(19) REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) SI 9500056 A

(12) # PATENT

(21) Številka prijave: **9500056**

(22) Datum prijave: **21.02.1995**

(51) MPK[6]: **C07D 321/06**, C07C 311/20, A61K 31/335, A61K 31/635

(45) Datum objave: **31.10.1995**

(30) Prednost: **21.02.1994 HR P940124A**

(72) Izumitelj: **DUMIĆ MILJENKO, 41000 ZAgreb, HR;**
FILIĆ DARKO, 41000 Zagreb, HR;
VINKOVIĆ MLADEN, 42300 Čakovec, HR;
JAMNICKY BLANKA, 41000 Zagreb, HR

(73) Nosilec: **PLIVA farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija dioničko društvo, Vukovarska av. 49, 41000 Zagreb, HR**

(74) Zastopnik: **PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 61000 Ljubljana, SI**

(54) **NOVI SULFONAMIDODIOKSEPANI, POSTOPKI PRIPRAVE, INTERMEDIATI, SOLI IN UPORABA**

(57) Novi hipoglikemično aktivni O-substituirani ali O-nesubstituirani 6-sulfonamido-1,3-dioksepan-5-ole sintetiziramo iz 6-amino-1,3-dioksepan-5-ola, tetrahidro-6H-(1,3)-dioksepino (5,6-d)oksazola, 5,6-epoksi-1,3-dioksepana ali iz N-sulfonil-tetrahidro- 1H,4H-(1,3)-dioksepino(5,6-b)azirina kot izhodnih surovin. S konvencionalnimi postopki farmacevtske tehnologije jih lahko prevedemo v ustrezne farmacevtske formulacije s hipoglikemičnim delovanjem, ki so primerne za terapijo diabetes mellitusa.

SI 9500056 A

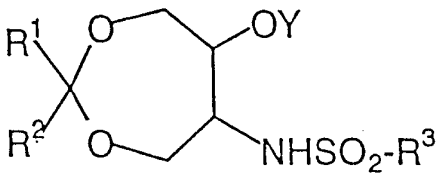
**PLIVA farmaceutska, kemijska, prehrambena
i kozmetička industrija, dioničko društvo**

Novi sulfonamidodioksepani, postopki priprave, intermediati, soli in uporaba

MPK C 07 D 321/06
A 61 K 31/635

Izum se nanaša na nove sulfonamidodioksepane, postopke in intermediate za njihovo pripravo, njihove soli, farmacevtske preparate, ki vsebujejo nove spojine in na njihovo pripravo.

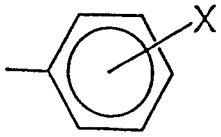
Spojine s splošno formulo I



I

kjer

R^1 in R^2	predstavljata vodikov atom, nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi ali fenil, ali
$R^1 + R^2$	skupaj predstavljata alkilidensko skupino s 4-6 C-atomi,
R^3	predstavlja nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi, nerazvejan ali razvejan mono- do perfluoroalkil z 1-4 C-atomi ter o-, m-, ali p- substituirano fenilno skupino



kjer

X predstavlja vodikov atom, nižji nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi, trifluorometilno skupino, atom halogena z vrstnim številom 9-53, hidroksi, alkoksi, amino, alkil ali dialkilamino, acilamino ali hidrokisamino skupino in

Y predstavlja vodikov atom, nižji nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi, benzilno ali sulfonilno skupino

$$-SO_2R^3$$

kjer ima

R^3 prej opisan pomen ali predstavlja acilno skupino

$$-CO-R^4$$

kjer

R^4 predstavlja nižji nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi ali benzilno skupino,

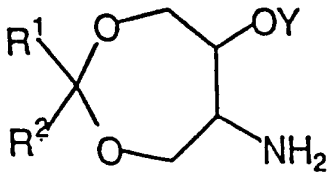
ali njihove fiziološko sprejemljive soli do sedaj niso bile znane.

