(19) **RU** (11) **2 123 002** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 321/06, A 61 K 31/335**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 95102322/04, 20.02.1995

(30) Приоритет: 21.02.1994 HR P 940124A

(46) Дата публикации: 10.12.1998

(56) Ссылки: US, 4389526 A, 1983. US, 4761489 A, 1988. EP, 033426 A1, 1988. SU, 476255 A, 1975. SU, 1657504 A1, 1991. EP, 0114389 A2, 1984. А.Н.Кудрин "Фармакология", М., изд. "Медицина", 1991, с.19.

(71) Заявитель:
Плива Фармацойтска, Кемийска, Прехрамбена и Козметичка Индустрия, Дионичко Друштво (HR)

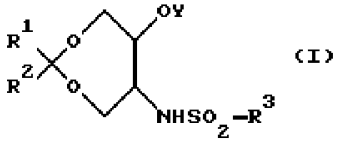
(72) Изобретатель: **Миленко Думич (HR), Дарко Филич (HR), Младен Винкович (HR), Бланка Ямницки (HR)**

(73) Патентообладатель:
Плива Фармацойтска, Кемийска, Прехрамбена и Козметичка Индустрия, Дионичко Друштво (HR)

(54) СУЛЬФОНАМИДОДИОКСЕПАНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Изобретение касается новых O-замещенных или O-незамещенных 6-сульфонамидо-1,3-диоксепен-5-олов формулы I, где R^1 и R^2 - атом водорода, прямой или разветвленный C_1-C_4 алкил, R^3 - незамещенная или o-, m- или n-замещенная фенильная группа, где заместителем является ациламиногруппа, Y - атом водорода или прямой или разветвленный C_1-C_4 алкил, и их фармацевтически приемлемых солей, обладающих гипогликемической активностью, способов их получения и фармацевтической композиции на их основе. Эти соединения получают из 6-амино-1,3-диоксепан-5-ола, тетрагидро-6H-/1,3/-диоксепино/5,6-d/оксазола, 5,6-эпокси-1,3-диоксепана или N-сульфонилтетрагидро-1H, 4H-/1,3/-диоксепино/5,6-d/ азирина в качестве исходных материалов.



(I)

6 с. и 7 з.п. ф-лы.

RU 2123002 C1

RU 2123002 C1

(19) **RU** (11) **2 123 002** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 321/06, A 61 K 31/335**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 95102322/04, 20.02.1995

(30) Priority: 21.02.1994 HR P 940124A

(46) Date of publication: 10.12.1998

(71) Applicant:
Pliva Farmatsojtska, Kemijska, Prekhrambena i Kozmetichka Industrija, Dionichko Drushtvo (HR)

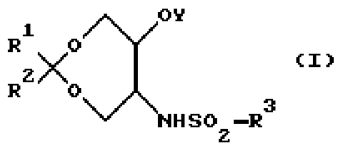
(72) Inventor: Milenko Dumich (HR), Darko Filich (HR), Mladen Vinkovich (HR), Blanka Jamnitski (HR)

(73) Proprietor:
Pliva Farmatsojtska, Kemijska, Prekhrambena i Kozmetichka Industrija, Dionichko Drushtvo (HR)

(54) SULFONEAMIDODIOXEPANES, METHODS OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry and technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to new O-substituted or O-nonsubstituted 6-sulfone- -amido-1,3-dioxepen-5-ol's of the formula

(I)  (I) where

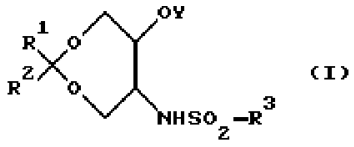
R^1 and R^2 are hydrogen atoms, direct or branched C_{1-4}-alkyl; R^3 is nonsubstituted phenyl group or phenyl group substituted with acylamino-group at positions o-, m- or p-; Y is hydrogen atom or direct or branched C_{1-4}-alkyl, and their pharmaceutically acceptable salts. These compounds are synthesized from 6-amino-1,3-dioxepane-5-ol, tetrahydro-6H-[1,3] -dioxepino- -[5,6-d]-oxazole, 5,6-epoxy-1,3-dioxepane or N-sulfonyltetra- -hydro-1H,4H-[1,3]-dioxepino-[5,6-d] -azirine as the parent substances. The synthesized compounds show hypoglycaemic activity and used in pharmaceutical compositions. EFFECT: improved method of synthesis. 13 cl, 6 ex

