



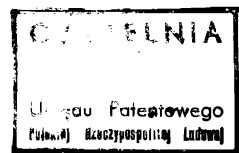
Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 29.11.75 (P. 185 109)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 06.06.77

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978



Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 473/12  
C07D 231/14

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Johann A. Wülfing, Neuss (Republika Federalna Niemiec)

### Sposób wytwarzania 3-metylopirazolo-5-karboksylanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 3-metylo-pirazolo-5-karboksylanów o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają wodór, prostolaneuchowe albo rozgałęzione rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, grupy hydroksyalkilowe, alkoksyalkilowe, aralkilowe albo norbornylove albo razem z atomem azotu, z którym są połączone, oznaczają rodnik morfolinowy.

Sposób według wynalazku polega na tym, że odpowiednio podstawione 1,3-dwumetyloksantyny o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w obecności rozpuszczalnika z kwasem 3-metylopirazolo-karboksylowym-5, korzystnie w ilościach równomolowych. Reakcję przeprowadza się celowo w temperaturze 40—100°C, korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Jako rozpuszczalniki stosuje się przeważnie niższe alkohole, takie jak metanol, etanol, izopropanol i różne butanole, do których w celu polepszenia zdolności związków według wynalazku do krystalizacji dodaje się ewentualnie inne rozpuszczalniki, takie jak octan etylu, woda i inne w niewielkich ilościach.

Zastosowane do wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 zasady teofilinowe o ogólnym wzorze 2 stosuje się w czystej postaci albo, jeśli oczyszczenie nie jest możliwe, w postaci produktu surowego.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 prze-

2

krystalizowuje się korzystnie z niższych alkoholi, np. metanolu, etanolu, propanolu, izopropanolu i różnych butanoli, ewentualnie przez dodanie innych rozpuszczalników, takich jak woda, octan etylu, aceton, dioksan, albo stosuje się mieszaniny różnych rozpuszczalników.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku odznaczają się silnym działaniem hamującym rozpad tłuszczu, obniżającym poziom trójglicerydów i cholesterolu przy nikłej toksyczności. Szczególnie wyraźne działanie wykazuje 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylan.

Nadmiar lipidów we krwi stanowi zwiększone ryzyko dla zdrowia, ponieważ przyspieszają one w znacznej mierze rozwój stwardnienia tętnic. Preparaty obniżające poziom lipidów, które zmniejszają zawartość trójglicerydów, wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu w surowicy krwi, mają dlatego duże znaczenie. Wiadomo również, że wolny kwas 3-metylopirazolo-5-karboksylowy wykazuje odpowiednią aktywność.

David L. Smith i współpracownicy (J. Med. Chem. 8(3), 350—3, 1965) stwierdzili przy karmieniu głodujących szczurów z użyciem kwasu 3-metylopirazolo-karboksylowego-5, że związek ten przewyższa dwustukrotnie obniżające poziom cukru we krwi działanie tolbutamidu (N-butylo-N'-tolueno-p-sulfonylomocznika).

Z innych prac (G. Gerritzen et al., Advan. Exp. Med. Biol. 1969, 4, 93—103 i G. Tamasi et al., Med. Pharmacol. Exp., 16, 1967, 6, 573—8) wiadomo, że niewielkie dawki tej substancji podane wygłodzonym, normalnym szczurom, powodują spadek ilości wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów w surowicy. Obserwowana w przypadku tej substancji przez tych autorów tachyfilaksja ogranicza jednakże jej przydatność do zastosowania terapeutycznego. Nieoczekiwanie jednak pochodne według wynalazku, wyprowadzone z zasady teofiliny przy szczególnie wyraźnym działaniu hamującym rozpad tłuszczu nie mają właściwości tachyfilaktycznych.

Przykład I. 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylo-pirazolo-5-karboksylan.

8,6 g (0,0276 mola) 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyny (o czystości DC) rozpuszcza się w 30 ml absolutnego etanolu, i w temperaturze wrzenia mieszając za pomocą mieszadła magnetycznego dodaje się kroplami roztwór 3,5 g (0,0276 mola) kwasu 3-metylopirazolo-karboksylowego (o czystości DC) w 100 ml absolutnego etanolu.

Po zakończeniu dodawania pozostawia się klarowny roztwór do oziębienia do temperatury pokojowej. Po pewnym czasie wytrącają się bezbarwne kryształy, które zostają odsączone.

Z zateżonego pod zmniejszonym ciśnieniem ługu macierzystego przez pozostawienie w lodówce otrzymuje się dalszą frakcję krystaliczną, którą łączy się z pierwszą i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymana w ten sposób sól ma temperaturę topnienia 161,5—162,5°C.

Ogólna wydajność wynosi 10,2 g, to znaczy 84% wydajności teoretycznej.

Analiza: C H N O  
obliczono: 49,42 6,22 21,95 22,41  
znaleziono: 49,97 6,24 21,68 22,05

Przykład II — XII.

W analogiczny sposób jak w przykładzie I wytworzono dalsze związki o ogólnym wzorze 1 podane w tablicy I.

#### Badania farmaceutyczne.

Przeprowadzono badanie na ogółem 260 szczurach Wistar za pomocą 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylanu. Związek ten wpływa zarówno u normalnych zwierząt jak również u szczurów o nadmiarze lipidów we krwi (zwierzęta wygłodzone, zwierzęta alkoholizowane) na wolne kwasy tłuszczowe (FFS) w znaczący sposób po aplikacji dawek w dół do 2 mg/kg ciężaru ciała. Działanie hamujące rozpad tłuszczu jest wyraźniejsze niż działanie wolnego kwasu 3-metylopirazolo-5-karboksylowego, co zostało stwierdzone w badaniach porównawczych przy równomolowym dawkowaniu i wyraża się szczególnie 6 godzin po aplikowaniu w różnych barierach znamienności.

Oprócz tego stwierdzono, że związek 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-kar-

boksylan w znacznej mierze obniża poziom cholesterolu szczurów na czczo przy podawaniu doustnym 100 mg/kg ciężaru ciała.

Wykazuje on również w dawkach w dół do 10 mg/kg ciężaru ciała wpływ na trójglicerydy surowicy u zwierzęcia normalnego, które zostają w znacznej mierze obniżone. Równomolowe dawki wolnego kwasu wywołują natomiast tylko słabszy, np. nie znamienny efekt.