Sedaj smo ugotovili, da imajo te spojine dragocene farmakološke lastnosti, posebno hipoglikemično aktivnost, ne glede na način aplikacije, intravenozen, subkutan ali oralen. Hipoglikemično aktivnost določamo s standardnimi testi na toplokrvnih živalih, npr. miših.

V spojinah s splošno formulo I predstavljata alkil in alkoksi metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sek. butil in ter. butil ter metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, sek. butoksi, terc. butoksi in izobutoksi skupine. Acilna skupina je izvedena iz alifatskih, arilalifatskih ali aromatskih karboksilnih kislin npr. mravljinčne, ocetne, propionske, maslene, fenilocetne ali benzojske kisline.

Nove spojine s splošno formulo I tvorijo z bazami soli, ki so prav tako predmet tega izuma. Primeri za take soli so soli alkalijskih in zemljoalkalijskih kovin, kot Na-, K-, Mg- ali Ca- soli.

Nove spojine s splošno formulo I lahko po prvem postopku izuma pripravimo s kondenzacijo spojin s splošno formulo II



II

kjer imajo
R^1 R^2 in Y prej opisan pomen,
z reaktivnimi derivati sulfonskih kislin s splošno formulo III

$$R^3SO_2\text{-}Z \qquad III$$

kjer
ima R^3 prej opisan pomen in
Z predstavlja atom halogena z vrstnim številom 9 do 17 ali $-OSO_2R^3$ skupino, v kateri ima R^3 prej opisan pomen,

v inertnih organskih topilih, ki se mešajo z vodo ali se z vodo ne mešajo, v prisotnosti ali odsotnosti vode, v prisotnosti ali odsotnosti anorganskih ali organskih sredstev za vezavo kislin, pri temperaturah od -50°C do +50°C, ugodneje pri -10°C do +10°C in če je želeno, prevedemo dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinskimi alkoholati v farmacevtsko sprejemljivé soli.

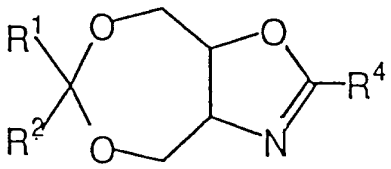
Primerna inertna topila so npr. ogljikovodiki kot toluen ali ksilen, nižji alkoholi z do 6 C-atomi kot metanol ali etanol, etri kot dietileter, dioksan ali tetrahidrofuran, klorirani ogljikovodiki kot metilenklorid ali kloroform, nižji ketoni z do 6 C-atomi kot aceton, metiletilketon ali metilizobutilketon, estri karboksilnih kislin kot etilacetat, nitrili karboksilnih kislin kot acetonitril, amidi kot dimetil formamid ali HMPT (triamid heksametilfosforjeve kisline), sulfoksidi kot dimetilsulfoksid ali sulfoni, kot sulfolan.

Kot primerne anorganske baze lahko uporabimo alkalijske ali zemljoalkalijske hidrokside, hidrogen karbonate, karbonate ali fosfate, t.j. natrijeve ali kalijeve ter magnezijeve ali kalcijeve spojine.

Primerne organske baze so terciarni amino kot npr. trietilamin, dimetilanilin, piridin, DBN (1,5-diazabiciklo[4,3,0]non-5-en) ali DBU (1,8-diazabiciklo[5,4,0]undec-7-en).

Primerni izhodni materiali s splošno formulo II so tiste spojine, ki so ustrezno substituirane glede na definicijo simbolov R^1, R^2 ali Y, kot je podano za formulo I. Ena takšna skupina izhodnih materialov so 6-amino-1,3-dioksepan-5-oli, ki jih zlahka pripravimo npr. s hidrolizo ustreznih 6-acetilamino-5-kloro-1,3-dioksepanov (M. Sovak in R. Ranganathan, US 4.389.526) in amonolizo epoksi-1,3-dioksepanov (M. Sovak in R.Ranganathan EP-A- 33 426; A.V. Rama Rao et al., Indian J. Chem. **22B** (1983) 419).

