



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 193 032** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **С 07 D 241/12, А 61 К 31/4965**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

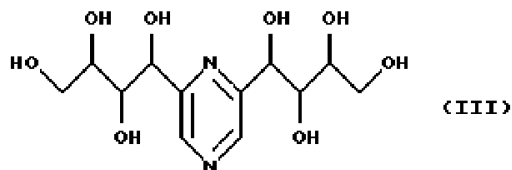
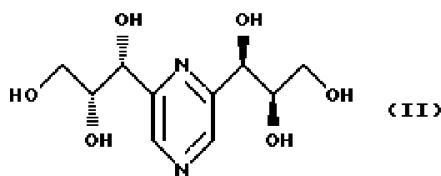
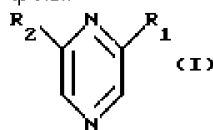
(21), (22) Заявка: 2000103582/04, 15.07.1998
(24) Дата начала действия патента: 15.07.1998
(30) Приоритет: 17.07.1997 FR 97 09 056
21.07.1997 FR 97 09 206
(46) Дата публикации: 20.11.2002
(56) Ссылки: WO 95/30660 A1, 16.11.1995. FR
2495615 A1, 11.06.1982. SU 615077 A,
13.06.1978.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 17.02.2000
(86) Заявка РСТ:
FR 98/01540 (15.07.1998)
(87) Публикация РСТ:
WO 99/03839 (28.01.1999)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Н.Г. Лебедевой

(71) Заявитель:
РОН-ПУЛЕНК РОРЕ С.А. (FR)
(72) Изобретатель: БАСИАРД Жорж (FR),
КАРРИ Жан-Кристоф (FR), ЭВЕР Мишель
(FR), ФИЛОШ Брюно (FR), МИНЬЯНИ Серж
(FR)
(73) Патентообладатель:
РОН-ПУЛЕНК РОРЕ С.А. (FR)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИГИДРОКСИАЛКИЛПИРАЗИНОВ, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

(57)
Изобретение относится к производным полигидроксиалкилпипразинов формулы I, используемым в качестве активного начала в лекарственном средстве, в которой либо R₁ означает цепочку -CH(Ra)-CHОН-CHОН-CH₂ОН и R₂ означает цепочку -CH₂-CHОН-CHОН-CH₂ОН, либо R₁ означает цепочку -CH₂-CHОН-CHОН-CH₂ОН и R₂ означает цепочку -CH₂-CHОН-CHОН-CH₂ОН, либо R₁ и R₂ одинаковые и каждый из них означает цепочку -(CHОН)_n-CH₂ОН, где n равно 1, 2, 3 или 4, Ra означает алкоксильный радикал с 1-6 атомами углерода в виде прямой или разветвленной цепочки, за исключением соединений формул II и III. Описан также способ получения соединений формулы I. Соединения проявляют гипогликемическую активность и в терапии представляют интерес

для профилактики и лечения диабета. 3 с. и 3 з.п. ф-лы.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 193 032** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 241/12, A 61 K 31/4965**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

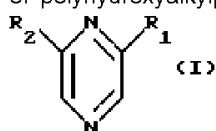
(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000103582/04, 15.07.1998
 (24) Effective date for property rights: 15.07.1998
 (30) Priority: 17.07.1997 FR 97 09 056
 21.07.1997 FR 97 09 206
 (46) Date of publication: 20.11.2002
 (85) Commencement of national phase: 17.02.2000
 (86) PCT application:
 FR 98/01540 (15.07.1998)
 (87) PCT publication:
 WO 99/03839 (28.01.1999)
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
 OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
 Partnery", N.G. Lebedevoj