Wyżej wymieniony związek według wynalazku wywołuje u szczurów o nadmiarze lipidów, które zostały potraktowane eterem poliglikolu oktylofenoloetylenowego, znamienny spadek trójglicerydów.

Po kilkakrotnych aplikacjach 100 mg/kg ciężaru ciała w ciągu 4 dni związek ten wykazywał utrzymujący się lub po części również wzmocniony efekt na trójglicerydy surowicy i cholesterol surowicy.

Obydwa parametry zostały również w czwartym dniu jeszcze w znamienny sposób obniżone.

Z prac Gerritzen'a et al. wiadomo, że cztero- do pięciodniowe traktowanie wstępne zwierząt doświadczalnych kwasem 3-metylopirazolo-5-karboksylowym prowadzi do osłabienia wpływu na zawartość wolnych kwasów tłuszczowych w osoczu. Wyniki tych badań zostały potwierdzone. Znalezione jednak, że związek 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylan nie wykazuje tego zjawiska.

Wyniki te są widoczne z tablicy 13 i fig. 4.

Rezultaty prób wynikają z załączonych tablic 1a — XIII i fig. 1 — 4. LD<sub>50</sub> związku wynosi u myszy powyżej 1000 mg/kg peroral i 540 mg/kg i.v. Inne związki według wynalazku wykazują podobnie silne działanie farmakologiczne.

Tablica 1a

Badanie wpływu 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylanu na kwasy tłuszczowe surowicy (FFS) u zwierząt normalnych. Warunki doświadczenia:

szczury ♀, 5 godzin na czczo,  
dawka: 100 mg/kg ciężaru ciała doustnie przez zgłębnik przełykowo-żołądkowy, pobieranie krwi: 1 godzinę po aplikacji

| Zwierzę nr | Ciężar/g | FFS $\mu$ val/ml | Kontrola (H <sub>2</sub> O zgłębnik przełykowo-żołądkowy) |
|------------|----------|------------------|-----------------------------------------------------------|
| 1          | 2        | 3                | 4                                                         |
| 1          | 199      | 0,56             |                                                           |
| 2          | 179      | 0,54             |                                                           |
| 3          | 218      | 0,62             |                                                           |
| 4          | 142      | 0,63             |                                                           |

Tablica I

| Nr przykła-<br>du | R <sub>1</sub>                                                     | R <sub>2</sub>                                                                          | Temperatura topnie-<br>nia w °C<br>Rozpuszczalnik dla<br>przekryształizowania | Wydaj-<br>ność %<br>teoretycz-<br>nej | Analiza spalania          |                |              |                |                |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|----------------|--------------|----------------|----------------|
|                   |                                                                    |                                                                                         |                                                                               |                                       | C                         | H              | N            | O              |                |
| 1                 | 2                                                                  | 3                                                                                       | 4                                                                             | 5                                     | 6                         | 7              | 8            | 9              |                |
| 1                 | —CH <sub>3</sub>                                                   | —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —OH                                                   | 161,5—162,5<br>(etanol)                                                       | 84                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 49,42<br>49,97 | 6,22<br>6,24 | 21,95<br>21,68 | 22,41<br>22,05 |
| 2                 | H                                                                  | wzór 3                                                                                  | 195—197<br>octan etylu/benzyna<br>100—40                                      | 45                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 55,69<br>55,95 | 6,80<br>6,77 | 20,66<br>19,90 | 16,86<br>17,22 |
| 3                 | H                                                                  | —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —OH                                                   | 212,5—214<br>wodny etanol/octan<br>etyl                                       | 91                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 48,22<br>48,04 | 5,95<br>5,92 | 23,11<br>23,06 | 22,64<br>22,96 |
| 4                 | H                                                                  | wzór 4                                                                                  | 157—159<br>etanol                                                             | 70                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 51,60<br>51,65 | 6,72<br>6,80 | 21,06<br>20,96 | 20,62<br>20,70 |
| 5                 | H                                                                  | —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —O—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                      | 139—141<br>etanol                                                             | 74                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 50,54<br>50,69 | 6,48<br>6,38 | 21,72<br>22,20 | 21,26<br>20,70 |
| 6                 | H                                                                  | —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —<br>—CH <sub>2</sub> —OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 193—195,5<br>octan etylu/etanol                                               | 57                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 51,61<br>52,14 | 6,71<br>6,81 | 21,06<br>20,85 | 20,62<br>20,16 |
| 7                 | H                                                                  | wzór 5                                                                                  | 215—216,5<br>octan etylu/etanol                                               | 86                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 57,14<br>57,08 | 6,04<br>6,18 | 20,28<br>19,71 | 16,55<br>16,99 |
| 8                 | H                                                                  | wzór 6                                                                                  | 151—152<br>dioksan/eter naftowy                                               | 68                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 53,44<br>53,40 | 6,95<br>6,91 | 21,81<br>21,52 | 17,80<br>18,20 |
| 9                 | —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>                                  | —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>                                                       | 167,0—168,5<br>izopropanol                                                    | 82                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 52,40<br>52,51 | 6,71<br>6,61 | 22,51<br>22,56 | 18,37<br>18,49 |
| 10                | —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>                 | wzór 7                                                                                  | 98—99<br>octan etylu                                                          | 73                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 57,26<br>57,09 | 7,41<br>7,67 | 19,47<br>18,78 | 15,88<br>16,56 |
| 11                | —CH <sub>2</sub> —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub> | wzór 7                                                                                  | 95,5—97<br>etanol                                                             | 43                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 58,02<br>57,21 | 7,60<br>7,76 | 18,94<br>18,96 | 15,45<br>15,94 |
| 12                | wzór 8                                                             |                                                                                         | 224—225                                                                       | 58                                    | obliczono:<br>znaleziono: | 50,77<br>50,67 | 6,06<br>6,06 | 21,81<br>21,64 | 21,35<br>21,61 |

c.d. tablicy I

| 1  | 2   | 3    | 4                                 |
|----|-----|------|-----------------------------------|
| 5  | 214 | 0,50 | $\phi$ 0,60<br>$\mu\text{val/ml}$ |
| 6  | 197 | 0,51 |                                   |
| 7  | 216 | 0,54 |                                   |
| 8  | 195 | 0,59 |                                   |
| 9  | 213 | 0,65 |                                   |
| 10 | 199 | 0,78 |                                   |
| 1  | 200 | 0,51 | Szereg<br>doświad-<br>czalny      |
| 2  | 186 | 0,58 |                                   |
| 3  | 219 | 0,52 |                                   |
| 4  | 194 | 0,56 |                                   |
| 5  | 198 | 0,51 |                                   |
| 6  | 204 | 0,57 |                                   |
| 7  | 215 | 0,48 |                                   |
| 8  | 198 | 0,54 |                                   |
|    |     |      | $\phi$ 0,53<br>$\mu\text{val/ml}$ |

Tablica II c.d.

| 1  | 2   | 3    | 4                                                                |
|----|-----|------|------------------------------------------------------------------|
| 1  | 208 | 0,29 | Szereg<br>doświad-<br>czalny                                     |
| 2  | 178 | 0,34 |                                                                  |
| 3  | 173 | 0,54 |                                                                  |
| 4  | 189 | 0,47 |                                                                  |
| 5  | 144 | 0,67 |                                                                  |
| 6  | 140 | 0,46 |                                                                  |
| 7  | 148 | 0,44 |                                                                  |
| 8  | 144 | 0,43 |                                                                  |
| 9  | 146 | 0,39 |                                                                  |
| 10 | 148 | 0,47 |                                                                  |
| 11 | 158 | 0,48 |                                                                  |
| 12 | 154 | 0,51 |                                                                  |
| 13 | 162 | 0,47 |                                                                  |
| 14 | 158 | 0,45 |                                                                  |
| 15 | 152 | 0,51 |                                                                  |
|    |     |      | $\phi$ 160 g<br>kg/ (0,46<br>$\mu\text{val/ml}$ )<br>$p < 0,001$ |

Tablica II

Badanie wpływu 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo] -1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylanu na kwasy tłuszczowe surowicy (FFS) na szczurach o nadmiarze lipidów we krwi

a) rozkład tłuszczów — głodowy

Warunki doświadczenia:-

szczury  $\sigma$ , 17 godzin na czczo,

dawka: 100 mg/kg ciężaru ciała doustnie przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy,

pobieranie krwi: 1 godzinę po aplikacji

| Zwierzę | Ciężar/g | FFS<br>$\mu\text{val/ml}$ |                                                          |
|---------|----------|---------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1       | 2        | 3                         | 4                                                        |
| 1       | 162      | 0,52                      | Kontrola<br>(zgłębnik<br>przelyko-<br>wo-żołąd-<br>kowy) |
| 2       | 197      | 0,81                      |                                                          |
| 3       | 181      | 1,10                      |                                                          |
| 4       | 195      | 1,03                      |                                                          |
| 5       | 145      | 0,79                      |                                                          |
| 6       | 140      | 0,76                      |                                                          |
| 7       | 140      | 1,30                      |                                                          |
| 8       | 147      | 0,65                      |                                                          |
| 9       | 146      | 1,06                      |                                                          |
| 10      | 157      | 0,79                      |                                                          |
| 11      | 165      | 0,95                      |                                                          |
| 12      | 155      | 0,92                      |                                                          |
| 13      | 158      | 1,09                      |                                                          |
| 14      | 159      | 0,99                      |                                                          |
| 15      | 148      | 0,94                      |                                                          |
|         |          |                           | $\phi$ 160 g<br>kg (0,91<br>$\mu\text{val/ml}$ )         |

Tablica III

Badanie wpływu 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo] -1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylanu na kwasy tłuszczowe surowicy (FFS) u szczurów o nadmiarze lipidów we krwi

b) rozpad tłuszczów — alkoholowy

Warunki doświadczenia:

szczury, 5 godzin na czczo,

dawka: alkohol 2 g/kg ciężaru ciała w 20% roz-  
tworze i.v.,

dawka: substancja czynna według wynalazku  
100 mg/kg ciężaru ciała doustnie przez zgłębnik  
żołądkowo-jelitowy, 3 godziny przed pobraniem  
krwi

| Zwierzę<br>nr | Ciężar (g) | FFS<br>( $\mu\text{val/ml}$ ) |                                   |
|---------------|------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 1             | 2          | 3                             | 4                                 |
| 1             | 218        | 0,45                          | Kontrola                          |
| 2             | 206        | 0,77                          |                                   |
| 3             | 223        | 0,50                          |                                   |
| 4             | 234        | 0,66                          |                                   |
| 5             | 188        | 0,73                          |                                   |
| 6             | 211        | 0,75                          |                                   |
| 7             | 167        | 0,62                          |                                   |
| 8             | 182        | 0,66                          |                                   |
| 9             | 160        | 0,45                          |                                   |
| 10            | 189        | 0,81                          |                                   |
|               |            |                               | $\phi$ 0,64<br>$\mu\text{val/ml}$ |

| 1  | 2   | 3    | 4                                                                                                                                |
|----|-----|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 161 | 0,77 | Szereg alkoholo-<br>wy<br>$\phi$ 0,79<br>$\mu\text{val/ml}$<br>$p < 0,05$<br>$\phi$ 0,79<br>$\mu\text{val/ml}$<br>$p < 0,05$     |
| 3  | 181 | 1,00 |                                                                                                                                  |
| 2  | 177 | 1,06 |                                                                                                                                  |
| 4  | 182 | 0,78 |                                                                                                                                  |
| 5  | 178 | 0,85 |                                                                                                                                  |
| 6  | 184 | 0,50 |                                                                                                                                  |
| 7  | 190 | 0,74 |                                                                                                                                  |
| 8  | 169 | 0,78 |                                                                                                                                  |
| 9  | 166 | 0,73 |                                                                                                                                  |
| 10 | 176 | 0,70 |                                                                                                                                  |
| 1  | 150 | 0,45 | Szereg al-<br>koholowy<br>+ sub-<br>stancja<br>czynna<br>według<br>wynalazku<br>$\phi$ 0,56<br>$\mu\text{val/ml}$<br>$p < 0,001$ |
| 2  | 164 | 0,58 |                                                                                                                                  |
| 3  | 188 | 0,59 |                                                                                                                                  |
| 4  | 178 | 0,60 |                                                                                                                                  |
| 5  | 168 | 0,52 |                                                                                                                                  |
| 6  | 188 | 0,56 |                                                                                                                                  |
| 7  | 178 | 0,43 |                                                                                                                                  |
| 8  | 170 | 0,66 |                                                                                                                                  |
| 9  | 141 | 0,67 |                                                                                                                                  |
| 10 | 165 | 0,53 |                                                                                                                                  |