Po drugem postopku v smislu izuma lahko nove spojine s splošno formulo I pripravimo z reakcijo oksazolinov s splošno formulo IV

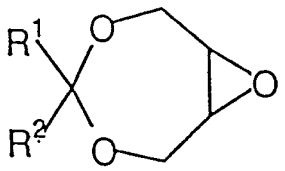


IV

kjer imajo
R^1, R^2 in R^4 prej opisan pomen,
z reaktivnimi derivati sulfonskih kislin s splošno formulo III
kjer imata
R^3 in Z prej opisan pomen,
v brezvodnih inertnih organskih topilih, v prisotnosti anorganskih ali organskih sredstev za vezavo kislin in če je želeno, hidrolizo ali alkoholizo dobljenih derivatov s splošno formulo I (Y = -COR^4) v derivate I (Y = H) in če je želeno, prevedemo dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinskimi alkoholati v farmacevtsko sprejemljive soli. Način izvedbe tega postopka je identičen načinu prvega postopka, razen da ga je potrebno izvesti v brezvodnem mediju.

Primerni izhodni materiali s splošno formulo IV so tiste spojine, ki so ustrezno substituirane glede na definicijo simbolov R^1, R^2 in R^4 kot je podano v definiciji za formulo I. Zlahka jih pripravimo z dehidrohalogenativno ciklizacijo ustreznih 6-acilamino-5-kloro-1,3-dioksepanov (M. Dumić et al., Org. Prep. Proced. Int. **24**, (1992) 536 in ibid. **25**, (1992) 373).

Po tretjem postopku v smislu izuma lahko nove spojine s splošno formulo I pripravimo z reakcijo epoksidov s splošno formulo V



V

kjer imata
R^1 in R^2 prej opisan pomen,
s sulfonamidi s splošno formulo VI

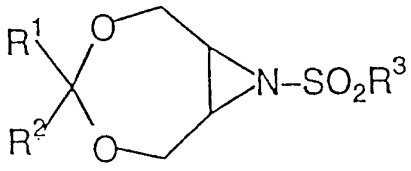
$$R^3SO_2NH_2 \qquad VI$$

kjer ima
R^3 prej opisan pomen,

z gretjem obeh reaktantov brez ali v prisotnosti inertnih organskih topil, kot so npr. aromati kot toluen ali ksilen, klorirani ogljikovodiki kot metilenklorid, klorofom ali dikloretan, estri karboksilnih kislin kot etilacetat, etri kot diizopropileter ali dioksan, amidi kot npr. dimetilformamid, dimetilacetamid ali HMPT, sulfoksidi kot dimetil-sufloksid ali sulfoni kot sulfolan, pri temperaturah od 25°C do 300°C, in prednostno med 100°C-200°C, in če je želeno, prevedemo dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinskimi alkoholati v farmacevtsko sprejemljive soli.

Primerni izhodni materiali s splošno formulo V so tiste spojine, ki so ustrezno substituirane glede na definicijo simbolov R^1 in R^2, kot je podano za formulo I. Zlahka jih pripravimo z epoksidacijo ustreznih dihidrodioksepinov (J. Soulier et al., C.R: Acad. Sci. Ser. C **280**, (1975) 681; W.J. Elliot et al., J. Org. Chem. **41**, (1976) 2469; A.J.Biloski, Synthesis **1980**, 810).

Po četrtem postopku v smislu izuma lahko nove spojine s splošno formulo I pripravimo s hidrolizo N-sulfonil-dioksepinoazirinov s splošno formulo VII



VII

kjer imajo
R^1, R^2 in R^3 prej opisan pomen,

v vodi ali v organskih topilih, ki se mešajo z vodo, v prisotnosti anorganskih baz, pri temperaturah od 0-150°C, prednostno pri 50°C-150°C, in če je želeno, prevedemo

dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinskimi alkoholati v farmacevtsko sprejemljive soli.

