



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 178 786** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 295/15, 295/155, A 61 K 31/495, 31/4965**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

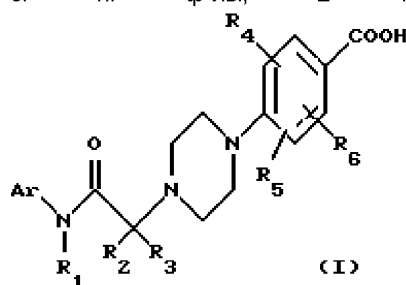
(21), (22) Заявка: 99115481/04, 15.12.1997
(24) Дата начала действия патента: 15.12.1997
(30) Приоритет: 18.12.1996 FR 96/15588
(43) Дата публикации заявки: 27.07.2001
(46) Дата публикации: 27.01.2002
(56) Ссылки: SU 428600 A, 07.05.1975. WO 96/10568 A1, 11.04.1996. WO 96/26294 A1, 06.09.1996.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 19.07.1999
(86) Заявка РСТ: EP 97/07046 (15.12.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/27078 (25.06.1998)

(71) Заявитель:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
(72) Изобретатель: МУАНЕ Жерар (FR),
БОТТОН Жерар (FR), ДОАРЕ Лилиан (FR),
КЕРГОА Мишлен (FR), МЕССАНЖУ Дидье (FR)
(73) Патентообладатель:
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
(74) Патентный поверенный:
Веселицкая Ирина Александровна

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ 4-(1-ПИПЕРАЗИНИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(57)
Изобретение относится к новым производным 4-(1-пиперазинил)бензойной кислоты формулы I, в которой Ag представляет собой моно-, ди- или трициклический арил, имеющий от 6 до 14 атомов углерода, при этом Ag может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, галоген, трифторметил; R₁ выбран из группы, включающей атом водорода, циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, (C₆-C₁₄)арил, гетероарил(C₁-C₆)алкил, причем гетероарил выбран из группы, включающей фурил; R₂ и R₃ - водород, их сольваты и фармацевтически приемлемые соли. Соединения по изобретению могут использоваться для лечения диабета, прежде

всего его инсулин-независимой формы, благодаря наличию у них гипогликемического действия и отсутствию токсичности в эффективных дозах. Описана также фармкомпозиция на основе заявленных соединений и способ их получения. 3 с. и 1 з. п. ф-лы, 2 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 178 786** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 295/15, 295/155, A 61**
K 31/495, 31/4965

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

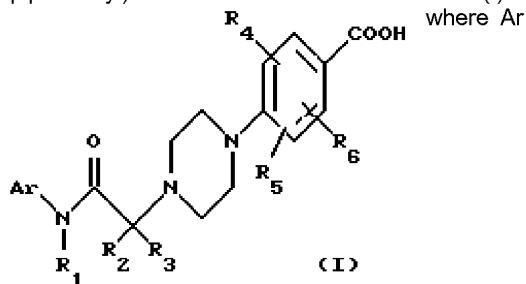
(21), (22) Application: 99115481/04, 15.12.1997
(24) Effective date for property rights: 15.12.1997
(30) Priority: 18.12.1996 FR 96/15588
(43) Application published: 27.07.2001
(46) Date of publication: 27.01.2002
(85) Commencement of national phase: 19.07.1999
(86) PCT application:
EP 97/07046 (15.12.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/27078 (25.06.1998)

(71) Applicant:
MERK PATENT GMBKh (DE)
(72) Inventor: MUANE Zherar (FR),
BOTTON Zherar (FR), DOARE Lilian
(FR), KERGOA Mishlin (FR), MESSANZHU Did'e
(FR)
(73) Proprietor:
MERK PATENT GMBKh (DE)
(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

(54) DERIVATIVES OF 4-(1-PIPERAZINYL)-BENZOIC ACID, METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of 4-(1-piperazinyl)-benzoic acid of the formula (I)

