

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043643**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.06.07**

(21) Номер заявки  
**202100103**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.10.02**

(51) Int. Cl. **C07C 335/38** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

---

**(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЙ**


---

(31) **2018135078**(32) **2018.10.05**(33) **RU**(43) **2021.11.16**(86) **PCT/RU2019/000703**(87) **WO 2020/071961 2020.04.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
"НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
РАДИОЛОГИИ" МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБУ "НМИЦ РАДИОЛОГИИ"  
МИНЗДРАВА РОССИИ) (RU)**

(72) Изобретатель:

**Филимонова Марина Владимировна,  
Шевченко Людмила Ивановна,  
Филимонов Александр Сергеевич,  
Сабурова Алина Сергеевна, Шегай  
Пётр Викторович, Каприн Андрей  
Дмитриевич, Иванов Сергей  
Анатольевич (RU)**

(74) Представитель:

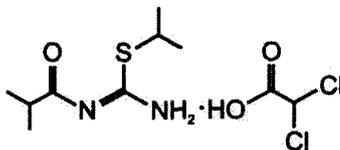
**Урванцева Т.Д. (RU)**

(56) **RU-C1-2503450****RU-C1-2475479**

**KUMAR A. et al. Antitumor and  
chemosensitizing action of dichloro acetate implicates  
modulation of tumor microenvironment: A role  
of reorganized glucose metabolism, cell survival  
regulation and macrophage differentiation. Toxicology  
and Applied Pharmacology, 273(1), 196-208, (2013),  
doi:10.1016/j.taap.2013.09.005, (abstract)**

**WO-A1-2018031407****WO-A2-2009067767**

(57) Изобретение относится к дихлорацетату 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевины (соединение T1084) со структурной формулой:



в качестве средства таргетной терапии солидных злокачественных новообразований, оказывающего комплексное антинеобластное действие - NOS-ингибирующее антиангиогенное и PDK1-ингибирующее гипоксия-ориентированное цитотоксическое. Технический результат: обеспечение эффективного и стабильного противоопухолевого действия и подавление (или торможение) развития резистентности опухолей к антиангиогенной терапии, а также расширение возможностей для разработки новых фармакологических средств комплексной таргетной терапии онкологических заболеваний.

**B1****043643****043643****B1**

### Область техники

Изобретение относится к новым лекарственным средствам, которые обладают комплексным антиангиогенным и гипоксия-ориентированным цитотоксическим действием и могут найти применение в качестве средств таргетной терапии солидных злокачественных новообразований.

#### Предшествующий уровень техники

Проблема разработки эффективных средств для лечения онкологических заболеваний остается высоко актуальной для всего мирового сообщества. Так, в Российской Федерации в настоящее время на учёте с различными онкологическими заболеваниями состоит около 3,3 миллионов больных, нуждающихся в эффективном лечении. Но, несмотря на существенные успехи онкологии последних десятилетий, многие распространенные онкологические заболевания, по-прежнему, с трудом поддаются лечению. Например, рак молочной железы, ежегодно поражающий свыше 65 тысяч женщин в России, становится причиной смерти 35% заболевших, а летальность рака легких, которым ежегодно болеет около 60 тысяч россиян, достигает 85% (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова В.Г. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, 2017).

По мнению многих специалистов, изменение сложившейся картины в лечении онкологических заболеваний возможно лишь с внедрением в клиническую практику эффективных таргетных противоопухолевых средств, в частности, антиангиогенных, мишенью воздействия которых являются биохимические и патофизиологические процессы, специфичные для всех злокачественных новообразований или для их определенных видов (Willett C.G., Duda D.G., di Tomaso E. et al. Complete pathological response to bevacizumab and chemoradiation in advanced rectal cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2007. 4(5): 316-21; Lein S., Lawman H.B. Therapeutic anti-VEFG antibodies. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2008. 181: 131-50).

Так, известен регорафениб, ингибитор протеинкиназ, применяющийся в таргетной терапии колоректального рака (Grothey A., Van Cutsem E., Sobrero A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013. 381(9863): 303-12).

Недостатком регорафениба, как и других антиангиогенных средств, является прогрессивное ослабление противоопухолевого эффекта вследствие развития резистентности опухоли к его воздействию. Так, по данным клинических исследований увеличение периода выживания онкологических больных за счет применения антиангиогенных средств не превышает 1 года, а длительное подавление роста опухолей при монотерапии такими препаратами наблюдается крайне редко; Frandsen S., Kopp S., Wehland M. et al. Latest results for anti-angiogenic drugs in cancer treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2016. 22(39): 5927-42).

