

УДК 547.831.8

**И.В. Фефилова, М.Ю. Разумова, Г.С. Селиверстов,  
А.А. Ботева, С.Ю. Солодников, О.П. Красных**

Пермский национальный исследовательский  
политехнический университет, Пермь, Россия

## **СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ 4-ХИНОЛОНОВЫЙ ФРАГМЕНТ, И ИХ ВЛИЯНИЕ НА УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ КРЫС**

*Сахарный диабет является значимой проблемой здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах. Заболевание возникает вследствие недостаточности инсулина (абсолютной, при которой нарушается выработка гормона, или относительной, заключающейся в нарушении чувствительности тканей к инсулину) и сопровождается высоким уровнем глюкозы в крови. Гипергликемия ведет к многочисленным осложнениям, при которых поражаются различные органы – сосуды, нервы, почки, сетчатка глаза, центральная нервная система и др. В настоящее время существует несколько классов препаратов, применяемых для лечения диабета второго типа: производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, бигуаниды и др. Однако существующие препараты обладают многими серьезными недостатками, среди которых негативные побочные действия, недостаточная эффективность, неспособность поддерживать приемлемый уровень глюкозы в крови (гликемии) длительное время и т.п. В связи с вышесказанным поиск соединений, потенциально влияющих на уровень глюкозы в крови, является актуальным направлением исследований.*

*Побочное гипо- и гипергликемическое действие было обнаружено у фторированных 4-хинолонов, применяющихся как антибактериальные препараты свыше 50 лет. Этот факт привлек внимание исследователей, и соединения, содержащие 4-хинолоновый фрагмент, стали изучаться на предмет обнаружения гипогликемической активности. Описывается синтез ряда соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, и изучение их способности влиять на уровень глюкозы в крови (гликемии). Синтез веществ осуществлялся термическим декарбонилированием метил 1-арил-3-ароил-2,5-диоксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-2-карбоксилатов и дальнейшей модификацией полученных метил 3-ароил-4-оксо-1,4-ди-*

*гидро-2-хинолинкарбоксилатов с помощью нуклеофилов. В ходе исследования было синтезировано 25 соединений. Для изучения влияния веществ на гликемию крыс была проведена серия экспериментов с использованием глюкозотолерантного теста (ГТТ), позволяющего оценить способность соединений изменять устойчивость организма к углеводной нагрузке. В результате эксперимента были найдены вещества, увеличивающие уровень глюкозы в крови и аутобредных крыс Wistar в условиях эксперимента.*

**Ключевые слова:** *4-хинолоны, метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилаты, глюкозотолерантный тест, создание лекарственных средств, гликемия.*

**I.V. Fefilova, M.Yu. Razumova, G.S. Seliverstov,  
A.A. Boteva, S.Yu. Solodnikov, O.P. Krasnykh**

Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

## **SYNTHESIS OF COMPOUNDS CONTAINING 4-QUINOLONE SCAFFOLD AND THEIR INFLUENCE ON BLOOD GLUCOSE LEVELS IN RATS**

*Diabetes mellitus is a significant health problem both in developing and developed countries. The disease is caused by deficiency of insulin (absolute, where hormone production is impaired or relative – consisting in tissue resistance to insulin), leading to high blood glucose levels. Hyperglycemia leads to numerous complications affecting various organs – blood vessels, nerves, kidneys, retina, central nervous system etc. Currently, several types of anti-diabetic medications are used – sulfonylureas, thiazolidinediones, biguanides etc. However, existent drugs have some serious limitations due to negative side effects, low effectiveness, inability to maintain an acceptable blood glucose level for a long period, etc. Thus, search for compounds potentially affecting blood glucose level is an important direction in drug discovery.*

*Hypo- and hyperglycemic side effects were observed for fluorinated 4-quinolones that have been used as antibacterial agents for over 50 years. This fact has drawn attention of researchers and the compounds containing 4-quinolone fragment begun to be explored for hypoglycemic activity. Described research is focused on synthesis of compounds containing 4-quinolone scaffold and evaluation of their influence on blood glucose level (glycemia). The compounds were synthesized by thermal decarbonylation of 1-aryl-3-aroil-2,5-dioxo-4,5-dihydro-1H-pyrrol-2-carboxylates followed by modification of obtained methyl 3-aroil-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates with nucleo-*

philes. In the study, 25 compounds were synthesized. The series of oral glucose tolerance tests (OGT) were carried out for evaluating the impact of compounds on glycemia level in rats and their ability to influence the tolerance to the carbohydrate loading. As a result, compounds increasing blood glucose level under experiment conditions in outbred Wistar rats were found.