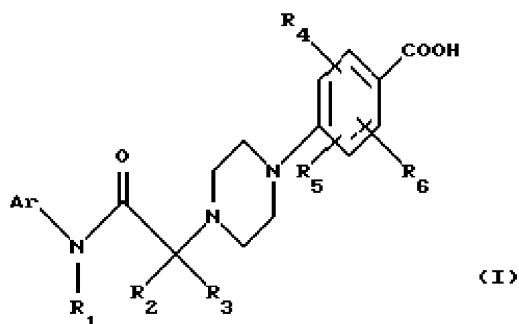


means mono-, di- or tricyclic aryl having from 6 to 14 carbon atoms and Ar can have from 1 to 3 substituents taken among the group including (C₁-C₈)-alkyl,

(C₁-C₃)-alkoxy-group, halogen atom, trifluoromethyl-group; R₁ is taken among the group including hydrogen atom, cycloalkyl containing from 3 to 8 carbon atoms, (C₆-C₁₄)-aryl, heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl being heteroaryl is taken among the group including furyl; R₂ and R₃ are hydrogen atoms, and their solvates and pharmaceutically acceptable salts. Compounds can be used for treatment of patients with diabetes mellitus being mainly its insulin- nondependent form since the proposed compounds show hypoglycaemic effect but devoid of toxicity in effective doses. Invention describes also a pharmaceutical composition based on the claimed compounds and method of their synthesis. EFFECT: new compounds indicated above, improved method of synthesis, valuable antidiabetic properties. 4 cl, 2 tbl

Настоящее изобретение относится к новым производным 4-(1-пиперазинил)бензойной кислоты, которые могут найти применение при лечении диабета.

Объектом настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I):



в которой Ar представляет собой моно-, ди- или трициклический арил, имеющий от 6 до 14 атомов углерода,

или представляет собой гетероароматическую группу, выбранную из ряда, включающего пиридил, пиримидил, пирролил, фурил, тиенил, хинолил, индолил, бензотиенил, бензофурил, бензопиранил, бензотиопиранил, дибензофурил, карбазолил и бензотиазинил,

при этом Ar может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей (C₁-C₈)алкил,

(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил,

(C₁-C₈)алкокси,

(C₃-C₈)циклоалкилокси(C₁-C₆)алкил,

(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆

)алкил, (C₃-C₈)циклоалкилокси,

(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкокси,

(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₄)арил,

(C₆-C₁₄)гетероарил,

(C₆-C₁₄)гетероарил(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₄)арил,

(C₆-C₁₄)арилокси,

(C₆-C₁₄)арилокси(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкилокси или

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкилокси(C₁-C₆)алкил,

галоген, трифторметил, трифторметокси,

циано, гидроксид, нитро, amino, карбокси,

(C₁-C₆)алкоксикарбонил, карбамоил,

(C₁-C₈)алкилтио, (C₁-C₈)алкилсульфинил,

(C₁-C₈)алкилсульфонил, сульфамино,

(C₁-C₈)алкилсульфониламино, сульфамид

или (C₁-C₈)алкилкарбониламино, или два из этих заместителей образуют метилendioксигруппу,

R₁, R₂, R₃ каждый независимо выбран из группы, включающей атом водорода,

(C₁-C₈)алкил или

(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил, циклоалкил,

содержащий от 3 до 8 атомов углерода,

(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил,

(C₃-C₈)циклоалкилокси(C₁-C₆)алкил или

(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆

)алкил, (C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)гетероарил,

(C₆-C₁₄)гетероарил(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₄)арил,

5 (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил

или (C₆-C₁₄)арилокси(C₁-C₆)алкил, или в

другом варианте R₁ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, и Ar-группой образует цикл, который выбран из группы, включающей индолил, хинолил, индолил и тетрагидрохинолил,

10 R₄, R₅, R₆ каждый независимо выбран из группы, включающей атом водорода,

(C₁-C₈)алкил,

(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкил,

15 (C₁-C₈)алкокси,

(C₃-C₈)циклоалкилокси(C₁-C₆)алкил,

(C₃-C₈)циклоалкилокси,

(C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкокси,

20 (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆

)алкил, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил, (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₄)арил,

