РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG (11) 62050 B1

6(51) C 07 D 321/06

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 99454
(22) Заявено на 21.02.95
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31)940124 (32) 21.02.94 (33)HR

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 12 на 29.12.95
(45) Отпечатано на 30.04.99
(46) Публикувано в бюлетин № 1 на 29.01.99
(56) Информационни източници:
US 4389526; EP 0033426
WO 93/04067

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентопритежател(и):
PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA, PREHRAMBENA I KOZMETICKA INDUSTRIJA DIONICKO DRUSTVO, ZAGREB (HR)

(72) Изобретател(и):
Miljenko Dumic
Darko Filic
Zagreb
Mladen Vinkovic
Cakovec
Blanka Jamnicky
Zagreb (HR)

(74) Представител по индустриална собственост:
Юлиан Иванов Върбанов,
1000 София, ул. "Позитано" 3, ет. 2

(86) № и дата на PCT заявка:
(87) № и дата на PCT публикация:

(54) НОВИ СУЛФОНАМИДОДИОКСИПАНИ, МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ, МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ, СОЛИ И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ

(57) О-заместените или О-незаместените 6-сулфонамидо-1,3-диоксипан-5-оли имат хипогликемична активност. Те се получават от изходните вещества 6-амино-1,3-диоксипан-5-ол, тетрахидро-6Н-[1,3]-диоксипино[5,6-d]оксазол, 5,6-епокси-1,3-диоксипан или N-сулфонил-тетрахидро-1Н,4Н-[1,3]-диоксипино[5,6-b]азирин.

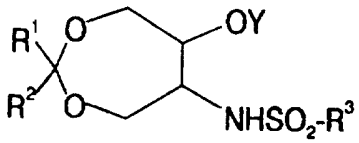
19 претенции

BG 62050 B1

(54) НОВИ СУЛФОНАМИДОДИОКСИПАНИ, МЕТОДИ ЗА ПОЛУЧАВАНЕТО ИМ, МЕЖДИННИ СЪЕДИНЕНИЯ, СОЛИ И ПРИЛОЖЕНИЕТО ИМ

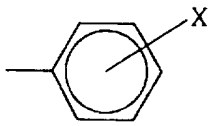
Изобретението се отнася до нови сулфонамидодиоксипани, методи и междинни съединения за тяхното получаване, техните соли, фармацевтични препарати, съдържащи новите съединения, и приложението им.

Съединения с обща формула



I

в която R^1 и R^2 представляват водороден атом, алкил с права или разклонена верига с 1-4 С атоми или фенил или $R^1 + R^2$ заедно представляват алкилиденова група с 4-6 С атома, а R^3 е алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 С атоми, моно- до перфлуороалкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 С атома и о-, m- или р-заместена фенилова група



в която X представлява водороден атом, нисш алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 С атоми, трифлуорометилова група, халогенен атом с пореден номер 9-53, хидрокси, алкокси, амино, алкил или диалкиламино, ациламино или хидроксиаминова група, а Y е водороден атом, нисш алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 въглеродни атоми, бензилова или сулфонилова група

$$-SO_2R^3$$

в която R^3 има горепосочените значения или представлява ацилова група

$$-CO-R^4$$

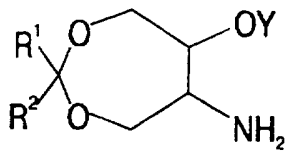
в която R^4 представлява нисш алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 въглеродни атоми или бензилова група, и техните физиологично приемливи соли не са известни досега.

Открито е, че тези съединения имат ценни фармакологични свойства, по-специално хипогликемична активност, независещи от начина на приложение, който може да бъде венозен, подкожен или орален. Хипогликемичната активност се определя чрез стандартни тестове върху топлокръвни животни, например мишки.

В съединенията с обща формула I алкиловата и алкоксиловата група представляват метилова, етилова, пропилова, изопропилова, бутилова, изобутилова, сек.-бутилова и терц.-бутилова и метокси, етокси, пропокси, изопропокси, бутокси, сек.-бутокси, терц.-бутокси и изобутоксигрупи. Ациловата група е получена от алифатна, арилалифатна или ароматна карбоксилова киселина, например мравчена, оцетна, пропионова, бутирова, фенилоцетна или бензоена киселина.