**Keywords:** 4-quinolones, oral glucose tolerance test, methyl 3-aroysl-4-oxo-1,4-dihydro-2-quinolinecarboxylates, drug discovery, glycemia.

Одна из стратегий по созданию новых лекарственных препаратов базируется на использовании информации о плейотропных эффектах лекарственных средств, применяемых в клинической практике. Каждый из положительных эффектов может служить отправной точкой для создания аналогов по структуре, обладающих соответствующим действием.

Данный подход можно наблюдать на примере поиска противодиабетических средств среди соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент. Препараты группы 4-хинолонов как класс антибактериальных агентов известны на протяжении более 50 лет [1]. Ломефлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин и другие успешно применяются в медицине для лечения бактериальных инфекций различной локализации благодаря широкому спектру действия, высокой биодоступности при приеме внутрь, хорошим фармакокинетическим свойствам и относительно низкой токсичности. С конца 90-х годов прошлого века в клинической практике было зафиксировано значительное число случаев гипо- и гипергликемии, связанных с применением этих препаратов [2]. С тех пор появился ряд статей, направленных на углубленное изучение данных свойств 4-хинолонов, объяснение механизма их влияния на уровень глюкозы и первые попытки поиска активных противодиабетических соединений (схема 1) [3–5].

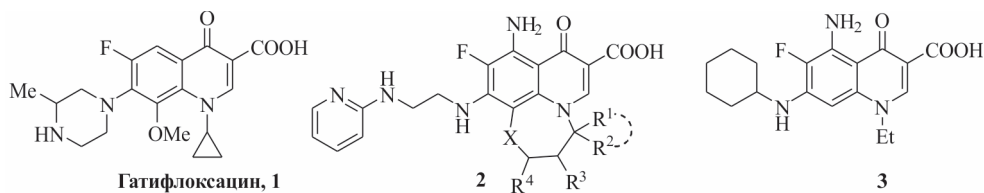


Схема. 1. 4-Хинолоны, влияющие на уровень глюкозы в крови

Следует отметить, что поиск препаратов, способных контролировать уровень глюкозы в крови, является одной из важнейших проблем современной фармации. Сахарный диабет представляет собой серьезную угрозу: по данным Международной федерации диабета, на 2013 год численность людей, страдающих от этого заболевания, составляла 382 млн человек. По прогнозам в течение 25 лет этот показатель может достигнуть 592 млн [6]. В промышленно развитых странах диабет является четвертой или пятой причиной, ведущей к смерти, а в развивающихся – носит эпидемический характер [7]. Заболевание развивается в результате воздействия множества комплексных патологических факторов, в том числе и генетических [8]. Рост численности населения, старение, урбанизация, распространение ожирения, физическая неактивность способствуют резкому увеличению заболеваемости [9]. Многочисленные осложнения диабета затрагивают различные системы органов и ведут к ухудшению качества жизни, инвалидизации, смерти. Обнаружена связь между диабетом и туберкулезом [10], диабетом и раком [11].

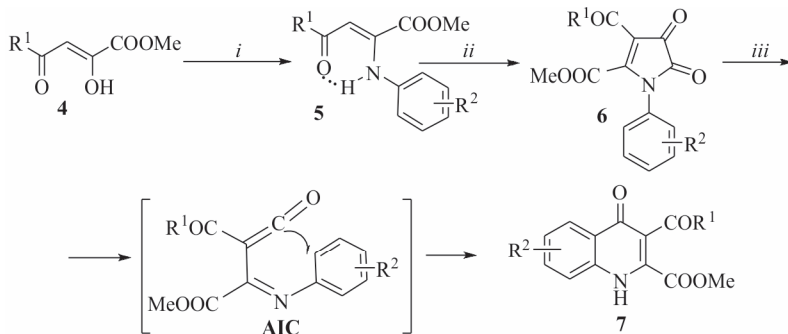
Несмотря на существующее многообразие гипогликемических препаратов, в настоящее время активно продолжается поиск и разработка новых антидиабетических средств, поскольку препараты, используемые на практике, имеют существенные ограничения в применении из-за наличия разнообразных побочных эффектов (влияние на сердечно-сосудистую систему, диспепсические расстройства, набор веса, гипогликемия и др.), а также из-за неудобства приема и недостаточной эффективности [12].

