

СИНТЕЗ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ И СОЛЕЙ 2-ГЕТАРИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫХ 5,5-ДИМЕТИЛ-4-ОКСО-2-ГЕКСЕНОВЫХ КИСЛОТ

Кириков А. Ю., Игидов Н. М., Булатов И. П., Котегов В. П.

*ГБОУ ВПО Росздрава «Пермская государственная фармацевтическая академия»
614990 Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, 2, e-mail: felixdela@yandex.ru*

Проблема лечения сахарного диабета приобретает с каждым годом все более выраженный социальный характер. Высокий риск появления серьезных побочных эффектов пероральных противодиабетических средств сохраняет актуальность поиска новых химических соединений, обладающих гипогликемическими свойствами. С целью дальнейшего изучения химических свойств 5-трет-бутил-2-гетариламино-4-оксогекс-2-еновых кислот, а также исследования биологической активности нами были синтезированы 5,5-диметил-2-гетариламино-4-оксо-2-гексеноаты 3-метил-2-пиридиламмония и 4-метил-2-пиридиламмония и N-замещенные амиды 5-трет-бутил-2-гетариламино-4-оксогекс-2-еновых кислот. Проведен скрининг 10 соединений: амидов и солей 2-гетариламинопроизводных 5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот с целью анализа их влияния на уровень гликемии интактных крыс. Показано, что соединения оказывают разнонаправленное влияние на содержание глюкозы в крови животных. Проведенные исследования свидетельствуют о неоднозначном влиянии соединений данного ряда на уровень гликемии интактных животных. В отличие от производных сульфонилмочевины, обладающих гипогликемическим эффектом и в отличие от производных бигуанида, повышающих сахар крови нормогликемических животных, изучаемые вещества на уровень глюкозы крови действуют двухфазно. Не исключено, что это свидетельствует об их возможном блокирующем влиянии на различные типы калиевых каналов и обусловленной этим вторичной активации потенциалчувствительных кальциевых каналов.

Ключевые слова: 5-трет-бутил-2-гетариламино-4-оксогекс-2-еновые кислоты, гипогликемическая активность.

SYNTHESIS AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF AMIDES AND PYRIDINE SALTS OF DERIVATIVES OF 5,5-DIMETHYL-2-HETARYLAMINO-4-OXOHX-2-ENOIC ACIDS

Kirikov A. Yu., Igidov N. M., Bulatov I. P., Kotegov V. P.

Perm' state pharmaceutical academy. 614990 Perm', Polevayastreet, 2, e-mail: felixdela@yandex.ru

The problem of diabetes becomes every year more and more for social programs. High risk of serious side effects of oral antidiabetic medicines remains relevant search of new chemical compounds with hypoglycemic properties. In order to further study the chemical properties of 5-tert-butyl-2-getarylamino-4-oxohexyl-2-enoic acid, and studies of biological activity we synthesized 5,5-dimethyl-2-getarylamino-4-oxo-2-hexanoate 3-methyl-2-piridilammonium and 4-methyl-2-piridilammonium and N-substituted amides of 5-tert-butyl-2-4-getarylamino oxohexyl-2-enoate. Screened 10 compounds: amides and salts of derivates of 2-getarylamino-5,5-dimethyl-4-oxo-2-hexene acids in order to analyze their effect on blood glucose levels in intact rats. It is shown that the compounds have a multidirectional effect on blood glucose in animals. Studies have shown an ambiguous effect of the compounds of the series on the blood glucose levels in intact animals. Unlike sulfonylureas having hypoglycemic effect and in contrast to the biguanide derivatives that increase blood sugar normoglycemic animals studied substance on the blood glucose levels are two-phase. It is possible that this is a sign of a blocking effect on different types of potassium channels and due to secondary activation of potential-sensitive calcium channels.

Keywords: 5-tert-butyl-2-hetarylamino-4-oxohex-2-enoic acids, hypoglycemic activity.