25 (C₆-C₁₄)арилокси,

(C₆-C₁₄)арилокси(C₁-C₆)алкил,

(C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкокси или

30 (C₆-C₁₄)арил(C₁-C₆)алкилокси(C₁-C₆)алкил,

галоген, трифторметил, трифторметокси,

35 циано, карбокси, гидроксид, нитро, amino,

(C₁-C₆)алкоксикарбонил, карбамоил,

(C₁-C₈)алкилтио, (C₁-C₈)алкилсульфинил,

(C₁-C₈)алкилсульфонил, сульфамино,

40 (C₁-C₈)алкилсульфониламино, сульфамид

или (C₁-C₈)алкилкарбониламино, или две из

этих групп образуют метилendioксигруппу,

причем различные арильные группы могут

иметь от 1 до 3 заместителей, которые

45 выбирают из группы, включающей

(C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, галоген,

трифторметил, трифторметокси, гидроксид,

нитро и amino,

их соли и фармацевтически

50 приемлемые соли.

В качестве примера арильной группы

можно назвать фенил, α-нафтил, β-нафтил и

флуоренил.

(C₁-C₈)алкильные группы могут быть

линейными или разветвленными. В качестве

примера таких групп можно назвать метил,

55 этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил,

трет-бутил и пентил.

(C₁-C₈)алкоксигруппы также могут быть

линейными или разветвленными. В качестве

примера таких групп можно назвать метокси-,

60 этокси-, пропокси-, изопропокси-, буюкси- и

изобуюксигруппу.

Галоген может представлять собой фтор,

хлор, бром и йод.

Изобретение также относится к

таутомерным, энантиомерным,

65 диастереоизомерным и эпимерным формам

соединений общей формулы (I).

Соединения общей формулы (I) имеют

карбоксильные функциональные группы и

поэтому могут быть получены в виде солей с

различными основаниями.

Примеры солей с различными

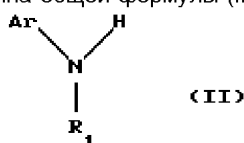
основаниями соединений общей формулы (I) включают фармацевтически приемлемые соли, такие как соли натрия, калия, кальция и другие соли этого типа.

Для получения фармацевтически приемлемых солей также могут быть получены соли соединений общей формулы (I) с аминами. В качестве примера таких солей можно назвать соли соединений формулы (I) с глюкамином, N-метилглюкамином, N, N-диметилглюкамином, этаноламином, морфолином, N-метилморфолином или лизином.

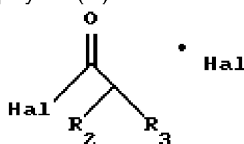
Соединения общей формулы (I) имеют атомы азота, обладающие основными свойствами, и могут образовывать моно- и двухосновные соли с неорганическими и органическими кислотами. Примеры таких солей соединений общей формулы (I) включают такие фармацевтически приемлемые соли (но не ограничиваясь только ими), как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, сукцинат, малеат, фумарат, малат, тартрат и сульфонаты, такие как метансульфонат, бензосульфат, толуолсульфонат.

Среди соединений общей формулы (I) согласно изобретению предпочтительны 4-{ 4-[2-(N-изопропил-N-фениламино)-2-оксоэтил]-1-пиперазинил} бензойная кислота, 4-{ 4-[2-(N-[2,6-диметилфенил]амино)-2-оксоэтил]-1-пиперазинил} бензойная кислота и 4-{ 4-[2-(N-[2,6-диизопропилфенил]амино)-2-оксоэтил]-1-пиперазинил} бензойная кислота.

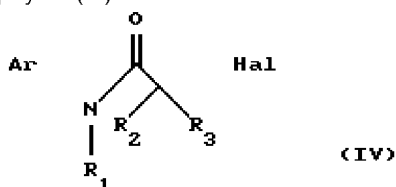
Изобретение также относится к способу получения соединений общей формулы (I). Согласно изобретению этот способ получения включает взаимодействие ароматического амина общей формулы (II):



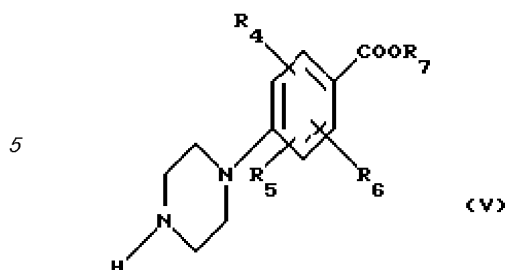
где Ar и R₁ имеют значения, указанные выше, с галогенацилгалогенидом общей формулы (III):