С помощта на основи новите съединения с обща формула I образуват соли, които са също предмет на настоящото изобретение. Примери за такива соли са алкални и алкалоземни соли, такива като натриева, калиева, магнезиева или калциева сол.

Новите съединения с обща формула I могат да бъдат получени съгласно първия метод от изобретението посредством кондензиране на съединения с обща формула II



II

в която R^1, R^2 и Y имат гореописаните значения, със способни да реагират производни на сулфонови киселини с обща формула III

$$R^3SO_2-Z \qquad III$$

в която R^3 има гореописаните значения, а Z представлява халогенен атом с пореден номер 9 до 17 или $-OSO_2R^3$ група, където R^3 има гореописаните значения, във водоразтворим или водонеразтворим инертен органичен разтворител, в присъствието или отсъствието на вода, неорганични или органични киселин-

носвързващи агенти, при температури от -50°C до 50°C, за предпочитане при -10°C до 10°C, и, по желание, превръщане на получените съединения във фармацевтично приемливи соли с помощта на неорганични основи или метални алкохолати.

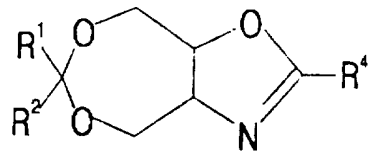
Подходящи инертни разтворители са, например, въглеводороди като толуен или ксилен, нисши алкохоли с до 6 С атоми, такива като метанол или етанол, етери, такива като диетилов етер, диоксан или тетрахидрофуран, хлорирани въглеводороди, такива като метиленов хлорид или хлороформ, нисши кетони с до 6 въглеродни атоми, такива като ацетон, метил етил кетон или метил изобутил кетон, естери на карбоксилна киселина, такива като етилов ацетат, нитрили на карбоксилна киселина, такива като ацетонитрил, амиди, такива като диметилформамид или HMPT, сулфоксиди, такива като диметилсулфоксид или сулфони, такива като сулфолан.

Като подходящи неорганични основи могат да бъдат използвани алкални и алкалоземни хидроксиди, хидрогенкарбонати, карбонати или фосфати, като натриеви или калиеви и магнезиеви или калциеви съединения.

Подходящи органични основи са терциерни амини, такива като триетиламин, диметиланилин, пиридин, DBN или DBU.

Подходящи изходни вещества с обща формула II са съединения, които са подходящо заместени, в съответствие с дефиницията на означенията R^1, R^2 и Y, както са дадени във формула I. Една такава група изходни вещества са 6-амино-1,3-диоксипан-5-оли, които могат лесно да бъдат получени, например чрез хидролиза на подходящи 6-ацетиламино-5-хлоро-1,3-диоксипани (M.Soval и R.Ranganathan, US 4389526) и амонолиза на епокси-1,3-диоксипани (M.Sovak и R.Ranganathan, EP 33426; A.V.Rama Rao и др., Indian J.Chem. 22B (1983) 419).

Съгласно втория метод от изобретението новите съединения с обща формула I могат да бъдат получени посредством взаимодействие на оксазолини с обща формула IV

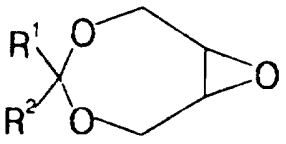


IV

в която R^1, R^2 и R^4 имат гореописаните значения, със способни да реагират производни на сулфонови киселини с обща формула III, в която R^3 и Z имат гореописаните значения, в безводни, инертни, органични разтворители, в присъствието на неорганични или органични киселинно свързващи агенти и, по желание, хидролизиране или алкохолизиране на получените производни с обща формула I (Y = $-COR^4$) до производни с формула I (Y=H) и по желание превръщане на получените съединения с неорганични основи и метални алкохолати във фармацевтично приемливи соли. Начинът за провеждане на този метод е идентичен с начина от първия метод с изключение на това, че той се провежда в безводна среда.

