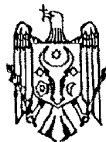




MD 2851 F1 2005.09.30

## REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2851** <sup>(13)</sup> **F1**  
(51) Int. Cl.: *A61K 31/295* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)  
*C07F 15/06* (2006.01)  
*C07C 53/16* (2006.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE

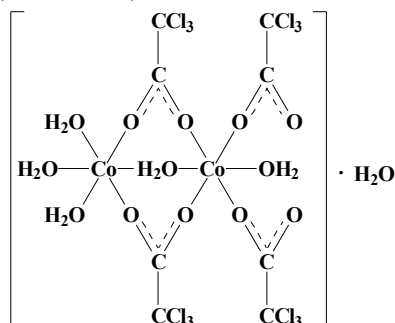
<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
(21) Nr. depozit: a 2004 0199 (22) Data depozit: 2004.08.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:  2005.09.30, BOPI nr. 9/2005
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; POIRIER Donald, CA; ROY Jenny, CA; POPOVSCHI Lilia, MD; ȚAPCOV Victor, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Inhibitor al leucemiei umane mieloide în baza trichloracetatului dimeric  
asimetric de cobalt

## (57) Rezumat:

Invenția se referă la aplicarea combinațiilor coordinative în medicină și anume la utilizarea (μ-aqua)-bis-(μ-trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis(trichloracetato)cobalt monohidrat în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide.

Esența invenției constă în aceea că în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide se revendică (μ-aqua)-bis-(μ-trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat cu formula:



5 Rezultatul invenției constă în stabilirea la cunoscutul (μ-aqua)-bis(μ-trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat a activității anticancerogene, care depășește de 1,25...1,35 ori caracteristicile analoage ale dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutului(III) de 1,6-dinitrotetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutului(III) de oxalatotetraamincobalt(III) (analogului).

Revendicări: 1

15

MD 2851 F1 2005.09.30

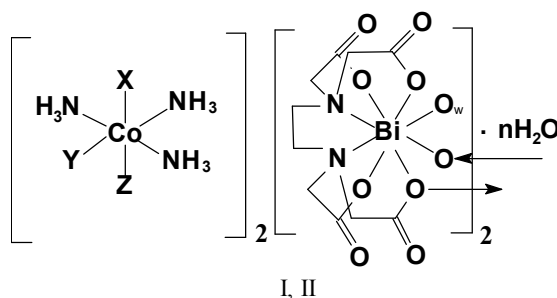


**Descriere:**

Invenția se referă la aplicarea combinațiilor coordinative în medicină și anume la utilizarea ( $\mu$ -aqua)-bis-( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloidă. Acest dimer asimetric carboxilat de cobalt(II) poate fi utilizat în tratamentul leucemiei.

Din compușii coordinativi, care inhibă creșterea și multiplicarea celulelor de leucemie umană mieloidă cel mai înalt efect cancerostatic a fost obținut în cazul dimerilor trihidratului aquaetilen-diamintetraacetatobismutatului(III) de 1,6-dinitro-tetraamincobalt(III) și dihidratului etilen-diamintetraacetatobismutatului(III) de oxalatotetraamincobalt(III) cu formula :

10



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 ).

15

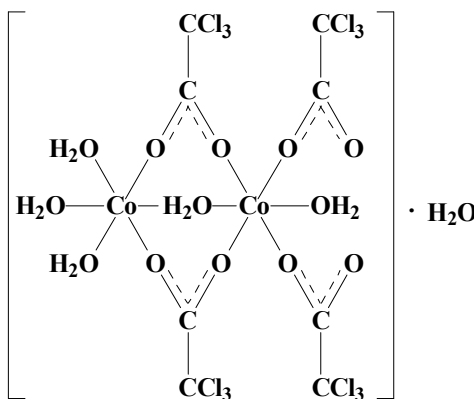
Complecșii I și II de 1,2...1,4 ori depășesc caracteristicile respective cancerostatice ale citarabinului, cel mai efectiv preparat chimioterapeutic, folosit în practica medicală pentru tratarea și profilaxia leucozelor. Dezavantajul acestor compuși constă în faptul că ei nu posedă o activitate anticancer înaltă și până acum nu au găsit o aplicare în medicină [1].