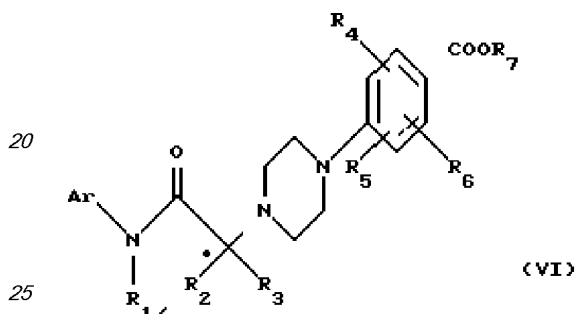
где Hal представляет собой атом хлора или брома, а R₂ и R₃ имеют значения, указанные выше, с образованием соединения общей формулы (IV):



где Ar, R₁, R₂, R₃ и Hal имеют значения, указанные выше, и взаимодействие соединения общей формулы (IV) с соединением общей формулы (V):

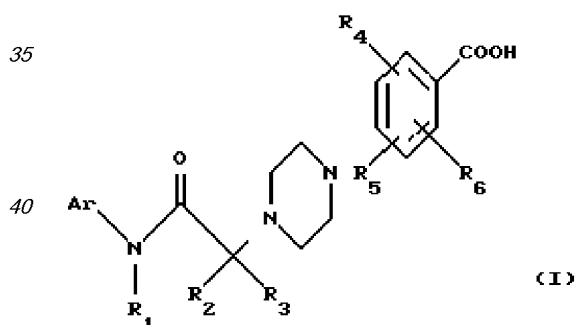


где R₄, R₅, R₆ имеют значения, указанные выше, а R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆алкил в присутствии основания, например триэтиламина, с образованием соединения общей формулы (VI):



где Ar, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ имеют значения, указанные выше.

В случае, когда R₇ представляет собой алкильную группу, соединение общей формулы (VI) может быть гидролизовано обычной кислотой или основанием с образованием соединения общей формулы (I):



где Ar, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆ имеют значения, указанные выше.

Соединения формулы (V) представляют собой известные вещества. Они могут быть синтезированы по методике, описанной у V. Prelog и Z. Blazek в Collection Czechoslov. Chem. Communications 6, 211-24 (1934), на примере синтеза этил 4-(1-пиперазинил)бензоата[этилового эфира 4-(1-пиперазинил)бензойной кислоты].

Например, соединение (VI), в котором R₇ обозначает алкильную группу, гидролизуется в присутствии основания, например разбавленного гидроксида натрия.

Энантиомеры соединений общей формулы (I) разделяют последовательной перекристаллизацией соли кислоты (I) с оптически активным основанием из таких растворителей, как ацетон, этилацетат или изопропанол, с последующим переводом соли в оптически активную кислоту в присутствии неорганической или органической кислоты по известным методам.

Соединения по изобретению могут

использоваться для лечения диабета, прежде всего его инсулин-независимой формы, благодаря наличию у них гипогликемического действия и отсутствию токсичности в эффективных дозах.

Кроме того, объектом изобретения являются фармацевтические композиции, включающие в качестве активного компонента соединения по изобретению.

Фармацевтические композиции по изобретению можно изготавливать в формах, предназначенных для парентерального, орального, ректального, чрескожного введения или через слизистую.

Следовательно, эти композиции могут быть приготовлены в форме растворов для инъекций, суспензий или ампул с несколькими дозами, в форме плоских таблеток или таблеток в оболочке, таблеток в сахарной оболочке, капсул, желатиновых капсул, пиллюль, крахмальных облаток, порошков, суппозиторий или ректальных капсул, а также в форме растворов или суспензий для чрескожного введения или для введения через слизистую в полярном растворителе.

Пригодными эксципиентами являются производные целлюлозы или микрокристаллическая целлюлоза, карбонаты щелочных и щелочно-земельных металлов, фосфат магния, крахмалы, модифицированные крахмалы, а для твердых форм - лактоза.

