



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **141303** (13) **U**
(51) МПК (2020.01)
C40B 30/00
C40B 50/00
C40B 50/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 00548	(72) Винахідник(и): Бабіченко Людмила Миколаївна (UA)
(22) Дата подання заявки: 30.01.2020	(73) Власник(и): Бабіченко Людмила Миколаївна, вул. Русанівська набережна, 14/1, кв. 12, м. Київ, 02154 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.03.2020	(74) Представник: Оцалюк Валентин Михайлович, реєстр. №359
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.03.2020, Бюл.№ 6	

(54) СПОСІБ МАСОВОГО СИНТЕЗУ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК**(57) Реферат:**

Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук включає наступні стадії: визначають перелік сполук, що мають бути синтезовані, вибирають методику проведення хімічного синтезу, вибирають реагенти і допоміжні речовини, відважують реагенти і завантажують їх в реакційні ємності, додають допоміжні речовини і розчинник(и), проводять синтез органічних сполук, обробляють одержані реакційні суміші, виділяють цільові продукти, очищають одержані сполуки, аналізують органічні сполуки і, якщо необхідно, додатково очищають; зважують і фасують одержані органічні сполуки. Як реакційні ємності для проведення реакцій з синтезу низькомолекулярних органічних сполук використовують плати, що містять окремі лунки, в які автоматично завантажують реагенти, допоміжні речовини і/або розчинник(и).

UA 141303 U

Корисна модель належить до способу синтезу сполук, а саме способу масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук.

Завдяки бурхливому розвитку методик скринінгу біологічно активних сполук із використанням незначних кількостей активної речовини вдалося значно спростити і здешевити пошук нових перспективних лікарських засобів. Але синтез нових сполук, які могли б стати такими лікарськими засобами, все ще залишається досить трудомістким і вартісним. Для вирішення даної проблеми можуть бути використані сучасні методи комбінаторної хімії, зокрема, паралельний комбінаторний синтез. Цей метод, як широке поняття, визначають як створення великої кількості сполук шляхом швидкого одночасного, паралельного та/або автоматизованого синтезу. Найбільше застосування комбінаторний синтез знайшов для одержання сполук, що використовуються для скринінгу, необов'язково, хоча і переважно, біологічного. У цьому випадку ідея масових досліджень бібліотек індивідуальних сполук конкурує з ідеєю дослідження бібліотек сумішей з відбором необхідних властивостей. Дана сфера діяльності стала можлива завдяки фундаментальним досягненням як в органічній та біологічній хімії, так і в мініатюризації, робототехніці і вивченні та використанні рецепторів.

Для спрощення синтезу органічних сполук було запропоновано ряд методик і розроблено автоматичні пристрої, які дозволяють проводити комбінаторний (паралельний) синтез різноманітних органічних сполук. Такі методи розділяють на 2 основні типи - твердофазний (синтез з реагентами та субстратами, що привиті на полімерну поверхню) та синтез у розчині (адаптація класичного органічного синтезу до потреб комбінаторного). Комбінаторний паралельний синтез у розчині, з одного боку, має велику кількість переваг порівняно з твердофазним, в першу чергу в економічній ефективності. Однак, з іншого боку, такий синтез набагато більш вимогливий до розробки методологій та автоматизації процесу, що і знайшло відображення в нашій моделі.

Дивіться, наприклад, L.A. Thompson J.A. Ellman „Synthesis and Applications of Small Molecule Libraries", Chemical Reviews, 1996, 96, № 1, 555-600; F. Balkenhohl C. von dem Bussche-Hunnefeld, A. Lansky, C. Zechel „Combinatorial Synthesis of Small Organic Molecules" Angewandte Chemie, Int Ed Eng, 1996, 35, 2288-2337; Chemical Reviews, 1997 97, No2 (весь номер); A.K. Mishra, A. Gupta, A.K. Singh, P. Bansal, S. Kumar, V. Gupta, B.M. Goyal "Combinatorial chemistry and its application-a review" International Journal of Chemical and Analytical Science, 2010, 1, №5, 100-105; R. Liu, X. Li, K. S. Lam "Combinatorial chemistry in drug discovery" Current Opinion in Chemical Biology, 2017, 38, 117-126.

