



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56206 (13) C2

(51) 7 C07D295/15,295/155,A61K31/495

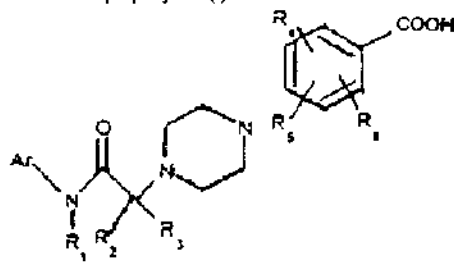
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 4-(1-ПІПЕРАЗИНІЛ)БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 99074128
(22) 15 12 1997
(24) 15 05 2003
(86) PCT/EP97/07046, 15 12 1997
(31) 96/15588
(32) 18 12 1996
(33) FR
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.
(72) Муане Жерар, FR, Боттон Жерар, FR, Доар Ліліан, FR, Кергоат Мішелін, FR, Мессанжо Дід'є, FR
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE
(56) WO 96 26294, A, 06 09 1996
EP 0 638 568, A, 15 02 1995
FR 2 692 722, A, 21 01 1994
BE 850 709, A, 16 05 1977
(57) 1 Похідні 4-(1-піперазиніл)бензойної кислоти загальної формули (I)



де

Ar являє собою моно-, ди- або трициклічний арил, який має від 6 до 14 атомів вуглецю, або являє собою гетероароматичну групу, вибрану із ряду, який має у своєму складі піридил, піримідил, піроліл, фурил, тієніл, хіноліл, індопіл, бензотієніл, бензофурил, бензопіраніл, бензотіопіраніл, дибензофурил, карбазоліл і бензотіазиніл, при цьому Ar може мати від 1 до 3 замісників, вибраних із групи, яка має у своєму складі (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкілокси(C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₈)алкокси(C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкілокси, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₈)алкокси, (C₁-C₈)алкокси(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)гетероарил, (C₆-C₁₄)гетероарил(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкіл(C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арилокси, (C₆-C₁₄)арилокси (C₁-C₈)алкіл, (C₆-

C₁₄)арил(C₁-C₈)алкілокси або (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкілокси(C₁-C₈)алкіл, галоген, трифторметил, трифторметокси, ціано-, гідрокси-, нітро-, аміно-, карбоксигрупа, (C₁-C₈)алкоксикарбоніл, карбамоіл, (C₁-C₈)алкілтіо, (C₁-C₈)алкілсульфініл, (C₁-C₈)алкілсульфоніл, сульфамін, (C₁-C₈)алкілсульфоніламін, сульфамоіл або (C₁-C₈)алкілкарбоніламін, або два з цих замісників утворюють метилendioксигрупу.

R₁, R₂, R₃ кожен незалежно вибирають із групи, яка має у своєму складі атом водню, (C₁-C₈)алкіл або (C₁-C₈)алкокси(C₁-C₈)алкіл, циклоалкіл, який містить від 3 до 8 атомів вуглецю, (C₃-C₈)циклоалкіл (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкілокси (C₁-C₈)алкіл або (C₃-C₈)циклоалкіл (C₁-C₈)алкокси (C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)гетероарил, (C₆-C₁₄)гетероарил(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкіл(C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкокси(C₁-C₈)алкіл або (C₆-C₁₄)арилокси(C₁-C₈)алкіл, або в іншому варіанті R₁ разом з атомом азоту до якого він приєднаний і арильною групою утворює цикл, який вибирають із групи, яка має у своєму складі індопіл, хіноліл, індопіл і тетрагідрохіноліл.

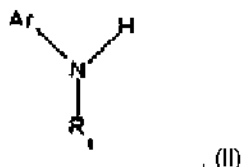
R₄, R₅, R₆ кожен незалежно вибирають із групи, яка має у своєму складі атом водню, (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкілокси(C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкілокси, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₈)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₈)алкокси(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арилокси, (C₆-C₁₄)арилокси(C₁-C₈)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкокси або (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₈)алкілокси(C₁-C₈)алкіл, галоген, трифторметил, трифторметокси, ціано-, карбокси-, гідрокси-, нітро-, аміногрупи, (C₁-C₈)алкоксикарбоніл, карбамоіл, (C₁-C₈)алкілтіо, (C₁-C₈)алкілсульфініл, (C₁-C₈)алкілсульфоніл, сульфамін, (C₁-C₈)алкілсульфоніламін, сульфамоіл або (C₁-C₈)алкілкарбоніламін, або дві із цих груп утворюють метилendioксигрупу, причому різні арильні групи можуть мати від 1 до 3 замісників, які вибирають із групи, яка має у своєму складі (C₁-C₈)алкіл, (C₁-C₈)алкокси, галоген, трифторметил, трифторметокси, гідрокси-, нітро- і аміногруп, їх сольвати і фармацевтично прийнятні солі

