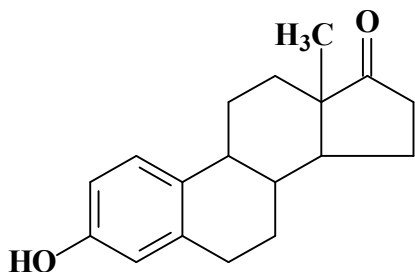


Invenția se referă la chimie, și anume la compușii organici din clasa tiosemicarbazonelor, care pot fi utilizați pentru tratamentul cancerului prostatei.

Ultimul pas în formarea tuturor androgenilor și estrogenilor, precursor al cancerului prostatei, este favorizat de către 17 β -hidroxisteroidul dehidrogenazei (17 β -HSD) din categoria enzimelor steroidogenice. Dintre substanțele chimice, folosite în medicină în calitate de inhibitori ai activității enzimei 17 β -HSD, care stimulează procesul de multiplicare a celulelor cancerului prostatei, cel mai înalt efect a fost obținut în cazul estronului (oestronum - hormon sexual feminin din grupa estrogenilor) – 3-oxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-on, care are următoarea formulă :



Această substanță chimică servește drept cea mai apropiată soluție [1].

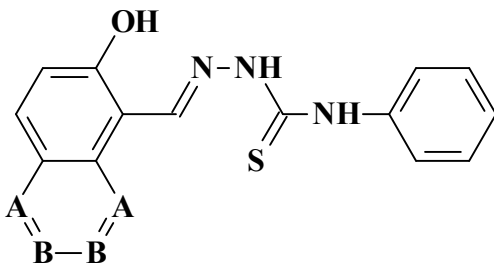
Estronul inhibă la concentrația de 10⁻⁵ mol/l - 95%, la 10⁻⁶ mol/l – 62%, iar la 10⁻⁷ mol/l – 16% din celulele cancerului prostatei.

Dezavantajul folosirii acestui compus constă în faptul că întrebuintarea lui este limitată de activitatea anticancer slabă și de efectele secundare, pe care le cauzează: acționează hipocolesterinic, provoacă fenomene de feminizare la bărbați, stimuloare a multiplicării celulelor cancerului prostatei.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de inhibitori ai activității enzimei 17 β -HSD, stimuloare a multiplicării celulelor cancerului prostatei.

Esența invenției constă în utilizarea 4-feniltiosemicarbazonelor aldehydelor salicilice și 2-hidroxi-1-naftoice în calitate de inhibitori ai enzimei 17 β -HSD, stimuloare a multiplicării celulelor cancerului prostatei.

Formula generală:



I, II

I : A = H, B – lipsește; II : A = B = CH.

Procedeul de sinteză și proprietățile fizico-chimice ale acestor compuși sunt descrise în literatura de specialitate (Kang-Kai Du, Shi-Xiong Liu. Influence of pH values self-assembly in three trinuclear nickel complexes with bridging ligand N-salicylyl 4-phenyl-thiosemicarbazide. Journal of Molecular Structure, 2007, Vol. 873, p. 191-194; Bernhardt P. V., Caldwell L. M., Lovejoy D. B., Richardson G. R. Four cytotoxic N4-substituted thiosemicarbazones derived from 2-hydroxynaphthalen-1-carboxaldehyde. Acta Cryst., 2003, C. 59, p. 629-633).

Rezultatul invenției constă în stabilirea la compușii revendicați a activității anticancerigene, care în cazul tiosemicarbazonei I depășește de 1,3...1,8 ori caracteristicile analogice ale estronului, iar în cazul II – rămâne la nivelul lui. Proprietatea stabilită a complexilor sus-numiți este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lor în calitate de inhibitori ai multiplicării celulelor cancerului prostatei.

Rezultatul invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al activității enzimei 17 β -HSD - stimuloare a multiplicării celulelor cancerului prostatei, se propun 4-feniltiosemicarbazonele aldehydelor salicilice și 2-hidroxi-1-naftoice, care conțin o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Esența invenției poate fi confirmată de următoarele date experimentale.

Exemplu de utilizare a 4-feniltiosemicarbazonelor aldehydelor salicilice și 2-hidroxi-1-naftoice în calitate de inhibitori ai activității enzimei 17 β -HSD - stimuloare a multiplicării celulelor cancerului prostatei [Inhibiția de tipul 1 17 β -HSD (transformarea estronului (E1) în estradiol (E2)).

Celulele de *Human Embryonic Kidney* (HEK)-293 transferate cu ADNc codare pentru tipul 1 17 β -HSD au fost dezmembrate pentru a degaja enzima brută ce a fost utilizată ca sursă de enzime fără a fi mai apoi purificată. Această probă a fost efectuată în felul următor: întâi s-a preparat soluția inițială (soluția mamă) ce conținea substratul radiomarcant [¹⁴C]-E₁ (0,1 μ M), NADH (1 mM) în soluție-tampon de fosfat (pH 7,4, 50 mM KH₂PO₄, EDTA 1 mM, 20% glicerină). Pentru aceasta 890 μ L de soluție inițială și 10 μ L de soluție de inhibitor, dizolvate în alcool etilic, s-au turnat într-un tub. Reacția a început prin adăugarea a 100 μ L de soluție de enzimă brută

obținută după cum s-a descris mai sus. Durata de incubare a amestecului a fost de 1 h la 37°C, iar la sfârșitul reacției s-a adăugat un exces de E₁ și E₂ neradiomarcate. Steroizii au fost extrași cu eter dietilic, iar solventul a fost înlăturat la presiune scăzută. Rămășițele au fost dizolvate în CH₂Cl₂, identificate pe o placă de silicagel (TLC, 20 X 20 cm X 0,2 cm, Kieselgel 60 F254) și spălate cu CH₂Cl₂/EtOAc (9:1). E₁ mai puțin polar și E₂ mai mult polar s-au identificat pe TLC ca două rânduri de picături vizibile la lumina UV. Pentru detectarea și determinarea cantității semnalelor radioactivității atribuite pentru [¹⁴C]-E₁ și [¹⁴C]-E₂ s-a folosit detectorul atomilor marcați (Sunny Vale, CA). Procentajul transformării [¹⁴C]-E₁ în [¹⁴C]-E₂ s-a calculat astfel: % trans. = 100 · [¹⁴C]-E₂ (cpm) / ([¹⁴C]-E₁ (cpm) + [¹⁴C]-E₂ (cpm)). Prin urmare, procentajul inhibiției = 100 · [(% trans. a controlului - % trans. a compusului) / (% trans. controlului)].

Datele experimentale obținute în urma studiului proprietăților anticanceroase ale 4-feniltiosemicarbazonelor revendicate demonstrează că primul compus la concentrația de 10⁻⁵ M inhibă 98%, la 10⁻⁶ M – 78%, iar la 10⁻⁷ M – 33% de celule ale cancerului prostatei. Datele obținute atestă că acest compus, după activitatea anticancerigenă, depășește de 1,3...1,8 ori caracteristicile analogice ale estronului (soluția cea mai apropiată). Compusul al II-lea la primele două concentrații inhibă creșterea a 65 și 8 % de celule, iar la concentrația de 10⁻⁷ M el nu manifestă activitate cancerostatică.

Proprietățile depistate ale 4-feniltiosemicarbazonelor aldehidelor salicilice și 2-hidroxi-1-naftoice prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai activității enzimei 17β-HSD, stimulative a multiplicării celulelor cancerului prostatei.