

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **238889**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **431708**

(22) Data zgłoszenia: **04.11.2019**

(51) Int.Cl.

C07C 279/14 (2006.01)

C07C 277/08 (2006.01)

C07F 1/08 (2006.01)

(54) **Krystaliczna forma kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyaniano)miedź(II) hydrat 1/2
i sposób jej wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

17.05.2021 BUP 10/21

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

18.10.2021 WUP 29/21

(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 238889 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 znajdująca zastosowanie jako składnik leku o wolnym uwalnianiu i kontrolowanym stężeniu teofiliny, zwłaszcza o działaniu przeciwwgrzybicznym i antybakteryjnym.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2.

Nie jest znany z literatury przedmiotu wzór oraz sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2.

L-arginina (L-Arg = kwas 2-amino-5-guanidynopentanowy) jest jednym z podstawowych aminokwasów kodowanych przez DNA. Obecność N-terminalnej grupy guanidynowej w jej cząsteczce jest kluczowa w kontekście strukturalnego podobieństwa 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, Lett. Drug Desig. Discov. 9, **2012**, 12. b) D. Drozdowska, Molecules 16, **2011**, 3066]. Antybiotyki te, mimo że charakteryzują się wielokierunkową aktywnością, są zbyt toksyczne, by znaleźć zastosowanie w leczeniu nowotworów. Nowymi kierunkami badań stały się syntezy analogów na bazie netropsyny i distamycyny tzw. leksitropsyn, gdzie w miejsce pierścienia N-metylopirolowego wprowadza się np. benzen. Analogi na bazie benzenu wykazują właściwości antyproliferacyjne względem raka sutka.

Za strukturalne analogi netropsyny i distaminy traktujemy również jej związki kompleksowe z jonami miedzi(II) o wzorach $[Cu(L-Arg)_2](NO_3)_2$ oraz $[Cu(L-Arg)(phen)Cl]Cl \cdot 2.5H_2O$, które biorą udział w fotoindukowanym rozszczepianiu DNA podczas naświetlania promieniowaniem UV-A. Badania obejmujące serię kompleksów L-argininy i jonów Cu^{2+} i VO^{2+} wskazują, iż efektywność wiązania się kompleksów z DNA jest zdecydowanie większa niż czystej L-argininy. Najmocniej do struktury DNA wiążą się związki $[Cu(L-arg)(dppz)Cl]Cl$ i $[Cu(L-arg)_2](NO_3)_2$ [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)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 wzorze 1.

Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 o wzorze 1 polega na tym, że jedną część molową uwodnionej soli mrówczanu miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z jedną częścią molową wodnego roztworu L-argininy, po czym powstałą mieszaninę poddaje się reakcji z dwiema lub trzema częściami molowymi wodnego roztworu KSCN, po 1 dniu otrzymuje się zielony proszek, który odfiltrowuje się, a klarowną mieszaninę pozostawia się do dalszego powolnego odparowywania, po minimum 20 dniach otrzymuje się krystaliczną formę bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 o wzorze 1.

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

Korzystnie reakcję prowadzi się na mieszadłe 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)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2,

fig. 2 przedstawia dyfraktogram proszkowy kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2,

fig. 3 przedstawia widmo FT-IR kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 oraz L-argininy i KSCN,

fig. 4 przedstawia widmo elektronowe kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 oraz L-argininy i KSCN.

Przykład 1

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 o wzorze 1, $[Cu(NCS)_2(L-Arg)_2] \cdot 2H_2O$. Sól $Cu(HCOO)_2 \cdot H_2O$; stosunek molowy reagentów $Cu(HCOO)_2$:L-Arg:KSCN 1:1:2.

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 514,74 mg (3 mmol) hydratu mrówczanu miedzi (II) w 10 ml H_2O . Następnie rozpuszcza się 522,6 mg (3 mmol) L-argininy w 10 ml H_2O oraz rozpuszcza się 583,09 mg (6 mmol) KSCN w 20 ml H_2O . Do wodnego roztworu hydratu mrówczanu miedzi (II) dodaje się kroplami przy ciągłym mieszaniu wodny roztwór L-argininy (L-Arg). Powstałą mieszaninę kolom niebieskiego miesza się na mieszadłe magnetycznym przez 20 minut. Do otrzymanej mieszaniny dodaje

się kroplami przy ciągłym mieszaniu wodny roztwór KSCN. Tak powstałą mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania. Po 1 dniu otrzymuje się zielony proszek, który odfiltrowuje się a klarowny przesącz pozostawia się do dalszego powolnego odparowywania. Po minimum 20 dniach otrzymuje się granatowe kryształy bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 o wzorze 1, które odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Przykład 2

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{L-Arg})_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Sól $\text{Cu}(\text{HCOO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; stosunek molowy reagentów $\text{Cu}(\text{HCOO})_2 \cdot \text{L-Arg} : \text{KSCN}$ 1:1:3.

