

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 64153 B1

7(51) 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

(21) Регистров № 103501
(22) Заявено на 17.06.99
(24) Начало на действие
на патента от: 17.12.97

Приоритетни данни

(31) 32453 (32) 19.12.96 (33) US
33881 24.12.96 US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.2000
(45) Отпечатано на 31.03.2004
(46) Публикувано в бюлетин № 3
на 31.03.2004
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
AVENTIS PHARMACEUTICALS INC.,
COLLEGEVILLE, 500 ARCOLA ROAD,
PENNSYLVANIA (US)

(72) Изобретател(и):
Joseph M. Salvino, Schwenksville, PA
George C. Morton, Limerick, PA
Helen J. Mason, Phoenixville, PA
Richard F. Labau-Diniere, Collegeville, PA (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Олга Русева Сиракова, 1124 София,
жк "Яворов" бл. 19, вх. Г

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US97/23920, 17.12.97

(87) № и дата на PCT публикация:
WO98/29376, 09.07.98

(54) МЕТОД ЗА СИНТЕЗ В ТВЪРДА ФАЗА НА АЛДЕХИДИ, КЕТОНИ, ОКСИМИ, АМИНИ И СЪЕДИНЕНИЯ НА ХИДРОКСАМОВАТА КИСЕЛИНА

(57) Изобретението се отнася до методи за синтез в твърда фаза на алдехиди, кетони, оксими, амини и съединения на хидроксамовата киселина и до полимерни хидроксиламинни смоли, приложими вместо тях.

77 претенции

BG 64153 B1

**(54) МЕТОД ЗА СИНТЕЗ В ТВЪРДА ФАЗА НА АЛДЕХИДИ, КЕТОНИ,
ОКСИМИ, АМИНИ И СЪЕДИНЕНИЯ НА ХИДРОКСАМОВАТА
КИСЕЛИНА**

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до метод за синтез в твърда фаза на алдехиди, кетони, оксими, амини и съединения на хидроксамовата киселина и до полимерни хидроксилламинни смоли, приложими вместо тях.

Предшестващо състояние на техниката

Методите за синтез в твърда фаза, при които върху полимерен материал се имобилизира реагент, който полимерен материал е инертен спря-

мо реагентите и прилаганите реакционни условия, както е и неразтворим в използваната среда, играят важна роля при получаването на амиди, пептиди и хидроксамови киселини. За синтеза на пептиди в твърда фаза, резюмета за много методи могат да бъдат намерени в J.M. Stewart and J.D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd. Ed., Pierce Chemical Co. (Chicago, IL, 1984); J. Meienhofer, *Hormonal Proteins and Peptides*, vol. 2, p. 46, Academic Press (New York), 1973; E. Atherton and R.C. Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press at Oxford University Press (Oxford, 1989). За използване на методологията на твърдата фаза при получаване на непептидни молекули, виж Leznoff, C.C., *Acc. Chem. Res.*, 11, 327-333 (1978).

Редица полимерни реагенти са намерили синтетично приложение при трансформирането на прости функционални групи. Виж, A. Akelah and D.C. Sherrington, Application of Functionalized Polymers in Organic Synthesis, *Chem. Rev.*, 81, 557-587 (1981) и W.T. Ford and E.C. Blossey, *Polymer Supported Reagents, Polymer Supported Catalysts and Polymer Supported Coupling Reactions, in Preparative Chemistry using Supported Reagents*, Pierre Laszlo, ed., Academic Press, Inc, 193-212 (1987). За приложението на полимерни реагенти в окислителни реакции, виж J.M.J. Frechet et al., *J. Org. Chem.*, 43, 2618 (1978) и G. Cainelli et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6737 (1976). За приложението на полимерни реагенти в реакции на халогениране, виж, J.M.J. Frechet et al., *J. Macromol.Sci. Chem.*, A-11, 507 (1977) и D.C. Sherrington, *Eur. Polym. J.*, 13, 73 (1977). За приложението на полимерни реагенти в реакции на епоксидиране, виж, J.M.J. Frechet et al., *Macromolecules*, 8, 130 (1975) и C.R. Harrison et al., *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1009 (1974). За приложението на полимерни реагенти в реакции на ацилиране, виж, M.B. Shambhu et al., *Tet. Lett.*, 1627 (1973) и M.B. Shambhu et al., *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*, 619 (1974). За приложението

на полимерни реагенти в реакции на Wittig, виж, S.V. McKinley et al., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 134 (1972).

Полимерните реагенти намират, също така, широко приложение в комбинаторния синтез и за получаване на комбинаторни библиотеки. Виж, F. Balkenhohl et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, 2288-2337 (1996) и L.A. Thompson et al., *Chem. Rev.*, 96, 555-600 (1996).

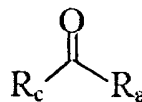
Полимерният реагент има предимството лесно да се отделя от реагентите с ниско молекулно тегло или получените продукти посредством филтруване или селективно утаяване. Полимерният реагент може, също така, да бъде използван в излишък за провеждане на бързи и количествени реакции, като в случай на ацилиране, или голям излишък на реагенти може да бъде използван, за да се премести уравнението на реакцията към количествено получаване на продукт, както е при синтеза на пептиди в твърда фаза. Друго предимство на реагентите и катализаторите е фактът, че те могат да се рециклират и, че те спомагат за провеждане на автоматизирани процеси. Още повече, аналозите на токсичните и миризливи реагенти са по-безопасни за употреба.

В PCT Application Publication No. WO96/26223 е описан синтез на съединения на хидроксамовата киселина при използване на твърд хидроксиламин субстрат.

Prasad et al. описват О-метилхидроксиламин-полистиролова смола в *J. Steroid Biochem.*, 18, 257-261 (1983).

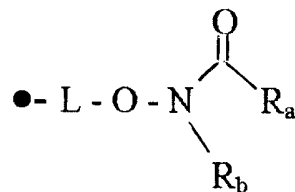
Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на кетон с формула



в която R_c и R_a независимо са алифатни или ароматни групи, включващи

(а) взаимодействие на N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула

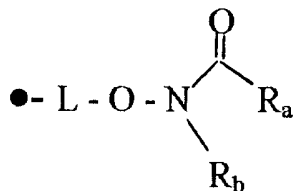


в която $\bullet$ е твърд носител, L е отсъстваща или свързваща група и R_b е алифатна или арилова група с органометален реагент с формула R_cM , в която R_c е алифатен или арилов анион и M е метален катион; и

(б) отделяне на кетона от смолата.

В друг аспект настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на алдехид с формула R_aCHO , в която R_a е дефинирана по-горе, включващ :

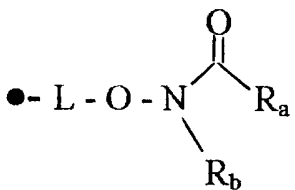
(а) взаимодействие на N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула



в която $\bullet$, L, R_a и R_b са дефинирани по-горе, с редуциращ агент; и

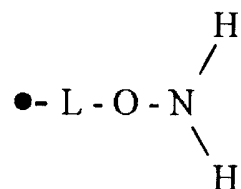
(б) отделяне на алдехида от смолата.

В друг аспект настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула

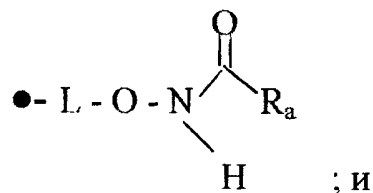


в която $\bullet$, L, R_a и R_b са дефинирани по-горе, включващ ;

(а) свързване на карбонова киселина с формула R_aCO_2H с полимерна хидроксиламинна смола с формула

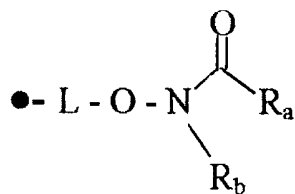


до получаване на полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула



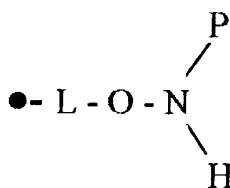
(б) взаимодействие на полимерната смола на хидроксамовата киселина с алкилиращ агент с формула R_bLG , в която LG е напускаща група.

В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула

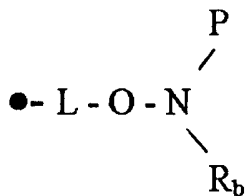


в която $\bullet$, L, R_a и R_b са дефинирани по-горе, включващ ;

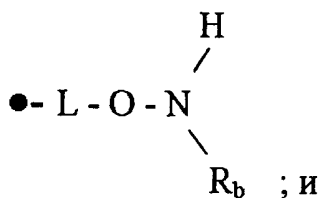
(а) взаимодействие на N-защитена полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула



в която Р е аминна защитаваща група, с алкилиращ агент с формула R_bLG , в която LG е дефинирана по-горе, до получаване на полимерна N-защитена N-алкилирана смола на хидроксамовата киселина с формула

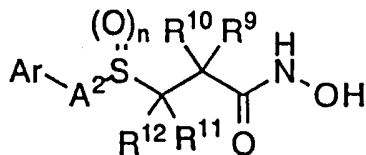


(б) отстраняване на защитаващата амина група до получаване на полимерна N-алкилирана хидроксиламинна смола с формула



(в) взаимодействие на полимерната N-алкилирана хидроксиламинна смола с карбонова киселина с формула R_aCO_2H .

В друг аспект настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на съединение на хидроксамовата киселина с формула



В КОЯТО

A^2 е директна връзка или алкилен, или NR^{13} , в който R^{13} е водород или алкил;

R^9 е група с формула $-L^1-R^{14}$, в която L^1 представлява директна връзка или права или заместена C_{1-6} алкиленова верига, възможно заместена с алкокси, арил, карбокси, циано, циклоалкил, халоген, хетероарил, хидроксил или оксо, и R^{14} е водород, арил, карбокси, циано, циклоалкил, циклоалкенил, циклокарбамоил, циклоимидил, хетероциклоалкил, хетероарил, $-NH-C(=O)-NH_2$, (N-карбамоил)цикличен амин, $-C=N-O-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ [в която Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, арилалкил и арил, или заместителят Y^1Y^2N - образува 4-6-членен цикличен амин, който

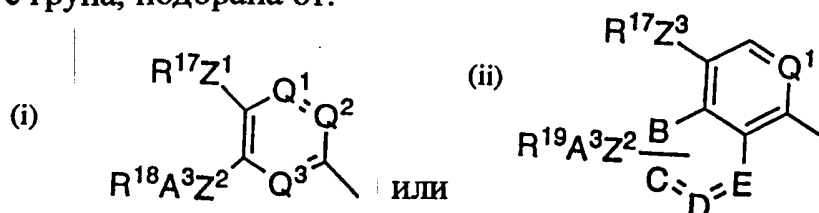
може да съдържа допълнителен хетероатом, избран между O, S, NH или NR^{13}], $-\text{NY}^1\text{SO}_2$ арил, $-\text{NHR}^{13}$, $-\text{SR}^{13}$ или $-\text{OR}^{13}$; или група $\text{L}^2\text{-R}^{15}$, в която L^2 представлява права или разклонена въглеродна верига, включваща от 2 до около 6 въглеродни атома, възможно заместени с карбокси или циано, която съдържа двойна или тройна въглерод-въглеродна връзка, или се прекъсва от кислороден или серен атом, фенилен, имино ($-\text{NH}-$) или алкилиминова връзка, или сулфинилна или сулфонилна група и R^{15} е водород, арил, карбокси, циано, циклоалкил, циклоалкенил, хетероциклоалкил или хетероарил; или R^9 и R^{10} , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват пръстен; или R^9 и R^{11} , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват пръстен;

R^{10} и R^{12} независимо са водород или алкил; или R^{10} и R^{12} заедно формират връзка;

R^{11} е група с формула $-\text{L}^3\text{-R}^{16}$, в която L^3 представлява директна връзка или права или заместена C_{1-6} алкиленова верига, възможно заместена с алкокси, арил, карбокси, циано, циклоалкил, халоген, хетероарил, хидроксил или оксо; или L^3 представлява права или разклонена въглеродна верига, включваща от 2 до около 6 въглеродни атома, възможно заместени с карбокси или циано, която съдържа двойна или тройна въглерод-въглеродна връзка, или се прекъсва от кислороден или серен атом, фенилен, имино ($-\text{NH}-$) или алкилиминова връзка, или сулфинилна или сулфонилна група и R^{16} е водород, арил, циклоалкил, циклоалкенил, циклокарбамоил, циклоимидил, хетероциклоалкил, хетероарил, $-\text{NH-C(=O)-NH}_2$, (N-карбамоил)цикличен амин, $-\text{C=N-O-C(=O)-NH}_2$, $-\text{C(=O)-NY}^1\text{Y}^2$ [в която Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, арилалкил и арил, или заместителите $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N-}$ образува 4-6-членен цикличен амин, който може да съдържа допълнителен хетероатом, избран между O, S, NH или NR^{13}], $-\text{NY}^1\text{SO}_2$ арил, или R^{11} и R^9 , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват

пръстен; или R^{11} и R^{12} , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват пръстен;

Ag е група, подбрана от:



в която R^{17} представлява права или разклонена алкилова група, съдържаща от 1 до около 6 въглеродни атома, възможно заместени с един или повече халогенни атома, или, когато Z^3 е директна връзка, R^{17} може също да представлява водороден атом, алкенилова или алкинилова група;

R^{18} представлява възможно заместена циклоалкилова, циклоалкенилова, хетероциклоалкилова, арилова, частично наситена бициклоарилова или хетероарилова група;

R^{19} представлява R^{20} , $-OR^{20}$, $-SR^{20}$, $-SOR^{20}$, $-SO_2R^{20}$, $-SO_2NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}SO_2R^{21}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-O(C=O)NR^{20}R^{21}$, $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, $-N(OH)C(=O)R^{20}$ или $-C(=O)N(OH)R^{21}$, където R^{20} и R^{21} , които могат да бъдат еднакви или различни, всеки от тях представлява водороден атом или алкил, алкенил, хетероциклоалкил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, хетероарил, арилалкил или хетероарилалкил, или групата $-NR^{20}R^{21}$ представлява от 5 до 7-членен цикличен амин, възможно съдържащ един или повече допълнителен хетероатом, подбран между O, N или S, в който, когато R^{18} представлява заместена циклоалкилова група, циклоалкиловата група се замества от един или повече (например 1, 2 или 3) заместителя, подбрани между 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} , $CONHR^{24}$, $CONHCH_2CO_2R^{13}$, $CONR^{24}R^{13}$ или N_3 ; където R^{23} е водород, алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, хетероарил или хетероарилалкил; R^{24} е алкил, циклоалкил, циклоалкенил, хетероциклоалкил, арил, арилалкил, хетероарил или хетероарилалкил; или заместителят $NR^{13}R^{24}$ образува 4 - 7-

членен цикличен амин, който възможно съдържа един или повече допълнителен хетероатом, избран между O, S, NH или NR^{13} , и когато R^{18} представлява заместена хетероциклоалкилова група, съдържаща азотен атом, пръстенът се замества в един или повече (например 1, 2 или 3) пръстенни въглеродни атома и заместителите са избрани между CO_2R^{13} , $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{13}$, арил, аралкил, алкил или хидроксиалкил, и/или се замества в пръстения азотен атом и заместителите са избрани между R^{13} , $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^{24}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^{13}\text{R}^{24}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^{24}$, CONH_2 , CONHR^{24} , COR^{24} , SO_2R^{24} или OR^{24} ;

A^3 представлява директна връзка или права или заместена C_{1-6} алкиленова верига, възможно заместена с халоген, хидроксил, алкокси, оксо, циклоалкил, арил или хетероарил; или A^3 представлява права или разклонена въглеродна верига, включваща от 2 до около 6 въглеродни атома, която съдържа двойна или тройна въглерод-въглеродна връзка, или се прекъсва от кислороден или серен атом, фенилен, имино ($-\text{NH}-$) или алкилиминова връзка, или сулфинилна или сулфонилна група;

Z^1 и Z^3 всеки от тях представлява кислороден или серен атом, директна връзка или NH ;

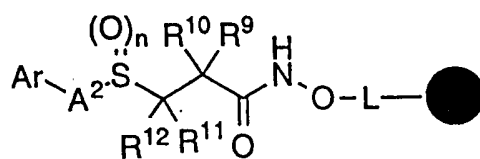
Z^2 представлява кислороден или серен атом, или директна връзка;

B, C, D и E независимо представляват въглерод или хетероатом, избран между O, S, N, NOR^{22} или NR^{22} , където R^{22} е водород или C_{1-4} права или разклонена верига на алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, хетероарил или хетероарил C_{1-4} алкилова група, или три от B, C, D или E представляват въглерод или хетероатом, избран между O, N, NR^{22} , или S, а другият представлява директна връзка; но изключвайки съединенията, където два кислородни или серни атома са в съседни позиции, и връзките, свързващи B, C, D и E, могат да бъдат единични или двойни връзки;

Q^1 , Q^2 и Q^3 , които могат да бъдат еднакви или различни, представляват поотделно CH или CX^1 връзка или азотен атом; и X^1 представлява халогенен атом; и

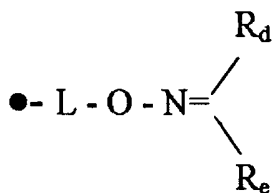
n е 0, 1 или 2; или

негов N-оксид, негов прекурсор, негов киселинен изостер, негова фармацевтично приемлива сол или негов солват, включващ третиране на полимерната смола на хидроксамовата киселина с формула

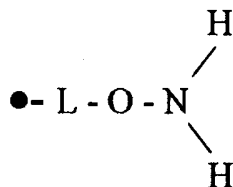


с киселина.

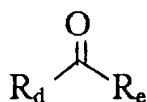
В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на полимерна смола на оксимов етер с формула



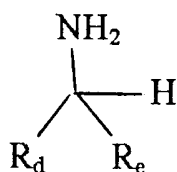
в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, а R_d и R_e са независимо водород, алифатна или ароматна група, включващ взаимодействие на полимерна хидроксиламинна смола с формула



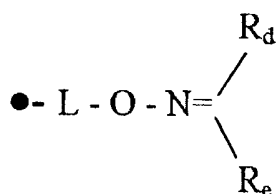
с карбонилно съединение с формула



В друг аспект настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на α -амин с формула

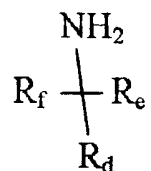


в която R_d и R_e са независимо водород, алифатна или арилова група, при условие, че R_d и R_e не са едновременно водород, включващ редукционно разцепване на полимерната смола на оксимов етер с формула



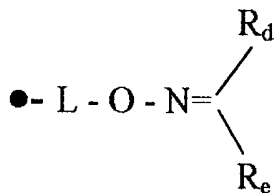
в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе.

В друг аспект настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на заместен α -амин с формула



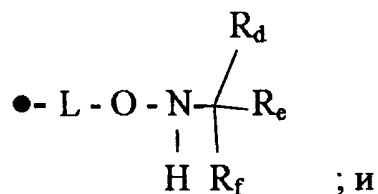
в която R_d и R_e са независимо водород, алифатна или ароматна група, при условие, че R_d и R_e не са едновременно водород и R_f е алифатна или ароматна група, включващ ;

(а) взаимодействие на полимерен оксимов етер с формула



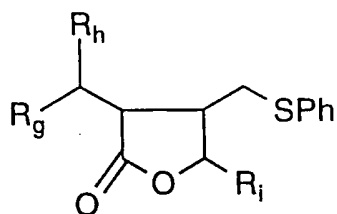
в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, с органометален реагент с формула R_fM , в която R_f е алифатен или ароматен анион и M е метален

катион до получаване на полимерна α -заместена хидроксиламинна смола с формула



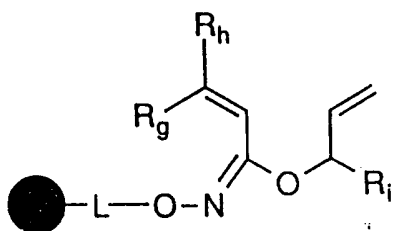
(б) редукционно разцепване на α -заместената хидроксиламинна смола.

В друг аспект настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на лактон с формула

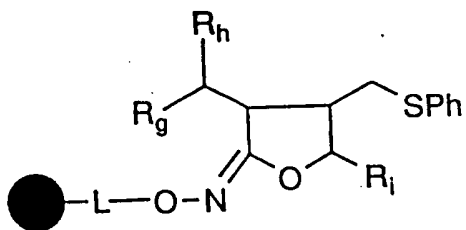


в която R_g , R_h и R_i са алифатна или ароматна група и Ph е фенил, включващ;

(а) третиране на α, β -ненаситена полимерна смола на хидроксисомовата киселина с формула

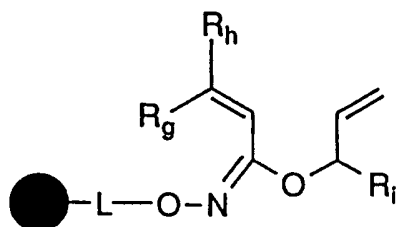


в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, с тιοфенол и радикален инициатор до получаване на полимерен оксимил лактон с формула

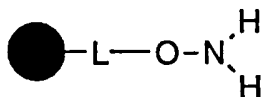


(б) третиране на полимерния оксимил лактон с водна киселина.

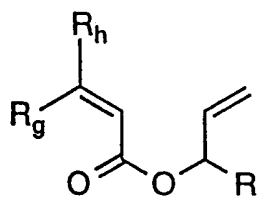
В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на α,β -ненаситена полимерна смола на естер на хидроксамовата киселина с формула



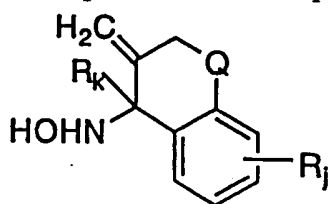
в която $\bullet$, L, R_g , R_h и R_i са, както са дефинирани по-горе, включващ взаимодействие на полимерна хидроксиламинна смола с формула



с α,β -ненаситен естер на карбонова киселина с формула

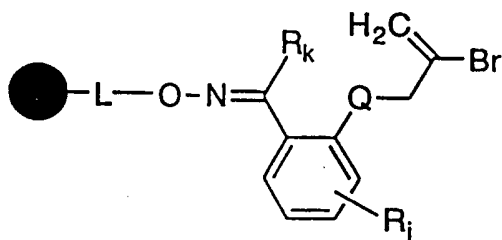


В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на α -цикличен хидроксиламин с формула

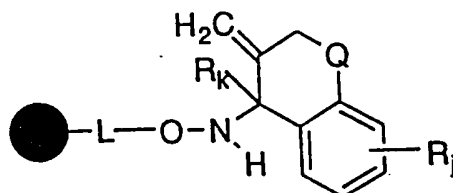


в която R_j и R_k са алифатна или ароматна група и Q е -O- или -CH₂-, включващ;

(а) третиране на полимерен ацетофенон оксим с формула

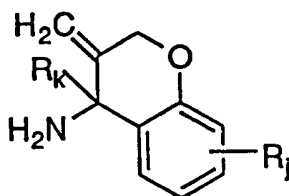


в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, с триалкилкалаен хидрид и радикален инициатор до получаване на полимерна α -циклична хидроксил-аминна смола с формула

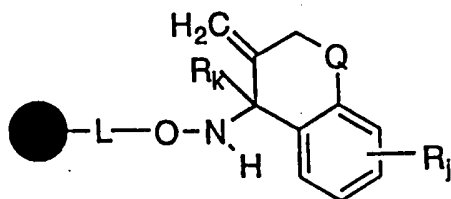


(б) третиране на полимерната α -циклична хидроксиламинна смола с водна киселина.

В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на α -цикличен амин с формула

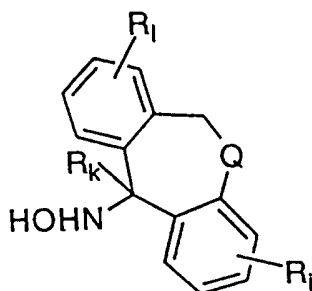


в която R_I и R_K са алифатна или ароматна група и Q е -O- или -CH₂-, включващ редуциционно разцепване на полимерна α -циклична хидроксиламинна смола с формула



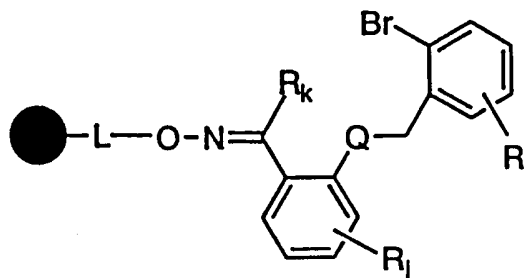
в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе.

В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на α -цикличен хидроксиламин с формула

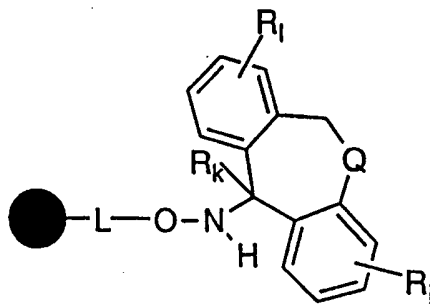


в която R_j , R_k и R_l са алифатна или ароматна група и Q е -O- или -CH₂-, включващ ;

(а) третиране на полимерен ацетофенон оксим с формула

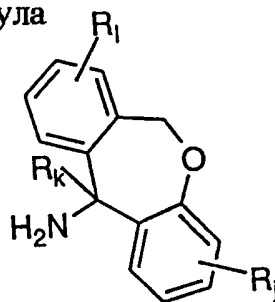


в която • и L са, както са дефинирани по-горе, с триалкилкалаен хидрид и радикален инициатор до получаване на полимерна α -циклична хидроксил-аминна смола с формула

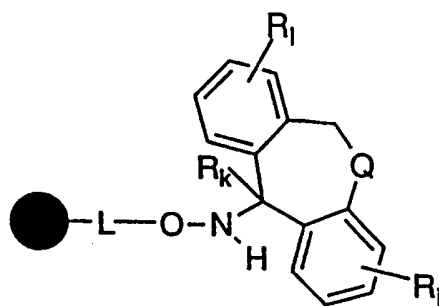


(б) третиране на полимерната α -циклична хидроксиламинна смола с водна киселина.

В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на α -цикличен амин с формула



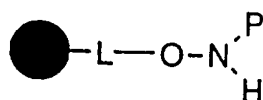
в която R_j , R_k и R_l са алифатна или ароматна група и Q е -O- или -CH₂-, включващ редукционно разцепване на полимерна α -циклична хидроксиламинна смола с формула



в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе.

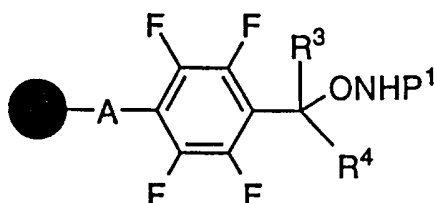
В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до метод за получаване на N-защитена хидроксиламинна смола с формула

в която редукционно разцепване на полимерна α -циклична хидроксиламинна смола с формула



в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, и P е защитаваща амина група, при условие, че P е различен от 4-метоксибензил или 2,4-диметоксисбензил.

