

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **237063**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **431214**

(22) Data zgłoszenia: **19.09.2019**

(51) Int.Cl.

C07C 279/14 (2006.01)

C07C 277/08 (2006.01)

C07F 1/08 (2006.01)

C08G 75/00 (2006.01)

(54) **Krystaliczna forma kompleksu poli {(L-arginina)diazydomeń(II)}
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 237063 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest krystaliczna forma kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$ znajdująca zastosowanie jako składnik leku o działaniu przeciwwgrzybicznym i antybakteryjnym.

Przedmiotem wynalazku jest również sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$.

Nie jest znany z literatury przedmiotu wzór oraz sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$.

Obecność N-terminalnej grupy guanidynowej w cząsteczce L-argininy 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.]. Nowymi kierunkami badań stały się syntezy analogów na bazie netropsyny i distamycyny tzw. lek-sitropsyn, 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 $[\text{Cu}(\text{L-Arg})_2](\text{NO}_3)_2$ oraz $[\text{Cu}(\text{L-Arg})(\text{phen})\text{Cl}]\text{Cl}\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, 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 $[\text{Cu}(\text{L-Arg})(\text{dppz})\text{Cl}]\text{Cl}$ 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 poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$ wzorze 1.

Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$ o wzorze 1 polega na tym, że jedną część molową uwodnionej soli octanu miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z jedną lub dwiema 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 11 dniach otrzymuje się krystaliczną formę poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$.

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

Korzystnie stosunek molowy reagentów octan miedzi(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 poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$,

fig. 2 przedstawia dyfraktogram proszkowy kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$,

fig. 3 przedstawia widmo FT-IR kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$ oraz L-argininy i KN_3 ,

fig. 4 przedstawia widmo elektronowe kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$ oraz L-argininy i KN_3 .

P r z y k ł a d 1

Sposób otrzymywania krystalicznej formy kompleksu $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$ o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{N}_3)_2(\text{L-Arg})]_n$.

Sól $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$; stosunek molowy reagentów $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$: L-Arg : KN_3 1:1:3

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 598,62 mg (3 mmol) hydratu octanu 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 730,09 mg (9 mmol) KN_3 w 30 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 zielone kryształy poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazynomiedź(II)}\}$ 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 $\{(L\text{-arginina})\text{diazydomeń(II)}\}$ o wzorze 1, $[\text{Cu}(\text{N}_3)_2(\text{L-Arg})]_n$.

Sól $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; stosunek molowy reagentów $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 : \text{L-Arg} : \text{KN}_3$ 1:2:3

W temperaturze pokojowej rozpuszcza się 598,62 mg (3 mmol) hydratu octanu 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 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 zielone kryształy poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazydomeń(II)}\}$ o wzorze 1, które odsącza się, przemywa wodą i suszy na powietrzu w temperaturze pokojowej. Strukturę kryształu potwierdza rentgenowska analiza strukturalna.

Analiza rentgenostrukturalna monokryształu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazydomeń(II)}\}$ 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.

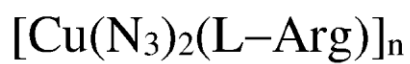
T a b e l a 1. Dane strukturalne dla kryształu kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazydomeń(II)}\}$.

Wzór sumaryczny	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{CuN}_{10}\text{O}_2$
Masa molowa [g/mol]	321.82
grupa przestrzenna	P2_1
Temperatura [K]	100
a, b, c [\AA]	8.4966 (5); 5.8681 (2); 12.5380 (5)
β [$^\circ$]	91.339(5)
V [\AA^3]	624.96 (5)
Z	2

Zastrzeżenia patentowe

1. Krystaliczna forma kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazydomeń(II)}\}$ przedstawiona wzorem 1.
2. Sposób wytwarzania krystalicznej formy kompleksu poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazydomeń(II)}\}$ o wzorze 1 **znamienny tym**, że jedną część molową uwodnionej soli octanu miedzi (II), rozpuszcza się w wodzie i poddaje się reakcji z jedną lub dwiema 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 odparowania w temperaturze pokojowej, po minimum 11 dniach otrzymuje się krystaliczną formę poli $\{(L\text{-arginina})\text{diazydomeń(II)}\}$ o wzorze 1.
3. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów octan miedzi(II) : L-arginina : KN_3 wynosi 1:1:3.
4. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że stosunek molowy reagentów octan miedzi(II) : L-arginina : KN_3 wynosi 1:2:3.
5. Sposób według zastrz. 2 **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się na mieszadle magnetycznym przy ciągłym mieszaniu.

