



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2015 00961**

(22) Data de depozit: **03/12/2015**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2017 BOPI nr. **6/2017**

(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;**
• **MOSCOVICI MIȘU, STR.JEAN STERIADI
NR.7, BL. I-27, SC.B, ET.2, AP.16,
SECTOR 3, BUCUREȘTI, B, RO;**
• **PATRON LUMINIȚA ILEANA,
STR. DIMITRIE MĂRINESCU NR.1A, BLC2,
SC.A, AP.29, SECTOR 2, BUCUREȘTI, B,
RO;**
• **ANDRIȘ 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, ET. 2, AP. 125, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **CULIȚĂ DANIELA CRISTINA,
ȘOS. PANTELIMON NR.256, BL.53, SC.A,
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;**
• **FALCOȘ MARIANA, STR. PARINCIA
NR.6, BL.4, SC.2, ET.2, AP.68, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;**
• **DAMIAN ECATERINA, STR. BODEȘTI
NR.9, BL.29A, SC.B, ET.2, AP.53,
SECTOR 2, 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 Gd(III) CONȚINÂND CA LIGANZI
AMPIROXICAM ȘI LORNOXICAM**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a compușilor coordinativi ai Gd(III), conținând ca liganzi ampiroxicam și lornoxicam. Procedeu conform invenției constă în aducerea în contact a unei soluții alcoolice care conține oxicam cu o soluție apoasă care conține

clorură de Gd(III) în raport molar M:L de 1:2, care, prin refluxare, conduce la formarea compușilor coordinativi mononucleari de Gd(III).

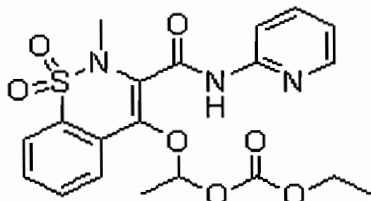
Revendicări: 1

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).

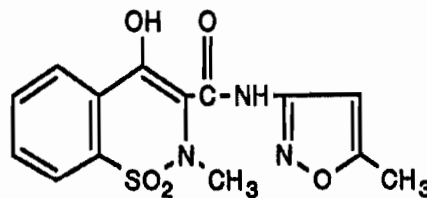


Descrierea invenției

Invenția de față se referă la un procedeu de sinteză a compușilor coordinativi ai Gd(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 Gd(III) cu ampiroxicam și lornoxicam.

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

Procedeu de obținere este următorul:

Varianta A. La o soluție alcoolică fierbinte (50 ml) conținând ampiroxicam respectiv lornoxicam (2 mmoli) se adaugă treptat, sub agitare, o soluție de clorura de gadoliniu ($GdCl_3 \cdot 6H_2O$) obținută prin dizolvare în aprox. 20 ml apă. Se agită timp de 30 minute. În timp apare un

17

precipitat in cantitate redusa de culoare alb galbui in cazul ampiroxicamului si galben verzui in cazul lornoxicamului.

Compușii coordinativi rezultați au fost filtrați, spălați cu alcool fierbinte si uscați la vid.

Varianta B. La solutiile continand 2 mmoli de ampiroxicam respectiv lornoxicam se adauga solutiile care contin 1 mmol clorura de gadolinu si se refluxeaza timp de 6 ore. Se formeaza precipitate abundente cu aceeasi compozitie ca si in cazul variantei A.

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 in 50 ml metanol se adaugă, sub agitare, o soluție obținuta prin dizolvarea unui mmol $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ în 20 mL apă purificata. Se agita magnetic 30 minute. In timp se separă precipitate microcristaline de culoare alb-galbuie respectiv galben -verzui care se filtrează, se spală cu metanol cald și se usucă la vid.