При ректальном введении предпочтительными эксципиентами являются кокосовое масло или стеарат полиэтиленгликоля.

При парентеральном введении наиболее пригодными растворителями являются вода, водные растворы, физиологический солевой раствор или изотонические растворы.

Дозы могут варьироваться в широких пределах в зависимости от терапевтических показаний и метода введения, а также от возраста и веса пациента.

Получение соединений формулы (I) проиллюстрировано нижеследующими примерами.

Пример 1

Получение 4-{ 4-[2-(4-хлорфениламино)-2-оксоэтил] -1-пиперазинил} бензойной кислоты (соединение No. 5)

А. Получение

2-хлор-N-(4-хлорфенил)-ацетамида
34,5 мл хлорацетилхлорида добавляют по каплям к 50 г 4-хлоранилина и 108 г карбоната калия в 400 мл хлороформа. Затем реакционную смесь фильтруют и твердый остаток суспендируют в 1500 мл воды. После перемешивания в течение 1 ч водную суспензию отфильтровывают и полученный осадок тщательно промывают водой. Таким путем получают 70,5 г 2-хлор-N-(4-хлорфенил)ацетамида в виде белого твердого вещества с $t_{пл}$ = 169-170°C.

ИК (KBr): 1669 $см^{-1}$ (C=O амидная связь).

1H -ЯМР: (DMCO- d_6 , 200 МГц) δ в част. /млн: 4,25 (2H, s, CH₂), 7,30 (2H, d, протоны фенильной группы), 7,60 (2H, d, протоны фенильной группы), 10,40 (1H, s, NH).

Б. Получение этилового эфира 4-{ 4-[2-(4-хлорфениламино)-2-оксоэтил] -1-пиперазинил} бензойной кислоты

25 г 2-хлор-N-(4-хлорфенил)ацетамида, 35

г этил 4-(1-пиперазинил)бензоата[этилового эфира 4-(1-пиперазинил)бензойной кислоты] и 80 г карбоната калия перемешивают в 300 мл ДМФ в течение ночи при комнатной температуре. Нерастворившийся осадок отделяют фильтрованием и полученный фильтрат выливают в 1000 мл воды. Выпавший кристаллический осадок отделяют фильтрованием и промывают водой. Таким путем получают 39 г этилового эфира 4-{ 4-[2-(4-хлорфениламино)-2-оксоэтил] -1-пиперазинил} бензойной кислоты с $t_{пл}$ = 172-174°C.

ИК (KBr): 1686 $см^{-1}$ (C=O сложноэфирная связь).

1H -ЯМР: (DMCO- d_6 , 200 МГц) δ в част. /млн: 1,20 (3H, t, CH₃), 2,50 (4H, s, 2CH₂), 3,05 (2H, s, CH₂), 3,20 (54H, s, 2CH₂), 4,05 (2H, q, CH₂), 6,80 (2H, d, протоны фенильной группы), 7,20 (2H, d, протоны фенильной группы), 7,60 (4H, m, протоны фенильной группы), 9,80 (1H, s, NH).

В. Получение 4-{ 4-[2-(4-хлорфениламино)-2-оксоэтил] -1-пиперазинил} бензойной кислоты

20 г этилового эфира 4-{ 4-[2-(4-хлорфениламино)-2-оксоэтил] -1-пиперазинил} бензойной кислоты, 165 мл 1N. водного раствора гидроксида натрия и 150 мл этанола кипятят с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH 5. Выпавший кристаллический осадок отделяют фильтрованием и промывают этанолом. Таким путем получают 16,4 г сырого продукта, перекристаллизацией из смеси ДМФ/ацетонитрил (в соотношении 1: 1) получают 13,6 г 4-{ 4-[2-(4-хлорфениламино)-2-оксоэтил] -1-пиперазинил} бензойной кислоты в виде белого твердого вещества с $t_{пл}$ = 263-265°C.

ИК (KBr): 1676 $см^{-1}$ (C=O карбоксильная группа).

1H -ЯМР: (DMCO- d_6 , 200 МГц) δ в част. /млн: 2,7 (4H, s, 2CH₂), 3,20 (2H, s, CH₂), 3,40 (4H, s, CH₂), 7,0 (2H, d, протоны фенильной группы), 7,40 (2H, d, протоны фенильной группы), 7,75 (4H, m, протоны фенильной группы), 9,90 (1H, s, NH), 12,40 (1H, уширение s, кислотная OH).

