

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237064**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **431215**

(22) Data zgłoszenia: **19.09.2019**

(51) Int.Cl.

C07C 279/14 (2006.01)

C07C 277/08 (2006.01)

C07F 1/08 (2006.01)

(54) **Krystaliczna forma kompleksu azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)
diazynomiedź(II) hydrat 1/7 i sposób jej wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
18.05.2020 BUP 11/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
08.03.2021 WUP 05/21

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

AGNIESZKA WOJCIECHOWSKA, Wrocław, PL

JAN JANCZAK, Wrocław, PL

ADRIANNA MATUSIAK, Kalisz, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 237064 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7* znajdująca zastosowanie jako składnik leku o działaniu przeciwgrzybicznym i antybakteryjnym.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania krystalicznej formy *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7*

Nie jest znany z literatury przedmiotu wzór oraz sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7*.

Obecność N-terminalnej grupy guanidynowej w cząsteczce L-argininy (L-Arg) sprawia, iż jest ona strukturalnie podobna do naturalnych antybiotyków – netropsyny i distamycyny. Netropsyna hamuje wzrost bakterii oraz namnażanie się wirusów zwierzęcych. Distamycyna hamuje syntezę wirusowego DNA *Herpes simplex* [a] D. Drozdowska, J. Szerszemwicz, *Leff. Drug Desig. Discov.* **9**, **2012**, 12. b) D. Drozdowska, *Molecules* **16**, **2011**, 3066]. Antybiotyki te, mimo że charakteryzują się wielokierunkową aktywnością, są toksyczne i nie znajdują zastosowania w leczeniu nowotworów. Nowymi kierunkami badań są syntezy analogów na bazie netropsyny i distamycyny tzw. leksitropsyn, gdzie w miejsce N-metylopirolowego pierścienia wprowadza się np. benzen. Analogi zawierające benzen wykazują właściwości antyproliferacyjne względem raka sutka.

Za strukturalne analogi netropsyny i distaminy traktujemy również jej związki kompleksowe z jonami miedzi(II), które biorą udział w fotoindukowanym rozszczepianiu DNA podczas naświetlania promieniowaniem UV-A. Badania obejmujące serię kompleksów L-argininy i jonów Cu^{2+} oraz VO^{2+} wskazują, iż efektywność wiązania się kompleksów do DNA jest zdecydowanie większa niż czystej L-argininy. Najmocniej do struktury DNA wiążą się związki $[\text{Cu}(\text{L-arg})(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$ i $[\text{Cu}(\text{L-arg})_2](\text{NO}_3)_2$ [a] A. K. Patra, T. Bhowmick, S. Ramakumar, A. R. Chakravarty, *Inorg. Chem.* **46**, **2007**, 9030. (b) A. K. Patra, T. Bhowmick, S. Roy, S. Ramakumar, A. R. Chakravarty, *Inorg. Chem.* **48**, **2009**, 2932].

Istotą rozwiązania według wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7* o wzorze 1.

Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7* o wzorze 1 polega na tym, że jedną część molową uwodnionej soli chlorku miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z dwoma częściami molowymi wodnego roztworu L-argininy, następnie powstałą mieszaninę poddaje się reakcji z trzema częściami molowymi wodnego roztworu KN_3 , po czym klarowną mieszaninę pozostawia się do powolnego odparowywania w temperaturze pokojowej, po minimum 40 dniach otrzymuje się krystaliczną formę *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7* o wzorze 1.

Korzystnie stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina: KN_3 wynosi 1:2:3.

Korzystnie reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej w przykładzie wykonania, wzorem 1 oraz na rysunku na którym:

fig. 1 przedstawia budowę strukturalną kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7*

fig. 2 przedstawia dyfraktogram proszkowy kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7*

fig. 3 przedstawia widmo FT-IR kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7* oraz L-argininy i KN_3 .

