

506/95

P 9 5 0 0 5 0 6



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

72498

és sók, egyenest és elágazó

Új dioxepán-szulfonamidok, *(előállításának módszerei, intermedierjei, sóik és)*
felhasználásuk és őket tartalmazó gyógyászati készítmények

Pliva farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmeticka industrija dionicko
drustvo, Zágráb, Horvátország

A bejelentés napja: 1995. 02. 20.

Elsőbbsége: 1994. 02. 21. (P940124A) Horvátország

Kivonat

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű dioxepán-
-szulfonamidok és sóik, ezen új vegyületeket és sóikat tartalmazó
gyógyászati készítmények, valamint ezek intermedierjeinek előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületben

R¹ és R² jelentése egy hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó

láncú 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy

R¹ + R² együttes jelentése egy 4-6 szénatomos alkilidéncsoport;

R³ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkil-, egy
egyenes láncú vagy elágazó 1-4 szénatomos mono- vagy perfluor-
-alkil-, és egy 2-, 3- vagy 4-es helyzetben szubsztituált (a) általános
képletű fenilcsoport, ahol képletben

X jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú

1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, 9-53

rendszámú halogénatom, hidroxil-, amino-alkil- vagy dialkil-
amino-, acil-amino- vagy hidroxil-amino-csoport; és

Y jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4

szénatomos alkil-, benzil- vagy -SO₂R³ általános képletű

szulfonilcsoport, ahol képletben

R³ jelentése az előbbieken megadott vagy egy -COR⁴ általános

- 2 -

képletű acilcsoport, ahol képletben

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó 1-4 szénatomos

alkil- vagy benzilcsoport -

és ezek fiziológiásan elfogadható sóik.

pl. C_2H_5 : (), (A)

—

P 9 5 0 0 5 0 6



Képviseelő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

és róluk, előállításuk
Új dioxepán-szulfonamidok, előállításának (módszerei), intermedierjei, sóik és
felhasználásuk *és a róluk, előállításuk, intermedierjei, sóik és felhasználásuk*

Pliva farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmeticka industrija dionicko
drustvo,

Zágráb, Horvátország

Feltalálók:

DUMIC Miljenko, Zágráb

FILIC Darko, Zágráb,

VINKOVIC Mladen, Cakovec,

JAMNICKY Blanka, Zágráb,

Horvátország

A bejelentés napja: 1995. 02. 20.

Elsőbbsége: 1994. 02. 21. (P940124A) Horvátország

81106-5076 TF



A találmány tárgyát új dioxepán-szulfonamidok és sóik, ezen új vegyületeket és sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint ezek intermedierjeinek előállítására szolgáló eljárások képezik.

- Az (I) általános képletű vegyület - ahol képletben
- R^1 és R^2 jelentése egy hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy
- $R^1 + R^2$ együttes jelentése egy 4-6 szénatomos alkilidéncsoport;
- R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkil-, egy egyenes láncú vagy elágazó 1-4 szénatomos mono- illetve perfluor-alkil-, és egy 2-, 3- vagy 4-es helyzetben szubsztituált (a) általános képletű fenilcsoport, ahol képletben
- X jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, 9-53 rendszámú halogénatom, hidroxil-, amino-alkil- vagy dialkil-amino-, acil-amino- vagy hidroxil-amino-csoport; és
- Y jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkil-, benzil- vagy $-SO_2R^3$ általános képletű szulfonilcsoport, ahol képletben
- R^3 jelentése az előbbieken megadott vagy egy $-COR^4$ általános képletű acilcsoport, ahol képletben
- R^4 jelentése egyenes vagy elágazó 1-4 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport -

és ezek fiziológiásan elfogadható sóik korábban nem voltak ismertek.

Napjainkban azt állapították meg, hogy ezek a vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságokkal, különösen hipoglikémiás aktivitással rendelkeznek, függetlenül az alkalmazás módjától, amely intravénás, szubkután (bőr alá) és orális (szájon át) alkalmazási mód lehet.



Hipoglikémiás aktivitást melegvérű állatokon, például egéren, végzett standard tesztek alapján határozták meg.

Az (I) általános képletű vegyületekben az alkil- és alkoxi-csoport metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil- és terc-butil-csoportokat és metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi- és izobutoxi-csoportokat jelent. Az acilcsoport alifás-, aril-alifás- vagy aromás karbonsavakból származik, például hangyasav, ecetsav, propionsav, vajsav, fenil-ecetsav vagy benzoesav.