(13) C2

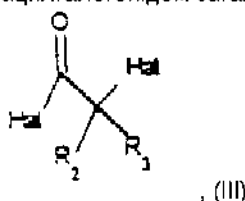
(11) 56206

(19) UA

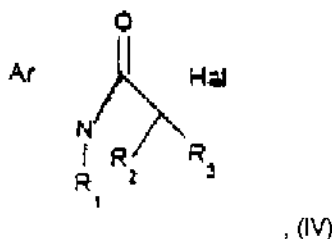
2. Сполука згідно з п. 1, а саме,
 4-[4-[2-(N-ізопропіл-N-феніламін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойна кислота,
 4-[4-[2-(N-[2,6-диметилфеніл]амін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойна кислота і
 4-[4-[2-(N-[2,6-діізопропілфеніл]амін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойна кислота
 3. Спосіб одержання сполук згідно з п. 1, який **відрізняється** тим, що проводять взаємодію ароматичного аміну загальної формули (II)



де Ar і R₁ мають значення вказані вище, з галогенацилгалогенідом загальної формули (III)

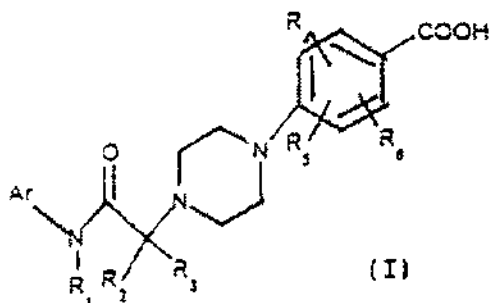


де Hal означає атом хлору або бром, а R₂ і R₃ мають значення вказані вище, з утворенням сполуки загальної формули (IV)



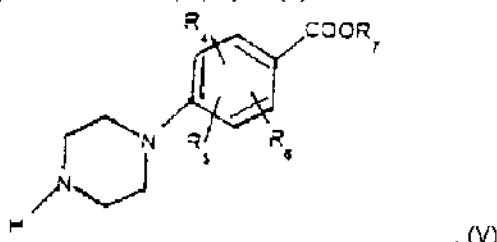
Даний винахід відноситься до нових похідних 4-(1-піперазиніл)бензойної кислоти, які можуть знайти застосування при лікуванні діабету

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

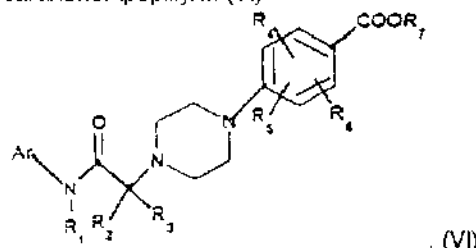


де Ar являє собою моно-, ди- або трициклічний арил, що має від 6 до 14 атомів вуглецю, або являє собою гетероароматичну групу, вибрану із ряду, який має у своєму складі піридил, піримідил, піропіл, фурил, тієніл, хінопіл, індопіл, бензотієніл, бензофурил, бензопіраніл, бензотіопіраніл, дибензофурил, карбазоліл і бензотіазиніл, при цьому Ar може мати від 1 до 3 замісників,

де Ar, R₁, R₂, R₃ і Hal мають значення вказані вище, і взаємодію сполуки загальної формули (IV) з сполукою загальної формули (V)



де R₄, R₅, R₆ мають значення вказані вище, а R₇ позначає атом водню або C₁-C₆-алкіл, в присутності основи, наприклад триетиламіну, з утворенням сполуки загальної формули (VI)



де Ar, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ мають значення, вказані вище, і у випадку, коли R₇ позначає алкілну групу, гідроліз сполуки загальної формули (VI) з утворенням сполуки загальної формули (I)

