



(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2013 00913**

(22) Data de depozit: **28/11/2013**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **29/05/2020** BOPI nr. **5/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/07/2015 BOPI nr. **7/2015**

(73) Titular:

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

(72) Inventatori:

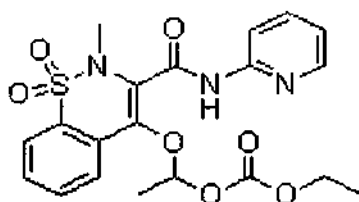
• **NIȚĂ SULTANA, STR.BĂRBAT VOIEVOD
NR.21, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PATRON LUMINIȚA ILEANA,
STR. DIMITRIE MARINESCU NR.1A, BLC2,
SC.A, AP.29, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **ANDRIEȘ ADRIAN, BD.ION MIHALACHE
NR.111, BL.12 A, SC.B, AP.61, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **ALBULESCU RADU NICOLAE AUREL,
STR. ROȘIA MONTANĂ NR. 6, BL. 07,
SC.C, ET. 2, AP. 125, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **RĂDULESCU FLAVIAN,
STR.ANASTASIE PANU NR.23, BL.D 6,
SC.2, AP.61,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CULITA DANIELA CRISTINA,
ȘOS. PANTELIMON NR. 256, BL. 53, SC. 1,
ET. 2, 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;**
• **BETERINGHE ADRIAN, ȘOS. OLTEIȚEI
NR. 53, BL. G2, SC. 1, ET. 9, AP. 77,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **FALCOS MARIANA, STR. PARINCIA
NR. 6, BL. 4, SC. 2, ET. 2, AP. 68,
SECTOR 4, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **BAZDOACA CRISTINA,
BD. DIMITRIE CANTEMIR NR. 13, BL. 11,
SC. A, ET. 8, AP. 29, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DAMIAN ECATERINA, ȘOS. BOLDEȘTI
NR. 9, BL. 29A, SC. B, ET. 2, AP. 53,
SECTOR 2, BUCUREȘTI, B, RO**

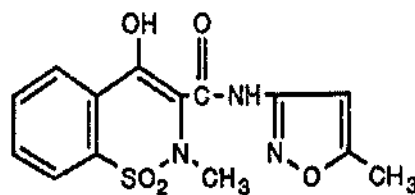
(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A COMPUȘILOR COORDINATIVI
AI La(III) ȘI Pr(III) CONȚINÂND CA LIGANZI AMPIROXICAM
ȘI LORNOXICAM**



Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai La(III) și Pr(III) conținând ca liganzi oxiciami, și anume, ampiroxicam și lornoxicam, medicamente non-steroidice cu acțiune antiinflamatoare. Structura acestora este prezentată în figura de mai jos.



Ampiroxicam



Lornoxicam

Structura chimică a oxiciamilor

Descoperirea proprietăților terapeutice ale compușilor coordinativi ai metalelor tranziționale cu liganzi din clasa medicamentelor non-steroidice a condus la impulsionarea cercetărilor în acest domeniu [1, 2]. 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 reacțiile adverse gastrointestinale, comparativ cu medicamentul necomplexat.

R. Cini și colaboratorii [1, 3-8] au sintetizat și caracterizat din punct de vedere fizico-chimic și structural o serie de compuși ai metalelor tranziționale cu liganzi din clasa oxiciamilor (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, isoxicam), dar nu au luat în studiu lantanidele și liganzii care fac obiectul acestei cereri de brevet.

În literatură nu este descris un procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai La(III) și Pr(III) cu ampiroxicam și lornoxicam.

Problema pe care o rezolvă invenția este stabilirea parametrilor optimi de obținere a compușilor coordinativi de La(III) și Pr(III) conținând ampiroxicam și lornoxicam ca liganzi.

Procedeu de obținere este cel descris în continuare.