Подходящи изходни вещества с общата формула IV са съединения, които са подходящо заместени в съответствие с дефиницията на означенията R^1, R^2 и R^4, дадени във формула I. Те могат да бъдат лесно получени чрез дехидрохалогенираща циклизация на съответните 6-ациламино-5-хлоро-1,3-диоксипани (M.Dumic и др., Org. Prep. Proced. Int. 24, (1992) и пак там 25, (1992) 373).

Съгласно третия метод от изобретението новите съединения с обща формула I могат да бъдат получени чрез взаимодействие на епоксиди с обща формула V



V

в която R^1 и R^2 имат гореописаните значения, със сулфонамиди с обща формула VI

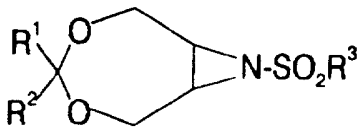
$$R^3SO_2NH_2 \qquad VI$$

в която R^3 има гореописаните значения, посредством загряване на двата реагента в отсъствие или в присъствие на инертни органични разтворители, такива като например аро-

матни съединения, като толуена или ксилен, хлорирани въглеводороди, като метиленов хлорид, хлороформ или дихлоретан, естери на карбоксилна киселина, такива като етилов ацетат, етери, такива като диизопропилов етер или диоксан, амиди, такива като диметилов формамид, диметилов ацетамид или НМРТ, сулфоксиди, като диметилсулфоксид или сулфони, такива като сулфолан, при температури от 25°С до 300°С, а за предпочитане между 100°С и 200°С и за предпочитане превръщане на получените съединения във фармацевтично приемливи соли с помощта на неорганични основи или метални алкохолати.

Подходящи изходни вещества с обща формула V са съединения, които са подходящо заместени в съответствие с дефиницията на означенията R^1 и R^2 от формула I. Те могат лесно да бъдат получени посредством епоксидиране на подходящи дихидродиоксипини (J.Souliet и др., C.R.Acad. Sci. Ser. C. 280, (1975) 681; W.J. Elliot и др., J.Org.Chem. 41, (1976) 2469; A.J.Biloski, Synthesis 1980, 810).

Съгласно четвъртия метод на изобретението новите съединения с обща формула I могат да бъдат получени чрез хидролиза на N-сулфонил-диоксипиноазирини с обща формула VII



VII

в която R^1, R^2 и R^3 имат гореописаните значения, във вода или във водоразтворими органични разтворители, в присъствието на неорганични основи, при температури от 0 до 150°С, за предпочитане при от 50 до 100°С и, по желание, превръщане на получените съединения във фармацевтично приемливи соли с помощта на неорганични основи или метални алкохолати.

Като органични разтворители могат да бъдат използвани алкохоли с до 6 С атоми, такива като метанол или етанол или терц.-бутанол, етери, такива като диоксан или тетрахидрофуран, хлорирани въглеводороди, такива като метилен хлорид или хлороформ, кетони, такива като ацетон, амиди, като диметилформамид или НМТР, амини, такива като пиридин, сулфоксиди, такива като диметилсулфоксид или сулфони, като сулфолан. Като основи могат да бъдат използвани хидроксиди на алкални метали или карбонати, т.е. литиеви, натриеви или калиеви съединения.

Подходящи изходни вещества с обща формула VII са съединения, които са подходящо заместени в съответствие с дефиницията на означенията R^1, R^2 и R^3 от формула I. Те могат да бъдат получени посредством сулфониране на подходящи диоксипиноазирини (M. Dumic и др., WO 9304, 067; Tetrahedron Lett. 34 (1993) 3639).

По желание новите съединения с обща формула I, получени съгласно методи 1-4 от изобретението, се превръщат в техните фармацевтично приемливи соли чрез взаимодействие на съединенията с обща формула I с еквимоларно количество от неорганична основа, алкален хидроксид, като натриев хидроксид или алкален алкохолат, такъв като натриев метилат, в инертни органични разтворители, такива като метанол, етанол, ацетон, толуен, диизопропилетер.

