(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator dokumenta: HR P940124 A2

HR P940124 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP[6]: **C 07 D 321/06**
A 61 K 31/635

(21) Broj prijave: P940124A
(22) Datum podnošenja prijave patenta: 21.02.1994.
(43) Datum objave prijave patenta: 31.10.1997.

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave: **Pliva, farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija, dioničko društvo, Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR**

(72) Izumitelj: **Miljenko Dumić, Ivane Brlić Mažuranić 4, 10000 Zagreb, HR**
Miljenko Dumić, Marice Barić 17, 10000 Zagreb, HR
Mladen Vinković, I. L. Đovanije 3, Šenkovec, 40000 Čakovec, HR
Blanka Jamnicky, Đorđićeva 9, 10000 Zagreb, HR
Darko Filić, Marice Barić 17, 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **NOVI SULFONAMIDODIOKSEPANI, METODE PRIPREME, INTERMEDIJERI, SOLI I UPOTREBA**

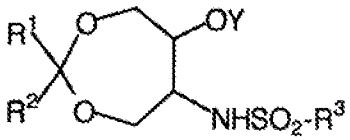
(57) Sažetak: Novi hipoglikemički aktivni O-supstituirani ili O-nesupstituirani 6-sulfonamido-1,3-dioksepan-5-oli sintetizirani su iz 6-amino-1,3-dioksepan-5-ola, tetrahidro-6H-(1,3)-dioksepino(5,6-d)oksazola, 5,6-epoksi-1,3-dioksepana ili iz N-sulfonil-tetrahidro-1H,4H-(1,3)-dioksepino(5,6-b)azirina kao polaznih sirovina.

HR P940124 A2

Oblast tehnike

Izum se odnosi na nove sulfonamidodioksepane, metode i intermedijere za njihovu pripremu, njihove soli, farmaceutske preparate koji sadrže nove spojeve i njihovu primjenu.

Spojevi opće formule I



I

gdje

R^1 i R^2 predstavljaju vodikov atom, ravnolančani ili razgranati alkil s 1-4 C-atoma ili fenil, ili

$R^1 + R^2$ zajedno predstavljaju alkilidensku skupinu s 4-6 C-atoma,

R^3 predstavlja ravnolančani ili razgranati alkil sa 1-4 C-atoma, ravnolančani ili razgranati mono- do perfluoroalkil s 1-4 C-atoma te o-, ili p-supstituiranu fenilnu skupinu



gdje

X predstavlja vodikov atom, niži ravnolančani ili razgranati alkil s 1-4 C-atoma, trifluorometilnu skupinu, atom halogena s rednim brojem 9-53, hidroksi, alkoksi, amino, alkil- ili dialkilamino, acilamino ili hidroksiamino skupinu, a

Y predstavlja vodikov atom, niži ravnolančani ili razgranati alkil- s 1-4 C-atoma, benzilnu ili acilnu skupinu

$$-CO-R^4$$

gdje

R^4 predstavlja niži ravnolančani ili razgranati alkil s 1-4 C-atoma, ili benzilnu skupinu ili njihove fiziološki prihvatljive soli nisu do sada bili poznati.

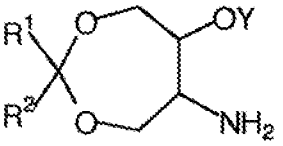
Sada je pronađeno da ovi spojevi posjeduju vrijedna farmakološka svojstva posebno hipoglikemičku aktivnost bez obzira na način aplikacije, intravenski, subkutano ili oralno. Hipoglikemička aktivnost određena je na standardnim testovima na toplokrvnim životinjama, npr. miševima.

U spojevima opće formule I alkil i alkoksi prestavljaju metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, sek. butil i terc. butil te metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, butoksi, sek. butoksi, terc. butoksi i izobutoksi skupine.

Acil skupina odvodi se od alifatskih, arilalifatskih ili aromatskih karboksilnih kiselina, npr. mravlje, octene, propionske, maslačne, feniloctene ili benzojeve kiseline.