Tablica V

Badania porównawcze nad wpływem 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksy-  
5 ksydanu i kwasu 3-metylopirazolo-5-karboksylo-  
wego na wolne kwasy tłuszczowe (FFS) u zwierząt  
wygłodzonych 1 godzinę po aplikacji (por. fig. 1)

|    |                           |                                                                                                                                                                |                                                             |
|----|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 10 | Kontrola                  | 7-[3-(N-metylo-<br>-N-2-hydroksy-<br>etylo)-amino-2-<br>-hydroksypropy-<br>lo]-1,3-dwumety-<br>loksantyno-3-me-<br>tylopirazolo-5-<br>-karboksylan<br>50 mg/kg | Kwas 3-metylo-<br>-pirazolo-5-kar-<br>boksyiowy<br>15 mg/kg |
| 15 |                           |                                                                                                                                                                |                                                             |
| 20 | FFS<br>$\mu\text{val/ml}$ | FFS<br>$\mu\text{val/ml}$                                                                                                                                      | FFS<br>$\mu\text{val/ml}$                                   |
| 25 | 0,96                      | 0,39                                                                                                                                                           | 0,41                                                        |
|    | 1,08                      | 0,44                                                                                                                                                           | 0,43                                                        |
|    | 1,33                      | 0,46                                                                                                                                                           | 0,59                                                        |
|    | 1,07                      | 0,40                                                                                                                                                           | 0,52                                                        |
|    | 1,32                      | 0,35                                                                                                                                                           | 0,67                                                        |
| 30 | 0,98                      | 0,45                                                                                                                                                           | 0,37                                                        |
|    | 1,02                      | 0,37                                                                                                                                                           | 0,40                                                        |
|    | 1,12                      | 0,32                                                                                                                                                           | 0,37                                                        |
|    | 0,88                      | 0,39                                                                                                                                                           | 0,54                                                        |
|    | 0,99                      | 0,41                                                                                                                                                           | 0,44                                                        |

\*1,08  
n = 10

0,40  
n = 10  
p < 0,001

0,47  
n = 10  
p < 0,001

Tablica IV

Badanie wpływu 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksydanu na wolne

kwasy tłuszczowe (FFS) u zwierząt wygłodzonych 1 godzinę po aplikacji, zależności działania od dawki

| Kontrola                  |    | 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksydan |                           |    |              |
|---------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----|--------------|
| FFS<br>$\mu\text{val/ml}$ | n  | dawka<br>mg/kg                                                                                                  | FFS<br>$\mu\text{val/ml}$ | n  |              |
| 0,91*                     | 15 | 100                                                                                                             | 0,46*                     | 15 | *p 0,001     |
| 1,08**                    | 10 | 50                                                                                                              | 0,40**                    | 10 | **p 0,001    |
| 1,02                      | 2  | 40                                                                                                              | 0,48                      | 5  |              |
| 1,02                      | 2  | 30                                                                                                              | 0,54                      | 4  |              |
| 0,90                      | 3  | 20                                                                                                              | 0,56                      | 5  |              |
| 0,97                      | 5  | 10                                                                                                              | 0,53                      | 10 |              |
| 0,83                      | 3  | 5                                                                                                               | 0,43                      | 5  |              |
| 0,86                      | 7  | 2,5                                                                                                             | 0,50                      | 13 |              |
| 0,87**                    | 10 | 2,0                                                                                                             | 0,51***                   | 10 | ***p < 0,001 |

Tablica VI

Badania porównawcze nad wpływem 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylo-pirazolo-5-karboksylanu i kwasu 3-metylopirazolo-5-karboksylowego na wolne kwasy tłuszczowe (FFS) u zwierząt wygłodzonych 6 godzin po aplikacji (por. fig. 1)

| Kontrola       | 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylan<br>50 mg/kg ciężaru ciała p.o. | Kwas 3-metylopirazolo-5-karboksylowy<br>15 mg/kg ciężaru ciała p.o. |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| 1              | 2                                                                                                                                              | 3                                                                   |
| FFS<br>μval/ml | FFS<br>μval/ml                                                                                                                                 | FFS<br>μval/ml                                                      |
| 0,89           | 0,39                                                                                                                                           | 0,51                                                                |
| 1,06           | 0,35                                                                                                                                           | 0,50                                                                |
| 0,78           | 0,35                                                                                                                                           | 0,67                                                                |
| 0,91           | 0,43                                                                                                                                           | 0,64                                                                |
| 0,88           | 0,35                                                                                                                                           | 0,50                                                                |
| 0,98           | 0,58                                                                                                                                           | 0,56                                                                |
| 0,66           | 0,54                                                                                                                                           | 0,53                                                                |
| 0,80           | 0,63                                                                                                                                           | 0,61                                                                |
| 0,78           | 0,77                                                                                                                                           | 0,51                                                                |
| 0,72           | 0,52                                                                                                                                           | 0,85                                                                |
| 0,70           | 0,51                                                                                                                                           | 0,67                                                                |
| 0,70           | 0,96                                                                                                                                           | 0,44                                                                |
| 0,88           | 0,59                                                                                                                                           | 0,54                                                                |
| 0,91           | 0,43                                                                                                                                           | 0,58                                                                |
| 0,89           | 0,78                                                                                                                                           | 1,00                                                                |
| 0,69           | 0,53                                                                                                                                           | 0,54                                                                |
| 0,65           | 0,96                                                                                                                                           | 0,47                                                                |
| 0,52           | 0,44                                                                                                                                           | 0,47                                                                |
| 0,81           | 0,64                                                                                                                                           | 1,46                                                                |
| 1,00           | 0,85                                                                                                                                           | 0,56                                                                |
| 1,00           | 0,32                                                                                                                                           | 1,10                                                                |
| 0,87           |                                                                                                                                                |                                                                     |
| 0,70           |                                                                                                                                                |                                                                     |
| 0,87           |                                                                                                                                                |                                                                     |
| 1,29           |                                                                                                                                                |                                                                     |
| x 0,86         | 0,57                                                                                                                                           | 0,69                                                                |
| n = 25         | 21                                                                                                                                             | 21                                                                  |

$p < 0,001$        $p < 0,01$

Tablica VII

Badania porównawcze nad wpływem 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylo-pirazolo-5-karboksylanu i kwasu 3-metylopirazolo-5-karboksylowego na trójglicerydy surowicy (TG) u zwierząt normalnych (por. fig. 2)

Warunki doświadczenia:

- 10 Szczury. 5 godzin na czczo,  
dawka: 40 mg/kg ciężaru ciała substancji czynnej według wynalazku, doustnie przez zgłębnik żołądkowo-jelitowy, 1 godzinę przed pobraniem krwi,  
15 dawka: 12 mg/kg ciężaru ciała kwasu 3-metylopirazolo-5-karboksylowego, równomolowe dawkowanie, 1 godzinę przed pobraniem krwi

| Zwierzę<br>nr | Ciężar (g) | TG<br>mg % |                                                                                                                                                                         |
|---------------|------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | 2          | 3          | 4                                                                                                                                                                       |
| 1             | 154        | 73,0       | Kontrola<br>$\bar{x} = 66,4 \text{ mg \%}$                                                                                                                              |
| 2             | 160        | 67,3       |                                                                                                                                                                         |
| 3             | 150        | 71,6       |                                                                                                                                                                         |
| 4             | 164        | 48,7       |                                                                                                                                                                         |
| 5             | 171        | 71,6       |                                                                                                                                                                         |
| 1             | 188        | 71,6       | 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylan<br>$\bar{x} = 36,3 \text{ mg \%}$<br>$p < 0,0027 > K_o$ |
| 2             | 178        | 22,9       |                                                                                                                                                                         |
| 3             | 188        | 15,8       |                                                                                                                                                                         |
| 4             | 198        | 15,8       |                                                                                                                                                                         |
| 5             | 189        | 18,6       |                                                                                                                                                                         |
| 6             | 180        | 41,5       |                                                                                                                                                                         |
| 7             | 171        | 40,1       |                                                                                                                                                                         |
| 8             | 171        | 58,7       |                                                                                                                                                                         |
| 9             | 177        | 32,9       |                                                                                                                                                                         |
| 10            | 161        | 45,8       |                                                                                                                                                                         |
| 1             | 193        | 90,2       | Kwas 3-metylopirazolo-5-karboksylowy<br>$\bar{x} = 74,1 \text{ mg \%}$                                                                                                  |
| 2             | 204        | 87,3       |                                                                                                                                                                         |
| 3             | 185        | 90,2       |                                                                                                                                                                         |
| 4             | 200        | 58,7       |                                                                                                                                                                         |
| 5             | 176        | 107,4      |                                                                                                                                                                         |
| 6             | 175        | 51,6       |                                                                                                                                                                         |
| 7             | 161        | 55,8       |                                                                                                                                                                         |
| 8             | 161        | 71,6       |                                                                                                                                                                         |
| 9             | 166        | 60,1       |                                                                                                                                                                         |
| 10            | 176        | 68,7       |                                                                                                                                                                         |

Tablica VIII

Badanie porównawcze nad wpływem 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karbo-

ksylanu i kwasu 3-metylopirazolo-5-karboksylo-  
wego na trójglicerydy surowicy: (TG) u zwierząt  
normalnych (por. fig. 2)

Warunki doświadczenia:

Szczury, 5 godzin na czczo,

dawka: 10 mg/kg ciężaru ciała substancji czynnej  
według wynalazku, doustnie przez zgłębnik  
żołądkowo-jelitowy, 1 godzinę przed po-  
braniem krwi,

dawka: 3 mg/kg ciężaru ciała kwasu 3-metylopi-  
razolo-5-karboksyloowego, równomolowe  
dawkowanie, doustnie przez zgłębnik żo-  
łądkowo-jelitowy, 1 godzinę przed pobra-  
niem krwi

| Zwierzę<br>nr | Ciężar (g) | TG<br>mg % |                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | 2          | 3          | 4                                                                                                                                                                                                              |
| 1             | 217        | 105,9      | Kontrola<br><br>$\bar{x}=86,3 \text{ mg \%}$                                                                                                                                                                   |
| 2             | 227        | 63,0       |                                                                                                                                                                                                                |
| 3             | 220        | 110,3      |                                                                                                                                                                                                                |
| 4             | 190        | 60,1       |                                                                                                                                                                                                                |
| 5             | 200        | 127,4      |                                                                                                                                                                                                                |
| 6             | 200        | 113,1      |                                                                                                                                                                                                                |
| 7             | 211        | 61,6       |                                                                                                                                                                                                                |
| 8             | 196        | 63,0       |                                                                                                                                                                                                                |
| 9             | 200        | 98,8       |                                                                                                                                                                                                                |
| 10            | 207        | 60,1       |                                                                                                                                                                                                                |
| 1             | 188        | 48,7       | 7-[3-(N-me-<br>tylo-N-2-hy-<br>droksyetylo)-<br>amino-2-hy-<br>droksypro-<br>pylo]-1,3-dwu-<br>metyloksan-<br>tyno-3-mety-<br>lopirazolo-5-<br>karboksylan<br>$\bar{x}=59,8 \text{ mg \%}$<br><br>$p<0,05>Ko.$ |
| 2             | 162        | 54,4       |                                                                                                                                                                                                                |
| 3             | 189        | 83,1       |                                                                                                                                                                                                                |
| 4             | 189        | 54,4       |                                                                                                                                                                                                                |
| 5             | 181        | 55,8       |                                                                                                                                                                                                                |
| 6             | 198        | 74,4       |                                                                                                                                                                                                                |
| 7             | 209        | 81,6       |                                                                                                                                                                                                                |
| 8             | 198        | 51,5       |                                                                                                                                                                                                                |
| 9             | 183        | 54,4       |                                                                                                                                                                                                                |
| 10            | 183        | 40,1       |                                                                                                                                                                                                                |
| 1             | 188        | 137,4      | kwas-3 mety-<br>lopirazolo-5-<br>karboksylowy<br><br>$\bar{x}=67,7 \text{ mg \%}$<br><br>$p>0,05\rightarrow Ko.$<br><br>$p>0,05\rightarrow$<br>ksantynokar-<br>boksylan                                        |
| 2             | 180        | 87,3       |                                                                                                                                                                                                                |
| 3             | 168        | 70,2       |                                                                                                                                                                                                                |
| 4             | 181        | 74,4       |                                                                                                                                                                                                                |
| 5             | 185        | 50,1       |                                                                                                                                                                                                                |
| 6             | 207        | 43,0       |                                                                                                                                                                                                                |
| 7             | 212        | 57,2       |                                                                                                                                                                                                                |
| 8             | 190        | 51,5       |                                                                                                                                                                                                                |
| 9             | 190        | 32,9       |                                                                                                                                                                                                                |
| 10            | 214        | 73,0       |                                                                                                                                                                                                                |

Tablica IX

## Trójglicerydy

5

Warunki doświadczenia:

Szczury ♂, 22 godziny na czczo, narkoza eterowa,  
nakłucie serca

10

dawka: 1000 mg/kg eteru poliglikolu oktylofenylo-  
etylenowego i.v. 6 godzin przed pobra-  
niem krwi

15

dawka: 100 mg/kg 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksy-  
etylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwu-  
metyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karbo-  
ksylanu przez zgłębnik żołądkowo-jelito-  
wy. 6 godzin, 4 godziny, 2 godziny przed  
pobranie krwi

20

| Zwierzę<br>nr | Ciężar (g) | TG<br>mg %      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------|------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1             | 2          | 3               | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 1             | 199        | 746,1           | Kontrola<br>eter poligli-<br>kolu oktylo-<br>fenyloetyle-<br>nowego 1000<br>mg/kg i. v.<br>6 <sup>h</sup> przed<br>zabiciem                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2             | 200        | 786,2           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3             | 178        | 776,1           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4             | 194        | 764,7           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5             | 186        | 791,9           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 6             | 197        | 764,7           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 7             | 216        | 777,6           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 8             | 160        | 784,7           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 9             | 208        | 794,8           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 10            | 176        | 784,7           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|               | $\bar{x}$  | 777,2           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1             | 196        | 644,4           | Eter poligli-<br>kolu oktylo-<br>fenoloetyleno-<br>wego<br>1000 mg/kg<br>i. v. 6 <sup>h</sup> przed<br>zabiciem<br>+ 100 mg/kg<br>7-[3-(N-me-<br>tylo-N-2-hy-<br>droksyety-<br>lo/-amino-2-<br>hydroksypro-<br>pylo]-1,3-<br>-dwumetylo-<br>ksantyno-3-<br>-metylopira-<br>zolo-5-kar-<br>boksylanu<br>per os<br>6 <sup>h</sup> , 4 <sup>h</sup> , 2 <sup>h</sup><br>przed zaciem<br>$p<0,001$ |
| 2             | 188        | 687,4           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3             | 186        | 701,6           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 4             | 198        | 707,4           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 5             | 209        | 701,6           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 6             | 196        | 610,0           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 7             | 198        | 703,1           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 8             | 214        | 695,9           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 9             | 197        | 711,7           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 10            | 197        | 707,4           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|               |            | $\bar{x} 687,0$ |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

**Tablica XI**  
**Wpływ na cholesterol surowicy przy kilkakrotnej aplikacji 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksan-**  
**tyno-3-metylopirazolo-5-karboksylanu**  
**100 mg (kgX)die p.o. szczury ♂,**  
**5 godzin na czczo, narkoza eterowa, nakłucie serca, ostatnia apalikacja**  
**1 godzinę przed zabiciem (por. fig. 3)**

| Zwierzę nr     | Kontrola    |       | 1 dzień     |       | 2 dzień     |      | 3 dzień     |       | 4 dzień     |       |
|----------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|------|-------------|-------|-------------|-------|
|                | ciężar mg % |       | ciężar mg % |       | ciężar mg % |      | ciężar mg % |       | ciężar mg % |       |
| 1              | 2           |       | 3           |       | 4           |      | 5           |       | 6           |       |
| 1              | 180 g       | 64,10 | 177 g       | 71,70 | 270 g       | 37,4 | 200 g       | 52,36 | 200 g       | 42,98 |
| 2              | 206 g       | 69,23 | 175 g       | 49,06 | 210 g       | 54,2 | 190 g       | 71,24 | 190 g       | 37,19 |
| 3              | 208 g       | 65,82 | 177 g       | 51,89 | 200 g       | 55,2 | 200 g       | 67,81 | 170 g       | 52,07 |
| 4              | 220 g       | 78,63 | 198 g       | 67,92 | 210 g       | 69,9 | 190 g       | 50,64 | 170 g       | 64,46 |
| 5              | 210 g       | 70,09 | 170 g       | 51,89 | 200 g       | 65,0 | 180 g       | 57,51 | 180 g       | 80,99 |
| 6              | 240 g       | 61,54 | 190 g       | 68,87 | 190 g       | 69,1 | 190 g       | 64,38 | 170 g       | 47,11 |
| 7              | 210 g       | 60,68 | 178 g       | 52,83 | 270 g       | 39,4 | 190 g       | 62,66 | 180 g       | 65,29 |
| 8              | 205 g       | 76,92 | 170 g       | 52,83 | 260 g       | 47,3 | 200 g       | 71,24 | 220 g       | 58,68 |
| 9              | 210 g       | 81,20 | 175 g       | 68,87 | 200 g       | 49,3 | 180 g       | 63,67 | 170 g       | 50,41 |
| 10             | 204 g       | 84,62 | 150 g       | 50,94 | 150 g       | 51,2 | 190 g       | 60,94 | 170 g       | 43,80 |
| $\bar{x}_{10}$ | 209 g       | 71,28 | 176 g       | 58,68 | 215 g       | 53,8 | 191 g       | 62,75 | 182 g       | 54,30 |

**Tablica XII**  
**Wpływ na cholesterol surowicy przy kilkakrotnej aplikacji 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksan-  
 tyno-3-metylopirazolo-5-karboksylanu**  
 100 mg (kg $\times$ )dzie p.o. szczury  $\delta$ ,  
 5 godzin na czczo, narkoza eterowa, nakłucie serca, ostatnia apalikacja  
 1 godzinę przed zabiciem (por. fig. 3)