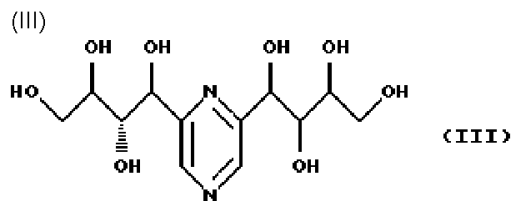
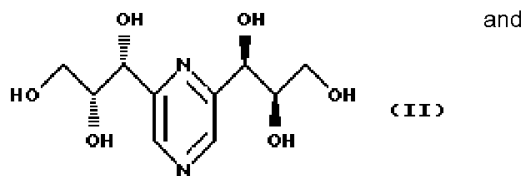
(71) Applicant:
 RON-PULENK RORE S.A. (FR)
 (72) Inventor: BASIARD Zhorzh (FR),
 KARRI Zhan-Kristof (FR), EhVER Mishel'
 (FR), FILOSh Brjuno (FR), MIN'JaNI Serzh (FR)
 (73) Proprietor:
 RON-PULENK RORE S.A. (FR)
 (74) Representative:
 Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) DERIVATIVES OF POLYHYDROXYALKYLPYRAZINES, THEIR SYNTHESIS AND MEDICINAL AGENTS COMPRISING THEREOF

(57) Abstract:
 FIELD: organic chemistry, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention relates to derivatives of polyhydroxyalkylpyrazines of the formula (I) used as active component



in drug where either R₁ means chain -CH(Ra)-CHOH-CHOH-CH₂OH and R₂ means chain -CH₂CHOH-CHOH-CH₂OH or R₁ means chain CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH and R₂ means chain -CH₂-CHOH-CHOH-CH₂OH; either R₁ and R₂ are similar and each means chain -(CHOH)_n-CH₂OH where n = 1, 2, 3 or 4; RA means alkoxy radical with 1-6 carbon atoms as direct or branched chain with exception for compounds of formulas (II)



. Invention describes also method of synthesis of compounds of the formula (I). Compounds show hypoglycemic activity and can be used in therapy for prophylaxis and treatment of diabetes mellitus. EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties. 6 cl, 5 ex

RU 2 193 032 C2

RU 2 193 032 C2

1-[6-(1R,2-дигидроксиэтил)-пиразин-2-ил]-этан-1R,2-диол,
 -
 1-[6-(1S,2-дигидроксиэтил)-пиразин-2-ил]-этан-1S,2-диол,
 -
 1-[6-(1R,2S,3-тригидроксипропил)-пиразин-2-ил]-пропан-1R,2S,3-триол,
 -
 1-[6-(1S,2R,3-тригидроксипропил)-пиразин-2-ил]-пропан-1S,2R,3-триол,
 -
 1-[6-(1S,2S,3-тригидроксипропил)-пиразин-2-ил]-пропан-1S,2S,3-триол,
 -
 1-[6-(1R,2R,3R,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1R,2R,3R,4-тетраол,
 -
 1-[6-(1R,2R,3S,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1R,2R,3S,4-тетраол,
 -
 1-[6-(1R,2S,3R,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1R,2S,3R,4-тетраол,
 -
 1-[6-(1R,2S,3S,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1R,2S,3S,4-тетраол,
 -
 1-[6-(1S,2R,3R,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1S,2R,3R,4-тетраол,
 -
 1-[6-(1S,2R,3S,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1S,2R,3S,4-тетраол,
 -
 1-[6-(1S,2S,3R,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1S,2S,3R,4-тетраол,
 -
 1-[6-(1S,2S,3S,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1S,2S,3S,4-тетраол,
 - 1-[6-(1R,2R,3R,4S,5-пентагидроксипентил)-пиразин-2-ил]-пентан-1R,2R,3R,4S,5-пентаол,
 - 1-[6-(1R,2S,3S,4R,5-пентагидроксипентил)-пиразин-2-ил]-пентан-1R,2S,3S,4R,5-пентаол,
 - 1-[6-(1R,2S,3R,4S,5-пентагидроксипентил)-пиразин-2-ил]-пентан-1R,2S,3R,4S,5-пентаол,
 - 1-[6-(1R,2R,3R,4R,5-пентагидроксипентил)-пиразин-2-ил]-пентан-1R,2R,3R,4R,5-пентаол,
 - 1-[6-(1R,2S,3R,4R,5-пентагидроксипентил)-пиразин-2-ил]-пентан-1R,2S,3R,4R,5-пентаол,
 - 1-[6-(1S,2R,3R,4R,5-пентагидроксипентил)-пиразин-2-ил]-пентан-1S,2R,3R,4R,5-пентаол,
 - 1-[6-(1S,2R,3S,4R,5-пентагидроксипентил)-пиразин-2-ил]-пентан-1S,2R,3S,4R,5-пентаол,
 а также их соли с минеральной или органической, фармацевтически совместимой кислотой.
 Еще более предпочтительными лекарственными средствами являются те, в которых содержится соединение, выбранное из следующих соединений:
 - 4-[6-(2S,3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-4R-метоксибутан-1,2R,3S-триол,
 - 4-[6-(2R,3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-4S-метоксибутан-1,2R,3R-триол,
 - 4-[6-(2S,3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-4S-метоксибутан-1,2R,3S-триол,