В друг аспект, настоящото изобретение се отнася до полимерна тетрафлуорфенилова хидроксиламинна смола с формула



в която $\bullet$, A, R^3 и R^4 са, както са дефинирани по-горе, и P^1 е защитаваща амина група.

Подробно описание на изобретението

Дефиниции на термините

Използваните по-горе, както и в цялото описание на настоящото изобретение, следващите термини, ако не е споменато друго, имат следните значения.

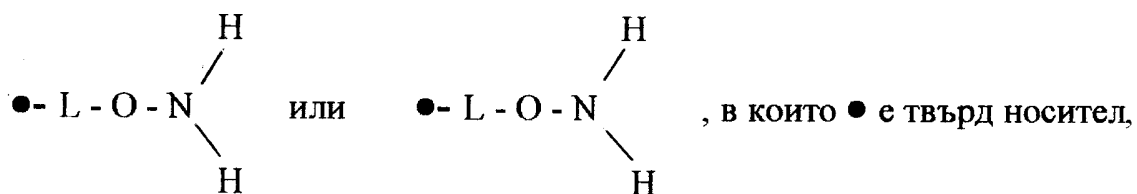
“Твърд носител” означава субстрат, който е инертен спрямо реагентите и реакционните условия, описани в настоящото изобретение, а също е в голяма степен неразтворим в използваната среда. Примерните твърди носители включват неорганични субстрати като кизелгур, силикагел и стъкло с контролирани пори; органични полимери, включващи полистирен, съдържащ 1-2 % съполистирол дивинилбензен (под формата на гел) и 20-40 % съполистирол дивинилбензен (в макропореста форма), полипропилен, полиетиленгликол, полиакриламид, целулоза и други; и смесени неорганични/полимерни състави като полиакриламид в матрица на частици кизелгур. Виж, J.M. Stewart and J.D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd. Ed., Pierce Chemical Co. (Chicago, IL, 1984).

Още повече, “твърд носител” включва описания по-горе твърд носител, който е фиксиран към втори инертен носител, като щифтовете, описани в Technical Manual, MultipinTM SPOC, Chiron Technologies (1995) и дадените литературни източници, които включват отделяща се глава от полиетилен или полипропилен, свързана с метакрилатен съполимер с аминна функционална група и инертна ос.

Още повече, “твърд носител” включва полимерни носители като носители от полиетиленгликол, описани от Janda et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 6419-6423 (1995) и S. Brenner, WO 95/16918, които се разтварят в много разтворители, но могат да се утаяват при добавяне на утаител.

“Полимерна хидроксиламинна смола” означава твърд носител, както е описан по-горе, който е химично модифициран, както е известно в

областта, за въвеждане на множество хидроксиламинни ($-\text{ONH}_2$) или защитени хидроксиламинни ($-\text{ONHP}$) групи. Хидроксиламинните или защитените хидроксиламинни групи са ковалентно свързани директно към твърдия носител или са свързани с твърдия носител чрез ковалентни връзки през свързваща група. Полимерните хидроксилни смоли съгласно един аспект на настоящото изобретение са означени като



както е дефинирано по-горе, L е отсъстваща или свързваща група и R е защитаваща амина група.

“Свързваща група” или “връзка” означава група, през която amino или аминометилната функционалности могат да бъдат свързани ковалентно към твърдия носител. Свързващата група обикновено е инертна спрямо реагентите и описаните реакционни условия.

“Защитаваща амина група” означава лесно отстраняема група, известна на специалистите за защита на аминогрупата от нежелани взаимодействия през време на синтетичните процедури и да се отстранява селективно. Използването на защитаваща амина група е известно на специалистите за защита на аминогрупата от нежелани взаимодействия през време на синтетичните процедури и са известни голям брой такива защитаващи групи, виж, например, T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York (1991), дадено за сравнение. Примерните групи, защитаващи аминогрупата, включват формил, ацетил, хлорацетил, трихлорацетил, о-нитрофенилацетил, о-нитрофеноксиацетил, трифлуорацетил, ацетоацетил, 4-хлорбутирил, изобутирил, о-нитросинамоил, пиколиноил, ацилизотиоцианат, аминокaproил, бензоил, метоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), 2,2,2-три-

флуоретоксикарбонил, 2-триметилсилилетоксикарбонил (Teos), винилоксикарбонил, алилоксикарбонил, t-бутилоксикарбонил (BOC), 1,1-диметилпропинилоксикарбонил, бензилоксикарбонил (Cbz), p-нитробензилоксикарбонил, 2,4-дихлорбензилоксикарбонил, алилоксикарбонил (Aloc), 2-(p-бифенил)изопропилоксикарбонил (Bros), адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-(3,5-диметоксифенил)-пропил-2-оксикарбонил (Ddz), t-бутил (t-Bu), p-метоксибензилоксикарбонил (Moz), p-нитробензилоксикарбонил (4-NO₂-Z), 2-(фенилсулфонил)етоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, o-нитробензилоксикарбонил, 1-(2-оксо-1,2-дифенилетил)метилоксикарбонил, (1,3-дитион-2-ил)метоксикарбонил (Dmoc), пиридилетил (Pyoc), 4-нитрофенилалилоксикарбонил (Noc), 2-нитро-4,5-диметоксибензилоксикарбонил, диметил-t-бутилсилл, o-нитробензилсулфонил (o-Nbs), p-нитробензилсулфонил (p-Nbs), 2-нитро-4-трифлуорметилбензенсулфонил и други.

“Природна аминокиселина” означава карбонова киселина с аминокгрупа на α-място спрямо карбоксилната група, т.е. съединение с формула H₂N-CHR-COOH, в която R е алифатна или ароматна група, както е описано по-горе. Предпочитаните аминокиселини притежават L-стереохимия на α-въглерода. Най-предпочитаните природни аминокиселини са, така наречените природни α-аминокиселини, т.е. аланин, валин, леуцин, изолеуцин, пролин, фенилаланин, триптофан, метионин, глицин, серин, треонин, цистеин, тирозин, аспарагин, глутамин, аспарагинова киселина, глутаминова киселина, лизин, аргинин и хистидин.

Пептид” и “полипептид” означават полимер, в който мономерите са остатъци на природни или неприродни аминокиселини, свързани помежду си с амидна връзка. Терминът “пептиден скелет” означава серии от амидни връзки, чрез които са свързани остатъците на аминокиселините.

Терминът “аминокиселинен остатък” означава отделно звено на аминокиселина, въведено в пептидите или полипептидите.

“Неприродна аминокиселина” означава карбонова киселина с аминогрупа в позиция, различна от α спрямо карбоксилната група. Примерните неприродни аминокиселини включват β -аланин и γ -аминобутирова киселина.

“Алифатен” означава съединение или радикал, който не съдържа ароматен пръстен. Примерните алифатни групи включват алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и други.

“Ароматен” означава съединение или радикал, което включва поне един ароматен пръстен. Терминът “ароматен пръстен” включва както арилов, така и хетероарилов пръстен, както са описани по-горе. Примерните ароматни групи включват арил, арилалкенил, арилалкил, арилалкинил, бензил, хетероарил, хетероарилалкенил, хетероарилалкил, хетероарилалкинил и други.

“Киселинен биоизостер” означава група с химично и физично сходство и подобни биологични свойства (виж, Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, p. 283 “Bioisosterism In Drug Design”; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, p. 576-579 “Application Of Bioisosterism To New Drug Design”; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, p. 34-38 “Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design”; Graham, Theorchem., 1995, 343, p. 105-109 “Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres”). Примерите за подходящи киселинни биостери включват: $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{SH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CN}$, сулфо, фосфоно, алкилсулфонилкарбамоил, тетразолил, арилсулфонилкарбамоил, хетероарилсулфонилкарбамоил, N-метоксикарбамоил, 3-хидрокси-3-циклобутен-1,2-дион, 3,5-диоксо-1,2,4-оксадиазолидинил или хетероциклични феноли като 3-хидроксиизоксазолил и 3-хидрокси-1-метилпиразолил.

“Ацил” означава Н-СО- или алкил-СО- група, в която алкиловата група е, както е описана по-горе. Предпочитаните ацили съдържат нисш алкил. Примерни ацилови групи са формил, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил и палмитоил.

“Ациламино” означава ацил-NH- група, в която ацилът е, както е дефиниран по-горе.

“Алкенил” означава алифатна въглеводородна група, съдържаща въглерод-въглеродна двойна връзка и, която може да бъде права или разклонена и да включва от около 2 до около 15 въглеродни атома във веригата. Предпочитаните алкенилови групи включват от около 2 до около 12 въглеродни атома във веригата, а по-предпочитани са тези, които включват от около 2 до около 4 въглеродни атома във веригата. Разклонен означава, че една или повече нисши алкилови групи като метил, етил или пропил са свързани с линейната алкенилова верига. “Нисш алкил” означава от около 2 до около 4 въглеродни атома във веригата, която може да бъде права или разклонена. Алкениловата група може да бъде заместена с един или повече халогенни атома или циклоалкил. Примерни алкенилови групи са етенил, пропенил, n-бутенил, i-бутенил, 3-метилбут-2-енил, n-пентенил, хептенил, октенил, циклохексилбутенил и деценил.

“Алкокси” означава алкил-О- група, в която алкиловата група е, както е дефинирана по-горе. Примерни алкокси групи са метокси, етокси, n-пропокси, i-пропокси, n-бутокси и хептокси.

“Алкоксиалкил” означава алкил-О-алкил група, в която алкиловите групи са, както са дефинирани по-горе. Примерни алкоксиалкилови групи са метоксиетил, етоксиметил, n-бутоксиметил и циклопентилметилоксиетил.

“Алкоксикарбонил” означава алкил-О-СО група, в която алкиловата група е, както е дефинирана по-горе. Примерни алкоксикарбонилови групи са метокси- и етоксикарбонилови групи.

“Алкил” означава алифатна въглеродородна група, която може да бъде права или разклонена и да включва от около 1 до около 15 въглеродни атома във веригата. Предпочитаните алкилови групи включват от около 1 до около 12 въглеродни атома във веригата. Разклонен означава, че една или повече нисши алкилови групи като метил, етил или пропил са свързани с линейната алкилова верига. “Нисш алкил” означава от около 1 до около 4 въглеродни атома във веригата, която може да бъде права или разклонена. Алкиловата група може да бъде заместена с един или повече халогенни атома, циклоалкил или циклоалкенил. Примерни алкенилови групи са метил, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, циклопропилметил, циклопентилметил, етил, n-пропил, i-пропил, n-бутил, t-бутил, n-пентил, 3-пентил, хептил, октил, нонил, децил и додецил. Предпочитаните алкилови групи за R9 включват метил, флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил и етил.

“Алкилсулфинил” означава алкил-SO- група, в която алкиловата група е, както е дефинирана по-горе. Предпочитани групи са тези, в които алкиловата група е нисш алкил.

“Алкилсулфонил” означава алкил-SO₂- група, в която алкиловата група е, както е дефинирана по-горе. Предпочитани групи са тези, в които алкиловата група е нисш алкил.

“Алкилтио” означава алкил-S- група, в която алкиловата група е, както е дефинирана по-горе. Примерни алкилтиогрупи са метилтио, етилтио, i-пропилтио и хептилтио.

“Алкинил” означава алифатна въглеродородна група, съдържаща въглерод-въглеродна тройна връзка и, която може да бъде права или разклонена и да включва от около 2 до около 15 въглеродни атома във веригата. Предпочитаните алкенилови групи включват от около 2 до около 12 въглеродни атома във веригата, а по-предпочитани са тези, които включват от около 2 до около 4 въглеродни атома във веригата. Разклонен

означава, че една или повече нисши алкилови групи като метил, етил или пропил са свързани с линейната алкинилова верига. Примерни алкинилови групи са етинил, пропинил, n-бутинил, i-бутинил, 3-метилбут-2-инил и n-пентинил.

“Ароил” означава арил-CO- група, в която ариловата група е, както е дефинирана по-горе. Примерни групи са бензоил и 1- и 2-нафтоил.

“Ароиламино” означава ароил-NH- група, в която ароиловата група е, както е дефинирана по-горе.

“Арил” като група или част от група означава възможно заместена моноциклична или мултициклична ароматна карбоциклена част, съдържаща от около 6 до около 10 въглеродни атома. Примерният арил включва фенил или нафтил, или фенил или нафтил, заместени с един или повече заместителя на ариловата група, които могат да бъдат еднакви или различни, като “заместител на ариловата група” може да е ацил, ациламино, алкокси, алкоксикарбонил, алкил, алкилсулфинил, алкилсулфонил, алкилтио, ароил, ароиламино, арил, арилалкокси, арилалкоксикарбонил, арилалкил, арилалкилтио, арилокси, арилоксикарбонил, арилсулфинил, арилсулфонил, арилтио, карбокси, циано, хало, хетероароил, хетероарил, хетероарилалкил, хетероариламино, хетероарилокси, водород, хидрокси, хидроксиалкил, нитро, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- или $Y^1Y^2NSO_2-$, където Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, арилалкил и арил, или Y^1 и Y^2 заедно с азотния атом, през който Y^1 и Y^2 са свързани, формират 4-7-членен хетероцикл, който е възможно да съдържа допълнителен хетероатом, избран между O, S, NH или NR¹³. Предпочитаните заместители на ариловата група включват ацил, ациламино, алкоксикарбонил, алкил, алкилтио, ароил, циано, хало, водород, хидрокси, нитро, Y^1Y^2N- , Y^1Y^2NCO- или $Y^1Y^2NSO_2-$ където Y^1 и Y^2 независимо са водород и алкил.

“Арилалкенил” означава арил-алкенил- група, в която арильт и алкенильт са, както са описани по-горе. Предпочитаните арилалкенили

съдържат нисша алкенилова част. Примерни арилалкенилови групи са стирил и фенилалил.

“Арилалкил” означава арил-алкил- група, в която арилът и алкилът са, както са описани по-горе. Предпочитаните арилалкили съдържат нисша алкилова част. Примерни арилалкилови групи са бензил, 2-фенетил и нафталинметил.

“Арилалкилокси” означава арилалкил-О- група, в която арилалкиловата група е, както е описана по-горе. Примерни арилалкилокси групи са бензилокси и 1- и 2-нафталинметокси.

“Арилалкилоксиалкенил” означава арилалкил-О-алкенил група, в която арилалкиловата и алкениловата групи са, както са описани по-горе. Примерна арилалкилоксиалкенилова група е 3-бензилоксиалил.

“Арилалкилоксиалкил” означава арилалкил-О-алкил група, в която арилалкиловата и алкиловата групи са, както са описани по-горе. Примерна арилалкилоксиалкилова група е бензилоксиетил.

“Арилалкоксикарбонил” означава арилалкил-О-CO- група. Примерна арилалкоксикарбонилова група е бензилоксикарбонил.

“Арилалкилтио” означава арилалкил-S- група, в която арилалкиловата група е, както е описана по-горе. Примерна арилалкилтио група е бензилтио.

“Арилалкинил” означава арил-алкинил- група, в която арилът и алкинилът са, както са описани по-горе. Предпочитаните арилалкинили съдържат нисша алкинилова част. Примерна арилалкинилови група е фенилацетиленил.

“Арилокси” означава арил-О- група, в която ариловата група е, както е описана по-горе. Примерни арилокси групи са фенокси и нафтокси.

“Арилоксиалкенил” означава арил-О-алкенил- група, в която ариловата и алкениловата групи са, както са описани по-горе. Примерна арил-оксиалкенилова група е феноксиалил.

“Арилоксиалкил” означава арил-О-алкил- група, в която ариловата и алкиловата групи са, както са описани по-горе. Примерна арилоксиалкилова група е феноксипропил.

“Арилоксикарбонил” означава арил-О-СО- група, в която ариловата група е, както е описана по-горе. Примерни арилоксикарбонилови групи са фенокси- и нафтоксикарбонил.

“Арилсулфинил” означава арил-SO- група, в която ариловата група е, както е описана по-горе.

“Арилсулфонил” означава арил-SO₂- група, в която ариловата група е, както е описана по-горе.

“Арилтио” означава арил-S- група, в която ариловата група е, както е описана по-горе. Примерни арилтиогрупи са фенилтио и нафтилтио.

“(N-карбамоил)цикличен амин” означава от 5 до 7-членна циклоалкилова пръстенна система, в която един от пръстенните въглеродни атоми е заместен с групата N-C(=O)-NH₂. Примерен (N-карбамоил)цикличен амин е N-карбамоилпиперидинил.

“Бензил” означава фенил-CH₂- група, в която фениловият пръстен е незаместен или е заместен с един или повече заместителя, независимо подбрани от алкил, алкокси, халоген и халоалкил.

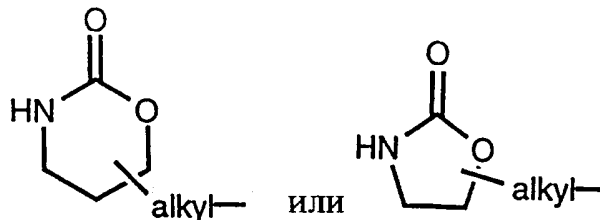
“Циклоалкенил” означава неароматна моноциклична или мултициклична пръстенна система, съдържаща въглерод-въглеродна двойна връзка и, включваща от около 3 до около 10 въглеродни атома. Предпочитани моноциклични циклоалкенилови пръстени са циклопентенил, циклохексенил или циклохептенил; повече се предпочита циклопентенил. Предпочитан мултицикличен циклоалкенилов пръстен е норборненил. Циклоалкениловата група може да бъде заместена с един или повече хало, метилен (H₂C=) или алкил.

“Циклоалкил” означава неароматна моноциклична или мултициклична пръстенна система, включваща от около 3 до около 10 въглеродни

атома. Примерни моноциклични циклоалкилови пръстени са циклопропил, циклопентил, циклохексил или циклохептил. Предпочитаните моноциклични циклоалкилови пръстени за R^{18} са циклопентил и циклохексил. Предпочитан моноцикличен циклоалкилов пръстен за R^{19} е циклопропил. Примерни мултициклични циклоалкилови пръстени са перхидронафтил, адамант-(1- или 2-)ил и норборнил и спироциклени групи, например, спиро[4,4]нон-2-ил. Циклоалкиловата група може да бъде заместена с един или повече хало, метилен ($H_2C=$) или алкил. Предпочитаните моноциклични циклоалкилови пръстени за R^{18} са циклопентил и циклохексил. Предпочитан моноцикличен циклоалкилов пръстен за R^{19} е циклопропил.

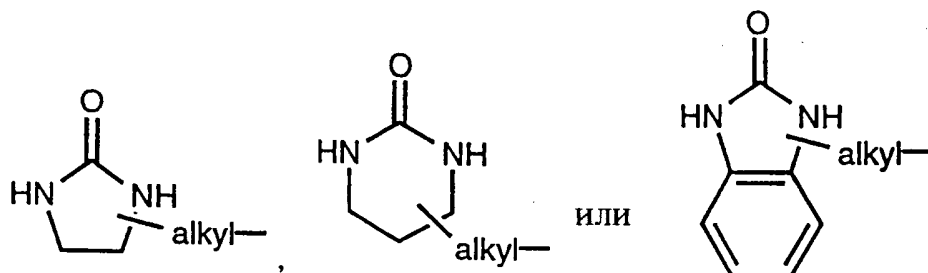
“Циклоалкилокси” означава циклоалкил-О- група, в която циклоалкиловата група е, както е описана по-горе. Примерни циклоалкокси групи са циклопентилокси и циклохексилокси.

“Циклокарбамоилалкил” означава съединение с формула



в която циклокарбамоиловата група се състои от оксооксазахетероциклен пръстен и алкилова група, както е описана по-горе. Алкиловата част може да бъде свързана с карбамоиловата или през въглероден атом, или през азотен атом от карбамоиловата част. Примерна циклокарбамоилалкилова група е N-оксазолидинилпропил.

“Циклоимидил” означава съединение с формула



в която имидната група се състои от оксодиазахетероциклена пръстенна част и алкилова група, както е описана по-горе. Алкиловата част може да бъде свързана с карбамоиловата или през въглероден атом, или през азотен атом от карбамоиловата част. Примерна имидалкилова група е N-фталимидпропил.

“Хало” и “халоген” означават флуор, хлор, бром или йод. Предпочитат се флуор, хлор или бром, а по-предпочитани са флуор или хлор.

“Халоалкил” алкилова група, както е описана по-горе, заместена с един или повече халогенни атома. Примерни халоалкилови групи са хлорметил, брометил, трифлуорметил и други.

“Хетероарил” означава хетероарил-CO- група, в която хетероариловата група е, както е описана по-горе. Примерна хетероарилова група е пиридилкарбонил.

“Хетероарил” като група или част от група означава възможно заместена ароматна моноциклична или мултициклична въглеродородна пръстенна система, съдържаща от около 5 до около 10 атома, при която един или повече от членовете на пръстена е/са елементи, различни от въглерод, например, азот, кислород или сяра. “Хетероарилът” може да бъде, също така, заместен с един или повече заместители на ариловата група. Примери за подходящи, възможно заместени хетероарилови групи са фурил, изоксазол, изохинолин, изотиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, пиразинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, хинолин, 1,3,4-тиадиазол, тиазол, тиенил и 1,2,3- и 1,2,4-тиазолилови групи, възможно заместени с един или повече заместители на ариловата група. Когато R^{18} или R^{19} съдържат възможно заместена хетероарилова група, това може в частност да означава възможно заместена “азахетероарилова” група (където терминът “азахетероарил” означава хетероарилова група, съдържаща от около 5 до около 10 атома, при която един или повече от членовете на пръстена е/са водород). Възможни-

те заместители за хетероариловата група в рамките на R^{18} или R^{19} съдържат, например, халогенни атоми или алкил, арил, арилалкил, хидрокси, оксо, хидроксиалкил, халоалкил (например, трифлуорметил), алкокси, халоалкокси (например, трифлуорметокси), арилокси и арилалкилокси. Предпочитани хетероарилови групи за R^{18} включват възможно заместен тиенил, тиазолил, пиридил, 1,2,4-оксадиазол или 1,3,4-оксадиазол. Предпочитаните хетероарилови групи за R^{19} включват възможно заместен пиридил.

“Хетероариалкенил” означава хетероарил-алкенил- група, в която хетероарилът и алкенилът са, както се описани по-горе. Предпочитаните хетероариалкенили съдържат нисша алкенилова част. Примерна хетероариалкенилова група е 4-пиридилвинил.

“Хетероариалалкил” означава хетероарил-алкил- група, в която хетероарилът и алкилът са, както се описани по-горе. Предпочитаните хетероариалалкили съдържат нисша алкилова част. Примерна хетероариалалкилова група е 4-пиридилметил.

“Хетероариалалкилокси” означава хетероариалалкил-О- група, в която хетероариалалкиловата група е, както е описана по-горе. Примерна хетероариалалкилокси група е 4-пиридилметокси.

“Хетероариалалкилоксиалкенил” означава хетероариалалкил-О-алкенилова група, в която хетероариалалкиловата и алкениловата групи са, както са описани по-горе. Примерна хетероариалалкилоксиалкенилова група е 4-пиридилметоксиалил.

“Хетероариалалкилоксиалкил” означава хетероариалалкил-О-алкил- група, в която хетероариалалкиловата и алкиловата групи са, както са описани по-горе. Примерна хетероариалалкилоксиалкилова група е 4-пиридилметоксиетил.

“Хетероариалалкинил” означава хетероарил-алкинил- група, в която хетероарилът и алкинилът са, както се описани по-горе. Предпочитаните

хетероарилалкинили съдържат нисша алкинилова част. Примерна хетероарилалкинилова група е 4-пиридилетинил.

“Хетероциклил” означава от около 4 до около 10-членна моноциклична или мултициклична пръстенна система, в която един или повече от атомите на пръстенната система е/са елемент, различен от въглерод, подбран между азот, кислород или сяра. Хетероциклилът може да бъде заместен с един или повече заместители на алкиловата група. Примерни хетероциклени части са хинуклидин, ментаметиленсулфид, тетрахидропиранил, тетрахидротиофенил, пиролидинил, пиперидинил или тетрахидрофуранил.

“Хетероциклилалкил” означава група хетероциклил-алкил-, в която хетероциклилът и алкилът са, както са описани по-горе. Предпочитаните хетероциклилалкили съдържат нисша алкилова част. Примерна хетероциклилалкилова група е тетрахидропиранилметил.

“Хетероциклилалкилоксиалкил” означава група хетероциклил-алкил-О-алкил-, в която хетероциклилът и алкиловите групи са, както са описани по-горе. Примерна хетероциклилалкилоксиалкилова група е тетрахидропиранилметилоксиметилметил.

“Хидроксиалкил” означава група НО-алкил-, в която алкилът е дефиниран по-горе. Предпочитаните хидроксиалкили съдържат нисша алкилова част. Примерни хидроксиалкилови групи са хидроксиметил и 2-хидроксиетил.

“Частично наситен бициклоарил” означава група, в която ариловата и циклоалкиловата група са кондензирани помежду си до формиране на бициклична структура. Примерни частично наситени бициклоарилови групи са инданил и тетрахидронафтил, особено инданил.

Предпочитани аспекти

Методът за получаване на алдехиди и кетони съгласно настоящото изобретение, е показан на Схема 1, където R_a и R_b независимо представляват каква да е алифатна или ароматна група, съвместима с разтворителите и реагентите, използвани в методите, съгласно настоящото изобретение. Групите R_a и R_b могат да бъдат заместени или могат да съдържат функционални групи, подходящи за по-нататъшни химични преобразувания, когато са свързани с хидроксиламинна смола. Ясно е, че, когато тези функционални групи притежават реактивоспособност такава, че да могат потенциално да участват в описаните по-долу реакции, такива функционални групи трябва да бъдат подходящо защитени. За разясняване на защитаването и премахването на защитата на някои функционални групи, виж, T.H. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), даден за сравнение. R_c представлява алифатна или ароматна група, която може да бъде използвана като органометален реагент.

Съгласно Схема 1, полимерна хидроксиламинна смола 1 се свързва с производно на карбонова киселина с формула R_aCO_2H до получаване на полимерна смола на хидроксамовата киселина 2. Взаимодействието се осъществява в присъствие на активиращ агент, известен на специалистите в областта на пептидния синтез. Примерни активиращи агенти са изопропил хлорформиат, диизопропилкарбодиимид (DIC), 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид (EDC), 1-хидроксибензотриазол (HOBT), бис(2-оксо-3-оксазолидинил)-фосфониев хлорид (BOP-Cl), бензотриазол-1-илокси-трис((диметиламино)фосфониев)хексафлуорфосфат (BOP), бензотриазол-1-илокси-трис-пиролидино-фосфониев хексафлуорфосфат (PyBOP), бром-трис-пиролидино-фосфониев хексафлуорфосфат (PyBOP), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриониев третира-

Схема 1.