| Zwierzę nr     | Kontrola    |       | 1 dzień     |       | 2 dzień     |       | 3 dzień     |       | 4 dzień     |       |
|----------------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|                | ciężar mg % |       | ciężar mg % |       | ciężar mg % |       | ciężar mg % |       | ciężar mg % |       |
| 1              | 2           |       | 3           |       | 4           |       | 5           |       | 6           |       |
| 1              | 180 g       | 103,1 | 177 g       | 85,9  | 270 g       | 38,7  | 200 g       | 60,1  | 200 g       | 30,1  |
| 2              | 206 g       | 141,8 | 175 g       | 57,3  | 210 g       | 61,6  | 190 g       | 63,0  | 190 g       | 73,0  |
| 3              | 208 g       | 153,2 | 177 g       | 118,6 | 200 g       | 54,4  | 200 g       | 90,2  | 170 g       | 67,0  |
| 4              | 220 g       | 154,6 | 198 g       | 104,5 | 210 g       | 63,0  | 190 g       | 108,8 | 170 g       | 64,4  |
| 5              | 210 g       | 126,0 | 170 g       | 65,9  | 200 g       | 95,9  | 180 g       | 50,1  | 180 g       | 60,1  |
| 6              | 240 g       | 136,0 | 190 g       | 57,3  | 190 g       | 87,3  | 190 g       | 97,4  | 170 g       | 44,4  |
| 7              | 210 g       | 127,4 | 178 g       | 104,5 | 270 g       | 127,4 | 190 g       | 60,1  | 180 g       | 44,4  |
| 8              | 205 g       | 115,9 | 170 g       | 85,9  | 250 g       | 74,4  | 200 g       | 80,2  | 220 g       | 58,7  |
| 9              | 210 g       | 144,6 | 175 g       | 57,3  | 200 g       | 57,2  | 180 g       | 105,9 | 170 g       | 101,7 |
| 10             | 204 g       | 133,2 | 150 g       | 88,8  | 150 g       | 88,7  | 190 g       | 58,7  | 170 g       | 67,3  |
| $\bar{x}_{10}$ | 209 g       | 133,6 | 176 g       | 82,6  | 215 g       | 74,8  | 191 g       | 77,4  | 182 g       | 61,1  |

Tablica XIII

Wpływ 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylanu na wolne kwasy tłuszczowe (FFS)

Szczury ♂, kilkakrotna aplikacja

1 x dziennie w ciągu 4 dni, w 4 dniu zabito każdorazowo 10 zwierząt w odstępach

30' 1h i 2h po ostatniej aplikacji przez narkozę eterową i nakłucie serca.

10 zwierzętom kontrolnym zaaplikowano zgłębnik żołądkowojelitowy, zwierzęta przed zabiciem na czczo 17 h (por. fig. 4)

Preparat: 7-[3-(N-metylo-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylan 50 mg/kg doustnie, kwas 3-metylopirazolo-5-karboksylowy (3-MPC) równoważnik/kg  $\triangleq$  15 mg/kg doustnie.

Metoda: Acta Biol. tom 12. 520, 1964

| Zwierzę nr   | Ciężar (g) | $\mu$ val/ml osocze |                                                                                                                                                                       |
|--------------|------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 2          | 3                   | 4                                                                                                                                                                     |
| 1            | 160        | 1,17                | Kontrola                                                                                                                                                              |
| 2            | 210        | 1,21                |                                                                                                                                                                       |
| 3            | 230        | 1,24                |                                                                                                                                                                       |
| 4            | 200        | 1,28                |                                                                                                                                                                       |
| 5            | 230        | 1,12                |                                                                                                                                                                       |
| 6            | 260        | 1,41                |                                                                                                                                                                       |
| 7            | 230        | 1,30                |                                                                                                                                                                       |
| 8            | 240        | 1,24                |                                                                                                                                                                       |
| 9            | 240        | 1,49                |                                                                                                                                                                       |
| 10           | 220        | 1,31                |                                                                                                                                                                       |
| $\bar{x}$ 10 | 222        | 1,27                |                                                                                                                                                                       |
| 1            | 270        | 0,72                | 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylan 4X aplikacja 50 mg/kg p.o. 30' po ostatniej aplikacji |
| 2            | 240        | 0,94                |                                                                                                                                                                       |
| 3            | 240        | 0,69                |                                                                                                                                                                       |
| 4            | 240        | 0,83                |                                                                                                                                                                       |
| 5            | 230        | 1,36                |                                                                                                                                                                       |
| 6            | 230        | 0,89                |                                                                                                                                                                       |
| 7            | 230        | 0,66                |                                                                                                                                                                       |
| 8            | 240        | 0,67                |                                                                                                                                                                       |
| 9            | 240        | 0,86                |                                                                                                                                                                       |
| 10           | 240        | 1,07                |                                                                                                                                                                       |
| $\bar{x}$ 10 | 240        | 0,87                | $p < 0,001$                                                                                                                                                           |
| 1            | 230        | 0,75                | 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-                                                                                   |
| 2            | 200        | 0,42                |                                                                                                                                                                       |
| 3            | 220        | 0,45                |                                                                                                                                                                       |
| 4            | 220        | 0,56                |                                                                                                                                                                       |
| 5            | 240        | 0,67                |                                                                                                                                                                       |
| 6            | 230        | 0,54                |                                                                                                                                                                       |
| 7            | 200        | 0,86                |                                                                                                                                                                       |

| 1            | 2   | 3    | 4                                                                                                                                                                  |
|--------------|-----|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8            | 230 | 0,63 | metylopirazolo-5-karboksylan 4X aplikacja 50 mg/kg p.o. 1h po ostatniej aplikacji                                                                                  |
| 9            | 260 | 0,98 |                                                                                                                                                                    |
| 10           | 230 | 0,89 |                                                                                                                                                                    |
| $\bar{x}$ 10 | 226 | 0,68 | $p < 0,001$                                                                                                                                                        |
| 1            | 250 | 0,79 | 7-[3-(metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylan 4X aplikacja 50 mg/kg p.o. 2h po ostatniej aplikacji |
| 2            | 240 | 0,58 |                                                                                                                                                                    |
| 3            | 220 | 0,94 |                                                                                                                                                                    |
| 4            | 190 | 0,80 |                                                                                                                                                                    |
| 5            | 190 | 1,10 |                                                                                                                                                                    |
| 6            | 240 | 1,07 |                                                                                                                                                                    |
| 7            | 210 | 0,84 |                                                                                                                                                                    |
| 8            | 270 | 0,90 |                                                                                                                                                                    |
| 9            | 260 | 0,97 |                                                                                                                                                                    |
| 10           | 280 | 0,83 |                                                                                                                                                                    |
| $\bar{x}$ 10 | 235 | 0,88 | $p < 0,001$                                                                                                                                                        |
| 1            | 210 | 0,66 | kwas 3-metylopirazolo-karboksylowy-5 15 mg/kg p.o. 4X aplikacja 30' po ostatniej aplikacji                                                                         |
| 2            | 190 | 0,59 |                                                                                                                                                                    |
| 3            | 220 | 0,53 |                                                                                                                                                                    |
| 4            | 250 | 0,91 |                                                                                                                                                                    |
| 5            | 210 | 0,56 |                                                                                                                                                                    |
| 6            | 210 | 0,95 |                                                                                                                                                                    |
| 7            | 250 | 1,02 |                                                                                                                                                                    |
| 8            | 220 | 0,81 |                                                                                                                                                                    |
| 9            | 240 | 0,80 |                                                                                                                                                                    |
| 10           | 210 | 0,60 |                                                                                                                                                                    |
| $\bar{x}$ 10 | 221 | 0,74 | $p < 0,001$                                                                                                                                                        |
| 1            | 230 | 0,75 | kwas 3-metylopirazolo-karboksylowy-5 15 mg/kg p.o. 4X aplikacja 1h po ostatniej aplikacji                                                                          |
| 2            | 220 | 0,73 |                                                                                                                                                                    |
| 3            | 210 | 0,95 |                                                                                                                                                                    |
| 4            | 200 | 0,96 |                                                                                                                                                                    |
| 5            | 200 | 1,03 |                                                                                                                                                                    |
| 6            | 230 | 1,16 |                                                                                                                                                                    |
| 7            | 190 | 1,08 |                                                                                                                                                                    |
| 8            | 210 | 0,84 |                                                                                                                                                                    |
| 9            | 220 | 1,24 |                                                                                                                                                                    |
| 10           | 240 | 0,92 |                                                                                                                                                                    |
| $\bar{x}$ 10 | 215 | 0,97 | $p < 0,001$                                                                                                                                                        |
| 1            | 200 | 0,62 | kwas 3-metylopirazolo-karboksylowy-5 15 mg/kg p.o. 4X aplikacja 2h po ostatniej aplikacji                                                                          |
| 2            | 220 | 0,59 |                                                                                                                                                                    |
| 3            | 230 | 0,51 |                                                                                                                                                                    |
| 4            | 250 | 0,70 |                                                                                                                                                                    |
| 5            | 250 | 0,88 |                                                                                                                                                                    |
| 6            | 270 | 0,84 |                                                                                                                                                                    |
| 7            | 220 | 1,27 |                                                                                                                                                                    |
| 8            | 230 | 1,20 |                                                                                                                                                                    |
| 9            | 250 | 0,86 |                                                                                                                                                                    |
| $\bar{x}$ 9  | 235 | 0,83 | $p < 0,001$                                                                                                                                                        |

