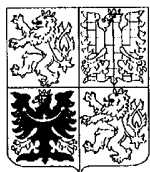


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 23.06.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 24.06.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/103872

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.04.2001

(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: PCT/US99/14251

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/67192

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4792

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 49/00
C 07 C 47/00
C 07 C 51/00
C 07 C 209/00
C 07 C 251/00
C 07 C 259/00

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

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

(74) Zástupce:

Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsoby syntézy aldehydů, ketonů, oximů,
aminů, hydroxamových kyselin a alfa, beta-
nenasycených karboxylových kyselin a aldehydů
na pevné fázi**

(57) Anotace:

Způsob syntézy aldehydů, ketonů, oximů, aminů,
hydroxamových kyselin a α,β -nenasycených karboxylových
kyselin a aldehydů na pevné fázi a derivátů hydroxylaminu
vázaných k polymernímu nosiči, které se používají při této
syntéze.

Způsob syntézy aldehydů, ketonů, oximů, aminů, hydroxamových kyselin a α,β -nenasycených karboxylových kyselin a aldehydů na pevné fázi

Předmětná přihláška vynálezu je částečně pokračovací přihláškou mezinárodní přihlášky číslo PCT/US97/23920 podané dne 17. prosince 1997, která nárokuje prioritu patentové přihlášky Spojených států amerických sériového čísla 60/032453 podané dne 19. prosince 1996 a prioritu patentové přihlášky Spojených států amerických sériového čísla 60/033881 podané dne 24. prosince 1996; a částečně pokračovací přihláškou patentové přihlášky Spojených států amerických sériového čísla 08/928943 podané dne 23. února 1998, která je pokračovací přihláškou mezinárodní přihlášky číslo PCT/US97/00264 podané dne 2. ledna 1997.

Oblast techniky

Předmětný vynález se týká syntézy aldehydů, ketonů, oximů, aminů, hydroxamových kyselin a α,β -nenasycených karboxylových kyselin a aldehydů na pevné fázi a derivátů hydroxylaminu vázaných k polymernímu nosiči, které se používají při této syntéze.

Dosavadní stav techniky

Způsoby syntézy na pevné fázi, při kterých je reakční činidlo imobilizováno na polymerním materiálu, který je inertní k použitým reakčním činidlům a reakčním podmínkám, a který je rovněž nerozpustný v použitém médiu, jsou důležité syntetické nástroje pro přípravu amidů, peptidů a

hydroxamových kyselin. Popis mnoha způsobů syntézy peptidů na pevné fázi je možné nalézt v publikacích: J. M. Steward a J. D. Young, *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2nd Ed., Pierce Chemical Co. (Chicago, IL, 1984); J. Meienhofer, *Hormonal Proteins and Peptides*, vol. 2, str. 46, Academic Press (New York), 1973; a E. Atherton a R. C. Sheppard, *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press v Oxford University Press (Oxford, 1989). Použití syntézy na pevné fázi při přípravě nepeptidových sloučenin bylo popsáno v publikaci: Leznoff, C. C., *Acc. Chem. Res.*, 11, 327-333 (1978).

Použití reakčních činidel vázaných k polymernímu nosiči při přeměnách funkčních skupin bylo popsáno v publikacích: A. Akelah a D. C. Sherrington, *Application of Functionalized Polymers in Organic Synthesis*, *Chem. Rev.*, 81, 557-587 (1981) a W. T. Ford a E. C. Blosssey, *Polymer Supported Reagents, Polymer Supported Catalysts, and Polymer Supported Coupling Reactions, in Preparative Chemistry using Supported Reagents*, Pierre Laszlo, ed., Academic Press, Inc., 193-212 (1987).

Použití reakčních činidel vázaných k polymernímu nosiči při oxidačních reakcích bylo popsáno v publikacích:

J. M. J. Frechet a spolupracovníci, *J. Org. Chem.*, 43, 2618 (1978) a G. Cainelli a spolupracovníci, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6737 (1976). Použití reakčních činidel vázaných k polymernímu nosiči při halogenačních reakcích bylo popsáno v publikacích:

J. M. J. Frechet a spolupracovníci, *J. Macromol. Sci. Chem.*, A-11, 507 (1977) a D. C. Sherrington a spolupracovníci, *Eur. Polym. J.*, 13, 73, (1977). Použití reakčních činidel

vázaných k polymernímu nosiči při epoxidačních reakcích bylo popsáno v publikacích: J. M. J. Frechet a spolupracovníci, *Macromolecules*, 8, 130 (1975) a C. R. Harrison a spolupracovníci, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1009 (1974).

Použití reakčních činidel vázaných k polymernímu nosiči při acylačních reakcích bylo popsáno v publikacích: M. B. Shambhu a spolupracovníci, *Tetrahedron. Lett.*, 1627 (1973) a M. B. Shambhu a spolupracovníci, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 619 (1974). Použití reakčních činidel vázaných k polymernímu nosiči při Wittigových reakcích bylo popsáno v publikaci: S. V. McKinley a spolupracovníci, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 134 (1972).

Reakční činidla vázaná k polymernímu nosiči jsou rovněž široce používána při kombinatorické syntéze a při přípravě kombinatorických knihoven. Podrobnější informace týkající se tohoto využití reakčních činidel vázaných k polymernímu nosiči je možné nalézt v publikacích: F. Balkenhohl a spolupracovníci, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 35, 2288-2337 (1996) a L. A. Thompson a spolupracovníci, *Chem. Rev.*, 96, 555-600 (1996).

Výhodnou vlastností činidel vázaných k polymernímu nosiči je možnost jejich snadného oddělení od nízkomolekulárních reakčních činidel nebo produktů pomocí filtrace nebo selektivního vysrážení. Reakční činidlo vázané k polymernímu nosiči je rovněž možné použít v přebytku, čímž se dosahuje rychlých a kvantitativních reakcí, jako je tomu v případě acylací, nebo je možné použít velký přebytek reakčních činidel, čímž dochází k posunutí reakční rovnováhy na stranu produktů, takže dochází k v podstatě kvantitativní přeměně na produkt, jako je tomu v případě syntézy peptidů na pevné fázi. Další výhodou reakčních činidel a katalyzátorů vázaných k polymernímu nosiči je skutečnost, že jsou recyklovatelné a že mohou snadno být použity při automatických syntézách. V neposlední řadě je možné uvést, že použití analogů toxických

a zapáchajících sloučenin vázaných k polymernímu nosiči je bezpečnější.

Ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo W096/26223 byla popsána syntéza hydroxamových kyselin s použitím hydroxylaminového substrátu vázaného k polymernímu nosiči.

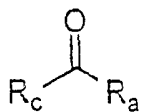
V publikaci Prasad a spolupracovníci *J. Steroid Biochem.*, 18, 257-261 (1983) popsali O-methylhydroxylamin vázaný k polystyrenu.

Amidy typu Weinreb vázané k polymernímu nosiči byly popsány v publikacích Fehrentz a spolupracovníci *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7871-7874 a Dinh a spolupracovníci *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 1161-1164.

Reakční činidla Horner-Wadsworth-Emmons vázaná k polymernímu nosiči byla popsána v publikaci Wipf a spolupracovníci *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1586 a v publikaci Johnson a spolupracovníci *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 9253.

Podstata vynálezu

Předmětný vynález se týká způsobu přípravy ketonu obecného vzorce

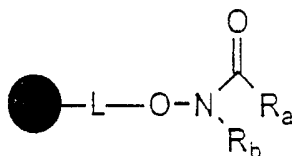


kde

R_c a R_a jsou nezávisle na sobě alifatické nebo aromatické skupiny,

přičemž tento způsob zahrnuje

(a) reakci N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

 je pevný nosič

L není přítomna nebo je spojovací skupina a

R_b je alifatická nebo arylová skupina,

s organokovovým činidlem obecného vzorce



kde

R_c je alifatický nebo arylový anion a

M je kovový kation; a

(b) uvolnění uvedeného ketonu z polymerního nosiče.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy aldehydu obecného vzorce

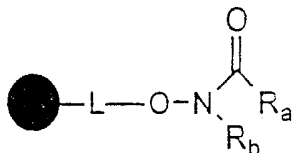


kde

R_a má shora uvedený význam,

příčemž tento způsob zahrnuje

- (a) reakci N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



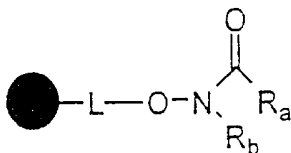
kde

$\bullet$, L a R_a a R_b mají shora uvedený význam,

s redukčním činidlem; a

- (b) uvolnění uvedeného aldehydu z polymerního nosiče.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce

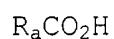


kde

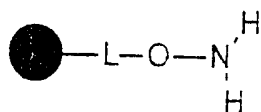
$\bullet$, L a R_a a R_b mají shora uvedený význam

příčemž tento způsob zahrnuje

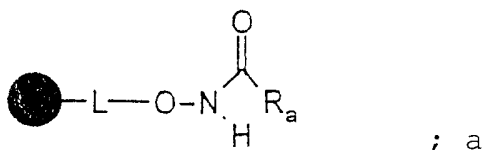
- (a) reakci karboxylové kyseliny obecného vzorce



s hydroxylaminem vázaným k polymernímu nosiči obecného vzorce



za vzniku hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



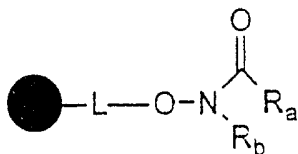
(b) reakci uvedené hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči s alkylačním činidlem obecného vzorce



kde

LG je snadno odstupující skupina.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce

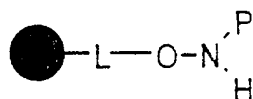


kde

$\bullet$, L a R_a a R_b mají shora uvedený význam

přičemž tento způsob zahrnuje

(a) reakci N-chráněné hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

P je skupina chránící aminoskupinu,

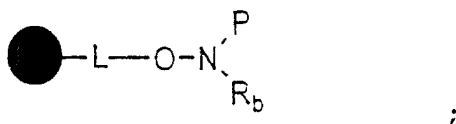
s alkylačním činidlem obecného vzorce



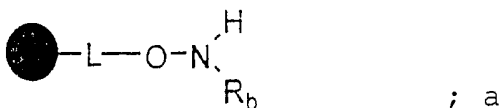
kde

LG má shora definovaný význam,

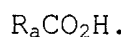
za vzniku N-chráněného N-alkylovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



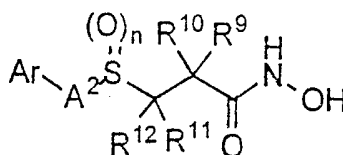
(b) odstranění skupiny chránící aminoskupinu za vzniku N-alkylovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



(c) reakci uvedeného N-alkylovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči s karboxylovou kyselinou obecného vzorce



Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde

A^2 je přímá vazba, alkylenová skupina, nebo skupina NR^{13} ;

R^{13} je atom vodíku nebo alkylová skupina;

R^9 je skupina $-\text{L}^1-\text{R}^{14}$ nebo skupina $-\text{L}^2-\text{R}^{15}$;

L^1 je přímá vazba nebo alkylenová skupina;

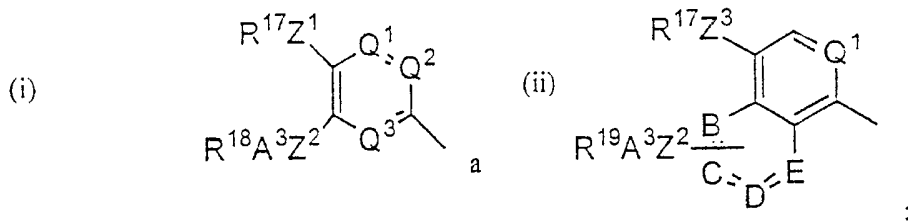
R^{14} je atom vodíku, arylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cyklokarbamoylová skupina, cykloimidylalkylová skupina, heterocyklylová skupina, heteroarylová skupina, skupina $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, (N-karbamoyl)cyklická aminová skupina, skupina $-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$, $-\text{NY}^1\text{SO}_2$ arylová skupina, skupina $-\text{NHR}^{13}$, skupina $-\text{SR}^{13}$ nebo skupina $-\text{OR}^{13}$;

- L^2 je alkenylenová skupina nebo alkinylenová skupina;
- R^{15} je atom vodíku, arylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina;
- R^{10} a R^{12} jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo alkylové skupiny, nebo R^{10} a R^{12} spolu tvoří vazbu, nebo R^{10} a R^9 spolu s atomem uhlíku, přes který jsou k sobě vázány, tvoří spirocykloalkylovou skupinu;
- R^{11} je skupina $-L^3-R^{16}$, nebo R^{11} a R^9 spolu s atomem uhlíku, přes které jsou k sobě vázány, tvoří cykloalkylenovou skupinu; nebo R^{11} a R^{12} spolu s atomem uhlíku, přes který jsou k sobě vázány, tvoří spirocykloalkylovou skupinu;
- L^3 je přímá vazba, alkylenová skupina, alkenylenová skupina nebo alkinylenová skupina;
- R^{16} je atom vodíku, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kondenzovaná

arylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná
heteroarylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná
cykloalkenylarylová skupina, kondenzovaná
cykloalkylarylová skupina, kondenzovaná
heterocyklylarylová skupina, kondenzovaná
heterocyklenylarylová skupina, kondenzovaná
cykloalkylheteroarylová skupina, kondenzovaná
cykloalkenylheteroarylová skupina, kondenzovaná
heterocyklenylheteroarylová skupina, kondenzovaná
heterocyklylheteroarylová skupina,
skupina -NH-C(=O)-NH_2 , skupina -C=N-O-C(=O)-NH_2 ,
skupina $\text{-C(=O)-NY}^1\text{Y}^2$, $\text{-NY}^1\text{SO}_2\text{arylová}$ skupina,
skupina -NR^{13} , skupina -SR^{13} nebo skupina -OR^{13} ;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, aralkylové skupiny a arylové skupiny, nebo Y^1 a Y^2 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří azaheterocyklylovou skupinu;

Ar je vybráno ze skupiny zahrnující sloučeniny obecných vzorců



R^{17} je alkylová skupina, nebo pokud je Z^3 přímá vazba, je R^{17} atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina nebo alkinylová skupina;

R^{18} je cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylheteroarylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylheteroarylová skupina, kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina;

R^{19} je skupina R^{20} , skupina $-OR^{20}$, skupina $-SR^{20}$, skupina $-SOR^{20}$, skupina $-SO_2R^{20}$, skupina $-SO_2NR^{20}R^{21}$, skupina $-NR^{20}SO_2R^{21}$, skupina $-NR^{20}R^{21}$, skupina $-OC(=O)NR^{20}R^{21}$, skupina $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, skupina $-N(OH)C(=O)R^{20}$, nebo skupina $-C(=O)-N(OH)R^{21}$;

R^{20} a R^{21} jsou nezávisle na sobě je atomy vodíku, alkylové skupiny, alkenylové skupiny, cykloalkylové skupiny, cykloalkenylové skupiny, heterocyklylové skupiny, heterocyklenylové skupiny, arylové skupiny, heteroarylové skupiny, kondenzované

arylcykloalkylové skupiny, kondenzované
 heteroarylcykloalkylové skupiny, kondenzované
 arylcykloalkenylové skupiny, kondenzované
 heteroarylcykloalkenylové skupiny, kondenzované
 arylheterocyklylové skupiny, kondenzované
 heteroarylheterocyklylové skupiny, kondenzované
 arylheterocyklenylové skupiny, kondenzované
 heteroarylheterocyklenylové skupiny, kondenzované
 cykloalkenylarylové skupiny, kondenzované
 cykloalkylarylové skupiny, kondenzované
 heterocyklylarylové skupiny, kondenzované
 heterocyklenylarylové skupiny, kondenzované
 cykloalkylheteroarylové skupiny, kondenzované
 cykloalkenylheteroarylové skupiny, kondenzované
 heterocyklenylheteroarylové skupiny, kondenzované
 heterocyklylheteroarylové skupiny aralkylové
 skupiny nebo heteroaralkylové skupiny; nebo R^{20} a
 R^{21} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou skupiny
 R^{20} a R^{21} vázány, tvoří azaheterocyklylovou skupinu;

A^3 je přímá vazba, alkylenová skupina, alkenylenová
 skupina nebo alkinylenová skupina;

Z^1 a Z^3 jsou nezávisle na sobě přímé vazby, atomy
 kyslíku, atomy síry nebo skupiny NH;

Z^2 je přímá vazba, atom kyslíku nebo atom síry;

B, C, D a E jsou nezávisle na sobě skupiny CH nebo
 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom
 síry, atom kyslíku, atom dusíku, skupinu NOR^{22} nebo

skupinu NR^{22} , nebo tři ze skupin B, C, D nebo E jsou nezávisle na sobě skupiny CH nebo heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom síry, atom dusíku nebo skupinu NR^{22} a další ze skupin B, C, D nebo E je přímá vazba; přičemž dvě ze skupin B, C, D a E, které spolu sousedí, nejsou atomy kyslíku nebo atomy síry;

R^{22} je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, nižší aralkylová skupina, heteroarylová skupina nebo nižší heteroaralkylová skupina;

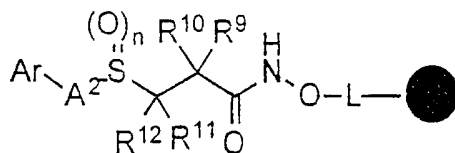
Q^1 , Q^2 a Q^3 jsou nezávisle na sobě skupiny CH, skupiny CX^1 nebo atomy dusíku;

X^1 je atom halogenu; a

n je číslo 0, 1 nebo 2; nebo

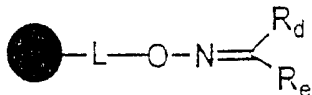
prekurzoru léčiva uvedené sloučeniny, kyselinového izosteru uvedené sloučeniny, z farmaceutického hlediska přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího solvátu,

přičemž tento způsob zahrnuje reakci hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



s kyselinou.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy oximetheru vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

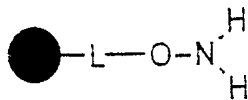


, L

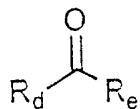
mají shora uvedený význam a

R_d a R_e jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alifatické skupiny nebo aromatické skupiny,

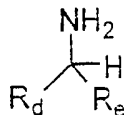
přičemž tento způsob zahrnuje reakci hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči vzorce



s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce



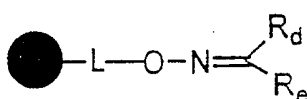
Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy α -aminu obecného vzorce



kde

R_d a R_e jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alifatické skupiny nebo aromatické skupiny, s podmínkou, že R_d a R_e nejsou obě atomy vodíku,

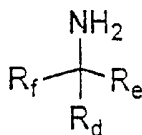
přičemž tento způsob zahrnuje redukční uvolnění oximetheru vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

$\bullet$ a L mají shora uvedený význam.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy substituovaného α -aminu obecného vzorce



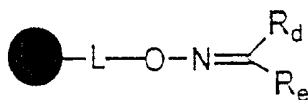
kde

R_d a R_e jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alifatické skupiny nebo aromatické skupiny, s podmínkou, že R_d a R_e nejsou obě atomy vodíku, a

R_f je alifatická nebo aromatická skupina,

přičemž tento způsob zahrnuje

(a) reakci oximetheru vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde



a L mají shora uvedený význam,

s organokovovým reakčním činidlem obecného vzorce

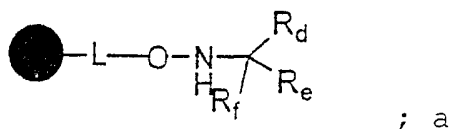


kde

R_f je alifatický nebo aromatický anion a

M je kovový anion

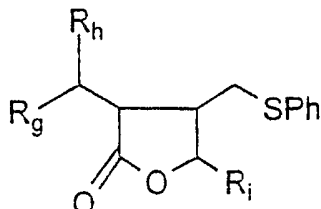
za vzniku α -substituovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



; a

(b) redukční uvolnění uvedeného α -substituovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy laktonu obecného vzorce



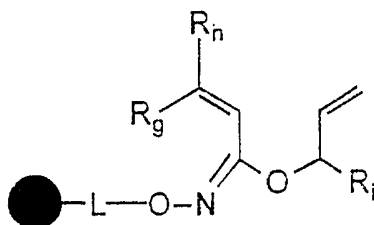
kde

R_g , R_h a R_i jsou alifatické skupiny nebo aromatické skupiny a

Ph je fenylová skupina,

příčemž tento způsob zahrnuje

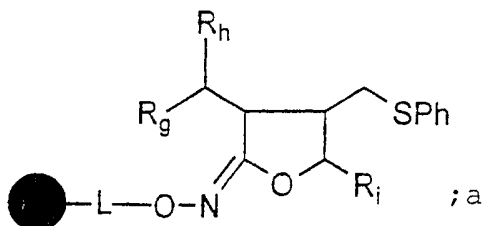
(a) reakci esteru α, β -nenasycené hydroxamové kyseliny vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

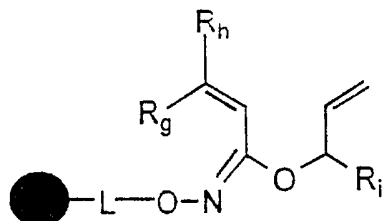
● a L mají shora uvedený význam

s thiofenolem a radikálovým iniciátorem za vzniku oximyllaktonu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



(b) reakci uvedeného oximyllaktonu vázaného k polymernímu nosiči s vodným roztokem kyseliny.

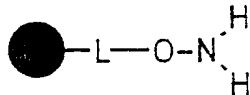
Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy esteru α,β -nenasycené hydroxamové kyseliny vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



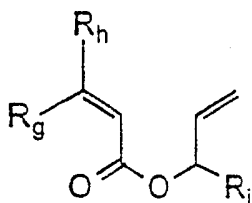
kde

, L a R_g a R_h a R_i mají shora uvedený význam,

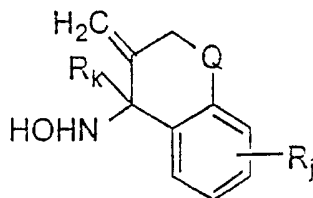
přičemž tento způsob zahrnuje reakci hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči vzorce



s esterem α,β -nenasycené karboxylové kyseliny obecného vzorce



Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy derivátu α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



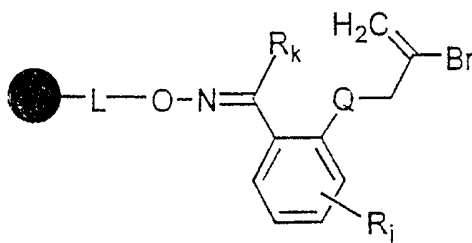
kde

R_j a R_k jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina $-O-$ nebo skupina $-CH_2-$,

přičemž tento způsob zahrnuje

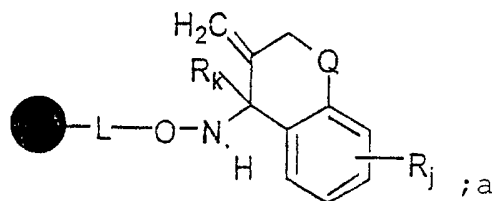
(a) reakci acetofenonoximu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

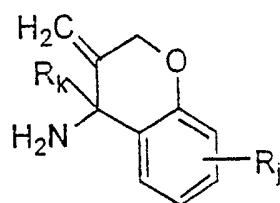
● a L mají shora uvedený význam,

s trialkylcínhydridem a radikálovým iniciátorem za vzniku derivátu α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



(b) reakci uvedeného α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči s vodným roztokem kyseliny.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy α -cyklické aminosloučeniny obecného vzorce

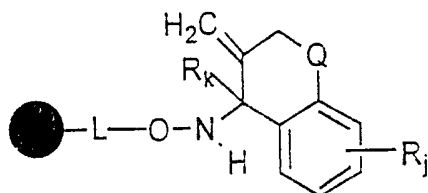


kde

R_j a R_k jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina $-O-$ nebo skupina $-CH_2-$,

přičemž tento způsob zahrnuje redukční uvolnění derivátu α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



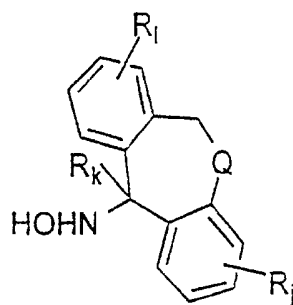
kde



a L

mají shora uvedený význam.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy derivátu α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



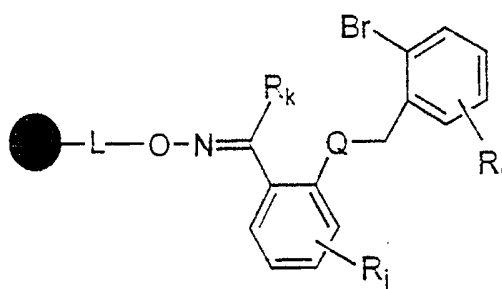
kde

R_j , R_k a R_l jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina $-O-$ nebo skupina $-CH_2-$,

přičemž tento způsob zahrnuje

(a) reakci acetofenonoximu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



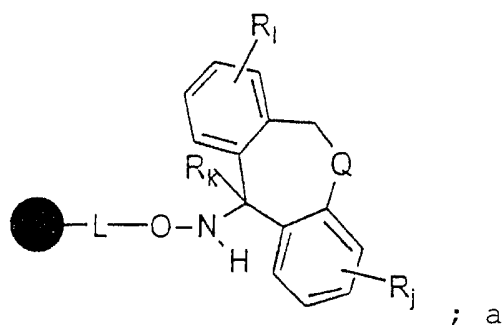
kde



a L

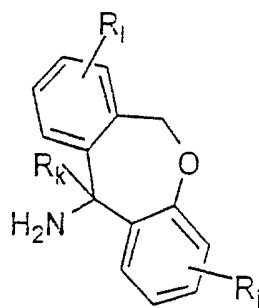
mají shora uvedený význam,

s trialkylcínhydridem a radikálovým iniciátorem za vzniku derivátu α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



(b) reakci uvedeného derivátu α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči s vodným roztokem kyseliny.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy α -cyklické aminosloučeniny obecného vzorce

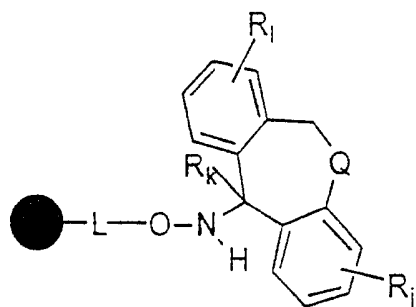


kde

R_j , R_k a R_l jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina $-O-$ nebo skupina $-CH_2-$,

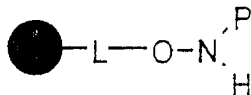
přičemž tento způsob zahrnuje redukční uvolnění derivátu α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

 a L mají shora uvedený význam.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy N-chráněného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce

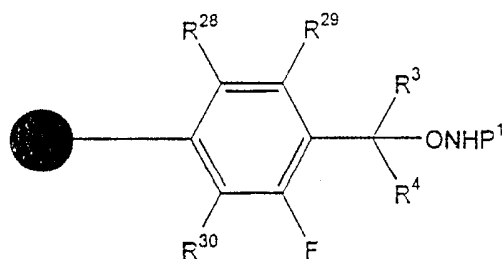


kde

 a L mají shora uvedený význam a

P je skupina chránící aminoskupinu, s podmínkou, že skupinou P není 4-methoxybenzylová skupina nebo 2,4-dimethoxybenzylová skupina.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je fluorfenylhydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce



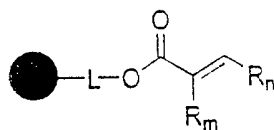
kde

, A, R³ a R⁴ mají shora definovaný význam;

P¹ je skupina chránící aminoskupinu; a

R²⁸, R²⁹ a R³⁰ jsou substituenty kruhového systému, nebo R²⁸ a R²⁹ spolu s atomy uhlíku, přes které jsou vzájemně spojeny, tvoří šestičlennou arylovou skupinu nebo pěti- až šestičlennou heteroarylovou skupinu.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je způsob přípravy α,β -nenasyceného alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

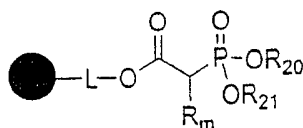
 a L mají shora uvedený význam;

R_m je atom vodíku nebo alifatická skupina; a

R_n je alifatická nebo aromatická skupina,

příčemž tento způsob zahrnuje

(a) reakci směsi v reakční nádobě obsahující první rozpouštědlo a fosfonoacetoxysloučeninu vázanou k polymernímu nosiči obecného vzorce



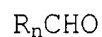
kde

R_{20} a R_{21} jsou alkylové skupiny,

s přebytkem zásady;

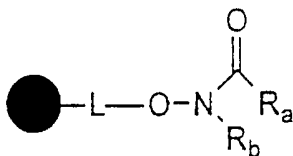
(b) odstranění uvedeného rozpouštědla z reakční nádoby; a

(c) přidavek roztoku aldehydu obecného vzorce



v méně polárním druhém rozpouštědle.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je N-alkylovaná hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči obecného vzorce

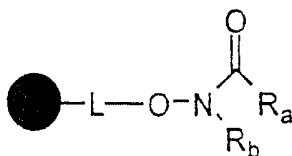


kde



je pevný nosič obsahující jeden nebo více atomů fluoru.

Dalším aspektem předmětného vynálezu je použití uvedené N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde



je pevný nosič obsahující jeden nebo více atomů fluoru,

při syntéze aldehydů, ketonů, oximů, aminů a hydroxamových kyselin a α, β -nenasycených karboxylových kyselin a aldehydů na pevné fázi, při které uvedený pevný nosič obsahující jeden nebo více atomů fluoru usnadňuje monitorování a kvantifikaci reakcí probíhajících na pevné fázi pomocí ^{19}F NMR. Podrobná diskuse způsobu kvantifikace reakcí probíhajících na pevné fázi pomocí ^{19}F NMR a způsobu syntézy fluorovaných polymerních nosičů je popsána v mezinárodní přihlášce číslo PCT/US98/26512 podané dne 14. prosince 1998, jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál.

Definice pojmů

Pokud není uvedeno jinak, mají pojmy použité v celém popisu předmětného vynálezu následující význam:

Pojmem „pevný nosič“ se rozumí podkladový materiál, který je inertní k reakčním činidlům a reakčním podmínkám popsaným v tomto textu, který je zároveň v podstatě nerozpustný v použitém médiu. Jako příklad pevného nosiče je možné uvést anorganické podkladové materiály, jako je křemelina, silikagel

a porézní sklo s regulovanou velikostí pórů; organické polymery, jejichž skupina zahrnuje polystyren, včetně 1 až 2 procentního ko-polystyrendivinylnbenzenu (gelové formy) a 20 až 40 procentního ko-polystyrendivinylnbenzenu (makroporézní formy), polypropylen, polyethylenglykol, polyakrylamid, celulosu apod.; a směsné anorganicko-polymerní kompozice, jako je polyakrylamid nanesený do matrice tvořené částicemi křemeliny. Podrobnější informace je možné nalézt v publikaci J. M. Steward a J. D. Young: *Solid Phase Peptide Synthesis*, 2. vydání, Pierce Chemical Co. (Chicago, IL, 1984). Pevný

nosič je v tomto textu obecně znázorňován symbolem .

Dále pojem „pevný nosič“ zahrnuje shora popsany pevný nosič, který je připojen k druhému inertnímu nosiči, jako jsou tzv. piny popsané v publikaci: Technical Manual, Multipin® SPOC, Chiron Technologies (1995) a v odkazových materiálech uvedených v této publikaci, které jsou tvořeny oddělitelnými svrchními vrstvami na bázi polyethylenu nebo polypropylenu roubovaného methakrylátovým kopolymerem funkcionalizovaným aminoskupinami a inertním jádrem.

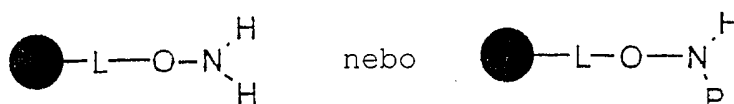
Dále pojem „pevný nosič“ zahrnuje polymerní nosiče, jako jsou polyethylenglykolové nosiče popsané v publikaci: Janda a spolupracovníci, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 6419-6423 (1995) a ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 95/16918 (S. Brenner), které jsou rozpustné v mnoha rozpouštědlech, ale které je možné vysrážet z roztoku přidáním srážecího rozpouštědla.

Dále pojem „pevný nosič“ zahrnuje shora popsany pevný nosič, který obsahuje jeden nebo více atomů fluoru. Polymerní nosiče obsahující jeden nebo více atomů fluoru se připravují polymerací v dané oblasti techniky známými způsoby, při

kterých dochází k zabudování monomerů obsahujících jeden nebo více atomů fluoru do struktury daného pevného nosiče. Jako příklad vhodného monomeru obsahujícího atom fluoru je možné uvést 4-fluorstyren, 4-trifluormethylstyren, 2-fluor-4-vinylbenzylchlorid apod. Polymerní nosiče obsahující jeden nebo více atomů fluoru je možné snadno připravit například kopolymerací směsí 4-fluorstyrenu, styrenu, 1,4-divinylbenzenu a 4-vinylbenzylchloridu. Detailní diskuse způsobu syntézy fluorovaných polymerních nosičů je popsána v mezinárodní přihlášce PCT/US98/26512 podané dne 14. prosince 1998, jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál. Pevné nosiče obsahující jeden nebo více atomů fluoru jsou v tomto textu

obecně znázorňovány symbolem  nebo .

Pojmem „hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči“ se rozumí shora definovaný pevný nosič, který je chemicky modifikovaný způsobem známým v dané oblasti techniky, takže do jeho struktury je zahrnuto mnoho hydroxylaminových ($-\text{ONH}_2$) skupin nebo chráněných hydroxylaminových ($-\text{ONHP}$) skupin. Uvedené hydroxylaminové nebo chráněné hydroxylaminové skupiny jsou kovalentně vázány přímo k pevnému nosiči nebo spojeny s pevným nosičem prostřednictvím kovalentní vazby přes spojovací skupinu. Hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči podle předmětného vynálezu je v tomto popisu znázorňovaný obecným vzorcem



kde



je shora definovaný pevný nosič

L není přítomna nebo je spojovací skupina a

P je skupina chránící aminoskupinu.

Pojmem „spojovací skupina“ neboli „linker“ se rozumí skupina, přes kterou může být shora uvedená aminoskupina nebo aminomethylová skupina kovalentně spojena s uvedeným pevným nosičem. Tato spojovací skupina je obecně inertní k reakčním činidlům a zde popsaným reakčním podmínkám.

Pojmem „skupina chránící aminoskupinu“ se rozumí snadno odštěpitelná skupina, která se v dané oblasti techniky používá pro ochránění aminoskupiny proti nežádoucí reakci během syntetických postupů, a kterou je možné selektivně odštěpit. V dané oblasti techniky je dobře známé použití N-chránících skupin pro chránění skupin proti nežádoucím reakcím během syntézního postupu a mnoho těchto chránících skupin je známo například z publikace T. H. Greene a P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál. Skupina výhodně používaných N-chránících skupin zahrnuje acylové skupiny, jako je formylová skupina, acetylová skupina, chloracetylová skupina, trichloracetylová skupina, o-nitrofenylacetylová skupina, o-nitrofenoxycetylová skupina, trifluoracetylová skupina, acetoacetylová skupina, 4-chlorbutyrylová skupina, isobutyrylová skupina, o-nitrocinnamoylová skupina, pikolinoylová skupina, acylisothiokyanátová skupina, aminokaproylová skupina,

benzoylová skupina apod.; acyloxyskupiny, jako je methoxykarbonylová skupina, 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina, 2,2,2-trifluorethoxykarbonylová skupina, 2-trimethylsilylethoxykarbonylová skupina, vinyloxykarbonylová skupina, terc. butyloxykarbonylová skupina (BOC), 1,1-dimethylpropinyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina (CBZ), p-nitrofenylsulfinylová skupina, p-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, 2,4-dichlorbenzyloxykarbonylová skupina, allyloxykarbonylová skupina (Alloc) apod.

Pojmy „skupina chránící karboxylovou skupinu“ a „skupina chránící kyselinu“ se rozumí snadno odštěpitelná skupina, která se v dané oblasti techniky používá pro ochránění karboxylové skupiny ($-\text{CO}_2\text{H}$) proti nežádoucí reakci během syntetických postupů, a kterou je možné selektivně odštěpit. V dané oblasti techniky je dobře známé použití skupin chránících karboxylovou skupinu a mnoho těchto chránících skupin je známo například z publikace T. H. Greene a P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál. Jako příklad skupiny používané pro chránění karboxylových skupin je možné uvést esterové skupiny, jako je methoxymethylesterová skupina, methylthiomethylesterová skupina, tetrahydropyranylesterová skupina, benzyloxymethylesterová skupina, substituovanou a nesubstituovanou fenacylovou skupinu, 2,2,2-trichlorethylesterová skupina, terc. butylesterová skupina, cinnamylesterová skupina, substituovanou a nesubstituovanou benzylesterová skupina, trimethylsilylesterová skupina, allylesterová skupina apod., a

amidové a hydrazidové skupiny, jejichž skupina zahrnuje N,N-dimethylovou skupinu, 7-nitroindolylovou skupinu, hydrazidovou skupinu, N-fenylhydrazidovou skupinu apod. Zvláště výhodně se pro chránění karboxylových skupin používá terc. butylová skupina a benzylová skupina.

Pojmem „skupina chránící hydroxylovou skupinu“ se rozumí snadno odštěpitelná skupina, která se v dané oblasti techniky používá pro ochránění hydroxylové skupiny proti nežádoucí reakci během syntetických postupů, a kterou je možné selektivně odštěpit. V dané oblasti techniky je dobře známe použití skupin chránících hydroxylovou skupinu a mnoho těchto chránících skupin je známo například z publikace T. H. Greene a P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál. Jako příklad skupiny používané pro chránění karboxylových skupin je možné uvést ethery, jako je methylether; substituované methyletherové skupiny, jako je methoxymethyl (MOM) etherová skupina, methylthiomethyl (MTM) etherová skupina, 2-methoxyethoxymethyl (MEM) etherová skupina, bis(2-chlorethoxy)methyletherová skupina, tetrahydropyranyl (THP) etherová skupina, tertahydrothiopyranyletherová skupina, 4-methoxytetrahydropyranyletherová skupina, 4-methoxytetrahydrothiopyranyl-etherová skupina, tetrahydrofuranyletherová skupina, tetrahydrothiofuranyletherová skupina apod.; substituované ethyletherové skupiny, jako je 1-ethoxyethyletherová skupina, 1-methyl-1-methoxyethyletherová skupina, 2-(fenylselenyl)-ethyletherová skupina, terc. butylethyletherová skupina, allyletherová skupina, benzyletherová skupina, o-nitrobenzyletherová skupina, trifenylmethyletherová skupina, α -naftyl-

difenylmethyletherová skupina, p-methoxyfenyldifenylmethyletherová skupina, 9-(9-fenyl-10-oxo)anthranyl (tritylonová) etherová skupina apod.; silyletherové skupiny, jako je trimethylsilyl (TMS) etherová skupina, isopropyldimethylsilyletherová skupina, terc. butyldimethylsilyl (TBDMS) etherová skupina, terc. butyldifenylsilyletherová skupina, tribenzylsilyletherová skupina, tri-p-xylyl-silyletherová skupina, triisopropylsilyletherová skupina apod.; esterové skupiny, jako je formiátová skupina, acetátová skupina, trichloracetátová skupina, fenoxycetátová skupina, isobutyrátová skupina, pivaloátová skupina, adamantoátová skupina, benzoátová skupina, 2,4,6-trimethylbenzoátová skupina apod.; a karbonátové skupiny, jako je methylkarbonátová skupina, 2,2,2-trichlorethylkarbonátová skupina, allylkarbonátová skupina, p-nitrofenylkarbonátová skupina, benzylkarbonátová skupina, p-nitrobenzylkarbonátová skupina, S-benzylthiokarbonátová skupina apod.

Pojmem „aminokyselina“ se v tomto popisu rozumí aminokyselina vybraná ze skupiny zahrnující přírodní a syntetické aminokyseliny definované v tomto textu.

Pojmem „přírodní aminokyselina“ se rozumí α -aminokyselina vybraná ze skupiny zahrnující alanin, valin, leucin, isoleucin, prolin, fenylalanin, tryptofan, methionin, glycin, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, histidin, kyselinu aspartovou a kyselinu glutamovou.

Pojmem „syntetická aminokyselina“ se rozumí aminokyselina, pro kterou neexistuje kodon nukleové kyseliny. Jako příklad

syntetické kyseliny je možné uvést D-izomery přírodních α -aminokyselin uvedených výše; Aib (kyselinu aminomáselnou), bAib (kyselinu 3-aminoisomáselnou), Nva (norvalin), β -Ala, Aad (kyselinu 2-aminoadipovou), bAad (kyselinu 3-aminoadipovou), Abu (kyselinu 2-aminomáselnou), Gaba (kyselinu γ -aminomáselnou), Acp (kyselinu 6-aminokapronovou), Dbu (kyselinu 2,4-diaminomáselnou), kyselinu α -aminopimelovou, TMSA (trimethylsilyl-Ala), aIle (allo-isoleucin), Nle (norleucin), terc. Leu, Cit (citrulin), Orn (ornithin), Dpm (kyselinu 2,2'-diaminopimelovou), Dpr (kyselinu 2,3-diaminopropionovou), α - nebo β -Nal, Cha (cyklohexyl-Ala), hydroxyprolin, Sar (sarkosin) apod.; cyklické aminokyseliny; N^α -alkylované aminokyseliny, jako je MeGly (N^α -methylglycin), EtGly (N^α -ethylglycin) a EtAsn (N^α -ethylasparagin); a aminokyseliny, ve kterých α -atom uhlíku nese dva substituenty tvořící postranní řetězce.

Pojmem „ekvivalentní aminokyselina“ se rozumí aminokyselina, kterou může být nahrazena jiná aminokyselina v peptidech podle předmětného vynálezu, přičemž touto záměnou nedojde ke znatelné ztrátě funkce tohoto peptidu. Při provádění takovýchto změn se záměna podobných aminokyselin provádí na základě vzájemné podobnosti substituentů obsažených v postranním řetězci spočívající například v jejich velikosti, náboji, hydrofilicitě, hydropaticitě a hydrofobicitě, jak je popsáno v tomto textu.

Pojmem „peptid“ a „polypeptid“ se rozumí polymer, ve kterém jsou monomerními jednotkami zbytky přírodních nebo syntetických aminokyselin, které jsou vzájemně spolu spojeny amidovými vazbami. Pojem „základní peptidový řetězec“ se

rozumí série amidových vazeb, kterými jsou pospojovány uvedené aminokyselinové zbytky. Pojmem „aminokyselinový zbytek“ se rozumí jednotlivá aminokyselinová jednotka, která je součástí struktury peptidů nebo polypeptidů.

Pojmem „alifatický“ se rozumí zbytek odvozený od nearomatické vazby C-H odštěpením atomu vodíku. Takovýto alifatický zbytek může být dále substituovaný dalšími alifatickými nebo aromatickými zbytky, jejichž definice je uvedena v tomto textu. Jako příklad alifatické skupiny je možné uvést alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu, heterocyklenylovou skupinu, aralkenylovou skupinu, aralkyloxyalkylovou skupinu, aralkyloxykarbonylalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, aralkinylovou skupinu, aralkyloxyalkenylovou skupinu, heteroaralkenylovou skupinu, heteroaralkylovou skupinu, heteroaralkyloxyalkenylovou skupinu, heteroaralkyloxyalkylovou skupinu, heteroaralkinylovou skupinu, kondenzovanou arylcykloalkylovou skupinu, kondenzovanou heteroarylcykloalkylovou skupinu, kondenzovanou arylcykloalkenylovou skupinu, kondenzovanou heteroarylcykloalkenylovou skupinu, kondenzovanou arylheterocyklylovou skupinu, kondenzovanou heteroarylheterocyklylovou skupinu, kondenzovanou arylheterocyklenylovou skupinu, kondenzovanou heteroarylheterocyklenylovou skupinu apod. Pojem „alifatický“ rovněž zahrnuje zbývající, nekarboxylovou, část shora definované přírodní nebo syntetické aminokyseliny.

Pojmem „aromatický“ se rozumí zbytek odvozený z aromatické vazby C-H odtržením uvedeného atomu vodíku. Pojem „aromatický“ zahrnuje jak arylové, tak heteroarylové kruhy definované v tomto textu. Uvedený arylový nebo heteroarylový kruh může být dále substituovaný dalšími alifatickými nebo aromatickými zbytky, jejichž definice je uvedena v tomto textu. Jako příklad aromatické skupiny je možné uvést arylovou skupinu, kondenzovanou cykloalkenylarylovou skupinu, kondenzovanou cykloalkylarylovou skupinu, kondenzovanou heterocyklylarylovou skupinu, kondenzovanou heterocyklenylarylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, kondenzovanou cykloalkylheteroarylovou skupinu, kondenzovanou cykloalkenylheteroarylovou skupinu, kondenzovanou heterocyklenylheteroarylovou skupinu, kondenzovanou heterocyklylheteroarylovou skupinu a podobně.

Pojmem „kyselinový bioizoster“ se rozumí skupina, která má podobné chemické a fyzikální vlastnosti vytvářející velice podobné biologické vlastnosti (viz. publikace Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 1986, 21, str. 283 „Bioisosterism in Drug Design“; Yun, Hwahak Sekye, 1993, 33, str. 576-579 „Application of Bioisosterism to New Drug Design“; Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, str. 34-38 „Bioisosteric Replacement and Development of Lead Compounds in Drug Design“; Graham, Theochem, 1995, 343, str. 105-109 „Theoretical Studies Applied to Drug Design. ab initio Electronic Distributions in Bioisosteres“). Jako příklad vhodného kyselinového bioizosteru je možné uvést skupinu -C(=O)-NH-OH , skupinu $\text{-C(=O)-CH}_2\text{OH}$, skupinu $\text{-C(=O)-CH}_2\text{SH}$, skupinu -C(=O)-NH-CN , sulfoskupinu, fosfonoskupinu, alkylsulfonylkarbamoylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, arylsulfonylkarbamoylovou skupinu, heteroarylsulfonylkarbamoylovou skupinu,

N-methoxykarbamoylovou skupinu, 3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinylovou skupinu nebo heterocyklické fenoly, jako je 3-hydroxyisoxazolylová skupina a 3-hydroxy-1-methylpyrazolylová skupina.