В продолжение работ по исследованию влияния метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов на уровень глюкозы в крови [13, 14] было синтезировано 25 соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, и проведены фармакологические испытания на крысах.

Метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилаты **7** были синтезированы известным методом [15–17]: внутримолекулярной циклизацией N-арилимидоилкетенов (АИК), образующихся в ходе термоллиза метил 1-арил-3-ароил-2,5-диоксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксилатов **6** (схема 2).

Реакцией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот **4** с замещенными анилинами получали соответствующие енамины **5**, которые далее ацилировали оксалилхлоридом. Образовавшиеся замещенные пирролдионы **6** нагревали в среде даутерма А, что привело

к декарбонилированию соединений **6** и генерированию нестабильных арилимидоилкетенов (АИК), которые внутримолекулярно циклизовались с образованием метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов **7**.



**4-6:** R<sup>1</sup> = Ph, *n*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = H, 4-Me, 2-Me, 2-Et, 4-Br, 4-F;

**7:** R<sup>1</sup> = Ph, *n*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = H, 6-Me, 8-Me, 8-Et, 6-Br, 6-F

Реагенты и условия: (i) R<sup>2</sup>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, бензол или толуол; (ii) (COCl)<sub>2</sub>, хлороформ или дихлорэтан; (iii) 180-200 °С, дауртерм А.

Схема 2. Синтез метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов

Метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилаты **7** содержат две функциональные группы (метоксикарбонильную и ароильную), модификация которых с помощью различных нуклеофилов приводит к образованию новых соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент (схема 3).

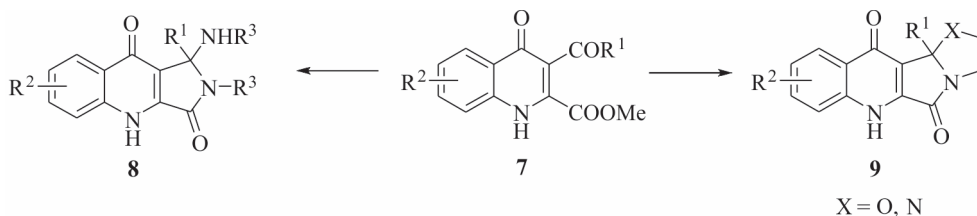


Схема 3. Модификация метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов **7**

Способность синтезированных соединений (**7–9**) влиять на уровень глюкозы в крови (гликемию) была изучена в ГТТ на аутбредных крысах Wistar. Данный метод основан на пероральном введении глюкозы лабораторным животным с последующим измерением гликемии через дискретные интервалы времени на фоне предварительного введения исследуемых веществ. ГТТ позволяет выявить соединения, из-

меняющие устойчивость к углеводной нагрузке у подопытных животных. Препаратом сравнения выступал глибенкламид (GLI). Влияние соединений на концентрацию глюкозы определяли, исходя из степени изменения площади под кривой «концентрация глюкозы в крови – время» (AUC) в интервале с 15 по 60 мин [18]. Значения рассчитывали в программе Microsoft Excel 2007. Для расчета использовали *t*-тест Стьюдента с числом хвостов распределения 1,  $p \leq 0,05$  по отношению к контрольной группе.

По результатам экспериментов для большинства соединений не найдено статистически значимой разницы с контролем, т.е. способности изменять уровень глюкозы в крови крыс. Однако два соединения серии **7** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = 6\text{-Me}$  (а) и  $R^2 = 6\text{-Br}$  (б)), одно соединение серии **8** ( $R^1 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ) и одно соединение серии **9** ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $X = \text{NMe}$ ) проявили гипергликемическое действие. Результаты представлены на рис. 1.

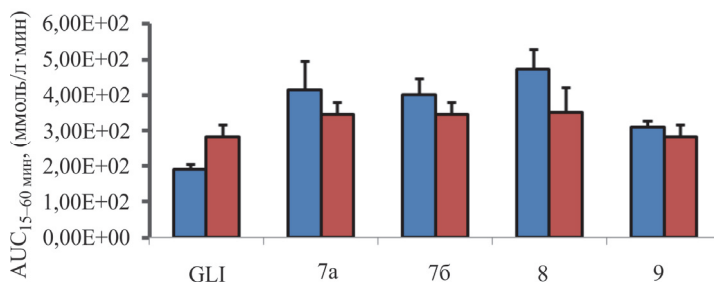


Рис. 1. Изменения уровня глюкозы в крови крыс, вызванные введением соединений GLI, **7a**, **б**, **8**, **9** в дозе 25 мг/кг в ходе ГТТ: ■ тестируемые соединения, 25 мг/кг; ■ контроль

Изменение уровня глюкозы в крови крыс с течением времени для наиболее активного соединения – представителя серии **8**, 1*H*-пиррол[3,4-*b*]хинолин-3,9(2*H*,4*H*)-диона – представлено на рис. 2. Заметно, что наибольшее различие в концентрации глюкозы в крови опытной и контрольной групп животных наблюдается в интервале с 15 по 60 мин.

Несмотря на то, что полученные нами результаты не позволяют сделать принципиальные выводы о соотношении структура – активность в рядах метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хиолинкарбоксилатов и их [b]-аннелированных аналогов, они однозначно свидетельствуют о способности синтезированных соединений влиять на уровень

глюкозы в крови крыс. Как отмечалось при изучении плейотропных эффектов антибактериальных фторхинолонов, степень выраженности их гипо- и/или гипергликемического действия определяется различными факторами, в числе которых дозировка препарата [19], режим приема [20], а также наличие диабета [21, 22]. Таким образом, для продолжения и развития исследований видится целесообразным протестировать соединения на диабетических крысах.

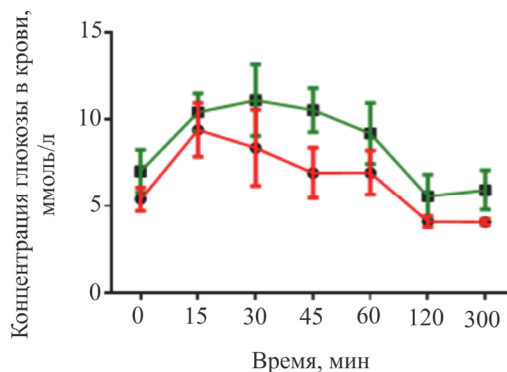


Рис. 2. Изменение уровня глюкозы в крови крыс, вызванное введением соединения **8** в дозе 25 мг/кг, во время ГТТ по сравнению с контрольной группой: ■ **8**; ● контроль

Биологические исследования и часть работ по синтезу были выполнены в рамках программы «Сотрудничество Пермского национального исследовательского политехнического университета и Федеральной политехнической школы Лозанны по вопросам метаболизма и диабета» при финансовой поддержке благотворительного фонда «Нева», включая начальную стадию программы в Пермской государственной фармацевтической академии.

### Экспериментальная химическая часть

Все реагенты и растворители приобретали у поставщиков и подвергали дополнительной очистке в случае необходимости. Температуры плавления измеряли на приборе OptiMelt (Stanford Research Systems) и не подвергали коррекции. Контроль протекания реакций и чистоты синтезируемых соединений проводили с помощью аналитической тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием пластинок (Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ и Merck ART 60 F<sub>254</sub>). Пятна визуализировали парами йода, нагреванием и с помощью ультрафиолетовой

лампы ( $\lambda = 254, 365$  нм). Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР были записаны на приборе Bruker DRX-400 в  $\text{DMSO-}d_6$  или  $\text{CDCl}_3$  (внутренний стандарт – ТМС). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на приборе Specord-M80 в вазелиновом масле. Метилловые эфиры ароилпировиноградных кислот были получены по известной методике [23–25]. Методология синтеза метил 3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов приведена в работах [15, 17].