В патенті UA16827 було описано спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук, який включає наступний перелік стадій: визначають перелік сполук, що синтезуються; вибирають методику проведення хімічного синтезу; вибирають реагенти та допоміжні речовини; відважують реагенти та завантажують їх в реакційні ємності; додають допоміжні речовини і розчинник(и); проводять синтез органічних сполук; обробляють одержані реакційні суміші; виділяють цільові продукти; очищають одержані сполуки; аналізують органічні сполуки і, якщо необхідно, додатково очищають; зважують і фасують одержані органічні сполуки; де кожна стадія одержання низькомолекулярних сполук проводиться на окремій ділянці з розділенням праці і спосіб передбачає одночасний паралельний синтез від декількох десятків до декількох тисяч органічних сполук.

До недоліків відомого способу можна віднести недостатній рівень автоматизації процесу синтезу органічних сполук.

Задачею корисної моделі було забезпечення можливості автоматизації масового синтезу індивідуальних сполук, до декількох тисяч сполук, за один цикл синтезу з можливістю їх виділення, очистки та ідентифікації.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук, що включає наступні стадії:

- 50 визначають перелік сполук, що синтезуються;
- вибирають методику проведення хімічного синтезу;
- вибирають реагенти та допоміжні речовини;
- відважують реагенти та завантажують їх в реакційні ємності;
- 55 додають допоміжні речовини і розчинник(и);
- проводять синтез органічних сполук;
- обробляють одержані реакційні суміші;
- виділяють цільові продукти;
- очищають одержані сполуки;
- аналізують органічні сполуки і, якщо необхідно, додатково очищають;
- 60 зважують і фасують одержані органічні сполуки;

згідно з корисною моделлю, як реакційні ємності для проведення реакцій з синтезу низькомолекулярних органічних сполук використовують плати, що містять окремі лунки, в які автоматично завантажуються реагенти, допоміжні речовини і/або розчинник(и).

Технологічними перевагами запропонованого методу синтезу є:

- 5 можливість використання автоматизованих систем для введення реагентів в лунки планшету, що значно прискорює процес підготовки синтезу;
- можливість завантаження вихідних речовин аліквотою у формі готових розчинів, що дозволяє використовувати як гомогенні процеси;
- легка адаптованість до стандартного лабораторного обладнання;
- 10 гнучкість вибору методу очистки;
- можливість масштабування без зміни методології.

Перш за все, визначають перелік органічних сполук, що синтезуються, виходячи з одержаного завдання та з урахуванням наявної бібліотеки реагентів. При цьому в залежності від класу сполук вони можуть розбиватись на групи, враховуючи спільні риси, такі як спосіб одержання.

Після цього проводять вибір методики проведення хімічного синтезу і аналізують бібліотеку низькомолекулярних органічних сполук, що синтезуються, із формуванням електронної бази даних. До неї вносять весь перелік запланованих до одержання сполук із присвоєнням кожній з них окремого номера, який супроводжує її на всіх стадіях способу, з розділенням їх на групи, враховуючи заплановану методику одержання, та з вибором загального стандартного методу синтезу, прийнятного для кожної одержуваної сполуки.

У відповідності до обраного методу синтезу проводиться вибір реагентів і допоміжних речовин, інформація про них заноситься в базу даних. Розрахунок необхідних для реакції кількостей реагентів і допоміжних речовин відбувається із урахуванням як особливостей вибраного методу синтезу, так і особливостей речовин, а саме, реакційної здатності, форми (кислотно- або основно-адитивна сіль, сольватована або гідратована форма, утворення в ході реакції речовин, що можуть зміщувати її рівновагу в той чи інший бік (вода, кислота тощо)), і ця інформація заноситься в базу даних.

Для кожної сполуки, що синтезується, друкується паспорт, в якому вказана структура сполуки, її ідентифікаційний номер, методика синтезу, реагенти і допоміжні речовини та їх кількість, що потрібна для проведення синтезу, основні фізико-хімічні дані та інша необхідна інформація. Цей паспорт супроводжує сполуку, що одержується, на кожній стадії синтезу.

Після проведення стадій підготовки паспорти одержуваних сполук направляються на склад вихідних реагентів, де відбувається відбір необхідних компонентів і допоміжних речовин, які передаються на стадію відважування. На цій стадії відбувається відважування необхідних кількостей реагентів і завантаження їх в лунки плати, що має кришку.

Як планшети можуть бути використані різноманітні хімічностійкі поліпропіленові планшети з різною кількістю лунок. Такі планшети можуть містити різну кількість лунок, наприклад, від 20 до 120, і мати ємність від 240 мкл до 2200 мкл. Переважними є планшети марки Matrix™ Deepwell Storage Blocks.