Новите съединения с обща формула I, получени съгласно методите от изобретението, или техните фармацевтично приемливи соли показват значителна до силно изразена, хипогликемична активност към диабет при мишки, предизвикана от стрептозотоцин, независеща от начина на приложение, който може да бъде венозен, подкожен или орален. Например, 4 h след подкожно прилагане на цис-6-сулфониламидо-1,3-диоксипан-5-ол в доза 20 mg/kg спрямо мишка с диабет, предизвикан от стрептозоцин, концентрацията на глюкозата в кръвта намалява с 16,6%, т.е. нивото на глюкозата е 83,4% от нивото при нетретирани, хипергликемични животни.

С оглед на горното новите сулфонамидодиоксипани с обща формула I и техните фармацевтично приемливи соли представляват ефективни хипогликемични агенти и чрез конвенционални методи на фармацевтичната технология те могат да бъдат превърнати в подходящи фармацевтични форми, такива като таблетки, хапчета, прахове, капсули, гранули, разтвори и други, с краткотрайна или про-

дължителна активност при терапия на diabetes mellitus.

Настоящото изобретение се илюстрира, без да се ограничава по никакъв начин, от следните примери.

Пример 1. Смес от транс-6-амино-1,3-диоксипан-5-ол (0,30 g), 4-ацетил-аминобензен-сулфохлорид (0,58 g), пиридин (0,40 ml) и метилен хлорид (10,0 ml) се разбърква при температура 0°C в продължение на 60 min. След изпаряване на разтворителя при намалено налягане изпарената утайка се хроматографира в силикагелова колона чрез елуиране с етилов ацетат.

Получава се транс-6-(4-ацетиламинобензенасулфонамидо)-1,3-диоксипан-5-ол. Т.т. 210-211°C/ етилов ацетат-метанол (9,5:0,5).

Пример 2. Смес от цис-2-метил-3a,4,8,8a-тетрахидро-6H-[1,3]-диоксипино-[5,6-d]оксазол (1,00 g), 4-ацетиламинобензен сулфохлорид (1,50 g), пиридин (1,05 ml) и метиленов хлорид (60,0 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 90 min. След добавяне на вода (10,0 ml) сместа се разбърква още 15 in при същата температура. Продуктът се екстрахира с метиленов хлорид, екстрактът се изсушава с безводен натриев сулфат, метилен хлоридът се изпарява при понижено налягане и изпарената утайка се хроматографира в силикагелова колона чрез елуиране със смес от етилов ацетат/метанол (9,8:0,2).

Получава се цис-6-(4-ацетиламинобензенсулфонамидо)-5-ацетокси-1,3-диоксипан. Т.т. 184-186°C/ етилов ацетат-метанол (6:1).

Смес от цис-6-(4-ацетиламинобензенсулфонамидо)-1,3-диоксипан (0,150 g), 25% (3,0 ml) и 96% етанол (6,0 ml) се разбърква при стайна температура в продължение на 3 h. След това сместа се изпарява до сухо при намалено налягане и чрез рекристализация на изпарената утайка от смес етилов ацетат/метанол (1:1 се получава цис-6-(4-ацетиламинобензенсулфонамидо)-1,3-диоксипан-5-ол, т.т. 161-163°C.

Пример 3. Смес от 5,6-епокси-1,3-диоксипан (0,5 g) и 4-ацетиламинобензенсулфонамид (0,92 g) се загрява в запечатана ампула при температура 150°C в продължение на 15 min. Сместа се охлажда до стайна температура, хроматографира се в силикагелова колона, чрез елуиране със смес етилов ацетат-метанол (9,5:0,5) и се получава транс-6-(4-ацетиламинобензенасулфонамидо)-1,3-диоксипан-5-ол. Т.т. 208-210°C/ етилов ацетат-метанол (6:1).

Пример 4. Смес от 1-(4-ацетиламинобензенсулфонил)-4,4-диметил-1a,2,6,6a-тетрахидро-1H,4H-[1,3]-диоксипино[5,6-b]азирин (0,33 g), калиев хидроксид (0,14 g) и вода (2,6 ml) се загрява до кипене на обратен хладник в продължение на 60 min. Сместа се охлажда до стайна температура, подкислява се с разредена солна киселина до pH 6,5 и се изпарява до сухо при намалено налягане. Хроматографирането на изпарената утайка в силикагелова колона чрез елуиране със смес етилов ацетат/метанол (9,8:0,2) води до получаване на транс-6-(4-ацетиламинобензен-сулфонамидо)-2,2-диметил-1,3-диоксипан-5-ол, Т.т. 203-205°C/ метилен хлорид-метанол (9:1) и транс-6-сулфаниламидо-2,2-диметил-1,3-диоксипан-5-ол.