### **Экспериментальная биологическая часть**

Исследования проводили на белых нелинейных самцах крыс Wistar массой 200–250 г. За 16 ч до начала эксперимента животных лишали пищи, не ограничивая питьевой режим. Исследуемые соединения и эталон сравнения вводили внутривентриально в виде суспензии в 1%-ной крахмальной слизи по 25 мг/кг. В контрольной группе использовали эквивалентные количества крахмальной слизи. Через 1 ч после внутривентриальной инъекции животным перорально вводили 40%-ный раствор глюкозы из расчета 2 г/кг. В качестве препарата сравнения (эталона) был использован глибенкламид. Образцы крови получали из хвостовой вены при свободном истечении. Уровень глюкозы измеряли глюкозооксидазным методом в дискретные промежутки времени – через 15, 30, 45, 60, 120 и 300 мин после углеводной нагрузки – на глюкометре OneTouch Select.

### **Список литературы**

1. Hooper D.C., Rubinstein E. Quinolone antimicrobial agents. – Washington: ASM Press, 2003. – 592 p.
2. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? / S.L. Aspinall, C.B. Good, R. Jiang, M. McCarren, D. Dong, F.E. Cunningham // Clin. Inf. Dis. – 2009. – № 49. – P. 402–408.
3. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and  $\beta$ -cell ATP-sensitive  $\text{K}^+$  channels / A. Saraya, M. Yokokura, T. Gono, S. Seino // Eur. J. Pharm. – 2004. – № 497. – P. 111–117.
4. Discovery of novel forkhead Box O1 inhibitors for treating type 2 diabetes: improvement of fasting glycemia in diabetic db/db mice / T. Nagashima, N. Shigematsu, R. Maruki, Y. Urano, H. Tanaka, A. Shimaya, T. Shimokawa, M. Shibasaki // Mol. Pharm. – 2010. – № 5. – P. 961–970.



5. Quinolone derivatives containing strained spirocycle as orally active glycogen synthase kinase 3b (GSK-3b) inhibitors for type 2 diabetics / S. Seto, K. Yumoto, K. Okada, Y. Asahina, A. Iwane, M. Iwago, R. Terasawa, K.R. Shreder, K. Murakami, Y. Kohno // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – № 20. – P. 1188–1200.

6. International Diabetes Federation: IDF diabetes atlas / International Diabetes Federation. – 6th ed. – Brussels, 2013. – 159 p.

7. Quinazolinone derivatives as orally available ghrelin receptor antagonists for the treatment of diabetes and obesity / J. Rudolph, W.P. Esler, S. O'Connor, P.D.G. Coish, P.L. Wickens, M. Brands, D.E. Bierer, B.T. Bloomquist, G. Bondar, L. Chen, C.-Y. Chuang, T.H. Claus, Z. Fathi, W. Fu, U.R. Khire, J.A. Kristie, X.-G. Liu, D.B. Lowe, A.C. McClure, M. Michels, A.A. Ortiz, P.D. Ramsden, R.W. Schoenleber, T.E. Shelekhin, A. Vakalopoulos, W. Tang, L. Wang, L. Yi, S.J. Gardell, J.N. Livingston, L.J. Sweet, W.H. Bullock // *J. Med. Chem.* – 2007. – № 50. – P. 5202–5216.

8. Discovery of a peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) modulator with balanced PPAR $\alpha$  activity for the treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia / W. Liu, K.H. Liu, B. Wood, M.E. McCann, Doebber T.W., C.H. Chang, T.E. Akiyama, M. Einstein, J.P. Berger, P.T. Meinke // *J. Med. Chem.* – 2009. – № 52. – P. 4443–4453.

9. Global prevalence of diabetes / S. Wild, G. Roglic, A. Green, R. Sicree, H. King // *Diabetes Care.* – 2004. – № 27. – P. 1047–1053.

10. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care / R. Ruslami, R.E. Aarnoutse, B. Alisjahbana, A.J.A.M. van der Ven, R. van Crevel // *Tropical Medicine and International Health.* – 2010. – № 15. – P. 1289–1299.

11. Gallagher E.J., LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation // *Ann. N.Y. Acad. Sc.* – 2011. – № 1243. – P. 54–68.

12. Stein S.A., Lamos E.M., Davis S.N. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs // *Expert. Opin. Drug. Saf.* – 2013. – № 12. – P. 153–175.

