

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4386485号
(P4386485)

(45) 発行日 平成21年12月16日 (2009.12.16)

(24) 登録日 平成21年10月9日 (2009.10.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 B 61/00 (2006.01)
B O 1 J 19/24 (2006.01)
C O 7 C 67/08 (2006.01)
C O 7 C 69/76 (2006.01)
C O 7 C 69/82 (2006.01)

C O 7 B 61/00 C
 C O 7 B 61/00 A
 B O 1 J 19/24 Z
 C O 7 C 67/08
 C O 7 C 69/76 A

請求項の数 14 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-322631
 (22) 出願日 平成10年11月12日 (1998.11.12)
 (65) 公開番号 特開平11-236339
 (43) 公開日 平成11年8月31日 (1999.8.31)
 審査請求日 平成17年11月11日 (2005.11.11)
 (31) 優先権主張番号 60/065570
 (32) 優先日 平成9年11月14日 (1997.11.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 590002035
 ローム アンド ハース カンパニー
 ROHM AND HAAS COMPA
 NY
 アメリカ合衆国 19106-2399
 ペンシルバニア州 フィラデルフィア、イ
 ンディペンデンス モール ウェスト 1
 O O
 (74) 代理人 110000589
 特許業務法人センダ国際特許事務所
 (74) 代理人 100117570
 弁理士 近藤 実
 (74) 代理人 100101281
 弁理士 辻永 和徳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一般的化合物の複数、同時合成の装置および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

タンク (2) の内部に配置された反応容器マウンティングプレート (6) によって支持される複数の反応容器 (4) が内部に設置されたタンク (2) ;

隣接して配置された前記反応容器の列を選択的に固定し、または、はずす、前記タンクの頂部に分離可能にマウントされた複数の蓋ブロック (8) であって、
 各前記蓋ブロックが、

ストッパープレート (20) の上面 (18) に配置された複数のストッパー (16) であって、前記ストッパープレートの下面 (24) には複数の蓋マウント (22) が配置され、前記蓋マウントのそれぞれは隣接するそれぞれの前記ストッパーと密封可能に接触しており、前記ストッパーのそれぞれには複数のポート (36, 38, 40, 42, 44, 46) が設けられているストッパーを有し、

前記ストッパープレートにスライド可能にマウントされ、かつ、一直線となっているコネクタプレート (28) であって、その中にそれらを通じて蓋マウントを通過させる複数の蓋マウント開口部 (30) を有するコネクタプレートを有し、さらに、

前記ストッパープレート上の各前記蓋マウントと対応した関係で配置される容器マウント (34) であって、脱マウント可能に各前記反応容器にマウントされる各容器マウントを、密封可能に固定し、または、はずすための前記コネクタプレートを往復運動させる手段 (32) を有する、
 蓋ブロック (8) ;

前記隣接して配置された前記反応容器の列から蓋ブロックリフター手段（１０）がはずされる時、前記隣接して配置された前記反応容器の列がさらされるように、各前記蓋ブロックを降下させ、または、上昇させて、前記隣接して配置された前記反応容器の列を別々に密封可能に固定し、またははずすための蓋ブロックリフター手段（１０）；および各前記反応容器の反応条件をリアルタイムに独立して制御する手段（１２）を有する化合物の複数同時合成装置（１）。

【請求項２】

各前記反応容器の反応条件をリアルタイムに独立して制御するための前記手段が、各前記反応容器の反応温度検出手段、複数の各前記反応容器の内容物の反応温度制御手段、および、各前記反応容器の反応器内容物の攪拌手段、を含む請求項１記載の装置。

10

【請求項３】

前記複数反応容器における内容物の前記反応温度制御手段が、熱移動媒体を効果的温度に加熱または冷却するための手段、前記熱移動媒体を該効果的温度に維持するための手段、および、前記複数反応容器の下部を加熱または冷却するために該効果的温度で前記熱移動媒体を反応容器マウンティングプレートの下の前記タンクの部分に供給するための手段、を含む請求項２記載の装置。

20

【請求項４】

前記複数反応容器中の内容物の前記反応温度制御手段が、加熱媒体を効果的温度に加熱する手段、前記加熱媒体を該効果的温度に維持するための手段、前記複数反応容器の下部を加熱するために該効果的温度の前記加熱媒体を前記反応容器マウンティングプレートの下の前記タンクの部分に供給するための手段、冷却媒体を効果的冷却温度に冷却するための手段、前記冷却媒体を該効果的冷却温度に維持するための手段、および、前記複数反応容器の上部を冷却するために該効果的冷却温度の前記冷却媒体を前記反応容器マウンティングプレートの上の前記タンクの部分に供給するための手段、を含む、請求項２記載の装置。

30

【請求項５】

反応器内容物の前記攪拌手段が、各前記反応容器に配置された攪拌機、および、各前記反応容器中で攪拌速度を調節するために各前記反応容器に配置された前記攪拌機を選択的に回転するための手段、を含む請求項２記載の装置。

【請求項６】

各前記反応容器中に配置される前記攪拌機を選択的に回転するための前記手段が前記タンク下部に位置する請求項５記載の装置。

【請求項７】

各前記反応容器中の反応条件をリアルタイムに独立して調節するための前記手段が、各前記反応容器から反応器内容物の部分を化学的分析装置に運ぶための手段、および、各前記反応容器内部の圧力を安全作業圧力以下に維持するための手段、をさらに含む請求項２記載の装置。

40

【請求項８】

各前記反応容器へ、および、各前記反応容器から１又はそれ以上の物質をリアルタイムに独立に運ぶ手段をさらに含む請求項１または７記載の装置。

【請求項９】

１又はそれ以上の物質を各前記反応容器へ、および各前記反応容器から運ぶための前記手段が、

50

1 又はそれ以上の試薬供給手段および、前記 1 又はそれ以上の試薬を各前記反応容器へ選択的に運ぶために前記複数反応容器と連結する複数試薬輸送導管と接続された移送マニホルド、
各前記反応容器に不活性ガスを供給する手段、および、
前記不活性ガスに同伴させて運ばれる各前記反応容器の揮発性留出物の濃縮手段、
を含む請求項 8 記載の装置。

【請求項 10】

前記 1 又はそれ以上の物質を各前記反応容器に運ぶための前記手段が、前記移送マニホルドと各前記試薬輸送導管との間に挿入された調節手段であって、前記複数反応容器に結合した前記移送マニホルドからの前記 1 又はそれ以上の試薬の供給を選択的に調節する手段をさらに含む請求項 9 記載の装置。

10

【請求項 11】

反応器内容物がエフラックスを含んでいるときに前記反応器内容物を排出タンクへ流し、および前記反応器内容物が反応生成物を含むとき生成物コンテナに前記反応器内容物を流すための手段を含む、各前記反応容器から反応器内容物を回収する手段をさらに含み、および各前記反応容器から反応器内容物を回収する前記手段が、各前記反応容器内の液／液相分離レベルで反応器内容物を回収するために、前記手段の入口端部を配置する手段をさらに含む

請求項 10 記載の装置。

20

【請求項 12】

前記ストッパーの上部に第 1 ポート、第 2 ポート、第 3 ポート、第 4 ポート、第 5 ポートおよび第 6 ポートが提供される請求項 1 記載の装置。

【請求項 13】

各前記蓋ブロックリフター手段が、

各前記蓋ブロックの各前記ストッパープレートのアーム端に結合されている第 1 アームおよび前記タンク上の溝に沿ってスライド可能に固定される第 2 アームを有し、各前記蓋ブロックリフター手段は選択的に各前記蓋ブロックを上昇または降下させるために、前記第 1 および第 2 アームの間に位置するスイベル手段をさらに有し、

前記蓋ブロックの下方に位置する前記反応容器にアクセスできるように前記蓋ブロックを上昇した開口位置で動かないようにするため、前記タンクに固定されるロックブラケットを固定するための、前記蓋ブロックリフター手段の前記第 2 アーム上に設けられた第 1 移動止め、および、より低い位置で前記蓋ブロックを動かないようにするため前記ロックブラケットを固定するための、前記第 2 アーム上に配置される第 2 移動止めを含むロッキング手段を有し、さらに、

30

前記蓋ブロックが前記隣接した反応容器の列に密封可能に固定される時、前記蓋ブロックを固定するために前記タンク上に配置されるロッカーアーム、
を有する請求項 1 記載の装置。

【請求項 14】

複数の前記反応容器マウンティングプレートをさらに含む請求項 1 記載の装置。

【発明の詳細な説明】

40

【0001】

産業上の利用分野

本発明は概して一般的有機または無機化合物、オリゴマーまたはポリマーの複数、同時合成に用いられる装置および方法に関するもので、特に農薬、医薬、殺虫剤、その他関連する材料の複数、同時合成に関する。

【0002】

発明の背景

「1 つ」の有効な化合物を生成するためには、化合物のライブラリーを作成するために何百もの化合物を反応させる科学者を必要とし、該ライブラリーは次に、例えば、殺虫剤のような、特定の用途に適する最も有効な「1 つ」の化合物を発見するため広範囲に試験さ

50

れる。1つのアプローチはコンビナトリアルケミストリーの使用を通じてそのような一般的な合成を行うことである。コンビナトリアルケミストリーの技術はエンマッセで、伝統的に行われてきたように1つずつ化合物を合成することに代えて、最も将来有望な「リード」化合物と鑑定される化合物の大きな「ライブラリー」を同時に形成することを許容する。そのような化合物のライブラリーは、次に、ハイスループットスクリーニングにより特定の用途に最も有効な化合物を明らかにするためスクリーニングされる。かくして、コンビナトリアル有機合成(COS)はランダムではなく、分子の実体の様々なセットを形成するための化学的「ビルディングブロック」セットの系統的かつ繰り返しの使用である。コンビナトリアルケミストリーは、ことわざの「干し草の中の針」を見つける技術的に進んだ方法である。アプローチは当てずっぽうを排除することであり、そしてかわりに実行可能な活性リードを手に入れるために論理的かつ系統的に多くの化合物または混合物をできるだけ創造し、試験することである。そのようなコンビナトリアルケミストリー技術は、分子量1000以下、この範囲の分子量で医薬が一般的に認められる、の小さな有機分子を生成するのに非常に役立っている。COSへの共通したアプローチのいくつかは、分離され「別々の」分子を形成する、個々の反応ウエルまたは部位に配列され、空間的にアドレスで呼び出せるビルディングブロックの系統的な反応を含む。活性化合物はグリッド上の位置によって同定される。エンコード混合物合成として知られる他の技術はヌクレオチド、ペプチドまたは他のタイプのより不活性な、各化合物を同定するための化学的タグを使用する。他のアプローチでは、デコンボリューションの間、いくつかの特定の構造的特徴を固定する各時間、一連の化合物の混合物がコンビナトリアルに合成される。各混合物は混合物としてアッセイされ、それから最も活性のある組み合わせが分析される。さらなる合成のラウンドは、扱いやすい数の別々の構造が合成されスクリーニングされるまで、系統的に他の構造的特徴を固定する。ペプチドに従事する科学者は、例えば、無数の可能性から最も活性のあるペプチド配列を最適化または突きとめるために、デコンボリューションを使用できる。

【0003】

しかしながら、ペプチドまたはオリゴヌクレオチドの同時、連続合成に適した装置または方法のいずれも、一般的化合物の合成には役立たない。ペプチドまたはオリゴヌクレオチド合成とは対照的に、一般的化合物の合成に認められる多くの特別な問題は、一般的な化合物の合成に必要なとされる広範囲の系統的な操作に適応する装置の提供の問題である。現在入手可能な装置は、例えば、以下の点から深刻な制限を有している。反応途中で個体を添加する際の様な融通性の欠如、複数の隣接する反応容器の不活性雰囲気、攪拌、または、加熱／冷却を妨げることなしに、反応器内容物に容易にアクセスすることの困難性。コンパクトさの欠如、それによって相当な実験室スペースを必要とする。従来の装置は、加熱／冷却、混合、または、試薬添加の様な手段が欠けているための、測定可能性の欠落。構造の開放性の欠落、それは、オーバーヘッドスターラー、分光プローブ、蛍光ランプおよびソニケーターなどの付属装置の使用の可能性を妨げる。

