(19)

SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 955438 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 955438

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C 307/02 (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.05.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **10.11.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.11.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **11.05.1994 PCT/US1994/005233**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

14.05.1993 US 062515 P 13.04.1994 US 223932 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •**Warner-Lambert Company,** Delaware, 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •**Lee, Helen Tsenwhei,** Ann Arbor, MI 48105, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •**Picard, Joseph Armand,** Canton, MI 48187, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
3 •**Sliskovic, Drago Robert,** Ypsilanti, MI 48197, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
4 •**Wierenga, Wendell,** Ann Arbor, MI 48103, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

N-asyylisulfamidihappoesterit (tai -tioesterit), N-asyylisulfonamidit ja N-sulfonyylikarbamiinihappoesterit (tai -tioesterit) hyperkolesteroleemisina aineina

N-acylsulfamidsyraestrar (eller -tioestrar), N-acylsulfonamider och N-sulfonylkarbaminsyraestrar (eller -tioestrar)som medel mot hyperkolesterolemi

N-asyylisulfamidihappoesterit (tai -tioesterit), N-asyylisulfonamidit ja N-sulfonyylikarbamiinihappoesterit (tai -tioesterit) hyperkolesteroleemisina aineina

Tämä on jatkohakemus US-patenttihakemukselle 081,062,515, jätetty 14. toukokuuta 1993.

Keksintö koskee kemiallisia yhdisteitä, joilla on farmakologista aktiivisuutta, farmaseuttisia koostumuksia, jotka sisältävät näitä yhdisteitä, ja farmaseuttista hoitomenetelmää. Erityisemmin keksintö koskee tiettyjä N-asyylisulfamidihappoestereitä (tai -tioestereitä), N-asyylisulfonamideja, ja N-sulfonyylikarbamiinihappoestereitä (tai -tioestereitä), jotka estävät asyyli-koentsyymi A:kolesteroliasyylitransferaasi(ACAT) -entsyymiä, näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia, ja menetelmää hyperkolesterolemian ja ateroskleroosin hoitamiseksi.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on parantunut kemiallinen stabiilisuus US-patenttijulkaisun 5,245,068 yhdisteisiin verrattuna.

Se merkitys, joka kolesterolin kohonneilla veriplasmatasoilla on ihmisten patologisissa tiloissa, on saanut viime vuosina paljon huomiota. Verisuoniston kolesterolikerrostumat on osoitettu erilaisten patologisten tilojen, mukaan lukien sepelvaltimotaudin, syyksi.

Alussa tämän ongelman tutkimukset oli suunnattu terapeuttisten aineiden keksimiseen, jotka olisivat tehokkaita seerumin kokonaiskolesterolitasojen alentamisessa. Nyt on tunnettua, että kolesteroli kulkeutuu vereen kompleksipartikkeleiden muodossa, jotka koostuvat ytimestä, jossa on

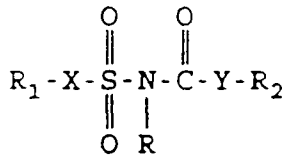
kolesteryyliestereitä plus triglyseridejä, ja erilaisia proteiinityyppejä, jotka spesifiset reseptorit tunnistavat. Esimerkiksi kolesteroli kuljetetaan verisuonien kerrostumakohtiin LDL(low density lipoprotein) -kolesterolin muodossa, ja pois tällaisista kerrostumakohdista HDL(high density lipoprotein)-kolesterolina.

Näiden keksintöjen jälkeen seerumin kolesterolia kontrolloivien terapeuttisten aineiden haku kääntyi yhdisteiden etsimiseen, jotka ovat vaikutukseltaan selektiivisempiä; ts. aineiden, jotka ovat tehokkaita kohottamaan HDL-kolesterolin veriseerumitasoja ja/tai alentamaan LDL-kolesterolitasoja. Vaikka sellaiset aineet ovat tehokkaita seerumin kolesterolitasojen hillitsemisessä, niillä on kehossa vähän tai ei lainkaan vaikutusta ravinnon kolesterolin alkuimeytymisen kontrolloimisessa suolen seinän läpi.

Ravinnon kolesteroli imeytyy suolen limakalvosoluissa vapaana kolesterolina, joka on esteröitävä asyyli-CoA:kolesteroliasyylitransferaasi(ACAT) -entsyymin vaikutuksesta ennen kuin se voidaan pakata kylomikroneiksi, jotka sitten vapautuvat verivirtaan. Siten terapeuttiset aineet, jotka estävät tehokkaasti ACAT:n vaikutuksen, estävät suolessa ravinnon kolesterolin imeytymisen verivirtaan tai kehon oman säätelymekanismin suoleen aikaisemmin vapauttaman kolesterolin uudelleen imeytymisen.

Keksintö kohdistuu alla olevan kaavan I mukaisiin yhdisteisiin, menetelmiin kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttämiseksi, niiden farmaseuttisiin koostumuksiin, ja menetelmiin yhdisteiden valmistamiseksi.

Keksinnön ensimmäinen kohde on kaavan I mukainen yhdiste



I

tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa:
X ja Y ovat happi, rikki tai $(CR'R")_n$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4, ja R' ja R" ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni, hydroksi, asyylioksi, sykloalkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, tai R' ja R" muodostavat yhdessä spirosykloalkyylin tai karbonyylin;

sillä ehdolla, että ainakin toinen X:stä ja Y:stä on $-(CR'R")_n-$ ja lisäehdolla, että kun X ja Y ovat molemmat $(CR'R")_n$ ja R' ja R" ovat vety ja n on yksi, niin R_1 ja R_2 ovat aryyli;

R on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, tai bentsyyli;

R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta

(a) fenyyli tai fenoksi, jotka ovat kumpikin substituoimattomia tai substituoituja 1 - 5 substituentilla, joita ovat
fenyyli,
alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut,
alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut;
fenoksi,
hydroksi,
fluori,
kloori,

bromi,
nitro,
trifluorimetyyli,
COOH,
-COOalkyyli, jolloin alkyylissä on 1 - 4 hiiliatomia ja se on suoraketjuinen tai haaroittunut,
$-(CH_2)_pNR_3R_4$, jossa p on nolla tai yksi, ja kumpikin R_3:sta ja R_4:stä on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia;

(b) 1- tai 2-naftyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla, joita ovat
fenyyli,
alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut,
alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut;
hydroksi,
fenoksi,
fluori,
kloori,
bromi,
nitro,
trifluorimetyyli,
-COOH,
-COOalkyyli, jolloin alkyylissä on 1 - 4 hiiliatomia ja se on suoraketjuinen tai haaroittunut,
$-(CH_2)_pNR_3R_4$, jossa p, R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyt;

(c) aryylialkyyli;

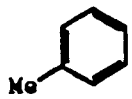
(d) suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliketju, jossa on 1 - 20 hiiliatomia ja joka on tyydyttynyt tai sisältää 1 - 3 kaksoissidosta; tai

(e) adamantyyli- tai sykloalkyyliryhmä, jossa sykloalkyyliosassa on 3 - 6 hiiliatomia;
niillä ehdoilla, että:

(i) kun X on $(CH_2)_n$, Y on happi ja R_1 on substituoitu fenyyli, niin R_2 on substituoitu fenyyli;

(ii) kun Y on happi, X on $(CH_2)_n$, R_2 on fenyyli tai naftyyli, niin R_1 ei ole suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliketju; ja

(iii) seuraavia yhdisteitä ei oteta lukuun:

X	Y	R	R_1	R_2
CH_2	O	H	$(CH_2)_2CH_3$	Ph
CH_2	O	H	CH_3	Ph
CH_2	O	H		i-Pr

Keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet

joissa R_1 on fenyyli tai fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin,

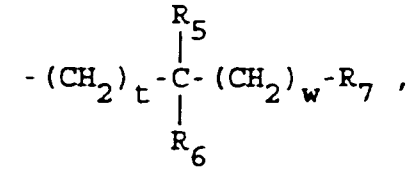
joissa R_2 on fenyyli tai fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin,

joissa sekä R_1 että R_2 ovat fenyyli, jossa kumpikin fenyyli on disubstituoitu 2,6-asemaan,

joissa R_1 on fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin ja R_2 on fenyyli, joka on trisubstituoitu 2,4,6-asemiin,

joissa R_1 on 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli ja R_2 on 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli tai 2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli,

joissa toinen R_1:stä ja R_2:sta on ryhmä



jossa t on nolla tai 1 - 4; w on nolla tai 1 - 4, sillä ehdolla, että t:n ja w:n summa ei ole suurempi kuin 5; R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai

kun R_5 on vety, R_6 voi olla R_7:lle määriteltyjä ryhmiä; ja R_7 on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu 1 - 3 substituentilla, joita ovat suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, fenoksi, hydroksi, fluori, kloori, bromi, nitro, trifluorimetyyli, -COOH, COOalkyyli, jolloin alkyylissä on 1 - 4 hiiliatomia, tai $-(CH_2)_pNR_3R_4$, jossa p, R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyt.

Myös edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

X on happi, rikki tai $(CR'R")_n$;

Y on happi, rikki tai $(CR'R")_n$, sillä ehdolla, että ainakin toinen X:stä tai Y:stä on $(CR'R")_n$, jossa n on kokonaisluku

1 - 4 ja R' ja R" ovat toisistaan riippumatta vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiltä, mahdollisesti substituoitu fenyyli, halogeeni, hydroksi, alkoksi, asyylioksi, sykloalkyyli, tai R' ja R" muodostavat yhdessä karbonyylin tai spirosykloalkyyliryhmän, jossa on 3 - 10 hiiltä;

R on vety;

R_1 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 10 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3 - 10 hiiliatomia;

R_2 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 10 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, fenoksi, joka on mahdollisesti substituoitu, sillä ehdolla, että vain jos X on $(CR'R")_n$, voi R_1 olla mahdollisesti substituoitu fenoksi, ja vain jos Y on $(CR'R")_n$, voi R_2 olla mahdollisesti substituoitu fenoksi, ja lisäehdolla, että ainakin toinen R_1:stä ja R_2:sta on mahdollisesti substituoitu fenyyli tai fenoksi.