La o soluție alcoolică fierbinte (50 ml), conținând ampiroxicam, respectiv, lornoxicam (2 mmoli), se adaugă treptat, sub agitare, o soluție apoasă care conține o sare metalică (acetat, respectiv, clorură) (1 mmol):

a) în cazul folosirii acetatului de metal divalent $\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, soluția alcoolică de ligand a fost tratată inițial cu o soluție apoasă de LiOH (1 mmol), timp de 60 min, în vederea deprotonării oxiciamului. După câteva minute compușii coordinativi au precipitat ca pulberi microcristaline;

b) în cazul folosirii clorurii de lantanid trivalent $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Ln(III)} = \text{La; Pr}$), soluția alcoolică de oxiciam nu a mai fost tratată cu soluția de hidroxid de litiu.

Compușii coordinativi de Ln(III) și Pr(III) rezultați prin ambele variante au fost filtrați, spălați cu alcool fierbinte și uscați la vid. Aceștia prezintă aceeași compoziție chimică și următoarele culori: alb-gălbui în cazul lantanului, și verde deschis în cazul praseodimului.

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 ampiroxicam, respectiv, lornoxicam în aproximativ 50 ml metanol, se adaugă treptat, sub agitare, 2 ml soluție apoasă de LiOH (1 mmol). Soluția rezultată se menține la $\sim 40^\circ\text{C}$, timp de 60 min, după care i se adaugă, sub agitare, o soluție obținută prin dizolvarea unui mmol $\text{Ln}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ în 20 ml apă. După aproximativ 4 h de refluxare, se separă precipitate microcristaline de culoare alb-gălbui, respectiv, verde deschis, care se filtrează, se spală cu etanol cald și se usucă la vid.

Exemplul 2

La soluțiile obținute prin dizolvarea la cald a câte 2 mmoli ampiroxicam, respectiv, lornoxicam în aproximativ 50 ml alcool etilic, se adaugă soluțiile obținute prin dizolvarea a 1 mmol $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, unde $\text{Ln} = \text{La(III)}, \text{Pr(III)}$ în aproximativ 20 ml apă purificată, și se refluxează aproximativ 6 h. După răcire precipită compuși greu solubili microcristalini de culoare alb-gălbui, respectiv, verde deschis, 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/JCP-MS, și măsurători de momente magnetice și conductivități molare.

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

Caracterizarea fizico-chimică a compușilor coordinativi obținuți

Compus	Masă	Analiza elementală % (calc./exp.)					M (MB)	Conduct.mol. ($\text{m}\Omega^{-1}\text{mol}^{-1}\text{cm}^2$)
		C	N	S	H	Ln		
$\text{La}(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2$	1067,8	44,95	7,86	5,99	4,12	13,00	diamag.	3,96
		44,78	7,72	6,03	3,92	12,65		
$\text{La}(\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2$	916,55	34,00	9,16	13,96	2,40	15,15	diamag.	3,94
		33,90	8,98	13,67	2,38	15,02		
$\text{Pr}(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2$	1069,8	45,67	7,99	6,08	4,11	13,17	3,25	5,23
		45,63	7,87	6,13	3,96	12,95		
$\text{Pr}(\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2$	918,55	33,96	9,02	13,99	2,39	15,38	3,62	6,24
		33,89	9,17	13,95	2,37	14,95		

Bibliografie

1. R. Cini, Comments Inorg. Chem., 22(3-4) (2000), 151.
2. J. S. Weder, C. T. Dillon, T. W. Hambley, 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) (200S) 1862.

1

Revendicare

3

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de La(III) și Pr (III) conținând ca liganzi ampiroxicam, respectiv, lornoxicam, **caracterizat prin aceea că** se aduce în contact o soluție alcoolică ce conține oxicam neutru/deprotonat cu o soluție apoasă ce conține clorura/acetatul de La(III), respectiv, Pr(III) în raport molar 2:1, apoi are loc refluxare până

5

7

la formarea compușilor coordinativi de La(III), respectiv, Pr(III), în care ionul metalic prezintă o stereochimie octaedrică distorsionată, conținând moleculele de apă în pozițiile axiale.



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci
sub comanda nr. 205/2020