



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 01061

(22) Data de depozit: 08.11.2010

(41) Data publicării cererii:  
30.07.2013 BOPI nr. 7/2013

(71) Solicitant:  
• 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. PANTELIMON 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.21,  
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

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

(57) Rezumat:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Co(II), Cu(II) și Zn(II), utilizați în terapie. Procedeu conform invenției constă din aducerea în contact a unei soluții metanolice conținând meloxicam neutru/deprotonat cu o soluție apoasă conținând clorură/acetat de Co(II), Cu(II) și, respectiv, Zn(II), în raport molar de 2:1, obținându-se compuși

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.

Revendicări: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



12

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2010 01061
Data depozit 08.11.2010

## Procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai Co(II), Cu(II), Zn(II) conținând ca ligand meloxicamul

### Rezumat

Invenția se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai Co(II), Cu(II) și Zn(II) conținând ca ligand – meloxicamul, din săruri ale metalelor tranziționale menționate mai sus și meloxicam ( $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ ). Compușii obținuți conform acestui procedeu au următoarele formule chimice:  $[Co(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$ ,  $[Cu(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$ ,  $[Zn(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$ .

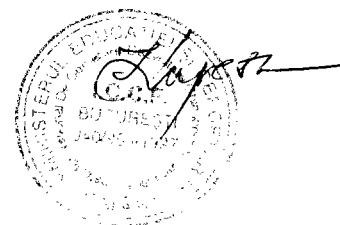
Formula chimică propusă s-a stabilit prin corelarea datelor analizei chimice elementale cu cele obținute din analiza fizico-chimică (spectre IR, UV-Vis, EPR, determinări magnetice).

Compușii obținuți pot fi utilizați în scop terapeutic, testele preliminare efectuate eu evidențiat activitatea lor anti-inflamatorie.

### Descrierea invenției

Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai Co(II), Cu(II) și Zn(II) conținând ca ligand – meloxicamul, medicament non-steroidic cu acțiune antiinflamatoare.

Descoperirea proprietăților terapeutice ale compușilor coordinativi ai Cu(II) cu liganzi din clasa medicamentelor non-steroidice a condus la impulsionarea cercetărilor în acest domeniu.<sup>1,2</sup> Scopul acestor studii a fost prepararea unei game cât mai largi și mai variate de compuși care să îmbunătățească activitatea antiinflamatoare și, în același timp, să reducă toxicitatea gastrointestinală comparativ cu medicamentul necomplexat.



R. Cini și colaboratorii<sup>1,3-8</sup> au sintetizat și caracterizat din punct de vedere fizico-chimic și structural o serie de compuși ai metalelor tranziționale cu liganzi din clasa oxicamilor (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, isoxicam). S-au 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 compusul metalului tranzițional folosit ca materie primă (spre exemplu:  $K[PtCl_3(\eta^2-C_2H_4)] \cdot H_2O$ ).

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:  $[M^{II}(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$ , unde  $M(II) = Co(II)$ ,  $Cu(II)$  și  $Zn(II)$ .

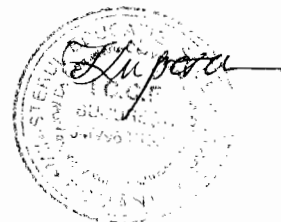
Problema pe care o rezolvă invenția este stabilirea parametrilor optimi de obținere a compușilor coordinativi de Co(II), Cu(II) și Zn(II) conținând meloxicamul ca ligand.

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): *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 minute, în vederea deprotonării meloxicamului. După câteva minute compușii coordinativi au precipitat ca pulberi microcristaline; *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.

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 și următoarele culori: orange deschis, verde olive, respectiv galben.

