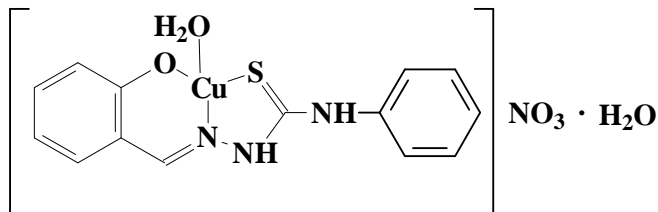


Invenția se referă la chimie și anume la sinteza compusului coordinativ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție și poate găsi aplicare în medicină la profilaxia și tratarea leucemiei umane mieloidă.

Din compușii coordinativi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție, care inhibă leucemia umană mieloidă, descriși în literatură, cel mai înalt efect cancerostatic a fost obținut în cazul hidratului nitrului de saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)-aqua cupru(2+) [1] cu formula:

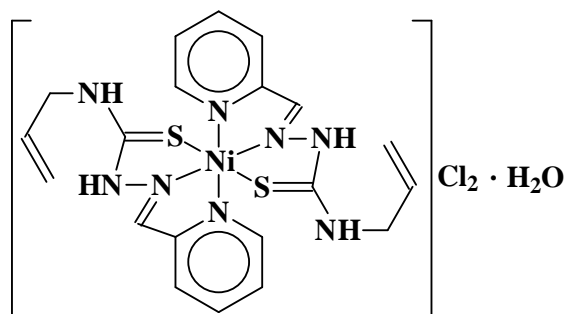


Complexul dat inhibă creșterea și multiplicarea a 100% de celule HL-60 ale leucemiei umane mieloidă la concentrații 10^{-5} și 10^{-6} M.

Dezavantajul hidratului nitrului de saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)-aqua cupru(2+) constă în faptul, că el nu posedă o activitate anticancer suficient de înaltă, nu inhibă proliferarea celulelor canceroase la concentrația mai mică de 10^{-6} M și pînă acum nu a găsit aplicare în medicină.

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

Esența invenției constă în aceea, că în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloidă (celule HL-60) se propune hidratul clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazin-carbotioamid] nichel(II) cu formula :

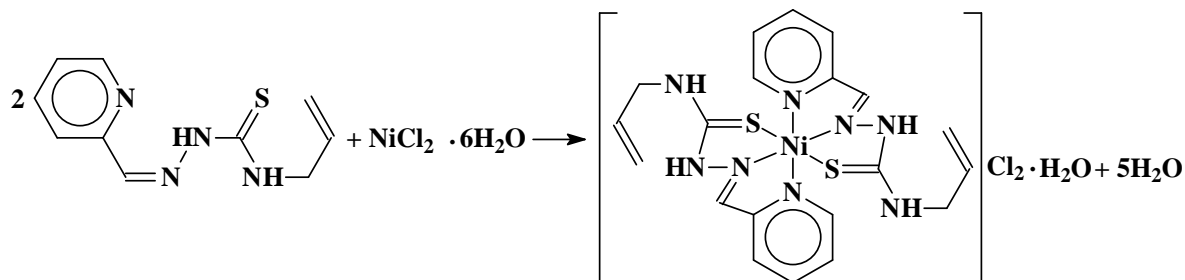


Compusul coordinativ dat, proprietățile lui și procedeul de obținere nu sunt descrise în literatură.

Rezultatul tehnic al invenției constă în stabilirea la compusul revendicat a activității anticancerigene, care depășește de 1,5 ori caracteristicile analoge ale hidratului nitrului de saliciliden-4-feniltiosemicarbazido(1-)-aqua cupru(2+) [1] (prototipul).

Rezultatul tehnic al invenției este condiționat de faptul, că pentru prima dată în calitate de inhibitor al celulelor HL-60 de leucemie umană mieloidă se propune compusul coordinativ al clorurii de nichel cu 4-aliltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Hidratul clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazin-carbotioamid] nichel(II) declarat se obține la interacțiunea soluțiilor etanolice fierbinți ($50-55^{\circ}$ C) a $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ cu 4-aliltiosemicarbazona 2-formilpiridinei [(N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazin-carbotioamida], luate în raport molar de 1 : 2. Reacția decurge în 50-60 min conform următoarei scheme :



Mecanismul prezentei reacții este legat de faptul, că în timpul sintezei în amestecul reactant are loc adăugarea la ionul de nichel(2+) a două molecule de 4-aliltiosemicarbazona 2-formilpiridinei, care joacă rolul de liganzi-N,N,S tridentari. În rezultatul acestor procese are loc formarea cationului complex bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-

ilmetiliden)hidrazincarbo-tioamid]nichel(II), sarcina pozitivă a căruia este compensată cu două sarcini negative ale ionilor de clorură.

