



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2010 01061**

(22) Data de depozit: **08/11/2010**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/02/2018** BOPI nr. **2/2018**

(41) Data publicării cererii:
30/07/2013 BOPI nr. **7/2013**

(73) Titular:
• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE
CERCETARE-DEZVOLTARE
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF,
CALEA VITAN NR.112, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO**

(72) Inventatori:
• **NIȚĂ SULTANA, STR. BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PATRON LUMINIȚA ILEANA,
STR. DIMITRIE MARINESCU NR.1A, BLC2,
SC.A, AP.29, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **ANDRIEȘ ADRIAN, BD. ION MIHALACHE
NR. 111, BL.12A, SC.B, AP.61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ALBULESCU RADU NICOLAE AUREL,
STR.ROȘIA MONTANĂ NR.6, BL.O 7, SC.C,
ET.2, AP.125, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **CULIȚĂ DANIELA CRISTINA,
ȘOS. PÂNELIMON NR.256, BL.53, SC.A,
AP.421, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **MARINESCU GABRIELA,
STR. GHEORGHE BOGDAN TUDOR NR.2,
BL.20B, SC.D, ET.2, AP.15, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **FALCOȘ MARIANA, STR. PARINCIA
NR.6, BL.4, SC.2, ET.2, AP.68, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DAMIAN ECATERINA, STR. BODEȘTI
NR.9, BL.29A, SC.B, ET.2, AP.53,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **VINTILĂ MIHAELA, STR. ROVINE NR.1,
BL.67, SC.A, ET.1, AP.8, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ALBULESCU LUCIAN,
STR.ROȘIA MONTANĂ NR.6, BL.O 7, SC.C,
ET.2, AP.125, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **RĂDULESCU FLAVIAN ȘTEFAN,
STR. ANASTASIE PANU NR.23, BL.D6,
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **TĂNASE CRISTIANA,
CALEA 13 SEPTEMBRIE NR.126, BL.P 34,
SC.1, AP.30, SECTOR 5, BUCUREȘTI, B,
RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
**RENZO CINI, GIANLUCA GIORGI,
ARNALDO CINQUANTINI, CLAUDIO ROSII
ȘI MICHAL SABAT, "J. INORG. CHEM",
VOL. 29, PP. 5197-5200, 1990; GABRIELA
TAMASI, "THE OPEN CRYSTALOGRAPHY
JOURNAL", VOL. 3, PP. 41-53, 2010**

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A COMPUȘILOR COORDINATIVI
AI Co(II), Cu(II), Zn(II) CONȚINÂND CA LIGAND
MELOXICAMUL**



RO 128626 B1

1 Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai Co(II),
Cu(II) și Zn(II) conținând ca ligand - meloxicam, medicament non-steroidic cu acțiune anti-
3 inflamatoare.

5 Descoperirea proprietăților terapeutice ale compușilor coordinativi ai Cu(II) cu liganzi din
clasa medicamentelor non-steroidice a condus la impulsivarea cercetărilor în acest domeniu
[R. Cini, *Comments Inorg. Chem.* **22(3-4)** (2000), 151, J. S. Weder, C. T. Dillon, T. W.
7 **Hamb;ey, B. J. Kennedy, P. A. Lay, J. R. Biffin, H. L. Regtop, N. M. Davies, Coord. Chem.**
Rev. **232** (2002) 95]. Scopul acestor studii a fost prepararea unei game cât mai largi și mai
9 variate de compuși care să îmbunătățească activitatea antiinflamatoare și, în același timp, să
reducă toxicitatea gastrointestinală, comparativ cu medicamentul necomplexat.

11 R. Cini și colaboratorii [R. Cini, *Comments Inorg. Chem.* **22(3-4)** (2000), 151, R. Cini,
G. Gorgi, A. Cinguantiru, C. Rassi, M. Sasat, *Inorg. Chem.* **29** (1990) 5197, R. Cini, J.
13 **Chem. Soc., Dalton Trans.** (1996), 111, D. Di Leo, F. Berrettini, R. Cini, J. Chem. Soc.,
Dalton Trans. (1998) 1993, S. Defazio, R. Cini, J. Chem. Soc, Dalton Trans. (2002) 1888,
15 **S. Defazio, R. Cini, Polyhedron** **22** (2003) 1355, G. Tamasi, F. Serinelli, M. Consumi, A.
Magnani, M. Casolaro, R. Cini, J. Inorg. Biochem. **102** (70; (2008) 1862] au sintetizat și
17 caracterizat din punct de vedere fizico-chimic și structural o serie de compuși ai metalelor
tranziționale cu liganzi din clasa oxicamilor (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, izoxicam). S-au
19 preparat combinații complexe ale Cu(II) și Pt(II) ce conțin ca ligand meloxicam, dar care conțin
în moleculă și solventul folosit în sinteză (DMSO, DMF) și/sau un alt ligand ce provine din
21 compusul metalului tranzițional folosit ca materie primă (spre exemplu: $K[PtCl_3(\eta^2-C_2H_4)] \cdot H_2O$).