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 514,74 mg (3 mmol) hydratu mrówczanu miedzi (II) w 10 ml H_2O . Następnie rozpuszcza się 522,6 mg (3 mmol) L-argininy w 10 ml H_2O oraz rozpuszcza się 874,629 mg (9 mmol) KSCN w 30 ml H_2O . 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 KSCN. Tak powstałą mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej do powolnego odparowania. Po 1 dniu otrzymuje się zielony proszek, który odfiltrowuje się a klarowny przesącz pozostawia się do dalszego powolnego odparowywania. Po minimum 20 dniach otrzymuje się granatowe kryształy bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 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)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 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.

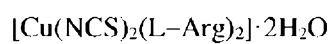
T a b e l a 1. Dane strukturalne dla kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2.

Wzór sumaryczny	$\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{CuN}_{10}\text{O}_6\text{S}_2$
Masa molowa [g/mol]	564,17
grupa przestrzenna	P21
Temperatura [K]	100
a, b, c [$\text{\AA}$]	8.3426 (3); 7.9896 (3); 18.1264 (6)
β [$^\circ$]	92.733(3)
V [$\text{\AA}^3$]	1206.82(7)
Z	2

Zastrzeżenia patentowe

1. Krystaliczna forma kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 przedstawiona wzorem 1.
2. Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 o wzorze 1, **znamienny tym**, że jedną część molową uwodnionej soli mrówczanu miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z jedną częścią molową wodnego roztworu L-argininy, po czym powstałą mieszaninę poddaje się reakcji z dwiema lub trzema częściami molowymi wodnego roztworu KSCN, po 1 dniu otrzymuje się zielony proszek, który odfiltrowuje się a klarowną mieszaninę pozostawia się do dalszego powolnego odparowywania, a po minimum 20 dniach otrzymuje się krystaliczną formę bis(L-arginina)di(tiocyjaniano)miedź(II) hydrat 1/2 o wzorze 1.
3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Rysunki



