



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2012 00921

(22) Data de depozit: 03.12.2012

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

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

(72) Inventatori:  
• UIVAROȘI VALENTINA,  
BD. ALEXANDRU OBREGIA NR. 31, BL.15,  
SC. 2, AP. 49, SECTOR 4, BUCUREȘTI, B,  
RO

(54) SĂRURI DE SODIU ALE UNOR COMPLECȘI ANIONICI DE  
RUTENIU (III) ȘI PROCEDEU DE SINTEZĂ

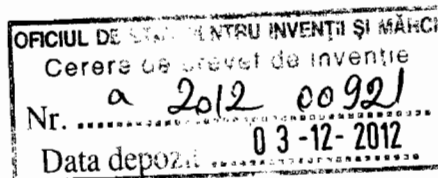
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un produs de tip sare de sodiu a unui complex de Ru (III) cu liganzi micști cu acțiune antitumorală, și la un procedeu pentru obținerea acestuia. Produsul conform invenției este o sare solubilă a unui compus de Ru (III) cu un derivat chinolonic în forma anionică și dimetilsulfoxid. Procedeu conform invenției constă din suspendarea complexului neutru de ruteniu (III) în apă, se adaugă hidroxid de sodiu până la

un raport dintre reactanți de 1:2, soluția rezultată se concentrează pe baie de apă, se răcește pe gheață și se adaugă etanol până la formarea unui solid brun, din care se separă un precipitat care se spală cu etanol și se usucă la aer.

Revendicări: 10





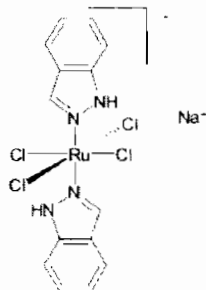
## SĂRURI DE SODIU ALE UNOR COMPLECȘI ANIONICI DE RUTENIU (III) ȘI PROCEDEU DE SINTEZĂ

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

Solubilizarea compușilor terapeutic activi greu solubili în apă este o etapă critică în studiile de screening ale entităților chimice noi, precum și în proiectarea și dezvoltarea formulării (Sharma, A., Jain, C.P., Techniques to enhance solubility of poorly soluble drugs: a review. J. Global Pharma. Tech. 2010, 2, 18-28). Formarea de săruri este cea mai comună și cea mai eficace metodă de creștere a solubilității și vitezei de dizolvare a medicamentelor acide și bazice (Serajuddin, A.T.M., Salt formation to improve drug solubility. Adv. Drug. Del. Rev. 2007, 59, 603-616). Mai mult de jumătate din ingredientele farmaceutice active solide utilizate în prezent sunt săruri. Avantajele utilizării sărurilor sunt reprezentate de stabilitate și de solubilitatea bună în solvenți polari (în primul rând în apă). Condiția esențială pentru formarea de săruri este prezența unor grupe ionizabile în moleculă. Substanțele farmaceutice formează săruri sub formă de cationi (aproximativ 75% din sărurile farmaceutice) sau sub formă de anioni (aproximativ 25% din sărurile farmaceutice). Cel mai utilizat contraion pentru substanțele în formă anionică este ionul de  $\text{Na}^+$ , urmat de ionii  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  și  $\text{Mg}^{2+}$  (Kratochvil, B., Solid forms of pharmaceutical molecules. In: Glassy, amorphous and disordered materials: thermal physics, analysis, structure and properties. Sestak, J., Mares, J.J. and Hubik, P. Eds., Springer Verlag).

Strategia de sinteză a unor săruri solubile a fost aplicată și în cazul unor complecși de ruteniu (III) cu acțiune antitumorală sau antimetastatică.