Przykład 1

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7* o wzorze 1, $\{[\text{Cu}(\text{L-Arg})_2(\text{N}_3)_2][\text{Cu}(\text{L-Arg})_2\text{Cl}]\text{N}_3\} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Sól $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; stosunek molowy reagentów CuCl_2 : L-Arg: KN_3 1:2:3

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 511,44 mg (3 mmol) dihydratu chlorku miedzi (II) w 10 ml H_2O . Następnie rozpuszcza się 1045,2 mg (6 mmol) L-argininy w 20 ml H_2O oraz rozpuszcza się 730,08 mg (9 mmol) KN_3 w 30 ml H_2O . Do wodnego roztworu dihydratu chlorku miedzi (II) dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu wodny roztwór L-argininy (L-Arg). Powstałą mieszaninę koloru niebieskiego miesza się na mieszadle magnetycznym przez 20 minut. Do otrzymanej mieszaniny dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu wodny roztwór KN_3 . Tak powstałą mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania. Po minimum 40 dniach otrzymuje się granatowe kryształy *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(H) hydrat 1/7* o wzorze 1, które odsącza się,

przemywa wodą i suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Analiza rentgenostrukturalna monokryształu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/7* o wzorze 1 została wykonana w temperaturze 100 K przy użyciu promieniowania Mo K α o $\lambda = 0,71073$ Å. Wybrane dane krystalograficzne zawiera Tabela 1.

T a b e l a 1. Dane strukturalne dla kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/7*.

Wzór sumaryczny	C ₂₄ H ₇₀ ClCu ₂ N ₂₅ O ₁₅
Masa molowa [g/mol]	1111.60
grupa przestrzenna	P21
Temperatura [K]	100
a, b, c [Å]	13.0861 (7); 15.3978 (8); 13.1094 (7)
β [°]	114.609(7)
v [Å ³]	2401.6 (3)
Z	2

Zastrzeżenia patentowe

1. Krystaliczna forma kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/7* przedstawiona wzorem 1.
2. Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/7* o wzorze 1 **znamienny tym**, że jedną część molową uwodnionej soli chlorku miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z dwoma częściami molowymi wodnego roztworu L-argininy, następnie powstałą mieszaninę poddaje się reakcji z trzema częściami molowymi wodnego roztworu KN₃, po czym klarowną mieszaninę pozostawia się do powolnego odparowywania w temperaturze pokojowej, po minimum 40 dniach otrzymuje się krystaliczną formę *azydek bis(L-arginina)chloromiedzi(II)bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/7* wzorze 1.
3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina: KN₃ wynosi 1:2:3.
4. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Rysunki



Wzór 1

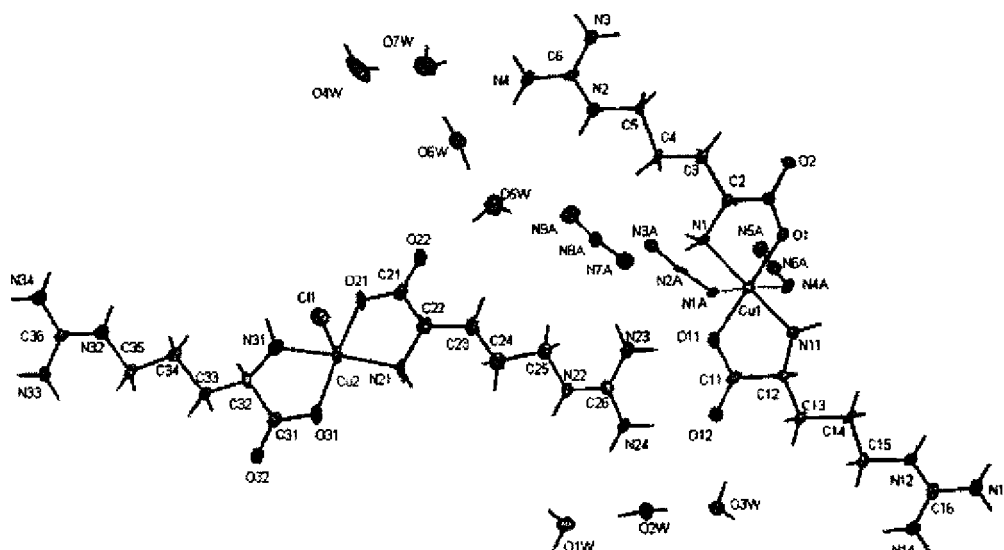


Fig. 1.

