

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237062**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **431212**

(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 diakwabis(L-arginina)miedzi(II)
i sposób jej wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
01.06.2020 BUP 12/20

(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 237062 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* znajdująca zastosowanie jako składnik leku o działaniu przeciwwgrzybicznym i antybakteryjnym.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)*.

Nie jest znany z literatury przedmiotu wzór oraz sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)*.

L-arginina (L-Arg) 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, które hamują wzrost i namnażanie się wirusów zwierzęcych oraz syntezę wirusowego DNA *Herpes simplex* [a] D. Drozdowska, J. Szerzenowicz, Lett, Drug Desig. Discov. 9, **2012**, 12.]. Antybiotyki te wykazują się wielokierunkową aktywnością, jednak są zbyt toksyczne 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 antyproliferycyjne 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 *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* wzorze 1.

Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1 polega na tym, że jedną część molową uwodnionej soli miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z jedną lub dwoma częściami molowymi wodnego roztworu L-argininy, a następnie powstałą mieszaninę poddaje się reakcji z jedną lub dwiema lub trzema częściami molowymi wodnego roztworu KN_3 , po czym klarowną mieszaninę pozostawia się do powolnego odparowywania w temperaturze pokojowej, po minimum 11 dniach otrzymuje się krystaliczną formę *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1.

Korzystnie stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina wynosi 1:1:2 lub 1:2:2 przy użyciu soli $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$.

Korzystnie stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina wynosi 1:2:1 przy użyciu soli $CuCl_2 \cdot 2H_2O$.

Korzystnie stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina wynosi 1:2:3 przy użyciu soli $CuSO_4 \cdot 5H_2O$.

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 diakwabis(L-arginina)miedzi(II)*,
- fig. 2 przedstawia dyfraktogram proszkowy kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)*,
- fig. 3 przedstawia widmo FT-IR kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* oraz L-argininy i KN_3 ,
- fig. 4 przedstawia widmo elektronowe kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* oraz L-argininy i KN_3 .

Przykład 1

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1, $[Cu(H_2O)_2(L-Arg)_2](N_3)_2$.

Sól $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$; stosunek molowy reagentów $Cu(CH_3COO)_2 \cdot L-Arg : KN_3$ 1:1:2

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 199,54 mg (1 mmol) hydratu octanu miedzi (II) w 10 ml H_2O . Następnie rozpuszcza się 174,2 mg (1 mmol) L-argininy w 10 ml H_2O oraz rozpuszcza się

162,24 mg (2 mmol) KN_3 w 20 ml H_2O . Do wodnego roztworu hydratu octanu 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 15 dniach otrzymuje się granatowe kryształy *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* 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 *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L-Arg})_2](\text{N}_3)_2$.

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

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 511,44 mg (3 mmol) dihydratu chlorku miedzi (II) w 10 ml H_2O . Następnie rozpuszcza się 1045,20 mg (6 mmol) L-argininy w 20 ml H_2O oraz rozpuszcza się 243,36 mg (3 mmol) KN_3 w 10 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 33 dniach otrzymuje się granatowe kryształy *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1, które odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Przykład 3

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L-Arg})_2](\text{N}_3)_2$.

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

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 598,95 mg (3 mmol) hydratu octanu miedzi (II) w 10 ml H_2O . Następnie rozpuszcza się 1045,20 mg (6 mmol) L-argininy w 20 ml H_2O oraz rozpuszcza się 486,72 mg (6 mmol) KN_3 w 20 ml H_2O . Do wodnego roztworu hydratu octanu 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 11 dniach otrzymuje się granatowe kryształy *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1, które odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Przykład 4

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{L-Arg})_2](\text{N}_3)_2$.

Sól $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; stosunek molowy reagentów $\text{CuSO}_4 \cdot \text{L-Arg} : \text{KN}_3$ 1:2:3

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 749,07 mg (3 mmol) penta hydratu siarczanu miedzi (II) w 10 ml H_2O . Następnie rozpuszcza się 1045,20 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 penta hydratu siarczanu 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 43 dniach otrzymuje się granatowe kryształy *azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* 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 diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1 została wykonana w temperaturze 100 K przy użyciu promieniowania $\text{Mo K}\alpha$ o $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$. Wybrane dane krystalograficzne zawiera Tabela 1.

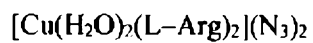
T a b e l a 1. Dane strukturalne dla kompleksu azydek diakwabis(L-arginina)miedzi(II).

