



MD 3995 B1 2009.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **3995** <sup>(13)</sup> **B1**

(51) Int. Cl.: C07F 1/08 (2006.01)  
C07C 47/55 (2006.01)  
C07C 47/56 (2006.01)  
C07C 311/43 (2006.01)  
C07C 337/08 (2006.01)  
A61K 31/175 (2006.01)  
A61K 31/30 (2006.01)  
A61K 31/63 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

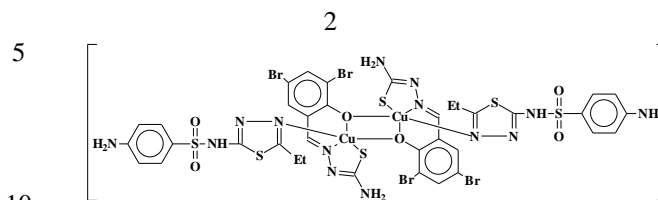
<b>Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării</b>	
(21) Nr. depozit: a 2009 0050 (22) Data depozit: 2009.05.11	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.12.31, BOPI nr. 12/2009
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: GULEA Aurelian, MD; ȚAPCOV Victor, MD; POIRIER Donald, CA; RUDIC Valeriu, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

(54) **Utilizare a di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonato(-1)-cupru} în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar**

(57) Rezumat:

1  
Invenția se referă la chimie, și anume la utilizarea compusului coordinativ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar a di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonato(-1)-cupru} cu formula :



Revendicări: 1

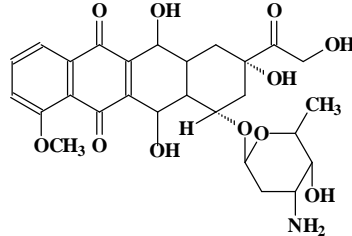
15

MD 3995 B1 2009.12.31

**Descriere:**

Invenția se referă la chimie, și anume la utilizarea compusului coordinativ din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar.

- 5 În practica medicală pentru profilaxia și tratarea cancerului mamar pe larg se folosește doxorubicina – un antibiotic din grupa antracinelor cu formula:



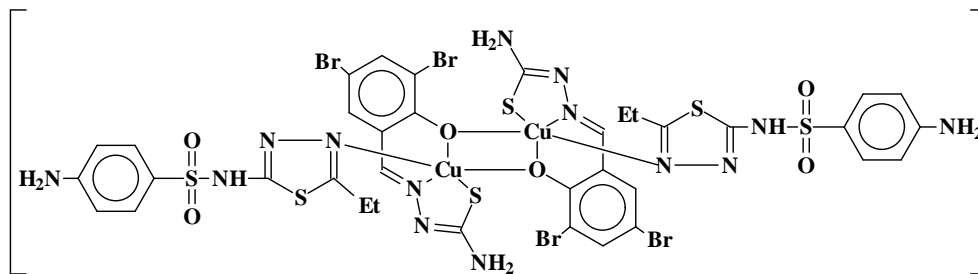
- 10 Mecanismul acțiunii doxorubicinei este apropiat de cel al ribomicinei și este bazat pe intercalarea celulelelor ADN. Ea se aplică în cazul cancerului glandei mamare, sarcomei țesăturilor moi, sarcomei osteogene, tumorii lui Young, cancerului pulmonar, limfosarcomei, cancerului ovarian, cancerului pavimentos de diversă localizare, cancerului viziceii urinare, tumorii lui Williams, cancerului glandei tiroide, diverselor leuozes și limfgranulematizei.

La concentrația de  $10^{-5}$  mol/l doxorubicina inhibă creșterea și multiplicarea a 40% din celulele T-47D ale cancerului mamar [1].

- 15 Dezavantajul acestui compus constă în faptul că întrebuintarea lui este limitată, deoarece nu posedă o activitate anticancer înaltă, precum și din cauza efectelor secundare, pe care le provoacă: cardiomiopatie, dureri în regiunea cardiacă, dereglarea ritmului inimii, insuficiență cardiacă, hipotensiune.

