

УДК 615.252.349.7

**ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ, ОБЛАДАЮЩИХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, СРЕДИ 1-АЛКОКСИАЛКИЛ(АЛКОКСИАРИЛ) ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ГИДРОКСИ-3-ПИРРОЛИН-2-ОНОВ И ИХ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ**

**Левандовская Е.Б., Федорова Н.Л., Бобылева А.А., Вычегжанина В.Н., Разумова М.Ю., Гейн В.Л., Котегов В.П., Сыропятов Б.Я.**

*Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России, Пермь, e-mail: aleksa.gagarina@yandex.ru*

Реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и соответствующего алкоксиалкил(алкоксиарил)амин ранее нами были синтезированы 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в первом положении гетероциклической молекулы 2-этоксипропильный, 2-диметоксиэтильный, 4-метоксифенильный и 4-этоксифенильный заместители. Были также получены их аминопроизводные в результате взаимодействия продуктов трехкомпонентного синтеза с ариламинами и гидразингидратом. Вследствие структурного сходства синтезированных нами соединений с противодиабетическим препаратом глимепиридом существует вероятность проявления сахароснижающего действия и у данных пирролинонов. Содержание глюкозы в крови определяли на белых крысах глюкозооксидазным методом. Выявлено 3 соединения с выраженным гипогликемическим эффектом, который сохранялся на протяжении всего пятичасового периода наблюдения: 4-ацетил-3-гидрокси-1-(3-этокси)пропил-5-(4-этокси)фенил-3-пирролин-2-он, 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-метокси)фенил-5-фенил-3-пирролин-2-он и 4-бензоил-3-гидрокси-5-(4-гидрокси)фенил-1-(4-этокси)фенил-3-пирролин-2-он.

**Ключевые слова:** 1-алкоксиалкил-, 1-алкоксиарилзамещенные 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, гипогликемическая активность, глюкозооксидазный метод

**SEARCH OF COMPOUNDS HAVING HYPOGLYCEMIC ACTIVITY BETWEEN 1-ALKOXYALKYL (ALKOXYARYL)-SUBSTITUTED 3-HYDROXY-3-PYRROLINE-2-ONES AND THEIR AMINODERIVATIVES**

**Levandovskaya E.B., Fedorova N.L., Bobyleva A.A., Vychezhzhaniina V.N., Razumova M.Y., Geyn V.L., Kotegov V.P., Syropyatov B.Y.**

*Perm of state pharmaceutical academia, Perm, e-mail: aleksa.gagarina@yandex.ru*

5-Aryl-4-acyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones were synthesized by reaction of methyl esters of acylpyruvic acids with mixture of aromatic aldehyde and alkoxyalkyl (alkoxyaryl) amine. Resulting compounds contain in the first position of the heterocyclic molecule 2-ethoxypropyl, 2-dimethoxyethyl, 4-methoxyphenyl and 4-ethoxyphenyl substituents. Their amino-derivatives were obtained by the interaction of products of three-component-synthesis with arylamines and hydrazine hydrate. Due to the structural similarity of compounds synthesized by us with the antidiabetic drug glimepiride there is the probability of hypoglycemic action and at these pyrrolinones. Blood glucose levels were determined on albino rats by glucose oxidase method. Three compounds were identified with significant hypoglycemic effect, which maintained throughout the five-hour observation period: 4-acetyl-3-hydroxy-1-(3-ethoxy)propyl-5-(4-ethoxy)phenyl-3-pyrroline-2-on, 4-benzoyl-3-hydroxy-1-(4-methoxy)phenyl-5-phenyl-3-pyrroline-2-on and 4-benzoyl-3-hydroxy-5-(4-hydroxy)phenyl-1-(4-ethoxy)phenyl-3-pyrroline-2-one.

**Keywords:** 1-alkoxyalkyl-, 1-alkoxyaryl-substituted 5-aryl-4-acyl-3-hydroxy-3-pyrroline-2-ones, hypoglycemic activity, glucose oxidase method.

Согласно данным литературы, пирролин-2-оны обладают ноотропной [3], противовоспалительной и анальгетической [4] активностью. При этом несомненным преимуществом соединений данного ряда является низкая токсичность.