4. Фармацевтична композиція, що містить активний компонент і принаймні хоч один фармацевтично прийнятний носій, яка **відрізняється** тим, що вона має у своєму складі як активний компонент сполуку згідно з п. 1 або 2

вибраних із групи, що має у своєму складі (C₁-C₈)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₈)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкілокси(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкілокси, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)гетероарил, (C₆-C₁₄)гетероарил(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкіл(C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арипокси, (C₆-C₁₄)арилокси(C₁-C₆)алкіл, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкілокси або (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкілокси(C₁-C₆)алкіл, галоген, трифторметил, трифторметокси, ціано-, гідрокси-, нітро-, аміно-, карбокси-групи, (C₁-C₆)алкоксикарбоніл, карбамоіл, (C₁-C₈)алкілтіо, (C₁-C₈)алкілсульфініл, (C₁-C₈)алкілсульфоніл, сульфамін, (C₁-C₈)алкілсульфоніламін, сульфоамол або (C₁-C₈)алкілкарбоніламін, або два з цих замісників утворюють метилendioксигрупу,

R₁, R₂, R₃ кожен незалежно вибраний із групи, яка має у своєму складі атом водню, (C₁-C₈)алкіл або (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкіл, циклоалкіл, що містить від 3 до 8 атомів вуглецю, (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкілокси(C₁-C₆)алкіл або (C₃-

C_2)циклоалкіл(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})арил(C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкіл або (C_6 - C_{14})арилокси(C_1 - C_6)алкіл, або в іншому варіанті R_1 разом з атомом азоту, до якого він приєднаний, і Ar -групою утворює цикл, вибраний із групи, яка має у своєму складі індоліл, хіноліл, індоліл і тетрагідрохіноліл,

R_4 , R_5 , R_6 кожен незалежно вибраний із групи, яка має у своєму складі атом водню, (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)циклоалкілокси, (C_3 - C_8)циклоалкіл(C_1 - C_6)алкокси, (C_3 - C_8)циклоалкіл(C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкіл, (C_1 - C_6)алкокси(C_1 - C_6)алкіл, (C_6 - C_{14})арил, (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)алкокси або (C_6 - C_{14})арил(C_1 - C_6)алкілокси(C_1 - C_6)алкіл, галоген, трифторметил, трифторметокси, ціано-, карбокси-, гідрокси-, нітро-, аміно-групи, (C_1 - C_6)алкоксикарбоніл, карбамоіл, (C_1 - C_8)алкілтіо, (C_1 - C_8)алкілсульфініл, (C_1 - C_8)алкілсульфоніл, сульфамін, (C_1 - C_8)алкілсульфоніамін, сульфамоіл або (C_1 - C_8)алкілкарбоніамін, або дві із цих груп утворюють метилендіоксигрупу, причому різні арильні групи можуть мати від 1 до 3 замісників, яких вибирають із групи, що має у своєму складі (C_1 - C_6)алкіл (C_1 - C_8)алкокси галоген трифторметил, трифторметокси, гідрокси- нітро- і аміно-групи, їх сольвати і фармацевтичне прийнятні солі. Як приклад арильної групи можна назвати феніл α -нафтил, β -нафтил і флуореніл

(C_1 - C_8)алкільні групи можуть бути лінійними або розгалуженими. Як приклад таких груп можна назвати метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл і пен тил

(C_1 - C_8)алкоксигрупи також можуть бути лінійними або розгалуженими. Як приклад таких груп можна назвати метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-бутокси- и ізобутоксигрупу. Галоген може являти собою фтор, хлор бром і йод. Винахід також відноситься до таутомерних, енантіомерних, діастереоізомерних і епімерних форм сполук загальної формули (I)

Сполуки загальної формули (I) мають карбоксильні функціональні групи і тому можуть бути одержані у вигляді солей з різними основами

Приклади солей з різними основами сполук загальної формули (I) мають у своєму складі фармацевтичне прийнятні солі, такі, як солі натрію, калію, кальцію та інші солі цього типу

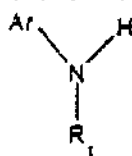
Для одержання фармацевтичне прийнятних солей також можуть бути одержані солі сполук загальної формули (I) з амінами. Як приклад таких солей можна назвати солі сполук формули (I) з глюкаміном, N-метилглюкаміном, N,N-диметилглюкаміном, етаноламіном, морфоліном,

