



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56324 (13) C2

(51) 7 C07D295/15; A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ А-(1-ПІПЕРАЗИНІЛ)АЦЕТАМІДОАРЕНКАРБОНОВИХ КИСЛОТ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 2001010132

(22) 08 06 1998

(24) 15 05 2003

(86) PCT/EP98/03431, 08 06 1998

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р

(72) Муане Жерар, FR, Боттон Жерар, FR, Патеро Жерар, FR, Доар Ліліан, FR, Кергоат Мішелін, FR, Месанжо Дід'єр, FR, Б'єр Дональд, FR

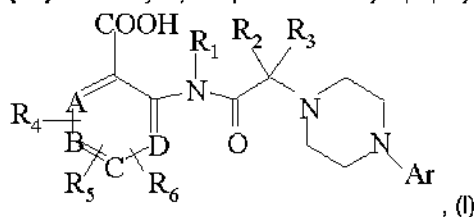
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) WO 9827078, A, 25 06 1998

EP 0638568, A, 15 02 1995

WO 9626924, A, 12 12 1997

(57) 1. Сполука, вибрана із сполук формули (I)



в якій

Ar вибраний із

моно-, бі- або трициклічної арильної групи, що має від 6 до 14 атомів вуглецю, гетероароматичної групи, вибраної із піридилу, примідинілу, піролілу, фурилу, тієнілу, хінолілу, індолілу, бензотієнілу, бензофурилу, бензопіранілу, бензотіопіранілу, дибензофурилу, карбазолілу і бензотіазинілу, причому залишок Ar може мати від 1 до 3 замісників, вибраних із групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>гетероарил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, галоїд, трифторметил, трифторметокси, ціано, підрокси, нітро, аміно, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, карбамоїл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, сульфоаміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніламіно, сульфоаміол і (C<sub>1</sub>-

C<sub>8</sub>)алкілкарбоніламіно, або

два з цих замісників утворюють метилендіоксигрупу,

за винятком із значень для залишку Ar 4-карбоксифенільної і заміщеної 4-карбоксифенільної групи,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> незалежно один від одного вибрані із групи, що включає атом водню,C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,

циклоалкіл, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю,

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>гетероарил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,

A, B, C і D являють собою групи =CH-, причому один або два з цих залишків також можуть являти собою атом азоту,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> незалежно один від одного вибрані із групи, що включає

атом водню,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил,(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, галоїд, трифторметил, трифторметокси,ціано, карбокси, підрокси, нітро, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, карбамоїл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо,(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, су-льфоаміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніламіно, сульфо-аміол і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілкарбоніламіно, при цьому дві з

цих груп можуть утворювати метилендіоксигрупу

або фенільне кільце, сконденсоване з кільцем, до

якого вони приєднані,

при цьому різні арильні групи самі можуть бути

заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що

включає C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, галоїд, трифто-

рметил, трифторметокси, підрокси, нітро і аміно, а

також їхні сольвати і фармацевтично прийнятні

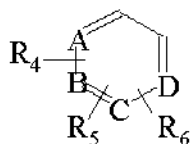
(13) C2

(11) 56324

(19) UA

солі

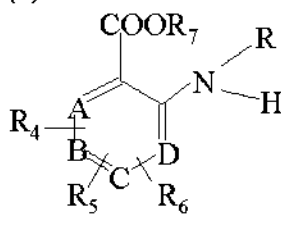
2 Сполука за п 1, яка **відрізняється** тим, що основним компонентом кільцевої системи



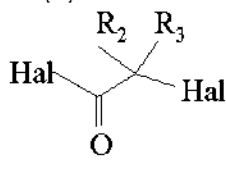
є фенільне кільце

3 Сполука за п 2, яка **відрізняється** тим, що щонайменше одна з груп  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ алкоксигрупу або дві з цих груп утворюють метилendioксигрупу

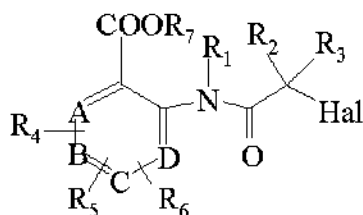
4 Спосіб одержання сполуки за п 1, що включає взаємодію ароматичного аміну загальної формули (П)



в якій  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  і  $R_6$  мають вищевказані значення, а  $R_7$  вибраний із групи, що включає атом водню,  $C_1$ - $C_6$ алкілну і бензил, з галогенангідридом галогензаміщеної карбонової кислоти формули (III)

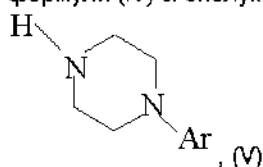


в якій  $R_2$  і  $R_3$  мають вищевказані значення, а Hal означає хлор або бром, з одержанням сполуки формули (IV)



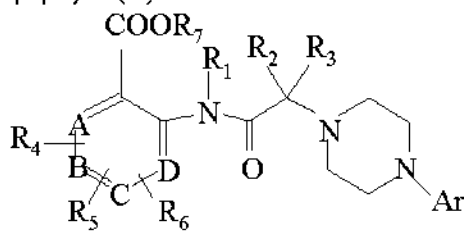
(IV)

в якій  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  і Hal мають вищевказані значення, і взаємодія сполуки формули (IV) зі сполукою формули (V)



(V)

в якій Ar має вищевказане значення, у присутності основного агента з одержанням сполуки загальної формули (VI)



(VI)

в якій Ar,  $A$ ,  $B$ ,  $C$ ,  $D$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , і  $R_7$  мають вищевказані значення, і в тому випадку, якщо  $R_7$  означає алкіл, гідроліз цієї сполуки з одержанням сполуки формули (I), а у випадку, якщо  $R_7$  означає бензил, гідрогеноліз цієї сполуки з одержанням сполуки (I)