Edullisempia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa
X on happi;
Y on $(CR'R")_n$, jossa n on kokonaisluku 1 - 2;
R on vety;
R_1 on mahdollisesti substituoitu fenyyli;
R_2 on mahdollisesti substituoitu fenyyli tai fenoksi, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 10 hiiltä, tai sykloalkyyli, jossa on 3 - 10 hiiltä; ja
R' ja R" ovat toisistaan riippumatta vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiltä, mahdollisesti substituoitu fenyyli, halogeeni, hydroksi, alkoksi,

asyylioksi, sykloalkyyli, tai R' ja R" muodostavat yhdessä karbonyylin tai spirosykloalkyylin.

Keksintö koskee myös plasman kolesterolikonsentraatioiden säätelyyn tarkoitettua farmaseuttista koostumusta, joka sisältää terapeuttisesti tehokkaan määrän yhtä tai useaa kaavan I mukaista yhdistettä. Edelleen se koskee menetelmää hyperkolesterolemian hoitamiseksi ja ateroskleroosin hoitamiseksi, jossa menetelmässä potilaalle annetaan tehokas määrä yhtä tai useaa kaavan I mukaista yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävän väliaineen kanssa.

Keksinnön mukaiset yhdisteet antavat käyttöön uuden luokan N-asyylisulfamidihappoestereitä (tai -tioestereitä), N-asyylisulfonamideja ja N-sulfonyylikarbamiinihappoestereitä (tai -tioestereitä), jotka ovat ACAT-estäjiä, mikä tekee ne käyttökelpoisiksi hyperkolesterolemian ja ateroskleroosin hoidossa.

Yllä olevassa kaavassa I kuvaavia esimerkkejä suoraketjuisista tai haaroittuneista tyydyttyneistä hiilivetyketjuista, joissa on 1 - 20 hiiliatomia, ovat mm. metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyli-, iso-butyyli-, tert-butyyli-, n-pentyyli-, isopentyyli-, n-heksyyli-, n-heptyyli-, n-oktyyli-, n-undekyyli-, n-dodekyyli-, n-heksadekyyli-, 2,2-dimetyylidodekyyli-, 2-tetradekyyli- ja n-oktadekyyliryhmät.

Kuvaavia esimerkkejä suoraketjuisista tai haaroittuneista hiilivetyketjuista, joissa on 1 - 20 hiiliatomia ja joissa on 1 - 3 kaksoissidosta, ovat mm. etenyyli, 2-propenyyli, 2-butenyyli, 3-pentenyyli, 2-oktenyyli, 5-nonenyyli, 4-undekenyyli, 5-heptadekenyyli, 3-oktadekenyyli, 9-oktadekenyyli, 2,2-dimetyyli-11-eikosenyyli, 9,12-oktadekadienyyli ja heksadekenyyli.

Suoraketjuisia tai haaroittuneita alkoksiryhmiä, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, ovat esimerkiksi metoksi, etoksi, n-propoksi, t-butoksi ja pentyylioksi.

Kuvaavia esimerkkejä kaavassa I käytetyistä suoraketjuisista tai haaroittuneista alkyyliryhmistä, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, ovat mm. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-pentyyli, n-butyyli ja tert-butyyli.

Kuvaavia esimerkkejä kaavassa I käytetyistä sykloalkyyliryhmistä ovat mm. syklopentyyli, sykloheksyyli, syklo-oktyyli, tetrahydronaftyyli ja 1- tai 2-adamantyyli.

Spirosykloalkyyliryhmiä ovat esimerkiksi spirosyklopropyyli, spirosyklobutyyli, spirosyklopentyyli ja spirosykloheksyyli.

Kuvaavia esimerkkejä aryylialkyyliryhmistä ovat: bentsyyli, fenetyyli, 3-fenyylipropyyli, 2-fenyylipropyyli, 4-fenyylibutyyli, 2-fenyylibutyyli, 3-fenyylibutyyli, bentshydryyli, 2,2-difenyylietyyli ja 3,3-difenyylipropyyli.

Myös kaavan I mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat luetaan osaksi tätä keksintöä.

Emässuolat voidaan muodostaa kaavan I mukaisista yhdisteistä näiden reaktiolla yhden ekvivalentin kanssa sopivaa, ei-toksista, farmaseuttisesti hyväksyttävää emästä, sen jälkeen haihduttamalla reaktioon käytetty liuotin, ja tarvittaessa uudelleenkiteyttämällä suola. Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan saada talteen emässuolasta saattamalla suola reagoimaan sopivan hapon kuten bromivetyhapon, suolahapon tai etikkahapon, vesiliuoksen kanssa.

Sopivia emäksiä keksinnön mukaisten yhdisteiden emässuolojen muodostamiseksi ovat mm. amiinit kuten trietyyliamiini tai dibutyyliamiini, tai alkalimetalliemäkset ja maa-alkalimetalliemäkset. Edullisia alkalimetallihydroksideja ja maa-alkalimetallihydroksideja suolanmuodostajina ovat litiumin, natriumin, kaliumin, magnesiumin tai kalsiumin hydroksidit. Ei-toksisten, farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodostukseen sopivien emästen luokka on farmaseuttisen formulointialan ammattimiesten hyvin tuntema. Katso esimerkiksi julkaisua: Berge SN, *et al.*; J Pharm Sci 1977;66:1-19.

Sopivia happoja emäksisen ryhmän sisältävien keksinnön mukaisten yhdisteiden happosuolojen muodostukseen ovat, muttei välttämättä näihin rajoittuen, etikka-, bentsoe-, bentseenisulfoni-, viini-, bromivety-, suola-, sitruuna-, fumaari-, glukoni-, glukuroni-, glutamiini-, maito-, omena-, maleiini-, metaanisulfoni-, pamoa-, salisyyli-, stearriini-, meripihka-, rikki- ja viinihappo. Happoadditiosuolat muodostetaan alalla hyvin tunnetuilla menettelytavoilla.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat myös esiintyä eri stereoisomeerisissä muodoissa, koska yhdisteessä on läsnä asymmetrisiä keskuksia. Keksintö koskee huomioon yhdisteiden kaikkia stereoisomeerejä muotoja samoin kuin niiden seoksia, mukaan lukien raseemiset seokset.

Lisäksi keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä solvatoimattomissa samoin kuin solvatoiduissa muodoissa farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimien, kuten veden, etanolin ja vastaavien kanssa. Yleensä solvatoituja muotoja pidetään keksinnön tarkoituksiin solvatoimattomien muotojen kanssa samanarvoisina.

Edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa toinen R_1:stä ja R_2:sta on fenyyli, ja edullisemmin ne, joissa toinen R_1:stä ja R_2:sta on substituoitu fenyyli, ja vielä edullisemmin ne, joissa toinen R_1:stä ja R_2:sta on fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin.

Yhdessä edullisessa suoritusmuodossa sekä R_1 että R_2 ovat fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin. Eräässä toisessa edullisessa suoritusmuodossa R_1 on fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemaan, ja R_2 on trisubstituoitu 2,4,6-asemiin.

Keksinnön eräässä toisessa edullisessa suoritusmuodossa R_1 on 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli; ja R_2 on 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli tai 2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli.

Kaavan I mukaisia edullisia yhdisteitä ovat, näihin kuitenkaan rajoittumatta, mm. seuraavat:
sulfamidihappo-(fenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli-2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[adamantaaniasetyyli]-2,6-bis[1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri-natriumsuola,
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri-natriumsuola,

sulfamidihappo-(dekanoyyli)-2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(dodekanoyyli)-2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
2,6-bis(1-metyylietyyli)-N-[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]metyyli]sulfonyyli]bentseeniasetamidi,
2,6-bis(1-metyylietyyli)-N-[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]metyyli]sulfonyyli]bentseeniasetamidi-natriumsuola,
2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]metyyli]sulfonyyli]karbamaatti,
2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]metyyli]sulfonyyli]karbamaatti-natriumsuola,
sulfamidihappo-(1-okso-3,3-difenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,6-dikloorifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,6-dikloorifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-trans-[(2-fenyylisyklopropyyli)-karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,5-dimetoksifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,4,6-trimetoksifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,4,6-trimetyylifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2-tiofenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[3-tiofenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2-metoksifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,

sulfamidihappo-(oksofenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2-trifluorimetyylifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-2-fenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(syklopentyylifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(sykloheksyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(difenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(trifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[(1-fenyylisyklopentyyli)karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(3-metyyli-1-okso-2-fenyylipentyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-2-fenyylibutyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(sykloheksyylifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-2,2-difenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[(9H-fluoren-9-yyli)karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-3-fenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]-2-propenyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]propyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,

sulfamidihappo-[(asetyylioksi)-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[hydroksi[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[fluori[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(3-metyyli-1-okso-2-fenyylipentyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri-natriumsuola,
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenoksi]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri ja
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(fenyyli)fenyyliesteri.

Kuten alla taulukossa 1 esitetyt tiedot osoittavat, keksinnön mukaiset yhdisteet ovat asyyli-CoA:kolesteroliasyylitransferaasi(ACAT) -entsyymin estäjiä, ja ovat siten tehokkaita kolesterolin esteröinnin ja suolen soluseinän läpi kuljetuksen estossa. Siten keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hyperkolesterolemian tai ateroskleroosin hoitoon tarkoitetuissa farmaseuttisissa formulaatioissa.

Keksinnön mukaisten edustavien yhdisteiden kyky estää ACAT:tä mitattiin käyttämällä *in vitro* -testiä, joka kuvataan yksityiskohtaisemmin julkaisussa Field FJ, Salone RG; Biochemica et Biophysica, 1982;712:557-570. Testissä määritetään testiyhdisteen kyky estää kolesterolin asyloituminen öljyhapolla mittaamalla radioleimatusta öljyhaposta muodostuneen radioleimatun kolesterolioleaatin määrä kudosvalmisteessa, joka sisältää rotan maksan mikrosomeja.

Taulukossa 1 näkyvät tiedot ilmaistaan IC_{50}-arvoina; ts. testiyhdisteen konsentraationa, joka vaaditaan entsyymin aktiivisuuden 50-%:iseen estoon.