RU 2123002 C1

RU 2123002 C1

Изобретение касается новых сульфонамидодиоксепанов, способов и промежуточных продуктов для их получения, их солей, фармацевтических препаративных форм, содержащих новые соединения.

Новые сульфонамидодиоксепаны общей формулы I.

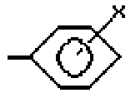


(I)

где

R^1 и R^2 представляют собой атом водорода, прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами С или фенил или R^1+R^2 вместе представляют собой алкилиденовую группу с 4-6 атомами С,

R^3 означает прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами С, прямой или разветвленный от моно- до перфторалкил с 1-4 атомами С, и о-, м- или п-замещенную фенильную группу



где

X является атомом водорода, низшим прямым или разветвленным алкилом с 1-4 атомами С, трифторметильной группой, атомом галогена (хлор, фтор, бром, иод), гидрокси, алкокси, амино, алкил- или диалкиламино, ациламино или гидроксиамино группой;

Y представляет собой атом водорода, низший прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами С, бензил или сульфонил группу

$SO_2 R^3$

где R^3 имеет описанные выше значения или представляет собой ацильную группу

$-CO-R^4$,

где

R^4 является низшим прямым или разветвленным алкилом с 1-4 атомами С или бензил группой,

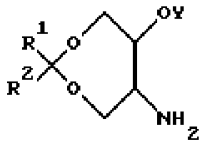
и их физиологически приемлемые соли неизвестны до сих пор.

Эти соединения имеют ценные фармакологические свойства, особенно гипогликемическую активность, независимо от способа их введения, который может быть внутривенным, подкожным или оральным. Гипогликемическую активность определяют стандартными методами на теплокровных животных, например мышах.

У соединений общей формулы I алкил и алкокси представляют собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил и метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и изобутокси группы. Ацилгруппа является производной от алифатических, арилалифатических или ароматических карбоновых кислот, например, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, масляной кислоты, фенилуксусной кислоты или бензойной кислоты.

Новые соединения общей формулы I образуют соли, которые также являются объектом настоящего изобретения. Примерами таких солей являются соли щелочных и щелочноземельных металлов, такие как соли натрия, калия, магния или кальция.

Новые соединения общей формулы I могут быть получены путем взаимодействия соединений общей формулы II



(II)

где

R^1, R^2 и Y имеют значения, описанные выше,

с реакционноспособными производными сульфокислот общей формулы III

R^3SO_2-Z

где

R^3 имеет вышеописанные значения и

Z представляет собой атом галогена, такой как фтор, хлор, или $-OSO_2R^3$ группу, где R^3 имеет приведенные выше значения, в водосмешивающихся или в водонесмешивающихся инертных органических растворителях в присутствии или отсутствии воды в присутствии или в отсутствии неорганических или органических акцепторов кислоты при температуре от -50 °С до +50°С, предпочтительно от -10°С до +10°С, и, необязательно, превращение полученных соединений с неорганическими основаниями или алкоголятами металлов в фармацевтически приемлемые соли.

Пригодными инертными растворителями являются, например, углеводороды, такие как толуол или ксилол, низшие спирты до 6 атомов С, такие как метанол или этанол, эфиры, такие как диэтиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран, хлорированные углеводороды, такие как хлористый метилен или хлороформ, низшие кетоны до 6 атомов С, такие как ацетон, метилэтилкетон или метилизобутилкетон, эфиры карбоновых кислот, такие как этилацетат, нитрилы карбоновых кислот, такие как диметилформамид или HMPT, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид или сульфоны, такие как сульфолан.