Novi spojevi opće formule I stvaraju s bazama soli, koje su također predmet ovog izuma. Primjeri za takve soli su alkalnometalne i zemnoalkalnometalne soli, kao Na-, K-, Mg- ili Ca-soli.

Novi spojevi opće formule I mogu se prema prvom postupku izuma pripremiti kondenzacijom spojeva opće formule II



II

gdje

R^1, R^2 i Y imaju prije opisano značenje, s reaktivnim derivatima sulfonskih kiselina opće formule III

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

gdje
R^3 ima prije opisano značenje, a
Z predstavlja atom halogena s rednim brojem 9 do 17 ili $-OSO_2R^3$ skupinu kojoj R^3 ima prije opisano značenje,

u s vodom mješljivim ili s vodom nemješljivim inertnim organskim otapalima u prisutnosti ili odsutnosti vode, u prisutnosti ili odsutnosti anorganskih ili organskih sredstava za vezivanje kiselina kod temperatura od -50°C do +50°C, povoljnije kod -10° do +10°C i po želji, prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima.

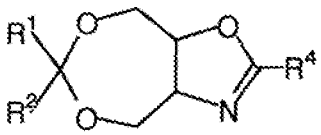
Pogodna inertna otapala su npr. ugljikovodici kao toluen ili ksilen, niži alkoholi do 6 C-atoma kao metanol ili etanol, eteri kao dietileter, dioksan ili tetrahidrofuran, klorirani ugljikovodici kao metilenklorid ili kloroform, niži ketoni do 6 C-atoma kao aceton, metiletilketon ili metilizobutilketon, esteri karboksilnih kiselina kao etilacetat, nitrili karboksilnih kiselina, kao acetonitril, amidi kao dimetil formamid ili HMPT, sulfoksidi, kao dimetilsulfoksid, ili sulfoni, kao sulfolan.

Kao pogodne anorganske baze mogu se primijeniti alkalni ili zemnoalkalni hidroksidi, hidrogen-karbonati, karbonati ili fosfati, tj. natrijevi ili kalijevi te magnezijevi ili kalcijevi spojevi.

Pogodne organske baze su tercijarni amini kao npr. trietilamin, dimetilanilin, piridin, DBN ili DBU.

Pogodni startni materijali opće formule II su oni spojevi koji su odgovarajuće supstituirani prema definiciji simbola R^1, R^2 i Y, kako je dano poslije formule I. Jedna takva skupina polaznih materijala su 6-amino-1,3-dioksepan-5-oli, koji se lagano mogu pripremiti npr. hidrolizom odgovarajućih 6-acetilamino-5-kloro-1,3-dioksepana (M. Sovak i R. Ranganathan, US 4.389.526) i amonolizom epoksi-1,3-dioksepana (M. Sovak i R. Ranganathan, EP Appl. 33 426; A.V. Rama Rao et al., Indian J. Chem. **22B** (1983)419).

Prema drugom postupku izuma novi spojevi opće formule I mogu se pripremiti reakcijom oksazolina opće formule IV



IV

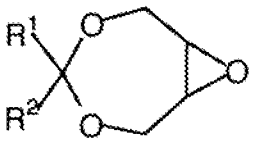
gdje
R^1, R^2 i R^4 imaju prije opisano značenje,

s reaktivnim derivatima sulfonskih kiselina opće formule III,
gdje
R^3 i Z imaju prije opisano značenje,

u bezvodnim inertnim organskim otapalima, u prisutnosti anorganskih ili organskih sredstava za vezivanje kiselina i po želji hidrolizom ili alkoholizom dobivenih derivata opće formule I ($Y=-COR^4$) u derivate I (Y=H) i po želji, prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima. Postupak za provedbu ovog procesa identičan je postupku prvog procesa osim što se mora provoditi u bezvodnom mediju.

