylsulfoxid, který je jako sulfoxid pro měření prováděná v tomto vynálezu z principu nepoužitelný. V žádném testovaném případě nebylo nutno doplňovat chloroform tetrachlormethanem, aby se snížila polarita rozpouštědla. Proto jsou sloučeniny z tohoto vynálezu snadno použitelné při rutinním měření ^1H -NMR prováděném v CDCl_3 .

Další skutečností ovlivňující stanovení enantiomerní čistoty sulfoxidu pomocí ^1H -NMR analýzy je koncentrace měřených vzorků. Množství sulfoxidu používané v dosavadním stavu techniky je obvykle 10 mg sulfoxidu pro jedno měření nebo 1 mg sulfoxidu pro jedno měření v 0,5 ml CDCl_3 . Aby bylo možno výsledky porovnat, byla měření v tomto vynálezu prováděna s množstvím 10 mg sulfoxidu pro jedno měření v 0,5 ml CDCl_3 a pak byl vzorek zředěn na množství řádově 0,5 mg sulfoxidu pro jedno měření v 0,5 ml CDCl_3 . Výsledky těchto měření jsou uvedeny v příkladech provedení vynálezu níže. Při volbě optimálního množství je třeba brát v úvahu, že použití nejvyššího uvedeného množství, tj. 10 mg sulfoxidu, vyžaduje přidání ekvimolárního množství močoviny, které představuje řádově 50 mg látky. To jednak zvyšuje spotřebu chirálního solvatačního činidla a také v některých případech způsobuje problémy

s rozpouštěním. Nejnižší použitelné množství je závislé na tom, zda je možno získat ^1H -NMR spektrum, jehož integrace umožní vyhodnotit poměr enantiomerů ve směsi.

Další proměnnou ovlivňující stanovení enantiomerní čistoty sulfoxidu pomocí ^1H -NMR analýzy je použité množství močoviny. Pokud je interakce močoviny se sulfoxidem dostatečně silná, pak stačí i nižší množství, než je ekvimolární. Použití menšího než ekvimolárního množství močoviny je výhodné z hlediska provedení experimentu. Jednak je nižší spotřeba příslušné močoviny a pak také není nutno přesně odvažovat množství látek. Stačí postupně přidávat močovinu do roztoku sulfoxidu, až se dosáhne takového rozštěpení signálů, že je možno ze spektra integrací zjistit poměr obou enantiomerů. Při testování přídavek močoviny nižších než ekvimolárních se ukázalo, že všechny močoviny poskytují rozštěpení signálů v ^1H -NMR spektru s tím, že nejlepší výsledky byly získány s močovinou nesoucí 3,5-bis(trifluormethyl)fenylové zbytky, u které je rozštěpení signálů zřejmé již při použití 0,05 molárních ekvivalentů.

V porovnání s dosavadním stavem techniky je způsob stanovení enantiomerní čistoty podle tohoto vynálezu výhodnější v tom, že ani v jednom případě nebylo nutné použít směs CDCl_3 s méně polárním rozpouštědlem. Pro všechny testované sulfoxidy se podařilo změřit ^1H -NMR spektrum, které umožňovalo stanovení poměru enantiomerů.

uskutečnění Příklady provedení vynálezu

Měření NMR spekter bylo provedeno na přístroji Varian Mercury Plus 300 s pracovní frekvencí 299,97 MHz pro ^1H a 75,44 MHz pro ^{13}C .

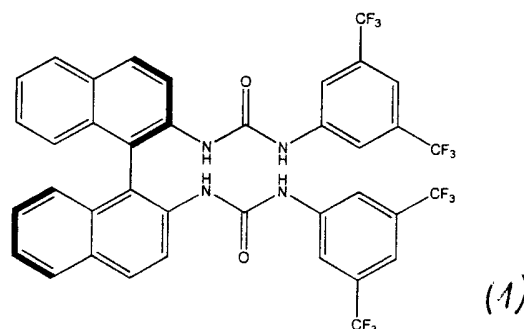
Výchozí látky:

Isokyanáty byly zakoupeny od firmy Sigma-Aldrich a byly použity bez dalšího čištění a (*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diamin byl připraven podle dříve publikovaného postupu (Yamamoto, Y.; Sakamoto, A.; Nishioka, T.; Oda, J.; Fukazawa, Y. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, 56, 1112-1119).