Pojmem „acylová skupina“ se rozumí skupina H-CO- nebo alkyl-CO- skupina, ve které alkylová skupina má zde uvedený význam. Výhodné acylové skupiny obsahují nižší alkylovou skupinu. Jako příklad acylové skupiny je možné uvést formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propanoylovou skupinu, 2-methylpropanoylovou skupinu, butanoylovou skupinu a palmitoylovou skupinu.

Pojmem „acylaminoskupina“ se rozumí acyl-NH- skupina, ve které acylová skupina má zde uvedený význam.

Pojmem „alkenoylová skupina“ se rozumí alkenyl-CO- skupina, ve které alkenylová skupina má zde uvedený význam.

Pojmem „alkenylová skupina“ se rozumí lineární nebo rozvětvená alifatická uhlovodíková skupina obsahující od 2 do přibližně 15 atomů uhlíku, která obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Výhodná alkenylová skupina obsahuje od 2 do přibližně 12 atomů uhlíku; ještě výhodnější alkenylová skupina obsahuje od 2 do přibližně 4 atomů uhlíku. Uvedená alkenylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty alkylové skupiny, jejichž definice je uvedena v tomto textu. Jako příklad alkenylové skupiny je možné uvést ethenylovou skupinu, propenylovou skupinu, n-butenylovou skupinu, isobutenylovou skupinu, 3-methylbut-2-enylovou skupinu, n-pentenylovou skupinu,

heptenylovou skupinu, oktenylovou skupinu, cyklohexylbutenylovou skupinu a decenylovou skupinu.

Pojmem „alkenyloxylová skupina“ se rozumí alkenyl-O- skupina, ve které alkenylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako příklad alkenyloxylové skupiny je možné uvést allyloxylovou skupinu nebo 3-butenyloxylovou skupinu.

Pojmem „alkoxylová skupina“ se rozumí alkyl-O- skupina, ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako příklad alkoxylové skupiny je možné uvést methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, n-propoxylovou skupinu, isopropoxylovou skupinu, n-butoxylovou skupinu, heptoxylovou skupinu a podobně.

Pojmem „alkoxyalkylová skupina“ se rozumí alkyl-O-alkylenová skupina, ve které alkylová skupina a alkylenylová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako příklad alkoxyalkylové skupiny je možné uvést methoxyethylovou skupinu, ethoxymethylovou skupinu, n-butoxymethylovou skupinu a cyklopentylmethyloxyethylovou skupinu.

Pojmem „alkoxyalkoxylová skupina“ se rozumí alkyl-O-alkylenyl-O- skupina. Jako příklad alkoxyalkoxylové skupiny je možné uvést methoxymethoxylovou skupinu, methoxyethoxylovou skupinu, ethoxyethoxylovou skupinu a podobně.

Pojmem „alkoxykarbonylová skupina“ se rozumí esterová skupina, tj. alkyl-O-CO- skupina, ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako příklad alkoxykarbonylové

skupiny je možné uvést methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, terc. butyloxykarbonylovou skupinu a podobně.

Pojmem „alkoxykarbonylalkylová skupina“ se rozumí alkyl-O-CO-alkylenová skupina, ve které alkylová skupina a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako příklad alkoxykarbonylalkylové skupiny je možné uvést methoxykarbonylmethylovou skupinu, ethoxykarbonylmethylovou skupinu a methoxykarbonylethylovou skupinu a podobně.

Pojmem „alkylová skupina“ se rozumí uhlovodíková skupina, která může být lineární nebo větvená, a která může obsahovat ve svém řetězci od přibližně 1 do přibližně 20 atomů uhlíku. Výhodné alkylové skupiny obsahují ve svém řetězci od 1 do přibližně 12 atomů uhlíku. Pojmem větvená se rozumí, že k lineárnímu alkylovému řetězci je připojena jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina. Pojmem „nižší alkylová skupina“ se rozumí alkylová skupina obsahující od přibližně 1 do přibližně 4 atomů uhlíku, která může být lineární nebo větvená. Uvedená alkylová skupina může být substituována jedním nebo více „substituenty alkylové skupiny“, které mohou být stejné nebo různé, a jejichž skupina zahrnuje atom halogenu, cykloalkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, aminoskupinu, karbamoylovou skupinu, acylaminoskupinu, aroylaminoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aralkyloxykarbonylovou skupinu nebo heteroaralkyloxykarbonylovou skupinu. Jako příklad alkylové skupiny je možné uvést methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu,

cyklopentylmethylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, 3-pentylovou skupinu, methoxyethylovou skupinu, karboxymethylovou skupinu, methoxykarbonylethylovou skupinu, benzyloxykarbonylmethylovou skupinu a pyridylmethyloxykarbonylmethylovou skupinu.

Pojmem „alkylenová skupina“ se rozumí dvojjazná uhlovodíková skupina, která může být lineární nebo větvená, a která může obsahovat ve svém řetězci od 1 do přibližně 6 atomů uhlíku. Uvedená alkylenová skupina může být substituována jedním nebo více „substituenty alkylenové skupiny“, které mohou být stejné nebo různé, a jejichž skupina zahrnuje atom halogenu, cykloalkylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, karboxylovou skupinu, kyanoskupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu nebo oxoskupinu. Uvedená alkylenová skupina může být případně přerušena, čímž se rozumí, že její atom uhlíku je nahrazen skupinou $-O-$, skupinou $-S(O)_m$ (kde m je číslo 0-2), fenylenovou skupinou nebo skupinou $-NR'$ (kde R' je nižší alkylová skupina). Výhodnými alkylenovými skupinami jsou nižší alkylenové skupiny, které obsahují od 1 do přibližně 4 atomů uhlíku. Jako příklad alkylenové skupiny je možné uvést methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu a podobně.

Pojmem „alkenylenová skupina“ se rozumí dvojjazná uhlovodíková skupina, která může být lineární nebo větvená, obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Uvedená alkenylenová skupina může být substituována jedním nebo více „substituenty alkylenové skupiny“, jejichž definice byla uvedena výše. Uvedená alkenylenová skupina může být

případně přerušena, čímž se rozumí, že její atom uhlíku je nahrazen skupinou $-O-$, skupinou $-S(O)_m$ (kde m je číslo 0-2), fenylenovou skupinou nebo skupinou $-NR'$ (kde R' je nižší alkylová skupina). Jako příklad alkenylenové skupiny je možné uvést skupinu $-CH=CH-$, skupinu $-CH_2CH=CH-$, skupinu $-C(CH_3)=CH-$, skupinu $-CH_2CH=CHCH_2-$ a podobně.

Pojmem „alkinylenová skupina“ se rozumí dvojvazná uhlovodíková skupina, která může být lineární nebo větvená, obsahující alespoň jednu trojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Uvedená alkinylenová skupina může být substituována jedním nebo více „substituenty alkylenové skupiny“, jejichž definice byla uvedena výše. Uvedená alkinylenová skupina může být případně přerušena, čímž se rozumí, že její atom uhlíku je nahrazen skupinou $-O-$, skupinou $-S(O)_m$ (kde m je číslo 0-2), fenylenovou skupinou nebo skupinou $-NR'$ (kde R' je nižší alkylová skupina). Jako příklad alkinylenové skupiny je možné uvést skupinu $-C\equiv C-$, skupinu $-C\equiv C-CH_2-$, skupinu $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ a podobně.

Pojmem „alkylsulfinylová skupina“ se rozumí alkyl-SO- skupina, ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Výhodnými alkylsulfinylovými skupinami jsou takové alkylsulfinylové skupiny, ve kterých uvedenou alkylovou skupinou je nižší alkylová skupina.

Pojmem „alkylsulfonylová skupina“ se rozumí alkyl-SO₂- skupina, ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Výhodnými alkylsulfonylovými skupinami jsou takové alkylsulfonylové skupiny, ve kterých uvedenou alkylovou skupinou je nižší alkylová skupina.

Pojmem „alkylsulfonylkarbamoylová skupina“ se rozumí alkyl-SO₂-NH-CO- skupina, ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Výhodnými alkylsulfonylkarbamoylovými skupinami jsou takové alkylsulfonylkarbamoylové skupiny, ve kterých uvedenou alkylovou skupinou je nižší alkylová skupina.

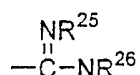
Pojmem „alkylthioskupina“ se rozumí alkyl-S- skupina, ve které alkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Výhodnými alkylthioskupinami jsou takové alkylthioskupiny, ve kterých uvedenou alkylovou skupinou je nižší alkylová skupina. Jako příklad alkylthioskupiny je možné uvést methylthioskupinu, ethylthioskupinu, isopropylthioskupinu, heptylthioskupinu a podobně.

Pojmem „alkinylová skupina“ se rozumí lineární nebo rozvětvená alifatická uhlovodíková skupina obsahující od 2 do přibližně 15 atomů uhlíku, která obsahuje alespoň jednu trojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Výhodné alkinylové skupiny obsahují od 2 do přibližně 12 atomů uhlíku. Ještě výhodnější alkinylové skupiny obsahují od 2 do přibližně 4 atomů uhlíku. Pojmem „nižší alkinylová skupina“ se rozumí alkinylová skupina obsahující od 2 do přibližně 4 atomů uhlíku. Uvedená alkinylová skupina může být substituována jedním nebo více substituenty alkylové skupiny, které byly definovány v předcházejícím textu. Jako příklad alkinylové skupiny je možné uvést ethinylovou skupinu, propinylovou skupinu, n-butylovou skupinu, 2-butylovou skupinu, 3-methylbutylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, decylovou skupinu a podobně.

Pojmem „alkinyloxylová skupina“ se rozumí alkynyl-O-skupina, ve které alkinylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako příklad alkinyloxylové skupiny je možné uvést propinyloxylovou skupinu, 3-butyloxylovou skupinu a podobně.

Pojmem „alkinyloxyalkylová skupina“ se rozumí alkynyl-O-alkylenová skupina, ve které alkinylová skupina a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu.

Pojmem „amidinová skupina“ nebo „amidin“ se rozumí skupina obecného vzorce



kde

R^{25} je atom vodíku; skupina obecného vzorce $\text{R}^{27}\text{O}_2\text{C}-$,

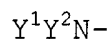
kde

R^{27} je atom vodíku, alkylová skupina, aralkylová skupina nebo heteroaralkylová skupina;

skupina obecného vzorce $\text{R}^{27}\text{O}-$; skupina obecného vzorce $\text{R}^{27}\text{C}(\text{O})-$; kyanoskupina; alkylová skupina; nitroskupina; nebo aminoskupina a

R^{26} je atom vodíku; alkylová skupina; aralkylová skupina; a heteroaralkylová skupina.

Pojmem „aminoskupina“ se rozumí skupina obecného vzorce



kde

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku; acylové skupiny; nebo alkylové skupiny, nebo Y^1 a Y^2 spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří čtyř- až sedmičlennou azaheterocyklylovou skupinu. Jako konkrétní příklad aminoskupiny je možné uvést aminoskupinu (H_2N-), methylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu a podobně.

Pojmem „aminoalkylová skupina“ se rozumí amino-alkylenová skupina, ve které aminoskupina a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad aminoalkylové skupiny je možné uvést aminomethylovou skupinu, aminoethylovou skupinu, dimethylaminomethylovou skupinu a podobně.

Pojmem „aralkenylová skupina“ se rozumí aryl-alkenylenová skupina, ve které aryllová skupina a alkenylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Výhodné aralkenylové skupiny obsahují nižší alkenylové skupiny. Jako příklad konkrétní aralkenylové skupiny je možné uvést 2-fenethenylovou skupinu.

Pojmem „aralkoxylová skupina“ se rozumí aralkyl-O- skupina, ve které aralkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako příklad konkrétní aralkoxylové skupiny je možné uvést benzyloxylovou skupinu, naft-1-ylmethoxylovou skupinu, naft-2-ylmethoxylovou skupinu a podobně.

Pojmem „aralkyloxyalkylová skupina“ se rozumí aralkyl-O-alkylenová skupina, ve které aralkylová skupina a

alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako příklad konkrétní aralkyloxyalkylové skupiny je možné uvést benzyloxyethylovou skupinu.

Pojmem „aralkyloxykarbonylová skupina“ se rozumí aralkyl-O-CO- skupina, ve které aralkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako příklad konkrétní aralkyloxykarbonylové skupiny je možné uvést benzyloxykarbonylovou skupinu.

Pojmem „aralkyloxykarbonylalkylová skupina“ se rozumí aralkyloxykarbonyl-alkylenová skupina, ve které aralkyloxykarbonylová skupina a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako příklad konkrétní aralkyloxykarbonylalkylové skupiny je možné uvést benzyloxykarbonylmethylovou skupinu, benzyloxykarbonyl-ethylovou skupinu.

Pojmem „aralkylová skupina“ se rozumí aryl-alkylenylová skupina. Výhodné aralkylové skupiny obsahují nižší alkylové skupiny. Jako příklad konkrétní aralkylové skupiny je možné uvést benzylovou skupinu, 2-fenethylovou skupinu, naftalenmethylovou skupinu a podobně.

Pojmem „aralkyloxyalkenylová skupina“ se rozumí aralkyl-O-alkenylenová skupina, ve které aralkylová skupina a alkenylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako příklad konkrétní aralkyloxyalkenylové skupiny je možné uvést 3-benzyloxyallylovou skupinu.

Pojmem „aralkylsulfonylová skupina“ se rozumí aralkyl-SO₂-skupina, ve které aralkylová skupina má význam uvedený v tomto textu.

Pojmem „aralkylsulfinylová skupina“ se rozumí aralkyl-SO-skupina, ve které aralkylová skupina má význam uvedený v tomto textu.

Pojmem „aralkylthioskupina“ se rozumí aralkyl-S- skupina, ve které aralkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako příklad aralkylthioskupiny je možné uvést benzylthioskupinu.

Pojmem „aroylová skupina“ se rozumí aryl-CO- skupina, ve které aroylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad aroylové skupiny je možné uvést benzoylovou skupinu, naft-1-oylovou skupinu a naft-2-oylovou skupinu.

Pojmem „cykloalkylová skupina“ se rozumí nearomatický mono- nebo polycyklický systém obsahující přibližně 3 až přibližně 10 atomů uhlíku, výhodně přibližně 5 až přibližně 10 atomů uhlíku. Výhodné cykloalkylové skupiny obsahují v cyklu přibližně 5 až přibližně 6 atomů. Uvedená cykloalkylová skupina může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, které mohou být stejné nebo odlišné a jejichž význam je uveden v tomto textu, nebo v případě, kdy R¹⁸ je substituovaná cykloalkylová skupina, je tato cykloalkylová skupina substituována jedním nebo více (např. 1, 2 nebo 3) substituenty vybranými ze skupiny zahrnující skupinu -OR²³, skupinu -SR²⁴, skupinu -SOR²⁴, skupinu -SO₂R²⁴, skupinu -NH₂, skupinu -NR²²R²⁴, skupinu =NOR²⁴, skupinu

=NOH, skupinu =NNHR²⁴, skupinu =NOCONHR²⁴, skupinu =NCO₂R²⁴, skupinu -SOR²⁴, skupinu -NHCOR²⁴, skupinu -NHSO₂R²⁴, skupinu -SO₂NR²²R²⁴, skupinu -R²³, skupinu -CONHR²⁴, skupinu -CONHCH₂CO₂R²², skupinu -CONR²⁴R²², skupinu -N₃ nebo azaheterocyklylovou skupinu; kde R²³ má význam uvedený v tomto textu; R²³ je atom vodíku, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina; a R²⁴ je alkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocykloalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina. Jako konkrétní příklad monocyklické cykloalkylové skupiny je možné uvést cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu a podobně. Jako konkrétní příklad polycyklické cykloalkylové skupiny je možné uvést 1-dekalin, norbornylovou skupinu, adamantylovou skupinu a podobně. Předponou spiro před názvem cykloalkylové skupiny se rozumí, že geminální substituenty na atomu uhlíku jsou nahrazeny tak, že tvoří 1,1-cykloalkylovou skupinu. Pojmem „cykloalkylenová skupina“ se rozumí dvojvazná cykloalkylová skupina obsahující od přibližně 4 do přibližně 8 atomů uhlíku. Skupina výhodných cykloalkylenylových skupin zahrnuje 1,2-, 1,3- nebo 1,4- cis- nebo trans- cyklohexylenové skupiny.

Pojmem „cykloalkenylová skupina“ se rozumí nearomatický mono- nebo polycyklický systém obsahující přibližně 3 až přibližně 10 atomů uhlíku, výhodně přibližně 5 až přibližně 10 atomů uhlíku, který zároveň obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku. Výhodné cykloalkenylové skupiny obsahují v cyklu přibližně 5 až přibližně 6 atomů. Uvedená cykloalkenylová skupina může být případně substituovaná jedním

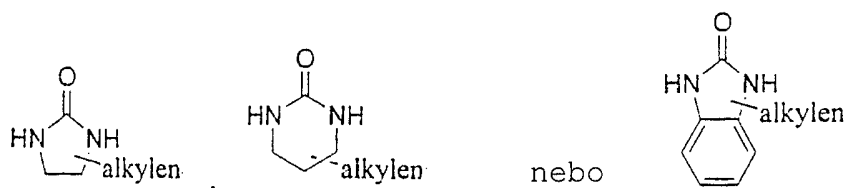
nebo více „substituenty kruhového systému“, které mohou být stejné nebo odlišné a jejichž význam je uveden v tomto textu. Jako konkrétní příklad monocyklické cykloalkenylové skupiny je možné uvést cyklopentenyllovou skupinu, cyklohexenyllovou skupinu, cykloheptenyllovou skupinu a podobně. Jako konkrétní příklad polycyklické cykloalkenylové skupiny je možné uvést norbornenyllovou skupinu.

Pojmem „cyklokarbamoylalkylová skupina“ se rozumí sloučenina obecného vzorce



ve které se uvedená cyklokarbamoylová skupina skládá z oxooxazaheterocyklylové skupiny a uvedená alkylenová skupina má význam definovaný v tomto textu. Uvedená alkylenová skupina může být vázána ke karbamoylové skupině buď přes atom uhlíku nebo přes atom dusíku karbamoylové skupiny. Příkladem cyklokarbamoylové skupiny je N-oxazolidinylpropylová skupina.

Pojmem „cykloimidylalkylová skupina“ se rozumí sloučenina obecného vzorce



ve které se uvedená imidová skupina skládá z oxodiazaheterocyklylové skupiny a uvedená alkylenová skupina má význam definovaný v tomto textu. Uvedená alkylenová skupina může být vázána ke karbamoylové skupině buď přes atom uhlíku

nebo přes atom dusíku karbamoylové skupiny. Příkladem cykloimidylalkylové skupiny je N-ftalimidpropylová skupina

Pojmem „heterocyklenylová skupina“ nebo „heterocyklenyl“ se rozumí nearomatický mono- nebo polycyklický systém obsahující v cyklu přibližně 3 až přibližně atomů, výhodně přibližně 5 až přibližně 10 atomů, přičemž jeden nebo více atomů tvořících kruhový systém je jiný než atom uhlíku, například atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry, a který zároveň obsahuje alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku nebo mezi atomem uhlíku a dusíku. Výhodné heterocyklenylové skupiny obsahují v cyklu přibližně 5 až přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heterocyklenylové skupiny je vyjádřeno, že tato heterocyklenylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Uvedená heterocyklenylová skupina může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, jejichž význam je definován v tomto textu. Atom dusíku nebo síry heterocyklenylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid, respektive S-oxid nebo S,S-dioxid. Jako konkrétní příklad monocyklické azaheterocyklenylové skupiny je možné uvést 1,2,3,4-tetrahydropyridin, 1,2-dihydropyridylovou skupinu, 1,4-dihydropyridylovou skupinu, 1,2,3,6-tetrahydropyridin, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin, 2-pyrrolinylovou skupinu, 3-pyrrolinylovou skupinu, 2-imidazolinyllovou skupinu, 2-pyrazolinyllovou skupinu a podobně. Jako konkrétní příklad oxaheterocyklenylové skupiny je možné uvést 3,4-dihydro-2H-pyranovou skupinu, dihydrofuranylovou skupinu, fluordihydrofuranylovou skupinu a podobně. Jako konkrétní příklad polycyklické oxaheterocyklenylové skupiny je možné

uvést 7-oxabicyklo[2.2.1]heptenylovou skupinu. Jako konkrétní příklad monocyklické thiaheterocyklylové skupiny je možné uvést dihydrothiofenylovou skupinu, dihydrothiopyranylovou skupinu a podobně.

Pojmem „heterocyklylová skupina“ nebo „heterocyklyl“ se rozumí nearomatický nasycený mono- nebo polycyklický systém obsahující v cyklu přibližně 3 až přibližně 10 atomů, výhodně přibližně 5 až přibližně 10 atomů, přičemž jeden nebo více atomů tvořících kruhový systém je jiný než atom uhlíku, například atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry. Výhodné heterocyklylové skupiny obsahují v cyklu přibližně 5 až přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heterocyklylové skupiny je vyjádřeno, že tato heterocyklylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Uvedená heterocyklylová skupina může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, jejichž význam je definován v tomto textu, nebo v případě, kdy R^{18} je substituovaná heterocyklylová skupina, je tato heterocyklylová skupina substituována na atomech uhlíku, které jsou součástí kruhu, jedním nebo více (např. 1, 2, nebo 3) substituenty vybranými ze skupiny zahrnující oxoskupinu, kyanoskupinu, skupinu $-CO_2R^{22}$, skupinu $-CONHCH_2CO_2R^{22}$, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, alkylovou skupinu nebo hydroxyalkylovou skupinu, nebo je substituována na atomu dusíku, který je součástí kruhu, substituentem vybraným ze skupiny zahrnující skupinu $-R^{22}$, skupinu $-(CH_2)_nCO_2H$, skupinu $-(CH_2)_nCO_2R^{24}$, skupinu $-(CH_2)_nCONR^{22}R^{24}$, skupinu $-(CH_2)_nCOR^{24}$, skupinu $-CONH_2$, skupinu $-CONHR^{24}$, skupinu $-COR^{24}$, skupinu $-SO_2R^{24}$ nebo skupinu $-OR^{24}$, kde R^{22} a R^{24} mají význam uvedený v tomto textu. Atom dusíku nebo

síry heterocyklylové skupiny může být případně oxidován na odpovídající N-oxid, respektive S-oxid nebo S,S-dioxid. Jako konkrétní příklad monocyklické heterocyklylové skupiny je možné uvést piperidylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu, thiazolidinylovou skupinu, 1,3-dioxolanylovou skupinu, 1,4-dioxanylovou skupinu, tetrahydrofuranylovou skupinu, tetrahydrothiofenylovou skupinu, tetrahydrothiopyranylovou skupinu a podobně.

Pojmem „arylová skupina“ nebo „aryl“ se rozumí aromatický monocyklický nebo polycyklický kruhový systém obsahující od 6 do přibližně 14 atomů uhlíku, výhodně od přibližně 6 do přibližně 10 atomů uhlíku. Uvedená arylová skupina může být případně substituována jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, které mohou být stejné nebo odlišné a jejichž význam je definován v tomto textu. Jako konkrétní příklad arylové skupiny je možné uvést fenylovou skupinu a naftylovou skupinu.

Pojmem „heteroarylová skupina“ nebo „heteroaryl“ se rozumí aromatický mono- nebo polycyklický systém obsahující v cyklu přibližně 5 až přibližně 14 atomů, výhodně přibližně 5 až přibližně 10 atomů, přičemž jeden nebo více atomů tvořících kruhový systém je jiných než atom uhlíku, například atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry. Výhodné heteroarylové skupiny obsahují v kruhu přibližně 5 až přibližně 6 atomů uhlíku. Uvedená „heteroarylová skupina“ může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, které mohou být stejné nebo odlišné a jejichž význam je definován v tomto textu. Předponou aza, oxa nebo thia před

názvem heteroarylové skupiny je vyjádřeno, že tato heteroarylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Atom dusíku heteroarylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid. Jako konkrétní příklad heteroarylové skupiny je možné uvést pyrazinylovou skupinu, furanylovou skupinu, thienylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, furazanylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, triazolylovou skupinu, 1,2,4-thiadiazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, imidazo[1,2-a]pyridin, imidazo[2,1-b]thiazolylovou skupinu, benzofurazanylovou skupinu, indolylovou skupinu, azaindolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzothiénylovou skupinu, chinolinylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, thienopyridylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, thienopyrimidylovou skupinu, pyrrolopyridylovou skupinu, imidazopyridylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu, benzoazaindolylovou skupinu, 1,2,4-triazinylovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu a podobně.

Pojmem „kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylové a cykloalkenylové skupiny, jejichž definice byly uvedeny výše, odštěpením atomu vodíku z cykloalkenylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných arylcykloalkenylových skupinách je arylovou skupinou fenylová skupina a cykloalkenylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Uvedená

kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž pojem „substituent kruhového systému“ má význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad kondenzované arylcykloalkenylové skupiny je možné uvést 1,2-dihydro-naftylenovou skupinu, indenovou skupinu a podobně, které jsou k základnímu řetězci vázány přes nearomatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylcykloalkenylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z arylové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované cykloalkenylarylové skupiny je možné uvést stejné skupiny jako byly uvedeny v případě arylcykloalkenylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná arylcykloalkylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylové a cykloalkylové skupiny, jejichž definice byly uvedeny výše, odštěpením atomu vodíku z cykloalkylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných arylcykloalkylových skupinách je arylovou skupinou fenylová skupina a cykloalkylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Uvedená kondenzovaná arylcykloalkylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž pojem „substituent kruhového systému“ má význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad kondenzované arylcykloalkylové skupiny je možné uvést 1,2,3,4-tetrahydronaftylovou skupinu a podobně, která je k základnímu řetězci vázána přes nearomatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná cykloalkylarylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylcykloalkylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z arylové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované cykloalkylarylové skupiny je možné uvést stejné skupiny jako byly uvedeny v případě arylcykloalkylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylové a heterocyklenylové skupiny, jejichž definice byly uvedeny výše, odštěpením atomu vodíku z heterocyklenylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných arylheterocyklenylových skupinách je arylovou skupinou fenylová skupina a heterocyklenylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heterocyklenylové části uvedené kondenzované arylheterocyklenylové skupiny je vyjádřeno, že tato heterocyklenylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Uvedená kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž pojem „substituent kruhového systému“ má význam uvedený v tomto textu. Atom dusíku nebo síry, který je součástí uvedené heterocyklenylové skupiny, může být případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Jako konkrétní příklad kondenzované arylheterocyklenylové skupiny je možné uvést 3H-indolinylovou skupinu, 1H-2-oxochinolinylovou skupinu, 2H-1-oxoisochinolinylovou skupinu, 1,2-dihydro-chinolinylovou skupinu, 3,4-dihydrochinolinylovou skupinu, 1,2-dihydroisochinolinylovou skupinu,

3,4-dihydro-isochinolinylovou skupinu a podobně, které jsou k základnímu řetězci vázány přes nearomatický atom.

Pojmem „kondenzovaná heterocyklenylarylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylheterocyklenylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z arylové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované heterocyklenylarylové skupiny je možné uvést stejné skupiny jako v případě kondenzované arylheterocyklenylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná arylheterocyklylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylové a heterocyklylové skupiny, jejichž definice byly uvedeny výše, odštěpením atomu vodíku z heterocyklylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných arylheterocyklylových skupinách je arylovou skupinou fenylová skupina a heterocyklylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heterocyklylové části uvedené kondenzované heterocyklylové skupiny je vyjádřeno, že tato heterocyklylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Uvedená kondenzovaná arylheterocyklylová skupina může být případně substituována jedním nebo více substituenty kruhového systému, přičemž pojem „substituent kruhového systému“ má význam uvedený v tomto textu. Atom dusíku nebo síry, který je součástí uvedené heterocyklylové skupiny, může být případně oxidován na odpovídající N-oxid, S-oxid nebo S,S-dioxid. Jako konkrétní příklad kondenzované arylheterocyklylové skupiny je možné uvést ftalimidovou skupinu, 1,4-benzodioxanovou skupinu,

indolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-isochinolinovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinovou skupinu, 1H-2,3-dihydroisoindolylovou skupinu, 2,3-dihydro-benz[f]isoindolylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-benz[g]isochinolinylovou skupinu a podobně, které jsou k základnímu řetězci vázány přes nearomatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná heterocyklylarylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované arylheterocyklylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z heterocyklylové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované heterocyklylarylové skupiny je možné uvést stejné skupiny jako v případě kondenzované arylheterocyklylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroarylové a cykloalkenylové skupiny, jejichž definice jsou uvedeny v tomto textu, odštěpením atomu vodíku z cykloalkenylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných heteroarylcykloalkenylových skupinách jak heteroarylová skupina, tak cykloalkenylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové skupiny je vyjádřeno, že tato heteroarylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Uvedená kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového

systému", jejichž definice je uvedena v tomto textu. Atom dusíku heteroarylové části uvedené heteroarylcykloalkenylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid. Jako konkrétní příklad kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny je možné uvést 5,6-dihydrochinolylovou skupinu, 5,6-dihydroisochinolylovou skupinu, 5,6-dihydrochinoxalinylovou skupinu, 5,6-dihydrochinazolinyllovou skupinu, 4,5-dihydro-1H-benzimidazolylovou skupinu, 4,5-dihydro-benzoxazolylovou skupinu a podobně, které jsou k základnímu řetězci vázány přes nearomatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroarylcykloalkenylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z heteroarylové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované cykloalkenylheteroarylové skupiny je možné uvést stejné skupiny jako byly uvedeny v případě heteroarylcykloalkenylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroarylové a cykloalkylové skupiny, jejichž definice jsou uvedeny v tomto textu, odštěpením atomu vodíku z cykloalkylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných heteroarylcykloalkylových skupinách jak heteroarylová skupina, tak cykloalkylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové skupiny je vyjádřeno, že tato heteroarylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry.

Uvedená kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, jejichž definice je uvedena v tomto textu. Atom dusíku heteroaryllové části uvedené heteroarylcykloalkylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid. Jako konkrétní příklad kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny je možné uvést 5,6,7,8-tetrahydrochinolinylovou skupinu, 5,6,7,8-tetrahydroisochinolinylovou skupinu, 5,6,7,8-tetrahydrochinoxalinylovou skupinu, 5,6,7,8-tetrahydrochinazolinylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylovou skupinu, 4,5,6,7-tetrahydrobenzoxazolylovou skupinu, 1H-4-oxa-1,5-diazanaftalen-2-onylovou skupinu, 1,3-dihydroimidazol-[4,5]-pyridin-2-onylovou skupinu a podobně, které jsou k základnímu řetězci vázány přes nearomatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná cykloalkylheteroaryllová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroarylcykloalkylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z heteroaryllové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované cykloalkylheteroaryllové skupiny je možné uvést stejné skupiny jako byly uvedeny v případě heteroarylcykloalkylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroaryllové a heterocyklenylové skupiny, jejichž definice jsou uvedeny v tomto textu, odštěpením atomu vodíku z heterocyklenylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných heteroaryl-

heterocyklenylových skupinách jak heteroarylová skupina, tak heterocyklenylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové nebo heterocyklenylové skupiny je vyjádřeno, že tato heteroarylová nebo heterocyklenylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Uvedená kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, jejichž definice je uvedena v tomto textu. Atom dusíku heteroarylové části uvedené heteroarylheterocyklenylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo síry heterocyklenylové části uvedené heteroarylheterocyklenylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid, respektive S-oxid nebo S,S-dioxid. Jako konkrétní příklad kondenzované heteroarylheterocyklenylové skupiny je možné uvést 7,8-dihydro[1,7]naftyridinylovou skupinu, 1,2-dihydro[2,7]naftyridinylovou skupinu, 6,7-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridylovou skupinu, 1,2-dihydro-1,5-naftyridinylovou skupinu, 1,2-dihydro-1,6-naftyridinylovou skupinu, 1,2-dihydro-1,7-naftyridinylovou skupinu, 1,2-dihydro-1,8-naftyridinylovou skupinu, 1,2-dihydro-2,6-naftyridinylovou skupinu a podobně, které jsou k základnímu řetězci vázány přes nearomatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná heterocyklenylheteroarylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroarylheterocyklenylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z heteroarylové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované heterocyklenylheteroarylové

skupiny je možné uvést stejné skupiny jako byly uvedeny v případě heteroarylheterocyklylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroarylové a heterocyklylové skupiny, jejichž definice jsou uvedeny v tomto textu, odštěpením atomu vodíku z heterocyklylové části molekuly. Ve výhodných kondenzovaných heteroarylheterocyklylových skupinách jak heteroarylová skupina, tak heterocyklylová skupina obsahuje v kruhu od přibližně 5 do přibližně 6 atomů. Předponou aza, oxa nebo thia před názvem heteroarylové nebo heterocyklylové skupiny je vyjádřeno, že tato heteroarylová nebo heterocyklylová skupina obsahuje jako součást kruhu alespoň jeden atom dusíku, kyslíku nebo síry. Uvedená kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina může být případně substituovaná jedním nebo více „substituenty kruhového systému“, jejichž definice je uvedena v tomto textu. Atom dusíku heteroarylové části uvedené heteroarylheterocyklylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid. Atom dusíku nebo síry heterocyklylové části uvedené heteroarylheterocyklylové skupiny může být oxidován na odpovídající N-oxid, respektive S-oxid nebo S,S-dioxid. Jako konkrétní příklad kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny je možné uvést 2,3-dihydro-1H-pyrrol[3,4-b]chinolin-2-ylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,7]naftyridin-2-ylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydrobenz[b][1,6]naftyridin-2-ylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[3,4-b]indol-2-ylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydro-9H-pyrido[4,3-b]indol-2-ylovou skupinu,

2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-b]indol-2-ylovou skupinu,
 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[3,4-b]indol-2-ylovou skupinu,
 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,3-b]indol-3-ylovou skupinu,
 1H-2,3,4,5-tetrahydroazepino[4,5-b]indol-2-ylovou skupinu,
 5,6,7,8-tetrahydro[1,7]naftyridinylovou skupinu,
 1,2,3,4-tetrahydro[2,7]naftyridinylovou skupinu,
 2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-b]pyridylovou skupinu,
 3,4-dihydro-2H-1-oxa[4,6]diazanaftalenylovou skupinu,
 4,5,6,7-tetrahydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridylovou skupinu,
 6,7-dihydro[5,8]diazanaftalenylovou skupinu,
 1,2,3,4-tetrahydro-[1,5]-naftyridinylovou skupinu,
 1,2,3,4-tetrahydro-[1,6]-naftyridinylovou skupinu,
 1,2,3,4-tetrahydro-[1,7]-naftyridinylovou skupinu,
 1,2,3,4-tetrahydro-[1,8]-naftyridinylovou skupinu,
 1,2,3,4-tetrahydro-[2,6]-naftyridinylovou skupinu a podobně,
 které jsou k základnímu řetězci vázány přes nearomatický atom uhlíku.

Pojmem „kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina“ se rozumí zbytek odvozený od kondenzované heteroarylheterocyklylové skupiny, jejíž definice byla uvedena výše, odštěpením atomu vodíku z heteroarylové části molekuly. Jako konkrétní příklad kondenzované heterocyklylheteroarylové skupiny je možné uvést stejné skupiny jako byly uvedeny v případě heteroarylheterocyklylové skupiny, s tím rozdílem, že uvedené skupiny jsou k základnímu řetězci vázány přes aromatický atom uhlíku.

Pojmem „aralkinylová skupina“ se rozumí aryl-alkinylenová skupina, ve které aryllová skupina a alkinylenová skupina mají zde uvedený význam. Jako konkrétní příklad aralkinylové

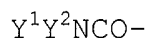
skupiny je možné uvést fenylacetylenylovou skupinu a 3-fenylbut-2-inylovou skupinu.

Pojmem „aryldiazoskupina“ se rozumí aryl-N=N- skupina, ve které arylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad aryldiazoskupiny je možné uvést fenyldiazoskupinu a naftyldiazoskupinu.

Pojmem „arylkarbamoylová skupina“ se rozumí aryl-NHCO- skupina, ve které arylová skupina má význam uvedený v tomto textu.

Pojmem „benzylová skupina“ se rozumí fenyl-CH₂- skupina. Pojmem substituovaná benzylová skupina se rozumí benzylová skupina, ve které je fenylový kruh substituován jedním nebo více substituenty kruhového systému. Jako příklad benzylové skupiny je možné uvést 4-brombenzylovou skupinu, 4-methoxybenzylovou skupinu, 2,4-dimethoxybenzylovou skupinu a podobně.

Pojmem „karbamoylová skupina“ se rozumí skupina obecného vzorce



kde

Y^1 a Y^2 mají shora definovaný význam.

Jako konkrétní příklad karbamoylové skupiny je možné uvést karbamoylovou skupinu (H₂NCO-), dimethylaminokarbamoylovou skupinu (Me₂NCO-) a podobně.

Pojmem „karboxylová skupina“ nebo „karboxy“ se rozumí skupina HO(O)C- (tj. karboxylová kyselina).

Pojmem „karboxyalkylová skupina“ nebo „karboxyalkyl“ se rozumí $\text{HO}_2\text{C-alkylenová}$ skupina, ve které alkylenová skupina má význam uvedený v tomto textu. Konkrétním příkladem karboxyalkylové skupiny je karboxymethylová skupina a karboxyethylová skupina.

Pojmem „cykloalkoxylová skupina“ se rozumí cykloalkyl-O-skupina, ve které cykloalkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Konkrétním příkladem cykloalkoxylové skupiny je cyklopentyloxylová skupina, cyklohexyloxylová skupina a podobně.

Pojmem „diazoskupina“ nebo „diazo“ se rozumí dvojvazný zbytek $-\text{N}=\text{N}-$.

Pojmem „ethenylenová skupina“ se rozumí $-\text{CH}=\text{CH}-$ skupina.

Pojmem „halo“ nebo „atom halogenu“ se rozumí atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu.

Pojmem „heteroaralkenylová skupina“ se rozumí heteroaryl-alkenylenová skupina, ve které heteroarylová skupina a alkenylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Výhodné heteroaralkenylové skupiny obsahují nižší alkenylové skupiny. Jako konkrétní příklad heteroaralkenylové skupiny je možné uvést 4-pyridylvinylovou skupinu, thienylethenylovou skupinu, pyridylethenylovou skupinu,

imidazolylethylenovou skupinu, pyrazinylethylenovou skupinu a podobně.

Pojmem „heteroaralkylová skupina“ se rozumí heteroaralkyl-alkylenová skupina, ve které heteroaralkylová skupina a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Výhodné heteroaralkylové skupiny obsahují nižší alkenylové skupiny. Jako konkrétní příklad heteroaralkylové skupiny je možné uvést thienylmethylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu, imidazolylmethylovou skupinu, pyrazinylmethylovou skupinu a podobně.

Pojmem „heteroaralkyloxylová skupina“ se rozumí heteroaralkyl-O- skupina, ve které heteroaralkylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad heteroaralkyloxylové skupiny je možné uvést 4-pyridylmethyloxylovou skupinu.

Pojmem „heteroaralkyloxyalkenylová skupina“ se rozumí heteroaralkyl-O-alkenylenová skupina, ve které heteroaralkylová skupina a alkenylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad heteroaralkyloxyalkenylové skupiny je možné uvést 4-pyridylmethyloxyallylovou skupinu.

Pojmem „heteroaralkyloxyalkylová skupina“ se rozumí heteroaralkyl-O-alkylenová skupina, ve které heteroaralkylová skupina a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad heteroaralkyloxyalkylové skupiny je možné uvést 4-pyridylmethyloxyethyllovou skupinu.

Pojmem „heteroaralkinylová skupina“ se rozumí heteroaryl-alkinylenová skupina, ve které heteroarylová skupina a alkinylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Výhodné heteroaralkinylové skupiny obsahují nižší alkinylenové skupiny. Jako konkrétní příklad heteroaralkinylové skupiny je možné uvést pyrid-3-ylacetylenylovou skupinu, chinolin-3-ylacetylenylovou skupinu, 4-pyridylethinylovou skupinu a podobně.

Pojmem „heteroaroylová skupina“ se rozumí heteroaryl-CO-skupina, ve které heteroarylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad heteroaroylové skupiny je možné uvést thiofenoylovou skupinu, nikotinoylovou skupinu, pyrrol-2-ylkarbonylovou skupinu, pyridinoylovou skupinu a podobně.

Pojmem „heteroaryldiazoskupina“ nebo „heteroaryldiazo“ se rozumí heteroaryl-N=N- skupina, ve které heteroarylová skupina má význam definovaný v tomto textu.

Pojmem „heteroarylsulfonylkarbamoylová skupina“ nebo „heteroarylsulfonylkarbamoyl“ se rozumí heteroaryl-SO₂-NH-CO-skupina, ve které heteroarylová skupina má význam uvedený v tomto textu.

Pojmem „heterocyklylalkylová skupina“ nebo „heterocyklylalkyl“ se rozumí heterocyklyl-alkylenová skupina, ve které heterocyklylová a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Výhodné heterocyklylalkylové skupiny obsahují nižší alkylenové skupiny. Jako konkrétní příklad

heteroaralkylové skupiny je možné uvést tetrahydropyranylmethylovou skupinu.

Pojmem „heterocyklylalkyloxyalkylová skupina“ nebo „heterocyklylalkyloxyalkyl“ se rozumí heterocyklylalkyl-O-alkylenová skupina, ve které heterocyklylalkylová a alkylenová skupina mají význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad heterocyklylalkyloxyalkylové skupiny je možné uvést tetrahydropyranylmethyloxymethylovou skupinu.

Pojmem „heterocyklyloxylová skupina“ nebo „heterocyklyloxy“ se rozumí heterocyklyl-O- skupina, ve které heterocyklylová skupina má význam uvedený v tomto textu. Jako konkrétní příklad heterocyklyloxylové skupiny je možné uvést chinuklidyloxylovou skupinu, pentamethylensulfideoxylovou skupinu, tetrahydropyranyloxylovou skupinu, tetrahydrothiofenyloxylovou skupinu, pyrrolidinyloxylovou skupinu, tetrahydrofuranyloxylovou skupinu, 7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxylovou skupinu, hydroxytetrahydropyranyloxylovou skupinu, hydroxy-7-oxabicyklo[2.2.1]heptanyloxylovou skupinu a podobně.

Pojmem „hydroxyalkylová skupina“ nebo „hydroxyalkyl“ se rozumí alkylová skupina, jejíž význam je definován v tomto textu, která je substituovaná jednou nebo více hydroxylovými skupinami. Výhodné hydroxyalkylové skupiny obsahují nižší alkylové skupiny. Jako konkrétní příklad hydroxyalkylové skupiny je možné uvést hydroxymethylovou skupinu nebo 2-hydroxyethylovou skupinu.

Pojmem „N-oxid“ se rozumí skupina $\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ =\text{N}^+- \end{array}$.

Pojmem „oxoskupina“ nebo „oxo“ se rozumí skupina $>\text{C}=\text{O}$ (tj. karbonylová skupina).

Pojmem „fenoxylová skupina“ nebo „fenoxy“ se rozumí fenyl-O- skupina, ve které je fenylový kruh případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, jejichž definice je obsažena v tomto textu.

Pojmem „fenylenová skupina“ nebo „fenylen“ se rozumí skupina -fenyl-, ve které je fenylový kruh případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, jejichž definice je obsažena v tomto textu.

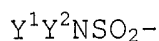
Pojmem „fenylthioskupina“ nebo „fenylthio“ se rozumí fenyl-S- skupina, ve které je fenylový kruh případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, jejichž definice je obsažena v tomto textu.

Pojmem „pyridyloxylová skupina“ nebo „pyridyloxy“ se rozumí pyridyl-O- skupina, ve které je pyridylový kruh případně substituovaný jedním nebo více substituenty kruhového systému, jejichž definice je obsažena v tomto textu.

Pojmem „substituent kruhového systému“ se rozumí substituent vázaný k aromatickému nebo nearomatickému kruhovému systému, který je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, aralkylovou skupinu, aralkenylovou skupinu, aralkinylovou skupinu, heteroaralkylovou skupinu,

heteroaralkenylovou skupinu, heteroaralkinylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, aryloxylovou skupinu, aralkoxylovou skupinu, acylovou skupinu, aroylovou skupinu, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, aryloxykarbonylovou skupinu, aralkoxykarbonylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, heteroaryl-sulfonylovou skupinu, alkylsulfinylovou skupinu, arylsulfinylovou skupinu, heteroaryl-sulfinylovou skupinu, alkylthioskupinu, arylthioskupinu, nitrilovou skupinu, nitroskupinu (NO_2), heteroarylthioskupinu, aralkylthioskupinu, heteroaralkylthioskupinu, cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, heterocyklylovou skupinu, heterocyklenylovou skupinu, aryldiazoskupinu, heteroaryldiazoskupinu, amidinovou skupinu, skupinu $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -alkylovou skupinu, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NCO}-$ skupinu nebo $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{NSO}_2-$ skupinu, kde Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, arylové skupiny a aralkylové skupiny, nebo v případě, kdy substituentem je skupina $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$ nebo $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$ -alkylová skupina, je jedna ze skupin Y^1 nebo Y^2 acylová skupina nebo aroylová skupina a druhá ze skupin Y^1 nebo Y^2 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina a aralkylová skupina. Pokud je daný kruhový systém nasycený nebo částečně nasycený, potom shora uvedená skupina dále zahrnuje methylenovou skupinu ($\text{CH}_2=$), oxoskupinu ($\text{O}=\text{}$) a thioxoskupinu ($\text{S}=\text{}$). Výhodným substituentem kruhového systému je atom vodíku, trifluormethylová skupina (CF_3), atom fluoru, alkylová skupina, alkoxylová skupina, nitrilová skupina a nitroskupina (NO_2).