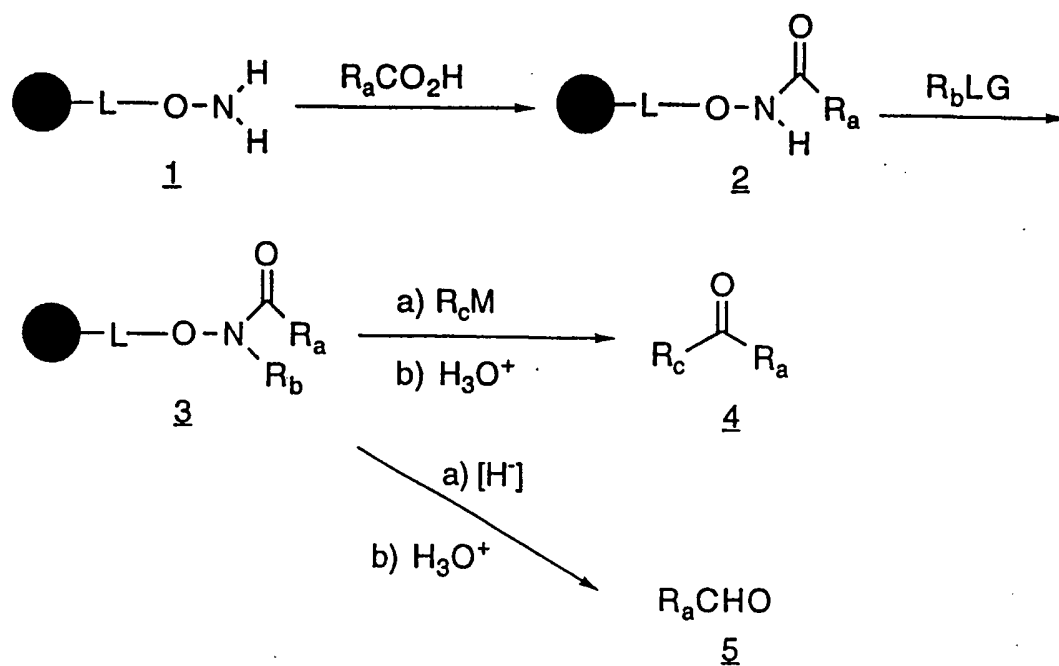
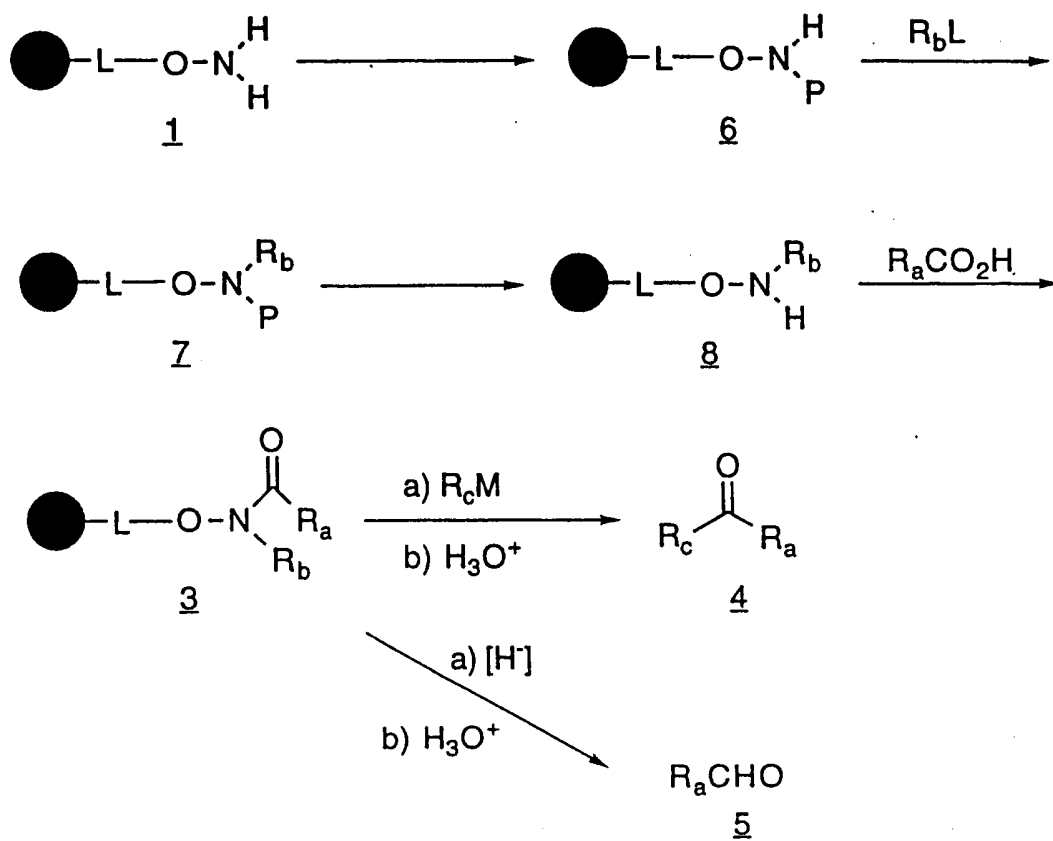


Схема 2.



флуорборат (TBTU), 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуриониев хексафлуорборат (HBTU), 2-[2-оксо-1-(2H)-пиридил]-1,1,3,3-биспентаметилуриониев тетрафлуорборат (TOPPipU), N,N'-дициклохексилкарбодиимид (DCC) и други. Подходящи разтворители за това взаимодействие са дихлорметан, диметилформамид, диметилсулфоксид, тетраhydroфуран и други. Времето за взаимодействие е от около 2 до около 24 часа, в зависимост от смолата и производното на карбонова киселина, които взаимодействат, активирания агент, разтворителя и температурата. Взаимодействието се провежда при от около -10°C до около 50°C , за предпочитане, при около стайна температура.

Предпочита се взаимодействието да се провежда при стайна температура в диметилформамид, при използване на 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид в продължение на около 12 часа.

Полимерната смола на хидроксамовата киселина 2 след това се алкилира с алкилиращ агент с формула R_bLG , в която LG е напускаща група, в присъствие на не-нуклеофилна база като 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU) в инертен органичен разтворител, като толуен, до получаване на N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина 3. Алкилиращият агент R_bLG може да бъде прибавен в еквимоларно количество към излишък от около 25 молни еквивалента. Предпочитат се около 15 молни еквивалента. Не-нуклеофилната база може да бъде прибавена в еквимоларно количество към излишък от около 10 молни еквивалента. Предпочитат се около 5 молни еквивалента. Напускащата група LG може да бъде всяка група, способна нуклеофилно да бъде изместена от азотния атом на полимерната смола на хидроксамовата киселина 2 при описаните по-горе реакционни условия. Предпочитана напускаща група е халоген. Проба от N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина 3 може да бъде подложена на ацидолиза за разцепване на заместест-

ната хидроксасмова киселина, което е потвърждение, че реакцията протича задоволително.

При взаимодействието на N-алкилирана полимерна смола на хидроксасмовата киселина 3 с органометален реагент с формула R_cM , в която R_c е алифатен или ароматен анион и M е метален катион, последвано от хидролиза с киселина, се получава кетон 4. Предпочитани органометални реагенти са органолитиеви реагенти с формула R_cLi и реактиви на Grignard с формула R_cMgX , в която X е халоген. Предпочитаното получаване на кетони съгласно този аспект на настоящото изобретение се състои в третиране на N-алкилирана полимерна смола на хидроксасмовата киселина 3 с R_cMgX в диетилов етер при стайна температура, в продължение на около 18 часа, като реакционната смес след това се фиксира чрез прибавяне на водна солна киселина или воден кисел калиев сулфат до освобождаване на кетон 4.

Алдехиди се получават чрез третиране на N-алкилирана полимерна смола на хидроксасмовата киселина 3 с хидриден редуциращ агент, последвано от хидролиза с киселина, както е показано на Схема 1, по-горе. Примерни хидридни редуциращи агенти са $LiAlH_4$, $(iso-Bu)_2AlH$, $LiAlH(O-t-Bu)_3$, $LiAlH_4-EtOH$, $LiAlH_4-MeOH$ и други. Предпочитани редуциращи агенти са $LiAlH_4$ и $LiAlH_4-MeOH$. За предпочитане е при хидролизата с киселина да се използва воден кисел калиев сулфат.

Както е показано на Схема 1, N-алкилираната полимерна смола на хидроксасмовата киселина 3 представлява Weinreb-подобен амид, използван при синтеза на алдехиди и етони (S. Nahm and S. Weinreb, *Tet. Lett.* 1981, 22, 3815-3818). N-алкилираната полимерна смола на хидроксасмовата киселина има предимства пред досегашните смоли, изграждащи Weinreb-подобни амиди (J.-A. Fehrentz, M. Paris, A. Heitz, J. Velek, C.-F. Lu, F. Winternitz and J. Martinez, *Tet. Lett.* 1995, 36, 7871-7874. b) T.Q. Dinh and R.W. Armstrong, *Tet. Lett.* 1996, 37, 1161-1164) в това, че тя може да

бъде N-алкилирана с обемисти липофилни групи, като бензил, заместен бензил, нафтил или някаква алкилова група, необходима за оптимизиране на реакцията в твърда фаза. Например, N-бензил-O-метилполистиренило-ва част е много подходяща за получаване на стабилен метален хелатен междинен продукт. Счита се, че липофилната бензилова група спомага за защита на хелатната стабилност.

Предпочитан метод за получаване на алдехиди и кетони е показан на Схема 2. На Схема 2, "Р" означава защитаваща амина група, както е описана по-горе.

Както е показано на Схема 2, по-горе, полимерната хидроксиламинна смола е защитена със защитаваща амина група до получаване на N-защитена полимерна хидроксиламинна смола 6. N-защитената полимерна хидроксиламинна смола 6 след това се алкилира, както е описано за Схема 1, по-горе, до получаване на N-алкилирана N-защитена полимерна хидроксиламинна смола 7. Отстраняването на защитаващата амина група води до получаване на моно N-алкилирана полимерна хидроксиламинна смола 8. Взаимодействието на 8 с карбонова киселина с формула R_aCOOH , както е описана по-горе, води до получаване на , N-алкилираната полимерна смола на хидроксамовата киселина 3, която се превръща в кетон 4 или алдехид 5, както е описано за Схема 1, по-горе.

Предпочитана защитаваща амина група е алилоксикарбонил (Aloc), бензилоксикарбонил (Cbz), p-метоксибензилоксикарбонил (Moz), p-нитробензилоксикарбонил (4-NO₂-Z), триметилсилилетоксикарбонил (Teos), 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, o-нитробензилоксикарбонил, o-нитробензилсулфонил (o-Nbs), p-нитробензилсулфонил (p-Nbs) и 2-нитро-4-трифлуорметилбензенсулфонил.

Най-предпочитана защитаваща амина група е алилоксикарбонил.

Предпочитани полимерни N-защитени хидроксиламинни смоли са:

N-алилоксикарбонил-4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи
 (стирен-1 % дивинилбензен),
 N-алилоксикарбонил-4-[4-(О-метилхидроксиламин)-3-метоксифенокси]-
 (N-4-метилбензхидрил)бутираמיד-съполи (стирен-1 % дивинилбензен),
 N-алилоксикарбонил-4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-
 феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен),
 N-алилоксикарбонил-4-[4-(1-аминоксиетил)-2-метокси-5-нитрофенокси]-
 (N-4-метилбензхидрил)бутираמיד-съполи (стирен-1 % дивинилбензен),
 N-алилоксикарбонил-О-хидроксиламин-2'-хлортритил-съполистирен-1 %
 дивинилбензен,
 N-алилоксикарбонил-О-хидроксиламин-тритил-съполистирен-1 %
 дивинилбензен,
 N-алилоксикарбонил-5-(4-О-метилхидроксиламин-3,5-диметоксифенок-
 си)-валерианова киселина-съполистирен-1 % дивинилбензен,
 N-алилоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин-3-метоксифенокси-
 съполистирен-1 % дивинилбензен,
 N-алилоксикарбонил-4-(О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуор-
 феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен),
 N-алилоксикарбонил-4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-
 2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), и
 N-алилоксикарбонил-3-хидрокси-ксантидроламин-съполистирен-1 %
 дивинилбензен).

Най-предпочитаната полимерна N-защитена хидроксиламинна
 смола е N-алилоксикарбонил-4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-
 съполи (стирен-1 % дивинилбензен).

Когато карбоновата киселина R_4COOH представлява природна или
 неприродна аминокиселина или пептид, методите, показани на Схема 1 и
 Схема 2, по-горе, показват улеснен начин на досегашното трудно получа-
 ване на алдехиди на аминокиселини или пептиди.

Метод за получаване на амини, съгласно настоящото изобретение, е показан на Схема 3. На Схема 3, R_d и R_e независимо един от друг представляват водород или коя да е алифатна или ароматна група, съвместима с използваните разтворители и реагенти при методите съгласно настоящото изобретение, при условие, че и R_d и R_e заедно не са водород. Групите R_a , R_b и R_c могат да бъдат заместени по-нататък и могат да съдържат функционални групи, подходящи за следващи химични трансформации, когато са свързани с хидроксиламинна смола. Ясно е, че, когато тези функционални групи притежават реактивоспособност такава, че да могат потенциално да участват в описаните по-долу реакции, такива функционални групи трябва да бъдат подходящо защитени. За разясняване на защитаването и премахването на защитата на някои функционални групи, виж, Т.Н. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991), даден за сравнение. R_f представлява алифатна или ароматна група, която може да бъде използвана като органометален реагент.

Съгласно Схема 3, при взаимодействието на полимерната хидроксиламинна смола 1 с алдехид или кетон 9 се получава полимерен оксимов етер 10. Предпочита се получаването на оксим да се извършва при около стайна температура при набъбване на полимерната хидроксиламинна смола 1 в подходящ инертен органичен разтворител, като дихлорметан, последвано от прибавяне на излишък от алдехид или кетон. При редукционното разцепване на смолата, например, чрез взаимодействие с NaCNBH_3 или BH_3THF , последвано от LiAlH_4 , се получава амин 11. Взаимодействието на полимерния оксимов етер 10 с органометален реагент с формула R_fM , в която R_f е алифатен или ароматен анион, а M е метален катион, описани по-горе, води до получаване на полимерна α -заместена хидроксиламинна смола 12. Отцепването на α -амин 13 от смолата се провежда, например, при използване на BH_3THF или LiAlH_4 . Виж, Y. Ukaji et

Схема 3

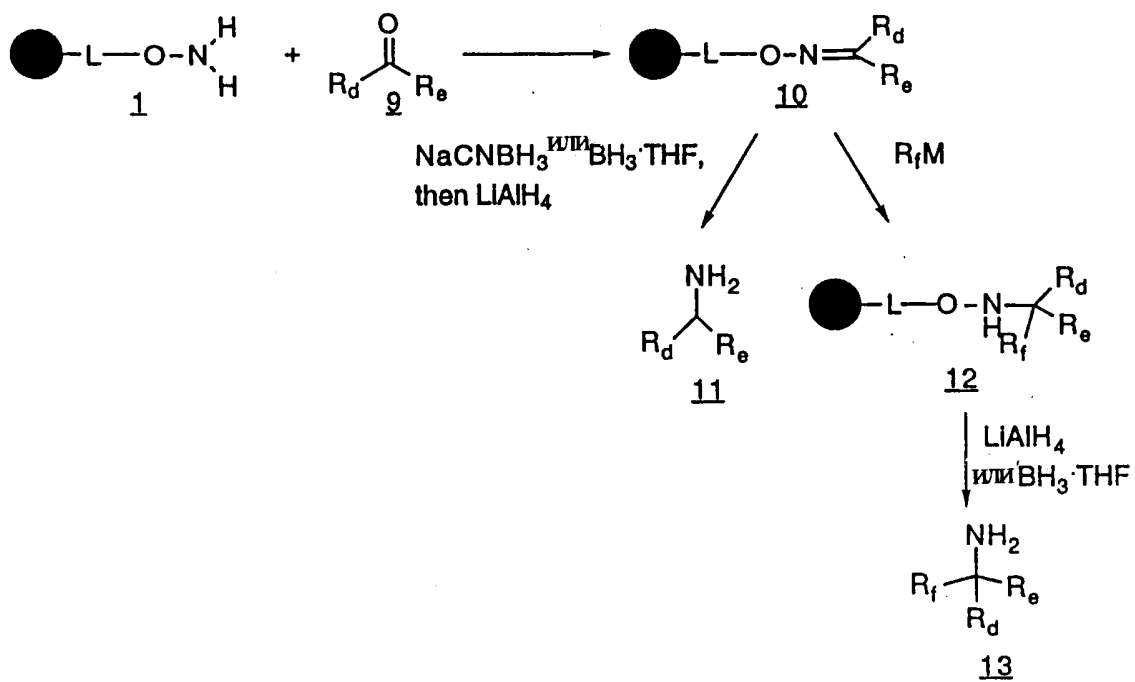
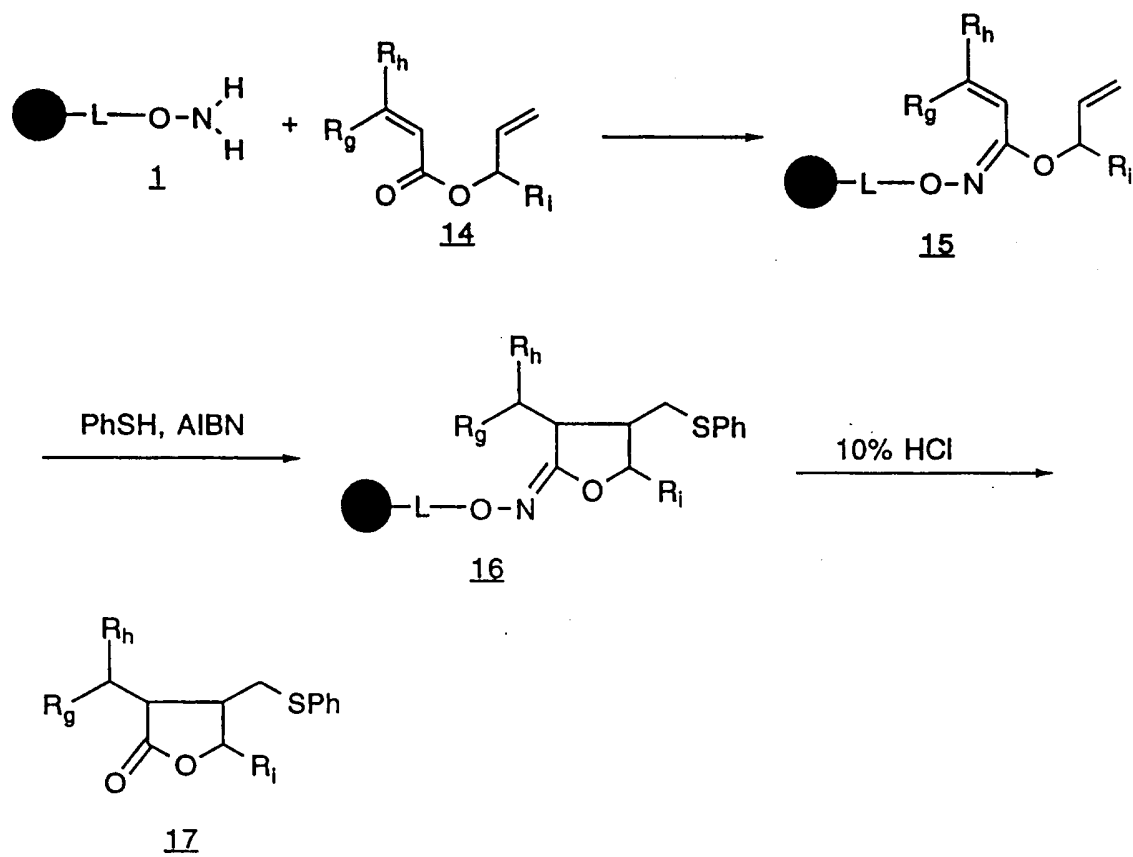


Схема 4



al., *Chem. Lett.*, 173 (1991) и R.P. Dieter et al., *Can. J. Chem.* 71, 814 (1993). Предпочитани метални катиони са литий и MgX, в която X е халоген. За подпомагане на хиралното свързване, като хирална бензилхидроксил-аминна връзка се получават хирални α -заместени амини.

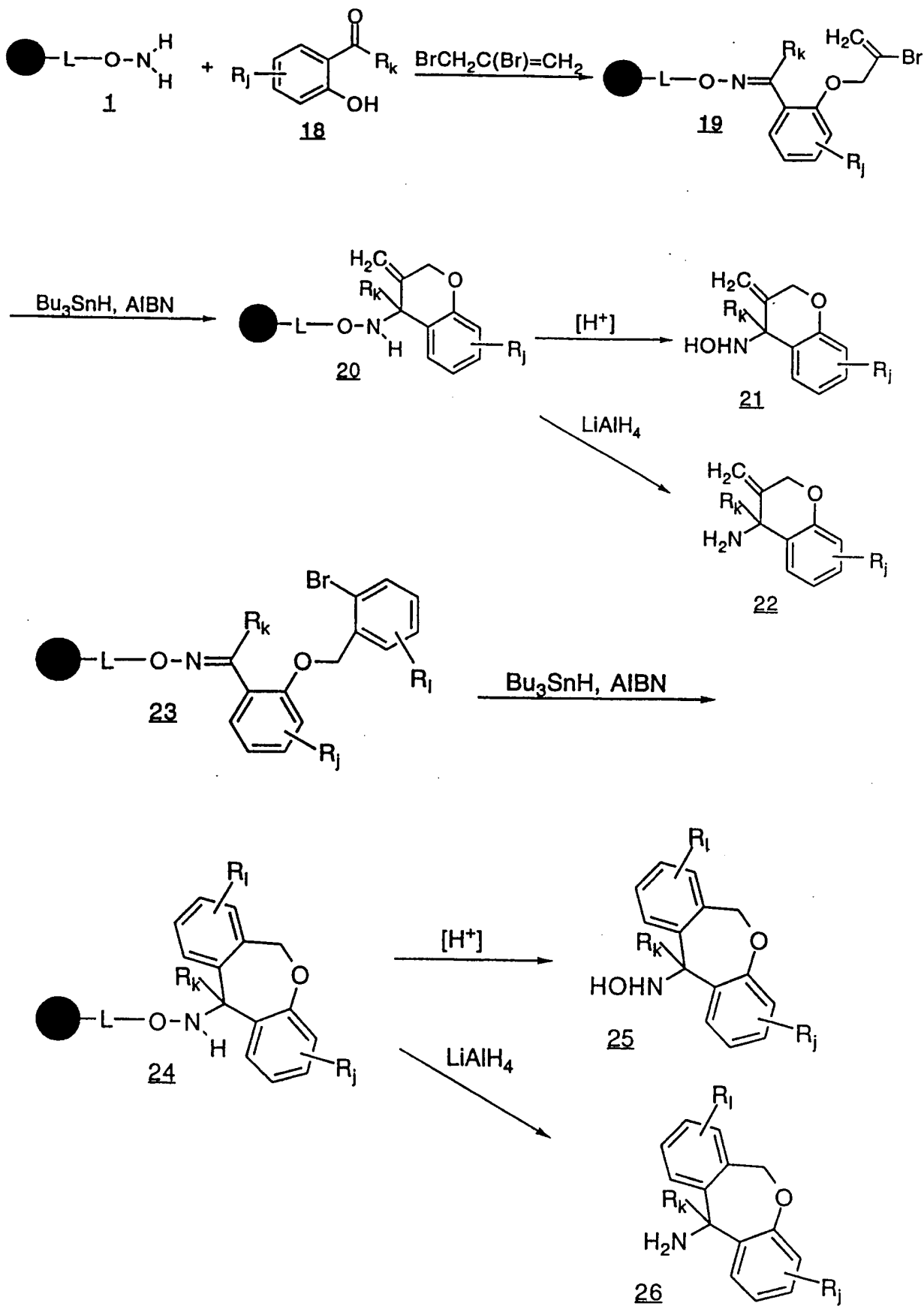
Метод за получаване на лактони през радикалова циклизация, е показан на Схема 4. На Схема 4, R_g , R_h и R_i са алифатна или арилова група, както са описани по-горе.

Както е показано на Схема 4, полимерната хидроксиламинна смола 1 взаимодейства с α,β -ненаситен естер на карбонова киселина 14 до получаване на полимерна оксимилова смола 15. Радикаловата циклизация на 15, например, чрез нагряване в присъствие на 2,2'-азобисизобутиронитрил (AIBN) и тиофенол в инертен органичен разтворител, като бензен, води до получаване на полимерен g-лактон 16. Киселинната хидролиза на 16 при използване, например, на 10 %-на водна солна киселина, води до получаване на лактон 17. Виж, O. Miyata et al., *Tet. Lett.*, 37, 229-232 (1996).

Метод за получаване на карбоциклени и хетероциклени съединения посредством радикалова циклизация е показан на Схема 5. На Схема 5, R_j , R_k и R_l са алифатна или арилова група, както са описани по-горе. Методологията, описана за Схема 1, е приложима при получаването на 5-, 6- или 7-членни пръстени. Карбоцикли се получават, когато фенолен кислороден атом е заместен с въглероден атом.

Съгласно Схема 5, полимерната хидроксиламинна смола 1 взаимодейства с ацетофенон 18 и бромалкеново съединение или о-бромбензилово съединение до получаване на полимерен ацетофеноноксим 19 или 23. Радикаловата циклизация на 19 или 23, например, чрез нагряване в присъствие на 2,2'-азобисизобутиронитрил (AIBN) и три-n-бутилкалаен хидрид в инертен органичен разтворител, като бензен, води до получаване на

Схема 5.



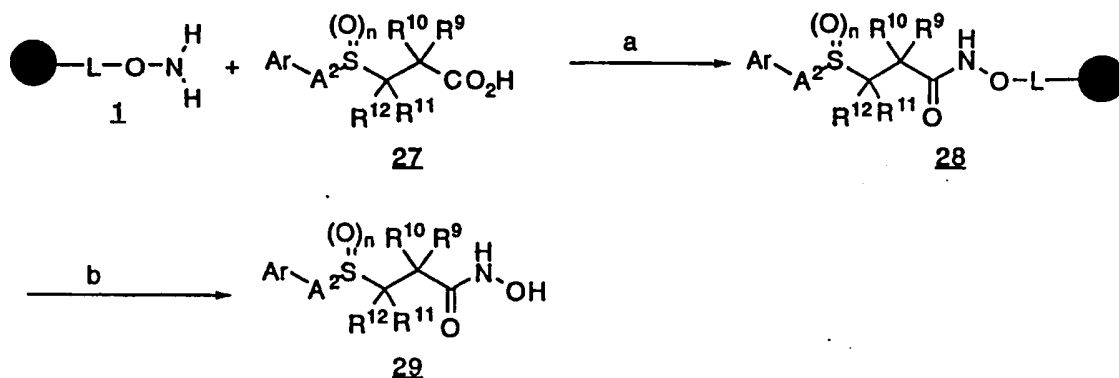
полимерна N-циклил-хидроксиламинна смола 20 или 24. Третирането на 20 или 24 с киселина, за предпочитане, трифлуороцетна киселина, води до получаване на циклична хидроксамова киселина 21 или 25. Редукционното разцепване на 20 или 24, например при използване на LiAlH_4 , както е описано по-горе за Схема 3, води до получаване на цикличен амин 22 или 26. Виж, S.E. Booth et al., *J. Chem. Soc. Commun.*, 1248-1249 (1991).