【0004】

さらに、希釈、エバポレーション、また、一定の場合には結晶化のような、一般的化合物の合成に付属する手順は、現在の装置ではすることができないか、または大変困難である。その結果、これら現在の装置は、一様な条件下で行われるパラレルまたはコンビナトリアル合成に限定される。

【0005】

Codyら(以下、Cody)は米国特許第5,324,483において、一般的化合物の同時、複数合成を可能にする一組の装置の提供を試みる。Codyの装置はリザーバーブロックから成り、該リザーバーブロックは複数のウエル、末端にフィルターを持つ複数の反応チューブ、複数の開口部を持つホルダーブロック、および、制御された環境の導入／維持のためのポートを有しうるマニホールドを有する。

しかしながら、一般的化合物の同時合成は多様な非単一条件下でしばしばおこり、該条件は隣接する反応容器で進行中の反応を妨げることなく、複数の反応容器への容易なアクセ

10

20

30

40

50

スを必要とする。C o d y のものをはじめとする従来の装置では、ユーザーは上述の容易なアクセスをなし得ない。本発明の装置および方法は上述のアクセスを可能にする手段を提供することにより、アクセスの問題を解決する。

さらに、一般的化合物の同時合成に一般的に要求される多様な非単一反応条件は、各反応容器位置での反応条件の独立した個々の制御により、リアルタイムでモニターされる。C o d y のものをはじめとする従来装置は、一般的合成に必要とされるこれら特別の条件下での使用に適さない。本発明の装置および方法は、リアルタイムに各反応容器ロケーションでの多様な条件を複数、独立および個々に制御することにより、ユーザーに一般的化合物の複数、同時合成を導く手段を提供し、これにより各反応ロケーションでのリアルタイムモニタリングおよび反応条件の独立した制御の欠落の問題を解決する。

10

【0006】

本発明は複数の化合物の同時合成装置に関する。該装置は、タンクの内部に配置された反応容器マウンティングプレートによって支持される複数の反応容器が内部に設置されたタンク；

隣接して配置された反応容器の列を選択的に固定し、または、はずす、タンクの頂部に分離可能にマウントされた複数の蓋ブロック；さらに

蓋ブロックリフター手段が隣接して配置された反応容器の列からはずされる時、隣接して配置された反応容器の列がさらされるように該各蓋ブロックを降下させ、または、上昇させる、隣接して配置された反応容器の列を別々に密封可能に固定し、またははずすための蓋ブロックリフター手段

20

を有する。

【0007】

本発明はさらに複数の化合物の同時合成方法に関する。該方法は、タンクの中に設置された複数の反応容器に1又はそれ以上の反応物を供給し

各反応容器から空気を除去するために反応容器に不活性ガスをスweepし、

1又はそれ以上の試薬の所望量を各反応容器に輸送し

複数の反応容器を所望の反応温度に加熱し

各反応容器の反応器内容物を所望の攪拌速度で所望の時間攪拌し、複数の反応容器に反応生成物を生成し、および

反応生成物を複数の反応容器から回収すること

30

を含む。

【0008】

本発明の装置の利点の1つは、最も近接する反応容器に起こる反応を妨げることなく、ユーザーによって個々の反応容器が容易にアクセスされることである。

本発明の他の利点は、各反応容器にマウントされたストッパーに提供された複数ポートを通じて、ユーザーが各反応容器に様々な制御および移送手段を結合できることである。ストッパーの独特のジオメトリーおよび形は、ストッパーの全体サイズを反応容器の開口部と実質的に同一に保ちつつ、複数ポートの配置を可能にした。その結果、反応容器の大きな配列が省スペースに適応され得た。

本発明の装置の他の利点は、反応過程で使用される反応体および溶媒に対し、化学的に不活性または耐性がある材質から構成されることである。

40

本発明の装置の他の利点は、ユーザーが各反応容器での攪拌速度を独立して制御できることである。

本発明の他の利点は、安全作業圧力の様な、安全作業条件を維持するために各反応容器に提供される安全手段である。

本発明の装置の他の利点は、一般的化合物のライブラリを同時合成するのに適していることである。そのような一般的化合物は、オリゴマーまたは、ポリマーおよび、特に農薬、医薬、殺虫剤および他の関連材料、並びにペプチドまたはオリゴヌクレオチドの様な、無機化合物または有機化合物を含む。

【0009】

50

図 1、2、3 は、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの本発明の装置の部分的断面正面図である。

図 1 は、蓋マウントブロックがタンクの上方に開放位置に引き上げられ、それによりタンク下部に配置される反応容器の列がさらされている、装置の分離可能な蓋マウントブロックの 1 つを示す。

図 2 は、蓋ブロックと反応容器がタンクの中で密封可能に固定される前の、閉じた位置にある蓋ブロックを示す。

図 3 は、閉じた密封位置の蓋ブロックと反応容器を示す。

図 4 は、3 × 3 反応容器の配列を示す、本発明の装置の部分的 3 次元図である。

図 5 は、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの部分的断面図である。図 5 は、蓋ブロックリフター手段および揮発性留出物濃縮手段の詳細を示す。

図 6 は、複数ポートを有するストッパーの 3 次元図である。

図 7 A は、図 6 のストッパーの平面図である。

図 7 B は、図 7 の断面線 A A に沿った、ストッパーの断面図である。

図 7 C は、図 7 の断面線 B B に沿った、ストッパーの断面図である。

図 8 は、リアルタイムに各反応容器の反応条件を独立に制御する手段、および、各反応容器へ 1 またはそれ以上の物質を独立に運ぶ手段を示す装置の概略図である。

図 9 A、9 B、9 C、9 D および 9 E は反応容器の様々な実施態様の断面図である。

図 10 は、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの部分的断面図である。図 10 は、反応容器へ複数の溶媒および／または試薬を貯蔵および供給する、本発明の改良された装置の使用を示す。

図 11 は、化合物の巨大ライブラリーを同時合成するため相互に連結された、複数の本発明の装置の実施態様の 1 つの概略図である。

図 12 は、化合物の巨大ライブラリーを同時合成するため相互に連結された、複数の本発明の装置の実施態様の他の概略図である。

【0010】

数字 1 で示される本発明の装置の主要な構成物は、図 1、2、3 および 4 により示される。装置 1 はタンク 2 を有し、タンク 2 の中には複数の反応容器 4 が配置されている。反応容器 4 は、タンク 2 の内部に配置された反応容器マウンティングプレート 6 により支持される。

複数の蓋ブロック 8 は分離可能にタンク 2 の頂部にマウントされ、それによって各蓋ブロック 8 は隣接して配置された反応容器 4 の列を選択的に固定し、または、はずす。

隣接して配置された反応容器 4 の列をそれぞれ固定し、または、はずすために、各蓋ブロック 8 を低下または上昇させるべく、蓋ブロックリフター手段 10 はタンク 2 の上にスライド可能にマウントされる。蓋ブロックリフター手段 10 がそのような反応容器 4 の列からはずされると、隣接して配置された反応容器 4 の列は暴露され、ユーザーが蓋ブロック 8 の下部の容器 4 に容易にアクセスできる。

装置 1 はさらに、リアルタイムに各反応容器 4 の反応条件を独立に制御するための手段 12 および、各反応容器 4 へ 1 またはそれ以上の物質を独立に運ぶ手段 14 を含む。

【0011】

図 9 A、9 B、9 C、9 D および 9 E に見られるようなさらに詳細な記述では、反応容器 4 は、試薬、溶媒、樹脂基質および典型的な化学反応で使用する他の化合物のような、反応器内容物を含むことができる容器である。反応容器 4 は一方の端が開口部であり他方の端が閉口部である、細長い形が好ましい。反応容器 4 は丸型または平型、または図 9 A で示されるような大きくされた型の 4 A でさえも提供されうる。反応容器 4 の材質は反応器内容物の化学的攻撃を受け付けないものである。好ましくは反応容器 4 は、ユーザーに容器 4 に含まれている反応器内容物を観察可能にする透明なガラスの容器である。反応容器 4 は一般的に 1 ml から 5000 ml の範囲の容量量で提供され、好ましくは 20 ml から 50 ml の範囲であり、さらに、20 mm から 500 mm の範囲の長さで提供され、好ましくは 100 mm から 200 mm の範囲である。反応容器の内径は好ましくは 7 mm

から200mmの範囲で変化し、好ましくは25mmから50mmの範囲である。容器マウント34のスクリーマウンティングを可能にするため、好ましくは反応容器4の開口部はねじを切られている。好ましくは、反応容器4は標準化されたねじ切りで提供される。図9A、9Bおよび9Cは内部にねじ切りがある反応容器4を示し、これに対して、図9Eの部分的な図は外部にねじ切りのある反応容器4を示す。当業者が思いつく反応容器4上に容器マウント34をマウントおよび脱マウントする代わりの方法を利用できることに留意すべきである。そのような手段の一つとして、フリクションフィッティド (friction-fitted) 容器マウントを使用できる。

【0012】

図9Cに他の実施態様の一つが示される。反応容器4に公知のスクリーン4Bを設けることができ、該スクリーン4Bは好ましくはポリマービーズのような固形基質4Cを保持し、該ポリマービーズは活性化された表面を持ち典型的には逐次的なカップリング反応に利用され、該カップリング反応は一般的にオリゴヌクレオチドおよびペプチドの様な化合物の調製に使用される。スクリーン4Bは固形基質4Cを保持しつつも溶媒および試薬の自由な流れを許容するために、十分な多孔性を提供される。スクリーン4Bはポリマー材質およびガラスのような不活性多孔物質により造ることができる。焼結ガラスからなるスクリーン4Bが好ましい。異なる態様として、図9Dで示されるように、スクリーン4Cは上部4Dおよび下部4Eを持つ分割反応容器の中のショルダー上に保持され、上部4Dと下部4Eを密封可能に固定するため、該上部4Dおよび該下部4Eは好ましくはねじ切り部分を提供される。他の異なる態様のスクリーンは図9Cに示され、その中のスクリーン4BBは、好ましくは焼結ガラスであり、アウトレットチューブの開口部と付着されうる。

【0013】

反応容器マウンティングプレート6はタンク2の実質的に中央部に配置される。反応容器マウンティングプレート6は好ましくは実質的に高密度ポリエチレンまたはゼネラルエレクトリックカンパニー、Pittsfield、Massachusetts、によって供給される、レキサン (Lexan) (登録商標) ポリカーボネートの如きポリカーボネートのような遮断材料からなる平面プレートである。プレート6は、反応容器マウンティングプレート6上に配置された反応容器4の数に典型的に合致した、穴7の列を提供される。各反応容器4は、反応容器マウンティングプレート上の穴7の位置に通して固定され、そして、各反応容器はタンク2のフロア上に置かれる。所望であれば、反応容器4の列がマウントされた反応容器マウンティングプレート6をタンク2の外に除去できる。

【0014】

一例として、実質的に同じ形および容量の反応容器4の3×3の列を有する反応容器マウンティングプレート6を有する装置1を図面に図示し、説明する。ここで用いられる3×3の配列は、3つの列で、各列が3つの反応容器4を有することを意味する。たった一つの前述の反応容器4を有する反応容器マウンティングプレート6、または、異なる容量または形の反応容器4を有する反応容器マウンティングプレート6も本発明の範囲内である。さらに、タンク2は実質的に方形の形を有するとして図面に記載されている。正方形または円形のような、他の形を有するタンクもまた本発明の範囲内である。さらに、所望なら、装置1で提供されるよりも少ない数の反応容器4の使用を選択しうる。

【0015】

反応容器4の中の反応器内容物の視覚での観察および点検を可能にするため、タンク2は好ましくは1またはそれ以上の観察窓3を提供される。窓3は視覚的に透明であり、タンク2の内部に存在する流体圧に耐えるのに十分な強度を有し、タンク2内部の流体による化学的攻撃に耐えることのできる材料で作られる。適切な材料の例としては、板状の強化ガラスまたはゼネラルエレクトリックカンパニーによって供給される、レキサン (登録商標) ポリカーボネートのようなポリカーボネートがあげられる。前述の透明な板を含む窓3は、保持ベゼル3Aのような公知の保持手段によってタンク2の壁に密封可能に固着される。

