



(12)

CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

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

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

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

(71) Solicitant:
• **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**

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

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Nd (III) conținând ca liganzi oxiciami cu activitate antitumorală/ antiinflamatoare. Procedeu conform invenției constă în aducerea în contact a unei soluții alcoolice care conține oxiciam neutru/ deprotonat cu o soluție apoasă care conține clorura/ acetatul de Nd(III) în raport molar de 2:1, care conduce

prin refluxare la formarea compușilor coordinativi de Nd(III), în care ionul metalic prezintă o stereochemie octaedrică distorsionată, conținând molecule de apă în poziții axiale.

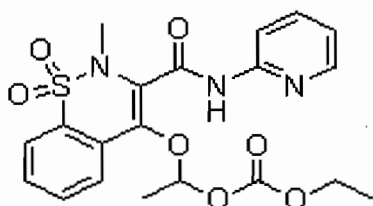
Revendicări: 1

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).

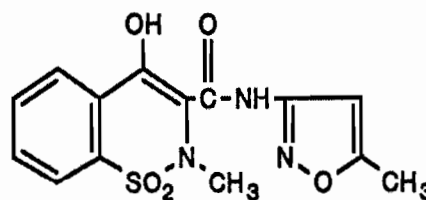


Descrierea invenției

Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai Nd(III) conținând ca liganzi oxicami și anume ampiroxicam și lornoxicam, medicamente non-steroidice cu acțiune antiinflamatoare / antitumorală. 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 impulsivitatea 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 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 Nd(III) cu ampiroxicam și lornoxicam.

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

Procedeu de obținere este următorul:

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 $\text{Nd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, 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 neodim trivalent ($\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ soluția alcoolică de oxicam nu a mai fost tratată cu soluția de hidroxid de litiu.

Compușii coordinativi Nd(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-galbuie în cazul ampiroxicamului și galben deschis în cazul lornoxicamului.

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 minute, după care i se adaugă, 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. După aprox. 4 ore de refluxare, se separă precipitate microcristaline de culoare alb-galbuie 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 mmoli ampiroxicam respectiv lornoxicam în aprox 50 ml alcool etilic, se adaugă soluțiile obținute prin dizolvarea a 1 mmol $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, în aprox. 20 ml apă purificată și se refluxează aprox 6 ore. După răcire precipita compusi greu solubili microcristalini de culoare alb-galbuie, respectiv galben 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 exemplurilor prezentate, iar în tabelele 2, 3 benzile de absorbție în UV-VIS, respectiv IR.

Tab.1. Caracterizarea fizico-chimică a compuşilor 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 / 44.32	7.82 / 7.75	5.96 / 5.98	4.10 / 3.95	13.44 / 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 / 33.75	9.11 / 9.09	13.88 / 13.80	2.38 / 3.35	15.64 / 15.57

Spectre UV

Tab.2. Spectrele UV-VIS ale liganzilor si complexilor cu neodim

Compus	Benzi de absorbtie (λ)	Tranzitii
Ampiroxicam	210; 260; 293; 380	Π - Π*; n - Π* proprii ligandului
[Nd(Ampirox) ₂ (H ₂ O) ₂]	247; 257; 282	Π - Π*; n - Π* proprii ligandului
	518; 529	⁴ I _{9/2} → ⁴ G _{9/2} ; ⁴ G _{7/2}
	540; 567	⁴ I _{9/2} → ² G _{7/2}
	681	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{9/2}
	756; 745	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{7/2}
	788	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{5/2}
Lomoxicam	211; 280; 323; 440	Π - Π*; n - Π* proprii ligandului
[Nd(Lornox) ₂ (H ₂ O) ₂]	205; 293; 331; 361	Π - Π*; n - Π* proprii ligandului
	525	⁴ I _{9/2} → ⁴ G _{7/2}
	573; 608	⁴ I _{9/2} → ² G _{7/2}
	660	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{9/2}
	740	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{7/2}
	780	⁴ I _{9/2} → ⁴ F _{5/2}

Spectrele in UV-VIS ale compusilor obtinuti au pus in evidenta benzi de absorbtie atribuite tranzitiilor Π - Π* si n - Π* proprii liganzilor, care prin coordinare sufera o deplasare batocroma, cat si benzi datoratranzitiilor de la starea fundamentala la nivelele excitate ale configuratiei 4f⁴ a neodimului(tranzitii f - f).

Spectre IR

Tab.3. Principalele benzi de absorbtie in IR (cm⁻¹)

Compusi	ν _{OH, (H₂O)}	ν _{NH (amide)}	ν _{C=O (amide)}	ν _{C=N (Npir / tiaz)}	ν _{as SO₂}	ν _{s SO₂}	ν _{M-N}	ν _{M-O}
Ampiroxicam	-	3349	1671	1592	1398	1078	-	-
[Nd(Ampirox) ₂ (H ₂ O) ₂]	3621	3438	1647	1557	1410	1115	517	459
Lornoxicam	-	3067	1647	1596	1392	1065	-	-
[Nd(Lornox) ₂ (H ₂ O) ₂]	3588	3223	1634	1586	1400	1100	505	418

Benzile de vibratie in IR au pus in evidenta modul de coordinare bidentat al liganzilor, prin intermediul atomului de oxigen amidic si al atomului de azot tiazolic.

Revendicare

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Nd(III) conținând ca liganzi ampiroxicam 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 Nd(III) în raport molar 2 : 1, conduce prin refluxare la formarea compușilor coordinativi de Nd(III), în care ionul metalic prezintă o stereochimie octaedrică distorsionată conținând moleculele de apă în pozițiile axiale.