Pojmem „sulfamoylová skupina“ nebo „sulfamoyl“ se rozumí skupina obecného vzorce



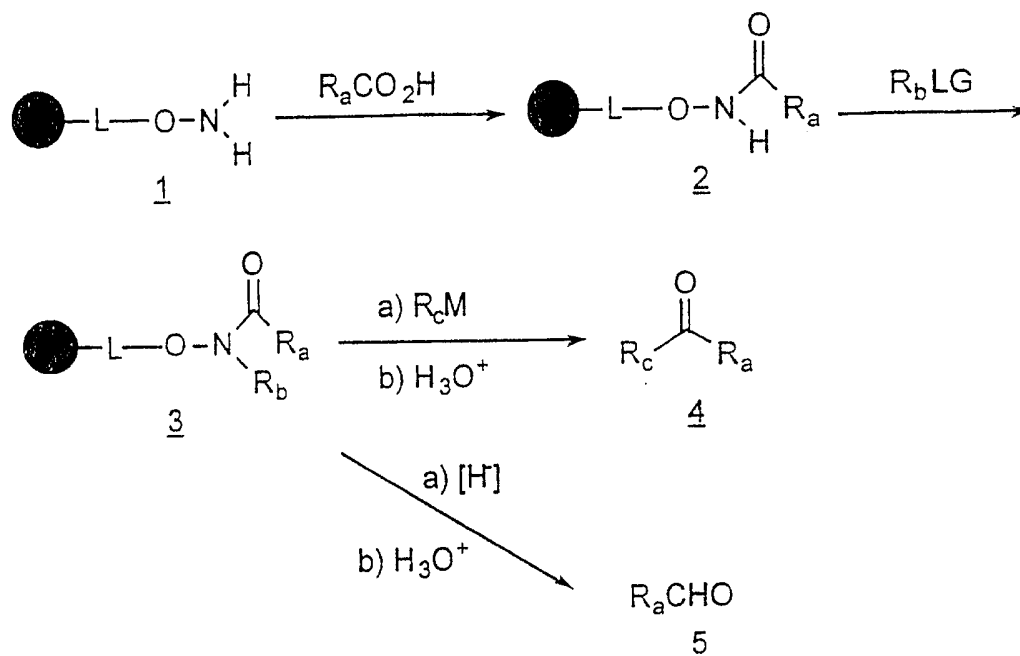
kde

Y^1 a Y^2 mají shora uvedený význam.

Jako konkrétní příklad sulfamoylové skupiny je možné uvést sulfamoylovou skupinu (H_2NSO_2-) a dimethylsulfamoylovou skupinu (Me_2NSO_2-).

Způsob přípravy aldehydů a ketonů podle předmětného vynálezu znázorňuje schéma 1, ve kterém R_a a R_b nezávisle na sobě představují alifatické nebo aromatické skupiny slučitelné s rozpouštědly a reakčními činidly používanými při způsobech popsanych v tomto textu. Uvedené skupiny R_a a R_b mohou být dále substituované a mohou obsahovat další funkční skupiny vhodné pro další chemické přeměny, během kterých jsou vázány k hydroxylaminu vázanému k polymernímu nosiči. Tyto funkční skupiny mohou být vhodně chráněny, aby se zabránilo nežádoucímu ovlivnění průběhu níže popsanych reakcí. Souborné pojednání o chránění a ochraňování běžných funkčních skupin je možné nalézt v publikaci T. H. Greene a P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál. R_c představuje jakoukoli alifatickou nebo aromatickou skupinu vhodnou pro použití ve formě organokovového činidla.

Schéma 1



Jak znázorňuje shora uvedené schéma 1, hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči (1) reaguje s derivátem karboxylové kyseliny obecného vzorce R_aCO_2H za vzniku hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči (2). Uvedená reakce probíhá v přítomnosti aktivačního činidla způsobem známým v oblasti syntézy peptidů. Jako příklad aktivačního činidla je možné uvést isopropylchlorformiát, diisopropylkarbodiimid (DIC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid (EDC), 1-hydroxybenzotriazol (HOBT), chlorid kyseliny bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)fosfonové (BOP-Cl), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfát (BOP), benzotriazol-1-yloxy-tris-pyrrolidino-fosfoniumhexafluorofosfát (PyBOP), bromtrispyrrolidino-fosfoniumhexafluorofosfát (PyBOP), 2-(1-H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-

uroniumtetrafluorborát (TBTU), 2-(1-H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uroniumhexafluorborát (HBTU), 2-[2-oxo-1-(2H)-pyridyl]-1,1,3,3-bispentamethyluroniumtetrafluorborát (TOPPipU), N,N'-dicyklohexylkabodiimid (DCC) a podobně. Skupina rozpouštědel vhodných pro provedení uvedené reakce zahrnuje dichlormethan, N,N-dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO), tetrahydrofuran (THF) a podobně. Reakce probíhá po dobu přibližně 2 až přibližně 24 hodin - v závislosti na povaze polymerního nosiče a karboxylové kyseliny, které spolu mají reagovat, povaze aktivačního činidla, rozpouštědla a na reakční teplotě. Uvedená reakce probíhá při teplotě v rozmezí od přibližně -10 °C do přibližně 50 °C, výhodně při teplotě místnosti.

Uvedená reakce obvykle probíhá při teplotě místnosti v N,N-dimethylformamidu (DMF) v přítomnosti 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu po dobu přibližně 12 hodin.

Následně je hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči (2) alkylována alkylačním činidlem obecného vzorce



kde

LG je snadno odstupující skupina,

v přítomnosti ne-nukleofilní zásady, jako je 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), v inertním organickém rozpouštědle, jako je toluen, za vzniku N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči (3). Uvedeného alkylačního činidla obecného vzorce R_bLG se přidává

od ekvimolárního množství až do množství, které odpovídá přebytku 25 molárních ekvivalentů. Výhodným množstvím je přibližně 15 molárních ekvivalentů. Množství přidávané ne-nukleofilní zásady se pohybuje od ekvimolárního množství do přebytku přibližně 10 molárních ekvivalentů. Výhodným množstvím je přibližně 5 molárních ekvivalentů. Uvedenou snadno odstupující skupinou je skupina nebránící nukleofilní výměně za atom dusíku hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči (2) za shora popsanych reakčních podmínek. Výhodnou snadno odstupující skupinou je atom halogenu. Vzorek N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči (3) je možné podrobit acidolýze, čímž dojde k uvolnění vzniklé substituované hydroxamové kyseliny a tím k potvrzení uspokojivého průběhu uvedené reakce.

Reakcí uvedené N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči s organokovovým reakčním činidlem obecného vzorce



kde

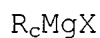
R_c je alifatický nebo aromatický anion a

M je kovový anion

a následnou kyselou hydrolýzou dochází ke vzniku ketonu (4). Výhodnými organokovovými reakčními činidly jsou organolithná činidla obecného vzorce



a Grignardova činidla obecného vzorce



kde

X je atom halogenu.

Při výhodném způsobu přípravy ketonů podle tohoto aspektu předmětného vynálezu reaguje N-alkylovaná hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči (3) s činidlem obecného vzorce R_cMgX v diethyletheru při teplotě místnosti po dobu přibližně 18 hodin a následně je reakční směs rozložena přidávkem vodné kyseliny chlorovodíkové nebo vodného roztoku hydrogensíranu draselného ($KHSO_4$), čímž dojde k uvolnění ketonu (4).

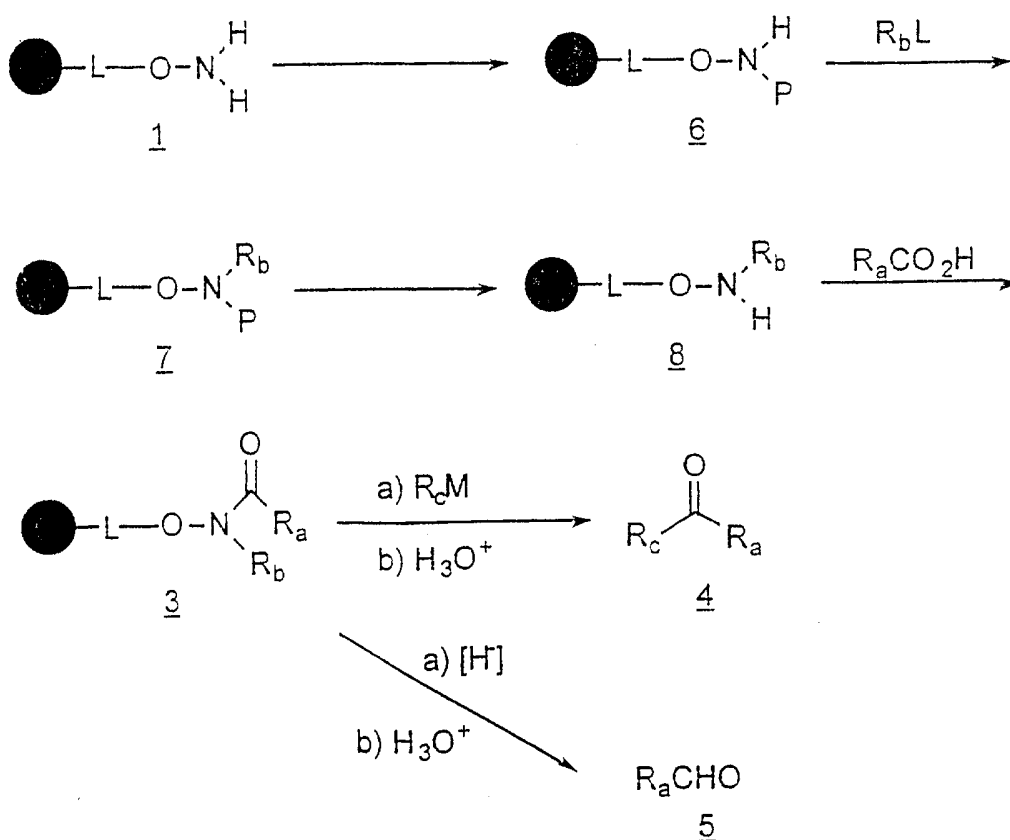
Aldehydy se připravují reakcí N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči (3) s hydridovým redukčním činidlem, po které následuje kyselá hydrolýza, jak znázorňuje shora uvedené schéma 1. Jako příklad hydridového redukčního činidla je možné uvést $LiAlH_4$, $(iso-Bu)_2AlH$, $LiAlH(O-terc. Bu)_3$, $LiAlH_4-EtOH$, $LiAlH_4-MeOH$ a podobně. Skupina výhodných redukčních činidel zahrnuje $LiAlH_4$ a $LiAlH_4-MeOH$. Uvedená kyselá hydrolýza se výhodně provádí vodným roztokem hydrogensíranu draselného ($KHSO_4$).

Jak dále znázorňuje schéma 1, uvedená N-alkylovaná hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči (3) je amidem typu Weinreb, který se používá při syntéze aldehydů a ketonů (S. Nahm a S. Weinreb *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818). Výhodou uvedené N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči oproti jiným dříve popsaným příkladům amidů typu Weinreb vázaných k polymernímu nosiči (viz. publikace Fehrentz a spolupracovníci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7871-7874 a Dinh a spolupracovníci, *Tetrahedron Lett.*

1996, 37, 1161-1164) je skutečnost, že je možné jí N-alkylovat stericky rozměrnými lipofilními skupinami, jako je benzylová skupina, substituovaná benzylová skupina, naftylová skupina nebo jakákoli alkylová skupina nezbytná pro optimalizaci uvedené reakce na pevné fázi. Tak například N-benzyl-O-methylpolystyrenylová skupina je velmi vhodná pro vytváření stabilního meziprojektu s chelatovaným kovem. Má se za to, že lipofilní benzylová skupina pomáhá stínit uvedený chelát, čímž přispívá k jeho stabilitě.

Výhodný způsob přípravy aldehydů a ketonů podle předmětného vynálezu znázorňuje schéma 2, kde skupinou „P” je skupina chránící aminoskupinu.

Schéma 2



Jak znázorňuje schéma 2, je nejprve hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči ochráněn skupinou chránicí aminoskupinu za vzniku N-chráněného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (6). Tento N-chráněný hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči (6) je následně alkylován způsobem popsaným u shora uvedeného schéma 1 za vzniku N-alkylovaného N-chráněného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (7). Odstraněním skupiny chránicí aminoskupinu se získává N-alkylovaný hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči (8). Reakcí sloučeniny (8) s karboxylovou kyselinou obecného vzorce R_aCO_2H , shora popsaným způsobem, vzniká N-alkylovaná hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči (3), kterou je možné, způsobem popsaným shora u schéma 1, převést na keton (4) nebo aldehyd (5).

Skupina výhodných skupin „P“ chránících aminoskupinu zahrnuje allyloxykarbonylovou skupinu (alloc), benzyloxykarbonylovou skupinu (Cbz), p-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu (Moz), p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu (4-NO₂-Z), trimethylsilylethoxykarbonylovou skupinu (Teoc), 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzylsulfonylovou skupinu (o-Nbs), p-nitrobenzylsulfonylovou skupinu (p-Nbs) a 2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonylovou skupinu.

Nejvýhodněji se pro chránění aminoskupiny používá allyloxykarbonylová skupina.

Při výhodném aspektu způsobů popsaných u schémat 1 a 2, představuje skupina R_a zbytkovou, nekarboxylovou část přírodní

nebo syntetické aminokyseliny nebo peptidu. V souladu s tím, představují shora uvedené způsoby snadnou cestu k získání aminokyselinových nebo peptidových aldehydových sloučenin, které bylo až doposud možné získat jen velmi obtížně.

Při způsobu přípravy aminokyselinových nebo peptidových aldehydových sloučenin podle předmětného vynálezu je N-koncový atom dusíku výchozí aminokyseliny nebo výchozího peptidu výhodně ochráněn vhodnou skupinou chránicí aminoskupinu, která je zde označována symbolem „P”. Dále mohou být vhodně ochráněny všechny funkční skupiny obsažené v postranních řetězcích dané aminokyseliny nebo daného peptidu, čímž se zabrání jejich nežádoucí reakci během zde popsaných reakčních postupů.

Při výhodném aspektu shora popsaného způsobu přípravy aminokyselinových nebo peptidových aldehydů je skupinou R_b benzylová nebo substituovaná benzylová skupina.

Při výhodnějším aspektu shora popsaného způsobu přípravy aminokyselinových nebo peptidových aldehydů je skupinou R_b benzylová nebo benzylová skupina substituovaná atomem halogenu, haloalkylovou skupinou nebo alkoxylovou skupinou a „P” je terc. butyloxykarbonylová skupina (BOC).

Dále je uvedena N-alkylovaná hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči (3), ve které je skupinou R_a zbytková, nekarboxylová část přírodní aminokyseliny nebo peptidu aminokyselinovým nebo peptidovým aldehydovým ekvivalentem, který je možné skladovat a v případě potřeby použít pro vytvoření odpovídajícího aminokyselinového nebo peptidového aldehydu, čehož se dosáhne reakcí s hydridovým redukčním činidlem a kyselou hydrolýzou, jak bylo popsáno výše.

Skupina výhodných N-chráněných derivátů hydroxylaminu vázaných k polymernímu nosiči zahrnuje

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

N-allyloxykarbonyl-4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxy]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramid vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

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

N-allyloxykarbonyl-4-[4-(1-aminoxyethyl)-2-methoxy-5-nitrofenoxy]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramid vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

N-allyloxykarbonyl-O-hydroxylamin-2'-chlortrityl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

N-allyloxykarbonyl-O-hydroxylamin-trityl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

kyselina N-allyloxykarbonyl-5-(4-O-methylhydroxylamin-3,5-dimethoxyfenoxy)-valerová vázaná ke kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

N-allyloxykarbonyl-4-O-methylhydroxylamin-3-methoxyfenoxy-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

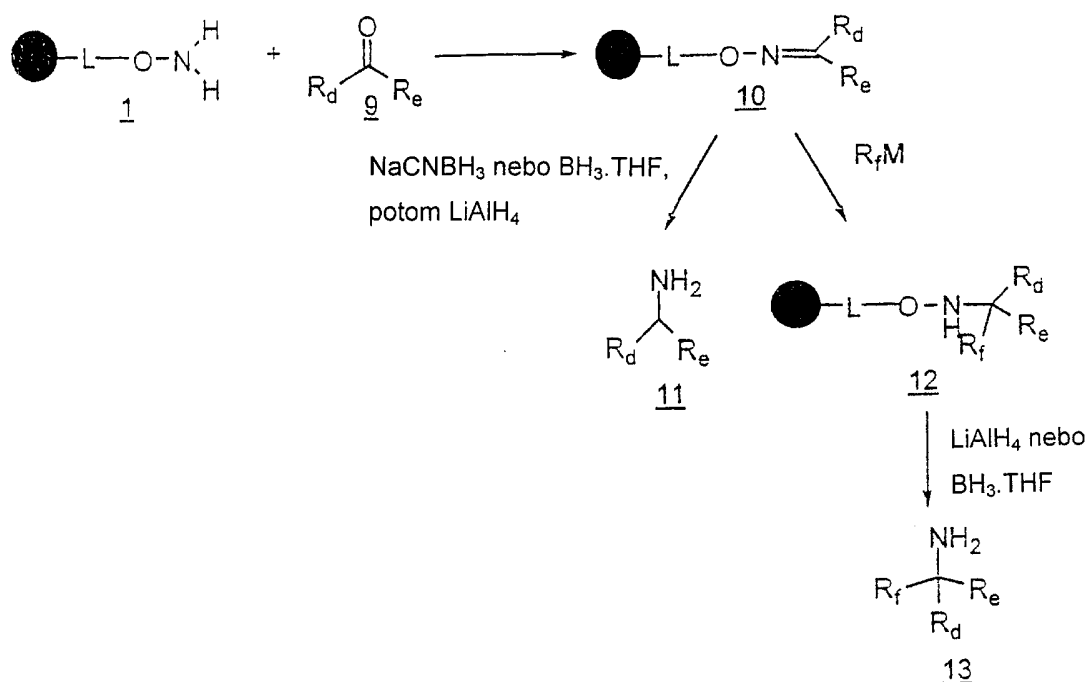
N-allyloxykarbonyl-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) a

N-allyloxykarbonyl-3-hydroxy-xanthidrolamin vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzen).

Nejvýhodnějším derivátem N-chráněného hydroxylaminu vázaným k polymernímu nosiči je N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen).

Způsob přípravy aminů podle předmětného vynálezu znázorňuje schéma 3. Na schéma 3 skupiny R_d a R_e nezávisle na sobě představují atomy vodíku nebo jakoukoli alifatickou nebo aromatickou skupinu slučitelnou s rozpouštědly a reakčními činidla používanými při zde popsaných postupech, s tou podmínkou že skupiny R_d a R_e nejsou obě zároveň atomy vodíku. Skupiny R_a , R_b a R_c mohou být dále substituovány a mohou obsahovat funkční skupiny vhodné pro další chemické přeměny, během kterých jsou vázány k hydroxylaminu vázanému k polymernímu nosiči. Je zřejmé, že pokud reaktivita těchto funkčních skupin může způsobit nežádoucí reakci během níže popsaných reakčních postupů, mohou být uvedené funkční skupiny vhodně chráněny. Souborné pojednání o chránění a odchraňování běžných funkčních skupin je možné nalézt v publikaci T. H. Greene a P. G. M. Wuts: *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydání, John Wiley & Sons, New York (1991), jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál. Skupina R_f představuje jakoukoli alifatickou nebo aromatickou skupinu vhodnou pro použití ve formě organokovového činidla.

Schéma 3



Jak znázorňuje schéma 3, reakcí hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (1) s aldehydem nebo ketonem (9) vzniká oximether vázaný k polymernímu nosiči (10). K tvorbě oximu dochází výhodně při přibližně teplotě místnosti botnáním uvedeného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (1) ve vhodném rozpouštědle, jako je dichlormethan, a následným přidáním přebytku aldehydu nebo ketonu. Redukčním uvolněním polymerního nosiče, například reakcí s $NaCNBH_3$ nebo $BH_3 \cdot THF$, a následnou reakcí s $LiAlH_4$ dochází ke vzniku aminu (11). Reakcí oximu vázaného k polymernímu nosiči (10) s organokovovým činidlem obecného vzorce

R_fM

kde

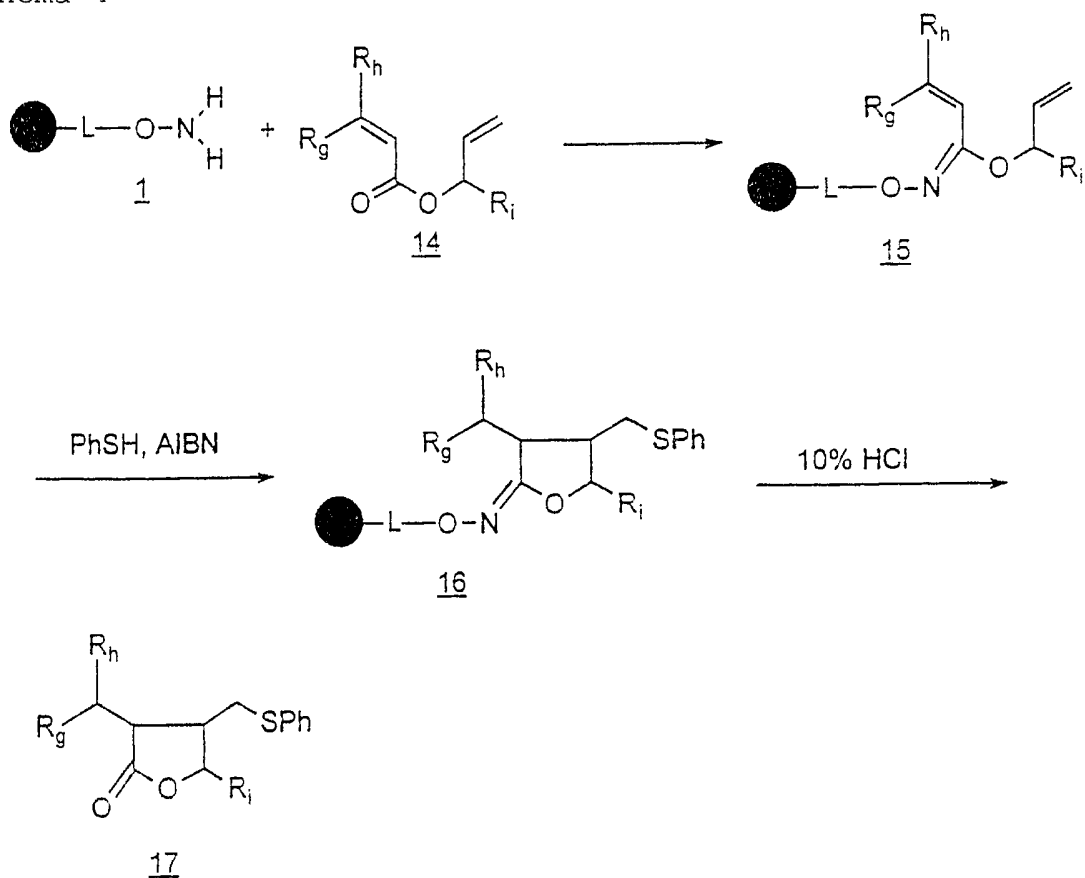
R_f je alifatický nebo aromatický anion a

M je kovový kation, jehož definice je uvedena v tomto textu,

vzniká α -substituovaný hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči (12). K uvolnění α -aminu(13) z polymerního nosiče dochází např. pomocí $BH_3 \cdot THF$ nebo $LiAlH_4$. Viz. publikace Y. Ukaji a spolupracovníci *Chem. Lett.*, 173, (1991) a R. P. Dieter a spolupracovníci *Can. J. Chem.* 71, 814 (1993). Výhodným kovovým kationtem je lithium (Li) a skupina MgX , ve které X je atom halogenu. S využitím pomocného chirálního činidla, jako je chirální benzylová spojovací skupina hydroxylaminu, je možné rozdělit chirální α -substituované aminy.

Způsob přípravy laktonů radikálovou cyklizací znázorňuje schéma 4. Na tomto schéma představují skupiny R_g , R_h a R_i alifatické nebo arylové skupiny, jejichž definice je uvedena v tomto textu.

Schéma 4



Jak znázorňuje schéma 4, hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči (1) reaguje s esterem α,β -nenasycené karboxylové kyseliny (14) za vzniku oximylové sloučeniny vázané k polymernímu nosiči (15). Radikálovou cyklizací sloučeniny (15), například zahříváním v přítomnosti 2,2'-azobisisobutyronitrilu (AIBN) a thiofenolu v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako je benzen, dochází k vytvoření γ -laktonu vázaného k polymernímu nosiči (16). Kyselou hydrolýzou sloučeniny (16), například 10 procentní vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vzniká lakton (17). Viz. publikace O. Miyata a spolupracovníci *Tetrahedron Lett.*, 37, 229-232, (1996).

Způsob přípravy karbocyklických nebo heterocyklických sloučenin radikálovou cyklizací znázorňuje schéma 5. Na tomto schéma představují skupiny R_j , R_k a R_l alifatické nebo arylové skupiny, jejichž definice je uvedena v tomto textu. Způsob popsany u schéma 1 je aplikovatelný i při přípravě pěti-, šesti- a sedmičlenných kruhů. Ke vzniku karbocyklických sloučenin dochází v případech, kdy je fenolický atom kyslíku nahrazen atomem uhlíku.

Schéma 5

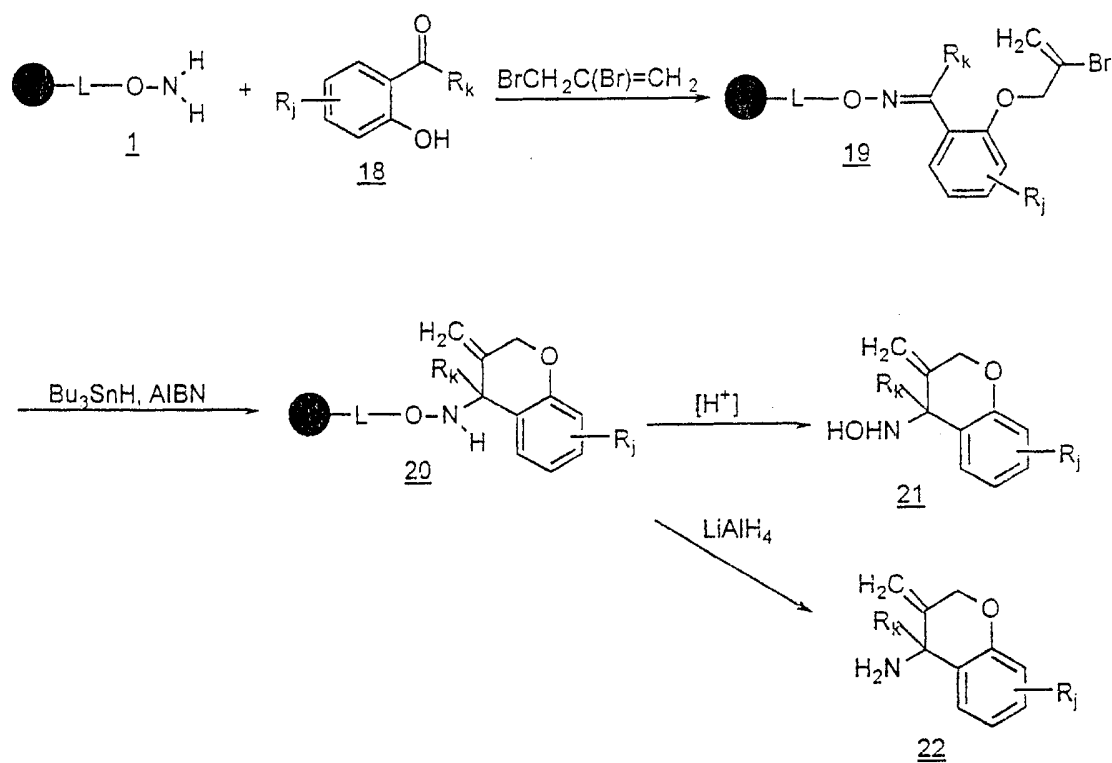
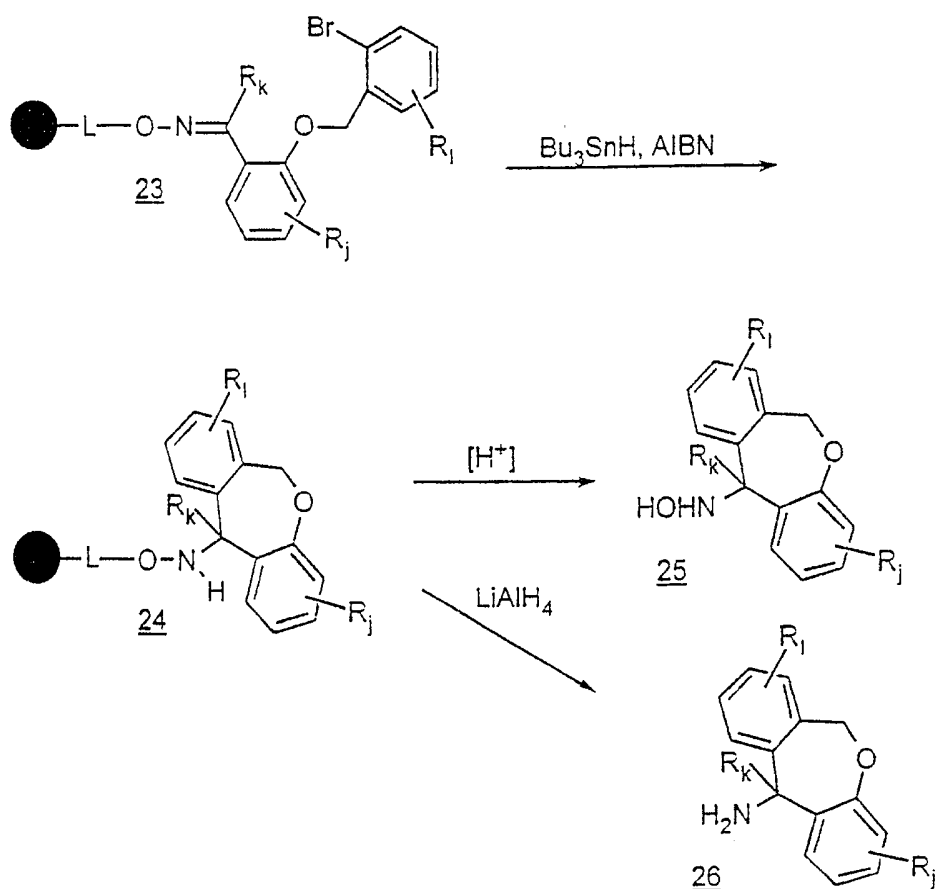


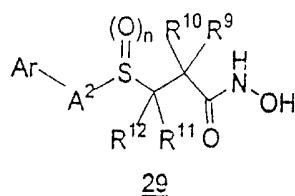
Schéma 5-pokračování



Jak znázorňuje schéma 5, reaguje hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči (1) s derivátem acetofenonu (18) a bromalkenovou sloučeninou nebo o-brombenzylovou sloučeninou za vzniku derivátu oximu acetofenonu vázaného k polymernímu nosiči (19) nebo (23). Radikálovou cyklizací sloučeniny (19) nebo (23), například zahříváním v přítomnosti AIBN a tri-n-butylcínhydridu v inertním organickém rozpouštědle, jako je benzen, dochází k vytvoření N-cyklylhydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (20) nebo (24). Reakcí sloučeniny (20) nebo (24) s kyselinou, výhodně s kyselinou trifluoroctovou, vzniká cyklická hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči (21) nebo (25). Redukčním uvolněním sloučeniny (20)

nebo (24), například pomocí LiAlH_4 způsobem popsáným u shora uvedeného schéma 3, vede ke vzniku cyklických aminů (22) nebo (26). Viz. publikace S. E. Brooth a spolupracovníci, *J. Chem. Soc. Commun.*, 1248-1249, (1991).

Hydroxamové kyseliny obecného vzorce (29)



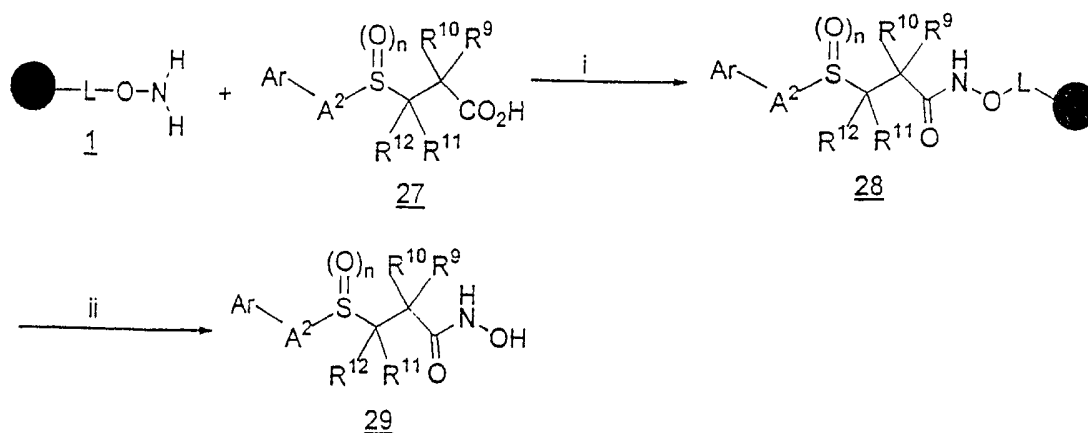
kde

Ar , A^2 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a n mají shora uvedený význam,

byly popsány ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 97/24117, jejíž obsah je zde zahrnut jako odkazový materiál. Sloučeniny obecného vzorce (29) inhibují produkci nebo fyziologické účinky tumorového nekrotického faktoru (dále označovaného zkratkou TNF, z anglického tumor necrosis factor) a jsou užitečné při léčbě pacientů, kteří jsou postiženi patologickým stavem, jako je zánět nebo autoimunologická choroba, které jsou charakteristické fyziologicky škodlivým přebytkem TNF.

Způsob přípravy hydroxamových kyselin obecného vzorce (29), ve kterém Ar , A^2 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} a n mají shora uvedený význam, podle předmětného vynálezu, znázorňuje na schéma 6.

Schéma 6



i) kyselina 3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionová
(5 ekvivalentů; hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCl; 5 ekvivalentů); DMF; 25 °C; 12 hodin.

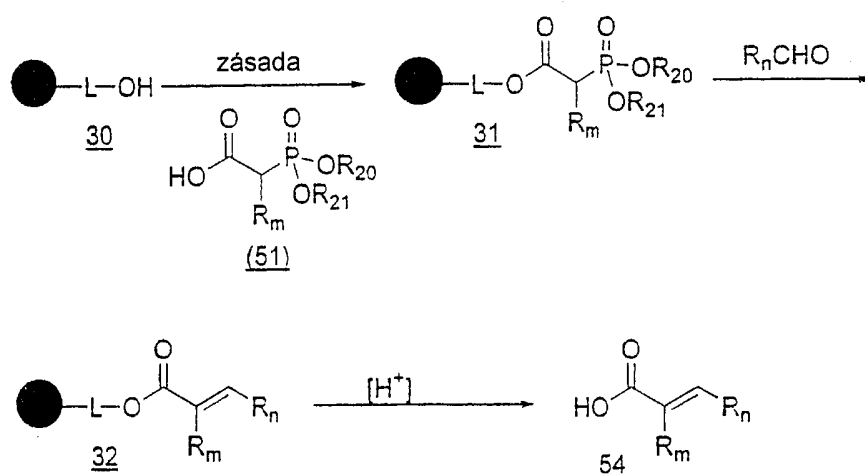
ii) 50 % TFA v dichlormethanu (100 ekvivalentů); 30 minut.

Jak znázorňuje shora uvedené schéma 6, reaguje karboxylová kyselina obecného vzorce (27) s hydroxylaminem vázaným k polymernímu nosiči (1), způsobem popsáným u schéma 1, za vzniku hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce (28). Vzniklá hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči obecného vzorce (28) následně reaguje s kyselinou, jako je kyselina trifluoroctová (TFA), v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, čímž dochází k uvolnění hydroxamové kyseliny obecného vzorce (29). Pro uvolnění uvedené hydroxamové kyseliny z polymerního nosiče typu Wang je ve srovnání s nosičem typu Rink třeba větší procentická koncentrace kyseliny trifluoroctové (TFA) a delší reakční doba. Bylo zjištěno, že během odpařování kyseliny trifluoroctové (TFA) při zpracování reakční směsi pro izolaci uvedené hydroxamové kyseliny může zahříváním vzorku během zahušťování docházet ke vzniku výrazného množství vedlejšího

produktu, kterým je N,O-diacylovaný dimer základní hydroxamové kyseliny. Aby se minimalizovala možnost této vedlejší reakce, je reakční směs zahušťována při teplotě místnosti nebo nižší azeotropickou destilací s toluenem.

Způsob přípravy α,β -nenasycených alkenoátů vázaných k polymernímu nosiči obecného vzorce (54) podle předmětného vynálezu znázorňuje schéma 7. Na schéma 7 představuje skupina R_m atom vodíku nebo alifatickou skupinu, R_n alifatickou nebo aromatickou skupinu a R_{20} a R_{21} alkylové skupiny. Skupiny R_m a R_n mohou obsahovat další funkční skupiny, které mohou být vhodně chráněny, aby se předešlo jejich nežádoucí reakci během níže popsanych reakčních postupů.

Schéma 7



Jak znázorňuje schéma 7, reakcí polymerního nosiče obsahujícího hydroxylové skupiny (30) s fosfonoacetátovou sloučeninou obecného vzorce (51) vzniká fosfonoacetoxysloučenina vázaná k polymernímu nosiči obecného vzorce (31). Uvedená reakce probíhá výhodně v přítomnosti

předem připraveného symetrického anhydridu (způsob i) níže), nebo v přítomnosti anhydridu kyseliny 2,6-dichlorbenzoové, který byl popsán v publikaci Sieber, P., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6147-6150 (způsob ii) níže).

- i) sloučenina (51) (6 ekvivalentů); diisopropylkarbodiimid (3 ekvivalenty); dichlormethan; 0 °C 30 minut, následně 4,4-dimethylaminopyridin (0,2 ekvivalentu); 12 hodin.
- ii) sloučenina (51) (3 ekvivalenty); 2,6-dichlorbenzoylchlorid (3 ekvivalenty); pyridin (6 ekvivalentů); N,N-dimethylformamid (DMF); 12 hodin.

K následné Horner-Emmonsově kondenzaci uvedené fosfonoacetoxysloučeniny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce (31) s aldehydem obecného vzorce R_nCHO dochází reakcí sloučeniny obecného vzorce (31) s přebytkem zásady, jako je terc. butoxid draselný, kaliumbis(trimethylsilyl)amid nebo lithiumbis(trimethylsilyl)amid, v organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF) nebo toluen, při teplotě přibližně 0 °C až přibližně 25 °C. Reakční směs je míchána nebo třepána tak dlouho, než dojde ke kvantitativnímu vytvoření aniontu vázaného k polymernímu nosiči, obvykle po dobu přibližně 15 minut až přibližně 2 hodiny. Poté je ke směsi přidán aldehyd obecného vzorce R_nCHO a reakční směs je míchána až tři dny za vzniku alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (32).

Při zvláště výhodném způsobu přípravy alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (32) reaguje fosfonoacetoxysloučenina vázaná k polymernímu nosiči obecného vzorce (31) s přebytkem zásady, jako je terc. butoxid draselný nebo lithiumbis(trimethylsilyl)amid, v organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran (THF), při teplotě

přibližně 0 °C až přibližně 25 °C. Reakční směs je míchána nebo třepána tak dlouho, než dojde ke kvantitativnímu vytvoření aniontu vázaného k polymernímu nosiči, obvykle po dobu přibližně 15 minut až přibližně 2 hodiny. Z reakční nádoby je odstraněno rozpouštědlo a přebytek zásady a poté je při teplotě místnosti ke zbytku v reakční nádobě přidán roztok shora uvedeného aldehydu v méně polárním rozpouštědle, v porovnání s rozpouštědlem použitým při přípravě uvedeného aniontu vázaného k polymernímu nosiči, a druhé, méně polární rozpouštědlo. Výsledná směs je míchána až 3 dny, čímž dochází ke vzniku alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (32).

Výhodnými méně polárními rozpouštědly jsou alkany, jako je pentan, hexan nebo heptan, nebo cykloalkany, jako je cyklohexan, cyklopentan nebo cykloheptan. Zvláště výhodným méně polárním rozpouštědlem je tetrahydrofuran (THF) obsahující 60 procent cyklohexanu.

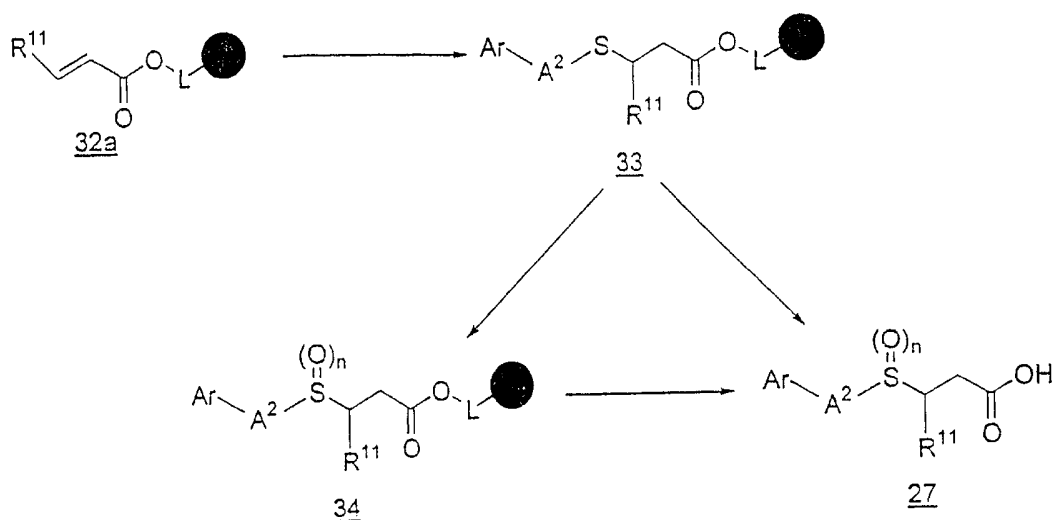
Použití směsi méně polárních rozpouštědel při Horner-Emmonsově kondenzaci shora popsáním způsobem představuje mnoho výhod oproti vytvoření aniontu a kondenzaci s aldehydem v přítomnosti silné zásady a polárního rozpouštědla. Silná zásada je třeba pro kvantitativní vytvoření uvedeného aniontu vázaného k polymernímu nosiči. Avšak při reakčních podmínkách zahrnujících použití silné zásady a relativně polárního rozpouštědla docházelo k hydrolýze skupiny spojující polymerní nosič a vytvořený anion, což bylo příčinou nízkého výtěžku alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (32). Avšak zdá se, že odstranění rozpouštědla a přebytku zásady po v podstatě kvantitativním vytvoření uvedeného aniontu vázaného k polymernímu nosiči a přidavek roztoku aldehydu obecného vzorce R_nCHO ve směsi méně polárních rozpouštědel má

stabilizující účinky na skupinu spojující polymerní nosič a vytvořený anion vůči hydrolýze, což vede k neočekávaně vysokým výtěžkům alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (32).

Vzniklý alkenoát vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce (32) může být použit pro další přeměny, které znázorňuje následující schéma 8, nebo je možné z polymerního nosiče uvolnit derivát α, β -nenasycené kyseliny obecného vzorce (54), přičemž se používají způsoby běžně známé v dané oblasti techniky, jako je například reakce směsi alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (53) ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, dichlorethan nebo dioxan, s kyselinou. K uvolnění dochází výhodně při teplotě odpovídající přibližně teplotě místnosti reakcí ve směsi kyselina trifluoroctová-dichlormethan po dobu přibližně 1 hodiny.

Způsob syntézy karboxylových kyselin obecného vzorce (27) na pevné fázi, které jsou meziprodukty používané při přípravě hydroxamových kyselin obecného vzorce (29), ve kterém Ar , A^2 , n a R^{11} mají význam uvedený v tomto textu a R^9 , R^{10} a R^{12} jsou atomy vodíku, znázorňuje schéma 8.

Schéma 8



Fosfonoacetoxysloučenina vázaná k polymernímu nosiči obecného vzorce (31) reaguje nejprve se zásadou, jako je kaliumbis(trimethylsilyl)amid, v inertním organickém rozpouštědle, jako je toluen, při teplotě přibližně 0 °C a následně s aldehydem obecného vzorce R¹¹CHO, kde R¹¹ má shora uvedený význam, při teplotě místnosti za vzniku alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (32).

Jak znázorňuje shora uvedené schéma 8, reakcí alkenoátu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (32a), připraveného způsobem popsáním u schéma 7, s thiolem obecného vzorce Ar-A²-SH, ve kterém Ar a A² mají význam uvedený v tomto textu, vzniká alkanoát vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce (33). Uvedenou adici je možné snadno provádět za mírných bazických podmínek, například v přítomnosti hydroxidu lithného, při teplotě odpovídající přibližně teplotě místnosti.