Після цього у лунки планшетів завантажують допоміжні речовини і розчинник, згідно з вибраною методикою, закривають або не закривають кришками і відправляють на стадію проведення реакції.

Використання планшетів дозволяє автоматизувати процеси їх наповнення, обробки та виділення отриманих продуктів, що значно скорочує час роботи та вартість виробництва.

Вибір розчинника залежить від природи і властивостей реагентів та одержуваних сполук. У оптимальному втіленні даної корисної моделі бажаним є використання розчинника або системи розчинників (суміш декількох), що розчиняють вихідні сполуки, але не розчиняють продукти реакції. Але такі випадки є винятковими, і частіше використовують розчинник або систему розчинників, що лише розчиняють вихідні сполуки. Вибір розчинника або системи розчинників є стандартизованим і чітко визначеним в залежності від обраного методу проведення реакції і використовуваних реагентів.

Під допоміжними речовинами розуміють основи, кислоти, каталізатори, ініціатори, конденсуючі реагенти та інші.

Придатними основами є, наприклад, гідроксиди, алкоксиди, карбонати або гідриди лужних або лужноземельних металів, такі як гідроксид натрію, гідроксид калію, метоксид натрію, етоксид натрію, трет-бутоксид калію, карбонат натрію, карбонат цезію або карбонат калію, 2-трет-бутиліміно-2-діетиламіно-1,3-диметилпергідро-1,3,2-діазафосфорин (BEMP), трет-бутилімінотри(піролідіно)фосфоран (BTPP), фторид цезію, фторид калію, гібрид натрію або

гідрид калію, або аміни, такі як триетиламін, трибутиламін, діізопропілетиламін (DIPEA), 2,6-лутидин, піридин, диметиламінопіридин тощо.

Придатними кислотами є органічні і неорганічні кислоти, наприклад, галогеноводневі, такі як хлоридна та бромідна; сульфонові кислоти, такі як п-толуенсульфонова кислота і бензенсульфонова кислота; п-толуенсульфонат піридинію; сульфатна кислота; нітратна кислота; карбонові кислота, такі як оцтова і трифлуороцтова кислота та інші.

Придатними конденсуючими реагентами є ті, що зазвичай використовуються в синтезі пептидів, включаючи, наприклад, дііміди (наприклад, дициклогексилкарбодіімід (DCC), водорозчинний карбодіімід (WSC), 2-етокси-N-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, тетрафторборат 2-бром-1-етилпіридинію (BER), хлорид 2-хлор-1,3-диметилімідазолінію, гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис(диметиламіно)фосфонію (BOP), діетил азодикарбоксилат-трифенілфосфін, діетилціанофосфат, діетилфосфорилазид, 2-хлор-1-метилпіридинію йодид, N, N'-карбонілдіімідазол, бензотриазол-1-ілдіетилфосфат, етилхлорформіат або ізобутилхлороформіат.

Як каталізатори може бути запропоновано широкий перелік сполук, що зазвичай використовують для прискорення або ініціювання протікання реакцій.

Реакційні ємності піддають дії умов реакції, необхідних для її протікання, а саме, витримання при кімнатній температурі, нагрівання при температурі від майже кімнатної до приблизно 150–200 °C чи охолодження. При цьому нагрівання може відбуватись на водяній чи масляній бані або у мікрохвильовій печі. Охолодження до 0 °C відбувається за допомогою льоду, а до більш низьких температур (до –78 °C) за допомогою рідкого азоту та інших холодоагентів. Реакційні суміші можуть піддаватись обробці ультрафіолетовим випромінюванням або ультразвуком, або дії інших умов, за яких відбувається та чи інша реакція.

Час проведення реакції залежить від багатьох факторів, а саме, вибраного способу синтезу, реакційної здатності реагентів і допоміжних речовин, розчинника, в якому проводиться реакція, температури проведення реакції. Зазвичай час реакції складає від декількох хвилин до декількох діб. У будь-якому випадку набір реакційних ємностей, що розташовані на одному лотку, підбирається таким чином, щоб реакції протікали в них за один і той же проміжок часу і за однакових умов. Слід зазначити, що вибрана для кожного набору одержуваних сполук методика синтезу є стандартизованою і загальноприйнятною для всіх сполук, що одержуються в даному циклі проведення синтезу.

