



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2013 01039

(22) Data de depozit: 23.12.2013

(41) Data publicării cererii:
28.08.2015 BOPI nr. 8/2015

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• UIVAROSI VALENTINA,
BD. ALEXANDRU OBREGIA NR. 31, BL. 15,
SC. 2, ET. 4, AP. 49, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
• NIȚULESCU GEORGE MIHAI, NR.82,
SĂRATA MONTEORU, BZ, RO

(54) COMPLECȘI SOLUBILI DE RUTENIU (III) ȘI PROCEDEU DE
SINTEZĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o sare de potasiu solubilă a unui complex de ruteniu (III) cu chinolone și dimetilsulfoxid, și la un procedeu de sinteză a acesteia. Sarea de potasiu conform invenției are formula generală $K_2[RuCl_3(L)_2(DMSO)] \cdot xDMSO \cdot yC_2H_5OH$, unde HL = enoxacină, L = enx, cu $x = 1$ și $y = 1$, sau HL = norfloxacină, L = nf, cu $x = 1$ și $y = 1$, sau HL = ciprofloxacină, L = cp, cu $x = 2$ și $y = 0$, sau HL = enrofloxacină, L = enro, cu $x = 0$ și $y = 0$, sau HL = ofloxacină, L = of, cu $x = 0$ și $y = 0$, sau HL = levofloxacină, L = levof, cu $x = 2$ și $y = 0$. Procedeu

conform invenției constă în suspendarea complexului neutru în apă și adăugarea de hidroxid de potasiu, astfel încât raportul dintre reactanți, respectiv, complexul neutru/hidroxid de potasiu = 1/2, se concentrează soluția rezultată pe baie de apă până aproape de sec, după care se răcește pe gheață și se adaugă etanol până la obținerea unui precipitat solid brun, care se separă ulterior prin filtrare, se spală cu etanol și se usucă la aer.

Revendicări: 8



COMPLECȘI SOLUBILI DE RUTENIU (III) ȘI PROCEDEU DE SINTEZĂ

Invenția se referă la săruri de potasiu solubile ale unor complecși de ruteniu(III) cu chinolone și dimetilsulfoxid și la sinteza acestora.

Formarea de săruri este una dintre cele mai utilizate metode de solubilizare, aplicabilă substanțelor medicamentoase cu funcții acide sau bazice. Se consideră că, pentru formarea de săruri stabile, trebuie să existe o diferență de minimum 3 unități între valorile pKa ale grupului ionizabil și respectiv contraionului (Sikarra, D.; Shukla, V.; Kharia, A.A.; Chatterjee D. P. Techniques for solubility enhancement of poorly soluble drugs: an overview. J. Med. Pharm. Allied Sci. 2012, 1, 18-38). O sare cu caracteristici ideale ar trebui să fie stabilă chimic, nehigroscopică, să nu prezinte probleme de procesare, să se dizolve rapid și să prezinte o bună biodisponibilitate. Formarea de săruri este una dintre cele mai folosite strategii de solubilizare, deoarece necesită o procedură chimică simplă, care poate modifica proprietățile fizico-chimice, de formulare și biofarmaceutice ale unui medicament, fără să îi modifice structura chimică de bază. Pe de altă parte, s-a constatat că săruri diferite ale aceluiași medicament rar diferă în ceea ce privește efectul farmacologic (Miller, L.C.; Heller, W.H. Physical and chemical considerations in the choice of drug products. In Drugs of choice 1974-1975 Ed. W.C. Modell, 20-29, St. Louis, M.O: Mosby).

În ceea ce privește solubilitatea sărurilor cu diverși cationi, s-a constatat că sărurile cationilor monovalenți sunt mai solubile în apă decât cele ale cationilor divalenți. Pentru o serie de substanțe medicamentoase, s-a stabilit că sărurile de potasiu sunt cele mai solubile. Un exemplu îl constituie diclofenacul, din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene. Produsul Voltaren Emulgel conține diclofenac sodic ca substanță activă, iar Voltaren Rapid conține diclofenac potasic. Sarea de sodiu și cea de potasiu utilizate sunt echivalente biologice, ambele fiind protonate în mediul acid din stomac. O diferență este aceea că diclofenacul potasic este ceva mai solubil în apă decât diclofenacul sodic. Se consideră că diclofenacul potasic este mai rapid absorbit și că acțiunea analgezică se instalează mai rapid decât cea a diclofenacului sodic (Chuasawan, B.; Binjesoh, V.; Polli, J.E.; Zhang, H.; Amidon, G.L.; Junginger, H.E.; Midha, K.K.; Shah, V.P.; Stavchansky, S.; Dressman, J.B.; Barends, D.M. Biowaiver monographs for

immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. J. Phar. Sci. 2009, 98, 1206-1219).