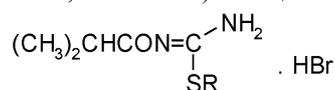
Известен бевацизумаб, таргетный препарат, содержащий рекомбинантные моноклональные IgG1 антитела, для лечения метастатического колоректального, овариального и других видов рака.

Недостатками бевацизумаба являются значительные ограничения к применению, связанные с побочными явлениями (перфорация ЖКТ, трудности при заживлении ран, кровоизлияние, артериальная тромбоземболия, гипертензивный криз, обратимый лейкоэнцефалопатический синдром, нейтропения и инфекция, нефротический синдром, застойная сердечная недостаточность), а также его неспособность увеличивать общую выживаемость пациентов (Rossi L., Verrico M., Zaccarelli E., Papa A., Colonna M., Strudel M., Vici P., Bianco V., Tomao F. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget.* 2017 Feb 14; 8(7): 12389-12405).

Известно "Противоопухолевое средство" по патенту RU 2503450 C1, ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 10.01.2014). Средство является эффективным ингибитором NOS, вызывает выраженное подавление роста и метастазирования ряда перевиваемых опухолей животных, обусловленное, главным образом, антиангиогенным, гипоксическим действием, на фоне которого снижается пролиферация и усиливается апоптоз опухолевых клеток.

Недостатки: противоопухолевый эффект указанного средства реализуется преимущественно на раннем этапе развития опухоли. Поскольку весь молекулярный аппарат, участвующий в ангиогенезе, остаётся сохранным при действии этого средства, то его "отмена" сопровождается быстрой ревазуляризацией и возобновлением роста опухоли (Филимонова М.В., Южаков В.В., Шевченко Л.И. и др. Экспериментальное исследование противоопухолевой активности нового ингибитора синтаз оксида азота T1023. *Молек. мед.* 2015. (1): 61-64).

Прототипом патентуемого изобретения является "Вазоконстрикторное средство" (RU 2475479C1, ФГБУ МРНЦ Минздравсоцразвития России, 20.02.2013) с общей структурной формулой -



где R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH;

гидробромид 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевины (далее - соединение T1023). T1023 является эффективным ингибитором NOS, вызывает выраженное вазоконстрикторное действие, способное создавать гипоксию в биологических тканях, в том числе в тканях опухоли.

Недостатком прототипа является снижение его противоопухолевой эффективности в отдаленные сроки после его воздействия, что проявляется развитием гипоксической резистентности экспериментальных неоплазий: прогрессивным снижением активности апоптоза опухолевых клеток, ослаблением ингибирования роста опухолей и усилением их рецидивирующего роста.

Технический результат изобретения заключается в создании нового противоопухолевого средства, обладающего большей продолжительностью и выраженностью противоопухолевого действия, а также способного подавлять (или тормозить) развитие резистентности неоплазий.

Проведенные нами исследования подтверждают мнение ряда авторов, что одним из перспективных путей для преодоления гипоксической резистентности неоплазий является применение дихлорацетата в виде соли натрия (Na-ДХА), который является ингибитором PDK1 и обладает свойствами гипоксия-ориентированного цитотоксина. В ряде экспериментальных работ показана способность Na-ДХА подавлять развитие гипоксической резистентности опухолей на фоне терапии некоторыми фармакопейными антиангиогенными средствами (Кобляков В.А. Гипоксия и гликолиз как возможные объекты противоопухолевого воздействия. Успехи молек. онкол. 2014, 2: 44-49; Duan Y., Zhao X., Ren W. et al. Antitumor activity of dichloroacetate on C6 glioma cell: in vitro and in vivo evaluation. *Onco. Targets Ther.* 2013. 6: 189-98; Kumar A., Kant S., Singh S. Antitumor and chemosensitizing action of dichloroacetate implicates modulation of tumor microenvironment: A role of reorganized glucose metabolism, cell survival regulation and macrophage differentiation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2013. 273(1): 196-208; Kumar K, Wigfield S, Gee HE, et al. Dichloroacetate reverses the hypoxic adaptation to bevacizumab and enhances its antitumor effects in mouse xenografts. *J. Mol. Med. (Berl).* 2013. 91(6): 749-58).

#### **Раскрытие изобретения**

Авторами показана целесообразность и перспективность совмещения Na-ДХА и соединения T1023 в виде нового средства для лечения онкологических заболеваний.

