

УКРАЇНА

(19) UA (11) 79448 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/122

A61K 31/222 (2007.01)

A61K 31/4402

A61P 3/10 (2007.01)

C07C 45/00

C07C 45/28 (2007.01)

C07C 46/00

C07C 50/00

C07D 213/50 (2007.01)

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ**

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 3-АРИЛ-2,5-ДИГІДРОКСИ-1,4-БЕНЗОХІНОНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) 20040907252

(22) 04.02.2003

(24) 25.06.2007

(86) PCT/FR03/00331, 04.02.2003

(31) 02/01409

(32) 06.02.2002

(33) FR

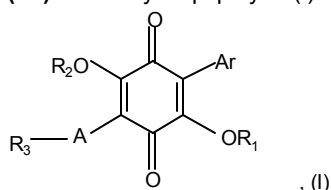
(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 г.

(72) Дассонвіль Александра , FR, Бретеш Анн , FR, Дюффо Мюріель , FR, Ле Бо Гійом , FR, Пфейфер Брюно , FR, Ренар Пьер , FR, Левен Ніжель , FR, Юссон-Робер Бернадett , FR

(73) LE LABORATOIRE SERBIE, FR

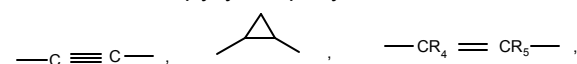
(56) EP0151995 [OTSUKA PHARMA CO LTD) 21 August 1985

(57) 1. Сполука формули (I):



де:

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)ацильну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, А являє собою арильну або гетероарильну групу, А являє собою групу, вибрану з:



R₄ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з бензохіноновим кільцем, і являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆) алкільну групу.

R₅ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з радикалом R₃, і являє собою атом водню або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого (C₁-C₆) алкілу, арилу і гетероарилу,

Р₃ являє собою арильну, гетероарильну, дициклопропілметильну або бензгідрильну групу, або А-Р₃ являє собою необов'язково заміщену нафтильну групу, і в такому випадку Аг являє собою арильну групу.

і її стереоізомери, де вони присутні, і також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, за винятком 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-фенілетеніл)-1,4-бензохінону, 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-нафтил)-1,4-бензохінону і 2,5-дигідрокси-3-(2-нафтил)-6-феніл-1,4-бензохінону.

де арильна група, як повинно бути зрозуміло, являє собою фенільну, біфенілілну, нафтильну або тетрагідронафтильну групу, кожна з яких необов'язково заміщена одним або більше однаковими або різними атомами або групами, вибраними з атомів галогену і груп: лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами), нітро, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)ацилу, (C₁-C₂)алкілендіокси і фенілокси,

необ'язково заміщена нафтильна група, як повинно бути зрозуміло, являє собою нафтильну групу, заміщену або незаміщену одним або більше однаковими або різними атомами або групами, вибраними з атомів галогену і груп: лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкілу, підрокси, лінійного або розгалуженого (C_1 - C_6)алкокси, лінійного або

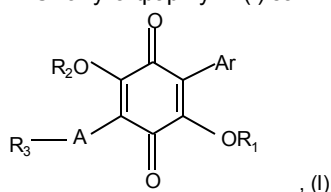
C2
(13)

(11) 79448

UA⁽¹⁹⁾

розгалуженого (C₁-C₆) полігалоалкілу, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆) алкільними групами), нітро, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆) ацилу, (C₁-C₂) алкілендіокси і фенілокси, гетероарильна група, як повинно бути зрозуміло, являє собою ароматичну моно- або біциклічну групу, яка має від 5 до 12 кільцевих членів і містить один, два або три гетероатоми, вибраних з кисню, азоту і сірки, де гетероарил може бути необов'язково заміщений одним або більше однаковими або різними атомами або групами, вибраними з атомів галогену і груп: лінійного або розгалуженого (C₁-C₆) алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆) алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆) полігалоалкілу, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆) алкільними групами), нітро, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆) ацилу, (C₁-C₂) алкілендіокси і фенілокси.

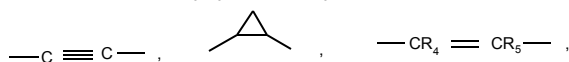
2. Сполука формули (I) за п. 1:



де:

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆) ацильну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆) алкільну групу, R₃ являє собою арильну, гетероарильну, дициклопропілметильну або бензідрильну групу,

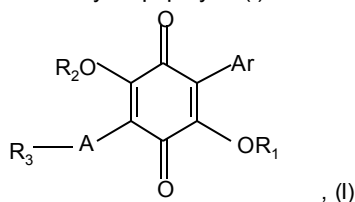
Ar являє собою арильну або гетероарильну групу, A являє собою групу, вибрану з:



R₄ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з бензохіновим кільцем, і являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆) алкільну групу,

R₅ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з радикалом R₃, і являє собою атом водню або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого (C₁-C₆) алкілу, арилу і гетероарилу, і її стереоізомери, де вони присутні, і також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, за винятком 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-фенілетеніл)-1,4-бензохінону.

