



(12)

## BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: **a 2014 00942**

(22) Data de depozit: **03/12/2014**

(45) Data publicării mențiunii acordării brevetului: **28/08/2020** BOPI nr. **8/2020**

(41) Data publicării cererii:  
**30/06/2016** BOPI nr. **6/2016**

(73) Titular:

• **INSTITUTUL NAȚIONAL DE  
CERCETARE-DEZVOLTARE  
CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF  
BUCUREȘTI, 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;**  
• **RĂDULESCU FLAVIAN,  
STR.ANASTASIE PANU NR.23, BL.D 6,  
SC.2, AP.61, SECTOR 3, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **ALBULESCU RADU NICOLAE AUREL,  
STR. ROȘIA MONTANĂ NR. 6, BL. 07,  
SC. C, AP. 125, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,  
RO;**  
• **FALCOȘ MARIANA, STR. PARINCIA  
NR.6, BL.4, SC.2, ET.2, AP.68, SECTOR 4,  
BUCUREȘTI, B, RO;**

• **VINTILĂ MIHAELA, STR. ROVINE NR. 1,  
BL. 67, SC.A, ET.1, AP.8, SECTOR 2,  
BUCUREȘTI, B, RO**

(56) Documente din stadiul tehnicii:

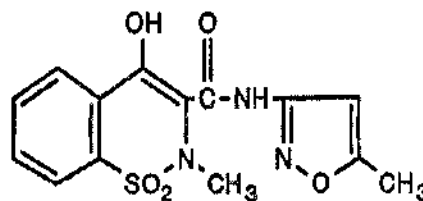
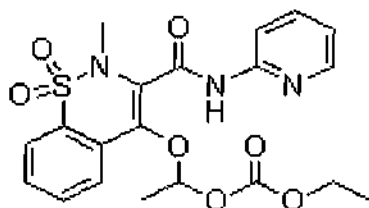
**G. TAMASI, C. BERNINI, G. CORBINI,  
N. F. OWENS, L. MESSORI, F. SCALETTI,  
P. LO GIUDICE ȘI R. CINI, "SYNTHESIS,  
SPECTROSCOPIC AND DFT  
STRUCTURAL CHARACTERISATION OF  
TWO NOVEL RUTHENIUM (III) OXICAM  
COMPLEXES. IN VIVO EVALUATION OF  
ANTI-INFLAMMATORY AND GASTRIC  
DAMAGING ACTIVITIES",  
JOURNAL OF INORGANIC  
BIOCHEMISTRY, VOL. 134, PP. 25-35,  
2014; G. TAMASI, M. CASOLARO,  
A. MAGNANI, A. SEGA,  
L. CHIASSERINI, L. MESSORI,  
C. GABBIANI, S. M. VALIAHDI,  
M. A. JAKUPEC, B. K. KEPPLER,  
M. B. HURSTHOUSE ȘI R. CINI,  
"NEW PLATINUM-OXICAM COMPLEXES  
AS ANTI-CANCER DRUGS. SYNTHESIS,  
CHARACTERIZATION, RELEASE STUDIES  
FROM SMART HYDROGELS,  
EVALUATION OF REACTIVITY WITH  
SELECTED PROTEINS AND CYTOTOXIC  
ACTIVITY IN VITRO", JOURNAL OF  
INORGANIC BIOCHEMISTRY, VOL. 104,  
PP. 799-814, 2010**

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



# RO 131196 B1

1 Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai Nd(III),  
2 conținând ca liganzi oxiciami, și anume ampiroxicam și lornoxicam, medicamente non-steroidice  
3 cu acțiune antiinflamatoare/antitumorală. Structura acestora este prezentată în formula:



11  
13  
15 **Ampiroxicam**

11  
13  
15 **Lornoxicam**

17 Formula: Structura chimică a oxiciamilor

18 Descoperirea proprietăților terapeutice ale compușilor coordinativi ai metalelor  
19 tranziționale cu liganzi din clasa medicamentelor non-steroidice a condus la impulsianarea  
20 cercetărilor în acest domeniu [1, 2]. Scopul acestor studii a fost prepararea unei game cât mai  
21 largi și mai variate de compuși care să îmbunătățească activitatea antiinflamatoare și, în același  
22 timp, să reducă reacțiile adverse gastrointestinală comparativ cu medicamentul necomplexat.