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

**Exemplul 1.** La o soluție alcoolică fierbinte obținută prin dizolvarea a 2 mmoli meloxicam în aproximativ 20 mL metanol, se adaugă treptat, sub agitare, 2 mL soluție apoasă de LiOH (1 mmol). Soluția rezultată se menține la  $\sim 40$  °C, timp de 30 minute, după care i se adaugă, sub agitare, o 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 orange pal, care se filtrează, se spală cu metanol cald și se usucă la vid.

**Exemplul 2.** La soluțiile obținute prin dizolvarea a cate.2mmoli meloxicam in aprox 50 ml alcool etilic, se adauga soluțiile obținute prin dizolvarea a 1mmol  $MCl_2 \cdot nH_2O$ , unde  $M = Cu(II), Co(II), Zn(II)$  și se refluxează aprox 1 ora. După răcire precipita compusi greu solubili microcristalini de culoare orange deschis, verde olive 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 măsători de momente magnetice și conductivități molare.

În tabelul 1 sunt prezentate datele analitice pentru compuşii coordinațivi obținuți conform exemplurilor prezentate.

Tabelul 1. Datele de analiză chimică elementală și valorile momentului magnetic pentru compuşii coordinațivi  $[Co(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$ ,  $[Cu(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$  și  $[Zn(C_{14}H_{12}N_3O_4S_2)_2(H_2O)_2]$ .

Compusul coordinațiv	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.

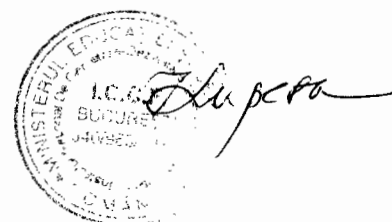


## Revendicare

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Co(II), Cu(II) și Zn(II) conținând ca ligand meloxicamul, **caracterizat prin aceea că**, aducerea în contact a unei soluții metanolice ce conține meloxicam neutru/deprotonat cu o soluție apoasă ce conține clorura/acetatul 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.

## Referințe bibliografice

1. R. Cini, *Comments Inorg. Chem.* 22(3-4) (2000), 151.
2. J.S. Weder, C.T. Dillon, T.W. Hambey, B.J. Kennedy, P.A. Lay, J.R. Biffin, H.L. Regtop, N.M. Davies, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 95.
3. R. Cini, G. Gorgi, A. Cinguantiru, C. Rassi, M. Sasat, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 5197.
4. R. Cini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1996), 111.
5. D. Di Leo, F. Berrettini, R. Cini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 1993 .
6. S. Defazio, R. Cini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2002) 1888.
7. S. Defazio, R. Cini, *Polyhedron* 22 (2003) 1355.
8. G. Tamasi, F. Serinelli, M. Consumi, A. Magnani, M. Casolaro, R. Cini, *J. Inorg. Biochem.* 102 (10) (2008) 1862.



## Revendicare

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Co(II), Cu(II) și Zn(II) conținând ca ligand meloxicamul, **caracterizat prin aceea că**, aducerea în contact a unei soluții metanolice ce conține meloxicam neutru/deprotonat cu o soluție apoasă ce conține clorura/acetatul 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.

## Referințe bibliografice

1. R. Cini, *Comments Inorg. Chem.* 22(3-4) (2000), 151.
2. J.S. Weder, C.T. Dillon, T.W. Hamb;ey, B.J. Kennedy, P.A. Lay, J.R. Biffin, H.L.Regtop, N.M. Davies, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 95.
3. R. Cini, G. Gorgi, A. Cinguantiru, C. Rassi, M. Sasat, *Inorg. Chem.* 29 (1990) 5197.
4. R. Cini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1996), 111.
5. D. Di Leo, F. Berrettini, R. Cini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 1993 .
6. S. Defazio, R. Cini, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2002) 1888.
7. S. Defazio, R. Cini, *Polyhedron* 22 (2003) 1355.
8. G. Tamasi, F. Serinelli, M. Consumi, A. Magnani, M. Casolaro, R. Cini, *J. Inorg. Biochem.* 102 (10) (2008) 1862.

