



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01251**

(22) Data de depozit: **30.11.2010**

(41) Data publicării cererii:
30.07.2012 BOPI nr. 7/2012

(71) Solicitant:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE PENTRU
TEHNOLOGII CRIOGENICE ȘI
IZOTOPICE-ICSI-RM. VÂLCEA,
STR. UZINEI NR.4, RÂMNICU VÂLCEA, VL,
RO**

(72) Inventatori:
• **NICULESCU VIOLETA CAROLINA,
STR. DACIA NR.10, BL. UJCM, SC. B, ET. 1,
AP. 8, RÂMNICU VÂLCEA, VL, RO;**

• **TAMAIAŢ RADU,
ALEEA TRANDAFIRILOR NR. 1, BL. B8,
SC. A, ET. 1, AP. 5,
RÂMNICU VÂLCEA, VL, RO;**
• **MARCUS IOAN, STR. TÂŞNAD NR. 17,
BL. P6, SC. 1, ET.1, AP. 19, CLUJ-NAPOCA,
CJ, RO;**
• **PRODAN IULIA LUCIANA,
ALEEA CONSTRUCTORILOR NR. 2, BL. 9,
SC. B, AP. 2 AP. 9, CUGIR, AB, RO;**
• **SEVASTRE BOGDAN,
STR. GRIGORE ALEXANDRESCU NR. 7,
BL. E13, SC. 1, ET. 2, AP.11,
RÂMNICU VÂLCEA, VL, RO**

(54) **DERIVAT NAFTALENDIONIC UTILIZAT ÎN CONTROLUL
CREŞTERII TUMORALE**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un derivat naftalendionic 2, 3-disubstituit și la un preparat pe baza acestuia, utilizat pentru controlul creșterii tumorale. Derivatul conform invenției are formula N-(3-clor-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă. Preparatul conform invenției constă dintr-o soluție injectabilă de

substanță activă dizolvată într-un amestec de excipienți uzuali.

Revendicări: 3
Figuri: 1



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI Cerere de brevet de invenție Nr.a 2010 01251..... Data depozit ...3.0.-11.-2010...
--

DERIVAT NAFTALENDIONIC UTILIZAT ÎN CONTROLUL CREȘTERII TUMORALE

Rezumatul invenției:

Invenția se referă la un nou derivat naftalendionic 2,3-disubstituit, clorurat, cu formula C₁₆H₉ClN₂O₃: N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă, la un preparat injectabil (soluție injectabilă), precum și la utilizarea acestuia în controlul creșterii tumorale.

Descrierea invenției:

Invenția se referă la un nou derivat naftalendionic 2,3-disubstituit, clorurat, cu formula C₁₆H₉ClN₂O₃: N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă (Anexa 1 – Figura 1), la un preparat injectabil (soluție injectabilă), precum și la utilizarea acestuia în controlul creșterii tumorale.

Substanța activă, N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamida, se poate obține prin substituția selectivă a unuia dintre cei doi atomi de clor din pozițiile 2,3 ale 2,3-dicloro-1,4-dihidronaftalen-1,4-dionei – molecula fiind simetrică (Patai, 1974; Spyroudis, 2000). Această reacție se poate efectua utilizând ca și solvent alcoolul etilic absolut, reactantul fiind piridin-3-carboxamida. Pentru a substitui selectiv un singur atom de clor din molecula 2,3-dicloro-1,4-dihidronaftalen-1,4-dionei este necesar un raport molar de 1:1 între substrat și reactant – reacția desfășurându-se într-un interval de timp de 3 ore, la refluxare.

Metoda de lucru pentru testarea efectelor antiproliferative (antitumorale) ale compusului N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă constă în prepararea unei soluții injectabile „mamă”, obținută prin dizolvarea a 30 mg de compus în 300 μl amestec de excipienți (glicerol formal și propilen glicol în raport de 2:3), urmată de omogenizare prin agitare energetică.