Після завершення реакції і приведення реакційних сумішей до стандартних умов їх обробляють для виділення твердих або напівтвердих речовин, тобто переважно діють придатним розчинником, що викликає осадження твердих речовин, якщо це необхідно. Таким придатним розчинником, наприклад, може бути вода або інший розчинник, що не розчиняє одержану сполуку та змішується з розчинником в якому проходили реакція. При цьому реакційні ємності можна обробляти ультразвуком для стимулювання утворення осаду.

У випадку, якщо одержана сполука вже випала в осад з реакційної суміші, таку обробку можна не проводити, і реакційну суміш зразу відправляють на стадію фільтрування.

Одержані тверді продукти відділяють центрифугуванням, використовуючи метод видавлювання, промивають принаймні один раз придатним розчинником і висушують у вакуумі. Можна використовувати й інші методи фільтрування, що дозволяють виділити одержані тверді продукти. Застосування центрифугування дозволяє одночасно проводити виділення до сотні сполук, в залежності від використовуваних пристроїв центрифугування.

У разі неможливості переведення цільового продукту в твердий або напівтвердий стан, проводять екстракцію. Для цього до реакційної суміші додають розчинник, що не змішується з розчинником, в якому проходила реакція, та краще розчиняє цільовий продукт. Далі реакційна суміш відокремлюється від розчину цільового продукту таким чином, щоб розчин продукту залишився в тій самій ємності (наприклад відбиранням реакційної суміші за допомогою шприца). Після цього розчинник випаровують для отримання цільового продукту в вільному стані.

Після висушування одержані органічні сполуки піддають фізико-хімічному аналізу для визначення чистоти і відповідності. Для ідентифікації одержаних сполук можуть бути використані різноманітні методи аналізу, такі як ядерний магнітний резонанс (ЯМР) на атомах гідрогену, карбону, флуору, фосфору та ін., мас-спектрометрію (МС), рідинну хроматографію з мас-спектроскопію (РХМС), рентгеноструктурний аналіз тощо.

У випадку незадовільної чистоти одержаних сполук їх піддають додатковій очистці, використовуючи загальноприйнятні методики, наприклад, перекристалізація, промивання розчинниками, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) тощо.

Після одержання задовільних результатів стосовно чистоти одержаних сполук їх зважують, фасують, маркують і відправляють на склад.

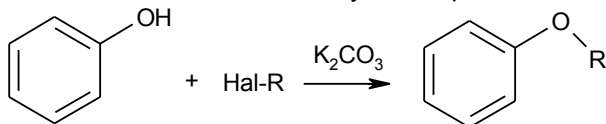
Основною рисою запропонованої корисної моделі є розділення праці на кожному етапі даного способу, тобто певні фахівці відповідають тільки за свою ділянку синтезу. Запропонований спосіб передбачає створення окремих ділянок виробництва, які займаються тільки своєю частиною синтезу. Так, планування синтезу, вибір сполук, що синтезуються, підбір реагентів і допоміжних речовин, розрахунок їх необхідних кількостей, визначення умов реакції і створення електронної бази покладається на аналітичний центр. Окрема група займається підбором і доставкою необхідних реагентів і розчинників. Група вагівників займається відважуванням необхідних реагентів та допоміжних речовин, завантаженням їх в реакційні ємності та підготовкою до проведення синтезу. Група реакційного синтезу відповідає за проведення хімічних реакцій, контролює їх протікання і закінчення. Після закінчення ця ж група проводить обробку реакційних сумішей з метою виділення одержаних сполук. У разі утворення кристалічних продуктів фільтрування і промивання покладається на групу фільтрувальників, які також готують зразки для аналізу. У випадку утворення розчинних цільових сполук ця ж група проводить їх екстракцію та виділення. Кінцева очистка проводиться групою очистки, яка сухі і чисті речовини передає на стадію зважування і фасування.

Запропонована методика проведення масового синтезу органічних сполук дозволяє зменшити собівартість одержуваних сполук, підвищити їх якість та збільшити продуктивність процесу.

Далі наведено декілька прикладів типових методик синтезу, придатних для одержання широкого ряду сполук, а також конкретні приклади одержання індивідуальних сполук із застосуванням цих методик.