Сущностью технического решения, включающего гидробромид 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин и применение дихлорацетата, является синтез дихлорацетата 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин (далее в тексте - соединение T1084) и применение этого соединения в качестве действующего вещества противоопухолевых средств.

#### **Лучший вариант осуществления изобретения**

Химический синтез соединения T1084, которое получают из соединения T1023, токсикологические свойства и противоопухолевая активность, а также достижение заявленного технического результата подробно описаны ниже.

Этап 1. Получение соединения T1023.

Смесь 6 г (40 ммоль) изобутаноилтиомочевин, 9,8 г (80 ммоль) изопропилбромид и 15 мл сухого ацетонитрила в запаянной ампуле нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 часов. Растворитель упаривают, остаток отфильтровывают и перекристаллизовывают из 4-метил-2-пентанона. Выход 3,6 г (33%).  $T_{пл}$  129-131°C. Спектр ПМР (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,1 (д, 6H); 1,36 (д, 6H); 2,73 (м, 1H); 4,1 (м, 1H); 10,9 (ушир.т, 2H).

Вычислено, %: С 35,69; Н 6,37; N 10,41  $C_8H_{16}N_2OS \cdot HBr$ .

Найдено, %: С 35,76; Н 6,51; N 10,45.

В результате получен гидробромид 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин.

Этап 2. Получение соединения T1084.

1,3 г гидробромид 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин растворяют в 10 мл воды, по каплям добавляют концентрированный водный раствор аммиака до pH 8 и экстрагируют дважды диэтиловым эфиром (2×10 мл). Сушат безводным  $Na_2SO_4$ , а затем упаривают. Выход основания 0,7 г.

Растворяют основание в 5 мл диэтилового эфира и добавляют к нему раствор 0,5 г дихлоруксусной кислоты в 3 мл диэтилового эфира. Охлаждают. Выделившийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из гексана. Выход 0,8 г (68%).  $T_{пл}$  67-69°C.

Вычислено, %: С 37,86; Н 5,72; N 8,83  $C_8H_{16}N_2OS \cdot C_2H_2Cl_2O_2$ .

Найдено, %: С 37,91; Н 6,09; N 9,04.

В результате получают дихлорацетат 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин (соединение T1084).

Токсическая характеристика соединения T1084.

Токсичность соединения T1084 исследована на самцах белых беспородных мышей по тесту "острой" токсичности в возрасте 2-2,5 месяца с массой тела 22-25 г при однократном внутрибрюшинном введении (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова - М.: Гриф и К, 2012). Рабочие растворы T1084 изготавливали на основе 0,9% асептического раствора хлорида натрия (Дальхимфарм, РФ). Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 суток. Расчет показателей "острой" токсичности проводили путем пробит-анализа по методу Литчфильда-Уилкоксона.

Результаты этих исследований показали, что, как и T1023, соединение T1084 по ГОСТ 12.1.007-76 относится к третьему классу токсичности и опасности (умеренно токсично). Показатель его средней

смертельной дозы (ЛД<sub>50</sub>) составил для мышей 447±9 мг/кг (табл. 1).

Таблица 1

Показатели "острой" токсичности соединений Т1084 и Т1023 для аутбредных мышей при однократном внутрибрюшинном введении

Соединение	ЛД <sub>16</sub>		ЛД <sub>50</sub>		ЛД <sub>84</sub>	
	мг/кг	ммоль/л	мг/кг	ммоль/л	мг/кг	ммоль/л
Т1084	330	1,04	447±9	1,41	613	1,93
Т1023*	272	1,01	410±11	1,52	552	2,04

Примечание: \* - ранее полученные показатели "острой" токсичности Т1023

Сопоставление показателей "острой" токсичности соединения Т1084 с соответствующими показателями для Т1023, полученными нами ранее на таких же животных и при таком же способе введения, показывает, что их различие в молярном выражении не превышает 10%. Это свидетельствует, что изменение солеобразующей кислоты с гидробромида на дихлорацетат значительно не изменяет токсичность солей 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевин, а отличия, наблюдаемые в показателях "острой" токсичности Т1023 и Т1084 при выражении в мг/кг, практически полностью определяются различиями молекулярного веса этих соединений.

Ниже приведены результаты исследования активности полученного соединения Т1084 на двух опухолевых моделях: солидной карциноме Эрлиха (КЭ) и раке шейки матки (РШМ-5) у мышей.