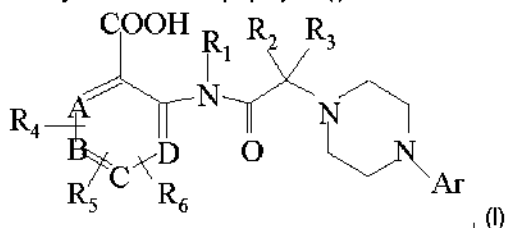
5 Фармацевтична композиція для лікування діабету, яка **відрізняється** тим, що включає ефективну кількість сполуки за п 1 та фармацевтично прийнятний носій

6 Фармацевтична композиція за п 5, яка **відрізняється** тим, що включає ефективну кількість сполуки за п 2

7 Фармацевтична композиція за п 6, яка **відрізняється** тим, що включає ефективну кількість сполуки за п 3

Даний винахід відноситься до нових  $\alpha$ -(1-піперазиніл)-ацетамідопохідних аренкарбонової кислоти, придатних для лікування діабету

Об'єктом даного винаходу є, таким чином, сполуки загальної формули (I)



в якій

Ar вибраний із

моно-, бі- або трициклічної арильної групи, що має від 6 до 14 атомів вуглецю,

гетероароматичної групи, вибраної із піридину, прімідину, піроліну, фурилу, тієнілу, хіноліну, індоліну, бензотієнілу,

бензофурилу, бензопіранилу, бензотіопіранилу, дібензофурилу, карбазолу і бензотіазинілу,

причому записок Ar може мати від 1 до 3 замісників, вибраних із групи, що включає  $C_1$ - $C_8$  алкіл, ( $C_3$ - $C_8$ ) циклоалкіл( $C_1$ - $C_6$ )алкіл,  $C_1$   $C_8$ алкокси, ( $C_3$ - $C_8$ ) циклоалкілокси( $C_1$ - $C_6$ )алкіл, ( $C_3$ - $C_8$ )циклоалкіл( $C_1$ - $C_6$ )алкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкіл, ( $C_3$ - $C_8$ )циклоалкілокси, ( $C_3$ - $C_8$ )-циклоалкіл( $C_1$ - $C_6$ )алкокси, ( $C_1$ - $C_6$ )алкокси( $C_1$ - $C_6$ )алкіл,  $C_6$ - $C_{14}$ арил,  $C_6$ - $C_{14}$ гетероарил, ( $C_6$ - $C_{14}$ )гетероарил( $C_1$ - $C_6$ )алкіл, ( $C_6$ - $C_{14}$ )арил ( $C_1$ - $C_6$ )алкіл, ( $C_6$ - $C_{14}$ )арил( $C_1$ - $C_6$ )алкіл( $C_6$ - $C_{14}$ )арил, ( $C_6$ - $C_{14}$ )арилокси, ( $C_6$ - $C_{14}$ )арилокси( $C_1$ - $C_6$ )алкіл, ( $C_6$ - $C_{14}$ )арил ( $C_1$ - $C_6$ )алкілокси, ( $C_6$ - $C_{14}$ )арил( $C_1$ - $C_6$ )алкілокси( $C_1$ - $C_6$ )алкіл, галоїд, трифторметил,

трифторметокси, ціано, гідрокси, нітро, аміно, карбокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, карбамоіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілсульфоніл, сульфоаміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілсульфоніламіно, сульфоаміол і (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілкарбоніламіно, або

два з цих замісників утворюють метилendioксигрупу,

за винятком із значень для запису Ag 4-карбоксифенільної і заміщеної 4-карбоксифенільної групи,

R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> незалежно один від одного вибрані із групи, що включає атом водню,

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, циклоалкіл, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>гетероарил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл і (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,

A, B, C і D являють собою групи =CH-, причому один або два з цих записків також можуть являти собою також атом азоту,

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> незалежно один від одного вибрані із групи, що включає

атом водню,

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкілокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арилокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)арил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, галоїд, трифторметил, трифторметокси, ціано, карбокси, гідрокси, нітро, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкоксикарбоніл, карбамоіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілтіо, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілсульфініл, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілсульфоніл, сульфоаміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілсульфоніламіно, сульфоаміол і (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)алкілкарбоніламіно, при цьому дві з цих груп можуть утворювати метилendioксигрупу або фенольне кільце, сконденсоване з кільцем, до якого вони приєднані,

при цьому різні акуратнее арильні групи самі можуть бути заміщені 1-3 замісниками, вибраними з групи, що включає C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкокси, галоїд, трифторметил, трифторметокси, гідрокси, нітро і аміно, а також їхні сольвати і фармацевтичне прийнятні солі

Як приклад арильної групи можна навести фенол, α-нафтил, β-нафтил або флуореніл

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими. Як приклад таких груп можна навести метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, трет-бутил і пентил

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>алкоксигрупи також можуть бути лінійними або розгалуженими. Як приклад таких груп можна навести метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси і ізобутокси

Галоїди можуть бути вибрані з фтору, хлору, бромі і йоду

Гетероарильні групи як значення для R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>

можуть являти собою, зокрема, ті ж групи, що і гетероарильні групи, вказані як значення для Ag

Винахід також відноситься до таутомерних форм і енантіомерів, діастереоізомерів і епімерів сполук загальної формули (I)