Exemplu de obținere al hidratului clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamid]nichel(II).

Se amestecă 30 ml de soluție etanolică, care conține 20 mmol de 4-aliltiosemicarbazona 2-formilpiridinei cu 10 mmol de $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, dizolvat în 20 ml de alcool. Amestecul reactant este încălzit ($50-55^\circ\text{C}$) și amestecat în permanență cu ajutorul agitatorului magnetic timp de 50-60 min. La răcire din soluție se depun cristale mărunte de culoare brună întunecată, care sunt filtrate prin filtru de sticlă, spălate cu etanol, eter și uscate la aer.

S-a determinat, % : C -40,65; H -4,31; Cl - 11,87; N- 18,90; Ni -9,71; S - 10,77. Pentru $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{NiOS}_2$ s-a calculat, % : C -40,84; H -4,46; Cl - 12,05; N- 19,05; Ni -9,98; S - 10,90 .

Momentul magnetic efectiv $\mu_{\text{ef}} = 2,84$ M. B. (294K). Benzile de absorbție în spectrul IR, cm^{-1} : $\nu(\text{C}=\text{N}) = 1599, 1571$; $\nu(\text{C}=\text{S}) + \nu(\text{C}=\text{N}) = 769, 1275$; $\nu(\text{Ni}-\text{N}) + \nu(\text{Ni}-\text{S}) = 514, 472$.

Procedeu de obținere al compusului declarat este simplu în executare, substanțele inițiale accesibile, randamentul constituie 71% față de cel teoretic calculat. Complexul este stabil în contact cu aerul, solubil în apă și alcoolii, bine solubil în dimetilformamidă și dimetilsulfoxidă, practic insolubil în eter.

La recristalizarea compusului declarat din soluție etanolică au fost obținute monocristale, structura cărora a fost stabilită cu ajutorul analizei cu raze X (Formula empirică $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{NiOS}_2$, grupa spațială $P 2_1/C$, parametrii celei elementare [Å] : $a = 19,3092(9)$; $b = 16,5371(7)$, $c = 8,4168(4)$; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97,227(5)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; volumul celei elementare $2666,29 \text{ \AA}^3$). A fost stabilit (Fig.), că complexul dat are structură octaedrică meridională. Două molecule de N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamidă din sfera internă se comportă ca liganzii tridentari coordind la atomul central de nichel prin atomii de azot piridinic, azometinic și atomul de sulf al fragmentului tiosemicarbazidic, formind două metalocicluri din cinci atomi. Sfera exterioară a complexului conține doi ioni de clorură și o moleculă de apă de cristalizare.

Astfel, în baza rezultatelor analizei elementelor și a cercetărilor fizico-chimice, a fost stabilită compoziția și structura compusului declarat.

Exemplu al utilizării hidratului clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamid]nichel(II) în calitate de inhibitor al leucemiei umane mieloide.

Celulele leucemiei umane mieloide 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 μg de streptomycină/ml și incubate în atmosferă umedă de 95% aer / 5% CO_2 la 37°C . Celulele au fost amestecate de 2-3 ori pe parcursul săptămânii, pentru a le păstra în fază omogenă. După aceasta celulele au fost plasate în vase Falcon din plastic pentru culturi cu 24 compartimente (2 cm^2 /celulă) la densitatea inițială de $1 \cdot 10^5$ celule/ml/compartiment și tratate cu soluții de diferită concentrație ale compusului declarat în apă sterilă. Fiecare procedură de tratare cu aceeași concentrație a fost efectuată în câte trei compartimente.

Datele experimentale obținute privind studierea proprietăților anticanceroase ale hidratul clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazin-carbotioamid]nichel(II) sunt prezentate în tabel, din care se observă, că la concentrația 10^{-5} M el inhibă creșterea și multiplicarea a 97,5%, la 10^{-6} M - 94,0%, iar la concentrația 10^{-7} M - 46,7% de celule HL-60 ale leucemiei umane mieloide. Datele obținute indică, că acest complex de nichel(2+), după activitatea anticancerigenă, depășește de 1,5 ori caracteristicile analoage ale prototipului.

Proprietățile depistate ale hidratul clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamid]nichel prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai leucemiei umane mieloide.

Tabel

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

Compusul	Concentrație, mol/L		
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
Hidratul nitratului de saliciliden-4-feniltiosemicar-bazido(1-jaquacupru(2+) (prototipul)	100	100	0
Hidratul clorurii de bis[N-(prop-2-en-1-il)-2-(piridin-2-ilmetiliden)hidrazincarbotioamid]nichel(II)	97,5	94,0	46,7