Wzór sumaryczny	$C_{12}H_{32}CuN_{14}O_6$
Masa molowa [g/mol]	532.07
grupa przestrzenna	P21
Temperatura [K]	100
a, b, c [Å]	7.514 (4); 14.548 (7); 10.0583 (5)
β [°]	94.241(5)
V [Å ³]	1096.51(10)
Z	2

Zastrzeżenia patentowe

1. Krystaliczna forma kompleksu azydek *diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* przedstawiona wzorem 1.
2. Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu azydek *diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1 **znamienny tym**, że jedną część molową uwodnionej soli miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z jedną lub dwoma częściami molowymi wodnego roztworu L-argininy, a następnie powstałą mieszaninę poddaje się reakcji z jedną lub dwiema lub trzema częściami molowymi wodnego roztworu KN_3 , po czym klarowną mieszaninę pozostawia się do powolnego odparowywania w temperaturze pokojowej, po minimum 11 dniach otrzymuje się krystaliczną formę azydek *diakwabis(L-arginina)miedzi(II)* o wzorze 1.
3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina wynosi 1:1:2 lub 1:2:2 przy użyciu soli $Cu(CH_3COO)_2 \cdot H_2O$.
4. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina wynosi 1:2:1 przy użyciu soli $CuCl_2 \cdot 2H_2O$.
5. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów miedź(II) : L-arginina wynosi 1:2:3 przy użyciu soli $CuSO_4 \cdot 5H_2O$.
6. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Rysunki



Wzór 1

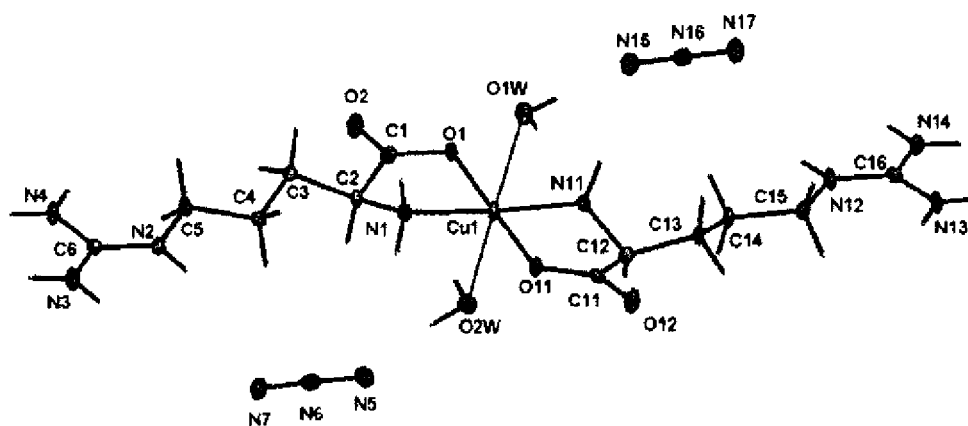


Fig. 1.