- 20 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este extinderea arsenalului de inhibitori ai proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar cu activitate citostatică înaltă.

Esența invenției constă în utilizarea în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar a di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonato(-1)-cupru} cu formula:



25

Procedul de sinteză, proprietățile fizico-chimice și antimicrobiene ale acestui compus sunt descrise (MD 3124 C2 2006.08.31).

- 30 Rezultatul invenției constă în stabilirea la compusul revendicat a activității anticancerigene, care la concentrația de  $10^{-5}$  mol/l depășește de 2,5 ori caracteristicile analogice ale doxorubicinei. Proprietatea stabilită a complexului numit este nouă, fiindcă până acum nu este descrisă utilizarea lui în calitate de inhibitor al creșterii și multiplicării celulelor T-47D ale cancerului mamar.

- 35 Rezultatul invenției este condiționat de faptul că pentru prima dată în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar se propune di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonato(-1)-cupru}, care conține o combinație nouă de legături chimice deja cunoscute.

Esența invenției poate fi confirmată prin următoarele date experimentale.

- 40 Exemplu de utilizare a di( $\mu$ -O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonato(-1)-cupru} în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar.

- 45 Cultivarea celulelor. Seria de celule T-47D ER-pozitive ale cancerului mamar a fost obținută din colecția de culturi de tip american (CCTA) și păstrată în fiole de 75 cm<sup>3</sup> la 37°C în atmosferă de CO<sub>2</sub> cu umiditatea de 5%. Celulele T-47D au fost cultivate în mediul RPMI cu adaos de 10% ser de bovine fetal (SBF), L-glutamină (2mM), penicilină (100 UI/ml), streptomycină (100 μg/ml) și estradiol (1nM).

Testarea proliferării celulelor.

Pentru determinarea cuantificării creșterii celulelor s-a utilizat testul proliferării celulelor cu soluții apoase CellTiter 96® (Promega, Nepean, On, Canada) în conformitate cu cerințele de preparare. Celulele T-47D au fost resuspendate în mediul cu adaos de insulină (50 ng/ml) și 5% de cărbune activat acoperit cu dextran tratat cu ser de bovine fetal (SBF) pentru a înlătura rămășițele de estrogen din ser și

5 mediu. Părțile alicote (100 μl) ale suspensiei de celule au fost semănate în 96 plăci cu godeuri (3000 celule/godeuri) în trei exemplare. După 48 ore mediul s-a schimbat, urmând diluarea specifică cu diferiți inhibitori în mediul de creștere. Celulele au fost cultivate în absența sau prezența inhibitorilor timp de 3 zile.

10 Datele experimentale obținute în urma studiului di(μ-O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarba zonato(-1)-cupru}, revendicat în calitate de inhibitor al multiplicării celulelor T-47D ale cancerului mamar, demonstrează, că acest compus la concentrația de 10<sup>-5</sup> mol/l inhibă creșterea și multiplicarea a 100% de celule T-47D ale cancerului mamar, iar la 10<sup>-6</sup> mol/l – 10%. Datele obținute indică că acest compus, după activitatea anticancerogenă, depășește de 2,5 ori caracteristicile analogice ale doxorubicinei.

15 Proprietățile depistate ale di(μ-O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonato(-1)-cupru} prezintă interes pentru medicină din punct de vedere al extinderii arsenalului de inhibitori ai proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar.

20

## (57) Revendicări:

25 Utilizare a di(μ-O<sub>fenoxi</sub>)-di{[2-(4-aminobenzensulfamido)-5-etil-1,3,4-tiadiazol]-3,5-dibromosalicilidentiosemicarbazonato(-1)-cupru} în calitate de inhibitor al proliferării celulelor T-47D ale cancerului mamar.

30

## (56) Referințe bibliografice:

1. Горбунова В. А. Новые цитостатики в лечении злокачественных опухолей. Москва, Медицина, 1998, с. 128

Șef Secție:

GROȘU Petru

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

LOZOVANU Maria