Obecný postup přípravy močoviny obecného vzorce (I):

(*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diamin byl rozpuštěn v bezvodém dichlormethanu. K tomuto roztoku byl přidán odpovídající isokyanát, reakční směs byla míchána za laboratorní teploty a průběh reakce byl sledován pomocí TLC na silikagelu (mobilní fáze dichlormethan).

(*R*)-2,2'-bis[*N'*-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)ureido]-1,1'-binaftalen (1):



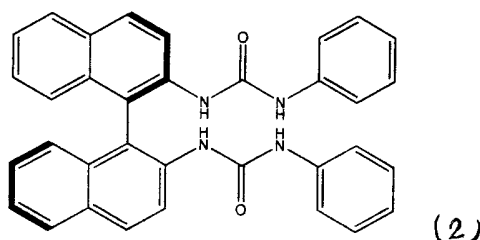
Tato látka byla připravena podle dříve publikovaného postupu (Stibor, I.; Holakovský, R.; Mustafina, A. R.; Lhoták, P. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* **2004**, *69*, 365-383) ve výtěžku 98 %.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,05 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,51 (s, 4H), 7,46 (s, 2H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,91 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 153,48, 139,38, 134,40, 132,90, 132,43, 132,09, 131,43, 130,12, 128,49, 127,60, 126,04, 125,39, 124,34, 122,82, 121,62, 118,82.

α_2'
Teplota tání: 142*143 °C

(R)-2,2'-bis(N'-fenylureido)-1,1'-binaftalen (2):



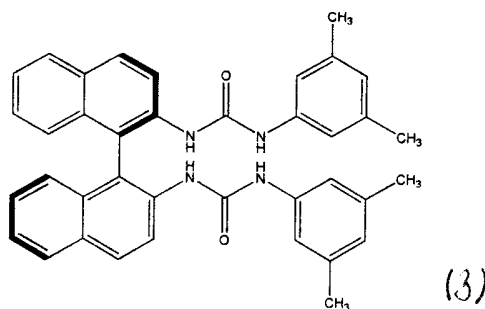
(R)-2,2'-bis(N'-fenylureido)-1,1'-binaftalen byl připraven podle obecného postupu reakcí (R)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminu (2 g, 7,03 mmol) s fenylisokyanátem (1,79 g, 15 mmol) v bezvodém dichlormethanu (60 ml) po dobu 24 hodin. Z reakční směsi se vyloučila bílá sraženina, která byla odfiltrována a vysušena za sníženého tlaku. Výtěžek 3,45 g (94 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,22 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,08 - 6,78 (m, 12H), 6,68 (s, 2H), 6,61 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 153,97, 137,39, 135,60, 132,83, 130,98, 129,68, 129,09, 128,34, 127,19, 125,30, 125,17, 124,22, 122,31, 121,24, 121,02.

α_2'
Teplota tání: 150*151 °C

(R)-2,2'-bis[N'-(3,5-dimethylfenyl)ureido]-1,1'-binaftalen (3):



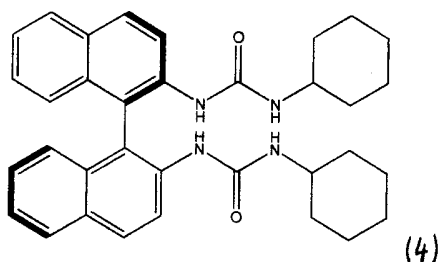
(*R*)-2,2'-bis[*N'*-(3,5-dimethylfenyl)ureido]-1,1'-binaftalen byl připraven podle obecného postupu reakcí (*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminu (2 g, 7,03 mmol) s 3,5-dimethylfenylisokyanátem (2,208 g, 15 mmol) v bezvodém dichlormethanu (30 ml) po dobu pěti dnů. Z reakční směsi se vyloučila bílá sraženina, která byla odfiltrována a krystalizována z chloroformu. Výtěžek 2,00 g (98 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,20 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 6,50 (s, 4H), 2,04 (s, 12H)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 154,21, 138,73, 137,18, 135,63, 132,86, 130,93, 129,72, 128,28, 127,01, 126,18, 125,32, 125,18, 122,51, 122,35, 119,14, 21,25.

