

ХИМИКО фармацевтический журнал

«МЕДИЦИНА» МОСКВА • 1978

8

Поиск новых лекарственных средств

УДК 615.252.349

◆
В. П. Черных

ПОИСК ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Харьковский фармацевтический институт

Поступила 31/1 1978 г.

Одной из первых групп химических соединений, проявляющих сахароснижающую активность, были гуанидин и его производные [1, 2]. Однако сам гуанидин не мог быть использован для лечения сахарного диабета из-за высокой токсичности.

В 1926 г. были синтезированы [3] синталин А (декаметилендигуанид) и синталин В (додекаметилендигуанид), в молекулах которых два остатка гуанидина соединены полиметиленовой цепочкой. При фармакологическом изучении этих соединений оказалось, что с удлинением алифатической цепи гипогликемическое действие усиливалось и возрастало вплоть до декаметилендигуанида, который действует в 150 раз сильнее, чем гуанидин. Дальнейшее удлинение цепи приводит к ослаблению действия препаратов [4]. Наряду с высоким терапевтическим эффектом этих препаратов отмечено токсическое действие на печень, почки, мозговой слой надпочечников и на α -клетки поджелудочной железы [5].

В середине 50-х годов было описано [6] сахароснижающее действие фенэтилбигуанида. Начиная с этого периода было синтезировано большое количество гуанидиновых и бигуанидиновых производных типа $RNHC(=NR')NHR'$ (I); $RNHC(=NH)NHC(=NH)NH_2$ (II).

В фармакологическом отношении интересными оказались соединения, содержащие в своей структуре такие радикалы, как фенилэтил [7], бензил [8], адамантил [9], тиадиазолил [10], фурил [11], циклогексил [11], а также алкильные [12] и др. [13]. Из двух групп рассмотренных соединений наибольшее внимание привлекают бигуанидные производные, в молекуле которых один или два атома водорода при одном атоме азота замещены на радикалы. Синтез этой группы соединений осуществляется путем взаимодействия аминов с дициандиамидом [7, 9—12].

Природа радикала, связанного с одним из атомов азота бигуанида, оказывает существенное влияние на проявление сахароснижающего эффекта. Так, β -фенилэтилбигуанид дает более сильный гипогликемический эффект, чем бензилбигуанид [7]. Введение в *пара*-положение бензольного кольца бигуанидов метоксильной группы или галогена способствует увеличению гипогликемического эффекта. Из алкилбигуанидов эффективными оказались амил-, изоамил- и бутилбигуаниды [12], а удлинение алкильного остатка более чем на 6 атомов углерода ведет к ослаблению сахароснижающего действия.

Среди большого числа синтезированных производных бигуанида широкое клиническое применение в различных странах получили только три препарата [14] общей формулы II (буформин, метформин, феноформин). К лечению диабета бигуанидами прибегают, как правило, в случае резистентности больных к инсулину или сульфонилмочевинам, а также при юношеской форме диабета [15].

Изучение механизма действия бигуанидов показало, что они снижают уровень сахара в крови в результате повышения проницаемости клеточных мембран и усвоения глюкозы тканями [16]. Некоторые авторы отмечают, что бигуаниды стимулируют поглощение глюкозы мышечными клетками посредством потенцирования действия инсулина [17] и не понижают содержания гликогена в печени, а скорее повышают его путем торможения гликогеногенеза из белков и жира. В литературе также отмечается, что бигуаниды не оказывают действия на островковый аппарат и могут проявлять его даже в отсутствии поджелудочной железы [4]. Таким образом, вопрос об окончательном установлении механизма действия бигуанидов остается неразрешенным.

Несмотря на указанные положительные стороны бигуанидов, последние находят ограниченное применение при лечении диабета. Так, согласно данным литературы [18], с 1961 по 1963 г. в США из 20 000 больных диабетом только 10% лечились бигуанидами, а по мнению некоторых авторов [19], препараты этой группы следует рассматривать как второстепенные терапевтические средства, которые применимы только при поздней резистентности к сульфонилмочевинам. К побочному действию бигуанидов относятся такие явления, как тошнота, позыв на рвоту, чувство слабости, желудочно-кишечные расстройства, под действием бигуанидов возможно также появление ацидоза, вызванного накоплением молочной кислоты [15]. Но основным недостатком бигуанидов является близость терапевтической и токсической доз, что, естественно, ограничивает их применение [20].

