

Е. Р. Курбатов<sup>\*1</sup>, Т. А. Чупина<sup>\*1</sup>, Л. М. Коркодинова<sup>1</sup>, В. П. Котегов<sup>2</sup>,  
Н. А. Власова<sup>1</sup>, О. Л. Визгунова<sup>1</sup>

## ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ ГАЛОГЕНАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, Россия.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, Россия.

Реакцией амидирования 2-замещенных 6-бром(йод)-3,1-бензоксазин-4-онов различными аминами в 95 %-ном этаноле получены соответствующие амиды NH-ароил-5-бром(йод)антраниловых кислот. Строение соединений подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H-спектров. Синтезированные вещества исследованы на гипогликемическую активность, уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом. Установлено, что амиды NH-ароил-5-бром(йод)антраниловых кислот обладают сахароснижающим эффектом. Некоторые из них проявляют гипогликемическое действие, сопоставимое с таковым карбутамида.

**Ключевые слова:** NH-ацилантраниловые кислоты; гипогликемическая активность; 6-бром(йод)-3,1-бензоксазин-4-оны.

Известно, что амиды NH-ацилантраниловых кислот обладают противовоспалительным, анальгетическим и антиаритмическим действием [1 – 3]. Целью работы является расширение круга биологически активных соединений данного ряда, проявляющих гипогликемическую активность.

В результате реакции амидирования 2-замещенных 6-бром(йод)-3,1-бензоксазин-4-онов различными аминами в 95 % этаноле получены соответствующие амиды NH-ароил-5-бром(йод)антраниловых кислот (амиды АБАК) по известной методике, строение которых было подтверждено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H [4, 5].

Исследованные амиды — кристаллические вещества белого или белого с желтоватым оттенком цвета, не растворимые в воде, этаноле, растворимые в органических растворителях (диметилформамид, диметилсульфоксид).

### Экспериментальная биологическая часть

Соединения исследованы по показателю гипогликемической активности [6] на самках белых нелинейных крыс массой 190 – 220 г. Животных содержали на стандартном пищевом режиме в условиях вивария.

Исследуемые соединения вводили внутривенно в скрининговой дозе 25 мг/кг. Уровень гликемии характеризовали глюкозооксидазным методом. Содержание глюкозы в крови определяли до введения, а также через 3 и 5 ч после введения исследуемых соединений. В качестве препаратов сравнения использовали пероральные гипогликемические средства карбутамид (букарбан, Chinoin) и гликлазид (диабетон, Servier).

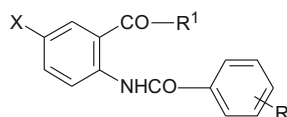
При оценке специфической активности изучаемых соединений, помимо достоверности отличий по сравнению с контролем, учитывали стабильность их гипогликемического действия. Вещества с наиболее выраженным эффектом обеспечивали его сохранение на протяжении всего 5-часового периода наблюдения, соединения с умеренным действием — только в одной

временной точке. Результаты испытаний приведены в таблице.

В ходе исследования установлено, что амиды АБАК обладают сахароснижающим эффектом. Выраженное гипогликемическое действие, сопоставимое с таковым карбутамида, проявляет аллиламид I, уменьшающий уровень глюкозы в крови животных через 3 и 5 ч соответственно на 23,91 и 15,24 %. При введении в амидный фрагмент гидроксипентильного (II) и изопентильного (IV) заместителей фармакологический эффект проявляется только к 3 ч эксперимента, снижение уровня гликемии происходит на 19,88 и 17,49 %. Замена алифатических заместителей в амидном фрагменте на морфолиновый (III) и бензильный (V) уменьшает специфическую активность, оцениваемую через 3 ч после начала исследования до 16,12 и 11,64 % соответственно. Введение адамантильного заместителя в амидный фрагмент (VII) и перемещение нитрогруппы в положение 3 ароильного радикала обеспечивает двухфазность гликемического эффекта: повышение уровня глюкозы в крови на 8,3 % через 3 ч и снижение его на 8,3 % на 5 ч эксперимента.

В ряду амидов, полученных на основе 5-йодантраниловой кислоты, содержащих 4-метилбензоильный радикал в ацильном фрагменте, наибольшим сахароснижающим действием обладает морфолиламид (XV), уменьшающий через 3 ч концентрацию глюкозы в крови животных на 19,37 %. Введение в амидный фрагмент метильного (XIV), изопентильного (XVII) и бензильного (XVIII) радикалов приводит к ослаблению гипогликемического действия соответственно до 12,54, 9,95 и 12,0 %. Аллиламид (XVI) через 3 ч повышает содержание глюкозы в крови на 13,96 %.