Структуры и характеристики соединений по изобретению представлены в таблице 1.

Ниже представлены результаты фармакологических исследований.

Исследование противодиабетической активности на крысах линии NOSTZ

Противодиабетическую активность соединений формулы (I) определяли при оральном введении на экспериментальной модели инсулин-независимого диабета, индуцированного у крыс с помощью стрептозоцина. Инсулин-независимый диабет вызывали у крыс с помощью инъекции стрептозоцина в неонатальном периоде (при рождении).

В эксперименте использовали крыс с индуцированным диабетом в возрасте 8 недель. Животных от рождения до начала эксперимента содержали в клетке с контролируемой температурой (21-22°C) при фиксированном цикле смен свет/темнота (световой режим с 7 ч до 19 ч, темновой

режим с 19 ч до 7 ч). Животные содержали на поддерживающей диете, воду и пищу давали по желанию, исключая предшествующие началу эксперимента 2 ч, когда кормушки с пищей убрали (постресорбционный период).

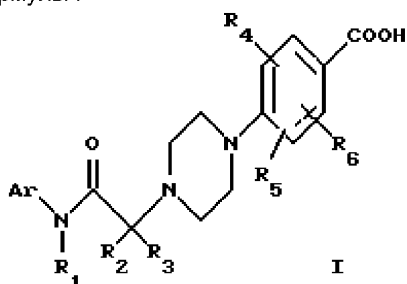
Тестируемый продукт вводили орально в течение дня. Через два часа после введения продукта и последующей 30-минутной анестезии пентобарбиталом натрия (Nembutal®) из кончика хвоста брали образцы крови объемом 300 мкл.

Полученные результаты приведены в таблице 2. Эти результаты свидетельствуют об эффективности соединений формулы I в отношении снижения гликемии у животных с экспериментальным диабетом. Результаты эксперимента представлены как изменение гликемии в процентах на четвертый день (Д4) после введения препаратов по сравнению с днем до введения (Д0).

Формула изобретения:

1. Производные

4-(1-пиперазинил)бензойной кислоты общей формулы I



в которой Ar представляет собой моно-, ди- или трициклический арил, имеющий от 6 до 14 атомов углерода, при этом Ar может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, включающей (C₁-C₈)алкил, (C₁-C₈)алкокси, галоген, трифторметил;

R₁ выбран из группы, включающей атом водорода, циклоалкил, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, (C₆-C₁₄)арил, гетероарил (C₁-C₆)алкил, причем гетероарил выбран из группы, включающей фурил;

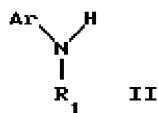
R₂ и R₃ - водород;

или в другом варианте R₁ вместе с атомом азота, к которому он присоединен, и Ar-группой образует цикл, который выбирают из группы, включающей тетрагидрохинолил;

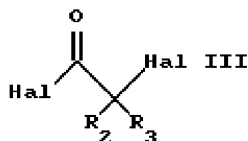
R₄, R₅, R₆ каждый независимо выбирают из группы, включающей атом водорода, их сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, а именно: 4-{4-[2(N-изопропил-N-фениламино)-2-оксоэтил]-1-пиперазинил} бензойная кислота, 4-{4-[2-N-[2,6-диметилфенил] амино)-2-оксоэтил]-1-пиперазинил} бензойная кислота и 4-{4-[2-N-[2,6-диизопропилфенил] амино)-2-оксоэтил]-1-пиперазинил} бензойная кислота.