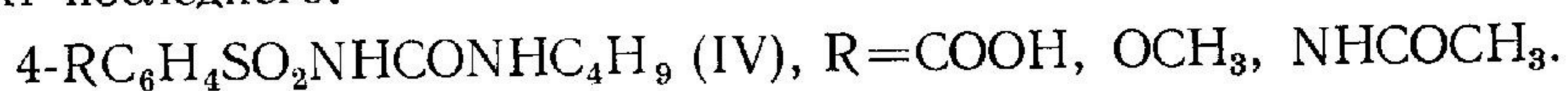
Новая эра в лечении сахарного диабета начинается с введения в лечебную практику сульфамидных препаратов, которыми пользуются в настоящее время 50% больных сахарным диабетом [21].

В 1942 г. при клинических испытаниях нового сульфаниламидного препарата ИПТД (5-изопропил-2-сульфаниламидо-1,3,4-тиадиазол) [22] для лечения инфекционных заболеваний было установлено, что он наряду с бактериостатическим действием вызывал резкое уменьшение содержания сахара в крови. Это важное свойство сульфида было принято во внимание химиками и фармакологами при дальнейших поисках препаратов сахароснижающего действия. При замене изопропильного радикала в ИПТД на другие алкильные радикалы ($C_1—C_7$) было показано, что все соединения, кроме метильного и этильного производных, проявляют гипогликемическую

активность [22]. Однако высокая токсичность этих препаратов в отношении печени и почек не позволила широко использовать их в терапии сахарного диабета [23]. Из соединений подобного типа во Франции выпускается глипазол [24], уменьшающий содержание сахара в крови до 65%. Но наиболее перспективным направлением оказалось исследование производных сульфонилмочевин.

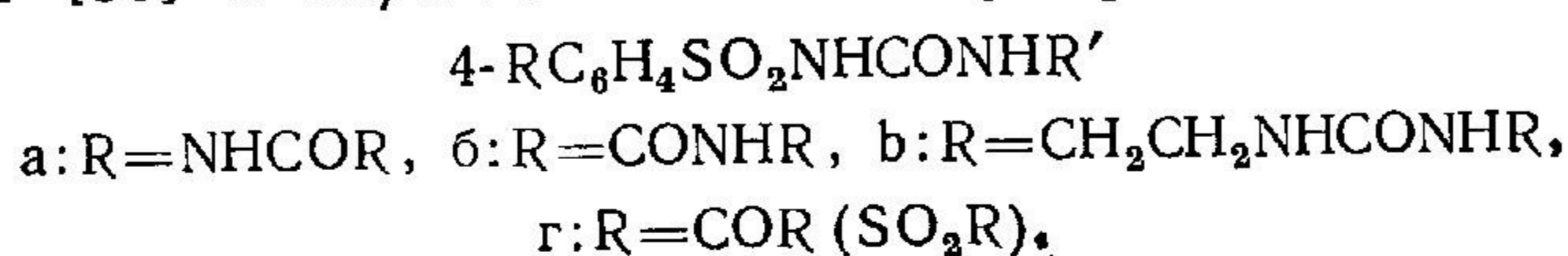
Одним из первых препаратов, относящихся к сульфонилмочевинам, был лоранил $4\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHCONHCH}(\text{CH}_3)_2$ (III) [25]. С заменой изопропильного радикала в III на бутильный был получен препарат BZ-55 (надизан), оказывающий более выраженное гипогликемическое действие [26]. Наряду с сахароснижающей активностью надизан оказывает и побочное антимикробное действие, в особенности в отношении микрофлоры кишечника [27]. Стремясь свести на нет побочное действие надизана, в последнем аминогруппа была заменена на метильную группу, в результате чего был получен новый препарат Д-860 (растинон, бутамид), у которого отсутствовала антимикробная активность и сохранялся сахароснижающий эффект [28].

На примере бутамида и надизана наглядно показано, что природа заместителя в ароматическом ядре сульфонилмочевин оказывает большое влияние на изменение сахароснижающей активности. Так, установлено [29], что гипогликемическая активность не проявляется при введении в бензольное кольцо соединений IV карбоксильной и метоксигрупп, а ацетильная группа, введенная в молекулу надизана, уменьшает гипогликемический эффект последнего.



Вместе с тем введение в аминогруппу сульфонилмочевин ацильных остатков ненасыщенных монокарбоновых [30] или гетерилкарбоновых кислот [31] приводит к проявлению выраженной антидиабетической активности (Va). Замена карбоксильной группы неактивного соединения IV на замещенные амидные остатки приводит к резкому увеличению сахароснижающего действия (Vб) [32]. Не уменьшается сахароснижающая активность у соединений и при отдалении алкиламидных и уреидных групп от бензольного кольца метиленовыми группами (Vв) [33].