Kot organska topila lahko uporabimo alkohole z do 6 C-atomi, kot metanol ali etanol ali terc. butanol, etre kot dioksan ali tetrahidrofuran, klorirane ogljikovodike kot metilenklorid ali kloroform, ketone kot aceton, amide kot dimetilformamid ali HMPT, amine kot piridin, sulfokside kot dimetilsulfoksid, ali sulfone kot sulfolan. Kot baze lahko uporabimo alkalijske hidrokside ali karbonate, t.j. litijeve, natrijeve ali kalijeve spojine.

Primerni izhodni materiali s splošno formulo VII so tiste spojine, ki so ustrezno substituirane glede na definicijo simbolov R^1, R^2 in R^3 kot je podano za formulo I. Pripravimo jih lahko s sulfoniranjem ustreznih dioksepinoazirinov (M. Dumić et al. WO 93 04,067; Tetrahedron Lett. **34** (1993) 3639).

Če je želeno, nove spojine s splošno formulo I, dobljene po postopkih (1-4) v smislu izuma, prevedemo v njihove farmacevtsko sprejemljive soli z reakcijo spojin s splošno formulo I z ekvimolarno količino anorganske baze, alkalijskega hidroksida npr. natrijevega hidroksida ali alkalijskega alkoholata npr. natrijevega metilata, v inertnih organskih topilih kot metanolu, etanolu, acetonu, toluenu, diizopropiletru.

Nove spojine s splošno formulo I, pripravljene po postopkih v smislu izuma ali njihove farmacevtsko sprejemljive soli kažejo znatno do močno izraženo hipoglikemično aktivnost na modelu miši, ki imajo s streptozotocinom izzvan diabetes, ne glede na način aplikacije, intravenozen, subkutan ali oralen. Npr. 4 ure po subkutani aplikaciji cis-6-sulfanilamido-1,3-dioksepan-5-ola v dozi 20 mg/kg mišim, ki imajo diabetes izzvan s streptozotocinom, je znižana koncentracija glukoze v krvi za 16,6% t.j. nivo glukoze je bil 83,4% tistega, ki ga imajo netretirane hiperglikemične živali.

Glede na nadalje povedano, predstavljajo novi sulfonamido dioksepani s splošno formulo I in njihove farmacevtsko sprejemljive soli učinkovite hipoglikemično aktivne snovi in s konvencionalnimi postopki farmacevtske tehnologije jih lahko prevedemo v ustrezne farmacevtske formulacije kot tablete, pilule, praške, kapsule, granule, raztopine itd. s kratkotrajnim ali podaljšanim delovanjem za zdravljenje *diabetes mellitusa*.

Predloženi izum je ponazorjen z naslednjimi primeri, ki pa ga v nobenem pogledu ne omejujejo.

Primer 1

Zmes 0,30 g trans-6-amino-1,3-dioksepan-5-ola, 0,58 g 4-acetilaminobenzensulfoklorida 0,40 ml piridina in 10,0 ml metilen klorida mešamo 60 minut pri temperaturi 0°C. Po uparitvi topila pri znižanem tlaku, uparitveni ostanek kromatografiramo na koloni silikagela z eluacijo z etil acetatom.

Dobimo trans-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol.
Tal. 210-211°C / etilacetat-metanol (9,5:0,5).

Primer 2

Zmes 1,00 g cis-2-metil-3a,4,8,8a-tetrahidro-6H-[1,3]-dioksepino-[5,6-d]oksazola, 1,50 g 4-acetilaminobenzensulfoklorida, 1,05 ml piridina in 60,0 ml metilen klorida mešamo 90 minut pri sobni temperaturi. Po dodatku 10,0 ml vode zmes mešamo pri isti temperaturi še nadaljnjih 15 minut. Produkt ekstrahiramo z metilen kloridom, ekstrakt posušimo nad brezvodnim natrijevim sulfatom, metilen klorid uparimo pri znižanem tlaku in uparitveni ostanek kromatografiramo na koloni silikagela z eluacijo z zmesjo etil acetat/metanol (9,8:0,2).