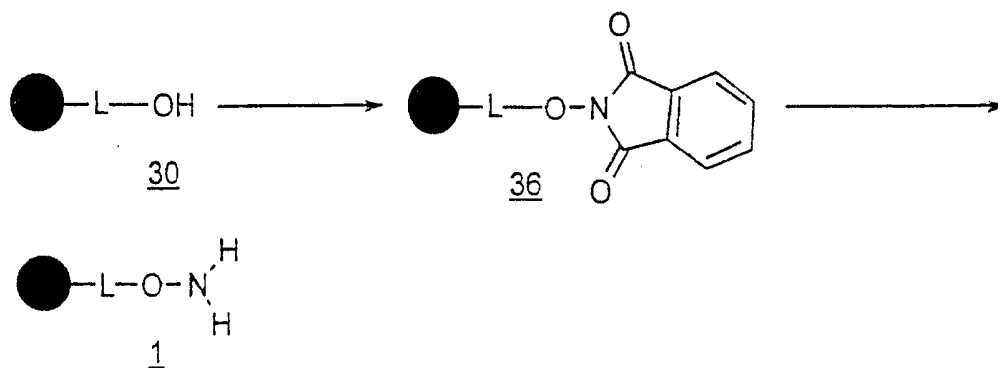
Alkanoát vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce (33) je následně možné hydrolyticky uvolnit reakcí s kyselinou

způsobem, který byl popsán u schéma 7, čímž dochází ke vzniku karboxylové kyseliny obecného vzorce (27), ve kterém n je 0.

Dále může alkanoát vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce (33) reagovat s oxidačním činidlem, jako je kyselina *m*-chlorperoxybenzoová, v inertním rozpouštědle, jako je dioxan, při teplotě odpovídající přibližně teplotě místnosti, přičemž při tomto postupu vzniká sulfoxid ($n = 1$) nebo sulfon ($n = 2$) vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce (34). Kyselou hydrolyzou sloučeniny obecného vzorce (34) způsobem popsáným u schéma 7, vzniká karboxylová kyselina obecného vzorce (35).

Přípravu hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (1) znázorňuje schéma 9a.

Schéma 9a



Jak znázorňuje shora uvedené schéma 9a, je polymerní nosič obsahující hydroxylové skupiny (30) převeden na N-hydroxyftalimid vázaný k polymernímu nosiči (36) reakcí s N-hydroxyftalimidem za podmínek Mitsunobovy reakce (Mitsunobu. O., *Synthesis* 1981, 1), přeměnou hydroxylové skupiny na snadno odstupující skupinu, jako je mesylátová skupina, a následnou nukleofilní výměnou, nebo reakcí uvedeného nosiče obsahujícího

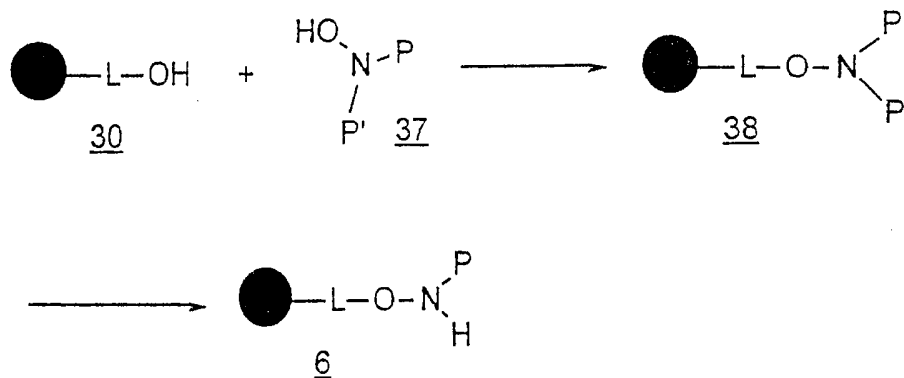
hydroxylové skupiny s N-hydroxyftalimidem v přítomnosti kyseliny, jako je kyselina benzensulfonová. Odstraněním ftalimidových skupin dochází ke vzniku požadovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (1).

Tak například, pokud je sloučeninou (30) 4-(hydroxymethyl)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) (tzv. polymerní nosič typu Wang), reaguje N-hydroxyftalimid s uvedeným polymerním nosičem v přítomnosti diisopropylazodikarboxylátu a trifenylfosfinu v N,N-dimethylformamidu (DMF). Ftalimidové chránění je odstraňováno methylaminolýzou v tetrahydrofuranu (THF) při teplotě 40 °C. Reakce trvá přibližně 2 hodiny. Použití methylaminu pro uvolnění ftalimidového chránění nabízí výrazné výhody oproti běžně používanému postupu, který zahrnuje hydrazinolýzu (viz. publikace Wolf a spolupracovníci, *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 3572).

Pokud se používá 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) (tzv. polymerní nosič typu Rink), je sloučenina (1) připravována reakcí uvedeného polymerního nosiče obsahujícího hydroxylové skupiny s N-hydroxyftalimidem v N,N-dimethylformamidu (DMF) v přítomnosti katalytického množství kyseliny benzensulfonové, přičemž touto reakcí vzniká N-hydroxyftalimid vázaný k polymernímu nosiči (36). Ftalimidová chránicí skupina je následně odstraněna reakcí s hydrátem hydrazinu v terc. butylalkoholu při teplotě přibližně 60 °C za vzniku odpovídajícího hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči.

Alternativní způsob přípravy N-chráněného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči (6) znázorňuje schéma 9b.

Schéma 9b



Jak znázorňuje schéma 9b, reaguje polymerní nosič obsahující hydroxylové skupiny (30) s N,N-dichráněným hydroxylaminem obecného vzorce (37), ve kterém P a P' jsou skupiny chránící aminoskupinu, způsobem popsáným u schéma 8 za vzniku N,N-dichráněného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce (38). Ze vzniklého produktu je selektivně odstraněna skupina P' chránící aminoskupinu, čímž vzniká N-chráněný hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči (6).

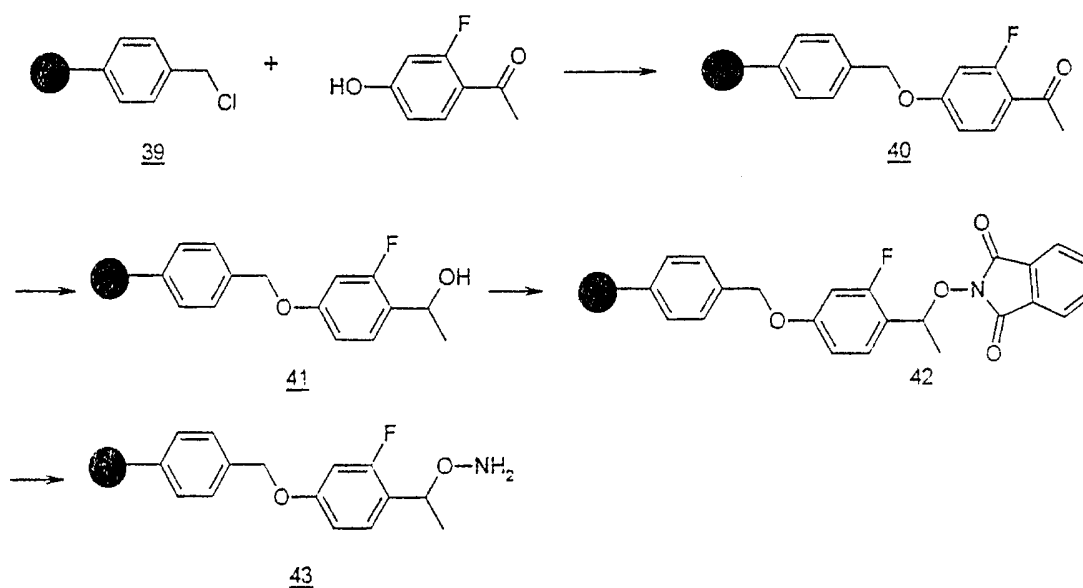
Při výhodném provedení syntézy popsané u schéma 9b, je skupinou P benzylová skupina a skupinou P' je allyloxykarbonylová skupina. K selektivnímu odstranění allyloxykarbonylové skupiny dochází reakcí s tetrakis(trifenylfosfin)palladiem.

Uvedený N,N-dichráněný hydroxylamin obecného vzorce (37) se připravuje postupným zaváděním chránicích skupin P a P' do struktury O-chráněného hydroxylaminu obecného vzorce H_2NOP^2 , kde P^2 je skupina chránící hydroxylovou skupinu. Výhodnou skupinou chránící hydroxylovou skupinu je alkylová skupina. K následnému zavádění skupin P a P' chránicích aminoskupinu

dochází s využitím reakčních činidel a podmínek, které jsou v oblasti organické syntézy všeobecně známé. Tak například reakce O-terc. butylhydroxylaminu s allyloxychlorformiátem vede ke vzniku N-allyloxykarbonyl-O-terc. butylhydroxylaminu, který dále reaguje s benzylbromidem za vzniku N-benzyl-N-allyloxykarbonyl-O-terc. butylhydroxylaminu. Reakcí N-benzyl-N-allyloxykarbonyl-O-terc. butylhydroxylaminu s kyselinou trifluoroctovou vzniká N-benzyl-N-allyloxykarbonylhydroxylamin.

Přípravu 4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-fluorfenoxymethylové sloučeniny vázané k polymernímu nosiči znázorňuje schéma 10.

Schéma 10

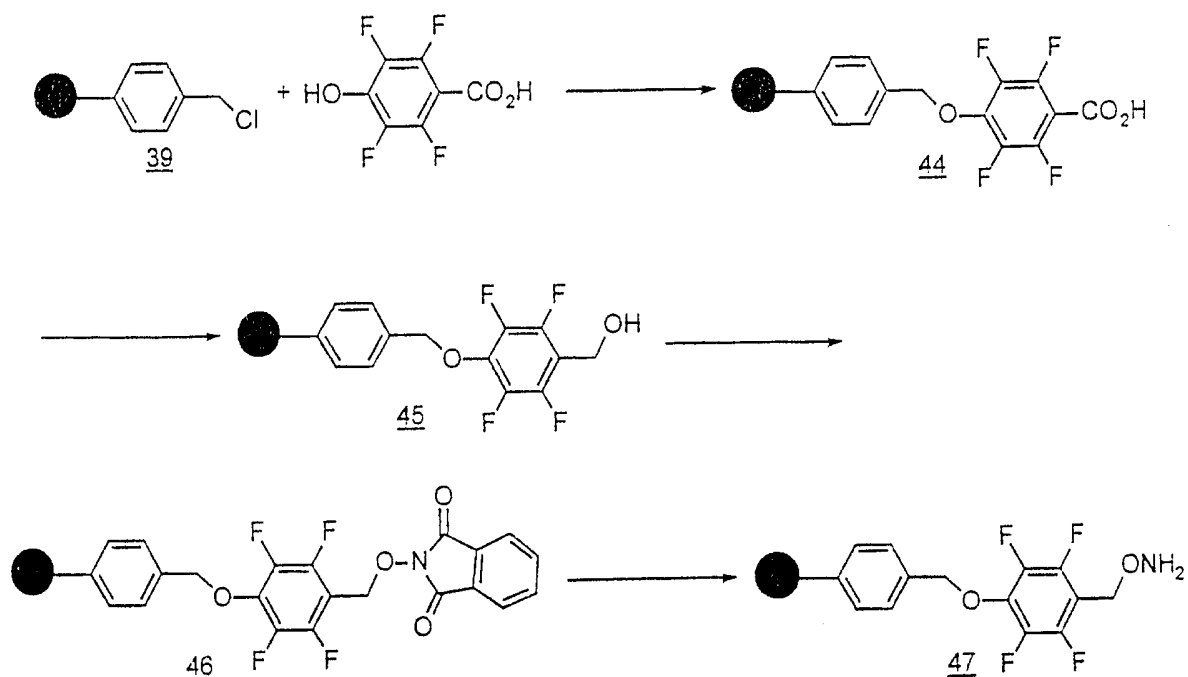


Jak znázorňuje shora uvedené schéma 10, polymerní nosič obsahující chlormethylové skupiny, jako je chlormethylpolystyren (39, tzv. polymerní nosič typu Merrifield), reaguje s 4-hydroxy-2-fluoracetofenonem

v přítomnosti zásady za vzniku 4-(1-hydroxyethyl)-2-fluorfenoxymethylovaného polymerního nosiče (40). Redukcí ketonové skupiny, například borohydridem lithným v tetrahydrofuranu, vzniká 4-(1-hydroxyethyl-2-fluorfenoxymethylovaný polymerní nosič (41). Přeměnou polymerního nosiče (41) na polymerní nosič obsahující hydroxyftalimidové skupiny (42) a následným odstraněním ftalimidové chránicí skupiny, způsobem popsáným u schéma 8, vzniká 4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) (43).

Přípravu 4-(O-methylhydroxylamin)-fluorfenoxymethylové sloučeniny vázané k polymernímu nosiči znázorňuje schéma 11.

Schéma 11

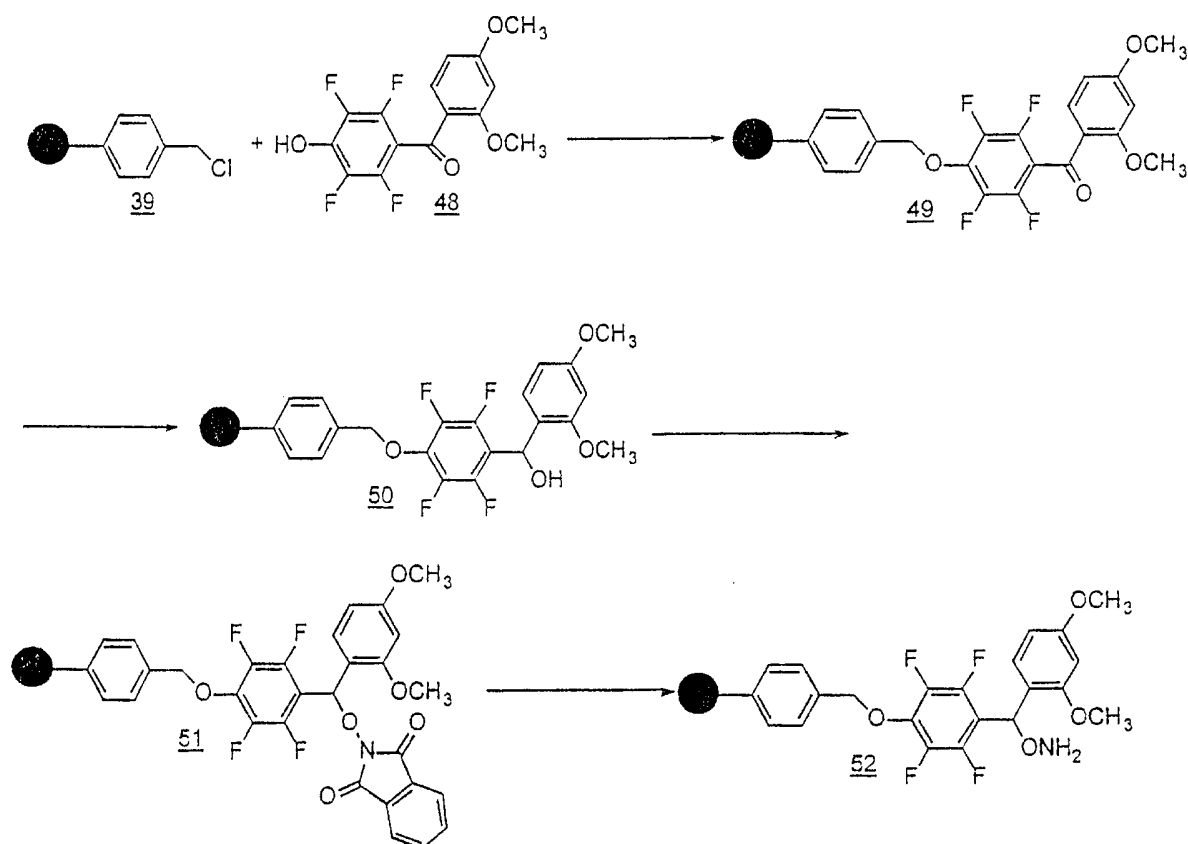


Jak znázorňuje shora uvedené schéma 11, polymerní nosič obsahující chlormethylové skupiny, jako je chlormethylpolystyren (39, tzv. polymerní nosič typu

Merrifield), reaguje s kyselinou 4-hydroxy-2,3,5,6-benzoovou v přítomnosti zásady za vzniku 4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluor-fenoxymethylovaného polymerního nosiče (44). Redukcí karboxylové skupiny v polymerním nosiči (44), například LiAlH_4 , diisobutylaluminiumhydridem, nebo $\text{BH}_3\text{-THF}$, vzniká 4-hydroxymethyl-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylovaný polymerní nosič (45). Přeměnou polymerního nosiče (45) na polymerní nosič obsahující hydroxyftalimidové skupiny (46) a následným odstraněním ftalimidové chránicí skupiny, způsobem popsaným u schéma 8, vzniká 4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluor-fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) (47).

Přípravu 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylové sloučeniny vázané k polymernímu nosiči znázorňuje schéma 12.

Schéma 12

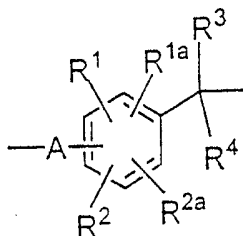


Jak znázorňuje shora uvedené schéma 12, polymerní nosič obsahující chlormethylové skupiny reaguje s 4-fenoxy-2,3,5,6-tetrafluorfenyl 2,4-dimethoxyfenylketonem (48) v přítomnosti zásady způsobem popsáným u schéma 11 za vzniku 4-(2',4'-dimethoxyfenylkarbonyl)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylovaného polymerního nosiče (49). Redukcí karbonylové skupiny, například LiBH_4 , vzniká 4-(hydroxymethyl-2',4'-dimethoxyfenyl)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylovaný polymerní nosič (50). Přeměnou polymerního nosiče (50) na polymerní nosič obsahující hydroxyftalimidové skupiny (51) a následným odstraněním ftalimidové chránicí skupiny, způsobem popsáným u schéma 8, vzniká 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxyl-

amin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethylovaný polymerní nosič (52).

Výhodné hydroxylaminové sloučeniny vázané k polymernímu nosiči podle předmětného vynálezu je možné znázornit obecným vzorcem (1), ve kterém skupinou L je spojovací skupina.

Výhodné spojovací skupiny L podle předmětného vynálezu je možné znázornit obecným vzorcem



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou (NO_2),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

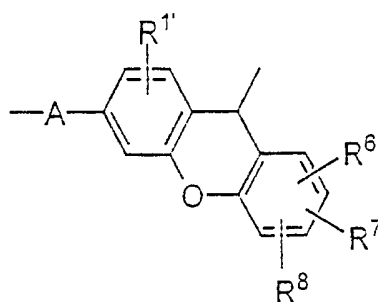
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

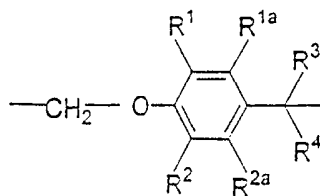


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

Výhodnější spojovací skupiny podle předmětného vynálezu je možné znázornit obecným vzorcem



kde

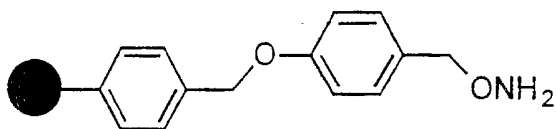
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

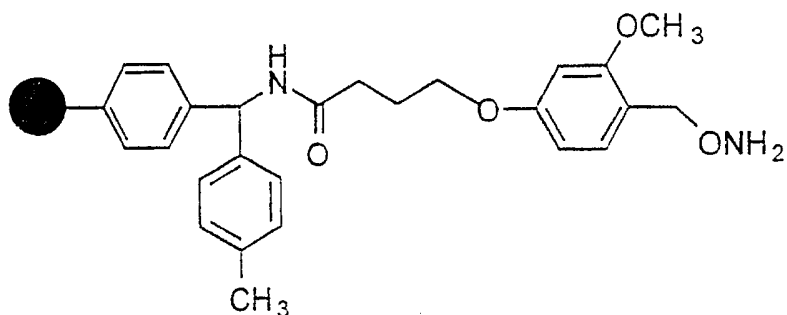
jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

Skupina výhodných derivátů hydroxylaminu vázaných k polymernímu nosiči podle předmětného vynálezu zahrnuje

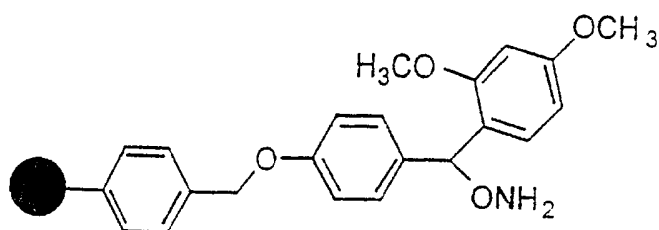
4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



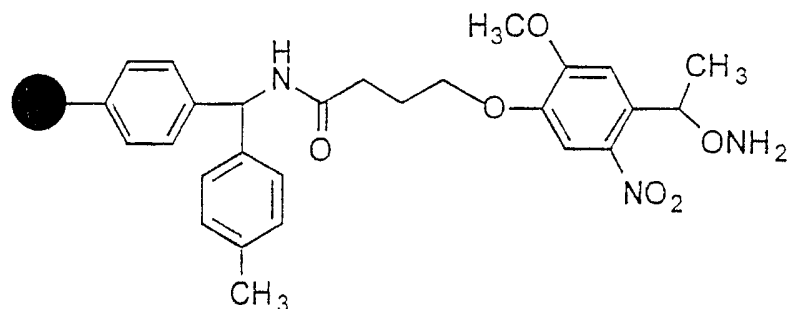
4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxy]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramid vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



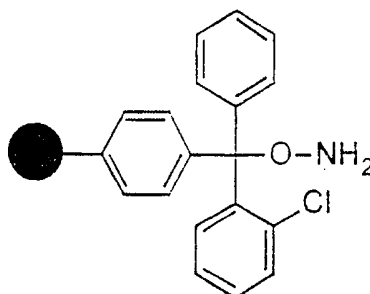
4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



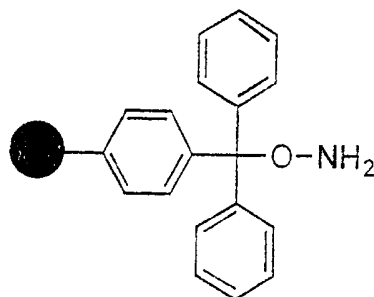
4-[4-(1-aminoxyethyl-2-methoxy-5-nitrofenoxy)]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramid vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



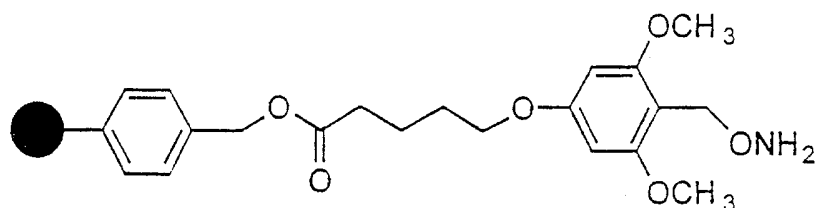
O-hydroxylamin-2'-chlortrityl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



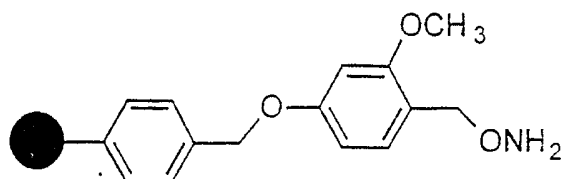
O-hydroxylamin-trityl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



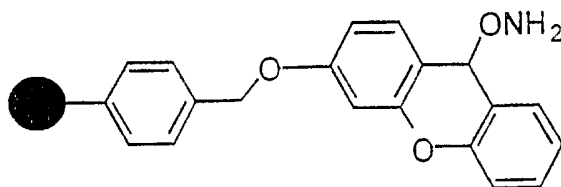
kyselinu 5-(4-(O-methylhydroxylamin)-3,5-dimethoxyfenoxy-valerovou vázanou ke kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), znázorňovanou v tomto textu vzorcem



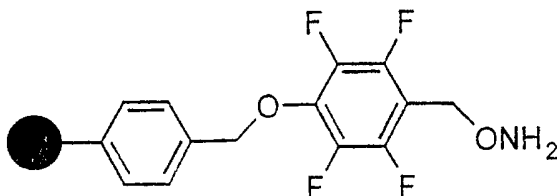
4-O-methylhydroxylamin-3-methoxyfenoxy-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



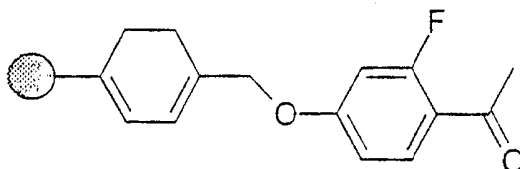
3-hydroxy-xanthhydroxylamin vázaný ke kopoly(styren-
1 % divinylbenzenu), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



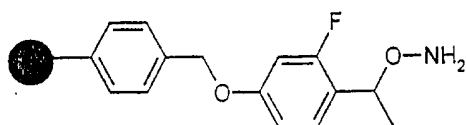
4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu
vzorcem



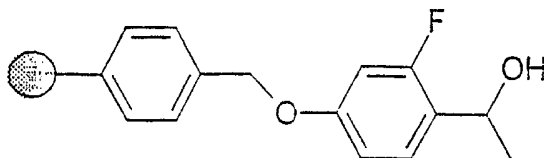
4-(1-methyl-1-on)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



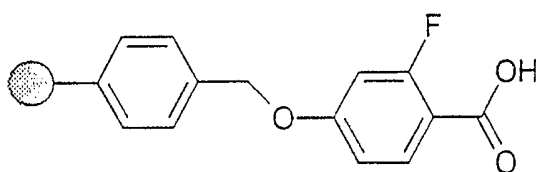
4-(1-methyl-1-hydroxylamin)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



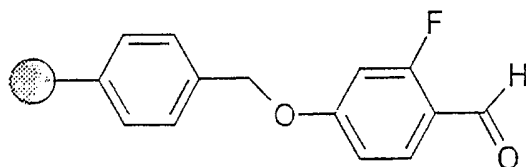
4-(1-methyl-1-hydroxy)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



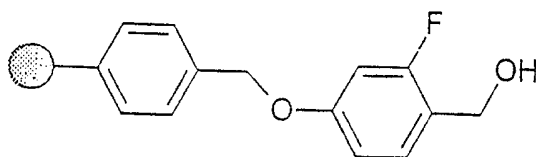
4-(karboxy)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



4-(karboxyaldehyd)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem

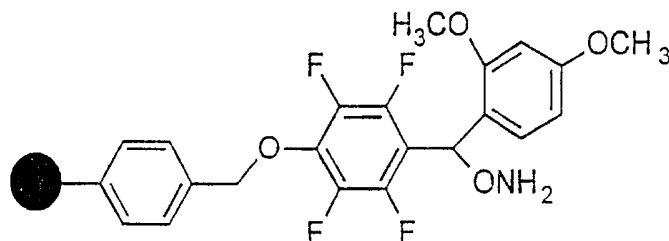


4-(methylalkohol)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen), znázorňovaný v tomto textu vzorcem



a

4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
znázorňovaný v tomto textu vzorcem



Skupina nejvýhodnějších derivátů hydroxylaminu vázaných
k polymernímu nosiči podle předmětného vynálezu zahrnuje

4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-
tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen),
4-(1-methyl-1-on)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen),
4-(1-methyl-1-hydroxylamin)-2-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen),
4-(1-methyl-1-hydroxy)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen),
4-(karboxy)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen),
4-(karboxyaldehyd)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen) a
4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen).

Polymerní nosič typu Rink (viz. publikace H. Rink, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3787-3790, 1987) má tu výhodu, že je uvolňován za mírných acidolytických podmínek během velmi krátké doby (např. 10 procentní kyselinou trifluoroctovou (TFA) v DCM po dobu 10 až 15 minut). Avšak kvůli ceně tohoto polymerního nosiče je žádoucí syntetizovat odpovídající funkcionalizované polymerní nosiče na pevném nosiči typu Wang (viz publikace a) S. S. Wahng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 1328, b) Lu a spolupracovníci, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3433).

Deriváty hydroxylaminu vázané k polymernímu nosiči podle předmětného vynálezu, ve kterých R_{1a} a R_{1b} jsou atomy fluoru, jsou zvláště užitečné, protože samy o sobě umožňují kvantifikaci množství hydroxylaminových skupin navázaných na povrch polymerního nosiče a monitorování reakcí probíhajících na povrchu polymerního nosiče pomocí ^{19}F NMR.

Způsoby popsané v tomto textu jsou vhodné rovněž pro přípravu peptidových aldehydů, ketonů a hydroxamových kyselin. Obecně tento způsob zahrnuje reakci karboxylové skupiny vhodně N-chráněné první aminokyseliny s polymerním nosičem za vzniku N-chráněné aminokyselinové hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči. Uvedená N-chránicí skupina je následně odstraněna a vzniklá nechráněná aminokyselinová hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči reaguje s druhou vhodně N-chráněnou aminokyselinou. Tento postup je následně opakován dokud nedojde k zahrnutí všech požadovaných aminokyselinových zbytků do struktury daného peptidu.

Při alternativním postupu se připravují peptidy obsahující několik aminokyselin reakcí vhodně N-chráněné peptidové podjednotky obsahující dvě nebo více aminokyselin za vzniku

N-chráněné peptidové hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči. N-chránicí skupina aminokyseliny je následně odstraněna a vzniklá nechráněná peptidová hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči reaguje s druhou vhodně N-chráněnou aminokyselinou nebo s druhým vhodně N-chráněným peptidem. Tímto způsobem je tedy možné při přípravě polypeptidů podle předmětného vynálezu využít kromě shora popsaného postupu zahrnujícího postupné přidávání jednotlivých aminokyselin i postup zahrnující spojování jednotlivých peptidových podjednotek.

Po zahrnutí všech požadovaných aminokyselin do struktury peptidu vzniklá peptidová hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči reaguje s organokovovým činidlem, přičemž touto reakcí a následnou kyselou hydrolýzou dochází ke vzniku peptidového ketonu; nebo je reduktivně uvolněna z polymerního nosiče za vzniku peptidového aldehydu; nebo je uvolněna z polymerního nosiče pomocí kyseliny za vzniku peptidové hydroxamové kyseliny. Všechny zbývající chránicí skupiny je možné odstranit jak před uvolněním, tak po uvolnění uvedeného peptidu z polymerního nosiče.

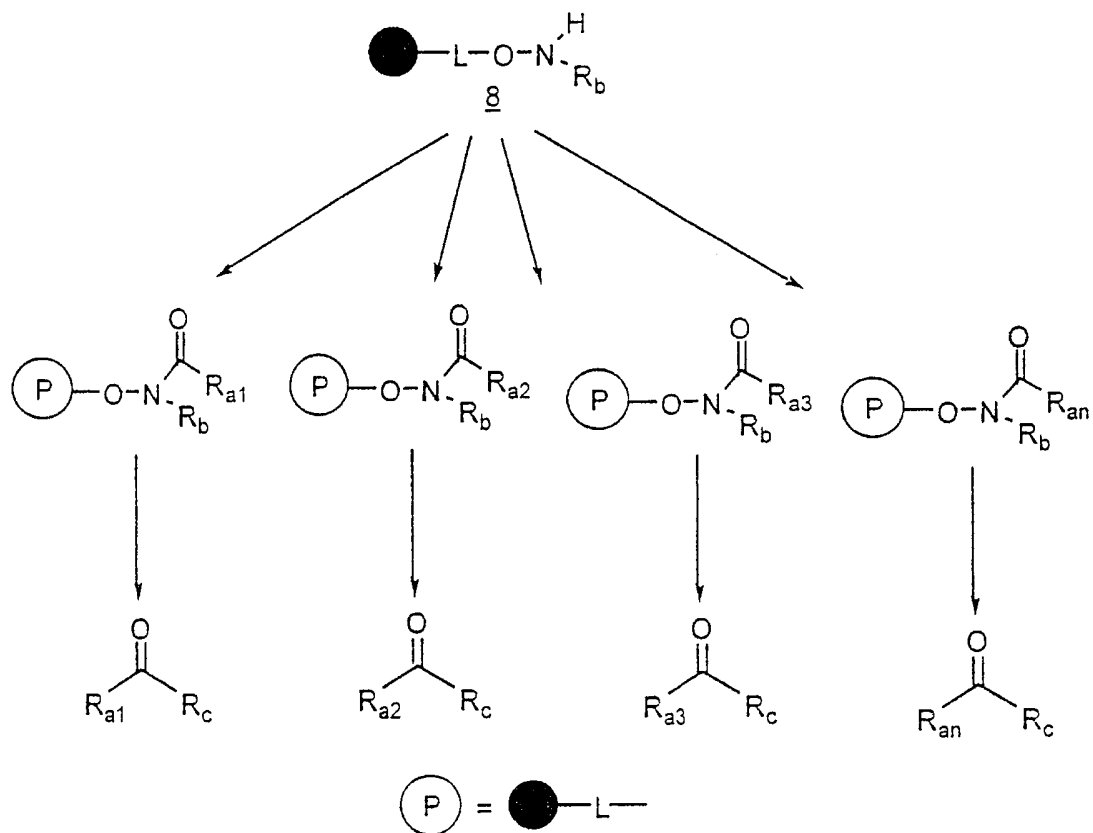
N-chránicí skupiny vhodné pro použití při syntéze peptidů způsobem podle předmětného vynálezu by měly být stabilní za podmínek reakce s hydroxylaminem vázaným k polymernímu nosiči a současně by měly být snadno odstranitelné aniž by došlo ke zničení rostoucího peptidového řetězce nebo k racemizaci jakéhokoli chirálního centra obsaženého v tomto peptidovém řetězci. Skupina vhodných chránících skupin zahrnuje 9-fluorenylmethyloxykarbonylovou skupinu (Fmoc), terc. butyloxykarbonylovou skupinu (Boc), benzyloxykarbonylovou (Cbz), bifenyliisopropyloxykarbonylovou skupinu, terc. amyloxykarbonylovou skupinu,

isobornyloxykarbonylovou skupinu, (α,α)-dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrofenylsulfenylovou skupinu, 2-kyano-terc. butyloxykarbonylovou skupinu a podobně.

Dále je možné polymerní nosič podle předmětného vynálezu použít při vytváření struktur kombinatorických knihoven aldehydů, ketonů nebo aminů nebo při vytváření struktur aldehydů a ketonů používaných jako reakční činidla při syntéze kombinatorické knihovny, například při čtyřsložkové Ugiho kondenzaci (viz. stať: Ivar Ugi, v *Isonitrile Chemistry*, 1971, str. 145, Academic Press). Hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči podle předmětného vynálezu může být použit nejen pro jedinou přeměnu funkční skupiny, ale rovněž pro několikastupňovou syntézu na pevné fázi, při které se vytvářejí kombinatorické knihovny.

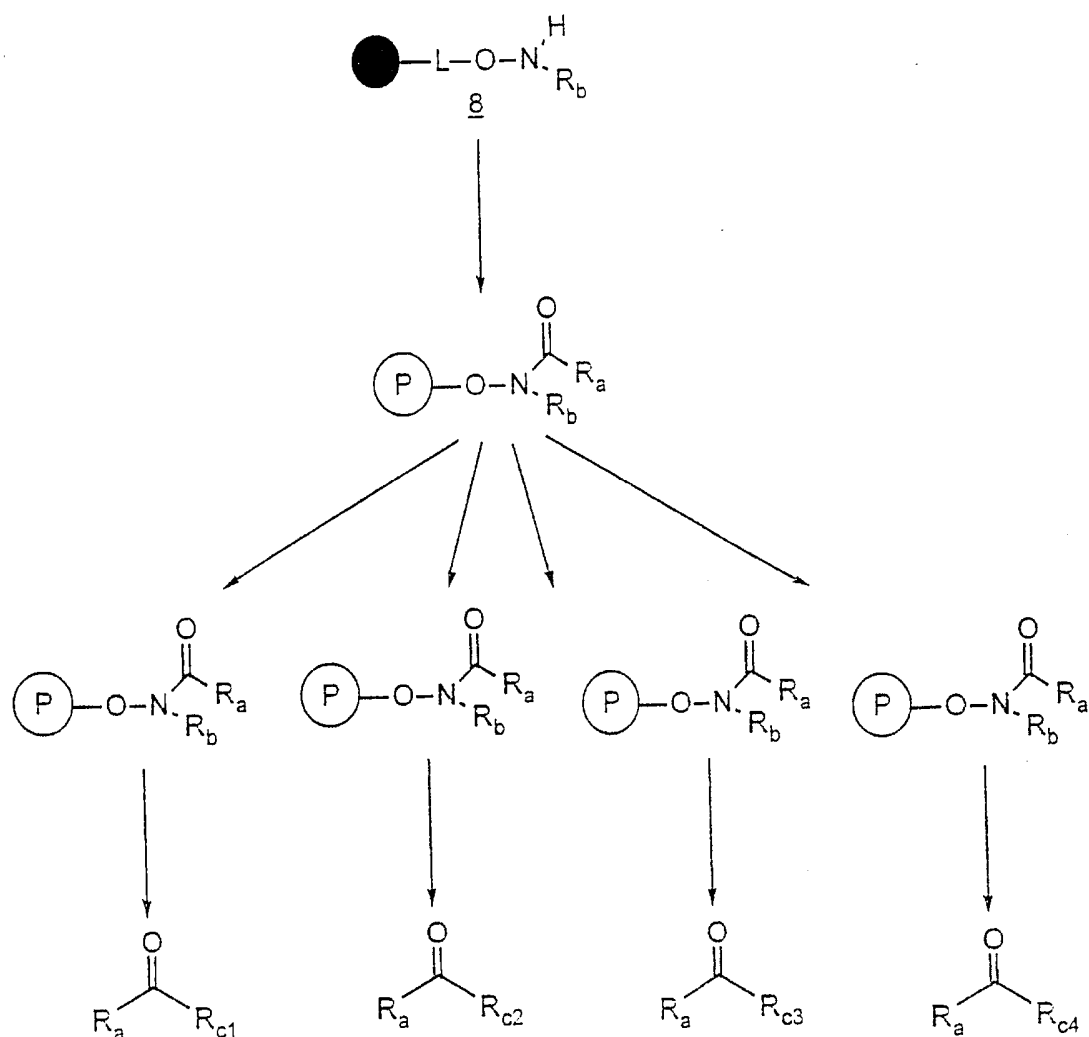
Funkcionalizovaný polymerní nosič podle předmětného vynálezu je rovněž možné použít při paralelní syntéze mnoha různých aldehydových, ketonových nebo aminových konečných produktů způsobem, který je znázorněn na schématech 12a a 12b. Na schématech 12a a 12b mají skupiny R_b a R_c shora uvedený význam, n je celé číslo, které představuje celkový počet různých aldehydových, ketonových nebo aminových produktů, které mají být připraveny. Skupiny R_{a1} až R_{an} představují nezávisle na sobě alifatické nebo aromatické skupiny, jejichž definice byly uvedeny výše.

Schéma 13a



Paralelní syntézu více ketonových sloučenin, při které se používá více karboxylových kyselin obecného vzorce $\text{R}_{a1}\text{CO}_2\text{H}$ až $\text{R}_{an}\text{CO}_2\text{H}$ a jediné organokovové činidlo R_cMgX znázorňuje schéma 13a. Jak znázorňuje schéma 13a, N-alkylovaný hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce (8), připravený způsobem popsáním u schéma 2, je rozdělen na n podílů. Každý podíl polymerního nosiče poté reaguje s jinou karboxylovou kyselinou za vzniku n podílů N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči. Každý podíl N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči následně reaguje s Grignardovým činidlem obecného vzorce R_cX a je podroben kyselé hydrolýze za vzniku n podílů ketonů odvozených od jediné organokovového činidla.

Schéma 13b



Paralelní syntézu n různých ketonových sloučenin odvozených od jediné karboxylové kyseliny obecného vzorce R_aCO_2H a n různých organokovových činidel obecného vzorce $R_{c1}MgBr$ až $R_{cn}MgBr$ znázorňuje schéma 13b. Jak znázorňuje schéma 13b, N-alkylovaný hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči reaguje s karboxylovou kyselinou obecného vzorce R_aCO_2H . Vzniklá N-alkylovaná hydroxamová kyselina vázaná k polymernímu nosiči je poté rozdělena na n podílů a každý z těchto podílů N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči následně reaguje s jiným Grignardovým činidlem obecného vzorce

$R_{C1}-R_{Cn}MgBr$ a je podroben kyselé hydrolyze za vzniku n různých ketonů odvozených od jediné karboxylové kyseliny.

Funkcionalizované polymerní nosiče podle předmětného vynálezu je rovněž možné použít při konstrukci kombinatorických knihoven ketonů nebo aminů způsobem, který je ilustrován na schématu 14, které znázorňuje vytváření ketonové knihovny odvozené od čtyř karboxylových kyselin a čtyř Grignardových činidel.

Schéma 14

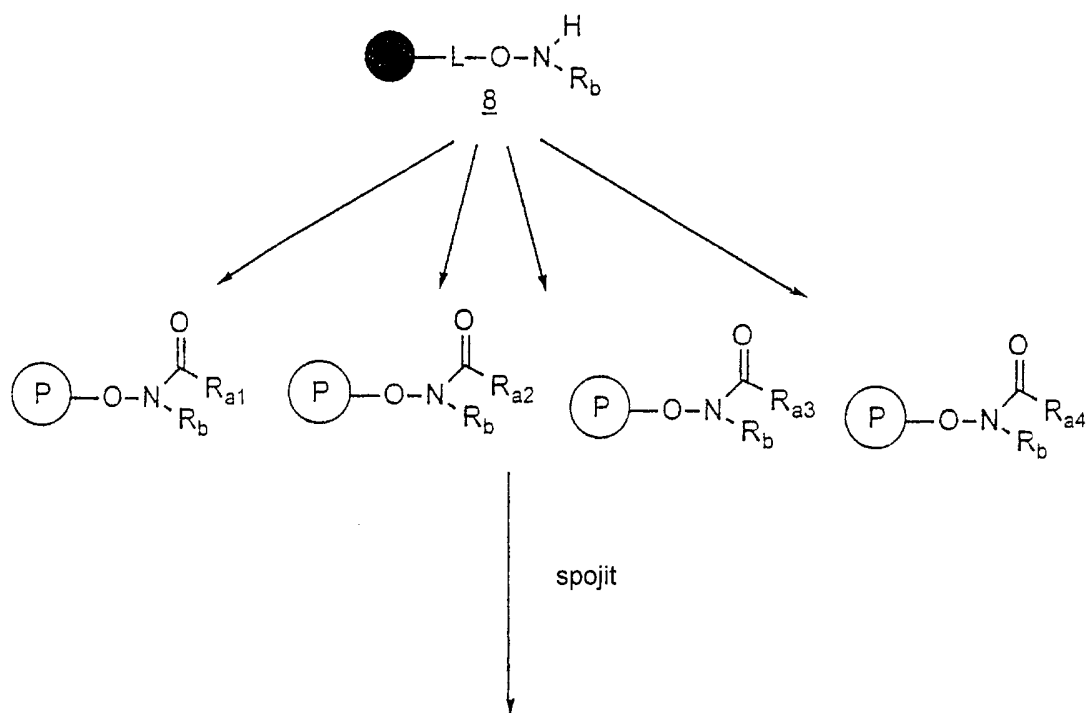
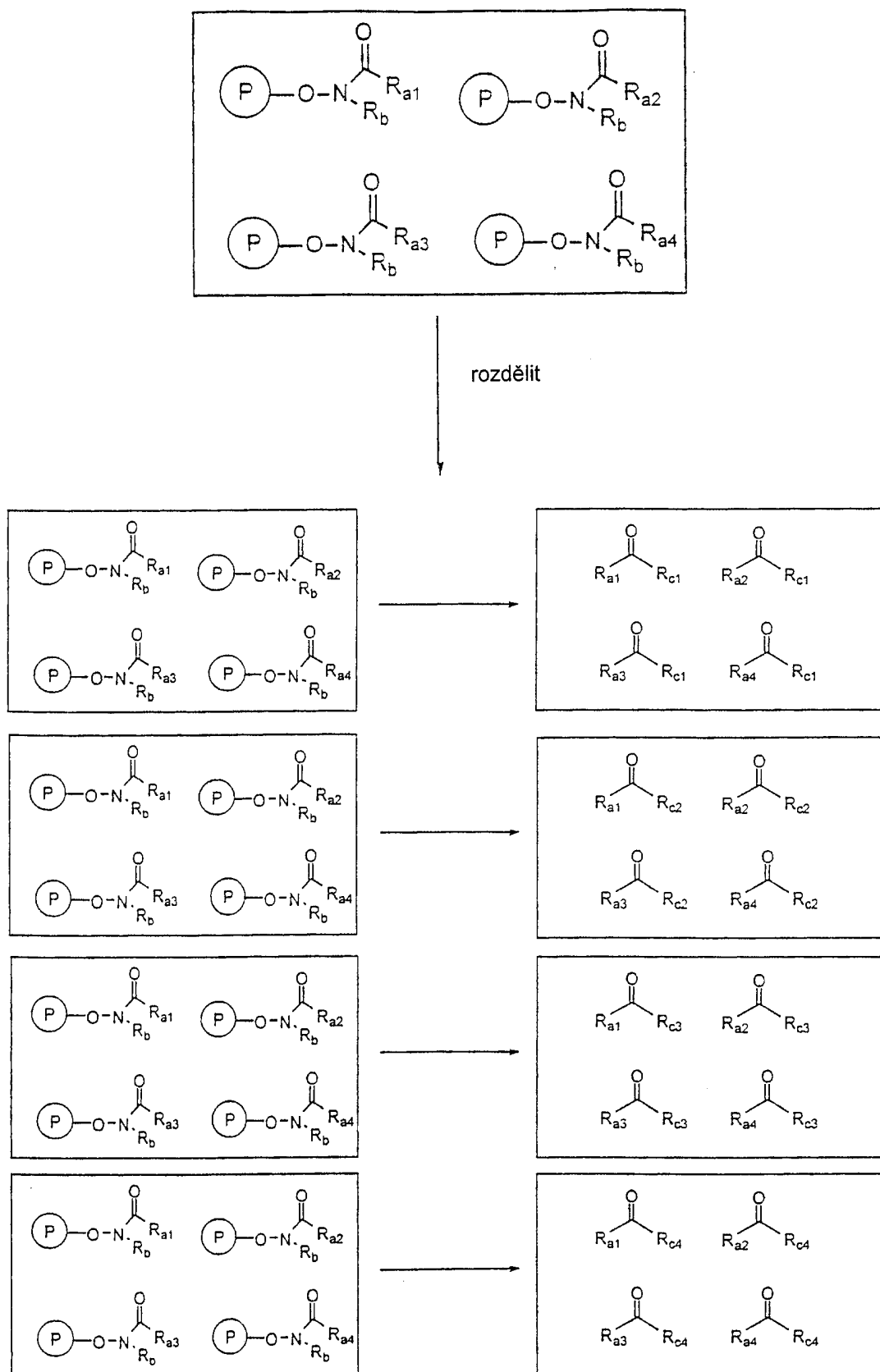


Schéma 14-pokračování



Z výše uvedeného schéma 14 vyplývá, že N-alkylovaný hydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce (8) je rozdělen na čtyři podíly, z nichž každý reaguje s jinou karboxylovou kyselinou za vzniku čtyř různých N-alkylovaných hydroxamových kyselin vázaných k polymernímu nosiči. Uvedené čtyři podíly N-alkylovaných hydroxamových kyselin vázaných k polymernímu nosiči jsou spolu smíchány za vzniku jediného podílu, který je následně znovu rozdělen na čtyři podíly N-alkylovaných hydroxamových kyselin vázaných k polymernímu nosiči, přičemž každý z uvedených čtyř podílů obsahuje přibližně stejné množství jednotlivých N-alkylovaných hydroxamových kyselin vázaných k polymernímu nosiči. Každý z takto vytvořených čtyř podílů následně reaguje s jiným Grignardovým činidlem obecného vzorce $R_{C1}-R_{C4}MgBr$ a je podroben kyselé hydrolýze za vzniku čtyř podílů ketonových sloučenin, z nichž každý obsahuje 4 sloučeniny představující produkty reakcí každé ze čtyř různých N-alkylovaných hydroxamových kyselin vázaných k polymernímu nosiči s jediným Grignardovým činidlem. Tímto způsobem je tedy možné rychle vytvořit kombinatorickou knihovnu obsahující mnoho ketonových sloučenin.

