



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.12.76 (P. 207928)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 18.06.79

Opis patentowy opublikowano: 30.01.1982

Int. Cl.² C07D 231/38

Twórcy wynalazku: Zdzisław Brzozowski, Stanisław Magiełka, Stefan Angielski, Czesław Wójcikowski, Stanisław Janicki, Zenon Jakubowski

Uprawniony z patentu: Starogardzkie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Starogard Gdański; Akademia Medyczna, Gdańsk (Polska)

**Sposób wytwarzania nowych N-{4-[2-(pirazolo-1-karbonamido)-
-etylo]-benzenosulfonylo}-moczników**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-{4-[2-(pirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo}-moczników o wzorze 1, w którym R, R₂ oznacza wodór, niskocząsteczkowy alkil, zawierający najwyżej 4 atomy węgla, R₁ oznacza wodór, chlor lub niskocząsteczkowy alkil zawierający najwyżej 4 atomy węgla, a R₃ oznacza alkil o 2—5 atomach węgla, lub cykloalkil o 5—6 atomach węgla.

Stwierdzono, że te nie znane dotychczas związki odznaczają się silnym działaniem obniżającym stężenie glukozy we krwi, niską toksycznością i dobrą tolerancją przy doustnym podawaniu ludziom.

W związku z tym mogą one mieć zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym i w lecznictwie jako doustne środki hipoglikemizujące w leczeniu cukrzycy.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R, R₁, R₂, R₃ mają wyżej podane znaczenie otrzymuje się przez reakcję N-[4-(2-amino-etylo)-benzenosulfonylo]-moczników o wzorze 2, w którym R₃ ma wyżej podane znaczenie, z chlorami kwasów pirazolo-1-karboksylowych o wzorze 3, w którym R, R₁, R₂ mają wyżej podane znaczenie, przy czym ewentualnie produkty reakcji traktuje się środkami alkalicznymi w celu wytworzenia ich soli.

Sposobem według wynalazku wyżej przedstawiono reakcję przeprowadza się w odpowiednich rozpuszczalnikach lub rozcieńczalnikach i zależnie

2

od reaktywności i trwałości wprowadzonych składników wyjściowych, w odpowiednio dobranym zakresie temperatur i przy współudziale substancji pomocniczych, wiążących uboczne produkty reakcji lub wytwarzających bardziej reaktywne produkty pośrednie, przy czym korzystnie w temperaturze 15—25°C, w obecności dipolowych rozpuszczalników aprotycznych, takich jak dwumetylosulfotlenek lub aceton.

Hipoglikemizujące działanie otrzymanych sposobem według wynalazku N-{4-[2-(pirazolo-1-karbonamido)-etylobenzenosulfonylo]-moczników można stwierdzić przy doustnym podaniu ich myszom, szczurom, królikom lub ludziom i oznaczając stężenie glukozy we krwi znaną metodą enzymatyczną, przy użyciu oksydazy glukozowej.

W ten sposób ustalono, że związki te odznaczają się bardzo wysoką zdolnością obniżania stężenia glukozy we krwi, niejednokrotnie wyższą od notowanej przy porównywalnym podawaniu Glibornuridu lub Glibenclamidu, które współcześnie zalicza się do najbardziej aktywnych i skutecznych sulfonylomoczników przeciwcukrzycowych.

Przykładowe porównanie dawek efektywnych (ED₅₀) oraz wpływu wielkości doustnej dawki związków otrzymanych sposobem według wynalazku z Glibornuridem, cechującym się wysoką efektywnością i dobrą tolerancją przy podawaniu ludziom, na stężenie glukozy we krwi szczurów podano w tablicy 1.