Пригодными неорганическими основаниями являются гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов, кислые карбонаты, карбонаты или фосфаты, могут использовать соединения натрия или калия и магния или кальция.

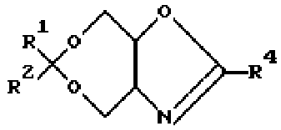
Пригодными органическими основаниями являются третичные амины, такие как триэтиламин, диметиланилин, пиридин, DBN или DBU.

Пригодными исходными соединениями общей формулы II являются соединения, которые соответственно замещены в соответствии с определением значений R^1, R^2 и V, как приведено в формуле I. Одной такой группой исходных веществ являются 6-амино-1,3-диоксепан-5-олы, которые могут быть легко получены, например при гидролизе 6-ацетиламино-5-хлор-1,3-диоксепанов (M.Sovak и R.Ranganathan пат. США 4389526) и аммонолиза эпокси-1,3-диоксепанов (M.Sovak и R. Ranganathan, EP 33426; A.V.Rama Rao et al., Indian J.Chem. 22B (1983) 419).

RU 2123002 C1

RU 2123002 C1

Новые соединения общей формулы I могут быть также получены взаимодействием оксазолинов общей формулы IV



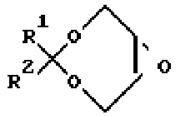
(IV)

где

R^1 , R^2 и R^4 имеют приведенные выше значения, с реакционными производными сульфокислот общей формулы III, где R^3 и Z имеют вышеприведенные значения, в неводных инертных органических растворителях в присутствии неорганического или органического акцептора кислоты и, необязательно, проведение гидролиза или алкоголиза полученных соединений общей формулы I (Y=-COR^4) в производные формулы I (Y=H) и, необязательно, превращение полученных соединений с неорганическими основаниями и алкоголятами металлов в фармацевтически приемлемые соли. Способ проведения этого процесса идентичен первому способу за исключением того, что его проводят в неводной среде.

Пригодными исходными соединениями общей формулы IV являются соединения, которые соответственно замещены в соответствии с определением значений R^1, R^2 и R^4, как приведено в формуле I. Они могут быть легко получены циклизацией с дегидрогалогенированием соответствующих 6-ациламино-5-хлор-1,3-диоксепанов (M.Dumic' et al., Org. Prep. Proced. Int, 24, (1992) 536 и там же 25, (1992) 373).

Кроме того, новые соединения общей формулы I могут быть получены реакцией эпоксидов общей формулы V.



(V)

где

R^1 и R^2 имеют вышеприведенные значения,

с сульфонамидами общей формулы VI

$R^3SO_2NH_2$

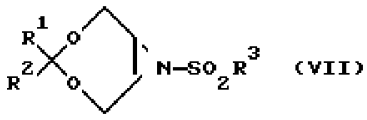
где

R^3 имеет вышеприведенные значения,

с помощью нагревания обоих реагентов в отсутствии или в присутствии инертных органических растворителей, таких как, например, ароматические растворители, такие как толуол или ксилол, хлорированные углеводороды, такие как хлористый метилен, хлороформ или дихлорэтан, эфиры карбоновых кислот, такие как этилацетат, эфиры, такие как диизопропиловый эфир или диоксан, амиды, такие как диметилформамид, диметилацетамид или HMPT, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, или сульфоны, такие как сульфолан, при температуре от 25 °C до 300°C и предпочтительно от 100°C до 200°C и, необязательно, превращение полученных соединений с неорганическими основаниями или алкоголятами металлов в фармацевтически приемлемые соли.

Пригодными исходными соединениями общей формулы V являются соединения, которые соответственно замещены в соответствии с определением значений R^1 и R^2 в формуле I. Они могут быть легко получены с помощью образования эпоксисоединений соответствующих дигидродиоксепинов (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)

Согласно четвертому способу новые соединения общей формулы 1 могут быть получены гидролизом N-сульфонилдиоксепиноазиринов общей формул VII



(VII)

где

R^1, R^2 и R^3 имеют вышеприведенные значения,

в воде или в водосмешивающихся органических растворителях в присутствии неорганических оснований при температуре от 0°C до 150°C, предпочтительно от 50° до 100°, и, необязательно, превращение полученных соединений с неорганическими основаниями или алкоголятами металлов в фармацевтически приемлемые соли.