20

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

Esența invenției constă în aceea că ( $\mu$ -aqua)bis( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt cu formula:

25



se utilizează în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloidă.

Procedeul de sinteză, structura (cristale monoclinice cu parametrii rețelei cristaline: a = 20,203(4)Å, b = 15,639(4)Å, c = 9,501(3)Å,  $\gamma$  = 98,59°,  $\rho_{exp}$  = 1,92 g/cm<sup>3</sup>, Z = 4, grupa spațială P2<sub>1</sub>/n) și proprietățile fizico-chimice ale acestui compus sunt descrise în literatura de specialitate (Shova S. G., Novitskii G. V., Mazus M. D., Gulea A. P. Synthesis and Structure of Asymmetric Dimeric Cobalt Carboxylate [CO<sub>2</sub>( $\mu$ -H<sub>2</sub>O)( $\mu$ -CCl<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CCl<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>]-H<sub>2</sub>O//Doklady Chemistry, 1994, vol. 337, Nr. 1-6, P. 147-150).

35

Rezultatul invenției constă în stabilirea la cunoscutul compus ( $\mu$ -aqua)-bis-( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt a activității anticancerose, care depășește de

## MD 2851 F1 2005.09.30

4

1,25...1,35 ori caracteristicile analoage ale dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetato-bismutatului(III) de 1,6-dinitrotetraamincobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutatului(III) de oxalatotetraamincobalt(III) (analog).

5 Proprietatea stabilită a complexului sus-numit este nouă, deoarece până acum n-a fost descrisă utilizarea lui în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloid.

Rezultatul invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloid se propune ( $\mu$ -aqua)-bis-( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

10 Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

*Exemplu al utilizării ( $\mu$ -aqua)-bis-( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloid*

15 Celulele leucemiei umane mieloid HL-60 obținute din Colecția Culturilor Tip American (*American Type 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  $\mu$ g 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.

25 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale ( $\mu$ -aqua)-bis-( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat demonstrează că el manifestă o acțiune de inhibare a celulelor HL-60 leucemiei umane mieloid în limitele concentrațiilor 0,55...0,60 · 10<sup>-6</sup> M. Datele obținute demonstrează că acest asimetric dimeric carboxilat de cobalt(II) după activitatea anticanceroasă depășește de 1,25...1,35 ori caracteristicile celei mai apropiate soluții.

30 Proprietățile depistate ale ( $\mu$ -aqua)-bis-( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al lărgirii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloid.

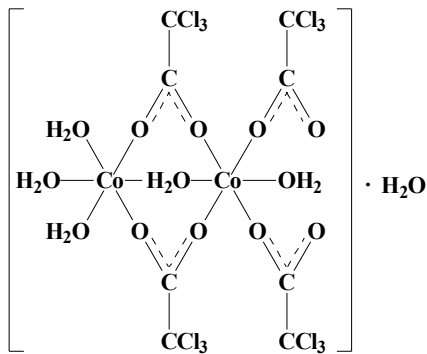
35

# MD 2851 F1 2005.09.30

5

**(57) Revendicare:**

( $\mu$ -Aqua)-bis( $\mu$ -trichloracetato)-tri(aqua)cobalt-aqua-bis-(trichloracetato)cobalt monohidrat  
cu formula :



5

pentru utilizare în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide.

10

**(56) Referințe bibliografice:**

1. MD 2786 G2 2005.06.30

**Șef Secție:**

GUȘAN Ala

**Examinator:**

EGOROVA Tamara

**Redactor:**

CANȚER Svetlana