Приклад 1

Загальна методика алкілювання фенолів



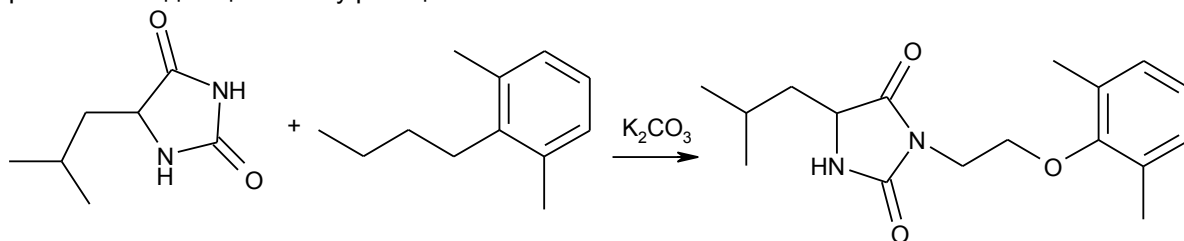
Завантаження: У реакційну ємність завантажують фенол, 0,3 г K_2CO_3 (поташ) і приливають 1,5 мл розчинника для етерів (наприклад, насичений розчин йодиду калію в диметилформаміді), перемішують, додають алкілюючий агент (наприклад, алкілгалогенід), закривають і сильно струшують. (Фенол та алкілюючий агент використовують у співвідношенні 1:1 з розрахунку на 600, 300 або 200 мг продукту в залежності від потреб) Відправляють на стадію реакції.

Реакція: Реакційну ємність без кришки із зваженими компонентами поміщають на масляну баню, нагріту до 105°C . Витримують 8 годин, іноді струшують, грудки розтирають шпателем.

Обробка: Через 8 годин баню прибирають і дають суміші охолонути, заливають водою і проводять обробку ультразвуком; якщо після цього утворюється осад, віддають на фільтрування. Якщо утворюється масло або незначна кількість кристалічного продукту, то продовжують обробку ультразвуком до кристалізації. Якщо бажаного результату не досягнуто, дають відстоятись і знову проводять обробку ультразвуком. Цю процедуру за необхідності повторюють 2–3 рази.

Промивання: Осад промивають 1 раз водою і 2 рази ізопропанолом.

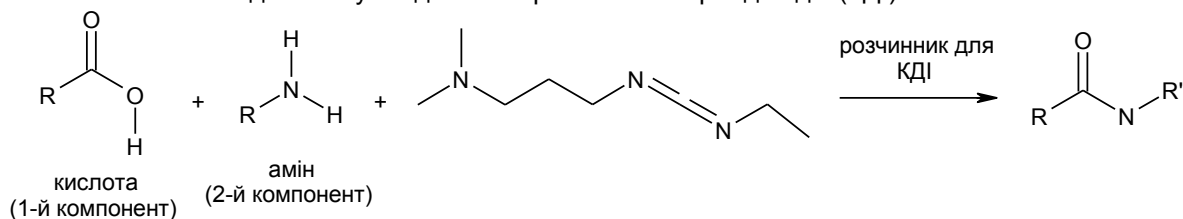
Використовуючи наведену вище методику проводили наступний синтез, незважаючи на те, що має місце реакція алкілювання аміну, а не фенолу. Методика проведення синтезу є прийнятною і для цього типу реакції.



До ємності, що містить 0,257 г (1,64 ммоль) 5-ізобутил-2,4-імідазолідіндіону, додають 0,341 г (2,46 ммоль) K_2CO_3 і приливають 0,73 мл (0,531 г, 1,64 ммоль) трис(діокса-3,6-гептил)аміну і 1,3 мл диметилформаміду (ДМФА), перемішують і додають 0,376 г (1,64 ммоль) 1-(2-брометокси)-2,6-диметилфенілу. Струшують і нагрівають протягом 4 годин. Обробляють, як описано в загальному методі синтезу, одержуючи 0,2 г кінцевого продукту.