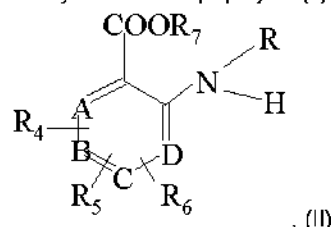
Сполуки загальної формули (I) мають функціональну карбоксигрупу і можуть утворювати солі з основами

Приклади солей, утворених сполуками загальної формули (I) з основами, включають фармакологічно прийнятні солі, такі як натрієві солі, калієві солі, кальцієві солі і інші солі того ж типу

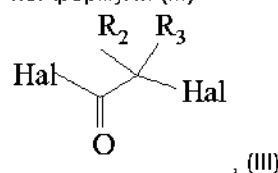
Сполуки загальної формули (I) можуть бути переведені в сольову форму шляхом взаємодії з амінами з одержанням фармацевтично прийнятних солей. Так, наприклад, сполуки загальної формули (I) можуть утворювати солі з глюкамінами, N-метилглюкаміном, N,N-диметилглюкаміном, етаноламіном, морфоліном, N-метилморфоліном або лізином

Сполуки загальної формули (I) містять основні атоми азоту і можуть утворювати моно- або двоосновні солі з неорганічними або органічними кислотами. Приклади солей сполук загальної формули (I) з кислотами включають (але не обмежуються лише ними) такі фармацевтично прийнятні солі, як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, сукцинат, малеат, фумарат, малат або тартрат, і сульфонати, такі як метансульфонах, бензолсульфонат або толуолсульфонат

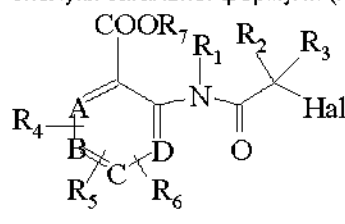
Винахід також відноситься до способу одержання сполук загальної формули (I). Цей спосіб за винаходом передбачає взаємодію ароматичного аміну загальної формули (II)



в якій A, B, C, D, R<sub>1</sub> R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub> мають вищевказані значення, а R<sub>7</sub> позначає атом водню, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільну або бензильну групу, з галогенангідридом галогензаміщеної карбонової кислоти загальної формули (III)

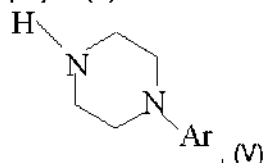


в якій R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> мають вищевказані значення, а Hal позначає атом хлору або бромі, з одержанням сполук загальної формули (IV)

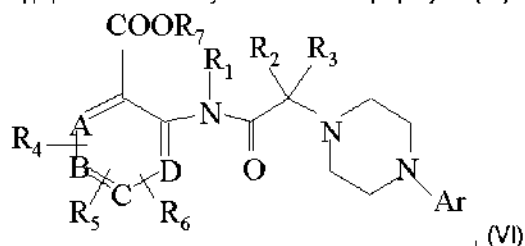


в якій A, B, C, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> і Hal мають вищевказані значення, і взаємодія сполуки

загальної формули (IV) зі сполукою загальної формули (V)



в якій Ar має вищевказане значення, у присутності основного агента, такого як триетиламін, з одержанням сполуки загальної формули (VI)



в якій Ar, A, B, C, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> мають вищевказані значення

У тому випадку, якщо R<sub>7</sub> позначає алкільну групу, сполуку загальної формули (VI) може бути піддано гідролізу з застосуванням звичайних кислот або основ з одержанням сполуки загальної формули (I)

У тому випадку, якщо R<sub>7</sub> позначає бензильну групу, сполуку загальної формули (VI) може бути піддано гідрогенолізу в присутності каталізатора, такого як палладій на активованому вугіллі, з одержанням сполуки загальної формули (I)

Сполуки формул (II) і (V) відомі або можуть бути одержані відомими методами

Так, зокрема, сполуки формули (II) описані в Organic Preparation and Procedures International, 13, 189, 1981

Сполуки формули (V) можуть бути одержані за методом, описаному в R. Ratois та ін. (J. Med. Chem., 8, 104, 1965) або в Prolog та ін. (Collection Czechoslov. Chem. Communications, 6, 211, 1934)

Наприклад, сполуку (VI), у якій R<sub>7</sub> позначає алкільну групу, може бути піддано гідролізу в присутності основного агента, такого як розведений розчин гідроксиду натрію

Енантіомери сполук формули (I) можуть бути виділені шляхом послідовної перекристалізації солі кислоти (I) з оптично активною основою в розчинниках, таких як ацетон, етилацетат або ізопропанол, з наступним витисненням із солі в оптично активну кислоту неорганічну або органічну кислотою звичайним методом

Завдяки їх погликемічній дії і не токсичності в активних дозах сполуки за винаходом можуть застосовуватися при лікуванні діабету, зокрема інсуліннезалежного діабету

Таким чином, ще одним об'єктом даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять ефективну кількість сполуки за винаходом

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть бути представлені у формі, що призначена для парентерального, орального, ректального, черезшкірного введення і введення через слизову

Вони можуть бути представлені у формі ін'єкційних розчинів або суспензій або у формі лікарських препаратів у відповідних ємкостях, що містять декілька доз лікарського засобу, у формі таблеток без покриття або з покриттям, таблеток з цукровим покриттям, капсул, у тому числі твердих желатинових капсул, пігулок, крохмальних облаток, порошків, супозиторіїв або ректальних капсул, розчинів або суспензій для черезшкірного застосування в полярному розчиннику або у формі засобів для застосування через слизову

Прийнятними наповнювачами для таких застосувань є похідні целюлози або мікрокристалічної целюлози, карбонати лужноземельних металів, фосфат магнію, крохмалі, модифіковані крохмалі або лактоза для твердих форм