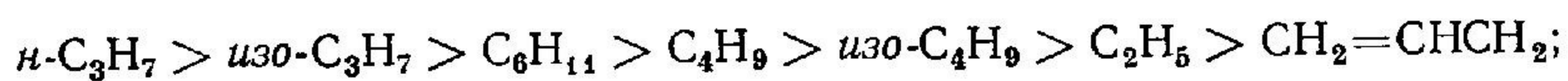
Интересную серию фармакологически активных соединений составили ацилбензолсульфонилмочевины (Vг), наибольшая активность которых проявляется при введении ацильных остатков алканкарбоновых [34] и алкансульфокислот [35] в *para*-положение к сульфонилмочевинной группе.



Из рассмотренных выше структур сульфонилмочевин наглядно видно, что разнообразное сочетание радикалов, связанных с сульфонильной и амидной группами, приводит к соединениям, которые могут быть представлены общей формулой $\text{RSO}_2\text{NHCONHR}'$ (VI).

Рассматривая активность сульфонилмочевин с точки зрения зависимости между строением и действием, следует отметить, что сахароснижающая активность не изменяется при замене бензольного кольца на нафталиновое [36], тетрагидронафталиновое [37], бифенильное [38], индановое [39] или гетероциклическое [40]. Наиболее существенное повышение активности происходит при замене арильного радикала (R) в аренсульфонилмочевинах на алкиламиногруппу или на гетероциклический остаток, непосредственно связанный азотом с сульфонильной группой [41].

Не менее важное значение для проявления сахароснижающей активности имеет и природа радикала, связанного с карбамидным азотом (R' в соединениях VI). Так, показано [42], что активность сульфонилмочевин уменьшается в следующем ряду алифатических заместителей:



Наряду с указанными радикалами на проявлении сахароснижающей активности положительно сказывается введение в карбамидную часть сульфонилмочевин и таких заместителей, как адамантил, пенталенил, борнил и др. [36, 43—46].

Арилдисульфонилмочевины, дисульфонилмочевины бифенила и диарилсульфонилуреиды алканов не показали особых преимуществ перед моносульфонилмочевиными [39, 47].

Из производных сульфонилмочевин практическое применение нашли 25 препаратов [48].

Решение проблемы создания пероральных антидиабетиков потребовало разработки способов их получения, в основе которых лежат следующие превращения:

1) конденсация аренсульфамидов с эфирами изоциановой кислоты [49, 50], карбамилхлоридами [51], эфирами карбаминовой кислоты [52], алкилмочевиными [53], нитрозометилмочевиной [54], амидами [55], азидами кислот [52] и углекислым газом [56];

2) взаимодействие аренсульfoxлоридов с эфирами изомочевины [57] и изотиомочевины [58], а также N-алкил-N'-оксимочевиными [59];

3) амидирование первичными аминами сульфоуретанов [46, 50, 60], сульфонилмочевин [49, 61], сульфонилизотиоцианатов [62], сульфонилизоцианатов [43] и N-дихлорметиленаренсульфамидов [63];

4) окисление N-аренсульфенил-N'-алкилмочевин [64] и аренсульфонилтиомочевин [42, 65];

5) омыление N-аренсульфонил-N'-алкилхлорформамидинов [66] и N-арил-N'-алкилкарбоксиимидов [67];

6) конденсация натриевых солей аренсульфомочевин с галогенпроизводными углеводов [68].

Методы идентификации и количественного определения для сульфонилмочевинных препаратов подробно описаны [69, 70].

Пригодными в качестве сахароснижающих препаратов оказались сернистые аналоги сульфонилмочевин — производные тио- и изотио-уреидов [62, 71]. Однако по эффективности они в значительной мере уступают сульфонилмочевиным [62, 72]. Эта группа препаратов получается при взаимодействии арилсульфонилизоцианатов с аминами [62] или при нагревании последних с эфирами аренсульфонилдитиокарбаминовой кислоты [71].