Teplota tání: 189^{a2'}190 °C

(*R*)-2,2'-bis(*N'*-cyklohexylureido)-1,1'-binaftalen (4):



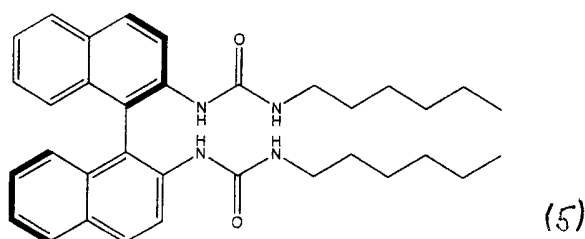
(*R*)-2,2'-bis(*N'*-cyklohexylureido)-1,1'-binaftalen byl připraven podle obecného postupu reakcí (*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminu (0,284 g, 1 mmol) s cyklohexylisokyanátem (0,626 g, 5 mmol) v bezvodém dichlormethanu (9 ml) po dobu pěti dnů. Reakční směs byla odpařena a vysušena za velmi nízkého tlaku, čímž byl odstraněn přebytek cyklohexylisokyanátu. Výtěžek 0,508 g (95 %).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,15 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 1,83-0,77 (m, 20H)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 155,25, 136,52, 133,05, 130,59, 129,61, 128,24, 126,96, 125,33, 124,84, 121,97, 119,55, 49,41, 33,49, 25,54, 24,97.

Teplota tání: 148^{a2'}149 °C

(*R*)-2,2'-bis(*N'*-hexylureido)-1,1'-binaftalen (5):



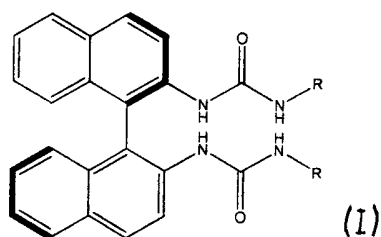
(*R*)-2,2'-bis(*N'*-hexylureido)-1,1'-binaftalen byl připraven podle obecného postupu reakcí (*R*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diaminu (0,284 g, 1 mmol) s hexylisokyanátem (0,508 g, 4 mmol) v bezvodém dichlormethanu (9 ml) po dobu pěti dnů. Reakční směs byla odpařena a vysušena za velmi nízkého tlaku, čímž byl odstraněn přebytek hexylisokyanátu. Výtěžek 0,501 g (93 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,38 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,88 (dd, $J = 6,6$ Hz, 4H), 1,60 - 0,97 (m, 16H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 156,10, 136,33, 133,04, 130,67, 129,56, 128,21, 126,90, 125,41, 124,88, 122,20, 120,15, 40,51, 31,57, 29,94, 26,61, 22,67, 14,15.

Teplota tání: 123°C

Příklady rozštěpení signálů enantiomerů sulfoxidů v $^1\text{H-NMR}$ spektru v CDCl_3



Fenyl(methyl)sulfoxid + 1 ekvivalent močoviny obecného vzorce (I)

Jako výchozí koncentrace bylo použito 10 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 s výjimkou použití močoviny, jejichž rozpustnost neumožnila dosáhnout takto vysoké koncentrace. Konkrétně pro $\text{R} = \text{cyklohexyl}$ byla koncentrace 6,67 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 , pro $\text{R} = \text{fenyl}$ byla koncentrace 4 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 a pro $\text{R} = 3,5\text{-dimethylfenyl}$ byla koncentrace 2,5 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 . Výsledky měření a všechny odpovídající molární koncentrace jsou uvedeny v následující tabulce:

R	Δ (ppm) - CH_3	Δ (Hz) - CH_3
hexyl ($c = 142,7\text{mM}$)	0,01	3,06
cyklohexyl ($c = 95,1\text{mM}$)	0,002	0,61
fenyl ($c = 57,1\text{mM}$)	0,005	1,27
3,5-dimethylfenyl ($c = 35,7\text{mM}$)	0,012	3,43
3,5-bis(trifluormethyl)fenyl ($c = 142,7\text{mM}$)	0,058	17,15

Lepších výsledků bylo dosaženo při vyšších koncentracích, které ovšem byly omezeny rozpustností močoviny. Nejlepší výsledky poskytla močovina nesoucí 3,5-bis(trifluormethyl)fenylové zbytky. Při použití této močoviny se ještě při koncentraci 0,50 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (7,1mM) dosahovalo rozštěpení signálů methylové skupiny 0,012 ppm (3,66 Hz).