Dobimo cis-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-5-acetoksi-1,3-dioksepan.
Tal. 184-186°C / etil acetat-metanol (6:1).

Zmes 0,150 g cis-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepana, 3,0 ml 25%-nega amoniaka in 6,0 ml 96 %-nega etanola mešamo pri sobni temperaturi 3 ure. Zmes nato uparimo pri znižanem tlaku do suhega in s prekristalizacijo uparitvenega ostanka iz zmesi etil acetat/metanol (1:1) dobimo cis-6-(4-acetilaminobenzen- sulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol; tal. 161-163°C.

Primer 3

Zmes 0,5 g 5,6-epoksi-1,3-dioksepana in 0,92 g 4-acetilaminobenzensulfonamida segrevamo v zataljeni ampuli 15 minut pri temperaturi 150°C. Zmes ohladimo na sobno temperaturo, jo kromatografiramo na koloni silikagela z eluacijo z zmesjo etil acetat-metanol (9,5:0,5) in dobimo trans-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol. Tal. 208-210°C /etil acetat-metanol(6:1).

Primer 4

Zmes 0,33 g 1-(4-acetilaminobenzensulfonil)-4,4-dimetil-1a,2,6,6a-tetrahidro-1H,4H--[1,3]-dioksepino[5,6-b]azirina, 0,14 g kalijevega hidroksida in 2,6 ml vode vremo ob refluksu 60 minut. Zmes ohladimo na sobno temperaturo, nakisamo z razredčeno klorovodikovo kislino do pH 6,5 in uparimo pri znižanem tlaku do suhega. S kromatografijo uparitvenega ostanka na koloni silikagela z eluacijo z zmesjo etil acetat/metanol (9,8:0,2) dobimo trans-6-(4-acetilaminobenzen-sulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioksepan-5-ol, tal. 203-205°C / metilen klorid-metanol (9:1) in trans-6-sulfanilamido-2,2-dimetil1,3-dioksepan-5-ol.

Primer 5

Zmes 0,30 g 1-(4.acetilaminobenzensulfonil)-1a,2,6,6a-tetrahidro-1H,4H-[1,3]-di--oksepino[5,6-b]azirina, 0,10 g kalijevega hidroksida in 2,5 ml vode vremo ob refluksu 60 minut. Zmes ohladimo na sobno temperaturo, nakisamo z razredčeno klorovodikovo kislino do pH 6,5 in uparimo pri znižanem tlaku do suhega. Uparitveni ostanek kromatografiramo na koloni silikagela z eluacijo z zmesjo metilen klorid-metanol (10:1).

Dobimo trans-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol,
tal. 209-211°C / etil acetat - metanol (1:1) in
trans-6-sulfanilamido-1,3-dioksepan-5-ol, tal. 162-164°C / etil acetat - metanol (1:1).

Primer 6

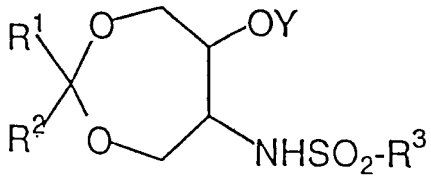
Na zmes 0,30 g cis-6-amino-1,3-dioksepan-5-ola in 0,40 ml piridina v 10 ml metilen klorida dokapamo v teku 90 minut pri temperaturi 0°C raztopino 0,58 g 4-acetilaminobenzensulfoklorida v 35 ml metilen klorida. Zmes nato mešamo pri isti temperaturi še nadaljnih 15 minut, nato pa uparimo pri znižanem tlaku do suhega. S kromatografijo uparitvenega ostanka na koloni silikagela z eluacijo z zmesjo metilen klorid-metanol (8:2) dobimo cis-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol. Tal 159-161°C / etil acetat - metanol (2:1).