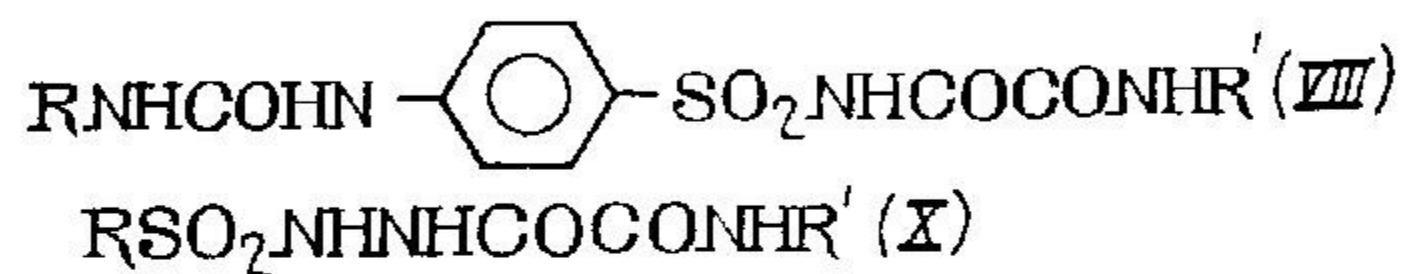
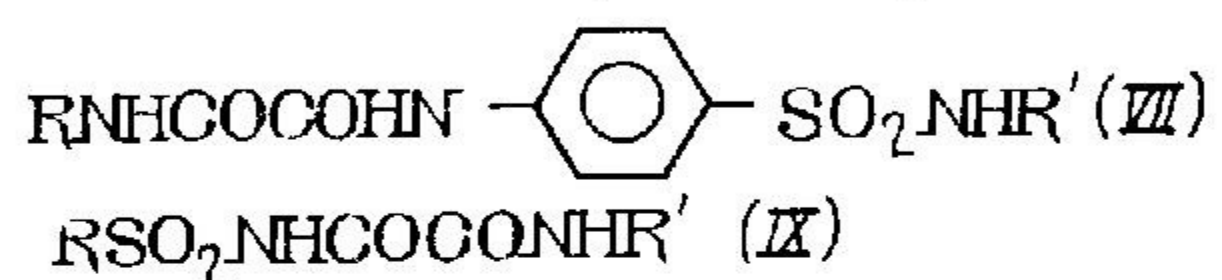
Большую группу сахароснижающих препаратов составляют сульфонилсемикарбазиды и их сернистые аналоги [73]. Сульфонилсемикарбазиды характеризуются малой токсичностью и длительностью сахароснижающего действия [74]. Замещение атома водорода в сульфонилсемикарбазиде при N' на ацильную группу [75], а также замена ароматического радикала, связанного с сульфонильной группой, на гетероциклический остаток приводит к увеличению гипогликемического эффекта [76].

В последние годы исследователи вновь обратились к гетериламидам ароматических сульфокислот, среди которых наибольшая активность проявляется у соединений, содержащих остатки пиримидина [77], симметричного триазина [78], тиадиазола [79], оксадиазола [80], имидазолидинона-2 [81], гидантоина [82], псевдотиагидантоина [83].

Отмечая закономерность связи строения пероральных антидиабетиков с фармакологическим действием, многие авторы пытались выявить в структуре полученных соединений ответственные группировки за сахароснижающий эффект. По мнению одних авторов [84], гипогликемическое действие обусловлено наличием сульфонильной группы, другие [85] склонны к мнению, что молекула синтетического заменителя инсулина должна содержать серу и азот, а в остальном структура не ограничивается какими-либо особенностями. В литературе сообщается [86], что для проявления сахароснижающего действия сульфамидов в амидную группу должен быть введен

ацильный остаток, не вызывающий резкого усиления кислотности соединений. По данным ряда авторов [82, 87, 88], сахароснижающий эффект не связан с сульфамидной группой, а обусловлен наличием сульфонилкарбамоильной группировки.

В последнее десятилетие ведутся активные поиски новых антидиабетических соединений в ряду сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты (VII—X) [89, 90—95].



При этом установлено, что гипогликемический эффект зависит от положения и природы заместителей, связанных с сульфонильной и оксамидной группами.

Сопоставляя выявленные закономерности между химическим строением и действием среди сульфопроизводных амидов и гидразидов щавелевой кислоты с приведенными в литературе данными для сульфонилмочевин, можно отметить общность принципов создания высокоэффективных антидиабетических препаратов. Так, для проявления сахароснижающей активности сульфамиды и сульфогидазиды должны быть ацилированы амидными или гидразидными остатками карбоновых кислот, в частности карбаминовой или оксаминовой, а замещение этих группировок на другие ацильные остатки приводит к резкому уменьшению или исчезновению активности препаратов.