Приклад 2

Загальний метод синтезу амідів з використанням карбодіїмідів (КДІ)

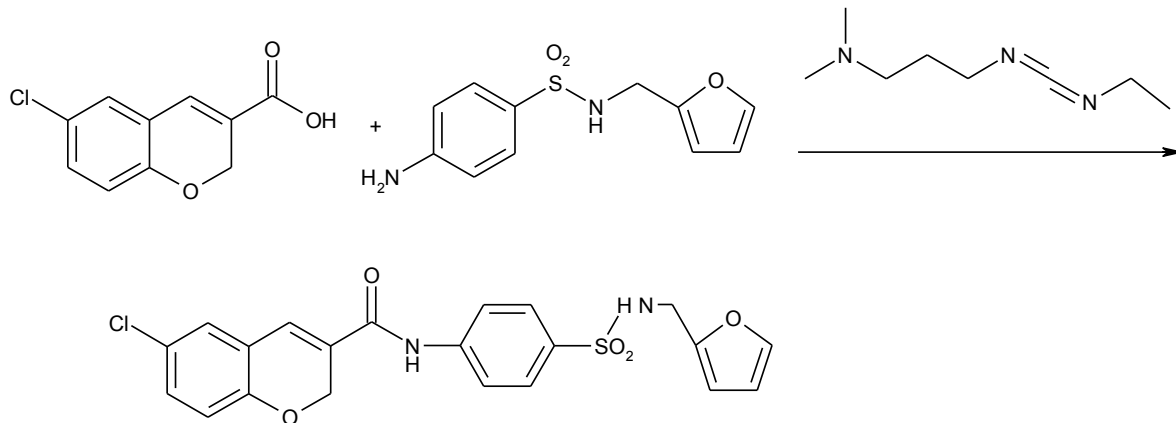


Завантаження: У реакційну ємність завантажують кислоту (1-й компонент), додають 1 мл „розчинника для КДІ”, перемішують та додають КДІ. Після цього реакційну суміш ретельно перемішують і залишають на ніч. Потім додають амін (2-й компонент) і, якщо вказано, ТЕА (триетиламін) і відправляють на стадію реакції.

Реакція: Після завантаження реакційну суміш залишають стояти при кімнатній температурі 3 дні, кожен день по 2-3 години обробляють ультразвуком (УЗ). Якщо речовина не розчинилась повністю або осад випав в процесі стояння, то УЗ обробляють протягом всього часу реакції, не допускаючи сильного розігрівання. Речовини, що не розчинились, розтирають шпателем і додають ще розчинник, наприклад, ДМФА.

Обробка: Після закінчення реакції суміш розводять водою (незалежно від наявності або відсутності осаду). Після цього обробляють 2-3 рази УЗ. Якщо випав осад, то віддають на фільтрування. Якщо утворилось масло, то залишають на ніч, а ранком зливають розчинник над маслом, масло заливають 2 % розчином гідрокарбонату натрію (NaHCO_3) і 2-3 рази обробляють УЗ. Якщо кристалічний продукт не утворюється, то зливають розчин над маслом, добавляють 1 мл ізопропанолу, обробляють УЗ. Після цього ізопропанольний розчин заливають 5 % розчином NaHCO_3 і 2-3 рази обробляють УЗ. Процедуру повторюють до утворення осаду. Якщо і після цього речовина випадає у осад у вигляді масла, то зливають розчинник над маслом, заливають залишок 5 % розчином NaHCO_3 і залишають на 2 доби.

Промивання: Одержаний осад відфільтровують і промивають послідовно водою, обробляють УЗ, 5 % розчином NaHCO_3 , 30 % сумішшю вода-ізопропанол, 1 мл метанолу, ацетонітрилом. Використовуючи вищенаведену методику проводили наступний синтез.



До ємності, що містить 0,237 г (1,125 ммоль) 3-карбокси-6-хлорхромену, додають 0,8 мл ДМФА, перемішують і додають 0,192 г (1,236 ммоль) 1-диметиламінопропіл-3-етилкарбодіїмід, ретельно перемішують і залишають на ніч. Потім додають 0,284 г (1,125 ммоль) 4-аміно-N-фуран-2-ілметилбензолсульфонамід і залишають на 48 годин. Обробляють, як описано в загальному методі синтезу, одержуючи 0,4 г кінцевого продукту.

Слід зазначити, що змінні R та R' у вищенаведених загальних методиках синтезу Прикладів 1 та 2 можуть приймати будь-які значення і мати будь-яку природу, якщо це не суперечить вимогам валентності і загальним законам хімії. Тобто, R та R' незалежно один від одного вибирають з алкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероарилу, гетероциклілу тощо. Вищенаведені методики синтезу є загальними і призначеними лише для ілюстрації корисної моделі, але ні в якому разі не повинні розглядатись як такі, що обмежують суть корисної моделі будь-яким чином.