3. Сполука формули (I) за п. 1:



де:

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆) ацильну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆) алкільну групу, Ar являє собою арильну групу,

A- R₃ являє собою необов'язково заміщену нафтильну групу, і її стереоізомери, де вони присутні, і також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, за винятком 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-нафтил)-1,4-бензохінону і 2,5-дигідрокси-3-(2-нафтил)-6-феніл-1,4-бензохінону.

4. Сполука формули (I) за п. 1, де R₁ і R₂ являють собою атом водню, її стереоізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

5. Сполука формули (I) за п. 1, де Ar являє собою арильну групу, її стереоізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполука формули (I) за п. 1, де A- R₃ являє собою арилетенільну групу, її стереоізомери, а також адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2-(4-бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2-[(E)-2-(4-фторфеніл)етеніл]-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

10. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

11. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2,5-дигідрокси-3-феніл-6-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

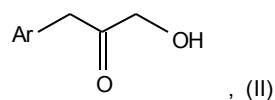
12. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2-(4-бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

13. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2,5-дигідрокси-3-[(E)-1-метил-2-фенілетеніл]-6-феніл-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

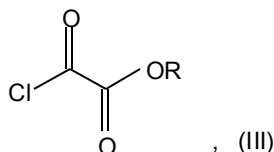
14. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 2-(3-хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

15. Сполука, яка являє собою 2-(4-бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною основою.

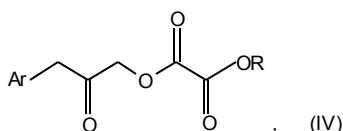
16. Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що сполуку формули (II):



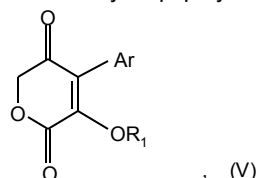
де Ar є таким же, як визначено для формули (I), піддають реакції зі сполукою формули (III):



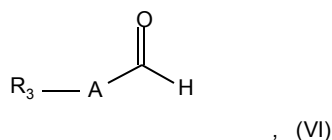
де R являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)групу, з одержанням сполуки формули (IV):



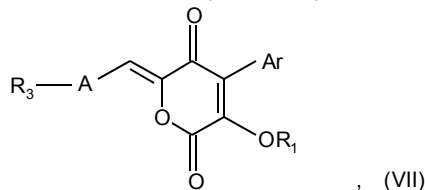
де Ar і R є такими, як визначено вище, яку циклізують в умовах основи, потім, якщо бажано, з реактивом ацилювання або алкілювання, з одержанням сполуки формули (V):



де Ar є таким, як визначено вище, і R₁ є таким, як визначено для формули (I), яку піддають реакції зі сполукою формули (VI):



де A і R₃ є таким, як визначено для формули (I), з одержанням сполуки формули (VII):



де A, Ar, R₁ і R₂ є такими, як визначено вище, яку піддають умовам основи і потім, якщо бажано, дії реактиву ацилювання або алкілювання, з одержанням сполуки формули (I), яку очищують відповідно до звичайної техніки очищення і необов'язково розділяють на стереоізомери відповідно до звичайної техніки розділення.

17. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-15 у поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятним, інертним, нетоксичним носієм.

18. Фармацевтична композиція за п. 17 для застосування як ліків при лікуванні хвороб, пов'язаних з дерегуляцією глікемії.

19. Фармацевтична композиція за п. 18 для застосування як антидіабетичних ліків.

Даний винахід відноситься до нових похідних 3-арил-2,5-дигідрокси-1,4-бензохінону, способу їх приготування, фармацевтичних композицій, які їх містять і до їх застосування як антидіабетичних засобів.

3-арил-2,5-дигідрокси-6-(2-фенілетеніл)-1,4-бензохінон був описаний в [журналі Liebig's Ann. Chem. 1986, 195-204] з його потенційною протипухлинною активністю і його антиоксидантною активністю.

Похідні за даним винаходом виявляють інсуліномімітичні властивості, такі як зростання в аутофосфорилуванні інсулінового рецептора і протеїнкінази B.

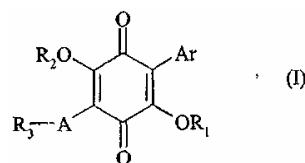
Резистентність до інсуліну являє собою дуже складний синдром, що виявляє недостатності на різних рівнях внутрішньоклітинного сигнального каскаду інсуліну. В доповнення до зниження кількості інсулінових рецепторів [Kahn et al., Mechanism of action of hormones that act at the cell surface, 8th edition, WB 91-134, Saunders, Philadelphia, 1992] очевидно є альтерація в активності кінази інсулінового рецептора. Така пострецепторна недостатність проявляється, з одного боку, у фосфорилуванні тирозину IRS1 і, з іншого боку, у взаємодії IRS1/PI3 кінази [Y. Le Marchand-Brastel, Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 1999, 107, 126-132], таким чином обмежуючи активацію протеїнкінази B, ключового ензиму у використанні глюкози [Burgerling et al., Nature, 1995, 376 (6541),

599-602] і в апоптозі [Franke T.F., Cell, 1997, 88,435-437].