В качестве органических растворителей используют спирты до 6 атомов C, такие как метанол или этанол, или трет-бутанол, эфиры, такие как диоксан или тетрагидрофуран, хлорированные углеводороды, такие как хлористый метилен или хлороформ, кетоны, такие как ацетон, амиды, такие как диметилформамид или HMPT, амины, такие как пиридин, сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, или сульфоны, такие как сульфолан. В качестве оснований могут использоваться гидроксиды или карбонаты щелочных металлов, таких как литий, натрий или калий.

Пригодными исходными соединениями общей формулы VII являются соединения, которые соответственно замещены в соответствии с определением значений R^1, R^2 и R^3 по формуле I. Они могут быть получены при сульфировании соответствующих диоксепиноазиринов (M.Dumic' et al., W.O. 93 04, 067; Tetrahedron Lett. 34(1993) 3639).

Необязательно новые соединения общей формулы I, полученные в соответствии со способами (1-4) изобретения, превращаются в их фармацевтически приемлемые соли реакцией соединений общей формулы I с эквимолярным количеством неорганического основания, гидроксида щелочного металла, например, гидроксида натрия, или алкоголята щелочного металла, такого как метилат натрия, в инертных органических растворителях, таких как метанол, этанол, ацетон, толуол, диизопропиловый эфир.

Новые соединения общей формулы I, полученные в соответствии со способами изобретения, или их фармацевтически приемлемые соли проявляют гипогликемическую активность от значительной до сильно выраженной на модели диабета у мышей, индуцированного стрептозотоцином, независимо от пути введения, который может быть внутривенным, подкожным или оральным. Например, через 4

RU 2123002 C1

RU 2123002 C1

часа после подкожного введения цис-6-сульфаниламино-1,3-диоксепан-5-ола в дозе 20 мг/кг мышам с диабетом, индуцированным стрептозоцином, концентрация глюкозы в крови уменьшается на 16,6%, т. е. уровень глюкозы составляет 83,4% от уровня, присутствующего у необработанных животных с гипергликемией.

Ввиду вышесказанного новые сульфонамидодиоксепаны общей формулы I и их фармацевтически приемлемые соли являются эффективными гипогликемическими агентами и с помощью обычных способов фармацевтической технологии они могут превращаться в пригодные фармацевтические препаративные формы, такие как таблетки пиллеты, порошки, капсулы, гранулы, растворы и т.д. с краткосрочной или пролонгированной активностью для лечения диабета diabetes mellitus.

Настоящее изобретение иллюстрируется, но не ограничивается, следующими примерами.

Пример 1

Смесь транс-6-амино-1,3-диоксепан-5-ола (0,30 г), 4-ацетил-аминобензолсульфохлорида (0,58 г), пиридина (0,40 мл) и метиленхлорида (10,0 мл) перемешивают при температуре 0°С в течение 60 минут. После упаривания растворителя в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем при элюировании этилацетатом.

Получают транс-6-(4-ацетиламинобензолсульфонамидо) -1,3 - диоксепан-5-ол. Т.пл. 210-211 °С/этилацетат-метанол (9,5:0,5).

Пример 2

Смесь цис-2-метил-3а, 4,8,8а-тетрагидро-6Н[1,3] -диоксепино [5,6-d] оксазола (1,00 г), 4-ацетиламинобензолсульфохлорида (1.50 г), пиридина (1.05 мл) и хлористого метилена (60.0) перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут, добавляют воду (10,0 мл), смесь перемешивают дополнительно 15 минут при той же температуре. Продукт экстрагируют хлористым метиленом, экстракт сушат над безводным сульфатом натрия, хлористый метилен упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем при элюировании смесью этилацетат-метанол (9,8-0,2). Получают цис-6-(4-ацетиламинобензолсульфонамидо)-5 -ацетокси-1,3-диоксепан. Т. пл. 184-186 °С/этилацетат-метанол (6:1).