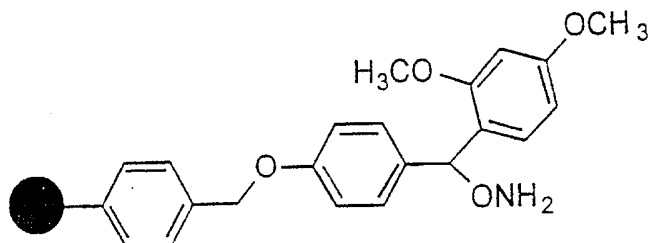
Podobným způsobem je možné vytvořit peptidovou kombinatorickou knihovnu, přičemž se opakovaně používá sekvence rozdělování-spojování pro každou aminokyselinu nebo peptidový stavební blok.

Příklady provedení vynálezu

Předcházející text bude lépe pochopitelný ve spojení s následujícími příklady, které jsou zde uvedeny pouze pro ilustraci a nijak neomezují rozsah předmětného vynálezu.

Příklad 1

4-(2',4'-Dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



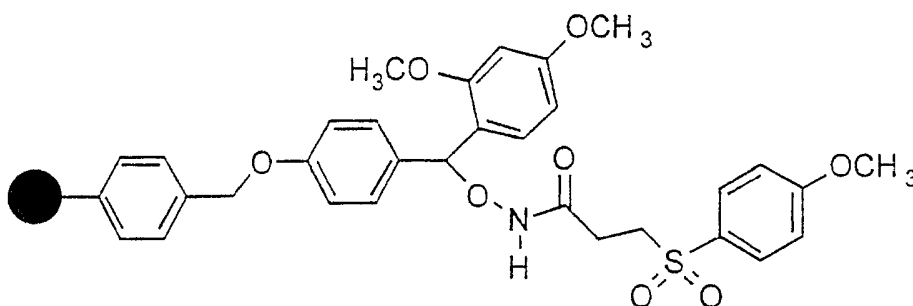
1 gram (0,63 milimolu) polymerního nosiče obsahujícího kyselinu Rink bylo 15 minut při teplotě místnosti botnáno v 10 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF). K suspenzi polymerního nosiče bylo postupně přidáno 514 miligramů (3,15 milimolu) N-hydroxyftalimidu a 19 miligramů (0,13 milimolu) kyseliny benzensulfonové. Směs byla míchána mechanickým míchadlem a 5 hodin zahřívána na teplotu 50 °C. Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti a míchána dalších 12 hodin. Ze směsi byl odfiltrován polymerní nosič, který byl dostatečně promyt N,N-dimethylformamidem (DMF) (5 x 25 mililitrů); směsí N,N-dimethylformamid (DMF):voda (70:30; 5 x 25 mililitrů); a diethyletherem (10 x 25 mililitrů). Následně byl polymerní nosič sušen ve vakuu přes noc při teplotě 40 °C. IČ spektrum obsahovalo absorpční pás karbonylové skupiny při 1733 cm⁻¹ odpovídající vibraci karbonylové skupiny ftalimidové skupiny. Elementární analýza: vypočteno 0,28 procenta N, nalezeno 0,26 procenta N. Množství navázaných skupin = 0,18 milimolu/gram polymeru.

Takto upravený polymerní nosič byl 10 minut botnán ve 20 mililitrech terc. butylalkoholu, bylo k němu přidáno 10 mililitrů hydrátu hydrazinu a vzniklá směs byla mechanicky

míchána a zahřívána na teplotu 60 °C po dobu 12 hodin. Po uplynutí této doby byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl dostatečně promyt 10 x 25 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF), 10 x 25 mililitry tetrahydrofuranu (THF) a 10 x 25 mililitry diethyletheru, sušen přes noc ve vysokém vakuu při teplotě 40 °C. IČ spektrum polymerního nosiče III již neobsahovalo absorpční pás odpovídající vibraci karbonylové skupiny při 1733 cm⁻¹, který byl přítomen ve spektru výchozího materiálu. Elementární analýza: nalezeno 0,43; 042 procenta N (což odpovídalo množství navázaných skupin = 0,3 milimolu/gram polymeru).

Příklad 2

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



200 miligramů 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) bylo botnáno ve 3 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF). K této suspenzi bylo při teplotě místnosti přidáno 610 miligramů (2,5 milimolu) kyseliny 3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionové a 477 miligramů

(2,5 milimolu) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI). Reakční směs byla třepána 12 hodin při teplotě místnosti ve vířiči a po uplynutí této doby byl ze směsi odfiltrován polymerní nosič, který byl dostatečně promyt 5 x 5 mililitry směsi N,N-dimethylformamid (DMF):voda (80:20), 5 x 5 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF), 5 x 5 mililitry tetrahydrofuranu (THF) a 5 x 5 mililitry diethyletheru. Vzniklý polymerní nosič IV byl 12 hodin sušen ve vysokém vakuu při teplotě 40 °C a jeho IČ spektrum obsahovalo absorpční pás karbonylové skupiny při 1675 cm⁻¹, který odpovídal navázanému hydroxamátu.

Příklad 3

N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionamid

200 miligramů suchého N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)prop-1-ylkarbonyl]-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), připraveného způsobem popsáním v příkladu 2, bylo 10 minut botnáno ve 3 mililitrech dichlormethanu. Ke směsi bylo při teplotě místnosti přikapáno 0,3 mililitru kyseliny trifluoroctové (TFA) a vzniklá směs byla 30 minut třepána ve vířiči. Po přidání kyseliny trifluoroctové (TFA) se barva polymerního nosiče změnila na tmavě modrou. Následně byla reakční směs přefiltrována a promyta dvěma 5 mililitrovými podíly dichlormethanu. Filtrát byl odpařen na rotační odparce a bylo získáno 20 miligramů surového produktu. Kapalinovou chromatografií spřaženou s hmotnostní spektroskopií (LC/MS) stopy surové reakční směsi bylo zjištěno, že tato směs obsahovala více než 75 procent z celkové plochy píků požadovaného produktu a 6 procent

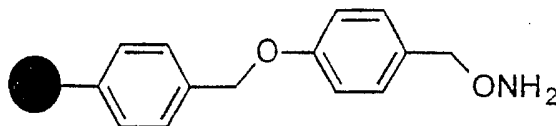
z celkové plochy píků kyseliny

3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionové.

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$) δ 2,45 (t, 2H); 3,45 (t, 2H); 3,90 (s, 3H); 7,15 (d, 2H); 7,85 (d, 2H).

Příklad 4

4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-
1 % divinylbenzen) (100 až 200 mesh)



Opláštěvaný reaktor opatřený na dně ventilem a vrchním míchadlem (Ace katalogové číslo 8090) o objemu 1 liter byl naplněn 18,35 gramy (20 miliekvivalentů) polymerního nosiče typu Wang a 450 mililitry bezvodého tetrahydrofuranu (THF). Směs byla 15 minut mírně míchána a poté bylo ze směsi trubičkou opatřenou porézní skleněnou fritou odsáto největší možné množství rozpouštědla. Do reaktoru byl přidán čerstvý tetrahydrofuran (THF), 15,74 gramu (60 milimolů) trifenylnfosfinu a 16,31 gramu (100 milimolů) N-hydroxyftalimidu. Výsledná směs byla míchána a chlazena na teplotu v rozmezí od -5 do 0 $^{\circ}\text{C}$. Ke směsi bylo pomalu přidáno 11,8 mililitru (60 milimolů) diisopropylazodikarboxylátu tak, aby teplota směsi nepřekročila 5 $^{\circ}\text{C}$. Po dokončení přidávání byla míchaná směs ponechána pozvolna ohřát na teplotu místnosti a míchána přes noc. Z reakční směsi bylo shora popsaným způsobem odsáto maximální množství kapalných podílů a polymerní nosič byl promyt přidáním 200 mililitrů N,N-dimethylformamidu (DMF), mícháním směsi po dobu 3 až

5 minut a následným odsátím maximálního možného množství roztoku. Podobným způsobem byl polymerní nosič postupně promyt dalším podílem N,N-dimethylformamidu (DMF), dvakrát methanolem, dvakrát tetrahydrofuranem (THF) a jednou methanolem. Část polymerního nosiče bylo možné odebrat na analýzu: IČ 1734 cm^{-1} (C=O).

K polymernímu nosiči zbylému v reaktoru bylo přidáno 400 mililitrů tetrahydrofuranu (THF) a 200 mililitrů 40 procentního vodného roztoku methylaminu (2,31 molu). Reakční směs byla 2 hodiny mírně míchána při teplotě $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, ochlazena na teplotu místnosti (při této teplotě bylo možné ponechat reakční směs přes noc). Ze směsi bylo odsáto maximální možné množství kapalných podílů a polymerní nosič byl promyt shora popsaným způsobem a sledem rozpouštědel. Po posledním promytí methanolem byl použit další podíl methanolu, kterým byl polymerní nosič vypláchnut ze dna reaktoru a izolován filtrací. Přefiltrovaný polymerní nosič byl sušen ve vakuu při teplotě $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Bylo získáno 18 až 18,5 gramu polymerního nosiče, který obsahoval 1,02 miliekvivalentu aminoskupin/gram polymeru (což bylo určeno na základě potenciometrické titrace tetrahydrofuranové (THF) suspenze kyselinou p-toluensulfonovou); IČ (mikroskopie) 3316 cm^{-1} (w, $-\text{NH}_2$). Analýzou nalezeno C 87,07 procenta; H 7,77 procenta; N 1,58 procenta, což odpovídalo 1,13 atomu dusíku/gram polymerního nosiče.

Test: příprava 4-nitrofenylethanhydroxamové kyseliny

200 miligramů vzorku usušeného polymerního nosiče (přibližně 0,2 milimolu) bylo přidáno do reaktoru pro

provádění reakcí na polymerním nosiči o objemu 5 nebo 10 mililitrů (tímto reaktorem byl válec polypropylenové injekční stříkačky opatřený polypropylenovou fritou). Uvedený polymerní nosič byl přibližně 15 minut botnán v suchém N,N-dimethylformamidu (DMF) a bylo k němu přidáno 115 miligramů (0,6 milimolu) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCl). K této směsi bylo přidáno 115 miligramů (0,6 milimolu) kyseliny 4-nitrofenyloctové. Reaktor byl uzavřen a uvedená směs byla pomalu míchána přes noc (byla použita aparatura s houpající se deskou). Z reakční směsi byly odsáty kapalně podíly (reaktor byl vsazen do malého gumového nástavce vakuové baňky) a polymerní nosič byl promyt několika malými (2 až 3 mililitrovými) podíly následujících rozpouštědel: N,N-dimethylformamid (DMF) (4 až 5 podílů), methanol nebo 50 procentní vodný N,N-dimethylformamid (DMF) (3 až 4 podíly) a methanol (2 až 3 podíly). Polymerní nosič (který se stále nacházel ve shora popsaném reaktoru) byl sušen alespoň čtyři hodiny ve vakuu při teplotě 40 °C.

K takto vysušenému polymernímu nosiči byly postupně přidány 2 mililitry dichlormethanu a 2 mililitry kyseliny trifluoroctové (TFA). Dále bylo přidáno 20 mililitrů vody (s tím, že přítomnost vody měla snížit množství „anhydridu“ vytvořeného ze vznikající hydroxamové kyseliny). Reakční směs byla ponechána reagovat přibližně 1 hodinu a ze směsi byly do vytárovaného jímadla odstraněny kapalně podíly. Polymerní nosič byl promyt jedním až dvěma 1 mililitrovými podíly dichlormethanu a jedním až dvěma 1 mililitrovými podíly toluenu. Spojené filtráty byly zahuštěny při teplotě 30 °C na objem přibližně 2 mililitry, byl k nim přidán další podíl toluenu a výsledný roztok byl ve vakuu odpařen do sucha (čehož

bylo dosaženo odpařováním na vakuové odparce a následným sušením ve vakuové sušárně při teplotě 30 °C; je třeba poznamenat, že zahřívání produktu v přítomnosti kyseliny trifluoroctové (TFA) podporuje vznik „anhydridových“ nečistot). Získaný zbytek byl zvážen a analyzován pro zjištění čistoty v hmotnostních procentech (vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií (HPLC) používající jako odezvoový standard karboxylovou kyselinu). Výsledky obvykle získané pro 4-nitrofenylethanhydroxamovou kyselinu:

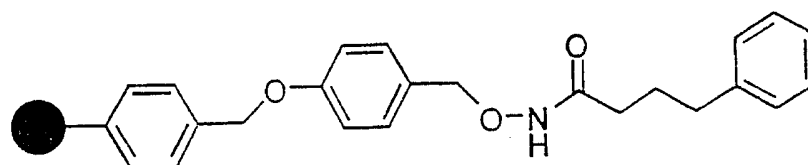
29 až 30 miligramů pevné látky o čistotě 60 až 70 hmotnostních procent, o čistotě 90 až 97 A% (při 261 nanometrech);

^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. Zjištěné údaje odpovídaly chemickému výtěžku, vztaženému na množství funkčních skupin navázaných na polymerní nosič, 50 až 55 procent z polymerního nosiče při 1 miliekvivalentu/gram.

Příklad 5

N-(4-fenylbut-1-oyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



2 gramy (1,5 milimolu) suchého 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), jehož příprava byla popsána v příkladu 4, bylo 10 minut ponecháno botnat v 8 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a následně reagovalo s kyselinou 4-fenylmáselnou a 0,86 gramu

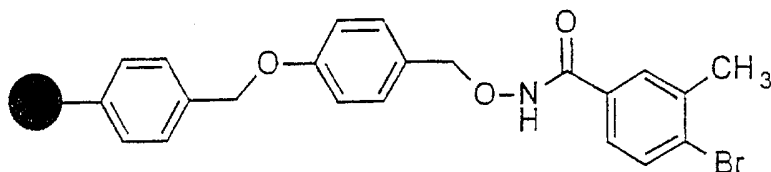
(4,5 milimolu) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC). Směs byla 24 hodin třepána a přefiltrována. Polymerní nosič byl postupně promyt N,N-dimethylformamidem (DMF), směsí N,N-dimethylformamid (DMF)/voda, N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a diethyletherem a usušen ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž bylo získáno 2,2 gramu N-(4-fenylbut-1-oyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu).

IČ: C=O 1670 cm⁻¹.

Elementární analýza: vypočteno 1,05 procenta N, nalezeno 1,07 procenta N.

Příklad 6

N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



4 gramy (3 milimoly) suchého 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), jehož příprava byla popsána v příkladu 4, bylo 10 minut ponecháno botnat v 32 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a následně reagovalo s kyselinou 4-brom-3-methylbenzoylovou a 1,725 gramu (9 milimolů) 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC). Směs byla 24 hodin třepána a přefiltrována. Polymerní nosič byl postupně promyt N,N-dimethylformamidem (DMF), směsí N,N-dimethylformamid (DMF)/voda, N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a diethyletherem a usušen ve vakuu při

teplotě 40 °C, čímž bylo získáno 4,5 gramu N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu).

IČ: C=O 1677,5 cm⁻¹.

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

Příklad 7

N-hydroxy-4-brom-3-methylbenzamid

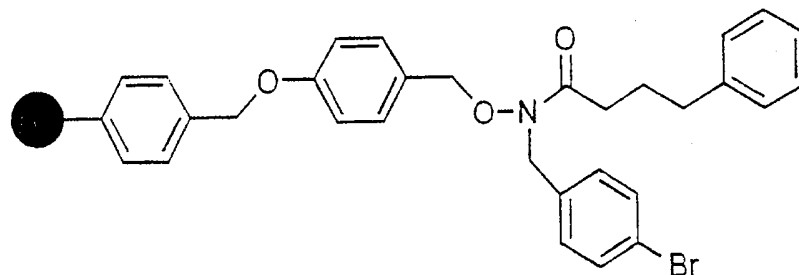
N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), připravený v příkladu 6, byl 2 hodiny suspendován v 50 procentním roztoku kyseliny trifluoroctové (TFA) v dichlormethanu. Polymerní nosič byl odfiltrován a třikrát promyt dichlormethanem, čímž byl získán N-hydroxy-4-brom-3-methylbenzamid.

LC MS: m/z 230/232 (Br) [M+H]⁺ plocha=78 procent;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H); 7,4 (bd, J=7,89, 1H); 7,58 (bd, J=7,89, 1H); 7,62 (bs, 1H).

Příklad 8

N-4-brombenzyl-N-4-fenylbut-1-ylkarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



1,46 gramu (1,095 milimolu) N-(4-fenylbut-1-oyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), připraveného v příkladu 5, bylo 10 minut suspendováno ve 26 mililitrech toluenu. Ke směsi bylo přidáno 0,83 mililitru (5,5 milimolu) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) a byla 2 hodiny třepána. Poté bylo k reakční směsi přidáno 4,1 gramu (16,425 milimolu) brombenzylbromidu a výsledná směs byla intenzivně míchána 4 dny. Polymerní nosič byl odfiltrován a postupně promyt N,N-dimethylformamidem (DMF), směsí N,N-dimethylformamid (DMF)/voda, N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a diethyletherem a usušen ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž bylo získáno 1,4 gramu N-4-brombenzyl-N-4-fenylbut-1-ylkarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu).

IČ: C=O 1668 cm⁻¹.

Elementární analýza: vypočteno 5,3 procenta bromu;

0,94 procenta N, nalezeno 5,4 procenta bromu; 0,85 procenta N.

Příklad 9

4-Fenylbutyraldehyd

0,2 gramu (0,6 milimolu/gram polymeru, 0,12 milimolu) N-4-brombenzyl-N-4-fenylbut-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) bylo 10 minut suspendováno v diethyletheru a v orbitální třepačce ochlazen na teplotu 5 °C. K suspenzi bylo přidáno 0,22 mililitru 0,46 molárního roztoku LiAlH₃OMe v diethyletheru (0,1 milimolu) a směs byla při této teplotě míchána po dobu 30 minut. Reakční směs byla rozložena přidáním 2 molární vodné kyseliny chlorovodíkové a třepáním 30 minut na vířiči. Ke

směsi byl přidán vinan sodno-draselný a výsledná směs byla třepána na vířiči dalších 10 minut. Poté byl ke směsi přidán síran sodný a vzniklá směs byla přefiltrována skrz vrstvu silikagelu, která byla důkladně promyta dichlormethanem. Zahuštěním filtrátu byl získán 4-fenylbutyraldehyd.

GC: plocha = 91 procent;

^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 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 10

6-Fenylhexan-3-on

0,15 gramu (přibližně 0,75 milimolu/gram polymeru, 0,11 milimolu) N-4-brombenzyl-N-4-fenylbut-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) bylo suspendováno v 1 mililitru diethyletheru a ponecháno reagovat s 0,34 mililitry roztoku (0,34 milimolu) ethylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu (THF). Reakční směs byla 18 hodin míchána a poté rozložena přidáním 2 molární vodné kyseliny chlorovodíkové (pH výsledného roztoku bylo přibližně 3). Směs byla míchána přibližně 30 minut, byl k ní přidán síran sodný a byla přefiltrována skrz vrstvu silikagelu, která byla důkladně promyta dichlormethanem. Zahuštěním filtrátu byl získán 6-fenylhexan-3-on.

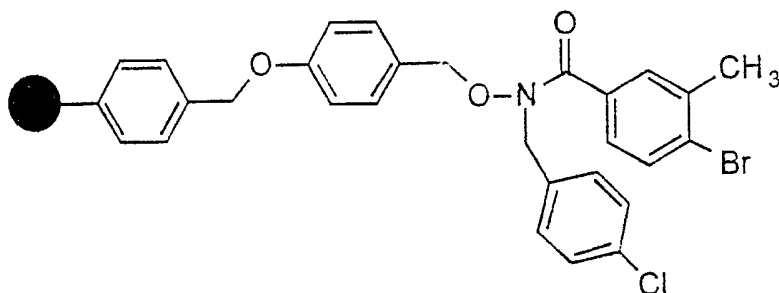
GC MS (EI): plocha = 97,1 procenta, m/z 176,2 $(\text{M})^+$;

MS (EI-LRP) m/z 176 $(\text{M})^-$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (t, 3H); 1,9 (m, 2H); 2,4 (m, 4H); 2,6 (m, 2H); 7,2-7,3 (m, 5H).

Příklad 11

N-4-chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



2,8 gramu (2,1 milimolu) N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), připraveného postupem popsaným v příkladu 6, bylo suspendováno v 27 mililitrech toluenu a mícháno po dobu 10 minut. Ke směsi bylo přidáno 1,6 gramu (10,5 milimolu) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) a byla 2 hodiny třepána. Poté bylo k reakční směsi přidáno 6,47 gramu (31,5 milimolu) chlorbenzylbromidu a výsledná směs byla intenzivně míchána 3 dny. Polymerní nosič byl odfiltrován a postupně promyt N,N-dimethylformamidem (DMF), směsí N,N-dimethylformamid (DMF)/voda, N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a diethyletherem a usušen ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž byly získány 3 gramy N-4-chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen).

IČ: C=O 1644 cm^{-1} ;

Elementární analýza: vypočteno 4,2 procenta Br;

1,9 procenta Cl; 0,8 procenta N, nalezeno 3,8 procenta Br;

2,0 procenta Cl; 0,9 procenta N.

Příklad 12

N-(4-chlorbenzyl)-N-hydroxy-3-methyl-4-brombenzamid

N-4-chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), připravený v příkladu 11, byl 2 hodiny suspendován v 50 procentním roztoku kyseliny trifluoroctové (TFA) v dichlormethanu. Ze směsi byl odfiltrován polymerní nosič, který byl třikrát promyt dichlormethanem, čímž byl získán N-(4-chlorbenzyl)-N-hydroxy-3-methyl-4-brombenzamid. LC MS (H-ISP) m/z 354/356 (Cl/Br) [M+H]⁺ plocha 64 procent; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,3 (bs, 3H); 4,65 (bs, 2H), 7,2-7,6 (m, 7H).

Příklad 13

4-Brom-3-methylbenzaldehyd

0,2 gramu (0,5 milimolu/gram, 0,1 milimolu) N-4-chlorbenzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), připraveného postupem popsáním v příkladu 11, bylo 10 minut suspendováno v diethyletheru a v orbitální třepačce ochlazeno na teplotu 5 °C. K suspenzi bylo přidáno 0,2 mililitru 0,46 molárního roztoku LiAlH₃OMe v diethyletheru (0,092 milimolu) a směs byla při této teplotě míchána po dobu 30 minut. Reakční směs byla rozložena přidáním 2 molární vodné kyseliny chlorovodíkové a třepáním 30 minut na vířiči. Ke směsi byl přidán vinan sodno-draselný a výsledná směs byla třepána na vířiči dalších 10 minut. Poté byl ke směsi přidán síran sodný a vzniklá směs byla přefiltrována skrz vrstvu

silikagelu, která byla důkladně promyta dichlormethanem.
Zahuštěním filtrátu byl získán 4-brom-3-methylbenzaldehyd.
GC MS: EI plocha = 99,5 procenta, 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 $[M+H]^+$.

Příklad 14

1-(4-Brom-3-methylfenyl)propan-1-on

0,23 gramu (0,5 milimolu/gram, 0,115 milimolu) N-4-chlor-benzyl-N-(4-brom-3-methylbenzoyl)-4-(0-methylhydroxyl-amin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), připraveného postupem popsaným v příkladu 11, bylo suspendováno v 1 mililitru diethyletheru a ponecháno reagovat s 0,23 mililitry 1 molárního roztoku (0,23 milimolu) ethylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu (THF). Reakční směs byla 18 hodin míchána a poté rozložena přidáním 2 molární vodné kyseliny chlorovodíkové (pH výsledného roztoku bylo přibližně 3). Směs byla míchána přibližně 30 minut, byl k ní přidán síran sodný a byla přefiltrována skrz vrstvu silikagelu, která byla důkladně promyta dichlormethanem. Zahuštěním filtrátu byl získán 1-(4-brom-3-methylfenyl)propan-1-on.

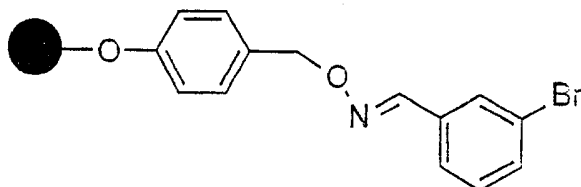
GC plocha = 78,7 procenta;

MS (EI) m/z 226 $\text{Br}[M^+-H]$;

^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).

Příklad 15

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



105 miligramů (0,08 milimolů) 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) bylo 10 minut botnáno ve 2 mililitrech dichlormethanu (DCM). Ke směsi byl postupně přidán 1 mililitr trimethylorthoformiátu a 500 miligramů (2,7 milimolu; 34 ekvivalentů) 3-brombenzaldehydu a výsledná směs byla třepána přes noc. Poté byla suspenze přefiltrována, promyta 5 mililitry dichlormethanu, 3 x 5 mililitry N,N-dimethylformamidu, 4 x 5 mililitry vody, 10 x 5 mililitry tetrahydrofuranu (THF) a 10 x 5 mililitry diethyletheru. Polymerní nosič byl 12 hodin sušen ve vakuu při teplotě 40 °C.

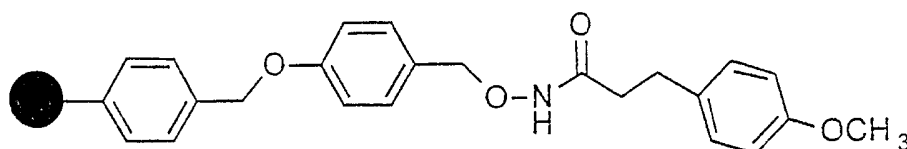
IČ vibrace oximové skupiny při 1602 cm^{-1} .

Elementární analýza: vypočteno 5,52 procenta Br;

1,04 procenta N, nalezeno 5,76 procenta Br; 1,08 procenta N.

Příklad 16

N-3-(4-methoxyfenyl)propan-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



1 gram (0,73 milimolu) 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) byl 10 minut ponechán botnat v N,N-dimethylformamidu (DMF) a poté k němu bylo přidáno 0,658 gramu (3,65 milimolu) kyseliny 3-(4-methoxyfenyl)propionové a 0,46 gramu (3,65 milimolu) diisopropylkarbodiimidu (DIC). Směs byla 24 hodin třepána, přefiltrována a zbytek byl promyt N,N-dimethylformamidem (DMF), směsí N,N-dimethylformamid (DMF)/voda, N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a diethyletherem a usušen ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž byl získán N-3-(4-methoxyfenyl)propan-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen).

IČ: C=O 1698 cm^{-1} .

Elementární analýza: vypočteno 1,02 procenta N, nalezeno 1,21 procenta N.

Příklad 17

N-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionamid

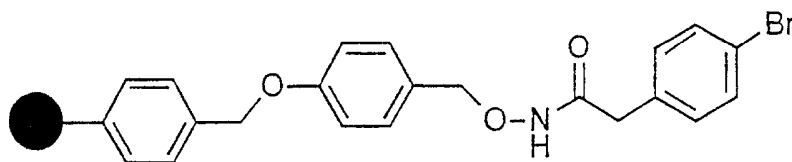
N-hydroxy-3-(4-methoxyfenyl)propionamid byl připraven reakcí N-3-(4-methoxyfenyl)propan-1-oyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu)

s kyselinou trifluoroctovou (TFA) způsobem popsaným v příkladu 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).

Příklad 18

N-2-(4-bromfenyl)ethan-1-oyl-4-(O-methylhydroxyl-amin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



Uvedená sloučenina byla připravena způsobem popsaným v příkladu 16 s tím, že kyselina 3-(4-methoxyfenyl)propionová byla nahrazena kyselinou 4-bromfenyloctovou.

IČ: $\text{C}=\text{O}$ 1713,9 cm^{-1} .

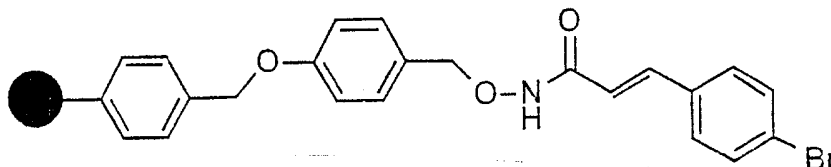
Elementární analýza: vypočteno 5,8 procenta Br; 1,02 procenta N, nalezeno 8,29 procenta, 8,18 procenta Br; 0,97 procenta, 0,96 procenta N.

EDS: ostré rentgenové impulsy

	čára K	čára L	čára M	
O:	969	1024		
C:	2662	3003		
Br:			12588	10436

Příklad 19

N-4-bromcinnamoyl-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



Uvedená sloučenina byla připravena způsobem popsaným
v příkladu 16 s tím, že kyselina 3-(4-methoxyfenyl)propionová
byla nahrazena kyselinou 4-bromskořicovou.

IČ: C=O 1671,7 cm^{-1} (široký).

Elementární analýza: vypočteno 5,8 procenta Br; 1,02 procenta
N, nalezeno 4,45 procenta, 4,54 procenta Br.

EDS: ostré rentgenové impulsy

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

Příklad 20

N-hydroxy-4-bromcinnamid

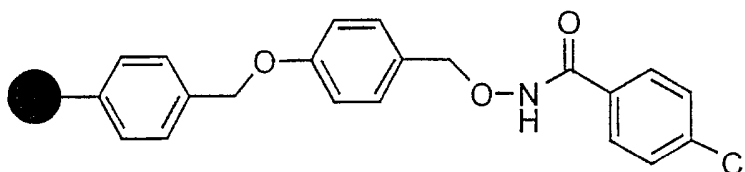
N-hydroxy-4-bromcinnamid byl připraven reakcí
N-4-bromcinnamoyl-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) s kyselinou trifluoroctovou
(TFA) způsobem popsaným v příkladu 7.

LC MS (H-ISP) m/z 241/243 Br $[\text{M}^+]$, plocha = 84 procent.

^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, $J=15,8$).

Příklad 21

N-(4-chlorbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



Uvedená sloučenina byla připravena způsobem popsaným v příkladu 16 s tím, že kyselina 3-(4-methoxyfenyl)propionová byla nahrazena kyselinou 4-chlorbenzoovou.

IČ: $\text{C}=\text{O}$ 1678 cm^{-1} .

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

Příklad 22

N-hydroxy-4-chlorbenzamid

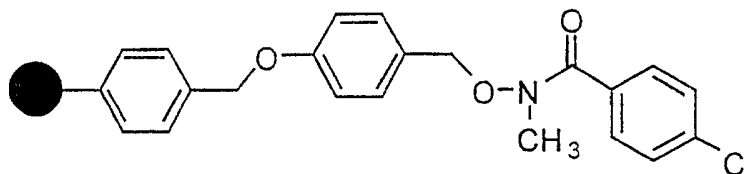
N-hydroxy-4-chlorbenzamid byl připraven reakcí N-(4-chlorbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) s kyselinou trifluoroctovou (TFA) způsobem popsaným v příkladu 7.

LC MS (H-ISP) m/z 172, 174 Cl $[\text{M}+\text{H}]^+$, plocha = 96 procent.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,48 (d, $J=9,42$, 2H); 7,69 (d, $J=9,42$, 2H); 8,9-9,2 (široký, 1H),; 11,28 (s, 1H).

Příklad 23

N-methyl-N-(4-chlorbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



0,1 gramu (0,75 milimolu/gram; 0,075 milimolu)

N-(4-chlorbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) bylo suspendováno ve 2 mililitrech toluenu a ochlazeno na teplotu 5 °C. Ke směsi bylo postupně přidáno 0,21 gramu (93 mikrolitrů; 1,5 milimolu) methyljodidu a 0,22 mililitru (0,228 gramu, 1,5 milimolu) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU). Reakční směs byla umístěna na vířič a ponechána ohřát na teplotu místnosti. Během pěti minut došlo ke vzniku husté bílé sraženiny a směs byla zředěna dalšími 2 mililitry toluenu. Míchání směsi pokračovalo dalších 18 hodin. Vzniklý N-methyl-N-(4-chlorbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl odfiltrován z reakční směsi a postupně promyt N,N-dimethylformamidem (DMF), směsí N,N-dimethylformamid (DMF)/voda, N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a diethyletherem a usušen ve vakuu při teplotě 40 °C.

Příklad 24

1-(4-Chlorfenyl)propan-1-on

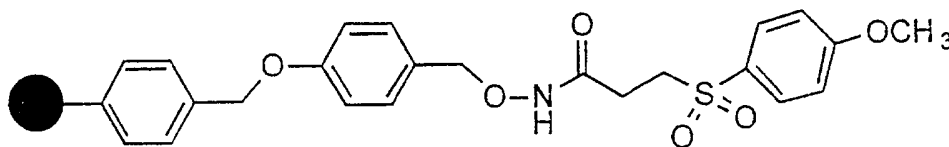
N-methyl-N-(4-chlorbenzoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl suspendován v 0,7 mililitru diethyletheru a ponechán reagovat s 0,225 mililitry 1 molárního roztoku (0,225 milimolu) ethylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuranu (THF). Reakční směs byla 18 hodin míchána a poté rozložena přidáním 5 procentní kyseliny chlorovodíkové v ethanolu. Směs byla míchána dalších 30 minut, přefiltrována skrz malou vrstvu silikagelu, čímž byl odstraněn anorganický materiál. Zahuštěním filtrátu byl získán 1-(4-chlorfenyl)propan-1-on.

MS (EI-LRP) m/z 168/170 Cl[M⁻], 169/171 Cl [M+H]⁺;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (t, 3H); 2,98 (q, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

Příklad 25

N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)propan-1-oylkarbonyl]-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)propan-1-oylkarbonyl]-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl připraven způsobem popsaným v příkladu 16 s tím, že kyselina 3-(4-methoxyfenyl)propionová

byla nahrazena kyselinou 3-(4-methoxyfenylsulfonyl)-propionovou.

IČ: C=O 1691,6 cm^{-1} (široký).

Elementární analýza: vypočteno 1,02 procenta N; 2,34 procenta S, nalezeno 1,03 procenta N; 2,5 procenta S.

Příklad 26

N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionamid

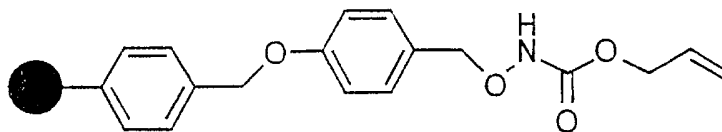
N-hydroxy-3-(4-methoxyfenylsulfonyl)propionamid byl připraven reakcí N-[3-((4-methoxyfenyl)sulfonyl)propan-1-oylkarbonyl]-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 % divinylbenzenu) s kyselinou trifluoroctovou (TFA) způsobem popsáným v příkladu 7.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,25 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,85 (s, 3H); 7,13 (d, 2H); 7,79 (d, 2H).

LC MS (iontový sprej) m/z 259 [M^-], plocha = 44 procent.

Příklad 27

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

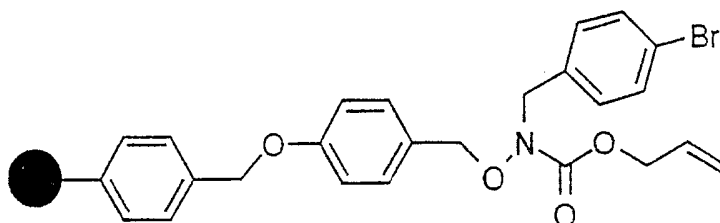


2 gramy (2 milimoly) 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethylkopoly(styren-1 % divinylbenzenu) bylo suspendováno v 15 mililitrech dichlormethanu, 10 minut třepáno a k suspenzi bylo přidáno 284 miligramů (383 mikrolitrů; 2,2 milimolu) diisopropylethylaminu. Směs byla třepána 30 minut, bylo k ní

přidáno 265 miligramů (233 mikrolitrů, 2,2 milimolu) allylchlorformiátu a výsledná reakční směs byla třepána přes noc. Vzniklý N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl promyt 15 mililitry dichlormethanu, třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem a usušen ve vakuu.

Příklad 28

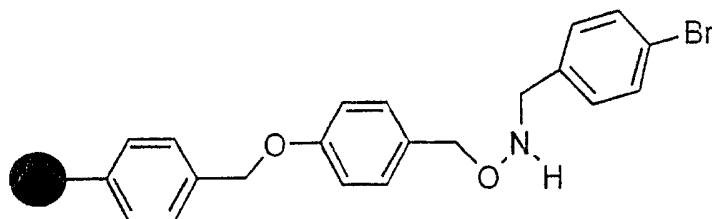
N-4-brombenzyl-N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), připravený v příkladu 27, byl suspendován v 15 mililitrech toluenu. K suspenzi bylo přidáno 1,5 mililitru (1,522 gramu; 10 milimolů) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) a 2,5 gramu (10 milimolů) 4-brombenzylbromidu a výsledná směs byla třepána po dobu 70 hodin. Vzniklý N-4-brombenzyl-N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl promyt 15 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF) (třikrát), tetrahydrofuranu (THF) (třikrát) a dichlormethanu (třikrát) a usušen ve vakuu.

Příklad 29

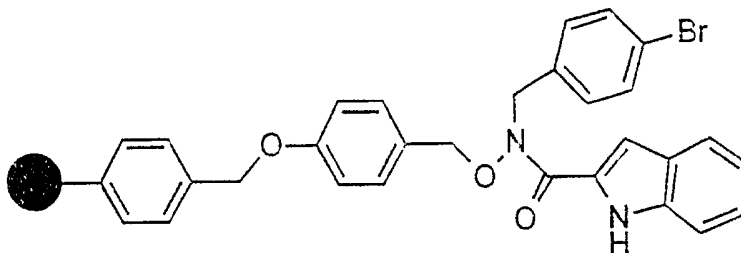
N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



N-4-brombenzyl-N-allyloxykarbonyl-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), připravený v příkladu 28, byl botnán v 6 mililitrech tetrahydrofuranu (THF), 6 mililitrech dimethylsulfoxidu (DMSO), 3 mililitrech 0,5 molární kyseliny chlorovodíkové. K suspenzi bylo přidáno 347 miligramů (15 hmotnostních procent) tetrakstrifenyloxyfosfinpalladia ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) a směs byla 5 minut třepána, bylo k ní přidáno 4,3 mililitru morfolinu a výsledná směs byla třepána přes noc. Reakční činidla byla odfiltrována a vzniklý N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl promyt dvakrát N,N-dimethylformamidem (DMF), dvakrát tetrahydrofuranem (THF), dvakrát dichlormethanem, třikrát 0,05 procentním roztokem diisopropylethylaminu v dichlormethanu, třikrát 0,5 procentním roztokem diethyldithiokarbamátu sodného v N,N-dimethylformamidu (DMF), třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem a usušen ve vakuu.

Příklad 30

N-(indol-2-ylkarbonyl)-N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxyl-amin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



1,17 gramu (1 milimol) N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxyl-amin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen), připraveného způsobem popsáným v příkladu 29, bylo suspendováno v 15 mililitrech N,N-dimethylformamidu. K suspenzi bylo přidáno 483 miligramů (3 milimoly) kyseliny indol-2-karboxylové a 575,1 miligramu (3 milimoly) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-diethylkarbodiimidu a reakční směs byla třepána po dobu 16 hodin. Vzniklý N-(indol-2-ylkarbonyl)-N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxyl-amin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl odfiltrován ze směsi a postupně promyt 15 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF) (třikrát), tetrahydrofuranu (THF) obsahujícího 20 procent vody (třikrát), tetrahydrofuranu (THF) (třikrát) a dichlormethanu (třikrát) a usušen ve vakuu.

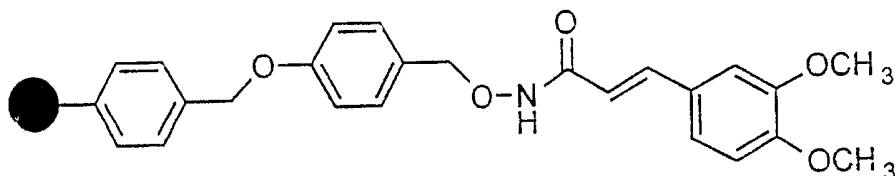
Příklad 31

Indol-2-karboxaldehyd

Suchý N-(indol-2-ylkarbonyl)-N-4-brombenzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl 30 minut botnán ve 12 mililitrech tetrahydrofuranu (THF), třepán a ochlazen na teplotu 0 °C. K suspenzi bylo přidáno 0,62 mililitru (3 ekvivalenty) LiAlH_4 a směs byla 30 minut třepána při teplotě 0 °C. K reakční směsi bylo přidáno 0,5 mililitrů nasyceného roztoku hydrogensíranu draselného (KHSO_4) a 0,3 mililitru roztoku vlnanu sodno-draselného a výsledná směs byla třepána po dobu 30 minut, během které došlo k jejímu ohřátí na teplotu místnosti. Přebytek vody byl vysušen přidáním bezvodého síranu sodného (Na_2SO_4) a třepáním dalších 15 minut. Reakční směs byla přefiltrována za sníženého tlaku v dusíkové atmosféře a zbytek byl promyt 3 x 8 mililitry dichlormethanu a přefiltrován. Získaný filtrát byl vysušen bezvodým síranem sodným (Na_2SO_4), dvakrát přefiltrován skrz vrstvu (2,54 centimetru (1 inch)) silikagelu 60 pro kolonovou chromatografii (jehož velikost částic byla 0,040 až 0,063 milimetru) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, čímž byl získán indol-2-karboxaldehyd. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,84 (1H, s); 9,22 (1H, brs); 7,75 (1H, d); 7,14-7,48 (4H, m). MS (EI): m/z = 146 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Příklad 32

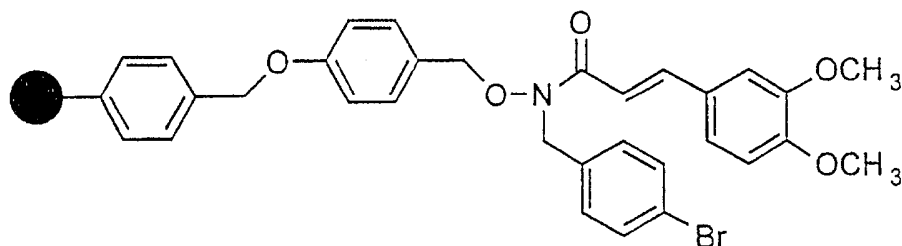
N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



1 gram (1 milimol) 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) byl promyt 15 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF), suspendován v 15 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a k suspenzi bylo přidáno 624,6 miligramu (3 milimoly; trojnásobný přebytek) kyseliny 3,4-dimethoxyskořicové a 575,1 miligramu (3 milimoly; trojnásobný přebytek) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Směs byla třepána 16 hodin. Po uplynutí této doby byl z reakční směsi odfiltrován polymerní nosič, který byl dále postupně promyt 15 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF) (jednou), tetrahydrofuranu (THF) obsahujícího 20 procent vody (třikrát), tetrahydrofuranu (THF) (třikrát) a dichlormethanu (třikrát) a sušen přes ve vakuu.

Příklad 33

N-4-brombenzyl-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



Suchý N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl 10 minut třepán v 15 mililitrech toluenu a poté bylo k suspenzi přidáno 0,9 mililitru (6 milimolů; šestinásobný přebytek) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU), směs byla 2 hodiny třepána, bylo k ní přidáno 1,5 gramu (6 milimolů; šestinásobný přebytek) p-brombenzylbromidu a výsledná směs byla třepána 3 dny. Polymerní nosič byl sušen přes noc ve vakuu.