Метод за получаване на съединения на хидроксамовата киселина с формула 29, в която n и групите Ar , A^2 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са, както са описани по-горе, е показан на Схема 6.

Съгласно Схема 6, карбоновата киселина 27 взаимодейства с полимерната хидроксиламинна киселина 1, както е описано за схема 1, по-горе, до получаване на полимерна смола на хидроксамовата киселина 28. Полимерната смола на хидроксамовата киселина 28 след това се третира с киселина, като трифлуороцетна киселина (TFA) в инертен разтворител, като дихлорметан, до освобождаване на хидроксамова киселина 29. За разцепване на хидроксамовата киселина от версията Wang в сравнение с версията Rink на смолата, са необходими по-високи проценти трифлуороцетна киселина и по-дълги реакционни времена. През време на изпаряването на трифлуороцетната киселина за изолиране на хидроксамовата киселина, установено е, че нагряването на пробата през време на концентрирането генерира значително количество N,O-диацилиран димер на изходната хидроксамова киселина като страничен продукт. За да се минимизира тази странична реакция, реакционната смес се концентрира при или под стайна температура с толуен, използван като азеотроп.

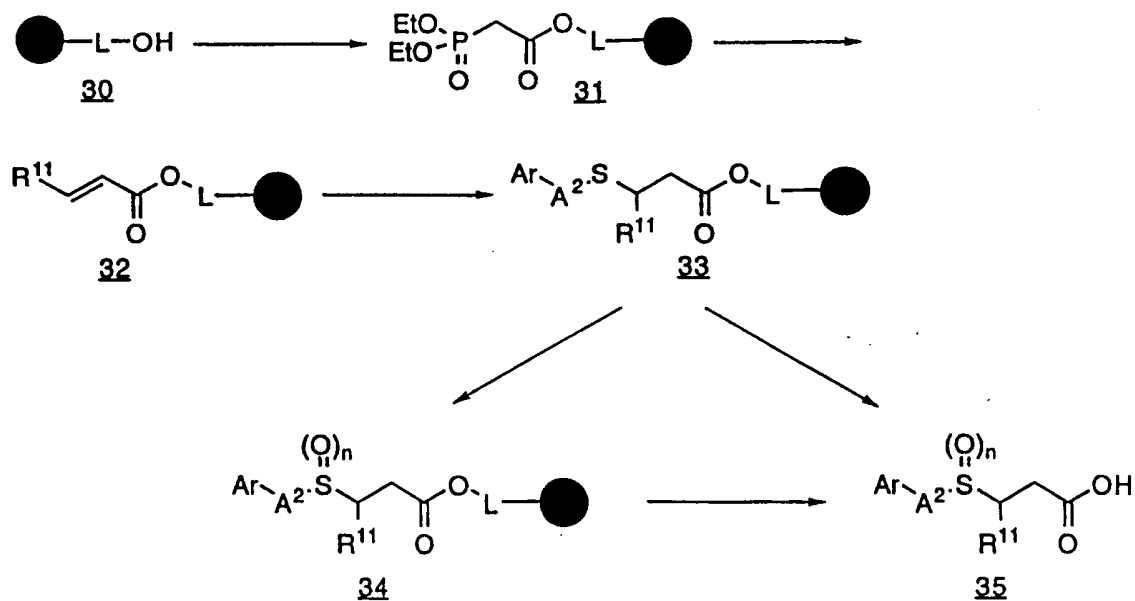
Метод за синтез в твърда фаза на карбонова киселина 27 е показан на Схема 7. На Схема 7 Ar , A^2 , n , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} са, както са описани по-горе.

Схема 6.



а) 3-(4-метилоксифенилсулфонил)пропионова киселина (5 еквивалента); 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (EDCI 5 еквивалента); Диметилформамид; 25°C; 12 часа; б) 50 % трифлуороцетна киселина в метиленхлорид (100 еквивалента); 30 минути.

Схема 7.



Например, полимерната хидроксилна смола 30 се третира с диетилфосфоноцетна киселина в инертен разтворител като диметилформамид в присъствие на 2,6-дихлорбензоилхлорид и пиридин при температура око-

ло стайната температура до получаване на полимерна диетилфосфонацетокси смола 31.

Полимерната диетилфосфонацетокси смола 31 се третира с база като калиев бис(триметилсилил)амид в инертен разтворител като толуен при температура около 0°C, последван от алдехид с формула $R^{11}CHO$, в която R^{11} е, както е описан по-горе, при стайна температура, до получаване на полимерна алкеноатна смола 32.

Полимерната алкеноатна смола 32 след това взаимодейства с тиол с формула $Ag-A^2-SH$, в която Ag и A^2 са, както са дефинирани по-горе, до получаване на полимерна алканоатна смола 33. Присъединяването може успешно да се проведе при меки базични условия, например, в присъствие на литиев хидроокис при стайна температура.

Полимерната алканоатна смола 33 след това се хидролизира чрез третиране с киселина, като трифлуороцетна киселина, в инертен разтворител, като дихлорметан, до получаване на киселина 35, в която n е 0.

Или пък, полимерната алканоатна смола 33 може да се третира с окисляващ агент, като *m*-хлор-пербензоена киселина в инертен разтворител, като диоксан, при около стайна температура до получаване на полимерен сулфоксид ($n=1$) или сулфон ($n=2$) 34. При хидролизата на 34, както е описана по-горе, се получава карбонова киселина 35.

Получаването на полимерна хидроксиламинна смола 1 е показано на Схема 8.

Съгласно Схема 8, полимерната хидроксилна смола 30 се превръща в полимерна N-хидроксилфталимидосмола 36 чрез взаимодействие с N-хидроксилфталимид при условията на Mitsunobu (Mitsunobu, O., *Synthesis* 1981, 1) чрез превръщане на хидроксилната група в напускаща група, като мезилат, последвано от нуклеофилно преместване, или чрез взаимодействие на полимерната хидроксилна смола с N-хидроксилфталимид в присъствие на киселина, като бензенсулфонова киселина. Отстраняването

на фталимидната група води до получаване на полимерна хидроксил-аминна смола 1.

Например, когато 30 е 4-(хидроксиметил)феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен)-смола (смола на Wang), N-хидроксилфталимидът се свързва със смолата в присъствие на диизопропилазодикарбоксилат и и трифенилфосфин в диметилформамид. Фталимидната защита се отстранява посредством метиламинолиза в тетрахидрофуран при 40°C. Реакцията завършва за около 2 часа. Използването на метиламин за отцепване на фталимидната защита предлага значително предимство пред обикновено използваните методи на хидразинолиза (Wolf et al., *Can. J. Chem.*, 48, 3572 (1970)).

Схема 8.

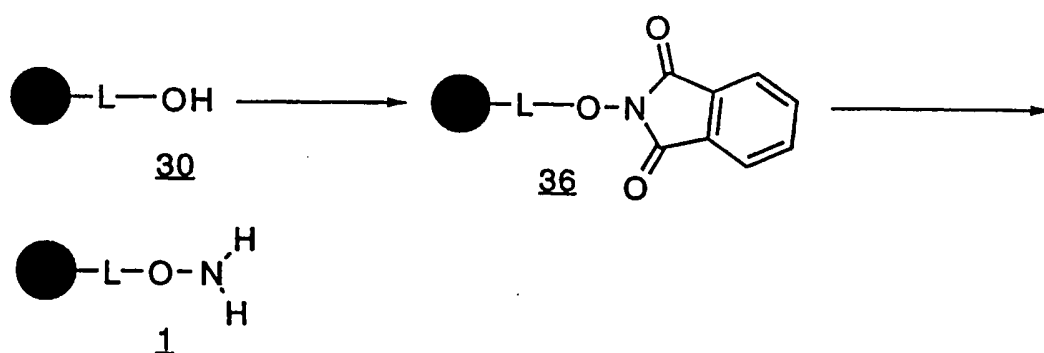
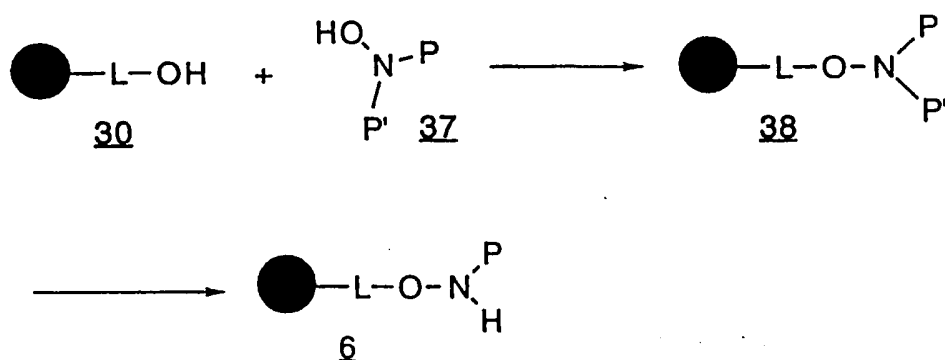


Схема 9,



Когато се използва 4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксил-амин)-феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен)-смола (смола на Rink), за предпочитане е 1 да се получава чрез взаимодействие на полимерна хидроксилна смола с N-хидроксифталимид в диметилформамид в присъствие на каталитична бензенсулфонова киселина до получаване на полимерна N-хидроксифталимидна смола 36. Защищаващата фталимида група след това се отстранява чрез взаимодействие с хидразинхидрат в *tert*-бутанол при около 60°C до получаване на съответната полимерна хидроксиламинна смола.

Алтернативен път за получаване на полимерна N-защитена хидроксиламинна смола 6 е показан на Схема 9.

Съгласно Схема 9. полимерната хидроксилна смола 30 се свързва с N,N-дизащитен хидроксиламин 37, в който R и R' са защитаващи амина групи, както е описано за Схема 8, по-горе. до получаване на полимерна N,N-дизащитена хидроксиламинна смола 38. Защищаващата амина група R' след това селективно се отстранява до получаване на полимерна N-защитена хидроксиламинна смола 6.

В един предпочитан аспект на синтеза, описан на Схема 9, R е бензил, а R' е алилоксикарбонил. Селективното отстраняване на алилоксикарбонилната защитаваща група се осъществява чрез третиране с тетракис-(трифенилфосфин)паладий(0).

N,N-дизащитен хидроксиламин 37 се получава при последователно въвеждане на защитаващите групи R и R' в O-защитен хидроксиламин с формула H_2NOP^2 , в която P^2 е защитаваща хидроксила група. Предпочитаната защитаваща хидроксила група е алкиловата група. След това се въвеждат защитаващите амина групи R и R' при използване на известни на специалистите в областта на органичния синтез реагенти и реакционни условия. Например, взаимодействието на O-*tert*-бутилхидроксиламин с алилоксихлорформиат води до получаване на N-алилоксикарбонил-O-*tert*-

бутилхидроксиламин, който след това взаимодейства с бензилбромид до получаване на N-бензил-N-алилоксикарбонил-O-tert-бутилхидроксиламин. При третирането на N-бензил-N-алилоксикарбонил-O-tert-бутилхидроксиламина с трифлуороцетна киселина се получава N-бензил-N-алилоксикарбонилхидроксиламин.

Получаването на полимерна 4-(O-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилова смола е показано на Схема 10.

Съгласно Схема 10 полимерна хлорметилова смола като хлорметилполистирен, 39 (смола на Merrifield) взаимодейства с 4-хидрокси-2,3,5,6-бензоена киселина в присъствие на база до получаване на 4-карбокси-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилова смола 40. При редуциране на карбоксилната група, например, при използване на LiAlH_4 , диизобутилалуминиев хидрид или $\text{BH}_3\text{-THF}$, се получава 4-хидроксиметил-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилова смола 41. Превръщането на 41 в хидроксфталимидна смола 42, последвано от отстраняване на фталимидната група, както е описано за Схема 8, по-горе, води до получаване на 4-(O-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) 43.

Получаването на полимерна 4-(2',4'-диметоксифенил)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилова смола е показано на Схема 11.

Съгласно Схема 11, полимерна хлорметилова смола взаимодейства с 4-фенокси-2,3,5,6-тетрафлуорфенил-2,4-диметоксифенилкетон 44 в присъствие на база, както е описано за Схема 10, по-горе, до получаване на 4-(2',4'-диметоксифенилкарбонил)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилова смола 45. При редукцията на карбонила, например, при използване на LiAlH_4 , се получава 4-(хидроксиметил-2',4'-диметоксифенил)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилова смола 46. Превръщането на 46 в хидроксифталимидна смола 47, последвано от отстраняване на фталимидната група, както е описано за Схема 8, по-горе, води до получаване на 4-(2',4'-димер-

Схема 10,

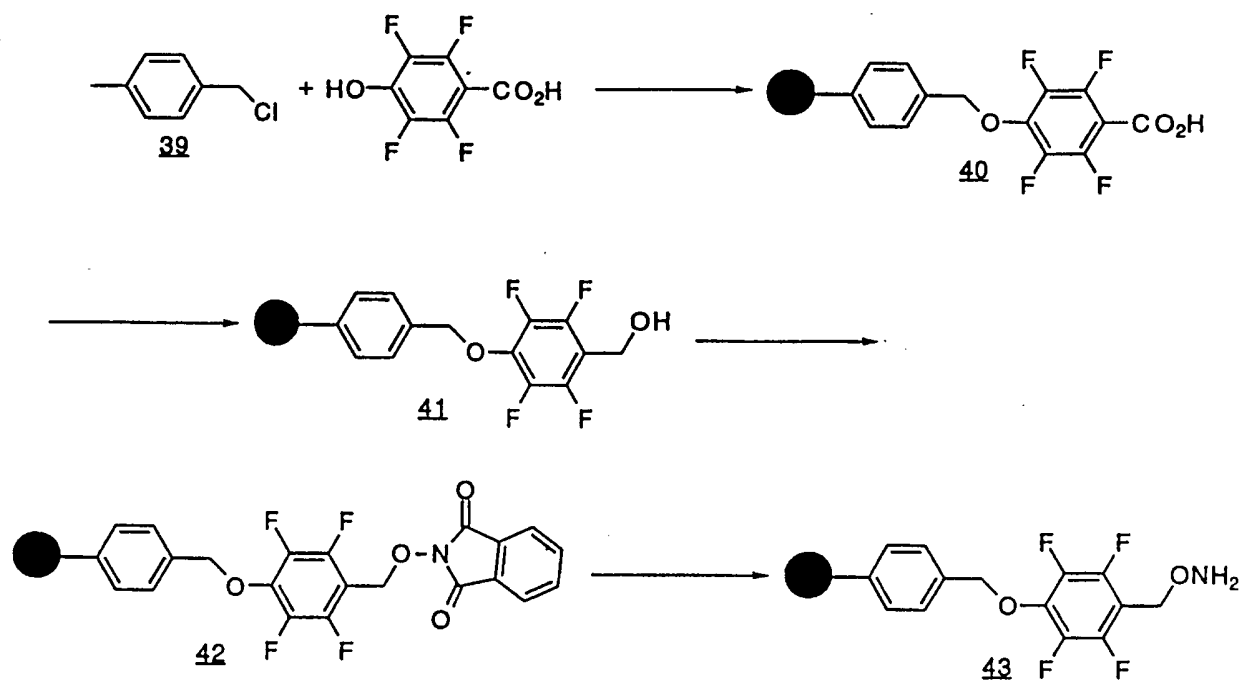
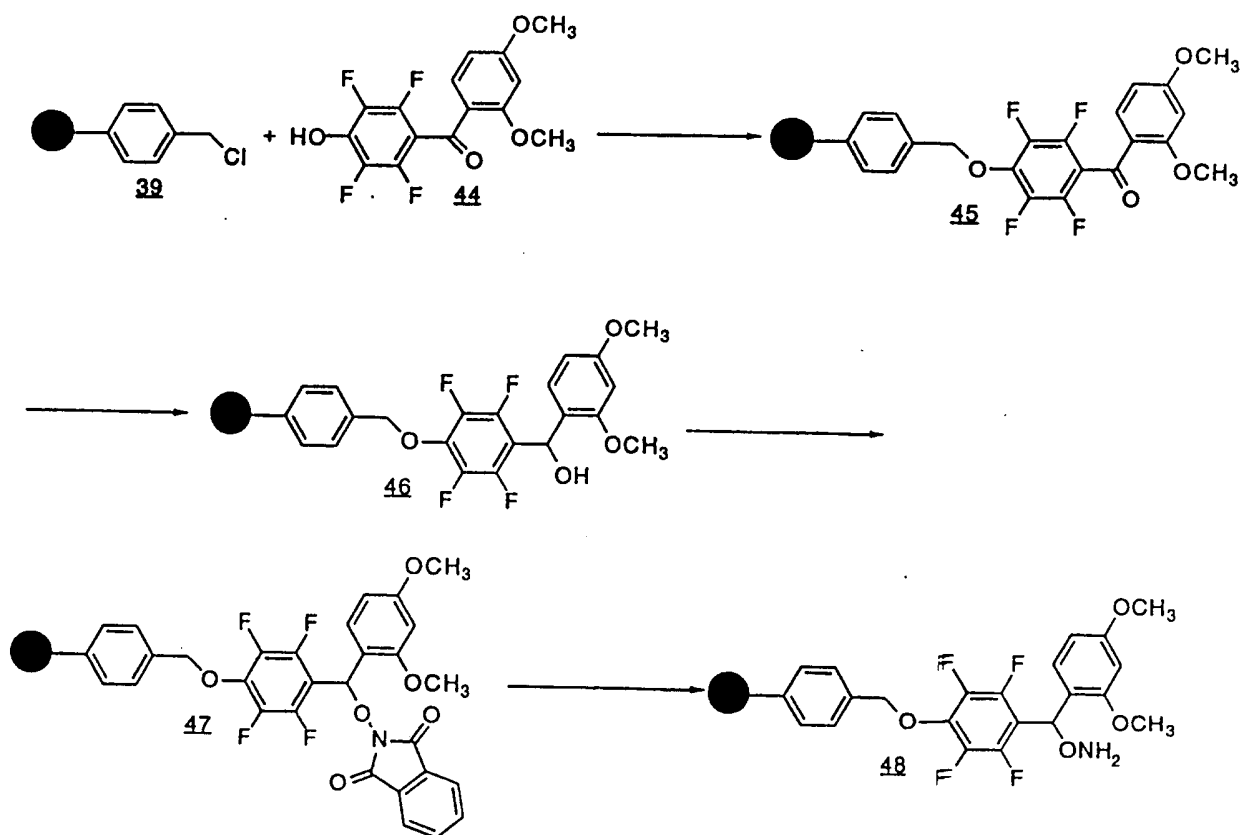


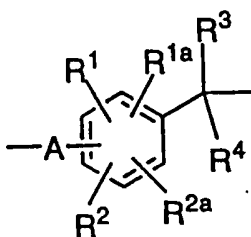
Схема 11



токсифенил-О-метилхидроксиламин)- 2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилова смола 48.

Предпочитаната полимерна хидроксиламинна смола има формула 1, в която L е свързваща група.

Предпочитаната свързваща група L има формула



в която

A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

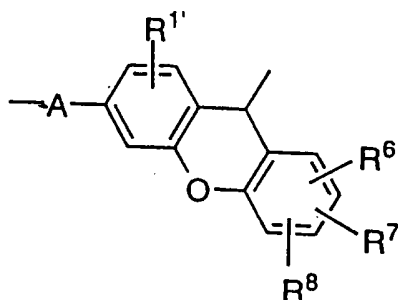
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо един от друг са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

R^3 и R^4 независимо един от друг са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместители, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, образуват свързваща група с формула



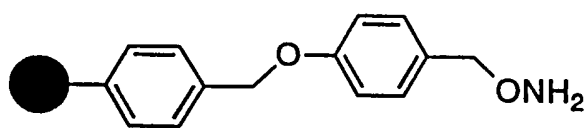
В КОЯТО

$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

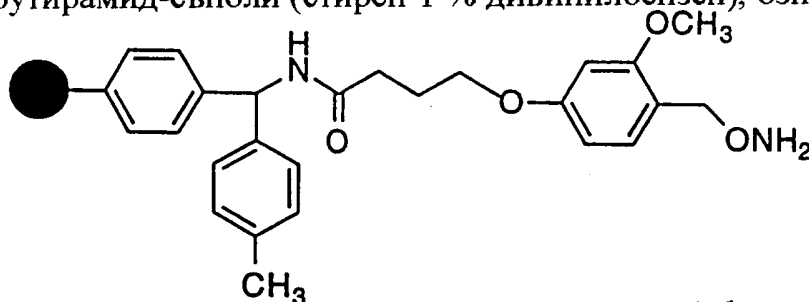
R^6 , R^7 и R^8 независимо един от друг са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$.

Примерните предпочитани полимерни хидроксиламинни смоли включват

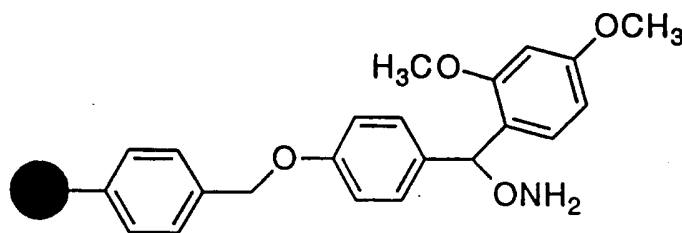
4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), означен като



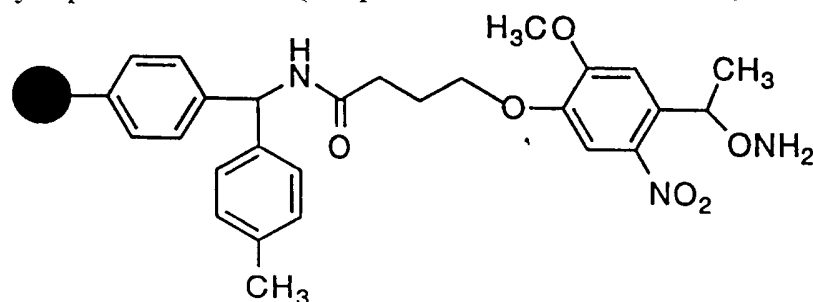
4-[4-(О-метилхидроксиламин)-3-метоксифенокси]-(N-4-метилбензхидрил)бутираминд-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), означен като



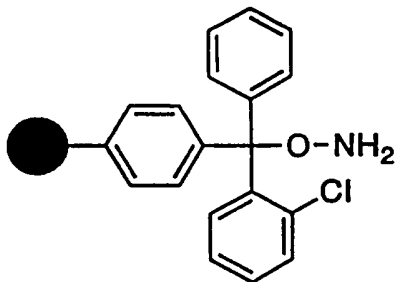
4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), означен като



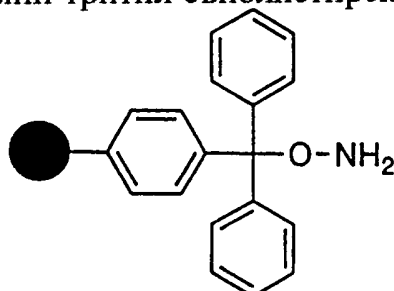
4-[4-(1-аминоксиетил)-2-метокси-5-нитрофенокси]-(N-4-метилбензхидрил)бутираминд-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), означен като



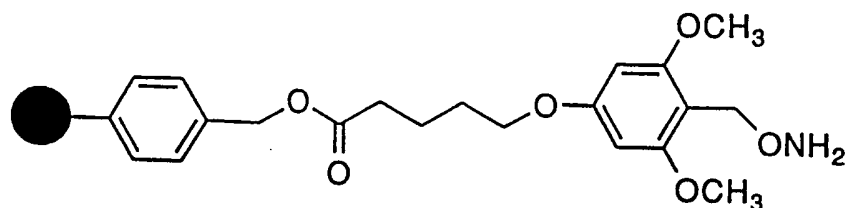
О-хидроксиламин-2'-хлортритил-съполистирен-1 % дивинилбензен,
означен като



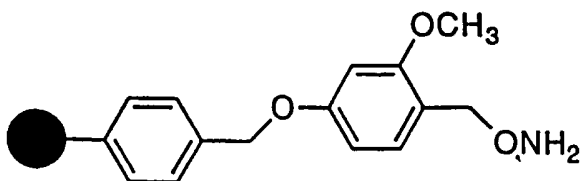
О-хидроксиламин-тритил-съполистирен-1 % дивинилбензен, означен като



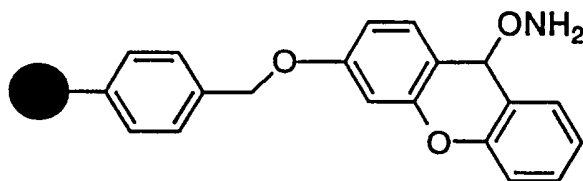
5-(4-О-метилхидроксиламин-3,5-диметоксифенок-си)-валерианова
киселина-съполистирен-1 % дивинилбензен, означен като



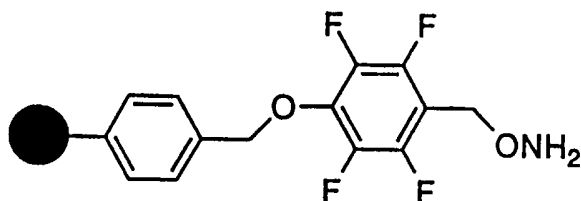
4-О-метилхидроксиламин-3-метоксифенокси-съполистирен-1 %
дивинилбензен, означен като



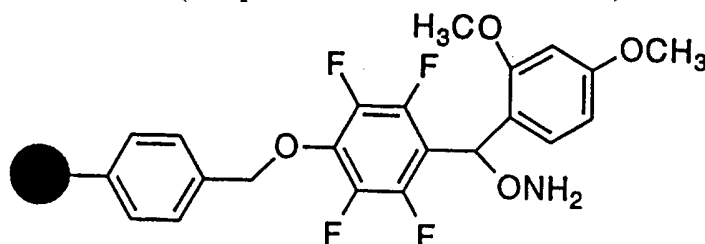
3-хидрокси-ксантидроламин-съполистирен-1 % дивинилбензен), означен
като



4-(О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуор-феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), означен като



4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуор-феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), означен като



Най-предпочитаните полимерни хидроксиламинни смоли са 4-(О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметилсъполи (стирен-1 % дивинилбензен), 4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуор-феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен), 4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен) и 4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен).