Смесь цис-6-(4-ацетиламинобензолсульфонамидо)-1 ,3-диоксепана на (0,150 г), 25% аммиака (3,0 мл) и 96% этанола (6,0 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, упаривают досуха в вакууме, перекристаллизовывают остаток из этилацетата/метанола (1:1) и получают цис-6-(4-ацетиламинобензолсульфонамидо)-1 ,3-диоксепан-5-ол, т.пл. 161-163°С.

Пример 3

Смесь 5,6-эпокси-1,3-диоксепана (0,5 г) и 4-ацетиламинобензолсульфонамида (0,92 г) нагревают в закрытой ампуле при температуре 150°С в течение 15 минут, охлаждают до комнатной температуры, хроматографируют на колонке с силикагелем при элюировании смесью этилацетат-метанол (9,5:0,5) и получают транс-6-(4-ацетиламино-бензолсульфонамидо)-1,3-диоксепан-5-ол, т. пл. 208-210 °С/этилацетат -метанол (6:1).

Пример 4

Смесь 1-(4-ацетиламинобензолсульфонил)-4,4-диме тил-1а, 2,6,6а-тетрагидро-1Н, 4Н-[1,3]-диоксипино [5,6,-b] азирина (0,33 г), гидроксида калия (0,14 г) и воды (2,6 мл) кипятят в течение 60 минут, охлаждают до комнатной температуры, подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 6.5 и упаривают досуха в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем при элюировании смесью этилацетат/метанол (9.8:0.2) и получают транс-6-(4-ацетиламинобензолсульфонамидо) -2,2-диметил -1,3-диоксепан-5-ол, т. пл. 203-205°С/хлористый метилен-метанол (9:1), транс-6-сульфаниламино-2,2-диметил-1,3-дио ксепан-5-ол.

Пример 5

Смесь 1-(4-ацетиламинобензолсульфонил)-1а, 2,6а-тетрагидро-1Н,4Н- [1,3] -диоксепино- [5,6-b] азирина (0,30 г), гидроксида калия (0,10 г) и воды (2,5 мл) кипятят 60 минут, охлаждают до комнатной температуры, подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 6.5, упаривают досуха в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем при элюировании смесью хлористый метилен-метанол (10: 1) и получают транс-6-(4-ацетиламинобензолсульфонамидо) -1,3-диоксепан-5-ол, т.пл. 209-211 °С/этилацетат-метанол (1:1), и транс-6-сульфаниламидо-1,3-диоксепан-5-ол, т.пл. 162-164°С/этилацетат-метанол (1: 1).

Пример 6

К смеси цис-6-амино-1,3-диоксепан-5-ола (0,30 г) и пиридина (0,40 мл) в хлористом метилене (10,0 мл) при температуре 0°С в течение 90 минут прибавляют по каплям раствор 4-ацетиламинобензолсульфохлорида (0,58 г) в хлористом метилене (35,0 мл), далее смесь перемешивают дополнительно 15 минут при этой температуре и затем упаривают в вакууме досуха. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем при элюировании смесью хлористый метилен-метанол (8: 2) и получают цис-6-(4-ацетиламинобензолсульфонамидо)-1 ,3-диоксепан-5-ол, т.пл. 159-161 °С/этилацетат-метанол (2:1).