Среди 5-йод аналогов (амидов АБАК), содержащих нитрогруппу в положениях 2, 3 или 4 ароильного фрагмента (VIII – XII), наибольшую активность проявил аллиламид (IX), гипогликемический эффект которого через 3 ч составил 18,52 %. Наблюдалось



### Гипогликемическая активность амидов NH-аройл-5-бром(йод)антралиловых кислот

Соединение	X	R	R <sup>1</sup>	Изменение гликемии, %	
				3 ч	5 ч
I	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-23,91 ± 4,13*	-15,24 ± 3,84*
II	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-19,88 ± 4,92*	-0,44 ± 4,08
III	Br	4-NO <sub>2</sub>	морфолил	-16,12 ± 10,11	+0,66 ± 5,36
IV	Br	4-NO <sub>2</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-17,49 ± 1,19*	-6,73 ± 5,58
V	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-11,64 ± 5,61	-1,61 ± 4,81
VI	Br	4-NO <sub>2</sub>	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-15,53 ± 4,91	+0,65 ± 3,49
VII	Br	3-NO <sub>2</sub>	NHAd	+8,3 ± 6,92	-8,3 ± 5,67
VIII	I	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>3</sub>	-13,76 ± 4,55	-0,97 ± 5,81
IX	I	4-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-18,52 ± 3,74*	-9,67 ± 4,45
X	I	4-NO <sub>2</sub>	NHAd	-3,2 ± 8,92	-6,5 ± 12,3
XI	I	3-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	-11,22 ± 2,77*	+2,40 ± 4,13
XII	I	2-NO <sub>2</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	-13,11 ± 5,23	-2,96 ± 3,00
XIII	I	H	NHAd	+5,3 ± 16,8	+2,6 ± 10,3
XIV	I	4-CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>3</sub>	-12,54 ± 4,07	-0,98 ± 2,10
XV	I	4-CH <sub>3</sub>	морфолил	-19,37 ± 5,60*	-4,18 ± 5,28
XVI	I	4-CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	+13,96 ± 11,18	+5,38 ± 5,52
XVII	I	4-CH <sub>3</sub>	NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-9,95 ± 3,75	-4,64 ± 3,94
Контроль				-2,7 ± 1,97	-4,9 ± 3,65
XVIII	I	4-CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-12,0 ± 6,16	-5,3 ± 5,02
Контроль				-3,5 ± 2,3	-6,4 ± 2,1
Карбутамид				-21,2 ± 2,0*	-21,9 ± 2,8**
Гликлазид				-28,5 ± 5,6**	-31,9 ± 6,4**

Достоверность отличий по сравнению с контролем при: \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ .

уменьшение выраженности сахароснижающего действия при введении в амидную группу метильного радикала (VIII) до 13,76 %, а адамантильного (X) — до 3,2 % через 3 ч и до 6,5 % через 5 ч.

Таким образом, установлено, что амиды АБАК являются перспективным классом соединений для поиска новых веществ с гипогликемической активностью.

### ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Долженко-Подчезерцева, Л. М. Коркодинова, О. Л. Визгунова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(8), 27 – 28 (2004); *Pharm. Chrm. J.*, **38**(8), 434 – 436 (2004).

2. Л. М. Коркодинова, Л. Г. Марданова, С. А. Шеленкова, *Тез. докл. VI съезда фармакологов*, Харьков (1990), сс. 156 – 157.  
 3. Brendel Joachim, Richard Bernhard, *РЖ 190 Технология орг. лекарств. веществ, ветеринар. препаратов и пестицидов*, **18**, 7 (2003).  
 4. Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов, *Вестник ПГФА*, **4**, 122 – 125 (2008).  
 5. Н. А. Власова, Е. Р. Курбатов, *Вестник ПГФА*, **5**, 81 – 84 (2009).  
 6. И. Цюхно, В. Н. Славнов, Н. И. Панченко и др., *Функциональные методы исследования в эндокринологии*, Здоровье, Киев (1981), сс. 128 – 134.

Поступила 17.02.14

### HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF SUBSTITUTED HALOGEN-ANTHRANILIC ACID AMIDES

E. R. Kurbatov<sup>1\*</sup>, T. A. Chupina<sup>1</sup>, L. M. Korkodinova<sup>1</sup>, V. P. Kotegov<sup>2</sup>, N. A. Vlasova<sup>1</sup>, and O. L. Vizgunova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, 614000 Russia

<sup>2</sup> Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia

A series of NH-aroyl-5-bromo(iodine)anthranilic acid amides have been synthesized by the reaction of amidation of 2-substituted 6-bromo(iodo)-3,1-benzoxazin-4-ones with various amines in 95% ethanol. The proposed structures are confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. The synthesized compounds have been tested for hypoglycemic activity as estimated by the glucose oxidase method. It is established that NH-aroyl-5-bromo(iodine)anthranilic acid amides produce a sugar-reducing effect. Some of the synthesized compounds exhibit hypoglycemic activity comparable to that of the reference drug carbutamide.

**Keywords:** NH-acylantranilic acids; hypoglycemic activity; 6-bromo(iodo)-3,1-benzoxazin-4-ones