10

20

30

40

50

【0016】

装置1で利用される蓋ブロック8の全体数は、反応容器マウンティングプレート6上に配置される反応容器4の列の数に依存する。従って、実施例のために、そして図4に示されたような反応容器4の3×3の列は、隣接して配置される反応容器4の列を選択的に固定し、または、はずすために、3つの蓋ブロック8を必要とする。ここで使用される「選択的に固定し、または、はずす」の語は、他の隣接した蓋ブロック8の固定または分離に影響を与えず、隣接した反応容器4で起こっている反応を妨げることなく、ユーザーが各蓋ブロック8を隣接して配置された反応容器4の列に固定しまたははずすことができることを意味する。

【0017】

図1から5に示すように、各蓋ブロック8はストッパープレート20の上面18に配置される複数のストッパー16、およびストッパープレート20の下面24に配置される複数の蓋マウント22を含む。各蓋マウント22は該蓋マウントに隣接して配置されたストッパー16と密封可能に接触する。コネクタプレート28は、マウンティングロッドのような公知手段によってスライド可能にストッパープレート20上にマウントされ、かつ該ストッパープレートに沿って一直線に並べられる。コネクタプレート28は複数の蓋マウント開口部30を有し、該蓋マウント開口部30を通じてスライド可能に蓋マウント22を通過させる。各蓋マウント22は、該蓋マウント22と隣接した各ストッパー16との密封可能な接触、および、該蓋マウント22と反応容器4上の容器マウント34との接触を維持するため、一直線に並べられる。各蓋ブロック8上の、ストッパー16および蓋マウント22の数は、蓋ブロック8を固定する反応容器4の列における該反応容器4の数に対応し、かつ依存する。実施例では、3つの反応容器4を含む列を3つのストッパー16および3つの蓋マウント22を有する蓋ブロック8で固定する。

【0018】

蓋ブロック8はさらに、各反応容器4上の容器マウント34と対応する関係で配置される各蓋マウント22を有し、該反応容器4上に脱マウント可能にマウントされた、容器マウント34を密封可能に固定し、または、はずすための、ストッパープレート20上に配置されるコネクタプレート28を往復運動させるための手段32を提供される。コネクタプレート28を往復運動させる手段32は公知のもので、好ましくは、コネクタプレート28を前後に動かして容器マウント34を個々にはずし、または、固定するために、ストッパープレート20の両端に配置される2つの公知の空気シリンダーである。従って、コネクタプレート28を動かすために、信号により、公知の空気シリンダーの一端に圧縮空気が供給される。図2は容器マウント34からはずされた位置にあるコネクタプレート28を示し、そして図3は容器マウント34に固定された位置にあるコネクタプレート28を示す。

【0019】

反応容器4の内容を密封するための密封手段33は容器マウント34、蓋マウント開口部30およびストッパー16に提供される。好ましくは、密封手段33は圧縮できる「O」リングを含む、該リングはシリコンゴムのような、典型的には化学的に不活性な樹脂材料から造られる。Oリングはシーリングスペシャリティーズ社(Sealing Specialties Inc.)、Souderton、Pennsylvania、により供給されるポリフッ素化エチレンプロピレンで被覆されたシリコンゴムが好ましい。

【0020】

ストッパープレート20、コネクタプレート28、ストッパー16、蓋マウント22および容器マウント34は化学的に不活性な材料、高密度ポリエチレンまたはデュポン社により供給されるテフロン(登録商標)ポリテトラフルオロエチレンのような材料から造られる。スクリューまたはねじ切りカップリングのような公知の保持手段がストッパープレート20上のストッパー16および蓋マウント22を保持するために提供される。

【0021】

図6、7A、7Bおよび7Cで示されるストッパー16のヘッド15は、試薬、溶媒、不活性ガスの供給および反応器内容物の回収だけでなく、反応容器4内部の反応条件の制御にも使用される複数のポートを提供される。ヘッド15は好ましくは第1ポート36、第2ポート38、第3ポート40、第4ポート42、第5ポート44および第6ポート46を有する。図6、7A、7Bおよび7Cに見られるように、ストッパー16全体の大きさを有意に増加させることなしにストッパー16のヘッド15に上述の様々なポートの配置を可能にするような新たな幾何学的形状を出願人は予期せず発見した。ヘッド15は、実質的に直線の排出パッセージに結合されたポート流入パッセージであって、多様な角度でストッパー16の内部にある該ポート流入パッセージを提供され、結果として複数のポートを持つコンパクトな大きさのストッパー16を提供する。ストッパー16のヘッド15は好ましくは複数のポートが配置された、複数の実質的な平面に形作られる。平面の大きさは反応器4に複数の手段を結合させるために用いられるカップリングのサイズに依存する。かくして、カップリングポートのサイズが大きくなるにつれて、ポートが配置される面も大きくなる。ポリマー樹脂カップリングのようなねじ切りされたカップリングが好ましい。例えば、第1ポート36と第2ポート38は試薬および溶媒の供給、および反応容器4から反応器内容物の回収に使用されることが好ましい。さらに、42Aのように、カップリングをねじ切りし、または、固定された実質的な平面を斜めにし、または面取りすることによって、ストッパー16の大きさを実質的に減少させる。斜めにした平らな表面にポートを配置することによって、典型的にはねじ切りされているコネクタカップリングは平面の底部に到達し、効果的な密封を提供する。かくして、第1ポート36がある斜めの面36A、反対側にあり第2ポート38のための同様な斜めの面38A、および、他のポート40のために使用される面36Aと面38Aの間にある平面40Aが提供されたストッパー16のヘッド15は、それらの上に密封可能にカップリングをマウントすることを許容するだけでなく、そのようなジオメトリーは結果としてストッパー16の全体のサイズをコンパクトにする。

【0022】

ポート40は好ましくは、反応容器4からの反応器内容物排出のための安全バルブまたはランスのような構成部分に結合される。ポート40は攪拌装置の配置のために使用することもできる。ポート40はエリオットマニュファクチャリング社（Elliot Manufacturing Co.）、Binghamton、New York、により供給されるような外部モーター駆動の攪拌装置が使用されるときには、中心に配置されることが好ましい。

【0023】

ポート42、44および46は、好ましくはポート36、38および40より小さく、反応容器4内部の反応条件をモニターする手段のような種々の構成部分を結合するために、斜めの面42A、44Aおよび46Aにそれぞれ配置される。面42A、44Aおよび46Aは好ましくはストッパー16のヘッド15上、ポート40の位置の反対側の位置に配置され、それによって、ストッパー16内部に提供される実質的に垂直な排出パッセージに結合するポート42、44および46の角度のある流入パッセージに十分なスペースを提供する。前述のジオメトリーは好ましくはインジェクションモルディングストッパー16によって、要求される形および様々な内部パッセージに製造される。ストッパー16は、ストッパープレート20上にねじ止めするためのねじを供給されうる。しかしながら、ストッパープレート20上にストッパープレート16をベゼルリングで保持することもできる。さらに、ストッパー16は上述されたものよりも、より少ないまたはより多いポートを提供され得る。ユーザーはまた、もし必要でなければポートのいくつかを使用しない、もしくは、上述した以外の異なる目的にポートを使用することもできる。ストッパー16はまた、ここで記述された装置1以外の他の化学的反応器または装置での使用にも適している。ここで記載されるような分離した構成部分の代わりに、ストッパープレート20の一部分としてストッパー16を有することを、本発明はさらに意図する。

【0024】

図5でより詳細に示されるように、各蓋ブロックリフター手段10は蓋ブロック8のストッパプレート20のアーム端50と結合された第1アーム48および、蓋ブロック8を選択的に上昇または低下させるために、タンク2上のスロット54にスライド可能に配置された第2アーム52を含む。第1アーム48および第2アーム52の間に配置されたスイベル手段56は、ユーザーが蓋ブロック8の下面に位置する反応容器4の列を実質的に開放するために反応容器4の列から蓋ブロック8を上方位置に回転して離させることを可能にする。その結果、ユーザーは下方の開放された反応容器4の列に容易にアクセスできる。図1は上昇位置の蓋ブロック8を示し、図2、3および4は降下位置での蓋ブロック8を示す。

【0025】

図5に示すように、ユーザーが蓋ブロック8の下方に位置する反応容器4に容易にアクセスできるように蓋ブロック8を上昇した開放位置に固定するために、または、蓋ブロック8を降下したロック位置に固定するために、ロッキング手段58が提供される。ロッキング手段58はタンク2に固定されたロックブラケット60を含む。第1移動止め62は、ロックブラケット60を固定するために、蓋ブロックリフター手段10の第2アーム52上に提供され、それ故に蓋ブロック8は上昇開口位置に保たれ、かつロックされる。第2移動止め63はロックブラケット60を固定するために、蓋ブロックリフター手段10の第2アーム52上に提供され、それ故に蓋ブロック8は下方の反応容器4の列を密封可能に固定する降下ロック位置に保たれ、かつロックされる。ロックブラケット60は容易に第1移動止め62および第2移動止め63を固定し、または、はずすことができるように、好ましくはヒンジ67を提供される。

【0026】

隣接する反応容器4の列と蓋ブロック8を密封可能に固定するために、図2および3に示すように、蓋ブロック8の一方の端はタンク2上に配置されたロッカーアーム64によってロックされ、他方の端は第2アーム52上の第2移動止め63を固定するため、ロックブラケット60の回転によってロックされる。図3に示すように、ロッカーアーム64に固定されたノブ71を押すことにより、蓋ブロック8をロックするために該ロッカーアーム64は溝の中に滑り入れられ、図2で示すように、蓋ブロック8が持ち上げられうる前に蓋ブロック8をはずすためにロッカーアーム64は滑り出される。クランプ、クリップのような蓋ブロック8をロックするための他のロッキング手段、または、空気式に稼働されるまたはソレノイド駆動で、ロッキング移動止めまたは蓋ブロック8上に提供される穴に押し込まれ得るボルトのような自動化されたロッキング手段、を使用することを当業者が企図できるものと理解されるべきである。

第1アーム48、第2アーム52、ロックブラケット60およびロッカーアーム64は好ましくは実質的に平坦な堅い部材であって、例えば、ステンレススチールのような化学的に不活性な材料から作られる。

【0027】

図8に示すように、リアルタイムに、換言すれば、反応が各反応容器4で起こっている時に、独立して反応条件を制御するための装置1の手段12はユーザーが各反応容器4の反応条件を独立して個々に制御およびモニターすることを可能にした。手段12は反応温度を感知するための手段66、好ましくは熱電対を含み、該熱電対は各ストッパ16の第5ポート44のようなポートを経由した熱電対からのリードを伴って、各反応容器4の内部に配置される。手段66からのリードは、複数の反応容器4での内容物の反応温度を制御するための集中制御手段68に結合される。そのような適切な手段の一つは、コールパーマーインスツルメントカンパニー (Cole-Parmer Instrument Company)、Oak Park、Illinois、により供給される、ジギーセンス (Digi-Sense) (登録商標) 12チャンネルスキニング温度計 (RS-232アウトプットを有する) を含む。

【0028】

手段12は、熱移動媒体73を効果的溫度まで加熱または冷却するために、さらに手段7

10

20

30

40

50

2を、また、熱移動媒体73を手段66からのフィードバックおよびユーザーによりセットされる効果的温度に基づく効果的温度に維持するための手段76を、また、複数の反応容器4の下部82を加熱または冷却するために、タンク2の反応容器マウンティングプレート6の下部80に効果的温度の熱移動媒体73を供給するための手段78をさらに含む。

【0029】

手段72は公知のものであり、例えば、NESLABインスツルメンツ社、Portsmouth、New Hampshire、により供給される、定温バス／サーキュレーターおよびリサーキュレーティングチラー（マイクロプロセッサおよびRS-232ポートを有する）のようなものである。

10

手段76は公知のものであり、例えば、手段68のRS-232ポートからのフィードバックを受けるプロセッサに基づくPCが該当する。フィードバック信号は公知のプログラムによりもたらされ、該プログラムは、例えば、ビジュアルベーシック、C、または、TALテクノロジー、2027Wallace Street、Philadelphia、PA19130、により供給される、ウインウエッジ（Winwedge）（登録商標）シリアルインターフェースソフトウェアのようなインスツルメントインターフェースソフトウェアなどで作成される。このプログラムは熱電対から得られたアナログ信号をデジタル信号に変換するために用いられ、さらに該プログラムは、加熱または冷却速度を調節することによりサーキュレーティングバスの効果的温度（この温度はPCにプログラムされている）を制御するために用いられる。