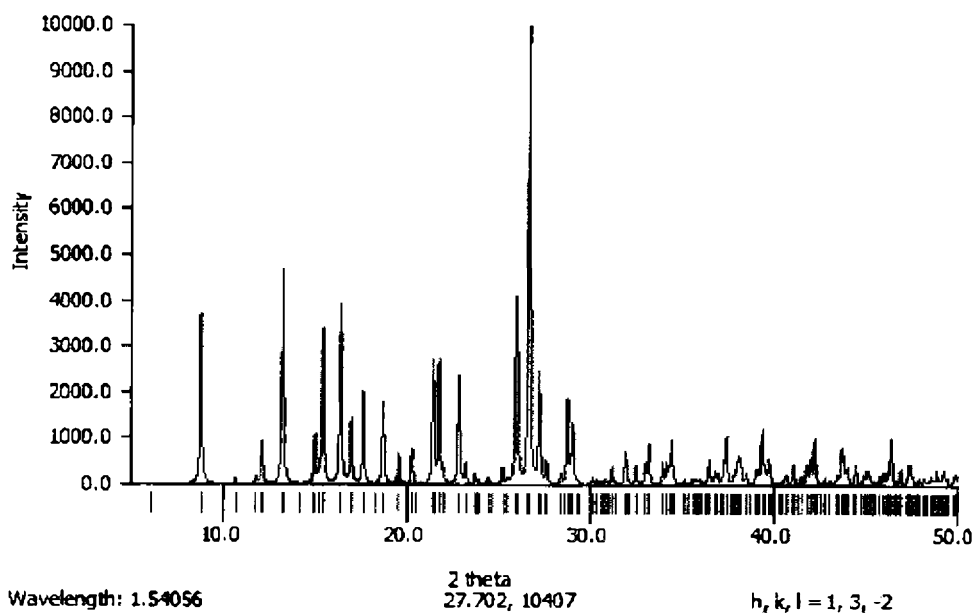


Fig. 2

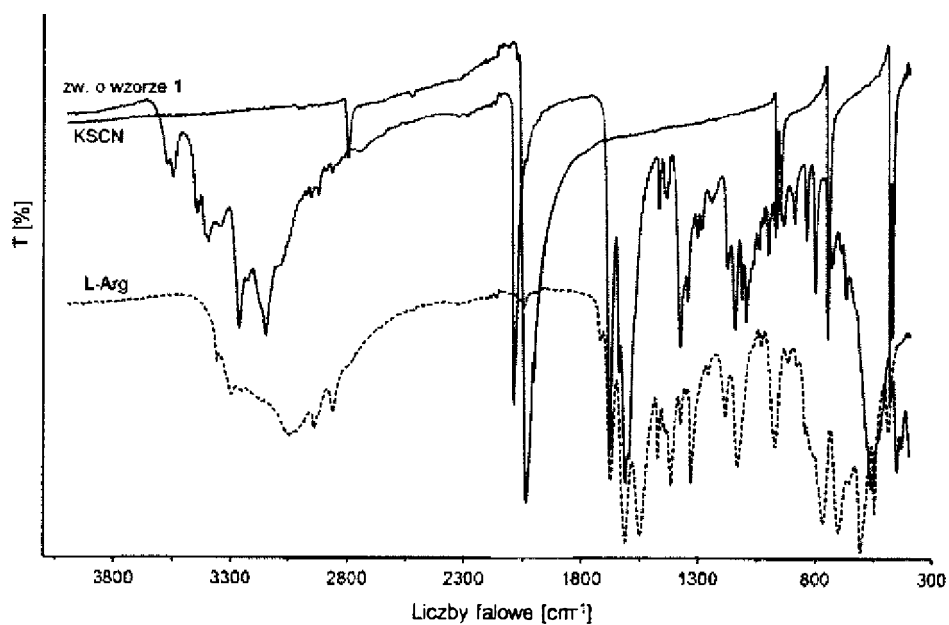


Fig. 3

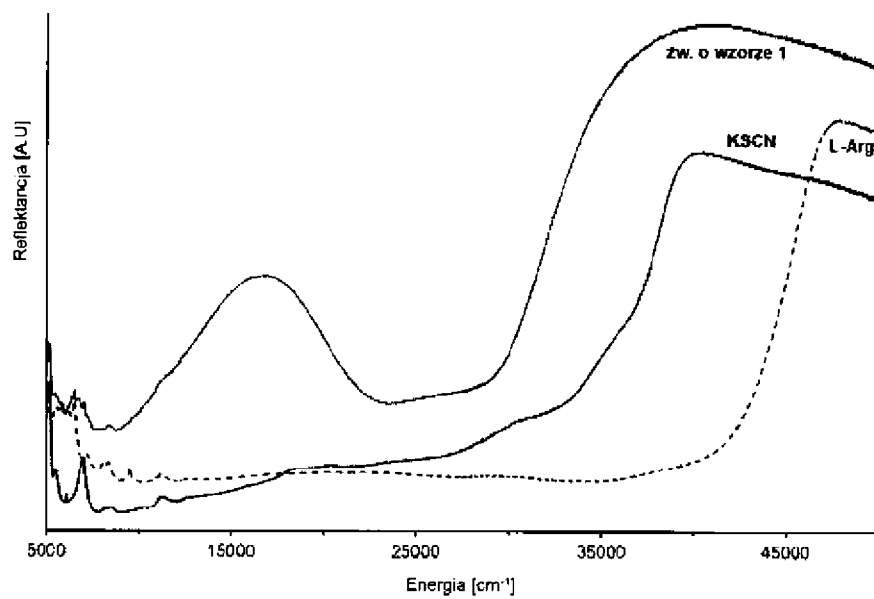


Fig. 4.