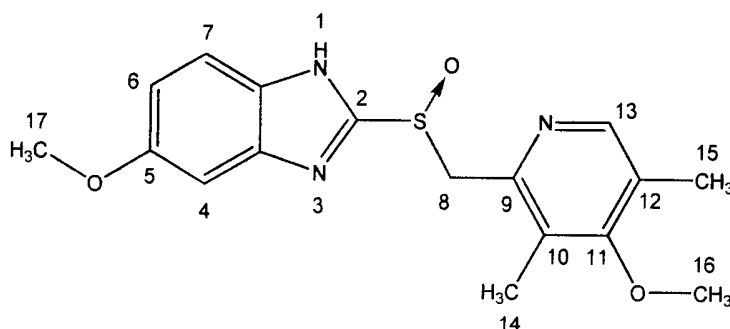
***tert*-Butyl(methyl)sulfoxid + 1 ekvivalent močoviny obecného vzorce $\{I\}$**

koncentrace 10 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (166,4mM)

R	Δ (ppm)	Δ (Hz)
hexyl	0,05 (CH_3) 0,015 (<i>t</i> -Bu)	15,17 (CH_3) 4,61 (<i>t</i> -Bu)
cyklohexyl*	0,023 (CH_3) 0,01 (<i>t</i> -Bu)	7,03 (CH_3) 2,90 (<i>t</i> -Bu)
fenyl**	0,042 (CH_3) 0,017 (<i>t</i> -Bu)	12,60 (CH_3) 5,00 (<i>t</i> -Bu)
3,5-dimethylfenyl***	0,037 (CH_3) 0,012 (<i>t</i> -Bu)	11,10 (CH_3) 3,80 (<i>t</i> -Bu)
3,5-bis(trifluormethyl)fenyl	0,111 (CH_3) 0,036 (<i>t</i> -Bu)	33,42 (CH_3) 10,72 (<i>t</i> -Bu)
* koncentrace 5 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (83,2mM) ** koncentrace 4 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (66,7mM) *** koncentrace 2,86 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (47,5mM)		

Stejně jako v předchozím případě bylo lepších výsledků dosaženo při vyšších koncentracích. Pouze v případě močoviny nesoucí 3,5-dimethylfenylové zbytky se při nejvyšší použité koncentraci (4 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (66,7mM)) překrýval signál methylové skupiny sulfoxidu se signálem methylových skupin močoviny. Rozštěpení methylových skupin *tert*-butylu při této koncentraci bylo 0,014 ppm (4,12 Hz). Teprve při zředění na koncentraci uvedenou v tabulce bylo možno odečíst poměr obou signálů methylové skupiny. Nejlepší výsledky opět poskytla močovina nesoucí 3,5-bis(trifluormethyl)fenylové zbytky. Při použití této močoviny ještě při koncentraci 0,50 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (8,2mM) dosahovalo rozštěpení signálů methylové skupiny 0,072 ppm (21,63 Hz).

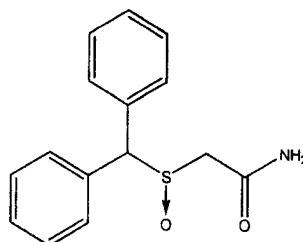
Omeprazol + 1 ekvivalent močoviny obecného vzorce $\{I\}$



koncentrace 10 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (57,9mM)

R	$\Delta \delta$ (ppm)	$\Delta \delta$ (Hz)
hexyl	0,130 (13-CH)	39,09 (13-CH)
	0,102 (8-CH₂)	30,80 (8-CH₂)
	0,018 (17-OCH₃)	5,52 (17-OCH₃)
	0,004 (16-OCH₃)	1,45 (16-OCH₃)
	0,069 (15-CH₃)	20,72 (15-CH₃)
	0,021 (14-CH₃)	6,29 (14-CH₃)
cyklohexyl	0,029 (13-CH)	8,70 (13-CH)
	0,087 (8-CH₂)	26,30 (8-CH₂)
	0,009 (17-OCH₃)	2,59 (17-OCH₃)
	0,000 (16-OCH₃)	0,00 (16-OCH₃)
	0,019 (15-CH₃)	5,57 (15-CH₃)
	0,036 (14-CH₃)	10,62 (14-CH₃)
fenyl*	0,056 (13-CH)	16,87 (13-CH)
	0,189 (8-CH₂)	56,87 (8-CH₂)
	0,049 (17-OCH₃)	14,74 (17-OCH₃)
	0,033 (16-OCH₃)	9,97 (16-OCH₃)
	0,023 (15-CH₃)	7,00 (15-CH₃)
	0,022 (14-CH₃)	6,44 (14-CH₃)
3,5-dimethyl-fenyl**	0,021 (13-CH)	6,56 (13-CH)
	0,160 (8-CH₂)	47,84 (8-CH₂)
	0,019 (17-OCH₃)	5,68 (17-OCH₃)
	0,014 (16-OCH₃)	4,09 (16-OCH₃)
3,5-bis(trifluormethyl)fenyl	0,009 (13-CH)	2,58 (13-CH)
	0,209 (8-CH₂)	62,62 (8-CH₂)
	0,071 (17-OCH₃)	21,03 (17-OCH₃)
	0,029 (16-OCH₃)	8,60 (16-OCH₃)
	0,012 (14-CH₃)	3,45 (14-CH₃)
	0,020 (15-CH₃)	6,06 (15-CH₃)
* koncentrace 6,67 mg omeprazolu v 0,5 ml CDCl_3 (38,6mM) ** koncentrace 3,33 mg omeprazolu v 0,5 ml CDCl_3 (19,3mM), signály CH_3 skupin omeprazolu jsou překryty signály CH_3 skupin ligandu		