N-метилморфоліном або лізином

Сполуки загальної формули (I) мають атоми азоту, які мають основні властивості і можуть утворювати моно- і двоосновні солі з неорганічними і органічними кислотами. Приклади таких солей сполук загальної формули (I) мають у своєму складі такі фармацевтичне прийнятні солі (але не обмежуючись тільки ними) як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, сукцинат, малеат, фумарат малат, тартрат і сульфонати такі як метансульфонат, бензосульфонат толуолсульфонат

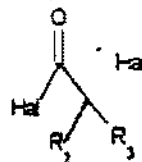
Серед сполук загальної формули (I) згідно з винаходом перевагу слід віддати 4-[4-[2-(N-ізопропіл-N-феніламін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойній кислоті, 4-[4-[2-(N-[2,6-диметилфеніл]амін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойній кислоті і 4-[4-[2-(N-[2,6-діізопропілфеніл]амін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойній кислоті

Винахід також відноситься до способу одержання сполук загальної формули (I). Згідно з винаходом цей спосіб одержання має у своєму складі взаємодію ароматичного змінного загальної формули (II)



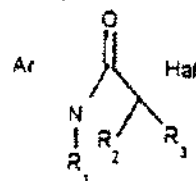
(II)

де Ar і R_1 мають значення, вказані вище, з галогенацілгалогенідом загальної формули (III)



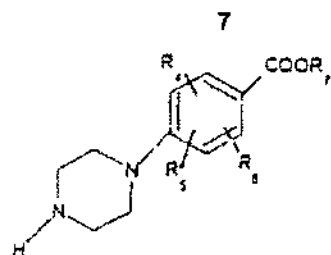
(III)

де Hal являє собою атом хлору або бром, а R_2 і R_3 мають значення, вказані вище, з утворенням сполук загальної формули (IV)



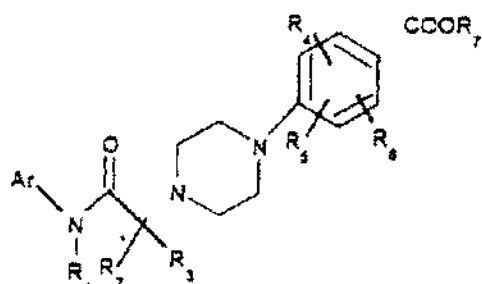
(IV)

де Ar , R_1 , R_2 , R_3 і Hal мають значення, вказані вище, і взаємодію сполуки загальної формули (IV) з сполукою загальної формули (V)



(V)

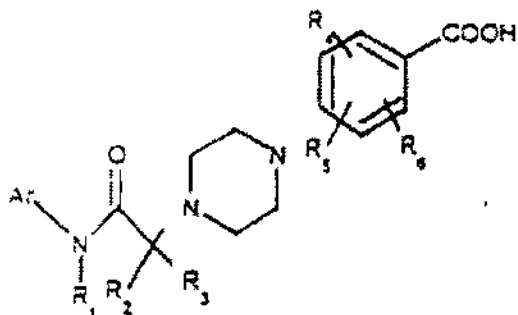
де R_4 , R_5 , R_6 мають значення, вказані вище, а R_7 позначає атом водню або C_1 - C_6 алкіл, в присутності основи, наприклад, триетиламіна, з утворенням сполуки загальної формули (VI)



(VI)

де Ar , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 мають значення, вказані вище

У випадку, коли R_7 являє собою алкільну групу, сполука загальної формули (VI) може бути гідролізована звичайною кислотою або основою з утворенням сполуки загальної формули (I)



(I)

де Ar , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 і R_6 мають значення, вказані вище

Сполуки формули (V) являють собою відомі речовини. Вони можуть бути синтезовані за методикою, описаною у V. Prelog і Z. Blazek в Collection Czechoslov Chem Communications 6, 211-24 (1934), на прикладі синтезу етил 4-(1-піперазиніл)бензоата [етилового ефіру 4-(1-піперазиніл)бензойної кислоти]

Наприклад, сполука (VI), в якій R_7 позначає алкільну групу, гідролізується у присутності основи, наприклад, розбавленого гідроксиду натрію

Енантіомери сполук загальної формули (I) розділяють послідовною перекристалізацією солі кислоти (I) з оптично активною основою із таких розчинників, як ацетон, етилацетат або ізопропанол, з наступним переведенням солі в оптично активну кислоту в присутності неорганічної або органічної кислоти відомими методами