Za
PLIVA farmaceutska, kemijska, prehrambena
i kozmetička industrija, dioničko društvo:

PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA

Patentni zahtevki

1. Spojine s splošno formulo I



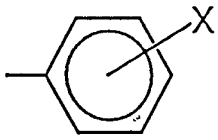
I

kjer

R^1 in R^2 predstavljata vodikov atom, nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi ali fenil, ali

$R^1 + R^2$ skupaj predstavljata alkilidensko skupino s 4-6 C-atomi,

R^3 predstavlja nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi, nerazvejan ali razvejan mono- do perfuloroalkil z 1-4 C-atomi ter o-, m-, ali p- substituirano fenilno skupino



kjer

X predstavlja vodikov atom, nižji nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi, trifluorometilno skupino, atom halogen z vrstnim številom 9-53, hidroksi, alkoksi, amino, alkil ali dialkilamino, acilamino ali hidrokisamino skupino in

Y predstavlja vodikov atom, nižji nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi, benzilno ali sulfonilno skupino

$$-SO_2R^3$$

kjer ima

R^3 prej opisan pomen ali predstavlja acilno skupino

$$-CO-R^4$$

kjer

R^4 predstavlja nižji nerazvejan ali razvejan alkil z 1-4 C-atomi ali benzilno skupino,

ali njihove fiziološko sprejemljive soli.

2. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, cis, Y = H, $R^3 = 4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

3. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, trans, Y = H, $R^3 = 4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

4. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, cis, Y = H, $R^3 = 4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

5. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, trans, Y = H, $R^3 = 4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

6. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, cis, Y = H, $R^3 = C_6H_5\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

7. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, trans, Y = H, $R^3 = C_6H_5\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

8. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, cis, Y = H, $R^3 = CH_3\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

9. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = H$, trans, Y = H, $R^3 = CH_3\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

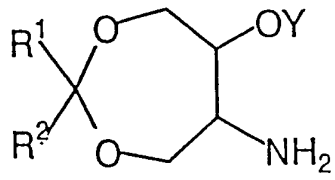
10. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = CH_3\text{-}$, cis, Y = H, $R^3 = 4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

11. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = CH_3\text{-}$, trans, Y = H, $R^3 = 4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

12. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = CH_3\text{-}$, cis, Y = H, $R^3 = 4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

13. Spojina po zahtevku 1, *označena s tem*, da je $R^1 = R^2 = CH_3\text{-}$, trans, Y = H, $R^3 = 4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$ in njene farmacevtsko sprejemljive soli.

14. Postopek za pripravo novih spojin s splošno formulo I ali njihovih farmacevtsko sprejemljivih soli po zahtevku 1, *označen s tem*, da spojine s splošno formulo II



II

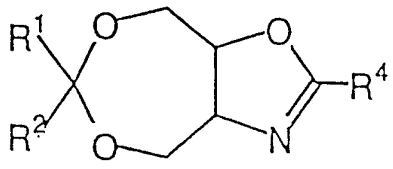
kjer imajo
R^1 R^2 in Y v zahtevku 1 opisan pomen,
zreagiramo z reaktivnimi derivati sulfonskih kislin s splošno formulo III

$$R^3SO_2\text{-}Z \qquad \text{III}$$

kjer ima
R^3 v zahtevku 1 naveden pomen in
Z predstavlja atom halogena z vrstnim številom 9 do 17 ali $-OSO_2R^3$ skupino, v kateri ima
R^3 v zahtevku 1 opisan pomen,

v inertnih organskih topilih, ki se mešajo z vodo ali se z vodo ne mešajo, v prisotnosti ali odsotnosti vode, v prisotnosti ali odsotnosti anorganskih ali organskih sredstev za vezavo kislin, pri temperaturah od -50°C do +50°C, in če je želeno, prevedemo dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinskimi alkoholati v farmacevtsko sprejemljive soli.