20

手段78は公知のものであり、例えば、ステンレススチール、銅、ポリフッ素化エチレンプロピレン、または、パーフルオロアルコキシポリマーチューブがあり、該チューブはマックマスターカーサプライカンパニー（McMaster-Carr Supply Company）、New Brunswick、New Jersey、により供給される。

【0030】

所望ならば、タンク2の部分80は区画に細分でき、それにより、各反応容器4の列を断熱性の垂直のしきりによって隣接した列と分離し、反応容器4の下部82の各列を異なる加熱または冷却温度で加熱または冷却し、それにより反応容器4の反応器内容物に関してより優れた制御を提供する。

30

熱移動媒体73は典型的に、水、シリコンオイルおよび液体パラフィンのような公知の媒体を含む。ダウケミカル社、Midland、Michigan、により供給されるSyltherm（商標）XL7シリコンヒートンギングオイルのようなシリコンオイルが好ましい。熱移動媒体73の選択は反応容器4の下部82を所望の温度まで加熱または冷却するのに必要な温度の範囲に依存し、そのような典型的な範囲は-70℃～200℃であり、好ましくは-20℃～140℃である。

【0031】

図8に示すように、穴7に配置される容器密封手段5、およびガasketのような容器マウンティングプレート密封手段は、好ましくはタンク2の内部スペースを密封可能に部分80および反応容器マウンティングプレート6の上の部分84に分ける。容器密封手段5は好ましくは典型的にはシリコンゴムのような化学的に不活性な樹脂材料で造られた圧縮可能なOリングを含む。Oリングは、シーリングスペシャリティーズ社によって供給されるポリフッ素化エチレンプロピレンで被覆されたシリコンゴムで作られるのが好ましい。

40

【0032】

所望ならば、独立してリアルタイムに反応条件を制御するための手段12は、効果的冷却温度に冷却媒体88を冷却するための手段86を含み、ユーザーによって設定された効果的冷却温度に冷却媒体88を維持するための手段90を含み、および、複数の反応容器4の上部94を冷却するためのタンク2の部分84に効果的冷却温度で冷却媒体88を供給するための手段92を含む。

50

【0033】

手段86は公知のもので、例えば、NE S L A Bインスツルメンツ社によって供給されるマイクロプロセッサおよびRS-232ポートを有する冷却バス/サーキュレーターなどがある。手段90は公知のもので、例えば、NE S L A Bインスツルメンツ社によって供給されるRS-232コンピュータポートを有するリモート温度センサなどがある。手段92は公知のもので、例えば、マックマスターカーサプライカンパニー (McMaster-Carr Supply Company) により供給される、ステンレススチール、銅、ポリフッ素化エチレンプロピレン、または、パーフルオロアルコキシポリマーチューブなどがある。

【0034】

冷却媒体88は水；反応容器4の上部94の温度を-20℃に、好ましくは5℃に下げ得る冷媒；または水と冷媒の混合物のような公知の冷却剤を典型的に含む。適切な冷媒のいくつかはエチレングリコールおよびシリコンオイルを含む。水は好ましい。追加の加熱または冷却区域をつくるために、1またはそれ以上の追加の反応容器マウンティングプレート6を提供することによりタンク2をさらに細分することができ、それによって、反応容器4の異なる部分が異なる加熱または冷却温度にさらされることができる。

【0035】

手段12はさらに各反応容器4の反応器内容物を攪拌するための手段70を含む。手段70はユーザーが各反応容器4について独立して、個々に、攪拌の開始、停止および攪拌速度の制御を行うことを可能にした。手段70は各反応容器4内に配置された攪拌機96、および、各反応容器4内の攪拌の開始、停止、および攪拌速度の制御をするために各反応容器4内に配置された攪拌機96を選択的に回転する手段98、例えば、Variomag (登録商標)-USA、South Daytona、Florida、により供給されるマグネチックスターラプレートを含む。

【0036】

攪拌機96は好ましくはVariomag (登録商標) により供給されるようなポリテトラフルオロエチレンで被覆されたマグネチックスターラである。攪拌機96の大きさおよび形は反応容器4に望まれる反応のタイプおよび反応容器4の大きさにより決定される。各反応容器4に配置される攪拌機96を選択的に回転する手段98は、典型的に磁力によって攪拌機96に動きを与えるようなインダクションコイルを含む。手段98は好ましくはタンク2の下部に配置される。手段98中の攪拌装置はタンク2に配置される反応容器4の数に依存することに注意すべきである。例えば、反応容器4の3×3の配列は、各反応容器4内の攪拌機96を所望の回転数で独立して、個々に動かし、好ましくは回転させるための攪拌装置の3×3の配列を有している。各反応容器4内に配置される攪拌機96を選択的に回転させる手段98は、各反応容器4で所望の化学反応を達成するためのプリセットしたパターンまたは他の調整できるパターンで、開始およびその後プリセットした時間後に停止したり、間欠的に攪拌機96を回転したりするようにセットされうる。

【0037】

所望なら、リアルタイムに独立して各反応容器4の反応条件を制御するための手段12は、反応容器4から公知のマススペクトロメータに結合された液体またはガスクロマトグラフのような公知の化学的分析装置102へ反応器内容物の部分を輸送する手段100を含み得る。適切な液体またはガスクロマトグラフはヒューレッドパッカー (登録商標) ケミカルアナリシスグループ、Wilmington、Delaware、によって供給されるものを含む。手段100は各反応容器4のストッパー16上のポート46のようなポートの1つを介して結合される。かくして、ユーザーは反応容器4から反応生成物の一部を回収し、さらに回収された該反応生成物を分析装置102により分析することによって、所望の反応結果物に到達するのに必要な、反応の開始、停止または進行速度、または各種試薬または溶媒の添加を制御し得る。好ましくは、手段12は、複数の反応容器4から1つの化学的分析装置102へ一部分を逐次的に輸送するための公知のシークエンサー104を含み、該装置としては、例えば、バルコインスツルメンツカンパニーオブヒュース

10

20

30

40

50

トン (Valco Instruments Company of Houston)、Texas、によって供給されるものが使用できる。また、複数の化学的分析装置を複数の反応容器 4 から反応器内容物を同時に分析するために使用することもできる。輸送手段 100 は、アップチャージサイエンティフィック、Oak Harbor、Washington、により供給される外径 3.175 mm のポリフッ素化エチレンプロピレンフレキシブルチューブのような公知のものである。

【0038】

所望ならば、独立してリアルタイムに各反応容器 4 の反応条件を制御する手段 12 はまた、例えば、マックマスターカーサプライカンパニー (McMaster-Carr Supply Company) によって供給されるラプチャーディスクおよびスクリースタイルホルダー圧力安全バルブのような、各反応容器 4 の内圧を安全作業圧力以下に維持するための手段 106 を含む。手段 106 はストッパー 16 上の第 4 ポート 40 のようなポートの一つに結合される。かくして、反応容器 4 内部の反応圧力が安全作業圧力を越えたなら、手段 106 は自動的に過剰圧を大気中に放出し、それによりユーザーを傷つけまたは装置 1 または実験室に損傷を与えることを防ぐ。

【0039】

各反応容器 4 へ、および、各反応容器 4 から 1 またはそれ以上の物質を独立に運ぶ装置 1 の手段 14 は、ユーザーが独立して複数の試薬および／または溶媒を制御および供給すること、および、各反応容器 4 から反応生成物を回収することを可能にした。

【0040】

図 1、2、5、および 8 に示すように、装置 1 の手段 14 は、1 またはそれ以上の試薬供給手段 110 A、および 1 またはそれ以上の溶媒供給手段 110 B、および複数の試薬輸送導管 112 と結合した移送マニホールド 108 を含み、該導管は各反応容器 4 へ 1 またはそれ以上の試薬、溶媒、または試薬と溶媒の混合物を選択的に運ぶために、複数の反応容器 4 と移送マニホールド 108 を結合する。導管 112 は、例えば、アップチャージサイエンティフィックにより供給される、外径 3.175 mm のポリフッ素化エチレンプロピレンフレキシブルチューブであり、好ましくは各反応容器 4 のストッパー 16 の第 2 ポート 38 を介して通される。好ましくは、図 8 で示すように、試薬供給手段 110 A からの試薬および溶媒供給手段 110 B からの溶媒は、1 またはそれ以上の試薬および／または溶媒を試薬供給手段 110 A から移送マニホールド 108 へ移送するための手段 114 に結合される。好ましくは、圧縮された窒素、アルゴンまたは空気のようなガスの気圧が、試薬供給手段 110 A から試薬を、および溶媒供給手段 110 B から溶媒を反応容器 4 へ移送する手段 114 から供給される。窒素が好ましい。エアプロダクツアンドケミカルズ社 (スペシアリティガス)、Allentown、Pennsylvania、により供給される調整バルブのような、気圧調整手段 111 が、好ましくは手段 114 と試薬供給手段 110 A からの試薬および溶媒供給手段 110 B からの溶媒の間に挿入される。公知のペリスタルティックポンプのような他の輸送手段も使用できる。そのようなポンプは空気またはガスにさらされて変質する試薬の運搬により適している。試薬供給手段 110 A および溶媒供給手段 110 B は、重力を利用して供給手段 110 A から試薬をおよび供給手段 110 B から溶媒を反応容器 4 へ供給するために上方に配置されうる。ストッパー 16 上の第 2 ポート 38 のようなポートに結合されたシリンジから溶媒または試薬を注入することもできる。

【0041】

タンク 2 内の反応容器 4 を試薬および／または溶媒を含むボトルであって、タンク 2 に配置され反応物を含んでいる反応容器 4 とストッパー 16 を介して結合されるボトルと置き換えることにより、溶媒および試薬を蓄積および分配することがでる。図 10 に示すように、ストッパー 16 は標準化されたねじおよびサイズで提供される。タンク 2 ' の全体の寸法は、産業上典型的に販売および供給される標準化されたサイズの試薬および／または溶媒のボトルに適用するよう調節される。溶媒または試薬を反応容器 4 移送前にタンク 2 ' 内で予備加熱または冷却することにより、ユーザーは所望の温度で溶媒または試薬を運

ぶことができる。かくして、ユーザーは工業的に供給されるボトルから溶媒および試薬を取り出すことなしに装置 1 への溶媒および試薬の移送を自動化できるだけでなく、ユーザーは工業的に供給されるボトルのラベルから溶媒または試薬の同定を容易に行えるため、偶然に誤った溶媒または試薬を使用する可能性を最小にできる。

【0042】

手段 114 はまた各反応容器 4 へ圧縮ガスを供給するために使用され、ガス供給のための導管は好ましくは反応容器 4 上のストッパー 16 の第 4 ポート 42 を通過する。各反応容器 4 への圧縮ガスの圧力調整および供給は、手動または自動のニードルバルブである公知のガス調整手段 116 によって調整される。エアプロダクツアンドケミカルズ社（スペシアリティガス）により供給される調整バルブが好ましい。所望ならば、ガスを所望の反
10
応容器 4 へ選択的に供給するために、シークエンサーまたはマニホールド 115 が使用されう。必要であれば、各反応容器 4 へ不活性ガスを供給するために、他のガス供給手段が使用されう。適切な不活性ガスには窒素、またはアルゴンまたはヘリウムのような希ガスを含む。窒素が好ましい。

【0043】

装置 1 の手段 14 はさらに典型的には、圧縮ガストリームに同伴される各反応容器からの揮発性留出物を濃縮する手段 117 を含む。図 1、2、3 および 5 に示されるように、手段 117 はクーラントジャケットッドブロック 117A が好ましく、該ブロック中に廃棄タンク 126 に移す傾斜した主ドレイン 117B に移す複数の好ましくは垂直のドレイン 117C を有する。各反応容器は好ましくは 1 つのドレイン 117B に結合される。各
20
反応容器 4 から生じる留出物を濃縮するため、ブロック 117A は該ブロックを通過する冷媒によって冷却される。ブロック 117A は、アルミニウム、ハイネスインダストリーズ、Kokoma、Indiana、により供給される Hastelloy（登録商標）ステンレス鋼または、適切な樹脂材料のような、留出物を濃縮できる適切な伝導性不活性材料から造られる。

