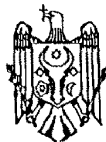




MD 2786 F1 2005.06.30

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2786<sup>(13)</sup> F1

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: A 61 K 31/29, 31/295;  
A 61 P 35/02;  
C 01 G 29/00, 51/12;  
C 07 C 55/24, 229/76;  
C 07 F 9/94, 15/06

## (12) BREVET DE INVENȚIE

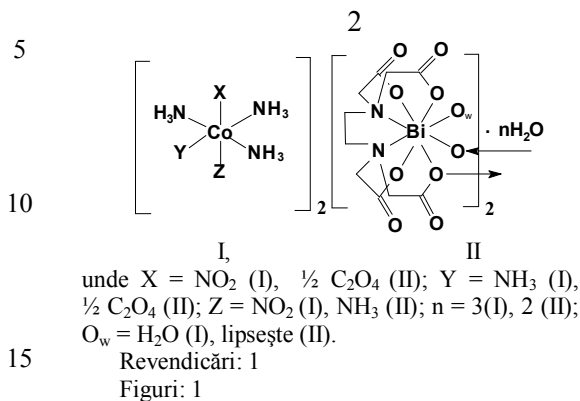
| Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi<br>revocată în termen de 6 luni de la data publicării   |   |
|---|---|
| <p>(21) Nr. depozit: a 2004 0112<br/>(22) Data depozit: 2004.05.11</p>  | <p>(45) Data publicării hotărârii de<br/>acordare a brevetului:<br/>2005.06.30, BOPI nr. 6/2005</p> |
| <p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD<br/>(72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; POIRIER Donald, CA; ROY Jenny, CA; STĂVILĂ Vitalie, MD;<br/>ȚAPCOV Victor, MD<br/>(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD</p> |   |

(54) Inhibitori ai leucemiei umane mieloide în bază de combinații coordinative  
heteronucleare ale cobaltului(III) și bismutului(III)

## (57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la aplicarea combinațiilor coordinative heteronucleare în medicină și anume la utilizarea dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutat(III) de 1,6-dinitrotetraaminocobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutat(III) de oxalatotetraaminocobalt(III) în calitate de inhibitori ai leucemiei umane.

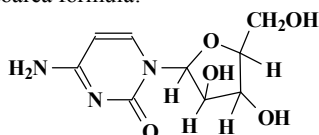
Esența invenției constă în aceea că în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide se revendică combinații coordinative heteronucleare ale cobaltului(III) și bismutului(III) cu formula:



**Descriere:**

Invenția se referă la aplicarea combinațiilor coordinative heteronucleare în medicină și anume la utilizarea dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutat(III) de 1,6-dinitrotetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutat (III) de oxalatotetraamincobalt(III) în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide. Ei pot fi utilizați în tratamentul leucemiei.

În practica medicală pentru tratarea și profilaxia leucemiei umane mieloide se folosește pe larg citarabinul (*cytarabinum*) – 4-amino-1-β-D-arabinofuranozil-2(1N)- pirimidinon (cea mai apropiată soluție) [1], care are următoarea formulă:

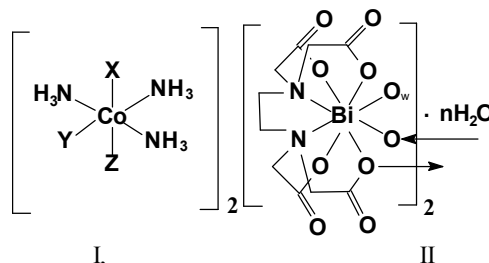


Dezavantajul folosirii acestui compus constă în faptul că întrebuințarea lui este limitată din cauza efectelor secundare, pe care le cauzează: grețuri, vomă, lipsa poftei de mâncare, stomatită, leucopenie, anemie și flebite în locurile injectării.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloide cu activitate biologică înaltă.

Anterior combinațiile coordinative heteronucleare nu se foloseau în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide (analogul structural lipsește).

Esența invenției constă în aceea că pentru utilizare în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide se revendică combinații coordinative heteronucleare ale cobaltului (III) și bismutului (III) cu formula:



unde X = NO<sub>2</sub> (I), 1/2 C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (II); Y = NH<sub>3</sub> (I), 1/2 C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (II); Z = NO<sub>2</sub> (I), NH<sub>3</sub> (II); n = 3 (I), 2 (II); O<sub>w</sub> = H<sub>2</sub>O (I), lipsește (II).

Procedeul de sinteză, structura și proprietățile fizico-chimice ale acestor compuși sunt descrise în literatura de specialitate [2].

Rezultatul invenției constă în stabilirea la cunoștință dimeri I și II a activității anticancerigene, care depășește de 1,4...1,2 ori caracteristicile analoage citarabinului (cele mai apropiate soluții). Proprietatea stabilită a complexilor sus-numiți este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lor în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide.

Rezultatul invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide se propun dimerii trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutat(III) de 1,6-dinitrotetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutat(III) de oxalatotetraamincobalt(III), care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Esența invenției poate fi confirmată cu următoarele date experimentale.