Stejně jako v předchozím případě bylo lepších výsledků dosaženo při vyšších koncentracích. Nejlepší výsledky opět poskytla močovina nesoucí 3,5-bis(trifluormethyl)-fenylové zbytky. Při použití této močoviny se ještě při koncentraci 0,50 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (3,6mM) dosahovalo rozštěpení signálu dubletu CH_2 skupiny sousedící se sulfoxidovou skupinou 0,209 ppm (62,62 Hz), ale i se všemi ostatními močoviny bylo při této koncentraci rozštěpení signálu dubletu CH_2 skupiny sousedící se sulfoxidovou skupinou plně postačující pro vyhodnocení enantiomerní čistoty. Konkrétně pro hexyl 0,110 ppm (32,99 Hz), cyklohexyl 0,111 ppm (33,42 Hz), fenyl 0,181 ppm (54,20 Hz) a 3,5-dimethylfenyl 0,123 ppm (36,27 Hz).

Modafinil + 1 ekvivalent močoviny obecného vzorce X1 

koncentrace 10 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (73,2mM)

R	$\Delta \delta$ (ppm)	$\Delta \delta$ (Hz)
hexyl	0,221 (CH)	66,45 (CH)
	0,102 (NH_2)	30,44 (NH_2)
cyklohexyl	0,188 (CH)	56,64 (CH)
	0,075 (NH_2)	22,57 (NH_2)
fenyl	0,549 (CH)	164,64 (CH)
	0,026 (NH_2)	7,76 (NH_2)
3,5-dimethylfenyl	0,432 (CH)	147,5 (CH)
3,5-bis(trifluormethyl)fenyl	0,499 (CH)	149,70 (CH)
	0,055 (NH_2)	16,46 (NH_2)
	0,064 (NH_2)	19,11 (NH_2)

Stejně jako v předchozím případě bylo lepších výsledků dosaženo při vyšších koncentracích. Nejlepší výsledky poskytla močovina nesoucí fenylové zbytky. Při použití této močoviny se ještě při koncentraci 0,50 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (3,6mM) dosahovalo rozštěpení signálů CH skupiny sousedící se sulfoxidovou skupinou 0,171 ppm (51,17 Hz), ale i se všemi ostatními močoviny bylo při této koncentraci rozštěpení signálu CH skupiny sousedící se sulfoxidovou skupinou plně postačující pro vyhodnocení enantiomerní čistoty. Konkrétně pro hexyl 0,034 ppm (10,08 Hz), cyklohexyl 0,037 ppm (11,05 Hz), 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl 0,236 ppm (70,83 Hz) a 3,5-dimethylfenyl 0,094 ppm (28,04 Hz).

Pro močovinu nesoucí hexyl se při vyšších koncentracích (2,5 mg modafinilu v 0,5 ml CDCl_3 , tj. do 18,3mM) signál CH skupiny částečně překrývá s NH signálem močoviny a vyhodnocení enantiomerní čistoty je proto obtížné. Zde je ovšem možno použít signál jednoho vodíku z amidové skupiny modafinilu, který je rozštěpen tak, že je možno enantiomerní čistotu bez problémů stanovit (0,08 ppm, 24,02 Hz při výše uvedené koncentraci). Stejná situace je i pro močovinu nesoucí cyklohexyl, kde první koncentrace, při které se nepřekrývají signály NH z močoviny a CH z modafinilu, je 3,33 mg modafinilu v 0,5 ml CDCl_3 (tj. 24,4mM). Poněkud horší rozštěpení signálů v porovnání s močovinou nesoucí hexyl neumožňuje při vyšších koncentracích ani využití NH_2 signálu modafinilu pro stanovení enantiomerní čistoty. V tomto případě je tedy výše uvedená koncentrace nejvyšší možnou, která je použitelná pro stanovení enantiomerní čistoty modafinilu.