Badając hipoglikemizujące działanie jednego z otrzymanych związków, tj. N-(4-[2-(3-metylopirazolo-1 - karbonamido)-etylo] - benzenosulfonylo)-N'-cykloheksylomocznika (nazwanego dalej preparatem SPC-5002) i N-(p-toluenosulfonylo)-N'-(2-endo-hydroksy-3-endo-bornylo)-mocznika (Glibornurid) na trzech różnych gatunkach zwierząt stwierdzono, że SPC-5002 zarówno po podaniu doustnym jak i paranteralnym jest około dwukrotnie bardziej aktywny niżeli Glibornurid. Szczególnie duże różnice w efektywności działania na korzyść SPC-5002 zaobserwowano w badaniach na myszach, ED_{50} dla Glibornuridu jest prawie trzykrotnie wyższe aniżeli dla SPC-5002 (Tablica 2).

Jednorazowe doustne podanie SPC-5002 wywołuje bardziej długotrwałą hipoglikemię aniżeli po zastosowaniu Glibornuridu (Tablica 3). Jeszcze w 9 godzin od momentu podania szczurom jednorazowej dawki SPC-5002 stwierdza się obniżenie poziomu glukozy we krwi, podczas gdy po podaniu Glibornuridu już w 6 godzin stężenie glukozy wraca do wartości normalnej. Podobny przebieg miały krzywe glikemiczne po podaniu badanych preparatów królikom tj. bardziej efektywne i długotrwałe działanie wykazywał SPC-5002 w porównaniu do Glibornuridu (tablica 4).

SPC-5002 cechuje się niezwykle małą toksycznością zarówno w badaniach toksyczności ostrej, podostrej jak i przewlekłej. Po podaniu doustnym DL_{50} dla szczurów jest większe od 15, a dla myszy sięga ono powyżej 20 g/kg ciężaru ciała. SPC-5002 podawany przez okres 6-ciu miesięcy nie upośledzał czynności wątroby i nerek. Nie wykazano zmian w układzie krwiotwórczym. Nie wpływał on na ogólną liczbę krwinek białych. Nie zaobserwowano różnic w ciężarze ciała ani też w zużyciu paszy oraz wody przez grupę zwierząt kontrolowanych i badanych.

Wysoką efektywność hipoglikemizującą SPC-5002 nakazała przebadać jego działanie na procesy utleniania, fosforylacji oksydacyjnej oraz transportu wapnia do mitochondriów. Wiadomo bowiem, że zmiany stężeń wapnia w cytoplazmie komórek modelują m.in. procesy glikolizy i glukoneogenezy, a w komórkach betasekrecję insuliny.

Działanie SPC-5002 w tym zakresie porównywano przede wszystkim z Glibenclamidem, preparatem o niezwykle silnym działaniu hipoglikemizującym, powodującym niekiedy długotrwałe i niebezpieczne w skutkach ciężkie stany hipoglikemiczne. Stwierdzono, że SPC-5002 użyty w stężeniu 0,05 mM pozostaje bez wpływu na utlenianie i fosforylację oksydacyjną, podczas gdy Glibenclamid w tym samym stężeniu hamuje w 80% oba badane procesy (tablica 5). Stosunek stałych inhibitorowych SPC-5002 i Glibenclamidu dla zużycia tlenu i fosforylacji oksydacyjnej wynosi około 25 (tablica 6). Stwierdzono również, że Glibenclamid jest tylko 10-krotnie silniejszym od SPC-5002 inhibitorem transportu wapnia do mitochondriów (tablica 6) i w rezultacie okazało się, że Glibenclamid działa o wiele silniej na procesy utleniania i fosforylacji aniżeli na transport wapnia. Wynikające stąd preferencyjne hamowanie transportu wapnia — mediatora wewnątrzkomórkowego — nad procesami utle-

niania, jest bardzo korzystną cechą SPC-5002, którą charakteryzuje się również Glibornurid oraz Tolbutamid zastosowany w dużym stężeniu.