13. 4-Quinolones in anti-diabetes drug discovery / I. Fefilova, A. Boteva, M. Razumova, G. Pestov, A. Andreev, V. Kotegov, O. Krasnykh // *Interfacing chemical biology and drug discovery: abstracts book of International conference on medicinal chemistry.* – Poitiers, France, 2012. – 223 p.

14. Синтез соединений, содержащих 4-хинолоновый фрагмент, и исследование их влияния на толерантность к углеводной нагрузке. Ак-

туальные проблемы органического синтеза и анализа / И.В. Фефилова, А.А. Ботева, М.Ю. Разумова, Г.Н. Пестов, А.И. Андреев, В.П. Котегов, О.П. Красных. – Екатеринбург: АМБ, 2012. – 239 с.

15. Пятичленные диоксогетероциклы. XII. Термолиз 1-арил-4-ароил-5-метоксикарбонил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионов / А.Н. Масливец, О.П. Красных, Л.И. Смирнова, Ю.С. Андрейчиков // *ЖОрХ*. – 1989. – № 2. – С. 1045–1053.

16. Wentrup C., Kollenz G., Heilmayer W.  $\alpha$ -Oxoketenes – preparation and Chemistry // *Synthesis*. –1994. – № 12. – P. 1219–1248.

17. Синтез, молекулярная и кристаллическая структура метил-3-ароил-4-оксо-1,4-дигидро-2-хинолинкарбоксилатов / А.А. Ботева, И.В. Фефилова, О.П. Красных, Е.Б. Бабушкина, П.А. Слепухин // *Известия Академии наук. Химическая*. – 2014.– № 3.– С. 731–738.

18. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.

19. Ishiwata Y., Itoga Y., Yasuhara M. Effect of Levofloxacin on serum glucose concentration in rats // *European Journal of Pharmacology*. – 2006. – № 551. –P. 168–174.

20. Frothingham R. Glucose homeostasis abnormalities associated with use of Gatifloxacin // *CID*. – 2005. – № 41. – P. 1269–1276.

21. Risk factors for hyperglycemia in hospitalized adults receiving gatifloxacin: a retrospective, nested case-controlled analysis / J.F. Mohr 3rd, P.J. Peymann, E. Troxell, T.P. Lodise, L. Ostrosky-Zeichner // *Clin. Ther.* – 2008. – № 30 (1). – P. 152–157.

22. Ishiwata Y., Sanadara Y., Yasuhara M. Effects of gatifloxacin on serum glucose concentration in normal and diabetic rats // *Biol. Pharm. Bull.* – 2006. – № 29 (3) – P. 527–53.

23. Синтез и противомикробная активность метиловых эфиров 2-(гет)ариламино-4-оксо-Z-2-бутеновых кислот, их структурных аналогов и продуктов превращений / А.А. Ботева, О.П. Красных, С.С. Дубровина, М.И. Вахрин, Е.Б. Бабушкина, Т.Ф. Одегова, И.В. Солова // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – № 8. – С. 12–15.

24. Методы синтеза биологически активных гетероциклических соединений / сост. Ю.С. Андрейчиков. – Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1989. – 23 с.

25. Synthesis and SAR of 4-Aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids and esters and 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic acids and esters: potent in-

hibitors of kynurenine-3-hydroxylase as potential neuroprotective agents / M.J. Drysdale, S.L. Hind, M. Jansen, J.F. Reinhard Jr. // *J. Med. Chem.* – 2000. – № 43. – P. 123–127.

### References

1. Hooper D.C., Rubinstein E. Quinolone antimicrobial agents. Washington: ASM Press, 2003. 592 p.

2. Aspinall S.L., Good C.B., Jiang R., McCarren M., Dong D., Cunningham F.E. Severe dysglycemia with the fluoroquinolones: a class effect? *Clin. Inf. Dis.*, 2009, no. 49, pp. 402-408.

3. Saraya A., Yokokura M., Gono T., Seino S. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and  $\beta$ -cell ATP-sensitive  $K^+$  channels. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, no. 497(1), pp. 111-117.

4. Nagashima T., Shigematsu N., Maruki R., Urano Y., Tanaka H., Shimaya A., Shimokawa T., Shibasaki M. Discovery of novel forkhead box O1 inhibitors for treating type 2 diabetes: improvement of fasting glycemia in diabetic db/db mice. *Mol. Pharm.*, 2010, no. 78, pp. 961-970.