Protože nejlepších výsledků bylo dosahováno s močovinou X1 nesoucí 3,5-bis(trifluormethyl)fenylové zbytky, byla tato močovina použita jako chirální solvatační činidlo (v molárním poměru 1 : 1) ještě pro další sulfoxidy. Pro všechny sulfoxidy byla použita

20.11.15

koncentrace 10 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 s výjimkou 4-karboxyfenyl(methyl)sulfoxidu, který má nižší rozpustnost a výchozí koncentrace byla 1,48 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 (všechny odpovídající molární koncentrace jsou uvedeny v tabulce). Výsledky měření jsou uvedeny v následující tabulce:

	$\Delta \delta$ (ppm)	$\Delta \delta$ (Hz)
4-methylfenyl(methyl)sulfoxid (c = 129,6mM)	0,014 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$) 0,043 ($\text{CH}_3\text{-fenyl-}$)	4,00 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$) 12,89 ($\text{CH}_3\text{-fenyl-}$)
4-nitrofenyl(methyl)sulfoxid (c = 108mM)	0,078 (CH_3)	23,41 (CH_3)
4-hydroxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 128mM)	0,051 (CH_3)	15,31 (CH_3)
4-karboxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 16,1mM)	0,028 (CH_3)	8,42 (CH_3)
4-methoxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 117,5mM)	0,027 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$) 0,013 ($\text{CH}_3\text{-O-}$)	8,08 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$) 3,91 ($\text{CH}_3\text{-O-}$)
4-fluorfenyl(methyl)sulfoxid (c = 126,4mM)	0,054 (CH_3)	16,30 (CH_3)
benzyl(methyl)sulfoxid (c = 129,7)	0,034 (CH_3)	10,02 (CH_3)
cyklohexyl(methyl)sulfoxid (c = 136,8mM)	0,101 (CH_3)	30,33 (CH_3)
n-butyl(methyl)sulfoxid (c = 166,4mM)	0,104 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$)	31,32 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$)
oktyl(methyl)sulfoxid (c = 113,4mM)	0,097 (CH_3)	28,98 (CH_3)
fenyl(terc-butyl)sulfoxid (c = 109,7mM)	0,004 (CH_3)	1,22 (CH_3)

Výše uvedený experiment byl proveden ještě jednou při koncentracích 0,50 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl_3 s následujícími výsledky (všechny odpovídající molární koncentrace jsou uvedeny v tabulce):

	$\Delta \delta$ (ppm)	$\Delta \delta$ (Hz)
4-methylfenyl(methyl)sulfoxid (c = 6,4mM)	0,015 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$) 0 ($\text{CH}_3\text{-fenyl-}$)	4,51 ($\text{CH}_3\text{-SO-}$) 0 ($\text{CH}_3\text{-fenyl-}$)
4-nitrofenyl(methyl)sulfoxid (c = 5,3mM)	0,023 (CH_3)	7,08 (CH_3)
4-hydroxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 6,3mM)	0,036 (CH_3)	10,77 (CH_3)

	$\Delta \delta$ (ppm)	$\Delta \delta$ (Hz)
4-karboxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 5,4mM)	0,019 (CH ₃)	5,87 (CH ₃)
4-methoxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 5,8mM)	0,025 (CH ₃ -SO-) 0,017 (CH ₃ -O-)	7,76 (CH ₃ -SO-) 5,11 (CH ₃ -O-)
4-fluorfenyl(methyl)sulfoxid (c = 6,2mM)	0,018 (CH ₃)	5,26 (CH ₃)
benzyl(methyl)sulfoxid (c = 6,4mM)	0,015 (CH ₃)	4,31 (CH ₃)
cyklohexyl(methyl)sulfoxid (c = 6,8mM)	0,064 (CH ₃)	19,25 (CH ₃)
n-butyl(methyl)sulfoxid (c = 8,2mM)	0,069 (CH ₃ -SO-)	17,80 (CH ₃ -SO-)
oktyl(methyl)sulfoxid (c = 5,6mM)	0,047 (CH ₃)	13,46 (CH ₃)

V případě 4-methylfenyl(methyl)sulfoxidu byl signál methylové skupiny na fenylu při nejvyšší měřené koncentraci rozštěpen víc než methylová skupina vedle sulfoxidové skupiny, ale se snižující koncentrací se toto rozštěpení snižovalo a při koncentraci 1,11 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl₃ (14,4mM) již nebylo patrné.