W badaniach na ludziach zdrowych-ochotnikach stwierdzono, że SPC-5002 w dawce doustnej 5 mg powoduje w 60 minutach po podaniu spadek glukozy we krwi o 28% w stosunku do wartości wyjściowej, a po 90 minutach osiąga on 33% (tablica 7). Natomiast Glibornurid zastosowany nawet w dawce 2,5 razy wyższej, na szczycie swego działania obniża poziom glukozy zaledwie o 19%. Daje się wyraźnie zauważyć dodatnią korelację między zachowaniem się krzywej glikemicznej a krzywą insulinemii. Oba badane preparaty powodują znaczny spadek wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Przedstawione dane dają się wskazywać na to, że SPC-5002 podobnie jak Glibornurid działa hipoglikemizująco na drodze stymulacji sekrecji insuliny przez komórki beta wysp Langerhansa, aczkolwiek nie można wykluczyć ich obwodowego działania. Tablica 8 przedstawia dane o zachowaniu się glikemii i insulinemii po podaniu SPC-5002 ludziom zdrowym, po uprzednim spożyciu przez nich lekkiego posiłku. Jak widać w 30 minut po spożyciu posiłku w grupie badanych, którzy otrzymali SPC-5002 poziom glukozy wzrósł o 34%, a u osób, które otrzymały Placebo o 28% w stosunku do wartości wyjściowych. W 60 i 90 minut natomiast spadek poziomu glukozy we krwi po podaniu SPC-5002 obniża się do wartości 33 i 52%, podczas gdy w grupie — Placebo — utrzymuje się on w granicach 13—14%. Zmianom w przebiegu glikemii towarzyszy wzrost stężenia insuliny, który w 60 minut po podaniu SPC-5002 osiąga wartość dwukrotnie wyższą w porównaniu do grupy otrzymującej Placebo.

Preparaty farmaceutyczne zawierające nową substancję czynną, takie jak: tabletki, tabletki powlekane, tabletki o przedłużonym działaniu, drażetki lub proszki, zawierające znane nośniki oraz środki pomocnicze, takie jak: talk, skrobia, laktoza, stearynian magnezu, żelatyna, avicol, substancje błonotwórcze, substancje szkieletotwórcze i ewentualnie z innymi dodatkami lub środkami hipoglikemizującymi, wytwarza się tak, aby ułatwić dawkowanie leku i zapewnić jego korzystne działanie w czasie. Dawka jednorazowa nowych substancji biologicznie czynnych zależy od ich skuteczności biologicznej oraz pożądanego efektu jej działania i kształtuje się w zakresie 0,5—50 mg, korzystnie 1—10 mg. Poniższe przykłady wyjaśniają dokładnie sposób według wynalazku.

Przykład I. Do zawiesiny 16,3 g (0,05 mola) N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika w 120 cm³ dwumetylosulfotlenku dodaje się 6,55 g/0,065 mola trójetyleaminy i mieszając wkrapla się w ciągu 30 minut, w temperaturze 18—20°C, roztwór 7,9 g/0,055 mola chlorku kwasu 3-metylopirazolo-1-karboksylowego w 30 cm³ chlorku metylenu, po czym całość miesza się 2 godziny w zwykłej temperaturze. Osad nieprzereagowanego N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika odsacza się, a filtrat wprowadza się do roztworu 8 g węglanu sodowego w 500 cm³ wody, ogrzanego uprzednio do temperatury 50°C.

Otrzymany roztwór odbarwia się węglem aktywnym i mieszając w temperaturze 20°C wkrapla się 8% kwas solny do pH 1. Wytrącony osad odsącza się, przemywa wodą i po wysuszeniu oczyszcza się przez krystalizację z metanolu. Otrzymuje się 9,9 g N-[4-[2-(3-metylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika o temperaturze topnienia 149—150°C, z wydajnością 45,8%.

Analogicznie z chlorku kwasu pirazolo-1-karboksylowego i N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika otrzymuje się N-[4-[2-(pirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 166—167°C, po krystalizacji z uwodnionego metanolu.