Rysunki



Wzór 1

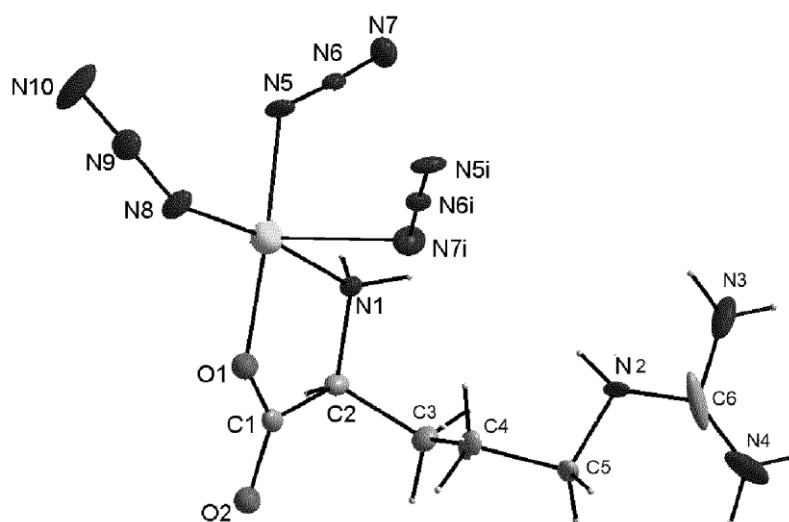


Fig. 1

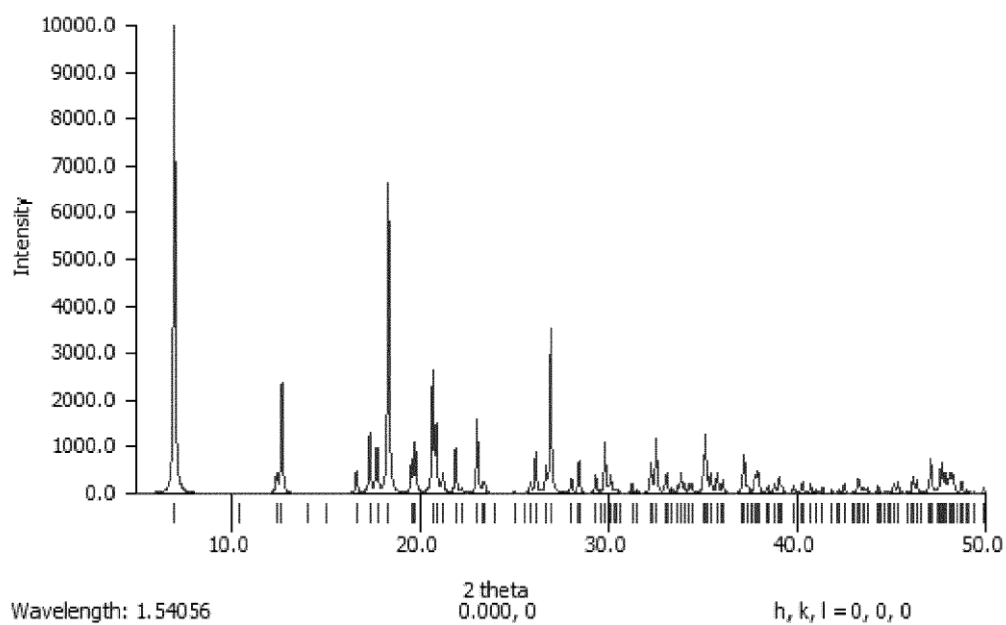