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 3-metylopirazolo-5-karboksylianów o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają wodór, prostolańcuchowe albo rozgałęzione rodniki alkilowe o 1—4 atomach węgla, grupy hydroksyalkilowe, alkoksyalkilowe, aralkilowe albo norbornylowe albo razem z atomem azotu, z którym są połączone, oznaczają rodnik morfolinowy, **znamienny tym**, że odpowiednio podstawione 1,3-dwumetyloksantyny o ogólnym wzorze 2, w którym  $R_1$  i  $R_2$  mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w obecności rozpuszczal-

nika z kwasem 3-metylopirazolokarboksyliowym-5.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się przy użyciu równomolowych ilości składników reakcji.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję przeprowadza się w temperaturze 40—100°C, korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się niższe alkohole jako rozpuszczalniki, ewentualnie w mieszaninie z innymi rozpuszczalnikami.

Tablica X

Oznaczenie cholesterolu (surowica)  
Szczury ♂, 18<sup>h</sup> na czczo, narkoza eterowa,  
natłucie serca  
7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylian

| Zwierzęta kontrolne |            |                  | 1 h przed zabiciem<br>100 mg/kg 7-[3-(N-metylo-N-2-hydroksyetylo)-amino-2-hydroksypropylo]-1,3-dwumetyloksantyno-3-metylopirazolo-5-karboksylian p.o |            |             |
|---------------------|------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| nr                  | ciężar /g/ | cholesterol mg % | nr                                                                                                                                                   | ciężar /g/ | cholesterol |
| 1                   | 204        | 90,52            | 1                                                                                                                                                    | 219        | 78,45       |
| 2                   | 240        | 76,72            | 2                                                                                                                                                    | 152        | 50,86       |
| 3                   | 238        | 82,76            | 3                                                                                                                                                    | 198        | 57,76       |
| 4                   | 250        | 79,31            | 4                                                                                                                                                    | 196        | 47,41       |
| 5                   | 230        | 65,52            | 5                                                                                                                                                    | 203        | 62,07       |
| 6                   | 225        | 74,14            | 6                                                                                                                                                    | 178        | 48,28       |
| 7                   | 150        | 62,07            | 7                                                                                                                                                    | 190        | 65,52       |
| 8                   | 210        | 67,24            | 8                                                                                                                                                    | 200        | 56,03       |
| 9                   | 200        | 78,45            | 9                                                                                                                                                    | 200        | 65,52       |
| 10                  | 236        | 80,17            | 10                                                                                                                                                   | 224        | 38,79       |

 $\bar{x}^{10}$ 

218

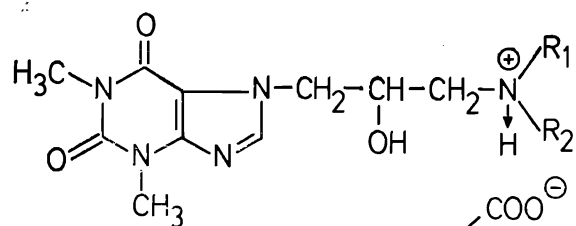
75,69

 $\bar{x}$ 

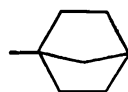
196

57,07

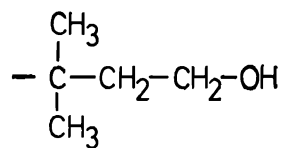
 $p < 0,001$



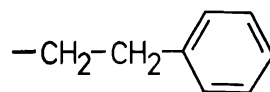
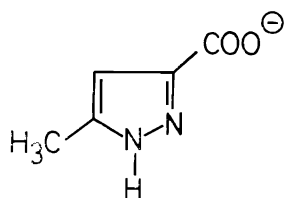
WZÓR 1



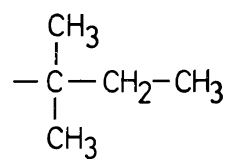
WZÓR 3



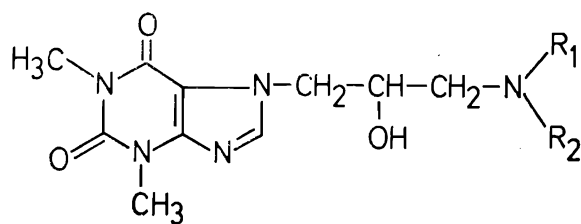
WZÓR 4



WZÓR 5



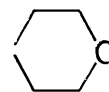
WZÓR 6



WZÓR 2



WZÓR 7



WZÓR 8