Az új (I) általános képletű vegyületek bázisokkal képzett sóik is jelen találmány tárgyát képezik. Az ilyen sókra példák az alkáli- és alkáliföldfémekkel képzett sók, mint nátrium-, kálium-, magnézium- és kalciumsók.

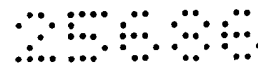
Az új (I) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk a találmány szerint első eljárással, mely szerint egy (II) általános képletű vegyület - ahol képletben R^1 , R^2 és Y jelentése az előbbiekben megadott - egy (III) általános képletű - ahol képletben

R^3 jelentése az előbbiekben megadott és

Z jelentése egy 9-17 rendszámú halogénatom vagy szulfonsav-észtercsoport ($-\text{OSO}_2\text{R}^3$), ahol képletben R^3 jelentése az előbbiekben megadott reaktív szulfonsav-származékkal kondenzáltatunk vízzel elegyedő vagy vízzel nem elegyedő, inert szerves oldószerekben, víz jelenlétében vagy hiányában, szerves vagy szervetlen savmegkötő ágens jelenlétében vagy hiányában, $-50\text{ }^\circ\text{C}$ -tól $+50\text{ }^\circ\text{C}$ -ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen $+10\text{ }^\circ\text{C}$ és $-10\text{ }^\circ\text{C}$ között, és

adott esetben a képződött vegyületeket szervetlen bázisokkal vagy fém-alkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakítjuk.

Megfelelő inert oldószerek, például a szénhidrogének, mint toluol, xilol, 1-6 szénatomos alkoholok, mint metanol vagy etanol, éterek, mint



dietil-éter, dioxán vagy tetrahidrofurán, klórozott szénhidrogének, mint metilén-klorid vagy kloroform, 1-6 szénatomos ketonok, mint aceton, etil-metil-ke-ton vagy izobutil-metil-ke-ton, karbonsav-észterek, mint etil-acetát, karbonsav-nitrilek, mint acetonitril, amidok, mint dimetil-formamid vagy HMPT, szulfoxidok, mint dimetil-szulfoxid vagy szulfonok, mint szulfolán.

Megfelelő szerves bázisként az alkáli- és alkáliföldfém-, azaz nátrium-, kálium-, magnézium- vagy kalcium-vegyületek, -hidroxidok, -hidrogén-karbonátok, -karbonátok vagy -foszfátok használhatók.

Megfelelő szerves bázisok a terciér-aminok, mint trietil-amin, N,N-dimetil-anilin, piridin, DBN vagy DBU.

A megfelelő kiindulási anyagok azok a (II) általános képletű vegyületek, melyek az (I) általános képletnél megadott R^1 , R^2 és Y jelölések definíciójának megfelelően helyettesítettek. A kiindulási anyagok egyik ilyen csoportja a 6-amino-1,3-dioxepán-5-ol-ok, amelyek könnyen előállíthatók, például a megfelelő 6-(acetyl-amino)-5-klór-1,3-dioxepánok hidrolízisével (M. Sovak és R. Ranganathan, US 4,389,526) és az epoxi-1,3-dioxepánok aminolízisével [M. Sovak és R. Ranganathan, EP 33 426; A.V. Rama Rao és mtsai., Indian J. Chem., 22B, 419 (1983)].

A találmány szerinti második eljárásban az új (I) általános képletű vegyületeket úgy állítják elő, hogy egy (IV) általános képletű oxazolint - ahol képletben R^1 , R^2 és R^4 jelentése az előzőekben megadott - egy (III) általános képletű - ahol képletben R^3 és Z jelentése az előzőekben megadott - reaktív szulfonsav-származékkal reagáltatunk nem-vizes inert szerves oldószerekben, szerves vagy szervesetlen savmegkötő ágensek jelenlétében,



és adott esetben a képződött (I) általános képletű származékot ($Y=$
 COR^4) hidrolízissel vagy alkoholízissel (I) képletű ($Y=H$) származékká
alakítjuk át,

és adott esetben a képződött vegyületeket szerves bázisokkal és
fém-alkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóivá alakítjuk.

Ezen eljárás kivitelezésének módszere azonos az első eljárás
módszerével, azzal az eltéréssel, hogy a reakciót vízmentes közegben
hajtjuk végre.