Введение

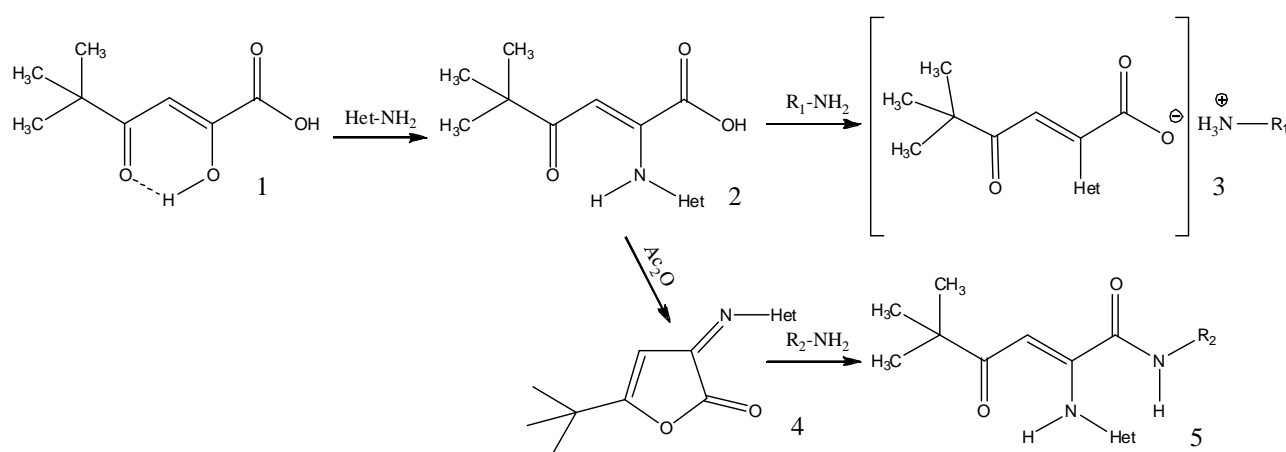
Проблема лечения сахарного диабета приобретает с каждым годом все более выраженный социальный характер. Высокий риск появления серьезных побочных эффектов пероральных противодиабетических средств сохраняет актуальность поиска новых химических соединений, обладающих гипогликемическими свойствами [1].

Химическая часть

Ранее проведенные исследования показали, что производные ароилпировиноградных кислот обладают гипогликемической активностью [2, 3, 4].

С целью дальнейшего изучения химических свойств 5-трет-бутил-2-гетариламино-4-оксогекс-2-еновых кислот (2), а также исследования биологической активности нами были синтезированы 5,5-диметил-2-гетариламино-4-оксо-2-гексеноаты 3-метил-2-пиридиламмония и 4-метил-2-пиридиламмония (3) и N-замещенные амиды 5-трет-бутил-2-гетариламино-4-оксогекс-2-еновых кислот (5) (схема 1).

Схема 1



где

Het=антипирил-(3в,5в,5ж);3-карбоксамид-4,5,6,7-тетрагидробензотиофенил-2 (3а,3б,5а-5д,5е,5з-5к)

R₁= 3-метил-2-пиридил (3а); 4-метил-2-пиридил (3б,3в)

R₂=циклогексил-(5а, 5б); фенил- (5в); 2-гидрокси-3-изопропил-6-метилфенил (5г); 2-пиридил(5д); 3-пиридил(5е); 4-пиридил(5ж); 4-метил-2-пиридил(5з,5и); 6-метил-2-пиридил(5к).

Полученные соединения представляют собой бесцветные (3а,5а) или окрашенные в желтый цвет (3б,3в,5б-к) кристаллические вещества, растворимые в хлороформе, ацетоне, диметилсульфоксиде, диметилформамиде, малорастворимые в эфире, не растворимые в гексане и воде. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК- и ЯМР ¹Н спектроскопии.

Экспериментальная часть

ИК -спектры записаны на приборе Specord M-80, ФСМ-1201 в вазелиновой пасте. Спектры ЯМР ¹Н получены на приборах Bruker 300A (300.05 МГц), TeslaBS-567A(100 МГц)

в DMSO-d₆ и CDCl₃, внутренний стандарт –ГМДС. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках «Silufol 254 UV» или «Sorbfil» в системе эфир-бензол-ацетон (10:9:1), пятна детектировали парами йода.

5,5-Диметил-2-гетариламино-4-оксо-2-гексеноаты 3-метил-2-пиридиламмония и 4-метил-2-пиридиламмония (3а-в). К раствору 0,1 ммольсоответствующей енаминокислоты(2) в 10 мл безводного бензола добавляли 0,1 ммоль соответствующего пиридиламина в 10 мл безводного бензола. Нагревали в течение 5–7 минут. Реакционную смесь охлаждали, растворитель упаривали, сухой остаток перекристаллизовали из толуола.