Пример 1. Противоопухолевая активность соединения Т1084 на модели солидной карциномы Эрлиха (КЭ).

Целью эксперимента являлось сравнительное изучение влияния Т1023, Na-ДХА (ДХА в виде натриевой соли) и Т1084 при их хроническом применении на рост солидной КЭ у мышей.

Исследование выполнено на 81 самке мышей-гибридов F<sub>1</sub> (СВА × С<sub>57</sub>В1/6j) в возрасте 2-2,5 месяцев с массой тела 19-22 г, распределенных методом рандомизации в 4 экспериментальные группы: контрольную и три опытные, по 20-21 особи в каждой. Всем животным трансплантировали КЭ по методике, описанной в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012). Контрольные животные в дальнейшем не получали каких-либо экспериментальных воздействий. Животным опытных групп с 6-х по 20-е сутки роста КЭ проводили ежедневное в/б введение, соответственно, Т1023, и Т1084 в эквимоллярных дозах: Т1023 - 60 мг/кг; Na-ДХА - 33,6 мг/кг; Т1084 - 70,7 мг/кг. Растворы Т1023 и Т1084 изготавливали на основе 0,9% асептического раствора хлорида натрия (Дальхимфарм, РФ), растворы Na-ДХА изготавливали на основе воды для инъекций (Дальхимфарм, РФ). Противоопухолевые эффекты изучали по методике, описанной в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012).

Результаты этого эксперимента показали, что при использованных схемах введения и дозах Т1023 и Na-ДХА оказывали сходное влияние на развитие КЭ (табл. 2). Практически в течение всего срока наблюдения действие этих соединений сопровождалось статистически достоверным противоопухолевым эффектом. Максимальный противоопухолевый эффект развивался к концу первой недели применения Т1023 и Na-ДХА, и проявлялся торможением роста КЭ примерно на 40%. Но в последующем противоопухолевая эффективность Т1023 и Na-ДХА прогрессивно снижалась и на поздних сроках индекс ТРО составлял 21-24% (около 50% от максимальной эффективности).

Таблица 2

Влияние Т1023, Na-ДХА и Т1084 в эквимоллярных дозах на рост солидной карциномы Эрлиха у самок мышей F<sub>1</sub> (СВА × С<sub>57</sub>В1/6j)

Время роста опухоли, сутки	Средний объем опухоли (V), отн. ед. (M ± σ); индекс ТРО, %						
	Контроль	Т1023, 60 мг/кг в/б ежедневно		Na-ДХА, 33,6 мг/кг в/б ежедневно		Т1084, 70,7 мг/кг в/б ежедневно	
	V	V	ТРО	V	ТРО	V	ТРО
6	1,0	1,0	0	1,0	0	1,0	0
9	3,7 ± 1,3	2,3 ± 0,8 <sup>1</sup>	37	2,7 ± 0,8	26	2,4 ± 0,5 <sup>1</sup>	35
12	8,7 ± 3,7	5,1 ± 1,4 <sup>1</sup>	41	5,8 ± 1,8 <sup>1</sup>	33	5,3 ± 1,4 <sup>1</sup>	39
14	13,4 ± 4,6	8,3 ± 2,2 <sup>1</sup>	38	7,7 ± 2,2 <sup>1</sup>	42	7,1 ± 1,8 <sup>1</sup>	47
16	18,8 ± 5,3	12,1 ± 4,3 <sup>1</sup>	36	11,3 ± 3,3 <sup>1</sup>	40	9,3 ± 2,0 <sup>1</sup>	51
19	27,3 ± 6,2	19,8 ± 5,0 <sup>1</sup>	27	19,2 ± 3,9 <sup>1</sup>	30	14,2 ± 3,9 <sup>1,2,3</sup>	48
21	33,5 ± 6,7	26,6 ± 5,9 <sup>1</sup>	21	25,6 ± 5,0 <sup>1</sup>	24	18,2 ± 4,6 <sup>1,2,3</sup>	46

Примечания. Показатели объема нормированы на исходный объем опухолей перед началом воздействий на 6-е сутки роста. <sup>1,2</sup> и <sup>3</sup> - статистически достоверное различие (p < 0,05) по Q-критерию Данна с контрольной группой (1), с группой, получавшей Т1023 (2), и с группой, получавшей Na-ДХА (3). В группах n = 20-21.

Начальные этапы развития противоопухолевого эффекта соединения Т1084 были подобны действию Т1023. Но нарастание противоопухолевого действия Т1084 было более продолжительным и достигало максимума к 10-м суткам от начала его применения. И в эти сроки противоопухолевый эффект Т1084 на уровне статистической тенденции ( $p = 0,12$ ) на 20-25% превышал эффекты Т1023 и Na-ДХА. А в дальнейшем динамика противоопухолевого действия соединения Т1084 качественно отличалась от действия Т1023 и Na-ДХА. Если на поздних сроках торможение роста КЭ под влиянием Т1023 и Na-ДХА прогрессивно ослабевало, то действие Т1084 подавляло адаптацию опухоли к такому воздействию и поддерживало до конца наблюдения стабильное торможение роста опухоли на уровне 45-50% (90-100% от максимальной эффективности). И при этом на поздних сроках противоопухолевый эффект Т1084 статистически достоверно превосходил эффекты Т1023 и Na-ДХА.

Это отражает способность соединения Т1084 реализовать оба вида фармакологической активности - NOS-ингибирующее, антиангиогенное и гипоксия-ориентированное цитотоксическое действие.

Пример 2. Противоопухолевая активность соединения Т1084 на модели рака шейки матки.

Целью эксперимента являлось сравнительное изучение влияния Т1023, Na-ДХА и Т1084 при их хроническом применении на рост рака шейки матки (РШМ-5) у мышей.

Исследование выполнено на 74 самках мышей-гибридов  $F_1$  (СВА  $\times$  С<sub>57</sub>Bl/6j) в возрасте 2-2,5 месяцев с массой тела 19-22 г, распределенных методом рандомизации в 4 экспериментальные группы: контрольную и три опытные, по 18-20 особей в каждой. Всем животным трансплантировали РШМ-5 в область латеральной поверхности правого бедра путем подкожного введения  $2 \cdot 10^6$  опухолевых клеток в 0,1 мл суспензии на основе среды 199 (Пан-Эко, РФ). Контрольные животные в дальнейшем не получали каких-либо экспериментальных воздействий. Животным опытных групп с 7-х по 21-е сутки роста РШМ-5 проводили ежедневное в/б введение Т1023, Na-ДХА и Т1084 в эквимолярных дозах - 60, 33,6 и 70,7 мг/кг, соответственно. Противоопухолевые эффекты изучали по методике, описанной в Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012).

Результаты этого эксперимента показали, что использованная экспериментальная неоплазия была слабо чувствительна к действию Т1023 и Na-ДХА (Табл. 3). Кратковременный статистически достоверный противоопухолевый эффект развивался к 3-м суткам после начала применения соединения Т1023 и Na-ДХА, и проявлялся торможением роста РШМ у мышей этих групп на 30-35%. Но в последующем неоплазия стремительно приобретала практически полную резистентность к действию этих соединений. Уже через 5-7 суток от начала применения Т1023 и Na-ДХА ингибирование роста РШМ-5 резко ослабевало, и до конца наблюдения их противоопухолевые эффекты полностью отсутствовали даже на уровне статистической тенденции.

Таблица 3  
Влияние Т1023, Na-ДХА и Т1084 в эквимолярных дозах  
на рост рака шейки матки РШМ-5 у самок мышей  $F_1$  (СВА  $\times$  С<sub>57</sub>Bl/6j)

Время роста опухоли, сутки	Средний объем опухоли ( $V$ ), отн. ед. ( $M \pm \sigma$ ); индекс ТРО, %							
	Контроль		Т1023, 60 мг/кг в/б ежедневно		Na-ДХА, 33,6 мг/кг в/б ежедневно		Т1084, 70,7 мг/кг в/б ежедневно	
	$V$	ТРО	$V$	ТРО	$V$	ТРО	$V$	ТРО
7	1,0	0	1,0	0	1,0	0	1,0	0
9	2,2 $\pm$ 0,6	36	1,4 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>	36	1,5 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	32	1,2 $\pm$ 0,2 <sup>1</sup>	45
12	5,5 $\pm$ 1,9	27	4,0 $\pm$ 1,7	27	5,2 $\pm$ 4,4	5	3,1 $\pm$ 1,1 <sup>1</sup>	44
14	9,9 $\pm$ 4,4	14	8,5 $\pm$ 4,0	14	10,3 $\pm$ 5,8	0	6,4 $\pm$ 2,2	35
16	15,0 $\pm$ 6,8	17	12,5 $\pm$ 4,9	17	14,0 $\pm$ 8,1	7	9,0 $\pm$ 2,7	40
19	19,8 $\pm$ 8,1	6	18,6 $\pm$ 9,7	6	20,9 $\pm$ 9,8	0	12,1 $\pm$ 3,5 <sup>1,3</sup>	39
21	28,2 $\pm$ 8,9	0	28,4 $\pm$ 12,4	0	28,7 $\pm$ 11,6	0	18,0 $\pm$ 4,2 <sup>1</sup>	36
23	34,4 $\pm$ 10,3	5	32,7 $\pm$ 9,4	5	31,0 $\pm$ 11,8	10	23,4 $\pm$ 5,7 <sup>1,2</sup>	32
26	51,1 $\pm$ 14,0	2	50,0 $\pm$ 12,6	2	50,4 $\pm$ 18,6	1	35,9 $\pm$ 9,0 <sup>1,2</sup>	30

Примечания. Показатели объема нормированы на исходный объем опухолей перед началом воздействий на 7-е сутки роста.<sup>1,2</sup> и <sup>3</sup> - статистически достоверное различие ( $p < 0,05$ ) по Q-критерию Данна с контрольной группой (1), с группой, получавшей Т1023 (2), и с группой, получавшей Na-ДХА (3). В группах  $n = 18-20$ .

В то же время, к действию Т1084 использованная экспериментальная опухоль была вполне чувствительной, и противоопухолевые эффекты этого соединения были существенно более выраженными и стабильными в сравнении с эффектами Т1023 и Na-ДХА. К 3-5-м суткам от начала применения Т1084 торможение роста РШМ достигало 45%. И в последующем, до конца курса инъекций Т1084 (по 21-е сутки) значимой адаптации опухоли к действию Т1084 не наблюдалось - ингибирование роста РШМ стабильно сохранялось на уровне 35-40% (80-90% от максимальной эффективности). Причем, противоопухолевое действие соединения Т1084 на РШМ-5 было не только стабильным, но и долгосрочным - как

показано в табл. 3, статистически достоверный эффект сохранялся и в течение последующих 5 суток после окончания применения Т1084.

Доказательство достижения технического результата.

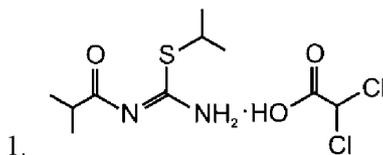
Заявленный технический результат предлагаемого изобретения заключается в обеспечении более выраженного и стабильного противоопухолевого эффекта соединения Т1084 в сравнении с прототипами - гидробромидом 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевины (соединение Т1023) и натрия дихлорацетатом (Na-ДХА), а также в подавлении (или торможении) развития резистентности неоплазий.

В токсикологических исследованиях установлено, что замена солеобразующей кислоты с гидробромидом (Т1023) на дихлорацетат (Т1084) не изменяет "острую" токсичность солей 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевины, и, формально, не повышает риски негативных эффектов в случае применения Т1084 в качестве лекарственного средства. При этом в исследованиях на двух опухолевых моделях - солидной карциноме Эрлиха (КЭ; см. пример 1) и раке шейки матки (РШМ-5; см. пример 2) у мышей соединение Т1084 проявляло существенно более выраженную и стабильную противоопухолевую активность в сравнении с Т1023 и Na-ДХА. На обеих опухолевых моделях хроническое воздействие Т1023 и Na-ДХА сопровождалось развитием резистентности опухолей к их действию.

Следовательно, соединение Т1084 - дихлорацетат 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевины можно рассматривать как комбинированное средство таргетной терапии злокачественных новообразований, что позволяет создать новые возможности для разработки более эффективных фармакологических противоопухолевых средств.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для таргетной терапии злокачественных новообразований, содержащее в качестве действующего вещества дихлорацетат 1-изобутаноил-2-изопропилизотиомочевины со структурной формулой:



2. Средство по п.1, характеризующееся тем, что обладает NOS-ингибирующей и PDK1-ингибирующей активностью и оказывает антиангиогенное и гипоксия-ориентированное цитотоксическое действие.

3. Средство по п. 1 или 2, характеризующееся тем, что содержит 0,1-10% действующего вещества в составе растворов для инъекций или инфузий.

4. Средство по п. 1 или 2, характеризующееся тем, что содержит 1-50 мг действующего вещества в составе твердых лекарственных форм.

5. Применение средства по пп. 1-4 для таргетной терапии злокачественных новообразований в дозах действующего вещества 10/100 мг/кг в сутки в качестве монотерапии или в сочетании с химиотерапией или лучевой терапией.