Z chlorku kwasu 3,5-dwumetylopirazolo-1-karboksylowego i N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika otrzymuje się N-[4-[2-(3,5-dwumetylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik, który przekrystalizowany z uwodnionego metanolu topnieje w temperaturze 150—160°C.

Z chlorku kwasu 3,4-dwumetylopirazolo-1-karboksylowego i N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika otrzymuje się N-[4-[2-(3,4-dwumetylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 163—164°C, po krystalizacji z metanolu.

Z chlorku kwasu 3,4,5-trójmetylopirazolo-1-karboksylowego i N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika otrzymuje się N-[4-[2-(3,4,5-trójmetylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 146—147°C, po krystalizacji z uwodnionego metanolu.

Z chlorku kwasu 3-etylo-4-metylopirazolo-1-karboksylowego i N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika otrzymuje się N-[4-[2-(3-etylo-4-metylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 150—151°C, po krystalizacji z uwodnionego metanolu.

Przykład II. W 50 cm³ wody rozpuszcza się kolejno 0,6 g (0,015 mola) wodorotlenku sodowego

i 4,85 g (0,015 mola) N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika. Następnie w ciągu 2 godzin wkrapla się w temperaturze 18—20°C roztwór 2,6 g (0,018 mola) chlorku kwasu 3-metylopirazolo-1-karboksylowego w 20 cm³ acetonu, utrzymując pH mieszaniny w zakresie 8—9 przez stopniowe dodawanie 20% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego. Po upływie dalszych 4 godzin mieszania w zwykłej temperaturze dodaje się 50 cm³ wody, odbarwia węglem aktywnym i wkrapla 8% kwas solny do pH 1 wytrąca się osad, który po odsączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu poddaje się krystalizacji z metanolu. Otrzymuje się 3,3 g N-[4-[2-(3-metylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika o temperaturze topnienia 149—150°C, z wydajnością 50,76%.

Podobnie, wychodząc z chlorku kwasu 3,5-dwumetylo-4-etylopirazolo-1-karboksylowego i N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika otrzymuje się N-[4-[2-(3,5-dwumetylo-4-etylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik o temperaturze topnienia 143—144°C, po krystalizacji z uwodnionego metanolu.

Z chlorku kwasu 3-etylo-4-metylopirazolo-1-karboksylowego i N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznika otrzymuje się N-[4-[2-(3-etylo-4-metylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-cykloheksylomocznik, który przekrystalizowany z uwodnionego metanolu topnieje w temperaturze 150—152°C.

Działając w analogiczny sposób chlorkiem kwasu 3-metylopirazolo-1-karboksylowego na N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-n-butylo-mocznik o temperaturze topnienia 193—195°C otrzymuje się N-[4-[2-(3-metylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-n-butylo-mocznik topniejący w temperaturze 145—147°C, natomiast wychodząc z N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-N'-n-propylomocznika o temperaturze topnienia 194—196°C uzyskuje się N-[4-[2-(3-metylopirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-N'-n-propylomocznik o temperaturze topnienia 146—148°C.