Особый интерес вызывает вопрос о механизме сахароснижающего действия сульфамидов. Но, несмотря на огромное количество исследований, в течение 25 лет в этой области нет единого мнения. Одни авторы считают, что сульфамидные соединения стимулируют β -клетки поджелудочной железы [2, 96], другие утверждают, что сульфонилмочевины действуют на α -клетки инсулярного аппарата [96]. Наряду с этим имеются и другие предположения [2, 97], однако наиболее удачной является теория о стимулировании β -клеток поджелудочной железы.

Нельзя не отметить и поиски пероральных препаратов сахароснижающего действия среди других классов органических соединений. Наиболее интересные исследования проводятся в области производных карбоновых кислот и различных гетероциклов.

При исследовании гипогликемической активности бензойной, фенилуксусной и циклопропанкарбоновой кислот было установлено, что последняя оказалась наиболее эффективной при пероральном введении. Концентрация сахара в крови у обезьян под влиянием этого препарата снижалась на 50% через 6 ч после введения [98]. Из производных акриловой, пировиноградной, глиоксиловой и салициловой кислот наибольшей сахароснижающей активностью обладают производные салициловой кислоты [99, 100].

Отмечается высокая сахароснижающая активность у N-метиламида 4-диметиламино-2,2-дифенилвалериановой кислоты [101], который активнее бутамида в 4 раза. По мнению авторов, действие этого препарата связано с подавлением гликогенолиза печени.

Сахароснижающая активность была обнаружена и у дикарбоновых кислот (щавелевой и мезоксалевой). Так, при введении щавелевой кислоты в дозах от 1 до 5 мг/кг развивается гипогликемия с конвульсиями, а мезоксалева кислота оказывает гипогликемическое действие в виде натриевой или кальциевой соли как у нормальных кроликов, так и у животных с аллоксановым диабетом [98].

Антидиабетические свойства в дозе 1 мг/кг проявляет и циклический уреид мезоксалевой кислоты — аллоксан [102]. Соли таких дикарбоновых кислот, как малоновая и адипиновая, не вызывают гипогликемии у животных [103], в то время как продукт замещения водородов метиленовых групп

глутаровой кислоты [104] приводит к появлению высокой гипогликемической активности.

Относительно карбонилсодержащих соединений некоторые авторы [102] высказывают мысль, что антидиабетические свойства присущи соединениям, имеющим в своем составе 3 и более последовательно расположенные карбонильные группы. Однако этот вывод не нашел подтверждения в работах других исследователей [105].

Из гетерилкарбоновых кислот индол-3-уксусная кислота понижает уровень сахара в крови до 0,13 г/л у здоровых животных и до 0,89 г/л у диабетических крыс [106]. Индол-3-пропионовая кислота вызывает аналогичную гипогликемию в дозах, в 10 раз более высоких, чем индол-3-уксусная кислота [98].

Из производных индола гипогликемическим эффектом обладает и триптофан [107], действие которого приписывают его метаболитическим производным: индол-3-уксусной, антраниловой и никотиновой кислотам. Последняя сама по себе при пероральном применении дает хороший гипогликемический эффект [108]. Однако в литературе сообщается, что при длительном применении никотиновой кислоты состояние больных ухудшается из-за резкого снижения уровня жиров в крови [109].

Среди различных гетероциклических соединений были найдены эффективные вещества в ряду производных пиримидина [110], оксазола [111], пиразина [112], пиразола [113], изоксазола [114] и других гетероциклов. Так 2,3-диметилпиразол оказался в 64 раза активнее, чем бутамид [115]; соли индолилпиридиния уменьшают содержание сахара в крови мышей в дозе 1,5 ммоль/кг на 32—92% [116], а 4-(2-метилоксазолил-2)пиридин — на 47—90% [117].

Заслуживают внимания гетероциклы, содержащие в своей структуре как свободную, так и внутрициклическую сульфамидные группы. Наибольшая активность среди названных соединений наблюдается у производных тиадиазина [113], бензотиадиазина [100] и хиназолон [104].

Из представленного обзора сведений по пероральным сахароснижающим препаратам видно, что, несмотря на достигнутые успехи, проблема замены парентерально вводимого инсулина все еще остается не полностью решенной. Применяемые синтетические антидиабетические средства не вполне удовлетворяют запросы практической медицины прежде всего потому, что большинство из них обладает побочным действием. Все это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований по поиску новых препаратов сахароснижающего действия, применяемых для лечения диабета.