Megfelelő kiindulási anyagok azok a (IV) általános képletű
vegyületek, amelyek az (I) képlet szerint megadott R^1 , R^2 és Y jelölések
definíciójának megfelelően helyettesítettek. Ezek könnyen előállíthatók a
megfelelő 6-(acetyl-amino)-5-chloro-1,3-dioxepánok dehidrohalogénező
ciklizációjával [M. Dumic és mtsai., *Org.Prep.Proced.Int.*, 24, 536 (1992) és
ibid., 25, 373 (1992)].

A találmány szerinti harmadik eljárásban az új (I) általános képletű
vegyületek előállítása során egy (V) általános képletű epoxidot - ahol
képletben R^1 és R^2 jelentése az előzőekben megadott - egy (VI) általános
képletű szulfoamiddal reagáltatunk, mely reakcióban a két reaktánst
valamely inert szerves oldószer - például aromások, mint toluol vagy xilol,
klórozott szénhidrogének, mint metilén-klorid, kloroform, diklór-etán,
karbonsav-észterek, mint etil-acetát, éterek, mint diizopropil-éter vagy
dioxán, amidok, mint dimetil-formamid, dimetil-acetamid vagy HMPT,
szulfoxidok, mint a dimetil-szulfoxid vagy szulfonok, mint szulfolán -
jelenlétében vagy anélkül, 25 °C-tól 300 °C-ig hőmérsékleten, előnyösen
100 °C és 200 °C között hevítünk és

adott esetben a képződött vegyületet szerves bázisokkal vagy fém-
alkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóivá alakítjuk.



Megfelelő kiindulási anyagok azok az (V) általános képletű vegyületek, amelyek az (I) képlet szerint megadott R^1 és R^2 jelölések definíciójának megfelelően helyettesítettek. Ezek könnyen előállíthatók a megfelelő dihidro-dioxepinek epoxidálásával [J. Soulier és mtsai., C.R. Acad.Sci.Ser.C., 280, 681 (1975); W.J. Eliot és mtsai., J.Org.Chem., 41, 2469 (1976); A.J. Biloski, Synthesis, 810 (1980)].

A találmány szerinti negyedik eljárásban az új (I) általános képletű vegyületek előállítása során egy (VII) általános képletű N-szulfonil-dioxepino-azirint - ahol képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése az előzőekben megadott - vízben vagy vízzel elegyedő szerves oldószerben, szervesetlen bázisok jelenlétében, 0 °C-tól 150 °C-ig terjedő hőmérsékleten, előnyösen 50 °C és 100 °C között hidrolizálunk, és

adott esetben a képződött vegyületeket szervesetlen bázisokkal vagy fém-alkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakítjuk.

Ebben az eljárásban 1-6 szénatomos alkoholok, mint metanol, etanol vagy terc-butil-alkohol, éterek, mint dioxán vagy tetrahydrofuran, klórozott szénhidrogének, mint metilén-klorid vagy kloroform, ketonok, mint acetone, amidok, mint dimetil-formamid vagy HMPT, aminok, mint piridin, szulfoxidok, mint dimetil-szulfoxid vagy szulfonok, mint szulfolán használhatók szerves oldószerként. Bázisként alkáli fémek, azaz lítium, nátrium vagy kálium hidroxidjai vagy karbonátjai használhatók.

Megfelelő kiindulási anyagok azok a (VII) általános képletű vegyületek, amelyek az (I) képlet szerint megadott R^1 , R^2 és R^3 jelölések definíciójának megfelelően helyettesítettek. Ezek a megfelelő dioxepino-azirinek szulfonálásával állíthatók elő [M. Dumic' és mtsai., WO 93 0,4067; Tetrahedron Lett., 34, 3639 (1993)].



Adott esetben a találmány 1-4. eljárása bármelyike szerint előállított új (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakítjuk, úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületeket ekvivalens mennyiségű szerves bázissal, alkáli-hidroxiddal, mint például nátrium-hidroxid, vagy alkáli-alkoholátokkal, mint nátrium-metilát, inert szerves oldószerekben, mint metanol, etanol, toluol, diizopropil-éter, reagáltatjuk.