- 4-[6-(2S,3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-4R-фторбутан-1,2R,3R-триол,
 -
 1-[6-(2S-фтор-3R,4-дигидроксибутил)-пиразин-2-ил]-2S-фторбутан-1R,3R,4-триол,
 - 4-[6-(2R,3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-4S-фторбутан-1,2R,3R-триол,
 -
 1-[6-(2S,3R-дигидрокси-4-аминобутил)-пиразин-2-ил]-4-аминобутан-1R,2R,3R-триол,
 -
 1-[6-(2S,3S-дигидрокси-4-аминобутил)-пиразин-2-ил]-4-аминобутан-1R,2R,3S-триол,
 - 4-[6-(2S,3S-дигидрокси-4-карбокиспропил)-пиразин-2-ил]-2S,3S,4R-тригидроксибутановая кислота,
 - 4-[6-(2R,3S-дигидрокси-4-карбокиспропил)-пиразин-2-ил]-2S,3R,4R-тригидроксибутановая кислота,
 -
 4-(6-(2S,3S-дигидрокси-4-карбамоилпропил)-пиразин-2-ил]-2S,3S,4R-тригидроксибутанамид,
 -
 4-[6-(2S,3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1,2R,3S-триол,
 -
 4-[6-(2R,3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1,2R,3R-триол,
 а также их соли с минеральной или органической кислотой.
 Соединения формулы (I) могут быть получены действием формиата аммония на одно или два производных формулы ОНС-СНОН-*Rc* (II) в которой *Rc* означает цепочку -СН(*Ra*)-СНОН-СНОН-СН₂ОН, -СНОН-СНF-СНОН-СН₂ОН, -СНОН-СНОН-СНОН-*Rb*, -СН₂-СНОН-СНОН-СН₂ОН или -(СНОН)_{*n*}-СН₂ОН, где *n* равно 1, 2, 3 или 4, *Ra* означает алкоксильный радикал (1-6 атомов углерода в виде прямой или разветвленной цепочки) или атом фтора, *Rb* означает карбокисильный радикал, -СО-*NH*₂ или -СН₂*NH*₂ или один из его стереоизомеров.
 Такая реакция протекает, как правило, в водной среде при температуре от 20 до 100 °С.
 Производные формулы (II) и их стереоизомеры имеются в продаже или могут быть получены на основе:
 а) имеющихся в продаже альдоз:
 - реакциями эпимеризации, проводимыми с помощью методов, описанных в Adv. Carbohydr. Chem., 13, 63, (1958), и их адаптированных вариантов, в частности в основной среде с помощью разбавленного водного раствора едкого натра (0,03-0,05%) при температуре от 20 до 40 °С,
 - реакциями удлинения цепочки, проводимыми с помощью методов, описанных в "The Carbohydrates", издатели W. Pigwan и D. Horton, Academic Press, New-York, т. 1A, 133 (1972), и их адаптированных вариантов, в частности, с образованием циангидрина исходной альдозы (например, воздействием цианида натрия в виде водного раствора при температуре от 10 до 30 °С в присутствии едкого натра и при значении рН около 9), затем гидролизом полученной нитрильной функции в соответствующую кислоту,