*Exemplu de utilizare a dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutat(III) de 1,6-dinitrotetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutat(III) de oxalatotetraamincobalt(III) în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide*

Celulele leucemiei umane mieloide HL-60 obținute din Colecția Culturilor Tip Americane (*American Typ Culture Collection, Rockville, MD*) au fost cultivate în formă de suspensie în mediul RPMI-1640 suplimentat cu 10% (V/V) ser embrionic de Sovine, 2 mM de L-glutamină, 100 IU penicilină/ml și 100 μg de streptomycină/ml și incubate în atmosferă umedă de 95% aer/5% CO<sub>2</sub> la 37°C. Celulele au fost amestecate de 2...3 ori pe parcursul săptămânii pentru a le păstra în faza omogenă. După aceasta celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 de compartimente (2 cm<sup>2</sup>/celulă) la densitatea inițială de 1 · 10<sup>5</sup> celule/ml/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație a compușilor I-II în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente. O cantitate echivalentă de citarabin a fost adăugată la cultură ca probă de control (CTL). Celulele au fost incubate timp de 4 zile, apoi procesul

de tratare a fost stopat prin centrifugare și folosind metoda de scanare electronică s-a determinat numărul de celule.

5 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale complexilor I și II sunt prezentate pe figură, care demonstrează că ei manifestă o acțiune de inhibare a celulelor HL-60 leucemiei umane mieloide la cele două concentrații studiate de 0,1 și 1  $\mu$ M (figura). În scopul comparării, în figură se aduc date privind activitatea citarabinului (cele mai apropiate soluții), utilizat în medicină pentru tratarea și profilaxia leucemiei umane mieloide.

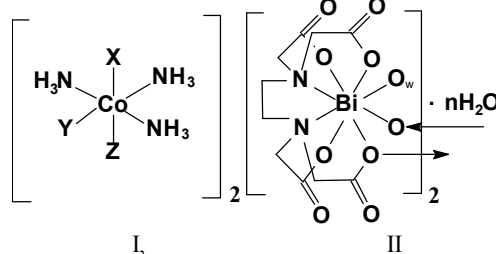
10 Datele prezentate în figură demonstrează că compușii I și II după activitatea anticancerigenă depășesc de 1,4...1,2 ori caracteristicile analoage citarabinului (cele mai apropiate soluții).

10 Proprietățile depistate ale dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutat(III) de 1,6-dinitrotetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutat(III) de oxalatotetraamincobalt(III) prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al lărgirii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloide.

15

#### (57) Revendicare:

20 Combinații coordinative heteronucleare ale cobaltului(III) și bismutului(III) cu formula:



unde X = NO<sub>2</sub> (I), 1/2 C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (II); Y = NH<sub>3</sub> (I), 1/2 C<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (II); Z = NO<sub>2</sub> (I), NH<sub>3</sub> (II); n = 3 (I), 2 (II); O<sub>w</sub> = H<sub>2</sub>O (I), lipsește (II), pentru utilizare în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloide.

25

#### (56) Referințe bibliografice:

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Минск, Беларусь, 1987, Т. 2, с. 404
2. MD 2146 G2 2003.04.30

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

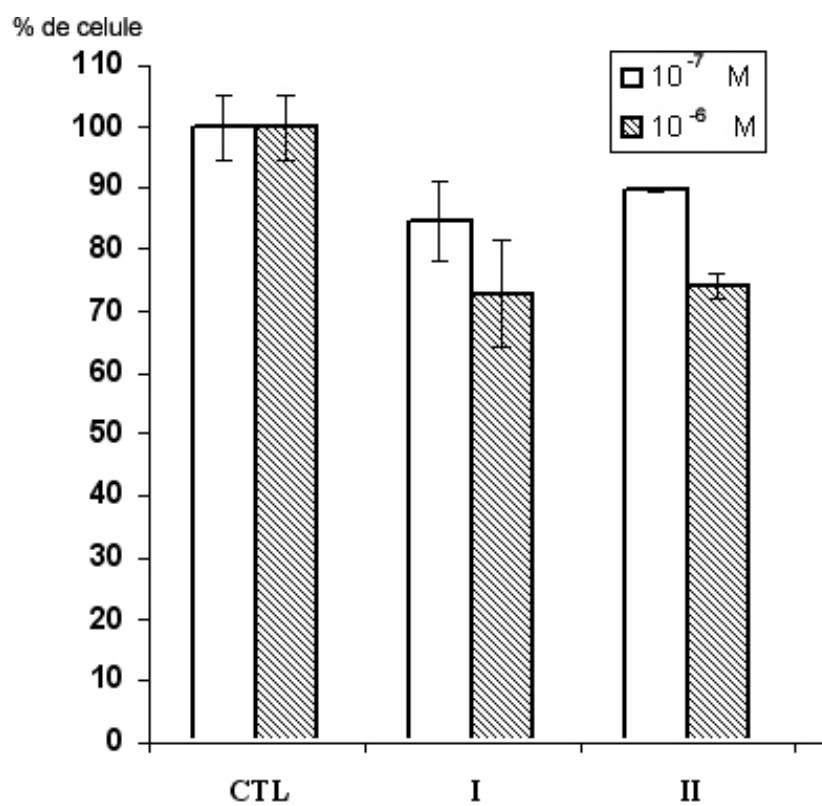


Fig. 1  
Efectul cancerostatic al complexilor I și II asupra multiplicării celulelor HL-60