15. Postopek za pripravo novih spojin s splošno formulo I ali njihovih farmacevtsko sprejemljivih soli po zahtevku 1, *označen s tem*, da spojine s splošno formulo IV



IV

kjer imajo
R^1, R^2 in R^4 v zahtevku 1 naveden pomen,
zreagiramo z reaktivnimi derivati sulfonskih kislin s splošno formulo III

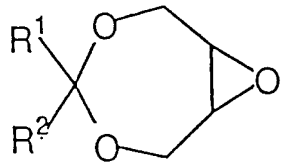
R^3SO_2-Z III

kjer imata

R^3 in Z v zahtevku 14 naveden pomen,

v brezvodnih inertnih organskih topilih, v prisotnosti anorganskih ali organskih sredstev za vezavo kislin in če je želeno, hidroliziramo ali alkoholiziramo dobljene derivate s splošno formulo I (Y = -COR^4) v derivate I (Y = H) in če je želeno, prevedemo dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinskimi alkoholati v farmacevtsko sprejemljive soli.

16. Postopek za pripravo novih spojin s splošno formulo I ali njihovih farmacevtsko sprejemljivih soli po zahtevku 1, *označen s tem,* da spojine s splošno formulo V



V

kjer imata

R^1 in R^2 v zahtevku 1 naveden pomen,

zreagiramo s sulfonamidi s splošno formulo VI

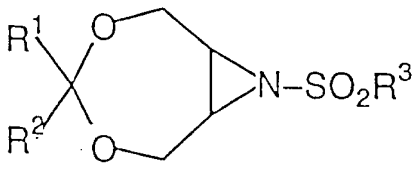
$R^3SO_2NH_2$ VI

kjer ima

R^3 v zahtevku 1 naveden pomen,

brez ali v prisotnosti inertnih organskih topil, pri temperaturah od 25°C do 300°C, in če je želeno, prevedemo dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinskimi alkoholati v farmacevtsko sprejemljive soli.

17. Postopek za pripravo novih spojin s splošno formulo I ali njihovih farmacevtsko sprejemljivih soli po zahtevku 1, *označen s tem,* da spojine s splošno formulo VII



VII

kjer imajo

R^1, R^2 in R^3 v zahtevku 1 naveden pomen,

podvržemo hidrolizi v vodi ali v organskih topilih, ki se mešajo z vodo, v prisotnosti anorganskih baz, pri temperaturah od 0°C-150°C in če je želeno, prevedemo dobljene spojine z anorganskimi bazami ali kovinski alkoholati v farmacevtsko sprejemljive soli.

18. Uporaba spojin po zahtevkih 1-13 kot intermediatov za sintezo hipoglikemikov.

19. Farmacevtski preparati za zdravljenje *diabetes mellitusa*, *označeni s tem*, da vsebujejo kot aktivno komponento en sulfonamid s splošno formulo I po zahtevkih 1-13.

Za
PLIVA farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija, dioničko društvo:

PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA

Izvleček

Novi sulfonamidodioksepani, postopki priprave, intermediati, soli in uporaba

Novi hipoglikemično aktivni O-substituirani ali O-nesubstituirani 6-sulfonamido-1,3-dioksepan-5-ole sintetiziramo iz 6-amino-1,3-dioksepan-5-ola, tetrahidro-6H-[1,3]-dioksepino[5,6-d]oksazola, 5,6-epoksi-1,3-dioksepana ali iz N-sulfonil-tetrahidro-1H,4H-[1,3]-dioksepino[5,6-b]azirina kot izhodnih surovin. S konvencionalnimi postopki farmacevtske tehnologije jih lahko prevedemo v ustrezne farmacevtske formulacije s hipoglikemičnim delovanjem, ki so primerne za terapijo *diabetes mellitusa*.