Příklad 34

3,4-Dimethoxycinnamaldehyd

Suchý N-4-brombenzyl-N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl 30 minut botnán ve 12 mililitrech tetrahydrofuranu (THF), třepán a ochlazen na teplotu 0 °C. K suspenzi bylo přidáno 0,5 mililitru (2 ekvivalenty) LiAlH₄ v tetrahydrofuranu (THF) a směs byla 30 minut třepána při teplotě 0 °C. K reakční směsi bylo přidáno 0,5 mililitru

nasyceného roztoku hydrogensíranu draselného (KHSO_4) a 0,3 mililitru roztoku vínanu sodno-draselného a výsledná směs byla třepána po dobu 30 minut, během které došlo k jejímu ohřátí na teplotu místnosti. Přebytek vody byl vysušen přidáním bezvodého síranu sodného (Na_2SO_4) a třepáním dalších 15 minut. Reakční směs byla přefiltrována za sníženého tlaku v dusíkové atmosféře a zbytek byl promyt 3 x 8 mililitry dichlormethanu a znovu přefiltrován. Získaný filtrát byl vysušen bezvodým síranem sodným (Na_2SO_4), dvakrát přefiltrován skrz vrstvu (2,54 centimetru (1 inch)) silikagelu 60 pro kolonovou chromatografii (jehož velikost částic byla 0,040 až 0,063 milimetru) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, čímž byl získán 3,4-dimethoxycinnamaldehyd.

^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 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Příklady 35 až 42

Sloučeniny v příkladech 35 až 42 byly připraveny z příslušných karboxylových kyselin postupy popsány v příkladech 32 až 34.

Příklad 35

Anthranilaldehyd

^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); 6,81 (1H, t).

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

Příklad 36

2-Bibenzylaldehyd

^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 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Příklad 37

4-Methoxy-2-chinolinaldehyd

^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 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Příklad 38

3-Acetamidobenzaldehyd

^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 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Příklad 39

4-(4-N-propylfenyl)benzaldehyd

^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 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Příklad 40

3-Chinolinaldehyd

^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 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Příklad 41

3-(3,4-Methylenedioxy)propionaldehyd

^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 [$\text{M}+\text{H}^+$].

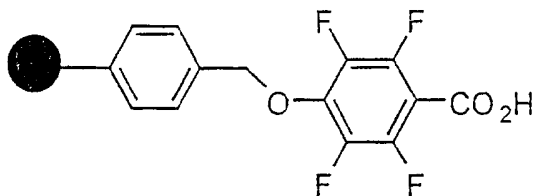
Příklad 42

2-Fenyl-4-chinolinaldehyd

^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).
MS (EI): m/z = 234 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Příklad 43

4-Karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



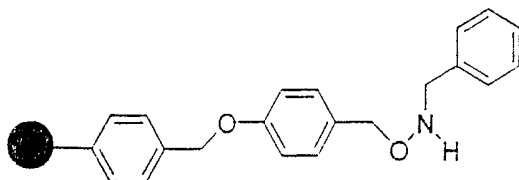
600 miligramů (2 milimoly/gram; 1,2 milimolu) polymerního nosiče typu Merrifield bylo botnáno ve 20 mililitrech

bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). K suspenzi bylo přidáno 2,28 gramu (10 milimolů) kyseliny 2,3,5,6-tetrafluor-4-hydroxybenzoové a 3,26 gramu (10 milimolu) uhličitanu cesného a reakční směs byla 12 hodin zahřívána na teplotu 85 °C, přičemž byla mírně míchána. Poté byla reakční směs přefiltrována a vzniklý 4-karboxy-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl postupně promyt N,N-dimethylformamidem (DMF) (pětkrát), N,N-dimethylformamidem (DMF) obsahujícím 20 procent vody (pětkrát), tetrahydrofuranem (THF) (pětkrát) a dichlormethanem a sušen přes noc ve vakuu. IČ (mikroskop): 1640 cm⁻¹ (C=O).

¹⁹F NMR (nanosonda) -144,4 ppm, -160,2 ppm.

Příklad 44

N-4-benzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



2 gramy (2 milimoly) 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), připraveného postupem popsáným v příkladu 4, bylo botnáno v 15 mililitrech dichlormethanu (DCM), k suspenzi bylo přidáno 0,383 mililitru (2,2 milimolu) diisopropylethylaminu (DIEA) a směs byla 1 hodinu třepána. Ke směsi bylo přidáno 0,234 mililitru (2,2 milimolu) allylchlorformiátu a byla třepána přes noc. Polymerní nosič byl zbaven rozpouštědel, třikrát postupně promyt dichlormethanem (DCM), tetrahydrofuranem (THF) a

dichlormethanem (DCM) a usušen ve vakuu. Suchý polymerní nosič byl botnán v 18 mililitrech bezvodého toluenu, k suspenzi bylo přidáno 1,5 mililitru (10 milimolů)

1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU) a směs byla 1 hodinu třepána. Poté bylo k reakční směsi přidáno 1,19 mililitru (10 milimolů) benzylbromidu a výsledná směs byla třepána 3 dny. Polymerní nosič byl odfiltrován a postupně třikrát promyt dichlormethanem (DCM), N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a dichlormethanem (DCM) a usušen přes noc ve vakuu. K polymernímu nosiči bylo přidáno 6 mililitrů tetrahydrofuranu (THF), 6 mililitrů dimethylsulfoxidu (DMSO), 2,5 mililitru 0,5 molární kyseliny chlorovodíkové, 347 miligramů (15 molárních procent) tetrakistrifenylfosfinpalladia ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) a 4,3 mililitru morfolinu a výsledná směs byla třepána přes noc. Z reakční směsi byl odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně třikrát promyt

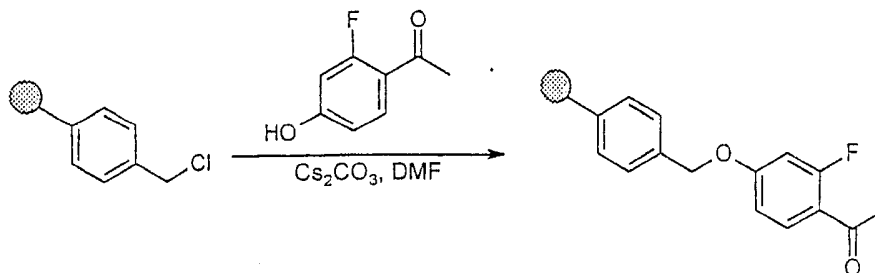
N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF), dichlormethanem (DCM), 0,5 procentním roztokem v dichlormethanu (DCM), 0,5 procentním roztokem diethyldithiokarbamátu sodného v N,N-dimethylformamidu (DMF), N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a dichlormethanem (DCM) a sušen ve vakuu. Vzorek polymerního nosiče byl uvolněn působením přebytku směsi kyselina trifluoroctová (TFA)/dichlormethan (DCM) (1:1) při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a následně třikrát promyt 1 mililitrem uvolňovací směsi, odpařen a usušen ve vakuu.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7,44 (m, 5H); 4,36 (s, 2H).

MS (EI): $m/z = 124$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 45

4-(1-Ethanon)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylnbenzen)



K suspenzi 5,0 gramů chlormethylovaného polymerního nosiče (nosiče typu Merrifield) (obsahujícího 1,78 milimolu chlormethylových skupin/gram polymeru; 8,9 milimolu) a 29,0 gramů (90 milimolu; 9 ekvivalentů) uhličitanu cesného ve 100 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF) bylo přidáno 6,5 gramu (45 milimolů; 5 ekvivalentů) 4-hydroxy-2-fluoracetofenonu rozpuštěného ve 20 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF). Směs byla mechanicky míchána 24 hodin při teplotě 80 °C. Roztok byl ochlazen, promyt třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):1 N kyselina chlorovodíková (3:1), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Vzniklý 4-(1-ethanon)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylnbenzen) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: (C=O) 1682 cm^{-1} .

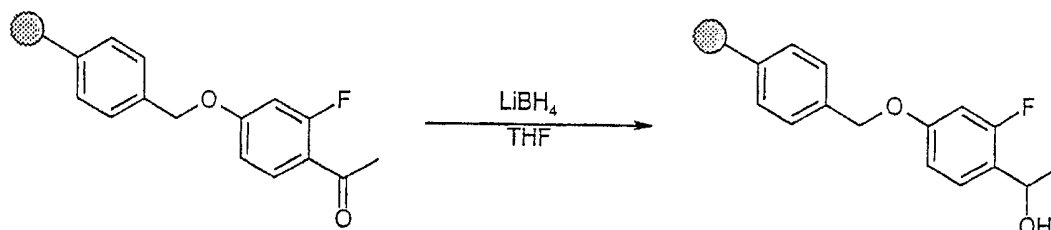
d^{19}F (CDCl_3) -108 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,47 milimolu/gram.

Analýzou nalezeno 80,04 C; 6,47 H; 2,92 F, což odpovídalo 1,53 atomu fluoru/gram polymeru; 1,47 vypočteno pro 100 procentní navázání funkčních skupin.

Příklad 46

4-(Hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



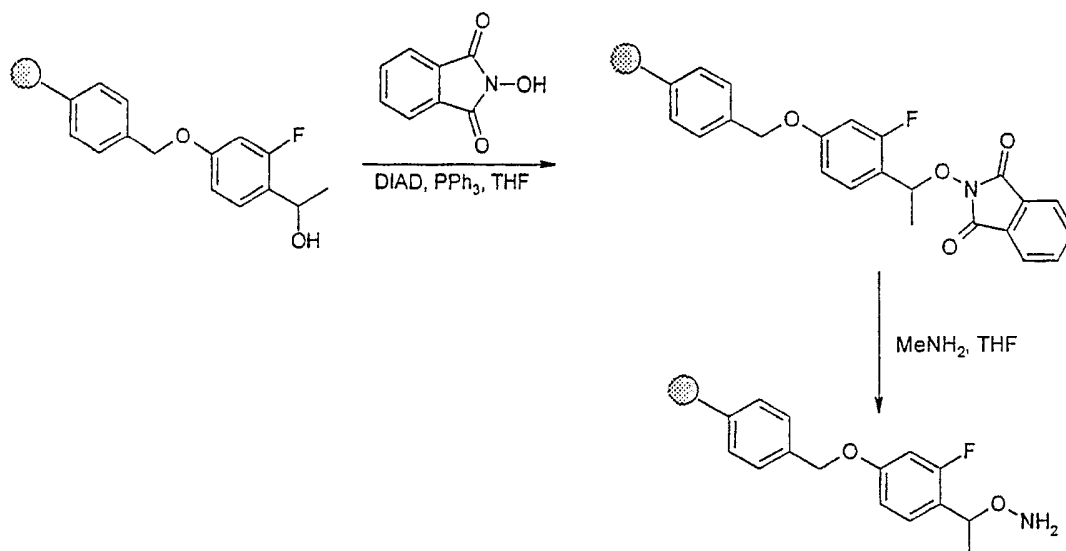
K suspenzi 0,25 gramu (0,37 milimolu) 4-(1-ethanon)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) v suchém tetrahydrofuranu (THF) bylo přidáno 0,93 mililitru 2 molárního roztoku borohydridu lithného v tetrahydrofuranu (THF) (1,85 milimolu; 5 ekvivalentů). Reakční směs byla 4 hodiny třepána při teplotě místnosti, polymerní nosič byl odfiltrován a promyt třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Vzniklý 4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C. IČ: spektrum již neobsahovalo absorpční pás (C=O). d^{19}F (CDCl_3) -121 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,47 milimolu/gram.

Analýzou nalezeno 78,02 C; 6,79 H; 2,76 F, což odpovídalo 1,45 atomu fluoru/gram polymeru; 1,47 vypočteno pro 100 procentní navázání funkčních skupin.

Příklad 47

4-(Methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



K suspenzi 2,0 gramů (2,9 milimolu) 4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), 2,3 gramu (8,7 milimolu; 3 ekvivalenty) trifenylofosfinu a 2,4 gramu (14,5 milimolu; 5 ekvivalentů) N-hydroxyftalimidu ve 30 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) bylo při teplotě 0 °C přidáno 1,7 mililitru (8,7 milimolu; 3 ekvivalenty) diisopropylazodikarboxylátu. Roztok byl ponechán ohřát během přibližně 30 minut na teplotu místnosti a směs byla 24 hodin třepána. Polymerní nosič byl odfiltrován z reakční směsi a promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát methanolem, třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Vzniklý polymerní nosič obsahující hydroxyftalimidové skupiny byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: (C=O) 1737 cm^{-1} .

^{19}F (CDCl_3) -119 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,19 milimolu/gram.

Uvedený polymerní nosič obsahující hydroxyftalimidové skupiny byl znovu suspendován ve 40 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) a k suspenzi bylo přidáno 20 mililitrů methylaminu (ve formě vodného roztoku o koncentraci 40 hmotnostních procent).

Reakční směs byla dvě hodiny zahřívána na teplotu 40 °C. Ze směsi byl odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát methanolem, třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM) a sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž byl získán 4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)

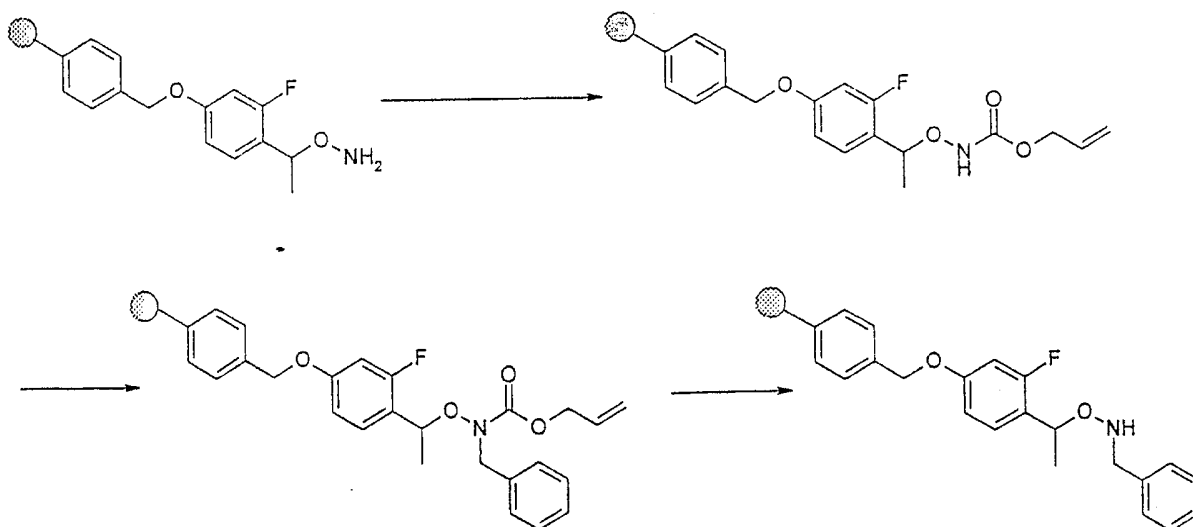
IČ: spektrum již neobsahovalo absorpční pás (C=O), (N-H) 3380 cm⁻¹ (široký).

Analýzou nalezeno 82,62 C; 7,21 H; 0,60 N; 3,13 F
d¹⁹F (CDCl₃) -120 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,41 milimolu/gram.

Příklad 48

N-Benzyl-4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



K suspenzi 2,78 gramu (3,92 milimolu) 4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) ve 30 mililitrech dichlormethanu bylo přidáno 1,25 mililitru (11,8 milimolu; 3 ekvivalenty) allylchlorformiátu a 2,05 mililitru (11,8 milimolu; 3 ekvivalenty) diisopropylethylaminu. Směs byla 24 hodin třepána. Polymerní nosič byl odfiltrován z reakční směsi a promyt třikrát dichlormethanem, třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Vzniklý N-(1-propylenkarbonyl)-4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: (C=O) 1757 cm^{-1} .

^{19}F (CDCl_3) -120 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,26 milimolu/gram.

Uvedený N-(1-propylenkarbonyl)-4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl znovu suspendován ve 30 mililitrech suchého toluenu a bylo k němu přidáno 2,93 mililitru (19,6 milimolu; 5 ekvivalentů) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu (DBU). Reakční směs byla třepána 1 hodinu a poté k ní bylo přidáno 2,33 mililitru (19,6 milimolu; 5 ekvivalentů) benzylbromidu. Směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Vzniklý N-benzyl-N-(1-propylenkarbonyl)-4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: (C=O) 1761 cm^{-1} .

$d^{19}\text{F}$ (CDCl_3) -120 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,13 milimolu/gram.

Tento polymerní nosič byl znovu suspendován v 10 mililitrech dimethylsulfoxidu (DMSO) a 10 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) a k suspenzi bylo postupně přidáno 2,5 mililitru 0,5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové, 0,23 gramu (0,196 milimolu, 5 molárních procent) tetrakis(trifenylfosfin)palladia a 5 mililitrů morfolinu. Reakční směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt pětkrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát methanolem, třikrát dichlormethanem, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF) obsahujícím 0,5 procenta chlorovodíku, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF) obsahujícím 5 hmotnostních diethyldithiokarbamátu, pětkrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát methanolem a třikrát dichlormethanem (DCM) a poté sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C, čímž byl získán N-benzyl-4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)

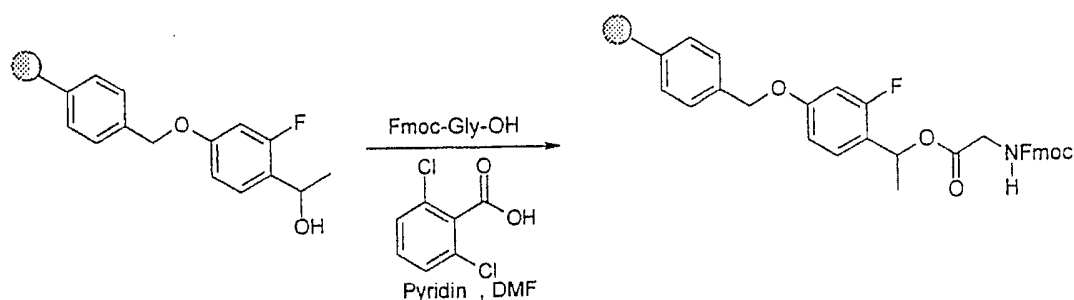
IČ: spektrum již neobsahovalo absorpční pás (C=O).

$d^{19}\text{F}$ (CDCl_3) -120 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,25 milimolu/gram.

Příklad 49

O-(N-9-fluorenylmethoxykarbonylglycin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



K suspenzi 1,0 gramu (1,47 milimolu) 4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) ve 20 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF) bylo přidáno 1,31 gramu (4,41 milimolu; 3 ekvivalenty) Fmoc-Gly-OH, 0,71 mililitru (8,82 milimolu; 6 ekvivalentů) pyridinu a 0,63 mililitru (4,41 milimolu; 3 ekvivalenty) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Tato směs byla třepána přes noc, přefiltrována a promyta třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát methanolem a třikrát dichlormethanem. Vzniklý O-(N-9-fluorenylmethoxykarbonylglycin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

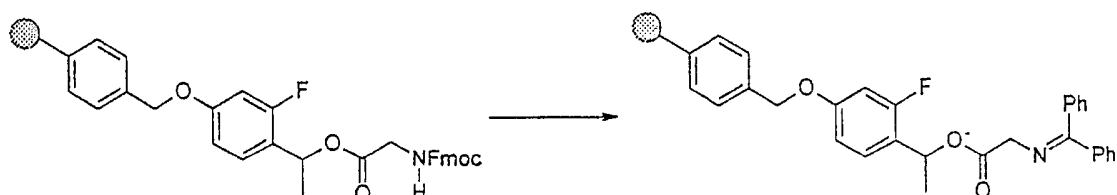
IČ: (C=O) 1726 cm⁻¹.

¹⁹F (CDCl₃) -118 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,04 milimolu/gram.

Příklad 50

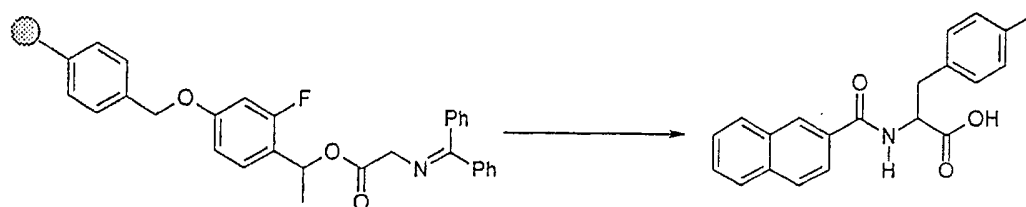
O-(N-difenylmethylenglycin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



0,75 gramu (0,78 milimolu) polymerního nosiče bylo suspendováno v 10 mililitrech N,N-dimethylformamidu, který obsahoval 20 procent piperidinu. Směs byla 2 hodiny třepána, přefiltrována a promyta pětkrát N,N-dimethylformamidem (DMF) a pětkrát N-methylpyrrolidinonem (NMP). Polymerní nosič byl znovu suspendován v 8 mililitrech N-methylpyrrolidinonu (NMP) a k suspenzi bylo přidáno 1,3 mililitru (7,8 milimolu; 10 ekvivalentů) benzofenoniminu a 0,40 mililitru (7,0 milimolů; 9 ekvivalentů) kyseliny octové. Směs byla třepána přes noc, roztok byl přefiltrován a promyt pětkrát N-methylpyrrolidinonem (NMP), třikrát dichlormethanem, třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem. Vzniklý O-(N-difenylmethylenglycin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C. IČ: (C=O) 1742 cm⁻¹, (C=N) 1627 cm⁻¹. Teoretický obsah funkčních skupin 1,11 milimolu/gram.

Příklad 51

N-[kyselina 1-(4-methylfenyl)ethanová]-2-naftalenkarboxamid



0,045 gramu (50 milimolů) O-(N-difenylmethylenglycin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) bylo suspendováno v 1 mililitru suchého N-methylpyrrolidinonu (NMP) a k suspenzi bylo postupně přidáno 0,019 gramu (100 milimolů; 2 ekvivalenty) 4-methylbenzylbromidu a 0,03 mililitru (100 milimolů; 2 ekvivalenty) 2-terc. butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazafosforinu. Směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát N-methylpyrrolidinonem (NMP), třikrát dichlormethanem (DCM), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1) a třikrát tetrahydrofuranem (THF).

K polymernímu nosiči bylo přidáno 1,5 mililitru směsi tetrahydrofuran (THF):1 N roztok kyseliny chlorovodíkové (2:1) a vzniklá směs byla třepána 4 hodiny. Polymerní nosič byl po odfiltrování promyt třikrát N-methylpyrrolidinonem (NMP), třikrát směsí diisopropylethylamin (DIEA): N-methylpyrrolidinon (NMP) (1:10), třikrát N-methylpyrrolidinonem (NMP), třikrát dichlormethanem (DCM) a třikrát N-methylpyrrolidinonem (NMP).

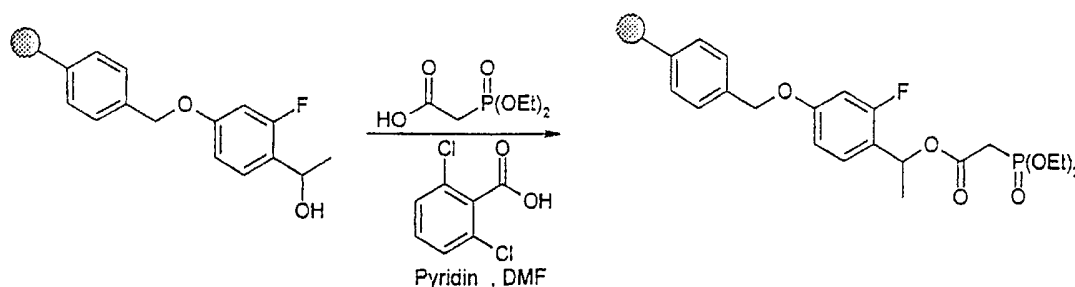
Polymerní nosič byl znovu suspendován v 1 mililitru N-methylpyrrolidinonu a k suspenzi bylo postupně přidáno 0,086 gramu (500 milimolů; 10 ekvivalentů) kyseliny

2-naftoové, 0,068 gramu (500 milimolů; 10 ekvivalentů)
1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a 0,078 mililitru (500 milimolů;
10 ekvivalentů) diisopropylkarbodiimidu (DIC). Výsledná směs
byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič,
který byl promyt třikrát N-methylpyrrolidinonem (NMP), třikrát
dichlormethanem (DCM), třikrát směsí dichlormethan
(DCM):methanol (1:1), třikrát methanolem a třikrát
dichlormethanem (DCM).

K polymernímu nosiči byl přidán 1 mililitr kyseliny
trifluoroctové (TFA) a 1 mililitr dichlormethanu (DCM) a směs
byla třepána 1 hodinu. Z reakční směsi byly do vytárované
lékovky odfiltrovány kapalně podíly, polymerní nosič byl
třikrát promyt dichlormethanem (DCM) a rozpouštědlo bylo
odstraněno ve vakuu, čímž bylo získáno 0,0167 gramu
(100 procent) N-[kyseliny 1-(4-methylfenyl)ethanové]-2-
naftalenkarboxamidu.
LCMS 333 [(M)⁺, 100 procent].

Příklad 52

O-(diethylfosfonoaceto)-4-(hydroxyethyl)-2-
(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen)



K suspenzi 1,0 gramu (1,47 milimolu) 4-(hydroxyethyl)-2-
(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) v

8 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF) bylo postupně přidáno 0,71 mililitru (4,41 milimolu; 3 ekvivalenty) kyseliny diethylfosfonoctové, 0,71 mililitru (8,82 milimolu; 6 ekvivalentů) pyridinu a 0,63 mililitru (4,41 milimolu; 3 ekvivalenty) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Výsledná směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát dichlormethanem (DCM), třikrát methanolem a třikrát tetrahydrofuranem (THF). Vzniklý O-(diethylfosfonoaceto)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

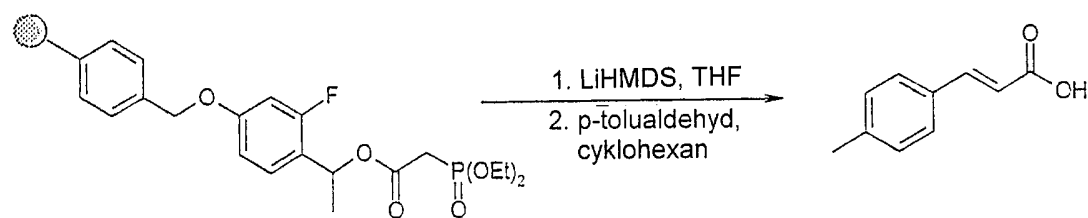
IČ: (C=O) 1737 cm^{-1} , (P=O) 1260 cm^{-1} .

d^{19}F (CDCl_3) -119 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,17 milimolu/gram.

Příklad 53

Kyselina 4-methylskořicová



K suspenzi 0,1 gramu (0,117 milimolu) O-(diethylfosfonoaceto)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) ve 3 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF) bylo při teplotě 0 °C přidáno 0,29 mililitru 1,0 molárního roztoku (0,29 milimolu; 2,5 ekvivalentu) LiHMDS v tetrahydrofuranu (THF). Roztok byl během 30 minut ponechán ohřát na teplotu místnosti, přefiltrován v inertní atmosféře a

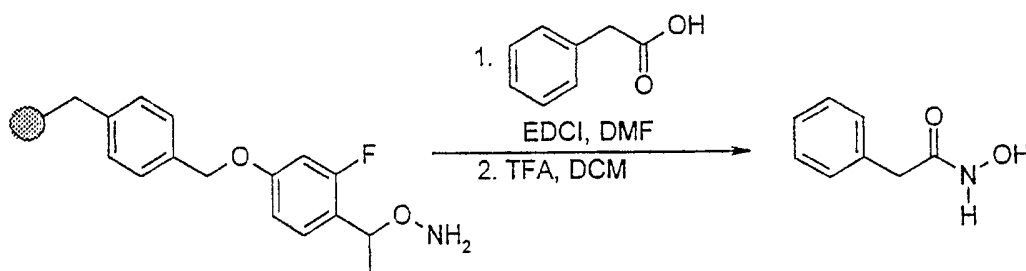
bylo k němu přidáno 0,033 mililitru (0,28 milimolu; 2,4 ekvivalentu) p-tolualdehydu v 1,5 mililitru cyklohexanu. Reakční směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát dichlormethanem, třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem. Polymerní nosič byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: spektrum již neobsahovalo absorpční pásy (C=O) a (P=O).

K polymernímu nosiči byl přidán 1 mililitr kyseliny trifluoroctové (TFA) a 1 mililitr dichlormethanu (DCM) a směs byla třepána 1 hodinu. Z reakční směsi byly do vytárované lékovky odfiltrovány kapalně podíly, polymerní nosič byl třikrát promyt dichlormethanem (DCM) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, čímž bylo získáno 0,0201 gramu (kvantitativní výtěžek) kyseliny 4-methylskořicové. LCMS 144 [(M-H₂O)⁺, více než 90 procent].

Příklad 54

N-hydroxyfenylacetamid



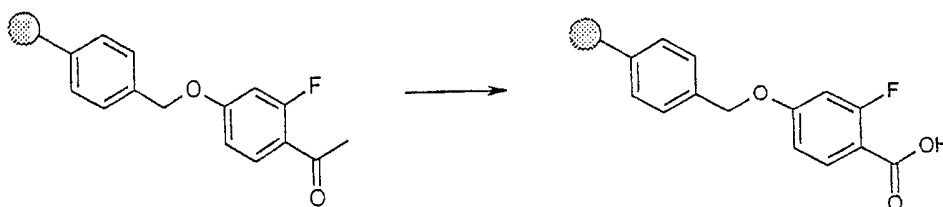
K suspenzi 0,1 gramu (0,14 milimolu) 4-(methyl-O-methylhydroxylamin)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 %

divinylbenzenu) ve 2 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF) bylo přidáno 0,08 gramu (0,42 milimolu; 3 ekvivalenty) hydrochloridu 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylkarbodiimidu. K reakční směsi bylo přidáno 0,06 gramu (0,42 milimolu; 3 ekvivalenty) kyseliny fenylactové. Směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt pětkrát N,N-dimethylformamidem (DMF), pětkrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát methanolem a třikrát dichlormethanem (DCM).

K polymernímu nosiči byl přidán 1 mililitr kyseliny trifluoroctové (TFA) a 1 mililitr dichlormethanu (DCM) a směs byla třepána 1 hodinu. Z reakční směsi byly do vytárované lékovky odfiltrovány kapalně podíly, polymerní nosič byl promyt dvakrát dichlormethanem (DCM) a dvakrát toluenem. Spojené filtráty byly odpařeny ve vakuu, čímž bylo získáno 0,0084 gramu (39 procent) N-hydroxyfenylacetamidu. LCMS 151 [M]⁺.

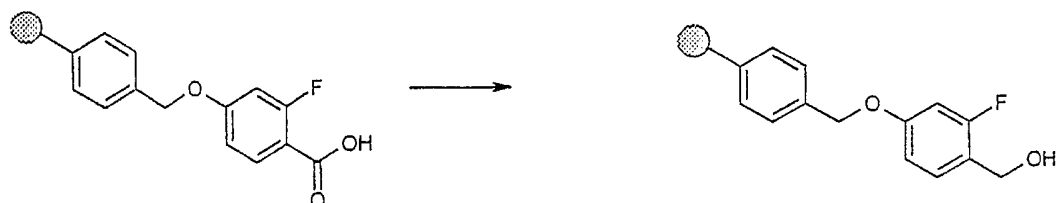
Příklad 55

4-(1-Ethanon)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu) znázorněný níže je možné snadno oxidovat známými postupy, například hydroxidem sodným v přítomnosti jodu, za vzniku derivátu karboxylové kyseliny vázaného k polymernímu nosiči (viz. publikace Hing a spolupracovníci, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 894, 1944).



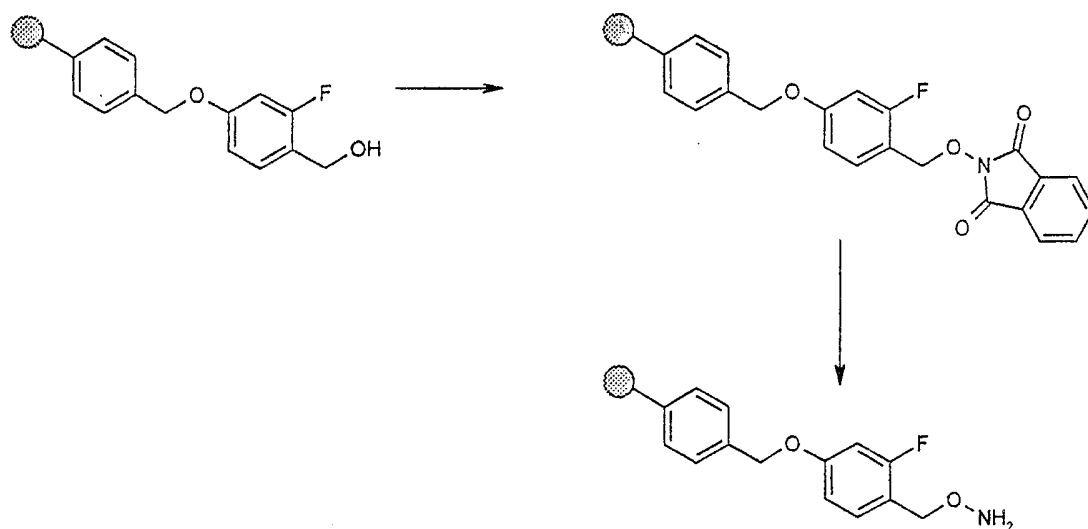
Příklad 56

Derivát karboxylové kyseliny vázaný k polymernímu nosiči znázorněný níže je možné snadno redukovat diboranem, nebo jinými redukčními činidly za vzniku derivátu benzylalkoholu vázaného k polymernímu nosiči



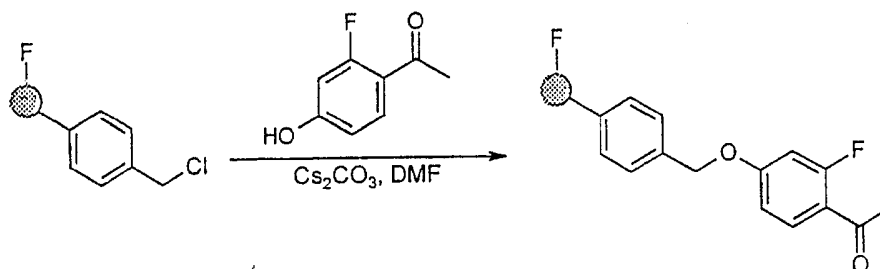
Příklad 57

Derivát monofluorbenzylalkoholu vázaný k polymernímu nosiči znázorněný níže je možné snadno převést na polymerní nosič obsahující hydroxylaminové skupiny, a to za podmínek analogických ke způsobu syntézy 4-(methyl-O-methylhydroxylamin-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), který byl popsán v příkladu 47.



Příklad 58

4-(1-Ethanon)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyren)



K suspenzi 5,0 gramů fluorovaného polymerního nosiče obsahujícího chlormethylové skupiny (fluorovaného nosiče typu Merrifield) (obsahujícího 1,60 milimolu funkčních skupin/gram polymeru, 5 hmotnostních procent fluorstyrenu; 8,0 milimolů) a 26,1 gramu (80 milimolů; 10 ekvivalentů) uhličitanu cesného v 80 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF) bylo přidáno 6,17 gramu (40 milimolů; 5 ekvivalentů) 4-hydroxy-2-fluoracetofenonu rozpuštěného ve 20 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF). Směs byla mechanicky míchána 24 hodin při teplotě 80 °C. Roztok byl ochlazen, promyt třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):1 N kyselina chlorovodíková (3:1), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Vzniklý 4-(1-ethanon)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyren) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: (C=O) 1682 cm^{-1} .

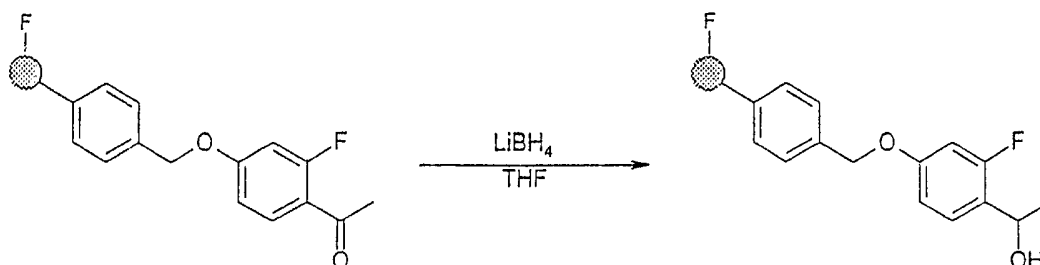
d^{19}F (CDCl_3) -109 ppm, -122 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,35 milimolu/gram.

Analýzou nalezeno 84,25 C; 6,80 H; 3,86 F.

Příklad 59

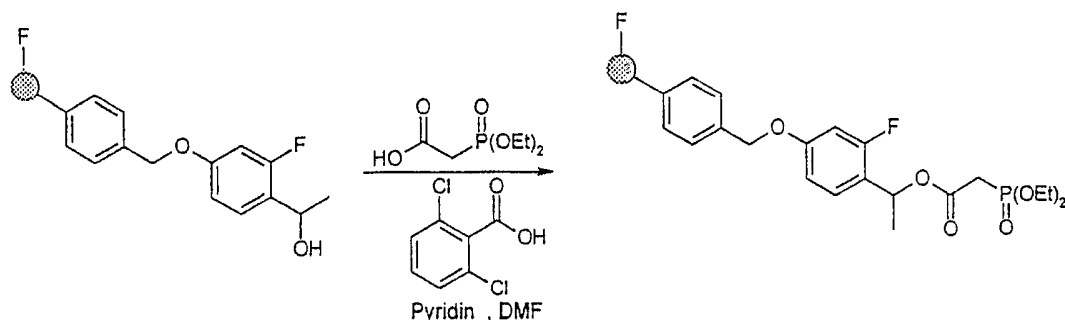
4-(1-Hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyren)



K suspenzi 3,0 gramů (4,05 milimolu) 4-(1-ethanon)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyrenu) v 50 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF) bylo přidáno 10,1 mililitru 2 molárního roztoku borohydridu lithného v tetrahydrofuranu (THF) (20,2 milimolu; 5 ekvivalentů). Reakční směs byla 2 hodiny třepána při teplotě místnosti, polymerní nosič byl odfiltrován a promyt třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Vzniklý 4-(1-hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyren) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C. IČ: spektrum již neobsahovalo absorpční pás ($\text{C}=\text{O}$). d^{19}F (CDCl_3) -121 ppm, -122 ppm. Teoretický obsah funkčních skupin 1,35 milimolu/gram. Analýzou nalezeno 84,00 C; 7,10 H; 3,77 F.

Příklad 60

O-(diethylfosfonoacetát)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyren)



K suspenzi 1,5 gramu (2,03 milimolu) 4-(1-hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyrenu) ve 20 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu (DMF) bylo postupně přidáno 0,98 mililitru (6,1 milimolu; 3 ekvivalenty) kyseliny diethylfosfonoctové, 0,99 mililitru (12,2 milimolu; 6 ekvivalentů) pyridinu a 0,87 mililitru (6,1 milimolu; 3 ekvivalenty) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Výsledná směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát dichlormethanem (DCM), třikrát methanolem a třikrát tetrahydrofuranem (THF). Vzniklý O-(diethylfosfonoacetát)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyren) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

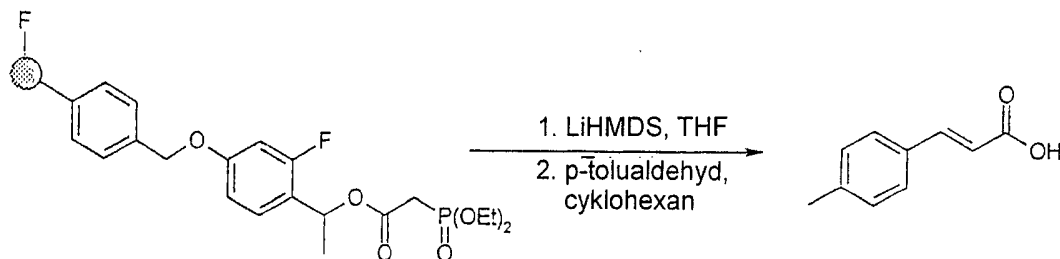
IČ: (C=O) 1742 cm^{-1} , (P=O) 1265 cm^{-1} .

^{19}F (CDCl_3) -120 ppm, -121 ppm.

Teoretický obsah funkčních skupin 1,17 milimolu/gram.

Příklad 61

Kyselina 4-methylskořicová



K suspenzi 0,1 gramu (0,11 milimolu) O-(diethylfosfonoacetát)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyrenu) ve 3 mililitrech suchého tetrahydrofuranu (THF) bylo při teplotě 0 °C přidáno 0,55 mililitru 1,0 molárního roztoku (0,55 milimolu; 5 ekvivalentů) LiHMDS v tetrahydrofuranu (THF). Roztok byl během 30 minut ponechán ohřát na teplotu místnosti, přefiltrován v inertní atmosféře a bylo k němu přidáno 0,08 mililitru (0,66 milimolu; 6 ekvivalentů) p-tolualdehydu v 1,5 mililitru cyklohexanu. Reakční směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát dichlormethanem (DCM), třikrát tetrahydrofuranem (THF) a třikrát dichlormethanem (DCM). Polymerní nosič byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: spektrum již neobsahovalo absorpční pásy (C=O) a (P=O). ^{19}F (DMF) -119 ppm, -121 ppm.

K polymernímu nosiči byl přidán 1 mililitr kyseliny trifluoroctové (TFA) a 1 mililitr dichlormethanu (DCM) a směs byla třepána 1 hodinu. Z reakční směsi byly do vytárované lékovky odfiltrovány kapalně podíly, polymerní nosič byl

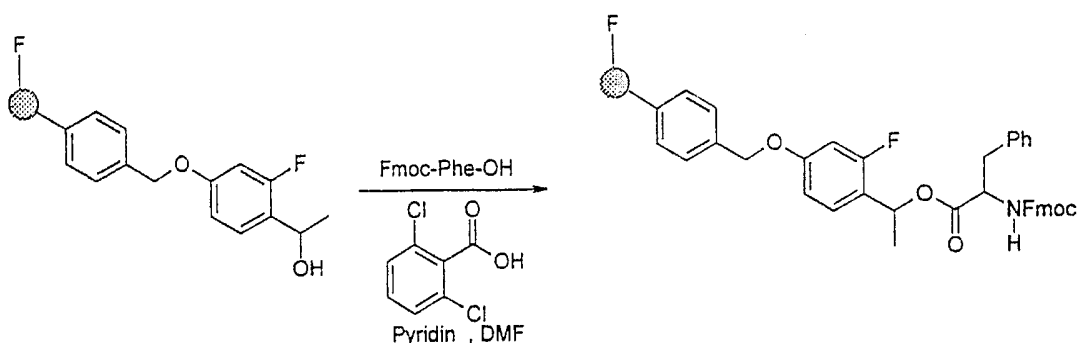
třikrát promyt dichlormethanem (DCM) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, čímž bylo získáno 17,6 miligramu (99 procent) kyseliny 4-methylskořicové.

^1H NMR (MeOH) 2,35 (s, 3H); 6,40 (d, 1H, $J=16$ Hz); 7,21 (d, 2H, $J=8$ Hz); 7,46 (d, 2H, $J=8$ Hz); 7,63 (d, 1H, $J=16$ Hz).

LCMS 162 [$(\text{M})^+$, 100 procent].

Příklad 62

O-(N-9-fluorenylmethoxykarbonylfenylalanin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinylbenzen-5 % 4-fluorstyren)



K suspenzi 0,25 gramu (0,34 milimolu) polymerního nosiče ve 4 mililitrech suchého N,N-dimethylformamidu bylo přidáno 0,40 gramu (1,02 milimolu; 3 ekvivalenty) Fmoc-Phe-OH, 0,16 mililitru (2,04 milimolu; 6 ekvivalentů) pyridinu a 0,15 mililitru (1,02 milimolu; 3 ekvivalenty) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Tato směs byla třepána přes noc, přefiltrována a promyta třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát směsí tetrahydrofuran (THF):voda (3:1), třikrát tetrahydrofuranem (THF), třikrát methanolem a třikrát dichlormethanem. Vzniklý O-(N-9-fluorenylmethoxykarbonylfenylalanin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-

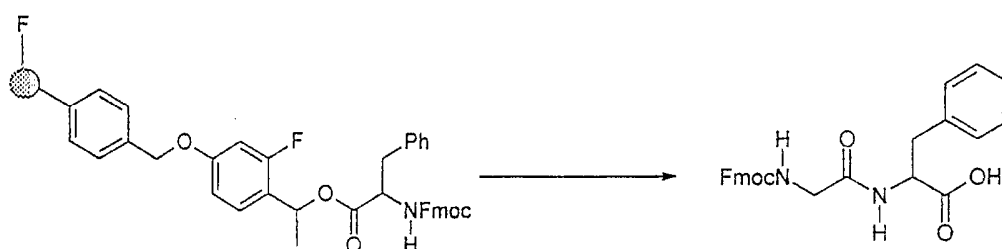
kopoly(styren-1 % divinybenzen-5 % 4-fluorstyren) byl sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ: (C=O) 1732 cm^{-1} .

Teoretický obsah funkčních skupin 0,89 milimolu/gram.

Příklad 63

Fmoc-Gly-Phe-OH



K suspenzi 0,04 gramu (0,036 milimolu) O-(N-9-fluorenylmethoxykarbonylfenylalanin)-4-(hydroxyethyl)-2-(fluorfenoxymethyl)-kopoly(styren-1 % divinybenzen-5 % 4-fluorstyrenu) byl přidán 1 mililitr N,N-dimethylformamidu (DMF) obsahujícího 10 procent piperidinu. Směs byla třepána 1 hodinu, přefiltrována a promyta pětkrát N,N-dimethylformamidem a pětkrát N-methylpyrrolidinonem (NMP).

IČ: (C=O) 1737 cm^{-1} .