Розроблена методика масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук дозволяє швидкого одержувати великі бібліотеки різноманітних органічних сполук у кількостях до 1 г та адаптувати нові синтетичні процедури до використання у ній. Ця методика дозволяє не тільки

одержувати речовини, але й виділяти їх в індивідуальному стані з можливістю характеристики для визначення хіміко-фізичних та біологічних властивостей.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

- 5 1. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук, що включає наступні стадії:
визначають перелік сполук, що мають бути синтезовані;
вибирають методику проведення хімічного синтезу;
вибирають реагенти і допоміжні речовини;
- 10 відважують реагенти і завантажують їх в реакційні ємності;
додають допоміжні речовини і розчинник(и);
проводять синтез органічних сполук;
обробляють одержані реакційні суміші;
виділяють цільові продукти;
- 15 очищують одержані сполуки;
аналізують органічні сполуки і, якщо необхідно, додатково очищують;
зважують і фасують одержані органічні сполуки,
який **відрізняється** тим, що як реакційні ємності для проведення реакцій з синтезу
низькомолекулярних органічних сполук використовуються плати, що містять окремі лунки, в які
20 автоматично завантажують реагенти, допоміжні речовини і/або розчинник(и).
2. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 1, який **відрізняється**
тим, що визначають перелік синтезованих органічних сполук, виходячи з одержаного завдання
або бажання із урахуванням наявної бібліотеки реагентів.
3. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 2, який **відрізняється**
25 тим, що на стадії вибору методики хімічного синтезу проводять аналіз синтезованої бібліотеки
низькомолекулярних органічних сполук із формуванням електронної бази даних, в яку вносять
весь перелік запланованих до одержання сполук із присвоєнням кожній сполуці окремого
номера, який супроводжує її на всіх стадіях способу, з розділенням їх на групи із урахуванням
запланованої методики одержання і вибором загального стандартного методу синтезу,
30 прийнятного для кожної сполуки, що одержується.
4. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 3, який **відрізняється**
тим, що у відповідності до вибраного методу синтезу проводиться вибір реагентів і допоміжних
речовин, інформація про які заноситься в базу даних.
5. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 4, який **відрізняється**
35 тим, що у відповідності до вибраного методу синтезу, особливостей використовуваних реагентів
і допоміжних речовин розраховується необхідна кількість реагентів і допоміжних речовин, і ця
інформація заноситься в базу даних.
6. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 5, який **відрізняється**
тим, що для кожної одержуваної сполуки друкується паспорт, в якому вказана структура
40 сполуки, її ідентифікаційний номер, методика синтезу, реагенти і допоміжні речовини, а також
необхідна для проведення синтезу їх кількість, фізико-хімічні дані та інша необхідна інформація.
7. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 6, який **відрізняється**
тим, що у відповідності до паспорта проводять зважування необхідних кількостей реагентів і їх
завантаження в реакційні лунки плат.
- 45 8. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 7, який **відрізняється**
тим, що у лунки плат завантажують допоміжні речовини і розчинник згідно з вибраною
методикою, плати закривають кришкою.
9. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 8, який **відрізняється**
тим, що плати піддають дії умов реакції, необхідних для її протікання.
- 50 10. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 9, який **відрізняється**
тим, що одержані реакційні суміші обробляють для утворення твердих або напівтвердих
речовин.
11. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 10, який
відрізняється тим, що до реакційних сумішей переважно додають придатний розчинник, що
55 викликає осадження твердих речовин, якщо це необхідно.
12. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 11, який
відрізняється тим, що одержані тверді продукти відокремлюють центрифугуванням,
промивають придатним розчинником і висушують.
13. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 9, який **відрізняється**
60 тим, що, в разі неможливості утворення твердих або напівтвердих речовин, потрібний продукт

відділяється від реакційної суміші екстракцією з подальшим випаровуванням розчинника.

14. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 12 або п. 13, який **відрізняється** тим, що одержані органічні сполуки піддають фізико-хімічному аналізу для визначення чистоти і відповідності.

5 15. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 14, який **відрізняється** тим, що у випадку незадовільної чистоти сполук їх піддають додатковому очищенню, використовуючи загальноприйняті методи.

10 16. Спосіб масового синтезу низькомолекулярних органічних сполук за п. 15, який **відрізняється** тим, що сполуки із задовільними фізико-хімічними характеристиками зважують, фасують, маркують і відправляють на склад.

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601