Tablica 1

Związek o wzorze 1						% obniżenia stęż. glukozy we krwi szczurów w zależności od dawki i czasu od chwili podania w godz.			ED ₅₀ mg/kg
Nr zw.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Dawka p. os. mg/kg	1	3	6	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	H	H	H	cykloheksyl	10	50	52	29	1,8
					4	19	37	15	
					2	23	34	11	
					1	27	27	14	
					0,5	21	19	11	
					0,25	12	19	0	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2	CH ₃	H	H	cykloheksyl	4	30	45	21	2,2
					2	23	27	14	
					1	19	9	0	
3	H	CH ₃	H	cykloheksyl	10	52	48	37	1,9
					4	33	32	5	
					2	35	28	2	
					1	20	18	4	
4	H	C ₂ H ₅	H	cykloheksyl	10	55	39	25	1,6
					4	40	32	7	
					2	46	18	1	
					1	28	4	0	
5	H	Cl	H	cykloheksyl	50	38	36	12	20,0
					10	16	5	0	
6	CH ₃	H	CH ₃	cykloheksyl	10	23	40	35	3,5
					4	18	33	23	
7	CH ₃	CH ₃	H	cykloheksyl	10	37	54	26	3,3
					2	18	24	19	
					0,5	19	29	20	
					0,25	11	17	11	
8	C ₂ H ₅	CH ₃	H	cykloheksyl	10	27	45	25	4,0
					4	19	31	15	
					1	17	18	15	
9	CH ₃	Cl	H	cykloheksyl	10	24	7	0	14,6
10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	cykloheksyl	50	48	62	52	4,0
					10	35	49	17	
					4	24	35	28	
11	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	cykloheksyl	50	57	60	53	4,8
					10	29	53	0	
					4	16	27	3	
12	CH ₃	n-C ₃ H ₇	CH ₃	cykloheksyl	50	22	39	32	22,4
					10	9	14	10	
13	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃	cykloheksyl	50	18	27	3	60,0
					10	3	8	0	
14	CH ₃	Cl	CH ₃	cykloheksyl	4	21	29	11	5,0
					2	14	24	14	
					1	11	21	7	
15	H	H	H	cyklopentyl	10	20	16	7	18,0
					4	14	8	5	
16	CH ₃	H	H	cyklopentyl	10	16	19	10	19,0
					4	18	12	14	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
17	H	CH ₃	H	cyklopentyl	10	41	51	28	2,3
					4	41	41	23	
					2	29	16	5	
18	CH ₃	CH ₃	H		10	18	21	16	18,0
					4	19	14	10	
19	CH ₃	H	CH ₃		10	39	43	31	4,0
					1	8	10	1	
20	CH ₃	CH ₃	CH ₃		50	30	47	33	19,5
					10	20	21	9	
21	CH ₃	H	H	n-C ₄ H ₉	20	50	55	56	0,7
					10	55	53	56	
					5	22	38	43	
					1	23	23	22	
					0,5	6	22	29	
22	CH ₃	H	H	n-C ₃ H ₇	50	54	55	48	2,2
					20	45	56	56	
					10	25	29	35	
					5	15	24	26	
					2	4	26	23	

Tablica 2

Zwierzęta doświad- czalne	Doustne dawki efektywne ED ₅₀ w mg/kg ciężaru ciała	
	SPC-5002	Glibornurid
Myszy	1,9	5,2
Szczury	2,2	3,8
Króliki	5,5	7,6

Tablica 3

Porównanie wpływu SPC-5002 i Glibornuridu na zmiany stężenia glukozy we krwi szczurów w czasie do 24 godzin od chwili doustnego podania w dawce po 4 mg/kg ciężaru ciała

Nazwa preparatu Liczba zwierząt (n)	stężenie glukozy we krwi i % zmiany						
	Godziny po podaniu	0	1	3	6	9	24
SPC-5002 n = 16	Średnie wartości stężenia w mg/100 cm ³	82	58	45	65	70	85
	średni błąd średniej (S.E.M.)	±2,0	±3,6	±3,1	±2,6	±3,2	±2,9
	% obniżenia (—) lub podwyższenia (+)	—	—29	—45	—21	—15	+4
Glibornurid n = 9	Średnie wartości stężenia w mg/100 cm ³	68	48	47	65	74	77
	średni błąd średniej (S.E.M.)	±2,8	±3,0	±3,8	±3,4	±2,7	±1,8
	% obniżenia (—) lub podwyższenia (+)	—	—23	—22	—4	+9	+13