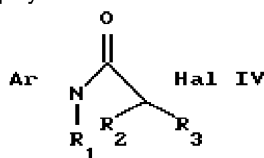
3. Способ получения соединений по п. 1, включающий взаимодействие ароматического амина общей формулы II



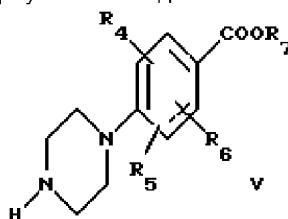
где Ar и R₁ имеют значения, указанные выше, с галогенацетилгалогенидом общей формулы III



где Hal обозначает атом хлора или брома; R₂ и R₃ имеют значения, указанные выше, с образованием соединения общей формулы IV



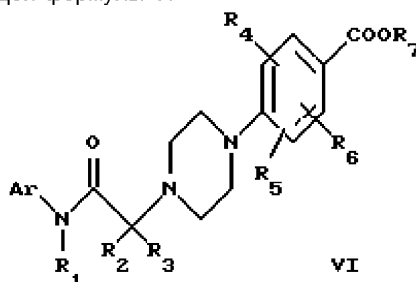
где Ar, R₁, R₂, R₃ и Hal имеют значения, указанные выше, и взаимодействие соединения общей формулы IV с соединением общей формулы V



где R₄, R₅, R₆ имеют значения, указанные выше;

R₇ обозначает атом водорода или C₁-C₆алкил,

в присутствии основания, например триэтиламина, с образованием соединения общей формулы VI



где Ar, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ имеют значения, указанные выше,

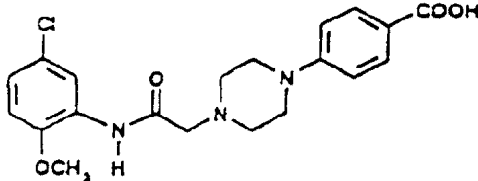
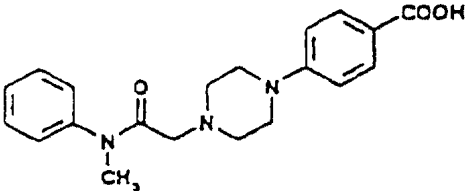
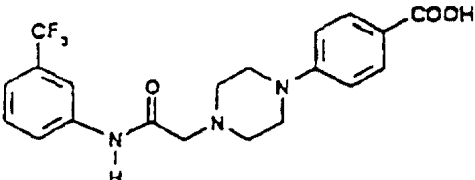
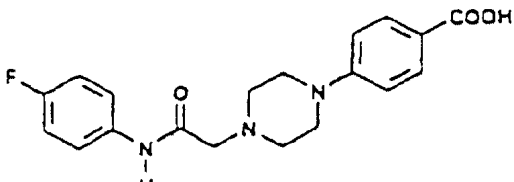
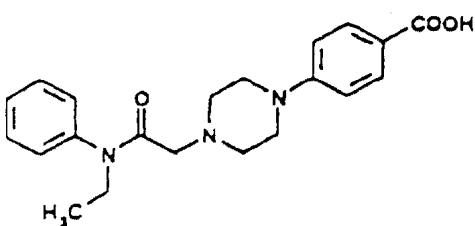
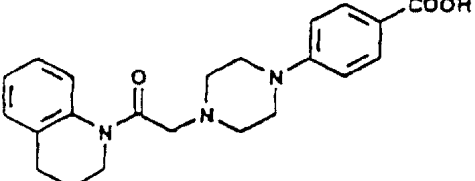
и в случае, когда R₇ обозначает алкильную группу, гидролиз соединения общей формулы VI с образованием соединения общей формулы I.