5. Seto S., Yumoto K., Okada K., Asahina Y., Iwane A., Iwago M., Terasawa R., Shreder K. R., Murakami K., Kohno Y. Quinolone derivatives containing strained spirocycle as orally active glycogen synthase kinase 3b (GSK-3b) inhibitors for type 2 diabetics. *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, no. 20, pp. 1188-1200.

6. International Diabetes Federation: IDF diabetes atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2013. 159 p.

7. Rudolph J., Esler W.P., O'Connor S., Coish P.D.G., Wickens P.L., Brands M., Bierer D.E., Bloomquist B.T., Bondar G., Chen L., Chuang C.-Y., Claus T.H., Fathi Z., Fu W., Khire U.R., Kristie J.A., Liu X.-G., Lowe D.B., McClure A.C., Michels M., Ortiz A.A., Ramsden P.D., Schoenleber R.W., Shelekhin T.E., Vakalopoulos A., Tang W., Wang L., Yi L., Gardell S.J., Livingston J.N., Sweet L.J., Bullock W.H. Quinazolinone Derivatives as orally available ghrelin receptor antagonists for the treatment of diabetes and obesity. *J. Med. Chem.*, 2007, no. 50, pp. 5202-5216.

8. Liu W., Liu K.H., Wood B., McCann M.E., Doebber T.W., Chang C.H., Akiyama T.E., Einstein M., Berger J.P., Meinke P.T. Discovery of a peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) modulator with balanced PPAR $\alpha$  activity for the treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia. *J. Med. Chem.*, 2009, no. 52, pp. 4443-4453.

9. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care*, 2004, no. 27, pp. 1047-1053.

10. Ruslami R., Aarnoutse R.E., Alisjahbana B., van der Ven A.J.A.M., van Crevel R. Implications of the global increase of diabetes for tuberculosis control and patient care. *Tropical Medicine and International Health*, 2010, no. 15, pp. 1289-1299.

11. Gallagher E.J., LeRoith D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 2011, no. 1243, pp. 54-68.

12. Stein S.A., Lamos E.M., Davis S.N. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2013, no. 12, pp. 153-175.

13. Fefilova I., Boteva A., Razumova M., Pestov G., Andreev A., Kotegov V., Krasnykh O. 4-Quinolones in anti-diabetes drug discovery. *Abstracts book of International conference on medicinal chemistry "Interfacial chemical biology and drug discovery"*, Poitiers, France, 2012. 223 p.

14. Fefilova I.V., Boteva A.A., Razumova M.J., Pestov G.N., Andreev A.I., Kotegov V.P., Krasnykh O.P. Sintez soedineniy, soderzhaschikh 4-khinolonovyy fragment, i issledovanie ikh vliyaniya na tolerantnost k uglevodnoy nagruzke [Synthesis of compounds containing 4-quinolone fragment and research of their influence on tolerance to glucose loading] *Aktualnye problemy organicheskogo sinteza i analiza*. Ekaterinburg: AMB, 2012. 239 p.

15. Maslivets A.N., Krasnykh O.P., Smirnova L.I., Andreychikov Yu.S. Pyatichlennye dioksogeterotsikly. XII. Termoliz 1-aril-4-aroil-5-metoksi-karbonil-2,3-digidro-2,3-pirrolidionov. *ZhOrKH.*, 1989, no. 2, pp. 1045-1053.

16. Wentrup C., Kollenz G., Heilmayer W.  $\alpha$ -Oxoketenes – preparation and chemistry. *Synthesis*, 1994, no. 12, pp. 1219-1248.

17. Boteva A.A., Fefilova I.V., Krasnykh O.P., Babushkina E.B., Slepukhin P.A. Sintez, molekulyarnaya i kristallicheskaya struktura metil-3-aroil-4-okso-1,4-digidro-2-khinolinkarboksilatov. *Izvestiya Akademii nauk. Khimicheskaya*, 2014, no. 3, pp. 731-738.

18. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [The manual of medicines pre-clinical research]. Ed. by A.N. Mironova. Moscow: Grif i K, 2012, vol. 1. 944 p.

19. Ishiwata Y., Itoga Y., Yasuhara M. Effect of Levofloxacin on serum glucose concentration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 2006, no. 551, pp. 168-174.

20. Frothingham R. Glucose homeostasis abnormalities associated with use of Gatifloxacin. *CID*, 2005, no. 41, pp. 1269-1276.

21. Mohr J.F., Peymann P.J., Troxell E., Lodise T.P., Ostrosky-Zeichner L. Risk factors for hyperglycemia in hospitalized adults receiving gatifloxacin: a retrospective, nested case-controlled analysis. *Clin. Ther.*, 2008, no. 30 (1), pp. 152-157.

22. Ishiwata Y., Sanadara Y., Yasuhara M. Effects of gatifloxacin on serum glucose concentration in normal and diabetic rats. *Biol. Pharm. Bull.*, 2006, no. 29, pp. 527-531.

23. Boteva A.A., Krasnykh O.P., Dubrovina S.S., Vakhnin M.I., Babushkina E.B., Odegova T.F., Solova I.V. Sintez i protivomikrobnaya aktivnost metilovykh efirov 2-(get)arilamino-4-okso-Z-2-butenovykh kislot, ikh strukturnykh analogov i produktov prevraschheniy [Synthesis and antimicrobial activity of methyl 2-(get)aryl amino-4-oxo-Z-2-butenates, their structural analogs and transformation products]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2008, no. 8, pp. 12-15.

24. Andreychikov Yu.S. Metody sinteza biologicheski aktivnykh geterotsiklicheskiykh soedineniy. Perm: Permskiy universitet, 1989. 23 p.

25. Drysdale M.J., Hind S.L., Jansen M., Reinhard Jr J.F., Synthesis and SAR of 4-Aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids and esters and 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic acids and esters: potent inhibitors of kynurenine-3-hydroxylase as potential neuroprotective agents. *J. Med. Chem.*, 2000, no. 43, pp. 123-127.

### Об авторах

**Фефилова Ирина Вячеславовна** (Пермь, Россия) – аспирант Научно-образовательного центра прикладных химических и биологических наук Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: magoartois@rambler.ru).

**Разумова Марина Юрьевна** (Пермь, Россия) – аспирант Научно-образовательного центра прикладных химических и биологических наук Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: fasterline@yandex.ru).

**Селиверстов Григорий Сергеевич** (Пермь, Россия) – аспирант Научно-образовательного центра прикладных химических и биологических наук Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: grigorii.seliverstov@mail.ru).

**Ботева Анастасия Андреевна** (Пермь, Россия) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: aboteva@pstu.ru).

**Солодников Сергей Юрьевич** (Пермь, Россия) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: s.u.solodnikov@rambler.ru).

**Красных Ольга Петровна** (Пермь, Россия) – кандидат химических наук, доцент кафедры химии и биотехнологии Пермского национального исследовательского политехнического университета (614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29; e-mail: ol.krasnykh@pstu.ru).

#### **About the authors**

**Irina V. Fefilova** (Perm, Russian Federation) – graduate student, Research and educational center of applied chemical and biological research, Perm National Research Polytechnic University (Komsomolsky av., 29, Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: magoartois@rambler.ru).

**Marina Y. Razumova** (Perm, Russian Federation) – graduate student, Research and educational center of applied chemical and biological research, Perm National Research Polytechnic University (Komsomolsky av., 29, Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: fasterline@yandex.ru).

**Grigoriy S. Seliverstov** (Perm, Russian Federation) – graduate student, Research and educational center of applied chemical and biological research, Perm National Research Polytechnic University (Komsomolsky av., 29, Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: grigorii.seliverstov@mail.ru).

**Anastasiya A. Boteva** (Perm, Russian Federation) – Ph.D. of pharmaceutical sciences, associate professor, department of chemistry and biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (Komsomolsky av., 29, Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: aboteva@pstu.ru).

**Sergey Y. Solodnikov** (Perm, Russian Federation) – Ph.D. of medical sciences, associate professor, department of chemistry and biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (Komsomolsky av., 29, Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: s.u.solodnikov@rambler.ru).

**Olga P. Krasnykh** (Perm, Russian Federation) – Ph.D. of chemical sciences, associate professor, department of chemistry and biotechnology, Perm National Research Polytechnic University (Komsomolsky av., 29, Perm, 614990, Russian Federation; e-mail: ol.krasnykh@pstu.ru).

Получено 15.10.2014