Tablica 4

Porównanie wpływu SPC-5002 i Glibornuridu na zmiany stężenia glukozy we krwi królików w czasie 24 godz. od chwili doustnego podania w dawce po 5 mg/kg ciężaru ciała								
Nazwa preparatu i liczba zwierząt (n)	Stężenie glukozy we krwi i % zmiany							
	godziny po podaniu	0	0,5	1	3	6	9	24
SPC-5002 n = 14	średnie wartości stężenia w mg/100 cm ³	71	57	59	63	62	62	70
	średni błąd średniej (S.E.M.)	±4,4	±2,2	±2,1	±2,0	±2,4	±3,9	±3,4
	% obniżenia (—) lub podwyższenia (+)	—	—20	—17	—12	—13	—13	—1
Glibornurid n = 12	średnie wartości stężenia w mg/100 cm ³	74	62	63	74	75	75	78
	średni błąd średniej (S.E.M.)	±3,1	±2,7	±3,1	±3,1	±4,9	±2,9	±5,2
	% obniżenia (—) lub podwyższenia (+)	—	—16	—15	0	+1	+1	+5

Tablica 5

Wpływ SPC-5002, glibenclamidu i glibornuridu na zużycie tlenu, fosforylację oksydacyjną i transport wapnia w mitochondriach wątroby szczura					
Badany preparat		Procent zahamowania			
Nazwa	Stęż. n M	Zużycie tlenu	Fosforylacja oksydacyjna	Transport wapnia *)	Transport wapnia zużycie tlenu
1	2	3	4	5	6
SPC-5002	0,05	0	0	8	—
	0,1	12	15	21	1,75
	0,3	21	21	30	1,42
	0,5	34	38	53	1,55
	0,7	47	63	—	—
	1,0	69	74	68	0,99
Glibenclamid	0,01	26	29	12	0,46
	0,02	43	48	28	0,65
	0,05	63	60	52	0,82
	0,1	75	80	68	0,90
	0,5	87	100	85	0,97
Glibornurid	0,5	22	32	52	2,36
	1,0	47	59	76	1,60
Tolbutamid	1,0	14	7	27	1,92

— Środowisko inkubacyjne: Sacharoza 170 mM, KCl 10 mM, MgCl₂ 3 mM, K₂HPO₄ 5 mM, EGTA 0,01 mM Tris/HCl 10 mM (pH 7,31), 2-oxoglutaran 2 mM, ADP 1 mM, białko mitochondriów 4 mg/ml. Temperatura 25°C.

— Zużycie tlenu mierzono elektrodą tlenową Clark'a typ E5046. Szybkość fosforylacji oksydacyjnej oznaczono przez pomiar zużycia jonów wodorowych. Transport wapnia do mitochondriów badano dwoma metodami: w sposób ciągły przy pomocy elektrody wapniowej (typ F2112 f-my Radiometer) lub metodą izotopową.

*) Środowisko zawierało CaCl₂ 300 nmoli/ml.

Tablica 6

Porównanie stałych inhibitorowych (Ki) dla SPC-5002, glibenclamidu i glibornuridu w odniesieniu do zużycia tlenu, fosforylacji oksydacyjnej i transportu wapnia przez mitochondria wątroby szczura.			
Badany preparat	Ki (mM)		
	Zużycie tlenu	Fosforylacja oksydacyjna	Transport wapnia
1	2	3	4
Glibenclamid	0,03	0,022	0,047
Glibornurid	1,15	0,76	0,49
SPC-5002	0,75	0,60	0,45
SPC-5002 Glibenclamid	25	27	10