проводимыми методами, описанными в Organic Synthesis, том I, с. 436 и том III, с. 85 и их вариантами (например, с помощью соляной или концентрированной серной кислоты в водном растворе при температуре от 20°C до температуры кипения реакционной среды), после этого восстановлением функции карбоновой кислоты в соответствующий альдегид методами, описанными в J. Am. Chem. Soc. 71, 322, (1949), и их адаптированными вариантами, в частности с помощью боргидрида щелочного металла (например, боргидрида натрия), в водном растворе при температуре от 20°C до точки кипения реакционной среды,

- реакциями укорачивания цепочек с помощью методов, описанных в "The Carbohydrates", издатели: W. Pigman и D. Horton. Academic Press, New-York, том IB, 1980, с. 929 или Chem. Ber., 83, 559 (1950), и их адаптированных вариантов, в частности преобразованием альдегидной функции альдозы в соответствующий гидроксилламин с помощью методов, описанных в Organic Synthesis, том II, стр. 314 (например, с помощью хлоргидрата гидроксилламина в водном растворе и в присутствии основания, такого как карбонат натрия, при температуре от 20 до 50°C), и их адаптированных вариантов, затем воздействием 3,4-динитрофторбензолом в присутствии двуокиси углерода и основания, такого, как гидрокарбонат натрия в виде водного раствора, а также алифатического спирта (например, изопропилового спирта) при температуре от 50 до 80°C,

б) соответствующих аллиловых спиртов с помощью методов, описанных в Science, 220, 949 (1983), и их адаптированных вариантов, в частности, с помощью гидроперекиси трет-бутила в присутствии титанового комплекса (IV), такого как комплекс изопропилата титана (IV), и тартрата оптически чистого диалкила (например, диэтилтартрат) с дальнейшим последовательным воздействием тиофенолатом натрия, пара-хлорпербензойной кислотой в уксусном ангидриде и гидридом диизопропилалюминия.

Производные формулы (II) могут быть также получены с помощью методов, описанных в J. Am. Chem. Soc., 113(21), 8137 (1991), Chem. Pharm. Bull., 35(7), 2894 (1987), Carbohydr. Res., 154, 127 (1986), Sen'i Gakkaihi, 35(12), 525 (1979), Chem. Ber., 101(7), 2294 (1968), J. Carbohydr. Chem., 3(2) 219 (1984) и Tetrahedron, 40(12), 2233 (1984) и в патентах WO 9310137, WO 89-US51089029 и их адаптированных вариантов.

Разные стереоизомеры соединений формулы (I) получают на основе соответствующих стереоизомеров промежуточных продуктов (II). Из этих стереоизомеров предпочтительно используют 3-метокси-D-глюкопиранозу, 3-фтор-3-деокси-D-глюкозу, 4-фтор-4-деокси-D-глюкозу, 6-амино-6-деокси-D-глюкозу, D-глюкуроновую кислоту, D-галактуроновую кислоту, D-глюкуронамид и 3-деокси-D-глюкозу.

Для специалиста является очевидным, что при использовании описанных выше способов согласно изобретению может потребоваться введение защитных групп для функций:

амино, гидроксид и карбокси, для предупреждения вторичных реакций. Такими группами являются те, которые можно удалять, не касаясь остальной части молекулы. В качестве примеров, иллюстрирующих защитные группы для функции amino, можно указать карбаматы трет-бутила или метила, которые могут воспроизводиться с помощью йодтриметилсилана. В качестве примеров, иллюстрирующих защитные группы для гидроксильной функции, можно привести триалкилсилилы (например, триэтиленсилил), бензил. В качестве защитных групп для карбоксильных функций можно указать сложные эфиры (например, сложные метоксиметилловый, тетрагидропириловый, бензиловый эфиры), оксазолы и 2-алкил-1,3-оксазолины. Другие защитные группы, используемые в указанных способах, также описаны в K. GREEN и сопр., Protective Groups in Organic Synthesis (Защитные группы в органическом синтезе), 2-е издание, 1991, Jhon Wiley & Sons и P.J. KOZIENSKI, Protecting Groups, изд. Thieme Verlag (1994 г.).