Taulukko 1

Esimerkki	LAI IC_{50} (µM)
1	9,7
2	12
3	11
4	13
5	12
6	12
7	47
8	21
10	>5
11	>10
13	25
14	33
15	34
16	36
17	>50
18	22
19	>50
20	>50
21	55
22	50
23	12
24	26
25	7,2
26	28
27	12
28	6

Taulukko 1 (jatkoa)

Esimerkki	LAI IC_{50} (µM)
29	15
30	4,1
31	3,3
32	8,9
33	9,3
34	7,7
35	8,9
36	22
37	16
38	31
39	32
40	32
41	28
42	7
43	31
44	9,4
45	5,6
46	34
47	38
48	8,3

Yhdessä *in vivo* -seulonnassa, jota merkitään APCC, koiraspuolisia Sprague-Dawley -rottia (200 - 225 g) jaettiin sattumanvaraisesti käsittelyryhmiin, ja niille annosteltiin klo 16 joko vehikkeliä (CMC/Tween) tai yhdisteiden suspensioita vehikkelissä. Sitten normaali muonaruokavalio korvattiin runsasrasvaisella, runsaskolesterolisella ruokavaliolla (merkitään PCC), joka sisälsi 0,5 % koolihap-

poa. Rotat kuluttivat tätä ruokavaliota mielin määrin yön aikana, ja tapettiin klo 8 aamulla, jotta saataisiin verinäytteitä standardimenettelytavoilla suoritettavaan kolesterolianalyysiin. Keskimääräisten kolesteroliarvojen väliset tilastolliset erot samalla vehikkelillä määritettiin käyttämällä varianssianalyysiä, jota seurasi Fisher'in "vähiten merkittävä"-testi. Tämän kokeen tulokset keksinnön mukaisille edustaville yhdisteille esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2

Yhdiste esimerkistä	Muutos-% (mg/dl)
1	-63
2	-62
3	-79
4	-47
5	-73
6	-75
7	-17
8	-66
10	-26
11	-8
12	-5
13	-31
14	-12
15	-14
16	+10
17	-40
18	-47
19	-20
20	-19
21	-16

Taulukko 2 (jatkoa)

Esimerkki	Muutos-% (mg/dl)
22	-23
23	-19
24	-24
25	-71
26	-26
27	-72
28	-30
29	-9
30	-40
31	-30
32	-48
33	-63
34	-67
35	-9
36	-6
37	-50
38	-16
39	+5
40	-54
41	-73
42	-25
43	-45
44	-74
45	-63
46	-57
47	-46
48	-73

Kaavojen I tai II mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja annetaan potilaalle terapeuttisessa käytössä aineina hyperkolesterolemian tai ateroskleroosin hoitamiseksi annostelutasoilla 250 - 3000 mg/päivä. Normaalille aikuiselle ihmiselle, jonka kehonpaino on noin 70 kg, tämä muuttuu annosteluksi 5 - 40 mg/kg kehonpainoa päivässä. Erityiset käytetyt annostelut voivat kuitenkin vaihdella potilaan vaatimuksista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytetyn yhdisteen tehokkuudesta riippuen. Ammattimies osaa määrittää erityiseen tilanteeseen optimaaliset annostelut.

Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi keksinnön mukaisista yhdisteistä inertit, farmaseuttisesti hyväksyttävät väliaineet voivat olla joko kiinteitä tai nesteitä. Kiinteässä muodossa olevia valmisteita ovat mm. jauheet, tabletit, dispergoitavat rakeet, kapselit ja lääkepussit.

Kiinteä väliaine voi olla yhtä tai useaa ainetta, joka voi myös toimia laimennusaineena, aromiaineena, liuottavana aineena, voiteluaineena, suspendoimisaineena, sideaineena tai tabletin hajoamista edistävänä aineena; se voi olla myös kapselointimateriaalia.

Jauheissa väliaine on hienojakoista kiinteää ainetta, joka on seoksena hienojakoisen aktiivisen komponentin kanssa. Tableteissa aktiivinen komponentti sekoitetaan sopivissa osuuksissa välttämättömät sitomisominaisuudet omaavan väliaineen kanssa ja puristetaan haluttuun muotoon ja kokoon.

Jauheet ja tabletit sisältävät edullisesti määrän välillä noin 5 - noin 70 paino-% aktiivista valmistusainetta. Sopivia väliaineita ovat magnesiumdikarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, laktoosi, sokeri, pektiini, dekstriini,

tärkkelys, tragantti, metyyliselluloosa, natriumkarboksimetyyliselluloosa, alhaisessa lämpötilassa sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat.

Käsite "valmiste" on tarkoitettu sisältämään aktiivisen yhdisteen formulaation väliaineena käytetyn kapselointimateriaalin kanssa, väliaineena, joka aikaansaa kapselin, jossa aktiivinen komponentti (muiden väliaineiden kanssa tai ilman) on väliaineen ympäröimänä, joka on siten sen kanssa assosiaatiossa. Samalla tavalla luetaan mukaan myös lääkepussit tai transdermaaliset järjestelmät.

Tabletteja, jauheita, lääkepusseja ja kapseleita voidaan käyttää oraaliseen antoon sopivina kiinteinä annostelumuotoina. Nestemäisiä valmisteita ovat mm. oraaliseen antoon sopivat liuokset, suspensiot tai emulsiot. Oraaliseen antoon tarkoitettuja vesiliuoksia voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen yhdiste veteen ja lisäämällä haluttaessa sopivia aromiaineita, väriaineita, stabilointiaineita ja sakeutusaineita. Oraaliseen käyttöön tarkoitettuja vesisuspensioita voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoista aktiivista komponenttia veteen yhdessä viskoosin materiaalin kuten luonnollisten tai synteettisten kumien, hartsien, metyyliselluloosan, natriumkarboksimetyyliselluloosan ja muiden farmaseuttisella formulointialalla tunnettujen suspendoimisaineiden kanssa.

Farmaseuttinen valmiste on edullisesti yksikköannosmuodossa. Sellaisessa muodossa valmiste on jaettu yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät aktiivista komponenttia. Yksikköannosmuoto voi olla pakattu valmiste, joka sisältää valmisteen erilliset määrät, esimerkiksi pakattuja tabletteja, kapseleita ja jauheita lääkepulloissa tai ampulleissa. Yksikköannosmuoto voi myös olla itse kapseli,

lääkepussi tai tabletti, tai se voi olla sopiva lukumäärä näitä pakattuja muotoja.

Joitakin keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä valmistetaan kaaviossa I esitetyllä tavalla, jossa ryhmillä R, R_1 ja R_2 on kaavassa 1 määritellyt merkitykset; ja Z on halogeeni.

Reitissä 1 kaavan R_2Z mukaisen halogenidin liuosta eetterissä lisätään Li-jauheen suspensioon eetterissä, jota kuumennetaan refluksoiden. Liuos jäähdytetään 0 °C:seen. Tulokseksi saatu litiumyhdiste kaadetaan sitten nestemäiseen etyleenioksidiin, joka on jäähdytetty ennalta -78 °C:seen. Seos saa lämmetä huoneenlämpötilaan. Kylläisellä NH_4Cl:llä käsittelyn jälkeen tuote 3 uutetaan etyyliasetaatilla. Alkoholi 3 hapetetaan Jones-reagenssilla ($K_2Cr_2O_7$/-H_2SO_4) asetonilla 0 °C:ssa hapoksi 4.

Vaihtoehtoisesti happo 4 voidaan saada käyttämällä samanlaista menetelmää, kuin julkaisussa Org. Syn. Coll., 3:557, jossa substituoitu bentseeni kloorimetyloidaan, minkä jälkeen seuraa kloorin syrjäytys nitriilillä ja nitriilin seuraava hydrolyysi hapoksi 4.

Sitten hapon 4 annetaan reagoida oksalyylikloridin kanssa tolueenissa huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan asyylikloridi 5. Sillävälin alkoholi 6 käsitellään kloorisulfonyyli-isosyanaatilla refluksoituvassa tolueenissa, jolloin saadaan yhdiste 7, joka sitten hydrolysoidaan vedellä, jolloin saadaan yhdiste 8. Sitten yhdisteet 5 ja 8 sekoiutetaan THF:ssä Et_3N:n läsnä ollessa huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan yhdiste 9. Reitissä IA yhdiste 9 saadaan myös saattamalla yhdiste 7 reagoimaan R_2CH_2MgZ:n (15) kanssa (saatavissa kaupallisesti tai voidaan valmistaa helposti tekniikan alalla yleisesti tunnetuilla menetel-

millä) THF:ssä refluksoiden. Yhdiste 28 saadaan saattamalla yhdiste 9 (saatuna joko reitillä 1 tai 1A) reagoimaan emäksen ja sitten RZ:n kanssa.

Muita keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan kaaviossa II (reitit 2 ja 3) kuvatulla tavalla, jossa R, R_1 ja R_2 ovat kaavalle I määritellyt; ja Z on halogeeni.

Reitissä 2 halogenidin R_1CH_2Z (14) ja tiourean (yhdiste 24) liuosta absoluuttisessa etanolissa kuumennettiin refluksoiden, jolloin saatiin isotiourea (R_1CH_2-S-C(NH)NH_2) (25). Isotiourean H_2O:hon suspendoidun liuoksen läpi lisättiin kuplittaen kloorikaasua 0 °C:ssa, minkä jälkeen kuplitettiin $NH_{3(g)}$:tä, jolloin saatiin sulfonamidi ($R_1CH_2SO_2NH_2$) 18. Suoritettiin sulfonamidin 18 ja asyylikloridin R_2CH_2COCl 5 välinen kondensointi THF:ssä N_2:n alla Et_3N:n läsnäollessa, jolloin saatiin N-asyylisulfonamidi (yhdiste 21). Yhdisteen 18 annetaan myös reagoida yhdisteen 22 kanssa (katso reittiä 3 yhdisteen 22 valmistusta varten) THF:ssä Et_3N:n läsnäollessa huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan yhdiste 23. Yhdiste 28 saadaan käsittelemällä yhdisteet 21 tai 23 (jotka saadaan reiteillä 2 vastaavasti tai 3) emäksellä ja sitten RZ:lla.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytetyt halogenidit RZ, R_2Z ja R_1Z ovat alalla tunnettuja, tai ne voidaan valmistaa alalla yleisesti tunnetuilla menettelytavoilla.