Wzór 1

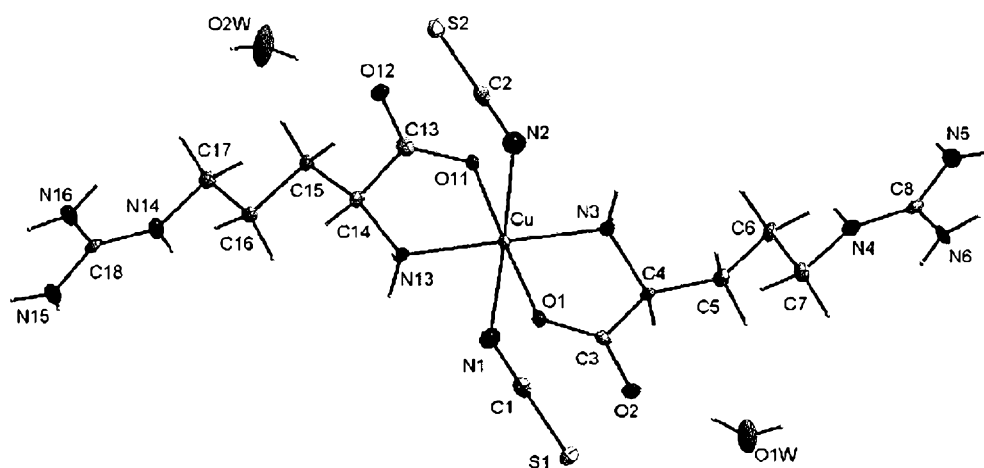


Fig. 1

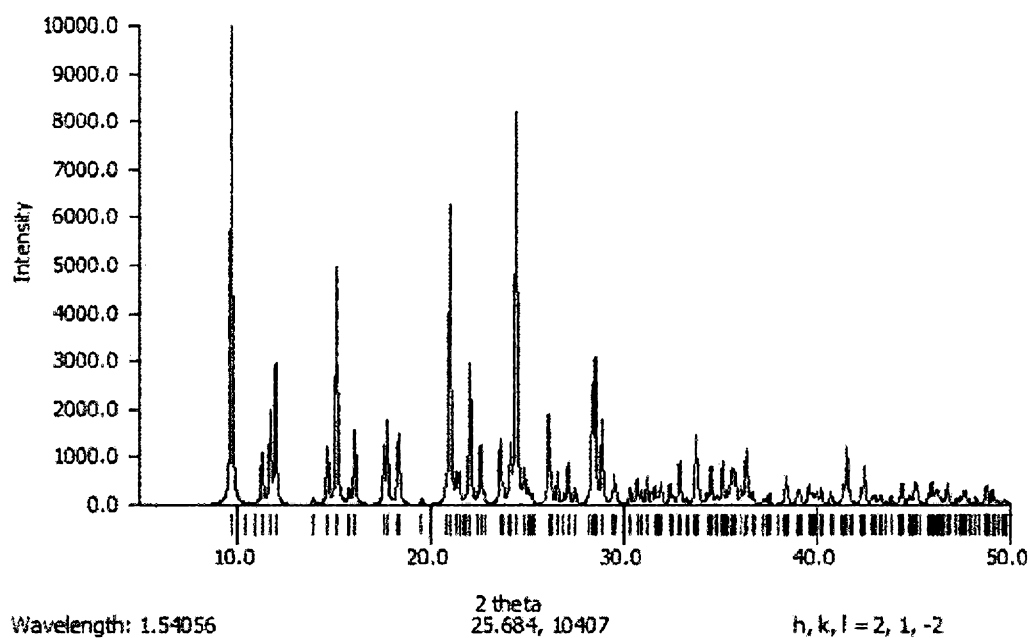


Fig. 2

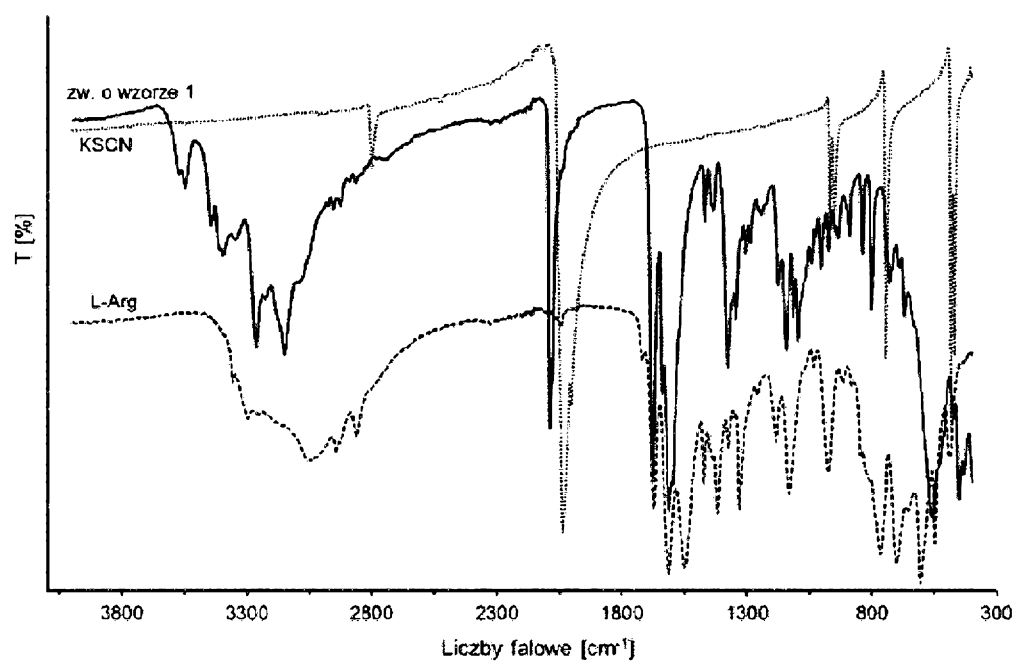


Fig. 3

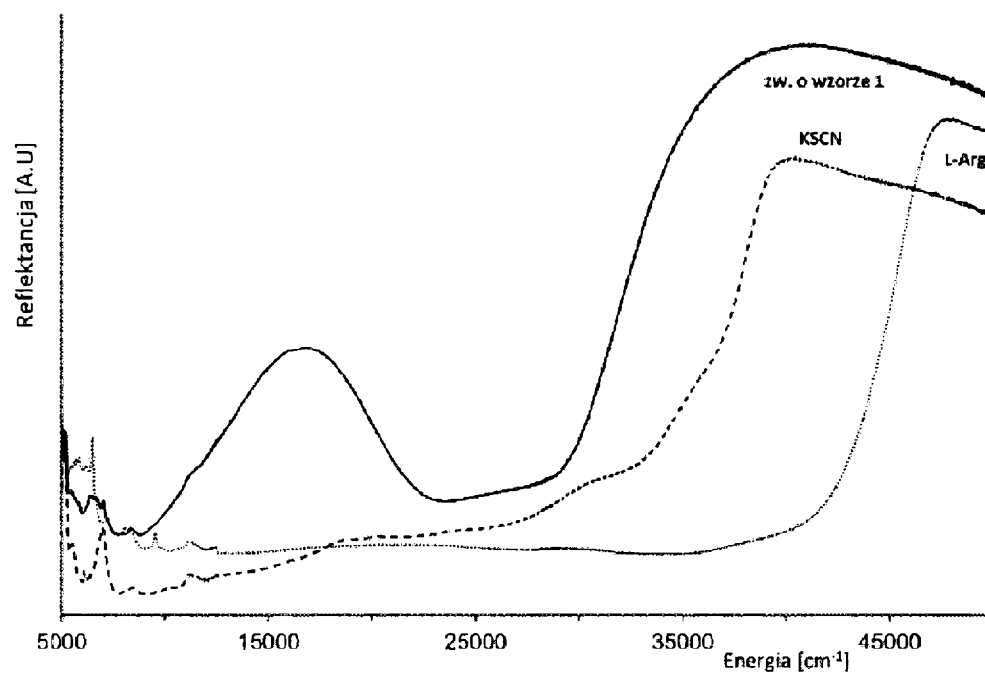


Fig. 4