



MD 4434 B1 2016.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4434** (13) **B1**
(51) Int.Cl: *A61K 31/4433* (2006.01)
A61K 31/175 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție la acordarea brevetului	
(21) Nr. depozit: a 2015 0097 (22) Data depozit: 2015.10.09	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2016.09.30, BOPI nr. 9/2016
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: PAHOLNIȚAIA Anastasia, MD; POIRIER Donald, CA; ȚAPCOV Victor, MD; GULEA Aurelian, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) Utilizarea N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei in calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane

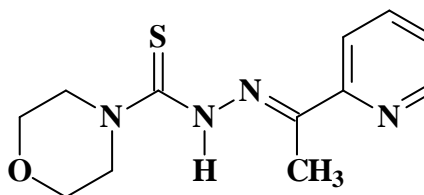
(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus organic din clasa tiosemicarbazonelor in calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane și poate găsi aplicare în medicină la profilaxia și tratarea leucozelor.

Esența invenției constă în utilizarea in calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane a N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei cu formula:

2



Compusul dat posedă o activitate citostatică semnificativă, inclusiv la concentrații de 10^{-7} mol/L, față de celulele HL-60 ale leucemiei mieloide umane.

Revendicări: 1

MD 4434 B1 2016.09.30

(54) Use of N'-[1-(2-pyridyl)ethylidene]morpholin-4-carbothiohydrazide as a human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor

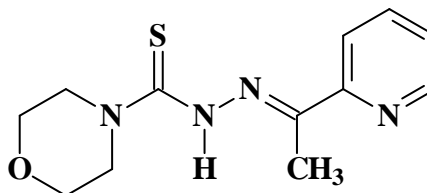
(57) Abstract:

1

The invention relates to chemistry and medicine, namely to the use of an organic compound from the class of thiosemicarbazones as a human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor and can be used in medicine in the prevention and treatment of leukoses.

Summary of the invention consists in the use as a human myeloid leukemia HL-60 cell proliferation inhibitor of N'-[1-(2-pyridyl)ethylidene]morpholin-4-carbothiohydrazide of formula:

2



This compound has a significant cytostatic activity, inclusively at a concentration of 10^{-7} mol/L, with respect to human myeloid leukemia HL-60 cells.

Claims: 1

(54) Использование N'-[1-(2-пиридил)этилиден]морфолин-4-карботиогидразида в качестве ингибитора пролиферации клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека

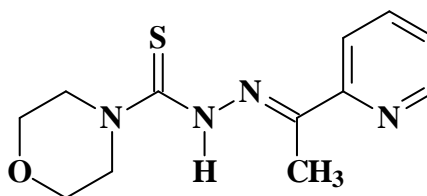
(57) Реферат:

1

Изобретение относится к химии и медицине, а именно к применению органического соединения класса тиосемикарбазонов в качестве ингибитора пролиферации клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека и может найти применение в медицине при профилактике и лечении лейкозов.

Сущность изобретения заключается в применении в качестве ингибитора пролиферации клеток HL-60 миелоидной лейкемии человека N'-[1-(2-пиридил)этилиден]морфолин-4-карботиогидразида формулы:

2



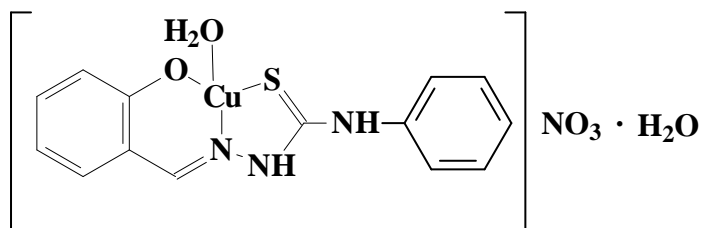
Данное соединение обладает существенной цитостатической активностью, включительно при концентрации 10^{-7} моль/л, по отношению к клеткам HL-60 миелоидной лейкемии человека.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la chimie și medicină, și anume la utilizarea unui compus organic din clasa tiosemicarbazonelor în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane și poate găsi aplicare în medicină la profilaxia și tratarea leucozelor.