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

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

29 Problema pe care o rezolvă invenția este stabilirea parametrilor optimi de obținere a  
30 compușilor coordinativi de Nd(III), conținând ampiroxicam și lornoxicam ca liganzi, cu potențială  
31 activitate antitumorală/antiinflamatoare.

32 Procedeu de obținere este următorul:

33 La o soluție alcoolică fierbinte (50 ml) conținând ampiroxicam, respectiv lornoxicam  
34 (2 mmol), se adaugă treptat, sub agitare, o soluție apoasă care conține o sare metalică (acetat,  
35 respectiv clorură) (1 mmol): a) în cazul folosirii acetatului de metal divalent  $\text{Nd}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot$   
36  $4\text{H}_2\text{O}$ , soluția alcoolică de ligand a fost tratată inițial cu o soluție apoasă de LiOH (1 mmol),  
37 timp de 60 min, în vederea deprotonării oxiciamului. După câteva minute, compușii coordinativi  
38 au precipitat ca pulberi microcristaline; b) în cazul folosirii clorurii de neodim trivalent ( $\text{NdCl}_3 \cdot$   
39  $6\text{H}_2\text{O}$ ) soluția alcoolică de oxiciam nu a mai fost tratată cu soluția de hidroxid de litiu.

40 Compușii coordinativi Nd(III) rezultați prin ambele variante au fost filtrați, spălați cu alcool  
41 fierbinte și uscați la vid. Aceștia prezintă aceeași compoziție chimică și următoarele culori: alb-  
42 gălbui în cazul ampiroxicamului și galben deschis în cazul lornoxicamului.

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

## 44 **Exemplul 1**

45 La o soluție alcoolică fierbinte obținută prin dizolvarea a 2 mmol ampiroxicam, respectiv  
46 lornoxicam, în aproximativ 50 ml metanol, se adaugă treptat, sub agitare, 2 ml soluție apoasă  
47 de LiOH (1 mmol). Soluția rezultată se menține la  $\sim 40^\circ\text{C}$ , timp de 60 min, după care i se adau-  
gă, sub agitare, o soluție obținută prin dizolvarea unui mmol  $\text{Nd}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  în 20 ml apă.

# RO 131196 B1

După aproximativ 4 h de refluxare, se separă precipitate microcristaline de culoare alb-gălbuie, respectiv galben 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 mmol ampiroxicam, respectiv lomoxicam, în aproximativ 50 ml alcool etilic, se adaugă soluțiile obținute prin dizolvarea a 1 mmol  $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , în aproximativ 20 ml apă purificată și se refluxează aproximativ 6 h. După răcire, se precipită compuși greu solubili microcristalini de culoare alb-gălbuie, respectiv galben 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, ICP-MS, și măsurători de momente magnetice și conductivități molare.

În tabelul 1 sunt prezentate datele analitice pentru compușii coordinativi obținuți conform exemplurilor prezentate, iar în tabelele 2 și 3, benzile de absorbție în UV-VIS, respectiv IR.

Tabelul 1

Caracterizarea fizico-chimică a compușilor coordinativi obținuți

Compus	Masa	Analiza elementală % (calc. /exp.)				
		C	H	N	S	Nd
$[\text{Nd}(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7\text{S})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	1073,16	44,72/	7,82/	5,96/	4,10/	13,44/
		44,32	7,75	5,98	3,95	13,37
$[\text{Nd}(\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	921,88	33,84/	9,11/	13,88/	2,38/	15,64/
		33,75	9,09	13,80	3,35	15,57