Вследствие структурного сходства с известным противодиабетическим препаратом – глимепиридом, являющимся производным сульфонилмочевины и содержащим в своей структуре 3-пирролиновый фрагмент, существует вероятность проявления сахароснижающего действия и у пирролинонов. В связи с этим изучение гипогликемической активности 1-алкоксиарил(алкоксиалкил)замещенных

3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их аминопроизводных является актуальным.

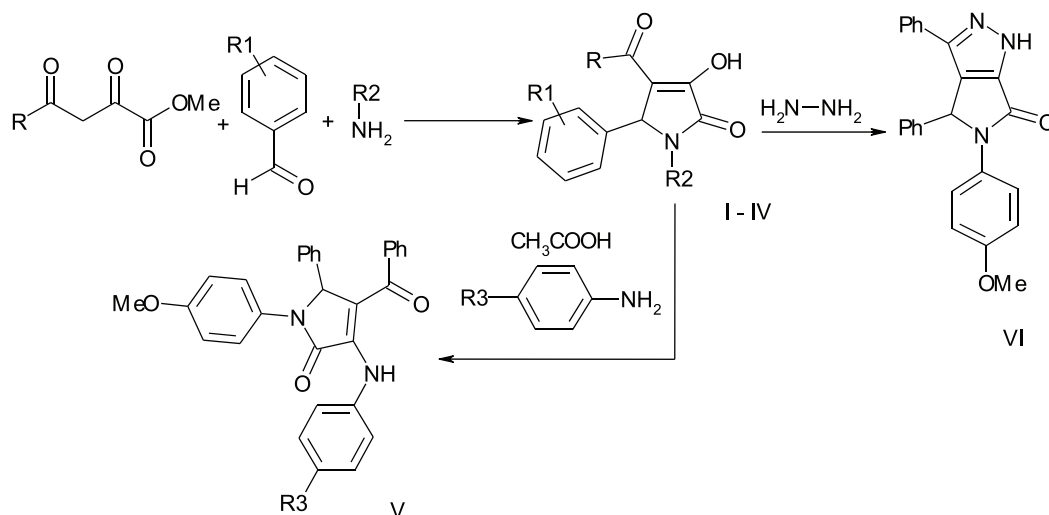
**Цель исследования** – изучение гипогликемической активности синтезированных ранее 1-замещенных 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и установление зависимости между биологическим действием и строением полученных соединений

**Материал и методы исследования**

Нами были синтезированы 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в первом положении гетероциклической молекулы 2-этоксипропильный (Ia-д), 2-диметоксиэтильный (IIa-в), 4-метоксифенильный (IIIa-в) и 4-этоксифениль-

ный (IVa-в) заместители реакцией метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и соответствующего алкоксиалкил(алкоксиарил)амин, взятых в эквимолярном соотношении, при комнатной температуре в среде уксусной кислоты (диоксана). Соответствующие аминопроизводные (Va-в; VI) получены в результате взаимодействия продуктов трехкомпо-

нентного синтеза (III) с ариламинами (1:1) и 20% избытком гидразингидрата при кипячении реагентов в среде ледяной уксусной кислоты в течение 3-х часов (схема). Выходы соединений высокие, методы синтеза являются простыми и доступными. Структура всех синтезированных соединений подтверждена данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопий и масс-спектрометрией [1, 2, 5, 6].



R = CH<sub>3</sub> (Ia,д, IIa), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (Iб, IIв, IIIa, IVa,б), 4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (Iв), 2-тиенил (Iг, IIв, IVв), 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IIб, IIIб); R1 = H (Ia,г, IIa-в, IIIa-в, IVa,в), 4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Iб,д), 4-OH (Iв, IVб); R2 = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (Ia-д), CH<sub>2</sub>CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (IIa-в), 4-OCH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IIIa-в), 4-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (IVa-в); R3 = H (Va), 4-CH<sub>3</sub> (Vб), 4-OCH<sub>3</sub> (Vв)

*Схема. Синтез 1-алкоксиалкил(алкоксиарил)-5-арил-4-ацил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их аминопроизводных*

Синтезированные соединения представляют собой бесцветные (I-IV) или слабоокрашенные (V, VI) кристаллические вещества, легко растворимые в органических растворителях и нерастворимые в воде.

Опыты выполнены на интактных белых нелинейных крысах массой 220–230 г, сгруппированных в серии по 6 голов. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом до, а также через 3 и 5 часов после внутрибрюшинного введения соединений в скрининговой дозе 25 мг/кг [7]. В контрольной серии эксперимента вводили в эквивалентном количестве 1% крахмальную слизь. Животных лишали пищи за 14 ч до опыта и на время его проведения, не ограничивая водный режим. Сахароснижающее дей-

ствие оценивали по степени изменения гликемии через 3 и 5 ч после введения изучаемых веществ.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований обрабатывали статистически общепринятым методом по Стьюденту с вычислением среднего арифметического значения (M), средней ошибки средней арифметической (m) и с использованием 95% уровня достоверности отличий (таблица).

Влияние 1-алкоксиалкил(алкоксиарил)замещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их аминопроизводных на уровень гликемии интактных крыс

Серия опыта	Уровень гликемии, ммоль/л			Изменение гликемии, %	
	Исх.	3 ч	5 ч	3 ч	5 ч
1	2	3	4	5	6
Ia	4,77 ± 0,06	4,15 ± 0,12	4,30 ± 0,12	-12,8 ± 3,3*	-9,7 ± 2,8
Контроль	4,48 ± 0,28	4,38 ± 0,26	4,27 ± 0,28	-2,2 ± 2,2	-4,7 ± 4,0
Iб	4,23 ± 0,21	3,13 ± 0,16	4,47 ± 0,28	-25,8 ± 2,3***	+6,9 ± 8,8
Контроль	4,48 ± 0,28	4,38 ± 0,26	4,27 ± 0,28	-2,2 ± 2,2	-4,7 ± 4,0
Iв	3,95 ± 0,25	3,67 ± 0,27	4,08 ± 0,23	-5,8 ± 7,4	+4,5 ± 5,4

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6
Контроль	3,95 ± 0,14	3,57 ± 0,09	3,49 ± 0,13	-9,6 ± 2,4	-11,8 ± 3,2
Гг	5,33 ± 0,15	4,78 ± 0,21	4,68 ± 0,14	-10,3 ± 2,8*	-12,0 ± 2,6
Контроль	5,30 ± 0,13	5,14 ± 0,11	4,98 ± 0,08	-3,0 ± 0,7	-6,0 ± 2,1
Ид	5,17 ± 0,17	4,42 ± 0,17	4,28 ± 0,17	-14,5 ± 1,9***	-16,8 ± 3,7*
Контроль	5,30 ± 0,13	5,14 ± 0,11	4,98 ± 0,08	-3,0 ± 0,7	-6,0 ± 2,1
IIa	4,73 ± 0,26	4,30 ± 0,18	4,52 ± 0,22	-8,2 ± 5,1	-3,3 ± 6,5
Контроль	4,48 ± 0,28	4,38 ± 0,26	4,27 ± 0,28	-2,2 ± 2,2	-4,7 ± 4,0
IIб	4,03 ± 0,17	3,82 ± 0,17	4,53 ± 0,28	-5,2 ± 2,9	+ 12,2 ± 4,0
Контроль	4,02 ± 0,14	3,80 ± 0,07	3,69 ± 0,11	-5,5 ± 2,4	-8,2 ± 1,5
IIв	3,42 ± 0,42	4,10 ± 0,29	3,65 ± 0,29	+ 28,5 ± 15,8	+ 11,9 ± 9,0
Контроль	3,76 ± 0,24	3,66 ± 0,18	3,67 ± 0,23	-2,7 ± 1,8	-2,4 ± 2,3
IIIa	3,62 ± 0,09	3,12 ± 0,09	3,32 ± 0,09	-13,6 ± 3,1*	-8,3 ± 1,0*
Контроль	3,76 ± 0,24	3,66 ± 0,18	3,67 ± 0,23	-2,7 ± 1,8	-2,4 ± 2,3
IIIб	4,12 ± 0,14	3,15 ± 0,22	3,58 ± 0,14	-23,4 ± 4,6**	-12,4 ± 4,6
Контроль	4,48 ± 0,20	4,38 ± 0,24	4,40 ± 0,28	-2,2 ± 1,7	-1,8 ± 2,5
IIIв	4,03 ± 0,09	3,60 ± 0,10	3,90 ± 0,14	-10,6 ± 2,6	-3,3 ± 2,5
Контроль	4,02 ± 0,14	3,80 ± 0,07	3,69 ± 0,11	-5,5 ± 2,4	-8,2 ± 1,5
IVa	4,98 ± 0,12	4,05 ± 0,12	5,07 ± 0,11	-18,7 ± 1,1***	+ 1,8 ± 2,0
Контроль	4,48 ± 0,28	4,38 ± 0,26	4,27 ± 0,28	-2,2 ± 2,2	-4,7 ± 4,0
IVб	4,83 ± 0,11	3,95 ± 0,22	4,08 ± 0,23	-18,3 ± 4,0**	-15,4 ± 4,5*
Контроль	4,48 ± 0,20	4,38 ± 0,24	4,40 ± 0,28	-2,2 ± 1,7	-1,8 ± 2,5
IVв	4,58 ± 0,13	4,22 ± 0,19	4,05 ± 0,22	-7,8 ± 4,2	-11,7 ± 3,7
Контроль	4,48 ± 0,28	4,38 ± 0,26	4,27 ± 0,28	-2,2 ± 2,2	-4,7 ± 4,0
Va	3,95 ± 0,18	2,86 ± 0,13	3,65 ± 0,13	-26,8 ± 5,8*	-6,9 ± 4,8
Контроль	3,95 ± 0,14	3,57 ± 0,09	3,49 ± 0,13	-9,6 ± 2,4	-11,8 ± 3,2
Vб	3,20 ± 0,16	3,37 ± 0,27	3,03 ± 0,10	+ 7,7 ± 12,6	-4,2 ± 4,8
Контроль	3,76 ± 0,24	3,66 ± 0,18	3,67 ± 0,23	-2,7 ± 1,8	-2,4 ± 2,3
Vв	3,22 ± 0,16	2,93 ± 0,09	3,07 ± 0,17	-7,6 ± 5,7	-4,1 ± 5,1
Контроль	3,76 ± 0,24	3,66 ± 0,18	3,67 ± 0,23	-2,7 ± 1,8	-2,4 ± 2,3
VI	4,20 ± 0,26	4,37 ± 0,23	4,28 ± 0,14	+ 5,0 ± 5,7	+ 4,4 ± 8,1
Контроль	4,48 ± 0,28	4,38 ± 0,26	4,27 ± 0,28	-2,2 ± 2,2	-4,7 ± 4,0
Гликлазид	4,33 ± 0,17	2,94 ± 0,13	3,71 ± 0,07	-32,1 ± 3,6***	-14,3 ± 1,9**
Контроль	4,48 ± 0,20	4,38 ± 0,24	4,40 ± 0,28	-2,2 ± 1,7	-1,8 ± 2,5

Достоверность отличий по сравнению с контролем при P ≤ 0,05 – \*, P ≤ 0,01 – \*\*, P ≤ 0,001 – \*\*\*.

**Выводы**

Из 18-ти изученных соединений у 9-ти отмечен умеренный гипогликемический эффект, причем соединения Ид, IIIa и IVб обеспечивали его сохранение на протяжении всего пятичасового периода наблюдения.

Таким образом, дальнейший поиск веществ с гипогликемической активностью среди 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в положении I гетероцикла 2-этоксипропильный, 4-метокси- и 4-этоксифенильный заместители, является перспективным.

**Список литературы**

1. Гагарина А.А., Левандовская Е.Б., Гейн В.Л., Вахрин М.И. Синтез 5-арил-4-ацил(гетероил)-3-гидрокси-1-этоксипропил-3-пирролин-2-онов // Техническая химия.

От теории к практике: II Международная конференция. – Пермь, 2010. – С. 123–124.

2. Синтез, антибактериальная и анальгетическая активность 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.Н. Вычегжанина, Е.Б. Левандовская, Б.Я. Сыропятов, М.И. Вахрин, Э.В. Воронина, Н.В. Данилова // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, вып. 7. – С. 30 – 33.

3. Гейн В.Л., Гейн Л.Ф., Порсева Н.Ю. Синтез и ноотропная активность 4-ацил-5-арил-1-карбоксиялкилтетрагидропиррол-2,3-диононов. // Человек и лекарство: тез. докладов III Российский национальный конгресс. – М., 1996. – С. 16.

4. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность 1-(2-аминоэтил)-5-арил-4-ацил-3-окси-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, В.В. Юшков, Н.Н. Касимова, М.Ю. Васильева, Н.С. Шуклина, М.В. Губанова // Хим.-фармацевт. журн. – 2005. – Т.39, № 9. – С. 33–36.

5. Исследование связи «структура – анальгетическая активность» в ряду 1- алкоксиарилзамещенных 3-пирролин-2-онов и их производных / Е.Б. Левандовская, Н.Л. Федо-

рова, В.Л. Гейн и др. // Актуальные проблемы современной науки и образования. Биологические науки: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. II. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2010. – С. 457–461.

6. Синтез 4-ацил-5-арил-1-алкоксиарил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов / Н.Л. Федорова, Е.Б. Левандовская, В.Л. Гейн и др. // Материалы первой Всероссийской конференции по органической химии для молодых ученых. – СПб., 2009. – С. 123.

7. Функциональные методы исследования в эндокринологии / З.И. Цюхно, В.Н. Славнов, Н.И. Панченко и др. – Киев.: Здоровье, 1981. – 238 с.

### References

1. Gagarina A.A., Levandovskaja E.B., Gejn V.L., Vahrin M.I. Sintez 5-aril-4-acil(eteroil)-3-gidroksi-1-jetoksipropil-3-pirrolin-2-onov // II Mezhdunarodnaja konferencija «Tehničeskaja himija. Ot teorii k praktike». Perm', 2010. pp. 123–124.

2. Gejn V.L., Vychezhnina V.N., Levandovskaja E.B., Syropjatov B.Ja., Vahrin M.I., Voronina Je.V., Danilova N.V. Sintez, antibakterial'naja i anal'getičeskaja aktivnost' 5-aril-4-acil-3-gidroksi-1-(2,2-dimetoksijetil)-3-pirrolin-2-onov // Himiko-farmaceutičeskij žurnal. 2010. T. 44, vyp. 7. pp. 30–33.

3. Gejn V.L., Gejn L.F., Porseva N.Ju. Sintez i nootropnaja aktivnost' 4-acil-5-aril-1-karboksialkiltetragidropirrol-2,3-dionov. // III Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo»: tez. dokladov. Moskva, 1996. pp. 16.

4. Gejn V.L., Jushkov V.V., Kasimova N.N., Vasil'eva M.Ju., Shuklina N.S., Gubanova M.V. Sintez, protivovospalitel'naja i anal'getičeskaja aktivnost' 1-(2-aminojetil)-5-aril-4-acil-3-ok-

si-3-pirrolin-2-onov. // Him.-farmaceut. žurn. 2005. T.39, no. 9. pp. 33–36.

5. Levandovskaja E.B., Fedorova N.L., Gejn V.L. i dr. Issledovanie svjazi «struktura – anal'getičeskaja aktivnost'» v rjadu 1-alkoksiarilzameshennyh 3-pirrolin-2-onov i ih proizvodnyh // Aktual'nye problemy sovremennoj nauki i obrazovanija. Biologičeskie nauki: materialy Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem. Т. II. Ufa: RIC BashGU, 2010. pp. 457 – 461.

6. Fedorova N.L., Levandovskaja E.B., Gejn V.L. i dr. Sintez 4-acil-5-aril-1-alkoksiaril-3-gidroksi-3-pirrolin-2-onov // Materialy pervoj Vserossijskoj konferencii po organičeskoj himii dlja molodyh učenyh. Sankt-Peterburg, 2009. pp. 123.

7. Cjuhno Z.I., Slavnov V.N., Panchenko N.I. i dr. Funkcional'nye metody issledovanija v jendokrinologii. Kiev.: Zdorov'e, 1981. 238 p.

### Рецензенты:

Михайловский А.Г., д.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой неорганической химии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь;

Игидов Н.М., д.фарм.н., доцент, профессор кафедры органической химии, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 07.05.2013.