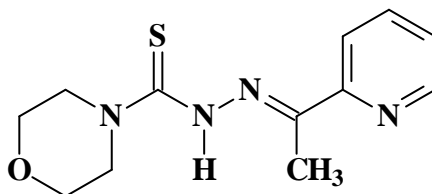
Din compușii chimici, care conțin în componența sa fragmentul tiosemicarbazidic, care inhibă leucemia mieloidă umană, descriși în literatură, cel mai înalt efect cancerostatic a fost obținut în cazul hidratului nitrat de saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)aquacupru(2+) [1] cu formula:



Complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea a 100% de celule HL-60 ale leucemiei mieloide umane la concentrații de 10^{-5} și 10^{-6} M.

Dezavantajul hidratului nitrat de saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)aquacupru(2+) constă în faptul că el nu posedă o activitate anticancerosă suficient de înaltă și nu inhibă proliferarea celulelor canceroase la o concentrație mai mică de 10^{-6} mol/L.

Este cunoscut compusul organic N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazida cu formula:



20

Procedeul de sinteză a lui și proprietățile fizico-chimice sunt descrise în literatura științifică [2]. Totodată a fost stabilit că acest compus manifestă proprietăți antimicrobiene, dar din cauza activității joase nu a găsit deocamdată aplicare în medicină.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de inhibitori ai proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane cu activitate citostatică înaltă, inclusiv la concentrații de 10^{-7} mol/L.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane a N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei.

Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul dat a unei activități citostatice semnificative la concentrații de 10^{-7} mol/L față de celulele HL-60 ale leucemiei mieloide umane.

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane se propune un compus organic, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Exemplu de utilizare a N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei în calitate de inhibitor al leucemiei mieloide umane

Celulele leucemiei mieloide umane HL-60 obținute din Colecția Americană a Culturilor Tip (*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 UI penicilină/mL și 100 μg de streptomycină/mL și incubate în atmosferă umedă de 95% aer/5% CO₂ la 37°C. Celulele au fost amestecate de 2...3 ori pe parcursul săptămânii, pentru a le păstra în fază omogenă. După aceasta

45

celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 compartimente (2 cm²/celulă) la densitatea inițială de 1·10⁵ celule/mL/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație ale compusului revendicat în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente.

5 Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei sunt prezentate în tabel, din care se observă că la o concentrație de 10⁻⁵ mol/L se inhibă creșterea și multiplicarea a 94,2%, la 10⁻⁶ mol/L – 82,85%, iar la o concentrație de 10⁻⁷ mol/L - 77,1% de celule HL-60 ale leucemiei mieloide umane. Datele obținute indică faptul că acest compus organic posedă o activitate anticanceroasă semnificativă la concentrația de 10⁻⁷ mol/L, spre deosebire de analogul proximal, care este inactiv la această concentrație.

10 Proprietățile depistate ale N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei mieloide umane.

15 Tabel
Partea celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane inhibitate, %

Compusul	Concentrație, mol/L		
	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
Hidratul nitrat de saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)aqua-cupru(2+) (analogul proximal)	100	100	0
N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidă	94,2	82,85	77,1

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. MD 3890 B1 2009.04.30
2. Kasuga N.C., Onodera K., Nakano S., Hazashi K., Nomiya K. Synthesis, crystal structures and antimicrobial activities of 6-coordinate antimony(III) complexes with tridentate 2-acetylpyridine thiosemicarbazone, bis(thiosemicarbazone) and semicarbazone ligands. J. Inorg. Biochem. 2006 July, **100**, p. 1176-1186 DOI: 10.1016/j.inorbio.2006.01.037

(57) Revendicări:

Utilizare a N'-[1-(2-piridil)etiliden]morfolin-4-carbotiohidrazidei în calitate de inhibitor al proliferării celulelor HL-60 ale leucemiei mieloide umane.

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana