



УКРАЇНА

філія А (11)27545 <из>С2

(51)6A61K31/54

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І
НАУКИ УКРАЇНИ

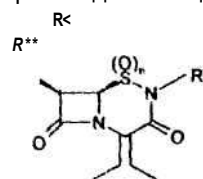
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) АКТИВНІ КОМПОНЕНТИ У СКЛАДІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЕФЕКТИВНИХ ПРИ ПРОТИ-ПУХЛИННІЙ ТЕРАПІЇ

(21)95094186
(22)18 09 1995
(24)15 09 2000
(31) P940577A
(32) 21 09 1994
(33) HR
(46) 15 09 2000, Бюл № 4, 2000 р
(72) Ковашевич Міше (HR), Грдіса Міра (HR), Павеліч Крешімір (HR), Хорватіч Мар'єта (HR), Мандіч Зора (HR), Томіч Мір'яна (HR), Герак Юре Й (HR), Лук'яч Ірена (HR)
(73) ПЛІВА ФАРМАЦЕУТСКА, КЕМІЙСКА. ПРЕ-ХРАМБЕНА І КОСМЕТИЧКА ІНДУСТРИЈА, ДЮНИЧКО ДРУШТВО (HR)
(56) Патент ЕР № 0598375, кл С 07 D 513/04, А 61 K31/54, опубл 1994

(57) Применение 5-тиа-1,4-дизабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо производных общей формулы (I)



где R представляет собой водород, галоген, R представляет собой водород, галоген, amino, PhCH₂CONH, PhOCH₂CONH, фталимидо, o-MeHNCOSbHmCOMH, 3-o-хлорфенил-5- метилизоксазолил-4-карбониламино, R³ представляет собой водород, алкил, бензил, гетероциклическое кольцо, например, изоксазол, пиразол, п равно 1 или 2, в качестве активных компонентов в составе фармацевтических препаратов, эффективных при противоопухолевой терапии

СМО

В нашей предшествующей заявке EP 0598375 A2 от 25 мая 1994 описываются 5-тиа-1,4-дизабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо производные общей формулы (I)



(I)

где радикалы имеют следующие значения R¹ представляет собой водород, галоген, R² представляет собой водород, галоген, amino, PhCH₂CONH, PhOCH₂CONH, фталимидо, o-MeHNCOSbHmCOMH, 3-o-хлорфенил-5- метилизоксазолил-4-карбониламино, R³ представляет собой водород, алкил, бензил, гетероциклическое кольцо, например, изоксазол, пиразол, п равно 1 или 2,

а также их применение в качестве активных компонентов лекарственных препаратов для антибактериальной терапии

Настоящее изобретение также относится к соединениям общей формулы I, и, конкретнее, к их применению в качестве активных компонентов для включения в определенных количествах в состав фармацевтических препаратов, эффективных при подавлении опухолевых клеток

На сегодняшний день не известно применение соединений подобной структуры или любых других [5-лактамовых структур в противоопухолевой терапии

Нами обнаружено, что 5-тиа-1,4-дизабицикло[4.2.0]октан-3,8-диоксо аналоги общей формулы I, где радикалы имеют вышеупомянутые значения, сильно подавляют рост клеток рака шейки матки (HeLa) При применении соединений формулы I в концентрациях от 10³ до 10⁶ М подавляющее опухолевые клетки на 25% до 65% действие достигается через 72 часа Наилучший эффект достигается при концентрации 5 x 10⁴ М

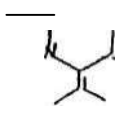
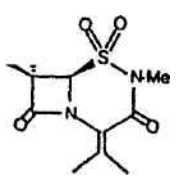
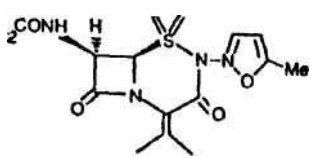
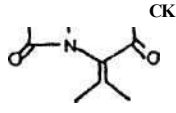
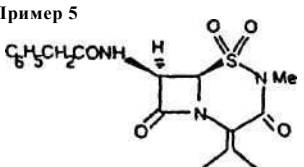
Ю
СМ

Следующие далее примеры подавляющего действия соединений общей формулы I на рак шейки матки указывает на возможность того, что упомянутые соединения будут также эффективны при подавлении других опухолевых клеток

Способ испытания

Клетки культивируют в течение 12 часов в среде DM EM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) с добавлением фетальной телячьей сыворотки (FCS) (10%), глутамина (2 mM), пенициллина (100 Е/мл), стрептомицина (100 мкг/мл) и Нерес (1 mM) при pH 7 и при температу-

ре 37°C в токе смеси, содержащей воздух и 5% CO₂. Клетки высевает при концентрации 10⁴ клеток/мл в 24- или 96-ячеичные клеточные культуральные планшеты. Через 12 часов добавляют растворы соединений 1 с концентрацией от 10⁻³ до 10⁻⁶ M. Сначала все вещества готовят в виде 10⁻¹ M растворов в диметилформамиде и затем нужные концентрации получают путем разбавления средой для выращивания клеток. Через 72 часа после добавления активного вещества клеток подсчитывают, используя электронный счетчик, и определяют подавляющее действие соединений I, указанный в следующих далее примерах

Соединение	Концентрация	Подавление
Пример 1	0	0
		
Соединение	Концентрация	Подавление
Пример 2 o- MeNHCOC [^] /JONH H	1x10 ⁻⁶ M	50%
		
Пример 3	Q	40%
		
PhOCH	O. .O	40%
Пример 4	CK, Ph	40%
		
Пример 5	ix KIM	40%
		

25%

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м Ужгород, вул Гагаріна, 101
(03122) 3-72-89 (03122) 2-57-03