Переважаючими наповнювачами для ректального введення є олія какао або стеарати поліетиленгліколю

Найбільш переважними наповнювачами для парентерального введення є вода, водні розчини, фізіологічний розчин або ізотонічні розчини

Доза може змінюватися в широких межах залежно від терапевтичних показань і шляху введення лікарського засобу, а також від віку та ваги пацієнта

У нижче наведених прикладах проілюстроване одержання сполук формули (I) та проміжних сполук формул (II) і (IV)

А. Приклад одержання сполуки формули (II)

Одержання метил - 2 - циклогексилметиламіно - 5 - метоксибензоату

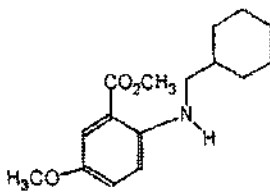
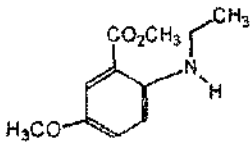
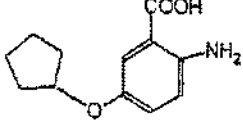
17,6г метил-5-метоксиантранілату, 11,8мл циклогексанкарбоксальдегіду і 2г 10%-ного палладія на активованому вугіллі (50% води) вводять у 200мл метанолу в 1-літровому апараті гідрогенізації. У цьому апараті створюють атмосферу азоту і його вміст перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Після цього додають 300мл дихлорметану, палладій на активованому вугіллі відокремлюють шляхом фільтрації і отриманий фільтрат концентрують під вакуумом. Одержане масло кристалізують із суміші етанолу (200мл) і води (50мл), одержуючи 25,4г жовтої твердої речовини з t<sub>пл</sub> 58-60°C

<sup>1</sup>C(KBr) 1683см<sup>-1</sup> (C=O), 1528<sup>-1</sup> (C=O)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 200МГц) δ частин/млн 1,06-1,64 (1H, m, циклогексил), 2,93 (2H, t, CH<sub>2</sub>), 3,68 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 6,56 (1H, d, протон фенілу), 6,96 (1H, dd, протон фенілу), 7,34 (2H, d+s, протон фенілу + NH)

Структура та характеристики сполук формули (II) наведені в таблиці I

Таблиця I

Сполука	Структура	
1		$t_{пл}$ (за Кефлером) 58-60° C
2		масло, $^1$ Н-ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$ ) $\delta$ частин /млн 1,28 (t, 3H), 3,20 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,71 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,50 (d, 1H)
3		$t_{пл}$ (за Кефлером) 147-149° C

## Б Приклад одержання сполуки формули (IV)

Одержання 4-хлор-2-(хлорацетамідо)бензойної кислоти

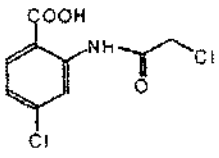
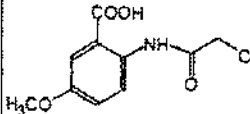
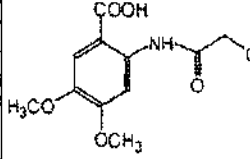
25,5мл хлорацетилхлориду додають по краплях при перемішуванні до 50г 2-аміно-4-хлорбензойної кислоти в 600мл діоксану, підтримуючи температуру реакційної суміші на рівні 20°C. Перемішування продовжують протягом 2 год при кімнатній температурі і після цього додають 1200мл води. Цільовий продукт осаджують, суміш перемішують протягом 1 год, фільтрують і потім

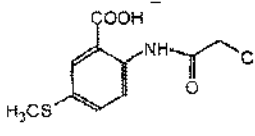
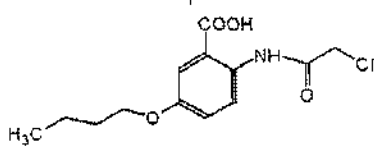
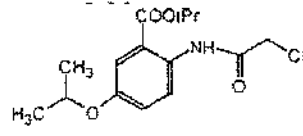
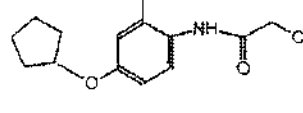
одержану тверду речовину промивають водою. Після сушіння одержують 60,7г 4-хлор-2-(хлорацетамідо)бензойної кислоти із  $t_{пл}$  194-196°C.  $\nu_{CH}$  1676  $cm^{-1}$  (C=O).

$^1$  Н-ЯМР ( $d_6$ -ДМСО, 200МГц)  $\delta$  частин /млн 4,30 (2H, s,  $CH_2$ ), 7,1 (1H, d, протон фенілу), 7,7 (1H, d, протон фенілу), 8,5 (1H, s, протон фенілу), 11,75 (1H, s, NH), 13,90 (1H, широкий s, COOH).

Структура і характеристики сполук формули (IV) наведені в таблиці II.