Tablica 7

Porównanie zmian stężenia glukozy, insuliny i wolnych kwasów tłuszczowych u ludzi zdrowych — ochodników po doustnym podaniu 5 mg SPC-5002 lub 12,5 mg Glibornuridu.							
Porównywane preparaty	Liczba przypadków	Oznaczone stężenia na czczo w czasie do 180 minut					
		0 minut	30 minut	60 minut	90 minut	120 minut	180 minut
1	2	3	4	5	6	7	8
SPC-5002	6	96,8 ±6,4	88,5 ±9,5	69,0 ±14,1	65,5 ±4,1	76,5 ±4,8	79,7 ±4,2
Glibornurid	5	91,0 ±6,3	87,0 ±6,3	80,0 ±12,4	74,0 ±11,7	75,0 ±3,5	76,0 ±2,6
SPC-5002	6	4,0 ±2,0	9,2 ±4,1	13,5 ±14,0	7,3 ±4,3	5,0 ±2,6	3,2 ±2,4
Glibornurid	5	3,6 ±1,8	4,2 ±3,3	6,2 ±1,5	5,2 ±1,3	6,4 ±3,3	4,4 ±2,5
SPC-5002	4	0,63 ±0,17	0,48 ±0,21	0,46 ±0,18	0,48 ±0,05	0,51 ±0,06	0,52 ±0,05
Glibornurid	5	0,76 ±0,23	0,58 ±0,22	0,46 ±0,13	0,48 ±0,31	0,51 ±0,28	0,52 ±0,18

Tabela 8

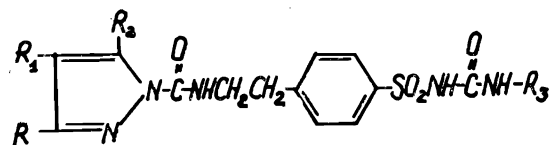
Porównanie zmian stężenia glukozy u ludzi zdrowych — ochotników po spożyciu posiłku i doustnym podaniu 10 mg SPC-5002 lub Placebo							
Porównywane preparaty	Liczba przypadków	Oznaczone stężenie na czczo oraz po spożyciu posiłku i preparatu					
		0 minut (na czczo)	30 minut	60 minut	90 minut	120 minut	180 minut
		Glukoza w mg/100 cm ³ oraz % zmiany stężenia					
SPC-5002	6	89 ±5	119 ±4	60 ±16	43 ±11	70 ±8	89 ±5
% zmian	6		+34	—33	—52	—21	0
Placebo	6	93 ±8	119 ±12	81 ±14	80 ±8	85 ±6	95 ±7
% zmian			+28	—13	—14	—9	+2
		Insulina μU/cm ³					
SPC-5002	6	7 ±3	50 ±27	55 ±36	17 ±6	8 ±2	8 ±2
Placebo	6	10 ±4	36 ±2	26 ±6	25 ±8	11 ±2	8 ±2

Zastrzeżenia patentowe

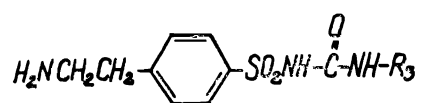
1. Sposób wytwarzania nowych N-[4-[2-(pirazolo-1-karbonamido)-etylo]-benzenosulfonylo]-moczników o wzorze 1, w którym R, R₂ oznacza wodór, niskocząsteczkowy alkil zawierający najwyżej 4 atomy węgla, R₁ oznacza wodór, chlor lub niskocząsteczkowy alkil zawierający najwyżej 4 atomy węgla, a R₃ oznacza alkil o 2—5 atomach węgla lub cykloalkil o 5—6 atomach węgla, **znamienny tym**, że odpowiednie N-[4-(2-aminoetylo)-benzenosulfonylo]-moczniki o wzorze 2, w którym R₃ ma

wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z chlorekami kwasów pirazolo-1-karboxylowych o wzorze 3, w którym R, R₁, R₂ ma wyżej podane znaczenie.

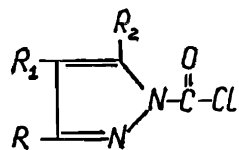
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w temperaturze 15—25°C, w obecności dipolowych rozpuszczalników aprotycznych i środków wiążących wydzielający się chlordowodór.



WZOR 1



WZOR 2



WZOR 3