Сполуки згідно з винаходом можуть використовуватись для лікування діабету, перш за все його інсулін-незалежної форми, завдяки наявності у них гіпоглікемічної дії і відсутності токсичності у ефективних дозах

Крім того, об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, які мають у своєму складі як активний компонент сполуку згідно з винаходом

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна виготовляти у формах, призначених для парентерального, орального, ректального, черезшкірного введення або через слизову

Таким чином, ці композиції можуть бути виготовлені у формі розчинів для ін'єкцій, суспензій або ампул з декількома дозами, у формі плоских таблеток або таблеток в оболонці, таблеток в цукровій оболонці, капсул, желатинових капсул, пілюль, крохмальних облаток, порошків, суппозиторів або ректальних капсул, а також у формі розчинів або суспензій для черезшкірного введення або введення через слизову в полярному розчині

Придатними ексципієнтами є похідні целюлози або мікрокристалічна целюлоза, карбонати лужних або лужно-земельних металів, фосфат магнію, крохмалі, модифіковані крохмалі, а для твердих форм - лактоза

При ректальному введенні кращими ексципієнтами є кокосове масло або стеарат поліетиленгіколю

При парентеральному введенні найбільш придатними розчинниками є вода, водні розчини, фізіологічний сольовий розчин або ізотонічні розчини

Дози можуть коливатись в широких межах в залежності від терапевтичних показань і метода введення, а також від віку і ваги пацієнта

Одержання сполук формули (I) проілюстровано наведеними нижче прикладами

Приклад 1

Одержання 4-{4-[2-(4-хлорфеніламіні)-2-оксоетил]-1-піперазиніл}бензойної кислоти (сполука №5)

А Одержання 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)-ацетаміда

34,5мл хлорацетилхлориду краплями додають до 50г 4-хлораніліна і 108г карбоната калію в 400мл хлороформа. Потім реакційну суміш фільтрують і твердий залишок суспензують в 1500мл води. Після перемішування впродовж 1 години водну суспензію відфільтровують і одержаний залишок ретельно промивають водою. Таким чином одержують 70,5г 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)ацетаміда у вигляді білої твердої речовини з тпл 169 - 170°C

[K (KBr) 1669 cm^{-1} (C=O амідний зв'язок)]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200МГц) δ в част./млн 4,25 (2H, s, CH_2), 7,30 (2H, d, протони фенільної групи), 7,60 (2H, d, протони фенільної групи), 10,40 (1H, s, NH)

Б Одержання етилового ефіру 4-{4-[2-(4-хлорфеніламіні)-2-оксоетил]-1-піперазиніл}бензойної кислоти

25г 2-хлор-N-(4-хлорфеніл)ацетаміда, 35г етил 4-(1-піперазиніл)бензоата [етилового ефіра 4-(1-піперазиніл)бензойної кислоти] і 80г карбоната калію перемішують в 300мл ДМФ впродовж ночі

при кімнатній температурі. Осад, який не розчинився, відділяють фільтруванням і одержаний фільтрат виливають в 1000мл води. Кристалічний осад, що випав, відділяють фільтруванням і промивають водою. Таким чином одержують 39г етилового ефіру 4-[4-[2-(4-хлорфеніламін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойної кислоти з тпл 172 - 174°C.

IK (KBr) 1686 cm^{-1} (C=O складноефірний зв'язок).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 200 МГц) 6 в част./млн 1,20 (3H, t, CH_3), 2,50 (4H, s, 2CH_2), 3,05 (2H, s, CH_2), 3,20 (54H, s, 2CH_2), 4,05 (2H, q, CH_2), 6,80 (2H, d, протони фенільної групи), 7,20 (2H, d, протони фенільної групи), 7,60 (4H, m, протони фенільної групи), 9,80 (1H, s, NH).

В Одержання 4-[4-[2-(4-хлорфеніламін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойної кислоти

20г етилового ефіру 4-[4-[2-(4-хлорфеніламін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойної кислоти, 165мл 1N водного розчину гідроксиду натрію і

150мл етанолу кип'ятять із зворотним холодильником при перемішуванні впродовж 1 години. Реакційну суміш підкислюють концентрованою соляною кислотою до pH 5. Кристалічний осад, що випав, відділяють фільтруванням і промивають етанолом. Таким чином одержують 16,4г сирого продукту, перекристалізацією із суміші ДМФ/ацетонітрил (у співвідношенні 1:1) одержують 13,6г 4-[4-[2-(4-хлорфеніламін)-2-оксоетил]-1-піперазиніл]бензойної кислоти у вигляді білої твердої речовини з тпл 263 - 265°C.