Властивості сполук за даним винаходом відносно інсулінового рецептора і протеїнкінази B таким чином надають їм великої значущості у лікуванні хвороб, пов'язаних з дерегуляцією глікемії.

Вони можуть бути особливо застосовані для лікування діабету (діабети типу I або II).

Більш конкретно, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



де:

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)ацильну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

Ar являє собою арильну або гетероарильну групу,

A являє собою групу, вибрану з:



- R₄ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з бензохіноновим кільцем, і являє собою атом водню лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

- R₅ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з радикалом R₃, і являє собою атом водню або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, арилу і гетероарилу,

R₃ являє собою арильну, гетероарильну, дициклопропілметильну або бензгідрильну групу, або A-R₃ являє собою необов'язково заміщену нафтильну групу, і в такому випадку Ar являє собою арильну групу,

і до їх стереоізомерів, де вони присутні, і також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

за винятком 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-фенілетеніл)-1,4-бензохінону, 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-нафтил)-1,4-бензохінону і 2,5-дигідрокси-3-(2-нафтил)-6-феніл-1,4-бензохінону.

Арильна група, як повинно бути зрозуміло, являє собою фенільну, біфеніліїну, нафтильну або тетрагідронафтильну групу, кожна з яких необов'язково заміщена одним або більше однаковими або різними атомами або групами, вибраними з атомів галогену і груп лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами), нітро, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)ацилу, (C₁-C₂)алкілендіокси і фенілокси.

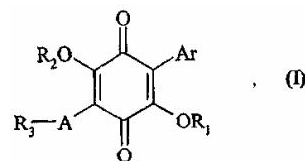
Необов'язково заміщена нафтильна група, як повинно бути зрозуміло, являє собою нафтильну групу, заміщену або незаміщену одним або більше однаковими або різними атомами або групами, вибраними з атомів галогену і груп лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами), нітро, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)ацилу, (C₁-C₂)алкілендіокси і фенілокси.

Гетероарильна група, як повинно бути зрозуміло, являє собою ароматичну моно- або біциклічну групу, яка має від 5 до 12 кільцевих членів і містить один, два або три гетероатоми, вибраних з кисню, азоту і сірки, де гетероарил може бути необов'язково заміщений одним або більше однаковими або різними атомами або групами, вибраними з атомів галогену і груп лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, гідрокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами), нітро, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)ацилу, (C₁-C₂)алкілендіокси і фенілокси. Серед гетероарильних груп можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, групи тієнільна, піридинільна, фурильна, піролілільна, імідазолільна, оксазолільна, ізоксазолільна, тiazолільна, ізотіазолільна, хінолілільна, ізохінолілільна, піримідинільна групи.

Стереоізомер, як повинно бути зрозуміло, яв-

ляє собою двохзв'язковий геометричний ізомер або оптичний ізомер.

Переважаючий варіант за даним винаходом відноситься до сполук формули (I):



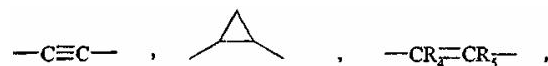
де:

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)ацильну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

R₃ являє собою арильну, гетероарильну, дициклопропілметильну або бензгідрильну групу,

Ar являє собою арильну або гетероарильну групу,

A являє собою групу, вибрану з:



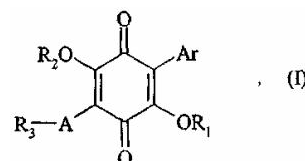
- R₄ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з бензохіноновим кільцем, і являє собою атом водню лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

- R₅ заміщує атом вуглецю, зв'язаний з радикалом R₃, і являє собою атом водню або групу, вибрану з лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, арилу і гетероарилу,

і до їх стереоізомерів, де вони присутні, і також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

за винятком 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-фенілетеніл)-1,4-бензохінону.

Інший варіант за даним винаходом відноситься до сполук формули (I):



де:

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або різними, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)ацильну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

Ar являє собою арильну групу,

A-R₃ являє собою необов'язково заміщену нафтильну групу,

і до їх стереоізомерів, де вони присутні, і також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

за винятком 2,5-дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)-6-(2-нафтил)-1,4-бензохінону і 2,5-дигідрокси-3-(2-нафтил)-6-феніл-1,4-бензохінону.

Переважні R₁ і R₂ групи являють собою атом водню.

Ar переважно являє собою арильну групу і більш конкретно незаміщену або заміщену фені-

льну або нафтильну групу.

Навіть більш конкретно, Ar являє собою фенільну або нафтильну групу, кожна з яких незаміщена або заміщена атомом галогену, таким як хлор або бром, наприклад.

Переважає групи $A-R_3$ являють собою незаміщену або заміщену нафтильну групу і арилетенільну групу, і більш конкретно незаміщену або заміщену фенілетенільну групу. Замісники нафтильної і фенілетенільної груп переважно являють собою атоми галогену, такі як хлор, бром або фтор.