Pogodni startni materijali opće formule IV su oni spojevi, koji su odgovarajuće supstituirani prema definiciji simbola R^1, R^2 i R^4 kako je dano poslije formule I. Oni se mogu lagano pripremiti dehidrohalogenativnom ciklizacijom odgovarajućih 6-acilamino-5-klor-1,3-dioksepana (M. Dumić et al., Org. Prep. Proced. Int. **24**, (1992) 536 i ibid. **25**, (1992) 373).

Prema trećem postupku izuma novi spojevi opće formule I mogu se pripremiti reakcijom epoksida opće formule V



V

gdje

R^1 i R^2 imaju prije opisano značenje,
sa sulfonamidima opće formule VI

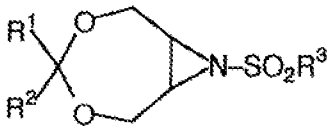
$$R^3SO_2NH_2 \qquad (VI)$$

gdje R^3 ima prije opisano značenje,

grijanjem oba reaktanta bez ili u prisutnosti inertnih organskih otapala kao što su npr. aromati kao toluen ili ksilen, klorirani ugljikovodici kao metilenklorid, kloroform ili dikloretan, esteri karboksilnih kiselina kao etilacetat, eteri kao diizopropileter ili dioksan, amidi kao npr. dimetilformamid, dimetilacetamid ili HMPT, sulfoksidi, kao dimetilsulfoksid, ili sulfoni kao sulfolan kod temperatura od 25 do 300°C, a bolje između 100-200°C i po želji prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima.

Pogodni startni materijali opće formule V su oni spojevi, koji su odgovarajuće supstituirani prema definiciji simbola R^1 i R^2, kako je dano poslije formule I. Oni se mogu lagano pripremiti epoksidacijom odgovarajućih dihidrodioksepina (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).

Prema četvrtom postupku izuma novi spojevi opće formule I mogu se pripremiti hidrolizom N-sulfonil-dioksepinoazirina opće formule VII



VII

gdje
R^1, R^2 i R^3 imaju prije opisano značenje,

u vodi ili s vodom mješljivim organskim otapalima, u prisutnosti anorganskih baza kod temperatura od 0°-150°C, bolje kod 50°-150°C, i po želji, prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima.

Kao organska otapala mogu se primijeniti alkoholi do 6 C-atoma kao metanol ili etanol ili terc. butanol, eteri kao dioksan ili tetrahidrofuran, klorirani ugljikovodici kao metilenklorid ili kloroform, ketoni kao aceton, amidi kao dimetilformamid ili HMPT, amini kao piridin, sulfoksidi, kao dimetilsulfoksid, ili sulfoni, kao sulfolan. Kao baze mogu se upotrijebiti alkalni hidroksidi ili karbonati, tj. litijevi, natrijevi ili kalijevi spojevi.

Pogodni startni materijali opće formule VII su oni spojevi, koji su odgovarajuće supstituirani prema definiciji simbola R^1, R^2 i R^3 kako je dano poslije formule I. Oni se mogu pripremiti sulfoniranjem odgovarajućih dioksepinoazirina (M. Dumić et al., PCT Appl. WO 93 04,067; Tetrahedron Lett. **34** (1993) 3639).

Ako je poželjno, novi spojevi opće formule I dobiveni prema postupcima izuma (1-4) prevode se u njihove farmaceutski prihvatljive soli, reakcijom spojeva opće formule I s ekvimolarnom količinom anorganske baze, alkalnog hidroksida npr. natrij hidroksida ili alkalnog alkoholata npr. natrij metilata u inertnim organskim otapalima kao metanol, etanol, aceton, toluen, diizopropileter.

Novi spojevi opće formule I pripremljeni postupcima ovog izuma ili njihove farmaceutski prihvatljive soli pokazuju signifikantnu do jako izraženu hipoglikemičku aktivnost na modelu streptozotocinom izazvanog dijabetesa u miševa, bez obzira na način aplikacije, intravenozno, subkutano ili oralno. Npr. 4 sata nakon subkutane aplikacije cis-6-sulfanilamido-1,3-dioksepan-5-ola streptozotocinom izazvanim, dijabetičkim miševima u dozi od 20 mg/kg, snižena je koncentracija glukoze u krvi za 16,6% tj. nivo glukoze bio je 83,4% od onog koje pokazuju netretirane hiperglikemičke životinje.