N-Замещенные амиды 5-трет-бутил-2-гетариламино-4-оксогекс-2-еновых кислот (5а-к).

К раствору 0,2ммольсоответствующего фуранона (4) в 10 мл безводного толуола добавляли смесь 0,2ммоль соответствующего амина в 10 мл безводного толуола и 0,1 мл уксусной кислоты. Нагревали в течение 10–15 минут. Реакционную смесь охлаждали, растворитель упаривали, сухой остаток перекристаллизовали из толуола (5а-5в, 5д-5ж, 5и,5к); из этанола (5г); из бензола (5з).

2-[(3-(Этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]-5,5-диметил-4-оксо-2-гексаноат 3-метил-2-пиридиламмония (3а). Выход 0,45 г (48 %), Т.пл. = 149–150°C, (толуол). C₂₅H₃₃N₃O₅S.ИК спектр, ν, см⁻¹: 3406 (ON⁺H₃), 3297 (NH), 1645 (C=O), 1598, 1573 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1.02 с (9H, C(CH₃)₃), 1.14 с (9H, C(CH₃)₃), 1.34 т (3H, CH₂CH₃), 1.41-1.76, 2.52-2.71 гр. с (8H, циклогексил), 2.12 с (3H, CH₃), 2.30 с (3H, CH₃), 4.22 кв (2H, CH₂CH₃), 5.67 с (1H, CH), 6.16 с (1H, CH), 6.51 т (3H, ON⁺H₃), 7.07-7.78 м (3H, 3-метилпиридил), 10.16 с (1H, NH), 12.74 с (1H, NH).

2-[(3-(Этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]-5,5-диметил-4-оксо-2-гексаноат 4-метил-2-пиридиламмония (3б). Выход 0,32г (51 %) , Т.пл. = 165–166 °С, (толуол). C₂₃H₃₂N₄O₄S.ИК спектр, ν, см⁻¹: 3347 (ON⁺H₃, NH), 3160 (NH), 1671 (C=O), 1612, 1570 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1.15 с (9H, C(CH₃)₃), 2.31 с (3H, CH₃), 1.68-1.84, 2.50-2.69 гр. с (8H, циклогексил), 5.78 с (1H, CH), 6.44 с (3H, O⁺NH₃), 7.10–7.46 м (3H, пиридил), 11.21 с (1H, NH).

2-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино]-5,5-диметил-4-оксо-2-гексаноат 4-метил-2-пиридиламмония (3в). Выход 0,54г (83 %), Т.пл. = 185–186 °С, (толуол). C₂₅H₃₁N₅O₄. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3281 (ON⁺H₃), 3188 (NH), 1668 (C=O), 1609, 1561 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1.12 с (9H, C(CH₃)₃), 2.11 с (3H, CH₃), 2.22 с (3H, CH₃), 2.93 с (3H, CH₃), 5.83 с (1H, CH), 6.09 уш. с, 6.14 уш. с, 6.47 уш. с (3H, O⁺NH₃), 7.01-7.37 м (8H, C₆H₅, пиридил), 11.23 с (1H, NH).

2-[(1-(Циклогексиламино)-5,5-диметил-1,4-диоксогекс-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксами́д (5а). Выход 0,57 г (67 %), Т.пл. = 174–176 °С, (толуол). $C_{23}H_{33}N_3O_3S$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3424 (CONH), 3320 (NH), 1650(CONH), 1614, 1568 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ , м.д.: 1.15с (9H, C(CH₃)₃), 1.22-2.56 гр.с (19H, (2 циклогексил), 5.57с (1H, CH), 6.83 с (1H, CONH), 7.64с (1H, CONH), 8.40 д (1H, CONH), 11.39 с (1H, NH).

N-Циклогексил-2-[(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино]5,5-диметил-4-оксогекс-2-енами́д (5б). Выход 0,52 г (61 %), Т.пл. = 144–146 °С, (толуол). $C_{25}H_{34}N_4O_3$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3284 (NH), 1690(CONH), 1664 (C=O), 1614 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ , м.д.: 1.15с (9H, C(CH₃)₃), 1.41-1.78 гр.с (11H, циклогексил), 2.19с (3H, CH₃), 3.04с (3H, CH₃), 5.63 с (1H, CH), 6.85 д (1H, CONH), 7.19-7.37м (5H, C₆H₅), 10.54с (1H, NH).