【0044】

装置 1 の手段 14 は移送マニホールド 108 から複数の反応容器 4 への 1 またはそれ以上の試薬の供給を選択的に制御するために、試薬供給手段 110A および移送マニホールド 108 の間に挿入された制御手段 118 をさらに含む。これらすべてが移送導管 112 に結合されている。制御手段 118 は公知のもので、かつ試薬を必要とする反応容器 4 に試薬を
30
選択的に供給するために、典型的に複数の手動または自動バルブおよびシークエンサーを含む。そのような公知の制御手段 118 は、バルコインスツルメンツカンパニーオブヒューストンから入手できるマルチポジションストリーム選択バルブ（手動または、デジタルシークエンスプログラマまたはコンピュータと結合した RS-232 ポートを有するシリアルバルブインターフェースによってプログラムされうる気体または電気作動器を伴った）を含む。装置 1 の手段 14 は、溶媒を必要とする反応容器 4 に選択的に溶媒を供給するために、さらに溶媒供給手段 110B および移送マニホールド 108 の間に移送導管 112 を経由して挿入される制御手段 120 を含む。スイッチングバルブ 121 は好ましくは、
40
ストッパー 16 上のポート 36 を経由して反応容器 4 に入る移送導管 112 および制御手段 118 および制御手段 120 の間に挿入され、ユーザーが所望の速度で所望の時間、反応容器 4 へ溶媒、試薬またはそのいずれもの流れをスイッチできるようにする。前述のスイッチングは、複数の反応容器 4 へ試薬、溶媒またはこれらの組み合わせの供給のシークエンシングを自動化するための公知のコンピュータソフトウェアプログラムによって自動化されうることを企図している。

【0045】

好ましくは、反応の完了時には、各反応容器 4 からの反応器内容物は手動で回収される。しかしながら、所望であれば前述のステップは、反応器内容物を流すための手段 124 を有する手段 14 によって自動化されう。手段 124 は、ブロック 117A に結合された廃棄タンク 126 へ留出物を含む反応器内容物を流すか、または、反応器内容物が所望の反応生成物を含んでいるとユーザーまたは分析装置 102 が決定するとき、生成物コンテ
50

ナ 1 2 8 に反応器内容物を流すよう、プログラムされまたは配列される。手段 1 2 4 の流出動作は手動で行われ、または一定時間後におこるようにプログラムされ、または所望なら、化学的分析装置から化学反応が完了し所望の化合物が生成したとの信号を受けた時に起こるようにプログラムされうる。公知のスイッチングバルブは手段 1 2 4 として適し、例えば、バルコインスツルメンツカンパニーオブヒューストンから入手できるマルチポジショントリーム選択バルブ（手動または、デジタルシーケンスプログラマまたはコンピュータと結合した R S - 2 3 2 ポートを有するシリアルバルブインターフェースによってプログラムされうる気体または電気作動器を伴った）のようなバルブが適する。バルブ 1 1 6 およびシーケンサ 1 1 5 を経由して選択的に加圧ガスを運ぶ供給手段 1 1 4 からの加圧ガスによって、反応容器 4 は選択的に加圧される。反応容器 4 からの反応器内容物は、公知のトラップを有する真空ポンプからコンテナ 1 2 8 または廃棄タンク 1 2 6 へ真空により、手段 1 2 4 を経由してコンテナ 1 2 8 へサイホンで吸い出され、または、廃棄タンク 1 2 6 へ輸送される。

【0046】

ある状況下では、非混合性の液相から 1 つの液相を含んでいる液体内容物を分離回収することが望まれる。そのような条件下では、図 8 に示すように、反応容器 4 内の液／液相分離レベル 1 3 0 で所望の反応生成物を含んでいる液体内容物を回収することが望まれる。反応容器 4 は、それ故に、相分離レベル 1 3 0 で反応器内容物を回収する複数の手段 1 3 2 を含む。手段 1 3 2 の入口端 1 3 4 は、反応容器 4 内の分離レベル 1 3 0 の上方の液体内容物をサイホンで吸い出すため、反応容器 4 内の分離レベル 1 3 0 に配置され、または、所望ならば、反応容器 4 内の分離レベル 1 3 0 の下方の液体内容物をサイホンで吸い出すために、入口端 1 3 4 は反応容器 4 の底部方向に配置されうる。典型的には、手段 1 3 2 は、入口端 1 3 4 が手動で各反応容器 4 内の液／液相分離レベル 1 3 0 に配置された、ストッパー 1 6 のポートの 1 つを通過するガラスチューブのような細長い中空の管を含む。公知の真空手段または気体手段（図示せず）は液相を反応容器 4 の外へ排出するために使用されうる。

【0047】

本発明の装置 1 は複数化合物の同時合成に使用される。一般的に、1 またはそれ以上の反応物、生物学的活性化合物または有機体の所望量が複数の反応容器に供給される。反応物が供給された容器 4 はその後タンク 2 内部に配置された反応容器マウンティングプレート 6 にマウントされる。タンク 2 内部の各反応容器 4 の配置の詳細なプロットは、各反応容器 4 の位置で如何なる試薬、溶媒、および反応条件が使用されるかの詳細な方法と共に記録される。前述の情報は、所望ならば、マイクロソフトコーポレイション、Redmond、Washington、により供給されるプロセッシングソフトウェア、マイクロソフトワードまたはエクセルのような公知のコンピュータプログラムによって、公知のコンピュータメモリ上に記録できる。複数の蓋ブロック 8 はその後、隣接して配置される反応容器 4 の列に固定するため蓋ブロックリフター手段 1 0 によって反応容器 4 上に降下される。前述の固定は次の方法で行われる。第 1 に、上位置に保持された蓋ブロック 8 をアンロックするために、ロック手段 5 8 のロックブラケット 6 0 は蓋ブロックリフター手段 1 0 の第 2 アーム 5 2 上の第 1 移動止め 6 2 から回転してはずされる。次に、第 2 アーム 5 2 はスロット 5 4 にスライド降下され、蓋ブロックリフター手段 1 0 は蓋ブロック 8 を反応物が供給された容器 4 上に置くために回転しておろされる。その後、ロックブラケット 6 0 は第 2 アーム 5 2 上の第 2 移動止め 6 3 を固定するために回転される。蓋ブロック 8 の他方の端は、ノブ 7 1 を押して溝にロッカーアーム 6 4 をスライドさせることによりロックされる。コネクタプレート 2 8 を往復運動する手段 3 2 は、各反応容器 4 上に容器マウント 3 4 を密封可能に固定するため、その後作動される。その結果、蓋ブロック 8 と反応容器 4 を密封可能に固定するため、コネクタプレート 2 8 上の蓋マウント開口部 3 0 は反応容器 4 の容器マウント 3 4 上をスライドする。

【0048】

図 1、2、3、5 および 8 に示すように、手段 1 4 は 1 またはそれ以上の物質を各反応容

10

20

30

40

50

器 4 へまたは各反応容器 4 からリアルタイムに運ぶために使用される。反応容器 4 内部で起こる望まない副反応を最小にするために、各反応容器 4 内部に存在する空気から大部分の酸素を除去するための手段 1 1 4 から供給される不活性ガス、好ましくは窒素、で各反応容器 4 をスweepすることが好ましい。

【0049】

所望の量の 1 またはそれ以上の試薬は手段 1 4 の試薬供給手段 1 1 0 A から反応容器 4 へ移送される。試薬供給手段 1 1 0 A から反応容器 4 へ移送される試薬の速度、量およびタイミングは、複数の反応容器 4 に結合された移送マニホールド 1 0 8 と試薬供給手段 1 1 0 A の間に挿入される試薬制御手段 1 1 8 によって選択的に制御される。必要ならば、溶媒供給手段 1 1 0 B からの溶媒はまた、溶媒制御手段 1 2 0 を経由して供給されうる。

10

【0050】

手段 6 8 の手段 7 6 はユーザーによって、熱移動媒体 7 4 を効果的温度に維持するためにセットされる。熱移動媒体 7 4 を効果的温度に加熱または冷却するため、手段 7 6 からのアウトプットに基づいて、信号が手段 7 2 に送付される。効果的温度に加熱されまたは冷却された熱移動媒体 7 4 は、タンク 2 の反応容器マウンティングプレート 6 の下部 8 0 に熱移動媒体 7 4 を循環するための輸送手段 7 8 を通じて供給される。その結果、複数の反応容器 4 の下部 8 2 は効果的温度に加熱または冷却される。熱移動媒体 7 4 のための手段 7 2 の加熱または冷却アウトプットは、各反応容器 4 からの検出手段 6 6 によってフィードバックされた反応温度に基づいて調整される。

複数の反応容器 4 の底部 8 2 が加熱される時、反応容器マウンティングプレート 6 上のタンク 2 の部分 8 4 内に冷媒 8 8 を循環させることによって、反応中に生成されうる如何なる揮発物を還流することを可能にするため、複数の反応容器 4 の上部 9 4 は好ましくは効果的冷却温度に冷却される。手段 9 0 は、ユーザーによって設定された効果的冷却温度に冷媒 8 8 を維持することにより、反応容器 4 内の内容物の還流温度を制御するために使用される。冷却手段 9 2 は効果的冷却温度の冷媒 8 8 をタンク 2 の部分 8 4 に供給する。

20

【0051】

反応中、各反応容器 4 内の反応器内容物は各反応容器 4 内の反応器内容物を攪拌するために、独立して、個々に手段 7 0 により攪拌される。各反応容器 4 内部の攪拌速度は、各反応容器内部に配置された攪拌機 9 6 を選択的に回転するための手段 9 8 によって所望の期間独立して制御される。各反応容器 4 内の攪拌機 9 6 の回転速度は反応速度、反応容器のサイズ、反応容器 4 内に存在する反応器内容物の量、使用される反応物のタイプおよび反応器内容物の粘度に依存する。所望ならば、ユーザーは反応の進行と共に、攪拌速度を連続的または不連続的なステップで減少させるために、手段 9 8 をプログラムできる。一般に、攪拌機 9 6 は 1 0 0 から 7 0 0 回転／分の範囲で、好ましくは 1 5 0 から 3 0 0 回転／分の範囲で回転される。

30

【0052】

反応容器 4 内の合成の完了時には、様々な試薬の供給が止められ、必要であれば、反応温度は室温に下げられ、必要であれば、熱移動媒体 7 4 はタンク 2 の部分 8 0 から排出され、また、必要であれば、溶液として反応生成物を移送するために溶媒が反応容器 4 に供給され、該溶液は所望の反応生成物を提供するために沈殿または乾燥されることができ。

40

【0053】

反応容器 4 からの蓋マウント 8 の開放過程は、典型的には以下の方法で行う。往復運動するコネクタプレート 2 8 のための手段 3 2 は反応容器 4 からコネクタプレート 2 8 をはずすために作動させられ、ノブ 7 1 はロッカーアーム 6 4 を滑り出すため押され、および、ロッカーブラケット 6 0 は第 2 アーム 5 2 の第 2 移動止め 6 3 から回転してはずされる。蓋ブロックリフター手段 1 0 は次に上方に回転してはずされ、ロック手段 5 8 のロックブラケット 6 0 はつぎに蓋ブロックリフター手段 1 0 の第 2 アームの第 2 移動止め 6 2 にロックするため回転して入れられ、蓋ブロック 8 を上位置で支持する。開放された反応容器 4 は次にタンク 2 内部に配置される反応容器マウンティングプレート 6 から動かされ、その後、好ましくは反応容器 4 から容器マウント 3 4 を分離し、反応生成物は手動

50

で回収される。反応生成物に関する反応条件および情報はプロットに記録され、また反応生成物およびプロット上の位置の同定のためコンピュータレコードとして貯蔵される。

【0054】

所望ならば、反応器内容物の一部を各反応容器4から公知の化学分析装置102へ移送することによって、反応生成物はリアルタイムに分析されうる。かくして、ユーザーは反応温度、反応器内容物、攪拌および各反応容器に供給される試薬、溶媒またはこれら双方の量および種類を、1度または分析装置102により分析される各反応容器4で生成される反応生成物が生成されるにつれて調節できる。反応器内容物の一部移送手段104は反応容器4から分析装置102へ逐次的に該部分を移送するために使用されうる。

