



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

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

(22) Data de depozit: **28.11.2013**

(41) Data publicării cererii:  
**30.07.2015** BOPI nr. **7/2015**

(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.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. OLTENIȚEI  
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**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor compuși coordinativi La(III) și Pr(III) cu liganzi ampiroxicam sau lornoxicam, utilizați ca medicamente non-steroidice, cu acțiune antiinflamatoare. Procedeu conform invenției constă în aducerea în contact a unei soluții alcoolice conținând oxicam neutru/deprotonat cu o soluție apoasă conținând clorura/acetat de La(III),

respectiv, Pr(III) într-un raport molar 2:1, care conduce prin refluxare 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.

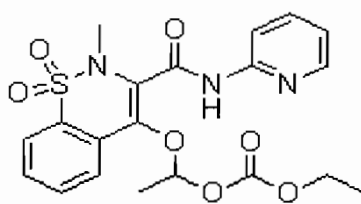
Revendicări: 1

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).

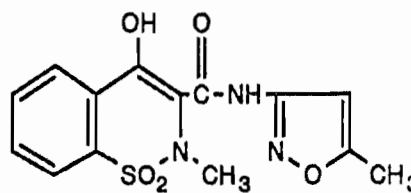


## Descrierea invenției

Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai La(III) și Pr(III) conținând ca liganzi oxicami și anume ampiroxicam și lornoxicam, medicamente non-steroidice cu acțiune antiinflamatoare. Structura acestora este prezentată în fig.1



Ampiroxicam



Lornoxicam

Fig.1 Structura chimică a oxicamilor

Descoperirea proprietăților terapeutice ale compușilor coordinativi ai metalelor tranzitionale 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 reacțiile adverse 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 tranzitionale cu liganzi din clasa oxicamilor (piroxicam, meloxicam, tenoxicam, isoxicam), dar nu 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) conținând 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.

**Procedeeul de obținere** este următorul:

La o soluție alcoolică fierbinte (50 ml) conținând ampiroxicam respectiv lornoxicam (2 mmoli) se adauga 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 minute, în vederea deprotonării oxamicului. 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 oxamic 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 fierbinte și uscați la vid. Aceștia prezintă aceeași compoziție chimică și următoarele culori: alb-galbuie în cazul lantanului și verde deschis în cazul praseodimului.

În continuare, se prezintă două exemple de realizare a procedeeului 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 minute, 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 aprox. 4 ore de refluxare, se separă precipitate microcristaline de culoare alb-galbuie 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 aprox 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 aprox. 20 ml apă purificată și se refluxează aprox 6 ore. După răcire precipită compuși greu solubili microcristalini de culoare alb-galbuie, respectiv verde deschis, care se filtrează, se spală cu alcool etilic cald și se usucă la vid.

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

În tabelul 1 sunt prezentate datele analitice pentru compușii coordinativi obținuți conform exemplelor prezentate.

Tab.1 .Caracterizarea fizico-chimica a compusilor coordinativi obtinuti

Compus	Masa	Analiza elementală % (calc. / exp.)					M (MB)	Conduct.mol. (mΩ <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> cm <sup>2</sup> )
		C	N	S	H	Ln		
La(C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	1067,8	$\frac{44.95}{44.78}$	$\frac{7.86}{7.72}$	$\frac{5.99}{6.03}$	$\frac{4.12}{3.92}$	$\frac{13.00}{12.65}$	diamag.	3.96
La(C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	916,55	$\frac{34.00}{33.90}$	$\frac{9.16}{8.98}$	$\frac{13.96}{13.67}$	$\frac{2.40}{2.38}$	$\frac{15.15}{15.02}$	diamag.	3.94
Pr(C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	1069.8	$\frac{45.67}{45.63}$	$\frac{7.99}{7.87}$	$\frac{6.08}{6.13}$	$\frac{4.11}{3.96}$	$\frac{13.17}{12.95}$	3.25	5.23
Pr(C <sub>13</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub>	918.55	$\frac{33.96}{33.89}$	$\frac{9.20}{9.17}$	$\frac{13.99}{13.95}$	$\frac{2.39}{2.37}$	$\frac{15.38}{14.95}$	3.62	6.24

*[Handwritten signature]*

### Revendicare

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de La(III) și Pr(III) conținând ca liganzi amproxicam respectiv lornoxicam, **caracterizat prin aceea că**, aducerea în contact a unei soluții alcoolice ce conține oxicam neutru/deprotonat cu o soluție apoasă ce conține clorura/acetatul de La(III) respectiv Pr(III) în raport molar 2 : 1, conduce prin refluxare 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.

