

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **238439**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **431213**

(22) Data zgłoszenia: **19.09.2019**

(51) Int. Cl.

**C07F 1/08 (2006.01)**

**C07C 229/76 (2006.01)**

**A61P 31/04 (2006.01)**

**A61P 31/10 (2006.01)**

(54) **Krystaliczna forma kompleksu bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3  
i sposób jej wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**06.04.2020 BUP 08/20**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**23.08.2021 WUP 21/21**

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**AGNIESZKA WOJCIECHOWSKA, Wrocław, PL**

**JAN JANCZAK, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka**

**PL 238439 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* znajdująca zastosowanie jako składnik leku o działaniu przeciwgrzybicznym i antybakteryjnym.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3*.

Nie jest znany z literatury przedmiotu wzór oraz sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3*.

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. Szerszenowicz, *Letf. 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  $\text{Cu}^{2+}$  oraz  $\text{VO}^{2+}$  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 *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1.

Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1 polega na tym, że jedną część molową uwodnionej soli mrówczanu 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 dwoma częściami molowymi wodnego roztworu  $\text{KN}_3$ , po czym klarowną mieszaninę pozostawia się do powolnego odparowywania w temperaturze pokojowej, po minimum 40 dniach otrzymuje się krystaliczną formę *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1.

Korzystnie stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina:  $\text{KN}_3$  wynosi 1:2:2.

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 *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3*,

fig. 2 przedstawia dyfraktogram proszkowy kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3*,

fig. 3 przedstawia widmo FT-IR kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* oraz L-argininy i  $\text{KN}_3$ .

### Przykład 1

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1,  $[\text{Cu}(\text{N}_3)_2(\text{L-Arg})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ .

Sól  $\text{Cu}(\text{HCOO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; stosunek molowy reagentów  $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$  : L-Arg:  $\text{KN}_3$  1:2:2

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 171,54 mg (1 mmol) hydratu mrówczanu miedzi (II) w 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Następnie rozpuszcza się 348,4 mg (2 mmol) L-argininy w 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  oraz rozpuszcza się 162,24 mg (2 mmol)  $\text{KN}_3$  w 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Do wodnego roztworu hydratu mrówczanu 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  $\text{KN}_3$ . Tak powstałą mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania. Po minimum 40 dniach otrzymuje się granatowe kryształy *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1, które odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Analiza rentgenostrukturalna monokryształu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1 została wykonana w temperaturze 100 K przy użyciu promieniowania Mo K $\alpha$  o  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ . Wybrane dane krystalograficzne zawiera Tabela 1.

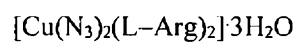
T a b e l a 1. Dane strukturalne dla kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3*

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Wzór sumaryczny     | C <sub>12</sub> H <sub>34</sub> CuN <sub>14</sub> O <sub>7</sub> |
| Masa molowa [g/mol] | 550.08                                                           |
| grupa przestrzenna  | P21                                                              |
| Temperatura [K]     | 100                                                              |
| a, b, c [Å]         | 12.7592 (5); 15.5390 (6); 13.0889 (5)                            |
| $\beta$ [°]         | 114.039(5)                                                       |
| V [Å <sup>3</sup> ] | 2370.00 (18)                                                     |
| Z                   | 4                                                                |

### Zastrzeżenia patentowe

1. Krystaliczna forma kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* przedstawiona wzorem 1.
2. Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1 **znamienny tym**, że jedną część molową uwodnionej soli mrówczanu 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 dwoma częściami molowymi wodnego roztworu KN<sub>3</sub>, po czym klarowną mieszaninę pozostawia się do powolnego odparowywania w temperaturze pokojowej, po minimum 40 dniach otrzymuje się krystaliczną formę *bis(L-arginina)diazydomiedź(II) hydrat 1/3* o wzorze 1.
3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina: KN<sub>3</sub> wynosi 1:2:2.
4. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

## Rysunki



Wzór 1

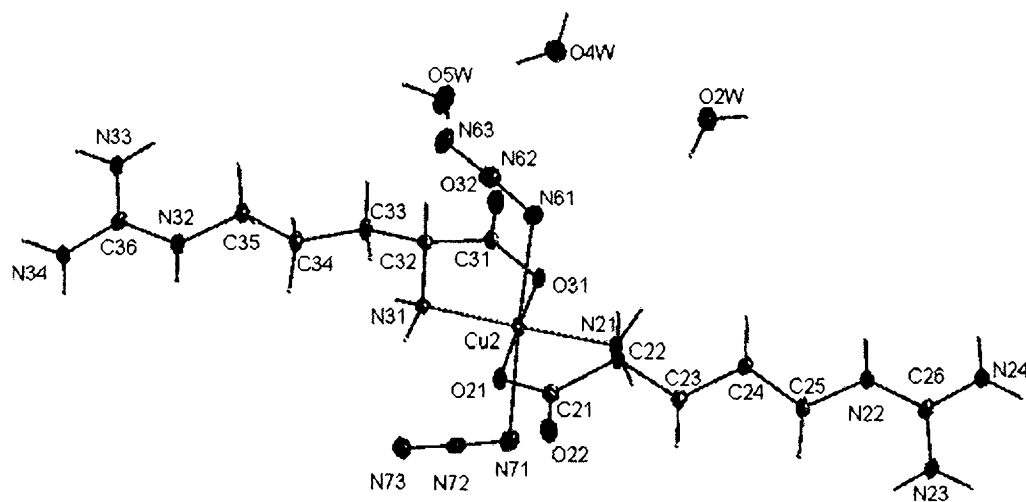


Fig. 1.