U odnosu na naprijed rečeno novi sulfonamido dioksepani opće formule I i njihove farmaceutski prihvatljive soli predstavljaju djelotvorne hipoglikemičke agense i mogu konvencionalnim postupcima farmaceutske tehnologije biti prevedeni u pogodne farmaceutske formulacije kao tablete, pilule, praškove, kapsule, granule, otopine itd., kratkotrajnog ili produženog djelovanja za terapiju diabetes mellitusa.

Ovaj izum je ilustriran slijedećim primjerima, koji ga ne limitiraju ni u kom pogledu.

Primjer 1

Smjesa od 0,30 g trans-6-amino-1,3-dioksepan-5-ola, 0,58 g 4-acetil-aminobenzensulfoklorida, 0,40 ml piridina i 10,0 ml metilenklorida miješa se tokom 60 minuta kod temperature od 0°C. Nakon uparavanja otapala kod sniženog tlaka uparni se ostatak kromatografira na koloni silikagela eluiranjem etilacetatom. Dobije se trans-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol.
T.t. 210-211°C/etilacetat-metanol (9,5:0,5).

Primjer 2

Smjesa od 1,00 g cis-2-metil-3a,4,8,8a-tetrahidro-6H-[1,3]-dioksepino-[5,6-d]oksazola, 1,50 g 4-acetilamino benzen sulfoklorida, 1,05 ml piridina i 60,0 ml metilenklorida miješa se tokom 90 minuta kod sobne temperature.

Nakon dodatka 10,0 ml vode smjesa se miješa još daljnjih 15 minuta kod iste temperature. Produkt se ekstrahira metilenkloridom, ekstrakt osuši nad bezvodnim natrij sulfatom, metilenklorid se upari kod sniženog tlaka, a uparni se ostatak kromatografira na koloni silikagela eluiranjem sa smjesom etilacetat/metanol (9,8:0,2). Dobije se cis-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-5-acetoksi-1,3-dioksepan. T.t. 184-186°C/etilacetat-metanol (6:1).

Smjesa od 0,150 g cis-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepana, 3,0 ml 25%-tnog amonijaka i 6,0 ml 96%-tnog etanola miješa se kod sobne temperature tokom 3 sata. Smjesa se potom upari kod sniženog tlaka do suha, a prekristalizacijom uparnog ostatka iz smjese etilacetat/metanol (1:1) dobije se cis-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol. T.t. 161-163°C.

Primjer 3

Smjesa od 0,5 g 5,6-epoksi-1,3-dioksepana i 0,92 g 4-acetilaminobenzensulfonamida zagrijava se u zataljenoj ampuli tokom 15 minuta kod temperature od 150°C. Smjesa se ohladi na sobnu temperaturu, kromatografira na koloni silikagela eluiranjem smjesom etilacetat-metanol (9,5:0,5) i dobije se trans-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol. T.t. 208-210°C/ etilacetat-metanol (6:1).

Primjer 4

Smjesa od 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 kalij hidroksida i 2,6 ml vode kljuća u povrat tokom 60 minuta. Smjesa se ohladi na sobnu temperaturu, zakiseli s razrijeđenom kloridnom kisellinom do pH 6,5 i upari kod sniženog tlaka do suha. Kromatografijom uparnog ostatka na koloni silikagela eluiranjem sa smjesom etilacetat/metanol (9,8:0,2) dobije se trans-6-(4-acetilaminobenzen-sulfonamido)-2,2-dimetil-1,3-dioksepan-5-ol t.t. 203-205°C/metilenklorid-metanol (9:1) i trans-6-sulfanilamido-2,2-dimetil-1,3-dioksepan-5-ol.