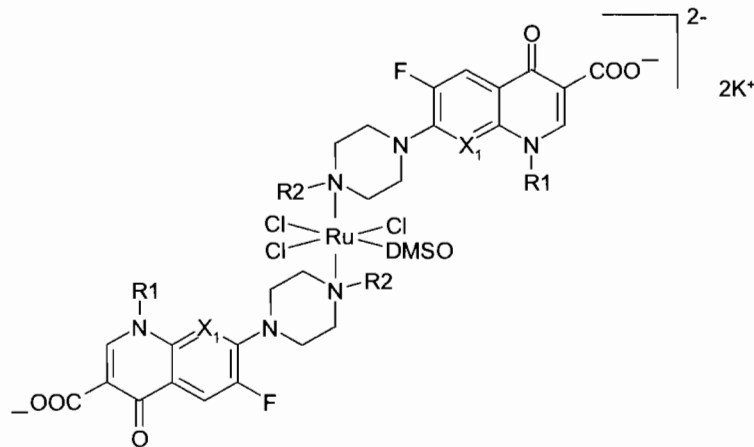
Solubilitatea sărurilor naproxenului, care face parte de asemenea din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene, descrește în ordinea: $K^+ > Na^+ > Mg^{2+} > Ca^{2+}$ (Chowan, Z.T. pH-Solubility profiles of organic carboxylic acids and their salts. J. Pharm. Sci. 1978, 67, 1257-1260)

Acidul paraaminosalicilic (PAS), cu acțiune tuberculostatică, formează săruri a căror solubilitate scade în ordinea: $K^+ > Na^+ > Ca^{2+} > Mg^{2+}$ (Forbes, R.T.; York, P.; Davidson, J.R. Dissolution kinetics and solubilities of p-aminosalicylic acid and its salts. Int. J. Pharm. 1995, 126, 199-208).

Pentru unele celule, permeabilitatea membranei pentru cationii monovalenți descrește în ordinea: $Cs^+ > Rb^+ > K^+ > Na^+ > Li^+$, pentru alte tipuri de celule ordinea fiind diferită. Membrana celulară este de 100 de ori mai permeabilă pentru ionii de potasiu decât pentru ionii de sodiu, astfel că sodiu predomină în fluidul extracelular, iar potasiu în fluidul intracelular (Pokorny, J. Ion Channels, Membrane Potentials and their Propagation [lecture for subject Physiology, specialization Physiology, 1.LF Charles University in Prague], Prague 2010. Această variație nu este determinată strict de greutatea moleculară sau de diametrul celor doi ioni. Ionul Na^+ are un diametru cu 30% mai mic decât ionul K^+ , dar raza stratului de hidratare a Na^+ este mai mare decât cea a K^+ , astfel că Na^+ are un diametru efectiv mai mare (Mann, M.D. The nervous system in action. Properties of excitable membranes: the membrane potential, <http://michaeldmann.net/mann3a.html>).

Luând în considerare pe de o parte solubilitatea mai mare constatată pentru sărurile de potasiu ale unor substanțe medicamentoase, comparativ cu sărurile de sodiu, precum și distribuția predominant intracelulară a ionului K^+ , prezenta invenție propune noi săruri de potasiu ale unor complecși ai ruteniului (III) cu liganzi micști, un derivat chinolonic în formă anionică și dimetilsulfoxid. Compușii anionici au fost preparați prin dizolvarea unor complecși neutri de ruteniu (III) în soluție apoasă de hidroxid de potasiu. Complecșii neutri care constituie materiile prime fac obiectul cererii de brevet nr. A 2010 01255.

Invenția se referă la combinații solubile de ruteniu(III) cu formula generală $K_2[RuCl_3(L)_2(DMSO)] \cdot xDMSO \cdot yC_2H_5OH$, prezentând formula structurală:



în cazul în care:

dacă $X_1 = N$, $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = H$, $x = 1$, $y = 1$, compusul este:

$K_2[RuCl_3(enx)_2(DMSO)] \cdot DMSO \cdot C_2H_5OH$ (Henx = enoxacină);

dacă $X_1 = H$, $R_1 = C_2H_5$, $R_2 = H$, $x = 1$, $y = 1$, compusul este:

$K_2[RuCl_3(nf)_2(DMSO)] \cdot DMSO \cdot C_2H_5OH$ (Hnf = norfloxacină);

dacă $X_1 = H$, $R_1 = \triangle$, $R_2 = H$, $x = 2$, $y = 0$, compusul este:

$K_2[RuCl_3(cp)_2(DMSO)] \cdot 2DMSO$ (Hcp = ciprofloxacină);

dacă $X_1 = H$, $R_1 = \triangle$, $R_2 = C_2H_5$, $x = 0$, $y = 0$, compusul este:

$K_2[RuCl_3(enro)_2(DMSO)]$ (Henro = enrofloxacină);

dacă $X_1 = H$, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = CH_3$, $x = 0$, $y = 0$, compusul este:

$K_2[RuCl_3(of)_2(DMSO)]$ (Hof = ofloxacină);

dacă $X_1 = H$, $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_2 = CH_3$, $x = 2$, compusul este: $K_2[RuCl_3(levof)_2(DMSO)]$
 $\cdot 2DMSO$ (Hlevof = levofloxacină),

la un procedeu de preparare a sărurilor de potasiu solubile ale unor complecși de ruteniu(III) cu chinolone prin suspendarea complexului neutru în apă, prin adăugarea de hidroxid de potasiu,

astfel încât raportul dintre reactanți (complex neutru: hidroxid de potasiu) să fie de 1:2. Soluția rezultată se concentrează pe baie de apă până aproape de sec, se răcește pe gheață și se adaugă etanol până la obținerea unui solid brun. Precipitatul obținut se separă prin filtrare, se spală cu etanol și se usucă la aer.

Exemplul 1

Se lucrează similar procedurii de la exemplul 1, folosind următoarele cantități de materii prime: 0,1852 g $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{Henx})_2]$, 10 mL apă și 0,2 mL soluție KOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale $\text{K}_2[\text{RuCl}_3(\text{enx})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{DMSO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (Henx = enoxacină). Analiza chimică, găsit: C, 38.92; H, 4.37; N, 10.02; S, 5.98%; calculat pentru $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{K}_2\text{N}_8\text{O}_9\text{RuS}_2$: C, 38.37; H, 4.48; N, 9.95; S 5.69%; IR (probă solidă, determinare FTIR/ATR), cm^{-1} : $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1579 ; $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1362.

Exemplul 2

Se lucrează similar procedurii de la exemplul 1, folosind următoarele cantități de materii prime: 0,1884 g $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{Hnf})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, 10 mL apă și 0,2 mL soluție KOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale $\text{K}_2[\text{RuCl}_3(\text{nf})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{DMSO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (Hnf = norfloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 41.05; H, 4.14; N, 7.25; S, 5.50%; calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{K}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{RuS}_2$: C, 40.60; H, 4.67; N, 7.47; S, 5.70%; IR (probă solidă, determinare FTIR/ATR), cm^{-1} : $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1582 ; $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1342.

Exemplul 3

Se lucrează similar procedurii de la exemplul 1, folosind următoarele cantități de materii prime: 0,2124 g $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{cp})_2] \cdot \text{DMSO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 10 mL apă și 0,2 mL soluție KOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale $\text{K}_2[\text{RuCl}_3(\text{cp})_2(\text{DMSO})] \cdot 2\text{DMSO}$ (Hcp = ciprofloxacina). Analiza chimică, găsit: C, 40.91; H, 4.57; N, 6.31; S, 8.18%; calculat pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{K}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{RuS}_3$: C, 40.68; H, 4.44; N, 7.12; S 8.14%; IR (probă solidă, determinare FTIR/ATR), cm^{-1} : $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1592 ; $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1340.

Exemplul 4

Se lucrează similar procedurii de la exemplul 1, folosind următoarele cantități de materii prime: 0,1966 g $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})_{0.5}(\text{enro})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, 10 mL apă și 0,2 mL soluție KOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale $\text{K}_2[\text{RuCl}_3(\text{enro})_2(\text{DMSO})]$ (Henro = enrofloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 45.12; H, 4.43; N, 7.57; S; 3.33%; calculat pentru $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{Cl}_3\text{K}_2\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_7\text{RuS}$: C, 44.46; H, 4.49; N, 7.78; S 2.96%; IR (probă solidă, determinare FTIR/ATR), cm^{-1} : $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1585; $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1358.

Exemplul 5

Se lucrează similar procedurii de la exemplul 1, folosind următoarele cantități de materii prime: 0,2052 g $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{of})_2]$, 10 mL apă și 0,2 mL soluție KOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale $\text{K}_2[\text{RuCl}_3(\text{of})_2(\text{DMSO})]$ (Hof = ofloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 41.90; H, 3.96; N, 7.12; S, 2.96%; calculat pentru $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{K}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{RuS}$: C, 42.08 H, 4.09; N, 7.75; S 2.95%; IR (probă solidă, determinare FTIR/ATR), cm^{-1} : $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1592 ; $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1340.