Методът на Rink (H. Rink, *Tet. Lett.*, 28, 3787-3790, 1987) притежава предимството, че се провежда при меки условия на ацидолиза за кратко време (т.е. 10 % трифлуороцетна киселина в DCM в продължение на 10-15 min). В зависимост от цената на смолата, обаче, желателно е съответната функционална смола да се синтезира върху твърд носител на Wang ((a) S.S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, (1973) 95, 1328. (b) G. Lu, S. Mojsov, J.P. Tam, R.B. Merrifield, *J. Org. Chem.*, (1981) 46, 3433).

Тетрафлуорфенилфениловото третиране е особено полезно, тъй като води до количествено въвеждане на смола и контролиране на реакциите, провеждани върху тази смола при използване на флуорен NMR.

Методите, описани в настоящото изобретение, могат, също така, успешно да се прилагат за получаване на пептидни алдехиди, кетони и хидроксамови киселини. По принцип, този метод включва взаимодействие на карбоксилната група на подходящо N-защитена първа аминокиселина на смолата до получаване на полимерна смола на хидроксамовата киселина с N-защитена аминокиселина. Групата, N-защитаваща аминокиселината, след това се отстранява и незащитената полимерна смола на хидроксамовата киселина, съдържаща аминокиселина, взаимодейства с втора подходящо N-защитена аминокиселина. След това този процес се повтаря, докато в пептида бъдат въведени желаните аминокиселинни остатъци.

Или пък, пептидите, състоящи се от множество аминокиселини, се получават чрез взаимодействие на подходящо N-защитено пептидно подзвено, включващо две ли повече аминокиселини, до получаване на полимерна N-защитена пептидна хидроксамова киселина. Групата, N-защитаваща аминокиселината, след това се отстранява и незащитената полимерна пептидна хидроксамова киселина взаимодейства с втора подходящо N-защитена аминокиселина или пептид. Следователно, като следствие на последователното добавяне на отделни аминокиселинни подзвена, описани по-горе, полипептид може да се получи чрез свързване на пептидните подзвена.

Когато желаните аминокиселини вече са въведени в пептида, полимерната пептидна хидроксамова киселина взаимодейства с органометален реагент, последвано от киселинна хидролиза до получаване на пептиден кетон; редукционно отцепване до получаване на пептиден алдехид; или разцепване с киселина до получаване на пептидна хидроксамова киселина. Оставащите защитаващи групи могат да бъдат отстранени преди или след отцепване на пептида от смолата.

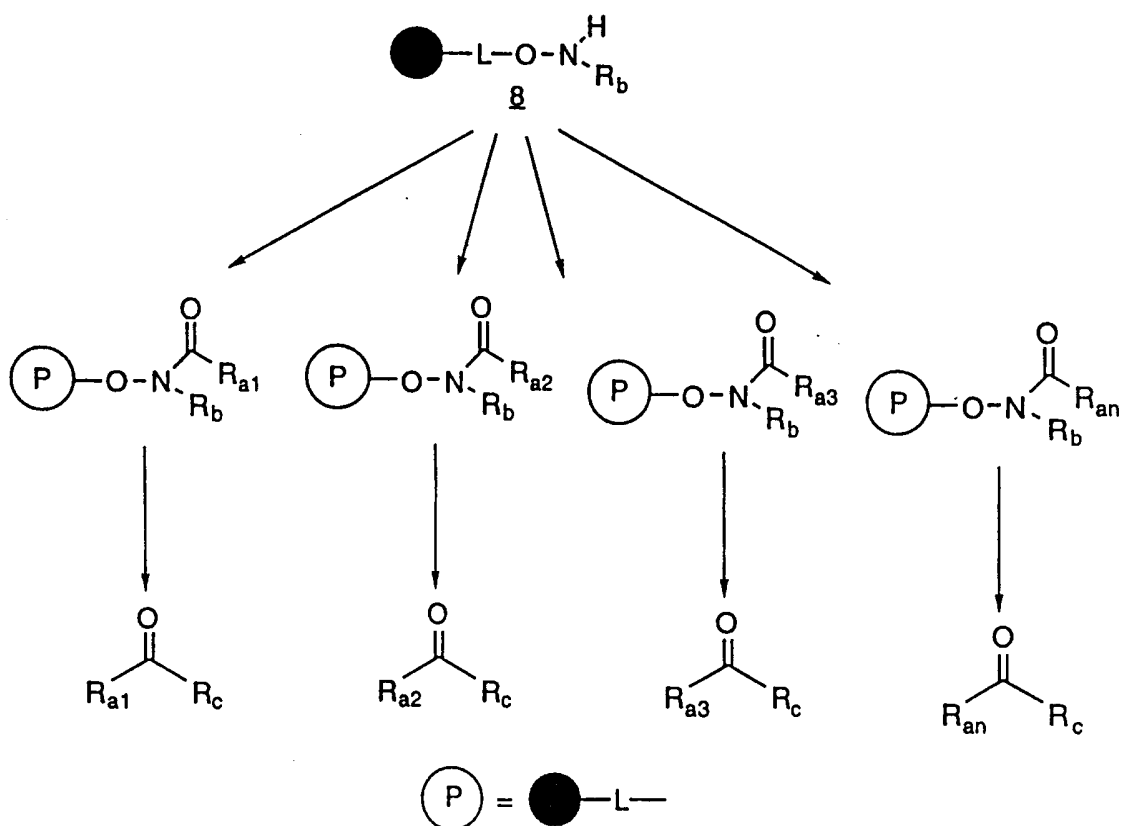
N-защитаващите групи, подходящи за използване в пептидният синтез, както са описани по-горе, трябва да бъдат стабилни при условията на взаимодействие на полимерната хидроксиламинна смола, тъй като те са лесно отстраняеми, без да се разрушава растящата пептидна верига или при рацемизирането на включените в нея хирални центрове. Подходящи защитаващи групи са 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc), t-бутилоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), бифенилизопропилоксикарбонил, t-амилоксикарбонил, изоборнилоксикарбонил, (a,a)диметил-3,5-диметоксибензилоксикарбонил, o-нитрофенилсулфенил, 2-циано-t-бутилоксикарбонил и други.

Още повече, тази смола е приложима за конструиране на реда на комбинаторните библиотеки от алдехиди, кетони или амини, или за подреждане на алдехидите и кетоните като реагенти в синтеза на комбинаторните библиотеки, например, реагентите за 4-компонентната кондензация на Ugi (Ivar Ugi, in Isonitrile Chemistry, 1971, p. 145, Academic Press). Хидроксиламинна свързана смола може да се използва не само за трансформиране на единична функционална група, но също и при многоетапен синтез в твърда фаза за получаване на комбинаторни библиотеки.

Функционализираната смола съгласно настоящото изобретение може успешно да се използва и при паралелен синтез на множество различни алдехиди, кетони или амини като крайни продукти, както е показано за кетон на Схема 12а и Схема 12б. На Схеми 12а и 12б, R_b и R_c са, както са дефинирани по-горе, n е цифра, която представлява общия брой на получените различни алдехиди, кетони или амини. R_{a1} - R_{an} представляват, независимо един от друг, алифатна или ароматна група, описани по-горе.

Паралелният синтез на множество кетони, при който се използват множество карбонови киселини $R_{a1}COOH$ - $R_{an}COOH$ и единични органометални съединения R_cMgX , е показан на Схема 12а. Съгласно Схема 12а,

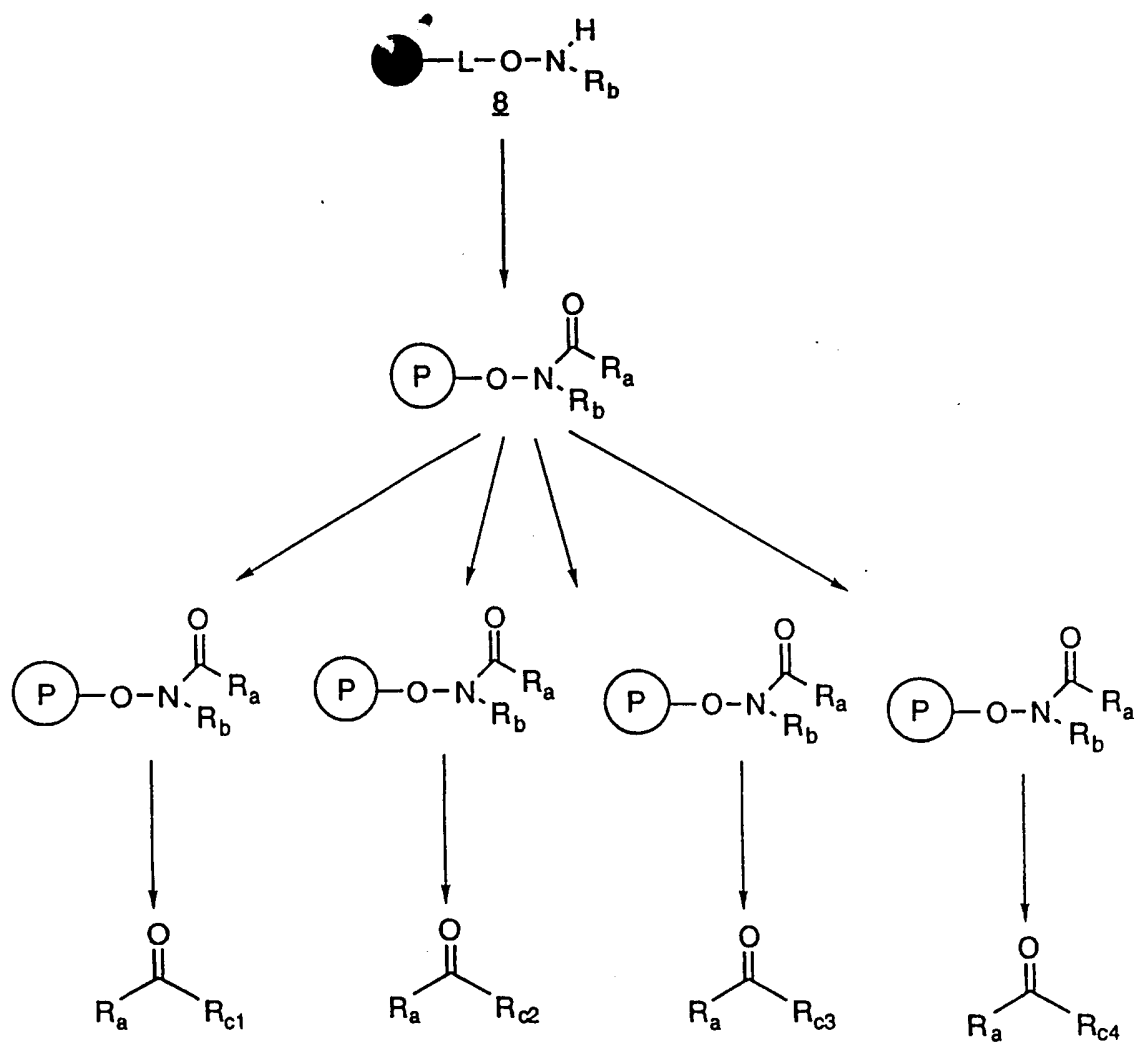
Схема 12а.



N-алкилирана хидроксиламинна смола $\underline{8}$, получена, както е описано за Схема 2, се разделя на n порции. Всяка порция смола след това взаимодейства с различна карбонова киселина до получаване на n порции полимерна N-алкилирана хидроксасома киселина. След това всяка порция полимерна N-алкилирана хидроксасома киселина реагира с реактив на Grignard с формула R_cX и се подлага на киселинна хидролиза до получаване на n порции кетон, разделен от един органометален реагент.

Паралелният синтез на n различни кетони, получени от една карбонова киселина R_aCOOH и n различни органометални съединения $R_{c1}MgBr$ до $R_{cn}MgBr$, е показан на Схема 12б, по-долу. Съгласно Схема 12б, поли-

Схема 126,



мерната N-алкилирана хидроксиламинна смола взаимодейства с карбонова киселина с формула R_aCOOH . След това получената полимерна N-алкилирана хидроксамова киселина се разделя на n порции и всяка порция полимерна N-алкилирана хидроксамова киселина след това реагира с различен реактив на Grignard с формула $R_{c1}-R_{cn}MgBr$ и се подлага на киселинна хидролиза до получаване на различни кетони, разделен от една карбонова киселина.

Функционализираните смоли, съгласно настоящото изобретение, могат успешно да се използват за конструиране на комбинаторна библиотека от кетони или амини, както е показано за кетонната библиотека,

разделена от четири карбонови киселини и четири реактива на Grignard, както е показано на Схема 13.

Схема 13.

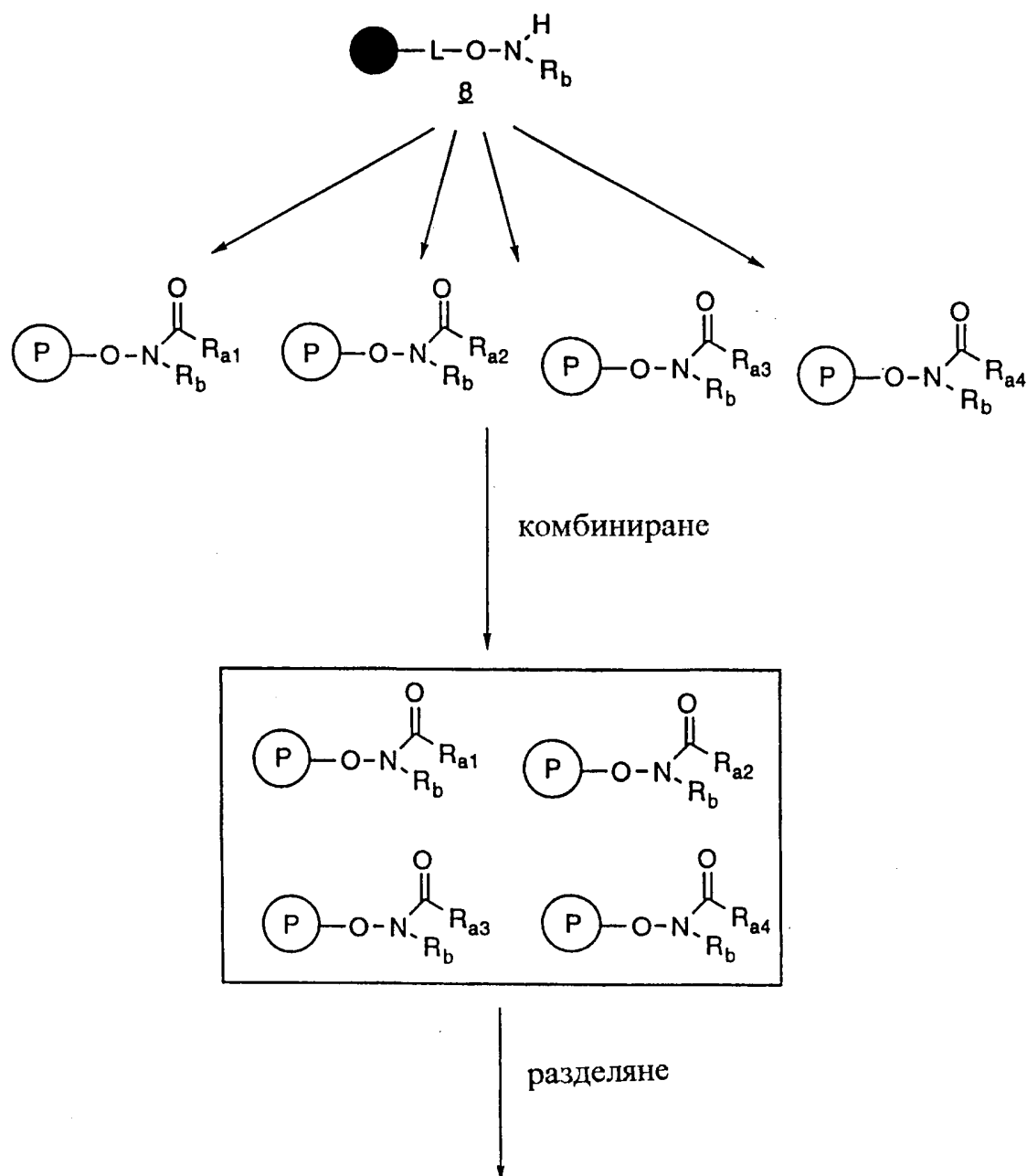
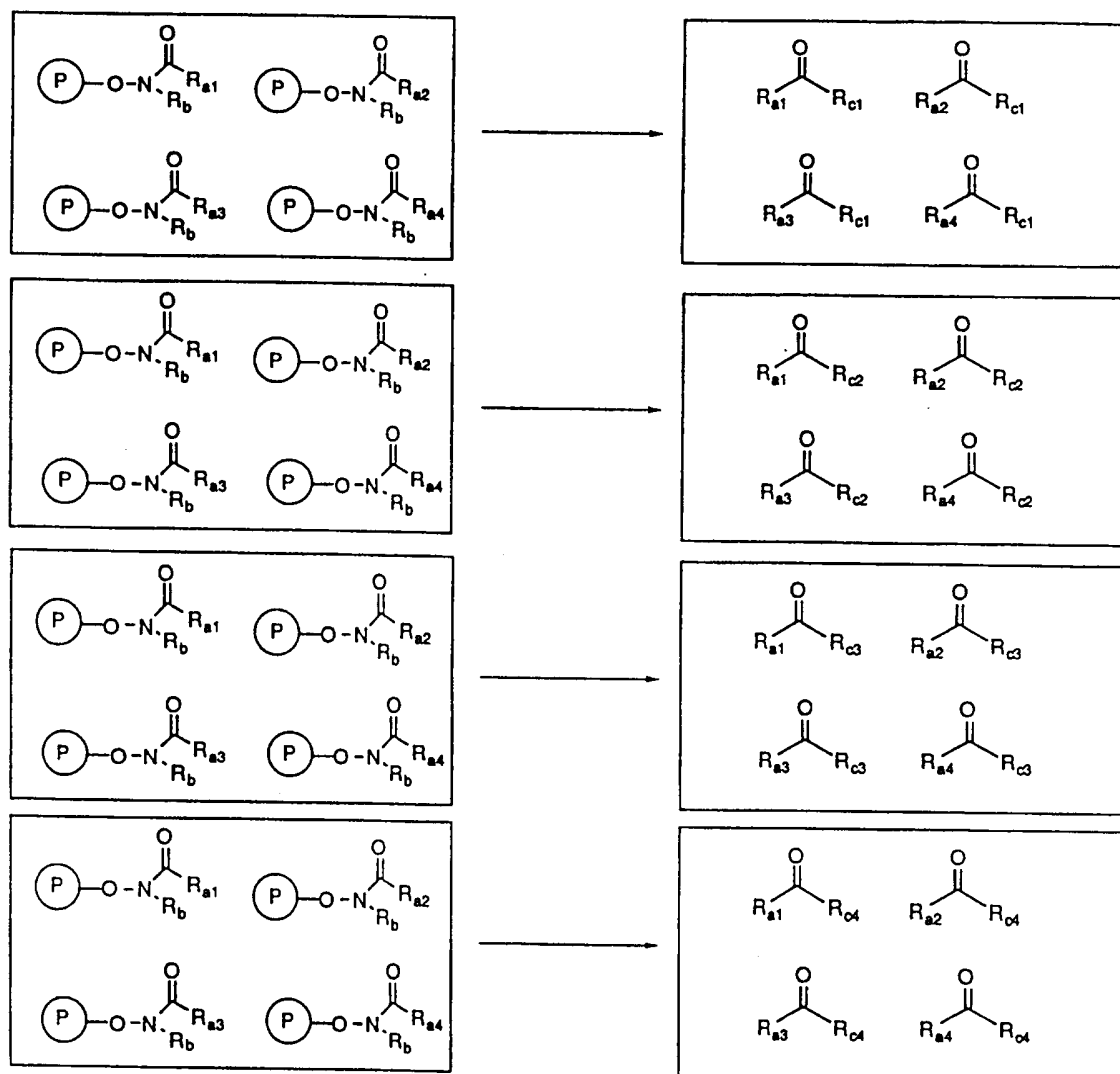


Схема 13, продължение.



Съгласно Схема 13, по-горе, полимерната N-алкилирана хидроксисиламинна смола 8 се разделя на 4 порции и всяка порция взаимодейства с различна карбонова киселина до получаване на 4 различни полимерни смоли на N-алкилираната хидроксисилова киселина. Четирите различни полимерни смоли на N-алкилирана хидроксисилова киселина след това се смесват до получаване на една порция, която след това се разделя на 4 порции полимерни смоли на N-алкилираната хидроксисилова киселина, където всяка порция съдържа приблизително равни количества от всяка отделна полимерна смола на N-алкилираната хидроксисилова киселина. След това всяка от четирите порции взаимодейства с различен реактив на Grignard с

формула $R_{c1}-R_{cn}MgBr$ и се подлага на киселинна хидролиза до получаване на 4 порции кетон, всяка от които съдържа 4 съединения, представляващи продукти на реакцията на всяка от четирите различни полимерни смоли на N-алкилираната хидроксамова киселина с отделен реактив на Grignard. По този начин може бързо да се конструира комбинаторна библиотека, включваща множество кетони.

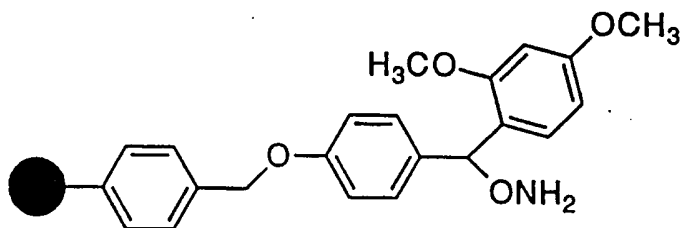
По същия начин може да се събере комбинаторна библиотека от пептиди чрез повтаряне на последователността разделяне-рекомбиниране за всеки изграждащ блок от аминокиселини или пептиди.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери допринасят за по-добро разбиране на настоящото изобретение, като са дадени само за илюстрация, без да ограничават обхвата на настоящото изобретение.

ПРИМЕР 1.

Получаване на 4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) смола



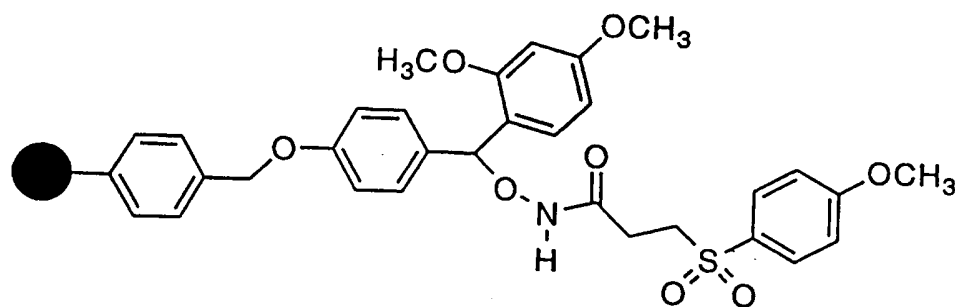
Смола от киселина на Rink (1 g, 0.63 mmol) набъбва в диметилформамид (10ml) в продължение на 15 min при стайна температура. Към суспензията на смолата си прибавя N-хидроксилфталимид (514 mg, 3.15 mmol), последван от бензенсулфонова киселина (19 mg, 0.13 mmol). Сместа се разбърква с помощта на механична бъркалка и се нагрява до 50°C в

продължение на 5 часа. След това сместа се охлажда до стайна температура и се разбърква още 12 часа, след което смолата се филтрува и промива обилно с диметилформамид (5 x 25 ml); диметилформамид:вода (70:30; 5 x 25 ml); тетраhydroфуран (10 x 25 ml) и диетилов етер (10 x 25 ml). След това смолата се суши в продължение на една нощ под висок вакуум при 40°C. Инфрачервеният спектър показва поглъщане на карбонил при 1733 cm^{-1} , съответстващо на фталимид-карбонилно удължаване. Елементен анализ: изчислен: 0.28 % N, намерен: 0.26 % N. Концентрация = 0.18 mmol/g.

Смолата набъбва в 20 ml tert-бутанол в продължение на 10 минути. Към сместа се прибавя хидразинхидрат (10 ml) и реакционната смес се нагрява до 60°C при механично разбъркване в продължение на 12 часа. След това реакционната смес се охлажда до стайна температура. Смолата се филтрува и промива обилно с диметилформамид (10 x 25 ml); тетраhydroфуран (10 x 25 ml) и диетилов етер (10 x 25 ml), след което смолата се суши в продължение на една нощ под висок вакуум при 40°C. Инфрачервеният спектър на смола III показва липса на поглъщане на карбонил при 1733 cm^{-1} , което се наблюдава за изходния материал. Елементен анализ: % N намерен: 0.43; 0.42 (съответстващ на концентрация = 0.3 mmol/g).

ПРИМЕР 2,

Получаване на N-[3-((4-метоксифенил)сулфонил)проп-1-илкарбонил]-4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) смола (200 mg) набъбва в диметил-формамид (3 ml). Към тази суспензия се прибавя 3-(4-метоксифенилсулфонил)пропионова киселина (610 mg, 2.5 mmol) и 1-(3-диметиламино-пропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (EDCI; 477 mg, 2.5 mmol) при стайна температура. Реакционната смес се разклаща при стайна температура, при използване на завихряща клатачна машина в продължение на 12 часа, след което смолата се филтрува и промива обилно с диметил-формамид:вода (80:20; 5 x 5 ml); тетраhydroфуран (5 x 5 ml) и диетилов етер (5 x 5 ml). След това смолата IV се суши в продължение на 12 часа под висок вакуум при 40°C. Инфрачервеният спектър показва поглъщане на карбонил при 1675 cm⁻¹, съответстващо на свързан хидроксамат.

ПРИМЕР 3.

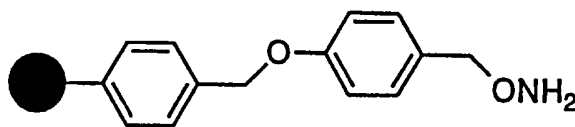
Получаване на N-хидрокси-3-(4-метоксифенилсулфонил)пропионамид

Суха N-[3-((4-метоксифенил)сулфонил)проп-1-илкарбонил]-4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (200 mg), получена съгласно Пример 2, набъбва в 3 ml метиленхлорид в продължение на 10 минути. При стайна температура към сместа на капки се прибавя трифлуороцетна киселина (TFA; 0.3 ml) и получената смес се върти в продължение на 30 минути. Когато се прибави трифлуороцетна киселина, сместа става тъмносиня. След това сместа се филтрува и промива с две порции от 5 ml метиленхлорид. Филтратът се изпарява посредством ротационен изпарител до получаване на 20 mg суров продукт. LC/MS кривата на суровата реакционна смес показва, че тя съдържа повече от 75 % от площта желан продукт, 3-(4-метоксифенилсулфонил)пропионова киселина присъства в 6 % от площта.