Реакционные смеси, получаемые различными способами, описанными выше, традиционными физическими (например, выпаривание, экстрагирование, дистилляция, хроматография, кристаллизация) или химическими (например, солеобразование) методами.

При необходимости соединения формулы (I) могут быть превращены в аддитивные соли с минеральной или органической кислотой путем воздействия такой кислотой в среде органического растворителя, такого как спирт, кетон, простой эфир или хлорированный растворитель.

Такие соли также составляют часть изобретения.

В качестве примеров фармакологически совместимых солей можно указать аддитивные соли с минеральными или органическими кислотами, такие как ацетат, пропионат, сукцинат, бензоат, фумарат, малеат, оксалат, метансульфонат, изетионат, теофиллинацетат, салицилат, метилен-бис-β-оксинафтоат, гидрохлорид, сульфат, нитрат и фосфат.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения, приведенные выше в качестве активного начала в предпочтительных лекарственных средствах, за исключением известных продуктов.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение.

ПРИМЕР 1

В раствор, состоящий из 2 г 3-метокси-D-глюкопиранозы в 3,4 см³ дистиллированной воды, добавляют 3,2 г формиата аммония. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании и при температуре 100°C в течение 2 ч. После охлаждения смеси до температуры около 25°C ее разбавляют 25 см³ этилацетата и отстаивают. Водную фазу промывают 25 см³ этилацетата, затем концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре около 70°C. Остаток собирают 100 см³ абсолютного этанола и перемешивают в течение 24 ч. Полученный при этом осадок фильтруют через спеченное

стекло, промывают несколько раз абсолютным этанолом, фильтрат концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре около 45°C (операцию повторяют один раз). Остаточное масло подвергают хроматографии на колонке со 160 г двуокиси кремния (0,02-0,05 мм), разбавленной смесью "вода-этанол" в пропорции 1:199 в объемном отношении при атмосферном давлении, и отбирают фракции объемом 10 см³. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре около 55°C. При этом получают 4-[6-(2S, 3R,4-тригидроксибутил)-пиразин-2-ил]-4R-метоксибутан-1,2R,3S-триол [спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO d₆, δ в ч.н.м.): 2,73 и 3,09 (2 дд, соответственно J= 14 и 9,5 Гц, и J=14 и 3 Гц, каждое 1H:CH₂δ_α); 3,34 (с, 3H: OCH₃ в положении 2α); 3,30-3,55 и 3,55-3,70 (2 мтс:7H соответствуют: CH 2β - CH 2γ - CH₂O 2δ - CH 6γ и CH₂O 6δ); 3,79 (мт, 1H:CH 6β); 4,00-5,00 (несколько распределенных мфс:OH); 4,61 (широкое с, 1H:CH 2α); 8,39 (с, 1H:= CH в положении 5); 8,42 (с, 1H:=CH в положении 3).

ПРИМЕР 2

В раствор 10 г L-гулозы в 28 см³ дистиллированной воды добавляют 21 г формиата аммония. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником при перемешивании и при температуре около 100 °C в течение 30 мин. После охлаждения до температуры около 25°C смесь концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) и при температуре около 50°C. Остаток 5 пятикратно растворяют в этаноле, затем снова концентрируют при тех же условиях, окончательно растворяют в этаноле и перемешивают в течение 3 ч. Полученный при этом осадок фильтруют через спеченное стекло, промывают диэтиловым эфиром и сушат. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении (2,1 кПа) при температуре около 50°C. Остаток хроматографируют в колонке с 800 г двуокиси кремния (0,02-0,05 мм), элюируя смесью "вода-этанол" в пропорции 1:19 в объемном отношении при атмосферном давлении и собирают фракции объемом 30 см³. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяют и концентрируют при пониженном давлении (2,7 кПа) и температуре около 40 °C. Полученный продукт рекристаллизуют в смеси "вода-этанол", затем высушивают при пониженном давлении (2,7 кПа) при температуре около 25°C. Получают 1-[6-(1R,2S,3S,4-тетрагидроксибутил)-пиразин-2-ил]-бутан-1R,2S,3S,4-тетраол. Соединения формулы (I) обладают интересными фармакологическими свойствами. Они являются гипогликемическими средствами.

