



MD 2786 F1 2005.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2786** ⁽¹³⁾ **F1**
(51) **Int. Cl.⁷**: 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**

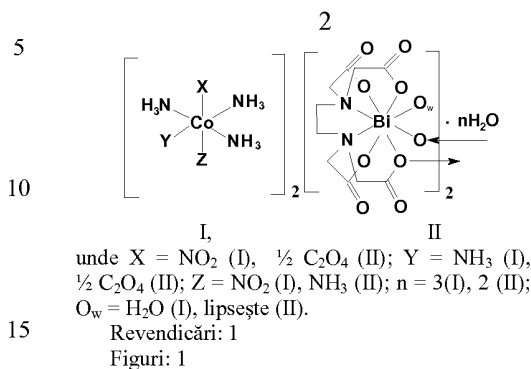
Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2004 0112 (22) Data depozit: 2004.05.11	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.06.30, BOPI nr. 6/2005
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA,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

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

(57) Rezumat:

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 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:



MD 2786 F1 2005.06.30

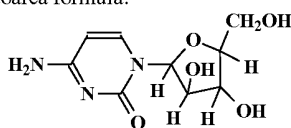
Descriere:

Invenția se referă la aplicarea combinațiilor coordinative heteronucleare în medicină și anume la utilizarea dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismutat(III) de 1,6-dinitrotetraamin-

5

cobalt(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.

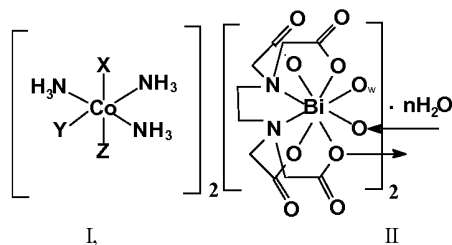
Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloide cu activitate biologică înaltă.

15

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:

20



unde X = NO₂ (I), 1/2 C₂O₄ (II); Y = NH₃ (I), 1/2 C₂O₄ (II); Z = NO₂ (I), NH₃ (II); n = 3 (I), 2 (II); O_w = H₂O (I), lipsește (II).

25

Procedul 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 complexelor sus-numiți este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă

30

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.

35

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% CO₂ 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 cm²/celulă) la densitatea inițială de 1 · 10⁵ 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

45

MD 2786 F1 2005.06.30

4

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 complexelor I și II sunt prezentate pe figură, care demonstrează că ei manifestă o acțiune de inhibare a celulelor HL-60 leucemiei umane mieloidă la cele două concentrații studiate de 0,1 și 1 μM (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 mieloidă.

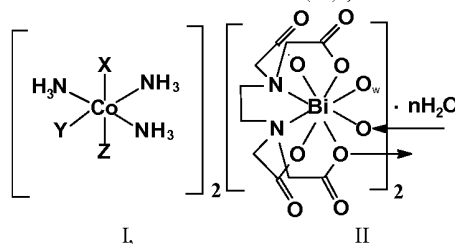
Datele prezentate în figură demonstrează că compușii I și II după activitatea anticancerigenă depășesc de 1,4...1,2 ori caracteristicile analoage citarabinului (cele mai apropiate soluții).

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

15

(57) Revendicare:

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



unde $X = \text{NO}_2$ (I), $\frac{1}{2} \text{C}_2\text{O}_4$ (II); $Y = \text{NH}_3$ (I), $\frac{1}{2} \text{C}_2\text{O}_4$ (II); $Z = \text{NO}_2$ (I), NH_3 (II); $n = 3$ (I), 2 (II); $\text{O}_w = \text{H}_2\text{O}$ (I), lipsește (II), pentru utilizare în calitate de inhibitori ai leucemiei umane mieloidă.

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

MD 2786 F1 2005.06.30

5

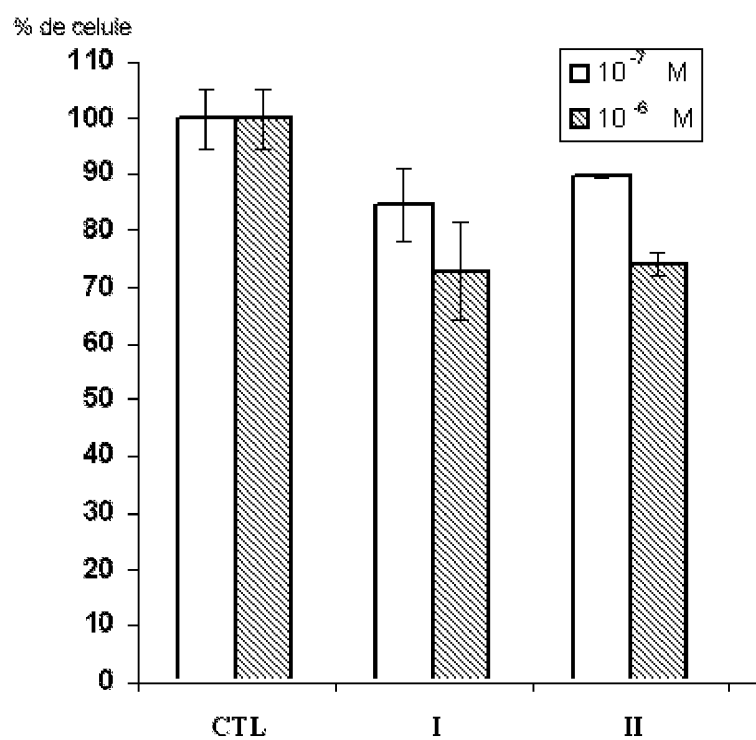


Fig. 1

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

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2004 0112		
(22) Data depozit: 2004.05.11		
(51) ⁷ : 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 Alți indici de clasificare: Titlul : Inhibitori ai leucemiei umane mieloide în bază de combinații coordinative heteronucleare ale cobaltului(III) și bismutului(III) (71) Solicitantul : UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD Termeni caracteristici : utilizarea dimerilor trihidratului aquaetilendiamintetraacetatobismu-tat(III) de 1,6-dinitrotetraaminocobalt(III) și dihidratului etilendiamintetraacetatobismutat(III) de oxalatotetraaminocobalt(III) în calitate de inhibitori ai leucemiei umane Использование димеров тригидрата акваэтилендиаминтетраацетатовисмутат(III) 1,6-динитротетрааминкобальта(III) и дигидрата этилендиаминтетраацетатовисмутат(III) оксалатотетрааминкобальта(III) в качестве ингибиторов лейкемии человека		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. (7))		
MD baza de date 1994-2004 EA buletine oficial 1995-2004 SU colecția de certificate de autor 1970-1991 Int. Cl. ⁷ 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		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	Машковский М. Д. Лекарственные средства. Минск, Беларусь, 1987, Т. 2, с. 404	1
A	MD 2146 G2 2003.04.30	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data de depozit dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data de depozit sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă cand documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2005.04.22
Examinatorul		EGOROVA Tamara