



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57031 (13) C2

(51) 7 C07C59/84, A61K31/19, C07D307/77,
C07D317/60, C07C59/86, C07C59/88,
C07C59/90

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

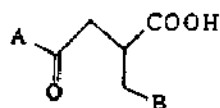
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ПОХІДНІ 4-ОКСОБУТАНОВОЇ КИСЛОТИ

1

2

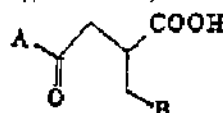
(21) 99031301
(22) 05 08 1997
(24) 16 06 2003
(86) PCT/EP97/04252, 05 08 1997
(31) 96/10254
(32) 16 08 1996
(33) FR
(46) 16 08 2003, Бюл. № 6, 2003 р.
(72) Муане Жерар, FR, Доар Ліліан, FR, Кергоа Мішелін, FR, Мезерей Філіпп, FR, Месанжо Дідьє, FR
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE
(56) FR 2 823 507, А, 26 05 1989
(57) 1 Фармацевтична композиція, що містить як активне начало сполуку формули (I)



, (I)

де групи А та В, незалежно одна від одної, вибирають із моно-, бі- або трициклічної арильної групи, що має від 6 до 14 атомів вуглецю, гетероароматичної групи, що вибрана із піридиньної, піримідиньної, піроліньної, фурильної та тієньної груп, алкільної групи, що має від 1 до 14 атомів вуглецю, циклоалкільної групи, що має від 5 до 8 атомів вуглецю, насиченої гетероциклічної групи, що вибрана із тетрагідрофурильної, тетрагідропіранильної, піперидильної та піролідинильної груп, при цьому групи А та В можуть нести від 1 до 3 замісників, що вибрані із С₁-С₆-алкільної групи, С₁-С₆-алкоксигрупи, С₆-С₁₄-арильної групи, гетероарильної групи, що вибрана із піридиньної, піримідиньної, піроліньної, фурильної та тієньної, (С₆-С₁₄)арил(С₁-С₆)алкільної групи, (С₆-С₁₄)арил(С₁-С₆)алкіл(С₆-С₁₄)арильної групи, галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідроксильної, нітро, аміно, карбоксильної, (С₁-С₆)алкоксикарбонильної, карбамоїльної, (С₁-С₆)алкілсульфонильної, сульфоаміно, (С₁-С₆)алкілсульфоніламіно, сульфоаміноїльної або (С₁-С₆)алкілкарбоніламіногрупи, або два із замісників

утворюють метилендіоксигрупу, його сольват або сіль цієї кислоти з фармацевтично придатною основою
2 Фармацевтична композиція за п. 1, що містить як активне начало сполуку формули (I), де А та В вибирають із арильних груп
3 Композиція за п. 1, що містить як активне начало, сполуку, що вибрана із 2-бензил-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-циклогексилметил-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-феніл-4-оксобутанова кислота, 2-(β-нафтилметил)-4-феніл-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(β-нафтил)-4-оксобутанова кислота, 2-[[4-хлорфеніл]метил]-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(4-метилфеніл)-4-оксобутанова кислота, 4-(4-фторфеніл)-2-[4-метоксифеніл]метил]-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(3,4-метилендіоксифеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-циклогексил-4-оксобутанова кислота, 4-феніл-2-[[2-тетрагідрофурил]метил]-4-оксобутанова кислота, сольвати та солі цих кислот з фармацевтично придатними основами
4 Похідні 4-оксобутанової кислоти формули (I)



, (I)

де групи А та В, незалежно одна від одної, вибирають із моно-, бі- або трициклічної арильних груп, що мають від 6 до 14 атомів вуглецю, гетероароматичної групи, що вибрана із піридиньної, піримідиньної, піроліньної, фурильної та тієньної груп, алкільної групи, що має від 1 до 14 атомів вуглецю, циклоалкільної групи, що має від 5 до 8 атомів вуглецю,

(13) C2

(11) 57031

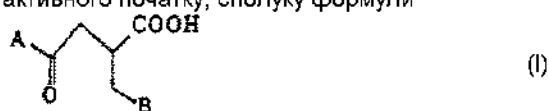
(19) UA

насиченої гетероциклічної групи, що вибрана із тетрагідрофурильної, тетрагідропіранильної, піперидильної та піропідинильної груп, при цьому групи А та В можуть нести від 1 до 3 замісників, що вибрані із С₁-С₆-алкільної групи, С₁-С₆-алкоксигрупи, С₆-С₁₄-арильної групи, гетероарильної групи, що вибрана із піридинильної, піримідильної, піропільної, фурильної та тиєнильної, (С₆-С₁₄)арил(С₁-С₆)алкільної групи, (С₆-С₁₄)арил(С₁-С₆)алкіл(С₆-С₁₄)арильної групи, галогену, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідроксильної,