Гипогликемическое действие соединений формулы (I) определяли по гипергликемическому ответу на оральное введение глюкозы мышам с нормальным содержанием сахара в крови в соответствии со следующим протоколом.

Швейцарские альбиносные мыши (Swiss albinos) весом от 22 до 26 г содержали без кормления в течение 2 ч. В конце этого периода определяли содержание сахара в

крови и сразу же орально вводили им дозу глюкозы (2 г/кг). Через 30 мин снова определяли содержание сахара в крови. Мыши, реакция которых выразилась в гипергликемии, превышающей 170 мг/дл, были обработаны и использованы при определении гипогликемической активности соединений согласно изобретению. Отобранных мышей объединили в группы численностью по меньшей мере 10 особей в каждой. Разные группы получали один раз в день через введенную в желудок трубку раствор тестируемого продукта в количестве от 3 до 50 мг/кг в носителе, таком как вода или смесь метилцеллюлоза/tween и вода или носитель. Такой режим продолжался 4 суток. На четвертые сутки, по окончании последней процедуры, животные получили дозу глюкозы (2 г/кг), и через 20-40 мин определяли содержание сахара в крови. Процентное выражение подавления гипергликемического ответа на введение глюкозы рассчитывали по отношению к ответу, замеренному в группе, которая получала носитель.

В этом тесте соединения согласно изобретению демонстрируют подавление развития гипергликемии на 10% и более.

Соединения общей формулы (I) согласно изобретению обладают низкой токсичностью. Их показатель DL50 для мышей при оральном введении превышает 2000 мг/кг.

В терапии человека указанные продукты полезно применять для профилактики и лечения диабета, в частности диабета типа II (диабет NID), диабета тучных, диабета среднего возраста, метаплеторного диабета, старческого диабета и диабета в легкой форме. Они могут применяться дополнительно при инсулинотерапии инсулинозависимого диабета, при которой они позволяют последовательно снижать дозу инсулина, при нестабильном диабете, при инсулинорезистентном диабете в дополнение к гипогликемическим сульфамидам, когда последние не обеспечивают достаточного снижения содержания сахара в крови. Также такие продукты могут применяться при диабетических осложнениях, таких как гиперлипемия, нарушения липидного обмена, дислипемия, ожирение. Полезно их применять также и при профилактике и лечении атеросклеротических повреждений и их осложнений (коронапатии, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, развитие этих трех видов осложнения в недостаточность левого желудочка, различные артериопатии, артерииты нижних конечностей с хромотой и прогрессирование в сторону язв и гангрены, церебральная сосудистая недостаточность и ее осложнения, половое бессилие сосудистого происхождения), диабетической ретинопатии и всех ее проявлений (повышение капиллярной проницаемости, расширение и тромбоз капилляров микроаневризмы, артериовенозная коллатераль, расширение вен, точечные и пятнистые кровоизлияния, экссудаты, пятнистые отеки, проявления пролиферативной ретинопатии: новообразование сосудов, шрамы пролиферирующего ретинита, кровотечения стекловидного тела, отслоение сетчатки), диабетическая катаракта, диабетическая невропатия в разных формах (периферийные полиневропатии и их проявления, такие как

парестезии, гиперстезии и боли, мононевропатии, радикулопатии, автономные невропатии, диабетические амиотрофии), диабетических проявлений на ногах (язвы на нижних конечностях и стопе), диабетической нефропатии в двух формах: рассеянной и узелковой, атероматоза (увеличение уровня липопротеинов высокой плотности (HDL), способствующих удалению холестерина с бляшек атеромы, снижение уровня липопротеинов низкой плотности (LDL), уменьшение отношения LDL/HDL, замедление окисления липопротеинов низкой плотности, снижение слипания бляшек), гиперлипемии и дислипемии (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, нормализация уровня жирных кислот, нормализация урикемии, нормализация апопротеинов А и В), катаракты, повышения артериального давления и его последствий.