^1H NMR (MeOH- d_4) δ 2.45 (t,2H), 3.45 (t,2H), 3.90 (s,3H), 7.15 (d,2H), 7.85 (d,2H).

ПРИМЕР 4.

Получаване на 4-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) смола (100-200 mesh)



В еднолитров реактор с кожух, снабден с кран на дъното и висеща бъркалка (Ace catalog #8090) се зарежда смола на Wang (18.35 g, 20 meq) и безводен тетраhydroфуран (THF, 450 ml). Сместа внимателно се разбърква в продължение на около 15 минути, след това се отстранява колкото може повече разтворител през тръба, снабдена с пореста стъклена плоча чрез вакуум аспирация. Прибавя се пресен тетраhydroфуран, последван от трифенилфосфин (15.74 g, 60 mmol) и N-хидроксифталимид (16.31 g, 100 mmol). Получената смес се разбърква и охлажда до $-5 - 0^\circ\text{C}$. Бавно се прибавя диизопропилазодикарбоксилат (11.8 ml, 60 mmol), така че температурата да се поддържа под 5°C . Когато прибавянето завърши, разбъркваната смес се оставя да се загрее бавно до стайна температура и се разбърква в продължение на една нощ. Колкото може повече реакционна течност се отстранява посредством аспирация през потопена тръба. Сместа се промива чрез прибавяне на N,N-диметилформаид (DMF, 200 ml), сместа се разбърква в продължение на 3-5 минути, и след това колкото може повече от промивния разтвор се отстранява посредством аспирация. Подобно, смолата се промива последователно с допълнителна порция диметилформаид и порции метанол (два пъти), тетраhydroфуран (два пъти) и метанол (веднъж). Проба от смолата се взима за анализ. Инфрачер-

вен спектър ($\text{C}=\text{O}$) 1734 cm^{-1} .

Към останалата в реактора смола се прибавя тетраhydroфуран (400 ml) и 200 ml 40 % воден разтвор на метиламин (2.31 mol). Реакционната смес се разбърква внимателно при 40°C в продължение на 2 часа, след което се охлажда до стайна температура (сместа може да се държи цяла нощ при тази температура). Колкото може повече реакционна течност се отделя чрез аспирация и сместа се промива с разтворител, както е описано по-горе. След последното промиване с метанол, за отделяне на смолата от дъното на реактора и за да може да се филтрува, се използва допълнително количество метанол. Филтруваната смола се суши при 40°C под вакуум. Добив: 18-18.5 g смола; концентрация на амин 1.02 meq/g (на база на потенциометрично титруване на тетраhydroфурановата суспензия с р-толуенсулфонова киселина); IR (микроскопия) 3316 cm^{-1} (w, $-\text{NH}_2$). Елементарен анализ: намерено C, 87.07 %; H, 7.77 %; N, 1.58 %, което съответства на 1.13 азотни атома на грам смола.

Анализ: получаване на 4-нитрофенилетанхидроксикиселина.

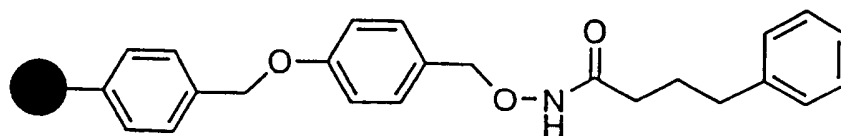
200 mg проба от изсушената смола (приблизително 0.2 mmol) се поставя в пластмасов реактор от 5 или 10 ml (полипропиленова спринцовка, снабдена с полипропиленова фрита). Смолата набъбва в продължение на около 15 минути в сух диметилформамид и след това се прибавят 115 mg 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидрохлорид (EDCI, 0.6 mmol). Към тази смес след това се прибавя 4-нитрофенилоцетна киселина (115 mg, 0.6 mmol). Реакторът се захлупва и сместа бавно се разбърква в продължение на една нощ (използва се клатачна машина). Реакционната течност се отстранява чрез филтруване под вакуум (в пластмасовия реактор е поставен малък гумен приемник) и сместа се промива с няколко малки (2-3 ml) порции от следните разтворители: диметилформамид (4-5 порции), метанол или 50 % воден диметилформамид (3-4 порции) и метанол

(2-3 порции). Смолата (още в спринцовката) се суши под вакуум при 40°C в продължение на поне 4 часа.

Към сухата смола се прибавят 2 ml дихлорметан, последвани от 2 ml трифлуороцетна киселина (TFA). Допълнително се прибавят 20 ml вода (счита се, че препятства формирането на “анхидрид” от хидроксамовата киселина). Сместа се оставя да реагира в продължение на около 1 час и реакционната течност се изпуска в тариран колектор. Смолата се промива с 1-2 порции от по 1 ml дихлорметан, последван от 1-2 порции от по 1 ml толуен. Смесените филтрати се концентрират до около 2 ml при 30°C, прибавят се допълнително 2 ml толуен, и полученият разтвор се концентрира до сухо под вакуум (ротационен изпарител, последван от вакуумсушилня при 30°C; трябва да се отбележи, че нагряването в присъствие на трифлуороцетна киселина съдейства за получаване на “анхидридно” онечистване). Остатъкът се претегля и анализира за чистота в тегловни проценти (HPLC, при използване на карбонова киселина като стандарт). Типични резултати за 4-нитрофенилетанхидроксмова киселина: 29-30 mg твърдо вещество с чистота 60-70 тегл.%, 90-97 A% чистота (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. Спектрите съответстват на химичен добив от 50-55 % смола при 1 meq/g.

ПРИМЕР 5.

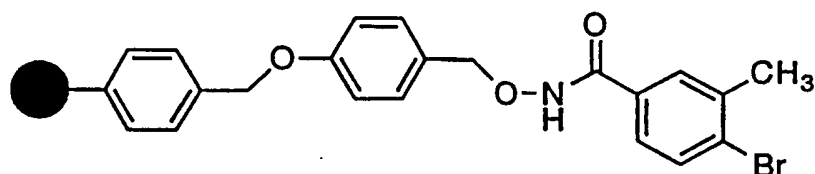
Получаване на N-4-фенилбут-1-оил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) смола



Суша 4-О- метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) смола (2 g, 1.5 mmol), получена съгласно Пример 4, се оставя да набъбне в диметилформамид (8 ml) в продължение на 10 минути и след това се третира с 4-фенилбутирова киселина и EDC (0.86 g, 4.5 mmol). Сместа се разклаща в продължение на 24 часа и се филтрува. Сместа се промива с диметилформамид, диметилформамид/вода, диметилформамид, тетраhydroфуран и диетилов етер и се суши под вакуум при 40°C до получаване на N-4-фенилбут-1-оил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (2.2 g). IR: C=O 1670 cm⁻¹. Елементен анализ: изчислено N, 1.05 %; намерено: N, 1.07 %.

ПРИМЕР 6.

Получаване на N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



Суша 4-О- метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) смола (4 g, 3 mmol), получена съгласно Пример 4, се оставя да набъбне в диметилформамид (32 ml) в продължение на 10 минути и след това се третира с 4-бром-3-метилбензоена киселина и EDC (1.725 g, 9 mmol). Сместа се разклаща в продължение на 24 часа и се филтрува. Смолата се промива с диметилформамид, диметилформамид/вода, диметилформамид, тетраhydroфуран и диетилов етер и се суши под вакуум при 40°C до получаване на N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (4.5 g). IR: C=O 1677 cm⁻¹. Елементен анализ: изчислено Br, 5.2 %; N, 1.05 %; намерено: Br, 5.3 %; N, 0.91 %.

ПРИМЕР 7,

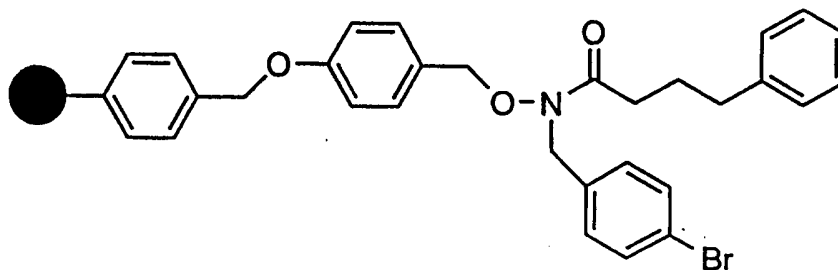
Получаване на N-хидрокси-4-бром-3-метилбензамид

N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола, получена, както е описано в Пример 6, се суспендира в 50 % трифлуороцетна киселина/метиленхлорид в продължение на 2 часа. Смолата се филтрува и промива три пъти с метиленхлорид до получаване на N-хидрокси-4-бром-3-метилбензамид.

LC MS: m/z 230/232 (Br) $[M+H]^+$ Площ 78 %; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.42 (s, 3H), 7.4 (bd, $J=7.89$, 1H), 7.58 (bd, $J=7.89$, 1H), 7.62 (bs, 1H).

ПРИМЕР 8,

Получаване на N-4-бромбензил-N-4-фенилбут-1-илкарбонил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



N-4-фенилбут-1-оил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи(стирен-1 %-дивинилбензен) смола (1.46 g, 1.095 mmol), получена, както е описано в Пример 5, се суспендира в толуен (26 ml) в продължение на 10 минути. Прибавя се DBU (0.83 ml, 5.5 mmol) и сместа се разбърква в продължение на 2 часа върху цапфа. Прибавя се бромбензилбромид (4.1 g, 16.425 mmol) и реакционната смес се разбърква енергично в продължение на 4 дни. Смолата се филтрува и промива с диметилформамид, диметилформаид/вода, диметилформаид, тетраhydroфуран и диетил етер и се суши под вакуум при 40°C до получаване на N-4-бром-

бензил-N-4-фенилбут-1-илкарбонил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (1.4 g). IR: C=O 1678 cm^{-1} . Елементен анализ: изчислено Br, 5.3 %; N, 0.94 %; намерено: Br, 5.4 %; N, 0.85 %.

ПРИМЕР 9.

Получаване на 4-фенилбутиралдехид

N-4-бромбензил-N-4-фенилбут-1-илкарбонил-4-О-метил-хидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (0.2 g, 0.6 mmol/g, 0.12 mmol) се суспендира в диетилов етер в продължение на 10 минути и след това се охлажда до 5°C в орбитален шейкър. Суспензията се третира с LiAlH_4OMe (0.46 M в диетилов етер, 0.22 ml, 0.1 mmol) и се разбърква в продължение на 30 минути при тази температура. Реакционната смес се фиксира чрез прибавяне на 2M солна киселина (водна) и завихряне в продължение на 30 минути. Прибавя се натриевокалиев тартрат и сместа се завихря в продължение на още 10 минути. Прибавя се натриев сулфат и сместа се филтрува през силикагел и се промива обилно с дихлорметан. Филтратът се концентрира до получаване на 4-фенилбутиралдехид. GC: Площ=91 %; ^1H NMR (CDCl_3) 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 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

ПРИМЕР 10.

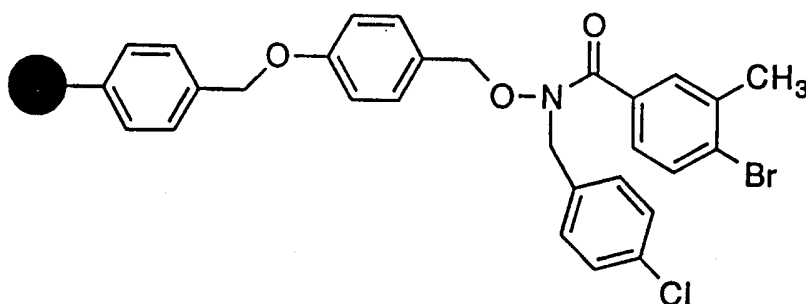
Получаване на 6-фенилхексан-3-он

N-4-бромбензил-N-4-фенилбут-1-ил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (0.15 g, приблизително 0.75 mmol/g 0.11 mmol) се суспендира в диетилов етер (1 ml) и се

третира с 1M разтвор на етилмагнезиев бромид в тетраhydroфуран (0.34 ml, 0.34 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 18 часа, след което се фиксира чрез прибавяне на 2M водна солна киселина (получава се pH приблизително 3). Реакционната смес се разбърква в продължение на 30 минути. Прибавя се натриев сулфат и сместа се филтрува през силикагел и се промива обилно с дихлорметан и се концентрира до получаване на 6-фенилхексан-3-он. GC MS (EI): Площ=97.1 %, m/z 176.2 (M)⁺; MS (EI-LRP), m/z 176 (M)⁺; ¹H 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).

ПРИМЕР 11,

Получаване на N-4-хлорбензил-N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-O-метил-хидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-O-метил-хидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (2.8 g, 2.1 mmol), получена съгласно Пример 6, се суспендира в толуен (27 ml) и сместа се разбърква в продължение на 10 минути. Прибавя се DBU (1.6 g, 10.5 mmol) и сместа се разбърква в продължение на 2 часа върху цапфа. Прибавя се хлорбензилбромид (6.47 g, 31.5 mmol) и реакционната смес се разбърква енергично в продължение на 3 дни. Смолата се филтрува и промива с диметилформамид, диметилформамид/вода, диметилформамид, тетраhydroфуран и диетилов етер и се суши под вакуум при 40°C до получаване на N-4-

хлорбензил-N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (3 g). IR: C=O 1644 cm^{-1} . Елементен анализ: изчислено Br, 4.2 %; Cl, 1.9 %; N, 0.8 %; намерено: Br, 3.8 %; Cl, 2.0 %; N, 0.9 %.

ПРИМЕР 12,

Получаване на N-(4-хлорбензил)-N-хидрокси-3-метил-4-бромбензамид

N-4-хлорбензил-N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-О-метил-хидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола, получена съгласно Пример 11, се суспендира в 50 % трифлуороцетна киселина/метиленхлорид в продължение на 2 часа. Смолата се филтрува и промива три пъти с метиленхлорид до получаване на N-(4-хлорбензил)-N-хидрокси-3-метил-4-бромбензамид. LC MS (H-ISP) m/z 354/356 (Cl/Br) $[M+H]^+$ Площ 64 %; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.3 (bs, 3H), 4.65 (bs, 2H), 7.2-7.6 (m, 7H).

ПРИМЕР 13,

Получаване на 4-бром-3-метилбензалдехид

N-4-хлорбензил-N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-О-метил-хидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (0.2 g, 0.5 mmol/g 0.1 mmol), получена съгласно Пример 11, се суспендира в диетилов етер в продължение на 10 минути и след това се охлажда до 5°C в орбитален шейкър. Суспензията се третира с LiAlH_4OMe (0.46 M в диетилов етер, 0.2 ml, 0.092 mmol) и се разбърква в продължение на 30 минути при тази температура. Реакционната смес се фиксира чрез прибавяне на 2M солна киселина (водна) и завихряне в продължение на 30 минути. Прибавя се натриевокалиев тартарат и сместа се завихря в продължение

на още 10 минути. Прибавя се натриев сулфат и сместа се филтрува през силикагел и се промива обилно с дихлорметан. Филтратът се концентрира до получаване на 4-бром-3-метилбензалдехид. GC MS (EI) Площ = 99.5 %, m/z 179/199 (Br) $[M]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.94 (1H,s), 7.70 (2H,d), 7.52 (1H,d), 2.45 (3H,s); MS (EI): m/z = /199 $[M+H^+]$.

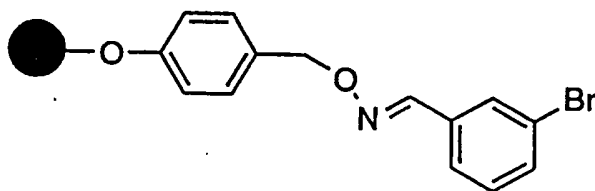
ПРИМЕР 14,

Получаване на 1-(4-бром-3-метилфенил)пропан-1-он

N-4-хлорбензил-N-(4-бром-3-метилбензоил)-4-O-метил-хидроксил-амин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (0.23 g, 0.5 mmol/g 0.115 mmol), получена съгласно Пример 11, се суспендира в диетилов етер (1 ml) и се третира с етилмагнезиев бромид (1.0M в тетра-хидрофуран, 0.23 ml, 0.23 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 18 часа и след това се фиксира чрез прибавяне на 2M солна киселина (получава се рН приблизително 3). Реакционната смес се разбърква в продължение на 30 минути. Прибавя се натриев сулфат и сместа се филтрува през силикагел и се промива обилно с дихлорметан. Остатъкът се концентрира до получаване на 1-(4-бром-3-метилфенил)пропан-1-он. GC Площ = 78.7 %; MS (EI) m/z 226 (Br) $[M^+-H]$; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (t, $J=7.89$, 3H), 2.96 (q, $J=7.89$, 2H), 7.6 (bs, 2H), 7.8 (s, 1H).

ПРИМЕР 15,

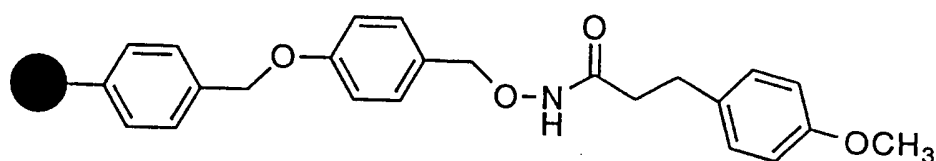
Получаване на N-3-бромбензалдехидоксим-4-O-метилхидроксил-амин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (105 mg, 0.08 mmol) набъбва в дихлорметан (DCM) (2 ml) в продължение на 10 минути. Към смолата се прибавят триметил-ортоформиат (1 ml) и 3-бром-бензалдехид (500 mg, 2.7 mmol, 34 eq) и сместа се разклаща в продължение на една нощ. След това суспензията се филтрува, изплаква се с дихлорметан (5 ml), диметилформамид (5 ml x 3), вода (5 ml x 4), тетраhydroфуран (5 ml x 10) и диетилов етер (5 ml x 10). Смолата се суши под вакуум при 40°C в продължение на 12 часа. Инфрачервен спектър на поглъщане на оксима 1602 cm⁻¹. Елементен анализ: изчислено Br, 5.52 %; N, 1.04 %; намерено: Br, 5.76 %; N, 1.08 %.

ПРИМЕР 16.

Получаване на N-3-(4-метоксифенил)пропан-1-оил-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (1 g, 0.73 mmol) се оставя да набъбне в диметилформамид в продължение на 10 минути и след това се третира с 3-(4-метоксифенил)пропионова киселина (0.658 g, 3.65 mmol) и DIC (0.46 g, 3.65 mmol). Сместа се разклаща в продължение на 24 часа, след което се филтрува и остатъкът се промива с диметилформамид, диметилформамид/вода, диметилформамид, тетраhydroфуран и диетилов етер и се суши под вакуум при 40°C до получаване на N-3-(4-метоксифенил)пропан-1-оил-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола. IR: C=O 1698 cm⁻¹. Елементен анализ: изчислено N, 1.02 %; намерено: N, 1.21 %.

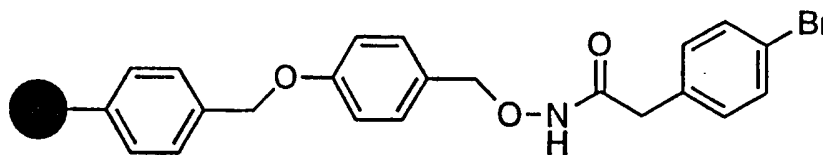
ПРИМЕР 17.

Получаване на N-хидрокси-3-(4-метоксифенил)пропионамид

N-хидрокси-3-(4-метоксифенил)пропионамид се получава чрез взаимодействие на N-3-(4-метоксифенил)пропан-1-оил-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола с трифлуороцетна киселина при използване на метода, съгласно Пример 7. ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 2.25 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 6.72 (d, 2H), 7.04 (d, 2H).

ПРИМЕР 18.

Получаване на N-2-(4-бромфенил)етан-1-оил-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



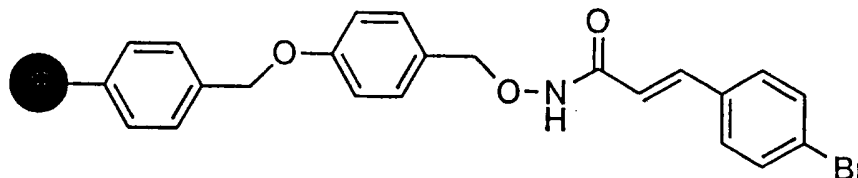
Смолата от заглавието се получава по метода, съгласно Пример 16, с тази разлика, че се използва 4-бромфенилоцетна киселина вместо 3-(4-метоксифенил)пропионова киселина. IR: $\text{C}=\text{O}$ 1713.9 cm^{-1} . Елементен анализ: изчислено Br, 5.8 %; N, 1.02 %; намерено: Br, 8.29 %, 8.18 %; N, 0.97 %, 0.96 %.

EDS: Стойности от рентгеноструктурен анализ

	линия К	линия L	линия М
Кислород:	969	1024	
Въглерод:	2662	3003	
Бром:			12855 10436

ПРИМЕР 19.

Получаване на N-4-бромсинамоил-4-О-метилхидроксиламин) фенокси-метил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



Смолата от заглавието се получава по метода, съгласно Пример 16, с тази разлика, че се използва 4-бромканелена киселина вместо 3-(4-метоксифенил)пропионова киселина. IR: C=O 1671.7 cm^{-1} (широк). Елементен анализ: изчислено Br, 5.8 %; N, 1.02 %; намерено: Br, 4.45 %, 4.54 %.

EDS: Стойности от рентгеноструктурен анализ

	линия K	линия L	линия M
Кислород:	818	1365	
Въглерод:	4549	5059	
Бром:			6384 5271

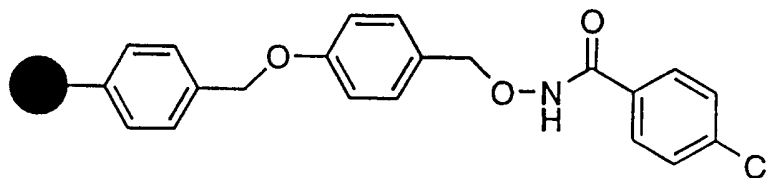
ПРИМЕР 20,

Получаване на N-хидрокси-4-бромсинамамид

N-хидрокси-4-бромсинамамид се получава чрез третиране на N-4-бромсинамоил-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола с трифлуороцетна киселина при използване на метода, съгласно Пример 7. LC MS (H-ISP) m/z 241/243 Br [M^+], Площ = 84 %; ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 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, $J=15.8$).

ПРИМЕР 21.

Получаване на N-(4-хлорбензоил)-4-O-метилхидроксиламин) фенокси-метил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



Смолата от заглавието се получава по метода съгласно Пример 16, с тази разлика, че се използва 4-хлорбензоена киселина вместо 3-(4-метоксифенил)пропионова киселина. IR: C=O 1678 cm^{-1} . Елементен анализ: изчислено Cl, 2.66 %; N, 1.05 %; намерено: Cl, 2.39 %; N, 1.02 %.

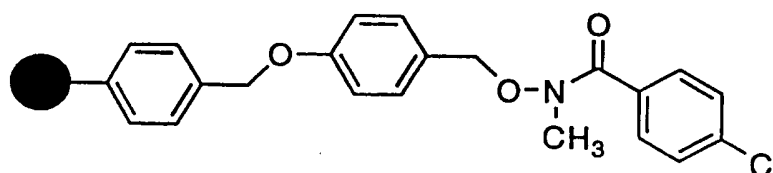
ПРИМЕР 22,

Получаване на N-хидрокси-4-хлорбензамид

N-хидрокси-4-хлорбензамид се получава чрез третиране на N-(4-хлорбензоил)-4-O-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола с трифлуороцетна киселина при използване на метода съгласно Пример 7. LC MS (H-ISP) m/z 172/174 (Cl) $[\text{M}+\text{H}]^+$, Площ = 96 %; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (d, $J=9.42$, 2H), 7.69 (d, $J=9.42$, 2H), 8.9-9.2 (широк, 1H), 11.28 (s, 1H).

ПРИМЕР 23,

Получаване на N-метил-N-(4-хлорбензоил)-4-O-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



N-(4-хлорбензоил)-4-O-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (0.1 g, 0.75 mmol/g 0.075 mmol), се суспендира в толуен (2 ml) и се охлажда до 5°C. Сместа се третира с метилйодид (1.5 mmol, 0.21 g, 93 µl), последван от DBU (0.22 ml, 0.228 g, 1.5 mmol). Реакционната смес се поставя в бъркачка и се оставя да се стопли до стайна температура. В рамките на няколко минути се формира изобилна бяла утайка и сместа се разрежда с толуен (2 ml). Разбъркването на реакционната смес продължава 18 часа. N-метил-N-(4-хлорбензоил)-4-O-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смолата се филтрува и промива с диметилформамид, диметилформамид/вода, диметилформамид, тетраhydroфуран и диетилов етер и се суши под вакуум при 40°C.

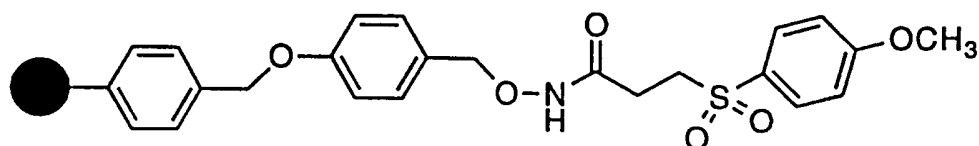
ПРИМЕР 24.

Получаване на 1-(4-хлорфенил)пропан-1-он

N-метил-N-(4-хлорбензоил)-4-O-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола се суспендира в диетилов етер (0.7 ml) и се третира с етилмагнезиев бромид (1.0M в тетраhydroфуран, 0.225 ml, 0.225 mmol). Реакционната смес се разбърква в продължение на 18 часа в шейкър и след това се фиксира чрез прибавяне на 5 % солна киселина в етанол. Разбъркването продължава още 30 минути и след това сместа се филтрува през силикагел за отстраняване на неорганичния материал. Филтратът се концентрира до получаване на 1-(4-хлорфенил)пропан-1-он. MS (EI-LRP) m/z 168/170 Cl $[M^+]$, 169/171 Cl $[M+H]^+$, ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (t, 3H), 2.98 (q, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

ПРИМЕР 25,

Получаване на N-[3-((4-метоксифенил)сулфонил)пропан-1-оилкарбонил]-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



N-[3-((4-метоксифенил)сулфонил)пропан-1-оилкарбонил]-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола се получава по метода съгласно Пример 16, с тази разлика, че се използва 3-(4-метоксифенилсулфонил)пропионова киселина вместо 3-(4-метоксифенил)пропионова киселина. IR: C=O 1691.6 cm^{-1} (широк). Елементен анализ: изчислено N, 1.05 %, S, 2.34 %; намерено: N, 1.03 %, S, 2.5 %.