нітро, аміно, карбоксильної, (С₁-С₆)алкоксикарбонильної, карбамоїльної, (С₁-С₆)алкілсульфонильної, сульфаміно, (С₁-С₆)алкілсульфоніламіно, сульфаміної або (С₁-С₆)алкілкарбоніламіногрупи, або два із замісників утворюють метилендіоксигрупу, за виключенням сполук формули (I), де В являє собою незаміщену фенільну групу та А являє собою фенільну, 4-метоксифенільну, 4-хлорфенільну або циклогексильну групу, їх сольватів та солей цих кислот з основами

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, що містять 4-оксобутанові кислоти, які корисні, зокрема, для лікування діабету

Таким чином, предметом даного винаходу є фармацевтичні композиції, що містять, у якості активного початку, сполуку формули



де групи А та В, незалежно одна від одної, вибирають з

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

гетероароматичної групи, що обрана з піридинильної, піримідильної, піропільної, фурильної і тиєнильної груп,

алкільної групи, що має від 1 до 14 атомів вуглецю,

циклоалкільної групи, що має від 5 до 8 атомів вуглецю,

насиченої гетероциклічної групи, що обрана із тетрагідрофурильної, тетрагідропіранильної, піперидильної та піропідинильної груп,

при цьому групи А та В можуть нести від 1 до 3 замісників, що вибрані із С₁-С₆ алкільної групи, С₁-С₆ алкоксигрупи, С₆-С₁₄ арильної групи, гетероарильної групи, що обрана із піридинильної, піримідильної, піропільної, фурильної і тиєнильної, (С₆-С₁₄) арил (С₁-С₆)алкільної групи, (С₆-С₁₄)арил (С₁-С₆)алкіл (С₆-С₁₄)арильної групи, галогена, трифторметила, трифторметокси, ціано, гідроксиду, нітро, аміно, карбоксильної, (С₁-С₆) алкоксикарбонильної, карбамоїльної, (С₁-С₆)алкілсульфонильної, сульфаміно, (С₁-С₆) алкілсульфоніламіно, сульфаміної або (С₁-С₆) алкілкарбоніламіногрупи, або два із замісників утворюють метилендіоксигрупу, його сольват або сіль цієї кислоти з фармацевтичне придатною основою

У переважному варіанті здійснення винаходу композиції містять, у якості активного початку, сполуку формули I, у якій А та В вибирають з арильних груп

Прикладами арильних груп, які можуть бути згадані, є фенільна, α-нафтильна, β-нафтильна та флуоренільна групи

С₁-С₆ алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими. Прикладами, що можуть бути згадані, є метильна, етильна, пропильна, ізопропильна, бутильна, ізобутильна, трет-бутильна та

пентильна групи

С₁-С₆ алкоксигрупи аналогічно можуть бути лінійними або розгалуженими

Прикладами, що можуть бути згадані, є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси та ізобутоксигрупи

Галогени можуть бути вибрані із фтору, хлору, бромі й йоду

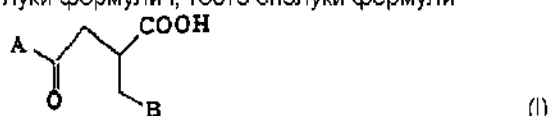
Даний винахід охоплює композиції, що містять таутомірні форми, енантіомери, діастереоізомери та епімери сполук формули I

Прикладами фармацевтичне придатних солей, які можуть бути згадані, є солі натрію, калію, магнію, кальцію, аміну та інші солі такого ж типу (алюміній, залізо, вісмут і т.ін.)