23 În literatură nu este descris un procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai Co(II),
Cu(II) și Zn(II) cu meloxicam ca ligand, în raport 1:2, care să corespundă formulei generale:
25 $[M^{II}(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$, unde M(II) = Co(II), Cu(II) și Zn(II).

27 Problema pe care o rezolvă invenția este stabilirea parametrilor optimi de obținere a
compușilor coordinativi de Co(II), Cu(II) și Zn(II) conținând meloxicamul ca ligand.

29 Procedeu de obținere este următorul: la o soluție metanolică fierbinte (20 ml), conținând
meloxicam (2 mmoli), se adaugă treptat, sub agitare, o soluție apoasă ce conține o sare
metalică (acetat, respectiv, clorură) (1 mmol):

31 i) în cazul folosirii acetatului de metal divalent $M^{II}(CH_3COO)_2 \cdot nH_2O$ (M(II) = Co(II) n =
= 4, M(II) = Cu(II) n = 1, M(II) = Zn(II) n = 2), soluția metanolică de meloxicam a fost tratată inițial
cu o soluție apoasă de LiOH (1 mmol), timp de 30 min, în vederea deprotonării meloxicamului.
33 După câteva minute, compușii coordinativi au precipitat ca pulberi microcristaline;

35 ii) în cazul folosirii clorurii de metal divalent ($M^{II}Cl_2 \cdot nH_2O$ (M(II) = Co(II) n = 6, M(II) =
= Cu(II) n = 2, M(II) = Zn(II) n = 2), soluția metanolică de meloxicam nu a mai fost tratată cu
soluția de hidroxid de litiu.

37 Compușii coordinativi de Co(II), Cu(II) și Zn(II) rezultați prin ambele variante au fost
filtrați, spălați cu MeOH fierbinte și uscați la vid. Aceștia prezintă aceeași compoziție chimică
39 și următoarele culori: oranj deschis, verde oliv, respectiv, galben.

41 În continuare, se prezintă două exemple de realizare a procedurii conform invenției.

Exemplul 1

43 La o soluție alcoolică fierbinte, obținută prin dizolvarea a 2 mmoli meloxicam în aproxi-
mativ 20 ml metanol, se adaugă treptat, sub agitare, 2 ml soluție apoasă de LiOH (1 mmol).
Soluția rezultată se menține la ~40°C, timp de 30 min, după care i se adaugă, sub agitare, o
45 soluție obținută prin dizolvarea unui mmol $Co(CH_3COO)_2 \cdot 4H_2O$ în 2 ml apă. După câteva
minute se separă precipitat microcristalin de culoare oranj pal, care se filtrează, se spală cu
47 metanol cald și se usucă la vid.

RO 128626 B1

Exemplul 2

La soluțiile obținute prin dizolvarea a câte 2 mmoli meloxicam în aproximativ 50 ml alcool etilic, se adaugă soluțiile obținute prin dizolvarea a 1 mmol $MCl_2 \cdot nH_2O$, unde $M = Cu(II), Co(II), Zn(II)$, și se refluxează aproximativ 1 h. După răcire, precipită compuși greu solubili, microcristalini, de culoare oranj deschis, verde oliv, respectiv, galben, care se filtrează, se spală cu alcool etilic cald și se usucă la vid.

Compușii au fost caracterizați prin analiza elementală, spectrometrie de absorbție în UV-VIS, FTIR, ICP-MS, RPE și măsurători de momente magnetice și conductivități molare.

În tabelul de mai jos sunt prezentate datele analitice pentru compușii coordinativi obținuți conform exemplelor prezentate.

Datele de analiză chimică elementală, și valorile momentului magnetic pentru compușii coordinativi $[Co(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$, $[Cu(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$ și $[Zn(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$

Compusul coordinativ	Analiza chimică elementală								Momentul magnetic (MB)
	C%		H%		N%		S%		
	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.	Calc.	
$[Co(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$	42,30	42,22	3,98	3,51	10,06	10,55	15,26	16,08	4,78
$[Cu(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$	42,61	42,00	3,72	3,50	10,33	10,50	15,62	16,00	2,13
$[Zn(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$	41,72	41,94	3,30	3,49	10,24	10,48	15,78	15,98	diam.

RO 128626 B1

1

Revendicare

3

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Co(II), Cu(II) și Zn(II), conținând ca ligand meloxicam, **caracterizat prin aceea că** aducerea în contact a unei soluții metanolice, care conține meloxicam neutru/deprotonat, cu o soluție apoasă, ce conține clorură/acetat de Co(II), Cu(II), respectiv, Zn(II), în raport molar 2:1, conduce la formarea compușilor coordinativi de Co(II), Cu(II) și, respectiv, Zn(II), în care ionul metalic prezintă o stereochimie octaedrică distorsionată, conținând moleculele de apă în pozițiile axiale.

5

7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 79/2018