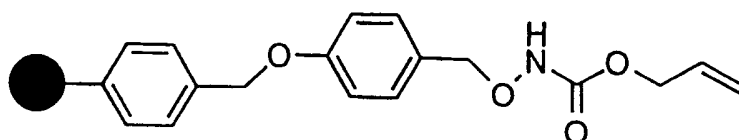
ПРИМЕР 26,

Получаване на N-хидрокси-3-(4-метоксифенилсулфонил)пропионамид

N-хидрокси-3-(4-метоксифенилсулфонил)пропионамид се получава чрез третиране на N-[3-((4-метоксифенил)сулфонил)пропан-1-оилкарбонил]-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола с трифлуороцетна киселина при използване на метода съгласно Пример 7. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.25 (t, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.13 (d, 2H), 7.79 (d, 2H). LC MS (йонно разпръскване) m/z 259 [M^+], Площ = 44 %.

ПРИМЕР 27,

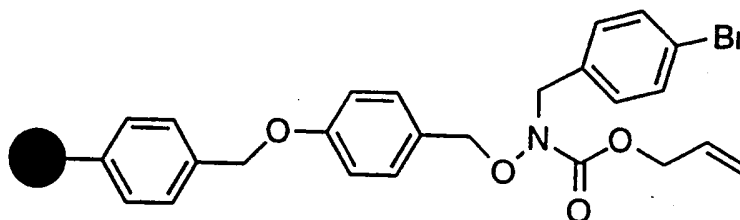
Получаване на N-алкоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (2 g, 2 mmol) се суспендира в 15 ml дихлорметан и се разклаща в продължение на 10 минути, след което се прибавят 284 mg (383 μ l, 2.2 mmol) диизопропилетиламин. Сместа се разклаща в продължение на 30 минути. Прибавя се алилхлорформиат (265 mg, 233 μ l, 2.2 mmol) и сместа се разклаща в продължение на една нощ. N-алилоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смолата се промива с 15 ml дихлорметан, тетраhydroфуран (3x) и дихлорметан (3x) и се суши под вакуум.

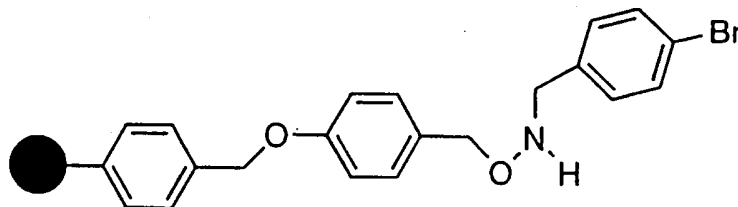
ПРИМЕР 28.

Получаване на N-4-бромбензил-N-алилоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



N-алилоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смолата, получена съгласно Пример 27, се суспендира в 15 ml толуен. Прибавят се DBU (1.522 g, 1.5 ml, 10 mmol) и 4-бромбензилбромид (2.5 g, 10 mmol) и сместа се разклаща в продължение на 70 часа. N-4-бромбензил-N-алилоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смолата се промива с 15 ml диметилформамид (3x), тетраhydroфуран (3x) и дихлорметан (3x) и се суши под вакуум.

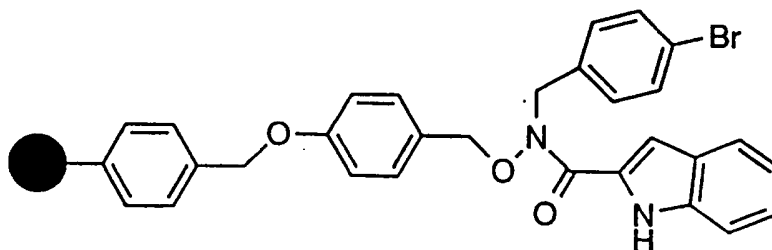
Получаване на N-4-бромбензил-4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



N-4-бромбензил-N-алилоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола, получена съгласно Пример 28, набъбва в 6 ml тетраhydroфуран, 6 ml диметилсулфоксид и 3 ml 0.5 N солна киселина. Прибавя се $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (347mg, 15 тегл. %) и сместа се разклаща в продължение на 5 минути. Прибавя се морфолин (4.3 ml) и сместа се разклаща в продължение на една нощ. Реагентите се отделят и N-4-бромбензил-4-О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смолата се промива с диметилформамид (2х), тетраhydroфуран (2х), дихлорметан (2х), 0.5 % диизопропилетил-амин в дихлорметан (3х), 0.5 % натриев диетилдитиокарбамат в диметилформамид (3х), диметилформамид (3х), тетраhydroфуран (3х) и дихлорметан (3х) се суши под вакуум в продължение на една нощ.

ПРИМЕР 30,

Получаване на N-(индол-2-илкарбонил)-4-бромбензил-4-(О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



N-4-бромбензил-4-(О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (1.17 g, 1 mmol), получена съгласно Пример 29, се суспендира в 15 ml диметилформамид. Прибавят се индол-2-карбонова киселина (483 mg, 3 mmol) и 575.1 mg (3 mmol) 1-(3-диметил-аминопропил-3-диетилкарбодиимид хидрохлорид и сместа се разклаща в продължение на 16 часа. Отделя се N-(индол-2-илкарбонил)-4-бромбензил-4-(О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола и се промива с 15 ml диметилформамид (3x), тетраhydroфуран/20 % вода (3x), тетраhydroфуран (3x) и дихлорметан (3x) се суши под вакуум.

ПРИМЕР 31,

Получаване на индол-2-карбоксалдехид

Суша N-(индол-2-илкарбонил)-4-бромбензил-4-(О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола набъбва в 12 ml тетраhydroфуран, разклаща се и се охлажда до 0°C в продължение на 30 минути. Прибавя се LiAlH₄ (0.62 ml, 3 eq) и се разклаща при 0°C в продължение на 30 минути. Прибавят се наситен разтвор на кисел калиев сулфат (0.5 ml) и 0.3 ml разтвор на калиево натриев тартарат и сместа се разклаща в продължение на 30 минути, докато се затопля до стайна температура. Излишната вода се отстранява чрез прибавяне на сух натриев сулфат и разклащане в продължение на още 15 минути. Сместа се филтрува при ниско налягане на азот и се промива 3 пъти с по 8 ml дихлорметан, след което се филтрува. Филтратът се суши с натриев сулфат и се филтрува два пъти през силикагел 60 за колонна хроматография (размер на частиците 0.040-0.063 mm) с дебелина 1 инч и разтворителят се отделя под вакуум до получаване на индол-2-карбоксалдехид. ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.84

(1H,s), 9.22 (1H,bfs), 7.75 (1H,d), 7.14-7.48 (4H,m); MS (EI): $m/z = 146$ $[M+H]^+$.

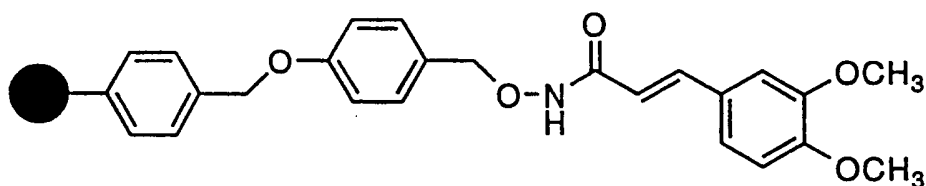
ПРИМЕР 32.

Получаване на N-(tert-бутоксикарбонил)фенилаланин алдехид

Желаното съединение се получава по метода, съгласно Примери 30 и 31, с тази разлика, че се използва N-(tert-бутоксикарбонил)фенилаланин вместо индол-2-карбоксалдехид.

ПРИМЕР 33.

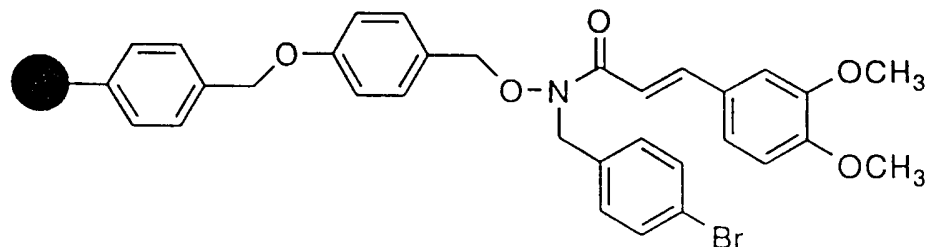
Получаване на N-(3,4-диметоксисинамоил)-4-(O-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



4-O-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола (1 g, 1 mmol) се промива с диметилформамид (15 ml), след което се суспендира в диметилформамид (15 ml) и се прибавят 624.6 mg (3 mmol, 3x излишък) 3,4-диметоксиканелена киселина и 575.1 mg (3 mmol, 3x излишък) 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид хидро-хлорид и сместа се разклаща в продължение на 16 часа. Смолата се отделя и промива с 15 ml диметилформамид (1x), тетраhydroфуран/20 % вода (3x), тетраhydroфуран (3x) и дихлорметан (3x) се суши под вакуум в продължение на една нощ.

ПРИМЕР 34,

Получаване на N-4-бромбензил-N-(3,4-диметоксисинамоил)-4-О-метил-хидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



Суха N-(3,4-диметоксисинамоил)-4-О-метилхидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола се разклаща в 15 ml толуен в продължение на 10 минути, след което се прибавят 0.9 ml (6 mmol, 6x излишък) DBU и сместа се разклаща в продължение на 2 часа. Прибавя се p-бромбензилбромид (1.5 g, 6 mmol, 6x излишък) и сместа се разклаща в продължение на 3 дни. Сместа се суши под вакуум в продължение на една нощ.

ПРИМЕР 35.

Получаване на 3,4-диметоксисинамалдехид

Суха N-4-бромбензил-N-(3,4-диметоксисинамоил)-4-О-метил-хидроксиламин) феноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола набъбва в 12 ml сух тетраhydroфуран, разклаща се и се охлажда до 0°C в продължение на 30 минути. Прибавя се LiAlH₄ в тетраhydroфуран (0.5 ml, 3 eq) и се разклаща при 0°C в продължение на 30 минути. Прибавят се наситен разтвор на кисел калиев сулфат (0.5 ml) и 0.3 ml разтвор на калиево натриев тартарат и сместа се разклаща в продължение на 30 минути, докато се затопля до стайна температура. Излишната вода се отстранява чрез прибавяне на сух натриев сулфат и разклащане в продължение на още 15

минути. Сместа се филтрува при ниско налягане на азот и се промива 3 пъти с по 8 ml дихлорметан, след което се филтрува. Филтратът се суши с натриев сулфат и се филтрува два пъти през силикагел 60 за колонна хроматография (размер на частиците 0.040-0.063 mm) с дебелина 1 инч и разтворителят се отделя под вакуум до получаване на 3,4-диметоксисинамалдехид ^1H NMR (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): $m/z = 193$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

ПРИМЕРИ 36-43 .

Съединенията от Примери 36-43 се получават от желани изходни карбонови киселини при използване на методите от Примери 33-35.

ПРИМЕР 36,

Получаване на антранилов алдехид

^1H NMR (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): $m/z = 198$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

ПРИМЕР 37,

Получаване на 2-бибензоен алдехид

^1H NMR (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): $m/z = 211$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

ПРИМЕР 38,

Получаване на 4-метокси-2-хинолиналдехид

^1H NMR (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): $m/z = 188$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

ПРИМЕР 39.

Получаване на 3-ацетамидобензалдехид

^1H NMR (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): $m/z = 164$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

ПРИМЕР 40.

Получаване на 4-(4-N-пропилфенил)бензалдехид

^1H NMR (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): $m/z=225$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

ПРИМЕР 41,

Получаване на 3-хинолиналдехид

^1H NMR (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): $m/z = 158$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

ПРИМЕР 42,

Получаване на 3-(3,4-метилендиокси)пропионалдехид

^1H NMR (CDCl_3) 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): $m/z = 179$ $[\text{M}+\text{H}^+]$.

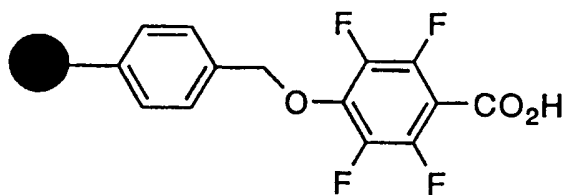
ПРИМЕР 43.

Получаване на 2-фенил-4-хиолиналдехид

^1H NMR (CDCl_3) 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), 3.90 (6H,s); MS (EI): $m/z=234$ [$\text{M}+\text{H}^+$].

ПРИМЕР 44.

Получаване на 4-карбокси-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола



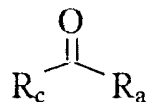
Смола на Merrifield (2 mmol/g, 600 mg, 1.2 mmol) набъбва в безводен диметилформамид (20 ml). Прибавят се 2,3,5,6-тетрафлуор-4-хидрокси-бензоена киселина хидрат (2.28 g, 10 mmol) и цезиев карбонат (3.26 g, 10 mmol) и реакционната смес се нагрява при 85°C в продължение на 12 часа при внимателно разбъркване. Реакционната смес се филтрува и получената 4-карбокси-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1 %-дивинилбензен) смола се промива с диметилформамид (5x), 20 % воден диметилформамид (5x), тетраhydroфуран (5x) и дихлорметан и се суши под вакуум в продължение на една нощ. IR (микроскоп, cm^{-1}): 1640 ($\text{C}=\text{O}$); ^{19}F NMR (нанопроба) -144.4 ppm, -160.2 ppm.

EDS

Рентгеноструктурните изследвания са проведени посредством Electroscan Scanning Electro Microscope с вграден PGT дигитален детектор. Зърната се поставят върху алуминиеви глави и се тестват без проводимо покритие. Рентгеноструктурните данни са представени след корекция на фона. Няма корекции за атомното число, флуоресценцията и абсорбцията.

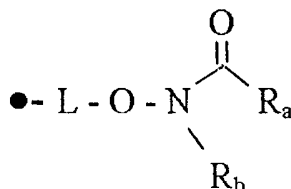
ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване на кетон с формула



в която R_c и R_a независимо са алифатни или ароматни групи, характеризиращ се с това, че включва;

(а) взаимодействие на N-алкилирана полимерна смола на хидроксидната киселина с формула



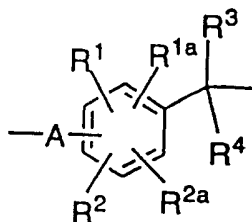
в която $\bullet$ е твърд носител, L в даден случай е свързваща група и R_b е алифатна или арилова група с органометален реагент с формула R_cM , в която R_c е алифатен или арилов анион и M е метален катион; и

(б) отделяне на кетона от смолата.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че M е Li или MgX , където X е бром или хлор.

3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

4. Метод съгласно претенция 3, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A в даден случай е група с формула $\text{---X}^1\text{---Z---}$, в която

X^1 е $-\text{CHR}-$ или $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с $-\text{H}$, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$,

Y е $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$,

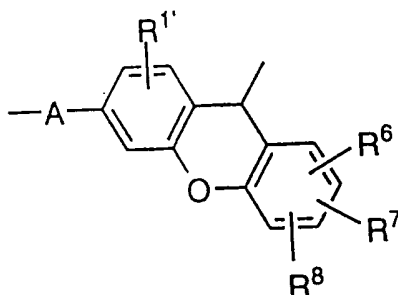
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



в която

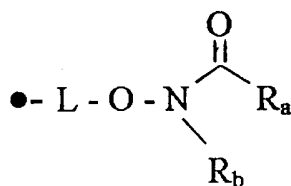
$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$.

5. Метод съгласно претенция 4, характеризиращ се с това, че R_b е алкил, бензил или заместен бензил.

6. Метод за получаване на алдехид с формула $R_a\text{CHO}$, в която R_a е дефинирана по-горе, характеризиращ се с това, че включва :

(а) взаимодействие на N-алкилирана полимерна смола на хидроксидната киселина с формула



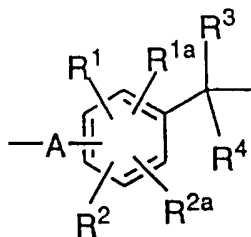
в която $\bullet$, L, R_a и R_b са дефинирани по-горе, с редуциращ агент; и

(б) отделяне на алдехида от смолата.

7. Метод съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че редуциращият агент е хидриден редуциращ агент.

8. Метод съгласно претенция 7, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

9. Метод съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с -H, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

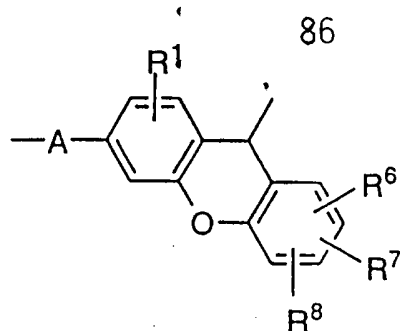
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



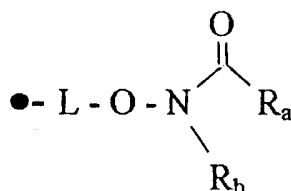
в която

R^1 е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$.

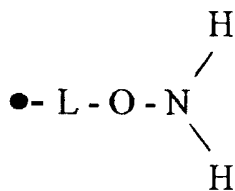
10. Метод съгласно претенция 8, характеризиращ се с това, че R_b е алкил, бензил или заместен бензил.

11. Метод за получаване на N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула

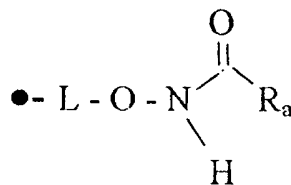


в която •, L, R_a и R_b са дефинирани по-горе, характеризиращ се с това, че включва:

(а) свързване на карбонова киселина с формула R_aCO_2H с полимерна хидроксиламинна смола с формула



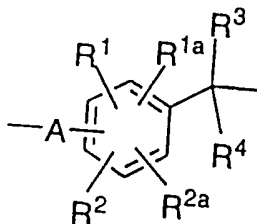
до получаване на полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула



(б) взаимодействие на полимерната смола на хидроксамовата киселина с алкилиращ агент с формула R_bLG , в която LG е напускаща група.

12. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

13. Метод съгласно претенция 12, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с -H, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

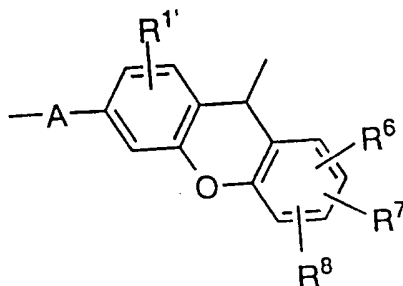
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



В КОЯТО

R^1 е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$.

14. Метод съгласно претенция 13, характеризиращ се с това, че R_b е алкил, бензил или заместен бензил.

15. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че полимерната хидроксиламинна смола представлява

4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

4-[4-(О-метилхидроксиламин)-3-метоксифенокси]-(N-4-метилбензхидрил)-бутирамин-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

4-[4-(аминоксипропил)-2-метокси-5-нитрофенокси]-(N-4-метилбензхидрил)-бутирамин-съполи(стирен-1% дивинилбензен) смола,

О-хидроксиламин-2'-хлортритил-съполистирен-1 %-дивинилбензен смола,

О-хидроксиламин-третил-съполистирен-1%- дивинилбензен смола,

5-(4-О-метилхидроксиламин-3,5-диметоксифенокси) валерианова киселина-съполистирен-1 %-дивинилбензен смола,

4-(О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен) смола,

4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

4-О-метилхидроксиламин-3-метоксифенокси-съполи стирен-1 % дивинилбензен смола, или

3-хидрокси-ксантидроламин-съполистирен-1 %-дивинилбензен.

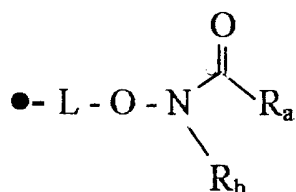
16. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че по-

лимерната хидроксиламинна смола представлява

4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола, или

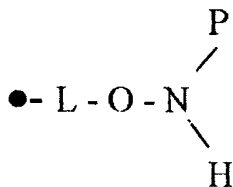
4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола.

17. Метод за получаване на N-алкилирана полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула

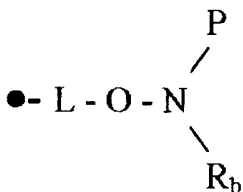


в която $\bullet$, L, R_a и R_b са дефинирани по-горе, характеризиращ се с това, че включва:

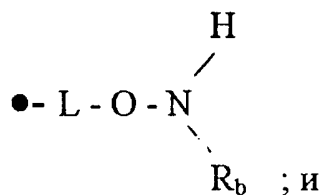
(а) взаимодействие на N-защитена полимерна смола на хидроксамовата киселина с формула



в която P е аминна защитаваща група, с алкилиращ агент с формула R_bLG , в която LG е дефинирана по-горе, до получаване на полимерна N-защитена N-алкилирана смола на хидроксамовата киселина с формула



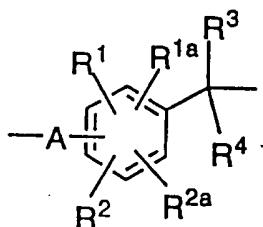
(б) отстраняване на защитаващата амина група до получаване на полимерна N-алкилирана хидроксиламинна смола с формула



(в) взаимодействие на полимерната N-алкилирана хидроксиламинна смола с карбонова киселина с формула R_aCO_2H .

18. Метод съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

19. Метод съгласно претенция 18, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с $-H$, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

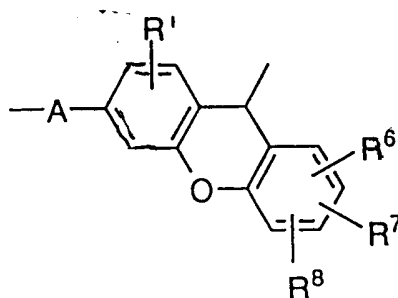
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



в която

R^1 е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

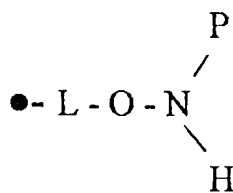
R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$.

20. Метод съгласно претенция 19, характеризиращ се с това, че R_b е алкил, бензил или заместен бензил.

21. Метод съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че P е алилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, p -метоксибензилоксикарбонил, p -нитробензилоксикарбонил, триметилсилилетоксикарбонил, 2,4-диметоксикарбонил, o -нитробензилоксикарбонил, o -нитробензилсулфонил, p -нитробензилсулфонил и 2-нитро-4-трифлуорметилбензилсулфонил.

22. Метод съгласно претенция 17, характеризиращ се с това, че P е алилоксикарбонил.

23. Полимерна N -защитена хидроксиламинна смола с формула



характеризираща се с това, че

● е твърд носител;

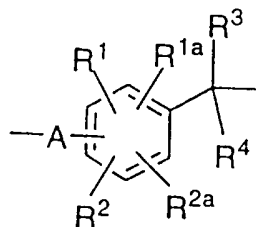
L е отсъстваща или свързваща група; и

P е защитаваща амина група, при условие, че P е различен от 4-метоксибензил или 2,4-диметоксибензил.

24. Полимерна N -защитена хидроксиламинна смола съгласно пре-

тенция 23, характеризираща се с това, че L е свързваща група.

25. Полимерна N-защитена хидроксиламинна смола съгласно претенция 24, характеризираща се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с $-H$, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

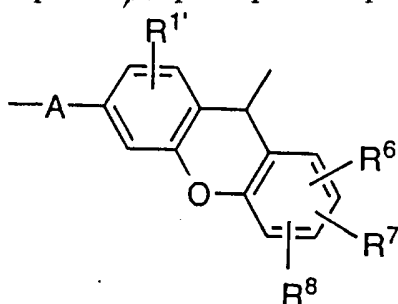
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



в която

$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$.

26. Полимерна N-защитена хидроксиламинна смола съгласно претенция 25, характеризираща се с това, че R е алилоксикарбонил, бензилоксикарбонил, p-метоксибензилоксикарбонил, p-нитробензилоксикарбонил, триметилсилилетоксикарбонил, 2,4-диметоксибензилоксикарбонил, o-нитробензилоксикарбонил, o-нитробензилсулфонил, p-нитробензилсулфонил и 2-нитро-4-трифлуорметилбензилсулфонил.

27. Полимерна N-защитена хидроксиламинна смола съгласно претенция 26, характеризираща се с това, че R е алилоксикарбонил.

28. Полимерна N-защитена хидроксиламинна смола съгласно претенция 27, характеризираща се с това, че представлява

N-алилоксикарбонил-4-(O-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

N-алилоксикарбонил-4-[4-(O-метилхидроксиламин)-3-метоксифенокси]-(N-4-метилбензхидрил)-бутирамид-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

N-алилоксикарбонил-4-(2',4'-диметоксифенил-O-метилхидроксиламин)-феноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

N-алилоксикарбонил-4-[4-(аминоксietил)-2-метокси-5-нитрофенокси]-(N-4-метилбензхидрил)-бутирамид-съполи(стирен-1% дивинилбензен) смола,

N-алилоксикарбонил-O-хидроксиламин-2'-хлортритил-съполистирен-1%-дивинилбензен смола,

N-алилоксикарбонил-O-хидроксиламин-тритил-съполистирен-1%-дивинилбензен смола,

N-алилоксикарбонил-5-(4-O-метилхидроксиламин-3,5-диметоксифенокси) валерианова киселина-съполистирен-1 %-дивинилбензен смола,

N-алилоксикарбонил-4-(O-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен) смола,

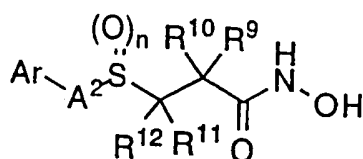
N-алилоксикарбонил-4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола,

N-алилоксикарбонил-4-О-метилхидроксиламин-3-метоксифенокси-съполи стирен-1 % дивинилбензен смола, или

N-алилоксикарбонил-3-хидрокси-ксантидроламин-съполистирен-1 %-дивинилбензен смола.

29. Полимерна N-защитена хидроксиламинна смола съгласно претенция 27, характеризираща се с това, че представлява N-алилоксикарбонил-4-(О-метилхидроксиламин)феноксиметил-съполи (стирен-1% дивинилбензен) смола.