Spectre UV

Tabelul 2

Spectrele UV-VIS ale liganzilor și complexilor cu neodim

Compus	Benzi de absorbție( $\lambda$ )	Tranziții
Ampiroxicam	210; 260; 293; 380	$\Pi - \Pi^*$ ; n - $\Pi^*$ proprii ligandului
$[\text{Nd}(\text{Ampirox})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	247; 257; 282	$\Pi - \Pi^*$ ; n - $\Pi^*$ proprii ligandului
	518; 529	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4G_{9/2}; ^4G_{7/2}$
	540; 567	$^4I_{9/2} \rightarrow ^2G_{7/2}$
	681	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4F_{9/2}$
	756; 745	$^4I_{9/2}^* \rightarrow ^4F_{7/2}$
	788	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4F_{5/2}$
Lomoxicam	211; 280; 323; 440	$\Pi - \Pi^*$ ; n - $\Pi^*$ proprii ligandului
$[\text{Nd}(\text{Lornox})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	205; 293; 331; 361	$\Pi - \Pi$ ; n - $\Pi^*$ proprii ligandului
	525	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4G_{7/2}$
	573; 608	$^4I_{9/2} \rightarrow G_{7/2}$
	660	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4F_{9/2}$
	740	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4F_{7/2}$
	780	$^4I_{9/2} \rightarrow ^4F_{5/2}$

# RO 131196 B1

1 Spectrele în UV-VIS ale compușilor obținuți au pus în evidență benzi de absorbție  
atribuite tranzițiilor  $\Pi - \Pi^*$  și  $n - \Pi^*$  proprii liganzilor, care, prin coordonare, suferă o deplasare  
3 batocromă, cât și benzi datorate tranzițiilor de la starea fundamentală la nivelele excitate ale  
configurației  $4f^4$  a neodimului (tranziții f - f).

5 Spectre IR

7 *Tabelul 3*

*Principalele benzi de absorbție în IR ( $cm^{-1}$ )*

9 Compuși	$\nu_{OH}$ , ( $H_2O$ )	$\nu_{NH}$ (amide)	$\nu_{C=O}$ (amide)	$\nu_{C=N}$ (Npir/tiaz)	$\nu_{as}$ $SO_2$	$\nu_s$ $SO_2$	$\nu_{M-N}$	$\nu_{M-O}$
11 Ampiroxicam	-	3349	1671	1592	1398	1078	-	-
13 $[Nd(Ampirox)_2(H_2O)_2]$	3621	3438	1647	1557	1410	1115	517	459
Lornoxicam	-	3067	1647	1596	1392	1065	-	-
15 $[Nd(Loraox)_2(H_2O)_2]$	3588	3223	1634	1586	1400	1100	505	418

17 Benzile de vibrație în IR au pus în evidență modul de coordonare bidentat alliganzilor,  
prin intermediul atomului de oxigen amidic și al atomului de azot tiazolic.

## 21 Bibliografie

- 23 1. R. Cini, *Comments Inorg. Chem.* 22(3-4) (2000), 151.
- 25 2. J.S. Weder, C.T. Dillon, T.W. Hamb;ey, B.J. Kennedy, P.A. Lay, J.R. Biffin,  
HX.Regtop, N.M. Davies, *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 95.
- 27 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.
- 29 6. S. Defazio, R. Cini, *J. Chem. Soc.*, Dalton Trans. (2002) 1888.
7. S. Defazio, R. Cini, *Polyhedron* 22 (2003) 1355.
- 31 8. G. Tamasi, F. Serinelli, M. Consumi, A. Magnani, M. Casolaro, R. Cini, *J. Inorg.*  
*Biochem.* 102 (10) (2008) 1862.

# RO 131196 B1

## Revendicare

1

Procedeu de preparare a compușilor coordinativi de Nd(III), conținând ca liganzi ampiroxicam, respectiv lornoxicam, **caracterizat prin aceea că** acesta cuprinde următoarele etape: aducerea în contact a unei soluții alcoolice ce conține oxicam neutru sau deprotonat cu o soluție apoasă ce conține clorură sau acetat de Nd(III) în raport molar 2:1, refluxare 4 h, filtrare și spălarea precipitatului cu etanol cald.

3

5

7



Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM  
Tipărit la: Oficiul de Stat pentru Invenții și Mărci  
sub comanda nr. 354/2020