Вещества общей формулы (I) или их соли можно вводить в жидкой или твердой форме кишечно или парентерально. В качестве инъекционной среды предпочтительно применяют воду, которая содержит обычные в случае растворов для инъекций добавки, как стабилизатор, агент растворения или буфер. Такого рода добавки представляют собой, например, тартратный и цитратный буфер, комплексообразователь (как этилендиаминтетрауксусная кислота и ее нетоксичные соли) и высокомолекулярные полимеры, как жидкий полиэтиленоксид, для регулирования вязкости. Твердыми носителями являются, например, крахмал, лактоза, маннит, метилцеллюлоза, тальк, высокодисперсные кремневые кислоты, высокомолекулярные жирные кислоты (как

RU 2123002 C1

RU 2123002 C1

стеариновая кислота), животные и растительные жиры и твердые высокомолярные полимеры (как полиэтиленгликоли). Пригодные для орального введения композиции могут содержать в желательном случае подслащивающие и придающие вкус вещества.

Указанные композиции получают путем смешения активного ингредиента с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и другими добавками.

Пример получения фармацевтической композиции в форме таблетки.

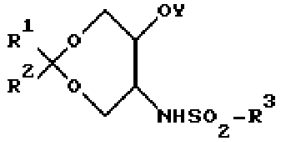
Готовят обычным смешением смесь 1 кг активного вещества формулы I (соединение по примеру 5), 1,4 кг лактозы, 1,2 кг крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния, затем из полученной смеси обычным прессованием формуют таблетки, при этом каждая таблетка содержит по 10 мг активного вещества.

Пероральные капли

500 г А.И. (соединение по примеру 6) растворяют в 0,5 л 2-гидроксипропановой кислоты и 1,5 л полиэтиленгликоля при 60-80 °С. После охлаждения до 30-40 °С добавляют 35 л полиэтиленгликоля и смесь хорошо перемешивают. Затем добавляют раствор 1750 г натриевой соли сахарина в 2,5 л очищенной воды и при перемешивании добавляют 2,5 л отдушки какао и сколько нужно полиэтиленгликоля до общего объема 50 л, получая раствор для перорального введения по каплям, содержащий 10 мг/мл А.И. Полученный раствор разливают в подходящие емкости.

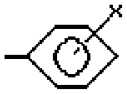
Формула изобретения:

1. Сульфонамидодиоксепаны общей формулы I



где R^1 и R^2 - атом водорода, прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода;

R^3 - о-, м- или п-замещенная фенильная группа



где X - атом водорода или ациламиногруппа;

Y - атом водорода или низший прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углеводорода,

и их фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в нем R^1 = R^2 =H, цис, Y=H, R^3=4-CH_3CONH-C_6H_4-, и его фармацевтически приемлемые соли.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в нем R^1 = R^2 =H, транс, Y= H, R^3=4-CH_3CONH-C_6H_4-, и его фармацевтически приемлемые соли.

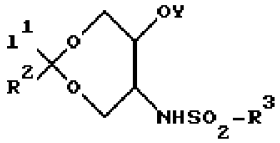
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в нем R^1 = R^2 =H, цис, Y=H, R^3=C_6H_5,- и его фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в нем R^1 = R^2 =H, транс, Y= H, R^3=C_6H_5,- и его фармацевтически приемлемые соли.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в нем R^1 = R^2 = CH_3-, цис, Y=H, R^3=4-CH_3CONH-C_6H_4-, и его фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что в нем R^1 = R^2 = CH_3-, транс, Y=H, R^3=4-CH_3CONH-C_6H_4-, и его фармацевтически приемлемые соли.

8. Способ получения сульфонамидодиоксепанов общей формулы I.



где R^1 и R^2 представляют собой атом водорода, прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода;

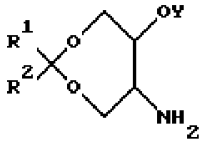
R^3 означает о-, м- или п-замещенную фенильную группу



где X - атом водорода или ациламиногруппа;

Y - атом водорода или низший прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода,

или их фармацевтически приемлемых солей по п.1, отличающийся тем, что соединения общей формулы II



где R^1, R^2 и Y имеют указанные значения,

взаимодействуют с реакционноспособными производными сульфокислот общей формулы III

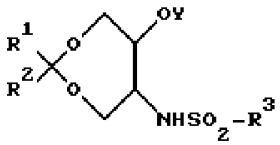
R^3SO_2 - Z,

где R^3 имеет указанные значения,

Z - атом галогена, такой, как фтор, хлор, или -OSO_2R^3 группа, где R^3 имеет указанные значения,

в водосмешивающихся или в водонесмешивающихся инертных органических растворителях, в присутствии или в отсутствии неорганических или органических акцепторов кислоты при температуре от -50 до +50°С и, необязательно, полученные соединения превращают в фармацевтически приемлемые соли обработкой неорганическими основаниями или алкоголятами металлов.