V případě fenyl(*tert*-butyl)sulfoxidu se rozštěpení signálu methylových skupin *tert*-butylu ztratilo již při prvním zředění na koncentraci 6,67 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl₃ (tj. 73,1mM).

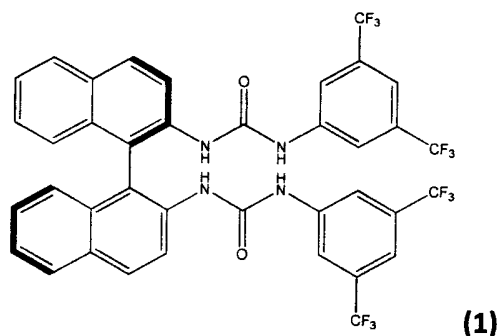
Výše uvedený experiment byl proveden při koncentracích 10 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl₃ s množstvím močoviny nesoucí 3,5-bis(trifluormethyl)fenylové zbytky, které bylo menší než 1 molární ekvivalent. Již při použití 5 % molárních došlo k viditelnému rozštěpení signálů. Výsledky tohoto experimentu jsou shrnuty v následující tabulce (všechny odpovídající molární koncentrace jsou uvedeny v tabulce):

	$\Delta \delta$ (ppm)	$\Delta \delta$ (Hz)
4-methylfenyl(methyl)sulfoxid (c = 129,6mM)	0,005 (CH ₃ -SO-) 0 (CH ₃ -fenyl-)	1,44 (CH ₃ -SO-) 0 (CH ₃ -fenyl-)
4-nitrofenyl(methyl)sulfoxid (c = 108mM)	0,004 (CH ₃)	1,24 (CH ₃)
4-hydroxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 128mM)	0,003 (CH ₃)	0,97 (CH ₃)
4-karboxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 16,1mM)	0,004 (CH ₃)	1,37 (CH ₃)
4-methoxyfenyl(methyl)sulfoxid (c = 117,5mM)	0,003 (CH ₃ -SO-) 0,004 (CH ₃ -O-)	0,95 (CH ₃ -SO-) 1,29 (CH ₃ -O-)
4-fluorfenyl(methyl)sulfoxid (c = 126,4mM)	0,004 (CH ₃)	1,20 (CH ₃)

	$\Delta \delta$ (ppm)	$\Delta \delta$ (Hz)
benzyl(methyl)sulfoxid (c = 129,7mM)	0,002 (CH ₃)	0,71 (CH ₃)
cyklohexyl(methyl)sulfoxid (c = 136,8mM)	0,005 (CH ₃)	1,29 (CH ₃)
<i>n</i> -butyl(methyl)sulfoxid (c = 166,4mM)	0,006 (CH ₃ -SO-)	1,89 (CH ₃ -SO-)
oktyl(methyl)sulfoxid (c = 113,4mM)	0,007 (CH ₃)	1,87 (CH ₃)

Z výše uvedené tabulky je zřejmé, že pro zjištění enantiomerní čistoty stačí použít menší množství močoviny **1** než je jeden molární ekvivalent. Proto při stanovení enantiomerní čistoty není nutno močovinu **1** před přidáním do roztoku sulfoxidu přesně odvažovat a také se díky tomu spotřebuje menší množství močoviny **1**.

Stanovení enantiomerní čistoty enantiomerně obohacených směsí modafinilu pomocí měření NMR spekter v CDCl₃ s použitím močoviny **1:**



Pro tyto experimenty byly připraveny čtyři směsi *R*-modafinilu a *S*-modafinilu v poměrech přibližně 2 : 8, 4 : 6, 6 : 4 a 8 : 2 v koncentraci 73,2mM (tj. 10 mg sulfoxidu v 0,5 ml CDCl₃). Po přidání jednoho molárního ekvivalentu močoviny **1** byla po změření ¹H-NMR odečtena enantiomerní čistota uvedených směsí.

Poměr enantiomerů stanovený pomocí ¹ H-NMR	Poměr enantiomerů stanovení pomocí HPLC*
80 : 20	82 : 18
43 : 57	44 : 56
62 : 38	62 : 38
25 : 75	25 : 75
*kolona Chiralcel OD (Daicel); mobilní fáze hexan : ethanol 9 : 1 plus 0,1 % CF ₃ COOH; průtok 0,5 ml/min; detekce 254 nm	

Všechny připravené močoviny, konkrétně nesoucí jako substituent hexyl, cyklohexyl, fenyl, 3,5-dimethylfenyl a 3,5-bis(trifluormethyl)fenyl, jsou použitelné jako chirální solvatační činidlo pro stanovení enantiomerní čistoty sulfoxidů pomocí ¹H-NMR měření.