Таблица II

Сполука	Структура	$t_{пл}$ в °C (за Кефлером)
1		194-196
2.		182-184
3.		236-238

Сполука	Структура	$t_{пл}$ в °C (за Кефлером)
4		180-182
5		155-157
6		83-85
7		217-219

Таблиця II (продовження)

Сполука	Структура	<sup>1</sup> Н-ЯМР (200 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ частин./млн
8		масло, 0,99 (t, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,63 (d, 2H), 3,89 (s+m, 7H), 7,12 (m, 2H), 7,40 (d, 1H)
9		масло, 1,05 (t, 3H), 1,57 (m, 6H), 2,81 (dd, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,88 (dd, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,38 (d, 1H)

В Приклад одержання сполуки формули (II)

Одержання 4-хлор-2- { [4- (2-метоксифеніл) -1-піперазиніл] -ацетамідо} бензойної кислоти

15г 4-хлор-2-(хлорацетамідо) бензойної кислоти додають при перемішуванні і кімнатній температурі до 11,6г 1-(2-метоксифеніл)піперазину і 17мл триетиламіну в 120мл диметилформаміді (ДМФ). Реакційну суміш продовжують перемішувати протягом 48 год при кімнатній температурі і потім до неї додають 500мл води. Екстрагують дихлорметаном (3 рази порціями по 300мл). Розчинник випарюють під вакуумом і одержану тверду речовину знову розчиняють у 300мл 2н водного розчину гідроксиду натрію. Розчин промивають діетиловим ефіром (3 рази порціями по 300мл) і водну фазу потім підкислюють оцтовою кислотою. Тверду речовину кристалізують і після фільтрації одержують 22,5г сирого продукту. Після перекристалізації з діоксану одержують 21,1г 4-хлор-2-[[4-(2-метоксифеніл)-1-піперазиніл]ацетамідо]бензойної кислоти у вигляді білої твердої речовини з  $t_{пл}$  218-220°C

$\nu_{CH}$  1699 $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1673 $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CF<sub>3</sub>COOD, 200МГц) δ частин./млн 4,25 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4,65 (8H, (широкий) s, 4 CH<sub>2</sub>), 4,95 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7,5 (2H, m, протони фенілу), 7,6 (1H, d, протон фенілу), 7,90 (2H, m, протони фенілу), 8,50 (1H, d, протон фенілу), 8,75 (1H, s, протон фенілу)

Г Інший варіант одержання сполуки формули (I)

Одержання 2-[[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл]ацетамідо]-4,5-(метилендіокси) бензойної кислоти

15г 2-(хлорацетамідо)-4,5-(метилендіокси)бензойної кислоти додають при перемішуванні і кімнатній температурі до 10,5г 1-(4-фторфеніл)піперазину і 16,2мл триетиламіну в 150мл ДМФ. Реакційну суміш продовжують перемішувати протягом 48 год при кімнатній температурі. Додають 3,5мл оцтової кислоти і повільно додають 150мл води. Кислота кристалізується, і її розчиняють в 300мл води. Суміш перемішують протягом 30хв, фільтрують і одержану тверду речовину промивають водою. Після перекристалізації із суміші діоксану з ДМФ одержують 14,9г 2-[[4-(4-фторфеніл)-1-піперазиніл] ацетамідо]-4,5-(метилендіокси)бензойної кислоти з  $t_{пл}$  254-256°C

$\nu_{CH}$ (KBr) 1654 $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

<sup>1</sup>Н-ЯМР (CF<sub>3</sub>COOD, 200МГц) δ частин./млн 4,40 (8H, s, піперазиніл), 4,67 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,05 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-O), 7,30 (2H, t, протон фенілу), 7,65 (3H, m, протон фенілу), 7,90 (1H, s, протон фенілу)

Структура і характеристики сполук формули (I) наведені в таблиці III

Таблица III

Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [°C] (за Кюфлером)	$^1\text{H}$ ЯМР (200 МГц) в частях/млн
1		185-187	$d_6$ ДМСО 2.60 (s, 4H), 3.10 (s, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 6.80 (q, 4H), 7.10 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 8 (d, 1H), 8.7 (d, 1H)
2		233-235	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4.25 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.55 (s, 5H), 7.70 (t, 1H), 8.25 (m, 2H)
3		248-250	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4.25 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.30 (s, 5H), 8.05 (d, 1H), 8.30 (s, 1H)
4		241-243	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4 (s, 3H), 4.5 (s, 8H), 4.8 (s, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.2s (d, 1H), 8.60 (s, 1H)
5		> 265	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4.20 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.55 (s, 4H), 8.10 (d, 1H), 8.35 (s, 1H)



Сполу- ка	Структура	$t_{\text{эл}}$ ( $^{\circ}\text{C}$ ) (в Кефлеров)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, 5 частей /млн
6		199-201	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,8 (s, 3H), 4,25 (s, 8H), 4,60 (s, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,5 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,40 (s, 1H)
7		238-240	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,60 (d, 8H), 4,90 (s, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,85 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,65 (s, 1H)
8		244-246	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,10 (s, 8H), 4,45 (s, 2H), 7,05 (d, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,20 (s, 1H)
9		191-193	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,25 (d, 8H), 4,60 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,10 (d, 1H), 8,30 (s, 1H)
10		218-220	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,25 (s, 3H), 4,65 (s, 8H), 4,95 (s, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,5 (d, 1H), 8,25 (s, 1H)

Сполу- ка	Структура	$t_{\text{el}}$ [°C] (за Кефларом)	$^1\text{H}$ -ЯМР (200 МГц, $\delta$ частин /млн)
11		260-262	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,3 (s, 8H), 4,7 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,55 (s, 4H), 7,70 (t, 1H), 8,25 (m, 2H)
12		249-251	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,2 (s, 8H), 4,6 (s, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,6 (m, 3H), 8,15 (m, 2H)
13		174-176	$\text{CDCl}_3$ 2,65 (s, 4H), 3,10 (s, 2H), 3,20 (s, 4H), 7,00 (m, 7H), 8,65 (d, 1H), 10,00 (s, 1H), 11,8 (s, 1H)
14		190-192	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,85 (s, 3H), 4,30 (s, 8H), 4,75 (s, 2H), 7,5 (m, 6H), 8,15 (t, 2H)
15		169-171	$\text{CDCl}_3$ 2,74 (s, 3H), 3,15 (s, 8H), 3,20 (s, 2H), 6,80 (m, 5H), 7,5 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 11,45 (s, 1H), 12,00 (s, 1H)