Exemplul 6

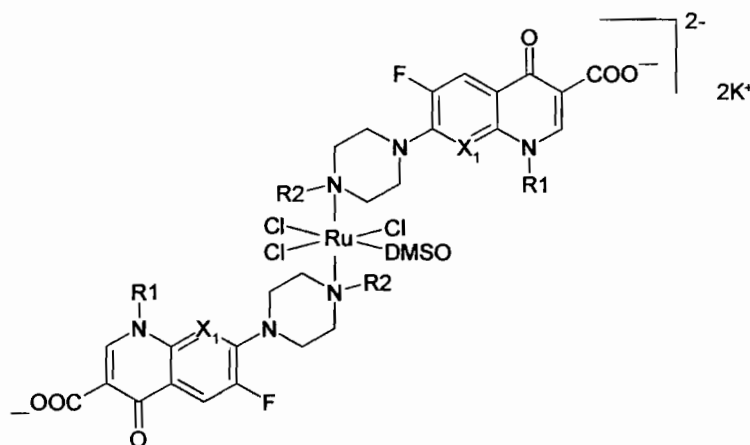
Se lucrează similar procedurii de la exemplul 1, folosind următoarele cantități de materii prime: 0,246 g $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{levof})_2] \cdot \text{DMSO} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, 10 mL apă și 0,2 mL soluție KOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale $\text{K}_2[\text{RuCl}_3(\text{levof})_2(\text{DMSO})] \cdot 2\text{DMSO}$ (Hlevof = levofloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 40.61; H, 4.27; N, 6.51; S, 8.08%; calculat pentru $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{K}_2\text{N}_6\text{O}_{11}\text{RuS}$: C, 40.66; H, 4.56; N, 6.77; S 7.75%; IR (probă solidă, determinare FTIR/ATR), cm^{-1} : $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1589; $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1339.

~~REVENDICĂRI~~

REVENDICĂRI

1. Sare de potasiu solubilă a unui complex de Ru(III) cu chinolone și dimetilsulfoxid, cu formula generală $K_2[RuCl_3(L)_2(DMSO)] \cdot xDMSO \cdot yC_2H_5OH$, prezentând formula structurală:



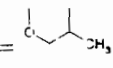
în care X1 poate fi N sau H, R1 poate fi C_2H_5 , \triangle , sau $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, R2 poate fi H, CH_3 sau C_2H_5 .

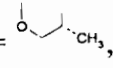
2. Sare de potasiu conform revendicării 1 în care pentru $X1 = N$, $R1 = C_2H_5$, $R2 = H$, $x = 1$, $y = 1$, compusul este $K_2[RuCl_3(enx)_2(DMSO)] \cdot DMSO \cdot C_2H_5OH$ (Henx = enoxacină);

3. Sare de potasiu conform revendicării 1 în care pentru $X1 = H$, $R1 = C_2H_5$, $R2 = H$, $x = 1$, $y = 1$, compusul este $K_2[RuCl_3(nf)_2(DMSO)] \cdot DMSO \cdot C_2H_5OH$ (Hnf = norfloxacină);

4. Sare de potasiu conform revendicării 1 în care pentru $X1 = H$, $R1 = \triangle$, $R2 = H$, $x = 2$, $y = 0$, compusul este $K_2[RuCl_3(cp)_2(DMSO)] \cdot 2DMSO$ (Hcp = ciprofloxacină);

5. Sare de potasiu conform revendicării 1 în care pentru $X1 = H$, $R1 = \triangle$, $R2 = C_2H_5$, $x = 0$, $y = 0$, compusul este $K_2[RuCl_3(enro)_2(DMSO)]$ (Henro = enrofloxacină);

6. Sare de potasiu conform revendicării 1 în care pentru $X1 = H$, $R1 =$ , $R2 = CH_3$, $x = 0$, $y = 0$, compusul este: $K_2[RuCl_3(of)_2(DMSO)]$ (Hof = ofloxacină);

7. Sare de potasiu conform revendicării 1 în care pentru $X1 = H$, $R1 =$ , $R2 = CH_3$, $x = 2$, compusul este: $K_2[RuCl_3(levof)_2(DMSO)] \cdot 2DMSO$ (Hlevof = levofloxacină),

8. Procedeu de preparare a sării de potasiu cu formula generală $K_2[RuCl_3(L)_2(DMSO)] \cdot xDMSO \cdot yC_2H_5OH$ definită la revendicarea 1 caracterizat prin aceea că se suspendă complexul neutru în apă, se adăugă hidroxid de potasiu, astfel încât raportul dintre reactanți (complex neutru: hidroxid de potasiu) să fie de 1:2, se concentrează soluția rezultată pe baie de apă până aproape de sec, se răcește pe gheață și se adaugă etanol până la obținerea unui solid brun, care se separă prin filtrare, se spală cu etanol și se usucă la aer.