Koska keksinnön mukaiset edulliset yhdisteet valmistetaan kaavioissa I ja II esitetyllä tavalla, olisi ymmärrettävä, että keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yleisesti seuraavaksi esitetyllä tavalla.

N-asyylisulfamidihappoesterit (tai -tioesterit), joilla on kaavion I reitin 1 yhdisteen 9 kaava, voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan asyylikloridia ja sulfamaattia, joilla on reitissä 1 yhdisteiden 5 ja vastaavasti 8 kaava. Tulokseksi saatu esteri (tai tioesteri) voidaan mahdollisesti saattaa reagoimaan emäksen ja sen jälkeen aryylihalogenidin kanssa.

Vaihtoehtoisesti N-asyylisulfamidihappoesterit (tai -tioesterit), joilla on yhdisteen 9 kaava kaavion I reitissä IA, voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan oksisulfonyyli-isosyanaattia ja Grignard-reagenssia, joilla on yhdisteiden 7 ja vastaavasti 15 kaava reitissä IA. Tulokseksi saatu esteri (tai tioesteri) voidaan mahdollisesti saattaa reagoimaan emäksen ja sen jälkeen aryylihalogenidin kanssa.

N-asyylisulfonamidit, joilla on kaavion II reitin 2 yhdisteen 21 kaava, voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan happokloridia ja sulfonamidia, joilla on reitissä 2 yhdisteiden 5 ja vastaavasti 18 kaava reitissä IA. Tulokseksi saatava sulfonamidi voidaan mahdollisesti saattaa reagoimaan emäksen ja sen jälkeen aryylihalogenidin kanssa.

N-sulfonyylikarbamiinihappoesterit (tai -tioesterit), joilla on yhdisteen 23 kaava kaavion II reitissä 3, voidaan valmistaa saattamalla reagoimaan sulfonamidi ja klooriformiaatti, joilla on reitissä 3 yhdisteiden 18 ja vastaavasti 22 kaavat. Tulokseksi saatava esteri (tai tioesteri) voidaan mahdollisesti saattaa reagoimaan emäksen ja sen jälkeen aryylihalogenidin kanssa.

Esimerkit

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksijöiden keksimiä tekniikoita keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi. Ammattimiesten olisi ymmärrettävä, että seuraavissa esimerkeissä esitetyt tekniikat edustavat keksijöiden keksimiä laboratoriotekniikoita, jotka on tarkoitettu toimimaan hyvin keksintöä toteutettaessa, ja siten niiden voidaan katsoa muodostavan edulliset tavat tähän toteutukseen. Ammattimiesten olisi kuitenkin ymmärrettävä tämän selityksen valossa, että erityisiin kuvattuihin suoritusmuotoihin voidaan tehdä useita muutoksia, ja silti voidaan saada sama tai samanlainen tulos keksinnön hengestä ja suojapiiristä poikkeamatta. Ts. seuraavat esimerkit esitetään keksinnön suojapiirin erityisten koostumusten ja menetelmien kuvaamiseksi, eikä niitä ole tarkoitettu keksinnön suojapiiriä rajoittaviksi.

Esimerkki 1

Sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

(a) 2,6-di-isopropyylifenyylietanoli

2,6-di-isopropyylibromibentseeni (katso valmistusta varten julkaisua J. Org. Chem., 42(14):2426-2431 (1977)) (30 g, 124,4 mmol) lisättiin suspensioon, jossa oli Li-jauhetta (1,9 g, 273,6 mmol) eetterissä (100 ml), jota kuumennettiin refluksoiden, kuumennusta jatkettiin vielä 4 tunnin ajan, jäähdytettiin, ja seos kaadettiin etyleenioksidiin, joka oli jäähdytetty ennalta -78 °C:seen. Seos lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan, lisättiin hitaasti ja varovasti kylläistä NH_4Cl-liuosta, eetterikerros erotettiin ja pestiin suolaliuoksella, kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin, ja liuotin haihdutettiin kuiviin. Kromatografoitiin

pylväällä (3:1 heksaani:etyyliasetaatti), jolloin saatiin puhdasta 2,6-di-isopropyylifenyylietanolia (17 g, 66,3 %); NMR ($CDCl_3$): δ 1,2 - 1,3 (m, 12H), 3,05 (t, 2H), 3,15 - 3,35 (m, 2H), 3,7 - 3,8 (t, 2H), 7,1 - 7,3 (m, 3H) ppm.

(b) 2,6-di-isopropyylietikkahappo

Jones-reagenssia (94 ml, 2 M, 188 mmol) lisättiin 2 tunnin aikana liuokseen, jossa oli 2,6-di-isopropyylifenyylietanolia (19,2 g, 93,05 mmol) asetonissa (600 ml) 0 °C:ssa. Seosta sekoitettiin vielä 0,5 tunnin ajan. Reaktioseos kaadettiin eetteriin (1 l), pestiin suolaliuoksella, ja tuote uutettiin 1N NaOH:lla. Emäksinen uute säädettiin väkevällä HCl:llä happamaan pH-arvoon, vapautunut happo poistettiin uuttamalla eetterillä (200 ml x 5). Yhdistetty eetteriuute kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin, ja sitten haihdutettiin. Jäännöstä käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta (18,47 g, 90 %); NMR ($CDCl_3$): δ 1,15 - 1,35 (m, 12H), 3,05 - 3,25 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,1 - 7,35 (m, 3H) ppm.

(c)Sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri

2,6-di-isopropyylietikkahappoa (200 mg, 0,91 mmol) ja oksalyylikloridia (253,9 mg, 2 mmol) sekoitettiin yhteen 20 ml:ssa tolueenia huoneenlämpötilassa N_2:n alla käyttäen katalysaattorina muutama taippa DMF:ää. Seosta sekoitettiin 16 tunnin ajan, sitten liuotin ja ylimääräinen oksalyylikloridi poistettiin tyhjössä, ja asyylikloridi liuotettiin uudelleen 20 ml:aan kuivaa THF:ää. Liuokseen lisättiin N_2:n alla 2,6-di-isopropyylifenyylisulfamaattia (257 mg, 1 mmol, katso valmistusta varten julkaisua Phos. and Sulf., 12:167 (1984)) ja Et_3N:ää (139 µl, 1 mmol), ja seosta sekoitettiin 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.

Liuotin poistettiin, ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja 1 N HCl:n välillä. Orgaaninen kerros kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin, ja puhdas tuote eristettiin pylväskromatografialla (1:1 heksaani:EtOAc, 300 mg, 72 %), sp. 166 - 168 °C.

Esimerkki 2

Sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri-natriumsuolan synteesi

Esimerkin 1 otsikkoyhdisteen natriumsuola valmistettiin liuottamalla esimerkin 1 otsikkoyhdistettä (1 g, 2,18 mmol) THF:ään (10 ml), ja liuokseen lisättiin yksi ekvivalentti NaH:ta (87 mg, 2,18 mmol), ja sitten tätä sekoitettiin 0,5 tunnin ajan. Liuotin haihdutettiin, ja tuote saatiin trituroimalla heksaanilla (0,63 g, 60 %), sp. 242 - 244 °C.

Esimerkki 3

Sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylisulfamaatti korvattiin 2,4,6-tri-isopropyylifenyylisulfamaatilla, sp. 152 - 155 °C.

Esimerkki 4

Sulfamidihappo-[adamantaaniasetyyli]-2,6-bis-[1-metyylietyyli]fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyy-

liasetyylikloridi korvattiin adamantaaniasetyylikloridilla;
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 1,21 (d, 12H), 1,6 - 2,0 (m, 15H), 2,15 (s, 2H), 3,4 (m, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 3H) ppm.

Esimerkki 5

Sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

(a) 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylialkoholi

Liuosta, jossa oli kaupallisesti saatavaa 2,4,6-tri-isopropyylibentsoyylikloridia (35 g, 131,2 mmol) 400 ml:ssa eetteriä, lisättiin hitaasti suspensioon, jossa oli litiumaluminiumhydridiä (LAH) (4,89 g, 131,2 mmol) eetterissä (300 ml) -15 °C:ssa. Seos lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan 18 tunnin aikana. Lisättiin hitaasti kylläistä Na_2SO_4:ää, ja eetterikerros erotettiin, kuivattiin $MgSO_4$:llä, ja haihdutettiin kuiviin. Yhdistettä käytettiin seuraavassa vaiheessa enempää puhdistamatta.
NMR ($CDCl_3$): δ 1,2 - 1,4 (m, 18H), 2,8 - 3,0 (m, 1H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 4,8 (s, 2H), 7,1 (s, 2H) ppm.

(b) 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylibromidi

Liuosta, jossa oli PBr_3:a (2,7 g, 10 mmol) eetterissä (10 ml), lisättiin hitaasti liuokseen, jossa oli 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylialkoholia (4,68 g, 20 mmol) 20 ml:ssa eetteriä huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin 1 tunnin ajan, lisättiin 5 ml absoluuttista EtOH:ta, ja sekoitusta jatkettiin vielä 0,5 tunnin ajan. Liuotin poistettiin, ja jäännös jaettiin EtOAc:n ja kylläisen Na_2CO_3:n välillä. EtOAc-kerros erotettiin, pestiin suolaliuoksella, ja kuivattiin $MgSO_4$:llä. Liuotin haihdutettiin, ja puhdas tuote

eristettiin pylväskromatografialla (100 % CH_2Cl_2, 3,5 g, 59 %);
NMR ($CDCl_3$): δ 1,2 - 1,4 (m, 18H), 2,8 - 3,0 (m, 1H), 3,2 - 3,45 (m, 2H), 4,7 (s, 2H), 7,04 (s, 2H) ppm.

(c) Sulfamidihappo-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)]fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri

Liuosta, jossa oli 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylibromidia (12 g, 40,4 mmol) kuivassa THF:ssä (160 ml), lisättiin suspensioon, jossa oli Mg-jauhetta (1,96 g, 80,8 mmol) (4 tuntia) THF:ssä (20 ml), jota kuumennettiin refluksoiden, lisättiin paljaaltaan 2,6-di-isopropyyli-fenoksisulfonyyli-isosyanaattia ($ROSO_2NCO$) (katso valmistusta varten julkaisua Phos. and Sulf., 19:167 (1984)) (11,45 g, 40,4 mmol), ja kun lisäys oli suoritettu loppuun, refluksointia jatkettiin vielä 2 tunnin ajan. Reaktiota sekoitettiin huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. Lisättiin kylläistä NH_4Cl:ää ja EtOAc:tä. EtOAc-kerros erotettiin, kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin, ja haihdutettiin kuiviin. Puhdistettiin pylväskromatografialla (4:1 heksaani:EtOAc), jolloin yhdiste eristettiin valkoisena kiinteänä aineena (13,5 g, 67 %), sp. 178 - 180 °C.

Esimerkki 6

Sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin natriumsuolan synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 2 otsikkoyhdiste paitsi, että esimerkin 1 otsikkoyhdiste korvattiin esimerkin 5 otsikkoyhdisteellä, sp. 250 - 252 °C.

Esimerkki 7

Sulfamidihappo-(fenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 5 otsikkoyhdiste paitsi, että 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylimagnesiumbromidi korvattiin bentsyylimagnesiumkloridilla (kaupallisesti saatavaa), sp. 150 - 152 °C.

Esimerkki 8

Sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 5 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenoksisulfonyyli-isosyanaatti korvattiin 2,4,6-tri-isopropyylifenoksisulfonyyli-isosyanaatilla, sp. 178 - 180 °C.

Esimerkki 9

2,6-bis(1-metyylietyyli)-N-[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)]fenyyli]metyyli]sulfonyyli]bentseeniasetamidinsynteesi

(a) S-2,4,6-tri-isopropyylibentsyyli-isotiourea

Seosta, jossa oli 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylibromidia (6,0 g, 20 mmol) ja tioureaa (1,536 g, 20,1 mmol) 180 ml:ssa absoluuttista EtOH:ta, kuumennettiin refluksoiden 3 tunnin ajan. Reaktio jäähdytettiin ja haihdutettiin. Valkoista jauhetta (7,1 g, 95 %) käytettiin seuraavassa vaiheessa puhdistamatta enempää, sp. 200 - 205 °C.

(b) 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylisulfonamidi

Kloorikaasua lisättiin kuplittaen suspensioon, jossa oli S-2,4,6-tri-isopropyylibentsyyli-isotioureahydrobromidia (2,5 g, 8,56 mmol) H_2O:ssa (100 ml) 0 °C:ssa 1 tunnin ajan. Kiinteä aine uutettiin EtOAc:hen (50 ml), ja EtOAc-liuoksen läpi lisättiin kuplittaen $NH_{3(g)}$:tä 0 °C:ssa 0,5 tunnin ajan, ja liuosta sekoitettiin edelleen huoneenlämpötilassa 2 tunnin ajan. 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylisulfonamidi eristettiin valkoisena jauheena (100 mg) pylväskromatografialla (4:1 heksaani:EtOAc);
NMR ($CDCl_3$): δ 1,2 - 1,6 (m, 18H), 2,8 - 3,0 (m, 2H), 3,25 - 3,4 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,0 (s, 2H), ppm.

(c) 2,6-bis(1-metyylietyyli)-N-[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]metyyli]sulfonyyli]bentseeniasetamidi

Liuosta, jossa oli 2,4,6-tri-isopropyylibentsyylisulfonamidia (100 mg, 0,33 mmol), 2,6-di-isopropyylifenyyliasetyylikloridia (75 mg, 0,34 mmol), ja Et_3N:ää (47 µl, 0,34 mmol) 10 ml:ssa THF:ää, sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Liuotin haihdutettiin, ja jäännös jaettiin etyyliasetaatin ja 0,1 N HCl:n välillä, orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivattiin, ja haihdutettiin. Puhdas tuote (20 mg, 12 %) eristettiin pylväskromatografialla (4:1 heksaani:EtOAc), m/e = 499;
NMR ($CDCl_3$): δ 7,05 - 7,4 (m, 5H), 4,25 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,45 - 3,6 (m, 1H), 3,0 - 3,15 (m, 2H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 1,05 - 1,4 (m, 30H) ppm.

Esimerkki 10

Sulfamidihappo-(dekanoyyli)-2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste paitsi, että 2,6-di-isopropyylifenyyli-asetyylikloridi korvattiin dekanoyylikloridilla, sp. 92 - 94 °C.

Esimerkki 11

Sulfamidihappo-dodekanoyyli)-2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-asetyylikloridi korvattiin dodekanoyylikloridilla; ^{1}H-NMR (DMSO-26): δ 7,09 (s, 3H), 3,65 (heptetti, 2H), 2,05 (t, 2H), 1,48 - 1,15 (m, 18H); 1,10 (d, 6H), 0,86 (t, 3H) ppm.

Esimerkki 12

Sulfamidihappo-[1-adamantyyli(karbonyyli])-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 1-adamantyylikarboksyylihapolla, sp. 165 - 167 °C.

Esimerkki 13

Sulfamidihappo-(1-okso-3,3-difenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 3,3-difenyylipropionihapolla, sp. 149 - 152 °C.

Esimerkki 14

Sulfamidihappo-[2,6-dikloorifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 2,6-dikloorifenyylietikkahapolla, sp. 203 - 205 °C.

Esimerkki 15

Sulfamidihappo-trans-[(2-fenyylisyklo-propyyli)karbonyyli]-2,5-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi, että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin trans-2-fenyylisyklopropyylikarboksyylihapolla, sp. 166 - 168 °C.

Esimerkki 16

Sulfamidihappo-[2,5-dimetoksifenyyli-(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-asetyylikloridi korvattiin 2,5-dimetoksifenyyliasetyylikloridilla, sp. 150 - 152 °C.

Esimerkki 17

Sulfamidihappo-[2,4,6-trimetoksifenyyli-(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 2,4,6-trimetoksifenyylietikkahapolla, sp. 159 - 163 °C.

Esimerkki 18

Sulfamidihappo-[2,4,6-trimetyylifenyyli-(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 2,4,6-trimetyylifenyylietikkahapolla, sp. 159 - 161 °C.

Esimerkki 19

Sulfamidihappo-[2-tiofenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste paitsi, että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 2-tiofeenietikkahapolla, sp. 133 - 136 °C.

Esimerkki 20

Sulfamidihappo-[3-tiofenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 3-tiofeenietikkahapolla, sp. 136 - 138 °C.

Esimerkki 21

Sulfamidihappo-[2-metoksifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste paitsi, että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 2-metoksifenyylietikkahapolla, sp. 159 - 161 °C.

Esimerkki 22

Sulfamidihappo-(oksofenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin bentsoyylimuurahaishapolla, sp. 106 - 109 °C.

Esimerkki 23

Sulfamidihappo-[2-trifluorimetyylifenyyli-(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin 2-trifluorimetyylifenyylietikkahapolla, sp. 144 - 149 °C.

Esimerkki 24

Sulfamidihappo-(1-okso-2-fenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin 2-fenyylipropionihapolla, sp. 142 - 144 °C.

Esimerkki 25

Sulfamidihappo-(syklopentyylifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin α-fenyylisyklopentaanikarboksyylihapolla, sp. 142 - 143 °C.

Esimerkki 26

Sulfamidihappo-(sykloheksyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin sykloheksyylietikkahapolla; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,35 (s, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 3H), 3,3 - 3,45 (m, 2H), 2,35 (d, 2H), 1,55 - 1,95 (m, 8H), 1,22 (d, 12H), 0,9 - 1,1 (m, 2H), ppm.

Esimerkki 27

Sulfamidihappo-(difenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin difenyylietikkahapolla, sp. 164 - 166 °C.

Esimerkki 28

Sulfamidihappo-(trifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin trifenyylietikkahapolla, sp. 142 - 144 °C.

Esimerkki 29

Sulfamidihappo-[1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyylil)karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-

etikkahappo korvattiin 1,2,3,4-tetrahydro-2-naftoehapolla, sp. 137 - 139 °C.

Esimerkki 30

Sulfamidihappo-[(1-fenyylisyklopentyyli)-karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 1-fenyyli-1-syklopentaanikarboksyylihapolla, sp. 149 - 152 °C.

Esimerkki 31

Sulfamidihappo-(3-metyyli-1-okso-2-fenyylipentyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste paitsi, että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 3-metyyli-2-fenyylivaleriaanahapolla;
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,65 (bs, 1H), 7,36 - 7,11 (m, 8H), 3,35 - 3,21 (m, 3H), 2,18 (bs, 1H), 1,73 - 0,69 (m, 20H), ppm.

Esimerkki 32

Sulfamidihappo-(1-okso-2-fenyylibutyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-asetyylikloridi korvattiin 2-fenyylibutyryylikloridilla, sp. 142 - 145 °C.

Esimerkki 33

Sulfamidihappo-(sykloheksyylifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin α-fenyylisykloheksaanikarboksyylihapolla, sp. 127 - 137 °C.

Esimerkki 34

Sulfamidihappo-(1-okso-2,2-difenyyli[propyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste paitsi, että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 2,2-difenyylipropionihapolla, sp. 140 - 145 °C.

Esimerkki 35

Sulfamidihappo-[bis-(4-kloorifenyyli)asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin bis(4-kloorifenyyli)etikkahapolla, sp. 175 - 176 °C.

Esimerkki 36

Sulfamidihappo-[(9H-ksanten-9-yyli)karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin ksanteeni-9-karboksyylihapolla, sp. 180 - 181 °C.

Esimerkki 37

Sulfamidihappo-[(9H-fluoren-9-yyli)karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 9-fluoreenikarboksyylihapolla, sp. 146 - 147 °C.

Esimerkki 38

Sulfamidihappo-(1-okso-3-fenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyy-lietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste paitsi, että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin fenyylipropaanihapolla (hydrocin-namic acid), sp. 121 - 124 °C.