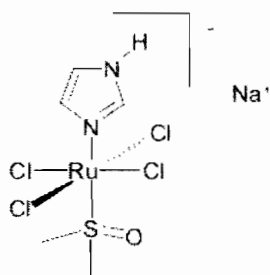
Primul tip de complecși, obținuți de Keppler și colab. (Keller, H., Keppler, B., Medicament formulations containing ruthenium compounds with an antitumoral action, US Patent, 4843069, 1989) sunt complecși anionici ai ruteniului(III) cu liganzi donori de azot heterociclici monodentați, cel mai de succes dintre aceștia având formula  $\text{trans-}[\text{RuCl}_4(\text{L})_2]^-$ , unde L este imidazol (KP418) sau indazol (KP1019 și KP1339), iar contraionul este  $(\text{LH})^+$  sau  $\text{Na}^+$ . Sarea de sodiu are structura:



KP1019 și KP1339 s-au dovedit activi în inhibarea carcinoamelor colorectale rezistente la platină la șobolani (Kapitza, S., Pongratz, M., Jakupec, M.A., Heffeter, P., Berger, W., Lackinger, L., Keppler, B.K., Marian, B., Heterocyclic complexes of ruthenium(III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005, 131, 101-110).

Deoarece unul dintre dezavantajele compusului KP1019 în dezvoltarea sa ca agent anticanceros a fost solubilitatea redusă în apă, a fost obținută sarea de sodiu corespunzătoare cu o solubilitate în apă de 35 de ori mai mare decât cea a compusului inițial (Pieper, T., Peti, W., Sommer, M., Keppler, B.K. Development of the tumor-inhibiting complex salt sodium trans-tetrachlorobis(indazole)ruthenate(III). In: Fiebi, H.H., Burger, A.M., Eds, *Relevance of Tumor Models for Anticancer Drug Development*, Vol. 54 of: Queisser W, Scheithauer W, Eds, *Contributions to Oncology*. Basel, Karger. 1999; 451-2).

Cea de a doua clasă de compuși de ruteniu (III) este reprezentată de complexii dimetilsulfoxid-ruteniu cu acțiune antimetastatică (Mestroni, G., Alessio, E., and Sava, G., New salt of anionic complexes of Ru(III) as antimetastatic and antineoplastic agents. International Patent, PCT C 07F 15/00, A61K 31/28. WO 98/00431,1998). Cei mai activi din serie sunt compușii  $\text{Na}\{\text{trans-}[\text{Ru(III)Cl}_4(\text{dmsO})(\text{Him})]\}$ , (Him = imidazol), denumit NAMI, și  $[\text{H}_2\text{Im}][\text{trans-Ru(III)Cl}_4(\text{dmsO})(\text{Him})]$ , cunoscut ca NAMI-A, mai stabil.

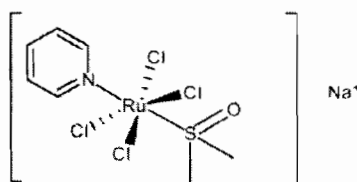


NAMI face parte dintr-o serie de rutenaji cu formula generală  $\text{Na}[\text{trans-RuCl}_4(\text{R}_1\text{R}_2\text{SO})(\text{L})]$ , unde  $\text{R}_1\text{R}_2\text{SO}$  = dimetilsulfoxid (DMSO) sau tetrametilensulfoxid (TMSO), iar L este un ligand donor de azot: imidazol (Im), oxazol (Ox), indazol (Ind), isochinolina (Iq) (Mestroni,

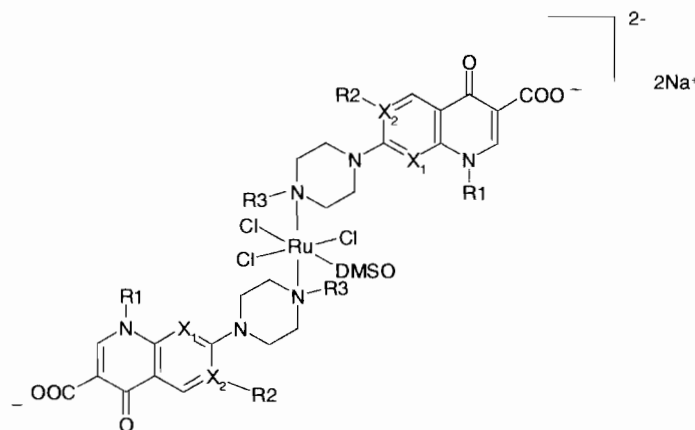
G., Alessio, E., Sava, G., Pacor, S., Coluccia, M., Boccarelli, A, Water-soluble ruthenium(III)-dimethyl sulfoxide complexes: chemical behaviour and pharmaceutical properties. *Met. Based Drugs* 1993, 1, 41-63) și are o intensă acțiune asupra metastazelor pulmonare (Sava, G., Salerno, G., Bergamo, A., Cocchietto, M., Gagliardi, R., Alessio, E., Mestroni, G. Reduction of lung metastases by Na[trans-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)Im] is not coupled with the induction of chemical xenogenization. *Met. Based Drugs*, 3, 67-73, 1996).

Deși sărurile de sodiu ale derivaților anionici sunt ușor solubile în apă, reproductibilitatea formulării lor este uneori afectată de tendința de a cristaliza cu molecule de DMSO și acetonă în proporții variabile. Rezultate reproductibile se obțin în cazul derivaților cu LH<sup>+</sup> și NEt<sub>4</sub><sup>+</sup>, cum este NAMI-A. NAMI-A prezintă activitate antimetastatică asupra unui domeniu larg de tumori, care includ metastazele pulmonare și, împreună cu KP1019, a depășit faza I a studiilor clinice (Lentz, F., Drescher, A., Lindauer, A., Henke, M., Hilger, R.A., Hartinger, C.G., et al. Pharmacokinetics of a novel anticancer ruthenium complex (KP1019, FFC14A) in a phase I dose-escalation study. *Anti-Cancer Drugs* 2009, 20, 97-103; Rademaker-Lakhai Jeany, M., van den Bongard, D., Pluim, D., Beijnen Jos, H., Schellens Jan, H.M., A Phase I and pharmacological study with imidazoliumtrans- DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 3717-27).

Într-un studiu recent, s-a obținut o serie de complecși anionici de Ru(III) amfifili capabili să formeze agregate supramoleculare (Mangiapia, G., D'Errico, G., Simeone, L., Irace, C., Radulescu, A., Di Pascale, A., Colonna, A., Montesarchio, D., Paduano L., Ruthenium-based complex nanocarriers for cancer therapy. *Biomaterials*, 2012, 33, 3770–3782). Structurile acestor complecși au la bază o pirimidin deoxiribonucleozidă (timidina), sau ribonucleozidă (uridina). Cea mai simplă structură studiată a fost complexul Ru(III) cu un ligand piridină:



Prezenta invenție propune noi săruri de sodiu 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 alcalină. Complecșii neutri care constituie materiile prime fac obiectul cererii de brevet A/01255. Invenția se referă la combinații solubile de ruteniu(III) cu formula generală  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{L})_2(\text{DMSO})] \cdot x\text{DMSO} \cdot y\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot z\text{H}_2\text{O}$ , prezentând formula structurală



în cazul în care:

dacă  $X_1 = \text{N}$ ,  $X_2 = \text{N}$ ,  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{pip})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hpip = acid pipemidic);

dacă  $X_1 = \text{N}$ ,  $X_2 = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1$ ,  $z = 3$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{enx})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Henx = enoxacină);

dacă  $X_1 = \text{H}$ ,  $X_2 = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1$ ,  $z = 1$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{nf})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Hnf = norfloxacină);

dacă  $X_1 = \text{H}$ ,  $X_2 = \text{H}$ ,  $R_1 = \triangle$ ,  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{H}$ ,  $x = 1$ ,  $y = 2$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{cp})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{DMSO} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hcp = ciprofloxacină);

dacă  $X_1 = \text{H}$ ,  $X_2 = \text{H}$ ,  $R_1 = \triangle$ ,  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1,5$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{enro})_2(\text{DMSO})] \cdot 1,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Henro = enrofloxacină);

dacă  $X_1 = \text{H}$ ,  $X_2 = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $x = 0$ ,  $y = 0$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{of})_2(\text{DMSO})]$  (Hof = ofloxacină);

dacă  $X_1 = \text{H}$ ,  $X_2 = \text{H}$ ,  $R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{F}$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$ ,  $x = 0$ ,  $y = 2$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{levof})_2(\text{DMSO})] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hlevof = levofloxacină);

la un procedeu de preparare a sărurilor de sodiu solubile ale unor complecși de ruteniu(III) cu chinolone prin suspendarea complexului neutru în apă, prin adăugarea de hidroxid de sodiu, astfel încât raportul dintre reactanți (complex neutru: hidroxid de sodiu) 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

0,1856 g complex  $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{Hpip})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se suspendă în 10 mL apă și se adaugă 0,2 mL soluție NaOH 2M. 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.