【0055】

本発明の装置1は、様々な反応生成物を処理するのに適しており、さらに、1またはそれ以上の同一または異なる反応物を各反応容器4に供給することにより、反応生成物のライブラリを容易に生成できる。これらの反応物を1またはそれ以上の試薬と反応させることによって、容易に、素早く、効果的に反応生成物の巨大なライブラリを生成できる。

所望なら、装置1は、該装置1の利用による反応生成物のライブラリの自動調製のためのプログラム可能なコンピュータと結合されうる。

所望なら、図11および12で示すように、複数の装置1がより幅広く複雑な化合物のライブラリを造るために結合される。

【0056】

図11は装置1の容器4-1-1の反応生成物出口と装置1Aの反応容器4-A-1の入口が結合され、装置1Aの容器4-A-1の反応生成物出口と装置1AAの反応容器4-AA-1の入口とが結合され、最後に装置1AAの容器4-AA-1の反応生成物出口と装置1AAAの反応容器4-AAA-1の入口が結合されている。装置1の他の反応容器は同様に、装置1B、1C、1BB、1CC、1BBBおよび1CCCと結合される。

例えば、図12に示される結合のような、いくつかの他の組み合わせがまた企図される。ここでは、装置1'の容器4-1-1'の反応生成物出口は装置1A'の反応容器4-A-1'、装置1B'の反応容器4-B-1'および装置1C'の反応容器4-C-1'の入口と結合される。装置1A'の反応容器4-A-1'の出口は装置1AA'の反応容器4-AA-1'、装置1BB'の反応容器4-BB-1'および装置1CC'の反応容器4-CC-1'の入口と結合される。最後に、装置1AA'の反応容器4-AA-1'の出口は装置1AAA'の反応容器4-AAA-1'、装置1BBB'の反応容器4-BBB-1'および装置1CCC'の反応容器4-CCC-1'の入口と結合される。装置1A'の他の反応容器は同様に、装置1BB'、1CC'、1BBB'および1CCC'と結合する。かくして、上述の様式に結合され、コンパクトな実験スペースに入った複数の本発明の装置の利用により、化合物の巨大なライブラリが同時に合成されうる。

【0057】

装置1はまた、平行して、オリゴヌクレオチドおよびペプチドのような化合物の調製のための逐次的カップリング反応を利用する固相合成技術に使用される。次の方法は、前述の化合物が合成されるいくつかの方法を示す。

反応容器4には公知の官能性ポリマー基質が供給され、該基質は例えば、カルボキシル、ヒドロキシル、アミノまたはハロメチル基のようなアクセス可能な(accessible)反応基を含む不溶性材料である。アクセス可能な反応基は続いて導入されるビルディングブロック(incoming building block)と共有結合するために使用される。好適なポリマー基質としては、架橋されたジビニルベンゼンスチレンポリマー(ポリスチレン)、コントロールされたポアガラス、ポリアクリルアミド、ポリ(エチレングリコール)、シリカゲル、セルロースおよびアクリル酸がグラフトされたポリプロピレンから造られるものがあげられる。図9Cで示された基質4Cはポリスチレンビーズの形が好ましい。反応容器4に適切な基質4Cを供給した後に、反応中の基質4Cの損失を防止するためスクリーン4Bが該基質4C上に取り付けられ、さらに反応容器4が反応容器マウンティングプレート6に配置される。

【0058】

合成するために必要な一般化された工程は公知であり、以下のものを含む。1) 利用される固相合成に適した合成ルートの開発、2) いくつかの代表的な実験を使用する樹脂ベース合成の最適化、および、3) 配列フォーマット内での複数同時合成の実行。

【0059】

配列中の各反応容器4の位置で最後のまたは最後から二番目の化合物が構成されるまで、基質結合中間体を合成するため、方法はビルディングブロックの逐次的カップリングを含む。このステージでは、ビルディングブロックはまだ基質4Cに結合されている。ビルディングブロックを直接カップリングするだけでなく、必要なら、基質4Cおよびビルディングブロック間の、またはビルディングブロック間の共有結合形成に化学的に関与するためのカップリング剤または試薬を添加できる。カップリング試薬は触媒および化学的試薬を含む。逐次的カップリング試薬は次のアプローチの1つを使用して行われうる。

10

【0060】

アプローチ1

保護基によって保護された反応部分を有するビルディングブロックに結合した基質4Cおよび溶媒の反応容器4への供給、脱保護試薬による反応部分からの保護基の除去、脱保護試薬の除去、化合物合成のために溶媒中の追加のビルディングブロックの逐次的添加、所望の化合物生成のための反応容器4内での基質4Cからの化合物の切断。

アプローチ2

1またはそれ以上の保護基によって保護された1またはそれ以上の反応部分を有するビルディングブロックに結合した基質4Cおよび溶媒の反応容器4への供給、脱保護試薬による反応部分からの保護基の除去、脱保護試薬の除去、溶媒中へカップリング試薬の添加、化合物合成のための反応性であり、保護された官能基を有する追加のビルディングブロック、および任意に化合物合成のための溶媒中のカップリング試薬の逐次的添加、所望の化合物生成のための反応容器4内での基質4Cからの化合物の切断。

20

アプローチ3

ビルディングブロックに結合した基質4Cおよび溶媒の反応容器4への供給、反応部分の酸化状態を変化させるための試薬の添加、化合物合成のための溶媒中の追加の反応ビルディングブロックの逐次的添加、所望の化合物生成のための反応容器4内での基質4Cからの化合物の切断。

30

アプローチ4

ビルディングブロックに結合した基質4Cおよび溶媒の反応容器4への供給、反応部分の酸化状態を変化させるための試薬の添加、溶媒中のカップリング試薬の添加、化合物合成のための追加の反応ビルディングブロック、および溶媒中の任意のカップリング試薬の逐次的添加、所望の化合物生成のための反応容器4内での基質4Cからの化合物の切断。成長する化合物基質4Cを合成するための他の方法も可能であり、さらに該他の方法は本発明の範囲内に含まれる。

【0061】

本発明の装置の使用の利点および柔軟性はユーザーが実際の生成条件と非常に近いまたは模擬的な反応条件を利用することを可能にする。その結果、本発明の装置および方法は一般的有機または無機化合物のスケールアップに効果的に利用されうる。

40

【0062】

本発明の装置1は、放射性、毒性または生物学的活性な構成成分または危険物の取り扱いで遭遇するような、生物学的にホスタイルまたは危険な環境での使用に適している。チャンバーの壁に設置された公知の密封してシールされたフレキシブルグローブであって、装置1の組成物に到達し操作するためにユーザーが手および腕を挿入する該グローブを通じて装置1に容易にアクセスできる、密封してシールされたチャンバー内に、装置1を設置することを企図している。適する生物学的活性組成物にはバクテリア、菌、ウイルスを含む。

本発明の装置1はまた、プロセススケールアップ、および、結晶化、昇華、蒸留のような

50

化学的精製、および、発酵、細胞培養、ウイルスおよび遺伝子の調査、バイオマス製造のような他の化学的反応、および食品、飲料の製造における使用に適している

【0063】

実施例

次の表1は生成される複数化合物の配置のプロットを示す。

【0064】

【表1】

表1

11	12	13	14	15
6	7	8	9	10
1	2	3	4	5

10

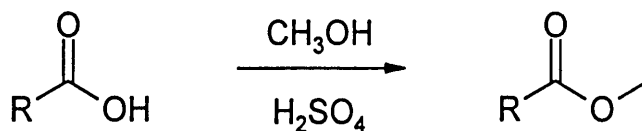
【0065】

次に示すようなフィッシャーのエステル化が複数プロット配置での化合物の製造に利用された。該化合物は表2に示す。

【0066】

【化1】

20



【0067】

15種の異なるカルボン酸のそれぞれ1グラムを各反応容器4に入れ、30mlのメタノールが各反応容器4に添加された。次に、4mlのメタノール中5%硫酸がシリンジによって各容器4に添加された。反応器内容物は攪拌機96によって300回転/分で磁氣的に攪拌され、反応容器4の部分82は全体で16時間の間、65℃の効果的温度に加熱された。

30

カルボン酸溶解のために、プロット配置1、11、および14の反応容器4に追加のメタノールが添加された。各反応容器4に逐次的に窒素を流している間65℃の効果的温度に加熱することによって、溶液は5mlより少ない容量に濃縮された。留出凝縮物はクーラントジャケットッドブロック117Aに集められ、そして次に、廃棄タンク126に排出された。各反応容器4に20mlの粉碎された氷が添加され、続いて、20%炭酸カリウムを5ml、または反応器内容物が塩基性になるまで添加された。プロット配置1、3、7、11および12の反応生成物は固体であり、プフナー漏斗で集められ、水で洗浄され、空気乾燥された。残りの各容器4には20mlのTHFおよび30~50mlのエチルエーテルが添加された。混合物は磁氣的に300回転/分で15分間攪拌された。

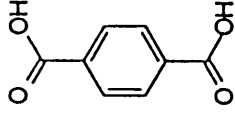
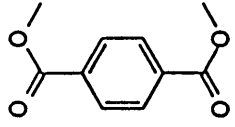
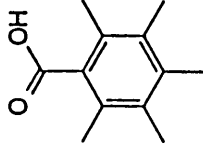
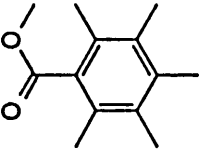
この時、反応容器4へのアクセスを可能にするために、残りの容器4と蓋ブロック8はタンク2から引き上げられた。各反応容器4の内容物は逐次的に分離漏斗へ移された。水相は除去され、有機相は水で洗浄されそして硫酸ナトリウムで乾燥された。溶媒は真空除去され、そして反応生成物は300MHzの¹H NMRおよび薄層クロマトグラフィーによって分析された。プロット配置4の反応生成物は結晶化され、空気乾燥された。

40

【0068】

【表2】

表 2

A	出発物質 1.0グラム (カルボン酸)	最終生成物(エステル)	B	C °C	D	E
1	 テレフタル酸 分子量 = 166.132 ミリモル数 = 6.02	 ジメチル テレフタレート 分子量 = 194.19 グラムでの理論的収量 = 1.17	96.7	138-141	0.53 (1:1ヘキサン/エーテル)	白色固体
2	 ペンタメチル安息香酸 分子量 = 192.258 ミリモル数 = 5.20	 ジメチル ペンタメチルベンゾエート 分子量 = 206.29 グラムでの理論的収量 = 1.07	2.8		検出不能 (1:1ヘキサン/エーテル)	無色油状物

【 0 0 6 9 】

【表 3】

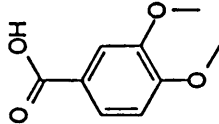
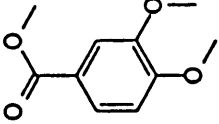
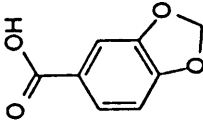
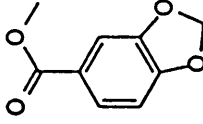
10

20

30

40

(表2のつづき)

A	出発物質 1.0グラム (カルボン酸)	最終生成物 (エステル)	B	C °C	D	E
3	 3, 4-ジメトキシ安息香酸 分子量 = 182.175 ミリモル数 = 5.49	 メチル 3, 4- ジメトキシベンゾエート 分子量 = 196.20 グラムでの理論的収量 = 1.08	80.3	59-60	0.32 (1:1ヘキサン/エーテル)	白色固体
4	 ピペロニル酸 分子量 = 166.165 ミリモル数 = 6.02	 メチル ピペロニレート 分子量 = 180.16 グラムでの理論的収量 = 1.08	89.1	52-54	0.72 (エーテル)	白色固体

【0070】

【表4】

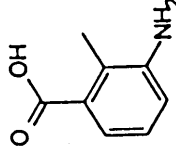
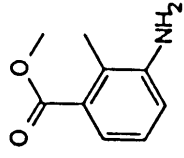
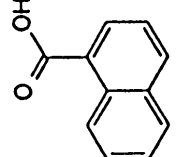
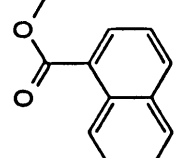
10