Esimerkki 39

Sulfamidihappo-[bromi(fenyyli)asetyyli]-2,6-bis(1-metyy-lietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin α-bromifenyylietikkahapolla, sp. 155 - 159 °C.

Esimerkki 40

Sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fe-nyyli]-2-propenyyli]-2,6-(1-metyylietyyli)]fenyyliesterin synteesi

(a) 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyyli-karboksyylihapon metyyliesteri

Seosta, jossa oli metyyliakrylaattia (15,9 ml, 176 mmol) ja bis(trifenyylifosfiini)palladium(II)kloridia (0,99 g, 1,4 mmol) 125 ml:ssa dimetyyliformamidia ja 125 ml tri-etyyliamiinia, kuumennettiin refluksoiden 1 tunnin ajan,

ja lisättiin sitten 2,4,6-tri-isopropyylibromibentseeniä (10,0 g, 35 mmol). Refluksointia jatkettiin 6 tunnin ajan, ja sekoitettiin sitten huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. Reaktio jaettiin veden ja dietyylieetterin välillä. Eetterikerros kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin ruskeaa öljyä. Kromatografoitiin (SiO_2, eluentti = 5 % etyyliasetaattia heksaaniseoksessa), jolloin saatiin 3,80 g 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyylikarboksyylihappo-metyyliesteriä likaisenvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 61 - 63 °C.

(b) 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyylikarboksyylihappo

Natriumhydroksidi (0,23 g, 5,7 mmol) lisättiin liuokseen, jossa oli 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyylikarboksyylihapon metyyliesteriä (1,5 g, 5,2 mmol) 100 ml:ssa metanolia ja 10 ml:ssa vettä. Sekoitettiin 48 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, ja konsentroitiin kuiviin. Jäännös jaettiin veden ja dietyylieetterin välillä. Vesikerroksen pH säädettiin väkevällä HCl:llä happamaan pH-arvoon, ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen uute kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 1,33 g 3-[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyylikarboksyylihappoa valkoisena kiinteänä aineena, sp. 201 - 203 °C.

(c) Sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6 tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]-2-propenyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylietikkahappo korvattiin 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyylikarboksyylihapolla, sp. 144 - 148 °C.

Esimerkki 41

Sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fenyyli]propyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

(a) 3-[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fenyyli]propionihapon metyyliesteri

3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyylikarboksyylihapon metyyliesteriä (2,20 g, 7,6 mmol, esimerkistä 40(a)) liuotettiin 100 ml:aan metanolia. Lisättiin 0,5 g 20-%:ista Pd/C:tä, ja seos ja panostettiin 345 kPa:lla (50 psi) vetykaasua. Pidettäessä 5 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen reaktio suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 2,37 g 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]propionihapon metyyliesteriä likaisenvalkoisena kiinteänä aineena, sp. 45 - 47 °C.

(b) 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]propionihappo

3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]propionihaponmetyyliesteriä (2,12 g, 7,3 mmol) liuotettiin 100 ml:aan metanolia ja 10 ml:aan vettä. Lisättiin natriumhydroksidia (0,32 g, 8,0 mmol), ja tulokseksi saatua liuosta sekoitettiin 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Konsentroitiin tyhjössä, ja jäännös jaettiin veden ja dietyylieetterin välillä. Vesikerros säädettiin väkevällä HCl:llä happamaan pH-arvoon ja uutettiin dikloorimetaanilla. Orgaaninen uute kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin 1,87 g 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli)propionihappoa valkoisena kiinteänä aineena, sp. 194 - 196 °C.

(c) Sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fenyyli]propyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin 3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli)propionihapolla, sp. 138 - 141 °C.

Esimerkki 42

Sulfamidihappo-[(asetyylioksi)[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyliesterin synteesi

(a) Asetyylioksi[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]etikkahappo

Glyoksaalihappoa (1,99 g, 27 mol) ja 1,3,5-tri-iso-propyylibentseeniä (5,0 g, 24,5 mmol) sekoitettiin 30 ml:ssa jääetikkaa ja 2 ml:ssa väkevää rikkihappoa. Tulokseksi saatu liuos kuumennettiin refluksoitumaan 5 tunniksi ja sekoitettiin sitten huoneenlämpötilassa 16 tuntia. Reaktioseos kaadettiin 100 g:aan jäätä, ja tulokseksi saatu seos uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen kerros kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin öljyistä kiinteää ainetta, joka uudelleenkiteytettiin heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 3,29 g asetyylioksi[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]etikkahappoa, sp. 166 - 169 °C.

(b) [(Asetyylioksi)[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin asetyylioksi[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]etikkahapolla, sp. 140 - 146 °C.

Esimerkki 43

Sulfamidihappo-[hydroksi[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyliesterin synteesi

[(Asetyylioksi)-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteriä (1,50 g, 2,7 mmol) liuotettiin 75 ml:aan metanolia ja 25 ml:aan vettä. Lisättiin natriumhydroksidia (0,22 g, 5,5 mmol), ja tulokseksi saatua liuosta sekoitettiin 16 tuntia huoneenlämpötilassa. Konsentroitiin tyhjössä, liuotettiin uudelleen veteen, säädettiin konsentroidulla HCl:llä happamaan pH-arvoon 4,0, ja uutettiin dietyylieetterillä. Orgaaninen uute kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin öljyä. Trituroitiin heksaaniseoksella, jolloin saatiin 0,56 g sulfamidihappo-[hydroksi[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyliesteriä, sp. 96 - 101 °C.

Esimerkki 44

Sulfamidihappo-[fluori[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyliesterin synteesi

[Hydroksi-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteriä (0,73 g, 1,4 mmol) liuotettiin 20 ml:aan dikloorimetaania, ja lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli dietyyliaminorikkitrifluoridia (0,19 ml, 1,4 mmol) 10 ml:ssa dikloorimetaania -8 °C:ssa. Lämmmitettiin vähitellen huoneenlämpötilaan, ja sekoitettiin 16 tunnin ajan. Konsentroitiin tyhjössä, ja jäännös jaettiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen uute kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin keltaista öljyä. Trituroitiin heksaaniseoksella, jolloin saatiin 0,39 g sulfamidihappo-

[fluori[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteriä, sp. 130 - 132 °C.

Esimerkki 45

Sulfamidihappo-(3-metyyli-1-okso-2-fenyyli-pentyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin natriumsuolan synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 2 otsikkoyhdiste, paitsi että esimerkin 1 otsikkoyhdiste korvattiin esimerkin 31 otsikkoyhdisteellä, sp. 275 - 277 °C.

Esimerkki 46

Sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenoksi]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)]fenyyliesterin synteesi

(a) [2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenoksi]etikkahappo

Liuosta, jossa oli 2,4,6-tri-isopropyylifenolia (4,0 g, 18 mmol) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittain suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (1,52 g, 38 mmol) 25 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tulokseksi saatua vaaleanvihreää suspensiota sekoitettiin 30 min ajan ennen kuin lisättiin tipoittain liuos, jossa oli bromietikkahappoa (2,52 g, 18 mmol) 50 ml:ssa tetrahydrofuraania. Tulokseksi saatua paksua suspensiota sekoitettiin 16 tunnin ajan, ja konsentroitiin sitten tyhjössä. Jäännös jaettiin 1 N HCl:n ja dikloorimetaanin välillä, orgaaninen uute kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin, ja konsentroitiin, jolloin saatiin keltaista kiinteää ainetta. Uudelleenkiteytettiin heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 3,1 g [2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenoksi]etikkahappoa, sp. 105 - 108 °C.

(b) Sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenoksi]-asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyyli-etikkahappo korvattiin [2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenoksiletikkahapolla, sp. 126 - 128 °C.

Esimerkki 47

Sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenoksi]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin synteesi

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 46 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,4,6-tri-isopropyylifenoli korvattiin 2,6-di-isopropyylifenolilla, sp. 108 - 110 °C.

Esimerkki 48

Sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(fenyyli)fenyyliesterin synteesi

(a) 2,6-bis(fenyyli)fenyylisulfamaatti

Liuosta, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (5,57 ml, 64 mmol) 50 ml:ssa tolueenia, lisättiin tipoittain liuokseen, jossa oli 2,6-difenyylifenolia (15,0 g, 61 mmol) 200 ml:ssa tolueenia 50 °C:ssa. Tulokseksi saatu valkoinen suspensio kuumennettiin refluksoitumaan 16 tunniksi. Konsentroitiin tyhjössä, ja jäännös jaettiin varovasti veden ja dietyylieetterin välillä. Eetterikerros kuivattiin $MgSO_4$:llä, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin likaisenvalkoista kiinteää ainetta. Uudelleenkiteytettiin heksaaniseoksesta, jolloin saatiin 2,6-bis(fenyyli)fenyylisulfamaattia valkoisena kiinteänä aineena, sp. 145 - 147 °C.