У переважному варіанті здійснення винаходу композиції у відповідності з даним винаходом містять сполуку, що обрана із 2-бензил-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-циклогексилметил-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-феніл-4-оксобутанова кислота, 2-(β-нафтилметил)-4-феніл-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(β-нафтил)-4-оксобутанова кислота, 2-[(4-хлорфеніл)метил]-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(4-метилфеніл)-4-оксобутанова кислота, 4-(4-фторфеніл)-2-[(4-метоксифеніл)метил]-4-оксобутанова кислота, 2-бензил-4-(3,4-метилендіоксифеніл)-4-оксобутанова кислота 2-бензил-4-циклогексил-4-оксобутанова кислота, 4-феніл-2-[(2-тетрагідрофурил)метил]-4-оксобутанова кислота, сольвати та солі цих кислот з фармацевтичне придатними основами

Деякі сполуки формули I відомі (Bioorg Chem 14, 148, 1986, Biochemistry 23, 2083, 1984, J A C S 100, 7750, 1978, EP-A-310918 I DE-A-3839401)

Предметом даного винаходу також є нові сполуки формули I, тобто сполуки формули



де групи А і В, незалежно одна від одної, вибирають із

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

гетероароматичної групи, що вибрана із піридинильної, піримідильної, піропільної, фурильної та тиєнильної груп,

алкільної групи, що має від 1 до 14 атомів вуглецю,

циклоалкільної групи, що має від 5 до 8 атомів вуглецю,

насиченої гетероциклічної групи, що вибрана із тетрагідрофурильної, тетрагідропіранильної, піперидильної та піролідинильної груп,

при цьому групи А та В можуть нести від 1 до 3 замісників, що вибрані із C₁-C₆ алкільної групи, C₁-C₆ алкоксигрупи, C₆-C₁₄ арильної групи, гетероарильної групи, що вибрана із піридинильної, піримідинильної, піриліпільної, фурильної та тиєнільної, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкільної групи, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил (C₆-C₁₄)арильної групи, галогена, трифторметила, трифторметокси, ціано, гідроксильної, нітро, аміно, карбоксильної, (C₁-C₆)алкоксикарбонильної, карбамоїльної, (C₁-C₆)алкілсульфонильної, сульфоаміно, (C₁-C₆)алкілсульфоніламіно, сульфоаміноїльної або (C₁-C₆)алкілкарбоніламіногрупи, або два із замісників утворюють метилендіоксигрупу, за виключенням сполук формули I, де В представляє незаміщену фенільну групу та А представляє фенільну, 4-метоксифенільну, 4-хлорфенільну або циклогексильну групу, їх сольватів та солей цих кислот з основами

Нові сполуки включають солі кислот з фармацевтично придатними основами або іншими основами, що утворюють солі, які можуть служити для ідентифікації, очищення або розчинення сполук формули I

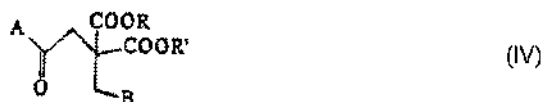
Сполуки формули I можуть бути отримані у відповідності з малоновим синтезом, який заключається у взаємодії сполуки формули



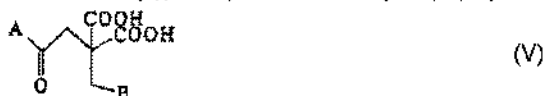
де Х представляє галоген, що має вищевказані значення, і А вищевказані значення, з малоновим похідним формули



де R і R' представляють собою C₁-C₆ алкільні групи і В має вищевказані значення, в присутності гідрида або алкокоголя лужного металу для отримання сполуки формули



де А, В, R і R' мають вищевказані значення, та потім омиленні сполуки формули IV, наприклад, сумішшю гідроокиса лугу, води, тетрагідрофурану і/або етанолу для отримання сполуки формули



і потім декарбоксилуванні сполуки формули V, зокрема, нагріванням досуха для отримання сполуки формули I

Енантіомери сполук формули (I) можуть бути розділені послідовною перекристалізацією солі

кислоти (I) з оптично активною основою у розчинниках, таких як ацетон, етилацетат, ізопропанол і т.д., з послідовним витісненням оптично активної кислоти із солі неорганічною або органічною кислотою з використанням стандартного методу

Композиції у відповідності з даним винаходом можуть бути використані при лікуванні діабету, завдяки їх гіпоглікемічній дії та відсутності токсичності при активних дозах

Фармацевтичні композиції у відповідності з даним винаходом можуть бути забезпечені у формах, які призначені для парентерального, перорального, ректального введення, введення через слизову оболонку або через шкіру

Таким чином, вони будуть знаходитись у формі флаконів для багаторазових доз або розчинів, або суспензій для ін'єкцій у формі простих таблеток або таблеток з покриттям, таблеток з цукровим покриттям, облаток, желатинових капсул, пілюль, крохмальних облаток, порошків, супозиторіїв, ректальних капсул, розчинів або суспензій для використання через шкіру у полярному розчині або для використання через слизову оболонку

Експієнтами, що підходять для таких введення, є похідні целюлози або мікрокристалічна целюлоза, карбонати лужноземельних металів, фосфат магнію, крохмалі, модифіковані крохмалі та лактоза для твердих форм

Для ректального використання переважними експієнтами є масло какао або стеарати поліетиленгліколя

Найбільш підходящими наповнювачами, що використовуються для парентерального використання, є вода, водні розчини, фізіологічний сольовий розчин та ізотонічні розчини

Дозування може змінюватись у широких межах у залежності від терапевтичного призначення та способу введення, а також від віку та ваги пацієнта

Нижченаведені приклади ілюструють отримання сполук формули I

Приклад 1

Отримання 2-бензил-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанової кислоти (продукт №2)

А - Отримання диетил 2-бензил-2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил] пропандіоата

Суміш 24мл диетил 2-бензилмалонату, 3г 80% гідриду натрію в маслі (попередньо промитого петролейним ефіром) і 150мл тетрагідрофурану нагрівають при 70°C протягом години. При + 5°C протягом 1 години додають 24г 2-бром-4'-метоксиацетофенону, який розчинений у 50мл тетрагідрофурану. Після витримування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш виливають у 400мл води. Після екстракції етилацетатом органічний розчин промивають розсолем, висушують над сульфатом магнію й концентрують до сухого стану при зниженому тиску. Одержують 40г жовтого кристалізованого масла

Т пл = 67°C (гексан)

ІК (KBr) ν CO (кетон) = 1671см⁻¹, ν CO (складний ефір) = 1735см⁻¹

¹HЯМР (DMSO/TMS)

1,2 (6H, т, 2CH₃), 3,35 (4H, д, 2CH₂), 3,8 (3H, с, OCH₃), 4,1 (4H, кв, 2OCH₂), 7,1 (7H, м, ароматичний H)

В - Отримання 2-бензил-2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]пропандіонової кислоти

30г диетил 2-бензил-2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]пропандіоату, 80мл водяного 2N гідроксиу натрію та 250мл тетрагідрофурану змішують разом при енергійному перемішуванні

Через 5 днів при кімнатній температурі реакційну суміш виливають в 1 літр крижаної води. Суміш двічі промивають 200мл етилацетату, а потім прокисляють у холодному стані 60мл водної 3N соляної кислоти

Суміш екстрагують 3 x 200мл етилацетатом. Органічну фазу промивають 100мл нейтральної води, 100мл розсолу і потім висушують над сульфатом магнію й, нарешті, концентрують до сухого стану при зниженому тиску. Тверду жирну жовту речовину перекристалізують з ацетонітрилу, одержуючи 18г твердої білої речовини

Т пл = 175°C, розклад

IK (KBr) ν CO (кетон) = 1660см⁻¹, ν CO (кислота) = 1749см⁻¹

¹H ЯМР (DMSO/TMS)

3,1 (4H, c, 2CH₂), 3,8 (3H, c, OCH₃), 7 (7H, м, ароматичний H), 7,8 (2H, д, ароматичний H), 13,7 (м, OH)

С - Отримання 2-бензил-4-[4-метоксифеніл]-4-оксобутанової кислоти

17г 2-бензил-2-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]пропандіонової кислоти нагрівають при розмішуванні доти, поки не розплавиться. Після припинення виділення газу підігрів припиняють та матеріал охолоджують до кімнатної температури. Тверду жовту речовину перекристалізують з етилацетату, одержуючи 12г твердої білої речовини

Т пл = 131°C

IK (KBr) ν CO (кетон) = 1664см⁻¹, ν CO (кислота) = 1729см⁻¹

¹H ЯМР (DMSO/TMS)

3,1 (5H, м, CH і 2CH₂), 3,8 (3H, c, OCH₃), 7,1 (7H, м, ароматичний H), 7,9 (2H, д, ароматичний H), 13,5 (м, OH)

Приклад 2

Отримання (-)-2-бензил-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанової кислоти (продукт №3)

20г кислоти, що отримана в Прикладі 1, розчиняють в 200мл теплового ацетону. Додають 8,12г S-(-)- α -метилбензиламіну, який розчинили у 40мл ацетону. Суміш охолоджують й тверду білу речовину відфільтровують та висушують. Отримують 7,3г солі після послідовної перекристалізації з ізопропанолу до того часу, поки оптичне відхилення не стане стабільним. Цей продукт обробляють 100мл 2N соляної кислоти і 50мл етилового ефіру при енергійному перемішуванні. Після осаджування суміш розділяють та кислотну водну фазу знову екстрагують 50мл етилового ефіру. Об'єднані ефірні розчини промивають один раз нейтральною водою, а потім один раз розсолем. Потім органічний розчин висушують над сульфатом магнію та концентрують до сухого стану при зниженому тиску і кімнатній температурі. Зайве масло кристалізується з пентану. Отримують 5,1г твердої білої речовини

Т пл = 94°C

Чистота ВЕЖХ > 95%,

$[\alpha]^{22}_D = -18^\circ 1$ (c = 5, EtOAc)

Приклад 3

Отримання (+)-2-бензил-4-(4-метоксифеніл)-4-оксобутанової кислоти (продукт №4)

Застосовують ту ж саму процедуру, що й при розділенні (-) кислоти, за винятком використання R-(+)- α -метилбензиламіну. Отримують тверду білу речовину

Т пл = 93°C

ВЕЖХ = 98%,

$[\alpha]^{22}_D = +17^\circ 6$ (c = 5, EtOAc)

Приклад 4

Отримання 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-4-оксобутанової кислоти (продукт №5)

А - Отримання етил 2-бензил-2-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]пропандіоату

Процес виконується таким чином, як у Прикладі 1, стадія А. Одержують мідно-жовте масло

IK (плівка) ν CO (кетон) = 1687см⁻¹, ν CO (складний ефір) = 1735см⁻¹

¹H ЯМР (DMSO/TMS) 1,25 (6H, т, 2CH₃), 3,5 (4H, д, 2CH₂), 4,2 (4H, кв, 2OCH₂), 6,8 - 8 (9H, м, ароматичний H)

В - Отримання 2-бензил-2-[2-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]пропандіонової кислоти

Процес виконується як у Прикладі 1, стадія В. Одержують тверду білу речовину

Т пл = 185 - 90°C (ацетонітрил)

IK (KBr) ν CO (кетон) = 1675см⁻¹, ν CO (кислота) = 1747см⁻¹

¹H ЯМР (DMSO/TMS) 3,3 (4H, д, 2CH₂), 6,7 - 8 (9H, м, ароматичний H), 13 (м, OH)

С - Отримання 2-бензил-4-(4-фторфеніл)-4-оксобутанової кислоти

Процес виконується як у Прикладі 1, стадія С. Отримують тверду жовту речовину, яка перекристалізовується з ацетонітрилу. Одержана таким чином речовина відповідає кислоті

Т пл = 140°C

IK (KBr) ν CO (кетон) = 1683см⁻¹, ν CO (кислота) = 1708см⁻¹

¹H ЯМР (DMSO/TMS) 3 (5H, м, CH і 2CH₂), 7 - 8,1 (9H, м, ароматичний H), 12,2 (с, OH)

Приклад 5

Отримання (+)-2-бензил-4-(4-фторфеніл)-4-оксобутанової кислоти (продукт №6)

Використовують такий же спосіб, що у Прикладі 4. Одержують тверду білу речовину

Т пл = 88°C

ВЕЖХ = 99,8%,

$[\alpha]^{22}_D = +9^\circ 9$ (c = 5, EtOAc)

Приклад 6

Отримання (-)-2-бензил-4-(4-фторфеніл)-4-оксобутанової кислоти (продукт №7)

Використовують такий же спосіб, що у Прикладі 3. Одержують тверду білу речовину

Т пл = 89°C

ВЕЖХ - 98,5%,

$[\alpha]^{22}_D = +8^\circ 9$ (c = 10, EtOAc)

Характеристики сполук формули I наведені нижче у Таблиці 1

ТАБЛИЦЯ I

№ пролу- жу	структура	T пл в °C (Кафол- р)	Пірек- сання С Н	Склад на С Н	
1		173	76,10 6,01	76,96 6,93	
2		131	73,47 6,09	73,36 6,13	
3		94	72,47 6,08	72,42 6,15	$[\alpha]_D^{25} = -10^{\circ}$ (c = 5, AcOEt)
4		93	72,33 6,09	72,35 6,11	$[\alpha]_D^{25} = +17^{\circ}$ (c = 5, AcOEt)
5		140	71,32 5,28	71,30 5,33	
6		88	71,32 5,28	71,18 5,24	$[\alpha]_D^{25} = +9^{\circ}$ (c = 5, AcOEt)
7		89	71,32 5,28	71,37 5,35	$[\alpha]_D^{25} = -8^{\circ}$ (c = 10, AcOEt)
8		116	79,22 6,70	79,11 6,82	
9		139	79,22 6,70	79,21 6,73	

Результати фармакологічних досліджень на-
ведені нижче

1 - Дослідження протидіабетичної активності у
пацієнтів nOSTZ

Протидіабетичну активність сполук формули I
визначають на експериментальній моделі інсулін
незалежного діабету, що викликаний у пацієнтів
стрептозоцином

Моделі інсулін-незалежного діабету отримують
у пацієнтів шляхом неонатальної ін'єкції (у день
народження) стрептозоцину. Використовують пацієнтів-діабетиків у віці 8 тижнів

З дня народження до дня експерименту тварин
містять у спеціальному приміщенні з температураю,
що контролюється, що складає 21 - 22°C та
встановленим денним (від 7 00 год до 19 00 год)
та нічним (від 19 00 год до 7 00 год) циклом, їх хар-

ТАБЛИЦЯ I (продовження)

10		197	84,97 5,15	84,90 5,19	
11		129	79,03 7,05	79,09 7,05	
12		129	76,67 6,43	76,67 6,53	
13		93	68,35 5,42	68,33 5,56	
14		161-2	69,22 5,16	69,21 5,19	
15		74	74,42 6,08	74,35 6,16	
16		88	68,68 6,92	68,65 6,95	

чування складалось із харчування, що підтримує
вода та їжа подавалась "скільки завгодно", за ви-
ключенням двохгодинної перерви голодування, що
передувало тестам, під час якого їжу забирають
(постсorbitуючий стан)

На протязі доби пацієнтам перорально вводять
продукт, що досліджується. Через дві години після
останнього введення продукту та через 30 хвилин
після наркотизування тварин натрій пентобарбіталом
(Nembutal®) із кінця хвоста беруть 300мкл
зразку крові. Основні отримані результати наведе-
ні у Таблиці II

Ці результати показують ефективність сполук
формули I для зниження глікемії у тварин-
діабетиків

Деякі сполуки формули I також мають перед-
часну інсулін-секреторну дію короткого періоду

ТАБЛИЦЯ II

№	СТРУКТУРА	Глюкоза (8)		Інсулінова (8)	
		200 мг/кг	20 мг/кг	200 мг/кг	20 мг/кг
1		-9	-19	10	-23
2		-15	-17	11	-28
3		(100) -33	-8	(100) -27	-23
4		(100) -37	-22	(100) -25	-21
5		-39	-22	-25	-42
6		-30	-18	-33	-17
7		-37	-14	-7	-33
8		-21	-13	-20	36

2 - Дослідження на пацюках, що не хворіють діабетом

У день експерименту пацюкам, що не хворіють на діабет, вводять перорально досліджувані продукти. У перші 30 хвилин після введення продукту з кінчиків хвостів пацюків беруть по 30мкл зразків крові.

У якості прикладу нижче наведені результати, що отримані в результаті дослідження продукту №5 (200мг/кг р о)

ТАБЛИЦЯ III

Час після Введення (хв)	5	10	15	20	30
% гікемії	- 4	- 11	- 25	- 31	- 35
% інсулінемії	102	94	57	55	52

Спостерігається зниження гікемії без якого-небудь змістовного збільшення рівня інсуліну, що спостерігається, швидше, відбувається зниження

ТАБЛИЦЯ II (продовження)

9		-29	-18	7	13
10		-25	-20	-25	-18
11		-30	-8	8	6
12		-16	-12	-7	12
13		-18	13	-38	84
14		-11	-8	6	25
15		-14	-13	-41	2
16		-22	-15	-37	2

цього рівня

3 - Тест на токсичність

Продукти №№5 та 6, що введені перорально у дозі 200мг/кг, не показують ознак токсичності

4 - Дія на секрецію глюкагону

Експерименти, що проводяться in vitro на інфузований підшлунковий залози пацюків, що не хворіють на діабет, яка відокремлена за методом Sussman et al , (Diabetes 15 468, 1966), модифікованому Assan et al , (Nature 239 125, 1972), показують, що при відсутності глюкози в інфузійному середовищі, а також у присутності аргініну, сполуки формули I стимулюють секрецію глюкагону. При цих же умовах сульфамілсечовини мають ярко виражену інгібуючу дію. Тим паче, при високій концентрації глюкози сполуки формули I не модифікують інгібуювання секреції глюкагону глюкозою. Таким чином, ризик гіпоглікемії, що пов'язаний з лікуванням сульфамілсечовинами, буде усунений при лікуванні сполуками формули I.