Навіть більш конкретно, даний винахід відноситься до наступних сполук формули (I):

2-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон,

2-(4-бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон,

2-[(E)-2-(4-фторфеніл)етеніл]-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон,

2-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон,

2,5-дигідрокси-3-феніл-6-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон,

2-(4-бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон,

2,5-дигідрокси-3-[(E)-1-метил-2-фенілетеніл]-6-феніл-1,4-бензохінон,

і 2-(3-хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон.

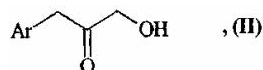
Стереоізомери і адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою переважних сполук винаходу утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін.

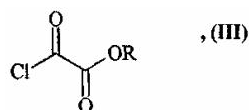
Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота, щавлева кислота.

Даний винахід також відноситься до нової сполуки 3-арил-2,5-дигідрокси-1,4-бензохінону, яка являє собою 2-(4-бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон і до її адитивних солей з фармацевтично прийнятною основою.

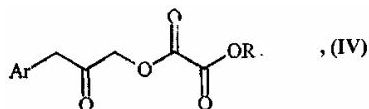
Даний винахід також відноситься до способу приготування сполук формули (I), який відрізняється тим, що сполуку формули (II):



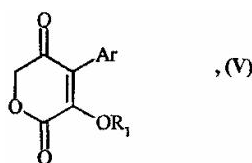
де Ar є таким же, як визначено для формули (I), піддають реакції зі сполукою формули (III):



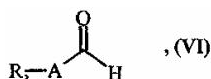
де R являє собою лінійну або розгалужену (R_1) групу, для одержання сполуки формули (IV):



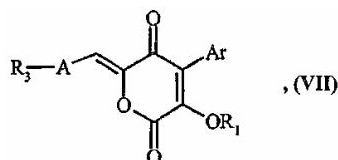
де Ar і R є такими, як визначено вище, яку циклізують в умовах основи, потім, якщо бажано, з реактивом ацилювання або алкілювання, для одержання сполуки формули (V):



де Ar є таким, як визначено вище, і R_1 є таким, як визначено для формули (I), яку піддають реакції зі сполукою формули (VI):



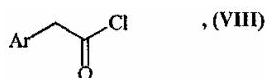
де A і R_3 є таким, як визначено для формули (I), для одержання сполуки формули (VII):



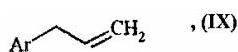
де A, Ar, R_1 і R_3 є такими, як визначено вище, яку піддають основним умовам і потім, якщо бажано, дії реактиву ацилювання або алкілювання, для одержання сполуки формули (I),

яку очищують відповідно до звичайної техніки очищення і необов'язково розділяють на стереоізомери відповідно до звичайної техніки розділення.

Сполуки формули (II) можуть бути одержані або реакцією сполуки формули (VIII):



де Ar є таким, як визначено для формули (I), з трис(триметилсилілокси)етиленом у присутності кислоти Льюїса, або реакцією сполуки формули (IX):



де Ag є таким, як визначено для формули (I), з пероцтовою кислотою у присутності трихлориду осмію.

В доповнення до того, що сполуки за даним винаходом є новими, вони володіють цінними фармакологічними властивостями. Вони володіють інсулініміметичними властивостями, які роблять їх корисними у лікуванні хвороб, пов'язаних з дерегуляцією глікемії, таких як діабети типу I або II.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I) з одним або більше відповідним інертним, нетоксичним ексципієнтом. Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які придатні для орального, парентерального (внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного) або назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, коржики, супозиториї, креми, мазі, шкірні гелі, препарати для ін'єкцій, питні суспензії і т.д.

Корисне дозування залежить від природи і складності розладу, шляху введення, а також віку і ваги пацієнта і будь-яких пов'язаних лікувань. Дозування знаходиться в межах від 0,5 мг до 2 г за 24 год. за одне або більше введення.

Приклади, які слідують нижче, ілюструють винахід, і не призначені для його обмеження будь-яким чином.

Вихідні матеріали, які використовуються, являють собою відомі продукти або продукти, приготувані відповідно до відомих методик приготування.

Структури сполук, які описуються у Прикладах, були визначені відповідно до звичайних спектроскопічних методик (інфрачервоне випромінювання, ЯМР, мас-спектрометрія).

Приклад 1: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Стадія A: 1-Гідрокси-3-фенілацетон

0,3 ммол гідрованого трихлориду осмію і потім повільно, краплями, 20 ммол 30% розчину пероцтової кислоти в етилацетаті, додають до 10 ммол алілбензолу, розчиненого в суміші ацетонітрилу, дихлорметану і води. Після додавання здійснюють перемішування протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища і потім реакційну суміш виливають у водний 5% розчин бісульфіту натрію. Після екстрагування дихлорметаном органічні фази об'єднують, промивають, висушують і випаровують. Одержаний залишок очищують хроматографією на силікагелі (елюент: гексан/етилацетат 7/3) для одержання очікуваного продукту.

Точка плавлення: 42-43°C.