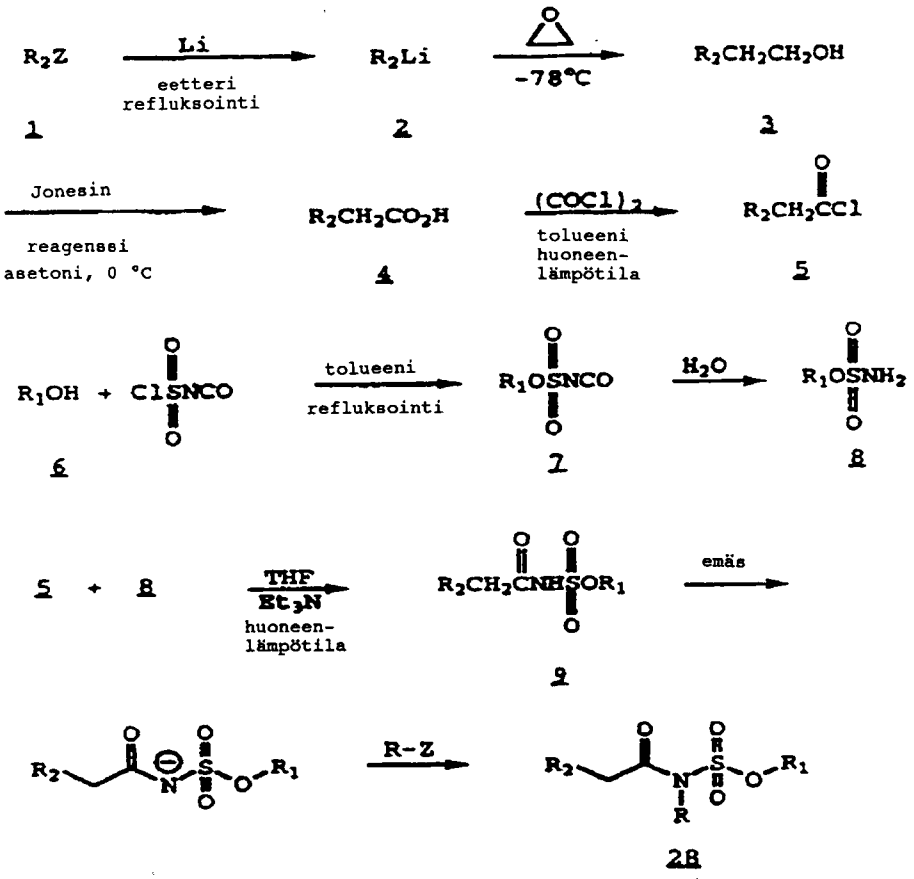
(b) Sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-asetyyli]-2,6-bis(fenyyli)fenyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkin 1 otsikkoyhdiste, paitsi että 2,6-di-isopropyylifenyylisulfamaatti korvattiin 2,6-bis(fenyyli)fenyylisulfamaatilla, sp. 129 - 132 °C.

Kaavio I

(R, R_1, ja R_2 ovat kaavassa I määritellyt; ja Z on halogeeni)

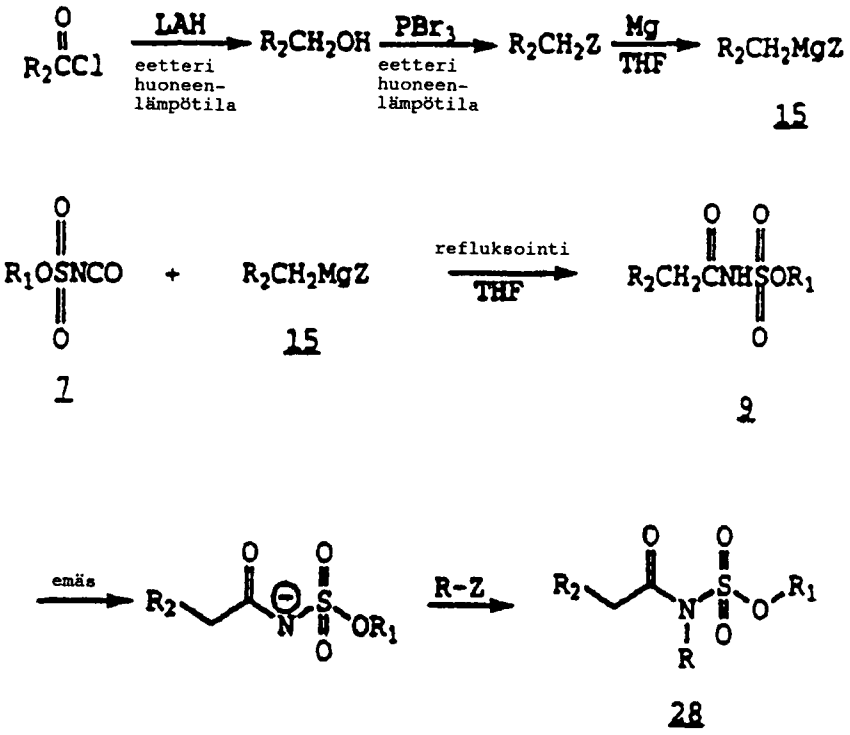
Reitti 1



Kaavio I (jatkoa)

(R, R_1, ja R_2 ovat kaavassa I määritellyt;
ja Z on halogeeni)

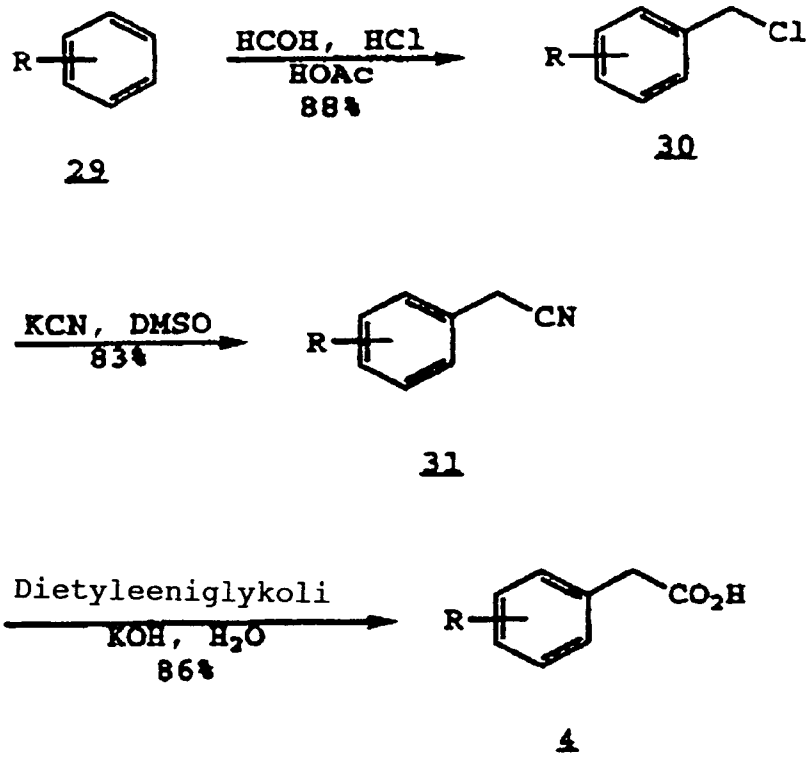
Reitti 1A



Kaavio I (jatkoa)

(R, R_1, ja R_2 ovat kaavassa I määritellyt;
ja Z on halogeeni)

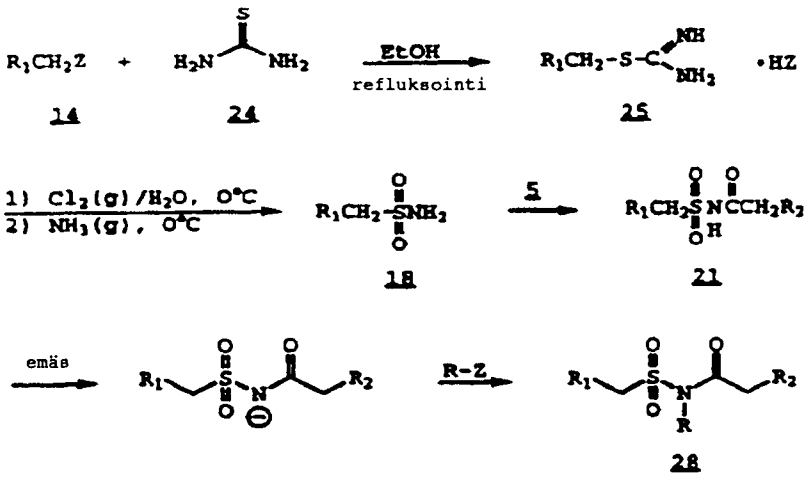
Reitti 1B



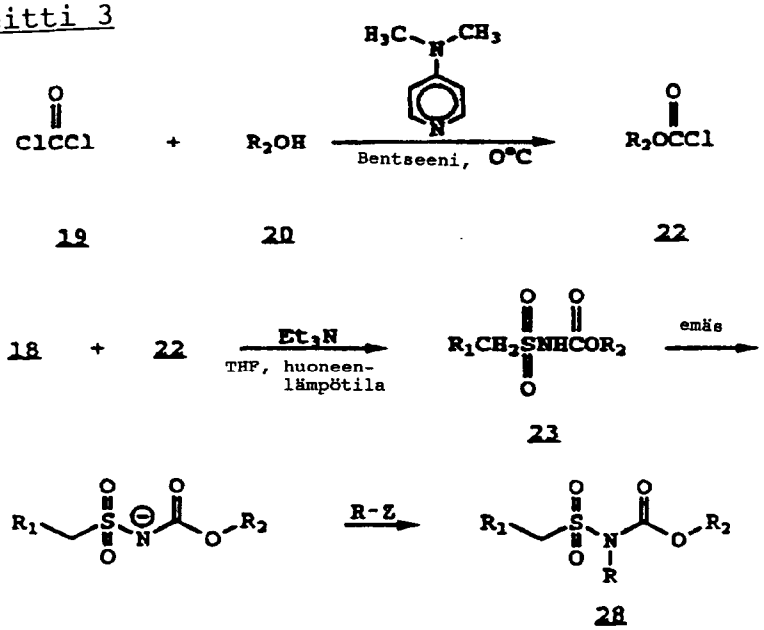
Kaavio II

(R, R_1, ja R_2 ovat kaavassa I määritellyt; ja Z on halogeeni)

Reitti 2

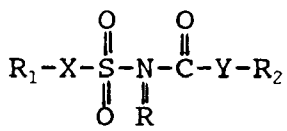


Reitti 3



Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi



(I)

jossa kaavassa
X on happi, Y on $(CR'R'')_n$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja R' ja R'' ovat toisistaan riippumatta vety, alkyyli, alkoksi, halogeeni, hydroksi, asyylioksi, sykloalkyyli, fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä spirosykloalkyylin tai karbonyylin;

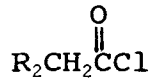
R on vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, tai bentsyyli;

R_1 ja R_2 ovat toisistaan riippumatta
(a) fenyyli tai fenoksi, joista kumpikin on substituoimaton tai on substituoitu 1 - 5 substituentilla, joita ovat
fenyyli,
alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut,
alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut;
fenoksi,
hydroksi,
fluori,
kloori,
bromi,
nitro,
trifluorimetyyli,
-COOH,
-COO-alkyyli, jolloin alkyylissä on 1 - 4 hiiliatomia ja se on suoraketjuinen tai haaroittunut,