Exemplul 2. La solutiile obtinute prin dizolvarea la cald a cate 2 mmoli ampiroxicam respectiv lomoxicam in aprox 50 ml alcool etilic, se adauga solutiile obtinute prin dizolvarea a 1mmol $GdCl_3 \cdot 6H_2O$, in aprox.20 ml apa purificata si se refluxeaza aprox 6 ore. Dupa racire precipita compusi greu solubili microcristalini de culoare alb- galbuie, respectiv galben -verzui ,care se filtreaza, se spala cu alcool etilic cald si se usuca la vid.

Compusii au fost caracterizati prin analiza elementala, spectrometrie de absorbtie in UV-VIS, FTIR, ICP-MS, si masuratori de momente magnetice si conductivitati molare.

În tabelul 1 sunt prezentate datele analitice pentru compusii coordinativi obținuti conform exemplelor prezentate, iar in tabelele 2, 3 benzile de absorbtie in UV-VIS, respectiv IR.

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

Compus	Masa	Analiza elementala % (calc. / exp.)				
		C	H	N	S	Gd
$[Gd(C_{20}H_{21}N_3O_7S)_2(Cl)_2]Cl \cdot 3H_2O$	1212.65	38.62 / 39.58	3.69 / 3.96	6.70 / 6.92	5.07 / 5.27	11.96 / 12.96
$[Gd(C_{13}H_9N_3O_4S_2Cl)_2(Cl)_2]Cl \cdot 3H_2O$	1059.75	28.70 / 29.44	2.38 / 2.45	7.68 / 7.92	11.69 / 12.07	14.31 / 14.83



Spectre UV

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

Compus	Benzi de absorbtie- λ (nm)	Tranzitii
Ampiroxicam	210; 260; 293; 380	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii liganzilor
[Gd(Amp) ₂ Cl ₂]Cl·3H ₂ O	249; 300; 364	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii ligandului
	602; 650; 765; 790	tranzitii f-f specifice Gd ³⁺ cu configuratie electronica 4f ⁷
Lomoxicam	211; 280; 323; 440	
[Gd(Lorn) ₂ Cl ₂]Cl·3H ₂ O	273; 321; 373	$\pi - \pi^*$; $n - \pi^*$ proprii ligandului
	592; 674; 758; 785	tranzitii f-f specifice Gd ³⁺ cu configuratie electronica 4f ⁷

Spectrele in UV-VIS ale compusilor obtinuti au pus in evidenta benzi de absorbtie atribuite tranzitiilor $\Pi - \Pi^*$ si $n - \Pi^*$ proprii liganzilor, care prin coordinare sufera o deplasare hipsocroma/batocroma, cat si benzi datorate tranzitiilor de la starea fundamentala la nivelele excitate ale configuratiei 4f⁷ a gadoliniului (tranzitii f - f).

Spectre IR

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

Compus	ν_{OH} (H ₂ O)	ν_{NH} (amida)	$\nu_{C=O}$ (amida)	$\nu_{C=N}$ (Npir/ Ntiaz)	ν_{as} SQ	ν_s SQ	ν_{M-N}	ν_{M-O}
Ampiroxicam	-	3379	1671	1593	1348	1083	-	-
[Gd(Amp) ₂ Cl ₂]Cl·3H ₂ O	3621	3244	1648	1597	1341	1073	469	545
Lornoxicam	-	3167	1645	1592	1332	1034	-	-
[Gd(Lorn) ₂ Cl ₂]Cl·3H ₂ O	3377	3237	1655	1574	1336	1042	441	524

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.



15

Revendicare

Procedeu de obținere a compușilor coordinativi de Gd(III) conținând ca liganzi ampiroxicam respectiv lornoxicam, **caracterizat prin aceea că**, aducerea în contact a unei soluții alcoolice ce conține oxicam cu o soluție apoasă ce conține clorura Gd (III) în raport molar M:L de 1:2 ,conduce prin refluxare la formarea compușilor coordinativi mononucleari de Gd(III), de tip electrolit , în care ionul metalic prezintă o stereochimie octaedrică distorsionată, conținând molecule de clor în pozițiile axiale.