Protocolul de tratament utilizat constă în administrarea injectabilă pe cale intraperitoneală, în două reprize, la interval de 6 zile, a unei cantități de 0,5 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă dizolvată în 0,5 ml amestec de excipienți (ziua 1), respectiv de 0,3 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă dizolvată în 0,3 ml excipienți în ziua 6. Preparatul injectabil administrat în ziua 1 este obținut prin dizolvarea a 50 ml soluție „mamă” în 2,475 ml amestec de excipienți, la care se adaugă 2,475 ml soluție salină sterilă, rezultând o concentrație finală de 0,5 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 0,5 ml amestec excipienți per animal, ceea ce este echivalent cu 1,5 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 100 g masă corporală sau cu 15 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă per kg masă corporală. Pentru administrarea II (după 5 zile), soluția injectabilă se obține din 30 ml soluție „mamă” dizolvată în 1,485 ml amestec excipienți, completată cu 1,485 ml soluție salină sterilă, rezultând o concentrație de 0,3 ml N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 0,3 ml amestec excipienți per animal, ceea ce corespunde cu 0,9 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 100 g masă corporală sau cu 9 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă per kg masă corporală.

Invenția are aplicabilitate în domeniul oncologiei medical-veterinare și experimentale.

Revendicări: 3

Anexe: 1

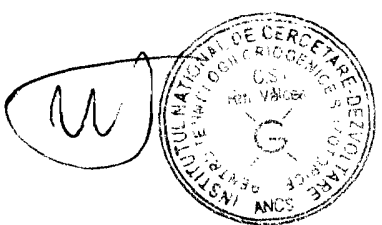
Figuri (în anexe): 1

Ion Mănuș

Fig

Atlu

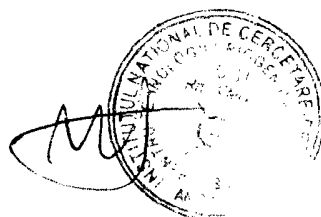
D



Revendicări:

1. Se revendică **substanța activă**: N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamida.
2. Se revendică **preparatul injectabil (soluția injectabilă)** în următoarea compoziție: 0,1 mg de N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 1 μl amestec de excipienți (glicerol formal și propilen glicol în raport de 2:3), inclusiv submultipli și multipli acestei compoziții.
3. Se revendică **protocolul de administrare injectabilă pe cale intraperitoneală**, în două reprize, la interval de 6 zile, a unei cantități de 0,5 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă dizolvată în 0,5 ml amestec de excipienți (ziua 1), respectiv de 0,3 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă dizolvată în 0,3 ml excipienți în ziua 6. Preparatul injectabil administrat în ziua 1 este obținut prin dizolvarea a 50 ml soluție „mamă” în 2,475 ml amestec de excipienți, la care se adaugă 2,475 ml soluție salină sterilă, rezultând o concentrație finală de 0,5 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 0,5 ml amestec excipienți per animal, ceea ce este echivalent cu 1,5 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 100 g masă corporală sau cu 15 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă per kg masă corporală. Pentru administrarea II (după 5 zile), soluția injectabilă se obține din 30 ml soluție „mamă” dizolvată în 1,485 ml amestec excipienți, completată cu 1,485 ml soluție salină sterilă, rezultând o concentrație de 0,3 ml N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 0,3 ml amestec excipienți per animal, ceea ce corespunde cu 0,9 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă la 100 g masă corporală sau cu 9 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă per kg masă corporală.

Ion Mărușescu



Am
Am

Am

Am

Anexa 1: N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamida

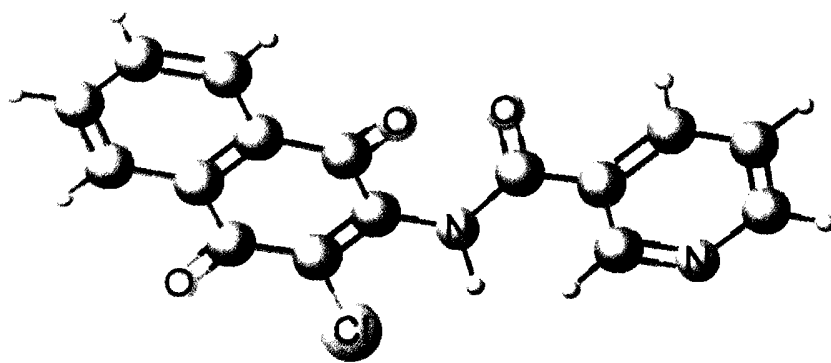
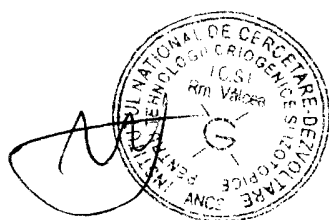


Figura 1. Structura tridimensională a N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidei

Ionel Anice



Am
Cristian
Mihail

[Signature]