$-(CH_2)_pNR_3R_4$, jossa p on nolla tai yksi, ja kumpikin R_3:sta ja R_4:stä on vety tai suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia;
(b) 1- tai 2-naftyyli, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla, joita ovat
fenyyli,
alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut,
alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja joka on suoraketjuinen tai haaroittunut;
hydroksi,
fenoksi,
fluori,
kloori,
bromi,
nitro,
trifluorimetyyli,
-COOH
-COO-alkyyli, jolloin alkyylissä on 1 - 4 hiiliatomia ja se on suoraketjuinen tai haaroittunut,
$-(CH_2)_pNR_3R_4$, jossa p, R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyt;
(c) aryylialkyyli;
(d) suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliketju, jossa on 1 - 20 hiiliatomia ja joka on tyydyttynyt tai sisältää 1 - 3 kaksoissidosta; tai
(e) adamantyyli- tai sykloalkyyliryhmä, jossa sykloalkyyliryhmässä on 3 - 6 hiiliatomia;

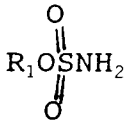
tunnettu siitä, että

a) saatetaan kaavan 5 mukainen asyylikloridi



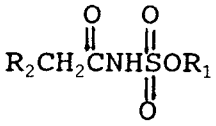
5

reagoimaan kaavan 8 mukaisen sulfamaatin



8

kanssa, jolloin saadaan kaavan 9 mukainen N-asyylisulfamidihappoesteri tai -tioesteri

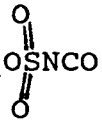


9

joissa kaavoissa 5, 8 ja 9 R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyn mukaisia,

tai

b) saatetaan kaavan 7 mukainen oksisulfonyyli-isosyanaatti

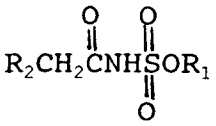


7

reagoimaan kaavan 15 mukaisen Grignard-reagenssin

$$R_2CH_2MgZ \qquad 15$$

kanssa, jolloin saadaan kaavan 9 mukainen N-asyylisulfamidihappoesteri tai -tioesteri

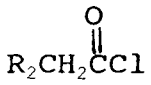


9

joissa kaavoissa 7, 9 ja 15 R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyn mukaisia ja Z on halogeeni,

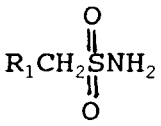
tai

c) saatetaan kaavan 5 mukainen happokloridi



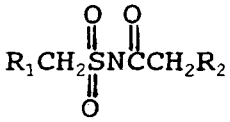
5

reagoimaan kaavan 18 mukaisen sulfonamidin



18

kanssa, jolloin saadaan kaavan 21 mukainen N-asyylisulfonamidi

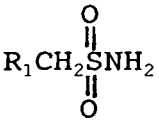


21

joissa kaavoissa 5, 18 ja 21 R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyn mukaisia,

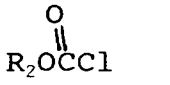
tai

d) saatetaan kaavan 18 mukainen sulfonamidi



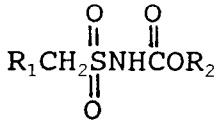
18

reagoimaan kaavan 22 mukaisen klooriformiaatin



22

kanssa, jolloin saadaan kaavan 23 mukainen N-sulfonyylikarbamiinihappoesteri tai -tioesteri



23

joissa kaavoissa 18, 22 ja 23 R_1 ja R_2 ovat edellä esitetyn mukaisia;

ja näin saatu yhdiste voidaan mahdollisesti saattaa reagoimaan emäksen ja sen jälkeen aryylihalogenidin kanssa sekä haluttaessa muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolakseen.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R_1 on fenyyli, joka on mahdollisesti disubstituoitu 2,6-asemiin.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R_2 on fenyyli, joka on mahdollisesti disubstituoitu 2,6-asemiin.

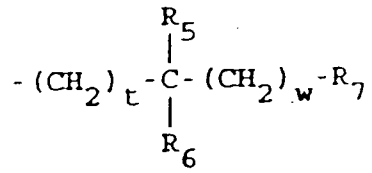
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa kumpikin R_1:stä ja R_2:sta on fenyyli, jossa kumpikin fenyyli on mahdollisesti disubstituoitu 2,6-asemiin.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R_1 on fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin, ja R_2 on fenyyli, joka on trisubstituoitu 2,4,6-asemiin.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R_1 on 2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyli ja R_2 on 2,6-bis(1-metyyli-etyyli)fenyyli tai 2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa R_1 on fenyyli tai

fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin, R_2 on fenyyli tai fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin, kumpikin R_1:stä ja R_2:sta on fenyyli, jolloin kumpikin fenyyli on disubstituoitu 2,6-asemaan, R_1 on fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemiin ja R_2 on fenyyli, joka on trisubstituoitu 2,4,6-asemiin, R_1 on 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli ja R_2 on 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli tai 2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli, tai toinen R_1:stä ja R_2:sta on ryhmä



jossa t on nolla tai 1 - 4; w on nolla tai 1 - 4, sillä ehdolla, että t:n ja w:n summa ei ole suurempi kuin 5; R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, tai kun R_5 on vety, R_6 voi olla R_7:lle määriteltyjä ryhmiä; ja R_7 on fenyyli tai fenyyli, joka on substituoitu 1 - 3 substituentilla, joita ovat suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyliryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, suoraketjuinen tai haaroittunut alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, fenoksi, hydroksi, fluori, kloori, bromi, nitro, trifluorimetyyli, -COOH, COOalkyyli, jolloin alkyylissä on 1 - 4 hiiliatomia, tai $-(CH_2)_pNR_3R_4$, jossa p, R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyt.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa
X on happi,
Y on $(CR'R'')_n$, jossa n on kokonaisluku 1 - 4 ja R' ja R'' ovat toisistaan riippumatta vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiltä, mahdollisesti substituoitu fenyyli, halogeeni, hydroksi, alkoksi, asyylioksi, sykloalkyyli, tai R' ja R'' muodostavat yhdessä

karbonyylin tai spirosykloalkyyliryhmän, jossa on 3 - 10 hiiltä;
R on vety;
R_1 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 10 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3 - 10 hiiliatomia;
R_2 on fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 10 hiiliatomia, sykloalkyyli, jossa on 3 - 8 hiiliatomia, fenoksi, joka on mahdollisesti substituoitu.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan yhdiste, jossa
X on happi;
Y on $(CR'R")_n$, jossa n on kokonaisluku 1 - 2;
R on vety;
R_1 on mahdollisesti substituoitu fenyyli;
R_2 on mahdollisesti substituoitu fenyyli tai fenoksi, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 10 hiiltä, tai sykloalkyyli, jossa on 3 - 10 hiiltä;
R' ja R" ovat toisistaan riippumatta vety, suoraketjuinen tai haaroittunut alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiltä, mahdollisesti substituoitu fenyyli, halogeeni, hydroksi, alkoksi, asyylioksi, sykloalkyyli, tai R' ja R" muodostavat yhdessä karbonyylin tai spirosykloalkyylin.

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistettava yhdiste on sulfamidihappo-[[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistettava yhdiste on sulfamidihappo-(fenyyliasetyyli)-2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,

sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[adamantaaniasetyyli]-2,6-bis-[1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri-natriumsuola,
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri-natriumsuola,
sulfamidihappo-(dekanoyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(dodekanoyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
2,6-bis(1-metyylietyyli)-N-[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]metyyli]sulfonyyli]bentseeni-asetamidi,
2,6-bis(1-metyylietyyli)-N-[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]metyyli]sulfonyyli]bentseeni-asetamidi-natriumsuola,
2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]metyyli]sulfonyyli]karbamaatti,
2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli[[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]metyyli]sulfonyyli]karbamaatti-natriumsuola,
sulfamidihappo-(1-okso-3,3-difenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,6-dikloorifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,6-dikloorifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-trans-[(2-fenyylisyklopropyyli)-karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,5-dimetoksifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2,4,6-trimetoksifenyyli-(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,

sulfamidihappo-[2,4,6-trimetyylifenyyli-(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2-tiofenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[3-tiofenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2-metoksifenyyli(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(oksofenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[2-trifluorimetyylifenyyli-(asetyyli)]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-2-fenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(syklopentyylifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(sykloheksyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(difenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(trifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[(1-fenyylisyklopentyyli)-karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(3-metyyli-1-okso-2-fenyylipentyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-2-fenyylibutyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(sykloheksyylifenyyliasetyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-2,2-difenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[(9H-fluoren-9-yyli)karbonyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(1-okso-3-fenyylipropyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,

sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]-2-propenyyli]-2,6-bis-(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[1-okso-3-[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]propyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[(asetyylioksi)[2,4,6-tris-(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[hydroksi[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[fluori[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-(3-metyyli-1-okso-2-fenyyli-pentyyli)-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesterin natriumsuola,
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenoksi)asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri,
sulfamidihappo-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)-fenoksi]asetyyli]-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyliesteri tai
sulfamidihappo-[[2,4,6-tris(1-metyylietyyli)-fenyyli]asetyyli]-2,6-bis(fenyyli)fenyyliesteri.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**
Patentti- ja innovaatiolinja

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
955438	C07C 307/02 ym.

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
X	Journal of Organic Chemistry, vol. 39, no 11, 1974, s. 1597-1600, W. H. Daly et al.	
X	EP-A 467183 (C07C 311/53)	
X	US-A 3622626 (C07c 143/74)	
X	US-A 3560563 (C07c 143/74)	
X	US-A 3377375 (Cl. 260-470)	
X	Synthesis, no 12, 1986, s. 1021-1024, W. J. Spillane et al.	
X	Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 29, no 4, 1992, s. 859-866, J. Zinczuk et al.	

Jatkuu seuraavalla sivulla

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

VIITEJULKAISUT, JATKOA		PATENTTIHAKEMUS NRO 955438
Kategoria*)	**Julkaisun tunnistetiedot**	**Koskee vaatimuksia**
A	WO-A 92/07826 (C07C 333/02)	
A	WO-A 92/08692 (C07C 307/02)	

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	**Tutkija**
14.6.2001	Eira Ylilammi