Primjer 5

Smjesa od 0,30 g 1-(4-acetilaminobenzensulfonil)-1a,2,6,6a-tetrahidro-1H,4H-[1,3]-dioksepino [5,6-b]azirina, 0,10 g kalij hidroksida i 2,5 ml vode kljuća u povrat tokom 60 minuta. Smjesa se ohladi na sobnu temperaturu zakiseli s razrijeđenom kloridnom kiselinom do pH 6,5 i upari kod sniženog tlaka do suha. Uparni ostatak kromatografira se na koloni silikagela eluiranjem sa smjesom metilenklorid-metanol (10:1). Dobije se trans-6-(4-acetilamino benzen sulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol, t.t. 209-211°C/etilacetat-metanol (1:1) i trans-6-sulfanilamido-1,3-dioksepan-5-ol. T.t. 162-164°C/etilacetat-metanol (1:1).

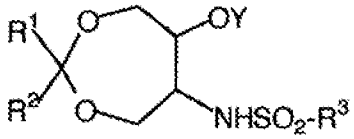
Primjer 6

Na smjesu od 0,30 g cis-6-amino-1,3-dioksepan-5-ola, i 0,40 ml piridina u 10,0 ml metilenklorida dokapa se tokom 90 minuta kod temperature od 0°C, otopina od 0,58 g 4-acetilaminobenzensulfoklorida u 35,0 ml metilenklorida.

Nakon toga smjesa se miješa još daljnjih 15 minuta kod iste temperature, a potom se upari kod sniženog tlaka do suha. Kromatografija uparnog ostatka na koloni silikagela eluiranjem sa smjesom metilenklorid-metanol (8:2) dobije se cis-6-(4-acetilaminobenzensulfonamido)-1,3-dioksepan-5-ol. T.t. 159-161°C./etilacetat-metanol (2:1).

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spojevi opće formule I



I

naznačeni time, da

R^1 i R^2 predstavljaju vodikov atom, ravnolančani ili razgranati alkil s 1-4 C-atoma ili fenil, ili

$R^1 + R^2$ zajedno predstavljaju alkilidensku skupinu s 4-6 C-atoma,

R^3 predstavlja ravnolančani ili razgranati alkil s 1-4 C-atoma, ravnolančani ili razgranati mono-do perfluoroalkil s 1-4 C-atoma te o-, m-, ili p-supstituiranu fenilnu skupinu



gdje

X predstavlja vodikov atom, niži ravnolančani ili razgranati alkil s 1-4 C-atoma, trifluorometilnu skupinu, atom halogena s rednim brojem 9-53, hidroksi, alkoksi, amino, alkil- ili dialkilamino, acilamino ili hidroksiamino skupinu, a

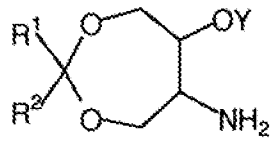
Y predstavlja vodikov atom, niži ravnolančani ili razgranati alkil- s 1-4 C-atoma, benzilnu ili acilnu skupinu

$$-CO-R^4$$

gdje

R^4 predstavlja niži ravnolančani ili razgranati alkil s 1-4 C-atoma, ili benzilnu skupinu i njihove fiziološki prihvatljive soli.

2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, cis, Y=H, $R^3=4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
3. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, trans, Y=H, $R^3=4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
4. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, cis, Y=H, $R^3=4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
5. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, trans, Y=H, $R^3=4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
6. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, cis, Y=H, $R^3= C_6H_5\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
7. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, trans, Y=H, $R^3=C_6H_5\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
8. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, cis, Y=H, $R^3=CH_3\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
9. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=H$, trans, Y=H, $R^3=CH_3\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
10. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=CH_3\text{-}$, cis, Y=H, $R^3=4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
11. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=CH_3\text{-}$, trans, Y=H, $R^3=4\text{-}H_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
12. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=CH_3\text{-}$, cis, Y=H, $R^3=4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
13. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da je $R^1=R^2=CH_3\text{-}$, trans, Y=H, $R^3=4\text{-}CH_3CONH\text{-}C_6H_4\text{-}$, i njegove farmaceutski prihvatljive soli.
14. Postupak za pripremu novih spojeva opće formule I ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se spojevi opće formule II