30. Метод за получаване на съединение на хидроксамовата киселина с формула



в която

A^2 е директна връзка или алкилен, или NR^{13} , в който R^{13} е водород или алкил;

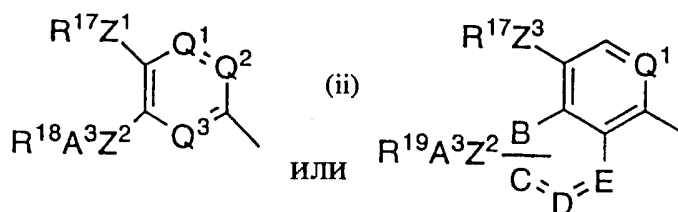
R^9 е група с формула $-L^1-R^{14}$, в която L^1 представлява директна връзка или права или заместена C_{1-6} алкиленова верига, възможно заместена с алкокси, арил, карбокси, циано, циклоалкил, халоген, хетероарил, хидроксил или оксо, и R^{14} е водород, арил, карбокси, циано, циклоалкил, циклоалкенил, циклокарбамоил, циклоимидил, хетероциклоалкил, хетероарил, $-NH-C(=O)-NH_2$, (N-карбамоил)цикличен амин, $-C=N-O-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ [в която Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, арилалкил и арил, или заместителят Y^1Y^2N - образува 4-6 членен цикличен амин, който може да съдържа допълнителен хетероатом, избран между O, S, NH или NR^{13}], $-NY^1SO_2$ арил, $-NHR^{13}$, $-SR^{13}$ или $-OR^{13}$; или група L^2-R^{15} , в която L^2

представлява права или разклонена въглеродна верига, включваща от 2 до около 6 въглеродни атома, възможно заместени с карбокси или циано, която съдържа двойна или тройна въглерод-въглеродна връзка, или се прекъсва от кислороден или серен атом, фенилен, имино ($-\text{NH}-$) или алкилиминова връзка, или сулфинилна или сулфонилна група и R^{15} е водород, арил, карбокси, циано, циклоалкил, циклоалкенил, хетероциклоалкил или хетероарил; или R^9 и R^{10} , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват пръстен; или R^9 и R^{11} , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват пръстен;

R^{10} и R^{12} независимо са водород или алкил; или R^{10} и R^{12} заедно формират връзка;

R^{11} е група с формула $-\text{L}^3-\text{R}^{16}$, в която L^3 представлява директна връзка или права или заместена C_{1-6} алкиленова верига, възможно заместена с алкокси, арил, карбокси, циано, циклоалкил, халоген, хетероарил, хидроксил или оксо; или L^3 представлява права или разклонена въглеродна верига, включваща от 2 до около 6 въглеродни атома, възможно заместени с карбокси или циано, която съдържа двойна или тройна въглерод-въглеродна връзка, или се прекъсва от кислороден или серен атом, фенилен, имино ($-\text{NH}-$) или алкилиминова връзка, или сулфинилна или сулфонилна група и R^{16} е водород, арил, циклоалкил, циклоалкенил, циклокарбамоил, циклоимидил, хетероциклоалкил, хетероарил, $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, (N-карбамоил)циклически амин, $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$ [в която Y^1 и Y^2 независимо са водород, алкил, арилалкил и арил, или заместителите $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$ образува 4-6-членен циклически амин, който може да съдържа допълнителен хетероатом, избран между O, S, NH или NR^{13}], $-\text{NY}^1\text{SO}_2$ арил, или R^{11} и R^9 , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват пръстен; или R^{11} и R^{12} , взети заедно с атома, към който са свързани, образуват пръстен;

Ar е група, подбрана от



в която R^{17} представлява права или разклонена алкилова група, съдържаща от 1 до около 6 въглеродни атома, възможно заместени с един или повече халогенни атома, или, когато Z^3 е директна връзка, R^{17} може също да представлява водороден атом, алкенилова или алкинилова група;

R^{18} представлява възможно заместена циклоалкилова, циклоалкенилова, хетероциклоалкилова, арилова, частично наситена бициклоарилова или хетероарилова група;

R^{19} представлява R^{20} , $-\text{OR}^{20}$, $-\text{SR}^{20}$, $-\text{SOR}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$, $-\text{N}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})\text{R}^{21}$, където R^{20} и R^{21} , които могат да бъдат еднакви или различни, всеки от тях представлява водороден атом или алкил, алкенил, хетероциклоалкил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, хетероарил, арилалкил или хетероарилалкил, или групата $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ представлява от 5 до 7-членен цикличен амин, възможно съдържащ един или повече допълнителен хетероатом, подбран между O, N или S, в който, когато R^{18} представлява заместена циклоалкилова група, циклоалкиловата група се замества от един или повече (например 1, 2 или 3) заместителя, подбрани между OR^{23} , SR^{24} , SOR^{24} , SO_2R^{24} , NH_2 , $\text{NR}^{13}\text{R}^{24}$, $=\text{NOR}^{24}$, $=\text{NOH}$, $=\text{NNHR}^{24}$, $=\text{NOCONHR}^{24}$, $=\text{NCO}_2\text{R}^{24}$, SOR^{24} , NHCOR^{24} , $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{24}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{24}$, R^{23} , CONHR^{24} , $\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{CONR}^{24}\text{R}^{13}$ или N_3 ; където R^{23} е водород, алкил, циклоалкил, арил, арилалкил, хетероарил или хетероарилалкил; R^{24} е алкил, циклоалкил, циклоалкенил, хетероциклоалкил, арил, арилалкил, хетероарил или хетероарилалкил; или заместителят $\text{NR}^{13}\text{R}^{24}$ образува 4 - 7-членен цикличен амин, който възможно съдържа един/или повече/допъл-

нителен хетероатом, избран между O, S, NH или NR^{13} , и когато R^{18} представлява заместена хетероциклоалкилова група, съдържаща азотен атом, пръстенът се замества в един или повече (например 1, 2 или 3) пръстенни въглеродни атома и заместителите са избрани между CO_2R^{13} , $CONHCH_2CO_2R^{13}$, арил, аралкил, алкил или хидроксиалкил, и/или се замества в пръстения азотен атом и заместителите са избрани между 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} или OR^{24} ;

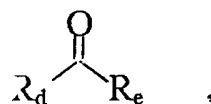
A^3 представлява директна връзка или права или заместена C_{1-6} алкиленова верига, възможно заместена с халоген, хидроксил, алкокси, оксо, циклоалкил, арил или хетероарил; или A^3 представлява права или разклонена въглеродна верига, включваща от 2 до около 6 въглеродни атома, която съдържа двойна или тройна въглерод-въглеродна връзка, или се прекъсва от кислороден или серен атом, фенилен, имино ($-NH-$) или алкилиминова връзка, или сулфинилна или сулфонилна група;

Z^1 и Z^3 всеки от тях представлява кислороден или серен атом, директна връзка или NH;

Z^2 представлява кислороден или серен атом, или директна връзка;

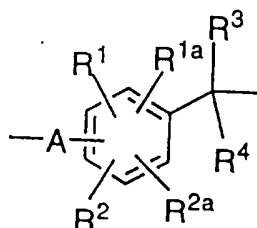
B, C, D и E независимо представляват въглерод или хетероатом, избран между O, S, N, NOR^{22} или NR^{22} , където R^{22} е водород или C_{1-4} права или разклонена верига на алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, хетероарил или хетероарил C_{1-4} алкилова група, или три от B, C, D или E представляват въглерод или хетероатом, избран между O, N, NR^{22} , или S, а другият представлява директна връзка; но изключвайки съединенията, където два кислородни или серни атома са в съседни позиции, и връзките, свързващи B, C, D и E могат да бъдат единични или двойни връзки;

Q^1 , Q^2 и Q^3 , които могат да бъдат еднакви или различни, представляват поотделно CH или CX^1 връзка или азотен атом; и X^1 представлява халогенен атом; и



33. Метод съгласно претенция 32, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

34. Метод съгласно претенция 33, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с -H, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

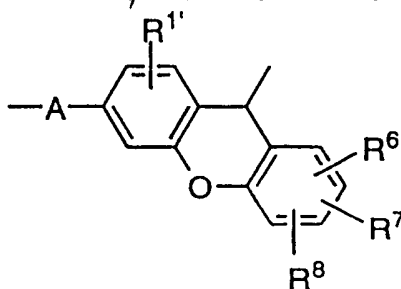
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула

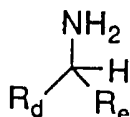


в която

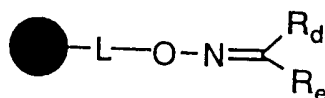
R^1 е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$.

35. Метод за получаване на α -амин с формула



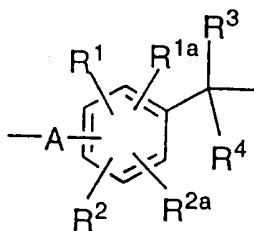
в която R_d и R_e са независимо водород, алифатна или арилова група, при условие, че R_d и R_e не са едновременно водород, характеризиращ се с това, че включва редукционно разцепване на полимерната смола на оксимов етер с формула



в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе.

36. Метод съгласно претенция 35, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

37. Метод съгласно претенция 36, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-\text{X}^1-\text{Z}-$, в която

X^1 е $-\text{CHR}-$ или $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с -H, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$,

Y е $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$,

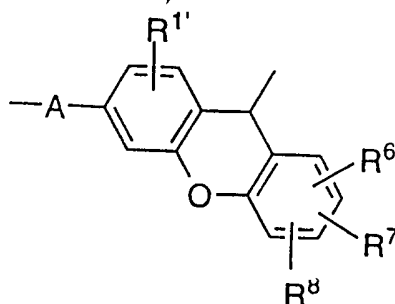
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



в която

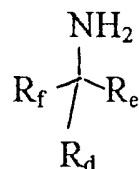
$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$.

38. Метод съгласно претенция 37, характеризиращ се с това, че редукционното разцепване се осъществява при използване на хидриден редуциращ агент.

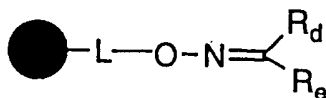
39. Метод съгласно претенция 38, характеризиращ се с това, че редукционното разцепване се осъществява посредством последователно третиране на полимерната смола оксим етер с NaBH_3CN и LiAlH_4 .

40. Метод за получаване на заместен α -амин с формула

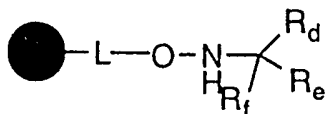


в която R_d и R_c са независимо водород, алифатна или ароматна група, при условие, че R_d и R_c не са едновременно водород и R_f е алифатна или ароматна група, характеризиращ се с това, че включва;

(а) взаимодействие на полимерен оксимов етер с формула



в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, с органометален реагент с формула R_fM , в която R_f е алифатен или ароматен анион и M е метален катион до получаване на полимерна α -заместена хидроксиламинна смола с формула



(б) редукционно разцепване на α -заместената хидроксиламинна смола.

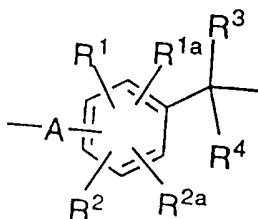
41. Метод съгласно претенция 40, характеризиращ се с това, че M е Li или MgX , където X е бром или хлор.

42. Метод съгласно претенция 41, характеризиращ се с това, че редукционното разцепване се осъществява при използване на хидридна база.

43. Метод съгласно претенция 42, характеризиращ се с това, че хидридната база е BH_3THF или $LiAlH_4$.

44. Метод, съгласно претенция 43, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

45. Метод съгласно претенция 44, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-\text{CHR}-$ или $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с $-\text{H}$, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$,

Y е $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$,

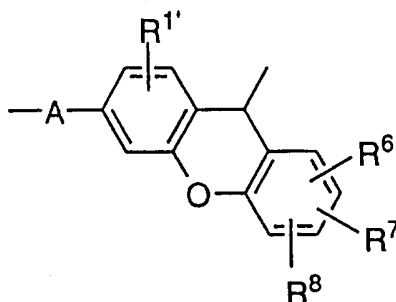
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-\text{O}-$ или $-\text{NH}-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула

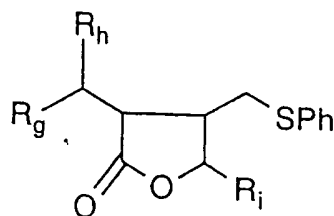


в която

$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$; и

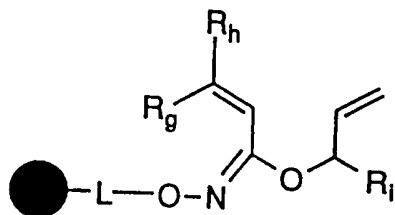
R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$.

46. Метод за получаване на лактон с формула

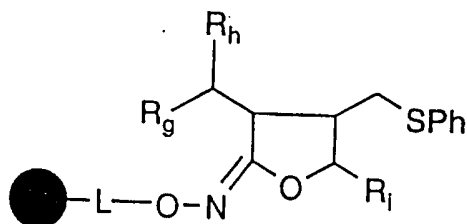


в която R_g , R_h и R_i са алифатна или ароматна група и Ph е фенил, характеризиращ се с това, че включва;

(а) третиране на α,β -ненаситена полимерна смола на хидроксисомовата киселина с формула



в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, с тιοфенол и радикален инициатор до получаване на полимерен оксимил лактон с формула

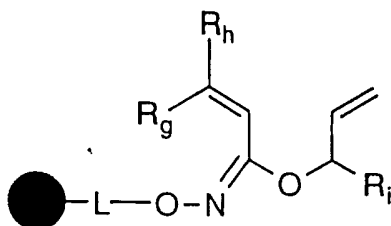


(б) третиране на полимерния оксимил лактон с водна киселина.

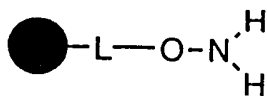
47. Метод съгласно претенция 46, характеризиращ се с това, че радикалният инициатор е 2,2'-азобисизобутиронитрил.

48. Метод съгласно претенция 47, характеризиращ се с това, че водната киселина е водна солна киселина.

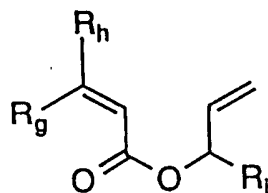
49. Метод за получаване на α,β -ненаситена полимерна смола на естер на хидроксамовата киселина с формула



в която $\bullet$, L, R_g , R_h и R_i са, както са дефинирани по-горе, характеризиращ се с това, че включва взаимодействие на полимерна хидроксиламинна смола с формула

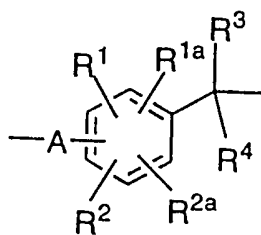


с α,β -ненаситен естер на карбонова киселина с формула



50. Метод съгласно претенция 49, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

51. Метод съгласно претенция 50, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с -H, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

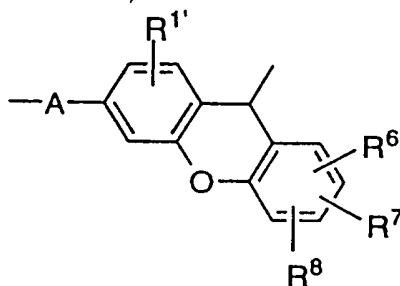
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула

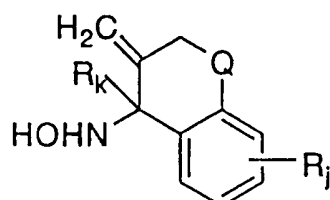


в която

$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$; и

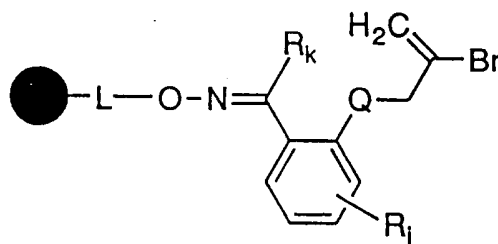
R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$.

52. Метод за получаване на α -цикличен хидроксиламин с формула

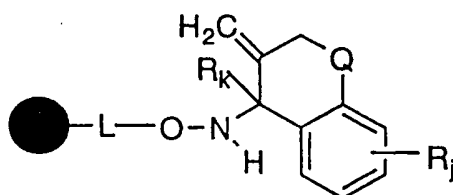


в която R_j и R_k са алифатна или ароматна група и Q е $-\text{O}-$ или $-\text{CH}_2-$, характеризиращ се с това, че включва;

(а) третиране на полимерен ацетофенон оксим с формула



в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, с триалкилкалаен хидрид и радикален инициатор до получаване на полимерна α -циклична хидроксиламинна смола с формула

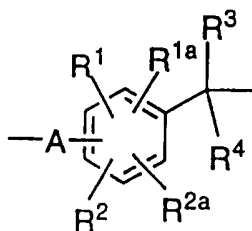


(б) третиране на полимерната α -циклична хидроксиламинна смола с водна киселина.

53. Метод съгласно претенция 52, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

54. Метод съгласно претенция 53, характеризиращ се с това, че L е

свързваща група с формула



в която А е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с $-H$, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

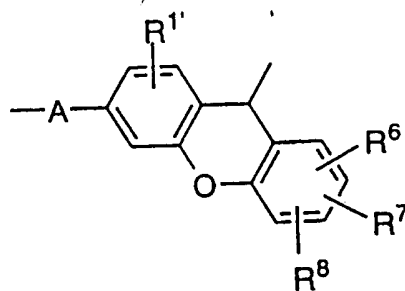
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



в която

R^1 е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

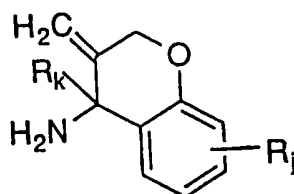
R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$.

55. Метод съгласно претенция 54, характеризиращ се с това, че

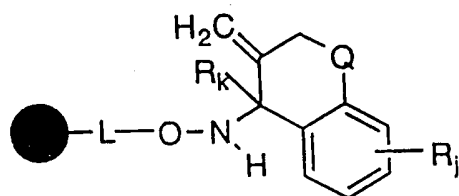
триалкилкалаеният хидрид е три-п-бутилкалаен хидрид.

56. Метод съгласно претенция 55, характеризиращ се с това, че радикалният инициатор е 2,2'-азобисизобутиронитрил.

57. Метод за получаване на α -цикличен амин с формула



в която R_j и R_k са алифатна или ароматна група и Q е -O- или -CH₂-, характеризиращ се с това, че включва редукционно разцепване на полимерна α -циклична хидроксиламинна смола с формула



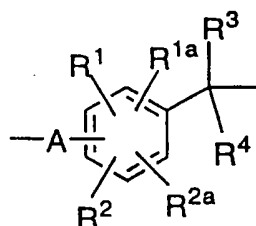
в която ● и L са, както са дефинирани по-горе.

58. Метод съгласно претенция 57, характеризиращ се с това, че редукционното разцепване се осъществява при използване на хидриден редуциращ агент.

59. Метод съгласно претенция 58, характеризиращ се с това, че хидридният редуциращ агент е LiAlH₄.

60. Метод съгласно претенция 59, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

61. Метод съгласно претенция 60, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която А е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с $-H$, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

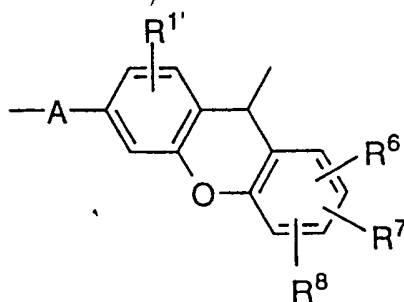
n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула

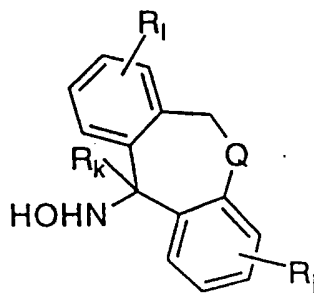


в която

$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$.

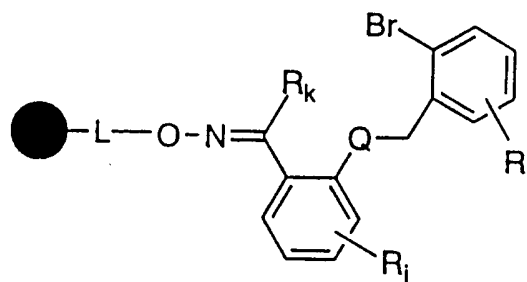
62. Метод за получаване на α -цикличен хидроксиламин с формула



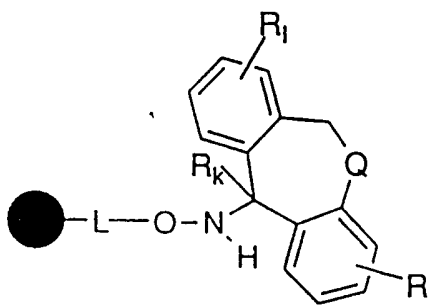
в която R_j , R_k и R_l са алифатна или ароматна група и Q е $-O-$ или $-CH_2-$,

характеризиращ се с това, че включва ;

(а) третиране на полимерен ацетофенон оксим с формула



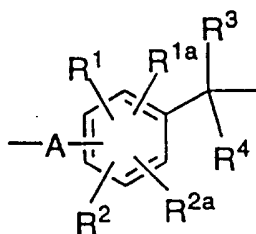
в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе, с триалкилкалаен хидрид и радикален инициатор до получаване на полимерна α -циклична хидроксиламинна смола с формула



(б) третиране на полимерната α -циклична хидроксиламинна смола с водна киселина.

63. Метод съгласно претенция 62, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

64. Метод съгласно претенция 63, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фе-

нил или фенил, заместен с -H, алкил, алкокси, халоген, нитрил или -NO₂,

Y е -O- или -NH-,

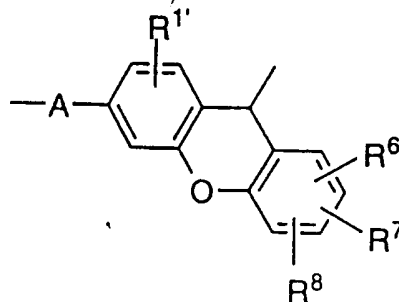
n има стойност от 1 до 6, и

Z е -O- или -NH-;

R¹, R^{1a}, R² и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или -NO₂;

R³ и R⁴ независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или -NO₂;

или един от R¹ и R² взети заедно с един от R³ и R⁴ и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула



в която

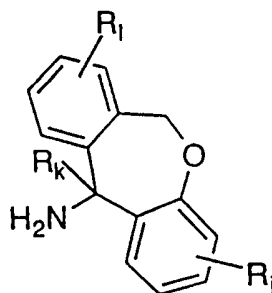
R¹ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или -NO₂; и

R⁶, R⁷ и R⁸ независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или -NO₂.

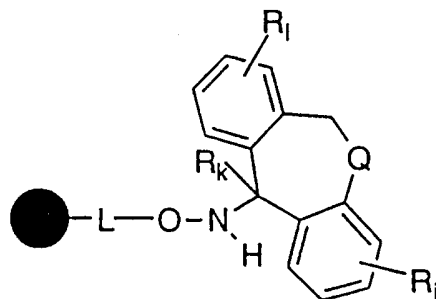
65. Метод съгласно претенция 64, характеризиращ се с това, че три-алкилкалаеният хидрид е три-n-бутилкалаен хидрид.

66. Метод съгласно претенция 65, характеризиращ се с това, че радикалният инициатор е 2,2'-азобисизобутиронитрил.

67. Метод за получаване на α-цикличен амин с формула



в която R_j , R_k и R_l са алифатна или ароматна група и Q е $-O-$ или $-CH_2-$, характеризиращ се с това, че включва редукционно разцепване на полимерна α -циклична хидроксиламинна смола с формула



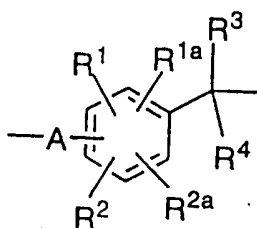
в която $\bullet$ и L са, както са дефинирани по-горе.

68. Метод съгласно претенция 67, характеризиращ се с това, че редукционното разцепване се осъществява при използване на хидриден редуциращ агент.

69. Метод съгласно претенция 68, характеризиращ се с това, че хидридният редуциращ агент е $LiAlH_4$.

70. Метод съгласно претенция 69, характеризиращ се с това, че L е свързваща група.

71. Метод съгласно претенция 70, характеризиращ се с това, че L е свързваща група с формула



в която A е отсъстваща група или група с формула $-X^1-Z-$, в която

X^1 е $-CHR-$ или $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с $-H$, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$,

Y е $-O-$ или $-NH-$,

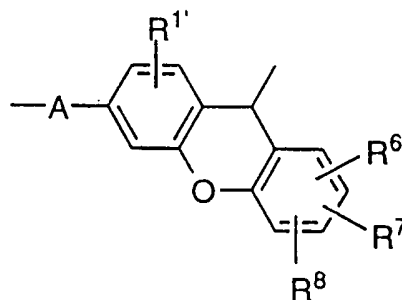
n има стойност от 1 до 6, и

Z е -O- или -NH-;

R^1 , R^{1a} , R^2 и R^{2a} независимо са водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$;

или един от R^1 и R^2 взети заедно с един от R^3 и R^4 и въглеродните атоми, към които са свързани, дефинират свързваща група с формула

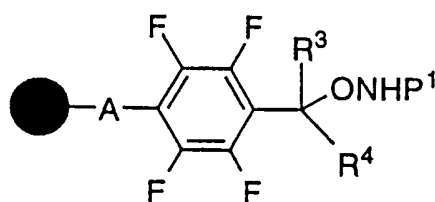


в която

$R^{1'}$ е водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$; и

R^6 , R^7 и R^8 независимо са подбрани между водород, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$.

72. Полимерна тетрафлуорфенилова хидроксиламинна смола с формула



в която ● е твърд носител;

A е отсъстваща група или група с формула $-\text{X}^1-\text{Z}-$, в която

X^1 е $-\text{CHR}-$ или $-\text{CHR}-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, в която R е водород, алкил, фенил или фенил, заместен с -H, алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-\text{NO}_2$,

Y е -O- или -NH-,

n има стойност от 1 до 6, и

Z е $-O-$ или $-NH-$;

R^3 и R^4 независимо са водород, алкил, фенил или фенил, заместен с един или повече заместителя, подбрани между алкил, алкокси, халоген, нитрил или $-NO_2$; и

R^1 е водород или защитаваща амина група.

73. Полимерна тетрафлуорфенилова хидроксиламинна смола, съгласно претенция 72, характеризираща се с това, че A е $-O-$.

74. Полимерна тетрафлуорфенилова хидроксиламинна смола, съгласно претенция 73, характеризираща се с това, че единият от R^3 и R^4 е водород, а другият е водород или 2,4-диметоксифенил.

75. Полимерна тетрафлуорфенилова хидроксиламинна смола, съгласно претенция 74, характеризираща се с това, че R^1 е водород.

76. Полимерна хидроксиламинна смола, съгласно претенция 74, характеризираща се с това, че R^1 е алилоксикарбонил.

77. Полимерна хидроксиламинна смола, съгласно претенция 74, характеризираща се с това, че представлява
4-(О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен) смола, или
4-(2',4'-диметоксифенил-О-метилхидроксиламин)-2,3,5,6-тетрафлуорфеноксиметил-съполи (стирен-1 % дивинилбензен) смола.