IK (KBr) 1676 cm^{-1} (C=O карбоксильна група).

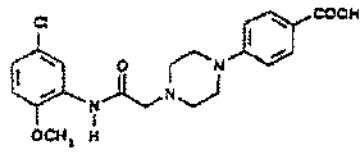
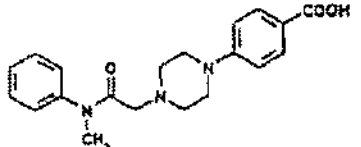
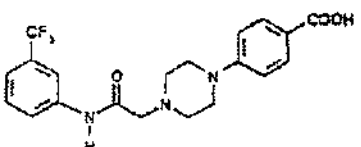
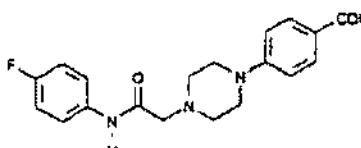
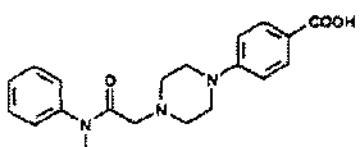
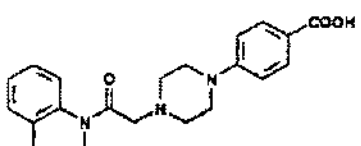
^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 200МГц) 5 в част./млн 2,7 (4H, s, 2CH_2), 3,20 (2H, s, CH_2), 3,40 (4H, s, CH_2), 7,0 (2H, d, протони фенільної групи), 7,40 (2H, d, протони фенільної групи), 7,75 (4H, m, протони фенільної групи), 9,90 (1H, s, NH), 12,40 (1H, розширення s, кислотна OH).

Структури і характеристики сполук згідно з винаходом наведені в таблиці 1 нижче.

ТАБЛИЦЯ 1

Сполука №	Структура	$T_m, ^\circ\text{C}$ Ks/Perl	^1H -ЯМР (200 МГц в d_6 DMCO) част./млн
1		169-201	DMCO- d_6 , 2,16 (s, 6H), 1,75 (s, 4H), 3,22 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 7,0-7,1 (d+s, 3H), 7,54 (d, 2H), 9,32 (s, 1H), 12,38 (s, 1H).
2		134-190	DMCO- d_6 , 2,30 (s, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,25 (s, 4H), 4,87 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,77 (s, 2H), 12,32 (s, 1H).
3		229-231	DMCO- d_6 , 1,0 (d, 6H), 2,40 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 3,25 (s, 4H), 4,82 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,58 (s, 3H), 7,80 (d, 2H), 12,35 (s, 1H).
4		239-241	DMCO- d_6 , 1,1 (d, 12H), 2,7 (s, 4H), 3,05 (m, 2H), 3,25 (s, 4H), 3,46 (s, 4H), 5,95 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (d, 2H), 8,3 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).
5		263-265	DMCO- d_6 , 2,70 (s, 4H), 3,20 (s, 2H), 3,40 (s, 4H), 7,00 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,75 (m, 4H), 9,90 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

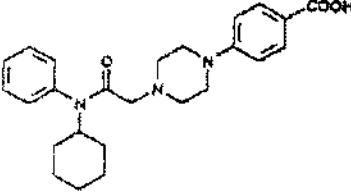
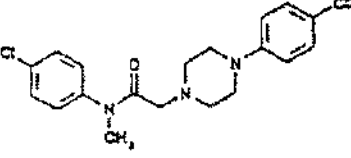
Продовження табл 1

Сполука №	Структура	$t_{пл}$ в °C (Kofler)	1H -ЯМР (200 МГц) в част./млн
6		> 265	CF ₃ COOD: 3,66 (s, 3H), 4,20 (s, 8H), 4,55 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7 (d, 1H), 8,25 (d, 2H)
7		206-207	CF ₃ COOD: 3,20 (s, 3H), 3,95 (m, 10H), 6,90 (s, 2H), 7,20 (s, 3H), 7 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
8		259-261	CF ₃ COOD: 4,15 (s, 5H), 4,45 (s, 2H), 7,32 (s, 3H), 7,50 (m, 3H), 8,10 (d, 2H)
9		263-265	CF ₃ COOD: 4,25 (s, 8H), 4,55 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,30 (d, 2H)
10		201-203	CF ₃ COOD: 1,12 (t, 3H), 3,75 (q, 2H), 4,38 (m, 10H), 7,13 (d, 2H), 7,45 (s, 3H), 7,67 (d, 2H), 8,28 (d, 2H)
11		226-228	CF ₃ COOD: 1,94 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 4,19 (m, 12H), 7,12 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 8,28 (s, 2H)

Продовження табл 1

Сполука №	Структура	$t_{пл}$ в °C (Kofler)	1H -ЯМР (200 МГц) δ в част./млн
12		252-254	CF ₃ COOD: 1,11 (s, 6H), 4,03 + 4,20 (s + o, 8H), 4,49 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,48 (s, 2H), 7,74 (s, 2H), 8,34 (s, 2H)
13		233-236	CF ₃ COOD: 1,05 (s, 5H), 3,50 + 4,30 (o + s, 10H), 4,75 (s, 1H), 7,05 (s, 4H), 7,80 (s, 2H), 8,25 (s, 2H)
14		257-259	CF ₃ COOD: 4,25 (s, 8H), 4,5 (s, 2H), 7,25 (s + m, 5H), 7,89 (d, 2H), 8,29 (d, 2H)
15		163-165	CF ₃ COOD: 2,28 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,97 (s, 4H), 4,62 (s, 2H), 5,94 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 7,13 (d, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,55 (d, 2H),
16		259-261	CF ₃ COOD: 2,29 (s, 3H), 4,34 (s, 5H), 4,80 (s, 2H), 7,18 (s + m, 4H), 7,77 (d, 2H), 8,38 (d, 2H)
17		245-247	CF ₃ COOD: 3,88 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,33 (d, 2H)

Продовження табл 1

Сполука №	Структура	$t_{\text{пл}}$ в °C (Köfler)	$^1\text{H-NMR}$ (200 МГц) в част./млн
18		208-210	CF_3COOD : 1,18 (m, 6H), 1,78 (t, 4H), 3,97 (s, 4H), 4,17 (d, 4H), 4,45 (d, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,47 (d, 3H), 7,70 (d, 2H), 8,30 (d, 2H)
19		217-219	CF_3COOD : 3,48 (s, 3H), 4,27 (m + s, 10H), 7,28 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,43 (d, 2H)

Нижче наведені результати фармакологічних досліджень

Дослідження протидіабетичної активності на щурах лінії NOSTZ

Протидіабетичну активність сполук формули (I) визначали при оральному введенні на експериментальній моделі інсулін-незалежного діабету, індукованого у щурів за допомогою стрептозоточину. Інсулін-незалежний діабет спричиняли у щурів за допомогою ін'єкції стрептозоточину в неонатальному періоді (при народженні).

В експерименті використовували щурів з індукованим діабетом у віці 8 тижнів. Тварин від народження до початку експерименту утримували у клітці з контрольованою температурою (21 - 22°C) при фіксованому циклі змін світло/темнота (світловий режим з 7 годин до 19 годин, темповий режим з 19 годин до 7 годин). Тварин утримували на підтримуючій дієті, воду і корм давали за бажанням, за виключенням 2 годин, що передували початку експерименту, коли годувальниці з кормом забирали (постресорбційний період).

Продукт, який тестують, вводили орально на протязі дня. Через дві години після введення про-

дукту і наступної 30-хвилинної анестезії пентобарбіталом натрію (Nembutal®) із кінчика хвоста брали зразки крові об'ємом 300мкл.

Одержані результати наведені в таблиці II. Ці результати свідчать про ефективність сполук формули (I) стосовно зниження глікемії у тварин з експериментальним діабетом.

Результати експерименту наведені як зміна глікемії в процентах на четвертий день (Д4) після введення препаратів порівняно з днем до введення (Д0).

Таблиця 2

Сполука	20мг/кг/день гіпкемія (Д4) %	20мг/кг/день гіпкемія (Д4) %
1	-6	-16
2	-2	-10
3	-13	-22
4	-8	-16
5	-9	-12