A találmány eljárásai szerint előállított (I) általános képletű új vegyületek vagy gyógyszerészetileg elfogadható sóik jelentős, erősen szignifikáns hipoglikémiás aktivitást mutatnak egérben sztreptozotocin által indukált diabétesz modellen, függetlenül az alkalmazás módjától, amely intravénás, szubkután (bőrön át) vagy orális (szájon át) alkalmazási mód lehet. Például 20 mg/testtömegkilogramm-os dózisban, szubkután alkalmazott *cisz*-6-szulfamino-1,3-dioxepán-5-olt kapunk egérben sztreptozocin által indukált diabétesz esetén, a glükóz szintjét a vérben 16,6 %-kal csökkentette le, azaz a kezeltlen hiperglicémiás állatok glükóz szinthez képest 83,4 % volt.

A fentieket alapján az (I) általános képletű új dioxepán-szulfonamidok és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóik hatásos hipoglikémiás szerek, és a szokásos gyógyszer technológiai műveletekkel a *diabetes mellitus* kezelésére alkalmas, rövid vagy elnyújtott hatású gyógyszerkészítményekké, például tabletták, pilulák, porok, granulátumok, oldatok stb. alakíthatók át.

A jelen találmányt az oltalmi kört nem korlátozó következő példák szemléltetik:

1. példa

0,30 g transz-6-amino-1,3-dioxepán-6-ol, 0,58 g 4-(acetyl-amino)-benzolszulfonsavklorid, 0,40 ml piridin és 10,0 ml metilén-klorid keverékét



0 °C-on 60 percen át keverünk. Az oldószer vákuumban történő elpárologtatása után a bepárlási maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon etil-acetáttal történő eluálással kromatografáljuk. Transz-6-[4-(acetyl-amino)-benzol-szulfonsavamid]-1,3-dioxepán-5-ol képződik. Olvadáspont: 210-211 °C [etil-acetát/metanol = 9,5:0,5].

2. példa

1,00 g *cisz*-2-metil-3a,4,8,8a-tetrahidro-6H-[1,3]-dioxepino-[5,6-d]oxazonon, 1,50 g 4-(acetyl-amino)-benzolszulfonsavklorid, 1,05 ml piridin és 60,0 ml metilén-klorid keverékét szobahőmérsékleten 90 percen át keverjük. 10,0 ml víz hozzáadása után az elegyet ugyanezen a hőmérsékleten további 15 percen át keverjük. A terméket metilén-kloriddal extraháljuk, az extraktum vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, a metilén-kloridot vákuumban lepároljuk, és a bepárlási maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon etil-acetát/metanol (9,8:0,2) eleggyel történő eluálással kromatografáljuk. *Cisz*-6-[4-(acetyl-amino)-benzol-szulfonsavamid]-5-acetoxi-1,3-dioxepán képződik, olvadáspont: 184-186 °C [etil-acetát/metanol = 6:1].

0,150 g *Cisz*-6-[4-(acetyl-amino)-benzol-szulfonsavamid]-1,3-dioxepán, 3,0 ml 25 %-os vizes ammónium-hidroxid oldat és 6,0 ml 96 %-os etanol keverékét szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. A keveréket vákuumban szárazra pároljuk, és a bepárlási maradékot etil-acetát/metanol (1:1) elegyből átkristályosítva *Cisz*-6-[4-(acetyl-amino)-benzol-szulfonsavamid]-1,3-dioxepán-5-olt kapunk. Olvadáspont: 161-163 °C.

3. példa

0,5 g 5,6-epoxi-1,3-dioxepán és 0,92 g 4-(acetyl-amino)-benzol-szulfonsavamid keverékét egy légmentesen lezárt tartályban 150 °C-os hőmérsékleten 15 percen át hevítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük



egy szilikagéllal töltött oszlopon, etil-acetát/metanol (9,5:0,5) eleggyel történő eluálással kromatografáljuk, és így transz-6-[4-(acetyl-amino)-benzolszulfonsavamid]-1,3-dioxepán-5-olt kapunk. Olvadáspont: 208-210 °C [etil-acetát/metanol = 6:1].

4. példa

0,33 g 1-[4-(acetyl-amino)-benzolszulfonil]-4,4-dimetil-1a,2,6,6a-tetrahidro-1H,4H-[1,3]-dioxepi-no[5,6-b]azirin, 0,14 g kálium-hidroxid és 2,6 ml víz keverékét forrásponthőmérsékleten forraljuk 60 percen át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a pH-ját hígított sósavoldattal 6,5 értékre savanyítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon etil-acetát/metanol (9,8:0,2) eleggyel történő eluálással kromatografáljuk, így transz-6-[4-(acetyl-amino)-benzolszulfonsavamid]-2,2-dimetil-1,3-dioxepán-5-olt [olvadáspont: 203-205 °C, metilén-klorid/metanol = 9:1] és transz-6-(szulfanil-amid)-2,2-dimetil-1,3-dioxepán-5-ot kapunk.

5. példa

0,30 g 1-[4-(acetyl-amino)-benzolszulfonil]-1a,2,6,6a-tetrahidro-1H,4H-[1,3]-dioxepino[5,6-b]azirin, 0,14 g kálium-hidroxid és 2,6 ml víz keverékét forrásponthőmérsékleten forraljuk 60 percen át. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, a pH-ját hígított sósavoldattal 6,5 értékre savanyítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot egy szilikagéllal töltött oszlopon, metilén-klorid/metanol (10:1) eleggyel történő eluálással kromatografáljuk, így transz-6-[4-(acetyl-amino)-benzolszulfonsavamid]-1,3-dioxepán-5-olt [olvadáspont: 209-211 °C, etil-acetát/metanol = 1:1] és transz-6-(szulfanil-amid)-1,3-dioxepán-5-olt (olvadáspont: 162-164 °C) kapunk .



6. példa

0,30 g *cisz*-6-amino-1,3-dioxepán-5-ol és 0,40 ml piridin 10 ml metilén-kloriddal készített elegyéhez 0 °C-on 90 perc alatt 0,58 g 4-(acetyl-amino)-benzolszulfonsavklorid 35,0 ml metilén-kloriddal készített oldatát csepegtetjük. Ezután az elegyet ezen a hőmérsékleten 15 percig keverjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A bepárlási maradékot egy szilikagéllel töltött oszlopon metilén-klorid/metanol (8:2) eleggyel történő eluálással kromatografáljuk, így *cisz*-6-[4-(acetyl-amino)-benzol-szulfonsavamid]-1,3-dioxepán-5-olt kapunk, melynek olvadáspontja 159-161 °C [etil-acetát/metanol = 2:1].



Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű vegyületek - ahol képletben

R^1 és R^2 jelentése egy hidrogénatom, egy egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport; vagy

$R^1 + R^2$ együttes jelentése egy 4-6 szénatomos alkilidéncsoport;

R^3 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1-4 szénatomos alkil-, egy egyenes láncú vagy elágazó 1-4 szénatomos mono- vagy perfluor-alkil-, és egy 2-, 3- vagy 4-es helyzetben szubsztituált (a) általános képletű fenilcsoport, ahol képletben

X jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkil-, trifluor-metil-csoport, 9-53 rendszámú halogénatom, hidroxil-, amino-alkil- vagy dialkil-amino-, acil-amino- vagy hidroxil-amino-csoport; és

Y jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkil-, benzil- vagy $-SO_2R^3$ általános képletű szulfonilcsoport, ahol képletben

R^3 jelentése az előbbieken megadott vagy egy $-COR^4$ általános képletű acilcsoport, ahol képletben

R^4 jelentése egyenes vagy elágazó 1-4 szénatomos alkil- vagy benzilcsoport -

és ezek fiziológiásan elfogadható sóik .

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben , $R^1 = R^2 = H$, cisz, $Y = H$, $R^3 = 4$ -(acetyl-amino)-fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.



3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben $R^1 = R^2 = H$, transz, $Y = H$, $R^3 = 4$ -(acetil-amino)-fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben $R^1 = R^2 = H$, cisz, $Y = H$, $R^3 = 4$ -amino-fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben $R^1 = R^2 = H$, transz, $Y = H$, $R^3 = 4$ -amino-fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben $R^1 = R^2 = H$, cisz, $Y = H$, $R^3 =$ fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a képletben $R^1 = R^2 = H$, transz, $Y = H$, $R^3 =$ fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben $R^1 = R^2 = H$, cisz, $Y = H$, $R^3 =$ metilcsoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

9. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a képletben $R^1 = R^2 = H$, cisz, $Y = H$, $R^3 =$ metilcsoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

10. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben $R^1 = R^2 =$ metilcsoport, cisz, $Y = H$, $R^3 = 4$ -amino-fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a képletben $R^1 = R^2 =$ metil, transz, $Y = H$, $R = 4$ -amino-fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

12. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol a képletben $R^1 = R^2 =$ metil-, cisz, $Y = H$, $R^3 = 4$ -(acetil-amino)-fenil-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület, azzal jellemezve, hogy $R^1 = R^2$ = metilcsoport, transz, Y = H, R^3 = 4-(acetyl-amino)-phenyl-csoport és gyógyszerészetileg elfogadható sóik.

14. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű új vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - ahol képletben R^1 , R^2 és Y jelentése az 1. igénypontban megadott - egy (III) általános képletű szulfonsav-származékkal - ahol képletben

R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott; és

Z jelentése egy 9-17 rendszámú halogénatom vagy $-OSO_2R^3$ általános képletű csoport, ahol képletben R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott - reagáltatunk vízzel elegyedő vagy vízzel nem elegyedő, inert, szerves oldószerekben, víz jelenlétében vagy hiányában, szerves vagy szervetlen savmegkötő ágens jelenlétében vagy hiányában, $-50\text{ °C-től }+50\text{ °C-ig}$ terjedő hőmérsékleten, és

adott esetben a képződött vegyületeket szervetlen bázisokkal vagy fémalkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakítjuk.

15. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű új vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet - ahol képletben

R^1 , R^2 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott - egy (III) általános képletű szulfonsav-származékkal - ahol a képletben

R^3 és Z jelentése az 14. igénypontban megadott -

reagáltatunk nem-vizes inert szerves oldószerekben, szerves vagy szervetlen savmegkötő ágensek jelenlétében, és



melyeknél $Y = -COR^4$, hidrolízissal vagy alkoholfízissal olyan (I) általános képletű származékká alakítjuk, melyeknél $Y = H$, és

kívánt esetben a képződött vegyületeket szerves bázisokkal vagy fém-alkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakítjuk.

16. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű új vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (V) általános képletű vegyületet - ahol képletben R^1 , R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott - egy (VI) általános képletű szulfonamiddal - ahol képletben R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott - reagáltatunk szerves oldószerek jelenlétében vagy hiányában, 25 °C -tól 300 °C ig terjedő hőmérsékleten, és

adott esetben a képződött vegyületeket szerves bázisokkal vagy fém-alkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakítjuk.

17. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű új vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (VII) általános képletű vegyületet - ahol képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott - vízben vagy vízzel elegyedő szerves oldószerben, szerves bázisok jelenlétében, 0 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten hidrolizálunk, és

adott esetben a képződött vegyületeket szerves bázisokkal vagy fém-alkoholátokkal gyógyszerészetileg elfogadható sóikká alakítjuk.

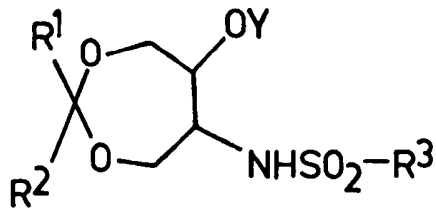
18. Az 1-13. igénypont bármelyike szerinti vegyületek intermedierekként való alkalmazása hipoglikémiás szerek előállításához.

19. A *diabetes mellitus* kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy, az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti szulfonamidot tartalmaznak.

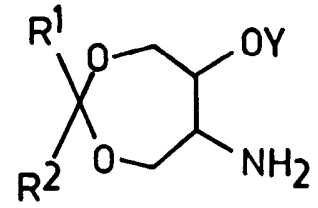
A meghatalmazott:

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

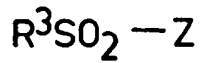
72498^{1/1}



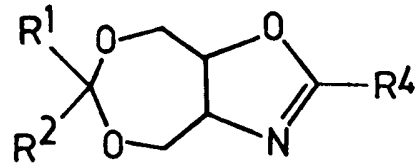
(I)



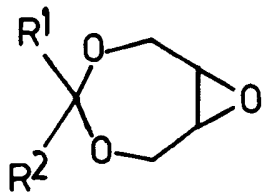
(II)



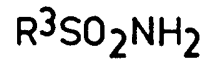
(III)



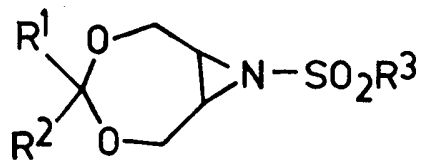
(IV)



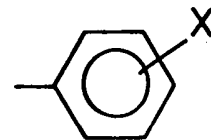
(V)



(VI)



(VII)



(a)