Стадія B: (2-Окср-3-фенілпропіл)етил оксалат

11,6 ммол триетиламіну і потім 10,4 ммол хлориду етил оксалілу додають при 0°C до 10 ммол сполуки, одержаної на попередній Стадії, у розчині в тетрагідрофурані. Після перемішування протягом 3 годин суміш екстрагують етилацетатом, і потім органічну фазу промивають, висушують і випаровують, для одержання очікуваного продукту у формі олії.

Стадія C: 3-Гідрокси-4-фенілпіран-2,5-діон

10 ммол сполуки, одержаної на попередній Стадії, у розчині в диметилформаміді повільно додають краплями, при -20°C, до 20,5 ммол 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену у розчині в диметилформаміді. Після перемішування протягом 2,5 годин при -15°C реакційну суміш повільно виливають у розчин 1М хлористоводневої кислоти при 0°C. Утворений осад відфільтровують, промивають і погім висушують для одержання очікуваного продукту.

Точка плавлення: 175-176°C.

Стадія D: 3-Гідрокси-6-фенілпропенілден-4-фенілпіран-2,5-діон

10 ммол цинамальдегіду додають до 10 ммол сполуки, одержаної на попередній Стадії, у льодяній оцтовій кислоті. Реакційну суміш потім нагрівають при 60°C, доки вона не розчиняється, і потім додають декілька крапель концентрованої хлористоводневої кислоти і температуру доводять до 90°C. Після перемішування протягом 2 годин суміш охолоджують до 0°C і додають суміш 1/1 ефіру і гексану. Одержаний осад відфільтровують і потім висушують для одержання очікуваного продукту.

Точка плавлення: 231-232°C.

Стадія E: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

100 мл 30% розчину метанолату натрію в метанолі за вагою додають при температурі навколишнього середовища до 10 ммол сполуки, одержаної на попередній Стадії, у розчині в метанолі. Після перемішування протягом 15 хвилин реакційну суміш повільно виливають в розчин 1М хлористоводневої кислоти при 0°C. Осад відфільтровують і потім промивають і висушують для одержання очікуваного продукту.

Точка плавлення: 259-260°C.

Мас-спектрометрія: MS m/z (%) = 318,20 (100), 199,15 (40), 115,10 (36).

Приклад 2: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-[(E)-2-(4-хлорфеніл)-етеніл]-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на 4-хлор-цинамальдегід на Стадії D.

Точка плавлення: 244-245°C.

Мас-спектрометрія: MS m/z (%) = 325,7 (22), 351,7 (100), 235,86 (8), 323,87 (32).

Приклад 3: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-[(E)-2-(4-бромфеніл)-етеніл]-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на 4-бром-цинамальдегід на Стадії D.

Точка плавлення: 240-241°C.

Мас-спектрометрія: MS m/z (%) = 397,35 (100), 396,95 (46)

Приклад 4: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-(фенілетиніл)-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на 3-феніл-2-пропіналь на Стадії D.

Приклад 5: 2-[(1E)-3,3-Диметилпропіл-1-пропеніл]-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на (2E)-4,4-диметилпропіл-2-бутеналь на Стадії D.

Приклад 6: 2-(2,2-Дифенілвініл)-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на 3,3-дифенілакрилальдегід на Стадії D.

Точка плавлення: 212-213°C.

Приклад 7: 2,5-Дигідрокси-3-[(E)-2-(2-нафтил)етеніл]-6-феніл-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на (2E)-3-(2-нафтил)-2-пропеналь на Стадії D.

Точка плавлення: 263-264°C.

Приклад 8: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-(2-фенілциклопропіл)-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на карбальдегід 2-фенілциклопропану на Стадії D.

Приклад 9: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-[(Z)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на (2Z)-3-феніл-2-пропеналь на Стадії D.

Приклад 10: 2,5-Дигідрокси-3-[(E)-1-метил-2-фенілетеніл]-6-феніл-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на (2E)-2-метил-3-феніл-2-пропеналь на Стадії D.

Точка плавлення: 205-206°C.

Приклад 11: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-[(1E)-2-феніл-1-пропеніл]-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 1, замінюючи цинамальдегід на (2E)-3-феніл-2-бутеналь на Стадії D.

Точка плавлення: 227-228°C.

Приклад 12: 2,5-Діацетокси-3-феніл-6-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

100ммол оцтового ангідриду додають краплями, при 0°C, до 10ммол сполуки Прикладу 1 у розчині в піридині, і потім реакційну суміш доводять до температури навколишнього середовища. Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш виливають на лід і потім екстрагують ди-хлорметаном. Органічну фазу промивають, висушують, фільтрують і потім випаровують, а одержаний залишок очищують хроматографією на силікагелі (дихлорметан/етанол 98/2) для одержання очікуваного продукту.

Приклад 13: 2-(4-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Стадія A: 1-(4-Хлорфеніл)-3-гідуоксіацетон

Повільно додають до 10ммол (4-хлорфеніл)ацетил хлориду 25ммол трис(триметилсилілокси)етилена і потім декілька крапель TiCl_4 . Після перемішування протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища додають 14,5мл 3/7 суміші 0,6М хлористоводневої кислоти і діоксану. Реакційну суміш потім нагрівають при 90°C протягом 10хв. і згодом доводять до температури навколишнього середовища. Після екстрагування об'єднані органічні фази промивають, висушують і потім випаровують, а одер-

жаний залишок очищують хроматографією на силікагелі (елюент: ефір/нафтовий ефір 6/4) і потім перекристалізують для одержання очікуваного продукту.

Стадія B: 2-(4-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною на Стадіях B-D Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на попередній Стадії.

Точка плавлення: 258-259°C.

Приклад 14: 2,5-Дигідрокси-3-(4-феноксифеніл)-6-[(E)-1-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 13, замінюючи (4-хлорфеніл)ацетил хлорид на (4-феноксифеніл)ацетил хлорид на Стадії A.

Приклад 15: 2,5-Дигідрокси-3-[(E)-2-фенілетеніл]-6-(2-піридил)-1,4-бензохінон

Очікуваний продукт одержують згідно з методикою, описаною у Прикладі 13, замінюючи (4-хлорфеніл)ацетил хлорид на 2-піридилацетил хлорид на Стадії A.

Приклад 16: 2-(4-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Стадія A: 4-(4-Хлорфеніл)-3-гідрокси-піран-2,5-діон

Методика є такою ж, як і на Стадіях B і C Прикладу 1, як вихідний матеріал використовують сполуку, одержану на Стадії A Прикладу 13.

Стадія B: 4-(4-Хлорфеніл)-3-гідрокси-6-(2-нафтилметилена)піран-2,5-діон

Розчин 0,922ммол сполуки, одержаної на Стадії, і 0,922ммол 2-нафталальдеїду в 2,45мл льодової оцтової кислоти нагрівають при 60°C, доки не відбудеться розчинення. Додають декілька крапель концентрованої хлористоводневої кислоти, температуру доводять до 90°C і реакційну суміш перемішують протягом 6 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища колбу занурюють в льодяну баню і додають 10мл суміші діетилового ефіру і гексану (1/1). Вказаний у заголовку продукт одержують у формі жовтого порошку після фільтрування.

Точка плавлення: 274-275°C.

Стадія C: 2-(4-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

6мл 30% розчину метанолату натрію за вагою в метанолі додають при температурі навколишнього середовища до суспензії 0,66ммол сполуки, одержаної на Стадії B, у мінімальній кількості безводного метанолу. Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш повільно виливають в 40мл розчину 1М хлористоводневої кислоти, охолодженого заздалегідь до 0°C. Одержаний осад відфільтровують, промивають водою і висушують протягом ночі з використанням ексикатора. Вказаний у заголовку продукт одержують у формі каштаново-коричневого порошку після перекристалізації з суміші тетрагідрофуран/гексан.

Точка плавлення: 302-303°C.

Приклад 17: 2,5-Дигідрокси-3,6-ди-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Стадія A: (Нафт-2-іл)ацетил хлорид

Суміш 30ммол нафт-2-ілоцтової кислоти і 5мл

тіонілхлориду нагрівають зі зворотним холодильником під атмосферою аргону протягом 12 годин. Після охолодження реакційної суміші і випаровування одержаний залишок додають до безводного метиленхлориду, доки надлишок тіонілхлориду не буде видалений, для одержання вказаного у заголовку продукту у формі жовтої олії.

Стадія В: 1-Гідрокси-3-(2-нафтил)ацетон

При температурі навколишнього середовища, під струменем аргону, повільно додають 71,45ммол трис(триметилсилілокси)етилен до 28,58ммол (нафт-2-іл)ацетил хлориду (одержаного на Стадії А). Після перемішування протягом 5 годин при 90°C суміш охолоджують і потім повільно додають суміш 12мл 0,6М хлористоводневої кислоти і 30мл діоксану. Реакційну суміш нагрівають при 90°C протягом 10 хвилин і потім охолоджують і екстрагують декілька разів діетиловим ефіром. Органічні фази об'єднують і промивають підпряд насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію, фільтрують і насичують з використанням роторного випарника. Одержаний залишок хроматографують на силікагелі з використанням як елюенту суміші етилацетат/гексан в пропорціях 6/4. Вказаний у заголовку продукт одержують після перекристалізації з гексану.

Точка плавлення: 109-110°C.

Стадія С: 3-Гідрокси-4-(2-нафтил)-піран-2,5-діон

Методика є такою ж, як і на Стадіях В і С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Вказану у заголовку сполуку одержують у формі жовтого порошку після перекристалізації з суміші CH_2Cl_2 /гексан.

Точка плавлення: 196-197°C.

Стадія D: 2,5-Дигідрокси-3,6-ди(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і на Стадіях В і С Прикладу 16, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С.

Вказану у заголовку сполуку одержують у формі темнорозового порошку після перекристалізації з суміші тетрагідрофуран/гексан.

Точка плавлення: 328-329°C.

Приклад 18: 2-(4-Фторфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-фторфеніл)ацетил хлориду і нафталідегіду.

Каштаново-коричневий порошок.

Точка плавлення: 300-301°C.

Приклад 19: 2-(4-Бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-бромфеніл)ацетил хлориду і нафталідегіду.

Каштаново-коричневий порошок.

Точка плавлення: 312-313°C.

Приклад 20: 2-(2-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (2-хлорфеніл)ацетил хлориду і нафталідегіду.

Каштаново-коричневий порошок.

Точка плавлення: 242-243°C.

Приклад 21: 2-(6-Бром-2-нафтил)-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з алілбензолу і (6-бром)-2-нафталідегіду.

Приклад 22: 2,5-Дигідрокси-3-(2-нафтил)-6-[3-(трифторметил)феніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (3-трифторметилфеніл)ацетил хлориду і нафталідегіду.

Приклад 23: 2,5-Дигідрокси-3-(2-нафтил)-6-(4-нітрофеніл)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-нітрофеніл)ацетил хлориду і нафталідегіду.

Приклад 24: 2-(4-Бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(6-метокси-2-нафтил)-бензо-1,4-хінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-бромфеніл)ацетил хлориду і (6-метокси)-2-нафталідегіду.

Приклад 25: 2,5-Діацетокси-3-(4-бромфеніл)-6-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 12, але починаючи зі сполуки, одержаної у Прикладі 19.

Приклад 26: 2-(3-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (3-хлорфеніл)ацетил хлориду і нафталідегіду.

Точка плавлення: 258-259°C.

Приклад 27: 2-[(Е)-2-(4-Фторфеніл)етеніл]-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 1, але із заміною цинамальдегіду на 4-фтор-цинамальдегід на Стадії D.

Точка плавлення: 250-251°C.

Приклад 28: 2-(4-Бромфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(Е)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але з використанням як вихідного матеріалу (4-бромфеніл)ацетил хлориду.

Точка плавлення: 262-263°C.

Приклад 29: 2-(2-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(Е)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але з використанням як вихідного матеріалу (2-хлорфеніл)ацетил хлориду.

Точка плавлення: 266-268°C.

Приклад 30: 2-(3-Хлорфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(Е)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але з використанням як вихідного матеріалу (3-хлорфеніл)ацетил хлориду.

Точка плавлення: 210-211°C.

Приклад 31: 2,5-Дигідрокси-3-[(Е)-1-метил-2-фенілетеніл]-6-(2-нафтил)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і на Стадіях D і Е Прикладу 1, але починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С Прикладу 17 і замінюючи цинамальдегід на (2Е)-2-метил-3-феніл-2-пропеналь на Стадії D.

Точка плавлення: 217-218°C.

Приклад 32: 2,5-Дигідрокси-3-(2-нафтил)-6-[(Е)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і на Стадіях D і Е При-

кладу 1, але починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії С Прикладу 17.

Точка плавлення: 247-248°C.

Приклад 33: 2-(4-Хлорфеніл)-5-(2,2-дифенілвініл)-3,6-дигідрокси-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-хлорфеніл)ацетил хлориду і 3,3-дифенілакрилальдеїду.

Точка плавлення: 253-254°C.

Приклад 34: 2-(4-Фторфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але з використанням як вихідного матеріалу (4-фторфеніл)ацетил хлориду.

Точка плавлення: 259-260°C

Приклад 35: 2,5-Дигідрокси-3-(3-метилфеніл)-6-[(E)-2-фенілетеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але з використанням як вихідного матеріалу (3-метилфеніл)ацетил хлориду.

Приклад 36: 2-(4-Етилфеніл)-5-[(E)-2-(4-фторфеніл)етеніл]-3,6-дигідрокси-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-етилфеніл)ацетил хлориду і 4-фтор-цинамальдеїду.

Приклад 37: 2,5-Дигідрокси-3-[(E)-2-(4-метилфеніл)етеніл]-6-(4-нітро-феніл)-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-нітрофеніл)ацетил хлориду і 4-метил-цинамальдеїду.

Приклад 38: 2-(4-Фторфеніл)-3,6-дигідрокси-5-[(E)-2-(3-пропоксифеніл)етеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і у Прикладі 13, але починаючи з (4-фторфеніл)ацетил хлориду і 3-пропоксид-цинамальдеїду.

Приклад 39: 2,5-Дигідрокси-3-феніл-6-[(E)-2-(4-трифторметил)феніл)-етеніл]-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і для Прикладу 1, але заміняють цинамальдегід на 4-трифторметил-цинамальдегід на Стадії D.

Приклад 40: 2-[4-Бромфеніл]-3,6-дигідрокси-5-феніл-1,4-бензохінон

Методика є такою ж, як і для Прикладу 1, але заміняють цинамальдегід на 4-бромбензальдегід на Стадії D.

Точка плавлення: 250-251°C.

Фармакологічні дослідження сполук за даним винаходом:

Приклад А: Активація інсулінових рецепторів (IP) і протеїнкінази В (PKB):

Фармакологічний вплив сполук за даним винаходом на клітинне сигналізування вимірювали *in vitro*, використовуючи клітини яєчника хом'яка, трансфіковані людським інсуліновим рецептором (CHO-HIR). Методики, які використовували, взяті з [TAVARE і DENTON (1988, BIOCHEM. J., 250, 509-519) і TAVARE et al. (1988, Biochem. J., 253, 783-788), модифіковані ISSAD et al. (1991, Biochem. J., 275, 15-21) і COMBETTES-SOUVERAIN et al. (1997, Diabetologia, 40, 533-540)].

Продукти вивчали в 10^{-5} М з інкубуванням протягом двох годин при 37°C з CHO-HIR у культуральному середовищі. Негативний контроль (розчинник) і позитивний контроль (інсулін 50нМ, 5хв. інкубування) використовують одночасно в тому ж

тестуванні. Наприкінці періодів інкубування ензиматичні реакції одразу припиняють сумішшю інгібіторів протеази (апротинін, пепстатин, антипраїн, лейлептин, AEBSF) і зразки занурюють в лід при 4°C.

Фосфорилування інсулінових рецепторів (IP) і фосфорилування протеїнкінази В вимірювали за допомогою імуноблот-аналізу, як зазначено нижче.

IP екстрагують над лектином паростки пшениці; зразки потім піддавали електрофорезу на 7,5% поліакриламідному гелі і піддавали електричному перенесенню на мембрану PDVF у напісхуїї системі. Після блокування мембрани інкубують антифосфотирозиним антитілом (p-tyr(PY99), ref SC7020, Santa Cruz) і хемілюмінесценцію, пов'язану з кон'югованим антитілом, детектують камерою LAS 1000 (Fujifilm). Після дегідридизації і потім регідридизації антиінсуліновим рецептором антитіла β субодиниці (β subunit antibody (Psubunit, ref 06492, Upstate Biotechnology), загальну кількість IP, осаджених на блоті, вимірюють за допомогою хемілюмінесценції і ступінь фосфорилування рецепторів пов'язують із загальною осадженою кількістю рецепторів.

Так само, рівень фосфорилування протеїнкінази В, після електрофорезу зразків на 10% поліакриламідному гелі, вимірюють за допомогою хемілюмінесценції після імуноблот-аналізу з антитілами антифосфопроїтеїнкінази В (phospho Akt(Ser473) antibody, ref 9271, Cell Signaling) і потім пов'язують із загальною кількістю протеїнкінази В (AKT antibody, ref 9272, Cell signaling).

Фосфорилування, індуковане сполуками за даним винаходом, виражають як процент відносно 50нМ інсуліну, зафіксований при 100% активації.

Сполуки за даним винаходом активують або здебільшого інсулінові рецептори або здебільшого протеїнкіназу В, або активують обидва одночасно, виявляючи їх потенційну активність, як інсуліноміметичні сполуки.

З метою прикладу, сполука Прикладу 27, при 10^{-5} М, має процент активації 87,7% (n=1) для інсулінових рецепторів і 48,9% (n=1) для протеїнкінази В. Сполука Прикладу 10, при 10^{-5} М, має процент активації 91% (n=3) для протеїнкінази В. Сполука Прикладу 30, при 10^{-5} М, має процент активації 134,4% (n=2) для інсулінових рецепторів.

Приклад В: Хронічне *in vivo* дослідження

11-тижневих самиць ob/ob мишей C57BL/6, випадково вибраних на основі базальної глікемії з нагодованих тварин, лікують протягом 9 днів тестованою сполукою при 10 або 20мг/кг перорально і порівнюють з контрольною групою, яка одержує 1% НЕС. Біологічного балансу (глікемія, інсулінемія, тригліцеридемія) досягають на 10-й день з нагодованими тваринами, останнє лікування має місце за день до цього. Результати виражають, як процентне відхилення по відношенню до D0 (глікемія, вага тіла), порівняно з контрольною групою.

Одержані результати демонструють, що вага тіла відчутно зменшується після лікування сполуками за даним винаходом. Зокрема, сполука Прикладу 16 виявляє зниження на 26,9% тоді як результат, одержаний для контрольної групи, становить +4,9%. Повинно бути відмічено, що ефект, який спостерігається, є залежним від дозу-

вання.

Глікемія та інсулінемія також відчутно зменшуються при лікуванні сполуками за даним винаходом. Наприклад, для сполуки Прикладу 16 був зафіксований результат -60,7% у порівнянні з +4,5% для контрольних груп з глікемією, і -84,2% у порівнянні з контрольними групами з інсулінемією.

Одержані результати також показують зниження тригліцеридів при лікуванні сполуками за даним винаходом: з метою прикладу, сполука Прикладу 1 виявляє зниження на 37,8% у порівнянні з контрольною групою.

Такі результати засвідчують відмінну *in vivo*

активність сполук за даним винаходом як інсуліноміметичних агентів для застосування при лікуванні діабетів.

Приклад С: Фармацевтична композиція

Склад для приготування 1000 таблеток, кожна з яких містить дозу 10мг:

Сполука Прикладу 1	10г
Гідроксипропіл целюлоза	2г
пшеничний крохмаль	10г
лактоза	100г
стеарат магнію	3г
тальк	3г