Polymerní nosič byl znovu suspendován v 1,5 mililitru N-methylpyrrolidinonu (NMP) a k této suspenzi bylo přidáno 0,069 gramu (225 milimolů; 5 ekvivalentů) Fmoc-Gly-OH, 0,034 gramu (225 milimolů; 5 ekvivalentů) 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a 0,035 mililitru (225 milimolů; 5 ekvivalentů) diisopropylkarbodiimidu (DIC). Výsledná směs byla třepána přes noc a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt třikrát N-methylpyrrolidinonem (NMP), třikrát dichlormethanem (DCM), třikrát směsí dichlormethan

(DCM):methanol (1:1), třikrát methanolem a třikrát dichlormethanem (DCM). IČ: (C=O) 1668, 1732 cm^{-1} .

K polymernímu nosiči byl přidán 1 mililitr kyseliny trifluoroctové (TFA) a 1 mililitr dichlormethanu (DCM) a směs byla třepána 1 hodinu. Z reakční směsi byly do vytárované lékovky odfiltrovány kapalně podíly, polymerní nosič byl třikrát promyt dichlormethanem (DCM) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, čímž bylo získáno 12,2 miligramu (78 procent) Fmoc-Gly-Phe-OH. LCMS 444 [(M)⁺, 100 procent].

Příklad 64

N- α -(terc. butoxykarbonyl)-L-alaninal

1,08 gramu (1 milimol) N-4-benzyl-4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), který byl připraven způsobem popsáným v příkladu 44, bylo promyto 15 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF), suspendováno v 15 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF) a k této suspenzi bylo přidáno 568 miligramů (3 milimoly) Boc-Ala-OH a 575,1 miligramu (3 milimoly) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCl). Reakční směs byla třepána 16 hodin a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně promyt 15 mililitry N,N-dimethylformamidu (DMF) (dvakrát), tetrahydrofuran (THF) obsahujícího 20 procent vody (třikrát), tetrahydrofuranu (THF) (třikrát), dichlormethanu (DCM) (třikrát) a sušen přes noc. Suchý polymerní nosič byl botnán ve 12 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu (THF) v dusíkové atmosféře, 10 minut třepán a 30 minut chlazen na teplotu 0 °C. K suspenzi bylo přidáno 0,75 mililitru (3 milimoly) LiAlH₄ v tetrahydrofuranu (THF) a směs byla

30 minut třepána při teplotě 0 °C. K reakční směsi bylo přidáno 0,5 mililitru nasyceného roztoku hydrogensíranu draselného (KHSO_4) a 0,3 mililitru roztoku vínanu sodno-draselného a výsledná směs byla třepána po dobu 20 minut, během které došlo k jejímu ohřátí na teplotu místnosti. Přebytek vody byl vysušen přidáním bezvodého síranu sodného (Na_2SO_4) a třepáním dalších 15 minut. Reakční směs byla přefiltrována za sníženého tlaku v dusíkové atmosféře a zbytek byl promyt 3 x 8 mililitry dichlormethanu (DCM) a přefiltrován. Získaný filtrát byl vysušen bezvodým síranem sodným (Na_2SO_4), přefiltrován v dichlormethanu (DCM) skrz vrstvu (2,54 centimetru (1 inch)) silikagelu 60 pro kolonovou chromatografii (jehož velikost částic byla 0,040 až 0,063 milimetru) a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu, čímž bylo získáno 44 miligramů požadovaného produktu.

^1H NMR δ 9,56 (s, 1H); 5,10 (brs, 1H); 4,22 (q, 1H); 1,45 (m, 9H); 1,34 (d, 3H).

MS (EI): m/z = 173 [M^-]. Čistota produktu byla stanovena ^1H NMR spektroskopií na 90 procent.

Příklady 65 až 69

Následující sloučeniny byly připraveny s vhodných aminokyselin způsobem popsáním v příkladu 65

Příklad 65

N- α -(terc. butoxykarbonyl)-L-valinal

^1H NMR δ 9,61 (s, 1H); 5,09 (brs, 1H); 4,27 (m, 1H); 1,80 (brm, 1H); 1,48 (m, 9H); 1,03 (d, 3H); 0,95 (d, 3H).

MS (IS): m/z = 201 [M^+]. Čistota produktu byla stanovena ^1H NMR spektroskopii na 90 procent.

Příklad 66

N- α -(terc. butoxykarbonyl)-L-fenylalaninal

^1H NMR δ 9,62 (s, 1H); 7,12-7,34 (m, 5H); 5,04 (brs, 1H); 4,42 (t, 1H); 3,09 (d, 2H); 1,39 (s, 9H).

MS (IS): m/z = 250 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

LC plocha (UV_{220}) = 91 procent.

Příklad 67

N- α -(terc. butoxykarbonyl)- β -(terc. butyl)-L-aspartal

^1H NMR δ 9,63 (s, 1H); 5,60 (brs, 1H); 2,82 (m, 2H); 2,02 (m, 1H); 1,42 (m, 18H).

MS (IS): m/z = 274 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

LC plocha (UV_{220}) = 80 procent.

Příklad 68

N- α -(terc. butoxykarbonyl)-N- ϵ -(terc. butoxykarbonyl)-L-lysinal-OH

^1H NMR δ 9,53 (s, 1H); 5,21 (brs, 1H); 3,12 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 1,18-1,66 (m, 22H).

MS (IS): $m/z = 331$ $[M+H]^+$.

LC plocha (UV_{220}) = 67 procent.

Příklad 69

Indol-2-karboxaldehyd

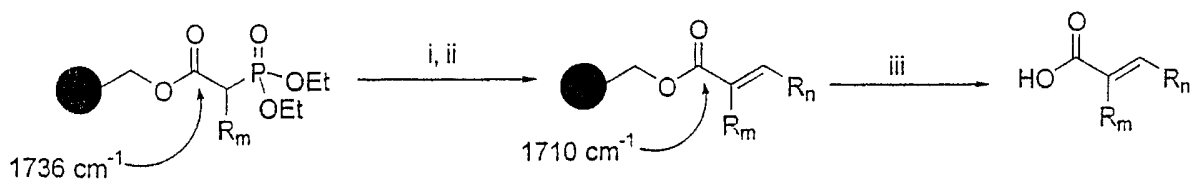
1H NMR δ 9,82 (s, 1H); 7,14-7,75 (m, 6H).

MS (EI): $m/z = 145$ $[M^+]$.

LC plocha (UV_{254}) = 90 procent.

Příklady 70 až 120

Paralelní syntéza derivátů kyseliny anthranilové



- i) lithiumbis(trimethylsilyl)amid (4 ekvivalenty, 1,0 M v THF); THF, 1 hodina, 25 °C
- ii) Odstranit rozpouštědlo, přidat $R_n\text{CHO}$ (5 ekvivalentů, 0,5 M v 60 % cyklohexenu v THF); 2 až 3 dny; 25 °C
- iii) 30 procentní kyselina v dichlormethanu; 1 hodina; 25 °C

Uvedená paralelní syntéza byla prováděna pomocí syntetického robotu Tecan Combitec. Do reakčního bloku uvedeného robotu bylo umístěno čtyřicet osm reakčních nádob a do každé z těchto nádob byla pipetou přidána suspenze polymerního nosiče obsahujícího ethylfosfonátové skupiny v tetrahydrofuranu (THF). V případě této syntézy bylo zjištěno, že je výhodnější navázat fosfonát na polymerní nosič ve velkém měřítku a následně rozdělit takto modifikovaný

polymerní nosič do reakčního bloku. Robot postupně nadávkoval do uvedených reakčních nádob bezvodý tetrahydrofuran (THF) a 1,0 molární roztok zásady v tetrahydrofuranu (THF), přičemž během těchto operací stály reakční nádoby na desce robotu umístěné v ledové lázni. Bylo připraveno šestnáct 0,5 molárních roztoků aldehydů (viz. tabulka 1) v tetrahydrofuranu (THF), který obsahoval 60 procent cyklohexanu. Poté byl reakční blok ručně přemístěn na orbitální třepačku a třepán jednu hodinu při teplotě místnosti a následně znovu umístěn do shora uvedeného přístroje. Z reakčních nádob byla odstraněna rozpouštědla a poté byly do příslušných reakčních nádob přidány jednotlivé roztoky aldehydů. Reakční blok byl znovu přemístěn na orbitální třepačku a třepán dva až tři dny při teplotě místnosti. Zpracování reakční směsi na robotu zahrnovalo odstranění rozpouštědel z jednotlivých reakčních nádob a jejich promytí tetrahydrofuranem (THF), N,N-dimethylformamidem (DMF) s obsahem 20 procent vody, N,N-dimethylformamidem (DMF), tetrahydrofuranem (THF) a dichlormethanem. Pro odstranění všech nečistot z polymerní matrice bylo potřeba provést celkem 21 promytí. Z reakčních nádob byla odebrána vždy jedna polymerní částice, která byla podrobena analýze FT IR. Podle charakteristických posunů signálů karbonylových skupin bylo možné kvantitativně stanovit, zda reakce proběhla až do úplného konce.

Deriváty kyseliny anthranilové byly z polymerního nosiče uvolněny reakcí s 30 procentním roztokem kyseliny trifluoroctové (TFA) v dichlormethanu. Uvedený roztok kyseliny trifluoroctové (TFA) byl přidán do předem zvážených trubiček umístěných v kompatibilním držáku Benchmate II⁶, který obsahoval 5 x 10 pozic, který byl vymezen na desce uvedeného

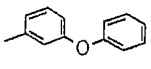
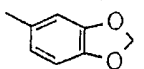
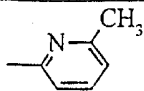
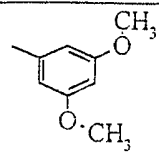
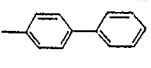
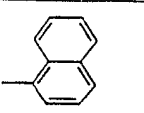
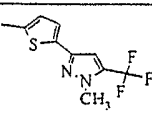
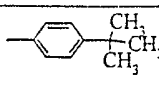
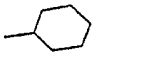
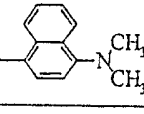
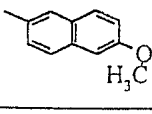
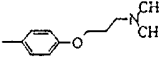
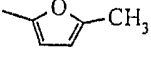
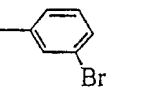
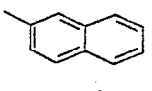
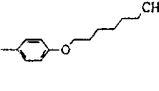
robotu. Toto uspořádání účinně slučovalo zahušťování a vážení vzorků. K zahušťování vzorků bylo používáno zahušťovací zařízení Zymark Turbovap, do kterého pasoval kompatibilní držák Benchmate II, pro účinné profouknutí vzorků dusíkem. Uvedený kompatibilní držák Benchmate II obsahující požadované vzorky byl poté umístěn do zahušťovače Zymark Turbovap a ze vzorků byla odstraněna rozpouštědla (zařízení Turbovap bylo mírně upraveno potažením rozdělovacího potrubí teflonem, aby se předešlo korozi plynových trysek). Během přibližně 30 minut bylo zahuštěno čtyřicet osm vzorků, z nichž každý obsahoval přibližně 3 mililitry 30 procentního roztoku kyseliny trifluoroctové (TFA) v dichlormethanu. Vzorky byly obvykle promyty jednomililitrovým podílem methanolu a odpařeny, čímž bylo dosaženo úplného odstranění roztoku kyseliny trifluoroctové (TFA). Poté byly vzorky analyzovány ^1H NMR spektroskopií a kapalinovou chromatografií spřaženou s hmotnostní spektroskopií (LC-MS) (viz. tabulka 1).

Tabulka 1

Příklad	R_m	IČ polymeru vibrace C=O	R_n	Čistota kyseliny anthranilové (A% při UV ₂₂₀)
70	Et	1733	-	-
71	Ph(CH ₂) ₃ -	1733	-	-
72	H	1737	-	-
73	Et	1707	A	81
74	Et	1704	B	92
75	Et	1711	C	95
76	Et	1699	D	85
77	Et	1703	E	95
78	Et	1708	F	95
79	Et	1706	G	85
80	Et	1709	H	90
81	Et	1708	I	96

Tabulka 1-pokračování

Příklad	R _m	IČ polymeru vibrace C=O	R _n	Čistota kyseliny anthranilové (A% při UV ₂₂₀)
82	Et	1705	J	97
83	Et	1704	K	77
84	Et	1706	L	95
85	Et	1707	M	50
86	Et	1705	N	93
87	Et	1703	O	81
88	Et	1703	P	80
89	Ph (CH ₂) ₃ -	1707	A	93
90	Ph (CH ₂) ₃ -	1705	B	88
91	Ph (CH ₂) ₃ -	1711	C	89
92	Ph (CH ₂) ₃ -	1699	D	87
93	Ph (CH ₂) ₃ -	1703	E	88
94	Ph (CH ₂) ₃ -	1708	F	82
95	Ph (CH ₂) ₃ -	1707	G	90
96	Ph (CH ₂) ₃ -	1708	H	86
97	Ph (CH ₂) ₃ -	1708	I	97
98	Ph (CH ₂) ₃ -	1704	J	91
99	Ph (CH ₂) ₃ -	1704	K	76
100	Ph (CH ₂) ₃ -	1705	L	93
101	Ph (CH ₂) ₃ -	1706	M	73
102	Ph (CH ₂) ₃ -	1705	N	80
103	Ph (CH ₂) ₃ -	1702	O	95
104	Ph (CH ₂) ₃ -	1702	P	83
105	H	1712	A	76
106	H	1711	B	87
107	H	1717	C	93
108	H	1706	D	48
109	H	1708	E	90
110	H	1711	F	75
111	H	1708	G	50
112	H	1712	H	85
113	H	1714	I	70
114	H	1711	J	81
115	H	1708	K	90
116	H	1711	L	85
117	H	1711	M	74
118	H	1711	N	76
119	H	1711	O	75
120	H	1711	P	89

A=		E=		I=		M=	
B=		F=		J=		N=	
C=		G=		K=		O=	
D=		H=		L=		P=	

Příklad 121

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-5-methylhexanové

Stupeň A

20 gramů (15 milimolů) polymerního nosiče typu Wang bylo 15 minut botnáno ve 300 mililitrech bezvodého N,N-dimethylformamidu. K suspenzi bylo postupně přidáno 8,83 gramu (45 milimolů) kyseliny diethylfosfonooctové v 50 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF), 7,12 gramu (90 milimolů) pyridinu a 9,4 gramu (45 milimolů) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Výsledná směs byla třepána 20 hodin při teplotě místnosti a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát vodou, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), desetkrát tetrahydrofuranem (THF) a desetkrát diethyletherem a sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ (mikro): 1738 cm^{-1} (C=O)

Stupeň B

1 gram (0,75 milimolu) polymerního nosiče ze stupně A byl 15 minut botnán v 10 mililitrech tetrahydrofuranu (THF) a poté byly k suspenzi přidány při teplotě 0 °C 4 mililitry 0,5 molárního roztoku kaliumbis(trimethylsilyl)amidu v toluenu. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a třepána 30 minut. Ze směsi bylo odstraněno rozpouštědlo nad vrstvou usazeného polymerního nosiče a do reakční nádoby bylo přidáno 10 mililitrů bezvodého cyklohexanu a 0,17 gramu (2 milimoly) isovaleraldehydu. Směs byla třepána přibližně 72 hodin a zpracována způsobem popsaným ve stupni A. IČ (mikro): (C=O) 1718 cm^{-1} .

Stupeň C

K roztoku 11,9 gramu (70 milimolů) 3,4-dimethoxybenzen-thiolu v 54,4 mililitru bezvodého tetrahydrofuranu (THF) bylo při teplotě 0 °C přidáno 5,6 mililitru 2,5 molárního roztoku n-butyllithia (14 milimolů) a vzniklý roztok byl míchán 15 minut při teplotě místnosti.

0,25 gramu (0,19 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni B bylo 15 minut botnáno ve 2,5 mililitru bezvodého tetrahydrofuranu (THF) a k suspenzi byly přidány 4 mililitry shora připraveného 1 N zásobního roztoku thiol/thiolátu. Směs byla třepána přibližně 100 hodin a zpracována způsobem popsaným ve stupni A.

IČ (mikro): (C=O) 1732 cm^{-1} .

Stupeň D

0,25 gramu (0,19 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni 3 bylo 15 minut botnáno v 5 mililitrech 1,4-dioxanu a k suspenzi byl přidán roztok 0,44 gramu (2,5 milimolu)

kyseliny m-chlorperoxybenzoové ve 2 mililitrech 1,4-dioxanu. Směs byla třepána 16 hodin a zpracována způsobem popsáním ve stupni A.

Stupeň E

0,25 gramu (0,19 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni D bylo ponecháno 1 až 2 hodiny reagovat s 3 mililitry směsi dichlormethan:kyselina trifluoroctová (TFA) (1:1). Polymerní nosič byl odfiltrován a promyt 2 x 1 mililitrem dichlormethanu. Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž bylo získáno 9,8 miligramu kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-5-methylhexanové.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (d, 3H); 0,92 (d, 3H); 1,4 (m, 1H); 1,6-1,8 (m, 2H); 2,55 (dd, 1H); 2,9 (dd, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,92 (s, 3H); 3,95 (s, 3H); 7,0 (d, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,5 (d, 1H).

MS (APCI; smyčka) m/z 348 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 331 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Stupeň F

50 miligramů (0,037 milimolu) polymerního nosiče typu Wang obsahujícího hydroxylaminové skupiny bylo 15 minut botnáno v 1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). K suspenzi bylo přidáno 30 miligramů (0,16 milimolu) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a roztok karboxylové kyseliny ze stupně E v 1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu. Směs byla třepána 20 hodin a zpracována způsobem popsáním ve stupni A.

Stupeň G

Polymerní nosič připravený ve stupni F byl ponechán 1,5 hodiny reagovat s 2 mililitry směsi dichlormethan:kyselina

trifluoroctová (TFA) (1:1). Polymerní nosič byl odfiltrován a promyt 2 x 1 mililitrem dichlormethanu. Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž bylo získáno 9,8 miligramu hydroxyamidu kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-5-methylhexanové.

MS (H-isp; LCMS) m/z 363 (M+NH₄)⁺, 346 (M+H)⁺.

Příklady 122 až 147

Následující hydroxamové kyseliny byly syntetizovány z příslušných výchozích látek způsobem popsáním v tomto příkladu:

Příklad 122

Hydroxyamid kyseliny 5-(4-butoxyfenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-pentanové

MS (APCI; LCMS) m/z 466 (M+H)⁺.

Příklad 123

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-hexanové

MS (H-isp; LCMS) m/z 332 (M+H)⁺.

Příklad 124

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-4-methylpentanové

MS (H-isp; LCMS) m/z 332 (M+H)⁺.

Příklad 125

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-5-methylhexanové

MS (H-isp; LCMS) m/z 346 (M+H)⁺.

Příklad 126

3-(3-Benzyloxyfenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-N-hydroxypropionamid

MS (H-isp; LCMS) m/z 472 (M+H)⁺.

Příklad 127

3-(2-Benzyloxyfenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-N-hydroxypropionamid

MS (H-isp; APCI) m/z 472 (M+H)⁺.

Příklad 128

3-(3-Benzyloxy-4-methoxyfenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-N-hydroxypropionamid

MS (APCI; LCMS) m/z 502 (M+H)⁺.

Příklad 129

3-(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-N-hydroxy-3-(3-fenoxyfenyl)propionamid

MS (APCI; LCMS) m/z 458 (M+H)⁺.

Příklad 130

3-(3-(4-Chlorfenoxy)fenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-N-hydroxypropionamid

MS (H-isp; LCMS) m/z 492 (M+H)⁺.

Příklad 131

3-(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-N-hydroxy-3-(3-(4-methoxyfenoxy)fenyl)propionamid

MS (H-isp; LCMS) m/z 488 (M+H)⁺.

Příklad 132

Hydroxyamid kyseliny 2-[bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-4-methylpentanové připravený z kyseliny 2-[bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-4-methylpentanové

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0,9-1,1 (2xd, 6H); 1,6 (m, 1H); 1,9 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 3,55 (s, 3H); 3,7 (m, 1H); 3,9 (s, 3H); 4,3 (d, 1H); 6,6-7,5 (série m, 12H).

MS (APCI; LCMS) m/z 500 (M+NH₄)⁺, 483 (M+H)⁺.

Bylo získáno 4,9 miligramu hydroxyamidu kyseliny 2-[bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-4-methylpentanové,

MS (APCI; LCMS) m/z 515 (M+NH₄)⁺, 498 (M+H)⁺.

Příklad 133

2-[(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-4(fenoxifyfenyl)methyl]-N-hydroxy-4-(2-methoxyethoxy)butyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 560 (M+H)⁺.

Příklad 134

2-[(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-4(fenoxyfenyl)methyl]-N-hydroxybutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 486 (M+H)⁺.

Příklad 135

4-Benzensulfonyl-2-[bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-N-hydroxybutyramid

MS (isp; smyčka) m/z 610 (M+H)⁺.

Příklad 136

2-[Bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-N-hydroxy-4-fenylbutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 546 (M+H)⁺.

Příklad 137

2-[Bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-N-hydroxy-4-(2-methoxy-ethoxy)butyramid

MS (isp; smyčka) m/z 544 (M+H)⁺.

Příklad 138

2-[Bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-N-hydroxybutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 470 (M+H)⁺.

Příklad 139

Hydroxyamid kyseliny 2-[bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-4-methylpentanové

MS (APCI; LCMS) m/z 498 $(M+H)^+$.

Příklad 140

2-[Bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-N-hydroxy-3-methylbutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 484 $(M+H)^+$.

Příklad 141

Hydroxyamid kyseliny 2-[bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-7-fenylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 588 $(M+H)^+$.

Příklad 142

Hydroxyamid kyseliny 2-[bifenyl-4-yl-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-5-fenylpentanové

MS (APCI; LCMS) m/z 560 $(M+H)^+$.

Příklad 143

2-[(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-(4-fenoxyfenyl)methyl]-N-hydroxy-3-methylbutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 500 $(M+H)^+$.

Příklad 144

Hydroxyamid kyseliny 2-[(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-(4-fenoxyfenyl)methyl]-7-fenylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 604 (M+H)⁺.

Příklad 145

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-2-ethylhexanové

Byl modifikován postup ve stupni C: reakční teplota = 60 °C, doba trvání reakce = 2 x 20 hodin.

MS (APCI; LCMS) m/z 360 (M+H)⁺.

Příklad 146

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-2-(3-fenyl-propyl)hexanové

Byl modifikován postup ve stupni C: reakční teplota = 60 °C, doba trvání reakce = 2 x 20 hodin.

MS (APCI; LCMS) m/z 450 (M+H)⁺.

Příklad 147

Hydroxyamid kyseliny 2-[(3-benzyloxyfenyl)-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)methyl]-5-fenylpentanové

Byl modifikován postup ve stupni C: reakční teplota = 60 °C, doba trvání reakce = 2 x 20 hodin.

MS (APCI; LCMS) m/z 590 (M+H)⁺.

Příklady 148 až 161

Stupeň A

0,1 gramu (0,031 milimolu) polymerního nosiče typu Rink obsahujícího hydroxylaminové skupiny bylo 15 minut botnáno v 1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). K suspenzi bylo přidáno 30 miligramů (0,16 milimolu) hydrochloridu 1-(3-dimethyl-aminopropyl)3-ethylkarbodiimidu a roztok příslušné karboxylové kyseliny, připravené způsobem popsáným v příkladu 73, stupně A až E, v 1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). Směs byla třepána 20 hodin a zpracována postupem popsáným ve stupni A příkladu 73.

Stupeň B

0,1 gramu (0,031 milimolu) polymerního nosiče ze stupně A bylo 1 hodinu ponecháno reagovat s 2 mililitry směsi dichlormethan:kyselina trifluoroctová (TFA) (9:1). Z reakční směsi byl odfiltrován polymerní nosič, který byl promyt 2 x 1 mililitrem dichlormethanu. Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž byly získány následující hydroxamové kyseliny:

Příklad 148

N-[2-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-3-hydroxykarbamoyl-propyl]-
N-methylbenzamid

MS (APCI; smyčka) m/z 437 (M+H)⁺.

Příklad 149

N-[2-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-3-hydroxykarbamoyl-butyl]-
N-methylbenzamid

MS (APCI; smyčka) m/z 451 $(M+H)^+$.

Příklad 150

3-(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-4-hydroxykarbamoyl-butylester
kyseliny methyl-fenylkarbamové

MS (APCI; smyčka) m/z 452 $(M+H)^+-15$.

Příklad 151

Benzylester kyseliny [3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-4-
hydroxykarbamoyl-butyl]-karbamové

MS (APCI; smyčka) m/z 481 $(M+H)^+$.

Příklad 152

1-Hydroxyamid-6-(methyl-fenylamid) kyseliny 3-(3,4-
dimethoxybenzensulfonyl)hexandiové

MS (APCI; smyčka) m/z 451 $(M+H)^+$.

Příklad 153

1-Hydroxyamid-7-(methyl-fenylamid) kyseliny 3-(3,4-
dimethoxybenzensulfonyl)heptandiové

MS (APCI; smyčka) m/z 465 $(M+H)^+$.

Příklad 154

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-6-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)hexanové

MS (APCI; smyčka) m/z 477 $(M+H)^+$.

Příklad 155

Hydroxyamid kyseliny 7-(3,4-dihydro-2H-chinolin-1-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-7-oxo-heptanové

MS (APCI; smyčka) m/z 491 $(M+H)^+$.

Příklad 156

Hydroxyamid kyseliny 7-(3,4-dihydro-2H-chinolin-1-yl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-6-oxo-hexanové

MS (APCI; smyčka) m/z 477 $(M+H)^+$.

Příklad 157

Hydroxyamid kyseliny 7-benzo(1,3)dioxol-5-yl-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)heptanové

MS (APCI; smyčka) m/z 466 $(M+H)^+$.

Příklad 158

3-(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-3-(thien-3-yl)-N-hydroxypropionamid

MS (APCI; smyčka) m/z 372 $(M+H)^+$.

Příklad 159

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-5-fenylpentanové

MS (APCI; smyčka) m/z 394 $(M+H)^+$.

Příklad 160

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-5-(3-fenoxyfenyl)pentanové

MS (APCI; smyčka) m/z 486 $(M+H)^+$.

Příklad 161

Hydroxyamid kyseliny 5-(4-benzyloxyfenyl)-3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)pentanové

MS (APCI; smyčka) m/z 500 $(M+H)^+$.

Příklad 162

Hydroxyamid kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy-fenyl)methyl])-4-methylpentanové

Stupeň A

2 gramy (1,5 milimolu) polymerního nosiče typu Wang bylo 15 minut botnáno ve 20 mililitrech bezvodého N,N-dimethylformamidu. K suspenzi byl postupně přidán roztok 1,13 gramu (4,5 milimolů) kyseliny fosfonoctové v N,N-dimethylformamidu (DMF), 0,71 gramu (9 milimolů) pyridinu a 0,94 gramu (4,5 milimolu) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Výsledná směs byla třepána 20 hodin při teplotě místnosti a byl z ní odfiltrován

polymerní nosič, který byl postupně promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát vodou, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), desetkrát tetrahydrofuranem (THF) a desetkrát diethyletherem a sušen přes noc ve vakuu při teplotě 40 °C.

IČ (mikro): (C=O) 1730 cm^{-1} .

Stupeň B

0,5 gramu (0,375 milimolu) polymerního nosiče ze stupně A bylo 15 minut botnáno v 5 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu (THF) a poté byly k suspenzi přidány při teplotě 0 °C 2 mililitry 0,5 molárního roztoku kaliumbis(trimethylsilyl)amidu v toluenu. Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a třepána 30 minut. Ze směsi bylo odstraněno rozpouštědlo nad usazenou vrstvou polymerního nosiče a do reakční nádoby bylo přidáno 10 mililitrů bezvodého cyklohexanu a 0,25 gramu (1 milimol) uvedeného aldehydu. Směs byla třepána přibližně 72 hodin a zpracována způsobem popsaným ve stupni A.

IČ (mikro): (C=O) 1704 cm^{-1} .

Stupeň C

K roztoku 11,9 gramu (70 milimolů) 3,4-dimethoxybenzen-thiolu v 54,4 mililitru bezvodého tetrahydrofuranu (THF) bylo při teplotě 0 °C přidáno 5,6 mililitru 2,5 molárního roztoku n-butyllithia (14 milimolů) a vzniklý roztok byl míchán 15 minut při teplotě místnosti.

0,2 gramu (0,15 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni B bylo 15 minut botnáno ve 2,5 mililitru bezvodého tetrahydrofuranu (THF) a k suspenzi byly přidány 4 mililitry shora připraveného 1 N zásobního roztoku thiol/thiolátu. Směs

byla třepána přibližně 100 hodin a zpracována způsobem popsaným ve stupni 1. Přidání thiolu nevedlo, podle IČ spektra (C=O 1703 cm^{-1}) k úplné reakci, proto musel být shora popsaný způsob celkem dvakrát opakován.

IČ (mikro): (C=O) 1731 cm^{-1} .

Stupeň D

0,2 gramu (0,15 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni C bylo 15 minut botnáno v 5 mililitrech dioxanu a k suspenzi byl přidán roztok 0,44 gramu (2,5 milimolu) kyseliny m-chlorperoxybenzoové ve 2 mililitrech dioxanu. Směs byla třepána 16 hodin a zpracována způsobem popsaným ve stupni 1.

Stupeň E

0,2 gramu (0,15 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni D bylo ponecháno 1 až 2 hodiny reagovat s 3 mililitry směsi dichlormethan:kyselina trifluoroctová (TFA) (1:1). Polymerní nosič byl odfiltrován a promyt 2 x 1 mililitrem dichlormethanu. Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž bylo získáno 40 miligramů kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy-fenyl)methyl]-4-methylpentanové.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,7-1,1 (2xd, 6H); 1,55 (m, 1H); 1,85 (m, 1H); 2,35 (m, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 4,18 (d, 1H); 4,9 (s, 2H); 6,6-7,4 (série m, 11H).

MS (H-isp; smyčka) m/z 548 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 531 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Stupeň F

0,1 gramu (0,031 milimolu) polymerního nosiče typu Rink obsahujícího hydroxylaminové skupiny bylo 15 minut botnáno v

1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). K suspenzi bylo přidáno 20 miligramů (0,1 milimolu) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a roztok karboxylové kyseliny ze stupně 5 v 1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu. Směs byla třepána 20 hodin a zpracována způsobem popsaným ve stupni A.

Stupeň G

0,1 gramu (0,031 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni F bylo ponecháno 1 hodinu reagovat s 2 mililitry směsi dichlormethan:kyselina trifluoroctová (TFA) (9:1). Polymerní nosič byl odfiltrován a promyt 2 x 1 mililitrem dichlormethanu. Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž bylo získáno 2,3 miligramu hydroxyamidu kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy-fenyl)methyl]-4-methylpentanové.
MS (H-isp; LCMS) m/z 546 (M+H)⁺.

Příklady 163 až 183

Následující hydroxamové kyseliny byly syntetizovány z příslušných výchozích látek způsobem popsaným v tomto příkladu:

Příklad 163

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-7-fenyl-2-(4-fenylbutyl)heptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 554 (M+H)⁺.

Příklad 164

2-[1-(3-(3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-5-fenylpentyl)-N1-hydroxy-N4-methyl-N-4-fenylsukcinamid

MS (APCI; LCMS) m/z 568 (M)⁺.

Příklad 165

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-7-fenyl-2-(3-fenylpropyl)heptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 540 (M+H)⁺.

Příklad 166

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-2-isopropyl-7-fenylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 464 (M+H)⁺.

Příklad 167

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-7-fenylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 478 (M+H)⁺.

Příklad 168

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-7-fenyl-2-propylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 464 (M+H)⁺.

Příklad 169

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-7-fenyl-
2-(4-fenylbutyl)heptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 450 $(M+H)^+$.

Příklad 170

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-2-[2-(2-
methoxyethoxy)ethyl]-7-fenylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 524 $(M+H)^+$.

Příklad 171

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-2-
benzensulfonylethyl-7-fenylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 590 $(M+H)^+$.

Příklad 172

Hydroxyamid kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-7-fenyl-
2-(5-fenylpentyl)heptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 568 $(M+H)^+$.

Příklad 173

4-Benzensulfonyl-2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-
fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-N-hydroxybutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 658 $(M+H)^+$.

Příklad 174

2-((3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-N-hydroxy-4-fenylbutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 594 (M+H)⁺.

Příklad 175

2-((3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-N-hydroxy-4-(2-methoxyethoxy)butyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 592 (M+H)⁺.

Příklad 176

2-((3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-N-hydroxy-butyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 518 (M+H)⁺.

Příklad 177

Hydroxyamid kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-pentanové

MS (APCI; LCMS) m/z 532 (M+H)⁺.

Příklad 178

Hydroxyamid kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-4-methylpentanové

MS (APCI; LCMS) m/z 546 (M+H)⁺.

Příklad 179

2-((3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-N-hydroxy-3-methylbutyramid

MS (APCI; LCMS) m/z 532 (M+H)⁺.

Příklad 180

Hydroxyamid kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-7-fenylheptanové

MS (APCI; LCMS) m/z 636 (M+H)⁺.

Příklad 181

Hydroxyamid kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-5-fenylpentanové

MS (APCI; LCMS) m/z 608 (M+H)⁺.

Příklad 182

2-((3,4-Dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-N1-hydroxy-N4-methyl-N-4-fenylsukcinimid

MS (APCI; LCMS) m/z 637 (M+H)⁺.

Příklad 183

Hydroxyamid kyseliny 2-((3,4-dimethoxybenzensulfonyl)-[4-(4-fluorbenzyloxy)fenyl]methyl)-6-fenylhexanové

MS (APCI; LCMS) m/z 622 (M+H)⁺.

Příklad 184

Hydroxyamid kyseliny 3-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-(4-ethoxyfenyl)propionové

Stupeň A

20 gramů (15 milimolů) polymerního nosiče typu Wang bylo 15 minut botnáno ve 300 mililitrech bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). K suspenzi byl postupně přidán roztok 8,83 gramu (45 milimolů) kyseliny diethylfosfonoctové v 50 mililitrech N,N-dimethylformamidu (DMF), 7,2 gramu (90 milimolů) pyridinu a 9,4 gramu (45 milimolů) 2,6-dichlorbenzoylchloridu. Výsledná směs byla třepána 20 hodin při teplotě místnosti a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát vodou, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), desetkrát tetrahydrofuranem (THF) a desetkrát diethyletherem a sušen 20 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C. IČ (mikro): (C=O) 1738 cm⁻¹.

Stupeň B

1 gram (0,63 milimolu) polymerního nosiče ze stupně A bylo 15 minut botnáno v 10 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu (THF) a poté bylo k suspenzi přidáno při teplotě 0 °C 1,6 mililitru 1 molárního roztoku lithiumbis(trimethylsilyl)-amidu v tetrahydrofuranu (THF) (1,57 ekvivalentu). Směs byla ponechána ohřát na teplotu místnosti a třepána 30 minut. Ze směsi bylo odstraněno rozpouštědlo nad vrstvou usazeného polymerního nosiče a do reakční nádoby bylo přidáno 10 mililitrů bezvodého cyklohexanu a 0,5 gramu (3,3 milimolu) 4-ethoxy-benzaldehydu. Směs byla třepána přibližně 72 hodin a

byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát vodou, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), desetkrát tetrahydrofuranem (THF) a desetkrát diethyletherem a sušen 20 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C.
IČ (mikro): (C=O) 1709 cm⁻¹.

Stupeň C

K roztoku 0,6 mililitru (5 milimolů) 4-methoxybenzenthionu v 1 mililitru bezvodého tetrahydrofuranu (THF) bylo při teplotě 0 °C přidáno 0,02 mililitru 2,5 molárního roztoku n-butyllithia (0,05 milimolu) a vzniklý roztok byl míchán 15 minut při teplotě místnosti.

1 gram (0,63 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni 2, kterým byla naplněna polypropylenová patrona používaná při syntéze peptidů, bylo 15 minut botnáno v 10 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu (THF) a k suspenzi byl přidán shora připravený 1 N zásobní roztok thiol/thiolátu. Směs byla třepána přibližně 100 hodin a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát vodou, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), desetkrát tetrahydrofuranem (THF) a desetkrát diethyletherem a sušen 20 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C.
IČ (mikro): (C=O) 1734 cm⁻¹.

Stupeň D

1 gram (0,63 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni C bylo 15 minut botnáno v 5 mililitrech 1,4-dioxanu a k suspenzi byl přidán roztok 0,863 gramu (5 milimolů) kyseliny m-chlorperoxybenzoové ve 2 mililitrech 1,4-dioxanu. Směs byla

třepána 16 hodin a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), třikrát vodou, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), desetkrát tetrahydrofuranem (THF) a desetkrát diethyletherem a sušen 20 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C.

Stupeň E

1 gram (0,63 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni D bylo ponecháno 1 až 2 hodiny reagovat s 8 mililitry směsi dichlormethan:kyselina trifluoroctová (TFA) (1:1).

Polymerní nosič byl odfiltrován a promyt 2 x 1 mililitrem dichlormethanu. Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž bylo získáno 84 miligramů (34 procent) kyseliny 3-(4-methoxy-benzensulfonyl)-3-(ethoxy-fenyl)propionové.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,42 (t, $J=9,0$ Hz, 3H); 3,08 (dd, $J=10,8$ Hz, 1H); 3,44 (dd, $J=7,2$ Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 4,02 (q, $J=9,0$ Hz, 2H); 4,54 (dd, $J=7,1$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J=12,6$ Hz, 2H); 6,82 (d, $J=12,3$ Hz, 2H); 6,98 (d, $J=12,4$ Hz, 2H); 7,42 (d, $J=12,3$ Hz, 2H); 7,52 (bs, 1H).

MS (H-is; LCMS) m/z 387 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 382 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, 365 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Stupeň F

200 miligramů (0,04 milimolu) polymerního nosiče typu Rink obsahujícího hydroxylaminové skupiny bylo 15 minut botnáno v 1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). K suspenzi bylo přidáno 38 miligramů (0,2 milimolu) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a roztok 84 miligramů (0,2 milimolu) karboxylové kyseliny ze stupně 5 v 1 mililitru bezvodého N,N-dimethylformamidu (DMF). Směs byla třepána 20 hodin a byl z ní odfiltrován polymerní nosič, který byl postupně promyt třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF),

třikrát vodou, třikrát N,N-dimethylformamidem (DMF), desetkrát tetrahydrofuranem (THF) a desetkrát diethyletherem a sušen 20 hodin ve vakuu při teplotě 40 °C.

Stupeň G

200 miligramů (0,04 milimolu) polymerního nosiče připraveného ve stupni F bylo ponecháno 1 hodinu reagovat s 3 mililitry směsi dichlormethan:kyselina trifluoroctová (TFA) (1:1). Polymerní nosič byl odfiltrován a promyt 2 x 1 mililitrem dichlormethanu. Spojené filtráty byly zahuštěny ve vakuu, čímž bylo získáno 9,6 miligramu hydroxyamidu kyseliny 3-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-(4-ethoxyfenyl)propionové.

MS (H-isp; LCMS) m/z 402 (M+Na)⁺, 380 (M+H)⁺.

Příklady 185 až 189

Následující hydroxamové kyseliny byly syntetizovány z příslušných výchozích látek způsobem popsáním v příkladu 184:

Příklad 185

Hydroxyamid kyseliny 3-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-(4-bifenyl)propionové

MS (H-isp; LCMS) m/z 412 [M+H]⁺.

A% = 89 procent při 220 nanometrech

Příklad 186

Hydroxyamid kyseliny 3-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-(4-fenoxyfenyl)propionové

MS (H-isp; LCMS) m/z 428 [M+H]⁺.

A% = 75 procent při 220 nanometrech

Příklad 187

Hydroxyamid kyseliny 3-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-(4-benzyloxyfenyl)propionové

MS (H-isp; LCMS) m/z 442 [M+H]⁺.

A% = 60 procent při 220 nanometrech

Příklad 188

Hydroxyamid kyseliny 3-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-(4-fluorbenzyloxyfenyl)propionové

MS (H-isp; LCMS) m/z 460 [M+H]⁺.

A% = 68 procent při 220 nanometrech

Příklad 189

Hydroxyamid kyseliny 3-(4-methoxybenzensulfonyl)-3-(4-(3-trifluormethylfenoxy)fenyl)propionové

MS (H-isp; LCMS) m/z 496 [M+H]⁺.

A% = 74 procent při 220 nanometrech

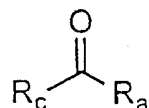
EDS

Měření rozptylu rentgenového záření bylo prováděno na zařízení Scanning Electron Microscope dodávaného společností

Electroscan, ke kterému byl připojen digitální detektor PGT. Polymerní částice byly připevněny na hliníkový trn a testovány bez vodivého povlaku. Ostré rentgenové impulsy jsou uvedeny po korekci vzhledem k pozadí. Nebyly prováděny žádné korekce zohledňující atomové číslo, fluorescenci nebo absorpci.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy ketonu obecného vzorce

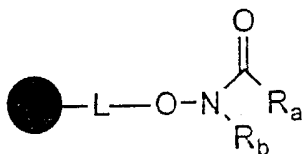


kde

R_c a R_a jsou nezávisle na sobě alifatické nebo aromatické skupiny,

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

$\bullet$ je pevný nosič

L není přítomna nebo je spojovací skupina a

R_a a R_b jsou nezávisle na sobě alifatické nebo arylové skupiny,

s organokovovým činidlem obecného vzorce



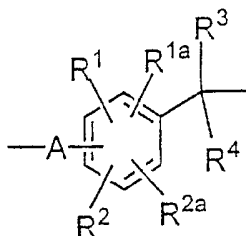
kde

R_c je alifatický nebo arylový anion a

M je kovový kation; a

(b) uvolnění uvedeného ketonu z polymerního nosiče.

2. Způsob přípravy podle nároku 1 **vyznačující se tím, že** skupinou M je atom lithia nebo skupina MgX , ve které X je atom bromu nebo atom chloru.
3. Způsob přípravy podle nároku 2 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.
4. Způsob přípravy podle nároku 3 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou,

alkoxylovou skupinou, atomem halogenu,
nitrilovou skupinou nebo
nitroskupinou ($-\text{NO}_2$),

Y je skupina $-\text{O}-$ nebo skupina $-\text{NH}-$,

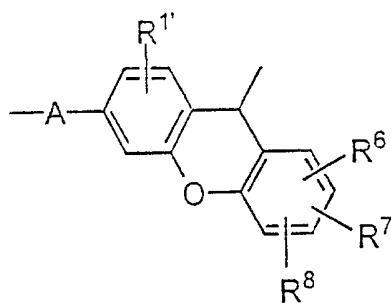
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-\text{O}-$ nebo skupina $-\text{NH}-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty
kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové
skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny
substituované jedním nebo více substituenty
vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu,
alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou
skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a
 R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací
skupinu obecného vzorce

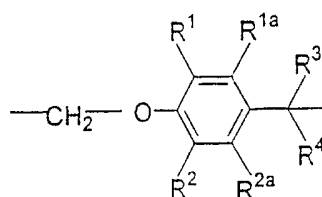


kde

$\text{R}^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová
skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo
nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

5. Způsob přípravy podle nároku 4 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

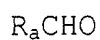
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

6. Způsob přípravy podle nároku 5 **vyznačující se tím, že** skupina R_b je vybrána ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo substituovanou benzylovou skupinu.

7. Způsob přípravy aldehydu obecného vzorce

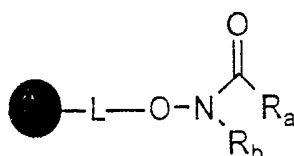


kde

R_a je alifatická nebo arylová skupina,

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

$\bullet$ je pevný nosič;

L není přítomna nebo je spojovací skupina;

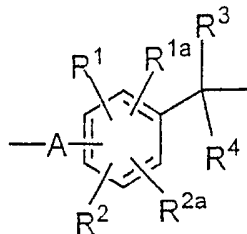
R_a a R_b jsou nezávisle na sobě alifatické skupiny nebo arylové skupiny,

s redukčním činidlem; a

(b) uvolnění uvedeného aldehydu z polymerního nosiče.

8. Způsob přípravy podle nároku 7 **vyznačující se tím, že** uvedeným redukčním činidlem je hydridové redukční činidlo.
9. Způsob přípravy podle nároku 8 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.

10. Způsob přípravy podle nároku 9 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

n je celé číslo od 1 do 6, a

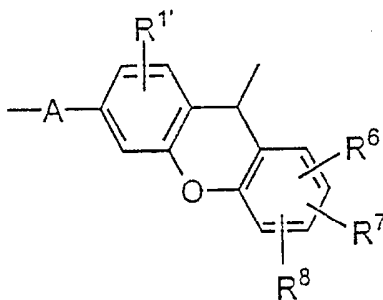
Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu,

alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

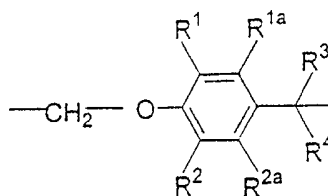


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

11. Způsob přípravy podle nároku 10 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

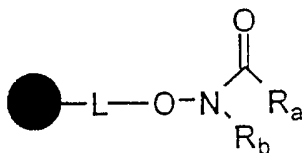
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

12. Způsob přípravy podle nároku 11 **vyznačující se tím, že** skupina R_b je vybrána ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo substituovanou benzylovou skupinu.