2-[-5,5-Диметил-1,4-диоксо-1-(фениламино)гекс-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксами́д (5в). Выход 0,45г (34 %), Т.пл. = 198–199°С, (толуол) $C_{23}H_{27}N_3O_3S$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3359 (CONH), 3163 (NH), 1713 (CONH), 1674(CONH), 1642, 1620 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ , м.д.: 1.16с (9H, C(CH₃)₃), 1.71, 2.51-2.60 гр.с (8H, циклогексил), 5.67с (1H, CH), 7.07-7.34 м (5H, C₆H₅), 7.60с (1H, CONH), 7.63 с (1H, CONH), 10.82с (1H, CONH), 12.25 с (1H, NH).

2-[(1-((2-Гидрокси-3-изопропил-6-метилфенил)амино)-5,5-диметил-1,3,-диоксогекс-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксами́д (5 г). Выход 0,9г (91 %), Т.пл. = 201–203 °С, (этанол). $C_{27}H_{35}N_3O_4S$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3190 (NH), 1660 (CONH), 1650, 1630 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ , м.д.: 1.15-1.28 гр. с (15H, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂), 2.03с (3H, CH₃), 1.80, 2.71-2.76 гр.с (8H, циклогексил), 3.01м (1H, CH(CH₃)₂), 5.29 с (1H, CH), 5.65–5.95 гр. с (3H, CH, CONH₂), 6.56 с, 6.83 с (3H, OH, C₆H₂), 9.25с (1H, CONH), 11.30 с (1H, NH), 12.88 с (1H, NH).

2-[-5,5-Диметил-1,4-диоксо-1-(пиридин-2-иламино)гекс-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксами́д (5д). Выход 0,48 г (58 %), Т.пл. = 139–141°С, (толуол). $C_{22}H_{26}N_4O_3S$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3485 (CONH), 3370 (CONH), 3168 (NH), 1724 (CONH), 1665 (C=O), 1640, 1583 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ , м.д.: 0.92 с (9H, C(CH₃)₃), 1.13с (9H, C(CH₃)₃), 1.18 с (9H, (CCH₃)₃), 1.72–2.68 гр.с (8H, циклогексил), 4.25 с (2H, CH₂), 5.78с (1H, CH), 6.17 с (1H, CH), 6.99–7.72 м (6H, пиридил, CONH₂), 9.56с (1H, CONH), 9.64с (1H, CONH), 10.99 с (1H, NH), 11.56 с (1H, NH).

2-[(5,5-Диметил-1,4-диоксо-1-(пиридин-3-иламино)гекс-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксаимид (5е). Выход 0,4 г (47 %), Т.пл. = 157–158°C, (толуол). $C_{22}H_{26}N_4O_3S$. Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 0.87с (9H, (CCH₃)₃), 1.82, 2.68гр. (8H, циклогексил), 6.02 с (1H, CH), 6.40 уш. с (2H, CONH₂), 7.08-7.91 м (4H, пиридил), 8.80 с (1H, CONH), 10.90 с (1H, NH).

2-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино]-5,5-диметил-4-оксо-N-(пиридин-4-ил)гекс-2-енамид (5ж). Выход 0,39г (46 %), Т.пл. = 208–210°C, (толуол). $C_{22}H_{26}N_4O_3S$. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3244 (CONH), 3171 (NH), 1690 (CONH), 1651, 1589 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1.02 с (9H, C(CH₃)₃), 1.14 с (9H, C(CH₃)₃), 2.20 с (3H, CH₃), 2.94 с (3H, CH₃), 5.69 с (1H, CH), 6.32 с (1H, CH), 7.09-8.33 м (9H, C₆H₅, пиридил), 10.70 уш. с (1H, CONH), 10.89 с (1H, NH).