Zastupuje.

~~Autorka~~

~~JUDr. Michal HAVLÍK
advokát
120 00 PRAHA 2, Hájkova 9~~

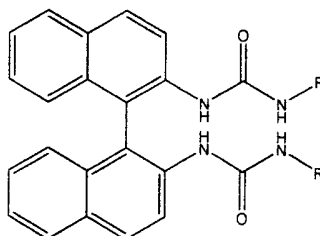
- 19 -

20.11.15

~~PV 2014 710~~

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sloučeniny obecného vzorce (I),



(I),

ve kterém

R představuje

C₁₋₆ alkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁₋₆ alkoxylové skupiny,

C₂₋₆ alkenyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁₋₆ alkoxylové skupiny,

C₂₋₆ alkynyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁₋₆ alkoxylové skupiny,

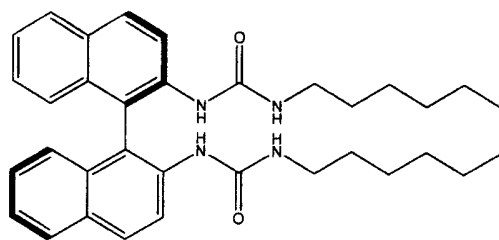
C₃₋₁₀ cykloalkyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁₋₆ alkoxylové skupiny,

C₃₋₁₀ cykloalkenyl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny nebo C₁₋₆ alkoxylové skupiny nebo

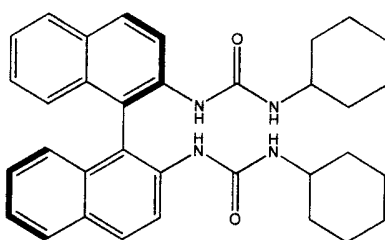
C₆₋₁₀ aryl případně substituovaný jedním nebo více substituenty vybranými z C₁₋₆ alkyly případně substituovaného jedním nebo více atomy halogenu, halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, karboxylové skupiny, aldehydové skupiny, hydroxylové skupiny nebo C₁₋₆ alkoxylové skupiny,

pro stanovení čistoty chirálních sulfoxidů pomocí ¹H NMR.

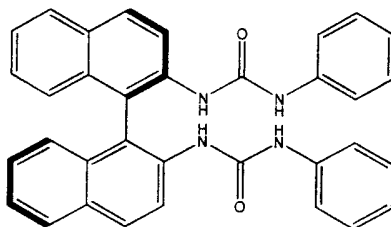
2. Použití podle nároku 1, při kterém sloučeninou vzorce ~~(I)~~ je sloučenina vzorce



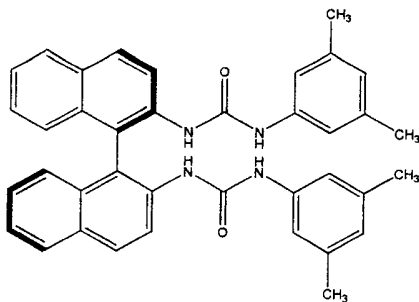
3. Použití podle nároku 1, při kterém sloučeninou vzorce ~~(I)~~ je sloučenina vzorce



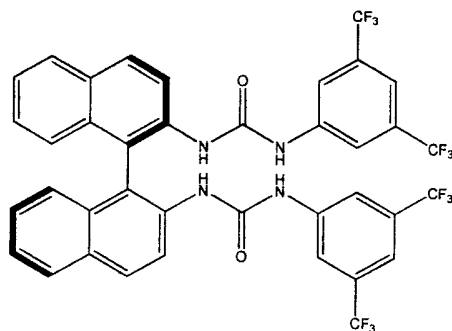
4. Použití podle nároku 1, při kterém sloučeninou vzorce ~~(I)~~ je sloučenina vzorce



5. Použití podle nároku 1, při kterém sloučeninou vzorce ~~(I)~~ je sloučenina vzorce



6. Použití podle nároku 1, při kterém sloučeninou vzorce ~~(I)~~ je sloučenina vzorce



~~Zastupuje:~~

~~JUDr. Michal Havlík~~