13. Způsob přípravy N-alkylované hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

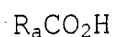
 je pevný nosič;

L není přítomna nebo je spojovací skupina;

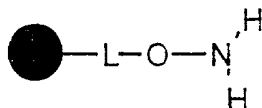
R_a a R_b jsou nezávisle na sobě alifatické skupiny nebo arylové skupiny,

vyznačující se tím, že zahrnuje

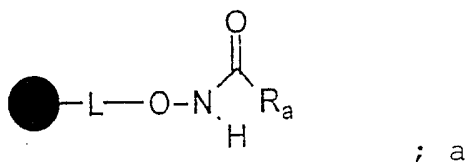
(a) reakci karboxylové kyseliny obecného vzorce



s hydroxylaminem vázaným k polymernímu nosiči obecného vzorce



za vzniku hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



; a

(b) reakci uvedené hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči s alkylačním činidlem obecného vzorce

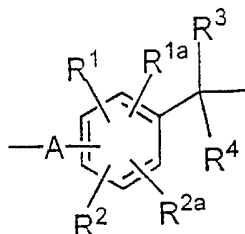


kde

LG je snadno odstupující skupina.

14. Způsob přípravy podle nároku 13 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina.

15. Způsob přípravy podle nároku 14 vyznačující se tím,
že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

n je celé číslo od 1 do 6, a

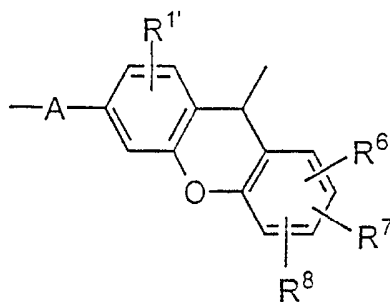
Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu,

alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

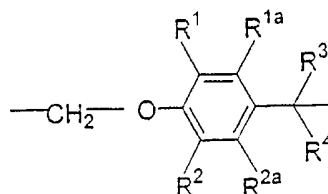


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

16. Způsob přípravy podle nároku 15 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

17. Způsob přípravy podle nároku 16 **vyznačující se tím, že** skupina R_b je vybrána ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo substituovanou benzylovou skupinu.

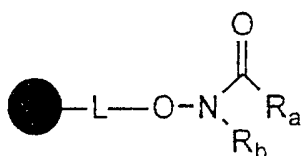
18. Způsob přípravy podle nároku 15 **vyznačující se tím, že** uvedeným derivátem hydroxylaminu vázaným k polymernímu nosiči je sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující:
 - 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
 - 4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxy]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramid vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzenu),
 - 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
 - 4-[4-(1-aminoxyethyl-2-methoxy-5-nitrofenoxy)]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramid vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzenu),
 - O-hydroxylamin-2'-chlortrityl-kopoly(styren-

1 % divinylbenzen),
 O-hydroxylamin-trityl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
 kyselinu 5-(4-(O-methylhydroxylamin)-3,5-dimethoxyfenoxy-
 valerovou vázanou ke kopoly(styren-1 % divinylbenzenu),
 4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-
 kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-
 tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-
 1 % divinylbenzen),
 4-(karboxyaldehyd)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
 1 % divinylbenzen),
 4-(methylalkohol)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
 1 % divinylbenzen),
 4-(1-methyl-1-on)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
 1 % divinylbenzen),
 4-(1-methyl-1-hydroxylamin)-2-fluorfenoxymethyl-
 kopoly(styren-1 % divinylbenzen),
 4-(1-methyl-1-hydroxy)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
 1 % divinylbenzen),
 4-(karboxy)-3-fluorfenoxymethyl-kopoly(styren-
 1 % divinylbenzen),
 4-O-methylhydroxylamin-3-methoxyfenoxy-kopoly(styren-
 1 % divinylbenzen),
 3-hydroxy-xanthylamin vázaný ke kopoly(styren-
 1 % divinylbenzenu).

19. Způsob přípravy podle nároku 16 **vyznačující se tím,**
že uvedeným derivátem hydroxylaminu vázaným k polymernímu
 nosiči je sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující:
 4-(O-methylhydroxylamin)fenoxymethyl-kopoly(styren-

1 % divinylbenzen), nebo
 4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxyl-
 amin)fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

20. Způsob přípravy N-alkylované hydroxamové kyseliny
 vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

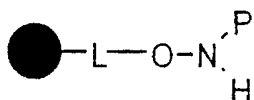
$\bullet$ je pevný nosič;

L není přítomna nebo je spojovací skupina;

R_a a R_b jsou nezávisle na sobě alifatické skupiny
 nebo arylové skupiny,

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci N-chráněné hydroxamové kyseliny vázané
 k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

P je skupina chránící aminoskupinu,

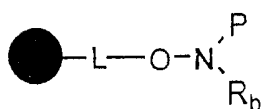
s alkylačním činidlem obecného vzorce



kde

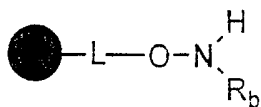
LG je snadno odstupující skupina,

za vzniku N-chráněného N-alkylovaného derivátu hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



;

(b) odstranění skupiny chránící aminoskupinu za vzniku N-alkylovaného derivátu hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce

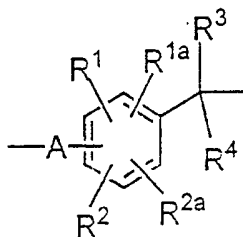


; a

(c) reakci uvedeného N-alkylovaného derivátu hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči s karboxylovou kyselinou obecného vzorce R_aCO_2H .

21. Způsob přípravy podle nároku 20 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.

22. Způsob přípravy podle nároku 21 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

n je celé číslo od 1 do 6, a

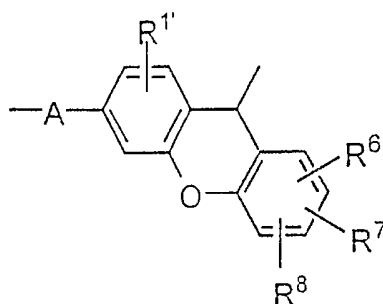
Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu,

alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

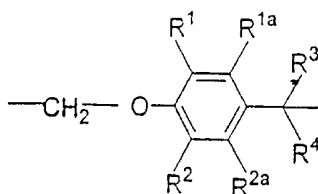


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

23. Způsob přípravy podle nároku 22 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

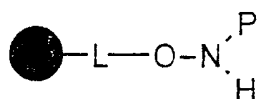
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

24. Způsob přípravy podle nároku 23 **vyznačující se tím, že** skupina R_b je vybrána ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo substituovanou benzylovou skupinu.
25. Způsob přípravy podle nároku 24 **vyznačující se tím, že** skupina P je vybrána ze skupiny zahrnující allyloxykarbonylovou skupinu), benzyloxykarbonylovou skupinu, p-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, trimethylsilylethoxykarbonylovou skupinu, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzylsulfonylovou skupinu, p-nitrobenzylsulfonylovou skupinu a 2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonylovou skupinu.
26. Způsob přípravy podle nároku 25 **vyznačující se tím, že** skupina P je allyloxykarbonylová skupina.

27. N-chráněný derivát hydroxylaminu vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

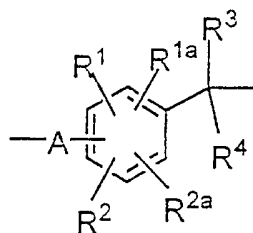
$\bullet$ je pevný nosič;

L není přítomna nebo je spojovací skupina;

P je skupina chránící aminoskupinu, přičemž P není 4-methoxybenzylová skupina nebo 2,4-dimethoxybenzylová skupina.

28. N-chráněný derivát hydroxylaminu vázaný k polymernímu nosiči podle nároku 27, ve kterém skupinou L je spojovací skupina.

29. N-chráněný derivát hydroxylaminu vázaný k polymernímu nosiči podle nároku 28, ve kterém skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

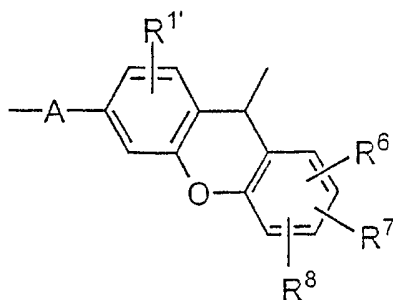
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

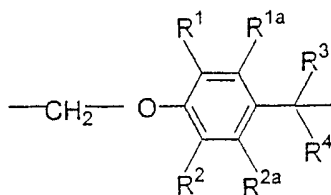


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

30. N-chráněný derivát hydroxylaminu vázaný k polymernímu nosiči podle nároku 29, ve kterém skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

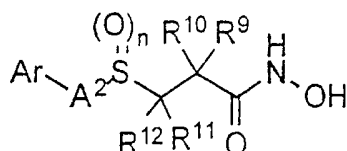
R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty

kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

31. N-chráněný derivát hydroxylaminu vázaný k polymernímu nosiči podle nároku 30, ve kterém skupina P je vybrána ze skupiny zahrnující allyloxykarbonylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, p-methoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, p-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, trimethylsilylethoxykarbonylovou skupinu, 2,4-dimethoxybenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzyloxykarbonylovou skupinu, o-nitrobenzylsulfonylovou skupinu, p-nitrobenzylsulfonylovou skupinu a 2-nitro-4-trifluormethylbenzensulfonylovou skupinu.
32. N-chráněný derivát hydroxylaminu vázaný k polymernímu nosiči podle nároku 31, ve kterém skupinou P je allyloxykarbonylová skupina
33. N-chráněný derivát hydroxylaminu vázaný k polymernímu nosiči podle nároku 29 vybraný ze skupiny zahrnující N-allyloxykarbonyl-4-[4-(O-methylhydroxylamin)-3-methoxyfenoxy]-(N-4-methylbenzhydryl)-butyramid vázaný ke kopoly(styren-1 % divinylbenzenu), N-allyloxykarbonyl-4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin) fenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen),

35. Způsob přípravy hydroxamové kyseliny obecného vzorce



kde

A^2 je přímá vazba, alkylenová skupina, nebo skupina NR^{13} ;

R^{13} je atom vodíku nebo alkylová skupina;

R^9 je skupina $-L^1-R^{14}$ nebo skupina $-L^2-R^{15}$;

L^1 je přímá vazba nebo alkylenová skupina;

R^{14} je atom vodíku, arylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cyklokarbamoylalkylová skupina, cykloimidylalkylová skupina, heterocyklylová skupina, heteroarylová skupina, skupina $-NH-C(=O)-NH_2$, (N-karbamoyl)cyklická aminová skupina, skupina $-C=N-O-C(=O)-NH_2$, skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$, $-NY^1SO_2$ arylová skupina, skupina $-NHR^{13}$, skupina $-SR^{13}$ nebo skupina $-OR^{13}$;

L^2 je alkenylenová skupina nebo alkinylenová skupina;

R^{15} je atom vodíku, arylová skupina, karboxylová skupina, kyanoskupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylalkylová skupina nebo heteroarylová skupina;

R^{10} a R^{12} jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo alkylové skupiny, nebo R^{10} a R^{12} spolu tvoří vazbu, nebo R^{10} a R^9 spolu s atomem uhlíku, přes který jsou

k sobě vázány, tvoří spirocykloalkylovou skupinu;

R^{11} je skupina $-L^3-R^{16}$, nebo R^{11} a R^9 spolu s atomy uhlíku, přes které jsou k sobě vázány, tvoří cykloalkylenovou skupinu; nebo R^{11} a R^{12} spolu s atomem uhlíku, přes který jsou k sobě vázány, tvoří spirocykloalkylovou skupinu;

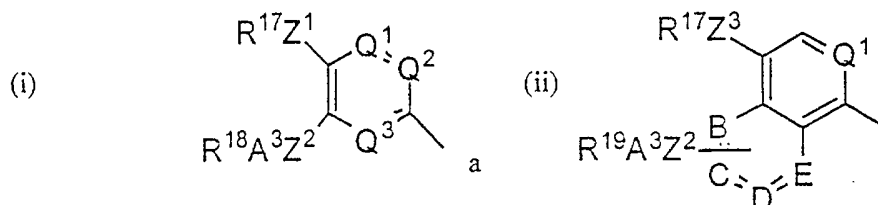
L^3 je přímá vazba, alkylenová skupina, alkenylenová skupina nebo alkinylenová skupina;

R^{16} je atom vodíku, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina, kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina, kondenzovaná arylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná heteroarylheterocyklenylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklylarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylarylová skupina, kondenzovaná cykloalkylheteroarylová skupina, kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina, kondenzovaná heterocyklenylheteroarylová skupina, kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina,

skupina -NH-C(=O)-NH_2 , skupina -C=N-O-C(=O)-NH_2 ,
 skupina $\text{-C(=O)-NY}^1\text{Y}^2$, $\text{-NY}^1\text{SO}_2$ arylová skupina,
 skupina -NR^{13} , skupina -SR^{13} nebo skupina -OR^{13} ;

Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku,
 alkylové skupiny, aralkylové skupiny a arylové
 skupiny, nebo Y^1 a Y^2 spolu s atomem dusíku, ke
 kterému jsou vázány, tvoří azaheterocyklylovou
 skupinu;

Ar je vybráno ze skupiny zahrnující sloučeniny
 obecných vzorců



R^{17} je alkylová skupina, nebo pokud je Z^3 přímá
 vazba, je R^{17} atom vodíku, alkylová skupina,
 alkenylová skupina nebo alkinylová skupina;

R^{18} je cykloalkylová skupina, cykloalkenylová
 skupina, heterocyklylová skupina, heterocyklenylová
 skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina,
 kondenzovaná arylcykloalkylová skupina,
 kondenzovaná heteroarylcykloalkylová skupina,
 kondenzovaná arylcykloalkenylová skupina,
 kondenzovaná heteroarylcykloalkenylová skupina,
 kondenzovaná arylheterocyklylová skupina,
 kondenzovaná heteroarylheterocyklylová skupina,

kondenzovaná arylheterocyklylarylová skupina,
 kondenzovaná heteroarylheterocyklylarylová skupina,
 kondenzovaná cykloalkenylarylová skupina,
 kondenzovaná cykloalkylarylová skupina,
 kondenzovaná heterocyklylarylová skupina,
 kondenzovaná heterocyklylarylová skupina,
 kondenzovaná cykloalkylheteroarylová skupina,
 kondenzovaná cykloalkenylheteroarylová skupina,
 kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina,
 kondenzovaná heterocyklylheteroarylová skupina;

R^{19} je skupina R^{20} , skupina $-OR^{20}$, skupina $-SR^{20}$,
 skupina $-SOR^{20}$, skupina $-SO_2R^{20}$, skupina $-SO_2NR^{20}R^{21}$,
 skupina $-NR^{20}SO_2R^{21}$, skupina $-NR^{20}R^{21}$, skupina
 $-OC(=O)NR^{20}R^{21}$, skupina $-NR^{20}C(=O)R^{21}$, skupina
 $-N(OH)C(=O)R^{20}$, nebo skupina $-C(=O)-N(OH)R^{21}$;

R^{20} a R^{21} jsou nezávisle na sobě je atomy vodíku,
 alkylové skupiny, alkenylové skupiny, cykloalkylové
 skupiny, cykloalkenylarylové skupiny, heterocyklylové
 skupiny, heterocyklylarylové skupiny, aryllové
 skupiny, heteroarylové skupiny, kondenzované
 arylcykloalkylové skupiny, kondenzované
 heteroarylcykloalkylové skupiny, kondenzované
 arylcykloalkenylarylové skupiny, kondenzované
 heteroarylcykloalkenylarylové skupiny, kondenzované
 arylheterocyklylové skupiny, kondenzované
 heteroarylheterocyklylové skupiny, kondenzované
 arylheterocyklylarylové skupiny, kondenzované
 heteroarylheterocyklylarylové skupiny, kondenzované
 cykloalkenylarylové skupiny, kondenzované

cykloalkylarylové skupiny, kondenzované
heterocyklylarylové skupiny, kondenzované
heterocyklenylarylové skupiny, kondenzované
cykloalkylheteroarylové skupiny, kondenzované
cykloalkenylheteroarylové skupiny, kondenzované
heterocyklenylheteroarylové skupiny, kondenzované
heterocyklylheteroarylové skupiny, aralkylové
skupiny nebo heteroaralkylové skupiny; nebo R^{20} a
 R^{21} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány,
tvoří azaheterocyklylovou skupinu;

A^3 je přímá vazba, alkylenová skupina, alkenylenová
skupina nebo alkinylenová skupina;

Z^1 a Z^3 jsou nezávisle na sobě přímé vazby, atomy
kyslíku, atomy síry nebo skupiny NH;

Z^2 je přímá vazba, atom kyslíku nebo atom síry;

B, C, D a E jsou nezávisle na sobě skupiny CH nebo
heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atom
kyslíku, atom síry, atom dusíku, skupinu NOR^{22} nebo
skupinu NR^{22} , nebo tři ze skupin B, C, D nebo E
jsou nezávisle na sobě skupiny CH nebo heteroatomy
vybrané ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom
síry, atom dusíku nebo skupinu NR^{22} a další ze
skupin B, C, D nebo E je přímá vazba; přičemž dvě
ze skupin B, C, D a E, které spolu sousedí, nejsou
atomy kyslíku nebo atomy síry;

R^{22} je atom vodíku, alkylová skupina, arylová

skupina, nižší aralkylová skupina, heteroarylová skupina nebo nižší heteroaralkylová skupina;

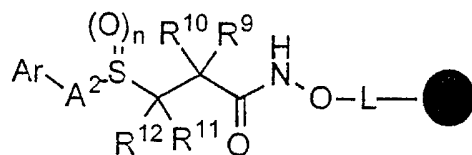
Q^1 , Q^2 a Q^3 jsou nezávisle na sobě skupiny CH, skupiny CX^1 nebo atomy dusíku;

X^1 je atom halogenu; a

n je číslo 0, 1 nebo 2; nebo

prekurzoru léčiva uvedené sloučeniny, kyselinového izosteru uvedené sloučeniny, z farmaceutického hlediska přijatelné soli uvedené sloučeniny nebo jejího solvátu,

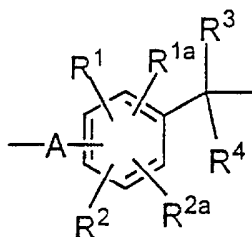
vyznačující se tím, že zahrnuje reakci hydroxamové kyseliny vázané k polymernímu nosiči obecného vzorce



s kyselinou.

36. Způsob přípravy podle nároku 35 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.

37. Způsob přípravy podle nároku 36 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,
kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,
kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

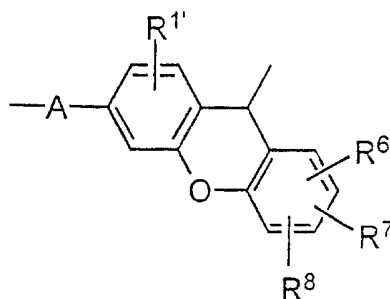
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

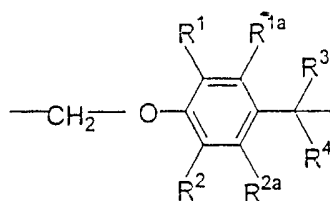


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

38. Způsob přípravy podle nároku 37 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



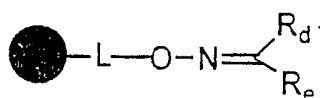
kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

39. Způsob přípravy oximetheru vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



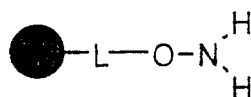
kde

$\bullet$ je pevný nosič;

L není přítomna nebo je spojovací skupina; a

R_d a R_e jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alifatické skupiny nebo aromatické skupiny,

vyznačující se tím, že zahrnuje reakci hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči vzorce

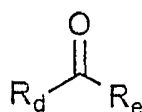


kde

$\bullet$ je pevný nosič;

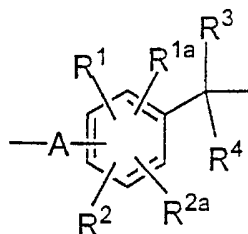
L není přítomna nebo je spojovací skupina,

s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce



40. Způsob přípravy podle nároku 39 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina.

41. Způsob přípravy podle nároku 39 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-\text{NO}_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

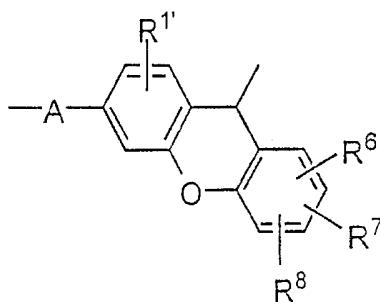
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

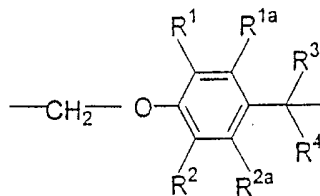


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

42. Způsob přípravy podle nároku 41 **vyznačující se tím,**
že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

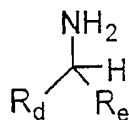
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo

2,4-dimethoxyfenylová skupina.

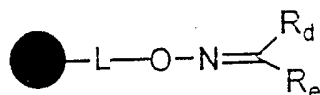
43. Způsob přípravy α -aminu obecného vzorce



kde

R_d a R_e jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alifatické skupiny nebo arylové skupiny, s podmínkou, že R_d a R_e nejsou obě atomy vodíku,

vyznačující se tím, že zahrnuje redukční uvolnění α -aminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



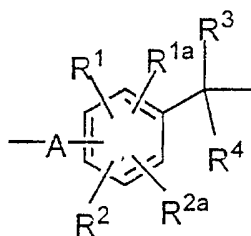
kde

● je polymerní nosič; a

L není přítomna nebo je spojovací skupina.

44. Způsob přípravy podle nároku 43 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina.

45. Způsob přípravy podle nároku 44 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

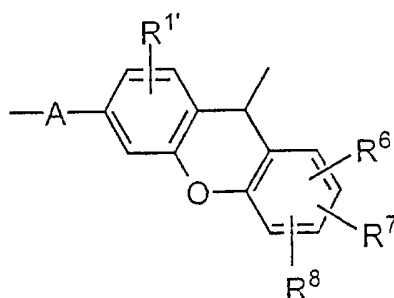
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

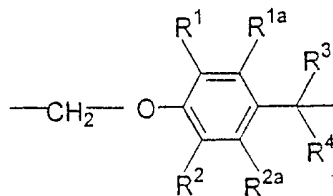


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

46. Způsob přípravy podle nároku 45 **vyznačující se tím,**
že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



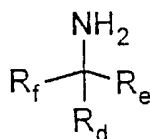
kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

47. Způsob přípravy podle nároku 46, **vyznačující se tím,**
že uvedeného redukčního uvolnění se dosahuje použitím hydridového redukčního činidla.
48. Způsob přípravy podle nároku 47, **vyznačující se tím,**
že uvedeného redukčního uvolnění se dosahuje postupnou reakcí uvedeného oximetheru vázaného k polymernímu nosiči s NaBH_3CN a LiAlH_4 .
49. Způsob přípravy substituovaného α -aminu obecného vzorce



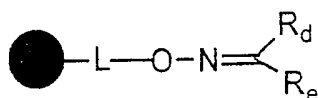
kde

R_d a R_e jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alifatické skupiny nebo aromatické skupiny, s podmínkou, že R_d a R_e nejsou obě atomy vodíku, a

R_f je alifatická nebo aromatická skupina,

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci oximetheru vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

 je pevný nosič

L není přítomna nebo je spojovací skupina,

s organokovovým reakčním činidlem obecného vzorce

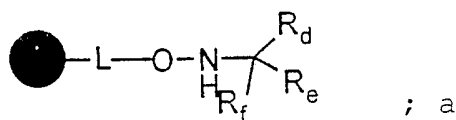


kde

R_f je alifatický nebo aromatický anion a

M je kovový anion

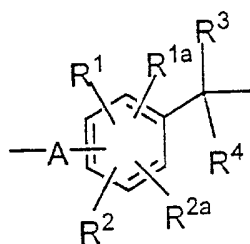
za vzniku α -substituovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



(b) redukční uvolnění uvedeného α -substituovaného hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči.

50. Způsob přípravy podle nároku 49 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.

51. Způsob přípravy podle nároku 50 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $\text{---X}^1\text{---Z---}$,

kde

X^1 je skupina ---CHR--- nebo skupina $\text{---CHR---Y---CO---(CH}_2\text{)}_n\text{---}$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou (---NO_2),

Y je skupina ---O--- nebo skupina ---NH--- ,

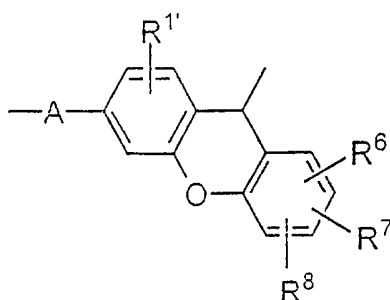
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina ---O--- nebo skupina ---NH--- ;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

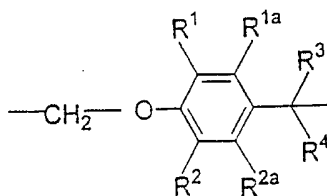


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

52. Způsob přípravy podle nároku 51 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

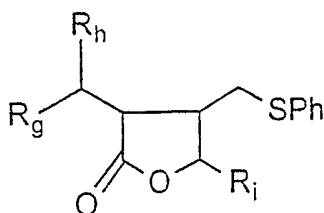
R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

53. Způsob přípravy podle nároku 52 **vyznačující se tím, že** skupinou M je atom lithia nebo skupina MgX , ve které X je atom bromu nebo atom chloru.
54. Způsob přípravy podle nároku 53, **vyznačující se tím, že** uvedeného redukčního uvolnění se dosahuje použitím hydridové zásady.
55. Způsob přípravy podle nároku 54, **vyznačující se tím, že** uvedenou hydridovou zásadou je $BH_3.THF$ nebo $LiAlH_4$.

56. Způsob přípravy laktonu obecného vzorce



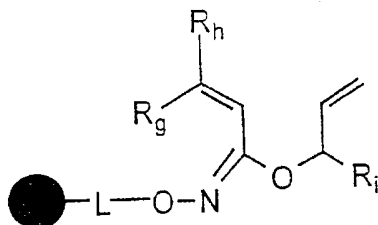
kde

R_g , R_h a R_i jsou alifatické skupiny nebo aromatické skupiny a

Ph je fenylová skupina,

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci esteru α, β -nenasycené hydroxamové kyseliny vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce

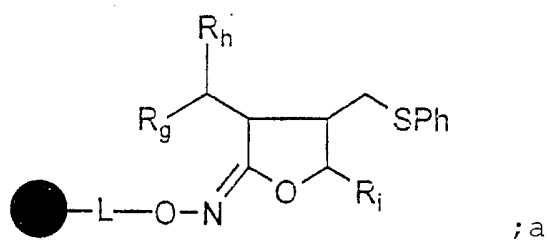


kde

● je pevný nosič,

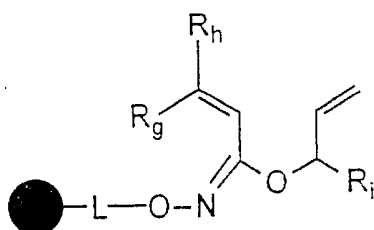
L není přítomna nebo je spojovací skupina,

s thiofenolem a radikálovým iniciátorem za vzniku oximyllaktonu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



(b) reakci uvedeného oximylaktonu vázaného k polymernímu nosiči s vodným roztokem kyseliny.

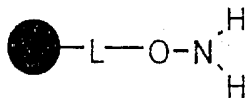
57. Způsob přípravy podle nároku 56 **vyznačující se tím, že** uvedeným radikálovým iniciátorem je 2,2'-azobisisobutyronitril.
58. Způsob přípravy podle nároku 57 **vyznačující se tím, že** uvedeným vodným roztokem kyseliny je vodná kyselina chlorovodíková.
59. Způsob přípravy podle nároku 56 **vyznačující se tím, že** uvedený ester α,β -nenasycené hydroxamové kyseliny vázaný k polymernímu nosiči obecného vzorce



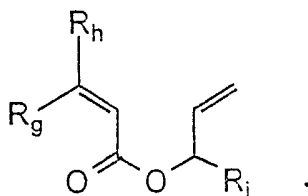
kde

 , L a R_g a R_h a R_i mají shora uvedený význam,

se připravuje reakcí hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči vzorce

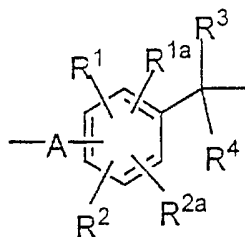


s esterem α, β -nenasycené karboxylové kyseliny obecného vzorce



60. Způsob přípravy podle nároku 59 **vyznačující se tím,**
že skupinou L je spojovací skupina.

61. Způsob přípravy podle nároku 60 **vyznačující se tím,**
že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

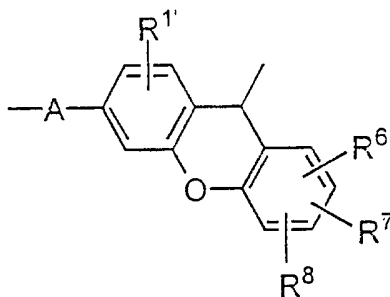
Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

n je celé číslo od 1 do 6, a
 Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce



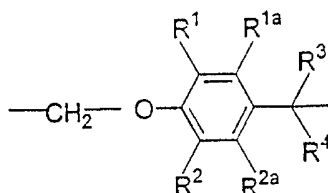
kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu,

alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

62. Způsob přípravy podle nároku 61 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



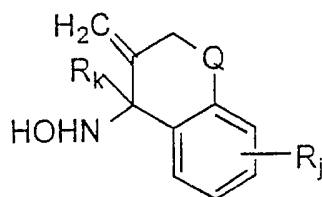
kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

63. Způsob přípravy derivátu α -cyklického hydroxylaminu obecného vzorce



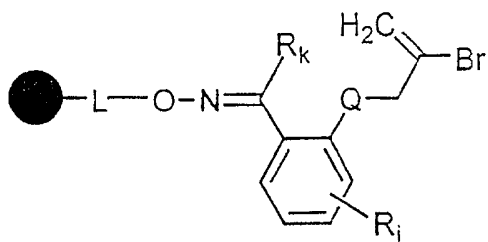
kde

R_j a R_k jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina -O- nebo skupina -CH₂-,

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci acetofenonoximu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce

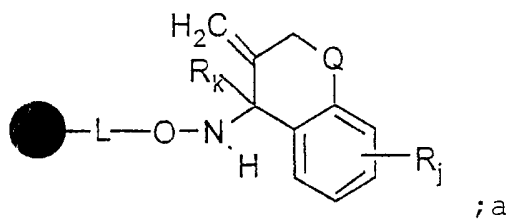


kde

● je pevný nosič; a

L není přítomna nebo je spojovací skupina,

s trialkylcínhydridem a radikálovým iniciátorem za vzniku derivátu α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce

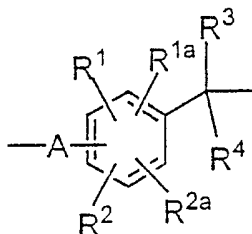


; a

(b) reakci uvedeného derivátu α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči s vodným roztokem kyseliny.

64. Způsob přípravy podle nároku 63 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina.

65. Způsob přípravy podle nároku 64 vyznačující se tím,
že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

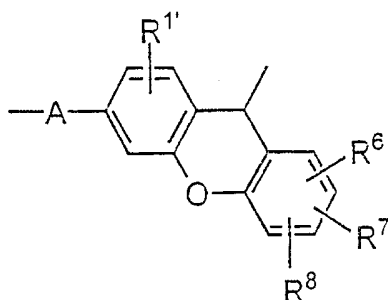
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

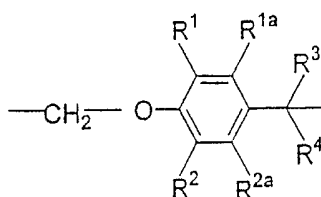


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

66. Způsob přípravy podle nároku 65 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



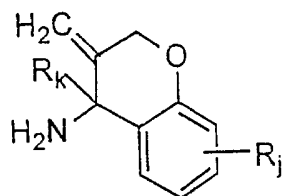
kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

67. Způsob přípravy podle nároku 66 **vyznačující se tím, že** uvedeným trialkylcínhydridem je tri-n-butylcínhydrid.
68. Způsob přípravy podle nároku 67 **vyznačující se tím, že** uvedeným radikálovým iniciátorem je 2,2'-azobisisobutyronitril.
69. Způsob přípravy α -cyklické aminosloučeniny obecného vzorce

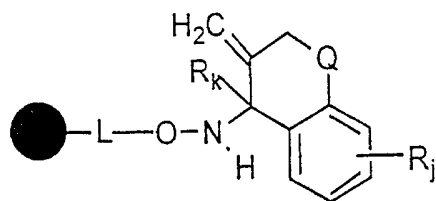


kde

R_j a R_k jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina -O- nebo skupina -CH₂-,

vyznačující se tím, že zahrnuje redukční uvolnění α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce

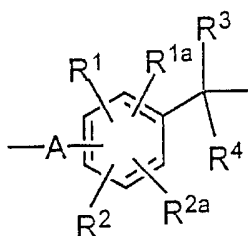


kde

● je pevný nosič; a

L není přítomná nebo je spojovací skupina.

70. Způsob přípravy podle nároku 69, **vyznačující se tím, že** uvedeného redukčního uvolnění se dosahuje použitím hydridového redukčního činidla.
71. Způsob přípravy podle nároku 70, **vyznačující se tím, že** uvedeným hydridovým redukčním činidlem je LiAlH_4 .
72. Způsob přípravy podle nároku 71 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.
73. Způsob přípravy podle nároku 72 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

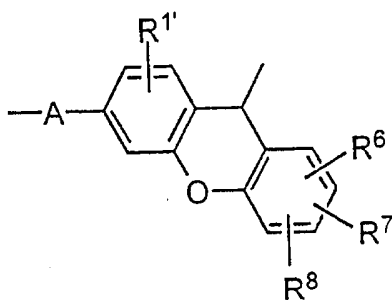
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

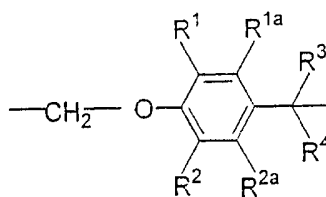


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

74. Způsob přípravy podle nároku 73 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



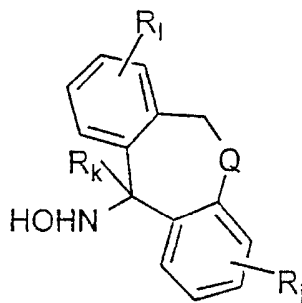
kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

75. Způsob přípravy α -cyklického derivátu hydroxylaminu obecného vzorce



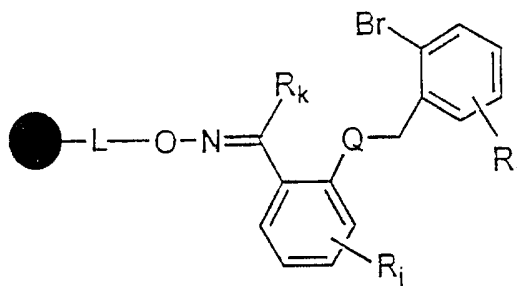
kde

R_j , R_k a R_i jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina $-O-$ nebo skupina $-CH_2-$,

vyznačující se tím, že zahrnuje

(a) reakci acetofenonoximu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce

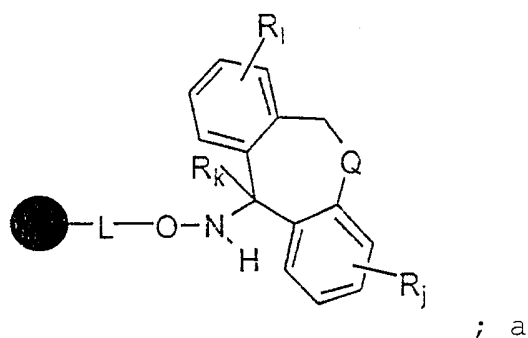


kde

● je pevný nosič; a

L není přítomná nebo je spojovací skupina,

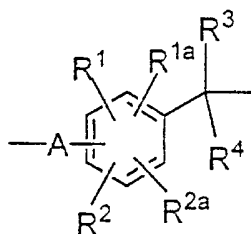
s trialkylcínhydridem a radikálovým iniciátorem za vzniku α -cyklického derivátu hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



(b) reakci uvedeného α -cyklického derivátu hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči s vodným roztokem kyseliny.

76. Způsob přípravy podle nároku 75 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.

77. Způsob přípravy podle nároku 76 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

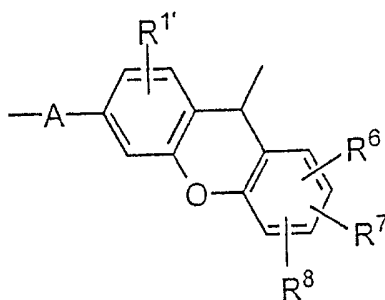
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

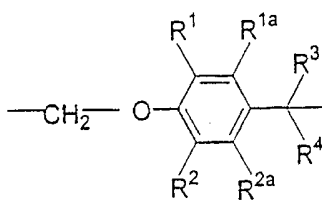


kde

$R^{1'}$ je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

78. Způsob přípravy podle nároku 77 **vyznačující se tím,**
že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



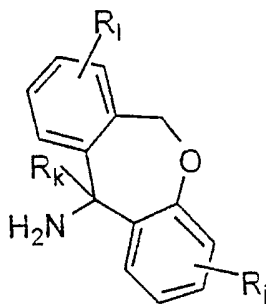
kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

79. Způsob přípravy podle nároku 78 **vyznačující se tím, že** uvedeným trialkylcínhydridem je tri-n-butylcínhydrid.
80. Způsob přípravy podle nároku 79 **vyznačující se tím, že** uvedeným radikálovým iniciátorem je 2,2'-azobisisobutyronitril.
81. Způsob přípravy α -cyklické aminosloučeniny obecného vzorce

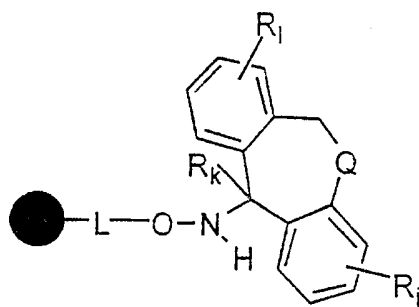


kde

R_j , R_k a R_i jsou alifatické nebo aromatické skupiny a

Q je skupina $-O-$ nebo skupina $-CH_2-$,

vyznačující se tím, že zahrnuje redukční uvolnění α -cyklického hydroxylaminu vázaného k polymernímu nosiči obecného vzorce



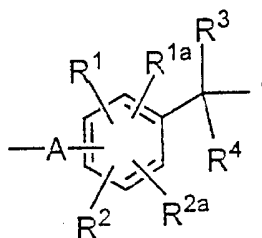
kde

● je pevný nosič; a

L není přítomna nebo je spojovací skupina.

82. Způsob přípravy podle nároku 81 **vyznačující se tím,**
že skupinou L je spojovací skupina.

83. Způsob přípravy podle nároku 82 **vyznačující se tím,**
že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu,

nitrilovou skupinou nebo
nitroskupinou ($-\text{NO}_2$),

Y je skupina $-\text{O}-$ nebo skupina $-\text{NH}-$,

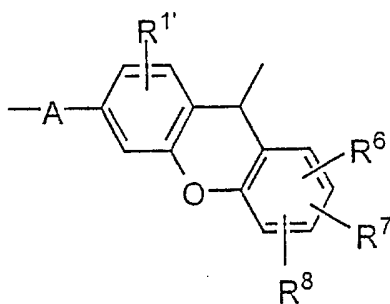
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-\text{O}-$ nebo skupina $-\text{NH}-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

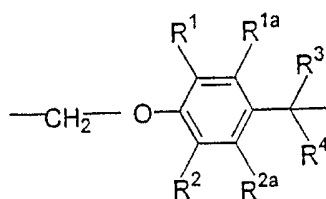


kde

R^1 je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

84. Způsob přípravy podle nároku 83 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

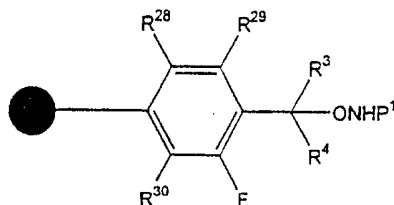
R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

85. Způsob přípravy podle nároku 84 **vyznačující se tím, že** uvedeného redukčního uvolnění se dosahuje použitím hydridového redukčního činidla.

86. Způsob přípravy podle nároku 85 **vyznačující se tím, že** uvedeným hydridovým činidlem je LiAlH_4 .

87. Fluorfenylhydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči
obecného vzorce



kde

je pevný nosič;

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-;$

R^{28} , R^{29} a R^{30} jsou substituenty kruhového systému, nebo R^{28} a R^{29} spolu s atomy uhlíku, kterými jsou vzájemně spojeny, tvoří šestičlennou aryllovou skupinu nebo pěti- až šestičlennou heteroarylovou skupinu

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

P^1 je atom vodíku nebo skupina chránící aminoskupinu.

88. Fluorfenylhydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči podle nároku **87**, kde

A je skupina -O-; a

R^{28} , R^{29} a R^{30} jsou atomy fluoru.

89. Fluorfenylhydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči podle nároku **88**, kde

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

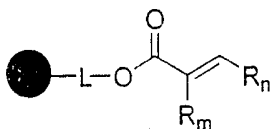
90. Fluorfenylhydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči podle nároku **89**, kde

P^1 je atom vodíku.

91. Fluorfenylhydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči podle nároku **90**, kde

P^1 je allyloxykarbonylová skupina.

92. Fluorfenylhydroxylamin vázaný k polymernímu nosiči podle nároku 90, kterým je
4-(O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-tetrafluorfenoxymethyl-
kopoly(styren-1 % divinylbenzen) nebo
4-(2',4'-dimethoxyfenyl-O-methylhydroxylamin)-2,3,5,6-
tetrafluorfenoxymethyl-kopoly(styren-1 % divinylbenzen).
93. Způsob přípravy podle nároku 12 vyznačující se tím,
že
- R_a je zbytková, nekarboxylová část přírodní nebo
syntetické aminokyseliny nebo peptidu.
94. Způsob přípravy podle nároku 93 vyznačující se tím,
že N-koncový atom dusíku uvedené přírodní nebo syntetické
aminokyseliny nebo peptidu je chráněn skupinou chránící
aminoskupinu.
95. Způsob přípravy podle nároku 94 vyznačující se tím,
že uvedenou skupinou chránící aminoskupinu je
terc. butyloxykarbonylová skupina.
96. Způsob přípravy α,β -nenasyceného alkenoátu vázaného
k polymernímu nosiči obecného vzorce



kde

 je pevný nosič; a

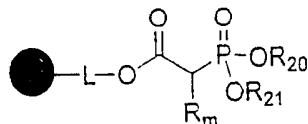
L není přítomna nebo je spojovací skupina;

R_m je atom vodíku nebo alifatická skupina; a

R_n je alifatická nebo aromatická skupina,

vyznačující se tím, že zahrnuje

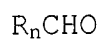
(a) reakci směsi v reakční nádobě obsahující první rozpouštědlo a fosfonoacetoxysloučeninu vázanou k polymernímu nosiči obecného vzorce



s přebytkem zásady;

(b) odstranění uvedeného rozpouštědla z reakční nádoby; a

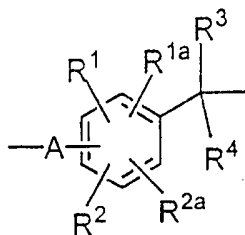
(c) přidavek roztoku aldehydu obecného vzorce



v méně polárním druhém rozpouštědle.

97. Způsob přípravy podle nároku 96 **vyznačující se tím, že** skupinou L je spojovací skupina.

98. Způsob přípravy podle nároku 97 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

A není přítomna nebo je jí skupina $-X^1-Z-$,

kde

X^1 je skupina $-CHR-$ nebo skupina $-CHR-Y-CO-(CH_2)_n$,

kde

R je atom vodíku, alkylová skupina, fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná atomem vodíku, alkylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, atomem halogenu, nitrilovou skupinou nebo nitroskupinou ($-NO_2$),

Y je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$,

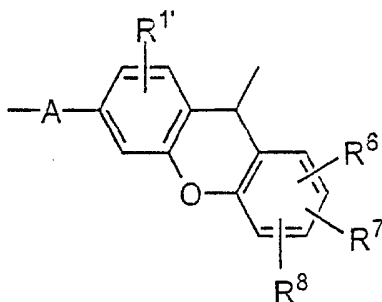
n je celé číslo od 1 do 6, a

Z je skupina $-O-$ nebo skupina $-NH-$;

R^1 , R^{1a} , R^2 a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku, alkylové skupiny, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu a nitroskupinu;

nebo jedna ze skupin R^1 a R^2 spolu s jednou ze skupin R^3 a R^4 a atomy uhlíku, ke kterým jsou vázány tvoří spojovací skupinu obecného vzorce

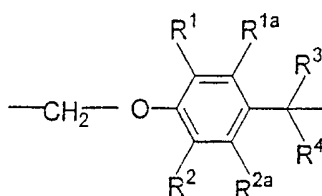


kde

R^1 je atom vodíku, alkylová skupina, alkoxylová skupina, atom halogenu, nitrilová skupina nebo nitroskupina; a

R^6 , R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu, atom halogenu, nitrilovou skupinu nebo nitroskupinu.

99. Způsob přípravy podle nároku 98 vyznačující se tím, že skupinou L je spojovací skupina obecného vzorce



kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě atomy vodíku nebo fluoru;

R^{1a} a R^{2a} jsou nezávisle na sobě substituenty kruhového systému; a

jedna ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku a druhá ze skupin R^3 a R^4 je atom vodíku nebo 2,4-dimethoxyfenylová skupina.

100. Způsob přípravy podle nároku 99 **vyznačující se tím, že** uvedené druhé rozpouštědlo obsahuje první rozpouštědlo a alkan nebo cykloalkan.
101. Způsob přípravy podle nároku 100 **vyznačující se tím, že** prvním rozpouštědlem je tetrahydrofuran a druhým rozpouštědlem je cyklohexan.
102. Způsob přípravy podle nároku 101 **vyznačující se tím, že** druhým rozpouštědlem je tetrahydrofuran obsahující 60 procent cyklohexanu.

Zastupuje

Dr. Miloš Všetečka