2-[(5,5-Диметил-1-((4-метилпиридин-2-ил)амино)-1,4-диоксо-гекс-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксаимид (5з). Выход 0,42г(62%), Т.пл. = 191-193°C, (бензол). $C_{23}H_{28}N_4O_3S$. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3398 (CONH), 3333 (NH), 3146 (NH), 1704 (CONH), 1662 (CONH), 1606, 1567 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 0.83с (9H, C(CH₃)₃), 1.08с (9H, C(CH₃)₃C), 1.71-1.77, 2.51-2.87гр.с (8H, циклогексил), 2.20 с (3H, CH₃), 2.35 с (3H, CH₃), 5.68с (1H, CH), 6.01 с (1H, CH), 6.93-8.35 м (5H, пиридил, CONH₂) 10.72с (1H, CONH), 11.27с (1H, CONH), 12.20 с (1H, NH).

2-[(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)амино]-5,5-диметил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-оксогекс-2-енамид (5и68). Выход 0,52 г (78 %), Т.пл. = 186–188 °С, (толуол). $C_{25}H_{29}N_5O_3$. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3280 (CONH), 1671 (CONH), 1601, 1561 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1.11 с (9H, C(CH₃)₃), 2.18 с (6H, 2CH₃), 2.94 с (3H, CH₃), 5.68 с (1H, CH), 6.31 с (1H, CONH), 7.03-7.57 м (8H, C₆H₅, пиридил), 11.02 с (1H, NH).

2-[(5,5-Диметил-1-((6-метилпиридин-2-ил)амино)-1,4-диоксо-гекс-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоксаимид (5 к). Выход 0,24 г (28 %), Т.пл. = 71–73 °С, (толуол). $C_{23}H_{28}N_4O_3S$. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3429 (CONH), 3319 (CONH), 3191 (NH), 1710 (CONH), 1662 (CONH), 1595, 1573 (C=O, C=C). Спектр ЯМР¹H, ДМСО-d₆, δ, м.д.: 1.17с (9H, C(CH₃)₃), 1.24 с (3H, CH₃), 1.72-1.81, 2.48-2.66гр.с (8H, циклогексил), 5.79с (1H, CH), 6.85 уш. с (2H, CONH₂), 7.02-7.55 м (3H, пиридил), 10.88с (1H, CONH), 11.38 с (1H, NH).

Биологическая активность

Проведен скрининг 10 соединений: амидов и солей 2-гетариламинопроизводных 5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот с целью анализа их влияния на уровень гликемии интактных крыс. Эксперименты выполнены на нелинейных крысах-самцах массой 210–240 г.

Исследуемые вещества и препараты сравнения вводили однократно через рот в скрининговой дозе 25 мг/кг в виде суспензии 1 % крахмальной слизи. В контрольной серии эксперимента в эквивалентном количестве применяли одну крахмальную слизь. Содержание глюкозы в крови животных определяли глюкозооксидазным методом до, а также через 3 и 5 часов после введения исследуемых веществ. В качестве эталонов сравнения использовали препараты двух классов: производные сульфонилмочевины – гликлазид и карбутамид, а также производное бигуанидного ряда – метформин [5]. Результаты исследований указаны в таблице 1.

Таблица 1

Влияние амидов и солей 2-гетериламино-производных 5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот на уровень гликемии интактных крыс

Серия опыта	Уровень гликемии		
	исходн., ммоль/л	3 час, % от исх.	5 час, % от исх.
5л	3,30±0,24	+10,40±6,67*	+16,49±6,91*
5ж	3,92±0,26	-12,49±4,04	+6,81±5,48
Контроль	3,65±0,06	-6,5±1,3	-4,5±2,0
5з	4,23±0,23	-8,10±4,85	-0,63±5,47
Контроль	4,23±0,13	-4,56±2,11	-5,92±3,11
5в	4,67±0,11	-0,31±5,32	-11,59±4,14
5и	4,45±0,19	-6,06±4,84	+5,41±1,80
Контроль	4,73±0,14	-6,1±1,1	-9,7±2,2
5в	4,67±0,11	-0,31±5,32	-11,59±4,14
5и	4,45±0,19	-6,06±4,84	+5,41±1,80
Контроль	4,73±0,14	-6,1±1,1	-9,7±2,2