Compusul obținut corespunde formulei generale  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{pip})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hpip = acid pipemidic). Analiza chimică, găsit: C, 39.54; H, 4.87; N, 13.96; S, 3.66; Ru, 10.15%; Na, 4.28%; calculat pentru  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{Cl}_3\text{N}_{10}\text{Na}_2\text{O}_8\text{RuS}$ : C, 39.12; H, 4.52; N, 14.26; S 3.26; Ru, 10.29; Na, 4.68%; IR (pastilare în KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ , 1577 ;  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ , 1359.

#### Exemplul 2

Se lucrează similar procedului 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 NaOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{enx})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Henx = enoxacină). Analiza chimică, găsit: C, 38.18; H, 4.37; N, 9.98; S, 2.80; Ru, 9.12; Na 3.99%; calculat pentru  $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_8\text{Na}_2\text{O}_{11}\text{RuS}$ : C, 38.15; H, 4.72; N, 10.47; S 2.94; Ru, 9.44; Na 4.29%; IR (pastilare în KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ , 1580 ;  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ , 1345.

#### Exemplul 3

Se lucrează similar procedului 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 NaOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{nf})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Hnf = norfloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 41.95; H, 4.14; N, 7.89; S, 3.48; Ru, 9.29; Na, 4.11%; calculat pentru  $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_9\text{RuS}$ : C, 41.65; H, 4.69; N, 8.14; S, 3.10; Ru, 9.79; Na, 4.45%; IR (pastilare în KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ , 1584 ;  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ , 1337.

#### Exemplul 4

Se lucrează similar procedului 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 NaOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{cp})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{DMSO} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hcp = ciprofloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 43.81; H, 4.51; N, 7.22; S, 5.43; Ru, 8.31; Na, 3.42%; calculat pentru  $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_{10}\text{RuS}_2$ : C, 43.39; H, 5.04; N, 7.23; S 5.52; Ru, 8.69; Na, 3.96%; IR (pastilare în KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ , 1586 ;  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ , 1350.

#### Exemplul 5

Se lucrează similar procedului 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 NaOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{enro})_2(\text{DMSO})] \cdot 1,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Henro = enrofloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 46.58; H, 4.82; N, 8.11; S, 2.87; Ru, 8.75; Na, 3,81%; calculat pentru  $\text{C}_{43}\text{H}_{57}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_{8.5}\text{RuS}$ : C, 46.26; H, 5.15; N, 7.52; S 2.87; Ru, 9.05; Na, 4.11%; IR (pastilare în KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ , 1585;  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ , 1357.

#### Exemplul 6

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

Compusul obținut corespunde formulei generale  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{of})_2(\text{DMSO})]$  (Hof = ofloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 43.76; H, 3.86; N, 7.50; S, 3.00; Ru, 9.31; Na, 3.97%; calculat pentru  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_9\text{RuS}$ : C, 43.37; H, 4.22; N, 7.98; S 3.04; Ru, 9.60; Na, 4.37%; IR (pastilare în KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ , 1591 ;  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ , 1343.

### Exemplul 7

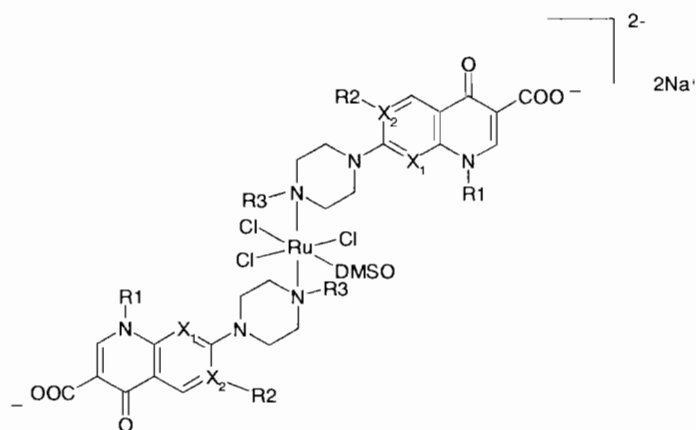
Se lucrează similar procedurii de la exemplul 1, folosind următoarele cantități de materii prime: 0,246 g  $[\text{RuCl}_3(\text{DMSO})(\text{levof})_2] \cdot \text{DMSO} \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ , 10 mL apă și 0,2 mL soluție NaOH 2M.