ЛИТЕРАТУРА. 1. Watanabe C. K.— J. biol. Chem., 1918, v. 33, p. 253—266.— 2. Генес С. Г. Пероральное лечение сахарного диабета. Киев, 1962.— 3. Frank E., Nothmann M., Wagner A.— Klin. Wschr., 1926, Bd 5, S. 2100—2107.— 4. Галлер Г., Штрауценберг С. Э. (Haller H. et al.) Пероральная терапия диабета. М., 1973.— 5. Лаптенко Л. В. Лечение сахарного диабета сульфаниламидными препаратами. Дис. канд. Минск, 1963.— 6. Ungar G., Freedman L., Sharigo S. L.— Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1957, v. 95, p. 190—192.— 7. Пат. 6207 (Япония). 1960.— РЖ химия, 1961, № 14Л 338.— 8. Пат. 1111563 (Англия), 1968.— 9. Пат. 4583 (Япония), 1967.— РЖ Химия, 1968, № 10Н 375П.— 10. Пат. 1215152 (Англия), 1970.— Рефераты патентных заявок. М., 1970, № XI—19, с. 44—45.— 11. Пат. 357369 (Швеция), 1973.— Svensk Patenttidning, 1973, № 24, p. 7.— 12. Пат. 17970 (Япония), 1967.— РЖ Химия, 1969, № 15Н 305П.— 13. Ингерман В. П.— Мед. пром. СССР, 1962, № 10, с. 61—63.— 14. Февеньи Я.— Венгерск. фармакотер., 1971, № 2, с. 59—65.— 15. Лесничий А. В.— Тер. арх., 1971, № 6, с. 86—88.— 16. Васикова Е. А., Хайкина М. Б.— Там же, 1972, № 5, с. 86—88.— 17. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С.— Клин. мед., 1971, № 5, с. 25—30.— 18. Beaser S. B., Boston M. D.— Diabetes, 1964, v. 13, p. 472—477.— 19. Knick B., Folkert F.— Münch. med. Wschr., 1965, Bd 107, S. 83—88.— 20. Москович Э. Г.— Клин. мед., 1967, № 4, с. 147—152.— 21. Генес С. Г.— Тер. арх., 1970, № 1, с. 15—21.— 22. Loubatières A.— In: Oral Hypoglycaemic Agents. Pharmacology and Therapy. New York, 1969, p. 1—