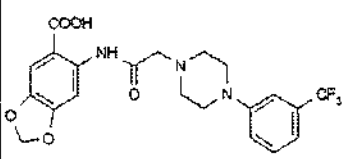
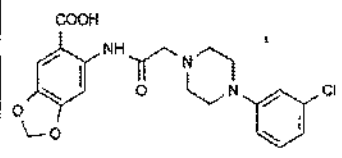
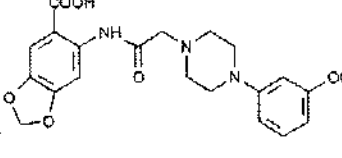
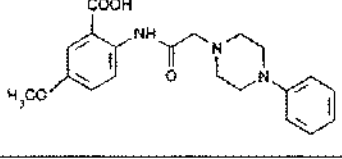
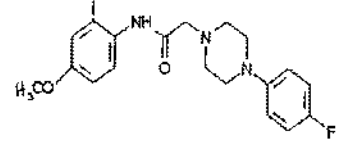
Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [°C] (за Кофлером)	$^1\text{H}$ -ЯМР (200 МГц), 5 частей/млн
16		217-219	$\text{CDCl}_3$ : 3,5 (s, 3H), 3,75 (s, 8H), 4,29 (s, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,75 (t, 2H)
17		190-192	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,75 (s, 8H), 4,15 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,60 (m, 2H)
18		> 265	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,65 (s, 6H), 4,15 (s, 8H), 4,5 (s, 2H), 7,55 (s, 5H), 7,65 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)
19		> 265	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,75 (s, 6H), 4,15 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)
20		> 265	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,80 (s, 6H), 4,15 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,40 (s, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,90 (s, 1H)

Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [°C] (на Кетларом)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц) в частоті /мЛН
21		246-248	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,75 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 4,15 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H)
22		244-246	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,80 (s, 9H), 4,25 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (s, 1H)
23		245-247	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,80 (s, 6H), 4,20 + 4,35 (2s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,20 (q, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,95 (s, 1H)
24		255-257	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,75 (s, 6H), 4,10 + 4,20 (2s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,85 (s, 1H)
25		> 265	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,80 (s, 6H), 4,15 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,35 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 8,85 (s, 1H)

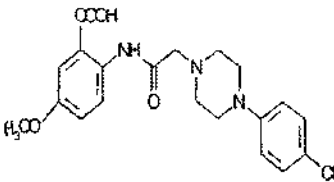
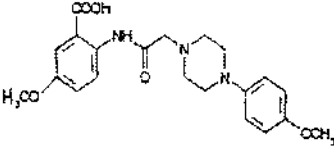
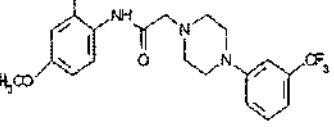
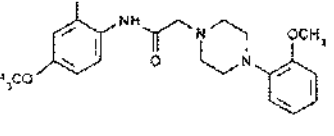
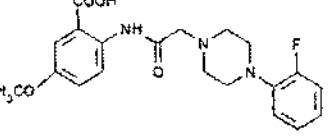
Сполу- ка	Структура	$T_m$ [°C] (за Кефлером)	$^1H$ -ЯМР (200 МГц), δ частин./млн
26		255-257	CF <sub>3</sub> COOD: 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 4,22 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 6,95 (s, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,88 (s, 1H)
27		257-259	CF <sub>3</sub> COOD: 4,15 + 4,17 (2s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 8,25 (s, 1H)
28		239-241	CF <sub>3</sub> COOD: 3,70 (s, 3H), 4,10 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, 1H)
29		> 265	CF <sub>3</sub> COOD: 4,15 (s, 8H), 4,55 (s, 2H), 7,40 (s + d, 5H), 8,00 (s, 1H), 8,15 (d, 1H)
30		199-201	CF <sub>3</sub> COOD: 3,85 (s, 3H), 4,30 (s, 8H), 4,65 (s, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,55 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,30 (d, 1H)

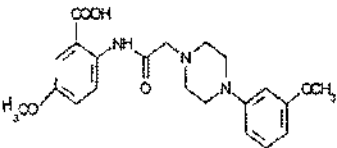
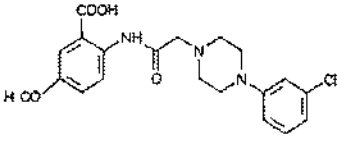
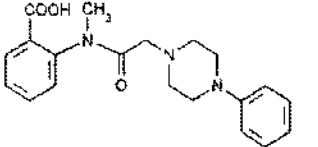
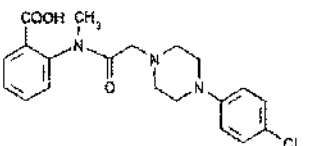
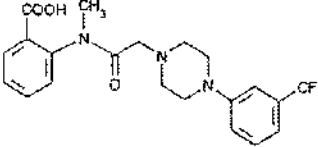
Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [° C] (за Кефлером)	$^1\text{H}$ -ЯМР (200 МГц): δ частин./млн
31		262-264	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,30 + 4,50 (2s, 8H), 4,67 (s, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,65 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (d, 1H)
32		245-247	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,05 (s, 8H), 4,40 (s, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,40 (d, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (d, 1H)
33		213-215	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,25 + 4,40 (2s, 8H), 4,70 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (d, 1H)
34		203-205	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 8H), 4,45 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,42 (q, 3H), 8,05 (s + d, 2H)
35		224-226	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,10 (s, 8H), 4,45 (s, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,95 (s, 1H), 8,10 (d, 1H)
36		238-240	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 4,20 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 5,85 (s, 2H), 7,45 (s, 6H), 7,80 (s, 1H)

Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [° C] (за Кофлером)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, $\delta$ частин /мн)
37		254-256	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,40 (s, 8H), 4,67 (s, 2H), 6,05 (s, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,65 (m, 3H), 7,90 (s, 1H)
38		> 265	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,22 (s, 8H), 4,37 (s, 2H), 5,92 (s, 2H), 7,52 (s, 5H), 7,80 (s, 1H)
39		236-238	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,83 (s, 3H), 4,25 (s, 8H), 4,59 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,49 (t, 3H), 7,82 (s, 1H)
40		257-259	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,97 (s, 3H), 4,29 (s, 8H), 4,59 (s, 2H), 6,06 (s, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,55 (s, 3H), 7,82 (s, 1H)
41		236-238	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,23 + 4,38 (2s, 8H), 4,56 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,76 (s, 1H)

Сполу- ка	Структура	$t_{\text{эл}}$ [°C] (за Кефлером)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, δ частин /млн
42		228-230	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,05 + 4,15 (2s, 8H), 4,35 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,60 (m, 5H)
43		240-242	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,00 (s, 8H), 4,37 (s, 2H), 5,75 (s, 2H), 7,35 (d, 5H), 7,70 (s, 1H)
44		198-200	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,55 (s, 3H), 4,00 (s, 8H), 4,30 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,85 (s, 3H), 7,25 (s, 2H), 7,60 (s, 1H)
45		188-190	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 4,05 (s, 3H), 4,42 (s, 8H), 4,78 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,72 (s, 5H), 7,93 (s, 1H), 8,30 (d, 1H)
46		197-199	$\text{CF}_3\text{COOD}$ 3,75 (s, 3H), 4,20 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,50 (t, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,05 (d, 1H)

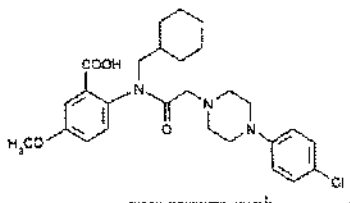
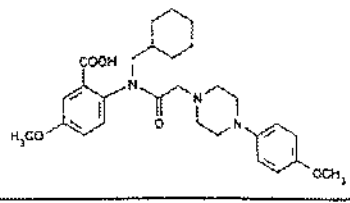
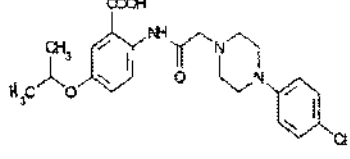
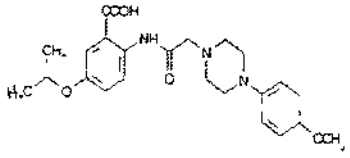


Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [°C] (за Кефлером)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, 8 частей /мл)
47		221-223	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 8H), 4,55 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,70 (s, 1H), 8,00 (d, 1H)
48		198-200	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,85 (d, 6H), 4,25 (s, 8H), 4,75 (s, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,20 (s, 1H)
49		171-173	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,75 (s, 3H), 4,15 (s, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,70 (d, 5H), 8,05 (s, 1H)
50		200-202	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,65 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,12 (s, 8H), 4,42 (s, 2H), 7,00 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,00 (d, 1H)
51		179-181	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 3,72 (s, 3H), 4,25 (d, 8H), 4,50 (s, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,50 (q, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H)

Сполука	Структура	$t_m$ [°C] (за Кофитером)	$^1H$ ЯМР (200 МГц) в частин /млн
52		177-179	CF <sub>3</sub> COOD 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.34 (s, 3H), 4.72 (s, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.22 (d, 3H)
53		182-184	CF <sub>3</sub> COOD 3.95 (s, 3H), 4.40 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.85 (s, 1H), 8.25 (d, 1H)
54		210-212	d <sub>6</sub> -DMCO 2.42 (d, 4H), 2.90 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 3.18 (s, 3H), 6.80 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 8.00 (d, 1H)
55		226-227	d <sub>6</sub> -DMCO 2.34 (d, 4H), 2.81 (s, 2H), 3.00 + 3.10 (2s, 7H), 6.93 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.95 (d, 1H)
56		193-195	d <sub>6</sub> -DMCO 2.55 (d, 4H), 3.03 (s, 2H), 3.25 (d, 7H), 7.25 (m, 3H), 7.60 (m, 3H), 7.82 (t, 1H), 8.12 (d, 1H)

Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [° C] (из Кефлером)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц), δ частиц./млн
37		208-210	$d_6$ -ДМСО: 2,55 (s, 4H), 3,00 (d, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,00 (s, 4H), 7,65 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8,10 (d, 1H)
38		196-198	$d_6$ -ДМСО: 2,15 (s, 4H), 2,65 (s, 2H), 2,80 (s, 4H), 2,90 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 6,20 (t, 3H), 6,85 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (d, 1H)
39		144-145	$d_6$ -ДМСО: 2,55 (s, 4H), 2,95 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,00 (d, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,10 (d, 1H)
60		189-191	$\text{CF}_3\text{COOD}$ : 2,38 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,22 (s, 8H), 4,60 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,50 (d, 3H), 8,07 (s, 1H), 8,15 (d, 1H)

