



Uniwersytet
Gdański



Uniwersytet Gdański
Wydział Chemii

OTRZYMYWANIE, CHARAKTERYSTYKA STRUKTURALNA ORAZ WŁAŚCIWOŚCI SOLI NIMESULIDU

mgr inż. Małgorzata Rybczyńska

*Praca doktorska wykonana w Pracowni Krystalochemii
Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego*

Promotor:

dr hab. Artur Sikorski, prof. UG

Gdańsk 2025 r.

*„Połączenie sił to początek,
pozostanie razem to postęp,
wspólna praca to sukces.”*

Henry Ford

Niniejsza praca jest wynikiem współpracy i zaangażowania wielu osób,
dlatego chciałabym serdecznie podziękować:

Panu Promotorowi, dr hab. Arturowi Sikorskiemu, prof. UG,
za poświęcony czas, przekazaną wiedzę, cierpliwość,
wszelkie uwagi merytoryczne oraz pomoc
podczas realizacji całego doktoratu, jak i tejsze pracy

Kolegom z Pracowni Krystalochemii
za pomoc, wskazówki i wsparcie

Koleżankom i Kolegom z Katedry Chemii Fizycznej
za to, że mogłam liczyć na Waszą pomoc
oraz pracować z Wami w miłej atmosferze

Pracownikom CTT
za pomoc przy realizacji projektów

Pracownikom Sekcji Pomiarów Fizykochemicznych
za wszelkie rady i zaangażowanie.

Spis treści

Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	11
2. Uzasadnienie podjęcia tematyki badań oraz cele pracy	36
3. Synteza związków i wykorzystane techniki badawcze	38
4. Wyniki i dyskusja wyników	40
5. Podsumowanie i wnioski	72
6. Literatura	75
Dorobek naukowy	89
Załącznik 1	94
Załącznik A1	119
Załącznik A2	135
Załącznik A3	146

Wyniki badań, wchodzące w skład niniejszej rozprawy doktorskiej zostały częściowo opublikowane w artykułach naukowych (oznaczone jako A1 – A3), oraz stanowiły podstawę patentów udzielonych przez Urząd Patentowy RP (P1) oraz europejski Urząd Patentowy (P2-P3) oraz zgłoszeń patentowych (ZP1-ZP3).

A1. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Scientific Reports (2023) 13, 17268 (IF₂₀₂₂ = 4,6; punktacja MEiN = 140 pkt)

A2. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Crystal structure of tetraethylammonium salt of nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II).

Acta Crystallographica E (2024) E80, 314-317 (IF₂₀₂₂ = 0,9; punktacja MEiN = 20 pkt)

A3. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Dalton Transactions (2024) 53, 6501-6506 (IF₂₀₂₂ = 4,0; punktacja MEiN = 140 pkt)

P1. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Patent udzielony przez Urząd Patentowy RP Nr 244577 pt. „Sole nimesulidu i sposób otrzymywania kryształów soli nimesulidu”, data udzielenia: 21.11.2023 r.

P2. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Patent udzielony przez Europejski Urząd Patentowy Nr EP4198016A1 pt. „Nimesulide salts and method of obtaining nimesulide salt crystals”, data udzielenia: 21.06.2023 r.

Wynalazek znalazł się wśród finałowych rozwiązań w ogólnopolskim konkursie „EUREKA! DGP – odkrywamy polskie wynalazki”, edycja 2023.

P3. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Patent udzielony przez Europejski Urząd Patentowy Nr EP4438593A1 pt. „Potassium salt of nimesulide and method for obtaining potassium salt crystals of nimesulide”, data udzielenia: 02.10.2024 r.

ZP1. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Zgłoszenie patentowe złożone do Urzędu Patentowego RP nr P.444224 pt. „Sól potasowa nimesulidu oraz sposób otrzymywania kryształów soli potasowych nimesulidu”, data zgłoszenia: 28.03.2023 r.

ZP2. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Zgłoszenie patentowe złożone do Urzędu Patentowego RP nr P.446610 pt. „Sól barowa nimesulidu oraz sposób otrzymywania kryształów soli barowej nimesulidu”, data zgłoszenia: 03.11. 2023 r.

ZP3. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Zgłoszenie patentowe złożone do Urzędu Patentowego RP nr P.446611 pt. „Sól strontowa nimesulidu oraz sposób otrzymywania kryształów soli strontowej nimesulidu”, data zgłoszenia: 03.11. 2023 r.

Badania wchodzące w zakres rozprawy doktorskiej uzyskały finansowanie z projektów:

- 1. Inkubator Innowacyjności 4.0 – projekt finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego ze środków europejskich w ramach projektu „Wsparcie zarządzania badaniami naukowymi i komercjalizacja wyników prac B+R w jednostkach naukowych i przedsiębiorstwach”, realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020.**

Projekt nr. CTT/II4.0/36 pt. „Sole nimesulidu (niesteroidowego leku przeciwzapalnego) – badania rynkowe oraz otrzymywanie w skali półtechnicznej”, 2023 r, kierownik dr hab. Artur Sikorski, prof. UG.

- 2. Badania Młodych Naukowców – projekt finansowany przez Wydział Chemii UG służący rozwojowi młodych naukowców oraz doktorantów**

- Projekt BMN nr 539-T080-B492-20 pt. „Otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne oraz badania strukturalne wieloskładnikowych kryształów zawierających nimesulid”, 2020 r.
- Projekt BMN nr 539-T080-B907-21 pt. „Otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne oraz badania strukturalne wieloskładnikowych kryształów z udziałem nimesulidu i alkilowych związków amoniowych”, 2021 r.
- Projekt BMN nr 539-T080-B907-22 pt. „Otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne oraz badania strukturalne wieloskładnikowych kryształów zawierających sulfonamidy”, 2022 r.
- Projekt BMN nr 539-T080-B063-23 pt. „Otrzymywanie, właściwości fizykochemiczne oraz badania strukturalne wieloskładnikowych kryształów zawierających aktywne substancje farmaceutyczne: nimesulid oraz pochodne akrydyny”, 2023 r.

Streszczenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to jedna z najczęściej stosowanych przez społeczeństwo grup leków, która dzięki swoim właściwościom przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz przeciwgorączkowym odgrywa kluczową rolę w leczeniu wielu schorzeń. Na całym świecie około 30 milionów ludzi sięga po te leki codziennie, a w Polsce co roku zużywanych jest około 2 miliardów opakowań leków przeciwbólowych, z czego znaczną część stanowią właśnie NLPZ. Badania wskazują, że około 40 % pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej stosowało lub stosuje NLPZ, a w grupie osób starszych, powyżej 60-go roku życia, regularne przyjmowanie tej grupy leków dotyczy ponad 30 % populacji. W 2024 r. globalny rynek NLPZ osiągnął wartość ponad 100 mld. dol., a prognozy wskazują na jego dalszy wzrost do ok. 300 mld. dol. w ciągu najbliższej dekady. Powszechne stosowanie NLPZ świadczy o niezwyklej uniwersalności i znaczeniu tych leków we współczesnej farmakoterapii, jednak ich nadużywanie wywołuje wiele działań niepożądanych, co stanowi istotny problem zarówno dla pacjentów, jak i systemu ochrony zdrowia.

Wśród niesteroidowych leków przeciwzapalnych na szczególną uwagę zasługuje nimesulid. Lek ten należy do selektywnych inhibitorów COX-2 drugiej generacji, charakteryzuje się stosunkowo szybkim działaniem przeciwbólowym oraz korzystnym profilem działania przeciwzapalnego, przy jednoczesnym zmniejszonym ryzyku powikłań ze strony układu pokarmowego w porównaniu z tradycyjnymi NLPZ. Choć jego stosowanie wzbudzało kontrowersje w niektórych krajach z powodu potencjalnego ryzyka hepatotoksyczności, to przy odpowiednim, krótkotrwałym i kontrolowanym stosowaniu nimesulid pozostaje cennym narzędziem terapeutycznym – szczególnie w leczeniu ostrych stanów bólowych, takich jak bóle mięśniowe, zębów, menstruacyjne czy urazy tkanek miękkich.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej była synteza, charakterystyka strukturalna oraz ocena *in silico* właściwości farmakokinetycznych nowych soli nimesulidu. W ramach pracy otrzymano łącznie 13 soli nimesulidu, w tym: sole alkiloamoniowe (3 związki), sole metali grupy 1 oraz grupy 2 układu okresowego (7 związków) oraz sole akrydyniowe (3 związki). Związki te zostały

scharakteryzowane metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej na monokryształach oraz określono ich wybrane właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe. Dla otrzymanych związków przeprowadzono również analizę ADMET in silico, która umożliwiła wstępną ocenę ich właściwości biofarmaceutycznych, potencjalnych interakcji metabolicznych oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę do dalszych badań nad nowymi formami nimesulidu o korzystniejszym profilu farmakokinetycznym i bezpieczeństwa oraz posłużyć do racjonalnego projektowania nowych leków przeciwzapalnych, co otwiera perspektywy ich potencjalnego zastosowania w leczeniu innych schorzeń.

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) constitute one of the most widely used classes of pharmaceuticals. Due to their analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic properties, they play a crucial role in the management of various pathological conditions. Globally, approximately 30 million individuals administer these agents daily, whereas in Poland an estimated 2 billion packages of analgesics are consumed annually, a substantial proportion of which are NSAIDs. Epidemiological studies demonstrate that approximately 40% of primary healthcare patients have used or currently use NSAIDs, while in the population over 60 years of age, regular administration of these drugs concerns more than 30%. In 2024, the global NSAID market exceeded 100 billion USD in value, with forecasts projecting further expansion to approximately 300 billion USD within the next decade. The ubiquity of NSAID underscores their remarkable therapeutic versatility and importance in contemporary pharmacotherapy; however, their misuse and overuse give rise to a broad spectrum of adverse effects, which constitute a significant challenge both for patients and for healthcare systems.

Within the NSAID class, particular attention is directed toward nimesulide. This compound belongs to the second generation of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. It is distinguished by a relatively rapid onset of analgesic action, a favorable anti-inflammatory profile, and a reduced risk of gastrointestinal complications compared with traditional NSAIDs. Although its use has been subject to controversy in certain countries due to potential hepatotoxicity, when administered appropriately over short durations and under controlled conditions nimesulide remains a valuable therapeutic agent, particularly in the management of acute pain syndromes such as musculoskeletal pain, dental pain, dysmenorrhea, or soft tissue injuries.

The objective of the present doctoral dissertation was the synthesis, structural characterization, and in silico evaluation of the pharmacokinetic properties of novel nimesulide salts. A total of 13 salts were obtained, including alkylammonium salts (3 compounds), salts of group 1 and group 2 metals of the periodic table (7 compounds), and acridinium salts (3 compounds). These

compounds were subjected to single-crystal X-ray diffraction analysis, and their selected physicochemical and spectroscopic properties were determined. Furthermore, ADMET in silico analyses were conducted, enabling a preliminary assessment of their biopharmaceutical characteristics, potential metabolic interactions, and the risk of adverse effects.

The results obtained provide a foundation for further investigations into novel nimesulide derivatives with improved pharmacokinetic and safety profiles and may contribute to the rational design of innovative anti-inflammatory agents. This, in turn, opens perspectives for their potential application in the treatment of additional pathological conditions.

1. Wprowadzenie

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (w skrócie: NLPZ) to grupa leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz przeciwgorączkowym. NLPZ stosowane są w terapii ostrych i przewlekłych zespołów bólowych, chorób reumatycznych i zwyrodnieniowych stawów, stanów zapalnych tkanek miękkich, a także wspomagająco w leczeniu niektórych schorzeń sercowo-naczyniowych, metabolicznych i onkologicznych [1-7]. Niektóre z tych substancji wykazują również inne właściwości lecznicze, np. kwas acetylosalicylowy posiada właściwości przeciwzakrzepowe [8]. Dzięki szerokiej dostępności, również bez recepty, NLPZ należą do najczęściej używanych leków na świecie. Co istotne, związki te, mimo ryzyka działań niepożądanych przy długotrwałym stosowaniu, zazwyczaj nie wykazują właściwości psychotropowych i nie prowadzą do uzależnienia [9-10].

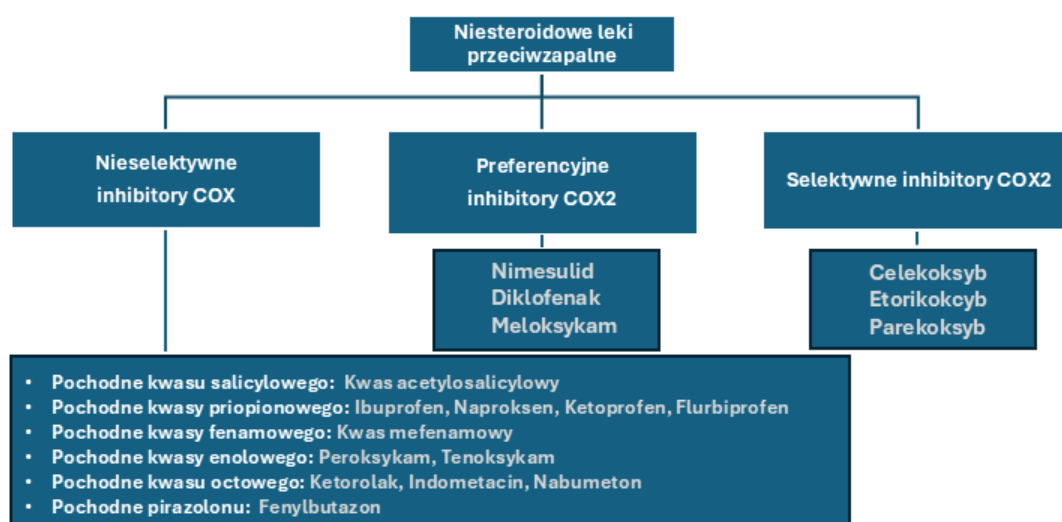
Stan zapalny to naturalna, obronna reakcja organizmu na działanie czynników będących przyczyną stanów zapalnych, takich jak infekcje, urazy czy procesy autoimmunologiczne. W jego przebiegu dochodzi do aktywacji mediatorów prozapalnych, w tym prostaglandyn, syntetyzowanych z kwasu arachidonowego przez enzymy z grupy cyklooksygenaz (COX). Mechanizm działania NLPZ opiera się na hamowaniu aktywności COX, co ogranicza produkcję prostaglandyn, a tym samym powoduje ustąpienie objawów stanu zapalnego, bólu, gorączki czy obrzęku [11-13].

Wyróżniamy dwie główne izoformy enzymu COX:

- COX-1 – enzym konstytutywny, pełniący głównie funkcje fizjologiczne, takie jak ochrona błony śluzowej żołądka, regulacja przepływu krwi w nerkach i rola w homeostazie płytek krwi.
- COX-2 – enzym indukowalny, aktywowany głównie w odpowiedzi na bodźce zapalne, takie jak cytokiny czy endotoksyny.

Ze względu na mechanizm działania i selektywność wobec izoenzymów COX, NLPZ można podzielić na (rysunek 1) [14-18]:

- Nieselektywne inhibitory COX-1 i COX-2 – wykazują skuteczne działanie przeciwzapalne, ale ich przyjmowanie jest obarczone większym ryzykiem działań niepożądanych, szczególnie żołądkowo-jelitowych (np. ibuprofen, naproksen, diklofenak).
- Preferencyjne inhibitory COX-2 – mają większe powinowactwo do COX-2, niż do COX-1, co obniża ryzyko ich gastrotoksyczności, przy zachowaniu efektu przeciwzapalnego (np. nimesulid, meloksykam).
- Selekttywne inhibitory COX-2 – bardzo selektywne względem COX-2, minimalizujące ryzyko działań żołądkowo-jelitowych, ale mogące zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (np. celekoksyb, etorikoksyb).

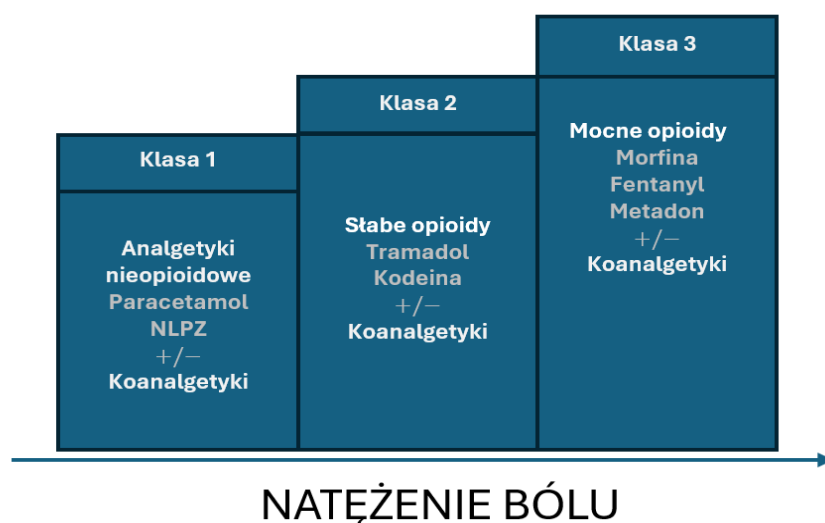


Rysunek 1. Podział oraz przykłady niesteroidowych leków przeciwzapalnych (opr. na podstawie [18]).

Taki podział NLPZ jest kluczowy nie tylko z punktu widzenia ich mechanizmu działania, lecz także praktycznego zastosowania klinicznego i oceny bezpieczeństwa terapeutycznego.

NLPZ, wraz z innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol oraz opioidy, stanowią podstawę leczenia bólu o małym i umiarkowanym nasileniu. Ich miejsce w terapii bólu zostało określone w zaproponowanej w 1986 roku tzw. drabinie analgetycznej WHO. Model ten umożliwia stopniowy dobór

farmakoterapii w zależności od intensywności bólu, a NLPZ zostały umieszczone na pierwszym szczeblu tej skali. Oznacza to, że stosuje się je jako leki pierwszego wyboru, a w razie potrzeby mogą być łączone z silniejszymi środkami przeciwbólowymi, występującymi na kolejnych poziomach tej drabiny – w tym z opioidami czy adjuwantami, do których możemy zaliczyć takie substancje jak amitryptylina, doksepina (leki przeciwdepresyjne), gabapentyna, pregabalina (leki przeciwpadaczkowe), baklofen, tyzanidyna (leki miorelaksujące) czy kwas zaledronowy wykorzystywany w leczeniu bólu kości (rysunek 2) [19–23].

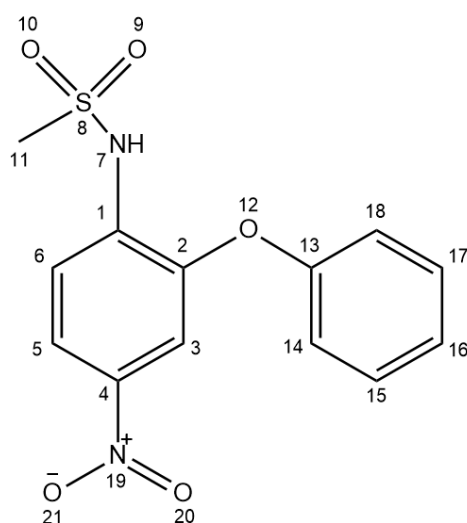


Rysunek 2. Drabina analgetyczna [19-21].

Pomimo wszechstronnych zastosowań i skuteczności klinicznej, NLPZ nie są wolne od działań niepożądanych. Do najczęstszych skutków ubocznych wynikających z ich przyjmowania należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak niestrawność, owrzodzenia żołądka i dwunastnicy czy krwawienia z przewodu pokarmowego. NLPZ mogą również niekorzystnie wpływać na czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z chorobami współistniejącymi. U części chorych obserwuje się również działania hepatotoksyczne, hematologiczne (np. agranulocytozę), rzadziej zaburzenia psychiczne, szczególnie w populacji osób starszych. Ryzyko wystąpienia tych powikłań rośnie proporcjonalnie do dawki oraz długości trwania terapii [24–26].

Nimesulid

Nimesulid (nazwa IUPAC: N-(2-fenoksy-4-nitrofenylo)metanosulfonamid) to niesteroidowy lek przeciwzapalny należący do grupy sulfonamidów o preferencyjnym działaniu wobec COX 2 (rysunek 3). Został on po raz pierwszy zsyntetyzowany i opisany w 1971 r. przez amerykańskich chemików G. Moore'a i J.K. Harringtona, a następnie opatentowany w Stanach Zjednoczonych w 1975 r. [27-29].



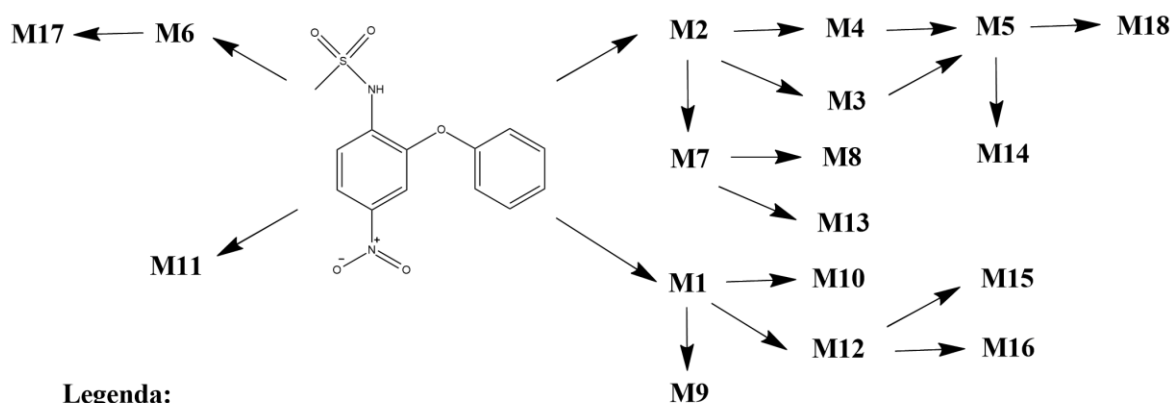
Rysunek 3. Wzór półstrukturalny nimesulidu wraz z podaną numeracją atomów.

Nimesulid to substancja występująca w postaci białego proszku, charakteryzująca się temperaturą topnienia w zakresie 143 – 149 °C oraz gęstością około 1,48 g/cm³. Jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie (poniżej 0,05 mg/cm³), natomiast dobrze rozpuszcza się w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak etanol, aceton, chloroform, dichlorometan, DMSO, DMF, octan etylu czy glikol propylenowy. Nimesulid dobrze rozтворя się w stężonych roztworach mocnych zasad. Wartość pK_a nimesulidu wynosi około 6,4 – 6,6, co ma to istotne znaczenie w kontekście jego biodostępności i absorpcji w przewodzie pokarmowym, szczególnie w środowisku jelitowym, gdzie pH jest wyższe niż w żołądku [30-36].

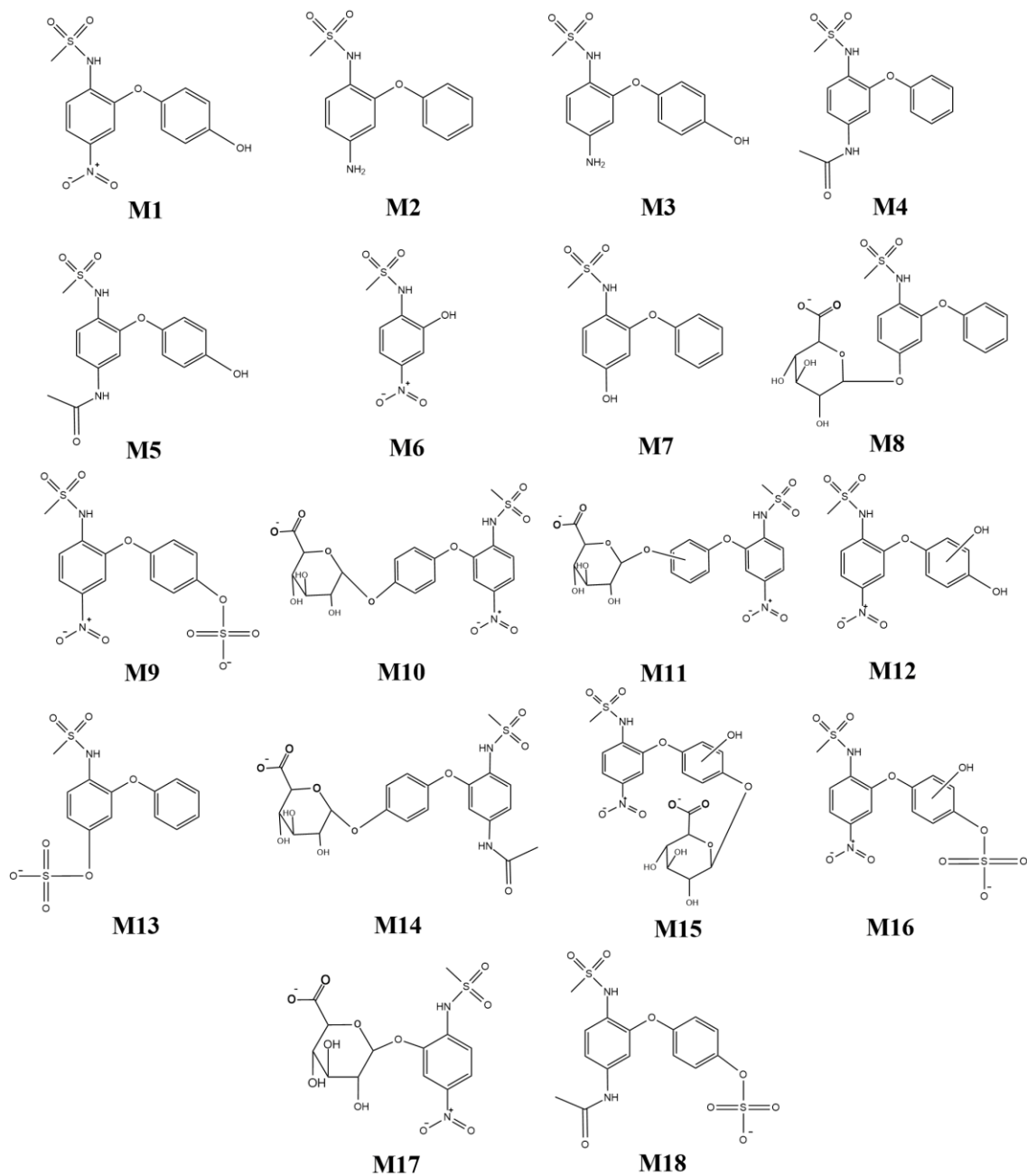
W praktyce klinicznej nimesulid jest stosowany głównie w leczeniu ostrych oraz krótkotrwałych stanów bólowych o umiarkowanym nasileniu, takich jak bóle głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, urazy tkanek miękkich, bóle zębów czy bóle menstruacyjne. Dzięki stosunkowo szybkiemu początkowi działania oraz dobrej biodostępności, znajduje zastosowanie tam, gdzie wymagane jest szybkie złagodzenie objawów [27]. Jako selektywny inhibitor COX-2 drugiej generacji, nimesulid wykazuje niższe ryzyko gastrotoksyczności w porównaniu z klasycznymi, nieselektywnymi NLPZ. Niemniej jednak jego stosowanie wiązało się z doniesieniami o przypadkach hepatotoksyczności, co doprowadziło do ograniczeń w stosowaniu tego leku w niektórych krajach [26,28,30,36]. Mimo to, Europejska Agencja Leków (EMA) w 2012 roku uznała, że korzyści terapeutyczne przewyższają ryzyko skutków ubocznych, dlatego lek jest zalecany jako lek drugiego rzutu, stosowany, gdy inne środki o wyższym profilu bezpieczeństwa nie przynoszą oczekiwanych efektów [36]. Nimesulid może być stosowany wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza, przez maksymalnie 15 dni, w dawce do 200 mg/dobę (zwykle 100 mg dwa razy dziennie) [35,36].

Nimesulid jest metabolizowany głównie w wątrobie i wydalany z moczem. W wyniku jego biotransformacji w organizmie powstaje wiele metabolitów, które podlegają takim przekształceniom jak rozpad wiązania eterowego, redukcja grupy nitrowej, hydroksylacja układu aromatycznego, acetylacja grupy aminowej, łączenie z kwasem glukuronowym oraz sulfonowanie uprzednio hydroksylowanych form cząsteczki. Produkty przemiany metabolicznej nimesulidu przedstawiono na rysunku 4 (numery od M1 do M18). Metabolitem występującym w surowicy krwi jest hydroksynimesulid (M1), który wykazuje słabsze działanie lecznicze w porównaniu do substancji macierzystej [37-39].

W Polsce preparaty zawierające nimesulid są dostępne na receptę i dostarczane przez koncerny Angelini Pharma (Włochy) oraz Berlin-Chemie (Niemcy). Występują one w formie tabletek (np. Aulin), granulatu do sporządzenia zawiesiny doustnej (Aulin, Nimesil) oraz żelu (AulinDol).



Legenda:



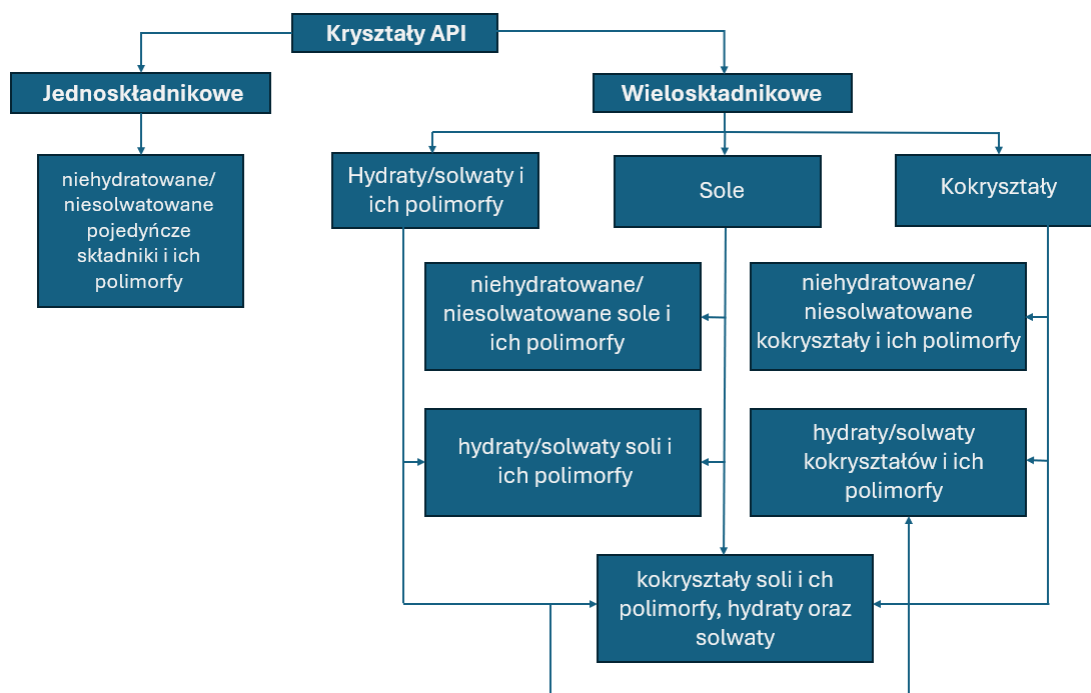
Rysunek 4. Szlak przemian metabolicznych nimesulidu w organizmie (opr. na podstawie [39]).

Farmaceutyczne kryształy

Substancje aktywne farmaceutycznie (z jęz. ang. *Active Pharmaceutical Ingredient* – w skrócie: API) w formie stałej mogą występować w postaci amorficznej (bezpostaciowej) oraz krystalicznej.

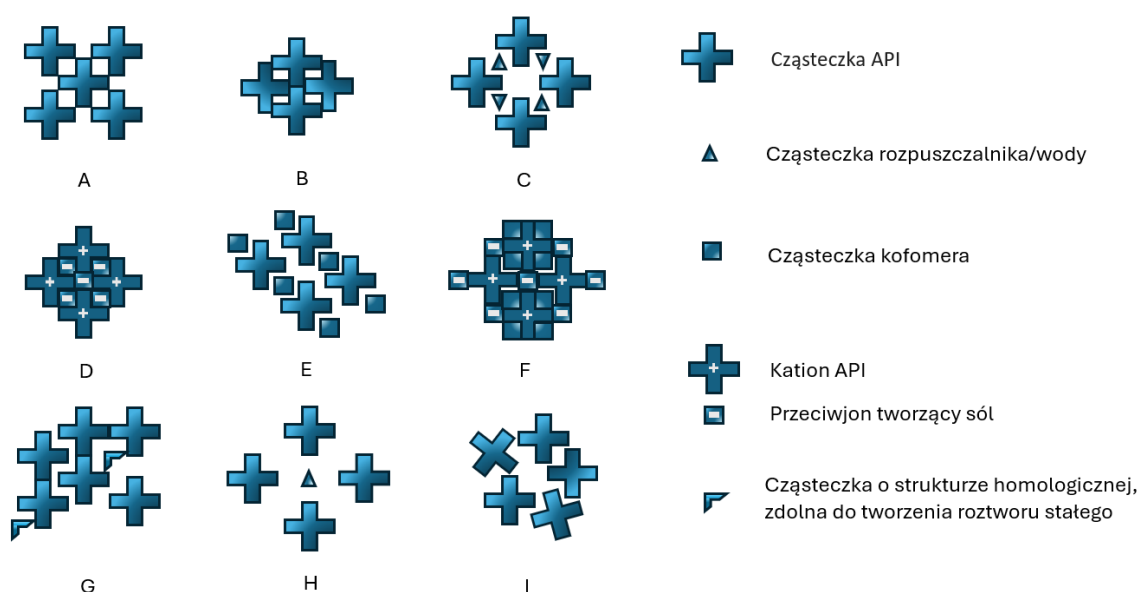
Substancje amorficzne są pozbawione dalekozasięgowego uporządkowania i wykazują z reguły niższą stabilność fizykochemiczną w porównaniu do form krystalicznych. Zaletą form amorficznych może być natomiast zwiększona rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania [45]. Substancje krystaliczne posiadają zaś uporządkowaną budowę wewnętrzną i zwykle wykazują większą stabilność chemiczną, termiczną i mechaniczną, co przekłada się na lepszą kontrolę nad ich właściwościami podczas przechowywania i formulacji [40-42].

Mając na uwadze różnorodność form krystalicznych jakie mogą tworzyć substancje czynne w 2012 r. M. Zaworotko i współpracownicy zaproponowali klasyfikację kryształów farmaceutycznych (rysunek 5). Podział ten opiera się na liczbie i charakterze chemicznym składników wchodzących w skład sieci krystalicznej [42].



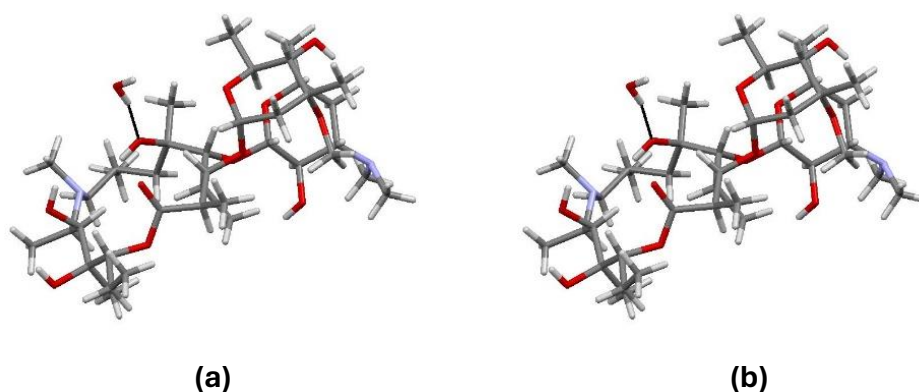
Rysunek 5. Podział kryształów ze względu na skład (opr. na podstawie [42]).

Zgodnie z zaproponowanym podziałem, kryształy farmaceutyczne możemy podzielić na jednoskładnikowe oraz wieloskładnikowe. Kryształy jednoskładnikowe składają się wyłącznie z cząsteczek substancji czynnej (API) i są szczególnie istotne w kontekście badań stabilności substancji oraz ich rejestracji regulacyjnej, ponieważ nie posiadają dodatkowych substancji mogących wpływać na bezpieczeństwo lub skuteczność preparatu. Z kolei kryształy wieloskładnikowe oprócz API zawierają także inne cząsteczki, takie jak: cząsteczki rozpuszczalnika (solvaty, w tym hydraty), jony (sole) czy neutralne (niezjonizowane) cząsteczki substancji (kokryształy) – oraz ich kombinacje np. solwatowana sól czy kokryształ soli (rysunek 6). Obecność tych dodatkowych składników może znacząco wpływać na właściwości fizykochemiczne API, takie jak rozpuszczalność, stabilność, higroskopijność, formulacja czy biodostępność. Kryształy wieloskładnikowe stanowią obecnie istotny obszar badań nad nowymi formulacjami leków, umożliwiając poprawę ich właściwości bez ingerencji w strukturę chemiczną substancji czynnej [43-48].



Rysunek 6. Schemat budowy różnych form API, gdzie: A oraz B to odmiany polimorficzne API, C – solwat/hydrat (możliwa obecność ładunku), D – sól, E – kokryształ (konceptyjnie identyczny z C), F – kokryształ soli, G – roztwór stały (kryształ mieszany), H – niestechiometryczny związek inkluzyjny, np. hydrat kanałowy, I – amorficzna forma API (opr. na podstawie [47]).

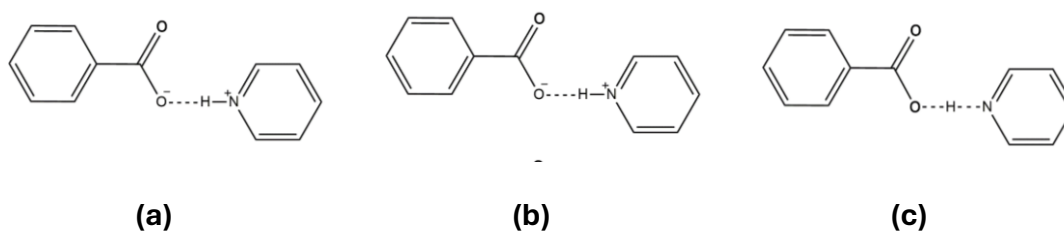
Hydraty i solваты to układy, w których cząsteczki API współkrystalizują z cząsteczkami wody (hydraty) lub rozpuszczalników organicznych (solваты) w określonym stosunku stechiometrycznym [47]. Obecność cząsteczek rozpuszczalnika w sieci krystalicznej może wpływać zarówno na rozpuszczalność, jak i stabilność leku. Na przykład antybiotyk azytromycyna może tworzyć monohidrat oraz dihydrat, z których ten pierwszy wykazuje większą lipofilność oraz wydłużony okres półtrwania, a drugi – wyższą rozpuszczalność (rysunek 7) [49-55].



Rysunek 7. Struktura krystaliczna monohydratu azytromycyny (a) oraz dihydratu azytromycyny (b).

Sole farmaceutyczne to wieloskładnikowe substancje, w których wszystkie składniki występują w postaci zjonizowanej. Ze względu na swoje właściwości, są one szeroko stosowane w przemyśle farmaceutycznym – ponad połowa API zatwierdzonych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (z jęz. ang. *Food and Drug Administration* – w skrócie: FDA) występuje w postaci soli. Ich główną zaletą jest poprawa rozpuszczalności i dostępności biologicznej API, jednak mogą one również wpływać na inne właściwości leku np. stabilność czy formulację. Strategia doboru przeciwjonów oraz sposoby otrzymywania soli farmaceutycznych zostaną szerzej omówione w dalszej części tej pracy [47,48,56].

Alternatywą dla farmaceutycznych soli są kokryształy, w których API współkrystalizuje z jednym lub więcej neutralnymi substancjami – koformerami. Główna różnica między solami farmaceutycznymi a kokryształami polega na rodzaju oddziaływań występujących między ich składnikami (rysunek 8).



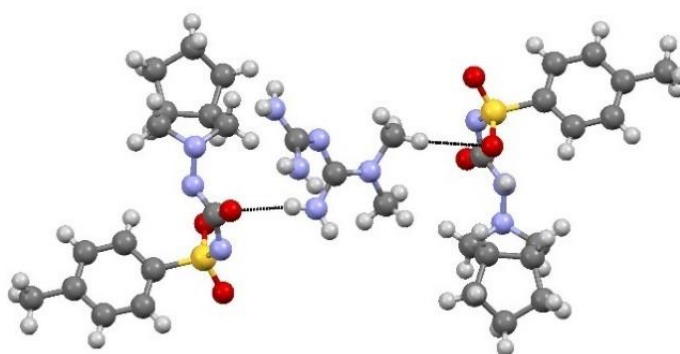
Rysunek 8. Schemat struktury chemicznej soli (a), kokryształu (b) oraz formy przejściowej między kokryształem a solą (c) uwzględniający możliwość tworzenia wiązań wodorowych w układzie typu kwas karboksylowy – pirydyna.

W solach – w przeciwieństwie do kokryształów – pomiędzy API a koformerym dochodzi do przeniesienia (oderwania) protonu i zjonizowania substancji, w wyniku czego dominującą rolę w ich sieciach krystalicznych pełnią oddziaływania wspomagane ładunkiem. W strukturach kokryształów sieć krystaliczną stabilizują natomiast niekowalencyjne oddziaływania międzycząsteczkowe, takie jak wiązania wodorowe, wiązania halogenowe, oddziaływania typu π – π czy siły van der Waalsa. Ma to wpływ na właściwości fizykochemiczne tych obu grup związków np. sole wykazują głównie zmiany w rozpuszczalności związków, natomiast kokryształy mogą wpływać na stabilność czy higroskopijność, co stanowi korzystne rozwiązanie z punktu widzenia regulacyjnego [57-61].

Ze strukturalnego punktu widzenia rozróżnienie między solą a kokryształem może być czasem niejednoznaczne i zależy od wielu czynników. W celu przewidywania, czy dany układ utworzy sól czy kokryształ, stosuje się zasadę uwzględniającą stałą dysocjacji kwasowej (K_a) związków. Według tej koncepcji, jeśli różnica między stałą dysocjacji współkrystalizujących substancji (ΔpK_a) jest większa od 3, zazwyczaj powstaje sól, natomiast gdy $\Delta pK_a < 0$ – kokryształ. Wartość ΔpK_a w przedziale od 0 do 3 oznacza możliwość występowania obu postaci lub formy przejściowej między solą a kokryształem (rysunek 5c). Jednak reguła ta nie uwzględnia wpływu rozpuszczalności, obecności w cząsteczkach grup funkcyjnych pełniących funkcje donorów bądź akceptorów atomu wodoru, efektów solwatacyjnych oraz potencjalnego polimorfizmu poszczególnych form [62-65]. Znane są również odstępstwa od tej reguły. Przykładem tego może być kokryształ ketokonazolu z kwasem fumarowym ($\Delta pK_a > 3$,

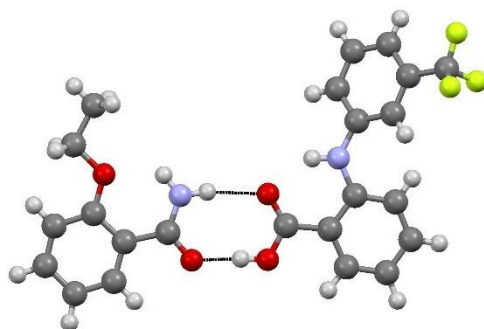
gdzie nie dochodzi do przeniesienia protonu między cząsteczkami i powstaje kokryształ.

Otrzymywanie farmaceutycznych soli oraz kokryształów w postaci wieloskładnikowych kryształów może obejmować różne strategie uwzględniające właściwości poszczególnych składników. W pierwszym podejściu, oprócz API, drugi składnik stanowi substancja neutralna farmaceutycznie z tzw. listy GRAS (z jęz. ang. *Generally Recognized As Safe* – powszechnie uznawanych za bezpieczne). Substancje znajdujące się na tej liście zostały zatwierdzone m.in. przez FDA jako bezpieczne do stosowania w produktach spożywczych lub farmaceutycznych. W innym podejściu, drugim składnikiem może być również substancja lecznicza, co prowadzi do powstania układu typu lek-lek [44,63,67]. Przykładem takiego układu jest sól dwóch leków na cukrzycę insulinoniezależną: gliklazydu i metforminy, która ma wyższą rozpuszczalność w porównaniu do gliklazydu i mniejszą higroskopijność niż metformina (rysunek 9) [66].



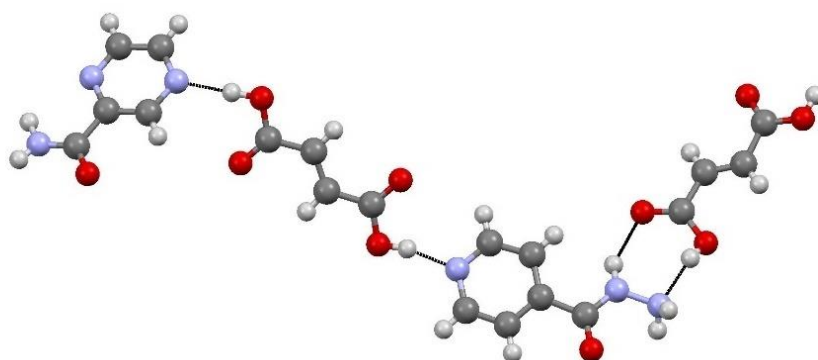
Rysunek 9. Struktura krystaliczna soli gliklazydu i metforminy.

Innym przykładem jest kokryształ dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych: kwasu flufenamowego z etenzamidem, który charakteryzuje się pięciokrotnie wyższą rozpuszczalnością oraz niższą higroskopijnością niż czysty kwas flufenamowy (rysunek 10) [68].



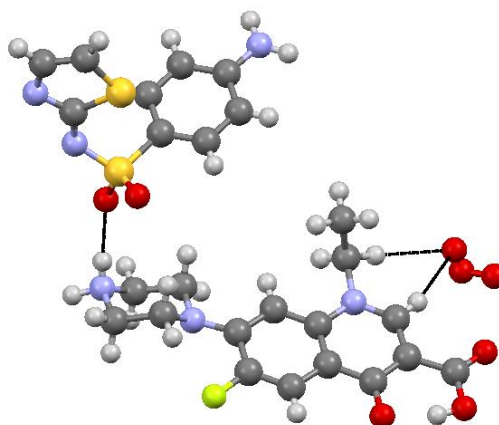
Rysunek 10. Struktura krystaliczna kokryształu kwasu flufenamowego z etenzamidem.

W literaturze opisano również wiele przykładów więcej niż dwuskładnikowych układów stałych o znaczeniu farmaceutycznym. Do układów takich należy m.in. trójskładnikowy kokryształ typu lek–lek, złożony z izoniazydu i pirazynamidu (leki przeciwgruźlicze) oraz kwasu fumarowego (substancja pomocnicza z listy GRAS), który wykazuje synergiczne działanie przeciwgruźlicze w badaniach *in vitro* i *in vivo* (rysunek 11) [69].



Rysunek 11. Struktura krystaliczna kokryształu izoniazydu, pirazynamidu i kwasu fumarowego.

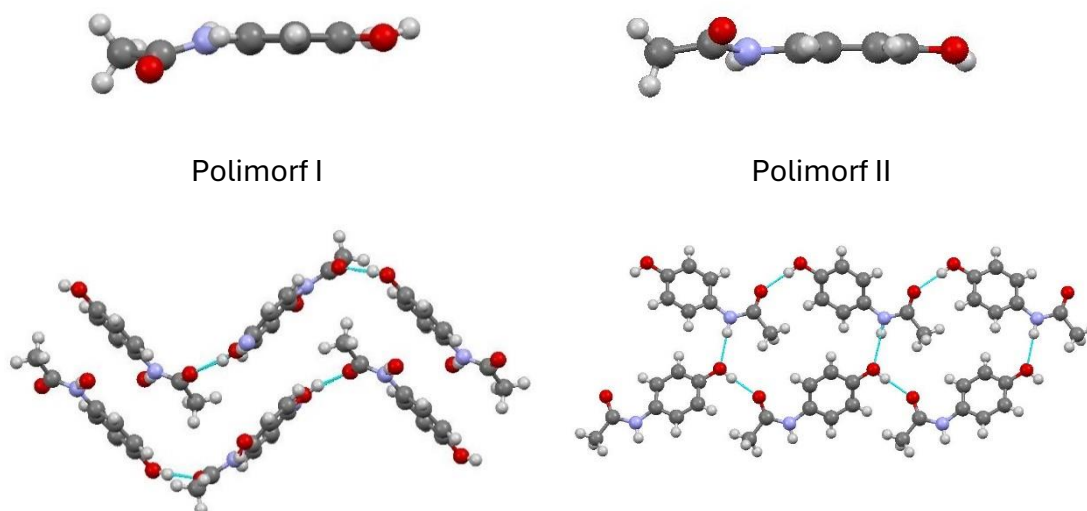
Innym przykładem takiej substancji jest hydrat soli norflaksycyny (lek antybakteryjny) oraz sulfataizolu (lek przeciwdrobnoustrojowy), który wykazuje większą rozpuszczalność przy różnych wartościach pH oraz zwiększoną szybkość rozpuszczania (rysunek 12) [70].



Rysunek 12. Struktura soli hydratu soli norflaksycyny i sulfataizolu.

Wszystkie, wyżej wymienione krystaliczne formy API mogą występować w różnych postaciach polimorficznych, co dodatkowo zwiększa ich różnorodność strukturalną oraz ich potencjalne zastosowania farmaceutyczne. Odmiany polimorficzne (inaczej: polimorfy) to różne postaci krystaliczne jednej substancji chemicznej, różniące się budową cząsteczek oraz sposobem ich upakowania w sieci krystalicznej. Chociaż skład chemiczny polimorfów jest taki sam, mogą one wykazywać również znaczące różnice we właściwościach fizykochemicznych, takich jak temperatura topnienia, rozpuszczalność, stabilność, higroskopijność, twardość czy podatność na tabletkowanie. Różnice te mogą mieć istotny wpływ na biodostępność leku oraz jego właściwości istotne technologicznie w procesie produkcji [71-72].

Przykładem substancji leczniczej wykazującej polimorfizm jest paracetamol, który występuje w dwóch głównych odmianach polimorficznych: formie I (jednoskośnej) oraz formie II (rombowej) (rysunek 13). Forma I paracetamolu jest bardziej stabilna termodynamicznie w temperaturze pokojowej, ale wykazuje słabą ściśliwość, co utrudnia proces tabletkowania, natomiast forma II jest mniej stabilna, ale charakteryzuje się lepszą podatnością na tabletkowanie [73-74].



Rysunek 13. Struktury krystaliczne dwóch odmian polimorficznych paracetamolu oraz ich upakowanie [74].

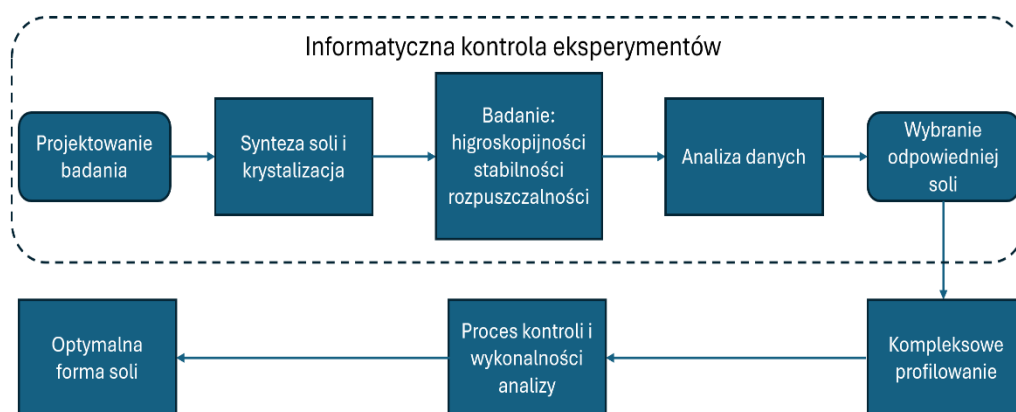
Projektowanie oraz otrzymywanie farmaceutycznych soli

W projektowaniu farmaceutycznych soli, istotnym czynnikiem jest prawidłowa selekcja związku; czyli badania przesiewowe. Istnieje kilka standardowych podejść stosowanych w skryningu soli [75]:

1. Podejście trójstopniowe (z jęz. ang. *three-tier approach*) – polega na stopniowym zawężaniu liczby potencjalnych soli. W pierwszym etapie sprawdza się zdolność API do utworzenia soli z przeciwnem, a w drugim etapie analizowane są ich właściwości fizykochemiczne, takie jak: rozpuszczalność, higroskopijność czy stabilność chemiczną. Ostatni etap jest przeprowadzany tylko dla wybranych soli i obejmuje badania biokompatybilności oraz właściwości procesowych [76-77].
2. Zminiaturyzowane techniki z wykorzystaniem danych preformulacyjnych – technika umożliwiająca przeprowadzenie wielu reakcji otrzymywania soli przy wykorzystaniu bardzo małych ilości substancji czynnej, co czyni ją szczególnie przydatną na wczesnym etapie rozwoju leku [78].
3. Wysokoprzepustowe przesiewanie krystalizacji (z jęz. ang. *high-throughput crystallization screening*) – metoda wykorzystująca podejścia *in silico*, pozwalająca na jednoczesną analizę wielu kombinacji API, przeciwnów

i rozpuszczalników (Rysunek 14). Technika ta opiera się na użyciu wielu platform informatycznych, co usprawnia zarówno kontrolę eksperymentów, jak i analizę danych. Pozwala to zoptymalizować warunki krystalizacji, ograniczyć zużycie materiału oraz przyspieszyć identyfikację najbardziej obiecujących substancji [79,80].

4. Metoda 100 mg (z jęz. ang. *the 100 mg approach*) – metoda umożliwiająca na szybkie uzyskanie wyników, polegająca na przygotowaniu zestawu reakcji 100 mg API z przeciwionami, a następnie prowadzi się typowe procesy krystalizacji, takie jak: odparowanie, schładzanie czy dodatek antyrozpuszczalnika. Otrzymane substancje oceniane są pod kątem formy krystalicznej oraz czystości [81].



Rysunek 14. Etapy wysokoprzepustowego przesiewania soli wraz z etapem skalowania przesiewania soli (opr. na podstawie [80]).

Każde z przedstawionych podejść wiąże się z zastosowaniem technik analitycznych, które umożliwiają określenie właściwości oraz struktury otrzymanych soli farmaceutycznych (Tabela 1).

Tabela 1. Wybrane techniki badawcze wykorzystywane w badaniach farmaceutycznych soli [78].

Badany parametr	Wykorzystana technika pomiarowa
Rozpuszczalność	Metoda wstrząsania kolby (shake-flask), UV-Vis (spektroskopia w zakresie nadfioletu i światła widzialnego), HPLC, Turbidymetria
Temperatura topnienia	Metoda kapilarna, DSC (różnicowa kalorymetria skaningowa)
Higroskopijność	DVS (dynamiczna analiza par), TGA (termograwimetria)
Stabilność termiczna	DSC, TGA
Charakterystyka spektralna	NMR (jądrowy rezonans magnetyczny), HPLC (wysokosprawna chromatografia cieczowa), LC-MS (chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas), FTIR (spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera), ATR-FTIR (spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera z osłabionym całkowitym odbiciem), UV-Vis
Krystaliczność, badania strukturalne	SCXRD (dyfrakcja rentgenowska na monokryształach), PXRD (dyfrakcja rentgenowska na proszkach), NMR w ciele stałym
Morfologia kryształu	Mikroskopia optyczna, SEM (skaningowa mikroskopia elektronowa)

Odpowiedni dobór przeciwnonu ma istotny wpływ na właściwości powstającej soli farmaceutycznej. Zgodnie z wytycznymi FDA można wyróżnić trzy klasy przeciwnonów. Pierwsza klasa obejmuje substancje uznawane za bezpieczne do stosowania w farmacji, często pochodzące z listy GRAS. Do klasy drugiej zaliczamy związki o niskiej toksyczności, które nie występują naturalnie w organizmie, ale posiadają akceptowalny profil bezpieczeństwa. Klasa trzecia obejmuje substancje stosowane w specyficznych celach farmakologicznych lub jako nowe związki wymagające szczegółowej oceny bezpieczeństwa (Rysunek 15) [76].



Rysunek 15. Klasyfikacja przeciwjonów wykorzystywane do przesiewania soli [76].

Biofarmaceutyczny System Klasyfikacji API

Jednym z kluczowych narzędzi wykorzystywanych w ocenie właściwości API jest Biofarmaceutyczny System Klasyfikacji (z jęz. ang. Biopharmaceutics Classification System – w skrócie: BCS). System ten, opracowany w 1995 roku przez G. Amidona i wsp., dzieli substancje farmaceutyczne na cztery klasy, uwzględniając ich rozpuszczalność w wodzie oraz przepuszczalność przez błony biologiczne (tabela 2). Wysoka rozpuszczalność zgodnie z BCS oznacza, że maksymalna dawka substancji rozpuszcza się w 250 ml lub mniejszej objętości wody w zakresie pH od 1 do 7,5. Wysoka przepuszczalność z kolei wskazuje, że co najmniej 85% podanej doustnie dawki zostaje wchłonięte do organizmu. Zastosowanie systemu BCS pozwala nie tylko zrozumieć ograniczenia danego API, ale również ma istotne znaczenie przy projektowaniu formy leku, przewidywaniu biodostępności, a także przy uzasadnianiu zwolnień z badań biorównoważności [82-86]. Nimesulid, podobnie jak ibuprofen czy ketoprofen, należy do klasy II BCS, co oznacza, że charakteryzuje się dobrą przepuszczalnością, ale niską rozpuszczalnością w wodzie. Taki profil farmakokinetyczny może prowadzić do zmiennej biodostępności i wymaga opracowania specjalnych strategii formulacyjnych w celu zwiększenia jego rozpuszczalności. W tym kontekście zastosowanie alternatywnych form, takich jak sole, kokryształy czy formy amorficzne, może znacząco poprawić parametry rozpuszczania, a tym samym zwiększyć skuteczność terapeutyczną nimesulidu.

Tabela 2. Biofarmaceutyczny System Klasyfikacji API [82-86].

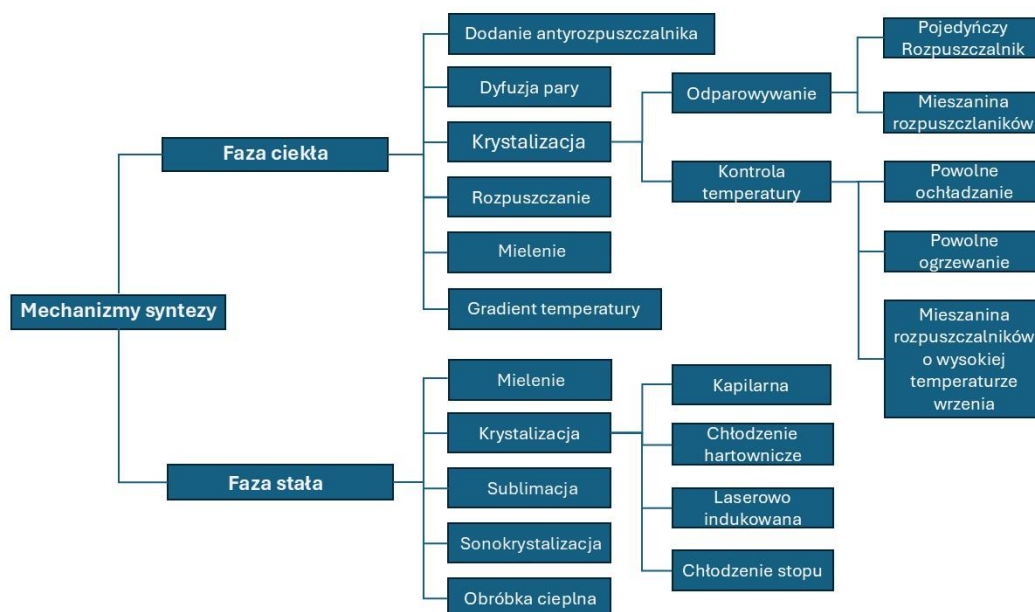
Klasa BCS	Rozpuszczalność	Przepuszczalność	Strategie formulacyjne	Przykładowe API
Klasa I	Wysoka	Wysoka	tabletki, kapsułki	paracetamol, metoprolol, propranolol, amoksycylina
Klasa II	Niska	Wysoka	mikronizacja, tworzenie stałych dyspersji, formulacja nanocząsteczkowa	ibuprofen, nimesulid, ketoprofen, karbamazepina
Klasa III	Wysoka	Niska	solubilizatory	acyklowir, ranitydyna, cimetyna, metformina
Klasa IV	Niska	Niska	promotory wchłaniania, proleki (nieaktywne lub słabo aktywne związki przekształcane w organizmie do formy aktywnej)	furosemid, chlorotiazyd, bifonazol, rifampicina

Znaczenie procesu krystalizacji w otrzymywaniu krystalicznych form API

Proces krystalizacji z roztworów składa się z dwóch etapów. Pierwszym z nich jest nukleacja, czyli początkowa przemiana fazowa, w wyniku której powstają niewielkie zarodki krystaliczne. Następnie następuje wzrost kryształu, polegający na dobudowywaniu kolejnych warstw uporządkowanej struktury, gdzie kluczową rolę odgrywają oddziaływania międzycząsteczkowe [87-88]. Zjawiska te wpływają na wielkość oraz kształt powstających kryształów, w tym również kryształów substancji czynnej (API). W przemyśle farmaceutycznym niepożądanym zjawiskiem jest spontaniczna nukleacja, dlatego aby zapewnić kontrolę oraz powtarzalność procesu krystalizacji, celowo wprowadza się niewielkie ilości zarodków kryształów do roztworu. Dzięki temu inicjuje się krystalizację w kontrolowany sposób, co pozwala lepiej kontrolować wielkość, kształt oraz polimorfizm kryształów [89].

Proces krystalizacji można przeprowadzić zarówno z fazy ciekłej, jak i fazy stałej, wykorzystując różnorodne metody (Rysunek 16) [90]. W przypadku krystalizacji z fazy ciekłej najczęściej stosuje się techniki takie jak: kontrola i gradient temperatury, odparowanie rozpuszczalnika, dodawanie antyrozpuszczalnika oraz dyfuzja par. Metody te pozwalają precyzyjnie sterować stopniem nasycenia roztworu, co ma kluczowe znaczenie dla jakości i właściwości otrzymywanych kryształów. Dodatkowo wykorzystywane są techniki, takie jak rozpuszczanie, zawieszenie w cieczy oraz mielenie wspomagane cieczą, które wspierają wzrost i formowanie kryształów w kontrolowanych warunkach. Krystalizacja bez udziału rozpuszczalnika, czyli z fazy stałej, obejmuje metody takie jak mielenie na sucho, krystalizację kapilarną, czy chłodzenie. Ponadto wykorzystywane są techniki bardziej specjalistyczne, takie jak laserowa indukcja krystalizacji, sublimacja, sonokrystalizacja oraz różnego rodzaju obróbka cieplna. Metody te opierają się na mechanizmach fizycznych, takich jak zmiany temperatury, ciśnienia, energia mechaniczna czy fale ultradźwiękowe, które inicjują i wspomagają proces tworzenia kryształów bez konieczności rozpuszczania substancji [93].

Wybór odpowiedniej metody krystalizacji ma kluczowe znaczenie dla stabilności oraz właściwości otrzymywanych struktur krystalicznych. Stabilność formy krystalicznej w dużej mierze zależy od termodynamicznej równowagi układu. Powolne odparowanie rozpuszczalnika oraz stopniowe chłodzenie roztworu sprzyjają uzyskaniu termodynamicznie stabilnych form krystalicznych, charakteryzujących się dobrze uporządkowaną i trwałą strukturą. Natomiast metody takie jak sublimacja często prowadzą do powstawania form metastabilnych lub niestabilnych, które mimo mniejszej trwałości mogą wykazywać korzystne właściwości, np. poprawioną rozpuszczalność i biodostępność substancji leczniczych [91-93].



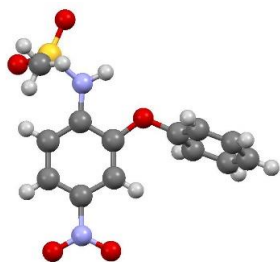
Rysunek 16. Metodologia wykorzystywana przy wytwarzaniu stałych form farmaceutycznych (opr. na podstawie [93]).

Przegląd bazy CSD pod kątem struktur krystalicznych związków zawierających nimesulid

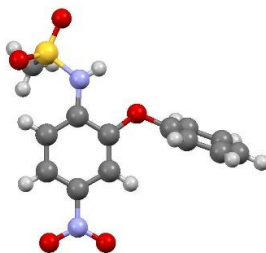
Baza CSD jest międzynarodową, krystalograficzną bazą małocząsteczkowych związków organicznych oraz związków metaloorganicznych, która powstała w 1965 roku. Zawiera ona informacje dotyczące struktur krystalicznych blisko 1 300 000 związków. Każdej z tych struktur zostaje nadany unikalny, sześcioliterowy kod, tzw. REFCODE [94]. Jeżeli struktura danego związku została wyznaczona dwa lub więcej razy (z lepszą dokładnością) lub udało się określić strukturę jej nowej odmiany polimorficznej, do kodu przynależnego do danego związku tego dodaje się kolejną liczbę porządkową (01, 02, 03 itd). Baza jest aktualizowana kilka razy w roku umożliwiając śledzenie prowadzenia badań strukturalnych dotyczących poszczególnych substancji.

Z przeglądu bazy CSD pod kątem struktur krystalicznych związków zawierających nimesulid (CSD wersja 5.41, aktualizacja styczeń 2025 r.) wynika, że znajduje się zaledwie 11 takich struktur (tabela 3).

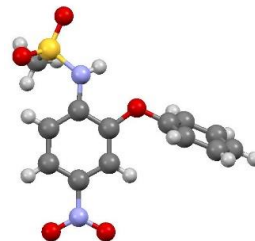
Tabela 3. Struktury krystaliczne związków zawierających nimesulid (wraz z ich kodami REFCODE) z bazy CSD.



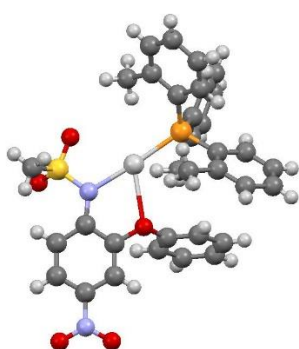
WINWUL



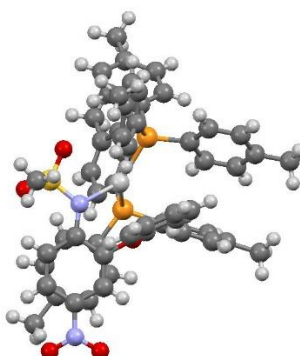
WINWUL01



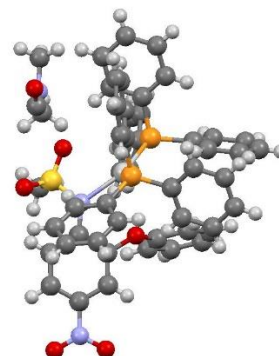
WINWUL02



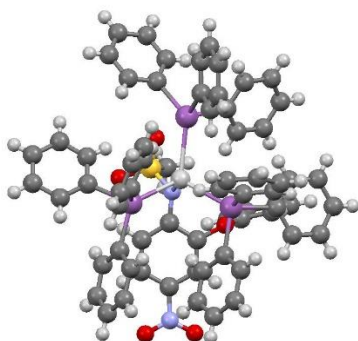
EXEZUE



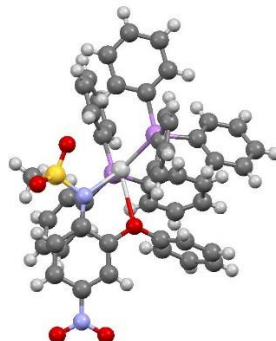
EXIBAQ



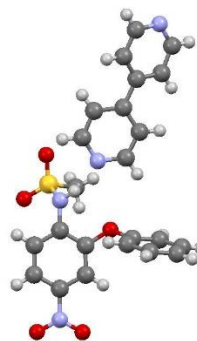
EXIBEU



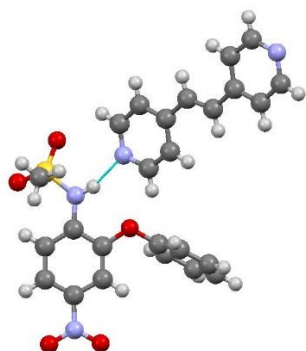
EXIBIY



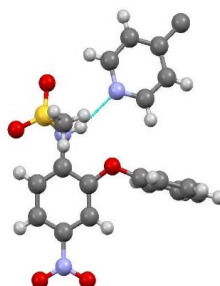
EXIBOE



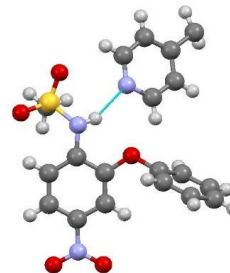
LAKLOC



LAKLUI



LAKMAP



LAKMET

Dwie spośród nich to struktury dwóch polimorfów nimesulidu, wyznaczone w temperaturze pokojowej oraz w niskiej temperaturze (100 K) (REFCODE: WINWUL, WINWUL01, WINWUL02) [95-96]. Pięć kolejnych struktur to kompleksy srebra z nimesulidem i różnymi ligandami, pochodnymi fosfiny, wykazujące aktywność cytotoksyczną względem komórek raka piersi (MCF-7, MDA-MB-231) (REFCODE: EXEZUE, EXIBAQ, EXIBEU, EXIBIY, EXIBOE) [97], a cztery to kokryształy nimesulidu z pochodnymi pirydyny (REFCODE: LAKLOC, LAKLUI, LAKMAP, LAKMET) [98]. W bazie danych CCDC znajdują się również informacje o kompleksie inkluzyjnym nimesulidu z cyklodekstryną, jednak struktura krystaliczna tego związku nie została dotąd określona [99-100].

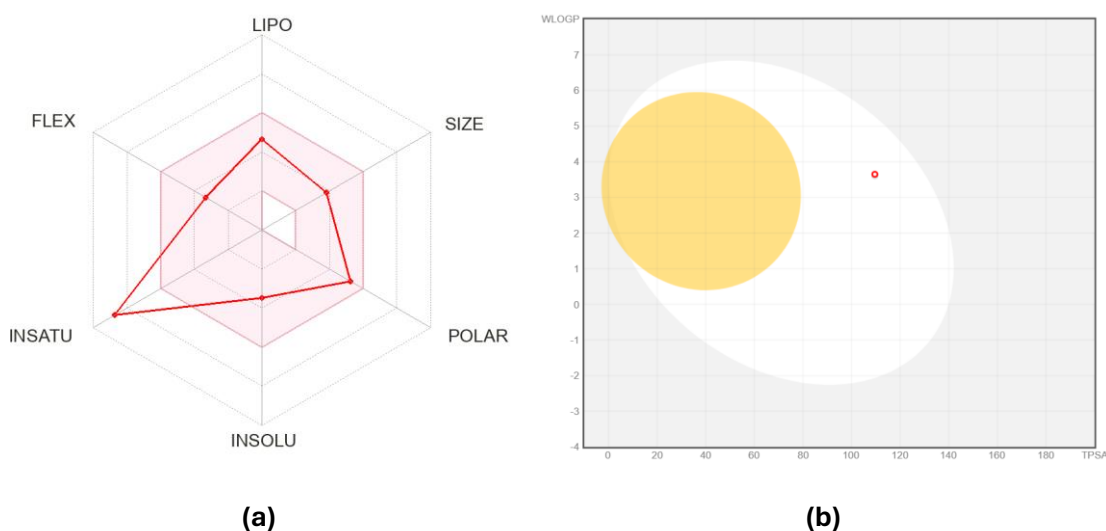
Badania właściwości farmakokinetycznych in silico

Właściwości farmakokinetyczne cząsteczek, takie jak absorpcja, dystrybucja, metabolizm, wydalanie i toksyczność (ADMET – skrót od ang. *absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity*), odgrywają kluczową rolę w określaniu ich skuteczności i bezpieczeństwa jako potencjalnych leków [101]. Na wczesnym etapie projektowania leków coraz częściej wykorzystuje się metody in silico, które pozwalają przewidzieć parametry farmakokinetyczne na podstawie ich struktury chemicznej. Umożliwiają one szybką identyfikację związków o korzystnym profilu fizykochemicznym, co znacznie przyspiesza proces selekcji cząsteczek do dalszych badań biologicznych i toksykologicznych – przy niskim nakładzie czasu i kosztów. Do przeprowadzenia analiz ADMET in silico stosuje się różne programy – w tym narzędzia on-line [102].

Wyniki analiz parametrów ADME in silico porównywane są z przyjętymi granicami referencyjnymi dla cząsteczek o wysokiej biodostępności doustnej. Interpretacja danych opiera się na tzw. regułach lekopodobności, z których najbardziej znaną jest reguła Lipińskiego (tzw. reguła pięciu – z jęz. ang. *rule of five*) opracowana na podstawie analizy związków o potwierdzonej aktywności farmakologicznej i dobrej biodostępności po podaniu doustnym [103]. Zgodnie z tą regułą, cząsteczki wykazujące dobrą biodostępność powinny posiadać odpowiednią lipofilowość, masę cząsteczkową oraz budowę (grupy funkcyjne

będące donorami i akceptorami wiązań wodorowych). Uzupełnieniem tej zasady są m.in. reguły Vebera, Egana oraz Ghose'a, które uwzględniają takie parametry jak polarność czy liczba wiązań rotacyjnych [104-106].

Jednym z modeli stosowanych w analizach ADME in silico jest tzw. radar biodostępności (z jęz. ang. *bioavailability radar*), który w postaci wykresu radarowego przedstawia zależność sześciu głównych cech wpływających na biodostępność doustną: lipofilowość (LIPO – parametr logP), rozpuszczalność w wodzie (INSOLU – parametr logS), polarność (POLAR – parametr TPSA), masę cząsteczkową (SIZE – parametr MW), stopień nasycenia (INSATU – parametr C_{sp}^3) oraz elastyczność cząsteczki (FLEX – parametr NRB) (rysunek 17a). Związek optymalnie spełniający powyższe parametry na radarze biodostępności powinien znajdować się w obszarze w kształcie sześciokąta, czyli w granicach maksymalnych dopuszczalnych wartości dla poszczególnych parametrów.



Rysunek 17. Przykładowy radar biodostępności (a) oraz wykres BOILED-Egg (b) dla nimesulidu.

LogP to logarytm współczynnika podziału oktanol/woda, będący miarą lipofilowości cząsteczki. Optymalna wartość logP dla związków o wysokiej biodostępności doustnej powinna mieścić się w zakresie od -0,7 do 5,0. Zbyt wysoka lipofilowość może prowadzić do niskiej rozpuszczalności w wodzie i kumulacji w tkankach tłuszczowych, natomiast zbyt niska – może ograniczać

przenikalność przez błony biologiczne. W kontekście farmakokinetyki, wartość logP wpływa między innymi na absorpcję jelitową i dystrybucję leku w organizmie.

LogS to przewidywana rozpuszczalność cząsteczki w wodzie, wyrażana w postaci logarytmu stężenia molarnego roztworu nasyconego. Dla cząsteczek lekopodobnych wartość logS powinna przekraczać -6. Związki praktycznie nierozpuszczalne ($\log S < -6$) mogą mieć ograniczoną dostępność biologiczną po podaniu doustnym, ponieważ nie rozpuszczają się wystarczająco dobrze w płynach ustrojowych. Rozpuszczalność jest również istotna z punktu widzenia formulacji farmaceutycznej i skuteczności wchłaniania leku.

TPSA to suma powierzchni wpływających na polarność cząsteczki – przede wszystkim grup zdolnych do tworzenia wiązań wodorowych. Dla dobrej biodostępności doustnej TPSA powinna być mniejsza niż $140 \text{ \AA}^2$. Cząsteczki o bardzo wysokiej polarności mają utrudnione przenikanie przez lipofilowe błony komórkowe. Jednocześnie TPSA może mieć wpływ na zdolność cząsteczki do przekraczania bariery krew–mózg (BBB) – cząsteczki o $\text{TPSA} > 90 \text{ \AA}^2$ zazwyczaj nie przenikają do ośrodkowego układu nerwowego.

Masa cząsteczkowa (MW) to podstawowy parametr fizykochemiczny określający wielkość cząsteczki. Reguła Lipinskiego zakłada, że cząsteczki o masie nieprzekraczającej 500 g/mol mają większe szanse na dobrą absorpcję i biodostępność doustną. Wysoka masa cząsteczkowa zwykle koreluje z większymi rozmiarami i złożonością budowy cząsteczki, co może utrudniać przenikanie przez błony komórkowe i wpływać negatywnie na farmakokinetykę.

Parametr INSATU (Csp^3), określa stosunek liczby atomów węgla o hybrydyzacji sp^3 do całkowitej liczby atomów węgla w cząsteczce. Jest on miarą stopnia nasycenia cząsteczki – im wyższy, tym większy udział struktur nasyconych (niearomatycznych). Wartości powyżej 0,25 są korzystne z punktu widzenia lekopodobności, ponieważ wiążą się z lepszą rozpuszczalnością, co może sprzyjać lepszej selektywności substancji.

NRB to liczba wiązań pojedynczych, wokół których cząsteczka może swobodnie rotować (z wyłączeniem wiązań w pierścieniach i terminalnych grupach

funkcyjnych). Związki o zbyt dużej liczbie wiązań rotacyjnych (>10) mogą mieć ograniczoną biodostępność, ponieważ ich elastyczność strukturalna wpływa negatywnie na zdolność do przechodzenia przez błony biologiczne oraz na stabilność konformacyjną.

Innym z modeli stosowanych w analizach ADME in silico jest tzw. model BOILED-Egg (skrót od ang. *Brain Or IntestinaL EstimateD permeation*), opierający się na dwóch parametrach: logP oraz TPSA (kryteria Egana) (rysunek 17b). Na podstawie tych dwóch parametrów cząsteczka zostaje umieszczona na specjalnym wykresie w kształcie jajka sadzonego. Obszar „białka” (zewnętrzna część) odpowiada cząsteczkom, które są prawdopodobnie dobrze wchłaniane z przewodu pokarmowego (HIA+), natomiast „żółtko” wskazuje na związki, które mogą dodatkowo przenikać przez barierę krew-mózg (BBB+). Dodatkowo, model uwzględnia obecność substratów dla P-glikoproteiny (P-gp) – transportera odpowiedzialnego za aktywne usuwanie ksenobiotyków z komórek, co może znacząco wpływać na skuteczność i dostępność leków w ośrodkowym układzie nerwowym [107]. Zastosowanie modelu BOILED-Egg pozwala w szybki i graficznie przejrzysty sposób ocenić potencjał farmakokinetyczny analizowanych związków – zarówno pod kątem ich wchłaniania jelitowego, jak i możliwości działania w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Dzięki temu model ten stanowi cenne narzędzie wspierające wczesne etapy projektowania i selekcji związków o potencjale terapeutycznym.

Z wykorzystaniem komputerowych modeli in silico, opartych na strukturze cząsteczki, danych z eksperymentów in vivo oraz metodach uczenia maszynowego, możliwe jest również obecnie przewidywanie toksyczności związków chemicznych, m.in. wartości LD₅₀ (dawki śmiertelnej dla 50% populacji), klasy toksyczności zgodnie z klasyfikacją OECD (z jęz. ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development* – Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju), a także ryzyka działania hepatotoksycznego, mutagennego, kancerogennego, immunotoksycznego oraz potencjalnych interakcji z receptorami.

2. Uzasadnienie podjęcia tematyki badań oraz cele pracy

Mając na uwadze znaczenie nimesulidu w lecznictwie oraz niewielką liczbę struktur krystalicznych znajdujących się w krystalograficznej bazie danych CSD ogólnym celem mojej rozprawy doktorskiej było otrzymanie nowych soli nimesulidu o znaczeniu farmaceutycznym w formie krystalicznej. Zaplanowane do realizacji syntezy obejmowały sole zawierające przeciwjony należące do 3 grup: kationy alkiloamoniowe, kationy metali 1 oraz 2 grupy układu okresowego oraz kationy zasad aromatycznych z grupy akrydyn. Podczas ich wyboru kierowano się zarówno ich właściwościami chemicznymi, jak i potencjalnym wpływem na rozpuszczalność, biodostępność oraz aktywność biologiczną otrzymanych soli.

Jedną z grup wybranych przeciwjonów stanowiły jony tetraalkiloamoniowe. Przeciwjony te sprzyjają tworzeniu soli o zwiększonej lipofilowości, co może pozytywnie wpływać na przenikalność przez błony komórkowe i biodostępność substancji leczniczej. Co istotne, niektóre z nich wykazują również działanie farmakologiczne, np. kation tetrametyloamoniowy jest cholinomimetykiem, który imituje działanie acetylocholiny, powodując najpierw pobudzenie, a następnie blokadę nikotynowych i muskarynowych receptorów acetylocholiny [108-111], natomiast kation tetraetyloamoniowy działa jako bloker zwojowy, hamując przewodnictwo poprzez nikotynowe receptory acetylocholiny [112,113].

Kolejną grupą wybranych jonów były kationy metali 1 i 2 grupy układu okresowego. Jak wcześniej wspomniano, są to klasyczne jony stosowane w otrzymywaniu soli leków o budowie anionowej, a sole zawierające te jony wykazują zazwyczaj lepszą rozpuszczalność, stabilność oraz biodostępność i przyswajalność z przewodu pokarmowego względem czystych API.

W pracy jako przeciwjony wykorzystano również pochodne akrydyny – 9-aminoakrydynę, takrynę i etoksyakrydynę. W Pracowni Krystalochemii, działającej przy Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Chemii UG, od wielu lat prowadzone są bowiem badania dotyczące jedno- i wieloskładnikowych kryształów powstających z udziałem tej grupy związków [114-118]. Związki te, wykazują zdolność do interkalacji do DNA, przez co posiadają interesujące właściwości

przeciwdrobnoustrojowe, przeciwnowotworowe oraz neuroprotektoryjne. Przykładowo, takryna była stosowana w leczeniu choroby Alzheimera jako inhibitor acetylocholinoesterazy [119-120], natomiast etoksyakrydyna posiada udokumentowane działanie antyseptyczne i bakteriobójcze [121-122]. Zastosowanie tych substancji jako przeciwwjónów w solach zawierających NLPZ może prowadzić do powstania układów typu lek-lek – łączących właściwości przeciwwzapalne NLPZ z dodatkowymi aktywnościami terapeutycznymi.

Mając na uwadze powyższe, celami szczegółowymi badań przeprowadzonych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej były:

- synteza soli nimesulidu z kationami alkiloamoniumowymi, kationami metali 1 oraz 2 grupy układu okresowego oraz kationami zasad aromatycznych z grupy akrydyn,
- krystalizacja oraz określenie wpływu rozpuszczalników/mieszanin rozpuszczalników na przebieg procesu krystalizacji związków,
- określenie wybranych właściwości fizykochemicznych i spektroskopowych otrzymanych związków, wyznaczenie ich struktur metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach oraz analiza oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w ich strukturach krystalicznych,
- analiza ADMET metodą *in silico*, w celu oceny parametrów wpływających na biodostępność, metabolizm oraz bezpieczeństwo stosowania badanych związków.

3. Synteza związków i wykorzystane techniki badawcze

Synteza związków

Substraty niezbędne do przeprowadzenia zaplanowanych syntez zostały zakupione w firmie Sigma-Aldrich bez dalszego oczyszczania. Szczegóły syntez zostały przedstawione w załączniku 1 oraz w załącznikach A1-A3. Pomiary temperatur topnienia zostały przeprowadzone metodą kapilarną przy użyciu aparatu Büchi M-565. Związki te zostały scharakteryzowane metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej na monokryształach oraz – jeśli pozwalała na to wydajność syntezy – metodami spektroskopowymi. Dla otrzymanych związków przeprowadzono również analizę ADMET metodą *in silico*, która pozwoliła na wstępną ocenę parametrów wpływających na biodostępność, metabolizm oraz bezpieczeństwo stosowania badanych związków.

Rentgenowska analiza strukturalna monokryształów (SCXRD)

Pomiary metodą SCXRD zostały przeprowadzone w temperaturze pokojowej za pomocą dyfraktometru Oxford Diffraction Gemini R ULTRA z detektorem CCD Ruby, przy użyciu lampy molibdenowej lub miedziowej. Dane dyfrakcyjne zostały zebrane oraz zredukowane przy użyciu programów z pakietu CrysAlis [123]. Struktury zostały rozwiązane oraz udokładnione za pomocą programów SHELXS oraz SHELXL [124]. Identyfikacja oddziaływań w strukturach krystalicznych badanych związków została przygotowana w oparciu o program PLATON [125], a rysunki zostały przygotowane przy użyciu programów: ORTEPII [126], PLUTO-78 [127], Mercury [128] oraz CoralDRAW [129]. Szczegóły dotyczące pomiarów, dane krystalograficzne oraz tabele dotyczące analizy oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w kryształach badanych związków zostały zestawione w załączniku 1 oraz w załącznikach A1-A3.

Spektroskopia mas MALDI-TOF

Badania metodą spektroskopii mas wykonano przy użyciu spektrometru Bruker Biflex III (matryca: kwas α -cyjano-4-hydroksycynamonowy).

Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR)

Badania metodą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego przeprowadzono przy użyciu spektrometru Bruker III Avance 500 MHz (pole magnetyczne o sile 11.7 T), z wykorzystaniem DMSO- d_6 jako rozpuszczalnika.

Spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera o tłumionym całkowitym odbiciu (ATR-FTIR)

Badania metodą ATR-FTIR zostały wykonane przy użyciu spektrometru Perkin Elmer Spectrum 2™, w temperaturze pokojowej w zakresie 4000–500 cm^{-1} przy rozdzielczości 4 cm^{-1} oraz przy średniej wartości 16 skanów na każdy pomiar.

Termograwimetria (TG) i skaningowa kalorymetria różnicowa (DSC)

Pomiary termograwimetryczne zostały wykonane przy użyciu aparatu Netzsch 209, w gradiencie temperatury 10 K/min w atmosferze argonu. Pomiary metodą skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC) zostały wykonane przy użyciu aparatu Perkin Elmer TGA 8000 w gradiencie temperatury 10 K/min w atmosferze azotu.

Badania in silico

Badania in silico przeprowadzono pod kątem oceny zdolności absorpcji, dystrybucji, metabolizmu i wydalania oraz właściwości farmakokinetycznych otrzymanych związków przy użyciu narzędzia SWISS-ADME, opracowanego przez Instytut Bioinformatyki Szwajcarskiego (<http://www.swissadme.ch/>) [102]. Do przewidywania toksyczności badanych związków posłużyła platforma internetowa ProTox 3.0 [130].

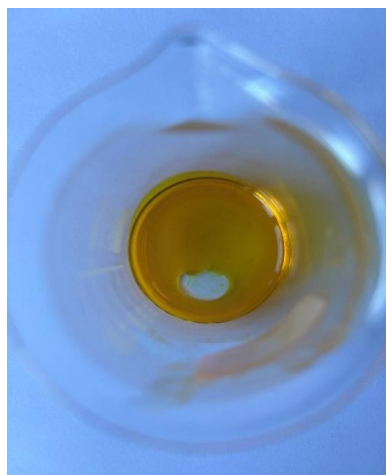
4. Wyniki i dyskusja wyników

Zaplanowane zostały syntezy 21 soli nimesulidu, w wyniku których otrzymano 13 soli nimesulidu w postaci krystalicznej: 3 sole alkiloamoniowe (związki **1–3**), 7 soli metali grupy 1 oraz grupy 2 układu okresowego (związki **4–10**) oraz 3 sole akrydyniowe (związki **11–13**) (Tabela 4).

Tabela 4. Nazwy oraz temperatury topnienia otrzymanych związków **1–13**.

Związek	Nazwa	t _{topnienia} [°C]
1	Sól tetrametyloamoniowa nimesulidu	179
2	Sól tetraetyloamoniowa nimesulidu (polimorf I)	113
3	Sól tetraetyloamoniowa nimesulidu (polimorf II)	115
4	Monohydrat soli sodowej nimesulidu	246
5	8-Hydrat soli sodowej nimesulidu	278
6	Sól potasowa nimesulidu (polimorf I)	254
7	Sól potasowa nimesulidu (polimorf II)	252
8	8-Hydrat soli potasowej nimesulidu	79
9	3-Hydrat soli strontowej nimesulidu	244
10	2-Hydrat soli barowej nimesulidu	221
11	Sól 9-aminoakrydyniowa nimesulidu	225
12	Sól 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoakrydyniowa nimesulidu solwat – metanol	239
13	Sól 2-etoksy-6,9-diaminoakrydyniowa nimesulidu	255

Część zaplanowanych syntez zakończyła się niepowodzeniem. Było to spowodowane tym, że w ich wyniku nie udało się otrzymać produktów w postaci krystalicznej – niektóre ze związków otrzymane zostały w postaci oleju (sole alkiloamoniowe: *n*-propylowa (rysunek 18), izopropylowa, *n*-butylowa oraz *tert*-butylowa), w postaci amorficznej (sole: litowa, magnezowa oraz wapniowa) lub z niewielką wydajnością (sól akrydyni).



Rysunek 18. Produkt syntezy tetrapropylamoniowej soli nimesulidu.

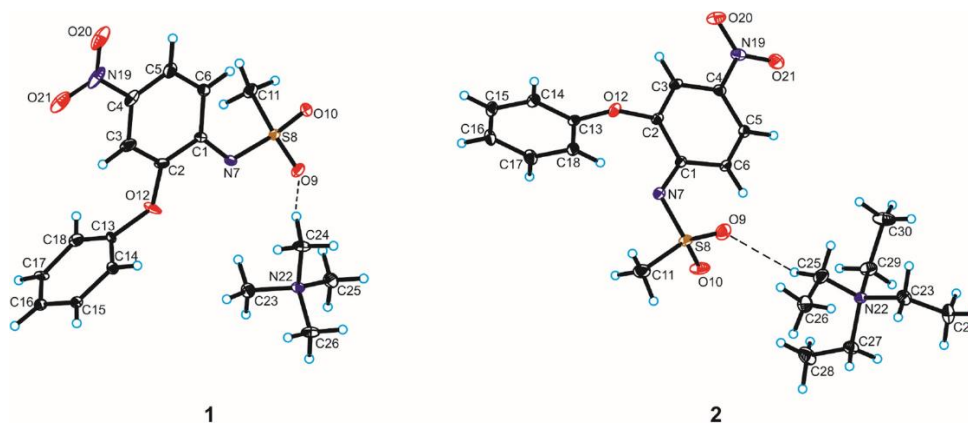
Sole alkiloamoniowe nimesulidu

Jak wcześniej zostało wspomniane, spośród soli alkiloamoniowych nimesulidu w postaci krystalicznej udało się otrzymać sól tetrametyloamoniową (związek **1**) oraz dwie odmiany polimorficzne soli tetraetyloamoniowej (polimorf I – związek **2** – oraz polimorf II – związek **3**).

Badania dotyczące związków **1–2** zostały szczegółowo opisane z załączniku **A1** oraz stanowiły podstawę patentów P1-P2 oraz zgłoszenia patentowego ZP1.

Związki **1–2** krystalizują w układzie jednoskośnym (grupa przestrzenna $P2_1/n$), z jednym kationem tetraalkiloamoniowym i jednym anionem nimesulidu w jednostce asymetrycznej komórki elementarnej (rysunek 19). W obu strukturach obserwuje się oderwanie protonu z atomu azotu w cząsteczce nimesulidu, co potwierdzają wartości długości wiązań C1–N7 i N7–S8 oraz kąt $\angle(C1-N7-S8)$ w obrębie grupy sulfonamidowej. W przypadku związków **1–2** długości wiązania $d(C-N)$ wynoszą odpowiednio 1,37 i 1,35 Å, a długości wiązania $d(N-S)$ – 1,56 oraz 1,58 Å. Dla porównania, w strukturach krystalicznych polimorfów I i II nimesulidu długości tych wiązań wynoszą odpowiednio: 1,40 i 1,41 Å ($d(C-N)$) oraz 1,64 i 1,65 Å ($d(N-S)$) [95-96]. Z kolei w strukturach kompleksów srebra z nimesulidem długości tych wiązań mieszczą się w przedziale $d(C-N) = 1,38 \div 1,40$ Å oraz $d(N-S) = 1,38 \div 1,62$ Å [97], a w kokryształach nimesulidu z pochodnymi pirydyny – w przedziale $1,42 \div 1,64$ Å [98]. Z kolei wartości kąta $\angle(C-N-S)$ w badanych solach wynoszą odpowiednio 122,2° (związek **1**)

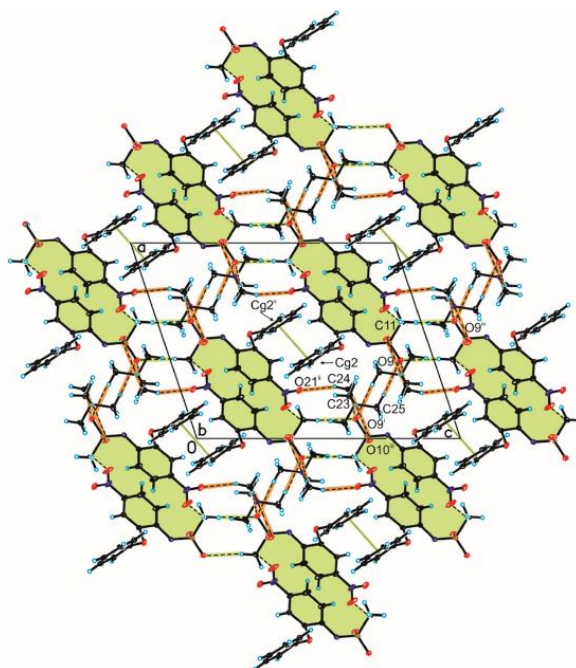
oraz $119,2^\circ$ (związek **2**), co sugeruje hybrydyzację sp^2 atomu azotu. Dla porównania, w strukturach polimorfów nimesulidu kąty te wynoszą $\sim 124,0^\circ$, w kompleksach srebra mieszczą się w zakresie $118,7 \div 122,3^\circ$, a w kokryształach nimesulidu z pochodnymi pirydyny – $119,9 \div 124,0^\circ$.



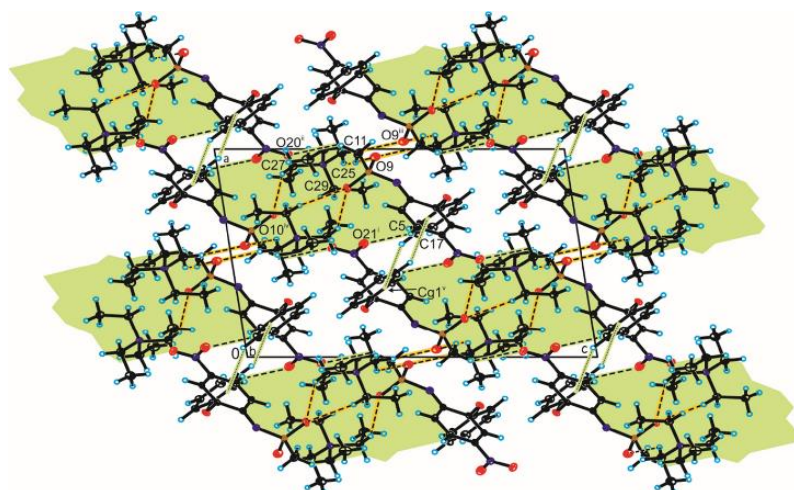
Rysunek 19. Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związków **1–2** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %) [załącznik **A1**].

W strukturze związku **1** aniony nimesulidu łączą się przez oddziaływania π – π między pierścieniami grupy fenoksyłowej (rysunek 20a), tworząc homodimery. Sąsiadujące homodimery łączą się przez wiązania $C_{(metylo)}-H \cdots O_{(nitro)}$, tworząc kolumny wzdłuż kierunku $[1\ 0\ 1]$. Z kolei sąsiednie bloki są połączone poprzez wiązanie wodorowe $C_{(metylo)}-H \cdots O_{(sulfo)}$, tworząc trójwymiarową porowatą sieć, wewnątrz której znajdują się kationy tetrametyloamoniowe, związane z anionami słabymi wiązaniami $C_{(metylo)}-H \cdots O_{(nitro)/(sulfo)}$.

W strukturze związku **2** również powstaje homodimer anionów, ale jony nimesulidu są połączone poprzez oddziaływania $C-H \cdots \pi$ między pierścieniami aromatycznymi nimesulidu. Sąsiadujące dimery są połączone poprzez wiązania wodorowe $C_{(metylo)}-H \cdots O_{(nitro)}$, tworząc kolumny wzdłuż krystalograficznej osi b , między którymi lokują się kationy tetraetyloamoniowe i oddziałują z anionami przez te same typy wiązań. Sąsiednie kolumny są połączone poprzez słabe wiązania wodorowe $C_{(metylo)}-H \cdots O_{(sulfo)}$, tworząc trójwymiarową sieć (rysunek 20b).



(a)

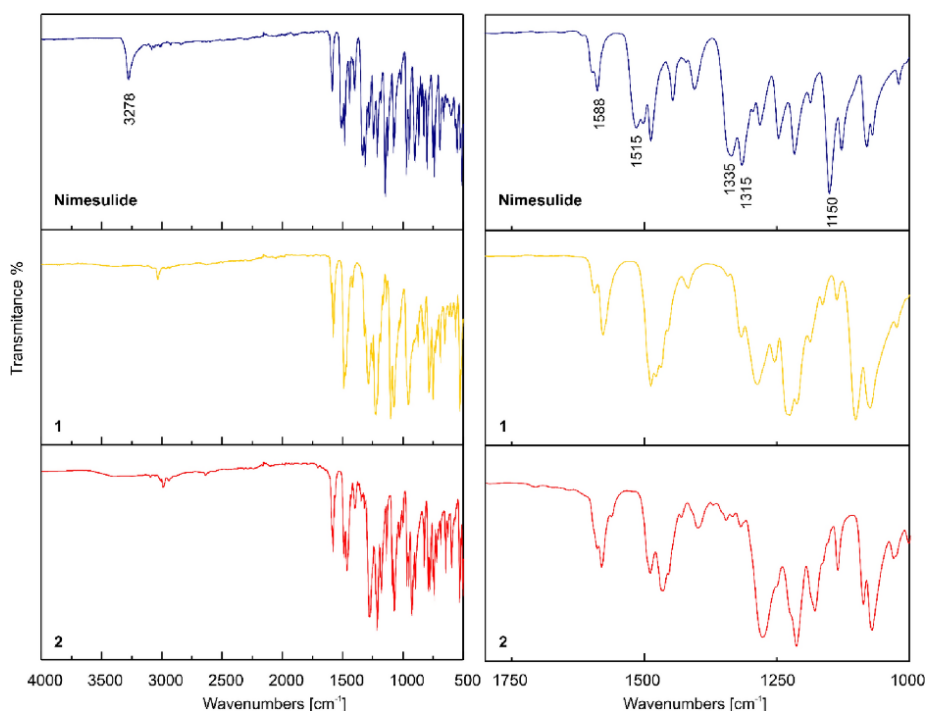


(b)

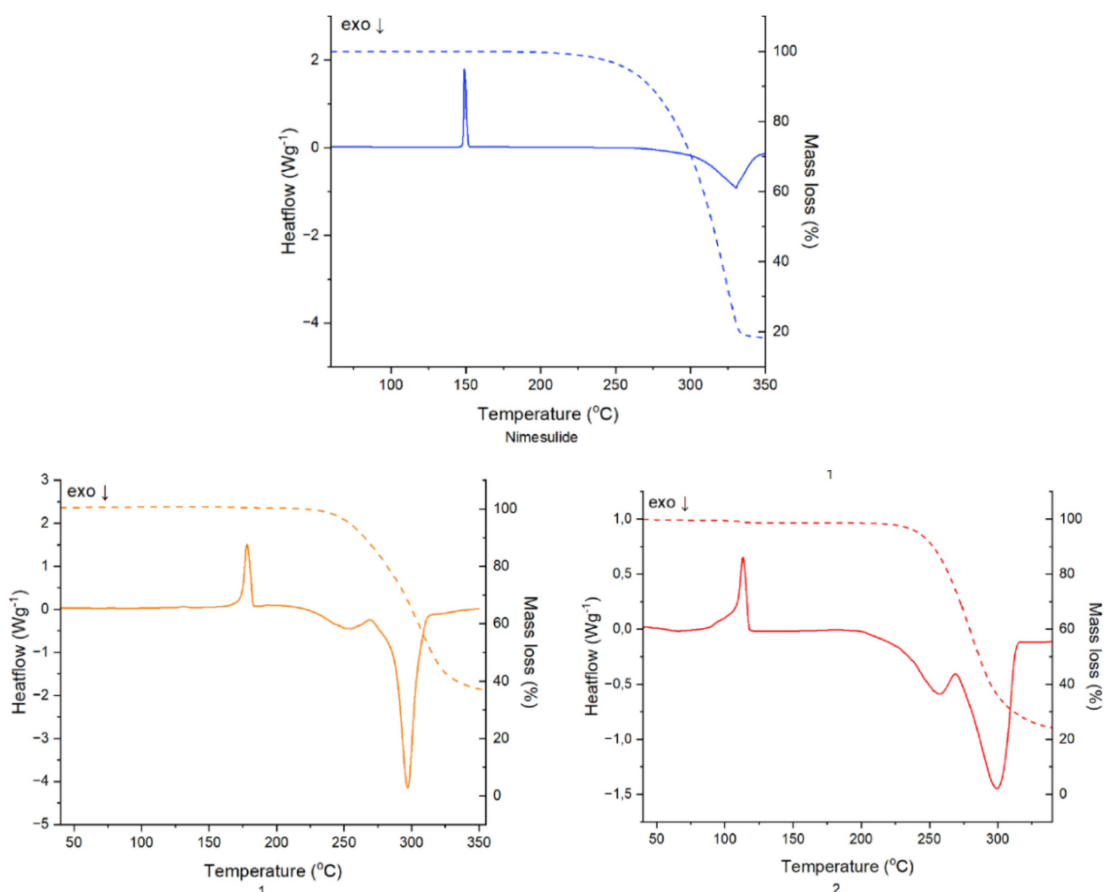
Rysunek 20. Upakowanie jonów w kryształach związków **1** (a) oraz **2** (b) – widok wzdłuż krystalograficznej osi *b* (oddziaływanie między anionami nimesulidu zaznaczono kolorem zielonym, natomiast wiązania wodorowe między anionami nimesulidu i kationami tetraalkiloamoniowym zaznaczono kolorem pomarańczowym) [załącznik **A1**].

Porównując widma ^1H NMR nimesulidu oraz związków **1–2** można zaobserwować, że na widmie nimesulidu obecny jest singlet przy przesunięciu chemicznym 10,2 ppm, odpowiadający protonowi N–H grupy sulfonamidowej (załącznik **A1**). Sygnał ten nie pojawia się w widmach ^1H NMR związków **1–2**, co potwierdza oderwanie protonu od atomu azotu grupy amidowej.

Z kolei w widmach ATR-FTIR nimesulidu pojawiają się charakterystyczne pasma: $\sim 3278\text{ cm}^{-1}$ (drgania rozciągające N-H), $\sim 1587\text{ cm}^{-1}$ (drgania rozciągające C-C w pierścieniu aromatycznym), ~ 1335 i $\sim 1150\text{ cm}^{-1}$ (drgania rozciągające asymetryczne i symetryczne w grupie SO_2), ~ 1515 i $\sim 1315\text{ cm}^{-1}$ (drgania rozciągające w grupie NO_2) – wartości te zgadzają się z wartościami literaturowymi (rysunek 21) [95, 96, 131-133]. W wyniku utworzenia soli, w widmach FTIR związków **1–2** zanika pasmo pochodzące od drgań rozciągających N-H, a pasma drgań rozciągających w grupach SO_2 i NO_2 przesuwają się w stronę niższych częstotliwości. W przypadku pasm drgań rozciągających w grupie SO_2 przesunięcie jest wprawdzie niewielkie, jednak oba pasma tracą na intensywności i pojawiają się jako ramiona innych pasm. Z kolei, intensywności pasm drgań rozciągających w grupie nitrowej nie ulegają zmianie, jednak przesuwają się w stronę niższych liczb falowych o około $25\text{--}35\text{ cm}^{-1}$.



Rysunek 21. Widma ATR-FTIR nimesulidu i związków **1–2** w zakresie $4000\text{--}500\text{ cm}^{-1}$ (panel lewy) z rozszerzeniem widm w zakresie $1800\text{--}1000\text{ cm}^{-1}$ (panel prawy) [załącznik **A1**].



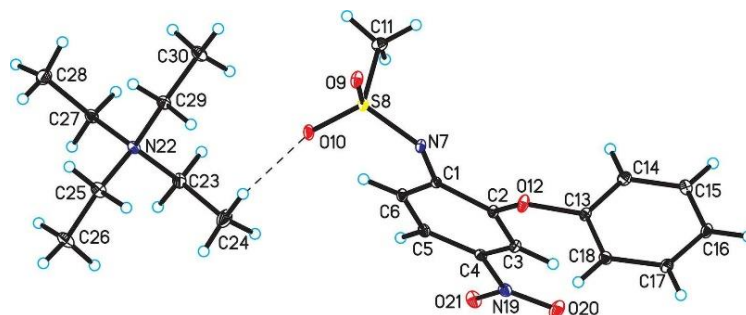
Rysunek 22. Krzywe DSC-TG nimesulidu oraz związków **1–2** [załącznik **A1**].

Z analizy termicznej czystego nimesulidu i związków **1–2** wynika, że nimesulid topi się w $\sim 149^{\circ}\text{C}$ (pik endotermiczny), a pierwszy etap rozkładu występuje w zakresie $\sim 220 - 390^{\circ}\text{C}$, z utratą masy $\sim 71,9\%$ i pikami egzotermicznymi $\sim 330^{\circ}\text{C}$, co jest zgodne z wartościami literaturowymi (rysunek 22) [95,96, 131-133]. Dla związku **1** obserwuje się ostry pik endotermiczny przy $\sim 179^{\circ}\text{C}$ (topnienie), a pierwszy etap rozkład zachodzi między ~ 219 a 377°C z ubytkiem masy $\sim 64,7\%$ i pikami egzotermicznymi $\sim 269^{\circ}\text{C}$ i $\sim 297^{\circ}\text{C}$. Dla związku **2** pik odpowiadający topnieniu pojawia się już przy $\sim 113^{\circ}\text{C}$, a pierwszy etap rozkładu między ~ 205 a 360°C z ubytkiem masy $\sim 75,4\%$ i pikami egzotermicznymi $\sim 258^{\circ}\text{C}$ i $\sim 297^{\circ}\text{C}$.

Badania dotyczące związku **3** zostały szczegółowo opisane z załączniku **A2**.

W strukturze krystalicznej polimorfu II soli tetraetyloamoniowej nimesulidu (związek **3**), który krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1/c$, z jednym kationem tetraalkiloamoniowym i jednym anionem nimesulidu w jednostce asymetrycznej, występują podobne do obserwowanych

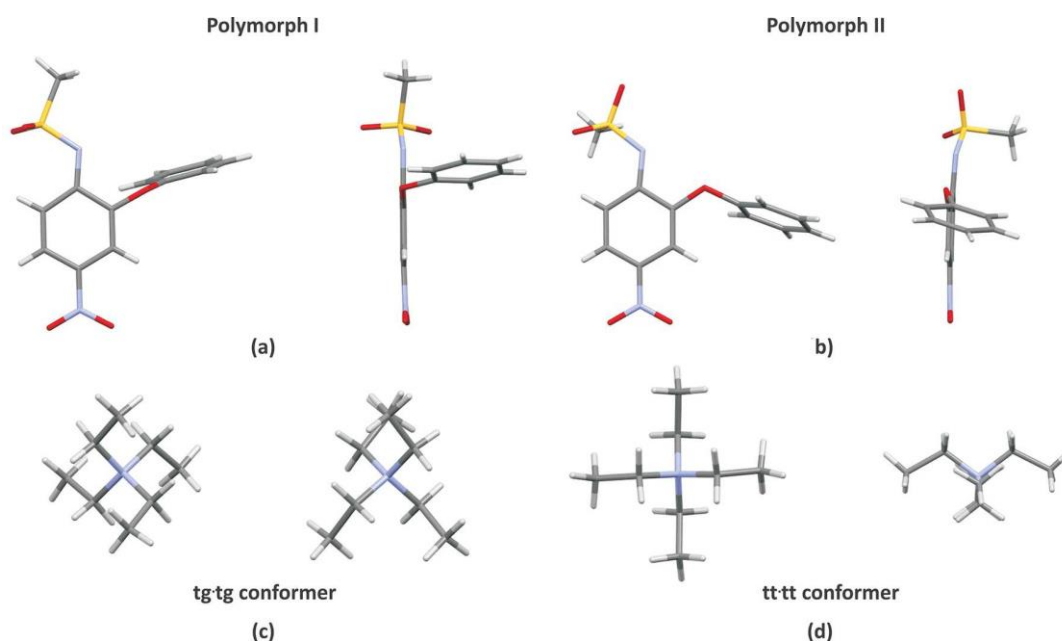
w strukturach związków **1–2** wartości długości wiązań oraz kątów torsyjnych w obrębie zjonizowanej grupy sulfonamidowej [$d(\text{C-N}) = 1,365(4) \text{ \AA}$, $d(\text{N-S}) = 1,584(2) \text{ \AA}$ oraz $\angle(\text{C-N-S}) = 122,7(2)^\circ$] (rysunek 21). Jednakże odległość $d(\text{C-N})$ jest nieco krótsza, a kąt $\angle(\text{C-N-S})$ mniejszy dla polimorfu I. Występują również różnice w ułożeniu grupy metylowej grupy sulfonamidowej i grupy fenoksykowej w obrębie anionu nimesulidu.



Rysunek 23. Część asymetryczna komórki elementarnej w kryształach związku **3** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %) [załącznik **A2**].

W kryształach polimorfu I grupa metylowa leży niemal w płaszczyźnie pierścienia fenyłowego anionu nimesulidu [$\angle(\text{C1-N7-S8-C11}) = -174,7^\circ$], natomiast w kryształach polimorfu II jest ułożona prawie prostopadle [$\angle(\text{C1-N7-S8-C11}) = -74,0^\circ$]. Z kolei grupa fenoksykowa jest bardziej odchylona i skręcona względem pierścienia benzenowego nimesulidu w kryształach polimorfu I – kąt torsyjny $\angle(\text{C1-C2-O12-C13})$ wynosi $88,5^\circ$, a kąt międzypłaszczyznowy $84,8^\circ$ – natomiast w kryształach polimorfu II wartości tych kątów wynoszą odpowiednio $20,9$ i $78,3^\circ$.

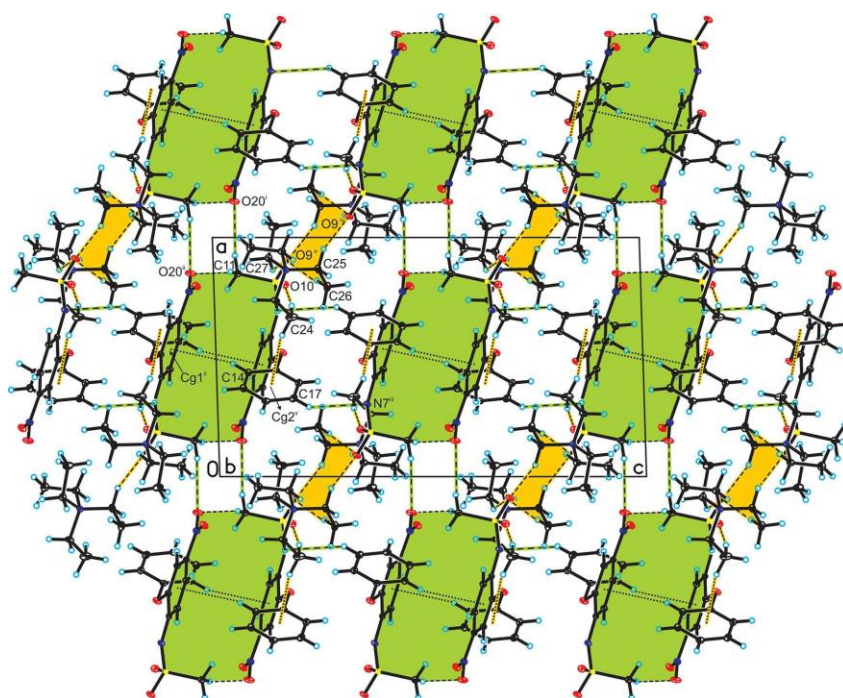
Widoczne są również różnice w geometrii kationu tetraetyloamoniowego w kryształach obu polimorfów badanego związku (rysunek 24). W przypadku polimorfu I kation przyjmuje geometrię konformera typu *tg-tg*, natomiast w kryształach polimorfu II występuje jako konformer typu *tt-tt* [134-136].



Rysunek 24. Porównanie geometrii anionu nimesulidu (a) i (b) oraz kationu tetraetyloamoniowego (c) i (d) w kryształach dwóch polimorfów tetraetyloamoniowej soli nimesulidu [załącznik **A2**].

Oba typy konformerów kationu tetraetyloamoniowego są również obserwowane w innych solach tetraetyloamoniowych [137-140]. Co ciekawe, obecność konformerów kationu tetraetyloamoniowego w roztworze wodorotlenku tetraetyloamoniowego zależy od temperatury (konformer *tt·tt* dominuje w niższych temperaturach), a wyższe stężenia sprzyjają większemu udziałowi konformera *tg·tg* [134-136]. Może to wyjaśniać, dlaczego w wyniku syntezy związku **3**, uzyskano tylko kilka pojedynczych kryształów polimorfu II – w przeciwieństwie do przeprowadzonej z wysoką wydajnością syntezy polimorfu I. Temperaturny topnienia obu polimorfów są zbliżone, choć nieco wyższą temperaturę topnienia posiada polimorf II (odpowiednio 113 oraz 115°C).

Zmiany w konformacji zarówno anionu nimesulidu, jak i kationu tetraetyloamoniowego prowadzą do zwiększenia objętości komórki elementarnej z 2300,6 (2) Å³ (polimorf I) do 2330,0 (4) Å³ (polimorf II). Ponadto zmniejsza się gęstość kryształu (1,292 i 1,272 g cm⁻³ odpowiednio dla polimorfu I i II), a także wskaźnik upakowania Kitaigorodskiego (procent wypełnienia przestrzeni wynosi odpowiednio 66,7 i 66,0% dla polimorfów I i II). Wskazuje to na korzystniejsze upakowanie jonów w kryształach polimorfu I.



Rysunek 25. Upakowanie jonów w kryształ związku **3** - widok wzdłuż krystalograficznej osi *b* (oddziaływania między anionami nimesulidu zaznaczono kolorem zielonym, natomiast oddziaływania między anionem nimesulidu i kationem tetraetyloamoniowym zaznaczono kolorem pomarańczowym) [załącznik **A2**].

W strukturze krystalicznej związku **3** sąsiednie aniony nimesulidu są połączone oddziaływaniami C–H... π , tworząc homodimery. Sąsiadujące homodimery są łączone przez wiązania wodorowe typu C_(fenoksy)–H...N[–] oraz C_(metylo)–H...O_(nitro), tworząc porowatą strukturę wzdłuż krystalograficznej osi *b* (rysunek 25). Kationy tetraetyloamoniowe znajdują się w pustych przestrzeniach tych sieci i są połączone z anionami nimesulidu za pomocą wiązań wodorowych typu C_(metylo)–H...O_(sulfo) oraz oddziaływań C–H... π _(fenoksy) (rysunek 25).

Z analizy temperatur topnienia soli **1–3** wynika, że związek **1** (179 °C) ma wyższą temperaturę topnienia (149 °C), natomiast związki **2** (113 °C) oraz **3** (115 °C) charakteryzują się niższymi temperaturami topnienia niż nimesulid – wskazuje to na lepszą stabilność termiczną związku **1** względem nimesulidu. Dodatkowo można zauważyć, że wraz z wydłużaniem łańcucha alkilowego w obrębie kationu maleje temperatura topnienia soli tetraalkiloamoniowych, co może tłumaczyć ich tendencję do wypadania z roztworów w postaci olejów.

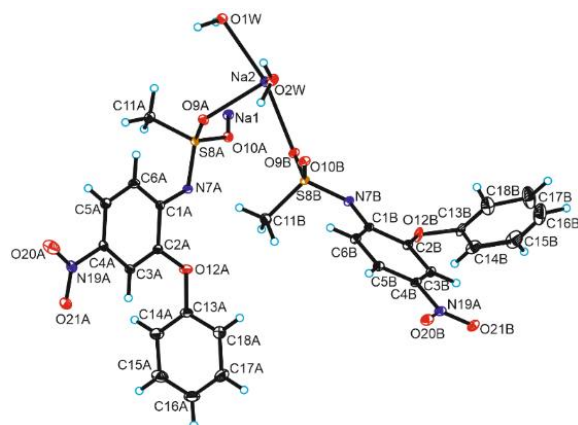
Sole metali 1 i 2 grupy układu okresowego nimesulidu

Spośród soli metali pierwszej grupy układu okresowego nimesulidu w postaci krystalicznej udało się otrzymać: monohydrat soli sodowej (związek **4**) oraz 8-hydrat soli sodowej (związek **5**) dwa polimorfy soli potasowej (związki **6-7**) oraz 8-hydrat soli potasowej (związek **8**).

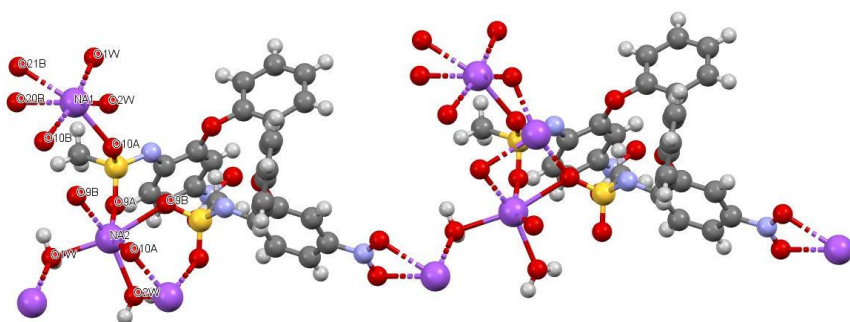
Badania dotyczące związków **6-8** stanowiły podstawę patentu P3 oraz zgłoszenia patentowego ZP1.

Związek **4** krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $C2/c$ z dwoma kationami sodu, dwoma anionami nimesulidu oraz dwoma cząsteczkami wody w jednostce asymetrycznej (rysunek 26a). W kryształach związku **4** oba aniony nimesulidu przyjmują konformację podobną do obserwowanej w kryształach soli tetraalkiloamoniowych nimesulidu, z długościami wiązań $d(C-N)$ i $d(N-S)$ równymi 1,37 Å i 1,58 Å oraz kątem $\angle C-N-S$ wynoszącym 122,5 oraz 120,7°. Z kolei grupa fenoksykowa jest bardziej odchylona i skręcona względem pierścienia nitrobenzenowego nimesulidu, niż w kryształach soli tetraalkiloamoniowych – kąt torsyjny $\angle(C1-C2-O12-C13)$ wynosi 148,5°, a kąt międzypłaszczyznowy odpowiednio 78,1° oraz 75,5° dla anionu A i B nimesulidu.

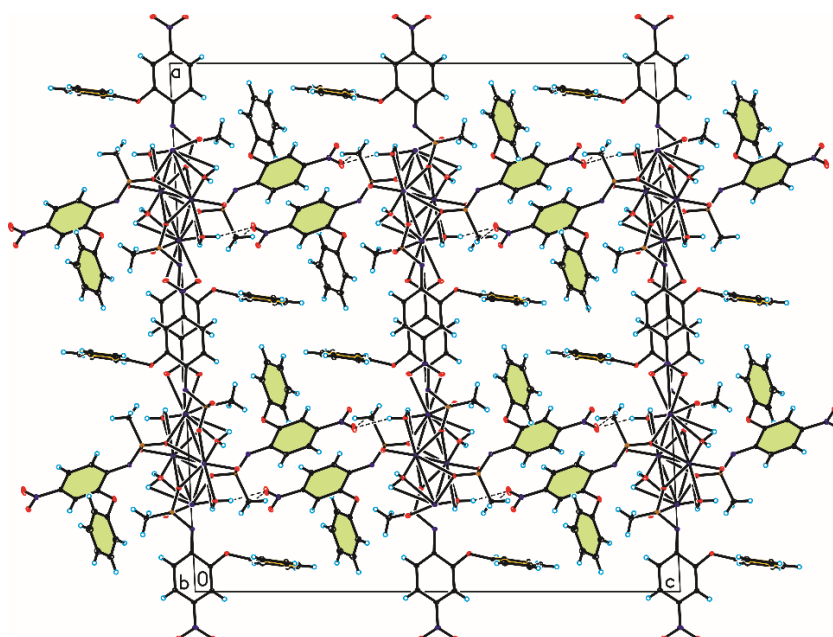
W strukturze krystalicznej związku **4**, atomy azotu grup sulfonamidowych obu anionów nimesulidu oddziałują z cząsteczkami wody poprzez wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H\cdots N^-$, a kationy sodu posiadają otoczenie odpowiadające liczbie koordynacyjnej 6 o zdekształtowanej geometrii oktaedrycznej (rysunek 26b). Otoczenie pierwszego jonu sodu (Na1) tworzą dwa atomy tlenu cząsteczek wody (O1W i O2W), dwa atomy tlenu z grup nitrowych anionu B (O20A i O21B) oraz dwa atomy tlenu z grup sulfonamidowych (O10A i O10B). Otoczenie drugiego kationu sodu (Na2) tworzą zaś dwa atomy tlenu cząsteczek wody (O1W i O2W) oraz cztery atomy tlenu pochodzące z grup sulfonamidowych (O9A, dwa symetrycznie równoważne atomy O9B oraz O10A). W sieci krystalicznej związku na przemian ułożone kationy i aniony tworzą warstwy wzdłuż krystalograficznej osi b , stabilizowane poprzez wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H\cdots O_{(sulfo)}$ oraz $O_{(woda)}-H\cdots O_{(nitro)}$.



(a)



(b)



(c)

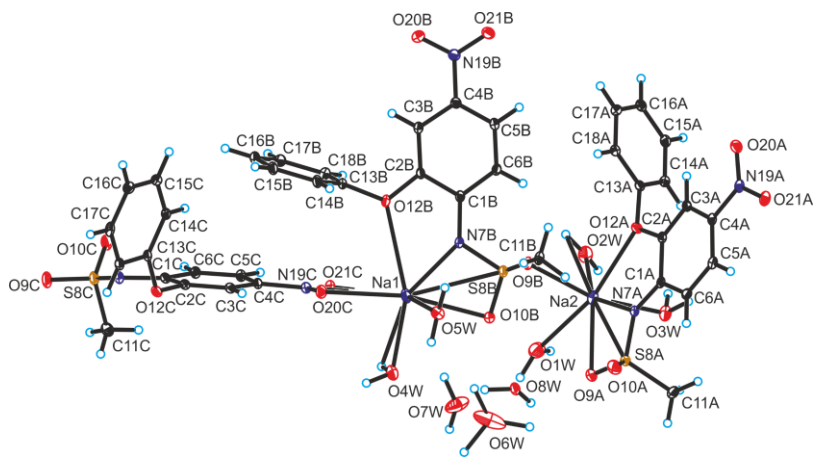
Rysunek 26. Część asymetryczna komórki elementarnej (a), budowa warstwy (b) oraz upakowanie jonów w sieci krystalicznej (c) związku **4** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %); pierścienie aromatyczne zaangażowane w oddziaływania C–H $\cdots$ π oraz N–O $\cdots$ π zaznaczono odpowiednio kolorem jasnozielonym, oraz pomarańczowym.

Sąsiednie łańcuchy łączą się poprzez słabe oddziaływania $N_{(\text{nitro})}-O\cdots\pi_{(\text{fenoksy})}$ między grupą nitrową oraz pierścieniem aromatycznym grupy fenoksyłowej oraz oddziaływania $C-H\cdots\pi$ między grupami nitroarenowymi obu anionów, tworząc trójwymiarową sieć (rysunek 26c).

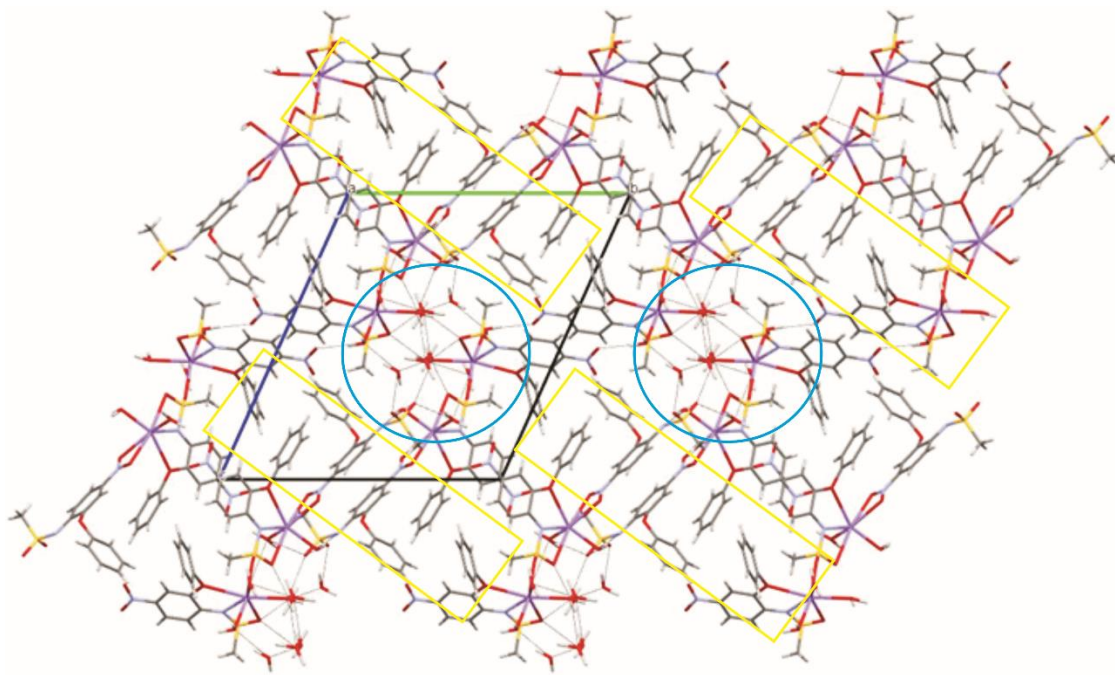
Związek **5** posiada unikalną strukturę krystaliczną. Krystalizuje on w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej *P*-1 z dwoma kationami sodu, trzema anionami nimesulidu, siedmioma cząsteczkami wody oraz jednym kationem hydroniowym w jednostce asymetrycznej (rysunek 27a) (w tabeli 4 związek ten został nazwany 8-hydratem). W kryształce związku **5** aniony nimesulidu przyjmują konformację podobną do obserwowanej w kryształach soli tetraalkiloamoniowych nimesulidu, z długościami wiązań $d(C-N)$ i $d(N-S)$ mieszczącymi się odpowiednio w zakresach $1,37\div 1,39\text{ \AA}$ i $156\div 1,58\text{ \AA}$ oraz kątem $\angle C-N-S$ w zakresie $121,5\div 123,6^\circ$. Z kolei grupa fenoksyłowa jest we wszystkich anionach w różny sposób odchylona i skręcona względem pierścienia nitrobenzenowego – kąt torsyjny $\angle(C1-C2-O12-C13)$ wynosi $148,5^\circ$, $156,9^\circ$ oraz $99,5^\circ$ a kąt międzypłaszczyznowy $77,5^\circ$, $78,1^\circ$ i $81,6^\circ$ – odpowiednio dla anionu A, B oraz C nimesulidu.

W strukturze krystalicznej związku **5**, atomy azotu grup sulfonamidowych dwóch anionów nimesulidu (oznaczonych jako A i B) oddziałują bezpośrednio z kationami sodu, natomiast atom azotu trzeciego anionu (oznaczony jako C) jest zaangażowany w wiązanie wodorowe $O_{(\text{woda})}-H\cdots N^-$, z udziałem cząsteczki wody – tak jak w strukturze związku **4** – natomiast oba kationy sodu posiadają otoczenie odpowiadające liczbie koordynacyjnej 7 o zniekształconej geometrii bipiramidy pentagonalnej (rysunek 31c). Otoczenie pierwszego jonu sodu (Na1), oprócz atomu azotu grupy sulfonamidowej anionu B, tworzą dwa atomy tlenu dwóch cząsteczek wody (O4W i O5W), dwa atomy tlenu grupy nitrowej anionu C (O20C i O21C), atom tlenu grupy sulfonamidowej (O10B) oraz atom tlenu grupy fenoksyłowej (O12B). Otoczenie drugiego kationu sodu (Na2) stanowią natomiast atom azotu grupy sulfonamidowej anionu A, atomy tlenu trzech cząsteczek wody (O1W, O2W oraz O3W), atom tlenu z grupy sulfonamidowej (O9A) oraz atom tlenu grupy fenoksyłowej (O12A). W sieci krystalicznej związku, na przemian ułożone kationy i aniony z części asymetrycznej są połączone poprzez oddziaływania

$\text{O}_{(\text{woda})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{sulfo})}$ oraz $\text{O}_{(\text{woda})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{nitro})}$ między cząsteczkami wody z bezpośredniego otoczenia kationów sodu oraz anionami oraz oddziaływania typu $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$ między pierścieniami aromatycznymi jonów nimesulidu tworząc zygzakowate warstwy wzdłuż krystalograficznej osi *a* (rysunek 27b).



(a)

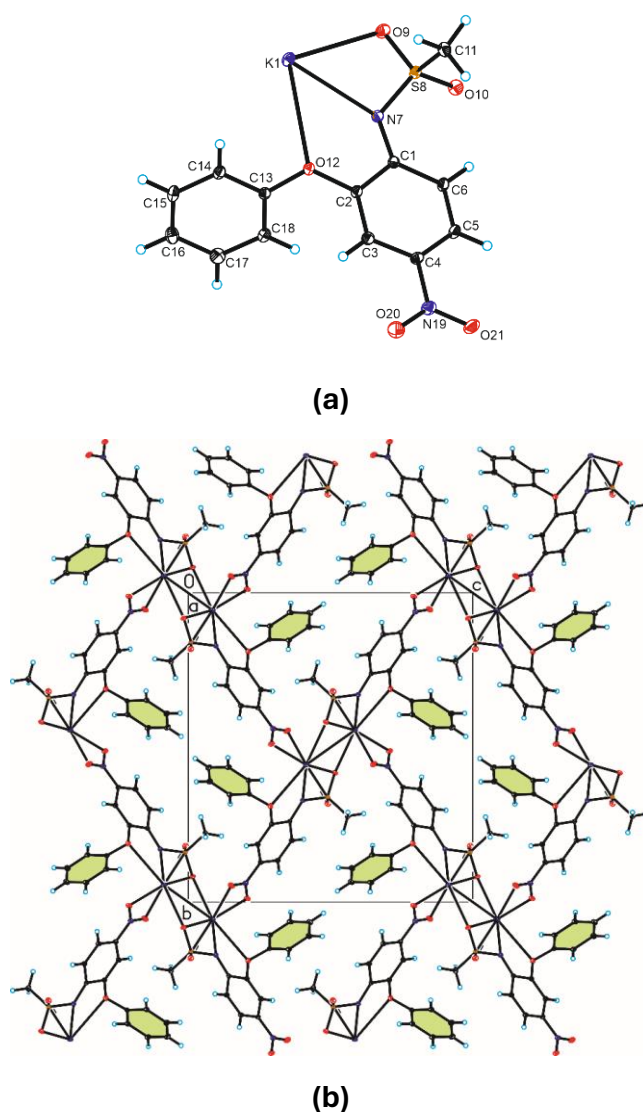


(b)

Rysunek 27. Część asymetryczna komórki elementarnej (a) oraz upakowanie jonów w sieci krystalicznej (b) związku **5** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %); kolorem żółtym zaznaczono obszary oddziaływań C–H... π natomiast kolorem niebieskim zaznaczono obszary kanałów protonowe.

Między tymi warstwami lokują się niezwiązane wiązaniami wodorowymi z kationami dwie cząsteczki wody oraz kation hydroniowy H_3O^+ tworząc po raz pierwszy opisaną w 2001 roku przez Clarca i wsp. sól przenoszącą ładunek cząsteczkowy zawierającą kanały protonowe $\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}$ (rysunek 27b) [141].

Związek **6** (polimorf I) krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1/n$ z jednym kationem potasu oraz jednym anionem nimesulidu w jednostce asymetrycznej (rysunek 28a).



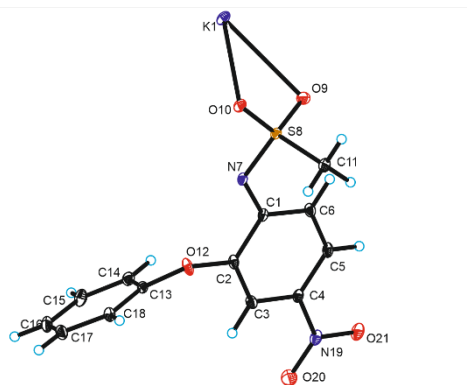
Rysunek 28. Część asymetryczna komórki elementarnej (a) oraz upakowanie w sieci krystalicznej (b) związku **6** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %); pierścienie aromatyczne zaangażowane w oddziaływania $\text{C-H}\cdots\pi$ zaznaczono kolorem jasnozielonym.

W kryształach związku **6** anion nimesulidu przyjmuje konformację podobną do obserwowanej w kryształach soli tetraalkiloamonowych nimesulidu, z długościami wiązań $d(\text{C-N})$ i $d(\text{N-S})$ równymi 1,37 Å i 1,57 Å oraz kątem $\angle\text{C-N-S}$ wynoszącym 122,9°, kątem torsyjnym $\angle(\text{C1-C2-O12-C13})$ równym 125,3° oraz kątem międzypłaszczyznowym wynoszącym 67,0°.

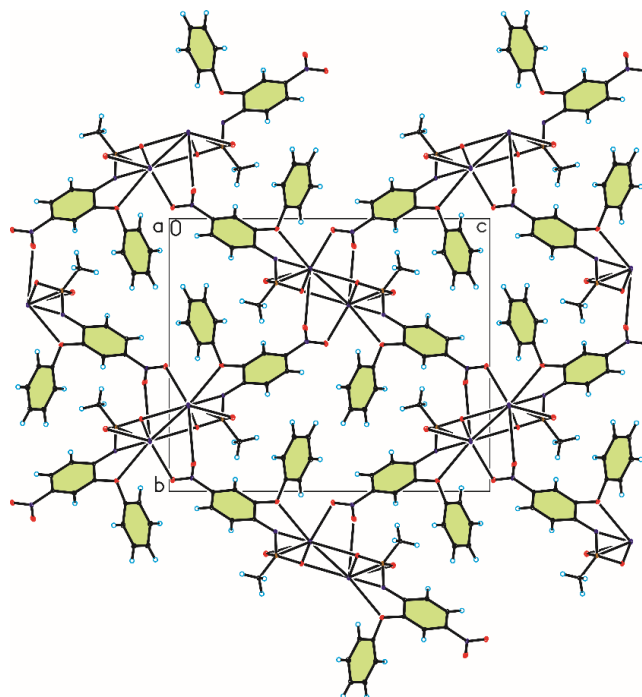
W strukturze krystalicznej związku **6** atom azotu grupy sulfonamidowej anionu nimesulidu oddziałuje bezpośrednio z kationem potasu, który posiada otoczenie odpowiadające liczbie koordynacyjnej 6 o zniekształconej geometrii oktaedrycznej (rysunek 28b). Otoczenie jonu potasu, oprócz atomu azotu grupy sulfonamidowej, stanowią dwa atomy tlenu z grupy nitrowej anionu (O20 oraz O21) oraz trzy atomy tlenu z grup sulfonamidowych (dwa symetrycznie równoważne atomy O9 oraz atom O10). Atom tlenu O9 mostkuje dwa sąsiadujące kationy potasu, przez co tworzy się trójwymiarowa sieć stabilizowana słabymi oddziaływaniami $\text{C}_{(\text{metylo})}\cdots\text{H}\cdots\pi_{(\text{fenoksy})}$ między grupą metylową oraz pierścieniem aromatycznym grupy fenoksyłowej sąsiednich anionów (rysunek 28b).

Związek **7** (polimorf II) krystalizuje w układzie rombowym, w grupie przestrzennej $P2_12_12_1$ z jednym kationem potasu oraz jednym anionem nimesulidu w jednostce asymetrycznej (rysunek 29a). W kryształach związku **7** aniony nimesulidu przyjmują konformację podobną do obserwowanej w kryształach wyżej opisanego polimorfu I soli potasowej nimesulidu (takie same wartości długości wiązań $d(\text{C-N})$ i $d(\text{N-S})$ oraz kąta $\angle\text{C-N-S}$ oraz kąta międzypłaszczyznowego), jednakże grupa fenoksyłowa jest bardziej odchylona względem pierścienia nitrobenzenowego – kąt torsyjny $\angle(\text{C1-C2-O12-C13})$ wynosi 139,8°. Widoczne są również różnice w upakowaniu jonów w sieci krystalicznej w kryształach obu polimorfów. Polimorf I ma większą objętość komórki elementarnej (odpowiednio 1469,8(1) Å³ oraz 1435,2(1) Å³ dla polimorfu I i II), ale trochę mniejszą gęstość kryształu (odpowiednio 1,565 g cm⁻³ i 1,603 g cm⁻³). Wskazuje to na nieco korzystniejsze upakowanie jonów w kryształach polimorfu II. Temperatury topnienia obu polimorfów są zbliżone, choć nieco wyższą temperaturę topnienia posiada polimorf I (odpowiednio 254 oraz 252°C).

W strukturze krystalicznej związku **7**, tak jak w strukturze polimorfu I soli potasowej, atom azotu grupy sulfonamidowej anionu nimesulidu oddziałuje bezpośrednio z kationem potasu, jednakże posiada on otoczenie odpowiadające liczbie koordynacyjnej 8 o zniekształconej geometrii dwunastościanu (rysunek 29b).



(a)

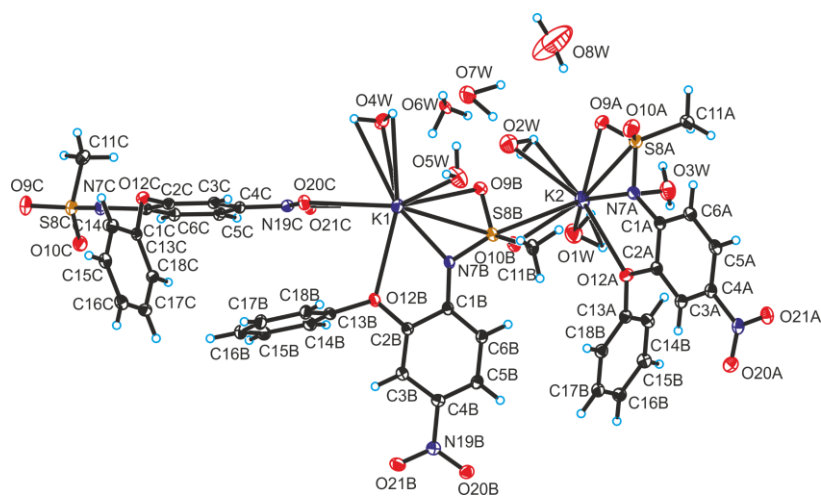


(b)

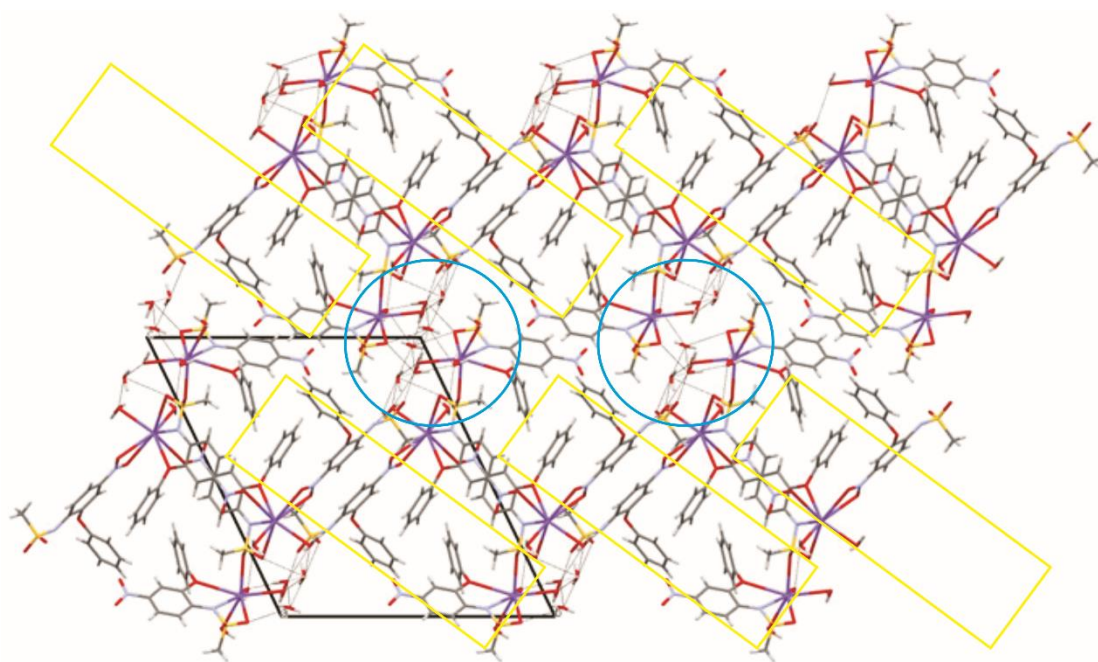
Rysunek 29. Część asymetryczna komórki elementarnej (a) oraz upakowanie w sieci krystalicznej (b) związku **7** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %); pierścienie aromatyczne zaangażowane w oddziaływania C–H... π zaznaczono kolorem jasnozielonym.

Otoczenie jonu potasu, oprócz atomu azotu grupy sulfonamidowej, stanowią dwa atomy tlenu grupy nitrowej anionu (O20 oraz O21), cztery atomy tlenu grup sulfonamidowych (trzy symetrycznie równoważne atomy O9 oraz atom O10) oraz atom tlenu grupy fenoksyłowej (O12). Dwa atomy tlenu O9 mostkują dwa sąsiadujące kationy potasu, przez co tworzy się trójwymiarowa sieć stabilizowana słabymi oddziaływaniami $C_{(metylo)}-H \cdots \pi_{(fenoksy)}$ między grupą metylową oraz oboma pierścieniami aromatycznymi sąsiednich anionów nimesulidu (rysunek 29b). Co ciekawe, w strukturze związku **7** nie ma klasycznych wiązań wodorowych.

Związek **8** krystalizuje w układzie trójskośnym, w grupie przestrzennej *P*-1 z dwoma kationami potasu, trzema anionami nimesulidu, siedmioma cząsteczkami wody oraz jednym jonem hydroniowym w jednostce asymetrycznej (rysunek 30a). Podobnie jak w przypadku związku **5**, jest to sól przenosząca ładunek cząsteczkowy zawierająca kanały protonowe H_3O^+/H_2O . Związek ten jest również izostrukturalny ze związkiem **5**, to znaczy oprócz tego, że oba związki krystalizują w tej samej grupie przestrzennej mają zbliżone rozmiary komórki elementarne oraz posiadają podobne rozmieszczenie jonów w sieci krystalicznej, to jony potasu posiadają takie samo otoczenie jak jony sodu, a aniony nimesulidu przyjmują podobną konformację (niewielkie różnice w wartościach długości wiązań $d(C-N)$ i $d(N-S)$ oraz kąta $\angle C-N-S$, kąta torsyjny $\angle(C1-C2-O12-C13)$ oraz kąta międzypłaszczyznowego). Widoczne są także niewielkie różnice w ułożeniu jonów H_3O^+ oraz cząsteczek wody umiejscowionych w kanałach protonowych (rysunek 30b). Porównanie temperatur topnienia obu związków wyznaczonych metodą kapilarną wskazuje, związek **8** posiada niższą temperaturę topnienia niż nimesulid i związek **5** co wskazuje na jego niższą stabilność i możliwe problemy z formulacją związku.



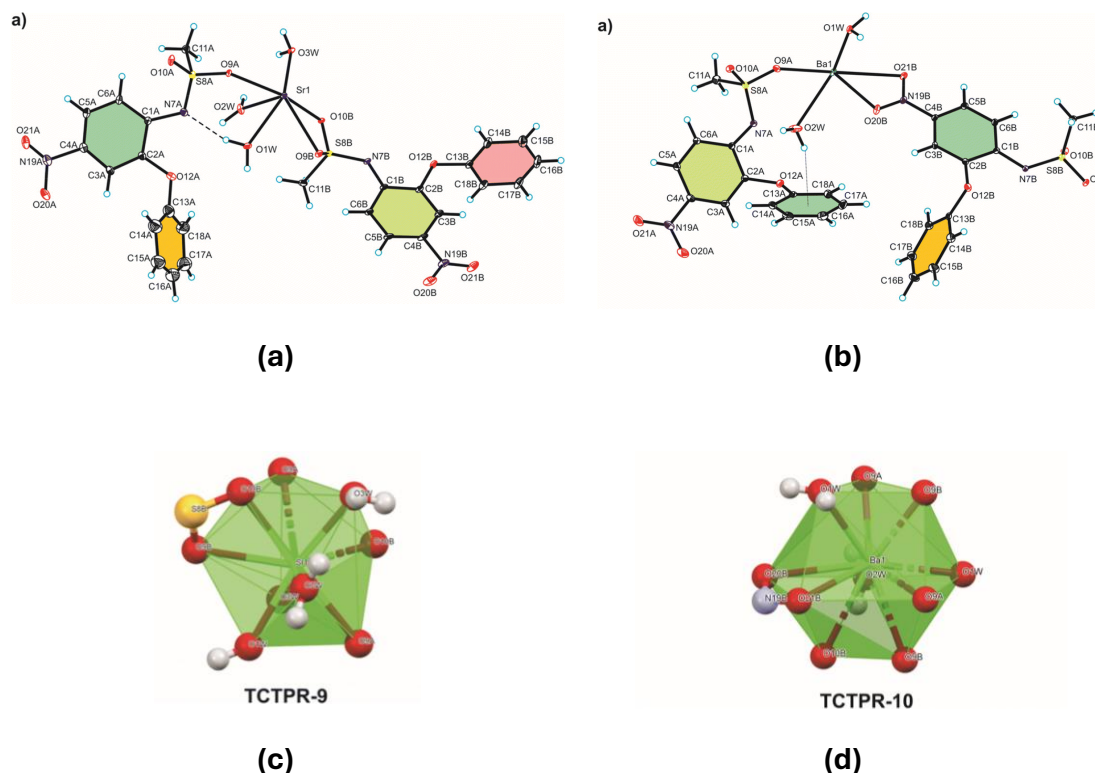
(a)



(b)

Rysunek 30. Część asymetryczna komórki elementarnej (a) oraz upakowanie w sieci krystalicznej (b) związku **8** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %); kolorem żółtym zaznaczono obszary oddziaływań C–H··· π natomiast kolorem niebieskim zaznaczono obszary kanatów protonowe.

Wśród soli metali drugiej grupy układu okresowego w postaci krystalicznej udało się otrzymać 3-hydrat soli strontowej (związek **9**) oraz 2-hydrat soli barowej nimesulidu (związek **10**).



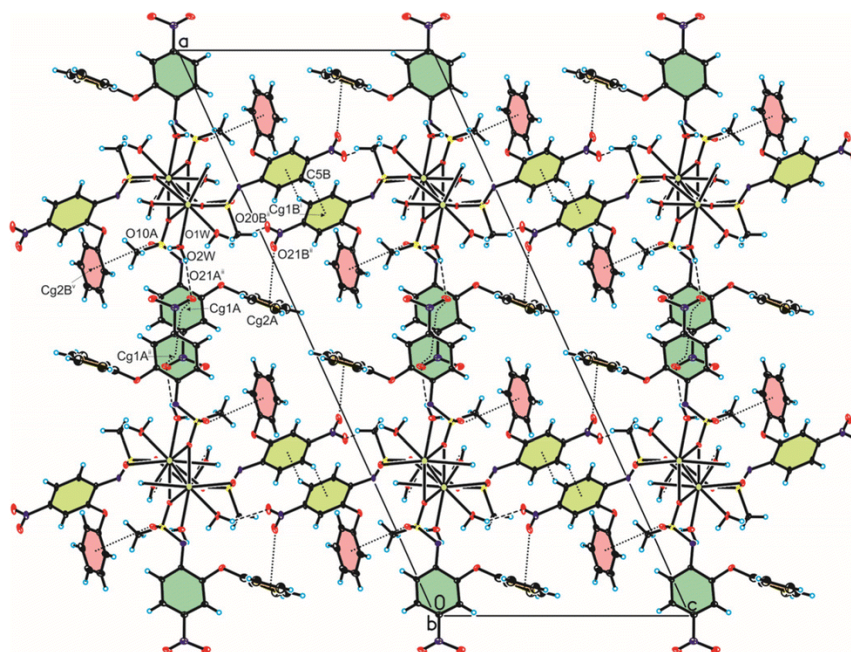
Rysunek 31. Część asymetryczna komórki elementarnej związku **9** (a) i **10** (b) oraz sposób koordynacji jonów Sr^{2+} (c) i Ba^{2+} (d) w kryształach związków **9–10** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %; nieuporządkowana część anionu nimesulidu A została pominięta dla przejrzystości; pierścienie aromatyczne zaangażowane w oddziaływania π - π , $\text{C-H}\cdots\pi$, $\text{N-O}\cdots\pi$ i $\text{S-O}\cdots\pi$ zaznaczono odpowiednio kolorem ciemnozielonym, jasnozielonym, pomarańczowym i różowym [załącznik **A3**].

Badania dotyczące związków **9–10** zostały szczegółowo opisane w załączniku **A3** oraz stanowiły podstawę zgłoszeń patentowych ZP2-ZP3.

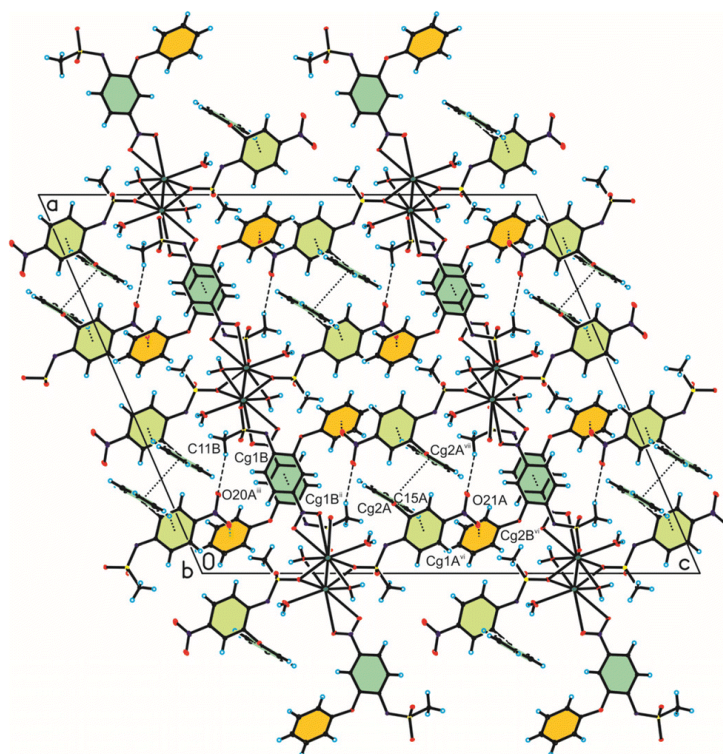
Związek **9** krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $P2_1/n$ z jednym kationem strontu, dwoma anionami nimesulidu oraz trzema cząsteczkami wody w jednostce asymetrycznej (rysunek 31a). Geometria obu anionów nimesulidu, w tym kąty walencyjne, torsyjne oraz międzypłaszczyznowe, jest podobna do obserwowanej w kryształach polimorfu II nimesulidu, jednak długości wiązań $d(\text{C-N})$ oraz $d(\text{N-S})$ (1,38 i 1,56 Å) są krótsze, niż w strukturach polimorfów

nimesulidu (odpowiednio 1,40–1,41 oraz 1,64 Å), natomiast wartość kąta $\angle C1-N7-S8$ w obrębie grupy sulfonamidowej wynosząca 121° – jest mniejsza (124–125°). Warto zauważyć, że jeden z anionów nimesulidu (oznaczony jako A) wykazuje nieuporządkowanie położenia grup fenoksyłowej i nitroarenowej, przyjmując dwie różne konformacje (stosunek obsadzenia 61% : 39%). Nieuporządkowany konformer ma geometrię obserwowaną dla anionu w kryształach soli tetraalkiloamonioowych nimesulidu.

W kryształzie związku **9** kation strontu ma liczbę koordynacyjną 9 o geometrii zdeformowanego pryzmatu trygonalnego z trzema wierzchołkami na ścianach TCTPR-9 (rysunek 31c). Sferę koordynacyjną jonu strontu tworzą dwa atomy tlenu dwóch cząsteczek wody O1W i O2W, dwa symetrycznie równoważne atomy O3W z trzeciej cząsteczki wody oraz pięć atomów tlenu z grup sulfonamidowych obu anionów nimesulidu (w tym dwa symetrycznie równoważne atomy O9A i O10B). Koordynacja kationu strontu przez grupy sulfonamidowe obu anionów jest nieco inna. Pierwszy anion (A) koordynuje jony strontu monodentnie przez atom tlenu O9A, natomiast drugi anion (B) koordynuje kation Sr^{2+} bidentnie – przez oba atomy O9B i O10B. Odległości $Sr-O_{(woda)}$ mieszczą się w zakresie 2,528(5)–2,655(5) Å, a długości wiązań $Sr-O_{(sulfo)}$ wynoszą 2,616(3)–2,821(3) Å. Atom tlenu O3W mostkuje dwa sąsiadujące kationy strontu, podobnie jak atomy O9A i O10B obu anionów nimesulidu, przez co tworzą się polimeryczne łańcuchy o zygzakowatym kształcie wzdłuż krystalograficznej osi *b*. (rysunek 32b) Łańcuchy te są stabilizowane wiązaniami wodorowymi $O_{(woda)}-H\cdots N^-$ między atomami tlenu wody a azotem nimesulidu, wiązaniami $O_{(woda)}-H\cdots O_{(sulfo)}$ oraz oddziaływaniami $S-O\cdots\pi$ między anionami nimesulidu. W upakowaniu kryształu sąsiednie łańcuchy łączą się przez wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H\cdots O_{(nitro)}$ pomiędzy cząsteczkami wody a grupami nitrowymi nimesulidu oraz oddziaływania między pierścieniami aromatycznymi anionów, takie jak $C-H\cdots\pi$, $N-O\cdots\pi$ i $\pi-\pi$, tworząc trójwymiarową sieć (rysunek 32a).



(a)



(b)

Rysunek 32. Upakowanie jonów w kryształach związków **9** (a) oraz **10** (b) – widok wzdłuż krystalograficznej osi *b* [załącznik **A3**].

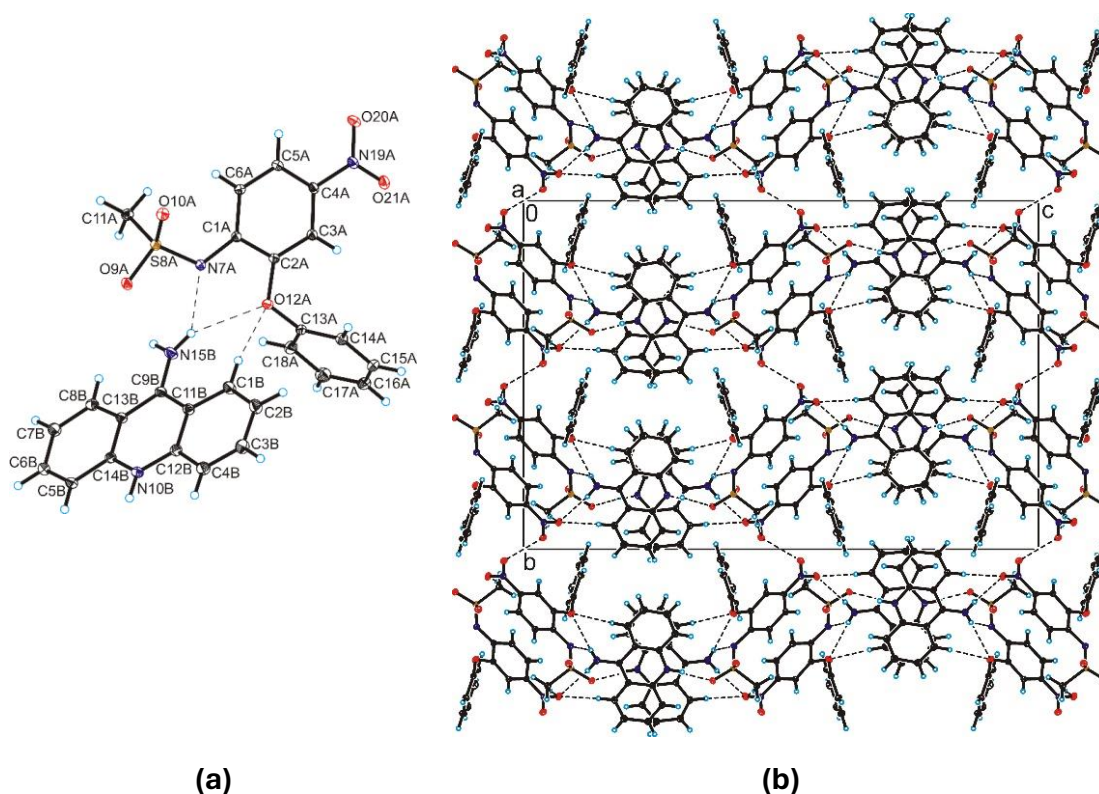
Związek **10** krystalizuje w układzie jednoskośnym, w grupie przestrzennej $I2/a$ z jedną kationem baru, dwoma anionami nimesulidu i dwoma cząsteczkami wody w jednostce asymetrycznej (rysunek 31b). Oba aniony nimesulidu przyjmują konformację podobną do obserwowanej w kryształach soli tetraalkiloamoniowych nimesulidu, z długościami wiązań $d(C-N)$ i $d(N-S)$ równymi 1,37–1,38 Å i 1,57 Å oraz kątem $\angle C-N-S$ wynoszącym 121 oraz 123°.

W kryształzie związku **10** kation baru ma liczbę koordynacyjną 10, wykazując zdeformowaną geometrię pryzmatu trygonalnego z czterema wierzchołkami na ścianach TCTPR-10 (rysunek 31d). Otoczenie koordynacyjne jonu baru składa się z atomu tlenu O2W jednej cząsteczki wody, dwóch symetrycznie równoważnych atomów O1W drugiej cząsteczki wody oraz siedmiu atomów tlenu z grup sulfonamidowych i nitrowych nimesulidu (w tym dwóch symetrycznie równoważnych atomów O9A i O9B). Koordynacja baru przez oba aniony nimesulidu jest różna. Pierwszy anion (A) koordynuje kation baru monodentnie przez atom tlenu O9A z grupy sulfonamidowej, natomiast drugi anion (B) koordynuje kation Ba^{2+} dwójako: bidentnie przez atomy O9B i O10B z grupy sulfonamidowej oraz bidentnie przez atomy O20B i O21B z grupy nitrowej. W pryzmacie trygonalnym z czterema wierzchołkami na ścianach odległości $Ba-O_{(woda)}$ wynoszą 2,679(4) i 2,897(3) Å, długości wiązań $Ba-O_{(sulfo)}$ mieszczą się w zakresie 2,702(2)–3,073(2) Å, a wiązania $Ba-O_{(nitro)}$ – mają długości 2,849(3) i 3,047(2) Å. Atom tlenu O1W mostkuje dwa sąsiednie kationy baru, podobnie jak atomy O9A i O19B obu anionów, tworząc polimerowe łańcuchy o zygzakowatym kształcie podobne do tych obserwowanych w związku **9**. Łańcuchy te są stabilizowane przez wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H\cdots N-$, $O_{(woda)}-H\cdots O_{(sulfo)}$ oraz $C-H\cdots O_{(sulfo)}$. Ponadto występują silne oddziaływania $O_{(woda)}-H\cdots\pi$ między cząsteczką wody a kationem nimesulidu. Sąsiednie łańcuchy łączą się jednak inaczej niż w związku **9** – ponieważ w drugim anionie grupy sulfonamidowa oraz nitrowa koordynują kationy baru, tworzą się dwuwymiarowe warstwy wzdłuż płaszczyzny krystalograficznej (110). W upakowaniu kryształu sąsiednie warstwy łączą się poprzez wiązania wodorowe $O_{(woda)}-H\cdots O_{(fenoksy)}$ i $C-H\cdots O_{(nitro)}$ oraz oddziaływania $C-H\cdots\pi$, $N-O\cdots\pi$ i $\pi-\pi$, tworząc trójwymiarową sieć (rysunek 32b).

Sole akrydyniowe nimesulidu

Wśród soli akrydyniowych nimesulidu w postaci krystalicznej udało się otrzymać: sól 9-aminoakrydyniową (związek **11**), sól 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoakrydyniową solwat – metanol (związek **12**) oraz sól 2-etoksy-6,9-diaminoakrydyniowa (związek **13**).

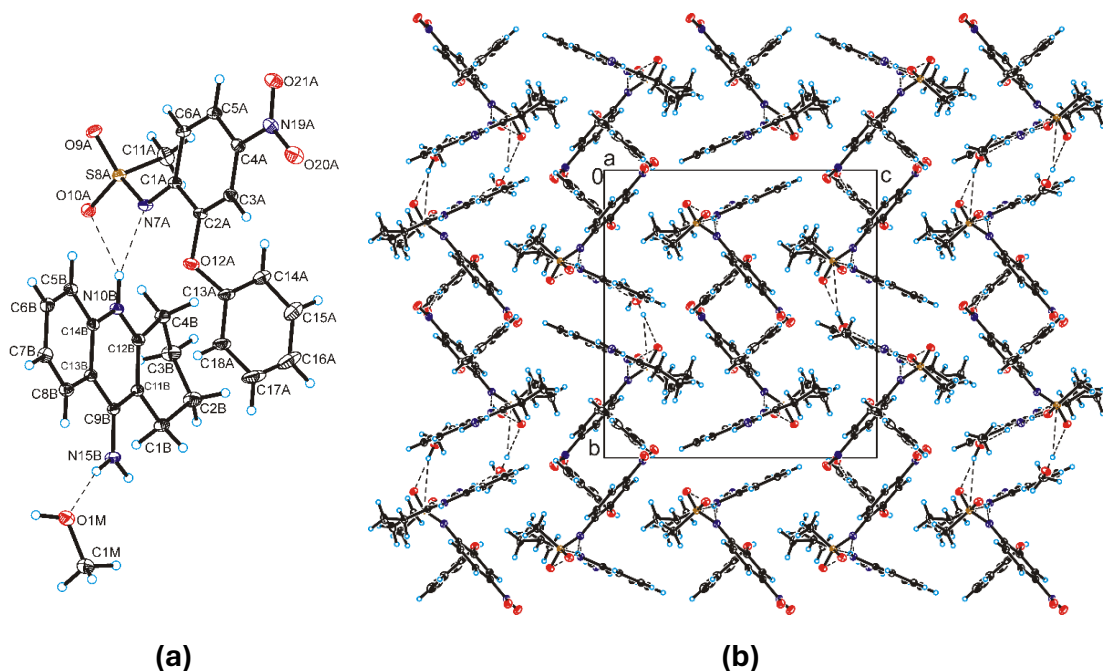
Związek **11** krystalizuje w rombowej grupie przestrzennej *Pbcn* i zawiera jeden anion nimesulidu oraz jeden kation 9-aminoakrydyniowy w asymetrycznej części komórki elementarnej (rysunek 33a). Długości wiązań $d(\text{C-N})$ (1,38 Å) oraz $d(\text{N-S})$ (1,57 Å), a także kąt $\angle \text{C-N-S}$ (120,9°) w cząsteczce nimesulidu potwierdzają przeniesienie protonu między atomem azotu (N7A) nimesulidu, a endocyklicznym atomem azotu (N10B) w cząsteczce 9-aminoakrydyny. Świadczy o tym również kąt $\angle (\text{C12B-N10B-C14B})$ w rdzeniu akrydyniowym wynoszący 122,9°, który zgodnie z wartościami literaturowymi powinien dla soli mieścić się w przedziale od ok. 122 do 124° [142]. W sieci krystalicznej związku **11** obecne są wiązania wodorowe $\text{N}^+-\text{H}\cdots\text{N}^-$ oraz $\text{N}^+-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{nimesulid})}$ między kationem 9-aminoakrydyniowym, a anionem nimesulidu, czego wynikiem jest powstanie heterodimeru [kation $\cdots$ anion]. Sąsiednie dimery są połączone poprzez wiązania wodorowe $\text{N}_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{nimesulid})}$ między endocyklicznym atomem azotu kationu akrydyniowego, a atomem tlenu anionu nimesulidu oraz wiązania wodorowe $\text{N}_{(\text{amino})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{sulfo})}$ między grupą aminową w pozycji C9 kationu, a atomem tlenu grupy sulfonamidowej. W strukturze związku **11** obecne są słabe wiązania wodorowe $\text{C}_{(\text{nimesulid})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{nimesulid})}$ oraz oddziaływania typu $\text{C}_{(\text{nimesulid})}-\text{H}\cdots\pi_{(\text{nimesulid})}$ między anionami nimesulidu tworzącymi kolumny. Kolumnowy motyw pojawia się również w przypadku kationów 9-aminoakrydyniowych, które układają się w stosy poprzez oddziaływania typu $\pi-\pi$. Struktura związku **11** jest także stabilizowana przez słabe wiązania wodorowe $\text{C}_{(\text{akrydyna})}-\text{H}\cdots\text{O}_{(\text{nimesulid})}$ pomiędzy kationami 9-aminoakrydyniowymi a anionami nimesulidu, tworząc trójwymiarową sieć krystaliczną (rysunek 33b).



Rysunek 33. Część asymetryczna komórki elementarnej (a) oraz upakowanie w sieci krystalicznej (b) w kryształzie związku **11** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %).

Związek **12** krystalizuje w jednoskośnej grupie przestrzennej $P2_1/c$ i zawiera jeden anion nimesulidu, jeden kation 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoakrydyniowy (takrynowy) oraz jedną cząsteczkę metanolu w asymetrycznej części komórki elementarnej (rysunek 34a). Długości wiązań $d(C-N)$ (1,37 Å) oraz $d(N-S)$ (1,57 Å), a także wartości kątów: $\angle C-N-S$ (122,0°) w cząsteczce nimesulidu oraz $\angle(C12B-N10B-C14B)$ (122,9°) w cząsteczce takryny, świadczą o przeniesieniu protonu między atomem azotu nimesulidu, a endocyklicznym atomem azotu takryny. W sieci krystalicznej obecne jest wiązania wodorowe $N^+-H\cdots N^-$ oraz $N_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(sulfo)}$ pomiędzy endocyklicznym atomem azotu kationu takryny a atomami azotu oraz tlenu anionu nimesulidu, w wyniku czego powstaje heterodimer [kation $\cdots$ anion]. Dodatkowo heterodimer ten stabilizowany jest poprzez wiązanie wodorowe $C_{(nimesulid)}-H\cdots\pi_{(akrydyna)}$. Sąsiednie heterodimery oddziałują ze sobą poprzez oddziaływania typu $\pi-\pi$ pomiędzy kationami takryny oraz pomiędzy kationami takryny a anionami nimesulidu tworząc bloki. Sąsiednie

bloki są połączone ze sobą poprzez oddziaływanie typu π - π oraz wiązanie wodorowe $C-H\cdots O_{(nitro)}$ między anionami nimesulidu, poprzez wiązanie wodorowe $N_{(amino)}-H\cdots O_{(sulfo)}$, a także z udziałem tlenu grupy hydroksylowej cząsteczki alkoholu poprzez wiązanie wodorowe: $O_{(metanol)}-H\cdots O_{(sulfo)}$, wiązanie wodorowe $N_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(metanol)}$ oraz wiązanie wodorowe $C_{(akrydyna)}-H\cdots O_{(metanol)}$ tworząc trójwymiarową sieć krystaliczną (rysunek 34b).



Rysunek 34. Część asymetryczna komórki elementarnej (a) oraz upakowanie cząsteczek w sieci krystalicznej (b) w kryształ związku **12** wraz z podaną numeracją atomów (elipsoidy drgań temperaturowych pokazano na poziomie 25 %).

Związek **13** krystalizuje w trójskośnej grupie przestrzennej $P-1$ i zawiera jeden anion nimesulidu oraz jeden kation 6,9-diamino-2-etoksyakrydyniowy (etakrydyniowy) w asymetrycznej części komórki elementarnej (rysunek 35a). Długości wiązań $d(C-N)$ (1,38 Å) oraz $d(N-S)$ (1,57 Å), a także kąt $\angle C-N-S$ (122,1°) w cząsteczce nimesulidu oraz kąt $\angle (C12B-N10B-C14B)$ wynoszący 122,9° w rdzeniu akrydyniowym świadczy o przeniesieniu protonu między atomem azotu nimesulidu, a endocyklicznym atomem azotu etakrydyny. W sieci krystalicznej obecne są wiązania wodorowe $N^+-H\cdots N^-$ oraz $N^+-H\cdots O_{(nimesulid)}$ między endocyklicznym atomem azotu kationu etakrydyniowego a atomem, odpowiednio, azotu i tlenu anionu nimesulidu, a także wiązania wodorowe $N_{(amino)}-H\cdots O_{(sulfo)}$ pomiędzy grupą aminową kationu etakrydyny, a atomem tlenu grupy

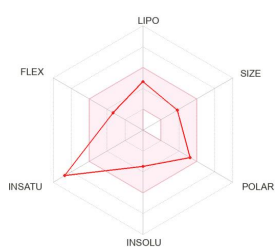
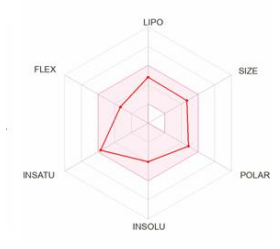
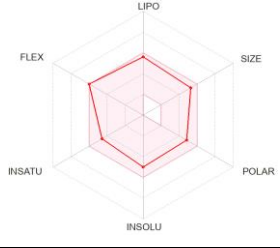
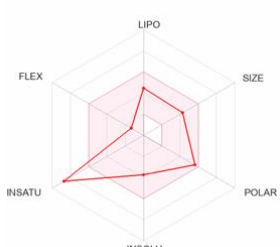
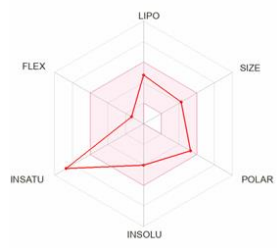
Ocena in silico właściwości farmakokinetycznych badanych soli nimesulidu

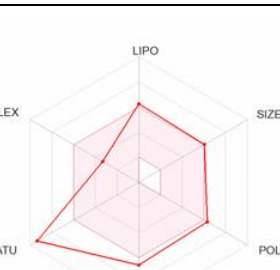
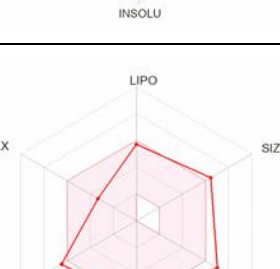
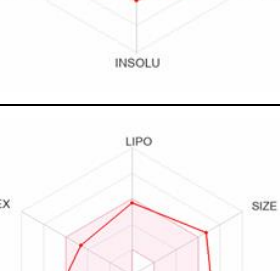
W celu oceny potencjalnej skuteczności, biodostępności oraz bezpieczeństwa otrzymanych związków przeprowadzono kompleksową analizę właściwości ADMET, uwzględniając nimesulid jako związek referencyjny. Podstawą oceny była zarówno analiza wartości fizykochemicznych, jak i ich graficzna prezentacja na wykresach radarowych, które porównują poszczególne cząsteczki względem typowych profili leków doustnych. Wykresy ADME zostały wygenerowane na podstawie sześciu wskaźników: lipofilowości (lipo), rozmiaru cząsteczki (size), polarności (polar), rozpuszczalności w wodzie (insolu), nasycenia strukturalnego (insatu) oraz elastyczności (flex) (tabela 5).

Większość analizowanych związków wpisuje się w pożądany zakres parametrów opisujących cząsteczki lekopodobne, co potwierdzają zbliżone do wartości referencyjnych kontury radarów ADME. Związki **1–4**, **6–7** wykazują korzystny balans sześciu cech – charakteryzują się umiarkowaną lipofilowością, odpowiednim rozmiarem, właściwą polarnością i akceptowalnym poziomem nasycenia, co sugeruje ich dobre dopasowanie do profilu leku doustnego. W przeciwieństwie do nich, związki **9–13** odstają od tego wzorca, przede wszystkim ze względu na zbyt dużą masę cząsteczkową oraz nadmierną polarność, co może ograniczać ich biodostępność i skuteczność przy podaniu doustnym.

Wartość parametru logP (XLOGP3), który opisuje lipofilowość, dla większości związków mieści się w akceptowalnym zakresie poniżej 5, co sprzyja dobrej równowadze między rozpuszczalnością w wodzie a zdolnością przenikania przez błony biologiczne. Jedynie związek **11** przekracza tę granicę, osiągając wartość 5,45, co może sugerować zwiększoną tendencję do akumulacji w tkankach lipidowych i obniżoną biodostępność. Z kolei masa cząsteczkowa większości związków pozostaje poniżej wartości progowej 500 g/mol, co jest zgodne z regułą Lipińskiego i korzystne z punktu widzenia wchłaniania jelitowego – związki **9–13** przekraczają ten próg, co może negatywnie wpłynąć na ich właściwości farmakokinetyczne.

Tabela 5. Analiza parametrów ADME przeprowadzona dla nimesulidu oraz związków **1–4, 6–7** oraz **9–13**.

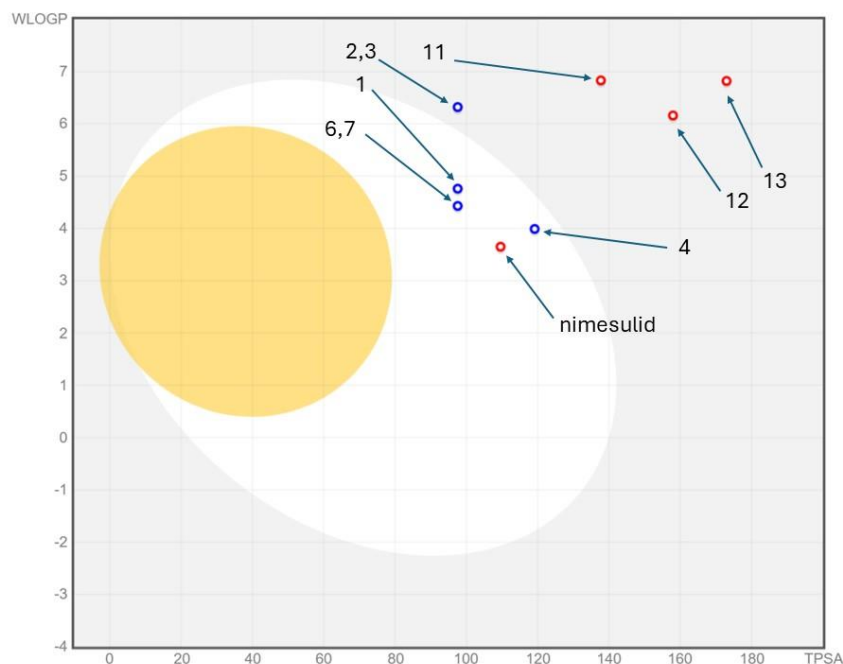
Związek	Radar biodostępności	XLOGP3	MW	TPSA	LOG S (ESOL)	F. Csp ³	NRB
nimesulid		2,60	308,31	109,60	-3,48	0,08	5
1		2,88	381,45	97,57	-4,03	0,29	5
2,3		4,35	437,55	97,57	-5,00	0,43	9
4		2,34	348,31	119,16	-3,73	0,08	2
6,7		2,60	346,40	97,57	-3,70	0,08	5

9		3,90	787,96	213,60	-6,92	0,08	10
10		3,42	756,27	222,83	-6,41	0,08	10
11		5,45	502,54	137,73	-6,59	0,04	5
12		4,50	538,62	157,18	-6,11	0,22	5
13		4,43	561,61	172,98	-6,13	0,11	7

Polarność cząsteczek wyrażona przez wartość TPSA dla związków **1-4,6,7,11** znajduje się w przedziale poniżej $140 \text{ \AA}^2$, co uznaje się za sprzyjające wchłanianiu przez przewód pokarmowy, natomiast wyższe wartości TPSA w związkach **9-10,12,13** mogą oznaczać ograniczenia w ich przenikalności przez błony biologiczne. Również rozpuszczalność w wodzie, oszacowana na podstawie parametru logS, pozostaje na akceptowalnym poziomie dla związków **1-4, 6-7** natomiast dla związków **9-13** wartości logS wynoszą poniżej -6, co wskazuje na ich niską rozpuszczalność i potencjalne trudności formulacyjne.

Parametr F_{sp}^3 , opisujący udział atomów węgla o hybrydazacji sp^3 a tym samym nasycenie strukturalne, osiąga wartości powyżej 0,2 jedynie dla związków **1-3** i **12**, co może świadczyć o ich większym potencjale jako cząsteczek lekopodobnych. Pozostałe związki wykazują niższy poziom nasycenia, co może mieć wpływ na ich stabilność metaboliczną. Z kolei, liczba wiązań rotacyjnych (NRB), związana z elastycznością cząsteczki, pozostaje na korzystnym poziomie dla wszystkich analizowanych związków, nie przekraczając granicznej wartości 10, co sprzyja dobrej biodostępności i ogranicza ryzyko niekorzystnych konformacji przestrzennych.

Dalszą ocenę właściwości absorpcyjnych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu BOILED-Egg, który na podstawie wartości TPSA i logP pozwala przewidzieć zdolność związków do przenikania przez przewód pokarmowy oraz barierę krew-mózg (rysunek 36). Związki **1, 4, 6** i **7**, podobnie jak nimesulid, znajdują się w obszarze białym (białka), co oznacza wysokie prawdopodobieństwo dobrej absorpcji jelitowej. Z kolei związki **2, 3, 11-13** nie mieszczą się w tym obszarze, co sugeruje ograniczone wchłanianie po podaniu doustnym. Żaden z analizowanych związków nie znajduje się w obszarze żółtym (żółtka), co oznacza, że nie przewiduje się ich przenikania przez barierę krew-mózg. Dodatkowo, związki **1-4, 6, 7** nie są substratami P-glikoproteiny, co może prowadzić do ich utrudnionego usuwania z komórek i wpływać na biodostępność.



Rysunek 36. Wykres BOILED-EGG dla związków **1–4**, **6–7** oraz **9–13**.

Analiza przewidywanej toksyczności z wykorzystaniem platformy Protox III wykazała, że większość badanych związków (związki **1–9** i **12**) zalicza się do klasy IV toksyczności, co odpowiada najczęściej wartości LD_{50} równej 997 mg/kg (poziom zbliżony do toksyczności referencyjnego nimesulidu) i wskazuje na umiarkowaną toksyczność po podaniu doustnym, co sugeruje względnie bezpieczny profil tych cząsteczek w kontekście dalszego rozwoju (tabela 6).

Związki **10**, **11** i **13** zostały natomiast sklasyfikowane jako związki III klasy toksyczności, z wartością LD_{50} wynoszącą odpowiednio 201 mg/kg (związek **10**) oraz 200 mg/kg (związki **11** i **13**). Oznacza to wyższy poziom toksyczności w porównaniu do pozostałych związków i wskazuje na potrzebę zachowania ostrożności przy ocenie ich przydatności.

Tabela 6. Przewidywane dawki LD₅₀ oraz przewidywane klasy toksyczności nimesulidu oraz związków **1–13** obliczone przy użyciu programu ProTox 3.0.

Związek	Przewidywana dawka LD ₅₀ [mg/kg]	Przewidywana klasa toksyczności
Nimesulid	997	4
1	997	4
2	997	4
3	997	4
4	997	4
5	997	4
6	997	4
7	997	4
8	997	4
9	997	4
10	201	3
11	200	3
12	400	4
13	200	3

5. Podsumowanie i wnioski

W ramach rozprawy doktorskiej przeprowadzono syntezę, charakterystykę strukturalną oraz ocenę *in silico* właściwości farmakokinetycznych 13 nowych soli nimesulidu w formie krystalicznej.

W wyniku przeprowadzonych syntez otrzymano sole nimesulidu:

- 3 sole alkiloamoniowe: sól tetrametyloamoniową (**1**), sól tetraetyloamoniową (polimorf I) (**2**) oraz sól tetraetyloamoniową (polimorf II) (**3**);
- 7 soli metali grupy 1 oraz grupy 1 układu okresowego: monohydrat soli sodowej (**4**), 8-hydrat soli sodowej (**5**), sól potasową (polimorf I) (**6**), sól potasową (polimorf II) (**7**), 8-hydrat soli potasowej (**8**), 3-hydrat soli strontowej (**9**) oraz 2-hydrat soli barowej (**10**);
- 3 sole akrydyniowe: sól 9-aminoakrydyniową (**11**), sól 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoakrydyniową solwat – metanol (**12**) oraz sól 2-etoksy-6,9-diaminoakrydyniową (**13**).

Nie wszystkie syntez zakończyły się sukcesem – niektóre związki uzyskano w postaci olejów (sole alkiloamoniowe: *n*-propylowa, izopropylowa, *n*-butylowa oraz *tert*-butylowa) lub jako amorficzne ciała stałe (sole: litowa, magnezowa oraz wapniowa) lub z niewielką wydajnością (sól akrydyny).

Analiza temperatur topnienia otrzymanych soli nimesulidu wskazuje, że trzy związki (**2**, **3** i **8**) posiadają niższe temperatury topnienia, niż czysty nimesulid (149 °C), a pozostałe jedenaście związków charakteryzuje się wyższą temperaturą topnienia niż ten lek, co jest szczególnie istotne w kontekście formulacji leków stałych, gdzie stabilność może istotnie wpływać na trwałość produktu leczniczego i jego bezpieczeństwo podczas przechowywania oraz transportu.

Zaobserwowano również wpływ rozpuszczalników/mieszanin rozpuszczalników na przebieg procesu krystalizacji związków. W przypadku związków **4**, **5**, **8** oraz **9** otrzymano hydraty, a związek **12** to solwat metanolu.

Z kolei związki **2–3** oraz **6–7** to pary odmian polimorficznych odpowiednio soli tetretyleamoniowej oraz soli potasowej nimesulidu.

Otrzymane związki zostały scharakteryzowane metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach. Większość związków krystalizuje w jednoskośnym układzie krystalograficznym w grupie przestrzennej: $P2_1/n$ (związki **1**, **2**, **6** oraz **9**), $P2_1/c$ (związki **3** oraz **12**), $I2/a$ (związek **10**) oraz $C2/c$ (związek **4**), niektóre związki krystalizują w układzie trójskośnym w grupie przestrzennej $P-1$ (związki **5**, **8** oraz **13**), a dwa związki – w układzie rombowym (grupa przestrzenna: $P2_12_12_1$ (związek **7**) oraz grupa przestrzenna: $Pbca$ (związek **11**).

Analiza struktur krystalicznych badanych związków potwierdziła występowanie nimesulidu w formie zjonizowanej i wskazała niewielkie różnice w parametrach geometrycznych charakteryzujących anion nimesulidu. Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych oraz upakowania jonów w kryształach badanych związków wskazuje natomiast, że w ich strukturach krystalicznych występują różnorodne oddziaływania międzycząsteczkowe, takie jak: wiązania wodorowe ($O-H\cdots O$, $O-H\cdots N$, $N-H\cdots O$, $C-H\cdots O$, $C-H\cdots N$), oddziaływania jonowe, oddziaływania typu $\pi-\pi$ oraz $C-H\cdots\pi$ stabilizujące ich sieci krystaliczne. Ciekawą strukturę posiadają związki **5** i **8** (odpowiednio uwodnione sole sodowa i potasowa), które są przykładami unikalnych, izostrukturnych soli tworzących kanały protonowe H_3O^+/H_2O , co może mieć znaczenie dla potencjalnych zastosowań w obszarach transportu protonów czy projektowania nowych materiałów. Jednocześnie kryształy takich związków charakteryzują się zazwyczaj niższą stabilnością termiczną i większym ryzykiem rozkładu lub przemian fazowych, co może utrudniać ich zastosowanie w formulacjach farmaceutycznych.

Dla otrzymanych związków przeprowadzono również analizę ADMET in silico, która umożliwiła wstępną ocenę ich właściwości biofarmaceutycznych, potencjalnych interakcji metabolicznych oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Na podstawie przeprowadzonej analizy ADME można stwierdzić, że:

- wartości większości parametrów dla związków **1–4** oraz **6–7**, mieszczą się w granicach referencyjnych większości parametrów na wykresie radarowym ADME (lipofilowość, rozmiar, polarność, rozpuszczalność, nasycenie, elastyczność), co wskazuje na ich wysoką zgodność z profilem typowych leków doustnych, jednakże stopień nasycenia dla związków **4, 6, 7** (tak, jak dla nimesulidu) znajduje się poza zalecanym zakresem, co może wpływać negatywnie na ich stabilność,
- związki **1–3** wyróżniają się pełnym dopasowaniem do wszystkich parametrów radarowych, w tym optymalnym stopniem nasycenia, co wskazuje na ich wysoką lekopodobność,
- związki **9–13** wykazują nieznaczne przekroczenia parametrów masy cząsteczkowej, polarności, rozpuszczalności oraz stopnia nasycenia, co może ograniczać ich biodostępność i wymagać optymalizacji strukturalnej,
- zgodnie z przewidywaniami modelu BOILED-Egg, związki **1, 4, 6** oraz **7** – tak jak nimesulid – mają wysokie prawdopodobieństwo dobrej absorpcji w przewodzie pokarmowym, podczas gdy związki **2–3** oraz **11–13** wykazują słabszą prognozę wchłaniania doustnego; żaden ze związków nie wykazuje zdolności do przenikania bariery krew-mózg, co minimalizuje ryzyko działań niepożądanych w ośrodkowym układzie nerwowym,
- związki **1–4** oraz **6–7** nie są substratami P-glikoproteiny, co wskazuje na ich ograniczoną zdolność do ich aktywnego transportu i eliminacji, co może wpływać na ich biodostępność.
- większość związków wykazuje toksyczność porównywalną do nimesulidu (klasa IV, LD₅₀ ~997 mg/kg), co wskazuje na umiarkowane ryzyko toksyczne; wyższą toksyczność (klasa III) zaobserwowano jedynie dla związków **10, 11 i 13**, które mogą wymagać szczegółowej oceny bezpieczeństwa przed dalszym rozwojem farmaceutycznym.

6. Literatura

1. Hopkins, S., Yang, V., & Liew, D. F. L. (2025). Choosing a nonsteroidal anti-inflammatory drug for pain. *Australian Prescriber*, 48, 139–144.
2. Slater, D., Kunnathil, S., McBride, J., & Koppala, R. (2010). Pharmacology of nonsteroidal antiinflammatory drugs and opioids. *Seminars in Interventional Radiology*, 27(4), 400–411.
3. Qian, W., Ji, G., & Zhang, L (2025). Non-steroidal anti-inflammatory drugs on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: From molecular mechanisms to potential clinical applications. *Authorea*.
4. Bobek, D., Banić Stipetić, A., Franić, M., Lucijanić, M., Lucijanić, J., Gudelj Gračanin, A., Mijačika, L., & Perić, P. (2022). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with advanced active rheumatoid arthritis. *Acta Clinica Croatica*, 61(4), 588–598.
5. Hersh, E. V., Moore, P. A., Grosser, T., Polomano, R. C., Farrar, J. T., Saraghi, M., Juska, S. A., Mitchell, C. H., & Theken, K. N. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in postsurgical dental pain. *Journal of Dental Research*, 99(7), 777–786.
6. Wong, R. S. Y. (2019). Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer prevention and cancer promotion. *Advances in Pharmacological Sciences*, 3418975.
7. Truong, C. (2015, November). Low-dose acetylsalicylic acid for primary prevention of cardiovascular disease: Do not misinterpret the recommendations. *Canadian Family Physician*, 61(11), 971–975.
8. Undas, A., Brummel-Ziedins, K. E., & Mann, K. G. (2007). Antithrombotic properties of aspirin and resistance to aspirin: Beyond strictly antiplatelet actions. *Blood*, 109(6), 2285–2292.
9. Dunn, K. E., Sigmon, S. C., & Strain, E. C. (2019). A systematic review of laboratory evidence for the abuse liability of analgesics: Implications for tramadol and comparisons with other analgesics. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 704.

10. Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, 10, 1–11.
11. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218.
12. Rouzer, C. A., & Marnett, L. J. (2009). Cyclooxygenases: Structural and functional insights. *Journal of Lipid Research*, 50(Suppl), S29–S34.
13. Stiller, C. O., & Hjemdahl, P. (2022). Lessons from 20 years with COX-2 inhibitors: Importance of dose-response considerations and fair play in comparative trials. *Journal of Internal Medicine*, 292(4), 557–574.
14. Cegięła, U., Janiec, W., Folwarczna, J., Janas, A., Janiec, R., Kaczmarczyk-Sedlak, I., ... & Trzeciak, H. I. (2021). *Kompendium Farmakologii* 24, 372-374. PZWL
15. Maghsoudi, H., Sheikhnia, F., Sitarek, P., Hajmalek, N., Hassani, S., Rashidi, Maghsoudi V., Khodagholi, S., Mir, S.M., Malekinejad, F., Kheradmand, F., Ghorbanpour, M., Ghasemzadeh, N., & Kowalczyk, T. (2023). *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Prostate Cancer*. In Encyclopedia.
16. Gunaydin, C., & Bilge, S. S. (2018). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs at the molecular level. *The Eurasian Journal of Medicine*, 50(2), 116.
17. Vane, J. R., & Botting, R. M. (1998). Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 104(3S1), 2S-8S.
18. Epomedicine. (2022). NSAIDs: Mnemonics. Dostęp: <https://epomedicine.com/medical-students/nsaids-mnemonics/> z dnia 30.09.2025.
19. Anekar, A. A., Hendrix, J. M., & Cascella, M. (2023). WHO analgesic ladder. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/> z dnia 30.09.2025.

20. Woroń, J. (2017). Drabina analgetyczna WHO-prosty schemat leczenia przeciwbólowego. *Medycyna po Dyplomie*, 26812.
21. Woroń, J., Dobrogowski, J., Wordliczek, J., & Kleja, J. (2011). Leczenie bólu w oparciu o drabinę analgetyczną WHO. *Medycyna po dyplomie*, 8(185), 52-61.
22. O'Carrigan, B., Wong, M. H. F., Willson, M. L., Stockler, M. R., Pavlakis, N., & Goodwin, A. (2017). Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(10), CD003474.
23. V. Subramaniam, A., Salem Yehya, A. H., & Oon, C. E. (2019). Molecular basis of cancer pain management: an updated review. *Medicina*, 55(9), 584.
24. Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T., & Lanas, A. (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 24(2), 121-132.
25. Dixit, M., Doan, T., Kirschner, R., & Dixit, N. (2010). Significant acute kidney injury due to non-steroidal anti-inflammatory drugs: inpatient setting. *Pharmaceuticals*, 3(4), 1279-1285.
26. Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging and Disease*, 9(1), 143.
27. Kress, H. G., Baltov, A., Basiński, A., Berghea, F., Castellsague, J., Codreanu, C., ... & Woroń, J. (2016). Acute pain: a multifaceted challenge—the role of nimesulide. *Current Medical Research and Opinion*, 32(1), 23-36.
28. Singla, A. K., Chawla, M., & Singh, A. (2000). Review nimesulide: Some pharmaceutical and pharmacological aspects—An update. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52(5), 467-486.
29. Maffei Facino, R., Carini, M., & Aldini, G. (1993). Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites. *Drugs*, 46, 15-21.
30. Franchi, S., Heiman, F., Visentin, E., & Sacerdote, P. (2015). Survey on appropriateness of use of nimesulide in nine European countries. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 51-55.

31. Seedher, N., & Bhatia, S. (2003). Solubility enhancement of Cox-2 inhibitors using various solvent systems. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 4, 36-44.
32. Nimesulide (51803-78-2), Chemical Book (Dostęp: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB0138084.htm z dnia 30.09.2025).
33. Nimesulide, [w:] DrugBank [online], University of Alberta, DB04743 (Dostęp: <https://go.drugbank.com/drugs/DB04743> z dnia 30.09.2025).
34. Nimesulide, [w:] PubChem [online], United States National Library of Medicine (Dostęp: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Nimesulide> z dnia 30.09.2025).
35. Farmakopea Polska, IX (2011) *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*, Warszawa.
36. European Medicines Agency. (2023). *Annex III: Amendments to the Summary of Product Characteristics and Package Leaflet* [Regulatory document]. European Medicines Agency.
37. Bianchi, M., Ferrario, P., Balzarini, P., & Broggin, M. (2006). Plasma and synovial fluid concentrations of nimesulide and its main metabolite after a single or repeated oral administration in patients with knee osteoarthritis. *Journal of International Medical Research*, 34(4), 348-354.
38. Bernareggi, A. (2001). Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide. *Inflammopharmacology*, 9(1), 81-89.
39. Rainsford, K. D. (2005). The discovery, development and novel actions of nimesulide. In *Nimesulide—Actions and Uses* (pp. 82-88). Basel: Birkhäuser Basel.
40. Bhogala, B. R., & Nangia, A. (2017). Pharmaceutical solvates, hydrates and amorphous forms: A special emphasis on cocrystals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 25–45.
41. Palpandi, P., Bulusu, R., Kommineni, N., Khan, W., & Singh, M. (2021). Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *International Journal of Pharmaceutics*, 604, 120745.

42. Couillaud, B. M., Espeau, P., Mignet, N., & Corvis, Y. (2019). State of the art of pharmaceutical solid forms: From crystal property issues to nanocrystals formulation. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 14(1), 8–23.
43. Patel, D. J., & Puranik, P. K. (2020). Pharmaceutical Co-crystal: An Emerging Technique to enhance Physicochemical properties of drugs. *International Journal of ChemTech Research*, 13, 283-290.
44. Thakuria, R., & Sarma, B. (2018). Drug-drug and drug-nutraceutical cocrystal/salt as alternative medicine for combination therapy: a crystal engineering approach. *Crystals*, 8(2), 101.
45. Aitipamula, S.; Banerjee, R.; Bansal, A. K.; Biradha, K.; Cheney, M. L.; Choudhury, A. R.; Zaworotko, M. J. et al. Polymorphs, salts, and cocrystals: what's in a name?. *Crystal Growth & Design* 2012, 12(5), 2147-2152.
46. Hossain Mithu, M. S., Economidou, S., Trivedi, V., Bhatt, S., & Douroumis, D. (2021). Advanced methodologies for pharmaceutical salt synthesis. *Crystal Growth & Design*, 21(2), 1358-1374.
47. Berry, D. J., & Steed, J. W. (2017). Pharmaceutical cocrystals, salts and multicomponent systems; intermolecular interactions and property based design. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 3-24.
48. Hilfiker, R., Blatter, F., & Raumer, M. V. (2006). Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products. *Polymorphism: In The Pharmaceutical Industry*, 1-19.
49. Montejo-Bernardo, J. M., Garcia-Granda, S., Bayod-Jasanada, M. S., Llavona-Díaz, L., & Llorente, I. (2005). On the solid state conformation of azithromycin monohydrate and dihydrate pseudopolymorphs. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials*, 220(1), 66-73.
50. Foulds, G., Shepard, R. M., & Johnson, R. B. (1990). The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 25(suppl_A), 73-82.
51. Gandhi, R., Pillai, O., Thilagavathi, R., Gopalakrishnan, B., Kaul, C. L., & Panchagnula, R. (2002). Characterization of azithromycin hydrates. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 175-184.

52. Timoumi, S., Mangin, D., Peczalski, R., Zagrouba, F., & Andrieu, J. (2014). Stability and thermophysical properties of azithromycin dihydrate. *Arabian Journal of Chemistry*, 7(2), 189-195.
53. Retsema, J. A., Bergeron, J. M., Girard, D., Milisen, W. B., & Girard, A. E. (1993). Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse thigh model. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 31(suppl_E), 5-16.
54. Neglur, R., Hosten, E., Aucamp, M., Liebenberg, W., & Grooff, D. (2018). Water and the relationship to the crystal structure stability of azithromycin: Thermal investigations of solvatomorphism, amorphism and polymorphism. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 132, 373-384.
55. Saal, C., & Becker, A. (2013). Pharmaceutical salts: A summary on doses of salt formers from the Orange Book. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(4), 614-623.
56. Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 47-60.
57. Elder, D. P., Holm, R., & De Diego, H. L. (2013). Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 88-100.
58. Kim, J., Lim, S., Kim, M., Ban, E., Kim, Y., & Kim, A. (2024). Using the Cocrystal Approach as a Promising Drug Delivery System to Enhance the Dissolution and Bioavailability of Formononetin Using an Imidazole Coformer. *Pharmaceutics*, 17(11), 1444.
59. Trask, A. V. (2007). An overview of pharmaceutical cocrystals as intellectual property. *Molecular Pharmaceutics*, 4(3), 301-309.
60. Da Silva, C. C., Guimarães, F. F., Ribeiro, L., & Martins, F. T. (2016). Salt or cocrystal of salt? Probing the nature of multicomponent crystal forms with infrared spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 167, 89-95.
61. Kiguchiya, A., Teraoka, R., Sakane, T., & Yonemochi, E. (2019). A New Method for Classification of Salts and Cocrystals Using Solid-State UV Spectrophotometry. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 67(9), 945-952.

62. Quintano, M., Moura Jr, R. T., & Kraka, E. (2023). The pKa rule in light of local mode force constants. *Chemical Physics Letters*, 826, 140654.
63. Dhaval, M., Dudhat, K., Gadoya, A., Shah, S., Pethani, T., Jambukiya, N., ... & Borkhataria, C. (2025). Pharmaceutical Salts: Comprehensive Insights From Fundamental Chemistry to FDA Approvals (2019–2023). *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech*, 26(1), 36.
64. Pratik, S. M., & Datta, A. (2016). Nonequimolar mixture of organic acids and bases: an exception to the rule of thumb for salt or cocrystal. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(30), 7606-7613.
65. Cruz-Cabeza, A. J. (2012). Acid–base crystalline complexes and the p K a rule. *CrystEngComm*, 14(20), 6362-6365.
66. Putra, O. D., Furuishi, T., Yonemochi, E., Terada, K., & Uekusa, H. (2016). Drug–drug multicomponent crystals as an effective technique to overcome weaknesses in parent drugs. *Crystal Growth & Design*, 16(7), 3577-3581.
67. Martin, F. A., Pop, M. M., Borodi, G., Filip, X., & Kacso, I. (2013). Ketoconazole salt and co-crystals with enhanced aqueous solubility. *Crystal Growth & Design*, 13(10), 4295-4304.
68. Nechipadappu, S. K., Tekuri, V., & Trivedi, D. R. (2017). Pharmaceutical co-crystal of flufenamic acid: synthesis and characterization of two novel drug–drug co-crystal. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(5), 1384-1390.
69. Liu, F., Song, Y., Liu, Y. N., Li, Y. T., Wu, Z. Y., & Yan, C. W. (2018). Drug-bridge–drug ternary cocrystallization strategy for antituberculosis drugs combination. *Crystal Growth & Design*, 18(3), 1283-1286.
70. Gopi, S. P., Ganguly, S., & Desiraju, G. R. (2016). A drug–drug salt hydrate of norfloxacin and sulfathiazole: enhancement of in vitro biological properties via improved physicochemical properties. *Molecular Pharmaceutics*, 13(10), 3590-3594.
71. Sykuła, A., Łodyga-Chruścińska, E., & Zakrzewski, M. (2006). Polimorfizm-jego wpływ na substancje farmaceutyczne. *Zeszyty Naukowe. Technologia i Chemia Spożywcza/Politechnika Łódzka*, (70 (nr 984)), 93-106.
72. Stańczyk A. & Stańczyk C. (2013). Polymorphism of pharmaceuticals, *Lek w Polsce*, vol 23 nr. 10

73. Druzhbin, D.A., Drebeschchak, T.N., Min'kov, V.S., Boldyreva, E.V. (2015) *Zhurnal Strukturnoi Khimii*, 56, 332
74. Nichols, G., & Frampton, C. S. (1998). Physicochemical characterization of the orthorhombic polymorph of paracetamol crystallized from solution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87(6), 684–693
75. Aaltonen, J., Allesø, M., Mirza, S., Koradia, V., Gordon, K. C., & Rantanen, J. (2009). Solid form screening—a review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71(1), 23-37.
76. Bharate, S. S. (2021). Recent developments in pharmaceutical salts: FDA approvals from 2015 to 2019. *Drug Discovery Today*, 26(2), 384-398.
77. Morris, K. R., Fakes, M. G., Thakur, A. B., Newman, A. W., Singh, A. K., Venit, J. J., ... & Serajuddin, A. T. (1994). An integrated approach to the selection of optimal salt form for a new drug candidate. *International Journal of Pharmaceutics*, 105(3), 209-217.
78. Bastin, R. J., Bowker, M. J., & Slater, B. J. (2000). Salt selection and optimisation procedures for pharmaceutical new chemical entities. *Organic Process Research & Development*, 4(5), 427-435.
79. Elder, D. P., Holm, R., & De Diego, H. L. (2013). Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 88-100.
80. Kumar, L., Amin, A., & Bansal, A. K. (2007). An overview of automated systems relevant in pharmaceutical salt screening. *Drug Discovery Today*, 12(23-24), 1046-1053.
81. Balbach, S., & Korn, C. (2004). Pharmaceutical evaluation of early development candidates “the 100 mg-approach”. *International Journal of Pharmaceutics*, 275(1-2), 1-12.
82. Krajcar, D., Grabnar, I., Jereb, R., Legen, I., & Opara, J. (2023). Predictive Potential of BCS and Pharmacokinetic Parameters on Study Outcome: Analysis of 198 In Vivo Bioequivalence Studies. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 48, 241–255.
83. Papich, M. G., & Martinez, M. N. (2015). Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in

- Dogs: Challenges and Pitfalls. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 17(4), 948–964.
84. Premakumar, S. V., Vishwanath, B. A., & Swapna, D. (2024). Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of BCS Class II Drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 84(7), 153–161.
 85. Samineni, R., Chimakurthy, J., & Konidala, S. (2022). Emerging Role of Biopharmaceutical Classification and Biopharmaceutical Drug Disposition System in Dosage form Development: A Systematic Review. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(6), 706–713.
 86. Tarivitla, L. P., & Reddy, M. S. (2021). An Overview of the Biopharmaceutics Classification System (BCS). *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 217–221.
 87. Chen, J., Sarma, B., Evans, J. M. B., & Myerson, A. S. (2011). Pharmaceutical Crystallization. *Crystal Growth & Design*, 11(4), 887–895.
 88. Mullin, J. W. (2001). *Crystallization* (4th ed., pp. 25–60). Butterworth-Heinemann
 89. El-Yafi, A. K., & El-Zein, H. (2015). Technical crystallization for application in pharmaceutical material engineering: Review article. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(4), 283–291.
 90. Myerson, A. S. (2002). *Handbook of Industrial Crystallization* (2nd ed., pp. 55–95, 120–150). Butterworth-Heinemann.
 91. Jones, E. C. L., et al. (2020). Crystallisation Behaviour of Pharmaceutical Compounds: The Role of Polymorphism in Drug Development. *Pharmaceutical Research*, 37(1), 1–13
 92. Censi, R., et al. (2015). Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Drugs. *Pharmaceutical Research*, 32(11), 2951–2969
 93. Bongioanni, A., Bueno, M. S., Mezzano, B. A., Longhi, M. R., & Garnero, C. (2022). Pharmaceutical crystals: Development, optimization, characterization and biopharmaceutical aspects. In *Crystal Growth and Chirality-Technologies and Applications*. IntechOpen.
 94. Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., & Ward, S. C. (2016). The Cambridge structural database. *Structural Science*, 72(2), 171–179.

95. Dupont, L., Pirotte, B., Delarge, J., Masereel, B., & Geczy, J. (1995). Nimesulide. *Acta crystallographica. Section C: Crystal structure communications*, C51, 507-509.
96. Sanphui, P., Sarma, B., & Nangia, A. (2011). Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(6), 2287-2299.
97. Banti, C. N., Papatriantafyllopoulou, C., Manoli, M., Tasiopoulos, A. J., & Hadjikakou, S. K. (2016). Nimesulide silver metallodrugs, containing the mitochondriotropic, triaryl derivatives of pnictogen; Anticancer activity against human breast cancer cells. *Inorganic Chemistry*, 55(17), 8681-8696.
98. Wang, M., Ma, Y., Shi, P., Du, S., Wu, S., & Gong, J. (2020). Similar but not the same: Difference in the ability to form cocrystals between nimesulide and the pyridine analogues. *Crystal Growth & Design*, 21(1), 287-296.
99. Geczy, J. (1998). Nimesulide salt cyclodextrin inclusion complexes. U.S. Patent no. 5744165.
100. Braga, S. S., Ribeiro-Claro, P., Pillinger, M., Gonçalves, I. S., Pereira, F., Fernandes, A. C., ... & Teixeira-Dias, J. J. (2003). Encapsulation of sodium nimesulide and precursors in β -cyclodextrin. *Organic & Biomolecular chemistry*, 1(5), 873-878.
101. Doogue, M. P., & Polasek, T. M. (2013). The ABCD of clinical pharmacokinetics. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 4(1), 5-7.
102. Aina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717.
103. Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 89-98.
104. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., & Wendoloski, J. J. (1999). A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 1(1), 55-68.

105. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H. Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(12), 2615–2623.
106. Egan, W. J., Merz, K. M., & Baldwin, J. J. (2000). Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(21), 3867–3877.
107. Daina, A., & Zoete, V. (2016). A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *Chemistry Enabling Drug Discovery*, 11(11), 1117–1121.
108. Anthoni, U., et al. (1989). Tetramine: Occurrence in marine organisms and pharmacology. *Toxicon*, 27(7), 707–716.
109. DiPalma, J. R., McGraw-Hill, E., & Drill's, E. D. (1971). *Pharmacology in Medicine*. McGraw-Hill.
110. Burn, J. H., & Dale, H. H. (1915). The action of certain quaternary ammonium bases. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 6, 417–438.
111. Neef, C., Oosting, R., & Meijer, D. K. F. (1984). Structure-pharmacokinetics relationship of quaternary ammonium compounds. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 328(2), 103–110.
112. Kleinhaus, A. L., & Prichard, J. W. (1977). Close relation between TEA responses and Ca-dependent membrane phenomena of four identified leech neurons. *Journal of Physiology*, 270(1), 181–194.
113. Akk, G., & Steinbach, J. H. (2003). Activation and block of mouse muscle-type nicotinic receptors by tetraethylammonium. *Journal of Physiology*, 551, 155–168.
114. Mirocki, A., Lopresti, M., Palin, L., Conterosito, E., Sikorski, A., & Milanesio, M. (2022). Exploring the molecular landscape of multicomponent crystals formed by naproxen drug and acridines. *Crystal Engineering Communication*, 24(39), 6839–6853.
115. Mirocki, A., & Sikorski, A. (2022). Structural characterization of multicomponent crystals formed from diclofenac and acridines. *Materials*, 15(4), 1518.

116. Mirocki, A., & Sikorski, A. (2020). Influence of halogen substituent on the self-assembly and crystal packing of multicomponent crystals formed from ethacridine and meta-halobenzoic acids. *Crystals*, 10(2), 79.
117. Nowak, P., & Sikorski, A. (2025). Synthesis, structural characterization, Hirshfeld surface analysis, and evaluation of nonlinear optical properties of novel cocrystal of acridine with 2,4-dihydroxybenzaldehyde. *Materials*, 18(7), 1492.
118. Mirocki, A., Górniak, A., Nowak, P., Wojtas, Ł., & Sikorski, A. (2024). Crystallization from solution versus mechanochemistry to obtain double-drug multicomponent crystals of ethacridine with salicylic/acetylsalicylic acids. *Scientific Reports*, 14, 12345.
119. Mitra, S., Muni, M., Shawon, N. J., Das, R., Emran, T. B., Sharma, R., Chandran, D., Islam, F., Hossain, M. J., Safi, S. Z., & Sweilam, S. H. (2022). Tacrine derivatives in neurological disorders: Focus on molecular mechanisms and neurotherapeutic potential. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 7252882.
120. Szymański, P., Skibiński, R., Inglot, T., Bajda, M., Jończyk, J., Malawska, B., & Mikiciuk-Olasik, E. (2013). New tacrine analogs as acetylcholinesterase inhibitors — Theoretical study with chemometric analysis. *Molecules*, 18(3), 2878–2894.
121. Jabri, T., Khan, N. A., Makhoulf, Z., Akbar, N., Gul, J., Shah, M. R., & Siddiqui, R. (2023). Antibacterial Properties of Ethacridine Lactate and Sulfamethoxazole Loaded Functionalized Graphene Oxide Nanocomposites. *Antibiotics*, 12(4), 755.
122. Lu, Y.-X., Wu, Y., Liang, P.-F., Wu, R.-C., Tian, L.-Y., & Mo, H.-Y. (2021). Efficacy of combination of localized closure, ethacridine lactate dressing, and phototherapy in treatment of severe extravasation injuries: A case series. *World Journal of Clinical Cases*, 9(18), 4599–4606.
123. CrysAlis, C. C. D. (2012). CrysAlis RED, Version 1.171. 36.24.
124. Sheldrick, G. M. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL. *Crystal Structure Communications*, 71(1), 3-8.

125. Spek, A. L. (2003). Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Applied Crystallography*, 36(1), 7-13.
126. Johnson, C. K. (1976). ORTEP-II, a FORTRAN thermal-ellipsoid plot program. *Report ORNL-5138*.
127. Motherwell, W. D. S., & Clegg, W. (1978). PLUTO. Program for plotting molecular and crystal structures.
128. Macrae, C. F., Bruno, I. J., Chisholm, J. A., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., ... & Wood, P. A. (2008). Mercury CSD 2.0—new features for the visualization and investigation of crystal structures. *Applied Crystallography*, 41(2), 466-470.
129. Dennis, D., & Paster, M. (1991). CorelDRAW, version 2.0: A review. *Library Hi Tech*, 9(3), 63–68.
130. Banerjee, P., Kemmler, E., Dunkel, M., & Preissner, R. (2024). ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W513–W520.
131. Swamy, P. V., et al. (2015). Dissolution rate enhancement of nimesulide using electro-spinning and cogrinding techniques: A comparative study. *American Journal of PharmTech Research*, 5(4), 609–624.
132. Georgescu, M., Meltzer, V., Stănculescu, I., & Pincu, E. (2021). Thermal behavior of the nimesulide–salicylic acid eutectic mixtures prepared by mechanosynthesis and recrystallization. *Materials*, 14, 7715.
133. Gálico, D. A., et al. (2013). Thermoanalytical study of nimesulide and their recrystallization products obtained from solutions of several alcohols. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 115(3), 2385–2390.
134. Schmidt, J. E., Fu, D., Deem, M. W., & Weckhuysen, B. M. (2016). Template–framework interactions in tetraethylammonium-directed zeolite synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(52), 16044–16048.
135. Ikuno, T., Chaikittisilp, W., Liu, Z., Iida, T., Yanaba, Y., Yoshikawa, T., Kohara, S., Wakiyama, T., & Okubo, T. (2015). Structure-directing behaviors of tetraethylammonium cations toward zeolite beta revealed by the evolution of aluminosilicate species formed during the crystallization process. *Journal of the American Chemical Society*, 137(45), 14533–14544.

136. Takekiyo, T., & Yoshimura, Y. (2006). Raman spectroscopic study on the hydration structures of tetraethylammonium cation in water. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(37), 10829–10833.
137. Evans, D. J., Hills, A., Hughes, D. L., & Leigh, G. J. (1990). Structures of tetraethylammonium tetrachloroferrate (III) and the mixed halide iron (III) complex $[\text{NEt}_4][\text{FeBrCl}_3]$. *Crystal Structure Communications*, 46(10), 1818–1821.
138. Warnke, Z., Styczeń, E., Wyrzykowski, D., Sikorski, A., Kłak, J., & Mroziński, J. (2010). Structural and physico-chemical characteristics of tetraethylammonium tetrachlorido-ferrate (III). *Structural Chemistry*, 21(2), 285–289.
139. Brahim, K. B., Oueslati, A., & Gargouri, M. (2018). Electrical conductivity and vibrational studies induced phase transitions in $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]\text{FeCl}_4$. *Royal Society of Chemistry Advances*, 8(71), 40676–40686.
140. Lutz, M., Huang, Y., Moret, M. E., & Klein Gebbink, R. J. (2014). Phase transitions and twinned low-temperature structures of tetraethylammonium tetrachlorido-ferrate (III). *Crystal Structure Communications*, 70(5), 470–476.
141. Rashid, S., Turner, S. S., Day, P., Light, M. E., Hursthouse, M. B., Firth, S., & Clark, R. J. (2001). The first molecular charge transfer salt containing proton channels. *Chemical Communications*, (16), 1462–1463.
142. Kowalska, K., Trzybiński, D., & Sikorski, A. (2015). Influence of the halogen substituent on the formation of halogen and hydrogen bonding in co-crystals formed from acridine and benzoic acids. *CrystEngComm*, 17(37), 7199–7212.

Dorobek naukowy

Publikacje obejmujące rozprawę doktorską

- Rybczyńska, M., Sikorski, A. T

The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Scientific Reports (2023) 13, 17268 (IF₂₀₂₂ = 4,6; punktacja MEiN = 140 pkt)

- Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Crystal structure of tetraethylammonium salt of nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II).

Acta Crystallographica E (2024) E80, 314-317 (IF₂₀₂₂ = 0,9; punktacja MEiN = 20 pkt)

- Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Dalton Transactions (2024) 53, 6501-6506 (IF₂₀₂₂ = 4,0; punktacja MEiN = 140 pkt)

Pozostałe publikacje

Mój dorobek naukowy, oprócz wyników badań prowadzonych w ramach rozprawy doktorskiej, obejmuje badania prowadzone w ramach projektu LIDER XI pt. „Dwa aktualne problemy, jedno rozwiązanie: udoskonalone materiały organiczne do OLED i fotowytwarzania wodoru”, lata 2022-2023, kierownik dr Illia Serdiuk, Wydział Fizyki UG w którym pełniłam funkcję wykonawcy (udział za zgodą promotora).

- Hoffman, E., Kozakiewicz, K., Rybczyńska, M., Photochemical transformation of a perylenediimide derivative beneficial for in situ formation of molecular photocatalyst of hydrogen evolution reaction. *Journal of Materials Chemistry A: materials for energy and sustainability* (2024). (IF₂₀₂₂ = 11,9; punktacja MEiN = 140 pkt)

- Rybczyńska, M., Charge separation control in organic photosensitizers for photocatalytic water splitting without sacrificial electron donors. *Journal of Catalysis* (2024). (IF₂₀₂₂ = 7,3 punktacja; MEiN = 140 pkt)

Monografie

- Rybczyńska, M. Przegląd struktur krystalicznych alkiloamoniowych soli związków organicznych zawierających ugrupowanie sulfonamidowe. W: Poszerzamy horyzonty: tom 23: monografia / Bogusz Małgorzata, Piotrowska-Puchała Agnieszka, Wojcieszak Monika (red.), 2021, Słupsk, Mateusz Weiland Network Solutions, s.157-169, ISBN 978-83-63216-45-0

Wystąpienia konferencyjne

Referaty wygłoszone

- Rybczyńska, M. Przegląd struktur krystalicznych z udziałem nimesulidu Rybczyńska Małgorzata, 2020, Ogólnopolska Konferencja Interdyscyplinarna pt: „OMNIBUS cz. III” Nauki Interdyscyplinarne 2020.
- Ievtukhov V., Rybczyńska M., Krzymiński K., Unique structural features of new acridan aryl esters - promising indicators in luminescence analysis, 2022, 28th Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting 2022.
- Rybczyńska M., Sikorski A., Structural characterization of multicomponent crystals formed from nimesulide and quaternary ammonium compounds 2022, 28th Croatian-Slovenian Crystallographic Meeting 2022.

Postery

- Rybczyńska M., Kozakiewicz K., Hoffman-Rusin E., Bojarski P., Serdiuk I., Could the Pt|TiO₂ nanoparticles sensitized with perylene diimide derivatives be a solution for green hydrogen production from water? 2023, 16th International conference on materials chemistry 2023.
- Rybczyńska M., Sikorski A., Multicomponent crystals of nimesulide: design, structures and properties. 2023, 11th International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Engineering, Technology and Ecology 2023.
- Rybczyńska M., Analiza oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach tetraalkiloamoniowych soli nimesulidu 2022, IX Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii 2022.

- Rybczyńska M., Sikorski A., Multicomponent crystals of nimesulide: design, structures and properties 2023, 11th International Conference on Radiation, Natural Sciences, Medicine, Engineering, Technology and Ecology 2023.

Patenty udzielone oraz zgłoszenia patentowe

„P1. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Patent udzielony przez Urząd Patentowy RP Nr 244577 pt. „Sole nimesulidu i sposób otrzymywania kryształów soli nimesulidu”, data udzielenia: 21.11.2023 r.

P2. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Patent udzielony przez Europejski Urząd Patentowy Nr EP4198016A1 pt. „Nimesulide salts and method of obtaining nimesulide salt crystals”, data udzielenia: 21.06.2023 r.

P3. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Patent udzielony przez Europejski Urząd Patentowy Nr EP4438593A1 pt. „Potassium salt of nimesulide and method for obtaining potassium salt crystals of nimesulide”, data udzielenia: 02.10.2024 r.

ZP1. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Zgłoszenie patentowe złożone do Urzędu Patentowego RP nr P.444224 pt. „Sól potasowa nimesulidu oraz sposób otrzymywania kryształów soli potasowych nimesulidu”, data zgłoszenia: 28.03.2023 r.

ZP2. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Zgłoszenie patentowe złożone do Urzędu Patentowego RP nr P.446610 pt. „Sól barowa nimesulidu oraz sposób otrzymywania kryształów soli barowej nimesulidu”, data zgłoszenia: 03.11. 2023 r.

ZP3. Sikorski, A. Rybczyńska, M.

Zgłoszenie patentowe złożone do Urzędu Patentowego RP nr P.446611 pt. „Sól strontowa nimesulidu oraz sposób otrzymywania kryształów soli strontowej nimesulidu”, data zgłoszenia: 03.11. 2023 r.

Działalność organizacyjna

- Organizacja Dni Otwartych Wydziału Chemii, 03.2020 r.
- Organizacja konferencji II Dzień Badań Klinicznych GUMed, 15.05.2024 r.

Gdańsk, 30.09.2025

Małgorzata Rybczyńska
Aleja Sprzymierzonych 47, 82-200 Malbork
509-495-193
malgorzata.rybczynska@phdstud.ug.edu.pl

OŚWIADCZENIE WŁASNE

Oświadczam, że mój udział w powstanie poniższych publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

A1. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Scientific Reports (2023) 13, 17268 (IF₂₀₂₂ = 4,6; punktacja MEiN = 140 pkt)

A2. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Crystal structure of tetraethylammonium salt of nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II).

Acta Crystallographica E (2024) E80, 314-317 (IF₂₀₂₂ = 0,9; punktacja MEiN = 20 pkt)

A3. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Dalton Transactions (2024) 53, 6501-6506 (IF₂₀₂₂ = 4,0; punktacja MEiN = 140 pkt)

polegał na przeprowadzeniu syntez, krystalizacji związków, przeprowadzeniu badań oraz określeniu struktur metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej na monokryształach, przeprowadzeniu badań in silico, interpretacji uzyskanych wyników i formułowaniu wniosków oraz opracowaniu danych do publikacji naukowych.


.....
podpis

Gdańsk, 30.09.2025 r.

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że mój udział w powstaniu poniższych publikacji, wchodzących w skład rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Rybczyńskiej:

A1. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Scientific Reports (2023) 13, 17268 (IF₂₀₂₂ = 4,6; punktacja MEiN = 140 pkt)

A2. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Crystal structure of tetraethylammonium salt of nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II).

Acta Crystallographica E (2024) E80, 314-317 (IF₂₀₂₂ = 0,9; punktacja MEiN = 20 pkt)

A3. Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Dalton Transactions (2024) 53, 6501-6506 (IF₂₀₂₂ = 4,0; punktacja MEiN = 140 pkt),

polegał na zaplanowaniu koncepcji badań, konsultacjach merytorycznych, weryfikacji poprawności interpretacji wyników badań oraz przygotowaniu manuskryptów powyższych artykułów naukowych.

KIEROWNIK
Pracowni Krystalochemii
Sikorski Artur
dr hab. Artur Sikorski, prof. UG

Załącznik 1

Synteza, dane krystalograficzne oraz parametry
geometryczne oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach związków **1–13**

Związek 1

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) i pięciowodny wodorotlenek tetrametyloamoniowy (0,026 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w 10 cm³ mieszaniny rozpuszczalników: etanol/metanol w stosunku objętościowym 1:1. Roztwór mieszało do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 179\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 1S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku 1.

Wzór sumaryczny	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅ S
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	381,44
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> [Å]	13,7425(18)
<i>b</i> [Å]	8,3439(9)
<i>c</i> [Å]	17,529(2)
α [°]	90
β [°]	108,752(14)
γ [°]	90
<i>V</i> [Å ³]	1903,3(4)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ_{Mo} [Å]	0,71073
Gęstość teoretyczna kryształu ρ_{calc} [g·cm ⁻³]	1,331
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	0,202
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,30 – 25,00
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Liczba refleksów zmierzonych	11775
Liczba refleksów niezależnych	3328 [<i>R</i> _{int} =0,0481]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,039
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,0785
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,1763
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla wszystkich refleksów	0,1275
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla wszystkich refleksów	0,2084

Tabela 2S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku 1.

Wiązania wodorowe D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	$\angle$ D–H...A [°]
C25–H25B...O9	0,96	2,58	3,540(7)	177
C24–H24A...O9 ⁱ	0,96	2,46	3,391(6)	164
C24–H24B...O21 ⁱⁱ	0,96	2,60	3,490(8)	155
C23–H23A...O10 ⁱⁱⁱ	0,96	2,63	3,494(6)	149
C11–H11A...O9 ^{iv}	0,96	2,64	3,514(6)	152
Kody symetrii: (i) 3/2- <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 1/2- <i>z</i> ; (ii) 1- <i>x</i> , 1- <i>y</i> , 1- <i>z</i> ; (iii) 3/2- <i>x</i> , -1/2+ <i>y</i> , 1/2- <i>z</i> ; (iv) 1- <i>x</i> , 1- <i>y</i> , - <i>z</i> .				

d – odległość, $\angle$ – kąt.

Tabela 3S. Parametry geometryczne oddziaływań π - π w związku **1**.

CgI ^a	CgJ ^a	$d(\text{CgI}\cdots\text{CgJ})^b$ [Å]	$\angle(\text{CgI}\cdots\text{CgJ})^c$ [°]	$d(\text{CgI}\cdots\text{płaszczyzna CgJ})^d$ [Å]	Przesunięcie ^e [Å]
1	1 ^v	3,374(6)	0,0(5)	3,025(4)	1,496
Kod symetrii: (v) 1-x,-y,1-z.					

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C13/C14/C15/C16/C17/C18. ^bCg...Cg – odległość między środkami ciężkości pierścieni. ^cKąt dwuścienny – kąt pomiędzy pierścieniami I i J. ^dOdległość międzypłaszczyznowa – odległość prostopadła pomiędzy CgI a pierścieniem J. ^ePrzesunięcie – odległość pomiędzy CgI a CgJ.

Związek 2

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w wodorotlenku tetraetyloamoniowym (0,12 ml, 20 wt. % w H₂O, d = 1,01 g/cm³, 0,162 mmol). Roztwór mieszano do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów (*t*_{opnienia} = 113°C).

Dane krystalograficzne

Tabela 4S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku 2.

Wzór sumaryczny	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ S
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	437,55
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> [Å]	12,0108(7)
<i>b</i> [Å]	11,5166(7)
<i>c</i> [Å]	16,7784(9)
α [°]	90
β [°]	97,564(5)
γ [°]	90
<i>V</i> [Å ³]	2300,6(2)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ _{Mo} [Å]	0,71073
Gęstość teoretyczna kryształu ρ _{calc} [g·cm ⁻³]	1,263
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	0,176
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,63 – 25,00
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Liczba refleksów zmierzonych	15981
Liczba refleksów niezależnych	4043 [R _{int} = 0,0285]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,087
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0,0597
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0,1605
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla wszystkich refleksów	0,0767
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla wszystkich refleksów	0,1729

Tabela 5S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku 2.

Wiązania wodorowe D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	∠D–H...A [°]
C25–H25A...O9	0,97	2,41	3,070(4)	125
C5–H5A...O21 ⁱ	0,93	2,53	3,257(4)	135
C11–H11A...O20 ⁱⁱ	0,96	2,64	3,514(6)	152
C25–H25B...O9 ⁱⁱⁱ	0,97	2,58	3,532(4)	169
C27–H27A...O10 ⁱⁱ	0,97	2,57	3,400(4)	143
C29–H29A...O10 ^{iv}	0,97	2,53	3,406(4)	150
Kody symetrii: (i) 3/2- <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 1/2- <i>z</i> ; (ii) 1- <i>x</i> , 1- <i>y</i> , 1- <i>z</i> ; (iii) 1- <i>x</i> , 1- <i>y</i> , - <i>z</i> ; (iv) 2- <i>x</i> , 1- <i>y</i> , 1- <i>z</i> .				

Tabela 6S. Parametry geometryczne oddziaływań C-H... π w związku **2**.

Oddziaływanie C-H...Cg	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})[\text{\AA}]$	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})[\text{\AA}]$	$\angle\text{C-H}\cdots\text{Cg} [^\circ]$
C17-H17A...Cg1 ^v	2,95	3,762	146
Kod symetrii: (v) 1-x,-y,1-z.			

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1/C2/C3/C4/C5/C6

Związek 3

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w wodorotlenku tetraetyloamoniowym (0,12 ml, 20 wt. % w H₂O, d = 1,01 g/cm³, 0,162 mmol) oraz dodano 5 cm³ etanolu. Roztwór mieszano oraz ogrzewano do wrzenia, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów (*t*_{opnienia} = 115°C).

Dane krystalograficzne

Tabela 7S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **3**.

Wzór sumaryczny	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ S
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	437,55
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> [Å]	11,0276(10)
<i>b</i> [Å]	10,7661(8)
<i>c</i> [Å]	19,635(2)
α [°]	90
β [°]	91,792(9)
γ [°]	90
<i>V</i> [Å ³]	2330,0(4)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	291
Długość fali promieniowania λ_{Mo} [Å]	0,71073
Gęstość teoretyczna kryształu ρ_{calc} [g·cm ⁻³]	1,247
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	0,17
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,30 – 25,00
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Liczba refleksów zmierzonych	15531
Liczba refleksów niezależnych	4094 [<i>R</i> _{int} = 0,073]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,10
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0,066
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0,128
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla wszystkich refleksów	0,1210
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla wszystkich refleksów	0,1276

Tabela 8S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **3**.

Wiązania wodorowe D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	$\angle$ D–H...A [°]
C11–H11A...O20 ⁱ	0,96	2,65	3,360(4)	131
C11–H11C...O20 ⁱⁱ	0,96	2,66	3,555(4)	156
C17–H17A...N7 ⁱⁱⁱ	0,93	2,70	3,478(4)	142
C24–H24C...O10	0,96	2,47	3,415(4)	168
C25–H25A...O9 ^{iv}	0,97	2,47	3,155(5)	128
C26–H26C...O9 ^v	0,96	2,58	3,541(4)	175
C27–H27B...O9 ^v	0,97	2,52	3,267(4)	134
Kody symetrii: (i) <i>x</i> +1, <i>y</i> , <i>z</i> ; (ii) <i>-x</i> +1, <i>-y</i> , <i>-z</i> +1;(iii) <i>-x</i> +1, <i>y</i> -1/2, <i>-z</i> +3/2;(iv) <i>-x</i> +2, <i>y</i> +1/2, <i>-z</i> +3/2;(v) <i>x</i> , <i>y</i> +1, <i>z</i> .				

Tabela 9S. Parametry geometryczne oddziaływań C-H... π w związku **3**.

Oddziaływanie C-H...Cg ^a	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})[\text{\AA}]$	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})[\text{\AA}]$	$\angle\text{C-H}\cdots\text{Cg} [^\circ]$
C14-H14A...Cg1 ⁱ	3,07	3,951(5)	158
C24-H24A...Cg2 ⁱⁱ	2,88	3,608(5)	134
Kod symetrii: (i) -x+1,-y,-z+1; (ii) x,y+1,z.			

^aCg1,2 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1/C2/C3/C4/C5/C6; C13/C14/C15/C16/C17/C18.

Związek 4

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) oraz wodorotlenek sodu (0,0065 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w 5 cm³ etanolu. Roztwór mieszano do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 246\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 10S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku 4.

Wzór sumaryczny	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₁₂ S ₂ Na ₂
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	696,61
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	C2/c
a [Å]	29,8217(7)
b [Å]	7,75568(19)
c [Å]	27,3668(7)
α [°]	90
β [°]	92,767(2)
γ [°]	90
V [Å ³]	6322,2(3)
Z	8
T [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ _{Mo} [Å]	1,54184
Gęstość teoretyczna kryształu ρ _{calc} [g·cm ⁻³]	1,464
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	2,393
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	4,284 - 67,357
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,6
Liczba refleksów zmierzonych	37817
Liczba refleksów niezależnych	5660 [R _{int} = 0,0819]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,078
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla refleksów obserwowanych (I > 2σ(I))	0,0655
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla refleksów obserwowanych (I > 2σ(I))	0,1762
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla wszystkich refleksów	0,0826
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla wszystkich refleksów	0,1860

Tabela 11S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku 4.

Wiązania wodorowe D–H...A	d(D–H) [Å]	d(H...A) [Å]	d(D...A) [Å]	∠D–H...A [°]
O1W–H1WA...O20A ⁱ	0,89(2)	2,14(3)	2,994(6)	161(5)
O1W–H1WB...N7B ⁱⁱ	0,88(4)	2,08(5)	2,894(5)	153(5)
O2W–H2WA...O10B	0,89(5)	2,48(6)	2,844(5)	105(4)
O2W–H2WA...O12A ⁱⁱⁱ	0,89(5)	2,20(5)	2,935(5)	140(6)
O2W–H2WB...O10A ⁱⁱⁱ	0,89(4)	2,46(5)	3,125(5)	133(5)
O2W–H2WB...N7A ⁱⁱⁱ	0,89(4)	1,99(5)	2,824(5)	156(5)
C11A–H11F...O20A ^{iv}	0,96	2,50	3,231(8)	133
Kody symetrii: (i) 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z; (ii) 1/2-x, 3/2-y, -z; (iii) x, 1+y, z; (iv) 1/2-x, -1/2+y, 1/2-z.				

Tabela 12S. Parametry geometryczne oddziaływań C-H... π w związku **4**.

Oddziaływanie C-H...Cg ^a	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})[\text{\AA}]$	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})[\text{\AA}]$	$\angle\text{C-H}\cdots\text{Cg} [^\circ]$
C5A-H5A...Cg(1) ⁱ	2,81	3,642(6)	149
Kod symetrii: (i) 1/2-x, 1/2+y, 1/2-z.			

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1A/C2A/C3A/C4A/C5A/C6A.

Związek 5

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) oraz wodorotlenek sodu (0,0065 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w 5 cm³ wody. Roztwór mieszano do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 278\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 13S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **5**.

Wzór sumaryczny	C ₇₈ H ₁₀₀ N ₁₂ O ₄₆ S ₆ Na ₄
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	2226,01
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	P-1
a [Å]	8,1746(12)
b [Å]	17,4214(17)
c [Å]	19,638(2)
α [°]	112,736(11)
β [°]	100,610(12)
γ [°]	95,372(10)
V [Å ³]	2493,0(6)
Z	1
T [K]	291(2)
Długość fali promieniowania λ _{Mo} [Å]	0,71073
Gęstość teoretyczna kryształu ρ _{calc} [g·cm ⁻³]	1,483
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	0,255
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,299-25,005
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Liczba refleksów zmierzonych	17742
Liczba refleksów niezależnych	8765[R _{int} = 0,0672]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	0,977
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla refleksów obserwowanych (I > 2σ(I))	0,0702
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla refleksów obserwowanych (I > 2σ(I))	0,1643
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla wszystkich refleksów	0,1682
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla wszystkich refleksów	0,2178

Tabela 14S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **5**.

Wiązania wodorowe D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	∠D–H...A [°]
O1W–H1WA...O7W	0,97(9)	2,49(8)	3,165(13)	127(8)
O1W–H1WB...O6W ⁱ	0,96(12)	2,30(11)	3,132(12)	144(11)
O2W–H2WA...O6W ⁱ	0,96(7)	2,39(6)	2,975(12)	119(5)
O2W–H2WA...O10A ⁱ	0,96(7)	2,43(7)	3,087(8)	125(4)
O2W–H2WB...O5W ⁱ	0,97(5)	2,22(7)	2,932(8)	130(8)
O3W–H3WA...O21A ⁱⁱ	0,96(7)	2,05(7)	2,990(7)	166(8)
O3W–H3WB...O10A ⁱ	0,96(4)	1,90(3)	2,850(7)	169(4)
O4W–H4WA...O10C ⁱⁱⁱ	0,93(7)	2,58(5)	3,418(7)	150(7)
O4W–H4WB...N7C ⁱⁱⁱ	0,96(8)	1,99(7)	2,927(7)	167(7)
O5W–H5WA...O20B ^{iv}	0,95(5)	2,26(6)	3,066(8)	143(7)
O5W–H5WA...O21B ^{iv}	0,95(5)	2,50(7)	3,161(8)	127(5)
O5W–H5WB...O9C ^{iv}	0,94(7)	2,13(8)	3,002(8)	154(7)
O6W–H6WA...O6W ^v	1,22	2,60	3,484(18)	128
O6W–H6WA...O8W ^v	1,22	2,39	3,037(14)	110
O6W–H6WB...O9A ^v	1,27	2,01	3,026(12)	133
O6W–H6WC...O2W ^{vi}	1,17	2,34	2,975(12)	111
O7W–H7WA...O10C ⁱⁱⁱ	0,95(11)	1,91(11)	2,785(10)	153(12)
O7W–H7WB...O3W ⁱⁱ	0,95(14)	1,88(15)	2,805(10)	162(15)
O8W–H8WA...O6W	0,98(6)	1,78(5)	2,222(10)	104(4)
O8W–H8WB...O1W	0,97(3)	2,40(3)	2,870(10)	110(3)
O8W–H8WB...O6W ^v	0,97(3)	2,54(4)	3,037(14)	112(2)
C11C–H11G...N7B ⁱⁱⁱ	0,96	2,50	3,462(9)	178
C11C–H11H...O20C ^v	0,96	2,46	3,292(8)	145
C18C–H18C...O10C ^{vi}	0,93	2,48	3,337(9)	154
Kody symetrii: (i) -1+x,y,z; (ii) -x,1-y,1-z; (iii) -x,1-y,-z; (iv) -x,-y,-z; (v) 1-x,1-y,-z; (vi) 1+x,y,z; (vii) -x,1-y,1-z.				

Tabela 15S. Parametry geometryczne oddziaływań C–H...π w związku **5**.

Oddziaływanie C–H...Cg ^a	<i>d</i> (H...Cg)[Å]	<i>d</i> (C...Cg) [Å]	∠C–H...Cg [°]
C11A–H11B...Cg(1) ⁱ	2,90	3,570(7)	127
C15A–H15A...Cg(2) ⁱⁱ	2,81	3,710(7)	165
C17B–H17B...Cg(1) ⁱⁱ	2,79	3,634(8)	151
Kod symetrii: (i) x,y,1+z; (ii) -1+x,y,z.			

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C13C/C14C/C15C/C16C/C17C/C18C, Cg2 - C1A/C2A/C3A/C4A/C5A/C6A

Związek 6

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) i wodorotlenek potasu (0,009 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w 10 cm³ etanolu. Roztwór mieszano do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{topnienia}} = 254\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 16S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **6**.

Wzór sumaryczny	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ SK
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	346,40
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> [Å]	5,4037(3)
<i>b</i> [Å]	17,1864(8)
<i>c</i> [Å]	16,0256(10)
α [°]	90
β [°]	99,044(5)
γ [°]	90
<i>V</i> [Å ³]	1469,81(14)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ_{Mo} [Å]	1,54184
Gęstość teoretyczna kryształu ρ_{calc} [g·cm ⁻³]	1,565
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	4,739
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,797- 67,371
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,2
Liczba refleksów zmierzonych	16881
Liczba refleksów niezależnych	2637 [<i>R</i> _{int} =0,0791]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,044
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	0,0455
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	0,1025
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla wszystkich refleksów	0,0666
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla wszystkich refleksów	0,1149

Tabela 17S. Parametry geometryczne oddziaływań C-H... π w związku **6**.

Oddziaływanie C-H...Cg	<i>d</i> (H...Cg)[Å]	<i>d</i> (C...Cg) [Å]	$\angle$ C-H...Cg [°]
C11-H11B...Cg(1) ⁱ	2,94	3,585(4)	125
Kod symetrii: (i) -1/2+x,3/2-y,1/2-z.			

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C13/C14/C15/C16/C17/C18.

Związek 7

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol), wodorotlenek potasu (0,009 g, 0,162 mmol) oraz hydrat chlorowodoru 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroakrydyny (takryna) (0,0095 g, 0,0405 mmol) rozpuszczono w 5 cm³ etanolu. Roztwór mieszało do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników,

a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółto-pomarańczowych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 252\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 18S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku 7.

Wzór sumaryczny	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ SK
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	346,40
Układ krystalograficzny	rombowy
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a [Å]	5,53280(12)
b [Å]	14,8587(3)
c [Å]	17,4577(3)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
V [Å ³]	1435,20(5)
Z	4
T [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ _{Mo} [Å]	1,54184
Gęstość teoretyczna kryształu ρ _{calc} [g·cm ⁻³]	1,603
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	4,853
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	5,067- 67,222
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,9
Liczba refleksów zmierzonych	13107
Liczba refleksów niezależnych	2573 [R _{int} =0,0600]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,120
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,0370
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,0872
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla wszystkich refleksów	0,0430
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla wszystkich refleksów	0,0908

Tabela 19S. Parametry geometryczne oddziaływań C-H...π w związku 7.

Oddziaływanie C-H...Cg	<i>d</i> (H...Cg)[Å]	<i>d</i> (C...Cg) [Å]	∠C-H...Cg [°]
C11-H11A...Cg(1) ⁱⁱ	2,97	3,922(5)	175
C11-H11B...Cg(2) ⁱⁱⁱ	2,85	3,541(4)	130
Kody symetrii: (ii) 1-x, 1/2+y, 3/2-z; (iii) 2-x, 1/2+y, 3/2-z			

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1/C2/C3/C4/C5/C6, Cg2 - C13/C14/C15/C16/C17/C18.

Związek 8

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol), wodorotlenek potasu (0,009 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w 5 cm³ wody. Roztwór mieszało do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 14 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 79\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 20S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **8**.

Wzór sumaryczny	C ₃₉ H ₅₀ N ₆ O ₂₃ S ₃ K ₂
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	1145,23
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
<i>a</i> [Å]	8,1067(5)
<i>b</i> [Å]	17,6276(9)
<i>c</i> [Å]	20,0917(13)
α [°]	114,626(6)
β [°]	98,609(6)
γ [°]	94,698(5)
<i>V</i> [Å ³]	2547,1(3)
<i>Z</i>	2
<i>T</i> [K]	291(2)
Długość fali promieniowania λ_{Mo} [Å]	0,71073
Gęstość teoretyczna kryształu ρ_{calc} [g·cm ⁻³]	1,493
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	0,396
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,239 - 25,002
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Liczba refleksów zmierzonych	16418
Liczba refleksów niezależnych	8962 [$R_{\text{int}}=0,0517$]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,012
Wskaźnik rozbieżności R_1 dla refleksów obserwowanych ($I > 2\sigma(I)$)	0,0732
Wskaźnik rozbieżności wR_2 dla refleksów obserwowanych ($I > 2\sigma(I)$)	0,1707
Wskaźnik rozbieżności R_1 dla wszystkich refleksów	0,1736
Wskaźnik rozbieżności wR_2 dla wszystkich refleksów	0,2262

Tabela 21S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **8**.

Wiązania wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle D-H...A$ [°]
O1W–H1WA...O9A ⁱ	0,97(9)	2,27(14)	3,027(12)	134(10)
O3W–H3WA...O9A ⁱ	0,96(6)	1,79(5)	2,743(8)	172(13)
O3W–H3WB...O6W ⁱⁱ	0,98(11)	2,09(11)	3,062(8)	175(13)
O4W–H4WA...O7W	0,95(7)	2,34(9)	2,738(11)	105(6)
O4W–H4WA...O9C ⁱⁱⁱ	0,95(7)	2,20(6)	3,111(7)	161(6)
O4W–H4WB...O12C ⁱⁱⁱ	0,96(7)	2,48(8)	3,213(7)	134(5)
O4W–H4WB...N7C ⁱⁱⁱ	0,96(7)	2,13(7)	2,969(7)	146(6)
O5W–H5WA...O10B ^{iv}	0,94(8)	2,12(10)	2,810(8)	130(13)
O5W–H5WB...O9C ⁱⁱⁱ	0,95(17)	2,48(19)	3,202(12)	134(11)
O6W–H6WA...O9B	0,89	2,60	2,971(6)	106
O6W–H6WA...O10C ^v	0,89	2,06	2,727(6)	132
O6W–H6WB...O4W	0,93	2,27	2,766(6)	113
O6W–H6WB...O7W	0,93	1,76	2,572(16)	144
O6W–H6WC...O2W	1,12	1,86	2,943(9)	163
O7W–H7WA...O1W ^{iv}	1,01	1,84	2,584(14)	127
O7W–H7WA...O9B	1,01	2,41	3,058(14)	121
O7W–H7WB...O8W	1,07	2,08	2,99(2)	142
O7W–H7WB...O8W ^v	1,07	1,88	2,56(3)	118
O8W–H8WA...O1W ^{iv}	0,85	2,33	2,85(2)	120
O8W–H8WB...O2W ^{vi}	0,98	2,34	3,09(3)	131
O8W–H8WB...O10A ^{vi}	0,98	2,34	3,02(2)	126
C11C–H11G...N7B ^v	0,96	2,55	3,492(9)	169
C11C–H11I...O20C ⁱⁱⁱ	0,96	2,58	3,357(7)	138
C14C–H14C...O10C ^{iv}	0,93	2,52	3,385(8)	155
Kody symetrii: (i) -1+x,y,z; (ii) -1-x,-y,-z; (iii) 1-x,1-y,1-z; (iv) 1+x,y,z; (v) -x,1-y,1-z; (vi) -x,-y,-z.				
d – odległość, $\angle$ – kąt.				

Tabela 22S. Parametry geometryczne oddziaływań C–H... π w związku **8**.

Oddziaływanie C–H...Cg	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle C-H...Cg$ [°]
C15A–H15A...Cg(1) ⁱ	2,82	3,717(8)	163
C17B–H17B...Cg(2) ⁱ	2,88	3,686(9)	146
Kod symetrii: (i) -1+x,y,z.			

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1A/C2A/C3A/C4A/C5A/C6A, Cg2 - C13C/C14C/C15C/C16C/C17C/C18C.

Związek 9

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) i wodorotlenek strontu (0,020 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w 20 cm³ mieszaniny rozpuszczalników: etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1. Roztwór umieszczono w płaszczu grzejnym, doprowadzono do wrzenia i ogrzewano ok. 20 minut, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci pomarańczowych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 244^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 23S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **9**.

Wzór sumaryczny	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₁₃ S ₂ Sr
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	756,26
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 ₁ /n
a [Å]	34,835(5)
b [Å]	7,2995(5)
c [Å]	14,2995(17)
α [°]	90
β [°]	114,459(17)
γ [°]	90
V [Å ³]	3309,7(8)
Z	4
T [K]	291(2)
Długość fali promieniowania λ _{M0} [Å]	0,71073
Gęstość teoretyczna kryształu ρ _{calc} [g·cm ⁻³]	1,518
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	1,823
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,39– 25,00
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,7
Liczba refleksów zmierzonych	24319
Liczba refleksów niezależnych	5813 [R _{int} =0,1311]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	0,986
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,0567
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,1029
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla wszystkich refleksów	0,1351
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla wszystkich refleksów	0,1295

Tabela 24S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **9**.

Wiązania wodorowe D–H⋯A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H⋯A) [Å]	<i>d</i> (D⋯A) [Å]	∠D–H⋯A [°]
O1W–H1WA⋯N7A	0,90(6)	1,98(6)	2,816(7)	153(6)
O1W–H1WB⋯O20B ⁱ	0,89(9)	2,21(7)	2,930(8)	138(8)
O2W–H2WA⋯O21A ⁱⁱ	0,89(6)	2,18(7)	2,989(9)	151(7)
O2W–H2WB⋯O10A ⁱⁱⁱ	0,88(7)	1,98(6)	2,840(6)	167(6)
O3W–H3WA⋯O10A ⁱⁱⁱ	0,90(5)	1,86(5)	2,731(7)	161(5)
O3W–H3WB⋯N7B ^{iv}	0,89(6)	1,90(5)	2,780(6)	170(5)
Kody symetrii: (i) 1/2- <i>x</i> , 1/2+ <i>y</i> , 3/2- <i>z</i> ; (ii) - <i>x</i> , -1- <i>y</i> , - <i>z</i> ; (iii) <i>x</i> , -1+ <i>y</i> , <i>z</i> ; (iv) 1/2- <i>x</i> , -1/2+ <i>y</i> , 1/2- <i>z</i> .				

Tabela 25S. Parametry geometryczne oddziaływań S-O... π , N-O... π w związku **9**.

Wiązania X-Y...A	$d(X-Y)$ [Å]	$d(Y...A)$ [Å]	$d(X...A)$ [Å]	$\angle X-H...A$ [°]
S8A-O10A...Cg2B ⁱ	1,453(4)	3,612(5)	4,391(4)	113,1(2)
N19A-O21A... Cg1A ⁱⁱ	1,232(9)	3,458(11)	3,710(19)	94,5(13)
N19A-O21A... Cg1A ⁱⁱⁱ	1,198(8)	3,008(15)	3,871(15)	128,5(6)
Kody symetrii: (i) 1/2-x,3/2+y,1/2-z; (ii) -x, -y, -z; (iii) 1/2-x,-1/2+y,3/2-z.				

Tabela 26S. Parametry geometryczne oddziaływań π - π w związku **9**.

Cgl ^a	Cgl ^a	$d(Cgl...Cgl)^b$ [Å]	$\angle(Cgl...Cgl)^c$ [°]	$d(Cgl...płaszczyznaCgl)^d$ [Å]	Przesunięcie ^e [Å]
1	1 ⁱ	3,903(8)	0,0(6)	3,479(5)	1,770
Kod symetrii: (i) -x,-1-y,-z.					

^aCg1A – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1A/C2A/C3A/C4A/C5A/C6A. ^bCg...Cg – odległość między środkami ciężkości pierścieni. ^cKąt dwuścienny – kąt pomiędzy pierścieniami I i J. ^dOdległość międzypłaszczyznowa – odległość prostopadła pomiędzy Cgl a pierścieniem J. ^ePrzesunięcie – odległość pomiędzy Cgl a Cgl

Tabela 27S. Parametry geometryczne oddziaływań C-H... π w związku **9**.

Oddziaływanie C-H...Cg ^a	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle C-H...Cg$ [°]
C5B-H5B...Cg(1)B ⁱ	2,78	3,641(9)	154
Kod symetrii: (i) 1/2-x,1/2+y,3/2-z.			

^aCg1B – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1B/C2B/C3B/C4B/C5B/C6B.

Związek 10

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol) i wodorotlenek baru (0,028 g, 0,162 mmol) rozpuszczono w 20 cm³ mieszaniny rozpuszczalników: etanol/woda w stosunku objętościowym 1:1. Roztwór umieszczono w płaszczu grzejnym, doprowadzono do wrzenia i ogrzewano ok. 20 minut, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci pomarańczowych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 221^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 28S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **10**.

Wzór sumaryczny	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₁₂ S ₂ Ba
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	787,97
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	I2/a
a [Å]	26,2150(11)
b [Å]	7,9077(3)
c [Å]	31,5526(17)
α [°]	90
β [°]	113,318(6)
γ [°]	90
V [Å ³]	6006,6(5)
Z	8
T [K]	291(2)
Długość fali promieniowania λ _{Mo} [Å]	0,71073
Gęstość teoretyczna kryształu ρ _{calc} [g·cm ⁻³]	1,743
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	1,531
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	3,33 – 25,00
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Liczba refleksów zmierzonych	19993
Liczba refleksów niezależnych	5286 [R _{int} =0,0501]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,020
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla refleksów obserwowanych (I>2σ(I))	0,0358
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla refleksów obserwowanych (I>2σ(I))	0,0682
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla wszystkich refleksów	0,0521
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla wszystkich refleksów	0,0734

Tabela 29S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **10**.

Wiązania wodorowe D–H⋯A	d(D–H) [Å]	d(H⋯A) [Å]	d(D⋯A) [Å]	∠D–H⋯A [°]
O1W–H1WA⋯O10A ⁱ	0,89(3)	2,27(4)	2,994(4)	139(3)
O1W–H1WB⋯O12B ⁱⁱ	0,89(4)	2,58(4)	3,240(4)	132(3)
O1W–H1WB⋯N7B ⁱⁱ	0,89(4)	2,01(4)	2,849(4)	158(4)
O2W–H2WB⋯N7A	0,88(5)	2,03(5)	2,893(5)	168(7)
C11B–H11C⋯O20A ⁱⁱⁱ	0,96	2,58	3,511(6)	163
C14B–H14B⋯O10A ^{iv}	0,93	2,58	3,492(5)	168

Kody symetrii: (i) -x, -1/2+y, 1/2-z; (ii) 1/2-x, 3/2-y, 1/2+z; (iii) x, 3/2-y, -1/2+z; (iv) 1/2+x, 2-y, z.

Tabela 30S. Parametry geometryczne oddziaływań N-O... π w związku **10**.

Wiązania X–Y...A	$d(X-Y)$ [Å]	$d(Y...A)$ [Å]	$d(X...A)$ [Å]	$\angle X-H...A$ [°]
N19A–O21A... Cg2B ⁱ	1,218(5)	3,215(6)	3,683(6)	102,9(3)
Kody symetrii: (i) 1/2-x, 1+y, 1-z.				

Tabela 31S. Parametry geometryczne oddziaływań X-H... π w związku **10**.

Oddziaływanie X–H...Cg ^a	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle C-H...Cg$ [°]
C15A–H15A...Cg(1A) ⁱ	2,96	3,807(5)	153
O2W–H2WA...Cg(2A) ⁱⁱ	2,51	3,159(5)	130(5)
Kody symetrii: (i) 1/2+x, 2-y, z; (ii) x, 1+y, z.			

^aCg1A, 2A – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1A/C2A/C3A/C4A/C5A/C6A; C13A/C14A/C15A/C16A/C17A/C18A.

Tabela 32S. Parametry geometryczne oddziaływań π - π w związku **10**.

Cgl ^a	Cgj ^a	$d(Cgl...Cgj)$ ^b [Å]	$\angle(Cgl...Cgj)$ ^c [°]	$d(Cgl...płaszczyznaCgj)$ ^d [Å]	Przesunięcie ^e [Å]
1B	1B ⁱ	3,962(2)	0,0(2)	3,283(2)	2,218
2A	2A ⁱⁱ	3,684(3)	5,9(2)	3,513(2)	1,770
Kody symetrii: (i) 1/2-x, 3/2-y, 1/2-z; (ii) 1/2-x, y, 1-z.					

^aCg2A – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C13A/C14A/C15A/C16A/C17A/C18A, Cg1B – C1B/C2B/ C3B / C4B / C5B / C6B ^bCg...Cg – odległość między środkami ciężkości pierścieni. ^cKąt dwuścienny – kąt pomiędzy pierścieniami I i J. ^dOdległość międzypłaszczyznowa – odległość prostopadła pomiędzy Cgl a pierścieniem J.

^ePrzesunięcie – odległość pomiędzy Cgl a Cgj.

Związek 11

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol), wodorotlenek potasu (0,0065 g, 0,162 mmol) oraz 9-aminoakrydynę (0,0079 g, 0,0405 mmol) rozpuszczono w 5 cm³ etanolu. Roztwór mieszano do momentu rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 225\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 33S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **11**.

Wzór sumaryczny	C ₂₆ H ₂₂ N ₄ O ₅ S
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	502,53
Układ krystalograficzny	rombowy
Grupa przestrzenna	<i>Pb</i> _{ca}
a [Å]	7,90492(19)
b [Å]	20,1154(5)
c [Å]	29,7002(8)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
V [Å ³]	4722,7(2)
Z	8
T [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ _{Mo} [Å]	1,54184
Gęstość teoretyczna kryształu ρ _{calc} [g·cm ⁻³]	1,414
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	1,615
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	4,396 - 67,354
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,8
Liczba refleksów zmierzonych	64595
Liczba refleksów niezależnych	4230[R _{int} =0,1141]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,034
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,0435
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,1009
Wskaźnik rozbieżności R ₁ dla wszystkich refleksów	0,0767
Wskaźnik rozbieżności wR ₂ dla wszystkich refleksów	0,1200

Tabela 34S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **11**.

Wiązania wodorowe D–H...A	$d(D-H)$ [Å]	$d(H...A)$ [Å]	$d(D...A)$ [Å]	$\angle D-H...A$ [°]
N10B–H10B...O9A ⁱ	0,90(3)	1,88(3)	2,765(3)	167(2)
N15B–H15B...O12A	0,91(3)	2,42(3)	3,181(3)	142(3)
N15B–H15B...N7A	0,91(3)	2,21(3)	3,005(4)	146(3)
N15B–H15C...O20A ⁱⁱ	0,87(3)	2,22(3)	3,042(3)	157(3)
C1B–H1B...O12A	0,93	2,46	3,360(3)	163
C5B–H5B...O9A ⁱ	0,93	2,58	3,293(3)	134
C8B–H8B...O20A ⁱⁱ	0,93	2,49	3,370(3)	158
C11A–H11A...O21A ⁱⁱⁱ	0,96	2,40	3,231(3)	145
C11A–H11C...O20A ⁱⁱ	0,96	2,49	3,438(3)	169
C15A–H15A...O9A ^{iv}	0,93	2,60	3,311(4)	134
Kody symetrii: (i) $-1/2+x,y,3/2-z$; (ii) $-1/2+x,1/2-y,1-z$; (iii) $1/2+x,1/2-y,1-z$; (iv) $1/2-x,1/2+y,z$.				

Tabela 35S. Parametry geometryczne oddziaływań π – π w związku **11**.

CgI ^a	CgJ ^a	$d(CgI...CgJ)^b$ [Å]	$\angle(CgI...CgJ)^c$ [°]	$d(CgI...płaszczyznaCgJ)^d$ [Å]	Przesunięcie ^e [Å]
1	1 ⁱ	4,0755(14)	0,55(11)	3,4181(10)	2,234
1	2 ⁱ	3,5403(15)	2,80(13)	3,4640(10)	0,682
1	3 ⁱ	3,6725(15)	0,67(12)	3,4259(10)	1,349
2	2 ⁱ	3,9536(17)	1,75(14)	3,4997(12)	1,845
Kod symetrii: (i) $-1/2+x,y,3/2-z$.					

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: N10B/C12B/C11B/C9B/C13B/C14B, Cg2 – C1B/C2B/C3B/C4B/C12B/C11B, Cg3 – C5B/C6B/C7B/C8B/C13B/C14B. ^bCg...Cg – odległość między środkami ciężkości pierścieni. ^cKąt dwuścienny – kąt pomiędzy pierścieniami I i J. ^dOdległość międzypłaszczyznowa – odległość prostopadła pomiędzy CgI a pierścieniem J. ^ePrzesunięcie – odległość pomiędzy CgI a CgJ.

Tabela 36S. Parametry geometryczne oddziaływań C–H... π w związku **11**.

Oddziaływanie C–H...Cg ^a	$d(H...Cg)$ [Å]	$d(C...Cg)$ [Å]	$\angle C-H...Cg$ [°]
C6A–H6A...Cg(4) ⁱⁱⁱ	3.00	3.823(3)	149
C17A–H17A...Cg(4) ^v	2.90	3.693(4)	144
Kody symetrii: (iii) $1/2+x,1/2-y,1-z$; (v) $-1+x,y,z$.			

^aCg4 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C1A/C2A/C3A/C4A/C5A/C6A.

Związek 12

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol), wodorotlenek potasu (0,0065 g, 0,162 mmol) oraz hydrat chlorowodoru 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoakrydyny (0,0095 g, 0,0405 mmol) rozpuszczono w 4,5 cm³ metanolu i 0,5 cm³ chlorku metylenu. Roztwór mieszało do rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 239\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 37S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **12**.

Wzór sumaryczny	C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₆ S
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	538,61
Układ krystalograficzny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> [Å]	11,2211(5)
<i>b</i> [Å]	15,7369(7)
<i>c</i> [Å]	15,7685(8)
α [°]	90
β [°]	108,873
γ [°]	90
<i>V</i> [Å ³]	2634,8(2)
<i>Z</i>	4
<i>T</i> [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ_{Mo} [Å]	1,54184
Gęstość teoretyczna kryształu ρ_{calc} [g·cm ⁻³]	1,358
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	1,508
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	4,083 - 67,715
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,0
Liczba refleksów zmierzonych	28398
Liczba refleksów niezależnych	4722 [<i>R</i> _{int} =0,1000]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,012
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,0548
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla refleksów obserwowanych (<i>I</i> >2σ(<i>I</i>))	0,1290
Wskaźnik rozbieżności <i>R</i> ₁ dla wszystkich refleksów	0,1027
Wskaźnik rozbieżności <i>wR</i> ₂ dla wszystkich refleksów	0,1570

Tabela 38S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **12**.

Wiązania wodorowe D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	$\angle$ D–H...A [°]
O1M–H1M...O10A ⁱ	0,87(5)	1,99(5)	2,849(4)	173(6)
N10B–H10B...O10A	0,93(4)	2,49(3)	3,249(3)	139(3)
N10B–H10B...N7A	0,93(4)	2,02(3)	2,905(3)	158(3)
N15B–H15B...O9A ⁱⁱ	0,91(3)	2,05(3)	2,903(4)	158(3)
N15B–H15C...O1M	0,88(3)	2,03(3)	2,886(4)	166(3)
C8B–H8B...O1M	0,93	2,57	3,474(5)	164
C14A–H14A...O21A ⁱ	0,93	2,55	3,456(5)	164

Kody symetrii: (i) 2-*x*, -*y*, 1-*z*; (ii) -1+*x*, *y*, *z*.

Tabela 39S. Parametry geometryczne oddziaływań π - π w związku **12**.

Cgl ^a	Cgj ^a	$d(\text{Cgl}\cdots\text{Cgj})^b$ [Å]	$\angle(\text{Cgl}\cdots\text{Cgj})^c$ [°]	$d(\text{Cgl}\cdots\text{płaszczyznaCgj})^d$ [Å]	Przesunięcie ^e [Å]
1	1 ⁱ	3,836(3)	0,03	3,751(2)	0,805
1	2	3,964(3)	18,9(2)	3,621(2)	2,633
2	3 ⁱⁱ	3,6634(17)	0,82(14)	3,4050(12)	1,351
3	3 ⁱⁱ	3,7376(18)	0,02(14)	3,4149(12)	1,519
Kody symetrii: (i) 1-x,1-y,1-z; (ii) 1-x,-y,1-z.					

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: C13A/C14A/C15A/C16A/C17A/C18A, Cg2 - N10B/C12B/C11B/C9B/C13B/C14B, Cg3 - C5B/C6B/C7B/C8B/C13B/C14B. ^bCg $\cdots$ Cg – odległość między środkami ciężkości pierścieni. ^cKąt dwuścienny – kąt pomiędzy pierścieniami I i J. ^dOdległość międzypłaszczyznowa – odległość prostopadła pomiędzy Cgl a pierścieniem J. ^ePrzesunięcie – odległość pomiędzy Cgl a Cgj.

Tabela 40S. Parametry geometryczne oddziaływań C-H $\cdots$ π w związku **12**.

Oddziaływanie C-H $\cdots$ Cg	$d(\text{H}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$d(\text{C}\cdots\text{Cg})$ [Å]	$\angle\text{C-H}\cdots\text{Cg}$ [°]
C18A-H18A $\cdots$ Cg(2)	3,00	3,225(5)	96

^aCg2 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: N10B/C12B/C11B/C9B/C13B/C14B.

Związek 13

Synteza

Nimesulid (0,05 g, 0,162 mmol), wodorotlenek potasu (0,0065 g, 0,162 mmol) oraz mleczan 2-etoksy-6,9-diaminoakrydyny (0,139 g, 0,0405 mmol) rozpuszczono w 5 cm³ etanolu. Roztwór mieszało do chwili rozpuszczenia się wszystkich składników, a następnie pozostawiono w temperaturze pokojowej, w miejscu bez dostępu światła w celu powolnego odparowania rozpuszczalników. Po ok. 7 dniach otrzymano produkt w postaci żółtych kryształów ($t_{\text{opnienia}} = 255^{\circ}\text{C}$).

Dane krystalograficzne

Tabela 41S. Dane eksperymentalne dotyczące pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach dla związku **13**.

Wzór sumaryczny	C ₂₈ H ₂₇ N ₅ O ₆ S
Masa molowa [g·mol ⁻¹]	561,60
Układ krystalograficzny	trójskośny
Grupa przestrzenna	<i>P</i> -1
<i>a</i> [Å]	9,4290(4)
<i>b</i> [Å]	10,6116(4)
<i>c</i> [Å]	15,3936(5)
α [°]	92,092(3)
β [°]	102,345(3)
γ [°]	112,448(4)
<i>V</i> [Å ³]	1378,66(10)
<i>Z</i>	2
<i>T</i> [K]	293(2)
Długość fali promieniowania λ_{Mo} [Å]	1,54184
Gęstość teoretyczna kryształu ρ_{calc} [g·cm ⁻³]	1,353
Współczynnik absorpcji liniowej μ [mm ⁻¹]	1,479
Zakres pomiarowy kąta θ [°]	4,548 - 67,124
Kompletność pomiaru kąta θ [%]	99,3
Liczba refleksów zmierzonych	13118
Liczba refleksów niezależnych	4898 [$R_{\text{int}}=0,0261$]
Wskaźnik jakości udokładnienia GOOF	1,037
Wskaźnik rozbieżności R_1 dla refleksów obserwowanych ($I > 2\sigma(I)$)	0,0433
Wskaźnik rozbieżności wR_2 dla refleksów obserwowanych ($I > 2\sigma(I)$)	0,1127
Wskaźnik rozbieżności R_1 dla wszystkich refleksów	0,0492
Wskaźnik rozbieżności wR_2 dla wszystkich refleksów	0,1179

Tabela 42S. Parametry geometryczne wiązań wodorowych w strukturze krystalicznej związku **13**.

Wiązania wodorowe D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	$\angle$ D–H...A [°]
N10B–H10A...O12A	0,84(2)	2,58(2)	3,068(3)	118,0(17)
N10B–H10A...O12C	0,84(2)	2,41(3)	2,865(15)	115,0(18)
N10B–H10A...N7A	0,84(2)	2,09(3)	2,924(2)	171(3)
N15B–H15D...O10A ⁱ	0,90(3)	2,14(3)	3,027(2)	169(2)
N16B–H16E...O21A	0,87(3)	2,21(3)	2,981(3)	147(3)
C1B–H1B...O10A ⁱ	0,93	2,37	3,226(2)	153
C3B–H3B...O17B ⁱⁱ	0,93	2,53	3,445(3)	166
C8B–H8B...O9A ⁱⁱ	0,93	2,49	3,372(2)	159
Kody symetrii: (i) 1-x,2-y,2-z; (ii) -x, 2-y,2-z; (iii) 1+x,1+y,z.				

Tabela 43S. Parametry geometryczne oddziaływań π - π w związku **13**.

Cg1 ^a	Cg2 ^a	$d(\text{Cg1}\cdots\text{Cg2})^b$ [Å]	$\angle(\text{Cg1}\cdots\text{Cg2})^c$ [°]	$d(\text{Cg1}\cdots\text{płaszczyznaCg2})^d$ [Å]	Przesunięcie ^e [Å]
1	2 ⁱ	3,5875(11)	1,83(9)	3,4962(7)	0,873
Kod symetrii: (i) 1-x,2-y,2-z.					

^aCg1 – środek ciężkości pierścienia wyznaczony przez atomy: N10B/C12B/C11B/C9B/C13B/C14B, Cg2 – C1B/C2B/C3B/C4B/C12B/C13B. ^bCg $\cdots$ Cg – odległość między środkami ciężkości pierścieni. ^cKąt dwuścienny – kąt pomiędzy pierścieniami I i J. ^dOdległość międzypłaszczyznowa – odległość prostopadła pomiędzy Cg1 a pierścieniem J. ^ePrzesunięcie – odległość pomiędzy Cg1 a Cg2.

Załącznik A1

Rybczyńska, M., Sikorski, A.

The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Scientific Reports (2023) 13, 17268 (IF₂₀₂₂ = 4,6; punktacja MEiN = 140 pkt)



OPEN The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide

Małgorzata Rybczyńska[✉] & Artur Sikorski[✉]

The synthesis, spectral properties, thermal analysis, structural characterization and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetramethylammonium (compound 1) and tetraethylammonium (compound 2) salt of nimesulide were described in this article. Both compounds crystallize in the monoclinic $P2_1/n$ space group, with one tetraalkylammonium cation and one nimesulide anion in the asymmetric unit and their crystal structures are stabilized by C–H...O hydrogen bonds between ions. Additionally, structures of title compounds are stabilized by π – π interactions (compound 1), or C–H... π interactions (compound 2) between nimesulide anions. The TG and DSC measurements show that compound 1 melts at a temperature higher than nimesulide, whereas the compound 2 melts at a temperature lower than nimesulide. The MALDI-TOF, ^1H NMR, ^{13}C NMR and ATR-FTIR analyses confirm the SCXRD study, that in compounds 1 and 2 nimesulide exists in an ionized form. Studies performed by SWISS ADME and ProTOX II tools, predict to be oral bioavailability of both salts obtained, and one of them (compound 1) is predicted to be well-absorbed by digestive system, while both compounds obtained are classified into toxicity class 4.

The development of crystal engineering makes it possible to obtain new forms of drugs^{1–8}. This is possible, among other things, due to the understanding of intermolecular interactions between the molecules or ions, which enables the design of multi-component crystals involving Active Pharmaceutical Ingredients (API). Obtaining multi-component crystals using APIs makes it possible to improve the physicochemical properties of drugs such as thermal stability, lipophilicity and solubility, which allows for, among others, various possibilities of drug administration, reducing the dose of the drug substance and extending the time interval between drug dosing^{9–13}. Determining the structures of such crystals using XRD methods makes it possible to determine the correlation between their structure and properties such as melting point, absorption, or reactivity^{14–18}. Crystallization of multi-component crystals can also improve the narrow therapeutic index of drugs^{9–18}. What is more, pharmacodynamic interactions between two or more bioactive substances can change properties and pharmaceutical action of different drugs which is called synergism^{19–22}. Such a combination causes that properties one or both drugs may be greatly strengthened, or substances may have an antagonistic action^{19–22}.

An interesting example of multicomponent crystals of pharmaceutical interest are crystals containing two or more bioactive substances, such as nimesulide and quaternary ammonium cations. Nimesulide

Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, W. Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland. ✉email: malgorzata.rybczynska@phdstud.ug.edu.pl; artur.sikorski@ug.edu.pl

(4-nitro-2-phenoxyethanesulfonamide) is an Active Pharmaceutical Ingredient belongs to the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (Fig. 1). It has antipyretic, analgesic and anti-inflammatory properties and it is used in acute pain treatment and primary dysmenorrhea. Like most NSAIDs, the mechanism of action of substances is based on the inhibition of cyclooxygenase—an enzyme that is involved in the synthesis of prostaglandins from lipids in cell membranes^{23–26}. In turn, tetramethylammonium cation is a cholinomimetic that imitates effects as acetylcholine and causes stimulation and then block of neurotransmitter nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors^{27–30}, whereas tetraethylammonium anion is a ganglionic blocker and is an inhibitor of nicotinic acetylcholine receptors^{31,32}.

The structures of crystals involving nimesulide are poorly known—in the Cambridge Structural Database (CSD ver. 5.41, update 01.2023) there are only 11 such structures³³. Two of them are the structures of two nimesulide polymorphs determined at room and low temperatures (100 K)^{26,34,35}, five structures are complexes of silver with nimesulide and various ligands³⁵, whereas four structures are cocrystals of nimesulide with pyridine analogues³⁶. In the CCDC there is also information about inclusion complex of nimesulide with cyclodextrin, however the crystal structure of this compound was not determined^{37,38}.

Considering the above, in this article we describe the synthesis, spectral and structural characterization of tetramethylammonium (compound 1) and tetraethylammonium (compound 2) salts of nimesulide (Fig. 1). The spectral characterization of compounds obtained were studied by MALDI-TOF, ¹H NMR, ¹³C NMR and ATR-FTIR methods, whereas the crystal structures were determined using the Single-Crystal X-Ray Diffraction method. Physicochemical features of compounds obtained were predicted *in silico* using SWISS ADME and Prottox II tools.

Experimental

Materials

Tetramethylammonium hydroxide pentahydrate and tetraethylammonium hydroxide solution were purchased from Sigma-Aldrich, whereas nimesulide was received from Ambeed and they were used without further purification. The purity of nimesulide and compounds 1 and 2 and were controlled by TG/DSC methods.

Synthesis of compound 1

Nimesulide (0.05 g, 0.162 mmol) and tetramethylammonium hydroxide pentahydrate (0.026 g, 0.162 mmol) were dissolved in the mixture of solvents: 5 cm³ of ethanol and 5 cm³ of a methanol. After this, the mixture was stirred. The solution was allowed to evaporate in place without sunlight for a few days to give yellow crystals (m.p. = 179 °C).

MALDI-TOF MS (*m/z*): calc. for [C₁₃H₁₁N₂O₅S][−]: 307.303; found: 307.045 (in negative-ion mode, Fig. 2a); calc. for [C₈H₁₂N]⁺: 74.144; found: 74.218 (in positive-ion mode, Fig. 2b).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.83 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.6, 7.3 Hz, 2H), 7.03 (tt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 2H), 3.09 (s, 12H), 2.62 (s, 3H) (Fig. 4a).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 158.23, 152.15, 145.56, 134.05, 129.93, 122.34, 122.29, 117.40, 117.33, 116.25, 54.86 (1:1:1 triplet by coupling with ¹⁴N), 40.80 (Fig. 4b).

ATR-FTIR (1/cm): 3098 and 3059 (νC–H_{aromatic}), 2993 (νC–H_{aliphatic}), 1582–1467 (νC=C and ν_{as}NO₂), 1320 and 1165 (shoulder low-intensity bands, ν_{as} and ν_{sym}SO₂), 1280–1070 (νC–N and νC–O) (Fig. 5).

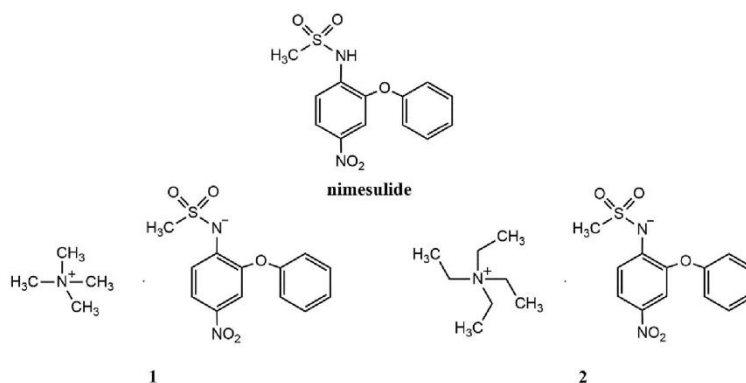


Figure 1. The molecular structures of nimesulide and tetramethylammonium (compound 1) and tetraethylammonium (compound 2) salts of nimesulide.

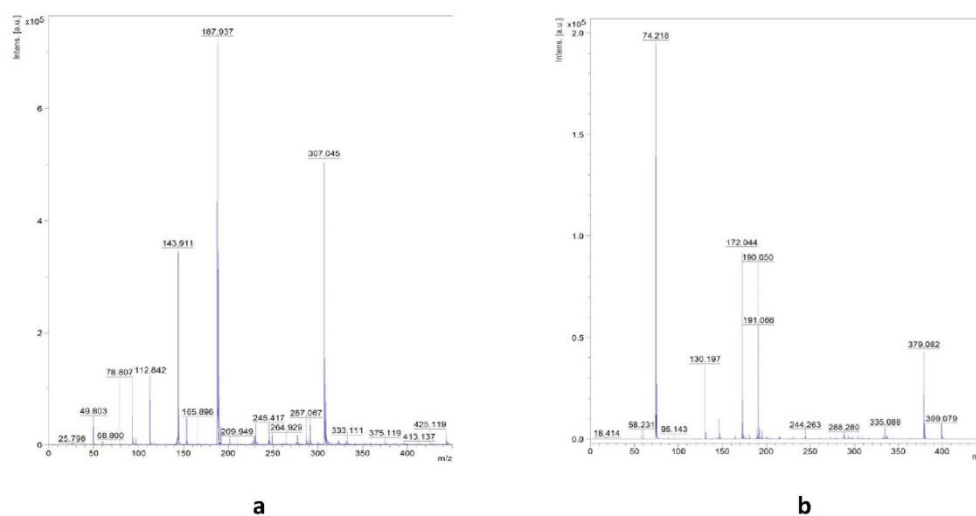


Figure 2. MALDI-TOF mass spectra for compound 1 in negative-ion (a) and positive-ion (b) mode.

Synthesis of compound 2

Nimesulide (0.05 g, 0.162 mmol) was dissolved in 0.12 ml tetraethylammonium hydroxide solution (20 wt. % in H_2O , $d = 1.01 \text{ g/cm}^3$ in 20°C , 0.162 mmol). After this, the mixture was stirred. The solution was allowed to evaporate in place without sunlight for a few days to give yellow crystals (m.p. = 113°C).

MALDI-TOF MS (m/z): calc. for $[C_{13}H_{11}N_2O_5S]^-$: 307.303; found: 307.008 (in negative-ion mode, Fig. 3a); calc. for $[C_8H_{20}N]^+$: 130.250; found: 130.198 (in positive-ion mode, Fig. 3b).

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7.84 (dd, $J = 9.3, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.03 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 3.21 (q, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 8H), 2.64 (s, 4H), 1.16 (m, $^3J_{HH} = 7.3, J_{HN,CH_3} = 1.8 \text{ Hz}$, 12H) (Fig. 4a).

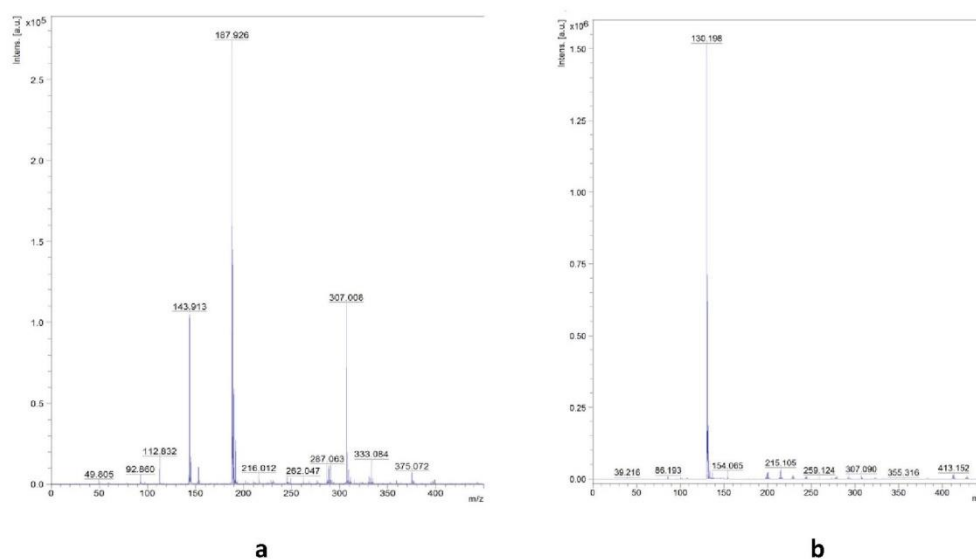


Figure 3. MALDI-TOF mass spectra for compound 2 in negative-ion (a) and positive-ion (b) mode.

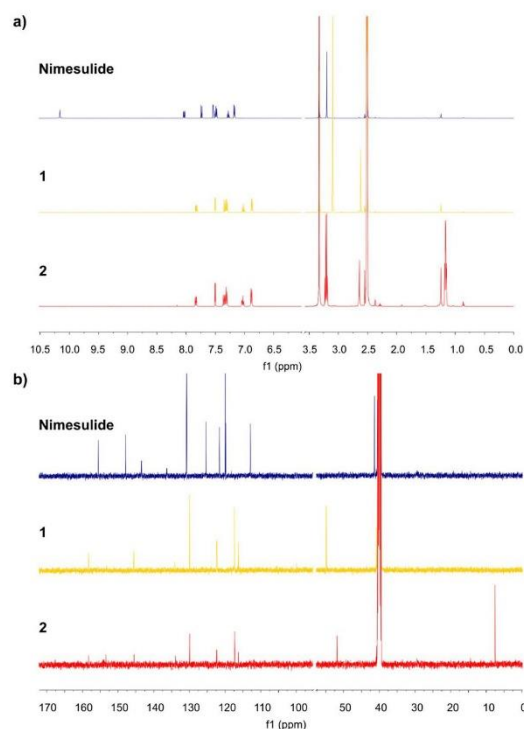


Figure 4. ^1H NMR (a) and ^{13}C NMR spectra (b) of nimesulide and compounds 1 and 2 in $\text{DMSO}-d_6$ at 298 K.

^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 158.27, 153.43, 145.52, 133.92, 129.92, 122.32, 122.29, 117.34, 117.29, 116.30, 51.84 (1:1:1 triplet by coupling with ^{14}N), 40.80, 7.54 (Fig. 4b).

ATR-FTIR ($1/\text{cm}$): 3032 ($\nu_{\text{C}-\text{H}_{\text{aromatic}}}$), 1577–1468 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ and $\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$), 1318 and 1163 (shoulder low-intensity bands, ν_{as} and $\nu_{\text{sym}}\text{SO}_2$), 1280–1073 ($\nu_{\text{C}-\text{N}}$ and $\nu_{\text{C}-\text{O}}$) (Fig. 5).

Methods

MALDI-TOF mass spectra

Positive-ion and negative-ion mode MALDI-TOF mass spectra for compounds 1 and 2 were obtained using a Bruker Biflex III spectrometer with α -cyano-4-hydroxycinnamic acid matrix in positive- and negative-ion mode.

Nuclear magnetic resonance (NMR)

The ^1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker III Avance 500 MHz spectrometer (^1H frequency 500.13 Hz) operated at magnetic fields of 11.7 T, using standard experimental conditions in $\text{DMSO}-d_6$ solution.

Attenuated Total Reflectance-Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR)

The ATR-FTIR spectra were acquired using a Perkin Elmer Spectrum 2[™] instrument (Perkin Elmer, Waltham, USA) equipped with attenuated total reflectance (ATR) accessory. The spectra were recorded at room temperature in the spectral range from 4000 to 500/ cm at a resolution of 4/ cm averaging 16 scans for each measurement.

Thermogravimetry (TG) and differential scanning calorimetry (DSC)

Thermogravimetric measurements (TG) were performed with a Netzsch 209 thermobalance: samples weighing ~ 4.0 mg were placed in a platinum crucible and heated at 10.0 K/min in a dynamic Ar atmosphere. Differential scanning calorimetry (DSC) measurements were performed with a Perkin Elmer TGA 8000 instrument: samples weighing ~ 4.0 mg were placed in an aluminium crucible and heated at 10.0 K/min in a dynamic N atmosphere.

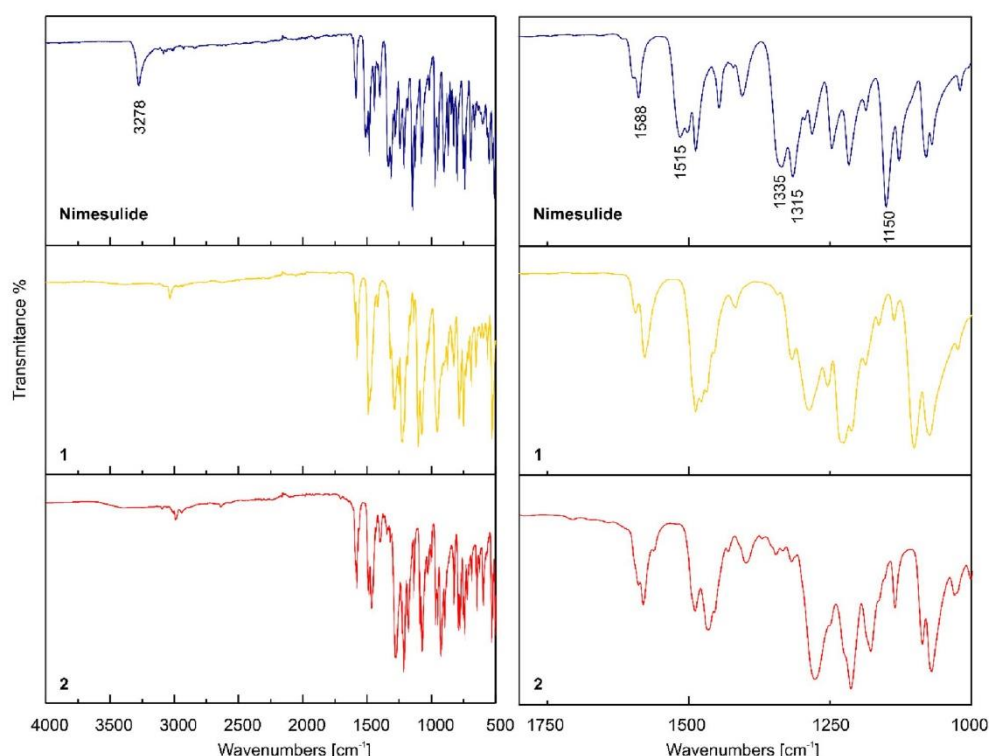


Figure 5. ATR-FTIR spectra of studied compounds in the range of 4000–500/ cm^{-1} (left panel) with spectra enlargement in the range of 1800–1000/ cm^{-1} (right panel).

Single-Crystal X-Ray Diffraction (SCXRD) measurements and structure refinement

SCXRD data were collected on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer MoK α ($\lambda_{\text{Mo}} = 0.71073 \text{ \AA}$, $T = 293(2) \text{ K}$) (Table 1). The lattice parameters were obtained using CrysAlis CCD, while data were reduced using CrysAlis RED software (multi-scan absorption corrections were applied)³⁹. Crystal structures were solved by direct methods using SHELXS-97 and refined by full-matrix least-squares on F^2 with anisotropic displacement parameters for non-H atoms using SHELXL-2017/1⁴⁰. All H-atoms were placed geometrically and refined using a riding model with $\text{C-H} = 0.93 \pm 0.07 \text{ \AA}$ and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ ($\text{C-H} = 0.96 \text{ \AA}$ and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for the methyl groups). The phenoxy group in compound **1** has disordered orientations with refined site-occupancy factors of the disordered parts of 0.533(6) and 0.467(6) (the disordered benzene rings were refined as rigid ideal hexagons with $\text{C-C} = 1.38 \text{ \AA}$ and constrained with isotropic displacement parameters). In all figures, the disordered phenoxy group is omitted for clarity. All interactions were found using the PLATON program⁴¹. The molecular graphics were prepared using ORTEP⁴², PLUTO-78⁴³, and Mercury⁴⁴ software.

ADME and Protox II analyses

The web-service SWISS-ADME tool by the Swiss Institute of Bioinformatics (<http://www.swissadme.ch/>) was used to calculate physicochemical descriptors, important for drug discovery⁴⁵. Compounds were analyzed to predict ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) parameters, pharmacokinetic properties, or drug-like nature in comparison to pure nimesulide. The web-service ProTOX II was used for the prediction of the toxicity of the title compounds⁴⁶.

Results and discussion

Spectral characterization

Negative-ion and positive-ion mode MALDI-TOF mass spectra for compounds **1** and **2** are shown in Figs. 2 and 3. For compounds **1** and **2**, the intensity for nimesulide anion were found at m/z 307.045, and 307.008, respectively (calculated for $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}]^-$: 307.303), whereas the intensity for tetramethylammonium and tetraethylammonium cations appeared at m/z 74.218 and m/z 130.198, respectively (calculated for $[\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N}]^+$: 74.144 and calculated for $[\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}]^+$: 130.250). The differences between intensities found and calculated are insignificant.

Compound	1	2
Chemical formula	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ S
Formula weight/g/mol	381.44	437.55
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n	P2 ₁ /n
<i>a</i> /Å	13.7425(18)	12.0108(7)
<i>b</i> /Å	8.3439(9)	11.5166(7)
<i>c</i> /Å	17.529(2)	16.7784(9)
α /°	90	90
β /°	108.752(14)	97.564(5)
γ /°	90	90
<i>V</i> /Å ³	1903.3(4)	2300.6(2)
<i>Z</i>	4	4
<i>T</i> /K	293(2)	293(2)
$\lambda_{\text{MoK}\alpha}$ /Å	0.71073	0.71073
ρ_{calc} /g/cm ³	1.331	1.263
<i>F</i> (000)	808	936
Crystal size/mm ³	0.41 × 0.20 × 0.09	0.44 × 0.21 × 0.09
μ /mm	0.202	0.176
θ range/°	3.30–25.00	3.63–25.00
Completeness θ /%	99.8	99.7
Reflections collected	11,775	15,981
Reflections unique	3328 [<i>R</i> _{int} = 0.0481]	4043 [<i>R</i> _{int} = 0.0285]
Data/restraints/parameters	3328/66/269	4043/0/276
Goodness of fit on <i>F</i> ²	1.039	1.087
Final <i>R</i> ₁ value (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.0785	0.0597
Final <i>wR</i> ₂ value (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.1763	0.1605
Final <i>R</i> ₁ value (all data)	0.1275	0.0767
Final <i>wR</i> ₂ value (all data)	0.2084	0.1729
Largest diff. peak/hole/e Å ³	0.226/−0.227	0.499/−0.227
CCDC number	2,281,374	2,281,375

Table 1. Crystal data and structure refinement for title compounds.

The ¹H and ¹³C NMR spectra of pure nimesulide, and compounds **1** and **2** are shown in Fig. 4. The ¹H and ¹³C NMR data are presented in the "Experimental" section.

Chemical shifts, multiplicities and the observed proton-proton coupling constants are in accordance with the structure of the studied compounds. The number of carbon signals corresponds to the expected number of carbon atoms of the studied compounds. A singlet at 10.2 ppm in the ¹H NMR spectra of pure nimesulide indicates N–H proton of sulfonamide group⁴⁷. This resonance disappeared in the ¹H NMR spectra of compounds **1** and **2** due to the amide proton detachment (Fig. 4a). Resonances between 6.5 and 8.5 ppm correspond to aromatic protons. NMR resonances with chemical shifts in the range of 1–3.5 ppm correspond to aliphatic protons of the methylene and methyl groups. The signals in the range of 110–160 ppm in the ¹³C NMR spectra indicate aromatic carbons, whereas those in the range of 0–55 ppm correspond to saturated functional groups (Fig. 4b).

ATR-FTIR spectra of pure nimesulide and compounds **1** and **2** are presented in Fig. 5. The ATR-IR spectrum of the pure nimesulide shows characteristic bands at 3278/cm (N–H stretch), 1587/cm (aromatic rings), 1335/cm and 1150/cm (asymmetric and symmetric stretching vibrations of SO₂ group), 1515/cm and 1315/cm (asymmetric and symmetric stretching vibrations of aryl NO₂ group). These values are in agreement with literature results^{26,34,48–50}.

Formation of the salts results in a disappearance of N–H band, which is related to proton detachment from N-amine atom. The changes are also observed within the stretching vibrations of SO₂ and NO₂ groups. The asymmetric and symmetric stretching vibrations of SO₂ group are observed at slightly lower wavenumbers as shoulder low-intensity bands for both salts, whereas those of nitro group remain strong but are shifted to lower wavenumbers by 25–35/cm.

TG/DSC studies

The thermal behaviour of pure nimesulide and compounds **1** and **2** are shown in Fig. 6. The TG-DSC diagrams for the nimesulide show a sharp endothermic peak at 149 °C, which represent the melting point, whereas the first decomposition step occurs between 220 and 390 °C with a mass loss of 71.9% associated with an exothermic peak at 330 °C attributed to the decomposition of the compound. These temperatures are in agreement with literature results^{26,34,48–50}. The TG-DSC curves for compounds **1** and **2** exhibit sharp endothermic peaks at 179

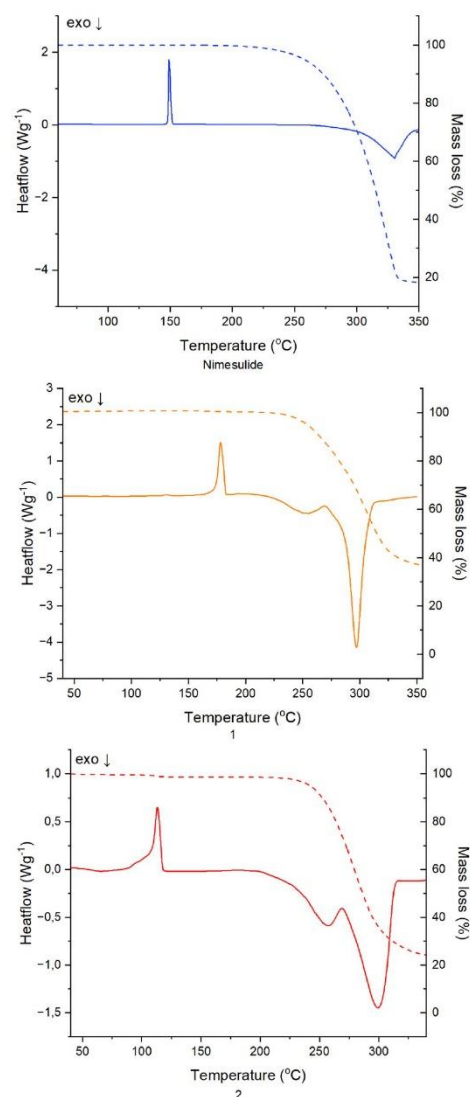


Figure 6. DSC-TG curves of nimesulide and compounds **1** and **2**.

and 113 °C, which represent the melting points of both compounds, respectively. For the compound **1**, the first decomposition step occurs between 219 °C and 377 °C with a mass loss of 64.7% associated with exothermic peaks at 269 and 297 °C. For the compound **2**, the first decomposition step is observed in range of 205–360 °C with a mass loss of 75.4% associated with exothermic peaks at 258 and 297 °C.

Single-Crystal X-Ray Diffraction (SCXRD) studies

Compounds **1** and **2** crystallize in the monoclinic $P2_1/n$ space group with one tetraalkylammonium cation and one nimesulide anion in the asymmetric unit (Fig. 7, Table 1).

In both crystal structures, the proton detachment from N7-atom of nimesulide is observed which is confirmed by $d(C-N)$ and $d(N-S)$ bond length and $\angle(C-N-S)$ angle within the sulfonamide group. In the crystals of title

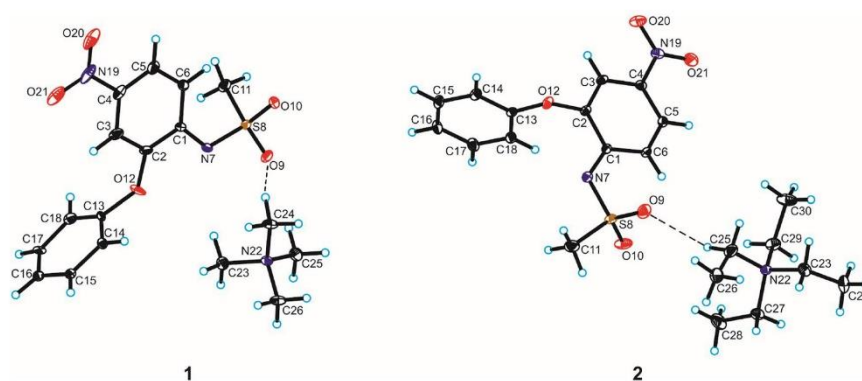


Figure 7. Crystal structures of compounds **1** and **2** with the atom-labelling scheme (hydrogen bonds are represented by dashed lines).

compounds, the values of $d(\text{C}-\text{N})$ bond length are 1.37 and 1.35 Å, whereas the $d(\text{N}-\text{S})$ bond length are 1.56 and 1.58 Å for compounds **1** and **2**, respectively. For comparison, in the crystal structures of nimesulide (form I and II) the $d(\text{C}-\text{N})$ bond length is 1.40 and 1.41 Å, whereas the $d(\text{N}-\text{S})$ bond length are 1.64 and 1.65 Å, respectively for form I and II^{26,34–36}. In turn, in the crystals of complexes of silver with nimesulide the $d(\text{C}-\text{N})$ bond length is in the range 1.38 ÷ 1.40 Å, while the $d(\text{N}-\text{S})$ bond length is in the range 1.38 ÷ 1.62 Å³⁵. For the structures of cocrystals of nimesulide with pyridine analogues, the values of these bond length are 1.42 and 1.64 Å, respectively³⁷. In the crystals of title compounds, the values of $\angle(\text{C}-\text{N}-\text{S})$ angle are 122.2° and 119.2°, for compounds **1** and **2**, respectively, which indicates the sp^2 hybridization of the nitrogen atom. For comparison, in the crystal structures of nimesulide the $\angle(\text{C}-\text{N}-\text{S})$ angle is 124.6 and 124.1°, for form I and II, respectively^{26,34–36}. In turn, in the crystals of complexes of silver with nimesulide the $\angle(\text{C}-\text{N}-\text{S})$ angle is in the range 118.7 ÷ 122.3°³⁵, whereas for the structures of cocrystals of nimesulide with pyridine analogues, this angle is in the range 119.9 ÷ 124.0°³⁷.

In the crystal of compound **1**, the nimesulide anions are linked by π - π interactions between aromatic ring of phenoxy groups [$d(\text{Cg} \cdots \text{Cg}) = 3.374(6)$ Å and offset = 1.496 Å] (Fig. 8, Table S3) to form homodimer. The neighbouring homodimers are linked through $\text{C}_{(\text{methyl})}-\text{H} \cdots \text{O}_{(\text{nitro})}$ hydrogen bond, building blocks along [1 0 1]

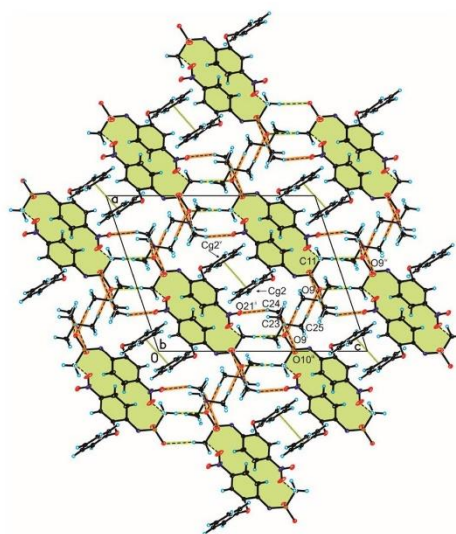


Figure 8. Crystal packing of compound **1** viewed along b -axis (interactions between nimesulide anions are highlighted by green, whereas hydrogen bonds between nimesulide anion and tetramethylammonium cation are highlighted by orange).

direction (Fig. 8, Table S2). The adjacent blocks of nimesulide anion are connected by $C_{(methyl)}-H \cdots O_{(sulfo)}$ hydrogen bond to create 3D framework with channels (Fig. 8, Table S2). In these channels the tetramethylammonium cations are located and interact with the nimesulide anions by weak $C_{(methyl)}-H \cdots O_{(nitro)/(sulfo)}$ hydrogen bonds.

In the crystal of compound **2**, the homodimer of anions is formed by $C-H \cdots \pi$ interactions ($d(H \cdots Cg) = 2.97$ Å) between both aromatic rings of nimesulide (Fig. 9, Table S4). The neighbouring dimers are linked by $C_{(methyl)}-H \cdots O_{(nitro)}$ hydrogen bond, building columns along *b*-axis (Fig. 9, Table S2) in voids of which tetraethylammonium cations are located and linked with nimesulide anions via $C_{(methyl)}-H \cdots O_{(nitro)}$ hydrogen bonds. The adjacent columns are connected through $C_{(methyl)}-H \cdots O_{(sulfo)}$ hydrogen bonds between nimesulide anions to produce 3D framework (Fig. 9, Table S2).

ADME analysis

Bioavailability Radar is one of results, which the Swiss ADME web tool is giving. It is prediction on six physico-chemical properties, such as lipophilicity, size, polarity, insolubility, insaturation, flexibility⁵¹. Descriptors used for it, in comparison to pure nimesulide, are presented in Table 2.

The pink area illustrates optimal range for six parameters. Nimesulide represents proper values for 5 properties. Lipophilicity, calculated by XLOGP3 is between -7 and $+5$ and size (MW) is between 150 and 500 g/mol. Other properties, such as polarity (TPSA) and solubility (logS), are in range 20–130 Å² and not higher than 6, respectively. One of properties of nimesulide, saturation, which is described as a number of carbons in the sp^3 hybridization—is out of range. The value of the parameter should be more than 0.25. All parameters for compounds **1** and **2** are in the range of the pink area, which means that substances are predicted to be orally bioavailable. Another parameter, referring to drug-likeness, is described by Lipinski's rule of five⁵³ from Pfizer and Bioavailability Score⁵⁶ by Abbott. Both criteria, for all structures are in the acceptable range—Lipinski's filter causing 0 violation and Bioavailability score is 0.55. Amount PAINS #alarm⁵⁷ for all compounds is 0 alarm and the value of Synthetic accessibility⁵⁸ for all structures is in an optimal range.

Method to predict at the same time two properties: the passive gastrointestinal absorption (HIA), brain access (BBB) is called BOILED-Egg. This model is based on two physicochemical parameters—WLOGP and TPSA. The BOILED-Egg plot (Fig. 10) contains 3 areas: the yellow one is assigned for most likely BBB permeation, the white one is a space for most likely HIA absorption molecules and the grey one stands for structures predicted to have weak absorption and low brain penetration. Yellow and white compartments are not mutually exclusive⁵⁹. Occurred points are colored. Molecules, which are not effluated from the central nervous system by P-glycoprotein substrates (PGP⁻), are marked as red dots. Blue dots are for substances predicted to dispose from the central nervous system by P-glycoprotein substrates (PGP⁺)⁶⁰. Nimesulide and compound **1** are predicted to be well-absorbed and not crossing the blood–brain barrier, which is confirmed in the literature for the nimesulide^{61,62}, whereas compound **2** is predicted not to be absorbed and not accessing the brain. Compounds **1** and **2** are rid of the nervous system (PGP⁺), while nimesulide is not pumped-out by P-glycoprotein (PGP⁻). The Servis ProTox II has classified all molecules (nimesulide, compound **1** and **2**) into toxicity class 4 (predicted LD₅₀: 997 mg/kg).

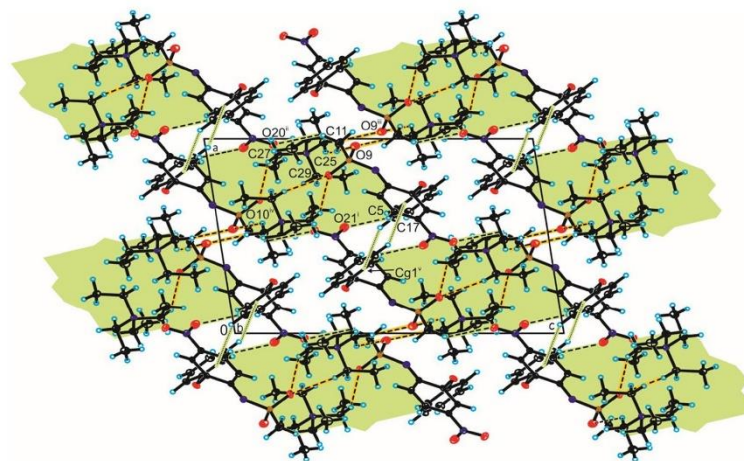


Figure 9. Crystal packing of compound **2** viewed along *b*-axis (interactions between nimesulide anions are highlighted by green, whereas hydrogen bonds between nimesulide anion and tetraethylammonium cation are highlighted by orange).

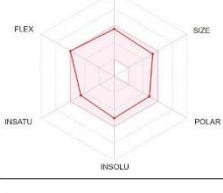
Structure	ADME diagram	XLOGP3 ^a	MW ^b	TPSA ^c	LOG S (ESOL) ^d	F. Csp ³ ^e	NRB ^f
Nimesulide		2.60	308.31	109.60	-3.48	0.08	5
1		2.88	381.45	97.57	-4.03	0.29	5
2		4.35	437.55	97.57	-5.00	0.43	9

Table 2. ADME analysis for nimesulide and compounds **1** and **2**. ^aParameter for lipophilicity calculations⁵². ^bMolecular weight [g/mol]. ^cTopological polar surface area [$\text{\AA}^2$]⁵³. ^dEstimated solubility⁵⁴. ^eRatio of sp^3 hybridized carbons over the total amount of carbons in molecule. ^fNumber of rotatable bonds.

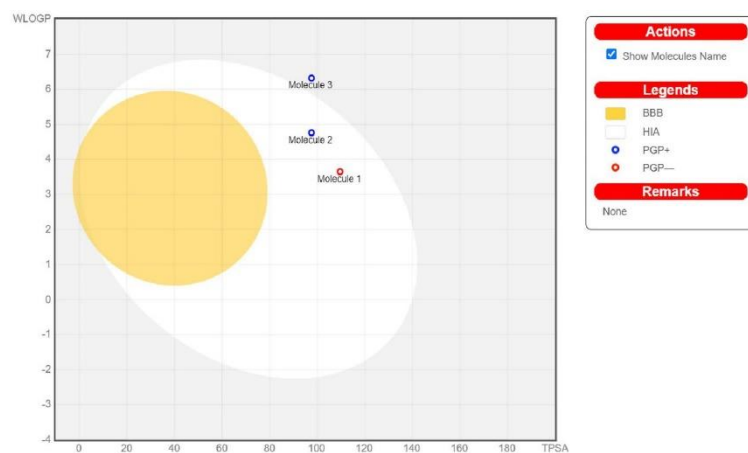


Figure 10. BOILED-Egg diagram for the nimesulide (Molecule 1) and compounds **1** (Molecule 2) and **2** (Molecule 3).

Conclusion

The synthesis, spectral properties, thermal analysis, and structural characterization of tetramethylammonium (compound 1) and tetraethylammonium (compound 2) salts of nimesulide were described in this article. The MALDI-TOF, ^1H NMR, ^{13}C NMR and ATR-FTIR analyses confirm SCXRD study, that nimesulide exists in an ionized form in both studied compounds. MALDI-TOF mass spectra of the compounds 1 and 2 showed the peaks of nimesulide anion (found at m/z 307.045, and 307.008, respectively), and tetramethylammonium and tetraethylammonium cations (found at m/z 74.218 and m/z 130.198, respectively). A singlet at 10.2 ppm in the ^1H NMR spectra of pure nimesulide corresponding to H–N proton of sulfonamide group, disappeared in the ^1H NMR spectra of both title compounds due to the amide proton detachment. Likewise, formation of the salts resulted in a disappearance of N–H stretching band at 3278/cm in the ATR-FTIR spectra. The TG and DSC measurements confirmed that compound 1 melts at a temperature higher than nimesulide (179 °C), whereas the compound 2 melts at a temperature lower than nimesulide (113 °C). Compounds 1 and 2 crystallize in the monoclinic $P2_1/n$ space group, with one tetraalkylammonium cation and one nimesulide anion in the asymmetric unit, and their crystal structures are stabilized by C–H...O hydrogen bonds between ions. Additionally, structure of compound 1 is stabilized through π – π interactions, whereas in the crystal packing of compound 2 the C–H... π interactions between nimesulide anions playing an important role. Studies performed by SWISS ADME and ProTOX II tools, predict to be oral bioavailability of both salts obtained, and one of them (compound 1) was predicted to be well-absorbed by digestive system. Both compounds were predicted to be classified into toxicity class 4 (predicted LD50: < 1000 mg/kg).

Data availability

Crystallographic data for the structures reported in this article have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre, under deposition numbers No. CCDC 2281374 (1) and CCDC 2281375 (2). Copies of the data can be obtained free of charge via <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>. The authors declare that the data supporting the findings of this study are available within the paper and its Supplementary Information files. Should any raw data files be needed in another format they are available from the corresponding author upon reasonable request. Source data are provided with this paper.

Received: 30 July 2023; Accepted: 10 October 2023

Published online: 12 October 2023

References

- Aitipamula, S. *et al.* Polymorphs, salts, and cocrystals: What's in a name?. *Cryst. Growth Des.* **12**(5), 2147–2152 (2012).
- El-Zhry El-Yafi, A. K. & El-Zein, H. Technical crystallization for application in pharmaceutical material engineering: Review article. *Asian J. Pharm. Sci.* **10**(4), 283–291 (2015).
- Thakuria, R. & Sarma, B. Drug-drug and drug-nutraceutical cocrystal/salt as alternative medicine for combination therapy: A crystal engineering approach. *Crystals* **8**(2), 1–39 (2018).
- Datta, S. & Grant, D. J. W. Crystal structures of drugs: Advances in determination, prediction and engineering. *Nat. Rev. Drug Discov.* **3**(1), 42–57 (2004).
- Friscic, T. & Jones, W. Benefits of cocrystallisation in pharmaceutical materials science: An update. *J. Pharm.* **62**(11), 1547–1559 (2010).
- Qiao, N., Schlindwein, W., Malek, N., Davis, A. & Trappitt, G. Pharmaceutical cocrystals: An overview. *Int. J. Pharm.* **419**, 1–11 (2011).
- Braga, D. & Grepioni, F. *Making Crystal by Design* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2006).
- Desiraju, G. R. Crystal engineering. From molecules to materials. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 9952–9967 (2013).
- Chaurasia, G. A review on pharmaceutical preformulation studies in formulation and development of new drug molecules. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **7**(6), 23132–32320 (2016).
- Shekunov, B. Y. & York, P. Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design. *J. Cryst. Growth* **211**(1–4), 122–136 (2000).
- Bergström, C. A. *et al.* Early pharmaceutical profiling to predict oral drug absorption: Current status and unmet needs. *Eur. J. Pharm. Sci.* **57**, 173–199 (2014).
- Singhal, D. & Curatolo, W. Drug polymorphism and dosage form design: A practical perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56**(3), 335–347 (2004).
- Dressman, J. B. & Reppas, C. In vitro–in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**(11), S73–S80 (2000).
- Van de Walle, A. A complete representation of structure–property relationships in crystals. *Nat. Mat.* **7**(6), 455–458 (2008).
- Bernstein, J. Crystal growth, polymorphism and structure–property relationships in organic crystals. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **26**(8B), B66–B76 (1993).
- Gessner, V. H., Däschlein, C. & Strohmman, C. Structure formation principles and reactivity of organolithium compounds. *Chem. A Eur. J.* **15**(14), 3320–3334 (2009).
- Aakeröy, C. B., Forbes, S. & Desper, J. Using cocrystals to systematically modulate aqueous solubility and melting behaviour of an anticancer drug. *J. Am. Chem. Soc.* **131**(47), 17048–17049 (2009).
- Kesisoglou, F. & Wu, Y. Understanding the effect of API properties on bioavailability through absorption modeling. *AAPS J.* **10**, 516–525 (2008).
- Griffin, J. P. & D'Arcy, P. F. Synergistic Drug Interactions. *Handb. Exp. Pharmacol.* **196**, 235–248 (1996).
- Weinstein, Z. B., Bender, A. & Cokol, M. Prediction of synergistic drug combinations. *Curr. Opin. Syst. Biol.* **4**, 24–28 (2017).
- Lehár, J. *et al.* Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. *Nat. Biotechnol.* **27**(7), 659–666 (2009).
- Robertson, D. Agonistic and antagonistic drug action. *Nurse Prescrib.* **15**(7), 356–358 (2017).
- Bennett, A. & Villa, G. Nimesulide: An NSAID that preferentially inhibits COX-2 and has various unique pharmacological activities. *Expert Opin. Pharmacother.* **1**(2), 277–286 (2000).
- Vane, J. R. & Botting, R. M. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Med.* **104**, 2–8 (1998).
- Kress, H. G. *et al.* Acute pain: A multifaceted challenge—the role of nimesulide. *Curr. Med. Res.* **32**(1), 23–36 (2016).
- Dupont, L., Pirotte, B., Masereel, B., Delarge, J. & Geczy, J. Nimesulide. *Acta Cryst.* **51**(3), 507–509 (1995).
- Anthoni, U. *et al.* Tetramine: Occurrence in marine organisms and pharmacology. *Toxicol.* **27**(7), 707–716 (1989).

28. DiPalma, J. R., McGraw-Hill, E. & Drill's, E. D. *Pharmacology in Medicine* (McGraw-Hill, 1971).
29. Burn, J. H. & Dale, H. H. The action of certain quaternary ammonium bases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **6**, 417–438 (1915).
30. Neef, C., Oosting, R. & Meijer, D. K. F. Structure-pharmacokinetics relationship of quaternary ammonium compounds. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **328**(2), 103–110 (1984).
31. Kleinhaus, A. L. & Prichard, J. W. Close relation between TEA responses and Ca-dependent membrane phenomena of four identified leech neurons. *J. Physiol.* **270**(1), 181–194 (1977).
32. Akk, G. & Steinbach, J. H. Activation and block of mouse muscle-type nicotinic receptors by tetraethylammonium. *J. Physiol.* **551**, 155–168 (2003).
33. Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallogr. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **72**(2), 171–179 (2016).
34. Sanphui, P., Sarma, B. & Nangia, A. Phase transformation in conformational polymorphs of nimesulide. *J. Pharm. Sci.* **100**(6), 2287–2299 (2011).
35. Banti, C. N., Papatriantafyllopoulou, C., Manoli, M., Tasiopoulos, A. J. & Hadjikakou, S. K. Nimesulide silver metalodrugs containing the mitochondriotropic triaryl derivatives of pnictogen: anticancer activity against human breast cancer cells. *Inorg. Chem.* **55**(17), 8681–8696 (2016).
36. Wang, M. *et al.* Similar but not the same: Difference in the ability to form cocrystals between nimesulide and the pyridine analogues. *Cryst. Growth Des.* **21**(1), 287–296 (2021).
37. Geczy, J. Nimesulide salt cyclodextrin inclusion complexes. U.S. Patent no. 5744165 (1998).
38. Braga, S. S. *et al.* Encapsulation of sodium nimesulide and precursors in β -cyclodextrin. *Org. Biomol. Chem.* **1**(5), 873–878 (2003).
39. CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Version 1.171.36.24. *Oxford Diffraction Ltd.* (Yarnton, 2012).
40. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Cryst.* **71**(1), 3–8 (2015).
41. Spek, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. Appl. Cryst.* **36**, 7–13 (2003).
42. Johnson, C. K. *ORTEP II. Report ORNL-5138*. ORNL (Oak Ridge, 1976).
43. Motherwell, S. & Clegg, S. *PLUTO-78. Program for Drawing and Molecular Structure*. UC (Cambridge, 1978).
44. Macrae, C. F. *et al.* Mercury CSD 2.0—new features for the visualization and investigation of crystal structures. *J. Appl. Crystallogr.* **41**(2), 466–470 (2008).
45. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* **7**, 42717 (2017).
46. Tetko, I. V., Bruneau, P., Mewes, H. W., Rohrer, D. C. & Poda, G. I. Can we estimate the accuracy of ADME-Tox predictions? *Drug Discov. Today* **11**, 700–707 (2006).
47. Jian, Y.-S. *et al.* Hyaluronic acid-nimesulide conjugates as anticancer drugs against CD44-overexpressing HT-29 colorectal cancer in vitro and in vivo. *Int. J. Nanomed.* **12**, 2315–2333 (2017).
48. Swamy, P. V. *et al.* Dissolution rate enhancement of Nimesulide using electro-spinning and cogrinding techniques: A comparative study. *Am. J. Pharm. Tech. Res.* **5**(4), 609–624 (2015).
49. Georgescu, M., Meltzer, V., Stănculescu, I. & Pincu, E. Thermal behavior of the nimesulide-salicylic acid eutectic mixtures prepared by mechanosynthesis and recrystallization. *Materials* **14**, 7715 (2021).
50. Gállico, D. A. *et al.* Thermoanalytical study of nimesulide and their recrystallization products obtained from solutions of several alcohols. *J. Therm. Anal. Calorim.* **115**(3), 2385–2390 (2013).
51. Ritchie, T. J., Ertl, P. & Lewis, R. The graphical representation of ADME-related molecule properties for medicinal chemists. *Drug Discov. Today* **16**, 65–72 (2011).
52. Cheng, T. *et al.* Computation of octanol–water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge. *J. Chem. Inf. Model.* **47**(6), 2140–2148 (2007).
53. Ertl, P., Rohde, B. & Selzer, P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug transport properties. *J. Med. Chem.* **43**, 3714–3717 (2000).
54. Delaney, J. S. ESOL: Estimating aqueous solubility directly from molecular structure. *J. Chem. Inf. Comput.* **44**(3), 1000–1005 (2004).
55. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **46**, 3–26 (2001).
56. Martin, Y. C. A bioavailability score. *J. Med. Chem.* **48**, 3164–3170 (2005).
57. Baell, J. B. & Holloway, G. A. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays. *J. Med. Chem.* **53**, 2719–2740 (2010).
58. Ertl, P. & Schuffenhauer, A. Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *J. Cheminform.* **1**, 8 (2009).
59. Daina, A. & Zoete, V. A BOILED-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *Chem. Med. Chem.* **11**, 1117–1121 (2016).
60. Montanari, F. & Ecker, G. F. Prediction of drug-ABC-transporter interaction—Recent advances and future challenges. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **86**, 17–26 (2015).
61. Candelario-Jalil, E. *et al.* Post-ischaemic treatment with the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide reduces blood-brain barrier disruption and leukocyte infiltration following transient focal cerebral ischaemia in rats. *J. Neurochem.* **100**(4), 1108–1120 (2007).
62. Candelario-Jalil, E. Nimesulide as a promising neuroprotectant in brain ischemia: New experimental evidence. *Pharmacol. Res.* **57**(4), 266–273 (2008).

Acknowledgements

The authors acknowledge the Research of Young Scientists grant (BMN) no. 539-T080-B063-23 (University of Gdansk) and DS no. 530-8228-D738-23 (University of Gdańsk). The article was financed by the project “Innovation Incubator 4.0” established by the announcement of the Minister of Science and Higher Education on 5 June 2020.

Author contributions

Conceptualization, M.R. and A.S.; methodology, M.R. and A.S.; software, M.R. and A.S.; formal analysis, M.R. and A.S.; investigation, M.R. and A.S.; writing—original draft preparation, M.R. and A.S.; visualization, M.R. and A.S.; project administration, M.R. and A.S. All authors reviewed and agreed to the published version of the manuscript.

Competing interests

Title compounds are protected by European patent application no. EP22208962 submitted by the authors of this paper.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44557-x>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.R. or A.S.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

Electronic Supplementary Information

The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and *in silico* prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide

Małgorzata Rybczyńska* & Artur Sikorski*

University of Gdańsk, Faculty of Chemistry, W. Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland

*E-mail: malgorzata.rybczynska@phdstud.ug.edu.pl (M.R); artur.sikorski@ug.edu.pl (A.S.)

Single-Crystal X-Ray Diffraction (SCXRD) measurements and structure refinement SCXRD data were collected on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer MoK α ($\lambda_{\text{Mo}}=0.71073$ Å, $T=293(2)$ K) (Table S1). All interactions were calculated using the PLATON program (Tables S2-S4).

Table S1. Crystal data and structure refinement for title compounds.

Compound	1	2
Chemical formula	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₅ S	C ₂₁ H ₃₁ N ₃ O ₅ S
Formula weight/g·mol ⁻¹	381.44	437.55
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> /Å	13.7425(18)	12.0108(7)
<i>b</i> /Å	8.3439(9)	11.5166(7)
<i>c</i> /Å	17.529(2)	16.7784(9)
α /°	90	90
β /°	108.752(14)	97.564(5)
γ /°	90	90
<i>V</i> /Å ³	1903.3(4)	2300.6(2)
<i>Z</i>	4	4
<i>T</i> /K	293(2)	293(2)
λ_{Mo} /Å	0.71073	0.71073
ρ_{calc} /g·cm ⁻³	1.331	1.263
<i>F</i> (000)	808	936
Crystal size/mm ³	0.41 × 0.20 × 0.09	0.44 × 0.21 × 0.09
μ /mm ⁻¹	0.202	0.176
θ range/°	3.30 - 25.00	3.63 - 25.00
Completeness θ /%	99.8	99.7
Reflections collected	11775	15981
Reflections unique	3328 [<i>R</i> _{int} =0.0481]	4043 [<i>R</i> _{int} = 0.0285]
Data/restraints/parameters	3328 / 66 / 269	4043 / 0 / 276
Goodness of fit on <i>F</i> ²	1.039	1.087
Final <i>R</i> ₁ value (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	0.0785	0.0597
Final <i>wR</i> ₂ value (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	0.1763	0.1605
Final <i>R</i> ₁ value (all data)	0.1275	0.0767
Final <i>wR</i> ₂ value (all data)	0.2084	0.1729
Largest diff. peak/hole/e Å ⁻³	0.226/-0.227	0.499/-0.227
CCDC number	2281374	2281375

Table S2. Hydrogen bonds geometry for compounds 1-2.

Compound	D-H...A	<i>d</i> (D-H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) (Å)	$\angle$ D-H...A (°)
	C25-H25B...O9	0.96	2.58	3.540(7)	177

Table S3.

1	C24–H24A...O9 ⁱ	0.96	2.46	3.391(6)	164
	C24–H24B...O21 ⁱⁱ	0.96	2.60	3.490(8)	155
	C23–H23A...O10 ⁱⁱⁱ	0.96	2.63	3.494(6)	149
	C11–H11A...O9 ^{iv}	0.96	2.64	3.514(6)	152
Symmetry code: (i) 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z; (ii) 1-x, 1-y, 1-z; (iii) 3/2-x, -1/2+y, 1/2-z; (iv) 1-x, 1-y, -z.					
2	C25–H25A...O9	0.97	2.41	3.070(4)	125
	C5–H5A...O21 ⁱ	0.93	2.53	3.257(4)	135
	C11–H11A...O20 ⁱⁱ	0.96	2.64	3.514(6)	152
	C25–H25B...O9 ⁱⁱⁱ	0.97	2.58	3.532(4)	169
	C27–H27A...O10 ⁱⁱ	0.97	2.57	3.400(4)	143
	C29–H29A...O10 ^{iv}	0.97	2.53	3.406(4)	150
Symmetry code: (ii) 1-x, 1-y, 1-z; (i) 3/2-x, 1/2+y, 1/2-z; (iii) 1-x, 1-y, -z; (iv) 2-x, 1-y, 1-z.					

Geometry of π - π interactions for compound **1** (distance in Å and angle in degrees).

Compound	CgI ^a	CgJ ^a	CgI...CgJ ^b	Dihedral angle ^c	Interplanar distance ^d	Offset ^e
1	2	2 ^v	3.374(6)	0.0(5)	3.025(4)	1.496
Symmetry code: (v) 1-x, -y, 1-z.						

^aCg 2– centre of gravity of the rings delineated by the atoms: C13/C14/C15/C16/C17/C18.

^bCg...Cg – distance between ring centroids.

^cDihedral angle – angle between the mean planes of CgI and CgJ.

^dInterplanar distance – perpendicular distance from CgI to ring J.

^eOffset – perpendicular distance from ring I to ring J.

Table S4. Geometry of C–H... π interaction for compound **2**.

Compound	X–H...Cg(J)	d(H...Cg)[Å]	d(X...Cg) [Å]	$\angle$ X–H...Cg (°)
2	C17–H17A...Cg1 ^v	2.95	3.762	146
Symmetry code: (v) 1-x, -y, 1-z.				

H...Cg – distance between hydrogen to ring centroid.

Cg1 – centre of gravity of the rings delineated by the atoms: C1/C2/C3/C4/C5/C6.

Załącznik A2

Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Crystal structure of tetraethylammonium salt of nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II).

Acta Crystallographica E (2024) E80, 314-317 (IF₂₀₂₂ = 0,9; punktacja MEiN = 20 pkt)



Crystal structure of the tetraethylammonium salt of the non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II)

Małgorzata Rybczyńska and Artur Sikorski*

Faculty of Chemistry, University of Gdańsk, W. Stwosza 63, 80-308 Gdańsk, Poland. *Correspondence e-mail: artur.sikorski@ug.edu.pl

Received 16 January 2024
Accepted 8 February 2024

Edited by D. Chopra, Indian Institute of Science Education and Research Bhopal, India

Keywords: nimesulide; *N*-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide; tetraethylammonium salt; API; crystal structure; polymorphism.

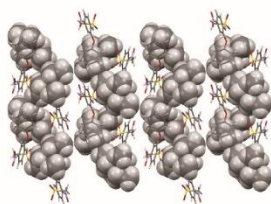
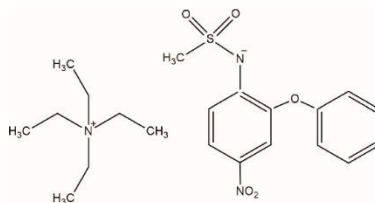
CCDC reference: 2332021

Supporting information: this article has supporting information at journals.iucr.org/e

The crystal structure of the tetraethylammonium salt of the non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II) (systematic name: tetraethylammonium *N*-methanesulfonyl-4-nitro-2-phenoxyanilide), $C_{13}H_{11}N_2O_5S^- \cdot C_4H_{10}N^+$, was determined using single-crystal X-ray diffraction. The title compound crystallizes in the monoclinic space group $P2_1/c$ with one tetraethylammonium cation and one nimesulide anion in the asymmetric unit. In the crystal, the ions are linked by $C-H \cdots N$ and $C-H \cdots O$ hydrogen bonds and $C-H \cdots \pi$ interactions. There are differences in the geometry of both the nimesulide anion and the tetraethylammonium cation in polymorphs I [Rybczyńska & Sikorski (2023). *Sci. Rep.* **13**, 17268] and II of the title compound.

1. Chemical context

Nimesulide [systematic name: *N*-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonamide] is an active pharmaceutical ingredient (API) categorized among non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). This is a drug that effectively manages acute pain and primary dysmenorrhea as a result of its antipyretic, analgesic, and anti-inflammatory properties (Kress *et al.*, 2016; Vane & Botting, 1998). Similar to other NSAIDs, its action involves inhibiting cyclooxygenase – an enzyme crucial in prostaglandin synthesis within cell membranes (Bennett & Villa, 2000).



The crystal structure of nimesulide is known – it exists in the form of two polymorphs (Dupont *et al.*, 1995; Sanphui *et al.*, 2011; Banti *et al.*, 2016). However, only a few structures of multi-component crystals containing nimesulide have been described in the literature, such as co-crystals (Wang *et al.*, 2020) and metal complexes (Banti *et al.*, 2016), but only two, previously examined by us, structures of organic salts of nimesulide (Rybczyńska & Sikorski, 2023) are known. One of these salts is the tetraethylammonium salt of nimesulide (polymorph I). We became interested in it because the

OPEN ACCESS
Published under a CC BY 4.0 licence

Table 1
Hydrogen-bond geometry (Å, °).

Cg1 and Cg2 are the centroids of the C1–C6 and C13–C18 rings, respectively.

<i>D</i> –H... <i>A</i>	<i>D</i> –H	H... <i>A</i>	<i>D</i> ... <i>A</i>	<i>D</i> –H... <i>A</i>
C11–H11A...O20 ⁱⁱ	0.96	2.65	3.360 (4)	131
C11–H11C...O20 ⁱⁱ	0.96	2.66	3.555 (4)	156
C17–H17A...N7 ⁱⁱⁱ	0.93	2.70	3.478 (4)	142
C24–H24C...O10	0.96	2.47	3.415 (4)	168
C25–H25A...O9 ^{iv}	0.97	2.47	3.155 (5)	128
C26–H26C...O9 ^v	0.96	2.58	3.541 (4)	175
C27–H27B...O9 ^v	0.97	2.52	3.267 (4)	134
C14–H14A...Cg1 ⁱⁱⁱ	0.93	3.07	3.951 (5)	158
C24–H24A...Cg2 ^v	0.96	2.88	3.608 (5)	134

Symmetry codes: (i) $x+1, y, z$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $-x+1, y-\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; (iv) $-x+2, y+\frac{1}{2}, -z+\frac{1}{2}$; (v) $x, y+1, z$.

quaternary tetraethylammonium cation has interesting biological activities: it is a ganglionic blocker and inhibitor at nicotinic acetylcholine (Kleinhaus & Prichard, 1977; Akk & Steinbach, 2003), and is a common organic structure-directing agent (OSDA) (Schmidt *et al.*, 2016).

In this research communication, as a continuation of our recent study on the tetraalkylammonium salts of nimesulide (Rybczyńska & Sikorski, 2023), we report on the crystal structure, conformational analysis of ions and analysis of intermolecular interactions in the crystal of tetraethylammonium salt of nimesulide (polymorph II).

2. Structural commentary

The title compound crystallizes in the monoclinic $P2_1/c$ space group with one tetraethylammonium cation and one nimesulide anion in the asymmetric unit (Table 1, Fig. 1). For comparison, polymorph I crystallizes in the monoclinic $P2_1/n$ space group with one ion pair in the asymmetric unit.

In the crystal structure of the title compound, nimesulide occurs in an ionized form, which is confirmed by the C1–N7 [$d(\text{C}–\text{N}) = 1.365(4)$ Å] and N7–S8 [$d(\text{N}–\text{S}) = 1.584(2)$ Å] bond lengths and the value of the C1–N7–S8 angle [$\angle(\text{C}–\text{N}–\text{S}) = 122.7(2)^\circ$] in the sulfonamide group. Similar $d(\text{N}–\text{S})$ values are also observed in the crystal structure of polymorph I [1.589(2) Å], but the $d(\text{C}–\text{N})$ distance is slightly shorter and the $\angle(\text{C}–\text{N}–\text{S})$ angle is smaller for polymorph I [1.345(3) Å and $119.2(2)^\circ$, respectively]. There are also differences in the arrangement of the methyl group from the

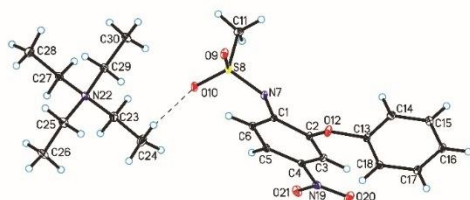


Figure 1
Crystal structure of title compound with the atom-labeling scheme (displacement ellipsoids are drawn at the 25% probability level; hydrogen bonds are represented by dashed lines).

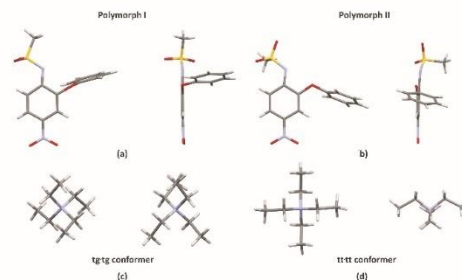


Figure 2
Comparison of the geometries of the nimesulide anion (*a*) and (*b*) and the tetraethylammonium cation (*c*) and (*d*) in the crystals of the two polymorphs of the tetraethylammonium salt of nimesulide.

sulfonamide moiety and the phenoxy group within the nimesulide anion (Fig. 2). In the crystal of polymorph I, the methyl group lies almost in the plane of the phenyl ring of the nimesulide anion [with torsion angle $\angle(\text{C1}–\text{N7}–\text{S8}–\text{C11}) = -174.7(2)^\circ$], while in the crystal of polymorph II it is almost perpendicular [torsion angle $\angle(\text{C1}–\text{N7}–\text{S8}–\text{C11}) = -74.0(3)^\circ$]. In turn, in the crystal of polymorph I, the phenoxy group is tilted and twisted relative to the benzene ring of nimesulide, with a torsion angle of $\angle(\text{C3}–\text{C2}–\text{O12}–\text{C13}) = 88.5(2)^\circ$ and an interplanar angle of $84.8(2)^\circ$, while in the crystal of polymorph II the values of these angles are $20.9(4)$ and $78.3(2)^\circ$, respectively.

Differences in the geometry of the tetraethylammonium cation in the crystals of the two polymorphs of the title compound are also observed (Fig. 2). In the case of polymorph I, the cation adopts the geometry of a *tg-tg* conformer, while in the crystal of polymorph II it exists in a *tt-tt* conformer (Ikuno *et al.*, 2015; Schmidt *et al.*, 2016; Takekiyo & Yoshimura, 2006). Both conformers of the tetraethylammonium cation are also observed in other tetraethylammonium salts (*e.g.* de Arriba *et al.*, 2011; Evans *et al.*, 1990; Warnke *et al.*, 2010; Lutz *et al.*, 2014; Brahim *et al.*, 2018). It is interesting that the distribution of conformers of the tetraethylammonium cation in tetraethylammonium hydroxide solution is temperature dependent (the *tt-tt* conformer dominates at lower temperatures), and higher concentrations lead to a greater proportion of the *tg-tg* conformer (Ikuno *et al.*, 2015; Schmidt *et al.*, 2016; Takekiyo & Yoshimura, 2006). This may explain why only a few single crystals of polymorph II were obtained as a result of the synthesis of the title compound carried out under specific conditions (see: *Synthesis and crystallization* section).

The changes in the conformation of both the nimesulide anion and the tetraethylammonium cation results in an increase in the volume of the unit cell from $2300.6(2)$ Å³ (polymorph I) to $2330.0(4)$ Å³ (polymorph II). Moreover, the crystal density decreases (1.292 and 1.272 g cm⁻³ for polymorph I and II, respectively), as well as the Kitaigorodskii packing index (with the percentage of filled space equal to 66.7 and 66.0% for polymorphs I and II, respectively). This indi-

cates a more favorable molecular packing in the crystal of polymorph I.

3. Supramolecular features

In the crystal of the title compound, neighboring nimesulide anions are linked by C14—H14A... π interactions [$d(\text{H}\cdots\text{Cg}) = 3.07 \text{ \AA}$; Fig. 3, Table 1], forming a homodimer. Adjacent homodimers are linked through C_{phenoxy}—H...N[−] and C_{methyl}—H...O_{nitro} hydrogen bonds, building porous organic frameworks along the *b*-axis (Fig. 3, Table 1). The tetraethylammonium cations are located in the voids of these networks and linked with the nimesulide anions *via* C_{methyl}—H...O_{sulfo} hydrogen bonds and C24—H24A... π _{phenoxy} interactions [$d(\text{H}\cdots\text{Cg}) = 2.88 \text{ \AA}$; Fig. 3, Table 1].

4. Database survey

In the Cambridge Structural Database (CSD version 5.43, update of 03/2023; Groom *et al.*, 2016) there are only 13 structures involving a nimesulide molecule or ion, *viz.*, the crystal structures of two polymorphs of nimesulide [refcodes WINWUL (Dupont *et al.*, 1995), WINWUL01, WINWUL02 (Sanphui *et al.*, 2011), and WINWUL03 (Banti *et al.*, 2016)], five structures of nimesulide–silver complexes (refcodes EXEZUE, EXIBAQ, EXIBAU, EXIBIY, EXIBOE; Banti *et al.*, 2016), the crystal structures of tetramethylammonium and tetraethylammonium salts of nimesulide (polymorph I; CCDC 2281374 and CCDC 2281375; Rybczyńska & Sikorski, 2023), and four structures of co-crystals of nimesulide with pyridine derivatives (refcodes LAKLOC, LAKLUI, LAKMAP, and LAKMET; Wang *et al.*, 2021). In the CSD, there are also 5062 structures of tetraethylammonium salts: 728 of them are

Table 2
Experimental details.

Crystal data	
Chemical formula	C ₈ H ₂₀ N ⁺ ·C ₁₃ H ₁₁ N ₂ O ₅ S [−]
<i>M_r</i>	437.55
Crystal system, space group	Monoclinic, <i>P</i> ₂ ₁ / <i>c</i>
Temperature (K)	291
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	11.0276 (10), 10.7661 (8), 19.635 (2)
β (°)	91.792 (9)
<i>V</i> (Å ³)	2330.0 (4)
<i>Z</i>	4
Radiation type	Mo <i>K</i> α
μ (mm ^{−1})	0.17
Crystal size (mm)	0.42 × 0.20 × 0.09
Data collection	
Diffractometer	Oxford Diffraction Ruby CCD
Absorption correction	Multi-scan (<i>CrysAlis RED</i> ; Oxford Diffraction, 2008).
<i>T</i> _{min} , <i>T</i> _{max}	0.966, 0.998
No. of measured, independent and observed [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)] reflections	15531, 4094, 2549
<i>R</i> _{int}	0.073
($\sin \theta/\lambda$) _{max} (Å ^{−1})	0.595
Refinement	
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, <i>wR</i> (<i>F</i> ²), <i>S</i>	0.066, 0.128, 1.10
No. of reflections	4094
No. of parameters	276
H-atom treatment	H-atom parameters constrained
$\Delta\rho_{\text{max}}$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ^{−3})	0.16, −0.23

Computer programs: *CrysAlis CCD* and *CrysAlis RED* (Oxford Diffraction, 2008), *SHELXT* (Sheldrick, 2015a), *SHELXL2017/1* (Sheldrick, 2015b), *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, 2012), and *publCIF* (Westrip, 2010).

structures of organic compounds involving the tetraethylammonium cation, including three structures of sulfonamide salts (refcodes RALGOC, RALGUI, and RALHAP; de Arriba *et al.*, 2011).

5. Synthesis and crystallization

All chemicals were purchased from Sigma-Aldrich and used without any further purification. Nimesulide (0.05 g, 0.162 mmol) was dissolved in 0.12 ml of tetraethylammonium hydroxide (20 wt.% in H₂O, $d = 1.01 \text{ g cm}^{-3}$ in 293 K, 0.162 mmol) and 5 cm³ of ethanol. The solution was mixed and heated until boiling. The solution was allowed to evaporate in place without sunlight for a few days, giving yellow crystals of polymorph I and a small amount of yellow crystals of polymorph II (m.p. = 388 K). The mixture of polymorphs was separated by mechanical means.

6. Refinement

Crystal data, data collection and structure refinement details are summarized in Table 2. All H atoms were placed geometrically and refined using a riding model with C—H = 0.93–0.97 Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ [C—H = 0.96 Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for the methyl groups]. The most disagreeable reflections (621) and (589) with an error/s.u. of more than 10 were omitted using the OMIT instruction in *SHELXL* (Sheldrick, 2015b).

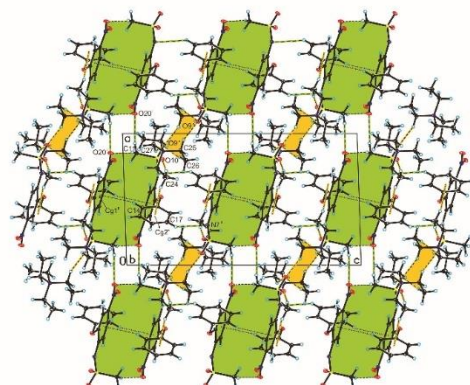


Figure 3
Crystal packing of the title compound viewed along the *b* axis (interactions between nimesulide anions are highlighted in green, whereas interactions between the nimesulide anion and tetraethylammonium cation are highlighted in orange).

Acknowledgements

The title compound is protected by European patent application No. EP22208962 submitted by the authors of this paper.

Funding information

Funding for this research was provided by: Research of Young Scientists grant (BMN) No. 539-T080-B063-23 (University of Gdańsk), DS No. 531-T080-D738-23 (University of Gdańsk), and project 'Innovation Incubator 4.0' established by the announcement of the Minister of Science and Higher Education in Poland on 5 June 2020.

References

- Akk, G. & Steinbach, J. H. (2003). *J. Physiol.* **551**, 155–168.
- Banti, C. N., Papatriantafyllopoulou, C., Manoli, M., Tasiopoulos, A. J. & Hadjikakou, S. K. (2016). *Inorg. Chem.* **55**, 8681–8696.
- Ben Brahim, K., Ben gzaïel, M., Oueslati, A. & Gargouri, M. (2018). *RSC Adv.* **8**, 40676–40686.
- Bennett, A. & Villa, G. (2000). *Expert Opin. Pharmacother.* **1**, 277–286.
- Dupont, L., Pirotte, B., Masereel, B., Delarge, J. & Geczy, J. (1995). *Acta Cryst.* **C51**, 507–509.
- Evans, D. J., Hills, A., Hughes, D. L. & Leigh, G. J. (1990). *Acta Cryst.* **C46**, 1818–1821.
- Farrugia, L. J. (2012). *J. Appl. Cryst.* **45**, 849–854.
- Fuentes de Arriba, L., Turiel, M. G., Simón, L., Sanz, F., Boyero, J. F., Muñiz, F. M., Morán, J. R. & Alcázar, V. (2011). *Org. Biomol. Chem.* **9**, 8321–8327.
- Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P. & Ward, S. C. (2016). *Acta Cryst.* **B72**, 171–179.
- Ikuno, T., Chaikititilp, W., Liu, Z., Iida, T., Yanaba, Y., Yoshikawa, T., Kohara, S., Wakiyama, T. & Okubo, T. (2015). *J. Am. Chem. Soc.* **137**, 14533–14544.
- Kleinhaus, A. L. & Prichard, J. (1977). *J. Physiol.* **270**, 181–194.
- Kress, H. G., Baltov, A., Basiński, A., Berghea, F., Castellsague, J., Codreanu, C., Copaciu, E., Giamberardino, M. A., Hakl, M., Hrazdira, L., Kokavec, M., Lejčko, J., Nachtnebl, L., Stančík, R., Švec, A., Tóth, T., Vlaskovska, M. V. & Woron, J. (2016). *Curr. Med. Res. Opin.* **32**, 23–36.
- Lutz, M., Huang, Y., Moret, M.-E. & Klein Gebbink, R. J. M. (2014). *Acta Cryst.* **C70**, 470–476.
- Oxford Diffraction (2008). *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*. Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England.
- Rybczyńska, M. & Sikorski, A. (2023). *Sci. Rep.* **13**, 17268.
- Sanphui, P., Sarma, B. & Nangia, A. (2011). *J. Pharm. Sci.* **100**, 2287–2299.
- Schmidt, J. E., Fu, D., Deem, M. W. & Weckhuysen, B. M. (2016). *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 16044–16048.
- Sheldrick, G. M. (2015a). *Acta Cryst.* **A71**, 3–8.
- Sheldrick, G. M. (2015b). *Acta Cryst.* **C71**, 3–8.
- Takekiyo, T. & Yoshimura, Y. (2006). *J. Phys. Chem. A*, **110**, 10829–10833.
- Vane, J. R. & Botting, R. M. (1998). *Am. J. Med.* **104**, 2–8.
- Wang, M., Ma, Y., Shi, P., Du, S., Wu, S. & Gong, J. (2021). *Cryst. Growth Des.* **21**, 287–296.
- Warnke, Z., Styczeń, E., Wyrzykowski, D., Sikorski, A., Klak, J. & Mroziński, J. (2010). *Struct. Chem.* **21**, 285–289.
- Westrip, S. P. (2010). *J. Appl. Cryst.* **43**, 920–925.

supporting information

Acta Cryst. (2024). **E80**, 314–317 [https://doi.org/10.1107/S2056989024001300]

Crystal structure of the tetraethylammonium salt of the non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II)

Małgorzata Rybczyńska and Artur Sikorski

Computing details

Tetraethylammonium *N*-methanesulfonyl-4-nitro-2-phenoxyanilide

Crystal data

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}^+\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}^-$

$M_r = 437.55$

Monoclinic, $P2_1/c$

$a = 11.0276$ (10) Å

$b = 10.7661$ (8) Å

$c = 19.635$ (2) Å

$\beta = 91.792$ (9)°

$V = 2330.0$ (4) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 936$

$D_x = 1.247$ Mg m⁻³

Melting point: 388 K

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 15531 reflections

$\theta = 3.3$ – 25.0°

$\mu = 0.17$ mm⁻¹

$T = 291$ K

Plate, yellow

$0.42 \times 0.20 \times 0.09$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Ruby CCD

diffractometer

Radiation source: fine-focus sealed tube

Graphite monochromator

Detector resolution: 10.4002 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: multi-scan

(CrysAlis RED; Oxford Diffraction, 2008).

$T_{\min} = 0.966$, $T_{\max} = 0.998$

15531 measured reflections

4094 independent reflections

2549 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.073$

$\theta_{\max} = 25.0^\circ$, $\theta_{\min} = 3.3^\circ$

$h = -13 \rightarrow 12$

$k = -12 \rightarrow 11$

$l = -23 \rightarrow 23$

Refinement

Refinement on F^2

Least-squares matrix: full

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.066$

$wR(F^2) = 0.128$

$S = 1.10$

4094 reflections

276 parameters

0 restraints

Primary atom site location: difference Fourier map

Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites

H-atom parameters constrained

$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0316P)^2 + 0.0136P]$

where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$

$(\Delta/\sigma)_{\max} = 0.001$

$\Delta\rho_{\max} = 0.16$ e Å⁻³

$\Delta\rho_{\min} = -0.23$ e Å⁻³

Special details

Geometry. All esds (except the esd in the dihedral angle between two l.s. planes) are estimated using the full covariance matrix. The cell esds are taken into account individually in the estimation of esds in distances, angles and torsion angles; correlations between esds in cell parameters are only used when they are defined by crystal symmetry. An approximate (isotropic) treatment of cell esds is used for estimating esds involving l.s. planes.

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
N22	0.8646 (2)	0.6786 (2)	0.66998 (12)	0.0466 (7)
C23	0.7364 (3)	0.6589 (3)	0.6432 (2)	0.0679 (10)
H23A	0.738581	0.638164	0.595204	0.082*
H23B	0.692237	0.736376	0.647115	0.082*
C24	0.6669 (4)	0.5566 (3)	0.6801 (3)	0.1112 (17)
H24A	0.590665	0.541912	0.656474	0.167*
H24B	0.652626	0.582332	0.725925	0.167*
H24C	0.713924	0.481527	0.680791	0.167*
C25	0.8677 (4)	0.7082 (3)	0.74529 (16)	0.0678 (10)
H25A	0.951411	0.722287	0.759958	0.081*
H25B	0.839097	0.636099	0.769643	0.081*
C26	0.7934 (4)	0.8196 (3)	0.76588 (18)	0.0801 (12)
H26A	0.804123	0.833377	0.814002	0.120*
H26B	0.709188	0.804419	0.755044	0.120*
H26C	0.819681	0.891737	0.741652	0.120*
C27	0.9144 (3)	0.7874 (3)	0.63015 (17)	0.0609 (10)
H27A	0.905286	0.768693	0.581930	0.073*
H27B	0.865104	0.859849	0.638968	0.073*
C28	1.0453 (4)	0.8203 (3)	0.6455 (2)	0.0968 (15)
H28A	1.064308	0.897193	0.623559	0.145*
H28B	1.096702	0.755682	0.628966	0.145*
H28C	1.058343	0.828854	0.693876	0.145*
C29	0.9416 (3)	0.5635 (3)	0.66162 (18)	0.0599 (9)
H29A	1.021525	0.579523	0.681782	0.072*
H29B	0.905901	0.496372	0.687120	0.072*
C30	0.9563 (4)	0.5207 (3)	0.58923 (19)	0.0810 (12)
H30A	1.002975	0.445354	0.589154	0.122*
H30B	0.997549	0.583607	0.564185	0.122*
H30C	0.877894	0.505702	0.568264	0.122*
C1	0.5837 (3)	0.1058 (3)	0.62935 (14)	0.0395 (7)
C2	0.4877 (3)	0.0172 (3)	0.62920 (15)	0.0435 (8)
C3	0.3730 (3)	0.0461 (3)	0.60651 (15)	0.0487 (8)
H3A	0.312492	−0.014135	0.605923	0.058*
C4	0.3469 (3)	0.1659 (3)	0.58428 (15)	0.0443 (8)
C5	0.4352 (3)	0.2565 (3)	0.58697 (16)	0.0508 (9)
H5A	0.416335	0.337348	0.573719	0.061*
C6	0.5507 (3)	0.2275 (3)	0.60917 (15)	0.0482 (8)
H6A	0.609174	0.289699	0.611006	0.058*
N7	0.6961 (2)	0.0639 (2)	0.64924 (12)	0.0463 (7)

supporting information

S8	0.81473 (7)	0.14575 (7)	0.64359 (4)	0.0480 (2)
O9	0.9111 (2)	0.07799 (19)	0.67799 (12)	0.0651 (7)
O10	0.8031 (2)	0.27336 (18)	0.66560 (12)	0.0650 (7)
C11	0.8486 (3)	0.1503 (3)	0.55687 (17)	0.0700 (10)
H11A	0.923935	0.193215	0.551381	0.105*
H11B	0.784964	0.192962	0.531955	0.105*
H11C	0.855381	0.067033	0.539846	0.105*
O12	0.5189 (2)	−0.09796 (19)	0.65561 (12)	0.0652 (7)
C13	0.4449 (3)	−0.2003 (3)	0.63959 (18)	0.0470 (8)
C14	0.4353 (3)	−0.2436 (3)	0.57443 (18)	0.0627 (10)
H14A	0.471834	−0.201598	0.539124	0.075*
C15	0.3699 (3)	−0.3516 (3)	0.56192 (18)	0.0666 (10)
H15A	0.362559	−0.382462	0.517737	0.080*
C16	0.3162 (3)	−0.4132 (3)	0.6137 (2)	0.0615 (10)
H16A	0.272162	−0.485449	0.604827	0.074*
C17	0.3275 (3)	−0.3681 (3)	0.6785 (2)	0.0681 (11)
H17A	0.291625	−0.410340	0.713952	0.082*
C18	0.3917 (3)	−0.2604 (3)	0.69191 (17)	0.0583 (9)
H18A	0.398465	−0.229272	0.736042	0.070*
N19	0.2270 (3)	0.1945 (3)	0.55838 (14)	0.0586 (8)
O20	0.1507 (2)	0.1114 (3)	0.55356 (16)	0.0935 (9)
O21	0.2031 (2)	0.3022 (2)	0.54080 (13)	0.0770 (8)

Atomic displacement parameters ($\text{\AA}^2$)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
N22	0.0522 (17)	0.0362 (15)	0.0510 (16)	0.0145 (12)	−0.0039 (14)	0.0031 (12)
C23	0.050 (2)	0.054 (2)	0.098 (3)	0.0153 (18)	−0.014 (2)	−0.007 (2)
C24	0.073 (3)	0.056 (3)	0.205 (5)	−0.003 (2)	0.014 (3)	0.001 (3)
C25	0.087 (3)	0.059 (2)	0.056 (2)	0.018 (2)	−0.007 (2)	0.0037 (18)
C26	0.119 (4)	0.061 (2)	0.061 (2)	0.024 (2)	0.015 (2)	−0.0029 (19)
C27	0.074 (3)	0.045 (2)	0.064 (2)	0.0070 (18)	0.007 (2)	−0.0001 (17)
C28	0.072 (3)	0.068 (3)	0.151 (4)	−0.002 (2)	0.021 (3)	−0.006 (3)
C29	0.058 (2)	0.0418 (19)	0.080 (2)	0.0192 (17)	0.000 (2)	−0.0001 (17)
C30	0.097 (3)	0.055 (2)	0.091 (3)	0.024 (2)	0.009 (3)	−0.011 (2)
C1	0.040 (2)	0.0374 (17)	0.0410 (17)	0.0008 (15)	−0.0005 (15)	−0.0015 (14)
C2	0.044 (2)	0.0340 (18)	0.0525 (19)	0.0003 (15)	−0.0052 (16)	0.0032 (15)
C3	0.042 (2)	0.0476 (19)	0.056 (2)	−0.0055 (16)	−0.0017 (17)	0.0028 (16)
C4	0.040 (2)	0.045 (2)	0.0471 (18)	0.0125 (16)	−0.0036 (15)	−0.0040 (15)
C5	0.057 (2)	0.0385 (19)	0.057 (2)	0.0086 (17)	−0.0053 (18)	−0.0015 (15)
C6	0.050 (2)	0.0336 (18)	0.061 (2)	−0.0008 (15)	−0.0035 (18)	0.0000 (15)
N7	0.0420 (16)	0.0359 (14)	0.0604 (16)	−0.0043 (12)	−0.0097 (13)	0.0023 (12)
S8	0.0430 (5)	0.0379 (5)	0.0625 (5)	−0.0019 (4)	−0.0088 (4)	−0.0006 (4)
O9	0.0511 (15)	0.0513 (14)	0.0908 (17)	−0.0002 (11)	−0.0303 (13)	0.0074 (12)
O10	0.0650 (16)	0.0354 (13)	0.0943 (18)	−0.0065 (11)	−0.0034 (14)	−0.0120 (12)
C11	0.057 (2)	0.083 (3)	0.070 (2)	0.004 (2)	0.003 (2)	0.005 (2)
O12	0.0570 (15)	0.0397 (13)	0.0973 (18)	−0.0101 (11)	−0.0246 (13)	0.0216 (12)
C13	0.041 (2)	0.0308 (17)	0.069 (2)	0.0017 (15)	−0.0028 (18)	0.0121 (17)

supporting information

C14	0.069 (3)	0.060 (2)	0.059 (2)	−0.005 (2)	0.005 (2)	0.0146 (19)
C15	0.077 (3)	0.058 (2)	0.064 (2)	−0.002 (2)	−0.005 (2)	−0.008 (2)
C16	0.053 (2)	0.0384 (19)	0.093 (3)	−0.0068 (16)	0.000 (2)	0.004 (2)
C17	0.074 (3)	0.052 (2)	0.079 (3)	−0.014 (2)	0.020 (2)	0.006 (2)
C18	0.069 (2)	0.048 (2)	0.058 (2)	−0.0018 (18)	0.009 (2)	0.0001 (17)
N19	0.053 (2)	0.059 (2)	0.0638 (18)	0.0120 (17)	−0.0041 (16)	−0.0079 (16)
O20	0.0448 (17)	0.0792 (19)	0.155 (3)	−0.0002 (15)	−0.0180 (17)	0.0119 (18)
O21	0.0763 (19)	0.0619 (17)	0.0912 (18)	0.0275 (14)	−0.0240 (15)	−0.0052 (14)

Geometric parameters (Å, °)

N22—C23	1.508 (4)	C2—C3	1.364 (4)
N22—C25	1.512 (4)	C2—O12	1.383 (3)
N22—C29	1.514 (3)	C3—C4	1.389 (4)
N22—C27	1.520 (4)	C3—H3A	0.9300
C23—C24	1.536 (5)	C4—C5	1.378 (4)
C23—H23A	0.9700	C4—N19	1.436 (4)
C23—H23B	0.9700	C5—C6	1.370 (4)
C24—H24A	0.9600	C5—H5A	0.9300
C24—H24B	0.9600	C6—H6A	0.9300
C24—H24C	0.9600	N7—S8	1.584 (2)
C25—C26	1.515 (4)	S8—O9	1.439 (2)
C25—H25A	0.9700	S8—O10	1.447 (2)
C25—H25B	0.9700	S8—C11	1.755 (3)
C26—H26A	0.9600	C11—H11A	0.9600
C26—H26B	0.9600	C11—H11B	0.9600
C26—H26C	0.9600	C11—H11C	0.9600
C27—C28	1.508 (5)	O12—C13	1.401 (3)
C27—H27A	0.9700	C13—C14	1.363 (4)
C27—H27B	0.9700	C13—C18	1.363 (4)
C28—H28A	0.9600	C14—C15	1.387 (5)
C28—H28B	0.9600	C14—H14A	0.9300
C28—H28C	0.9600	C15—C16	1.364 (5)
C29—C30	1.508 (4)	C15—H15A	0.9300
C29—H29A	0.9700	C16—C17	1.365 (5)
C29—H29B	0.9700	C16—H16A	0.9300
C30—H30A	0.9600	C17—C18	1.379 (4)
C30—H30B	0.9600	C17—H17A	0.9300
C30—H30C	0.9600	C18—H18A	0.9300
C1—N7	1.365 (4)	N19—O20	1.230 (3)
C1—C6	1.412 (4)	N19—O21	1.235 (3)
C1—C2	1.425 (4)		
C23—N22—C25	111.3 (3)	N7—C1—C6	127.6 (3)
C23—N22—C29	111.7 (2)	N7—C1—C2	116.6 (3)
C25—N22—C29	106.5 (2)	C6—C1—C2	115.8 (3)
C23—N22—C27	106.2 (2)	C3—C2—O12	123.0 (3)
C25—N22—C27	110.1 (2)	C3—C2—C1	122.0 (3)

supporting information

C29—N22—C27	111.2 (2)	O12—C2—C1	115.0 (3)
N22—C23—C24	114.4 (3)	C2—C3—C4	119.7 (3)
N22—C23—H23A	108.7	C2—C3—H3A	120.2
C24—C23—H23A	108.7	C4—C3—H3A	120.2
N22—C23—H23B	108.7	C5—C4—C3	120.4 (3)
C24—C23—H23B	108.7	C5—C4—N19	120.2 (3)
H23A—C23—H23B	107.6	C3—C4—N19	119.4 (3)
C23—C24—H24A	109.5	C6—C5—C4	120.0 (3)
C23—C24—H24B	109.5	C6—C5—H5A	120.0
H24A—C24—H24B	109.5	C4—C5—H5A	120.0
C23—C24—H24C	109.5	C5—C6—C1	122.0 (3)
H24A—C24—H24C	109.5	C5—C6—H6A	119.0
H24B—C24—H24C	109.5	C1—C6—H6A	119.0
N22—C25—C26	115.6 (3)	C1—N7—S8	122.7 (2)
N22—C25—H25A	108.4	O9—S8—O10	114.35 (14)
C26—C25—H25A	108.4	O9—S8—N7	106.51 (13)
N22—C25—H25B	108.4	O10—S8—N7	115.20 (13)
C26—C25—H25B	108.4	O9—S8—C11	107.03 (16)
H25A—C25—H25B	107.4	O10—S8—C11	106.68 (16)
C25—C26—H26A	109.5	N7—S8—C11	106.53 (16)
C25—C26—H26B	109.5	S8—C11—H11A	109.5
H26A—C26—H26B	109.5	S8—C11—H11B	109.5
C25—C26—H26C	109.5	H11A—C11—H11B	109.5
H26A—C26—H26C	109.5	S8—C11—H11C	109.5
H26B—C26—H26C	109.5	H11A—C11—H11C	109.5
C28—C27—N22	115.9 (3)	H11B—C11—H11C	109.5
C28—C27—H27A	108.3	C2—O12—C13	119.0 (2)
N22—C27—H27A	108.3	C14—C13—C18	121.5 (3)
C28—C27—H27B	108.3	C14—C13—O12	120.5 (3)
N22—C27—H27B	108.3	C18—C13—O12	117.8 (3)
H27A—C27—H27B	107.4	C13—C14—C15	118.6 (3)
C27—C28—H28A	109.5	C13—C14—H14A	120.7
C27—C28—H28B	109.5	C15—C14—H14A	120.7
H28A—C28—H28B	109.5	C16—C15—C14	120.8 (3)
C27—C28—H28C	109.5	C16—C15—H15A	119.6
H28A—C28—H28C	109.5	C14—C15—H15A	119.6
H28B—C28—H28C	109.5	C15—C16—C17	119.5 (3)
C30—C29—N22	115.5 (3)	C15—C16—H16A	120.2
C30—C29—H29A	108.4	C17—C16—H16A	120.2
N22—C29—H29A	108.4	C16—C17—C18	120.6 (3)
C30—C29—H29B	108.4	C16—C17—H17A	119.7
N22—C29—H29B	108.4	C18—C17—H17A	119.7
H29A—C29—H29B	107.5	C13—C18—C17	119.1 (3)
C29—C30—H30A	109.5	C13—C18—H18A	120.5
C29—C30—H30B	109.5	C17—C18—H18A	120.5
H30A—C30—H30B	109.5	O20—N19—O21	121.5 (3)
C29—C30—H30C	109.5	O20—N19—C4	119.4 (3)
H30A—C30—H30C	109.5	O21—N19—C4	119.1 (3)

H30B—C30—H30C	109.5		
C25—N22—C23—C24	−57.0 (4)	N7—C1—C6—C5	176.7 (3)
C29—N22—C23—C24	61.9 (4)	C2—C1—C6—C5	−3.8 (4)
C27—N22—C23—C24	−176.7 (3)	C6—C1—N7—S8	−8.2 (4)
C23—N22—C25—C26	−56.6 (4)	C2—C1—N7—S8	172.3 (2)
C29—N22—C25—C26	−178.6 (3)	C1—N7—S8—O9	172.0 (2)
C27—N22—C25—C26	60.8 (4)	C1—N7—S8—O10	44.0 (3)
C23—N22—C27—C28	−176.8 (3)	C1—N7—S8—C11	−74.0 (3)
C25—N22—C27—C28	62.7 (4)	C3—C2—O12—C13	20.9 (4)
C29—N22—C27—C28	−55.0 (4)	C1—C2—O12—C13	−161.0 (3)
C23—N22—C29—C30	61.3 (4)	C2—O12—C13—C14	66.3 (4)
C25—N22—C29—C30	−177.1 (3)	C2—O12—C13—C18	−118.9 (3)
C27—N22—C29—C30	−57.2 (4)	C18—C13—C14—C15	−0.2 (5)
N7—C1—C2—C3	−176.0 (3)	O12—C13—C14—C15	174.3 (3)
C6—C1—C2—C3	4.3 (4)	C13—C14—C15—C16	0.1 (5)
N7—C1—C2—O12	5.9 (4)	C14—C15—C16—C17	−0.3 (6)
C6—C1—C2—O12	−173.7 (3)	C15—C16—C17—C18	0.6 (6)
O12—C2—C3—C4	176.3 (3)	C14—C13—C18—C17	0.6 (5)
C1—C2—C3—C4	−1.6 (5)	O12—C13—C18—C17	−174.1 (3)
C2—C3—C4—C5	−2.0 (4)	C16—C17—C18—C13	−0.8 (5)
C2—C3—C4—N19	178.0 (3)	C5—C4—N19—O20	176.9 (3)
C3—C4—C5—C6	2.6 (5)	C3—C4—N19—O20	−3.1 (4)
N19—C4—C5—C6	−177.4 (3)	C5—C4—N19—O21	−2.4 (4)
C4—C5—C6—C1	0.4 (5)	C3—C4—N19—O21	177.6 (3)

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

Cg1 and Cg2 are the centroids of the C1—C6 and C13—C18 rings, respectively.

<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H	H $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> $\cdots$ <i>A</i>	<i>D</i> —H $\cdots$ <i>A</i>
C11—H11 <i>A</i> $\cdots$ O20 ⁱ	0.96	2.65	3.360 (4)	131
C11—H11 <i>C</i> $\cdots$ O20 ⁱⁱ	0.96	2.66	3.555 (4)	156
C17—H17 <i>A</i> $\cdots$ N7 ⁱⁱⁱ	0.93	2.70	3.478 (4)	142
C24—H24 <i>C</i> $\cdots$ O10	0.96	2.47	3.415 (4)	168
C25—H25 <i>A</i> $\cdots$ O9 ^{iv}	0.97	2.47	3.155 (5)	128
C26—H26 <i>C</i> $\cdots$ O9 ^v	0.96	2.58	3.541 (4)	175
C27—H27 <i>B</i> $\cdots$ O9 ^v	0.97	2.52	3.267 (4)	134
C14—H14 <i>A</i> $\cdots$ Cg1 ⁱⁱ	0.93	3.07	3.951 (5)	158
C24—H24 <i>A</i> $\cdots$ Cg2 ^v	0.96	2.88	3.608 (5)	134

Symmetry codes: (i) $x+1, y, z$; (ii) $-x+1, -y, -z+1$; (iii) $-x+1, y-1/2, -z+3/2$; (iv) $-x+2, y+1/2, -z+3/2$; (v) $x, y+1, z$.

Załącznik A3

Rybczyńska, M., Sikorski, A.

Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide.

Dalton Transactions (2024) 53, 6501-6506 (IF₂₀₂₂ = 4,0; punktacja MEiN = 140 pkt)

COMMUNICATION

Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide

Received 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xx

DOI: 10.1039/x0xx00000x

Małgorzata Rybczyńska^a and Artur Sikorski^{*a}

In the crystals of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide the strontium cation is nine-coordinated with a distorted tricapped trigonal prismatic geometry TCTPR-9, whereas the ten-coordinated barium ions exhibit a distorted tetracapped trigonal prismatic geometry TCTPR-10.

Alkaline earth metals: strontium and barium are interesting from the point of view of medicine, radiopharmacy and medical diagnostics. Among many applications, strontium is applied in the treatment of bone and skeletal system damage and in the treatment of pain associated with metastatic bone cancer [1–5]. In turn, barium is used as a contrast medium for X-ray investigations of the gastrointestinal tract and in computed tomography, and may be useful in diagnostics for radium isotopes used in targeted alpha-particle therapy [6–10].

Designing and obtaining new complexes involving these metals, especially with active pharmaceutical ingredients (APIs), expands the possibilities of their use in modern therapies and enables the discovery of their new applications.

Among the active pharmaceutical substances, an interesting group are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). These are some of the most frequently used medicinal substances in the world in the treatment of pain of various origins, fever, and various inflammatory processes, including rheumatoid arthritis and osteoarthritis, and the mechanism of their action is related to the inhibition of the cyclooxygenase isoenzymes COX [11–16]. Several examples of the synthesis, determining of physicochemical properties and structures of

strontium and barium complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs have been described in the literature. For example, Goia and Matijević reported on precipitation of barium naproxenate particles of different morphologies [17], Stahl et al. determined the crystal structure of strontium diibuprofenate dihydrate [18], Khazaeli et al. investigated formulation of ibuprofen beads by ionotropic gelation [19], Kobelnik et al. studied dehydration and thermal decomposition of strontium and barium complexes with diclofenac [20], whereas Adam reported on structural, thermal, and biological characterization of Sr(II) and Ba(II) ions complexes with the rheumatoid arthritis drug tenoxicam [21]. However, to the best of our knowledge, the number of crystal structures of complexes of strontium and barium with sulfonamide drugs is limited. In the Cambridge Structural Database (CSD ver. 5.41, update 01.2023) [22] there are only the structure of the strontium complex with the antibacterial drug sulfasalazine has been deposited [23]. There are also only several structures containing non-steroidal anti-inflammatory drugs nimesulide [24] (IUPAC name: 4-nitro-2-phenoxyethanesulfonamide) [25–29], including five structures of nimesulide-silver organometallic complexes [29].

For the reasons above, in this communication, as a continuation of our recent studies on the multicomponent crystals involving non-steroidal anti-inflammatory drugs [28–29, 31–32], we report on the synthesis, structural characterization and in silico prediction of the pharmacokinetic parameters of alkaline earth metal complexes: strontium and barium with nimesulide.

Single-Crystal X-Ray Diffraction measurement shows that compound **1** crystallizes in monoclinic $P2_1/n$ space group with one strontium cation, two nimesulide anions, and three water molecules in the asymmetric unit (Fig. 1a and Table 1S†). Geometry of both nimesulide anions, such as valence, torsion and interplanar angles, is similar to those observed in the crystal of nimesulide (polymorph II) [25–26], however, as a result of ionisation, the C1–N7 and N7–S8 bonds length (1.38(1) and 1.56(1) Å, respectively) are shorter than that observed for the

^a Faculty of Chemistry, University of Gdansk, W. Stwosza 63, 80-308 Gdansk, Poland.

^{*} Artur Sikorski E-mail: artur.sikorski@ug.edu.pl

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: synthesis, experimental details, crystallographic data, geometry of intermolecular interactions, additional figures, and general characterization. CCDC 2332827 (1) and CCDC 2332828 (2). For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI:10.1039/x0xx00000x

nimesulide molecules (1.40 – 1.41 and 1.64 Å, respectively). In turn, the value of C1–N7–S8 angle in methanesulfonamide group (121.2(2)°) is lower than for nimesulide molecules (124 – 125°). It is worth noting that one nimesulide anion (denoted as A) shows disorder of the phenoxy and nitroarene groups, adopting two different conformations (with an occupancy ratio of 61:39%) (Fig. 1S†). The disordered conformer has the geometry observed for the anion in the crystals of tetraalkylammonium salts of nimesulide [28–29].

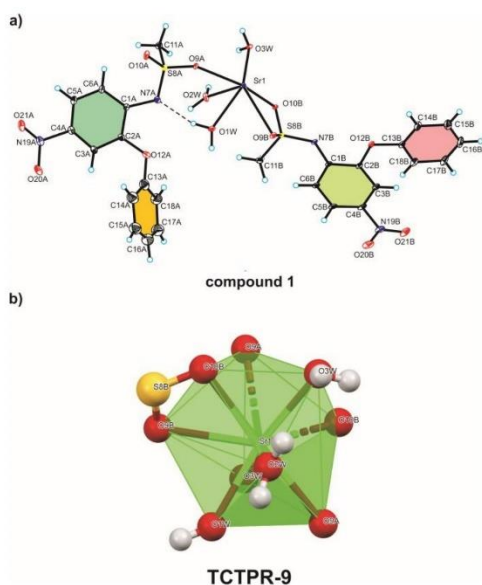


Figure 1. Asymmetric unit showing the atom-labelling scheme (a) and coordination sphere of strontium ion (b) in the crystal of compound 1. Displacement ellipsoids are drawn at the 25% probability level. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius (O–H...N hydrogen bond is represented by dashed line). Disordered part of nimesulide anion A was omitted for clarity. The aromatic rings involved in the π - π , C–H... π , N–O... π , and S–O... π interactions are highlighted in dark green, light green, orange, and pink, respectively.

In the crystal of compound 1, the strontium cation is nine-coordinated with a distorted tricapped trigonal prismatic geometry TCTPR-9 (Fig. 1b) [34]. The coordination sphere around the strontium ion consists of two oxygen atoms from two O1W and O2W water molecules, two symmetry-equivalent O3W oxygen atoms from third water molecule, and five oxygen atoms from methanesulfonamide group of both nimesulide anions (including two symmetry-equivalent O9A and O10B oxygen atoms) (Fig. 1b). The coordination of strontium cation by methanesulfonamide group is slightly different for both nimesulide ions. The first anion (denoted as A) coordinates strontium ion monodentate through O9A oxygen atom, while the second anion (denoted as B) coordinates Sr²⁺ cation

bidentate through both O9B and O10B oxygen atoms of the methanesulfonamide group. The Sr–O_(water) distances in the tricapped trigonal prism range from 2.528(5) to 2.655(5) Å, whereas the Sr–O_(sulfo) bond lengths are in the range 2.616(3) – 2.821(3) Å. The O3W oxygen atom of water molecule bridges two neighbouring strontium ions, as well as the O9A and O10B oxygen atoms of both nimesulide ions, and as a result polymeric 1D-zigzag chains are created along the crystallographic *b*-axis (Figs. 2 and 3). These chains are stabilized by O_(water)–H...N[–] hydrogen bonds between oxygen atoms of water molecules and nitrogen atoms of both nimesulide ions, the O_(water)–H...O_(sulfo) hydrogen bonds between water molecule and methanesulfonamide group, and S–O... π interactions [33] between nimesulide ions (Figs. 1a and 3, Tables 2S† and 4S†).

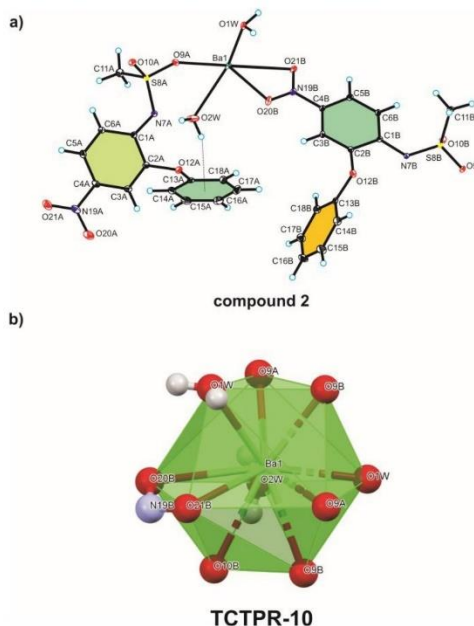


Figure 2. Asymmetric unit showing the atom-labelling scheme (a) and coordination sphere of barium ion (b) in the crystal of compound 2. Displacement ellipsoids are drawn at the 25% probability level. H atoms are shown as small spheres of arbitrary radius (O–H... π interactions is represented by dotted line). The aromatic rings involved in the π - π , C–H... π , and N–O... π , interactions are highlighted in dark green, light green, and orange, respectively.

In the crystal packing, adjacent chains are connected through O_(water)–H...O_(nitro) hydrogen bonds between water molecules and nitro groups of both nimesulide anions, and interactions involving aromatic rings of both nimesulide anions, such as: C–H... π , N–O... π , [35–36] and π - π interactions, building a three-dimensional network (Figs. 2 and 3, Tables 2S†–4S†).

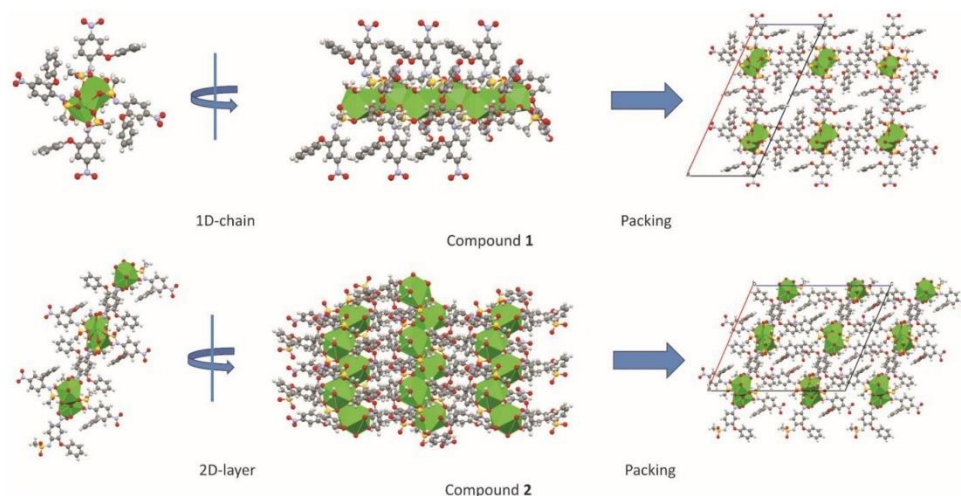


Figure 2. Self-assembly of ions in the crystals of compounds **1** and **2**.

Compound **2** crystallizes in monoclinic *I2/a* space group with one barium cation, two nimesulide anions and two water molecules in the asymmetric unit (Fig. 2a and Table S1†). Both nimesulide anions adopt a conformation similar to that observed in the crystals of tetraalkylammonium salts of nimesulide, with the C1–N7 and N7–S8 bonds length equals 1.37(1) – 1.38(1) Å and 1.57(1) Å, respectively, and value of C1–N7–S8 angle in the range 121(1) – 123(1)° [28–29].

In the crystal of compound **2**, the ten-coordinated barium ions exhibit a distorted tetracapped trigonal prismatic geometry TCTPR-10 (Fig. 2b) [37]. The coordination environment of the barium cation is composed of one O2W oxygen atom from water molecule, two symmetry-equivalent O1W oxygen atoms from second water molecule, and seven oxygen atoms from methanesulfonamide and nitro groups of nimesulide anions (including two symmetry-equivalent O9A and O9B oxygen atoms) (Fig. 2b). The coordination of barium ion by both nimesulide anions is considerably different. The first nimesulide anion (denoted as A) coordinates barium cation monodentate by O9A oxygen atom from the methanesulfonamide group, while the second anion (denoted as B) coordinates Ba²⁺ ion on the one side bidentate by both O9B and O10B oxygen atoms of the methanesulfonamide group, and on the other side bidentate through both O20B and O21B oxygen atoms of the nitro group (Fig. 2b). In the tetracapped trigonal prism, the Ba–O_(water) distances are 2.679(4) and 2.897(3) Å, the Sr–O_(sulfo) bond lengths range from 2.702(2) to 3.073(2) Å, while the Ba–O_(nitro) distances are 2.849(3) and 3.047(2) Å. The O1W oxygen atom of water molecule bridges two neighbouring barium ions, just like the O9A and O19B oxygen atoms of both nimesulide ions, and as a result polymeric zigzag chains are formed, similar to that

observed in the structure of compound **1**. These chains are stabilized by O_(water)–H···N⁺, O_(water)–H···O_(sulfo), and C–H···O_(sulfo) hydrogen bonds (Figs. 2 and 4, Table 2†). There are also strong O_(water)–H···π interactions [38] between water molecule and nimesulide cation ($d(\text{H} \cdots \pi) = 2.51 \text{ Å}$) (Figs. 1b and 4, Table 2S†). However, adjacent chains connect in a different way than in the crystal of compound **1**. Since in the second anion of nimesulide, both methanesulfonamide and nitro groups are in the coordination sphere of barium ions, polymeric 2D-layers are formed along crystallographic (1 1 0) plane (Figs. 2 and 4).

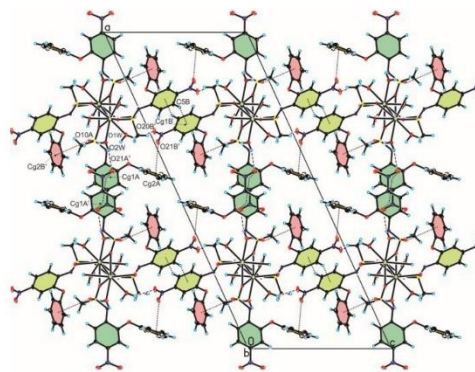


Figure 3. Crystal packing of compound **1** viewed along *b*-axis. Hydrogen bonds are represented by dashed lines, whereas π–π, C–H···π, S–O···π and N–O···π interactions by dotted lines (the disordered fragment of nimesulide anion A was omitted for clarity; for symmetry code see Tables 2S†–4S†).

In the crystal packing, adjacent layers are linked via O_(water)–H···O(phenoxy) and C–H···O_(nitro) hydrogen bonds, and C–H··· π , N–O··· π , [35–36] and π – π interactions, creating a 3D network (Figs. 2 and 4, Tables 2S†–4S†).

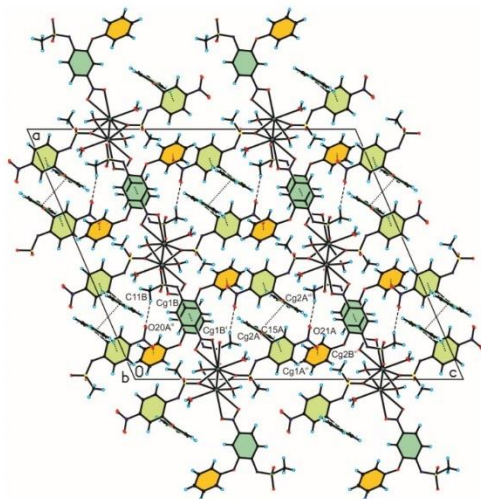


Figure 4. Crystal packing of compound **2** viewed along *b*-axis. Hydrogen bonds are represented by dashed lines, whereas π - π , C-H $\cdots\pi$, and N-O $\cdots\pi$, interactions by dotted lines (for symmetry code see Tables 2S†–4S†).

ADME and ProTox-II [39–41] are online chemoinformatics tools increasingly used by scientists for predicting the pharmacokinetic parameters of compounds with medicinal properties, replacing traditional *in vivo* studies (for example see ref. [42–44]).

The ADME analysis allows for the preliminary estimation of six physicochemical parameters such as: lipophilicity, size, polarity, insolubility, insaturation, flexibility in order to predict the absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME), gives as a result bioavailability radar [45–48]. The ADME analysis shows that nimesulide have appropriate values for 5 parameters, whereas compounds **1** and **2** the lipophilicity only (Figure 25†). The analysis of the predicted pharmacokinetic parameters [39,49–51] for API and compounds **1** and **2** indicates that only nimesulide has high gastrointestinal (GI) absorption, while none of the compounds are the blood-brain barrier (BBB) permeant and are not substrates of the P-gp transporter. Both compounds **1** and **2** are also predicted to be less skin permeant than nimesulide. All compounds are expected to be inhibitors of the cytochrome P-450 CYP2C9 isoenzyme, which is consistent with literature data for nimesulide [53].

The Servis ProTox II classified nimesulide and compound 1 into toxicity class 4 (predicted LD₅₀: 997 mg/kg), whereas toxicity class for compound 2 is 3 (predicted LD₅₀: 201 mg/kg).

Conclusions

In summary, this communication demonstrates structural insight into coordination strontium and barium ions by non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide in the crystal. Single-Crystal X-Ray Diffraction measurements show that in the crystal structures of the title compounds, strontium and barium have different coordination spheres and are coordinated differently by nimesulide ions, because different functional groups coordinate to ions of both metals. Therefore, one-dimensional chains are present in the crystal structure of the strontium complex, while two-dimensional layers are formed in the structure of the barium complex. The performed ADME analysis indicates that the title compounds do not have better pharmacokinetic parameters than pure nimesulide, while it is predicted that only the strontium complex does not have greater toxicity than the pure active pharmaceutical ingredient. The results of the conducted research may be useful for designing of a new complexes of alkaline earth metals with drugs belong to the sulfonamide class.

Author Contributions

Conceptualization: M.R. and A.S.; methodology: M.R. and A.S.; software: M.R. and A.S.; formal analysis: M.R. and A.S.; investigation: M.R. and A.S.; writing – original draft preparation: M.R. and A.S.; writing – review & editing: M.R. and A.S.; visualization: M.R. and A.S.; project administration: M.R. and A.S.; funding acquisition: A.S.; supervision: A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Conflicts of interest

Title compounds are protected by Polish patent applications no. P.446610 and P.446611 submitted by the authors of this paper.

Acknowledgements

This work was financially supported by the Minister of Education and Science in Poland no. 531-T080-D738-24 (University of Gdansk).

Notes and references

- 1 W. E. Cabrera, I. Schrooten, M. E. De Broe and P. C. d'Haese, *J. Bone Miner. Res.*, 1999, **14**, 661–668.
- 2 C. Reale, A. M. Turkiewicz and C. A. Reale, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2001, **37**, 1–11.
- 3 I. G. Finlay, M. D. Mason and M. Shelley, *Lancet Oncol.*, 2005, **6**, 392–400.
- 4 M. Martín-del-Campo, J. G. Sampedro, M. L. Flores-Cedillo, R. Rosales-Ibañez and L. Rojo, *Molecules*, 2019, **24**, 1660.
- 5 M. Jiménez, C. Abradelo, J. S. Román and L. Rojo, *J. Mater. Chem. B*, 2019, **7**, 1974–1985.
- 6 G. D. Schott, *Med. Hist.*, 1974, **18**, 9–21.
- 7 H. Chen, M. M. Rogalski and J. N. Anker, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 13469–13486.

- 8 J. Kravchenko, T. H. Darrah, R. K. Miller, H. K. Lierly and A. Vengosh, *Environ. Geochem. Health.*, 2014, **36**, 797–814.
- 9 F. Reissig, K. Kopka and C. Mamat, *Nucl. Med. Biol.*, 2021, **98**, 59–68.
- 10 R. Eychenne, M. Chérel, F. Haddad, F. Guérard and J. F. Gestin, *Pharmaceutics*, 2021, **13**, 906.
- 11 J. R. Vane and R. M. Botting, *Am. J. Med.*, 1998, **104**, 2–8.
- 12 F. Bessone, *World J. Gastroenterol.*, 2010, **16**, 5651–5661.
- 13 A. Bruno, S. Tacconelli and P. Patrignani, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2014, **114**, 56–63.
- 14 B. R. da Costa, S. Reichenbach, N. Keller, L. Nartey, S. Wandel, P. Jüni and S. Trelle, *Lancet*, 2017, **390**, e21–e33.
- 15 C. Gunaydin and S. S. Bilge, *Eurasian J. Med.*, 2018, **50**, 116–121.
- 16 L. S. Simon, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1996, **8**, 169–175.
- 17 C. Goia and E. Matijević, *J. Colloid Interface Sci.*, 1998, **206**, 583–591.
- 18 K. Stahl, J. E. Andersen and S. Christgau, *Acta Crystallogr.*, 2006, **C62**, m144–m149.
- 19 P. Khazaeli, A. Pardakhti and F. Hasan zadeh, *Iran. J. Pharm. Res.*, 2008, **7**, 163–170.
- 20 M. Kobelnik, D. L. Cassimiro, D. D. Santos, C. A. Ribeiro and M. S. Crespi, *Chin. J. Chem.*, 2011, **29**, 2271–2277.
- 21 A. M. A. Adam, *Appl. Organomet. Chem.*, 2018, **32**, e4055.
- 22 C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot and S. C. Ward, *Acta Crystallogr.*, 2016, **B72**, 171–179.
- 23 Z. F. Chen, S. Kang, H. Liang, F. Yi, K. B. Yu, R. G. Xiong and X. Z. You, *Appl. Organomet. Chem.*, 2003, **17**, 887–888.
- 24 H. G. Kress, A. Baltov, A. Basiński, F. Berghea, J. Castellsague, C. Codreanu, E. Copaciu, M. A. Giamberardino, M. Hakl, L. Hrazdira, M. Kokavec, J. Lejčko, L. Nachtnabl, R. Stančík, A. Švec, T. Tóth, M. V. Vlaskovska and J. Woroń, *Curr. Med. Res. Opin.*, 2016, **32**, 23–36.
- 25 L. Dupont, B. Pirotte, B. Masereel, J. Delarge and J. Geczy, *Acta Crystallogr.*, 1995, **C51**, 507–509.
- 26 P. Sanphui, B. Sarma and A. Nangia, *J. Pharm. Sci.*, 2011, **100**, 2287–2299.
- 27 M. Wang, Y. Ma, P. Shi, S. Du, S. Wu and J. Gong, *Cryst. Growth Des.*, 2020, **21**, 287–296.
- 28 M. Rybczyńska, and A. Sikorski, *Sci. Rep.*, 2023, **13**, 17268.
- 29 M. Rybczyńska, and A. Sikorski, *Acta Crystallogr.*, 2024, *in press*.
- 30 C. N. Banti, C. Papatrifiantylopoulou, M. Manoli, A. J. Tasiopoulos and S. K. Hadjikakou, *Inorg. Chem.*, 2016, **55**, 8681–8696.
- 31 A. Mirocki, M. Lopresti, L. Palin, E. Conterosito, E. Sikorska, A. Sikorski, and M. Milanesio, *Sci. Rep.*, 2024, **14**, 1834.
- 32 A. Mirocki, M. Lopresti, L. Palin, E. Conterosito, A. Sikorski, and M. Milanesio, *CrystEngComm*, 2022, **24**, 6839–6853.
- 33 A. Sikorski, K. Krzyński, A. Niziołek and J. Błażejowski, *Acta Crystallogr.*, 2005, **C61**, o690–o694.
- 34 A. Ruiz-Martínez, D. Casanova and S. Alvarez, *Dalton Trans.*, 19, 2583–2591.
- 35 A. Sikorski and D. Trzybiński, *J. Mol. Struct.*, 2013, **1049**, 90–98.
- 36 A. Sikorski and D. Trzybiński, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 2253–2255.
- 37 A. Ruiz-Martínez and S. Alvarez, *Chem. - Eur. J.*, 2009, **15**, 7470–7480.
- 38 A. Frontera, D. Quinonero and P. M. Deya, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 2011, **1**, 440–459.
- 39 A. Daina, O. Michielin and V. Zoete, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 42717.
- 40 I. V. Tetko, P. Bruneau, H. W. Mewes, D. C. Rohrer and G. I. Poda, *Drug Discov. Today*, 2006, **11**, 700–707.
- 41 P. Banerjee, A. O. Eckert, A. K. Schrey and R. Preissner, *Nucleic Acids Res.*, 2018, **46**, W257–W263.
- 42 A. K. Sahu and P. Sengupta, *J. Chromatogr. B*, 2020, **1147**, 122142.
- 43 C. Y. Jia, J. Y. Li, G. F. Hao and G. F. Yang, *Drug Discov. Today*, 2020, **25**, 248–258.
- 44 S. Joshi, R. Joshi and M. Jadhao, *Spectrochim. Acta - A: Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2024, **306**, 123580.
- 45 T. J. Ritchie, P. Ertl and R. Lewis, *Drug Discov. Today*, 2011, **16**, 65–72.
- 46 T. Cheng, *J. Chem. Inf. Model.*, 2007, **47**, 2140–2148.
- 47 P. Ertl, B. Rohde and P. Selzer, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3714–3717.
- 48 J. S. Delaney, *J. Chem. Inf. Comput.* 2004, **44**, 1000–1005.
- 49 G. Szakács, A. Váradi, C. Ozvegy-Laczka and B. Sarkadi, *Drug Discov. Today*, 2008, **13**, 379–393.
- 50 P. F. Hollenberg, *Drug Metab. Rev.*, 2002, **34**, 17–35.
- 51 R. O. Potts and R. H. Guy, *Pharm. Res.*, 1992, **9**, 663–669.
- 52 K. D. Rainsford, *Rheumatology (Oxford, England)*, 1999, **38**, 4–10.

Supporting information

**Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters
of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with
non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide**

Malgorzata Rybczyńska¹ and Artur Sikorski^{1,*}

¹ Faculty of Chemistry of the University of Gdansk, Wita Stwosza 63 Str., 80-308 Gdansk,
Poland

e-mail corresponding author: artur.sikorski@ug.edu.pl

Synthesis

Nimesulide, strontium hydroxide and barium hydroxide were delivered from Sigma-Aldrich and used without preliminary purification. Melting points were determined on a Büchi M-565 (Flawil, Switzerland) capillary apparatus and were uncorrected.

Compound 1

Nimesulide (0.050 g, 0.162 mmol) and strontium hydroxide (0.020 g, 0.162 mmol) were dissolved in 20 mL of an ethanol/water mixture (1:1 v/v) and heated for 20 min to dissolve the sample. The solution was allowed to evaporate at room temperature for a few days to give yellow crystals of compound **2** (m.p. = 244°C).

Compound 2

Nimesulide (0.050 g, 0.162 mmol) and barium hydroxide (0.028 g, 0.162 mmol) were dissolved in 20 mL of an ethanol/water mixture (1:1 v/v) and heated for 20 min to dissolve the sample. The solution was allowed to evaporate at room temperature for a few days to give orange crystals of compound **1** (m.p. = 221°C).

Single-Crystal X-Ray Diffraction (SCXRD) measurements

SCXRD data were collected on an Oxford Diffraction Gemini R ULTRA Ruby CCD diffractometer MoK α ($\lambda_{\text{Mo}}=0.71073$ Å, $T=293(2)$ K) (Table 1S, Fig. S1)[1]. CrysAlis RED software [1] (ver. 1.171.41.16a) was used to reduce diffraction data. SHELX package [2] (ver. 2017/1) was used to solve and refine received structures. Interactions were calculated using PLATON (ver. 181115) [3]. PLUTO-78 [4], ORTEPII [5] and Mercury [6] (ver. 2020.2.0) programs were used for preparing graphics. The benzene rings and nitro group in one nimesulide anion in compound **1** have disordered orientations with refined site-occupancy factors of 0.610(7) and 0.390(7) (the disordered benzene rings were refined as rigid ideal hexagons with $d(\text{C}-\text{C}) = 1.39$ Å and constrained with isotropic displacement parameters). All H atoms bound to aromatic C atoms were placed geometrically and refined using a riding model with $d(\text{C}-\text{H}) = 0.93$ Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ ($d(\text{C}-\text{H}) = 0.96$ Å and $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ for methyl group). H atoms bound to O atoms from water molecules were located on a Fourier difference map and refined with restraints (DFIX command) with $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{O})$.

Full crystallographic details the structures reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre (deposition No. CCDC 2332827 and CCDC 2332828 for compounds **1** and **2** respectively) and they may be obtained from [www: http://www.ccdc.cam.ac.uk](http://www.ccdc.cam.ac.uk), e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk or The Director, CCDC, 12 Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK.

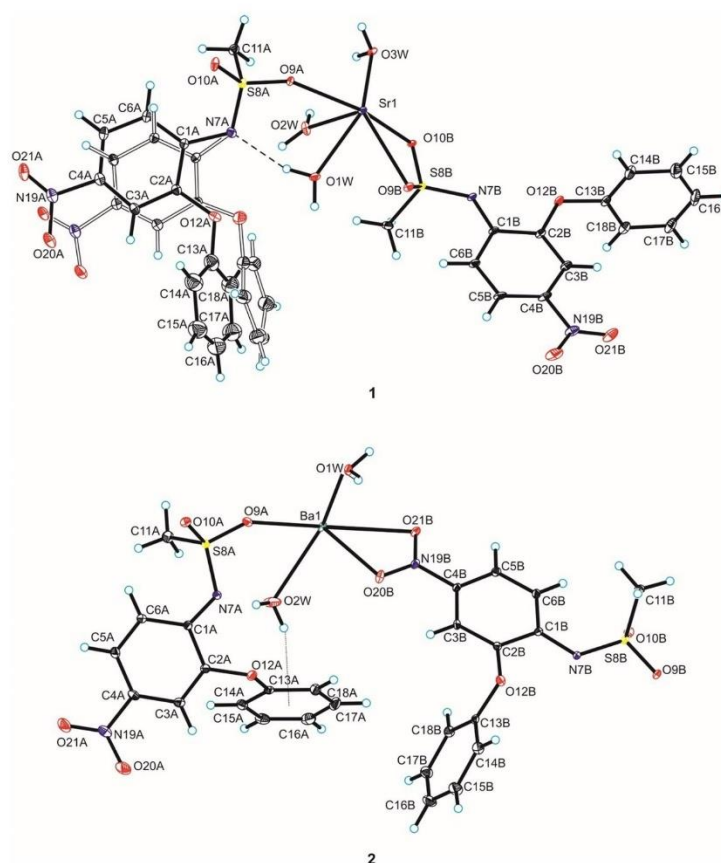


Table 1S. Crystal data and structure refinement for compounds **1** and **2**.

Compound	1	2
Chemical formula	C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₁₃ S ₂ Sr	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₁₂ S ₂ Ba
Formula weight/g·mol ⁻¹	756.26	787.97
Crystal system	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>I</i> 2/ <i>a</i>
<i>a</i> /Å	34.835(5)	26.2150(11)
<i>b</i> /Å	7.2995(5)	7.9077(3)
<i>c</i> /Å	14.2995(17)	31.5526(17)
α /°	90	90
β /°	114.459(17)	113.318(6)
γ /°	90	90
<i>V</i> /Å ³	3309.7(8)	6006.6(5)
<i>Z</i>	4	8
<i>T</i> /K	291(2)	291(2)
λ_{Mo} /Å	0.71073	0.71073
ρ_{calc} /g·cm ⁻³	1.518	1.743
<i>F</i> (000)	1544	3152
μ /mm ⁻¹	1.823	1.531
θ range/°	3.39 - 25.00	3.33 - 25.00
Completeness θ /%	99.7	99.8
Reflections collected	24319	19993
Reflections unique	5813	5286
	[<i>R</i> _{int} =0.1311]	[<i>R</i> _{int} =0.0501]
Data/restraints/parameters	5813/480/580	5286/4/420
Goodness of fit on <i>F</i> ²	0.986	1.020
Final <i>R</i> ₁ value (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	0.0567	0.0358
Final <i>wR</i> ₂ value (<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>))	0.1029	0.0682
Final <i>R</i> ₁ value (all data)	0.1351	0.0521
Final <i>wR</i> ₂ value (all data)	0.1295	0.0734
CCDC number	2332827	2332828

Table 2S. Hydrogen-bond and X–H... π interactions geometry in the crystals of compounds **1** and **2** (Å, °).

Compound	D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	$\angle$ D–H...A (°)
1	O1W–H1WA...N7A	0.90(6)	1.98(6)	2.816(7)	153(6)
	O1W–H1WB...O20B ⁱ	0.89(9)	2.21(7)	2.930(8)	138(8)
	O2W–H2WA...O21A ⁱⁱ	0.89(6)	2.18(7)	2.989(9)	151(7)
	O2W–H2WB...O10A ⁱⁱⁱ	0.88(7)	1.98(6)	2.840(6)	167(6)
	O3W–H3WA...O10A ⁱⁱⁱ	0.90(5)	1.86(5)	2.731(7)	161(5)
	O3W–H3WB...N7B ^{iv}	0.89(6)	1.90(5)	2.780(6)	170(5)
	C5B–H5B...Cg1B ⁱ	0.93	2.78	3.641(9)	154
Symmetry code: (i)1/2–x,1/2+y,3/2–z; (ii)–x,–1–y,–z; (iii)x,–1+y,z; (iv)1/2–x,–1/2+y,1/2–z.					
2	O1W–H1WA...O10A ⁱ	0.89(3)	2.27(4)	2.994(4)	139(3)
	O1W–H1WB...O12B ⁱⁱ	0.89(4)	2.58(4)	3.240(4)	132(3)
	O1W–H1WB...N7B ⁱⁱ	0.89(4)	2.01(4)	2.849(4)	158(4)
	O2W–H2WB...N7A	0.88(5)	2.03(5)	2.893(5)	168(7)
	C11B–H11C...O20A ⁱⁱⁱ	0.96	2.58	3.511(6)	163
	C14B–H14B...O10A ^{iv}	0.93	2.58	3.492(5)	168
	O2W–H2WA...Cg2A ^v	0.89(3)	2.51	3.159(5)	130(5)
	C15A–H15A...Cg1A ^{iv}	0.93	2.96	3.807(5)	153
Symmetry code: (i)–x,–1/2+y,1/2–z; (ii)1/2–x,3/2–y,1/2–z; (iii)x,3/2–y,–1/2+z; (iv)1/2+x,2–y,z; (v)x,1+y,–z.					

Cg represents the centre of gravity of the rings as follows: Cg1A ring C1A/C2A/C3A/C4A/C5A/C6A, Cg2A ring C13A/C14A/C15A/C16A/C17A/C18A, Cg1B ring C1B/C2B/C3B/C4B/C5B/C6B, Cg2B ring C13B/C14B/C15B/C16B/C17B/C18B.

Table 3S. S–O... π and N–O... π interactions geometry in the crystals of compounds **1** and **2** (Å, °).

Compound	X–Y...A	<i>d</i> (X–Y) [Å]	<i>d</i> (Y...A) [Å]	<i>d</i> (X...A) [Å]	$\angle$ X–H...A (°)
1	S8A–O10A...Cg2B ^v	1.453(4)	3.612(5)	4.391(4)	113.1(2)
	N19A–O21A...Cg1A ^{vi}	1.232(9)	3.458(11)	3.710(19)	94.5(13)
	N19B–O21B...Cg2A ^{vii}	1.198(8)	3.008(15)	3.871(15)	128.5(6)
Symmetry code: (v)1/2–x,3/2+y,1/2–z; (vi)–x,–y,–z; (vii)1/2–x,–1/2+y,3/2–z.					
2	N19A–O21A...Cg2B ^{vi}	1.218(5)	3.215(6)	3.683(6)	102.9(3)
Symmetry code: (vi)1/2–x,1+y,1–z.					

Table 4S. π – π interactions geometry in the crystals of compounds **1** and **2** (Å, °).

Compound	CgI	CgJ	CgI...CgJ ^a [Å]	Dihedral angle ^b [°]	Interplanar distance ^c [Å]	Offset ^d [Å]
1	Cg1A	Cg1A ⁱⁱ	3.903(8)	0.0(6)	3.479(5)	1.770
Symmetry code: (ii)–x,–1–y,–z.						
2	Cg2A	Cg2A ^{vi} _i	3.684(3)	5.9(2)	3.513(2)	1.770
	Cg1B	Cg1B ⁱⁱ	3.962(2)	0.0(2)	3.283(2)	2.218
Symmetry code: (ii)1/2–x,3/2–y,1/2–z; (vii) 1.2–x,y,1–z.						

^aCg...Cg – distance between ring centroids.

^bDihedral angle – angle between the mean planes of CgI and CgJ.

^cInterplanar distance – perpendicular distance from CgI to ring J.

^dOffset – perpendicular distance from ring I to ring J.

Attenuated Total Reflectance – Fourier Transform Infrared Spectroscopy (ATR-FTIR)

The ATR-FTIR spectra were acquired using a Perkin Elmer Spectrum 2™ instrument (Perkin Elmer, Waltham, USA) equipped with attenuated total reflectance (ATR) accessory. The spectra were recorded at room temperature in the spectral range from 4000 to 500 cm^{-1} at a resolution of 4 cm^{-1} averaging 16 scans for each measurement.

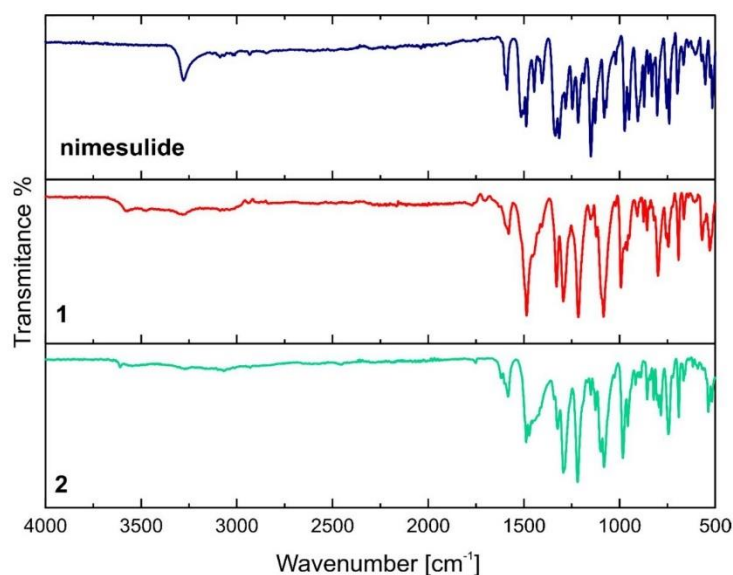


Figure 2S. ATR-FTIR spectra of studied compounds in the range of 4000–500 cm^{-1} .

Nimesulide, ATR-FTIR (cm^{-1}): 3278 (ν_{NH}), 1589–1487 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1514 and 1316 (ν_{as} and $\nu_{\text{sym}}\text{NO}_2$), 1335 and 1150 (ν_{as} and $\nu_{\text{sym}}\text{SO}_2$), 1282–1069 ($\nu_{\text{C}-\text{N}}$ and $\nu_{\text{C}-\text{O}}$).

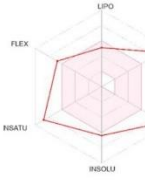
Compound **1**, ATR-FTIR (cm^{-1}): 1582–1486 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ and $\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$), 1329 ($\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$ and/or $\nu_{\text{sym}}\text{NO}_2$), 1150 (low-intensity band, $\nu_{\text{sym}}\text{SO}_2$), 1293–1083 ($\nu_{\text{C}-\text{N}}$ and $\nu_{\text{C}-\text{O}}$).

Compound **2**, ATR-FTIR (cm^{-1}): 1582–1472 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$ and $\nu_{\text{as}}\text{NO}_2$), 1341 and 1150 (low-intensity bands or shoulders, $\nu_{\text{as}}\text{SO}_2$ and $\nu_{\text{sym}}\text{SO}_2$), 1323 ($\nu_{\text{sym}}\text{NO}_2$), 1293–1081 ($\nu_{\text{C}-\text{N}}$ and $\nu_{\text{C}-\text{O}}$).

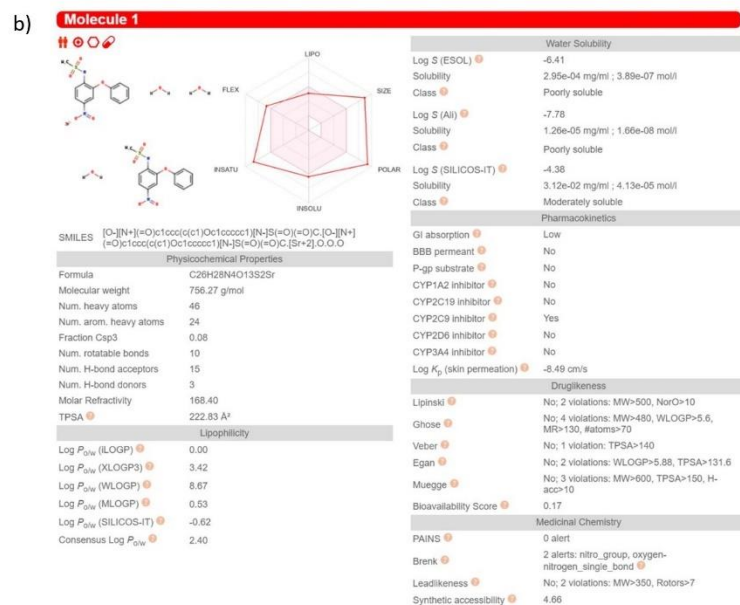
ADMET analysis

The web-service SWISS-ADME tool by the Swiss Institute of Bioinformatics (<http://www.swissadme.ch/>) was used to calculate physicochemical descriptors, important for drug discovery [1]. Compounds were analyzed to predict ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) parameters. The web-service ProTOX II was used for the prediction of the toxicity of the title compounds [2]. For the ADME analysis, the inputs for compounds **1** and **2** were measured crystal structures. For both structures, we have generated the SMILE code and implemented it for analysis.

Table 55. ADME diagrams for nimesulide and compounds **1** and **2**.

compound	ADME diagram	XLOGP3 ^a	MW ^b	TPSA ^c	LOG S (ESOL) ^d	F. Csp ³ ^e	NRB ^f
nimesulide		2.60	308.31	109.60	-3.48	0.08	5
1		3.42	756.27	222.83	-6.41	0.08	10
2		3.90	787.96	213.60	-6.92	0.08	10

^a – parameter for lipophilicity calculations [3]; ^b – molecular weight [g/mol]; ^c – topological polar surface area [Å²] [4]; ^d – estimated solubility [5]; ^e – ratio of sp³ hybridized carbons over the total amount of carbons in molecule; ^f – number of rotatable bonds.



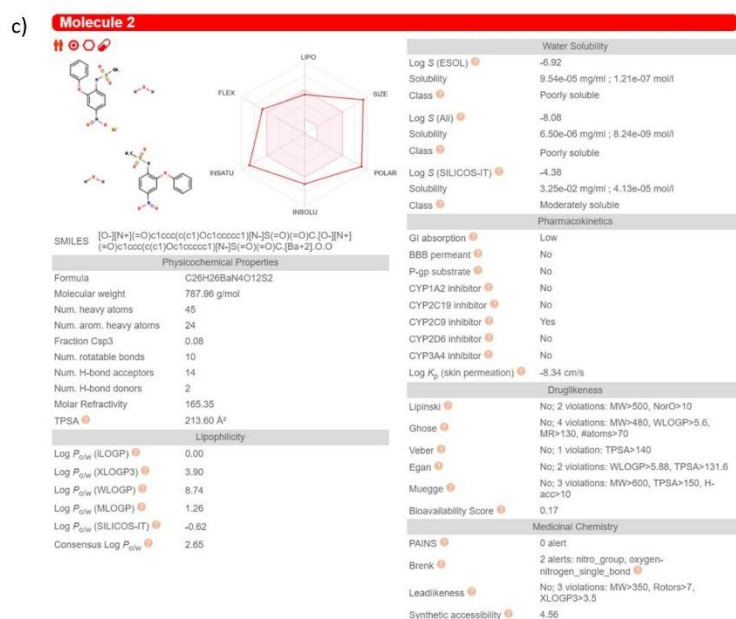


Figure 3S. ADME analysis for nimesulide (a) and for compounds **1** (b) and **2** (c).

References

- [1] Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.* 2017, 7, 42717.
- [2] Tetko, I. V.; Bruneau, P.; Mewes, H. W.; Rohrer, D. C.; Poda, G. I. Can we estimate the accuracy of ADME-Tox predictions? *Drug Discov. Today* 2006, 11, 700–707.
- [3] Cheng, T.; Zhao, Y.; Li, X.; Lin, F.; Xu, Y.; Zhang, X.; Lai, L. Computation of Octanol–Water Partition Coefficients by Guiding an Additive Model with Knowledge. *Journal of Chemical Information and Modeling* 2007, 47(6), 2140–2148.
- [4] Ertl, P.; Rohde, B.; Selzer, P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *Journal of Medicinal Chemistry* 2000, 43(20), 3714–3717.
- [5] Delaney, J. S. ESOL: Estimating Aqueous Solubility Directly from Molecular Structure. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* 2004, 44(3), 1000–1005.