22.—23. Гусман С. М., Алекперов М. А.—Сов. мед., 1963, № 5, с. 13—18.—24. Davis T. W., Kerr R. B., Bogoch A.—Canad. med. Ass. J., 1959, v. 81, p. 101—107.—25. Москович Э. Г., Старкова Н. И.—Сов. мед., 1958, № 7, с. 34—42.—26. Franke H., Fuchs J.—Dtsch. med. Wschr., 1955, Bd 80, 40, S. 1449—1452.—27. Денисова М. Г.—Казанск. мед. ж., 1958, № 6, с. 45—48.—28. Рабинович А. П., Либман Н. М.—Врач. дело, 1960, № 6, с. 641—642.—29. Попова Р. Я.—Мед. пром. СССР, 1960, № 6, с. 12—14.—30. Пат. 351587 (Швейцария), 1961.—Liste des Brevets, 1961, № 2, p. 45.—31. Пат. 69662 (ПНР), 1974.—Opis pat., 1974.—32. Пат. 34355116 (США), 1969.—Official Gaz. 1969, v. 860, № 4, p. 83.—33. Пат. 1443911 (ФРГ), 1974.—Auszüge Auslegeschr., 1974, № 9, S. 625.—34. Пат. 49—39977 (Япония), 1974.—РЖ Химия, 1975, № 140 65П.—35. Пат. 459225 (Швейцария), 1968.—Schweiz. Pat., 1968, Bd 7, № 14, S. 621.—36. Пат. 421089 (Швейцария), 1966.—Schweiz. Pat. 1966, Bd 5, № 19, S. 971.—37. Пат. 1144259 (ФРГ), 1963.—Auszüge Patentanmeldungen, 1963, № 9, S. 359.—38. Пат. 1174306 (ФРГ), 1964.—Auszüge Patentanmeldungen, 1964, № 30, S. 2360.—39. Nieforth K. A., Jenkins G. H., Knevel A. M.—J. pharm. Sci., 1964, v. 53, p. 73—75.—40. Пат. 391730 (Швейцария), 1965.—Schweiz. Pat., 1965, Bd 4, № 10—11, p. 380.—41. Mc Manus J. M.—J. med. Chem., 1966, v. 9, p. 967—968.—42. Shah M. H., Dagnule T. V.—Ibid., 1969, v. 12, p. 938—939.—43. Пат. 1179200 (ФРГ), 1964.—Auszüge Patentanmeldungen, 1964, № 41, S. 3202.—44. Пат. 505073 (Швейцария), 1971.—Schweiz. Pat., 1971, Bd 10, № 7—11, S. 328.—45. Пат. 3832397 (США), 1974.—Official Gaz., 1974, v. 925, № 4, p. 1391.—46. Пат. 315572 (США), 1964.—Official Gaz., 1964, v. 808, № 1, p. 294.—47. Пат. 3250777 (США), 1966.—Official Gaz., 1966, v. 826, № 2, p. 49.—48. Клячко В. Р., Перелыгина А. А.—Сов. мед., 1970, № 1, с. 38—46.—49. Засосов В. А., Акифьева Т. Н., Веселитская Т. А.—Мед. пром. СССР, 1960, № 1, с. 7—12.—50. Махненко Н. И., Сысоева Т. Ф.—Труды Укр. ин-та экспер. эндокринол., 1961, т. 18, с. 333—335.—51. Пат. 13014 (Япония), 1960.—РЖ Химия, 1962, № 16Л 192.—52. Пат. 965234 (ФРГ), 1957.—Patentblatt, 1957, Bd 77, S. 2571.—53. Пат. 26224 (Япония), 1966.—РЖ Химия, 1968, № 10Н 361П.—54. Сысоева Т. Ф., Глуховцева С. А. А. с. (СССР), 159829, 1964.—Бюлл. изобрет., 1964, № 2, с. 17.—55. Runtti C., Stener A.—Ann. chim. (Roma), 1963, v. 53, p. 1370—1378.—56. Franco-Filipasic B. R., Patarscity R.—Chem. and Indust. (Lond.), 1966, № 6, p. 239—240.—57. Пат. 1135891 (ФРГ), 1962.—Auszüge Patentanmeldungen, 1962, № 36, S. 2286—2287.—58. Пат. 1785 (Япония), 1966.—РЖ Химия, 1968, № 8Н 431П.—59. Пат. 1552925 (Франция), 1967.—Bull. offic., 1969, № 2, p. 517.—60. Дыханов Н. Н., Иванова А. И.—Мед. пром. СССР, 1960, № 2, с. 17—19.—61. Сысоева Т. Ф. А. с. 190891 (СССР), 1967.—Бюлл. изобрет., 1967, № 3, с. 24—25.—62. Пат. 9054 (Япония), 1964.—63. Пат. 7939 (Япония), 1964.—РЖ Химия, 1969, № 6Н 335П.—64. Пат. 14717 (Япония), 1958.—РЖ Химия, 1967, № 7Н 299П.—65. Пат. 15968 (Япония), 1968.—66. Пат. 14454 (Япония), 1968.—РЖ Химия, 1969, № 24Н 345П.—67. Пат. 14453 (Япония), 1968.—РЖ Химия, 1969, № 24Н 344П.—68. Пат. 1163805 (ФРГ), 1964.—Auszüge Patentanmeldungen, 1964, № 9, S. 587.—69. Зубенко В. Г.—Фармацевтич. ж., 1965, № 2, с. 7—13.—70. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М., 1968.—71. Пат. 8099 (Япония), 1968.—РЖ Химия, 1969, № 24Н 347П.—72. Ruschig H., Korgner S., Aumüller W. et al.—Arzneimittel—Forsch., 1958, Bd 8, S. 448—454.—73. Пат. 131562 (ЧССР), 1969.—74. Пат. 1050447 (Англия), 1966.—75. Seigo Suzue.—J. pharm. Soc. Jap., 1964, v. 84, p. 1021—1023; РЖ Химия, 1966, № 3Ж 238.—76. Mc Manus J. M., Gerber C. F.—J. med. Chem., 1966, v. 9, p. 256—257.—77. Rufer C., Biege H., Ahrens H. et al.—Ibid., 1974, v. 17, p. 708—715.—78. Пат. 445505 (Швейцария), 1965.—Schweiz. Pat., 1967, Bd 6, S. 1087.—79. Пат. 503739 (Швейцария), 1968.—Schweiz. Pat. 1971, Bd 10, S. 218.—80. Пат. 174465 (Швеция), 1957.—Svensk T., 1961, № 11, S. 393.—81. Noriaki Ando—J. pharm. Soc. Jap., 1962, v. 82, p. 1553—1557; РЖ Химия, 1964, № 8Ж 265.—82. Слонська В. Т., Чернов В. М., Зубенко В. Г.—Фармацевтич. ж., 1972, № 1, с. 44—49.—83. Зубенко В. Г., Кулик М. Т.—Там же, 1973, № 5, с. 28—32.—84. Вогралик М. В.—Клин. мед., 1958, № 10, с. 87—93.—85. Сысоева Т. Ф.—В кн.: Современные проблемы учения о сахарном диабете и о половых гормонах. Харьков, 1958, с. 71.—86. Дыханов Н. Н. Синтезы и исследования в ряду функциональных производных ароматических сульфокислот. Автореф. дис. докт. Львов, 1970, с. 20.—87. Nask E.—Arzneimittel-Forsch., 1958, Bd 8, N 7a, S. 444—448.—88. Bänder A.—In: Oral Hypoglycaemic Agents. Pharmacology and Therapy. New York, 1969, p. 23—37.—89. Петюнин П. А., Черных В. П., Банный И. П. и др. А. с. 289085 (СССР), 1969.—Бюлл. изобрет., 1971, № 1, с. 75.—90. Петюнин П. А., Черных В. П., Банный И. П. и др.—Хим.-фарм. ж., 1972, № 9, с. 9—13.—91. Петюнин П. О., Черных В. П., Банный И. П. и др.—Фармацевтич. ж., 1975, № 2, с. 26—29.—92. Петюнин П. А., Черных В. П., Джан-Темирова Т. С. и др. А. с. 527420

(СССР) 1975, Открытия, 1976, № 33, с. 72.—93. Петюнин П. А., Черных В. П., Штучная В. П. и др.—Хим.-фарм. ж., 1973, № 4, с. 31—32.—94. Черных В. П., Джан-Темірова Т. С., Банний І. П. и др.—Фармацевтичн. ж., 1976, № 3, с. 41—45.—95. Черних В. П., Петюнин П. О.—Там же, 1968, № 4, с. 28—31. 96. Лейтес С. М., Смирнов Н. П. Пробл. эндокринолог., 1958, № 4, с. 3—12.—97. Пенчев Ив., Попов Ал. Коларов Пан. и др. Там же, № 6, с. 20—28.—98. Stewart G. A., Hanley T.—In: Oral Hypoglycaemic Agents. Pharmacology and Therapy. New York, 1969, p. 347—407.—99. Рыжкова Т. С., Лапынина Л. А., Дыханов Н. Н. и др.—Пробл. эндокринолог., 1968, № 4, с. 112—114.—100. Siggins J. E., Harding H. R., Potts G. O.—J. med. Chem., 1969, v. 12, p. 941—943.—101. Dulin W. E., Schmidt F. L., Blanks M. C. et al.—Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1962, v. 109, p. 721—724.—102. Takeuchi Setsuya—Jap. J. Pharmacol., 1967, v. 17, p. 333—339; РЖ Фармакол., 1968, № 9.54.648.—103. Kobayashi Y., Ohashi S.—J. Pharmacol. exp. Ther., 1955, v. 115, p. 343—349.—104. Пат. 3671583 (США), 1972.—Official Gaz., 1972, v. 899, № 3, p. 1117.—105. Yoshikawa K.—Tohoku J. exp. Med., 1968, v. 96, p. 127—141.—106. Mirsky I. A., Diengott D.—Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1956, v. 93, p. 109—110.—107. Mirsky I. A., Perisutti G., Jinks R.—Endocrinology, 1957, v. 60, p. 318—324.—108. Пермяков Ф. К.—Клин. мед., 1946, № 4—5, с. 65—68.—109. Morgan H. E., Randle P. J., Regen D. M.—Biochem. J., 1959, v. 73, p. 573—579.—110. Пат. 3549763 (США), 1970.—Official Gaz., 1970, v. 881, № 4, p. 1596.—111. Пат. 44735 (Япония) 1970.—РЖ Химия, 1973, № 17Н 301П.—112. Пат. 338997, Швеция, 1971.—113. Пат. 8860 (Япония), 1970.—РЖ Химия, 1971, № 13Н 334П.—114. Пат. 3296071 (США), 1967.—Official Gaz., 1967, v. 834, № 1, p. 39.—115. Gerritsen G. C., Dulin W. E.—Diabetes, 1965, v. 14, p. 507—515.—116. Fanshawe W. J., Bauer V. J., Safir S. R. et al.—J. med. Chem., 1970, v. 13, p. 993—995.—117. Wiegand G. E., Bauer V. J., Safir S. R. et al.—Ibid., 1969, v. 12, p. 943—944.