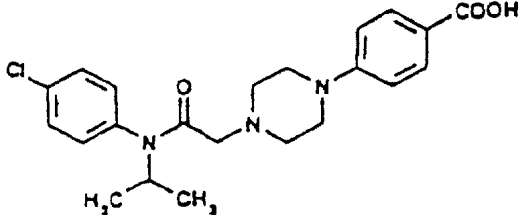
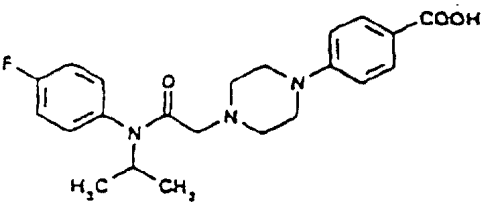
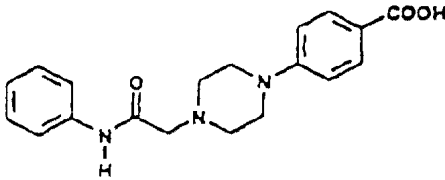
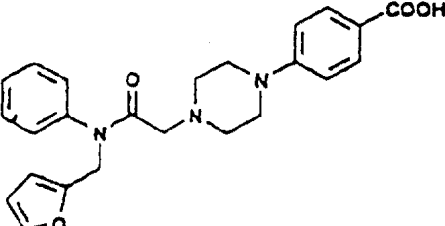
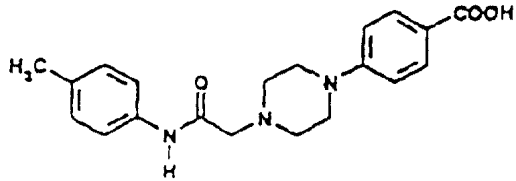
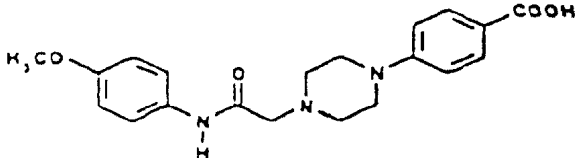
4. Фармацевтическая композиция, обладающая гипогликемическим действием, отличающаяся тем, что она в качестве активного компонента содержит соединение по п. 1 или 2.

60

ТАБЛИЦА 1

Соединение №	Структура	$t_{пл}$ в °C (Köfler)	1H -ЯМР (200 МГц) δ в част./млн
1		199-201	DMCO- d_6 : 2,16 (s, 6H), 2,75 (s, 4H), 3,22 (s, 2H), 3,46 (s, 4H), 7,0 + 7,1 (d + s, 5H), 7,83 (d, 2H), 9,32 (s, 1H), 12,38 (s, 1H)
2		188-190	DMCO- d_6 : 2,50 (s, 4H), 3,05 (s, 2H), 3,25 (s, 4H), 4,87 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,25 (m, 10H), 7,77 (d, 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), 6,90 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,50 (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), 3,40 (s, 4H), 5,95 (d, 2H), 7,2 (m, 3H), 7,5 (d, 2H), 9,3 (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)

Соединение №	Структура	$t_{пл}$ в °C (Köfler)	1H -ЯМР (200 МГц) δ 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)

Соединение №	Структура	$t_{пл}$ в °C (Köfler)	1H -ЯМР (200 МГц) δ в част./млн
12		252-254	CF_3COOD : 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_3COOD : 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_3COOD : 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_3COOD : 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_3COOD : 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_3COOD : 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)

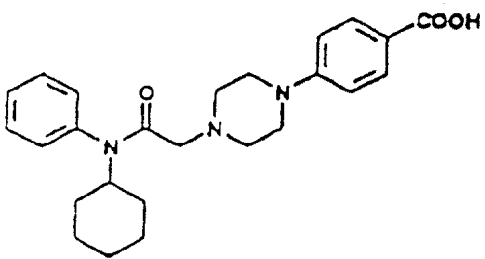
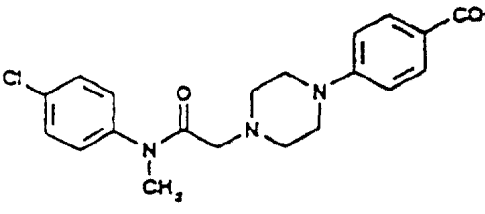
Соединение №	Структура	$t_{пл}$ в °C (Köfler)	1H -ЯМР (200 МГц) δ в част./млн
18		208-210	CF ₃ COOD: 1,18 (m, 6H), 1,78 (t, 4H), 3,97 (s, 4H), 4,17 (d, 4H), 4,45 (d, 3H), 7,08 (m, 2H), 7,47 (d, 3H), 7,70 (d, 2H), 8,30 (d, 2H)
19		217-219	CF ₃ COOD: 3,48 (s, 3H), 4,27 (m + s, 10H), 7,28 (d, 2H), 7,55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

ТАБЛИЦА 2

Соединение	20 мг/кг/день	20 мг/кг/день
	гликемия (Д4) %	гликемия (Д9) %
1	-6	-16
2	-2	-10
3	-13	-22
4	-8	-16
5	-9	-12