Сполу- ка	Структура	$t_{\text{пл}}$ [°C] (за Кефлером)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц): в частях/млн
61		214-216	$d_6$ -DMCO: 2,50 (s, 3H), 2,83 (s, 4H), 3,39 (2s, 6H), 7,05 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,79 (d, 2H), 12,20 (s, 1H), 13,80 (s, 1H)
62		167-169	$d_6$ -DMCO: 0,75 (t, 3H), 1,24 (m, 2H), 1,58 (q, 2H), 2,52 (s, 4H), 2,94 (s, 6H), 3,50 (s, 3H), 3,81 (t, 2H), 6,71 (q, 4H), 7,05 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 11,77 (s, 1H), 13,43 (s, 1H)
63		159-161	$d_6$ -DMCO: 0,83 (t, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,58 (q, 2H), 2,60 (s, 4H), 3,16 + 3,32 (2s, 6H), 3,88 (t, 2H), 6,87 (d, 2H), 7,10 (d, 3H), 7,35 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 11,81 (s, 1H), 13,50 (s, 1H)
64		187-189	$d_6$ -DMCO: 1,62 (m, 8H), 2,64 (s, 4H), 3,20 + 3,28 (2s, 6H), 4,73 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 10,15 (s, 1H)
65		171-173	$d_6$ -DMCO: 1,51 (m, 8H), 2,52 (s, 4H), 2,98 (s, 6H), 3,50 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 6,60 (q, 4H), 6,98 (dd, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 11,77 (s, 1H), 13,43 (s, 1H)

Стро- ка	Структура	$t_m$ [°C] (из Кофлером)	$^1H$ -ЯМР (200 МГц, δ частот / мси
66		236-238	$d_6$ -ДМСО. 1,35 (m, 1H), 2,56 (s, 4H), 2,84 (m, 3H), 3,12 (s, 4H), 4,90 (s + m, 4H), 6,92 (d, 2H), 7,28 (m, 4H), 7,46 (d, 1H)
67		209-211	$d_6$ -ДМСО. 1,00 (m, 5H), 1,66 (m, 6H), 2,49 (s, 4H), 2,90 (m, 7H), 3,73 (s, 3H), 3,83 (s + m, 4H), 6,83 (q, 4H), 7,24 (q, 2H), 7,40 (s, 1H)
68		218-220	$d_6$ -ДМСО. 1,54 (d, 6H), 3,00 (s, 4H), 3,50 (s, 6H), 4,67 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,35 (d, 3H), 7,74 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 12,00 (s, 1H)
69 *		132-134	$d_6$ -ДМСО. 1,20 (d, 6H), 2,79 (s, 4H), 3,13 (s, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,37 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 11,83 (s, 1H)

Сполука	Структура	$t_{\text{м}} [^{\circ}\text{C}]$ (за Кофлером)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц, 8 частин /млн)
70		161-163	$d_6$ -ДМСО- $1,05$ (t, 3H), $2,50$ (s, 4H), $3,00$ (s, 2H), $3,20$ (s, 3H), $3,92$ (m + s, 4H), $6,94$ (d, 2H), $7,28$ (m, 4H), $7,47$ (s, 1H), $13,62$ (широкий s, 1H)
71		150-152	$\text{CF}_3\text{COOD}$ $3,58$ (s, 1), $3,79$ (s, 118 H), $3,92$ (m), $6,83$ (d, 2H), $7,10$ (s, 2H), $7,28$ (d, 2H), $7,58$ (s, 1H)
72		261-263	$\text{CF}_3\text{COOD}$ $3,90$ (s, 3H), $4,41$ (s, 3H), $4,75$ (s, 2H), $7,13$ (d, 2H), $7,45$ (m, 4H), $7,88$ (m, 2H), $8,64$ (s, 1H), $8,90$ (s, 1H)
73		> 265	$\text{CF}_3\text{COOD}$ $4,40$ (s, 3H), $4,77$ (s, 2H), $7,67$ (s + m, 6H), $7,92$ (m, 2H), $8,68$ (s, 1H), $8,92$ (s, 1H)

Нижче наведені результати фармакологічних досліджень

Дослідження антидіабетичної активності на щурах лінії NOSTZ

Антидіабетичну активність сполук формули (I) при оральному введенні визначали на експериментальній моделі інсуліннезалежного діабету, викликаного в щура стрептозотоцином

Інсуліннезалежний діабет моделюють на щурах шляхом ін'єкції стрептозотоцину новонародженим (у день народження)

Вік щурів, хворих на діабет, на яких проводилися дослідження, становив вісім тижнів. Починаючи з дня їхнього народження і до дня експерименту тварин утримували у віварі при температурі в межах від  $21$  до  $22^{\circ}\text{C}$  і при фіксованому циклі день/ніч (тривалість світлової фази з  $7$  до  $19$  годин, тривалість темпвої фази з  $19$  до  $7$  годин). Тварини знаходилися на підтримуючій дієті, при цьому вода і корм давалися за бажанням, але за  $2$  години перед дослідом корм забирали (постабсорбційний стан)

Щурам орально вводили протягом дня тестований продукт. Через дві години після останнього введення і після закінчення  $30$  хвилин після ане-

тези пентабарбіталом натрію (нембутал) у тварин з кінчика хвоста брали зразки крові в кількості  $300\text{мкл}$

Отримані основні результати представлені в таблиці IV. Ці результати свідчать про те, що сполуки формули (I) ефективно знижують глікемію у тварин, що хворі на діабет

Наведені результати виражені у відсотках зміни глікемії в день Д4 (4 дні лікування) у порівнянні з першим днем Д0 (до лікування)

Таблиця IV

Сполука	% глікемії в день Д4	
	20 мг/кг/доба	200 мг/кг/доба
35	-12	-16
38	-6	-27
39	-15	-14
45	-9	-18
47	-16	-32
48	-20	-31
50	-17	-7
52	-14	-21