9. Способ получения сульфонамидодиоксепанов общей формулы I

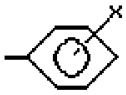


где R^1 и R^2 - атом водорода, прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода;

R^3 - о-, м-, или п-замещенная фенильная группа

RU 2123002 C1

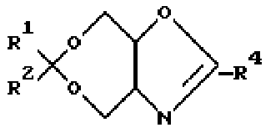
RU 2123002 C1



где X - атом водорода или ациламиногруппа;

Y - атом водорода, низший прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода,

или фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что соединения общей формулы IY



где R^4 - прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода,

R^1 и R^2 имеют указанные значения,

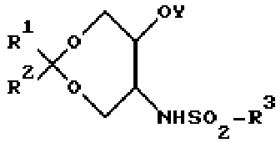
взаимодействуют с реакционноспособными производными сульфокислот общей формулы III

R^3SO_2 - Z,

где R^3 и Z имеют указанные значения,

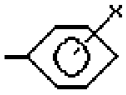
в неводных инертных органических растворителях в присутствии неорганических или органических акцепторов кислоты и, необязательно, полученные соединения общей формулы I (Y = COR^4), гидролизуют или алкоголизуют до производных формулы I (Y=H) и, при необходимости, полученные соединения превращают с неорганическими основаниями или алкоголятами металлов в фармацевтически приемлемые соли.

10. Способ получения сульфонамидодиоксепанов общей формулы I



где R^1 и R^2 - атом водорода, прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода;

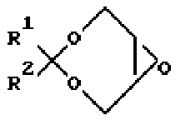
R^3 - о-, м или п-замещенная фенильная группа:



где X - атом водорода или ациламиногруппа;

Y - атом водорода, низший прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода,

или их фармацевтически приемлемых солей по п.1, отличающийся тем, что соединения общей формулы V



где R^1 и R^2 имеют указанные значения,

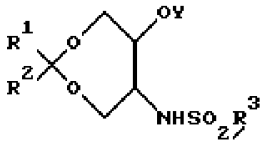
взаимодействуют с сульфонамидами общей формулы VI

$R^3SO_2NH_2$,

где R^3 имеет указанные значения,

в отсутствии или присутствии инертных органических растворителей при температуре от 25 до 300°C и, необязательно, полученные соединения превращаются с неорганическими основаниями или алкоголятами металлов в фармацевтически приемлемые соли.

11. Способ получения сульфонамидодиоксепанов общей формулы I



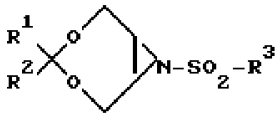
где R^1 и R^2 - атом водорода, прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода, R^3 - о-, м- или п-замещенная фенильная группа



где X - атом водорода или ациломиногруппа;

Y - атом водорода, низший прямой или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода,

или их фармацевтически приемлемых солей по п.1, отличающийся тем, что соединения общей формулы VII



где R^1, R^2 и R^3 имеют указанные значения,

гидролизуют в воде или в водосмешивающихся органических растворителях в присутствии неорганических оснований при температуре от 0 до 150°C и, необязательно, полученные соединения превращают с неорганическими основаниями или алкоголятами металлов в фармацевтически приемлемые соли.

12. Соединения по пп.1-13, обладающие гипогликемической активностью.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая гипогликемической активностью, содержащая активный ингредиент и приемлемые носители, разбавители, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиент она содержит эффективное количество соединения общей формулы 1 по п.1.

RU 2123002 C1

RU 2123002 C1