II

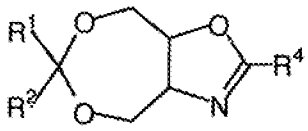
gdje
R^1, R^2 i Y imaju značenje navedeno u zahtjevu 1, dovedu u reakciju s reaktivnim derivatima sulfonskih kiselina opće formule III

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

gdje
Z predstavlja atom halogena rednim brojem 9 do 17 ili $-OSO_2R^3$ skupinu kojoj
R^3 ima prije opisano značenje navedeno u zahtjevu 1,

u s vodom mješljivim ili s vodom nemješljivim inertnim organskim otapalima u prisutnosti ili odsutnosti vode, u prisutnosti ili odsutnosti anorganskih ili organskih sredstava za vezivanje kiselina kod temperatura od -50° do +50°C, i po želji, prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima.

15. Postupak za pripremu novih spojeva opće formule I ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se spojevi opće formule IV



IV

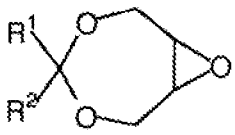
gdje
R^1, R^2 i R^4 imaju značenje navedeno u zahtjevu 1,
dovedu u reakciju s reaktivnim derivatima sulfonskih kiselina opće formule III,

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

gdje
R^3 i Z imaju značenje navedeno u zahtjevu 14,

u bezvodnim inertnim organskim otapalima, u prisutnosti anorganskih ili organskih sredstava za vezivanje kiselina i po želji hidrolizom ili alkoholizom dobivenih derivata opće formule I (Y=-COR^4) u derivate I (Y=H= i po želji, prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima.

16. Postupak za pripremu novih spojeva opće formule I ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se spojevi opće formule V



V

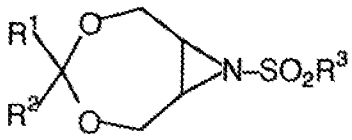
gdje
R^1 i R^2 imaju značenje navedeno u zahtjevu 1
dovedu u reakciju sa sulfonamidima opće formule VI

$$R^3SO_2NH_2 \qquad (VI)$$

gdje
R^3 ima značenje navedeno u zahtjevu 1,

bez ili u prisutnosti inertnih organskih otapala kod temperatura od 25° do 300°C i po želji, prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima.

17. Postupak za pripremu novih spojeva opće formule I ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da se spojevi opće formule VII



VII

gdje
R^1, R^2 i R^3 imaju značenje navedeno u zahtjevu 1,

podvrgnu hidrolizi u vodi ili s vodom mješljivim organskim otapalima, u prisutnosti anorganskih baza kod temperatura od 0°-150°C, i po želji, prevođenjem dobivenih spojeva u farmaceutski prihvatljive soli s anorganskim bazama ili metalnim alkoholatima.

18. Upotreba spojeva prema zahtjevu 1-13, **naznačena time**, da se oni koriste kao intermedijeri za sintezu hipoglikemika.
19. Farmaceutski preparati za terapiju diabetes mellitusa, **naznačeno time**, da kao aktivnu komponentu sadrže jedan sulfonamid opće formule I, prema zahtjevu 1-13.

SAŽETAK

Novi hipoglikemički aktivni O-supstituirani ili O-nesupstituirani 6-sulfonamido-1,3-dioksepan-5-oli sintetizirani su iz 6-amino-1,3-dioksepan-5-ola, tetrahidro-6H-[1,3]-dioksepino[5,6-d]oksazola, 5,6-epoksi-1,3-dioksepana ili iz N-sulfonil-tetrahidro-1H,4H-[1,3]-dioksepino[5,6-b]azirina kao polaznih sirovina.