20

30

40

(表2のつづき)

A	出発物質 1.0グラム (カルボン酸)	最終生成物(エステル)	B	C °C	D	E
5	 3-アミノ-2-メチル安息香酸 分子量 = 151.165 ミリモル数 = 6.62	 メチル 3-アミノ-2-メチルベンゾエート 分子量 = 165.19 グラムでの理論的収量 = 1.09	0.0		-----	-----
6	 1-ナフトエ酸 分子量 = 172.183 ミリモル数 = 5.81	 メチル 1-ナフトエート 分子量 = 186.21 グラムでの理論的収量 = 1.08	95.2		0.72 (エーテル)	褐色油状物

【0071】

【表5】

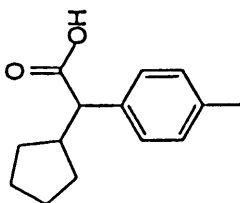
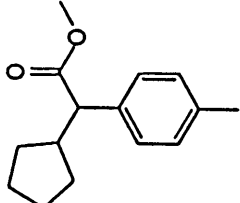
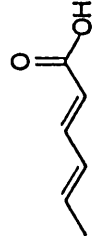
10

20

30

40

(表 2 のつづき)

A	出発物質 1.0 グラム (カルボン酸)	最終生成物 (エステル)	B	C °C	D	E
7	 1-(p-トルイル)-1-シクロペンタンカルボン酸 分子量 = 218.296 ミリモル数 = 4.58	 メチル 1-(p-トルイル)-1-シクロペンタンカルボキシレート 分子量 = 232.32 グラムでの理論的収量 = 1.06	93.2	60-62	0.62 (1:1ヘキサン/エーテル)	灰白色固体
8	 3,4-ヘキサジエン酸 分子量 = 112.128 ミリモル数 = 8.92	 メチル 3,4-ヘキサジエノエート 分子量 = 126.15 グラムでの理論的収量 = 1.13	62.0		0.72 (エーテル)	黄色油状物

【0072】

【表 6】

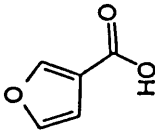
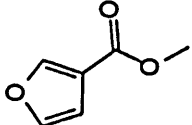
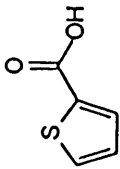
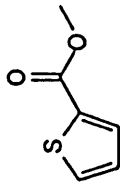
10

20

30

40

(表 2 のつづき)

A	出発物質 1.0グラム (カルボン酸)	最終生成物(エステル)	B	C °C	D	E
9	 3-フランカルボン酸 分子量 = 112.084 ミリモル数 = 8.92	 メチル 3-フロエート 分子量 = 126.11 グラムでの理論的収量 = 1.13	17.2		0.72 (エーテル)	黄色油状物
10	 2-チオフェンカルボン酸 分子量 = 128.149 ミリモル数 = 7.80	 メチル 2-チオフェン カルボキシレート 分子量 = 142.18 グラムでの理論的収量 = 1.11	81.8		0.60 (1:1ヘキサン/エーテル)	黄色油状物

【 0 0 7 3 】

【表 7】

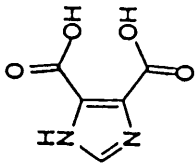
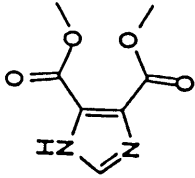
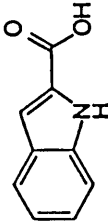
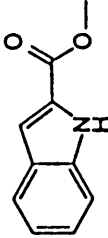
10

20

30

40

(表2のつづき)

A	出発物質 1.0グラム (カルボン酸)	最終生成物(エステル)	B	C °C	D	E
11	 4, 5-イミダゾールジカルボン酸 分子量 = 156.097 ミリモル数 = 6.41	 ジメチル 4, 5-イミダゾール ジカルボキシレート 分子量 = 184.15 グラムでの理論的収量 = 1.18	---		-----	
12	 インドール-2-カルボン酸 分子量 = 161.16 ミリモル数 = 6.21	 メチル インドール-2- カルボキシレート 分子量 = 175.19 グラムでの理論的収量 = 1.09	88.4	52-54	0.40 (1:1ヘキサン/エーテル)	灰白色固体

【0074】

【表8】

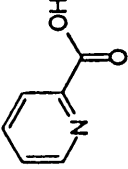
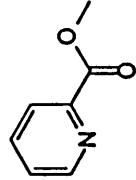
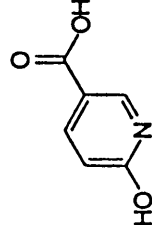
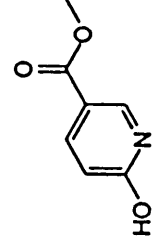
10

20

30

40

(表 2 のつづき)

A	出発物質 1.0グラム (カルボン酸)	最終生成物(エステル)	B	C °C	D	E
13	 ニコチン酸 分子量 = 123.111 ミリモル数 = 8.12	 メチル ニコチネート 分子量 = 137.14 グラムでの理論的収量 = 1.11	18.9		0.10 (1:1ヘキサン/エーテル)	無色油状物
14	 6-ヒドロキシニコチン酸 分子量 = 139.11 ミリモル数 = 7.19	 メチル 6-ヒドロキシニコチネート 転化せず	10.9		0.01 (1:1ヘキサン/エーテル)	白色固体

【 0 0 7 5 】

【表 9】

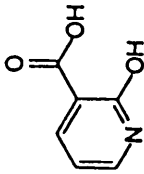
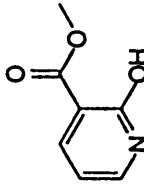
10

20

30

40

(表 2 のつづき)

A	出発物質 1.0グラム (カルボン酸)	最終生成物 (エステル)	B	C °C	D	E
15	2-ヒドロキシニコチン酸 分子量 = 139.11 ミリモル数 = 7.19 	メチル 2-ヒドロキシニコチネート 分子量 = 153.14 グラムでの理論的収量 = 1.10 	0.0		-----	-----

A = 表 1 のプロットでの配置

B = 生成物収率%

C = 融点

D = 溶離剤との相対的溶出距離(薄層クロマトグラフィー)

E = 外観

【0076】

前述の実施例から、本発明の装置 1 および方法は一般的化合物の同時合成によく適すると考えられる。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【図 1】図 1 は、蓋マウントブロックがタンクの上方に開放位置に引き上げられた、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの本発明の装置の部分的断面正面図である。

【図 2】図 2 は、蓋ブロックと反応容器がタンクの中で密封可能に固定される前の、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの本発明の装置の部分的断面正面図である。

【図 3】図 3 は、蓋マウントブロックが閉じた密封位置にある、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの本発明の装置の部分的断面正面図である。

【図 4】図 4 は、3 × 3 反応容器の配列を示す、本発明の装置の部分的 3 次元図である。

【図 5】図 5 は、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの部分的交差断面図である。

10

【図 6】図 6 は、複数ポートを有するストッパーの 3 次元図である。

【図 7】図 7 A は、図 6 のストッパーの平面図である。

図 7 B は、図 7 の断面線 A A に沿った、ストッパーの断面図である。

図 7 C は、図 7 の断面線 B B に沿った、ストッパーの断面図である。

【図 8】図 8 は、各反応容器の反応条件を独立に制御し、各反応容器へ 1 またはそれ以上の物質を独立に運ぶ手段を示す、装置の概略図である。

【図 9】図 9 A は、反応容器の 3 次元図である。

図 9 B は、反応容器の断面図である。

図 9 C は、内部にスクリーンを有する反応容器の断面図である。

20

図 9 D は、ねじ切り部分により分割できる反応容器の部分の断面図である。

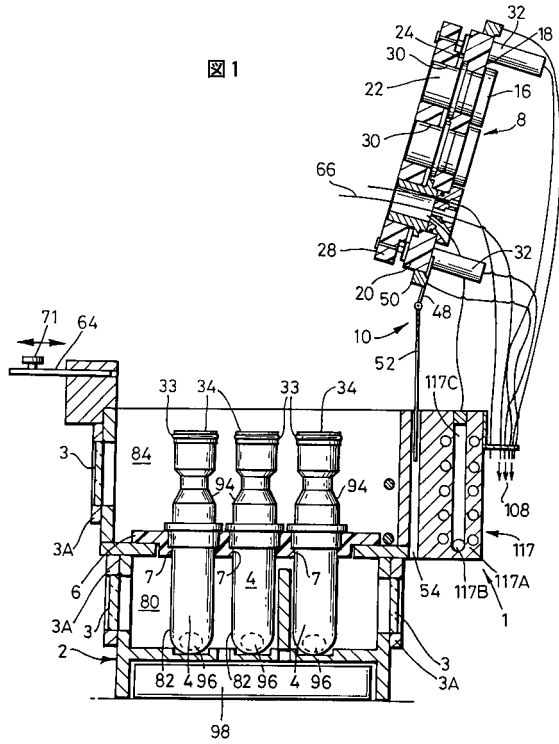
図 9 E は、外部にねじ切りのある反応容器の部分の断面図である。

【図 10】図 10 は、装置の部分的三次元図の断面線 A A に沿った、B B 方向からの部分的断面図である。

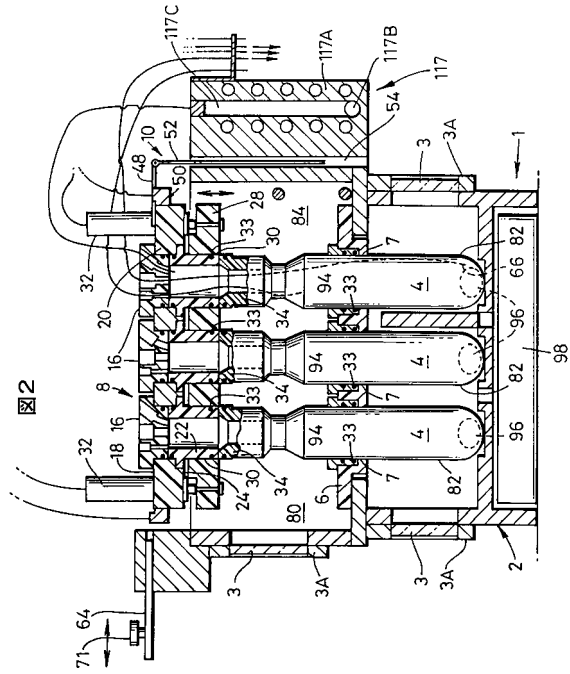
【図 11】図 11 は、化合物の巨大ライブラリーを同時合成するため相互に連結された、複数の本発明の装置の実施態様の 1 つの概略図である。