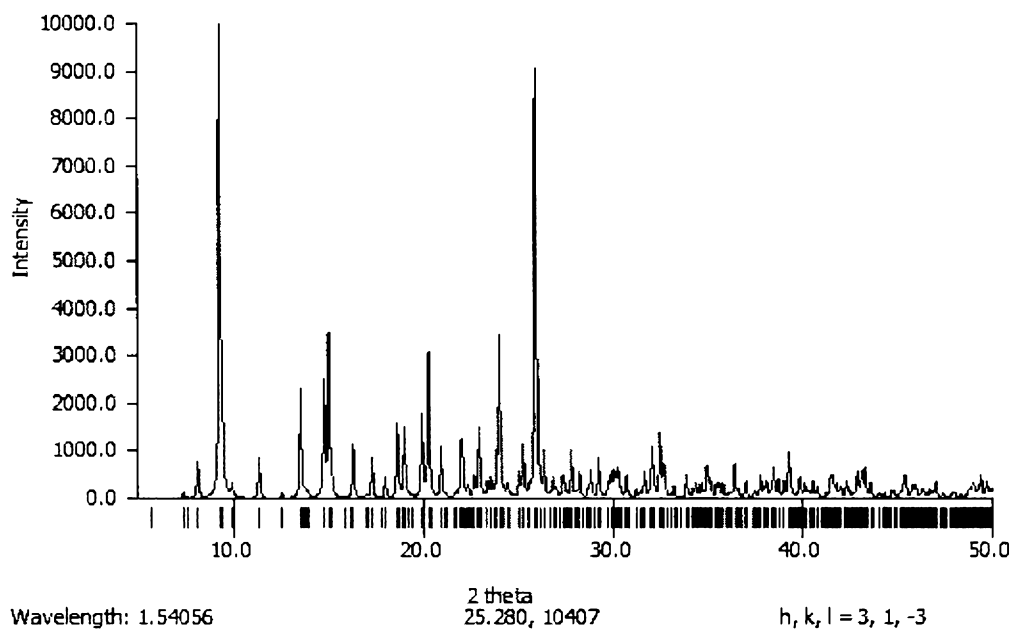


Fig. 2

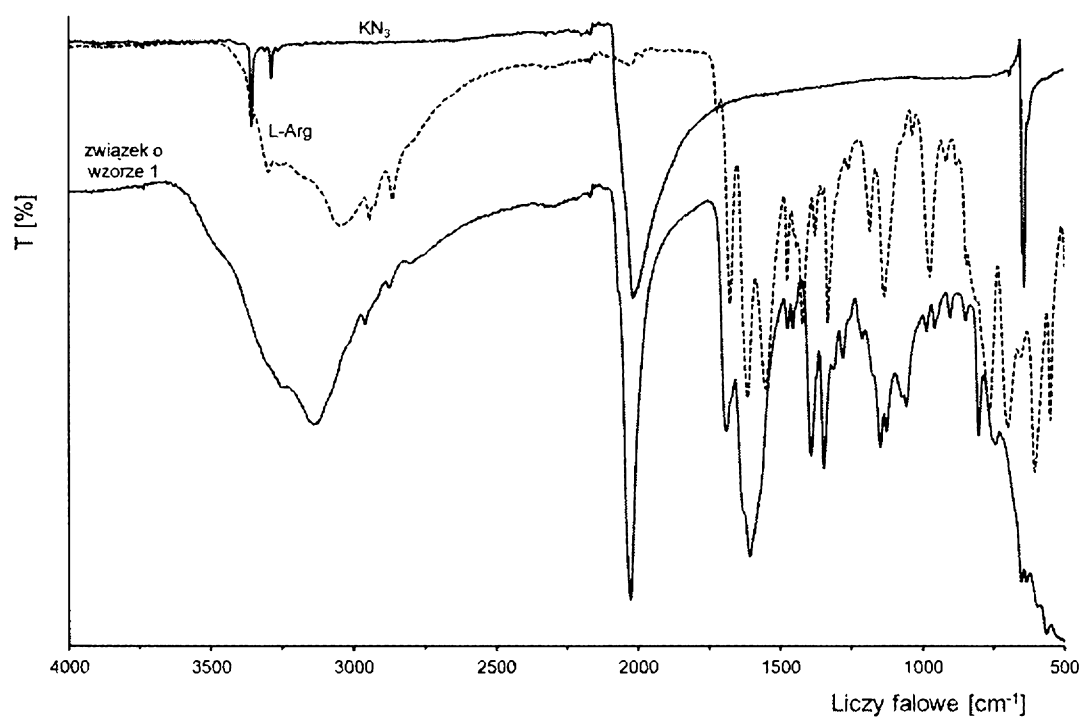


Fig. 3