Compusul obținut corespunde formulei generale  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{levof})_2(\text{DMSO})] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hlevof = levofloxacină). Analiza chimică, găsit: C, 44.28; H, 5.27; N, 7.71; S, 3.31; Ru, 8.44; Na, 3.64%; calculat pentru  $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{Cl}_3\text{F}_2\text{N}_6\text{Na}_2\text{O}_{11}\text{RuS}$ : C, 44.08; H, 4.94; N, 7.34; S 2.80; Ru, 8.83; Na, 4.02%; IR (pastilare în KBr),  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ , 1590;  $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ , 1341.



## REVENDICĂRI

1. Sare de sodiu solubilă a unui complex de Ru(III) cu chinolone și dimetilsulfoxid, cu formula generală  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{L})_2(\text{DMSO})] \cdot x\text{DMSO} \cdot y\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot z\text{H}_2\text{O}$ , prezentând formula structurală:



în care X1 poate fi N sau H, X2, poate fi N sau H, R1 poate fi  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\triangle$ , sau  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , R2 poate fi H sau F, R3 poate fi H,  $\text{CH}_3$  sau  $\text{C}_2\text{H}_5$ .

2. Compus conform revendicării 1 în care pentru  $\text{X}_1 = \text{N}$ ,  $\text{X}_2 = \text{N}$ ,  $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{pip})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hpip = acid pipemidic).

3. Compus conform revendicării 1 în care pentru  $\text{X}_1 = \text{N}$ ,  $\text{X}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_2 = \text{F}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1$ ,  $z = 3$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{enx})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (Henx = enoxacină).

4. Compus conform revendicării 1 în care pentru  $\text{X}_1 = \text{H}$ ,  $\text{X}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_1 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{R}_2 = \text{F}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1$ ,  $z = 1$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{nf})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (Hnf = norfloxacină).

5. Compus conform revendicării 1 în care pentru  $X1 = H$ ,  $X2 = H$ ,  $R1 = \text{H}$ ,  $R2 = F$ ,  $R3 = H$ ,  $x = 1$ ,  $y = 2$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{cp})_2(\text{DMSO})] \cdot \text{DMSO} \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hcp = ciprofloxacină);

6. Compus conform revendicării 1 în care pentru  $X1 = H$ ,  $X2 = H$ ,  $R1 = \text{H}$ ,  $R2 = F$ ,  $R3 = \text{C}_2\text{H}_5$ ,  $x = 0$ ,  $y = 1,5$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{enro})_2(\text{DMSO})] \cdot 1,5\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Henro = enrofloxacină).

7. Compus conform revendicării 1 în care pentru  $X1 = H$ ,  $X2 = H$ ,  $R1 = \text{H}$ ,  $R2 = F$ ,  $R3 = \text{CH}_3$ ,  $x = 0$ ,  $y = 0$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{of})_2(\text{DMSO})]$  (Hof = ofloxacină);

8. Compus conform revendicării 1 în care pentru  $X1 = H$ ,  $X2 = H$ ,  $R1 = \text{H}$ ,  $R2 = F$ ,  $R3 = \text{CH}_3$ ,  $x = 0$ ,  $y = 2$ ,  $z = 0$ , compusul este  $\text{Na}_2[\text{RuCl}_3(\text{levof})_2(\text{DMSO})] \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  (Hlevof = levofloxacină).

9. Procedeu de preparare a compușilor de la revendicarea 1 caracterizat prin aceea că se suspendă complexul neutru în apă, se adăugă hidroxid de sodiu, astfel încât raportul dintre reactanți (complex neutru: hidroxid de sodiu) 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.

10. Procedeu de preparare a unor compuși analogi cu cei de la revendicarea 1 caracterizat prin aceea că se suspendă complexul neutru în apă, se adăugă o soluție de hidroxid metalic, astfel încât raportul dintre reactanți (complex neutru: hidroxid metalic) 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.