Пример 5. Смес от 1-(4-ацетиламинобензелсулфонил)-1a,2,6,6a-тетрахидро-1H,4H-[1,3]-диоксипино-[5,6-b]азирин (0,30 g), калиев хидроксид (0,10 g) и вода (2,5 ml) се загрява до кипене на обратен хладник в продължение на 60 min. Сместа се охлажда до стайна температура, подкислява се с разредена солна киселина до pH 6,5 и се изпарява до сухо при намалено налягане. Изпарената утайка се хроматографира в силикагелова колона чрез елуиране със смес метиленов хлорид/метанол (10:1).

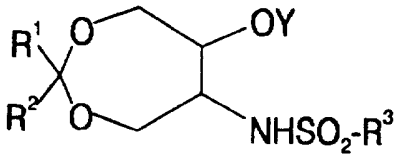
Получават се транс-6-(4-ацетиламинобензенсулфонамидо)-1,3-диоксипан-5-ол, т.т. 209-211°C/ етилов ацетат-метанол (1:1) и транс-6-сулфаниламидо-1,3-диоксипан-5-ол, т.т. 162-164°C/ етилов ацетат-метанол (1:1).

Пример 6. Към смес от цис-6-амино-1,3-диоксипан-5-ол (0,30 g) и пиридин (0,40 ml) в метиленов хлорид (10,0 ml) се прибавя на капки и в продължение на 90 min разтвор на 4-ацетиламинобензенсулфохлорид (0,58 g) в метиленов хлорид (35,0 ml) при температура 0°C. След това сместа се разбърква при същата температура още 15 min и се изпарява до сухо

при намалено налягане. Хроматографирането на изпарената утайка в силикагелова колона чрез елуиране със смес метиленов хлорид-метанол (8:2) води до получаване на цис-6-(4-ацетиламинобензенсулфонамидо)-1,3-диоксипан-5-ол, т.т. 159-161°С/ етилов ацетат-метанол (2:1).

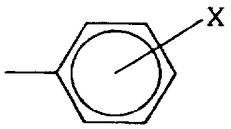
Патентни претенции

1. Съединения с обща формула I



I

в която R^1 и R^2 представляват водороден атом, алкил с права или разклонена верига с 1-4 С атоми или фенил или $R^1 + R^2$ заедно представляват алкилиденова група с 4-6 С атома, R^3 прдставлява алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 С атоми, моно- до перфлуороалкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 С атома и о-, m- или р-заместена фенилова група



в която X представлява водороден атом, нисш алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 С атоми, трифлуорометилова група, халогенен атом с пореден номер 9-53, хидрокси, алкокси, амино, алкил или диалкиламино, ациламино или хидроксиаминова група, а Y представлява водороден атом, нисш алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 въглеродни атоми, бензилова или сулфонилова група

$$-SO_2R^3$$

в която R^3 има горепосочените значения или представлява ацилова група

$$-CO-R^4$$

в която R^4 представлява нисш алкилов радикал с права или разклонена верига с 1-4 въглеродни атоми или бензилова група, и техните физиологично приемливи соли.

2. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, цис, Y=H, R^3=4-$CH_3CONH-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

3. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, транс, Y=H, R^3=4-$CH_3CONH-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

4. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, цис, Y=H, R^3=4-$H_2N-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

5. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, транс, Y=H, R^3=4-$H_2N-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

6. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, цис, Y=H, R^3=-C_6H_5- и неговите фармацевтично приемливи соли.

7. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, транс, Y=H, R^3=-C_6H_4- и неговите фармацевтично приемливи соли.

8. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, цис, Y=H, $R^3=CH_3$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

9. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=H$, транс, Y=H, $R^3=CH_3$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

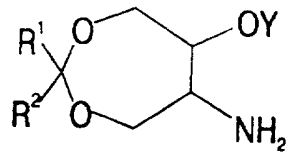
10. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=CH_3$-, цис, Y=H, R^3=4-$H_2N-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

11. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=CH_3$-, транс, Y=H, R^3=4-$H_2N-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

12. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=CH_3$-, цис, Y=H, R^3=4-$CH_3CONH-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

13. Съединение съгласно претенция 1, характеризиращо се с това, че $R^1=R^2=CH_3$-, транс, Y=H, R^3=4-$CH_3CONH-C_6H_4$- и неговите фармацевтично приемливи соли.

14. Метод за получаване на нови съединения с обща формула I и техни фармацевтично приемливи соли съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединения с обща формула II



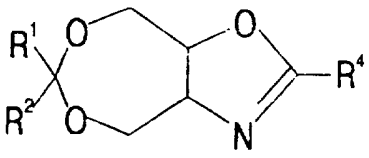
II

в която R^1, R^2 и Y имат гореописаните в претенция 1 значения, взаимодействат със способни да реагират производни на сулфонови киселини с обща формула III

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

в която R^3 има описаните в претенция 1 значения, а Z представлява халогенен атом с пореден номер 9 до 17 или $-OSO_2R^3$ група, в която R^3 има описаните в претенция 1 значения, във водоразтворими или водноразтворими инертни органични разтворители, в присъствието или отсъствието на вода и неорганични или органични киселинносвързващи агенти при температура от -50 до 50°C и, по желание, превръщане на получените съединения във фармацевтично приемливи соли с помощта на неорганични основи или метални алкохолати.

15. Метод за получаване на нови съединения с обща формула I и техните фармацевтично приемливи соли съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединения с обща формула IV



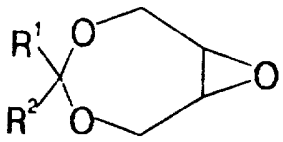
IV

в която R^1, R^2 и R^4 имат описаните в претенция 1 значения, взаимодействат със способни да реагират производни на сулфонови киселини с обща формула III

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

в която R^3 и Z имат значенията, описани в претенция 14, в безводни, инертни, органични разтворители, в присъствието на неорганични или органични киселинносвързващи агенти и, по желание, получените производни с обща формула I (Y = =COR^4) се хидролизират и алкохолизират до производни с формула I (Y=H) и, ако е необходимо, получените съединения се превръщат в неорганични основи и метални алкохолати във фармацевтично приемливи соли.

16. Метод за получаване на нови съединения с обща формула I и техните фармацевтично приемливи соли съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединения с обща формула V



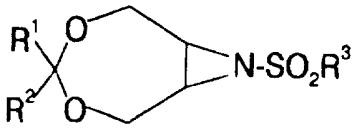
V

в която R^1 и R^2 имат значенията, описани в претенция 1, реагират със сулфонамиди с обща формула VI

$$R^3SO_2NH_2 \qquad VI$$

в която R^3 има значенията, описани в претенция 1, в отсъствие или присъствие на инертни органични разтворители, при температури от 25 до 300°C и по желание получените съединения се превръщат във фармацевтично приемливи соли с помощта на неорганични основи или метални алкохолати.

17. Метод за получаване на нови съединения с обща формула I и техни фармацевтично приемливи соли съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединения с обща формула VII



VII

в която R^1, R^2 и R^3 имат значенията, описани в претенция 1, се хидролизират във вода или във водоразтворими органични разтворители в присъствието на неорганични основи при температури от 0 до 150°C и, по желание, получените съединения се превръщат във фармацевтично приемливи соли с помощта на неорганични основи или метални алкохолати.

18. Приложение на съединения съгласно претенции 1-13, като междинни съединения за синтез на хипогликемични агенти.

19. Фармацевтични препарати за терапия на diabetes mellitus, характеризиращи се с това, че съдържат сулфонамид с обща формула I съгласно претенции 1-13 като активен компонент.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Михайлов

Редактор:Р.Николова

Пор. 39280

Тираж: 40 СР