Fig. 2

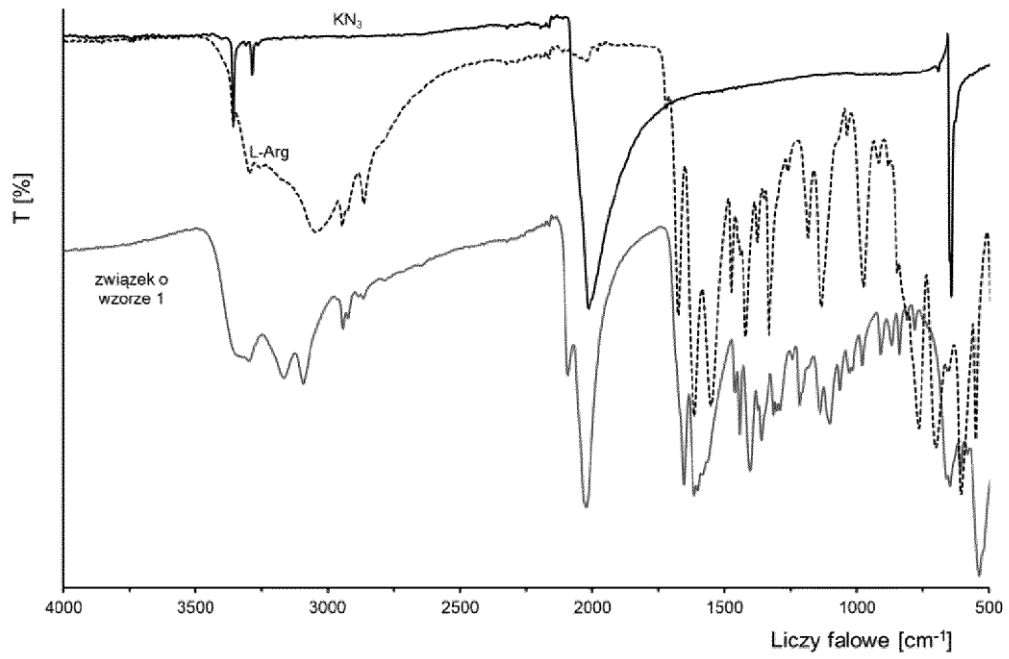


Fig. 3.

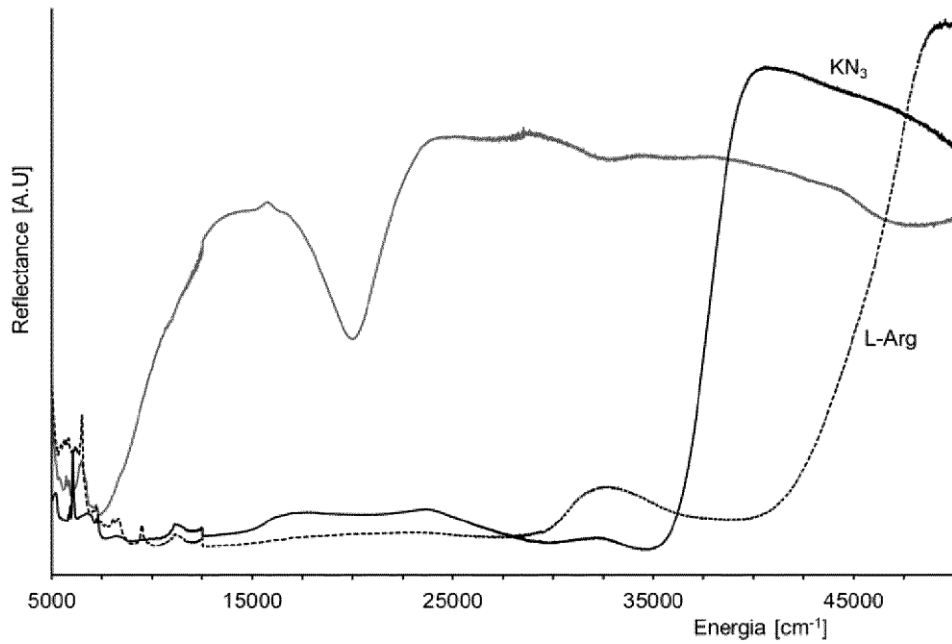


Fig. 4.