



(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;

• TAMAIA RADU,  
ALEEA TRANDAFIRILOR NR. 1, BL. B8,  
SC. A, ET. 1, AP. 5,  
RÂMNICU VÂLCEA, VL, RO;  
• MARCUS IOAN, STR. TĂȘNAD 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  
CREȘTERII 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 ...30..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.

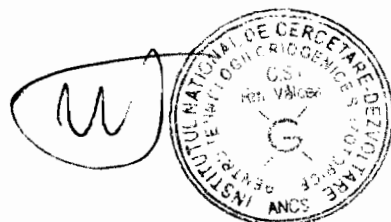
Protocolul de tratament utilizat constă în administrarea injectabilă pe cale intraperitoneală, în două reprize, la interval de 6 zile, a unei cantități de 0,5 mg N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidă dizolvată în 0,5 ml amestec de excipienți (ziua 1), respectiv de 0,3 mg 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**



*Ioan Maria*

*Fuly*  
*Alina*

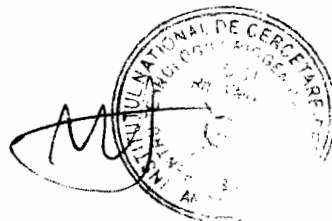
*Alina*

*[Signature]*

**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 submultiplii și multiplii 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.

*Toum...*



*Comy*  
*...*

*...*

*...*

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

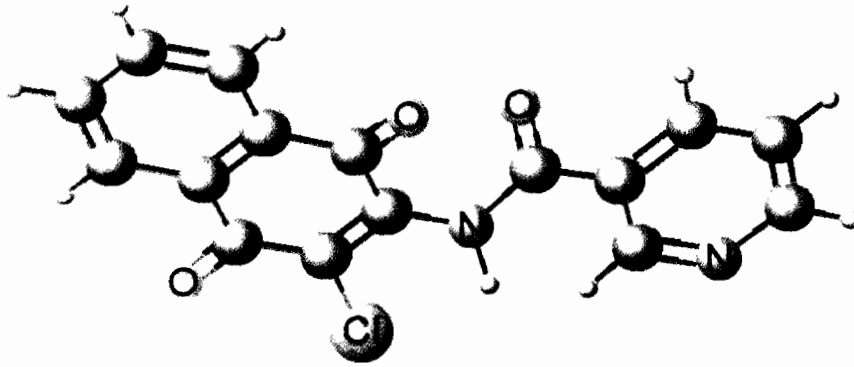
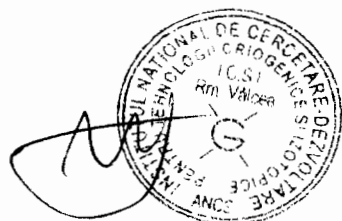


Figura 1. Structura tridimensională a N-(3-cloro-1,4-dioxo-1,4-dihidronaftalen-2-il)piridin-3-carboxamidei

*Ion*



*Am*  
*Antu*  
*Nelu*

*[Signature]*