Зв	5,05±0,15	-5,44±4,00	+0,11±5,03
Контроль	4,96±0,14	-6,7±2,3	-11,2±2,5
5к	5,38±0,08	-12,99±1,71*	+2,61±3,21*
5г	5,88±0,22	-11,49±4,31	-6,14±6,23
3а	5,85±0,13	-7,09±4,01	-5,46±3,33
3б	5,73±0,16	-8,74±3,40	-1,27±5,48
Контроль	5,55±0,16	-3,05±4,10	-13,30±4,02
Гликлазид	4,28±0,39	-24,8±3,0*	-14,5±4,9
Карбутамид	4,10±0,13	-17,1±8,7	-19,5±2,2*
Метформин	4,10±0,79	+6,1±4,1*	+ 8,9±4,6*
Контроль	4,02±0,14	- 5,5±2,4	-8,2±1,5

Примечание: достоверность отличий по сравнению с соответствующим контролем при $P \leq 0,05$ – *.

Показано, что соединения оказывают разнонаправленное влияние на содержание глюкозы в крови животных (табл. 1). Если вещество 5 л действует гипергликемически, то 5 к обладает двухфазным эффектом: первые 3 часа снижает уровень гликемии на 12,99 %, а спустя 5 часов повышает его на 2,61 %. Препараты сравнения группы сульфонилмочевины в этих условиях проявили слабую гипогликемическую активность. Так, гликлазид понижал сахар крови лишь через 3 часа с последующим уменьшением действия, а карбутамид, напротив, обеспечивал сахароснижающий эффект только к концу исследования. Бигуанидный эталон сравнения метформин при введении интактным крысам на всём протяжении опыта действовал гипергликемически.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о неоднозначном влиянии соединений данного ряда на уровень гликемии интактных животных. В отличие от производных сульфонилмочевины, обладающих гипогликемическим эффектом, и в отличие от производных бигуанида, повышающих сахар крови нормогликемических животных, изучаемые вещества на уровень глюкозы крови действуют двухфазно. Не исключено, что это свидетельствует об их возможном блокирующем влиянии на различные типы калиевых

каналов и обусловленной этим вторичной активации потенциал чувствительных кальциевых каналов [6]. Данный эффект, как известно, может усиливать высвобождение из пресинаптических окончаний норадреналина, повышать опосредованную кальцием секрецию инсулина, одновременно увеличивая сосудистое сопротивление и артериальное давление. По-видимому, эта особенность изучаемых 2-гетериламинопроизводных 5,5-диметил-4-оксо-2-гексеновых кислот объясняет неоднозначность их гликемических свойств.

Список литературы

1. Аметов А. С. Подходы к управлению сахарным диабетом 2 типа / А. С. Аметов, Т. Ю. Демидова, А. В. Мельник // Рус. мед. журн. – 2005.– Т.13. – № 28. – С. 1933–1937.
2. Бородин А. Ю. Синтез и биологическая активность аммонийных солей ацилпировиноградных кислот [Текст] / А. Ю. Бородин, М. С. Носова, Н. М. Игидов [и др.] // Проблеми ситнзу біологічноактивних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій. Матеріали української науково-практичної конференції, посвященої пам'яті доктора хімічних наук, професора Павла Алексєєвича Петюніна. – Харків, 2009. – С. 39.
3. Пулина Н. А. Гипогликемическая активность производных ароилпировиноградных кислот / Н. А. Пулина, Т. А. Юшкова, А. И. Краснова, Ф. В. Собин, В. В. Юшков // Фармация. – 2009. – № 7. – С. 36–38.
4. Слюсаренко Е. И., Городецкова Н. Р., Песоцкая Г. В., Левченко Е. С. и др. Производные пиридина, обладающие гипогликемической и анальгетической активностью // Хим. фарм. журн. – 1989. – Т. 23. – № 9. – С. 1076–1080.
5. K. Srinivasan. Animal models in type 2 diabetes research: An overview / K. Srinivasan, P. Ramarao // Indian J Med Res 125. – March 2007. – P. 451 –472.
6. Каспаров С. А. О возможностях фармакологической регуляции функции калиевых каналов / С. А. Каспаров // Фармакол. и токсикол. – 1989. – Т. 52. – № 3. – С. 88–93.

Рецензенты:

Сыропятов Б. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патологии Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь.

Михайловский А. Г., д-р фармацевт. наук, доцент, профессор, зав. кафедрой неорганической химии Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь.