



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110252** (13) **C2**  
(51) МПК  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>а 2013 14612</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>13.12.2013</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>10.12.2015</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>25.06.2015, Бюл.№ 12</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>10.12.2015, Бюл.№ 23</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Калапко Олена Миколаївна (UA), Папонов Борис Володимирович (UA), Львов Сергій Віталійович (RU), Штриголь Сергій Юрійович (UA)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ,</b> вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002 (UA)</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Echeverria M, Mendivil B, Cordeu L, Cubedo E, Garcia-Foncillas J, Font M, Sanmartin C, Palop JA. Synthesis and biological evaluation of heteroaryldiamides and heteroaryldiamines as cytotoxic agents, apoptosis inducers and caspase-3 activators. Arch Pharm (Weinheim). 2006 Apr;339(4):182-92 Chang CH, Tsao CW, Huang SY, Cheng JT. Activation of imidazoline I(2B) receptors by guanidine to increase glucose uptake in skeletal muscle of rats. Neurosci Lett. 2009 Dec 25;467(2):147-9 GARCIA BARRADO M. J., PASTOR M. F., IGLESIAS-OSMA M. C., CARPENE C. &amp; MORATINOS J.: Comparative effects of idazoxan, efaroxan, and BU 224 on insulin secretion in the rabbit: not only interaction with pancreatic imidazoline I2 binding sites. Health. 2010, 2; 112-121 Gonec T, Bobal P, Sujan J, Pesko M, Guo J, Kralova K, Pavlacka L, Vesely L, Kreckova E, Kos J, Coffey A, Kollar P, Imramovsky A, Placek L, Jampilek J. Investigating the spectrum of biological activity of substituted quinoline-2-carboxamides and their isosteres. Molecules. 2012 Jan 10;17(1):613-44 US 5594005 A, 14.01.1997</p>
---	---

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ N,N'-(ЕТАН-1,2-ДІІЛ)БІС(ХІНОЛІН-2-КАРБОКСАМІДУ) ЯК ЗАСОБУ З ГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ДІЄЮ**

**(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі фармації та медицини, а саме до синтетичних засобів із гіпоглікемічною дією, та стосується застосування N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) як засобу з гіпоглікемічною дією.

UA 110252 C2



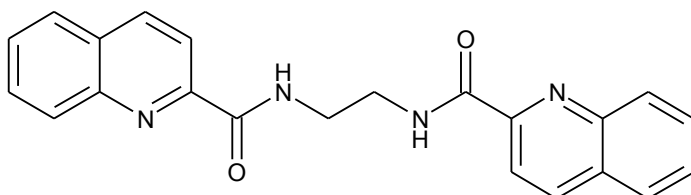
Винахід належить до фармації та медицини, а саме до синтетичних засобів із гіпоглікемічною дією.

Поширеність цукрового діабету, в тому числі 2 типу, постійно зростає. Це захворювання посідає важливе місце в структурі смертності населення та серед причин порушення працездатності та погіршення якості життя. Асортимент пероральних цукрознижувальних засобів на сьогодні представлений бігуанідами (метформін), похідними сульфонілсечовини (глібенкламід, глімепірид та ін.), інгібіторами альфа-глюкозидази (акарбоза), тіозалідііонами (розіглітазон), репаглінідом та ексенатидом. Перелічені засоби мають низку недоліків, до яких можна віднести не завжди достатню широту терапевтичної дії, ризик гіпоглікемії, побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту (насамперед печінки), алергійні реакції. Тому пошук нових гіпоглікемічних засобів слід вважати важливою проблемою сучасної фармації та медицини.

У сучасному лікуванні цукрового діабету 2 типу застосовується препарат групи бігуанідів метформін [1]. Його використовують для монотерапії або в комбінації з похідними сульфонілсечовини, а іноді й при цукровому діабеті 1 типу (сумісно з інсуліном). Проте метформіну притаманні такі побічні ефекти як диспепсія (нудота, зниження апетиту, метеоризм, діарея, металевий присмак у роті), порушення функції печінки, лактатоацидоз, мегалобластна анемія та алергічні реакції (еритема, свербіж, шкірні висипання) [1].

Задачею винаходу є розширення арсеналу засобів з гіпоглікемічною дією за рахунок застосування відомої хімічної сполуки за новим призначенням для зниження підвищеного вмісту глюкози в крові, що сприяє можливості індивідуалізації фармакотерапії цукрового діабету.

Поставлена задача вирішується таким чином, що як лікувальний засіб з гіпоглікемічною дією використовують N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2- карбоксамід). Ця сполука формули



in vitro має протипухлинні властивості шляхом посилення апоптозу та активації каспази-3 [2]. Інформація щодо впливу N, N'-(етан-1,2- дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) на обмін вуглеводів, в т.ч. щодо гіпоглікемічної дії, у літературі відсутня.

Авторами вперше було виявлено гіпоглікемічну дію N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2- карбоксаміду). Винахід пояснюється прикладом.

Приклад 1. Досліджено вплив заявленого засобу на вміст глюкози в крові гіперглікемічних тварин (щурів-самців масою 200-220 г) з алоксановою моделлю цукрового діабету. Для моделювання цукрового діабету щурам після 24-годинної депривації їжі вводили алоксан моногідрат (Sigma, США) одноразово підшкірно в дозі 150 мг/кг у вигляді 5 % розчину в ацетатному буфері, рН 4,5 [3]. Контрольним інтактним тваринам замість алоксану вводили еквівалентний об'єм ізотонічного розчину натрію хлориду. Через 10 діб, коли вміст глюкози в крові тварин, яким вводили алоксан, перевищував 11 ммоль/л (глікемію контролювали в пробах крові, які брали, і кінчика хвоста, глюкозооксидазним методом за допомогою стандартних наборів "Реагент"), щурів розділили на такі групи:

1) інтактний контроль (n=10) - щурам вводили внутрішньочеревинно ізотонічний розчин натрію хлориду.

2) тварини групи модельної патології із алоксановим цукровим діабетом (n=7), яким також вводили внутрішньочеревинно ізотонічний розчин натрію хлориду.

3) тварини з алоксановим цукровим діабетом (n=5), яким вводили внутрішньочеревинно суспензію N,N (етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), стабілізовану Твіном-80, у дозі 1,5 мг/кг.

4. Тварини з алоксановим цукровим діабетом (n=5), яким вводили внутрішньочеревинно розчин препарату порівняння метформіну, доза 100 мг/кг.

5. Тварини з алоксановим цукровим діабетом (n=5), яким вводили внутрішньочеревинно суспензію N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), стабілізовану Твіном-80, у дозі 1,5 мг/кг, та через 20 хв. розчин субстанції метформіну в дозі 100 мг/кг, що дозволяло оцінити характер взаємодії цих препаратів.

При виборі дози метформіну керувались даними літератури [4].

Напередодні вивчення впливу досліджуваних препаратів на вміст глюкози в крові тварин на 12 год. залишали без їжі. До введення досліджуваних речовин та через 1,5 год. після введення

брали проби крові з кінчика хвоста, в яких фотоколориметрично визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом.

5 Кількісні дані піддавали статистичній обробці з використанням критерію t Ст'юдента для визначення міжгрупових відмінностей та парного критерію l Вілкоксона для визначення внутрішньогрупових відмінностей динаміки вмісту глюкози в крові [5]. Результати наведено в табл.

Таблиця

Вплив N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), метформіну та їх комбінації на вміст глюкози в крові щурів з алоксановою моделлю цукрового діабету, M±m

№ п/п	Умови досліджу, група тварин	N	Глюкоза крові, ммоль/л		
			вихідний	через 1,5 год.	зміни, %
1	Інтактний контроль	10	4,22±0,33		
2	Модельна патологія (алоксановий діабет)	7	20,35±2,59*	19,52±3,31*	-4,08
3	Алоксановий діабет + N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксамід), 1,5 мг/кг	5	19,35±3,71*	8,29±2,70 <sup>^#</sup>	-57,2
4	Алоксановий діабет + метформін, 100 мг/кг	5	20,28±4,12*	12,75±2,64 <sup>^*</sup>	-37,1
5	Алоксановий діабет + N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксамід) (1,5 мг/кг) + метформін, 100 мг/кг	5	18,51±2,05*	6,04±2,26 <sup>^*</sup>	-67,4

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): \* - з показником інтактного контролю, ^ - з вихідним показником тієї ж групи, # - з показником групи модельної патології через 1,5 год. після введення препарату.

10 Як свідчить аналіз даних табл. 1, в усіх групах щурів із моделлю цукрового діабету вихідний рівень глюкози в крові коливався в середньому від 18,51 ммоль/л до 20,35 ммоль/л, що достовірно (в 4,4-4,8 разу) перевищує показник здорових інтактних тварин. У групі щурів модельної патології через 1,5 год. після взяття вихідної проби крові мала місце невірогідна тенденція до зниження глікемії у середньому на 4,08 %, що знаходиться в межах похибки методу визначення. На тлі N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) глікемія знизилася в середньому на 57,2 % відносно вихідного значення та була вірогідно нижчою, ніж у групі модельної патології (p<0,05), проте не сягнула статистично значущих відмінностей з показником інтактних тварин. Гіпоглікемічний ефект метформіну був слабшим (вміст глюкози знизився на 37,1 % відносно вихідного, що не сягнуло статистично значущих відмінностей із синхронним показником групи модельної патології, і залишився вірогідно підвищеним відносно показника інтактних щурів). Найефективнішим виявився гіпоглікемічний ефект сумісного застосування

20 N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) та метформіну: вміст глюкози в крові зменшився в середньому на 67,4 % відносно вихідного та не мав вірогідних відмінностей від показника інтактних тварин.

25 Таким чином, доведено, що застосування N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) у низькій дозі 1,5 мг/кг в умовах моделі цукрового діабету чинить достовірну гіпоглікемічну дію, за якою перевищує метформін у дозі 100 мг/кг. Застосування N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) посилює гіпоглікемічний ефект метформіну, що свідчить про можливість підвищення, у випадку необхідності, ефективності цукрознижувальної терапії за рахунок комбінації

30 N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) з відомим протидіабстичним препаратом метформіном. Застосування N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) як гіпоглікемічного засобу сприятиме індивідуалізації фармакотерапії хворих на цукровий діабет.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2011 - лекарственные препараты / Под ред. В.И. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2011. - С. 1010-1011.

35 2. Synthesis and biological evaluation of heteroary I diamines as cytotoxic agents, apoptosis inducers and caspase-3 activators / M. Echeverria, B. Mendivil, L. Cordeu et al. // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. - 2006. - Vol.339. - P.182-192.

3. Dave K. R. Effect of alloxan-induced diabetes on serum and cardiac butyryl cholinesterases in

the rat / K. R. Dave, S. S. Katyare // J. of Endocrinology. - 2002.-Vol.175, №1. - P.241-250.

4. Cheng J.T, Huang C.C, Liu I.M, Tzeng T.F, Chang C.J. Novel mechanism for plasma glucose-lowering action of metformin in streptozotocin-induced diabetic rats // Diabetes. - 2006. - Vol. 55. - P. 819-825.

5 5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. Р. У. Хабриева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. - С. 763-772.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

10

Застосування N,N'-(етан-1,2-дііл)біс(хінолін-2-карбоксаміду) як засобу з гіпоглікемічною дією.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601