Лекарственные средства согласно изобретению состоят из одного соединения согласно изобретению или комбинации этих продуктов в чистом виде или в виде композиции, в которой оно сочетается с любым другим, фармацевтически совместимым продуктом, являющимся инертным или физиологически активным. Лекарственные средства согласно изобретению могут применяться орально, парентерально, ректально или наружно.

В качестве твердых композиций для орального введения могут применяться таблетки, пилюли, порошки (желатиновые капсулы, облатки) или гранулы. В таких композициях активное начало согласно изобретению смешано с одним или несколькими инертными разжижителями, такими как крахмал, целлюлоза, сахароза, лактоза или двуокись кремния, в струе аргона. Такие композиции могут кроме разжижителей содержать и другие вещества, например одно или несколько смазочных веществ, таких как стеарат магния или тальк, краситель, оболочку (драже) или глазурь.

В качестве жидких композиций для орального введения можно использовать фармацевтически совместимые растворы, суспензии, эмульсии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, такие как вода, этанол, глицерин, растительные или парафиновые масла. Такие композиции могут содержать кроме разбавителей и другие вещества, например, смачивающие, подслащивающие, сгущающие, ароматизирующие или стабилизирующие продукты.

Стерильные композиции для парентерального введения могут быть предпочтительно водными или неводными растворами, суспензиями или эмульсиями. В качестве растворителя или носителя можно использовать воду, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, в частности оливковое масло, сложные органические эфиры для инъекций, например этилолеат или другие подходящие органические растворители. Такие композиции могут, кроме того, содержать добавки, в частности, смачивающие, изотонические, эмульгирующие, диспергирующие и стабилизирующие. Стерилизация может достигаться разными способами, например асептической фильтрацией, введением в композицию

стерилизующих веществ, облучением или нагревом. Их можно приготовить также в виде стерильных твердых композиций, которые в момент применения можно растворить в стерильной воде или в любой другой стерильной среде для инъекций.

Композиции для ректального введения представляют собой суппозитории или капсулы для ректального применения, содержащие помимо активного вещества индифферентные вещества, такие как масло какао, полусинтетические глицериды или полиэтиленгликоли.

Композициями для наружного применения могут быть, например, кремы, лосьоны, глазные капли, полоскания для рта, капли в нос или аэрозоли.

Доза зависит от желаемого эффекта, длительности лечения и используемого пути введения: как правило, она составляет от 150 до 600 мг в день при оральном введении для взрослого, при этом разовая доза составляет от 50 мг до 200 мг активного вещества.

Как правило, необходимая дозировка назначается врачом с учетом возраста, веса и всех других факторов, относящихся к пациенту.

Последующие примеры иллюстрируют композиции согласно изобретению.

ПРИМЕР А.

По традиционной технологии готовят желатиновые капсулы, содержащие 50 мг активного вещества, следующего состава, мг

Активное вещество - 50

Целлюлоза - 18

Лактоза - 55

Коллоидная двуокись кремния - 1

Натрийсодержащий карбоксиметилловый крахмал - 10

Тальк - 10

Стеарат магния - 1

ПРИМЕР В.

По традиционной технологии готовят таблетки, содержащие 50 мг активного вещества, следующего состава, мг:

Активное вещество - 50

Лактоза - 104

Целлюлоза - 40

Поливидон - 10

Натрийсодержащий карбоксиметилловый крахмал - 22

Тальк - 10

Стеарат магния - 2

Коллоидная двуокись кремния - 2

Смесь гидроксиметилцеллюлозы,

глицерина, окиси титана (72-3,5-24,5) - В количестве, достаточном для 1 готовой, покрытой пленкой, таблетки весом 245 мг - 245

ПРИМЕР С.