【図 12】図 12 は、化合物の巨大ライブラリーを同時合成するため相互に連結された、複数の本発明の装置の実施態様の他の概略図である。

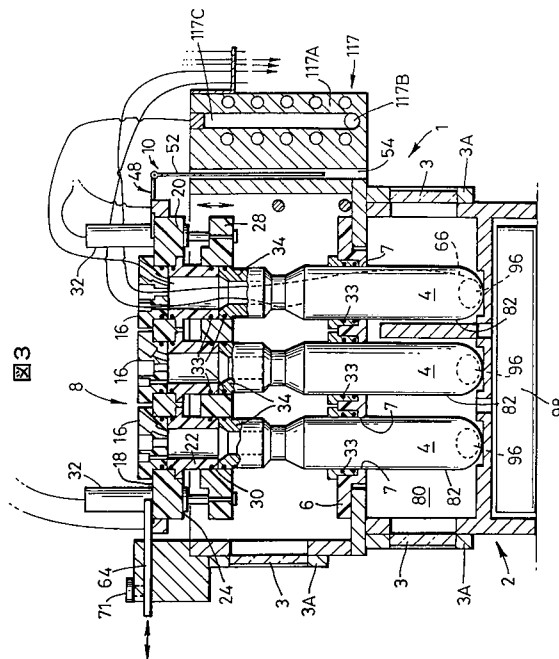
【図 1】



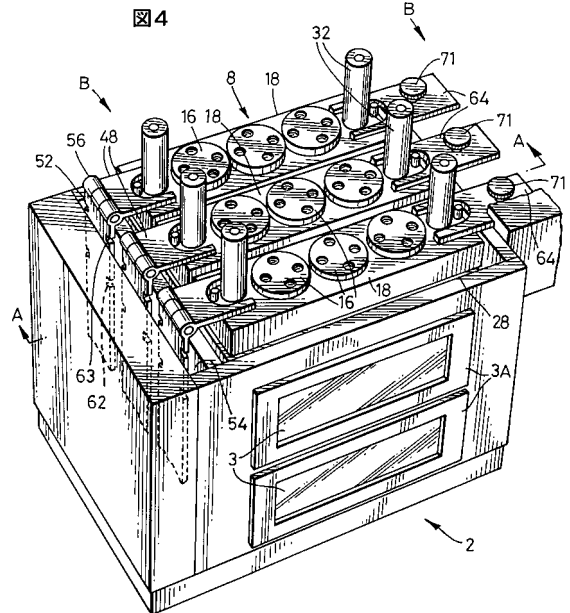
【図 2】



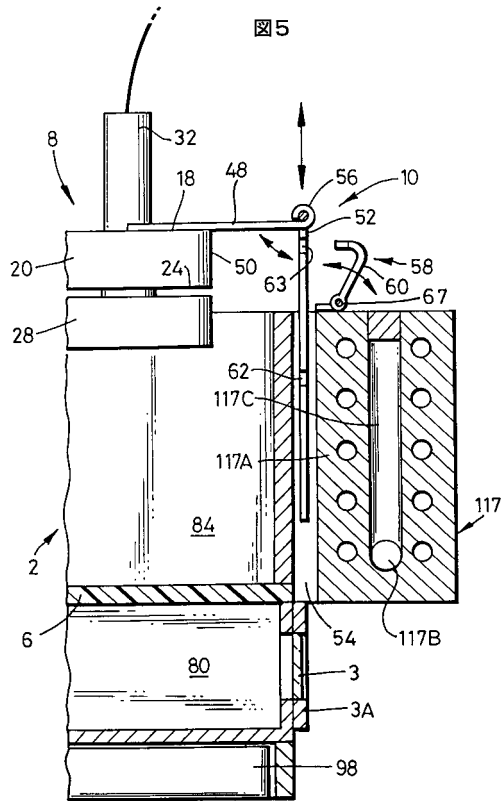
【図 3】



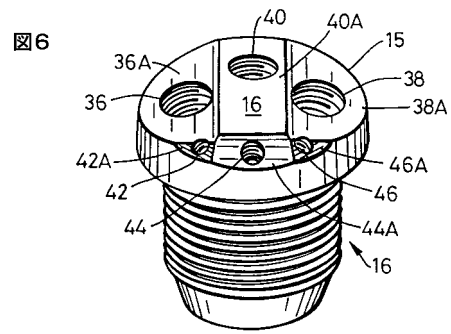
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【図 7】

図 7A

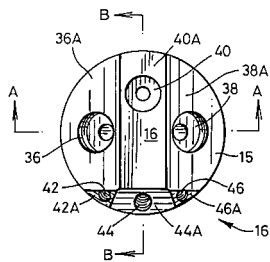


図 7B

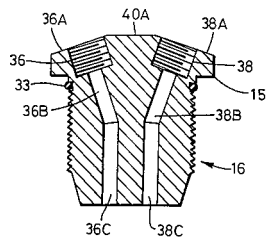
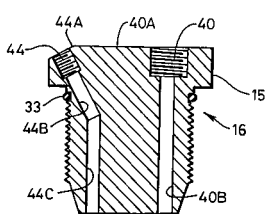
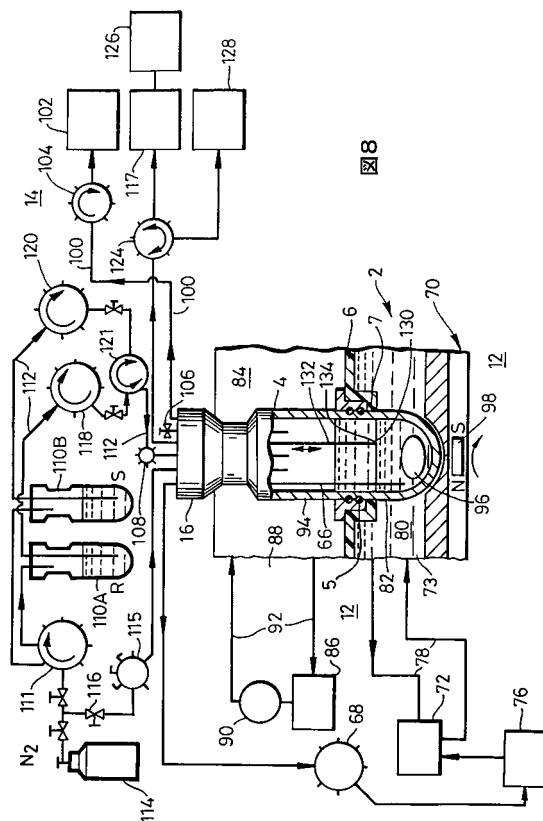


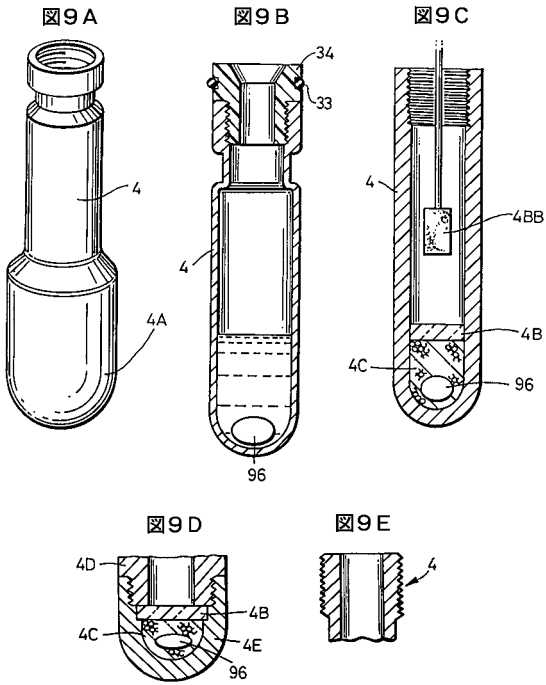
図 7C



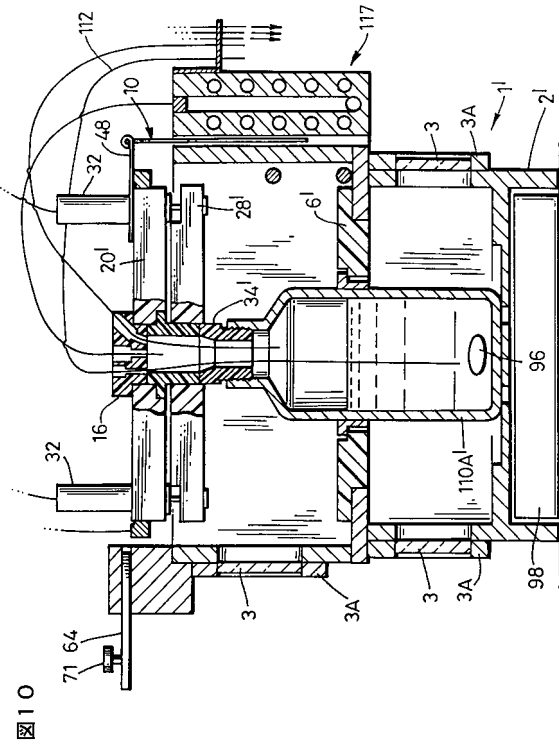
【図 8】



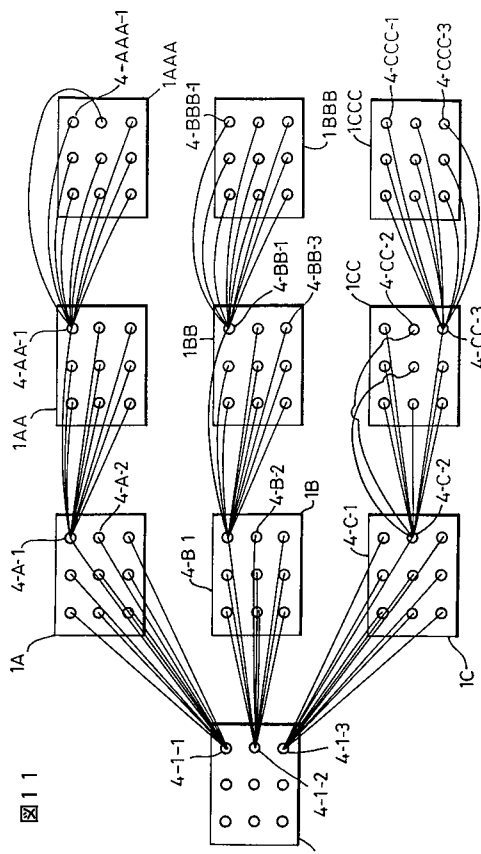
【図 9】



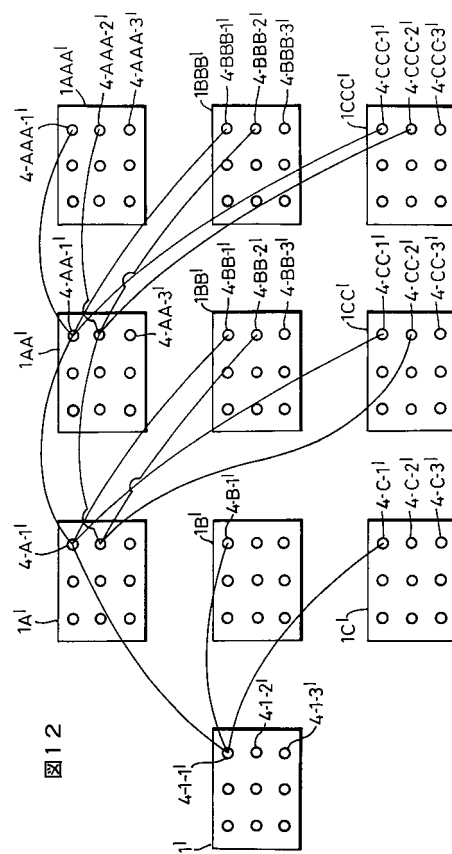
【図 10】



【図 11】



【図 12】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 C 69/92	(2006.01)	C 0 7 C 69/76	Z
C 0 7 C 227/18	(2006.01)	C 0 7 C 69/82	A
C 0 7 C 229/60	(2006.01)	C 0 7 C 69/92	
C 0 7 D 209/42	(2006.01)	C 0 7 C 227/18	
C 0 7 D 213/79	(2006.01)	C 0 7 C 229/60	
C 0 7 D 213/803	(2006.01)	C 0 7 D 209/42	
C 0 7 D 233/90	(2006.01)	C 0 7 D 213/79	
C 0 7 D 307/68	(2006.01)	C 0 7 D 213/803	
C 0 7 D 317/68	(2006.01)	C 0 7 D 233/90	B
C 0 7 D 333/38	(2006.01)	C 0 7 D 307/68	
		C 0 7 D 317/68	
		C 0 7 D 333/38	

- (72)発明者 ロバート・ユージーン・ホーマン
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19119, フィラデルフィア, クレシーム・ロード・6704
- (72)発明者 ダリル・ユージーン・ギルバート
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19030, フェアレス・ヒルズ, スタンフォード・ロード・225
- (72)発明者 エドワード・マイケル・シオマ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州19056, レビットタウン, レッド・ローズ・ウェイ・16

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特表2002-504017 (JP, A)
特表2001-520116 (JP, A)
特表2002-504018 (JP, A)
国際公開第89/010789 (WO, A1)
国際公開第89/010787 (WO, A1)
特開平09-235241 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07B 61/00
B01J 19/24
C07C 67/08
C07C 69/76
C07C 69/82
C07C 69/92
C07C 227/18
C07C 229/60
C07D 209/42
C07D 213/79
C07D 213/803
C07D 233/90
C07D 307/68
C07D 317/68
C07D 333/38