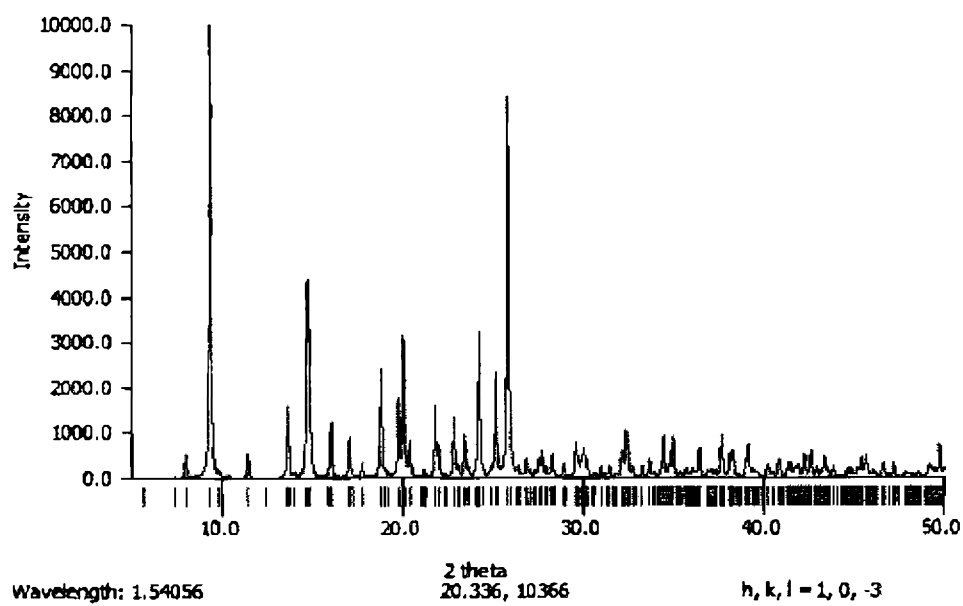
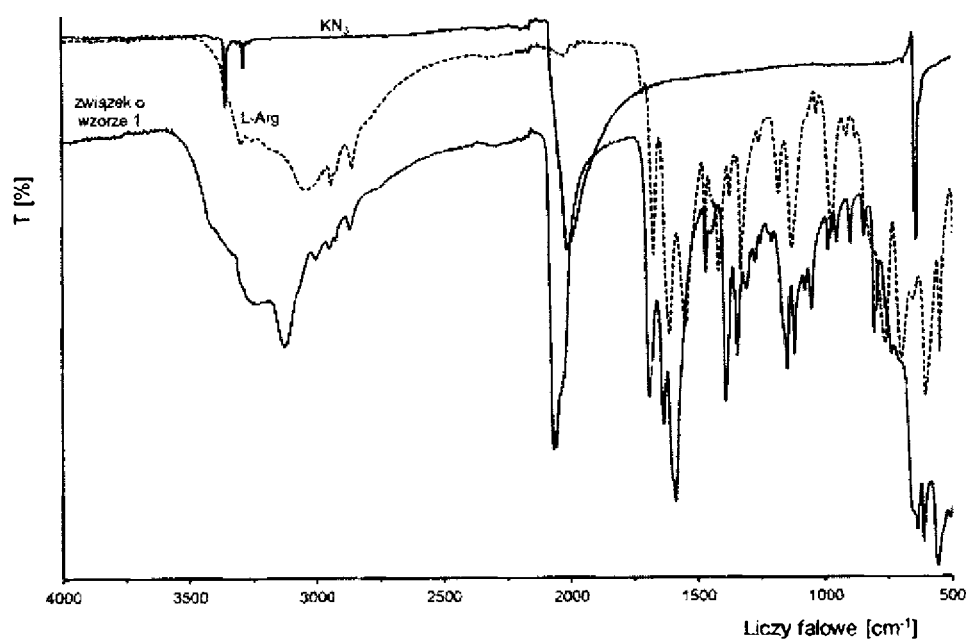


Fig. 2

**Fig. 3**