Готовят раствор для инъекций, содержащий 50 мг активного вещества, следующего состава:

Активное вещество - 50 мг

Бензойная кислота - 80 мг

Бензиловый спирт - 0,06 мл

Бензоат натрия - 80 мг

Этанол 95%-ый - 0,4 мл

Гидроокись натрия - 24 мг

Пропиленгликоль - 1,6 мл

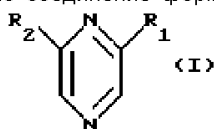
Вода - В количестве, достаточном для 4 мл

Изобретение касается также применения соединений общей формулы (I) для получения фармацевтически эффективных

композиций для лечения или профилактики диабета и его осложнений.

Формула изобретения:

1. Лекарственное средство, содержащее в качестве активного начала по меньшей мере одно соединение формулы



где либо R_1 означает цепочку $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ и R_2 означает цепочку $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

либо R_1 означает цепочку $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ и R_2 означает цепочку $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

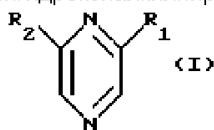
либо R_1 и R_2 одинаковые и каждый из них означает цепочку $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, где n равно 1, 2, 3 или 4,

Ra означает алкоксильный радикал (с 1-6 атомами углерода в виде прямой или разветвленной цепочки), их стереоизомеры и их соли с минеральной или органической кислотой.

2. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) по п. 1 представляет собой -1-[6-(1R, 2S, 3S, 4-тетрагидроксибутил)пиразин-2-ил]бутан-1R, 2S, 3S, 4-тетраол.

3. Лекарственное средство по п. 1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) по п. 1 представляет собой -4-[6-(2S, 3R, 4-тригидроксибутил)пиразин-2-ил]-4R-метоксибутан-1,2R, 3S-триол.

4. Производные полигидроксиалкилпиразинов формулы (I)



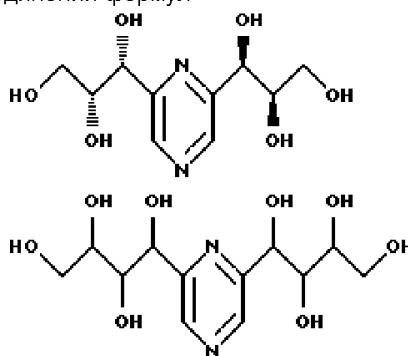
где либо R_1 означает цепочку $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ и R_2 означает цепочку $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

либо R_1 означает цепочку $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ и R_2 означает цепочку $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$,

либо R_1 и R_2 одинаковые и каждый из них

означает цепочку $-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, где n равно 1, 2, 3 или 4,

Ra означает алкоксильный радикал (с 1-6 атомами углерода в виде прямой или разветвленной цепочки), за исключением соединений формул



их стереоизомеры и их соли с минеральной или органической кислотой.

5. Соединение формулы (I) по п. 4 или одного из его стереоизомеров или одной из его солей с минеральной или органической кислотой, предназначенные для получения фармацевтических композиций, пригодных для лечения или профилактики диабета и его осложнений.

6. Способ получения соединений формулы (I) по п. 4, заключающийся в том, что проводят реакцию между формиатом аммония и одним или двумя производными формулы



где Rc означает цепочку $-\text{CH}(\text{Ra})-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$ или

$-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$, где n равно 1, 2, 3 или 4, Ra означает алкоксильный радикал (с 1-6 атомами углерода в виде прямой или разветвленной цепочки) или один из его стереоизомеров,

выделяют продукт и при необходимости превращают его в соль с минеральной или органической кислотой.

Приоритет по пунктам и признакам:

17.07.1997 по пп. 1, 3-6 - все значения радикалов, за исключением $\text{R1}=\text{R}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ соединения формулы 1;

21.07.1997 по пп. 1, 2-6 - $\text{R1}=\text{R}_2-(\text{CHOH})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ соединения формулы 1.