

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2010-937**
(22) Přihlášeno: **15.12.2010**
(40) Zveřejněno: **22.02.2012**
(Věstník č. 8/2012)
(47) Uděleno: **11.01.2012**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **22.02.2012**
(Věstník č. 8/2012)

(11) Číslo dokumentu:

303 009

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

CZ 20100476 A3; WO 2008/028427 A1; EP 434444 A1; EP 411935 A2.

Sui Z et al: Synthesis and topoisomerase inhibitory activities of novel aza-analogues of flavones, Eur. J. Med. Chem. 34 (1999) 381-387; Kaizer J. et al: Redox and nonredox metal assisted model systems with relevance to flavonol and 3-hydroxyquinolin-4(1H)-one 2,4-dioxygenase, Coordination Chemistry Reviews 250 (2006) 2222-2233; Efthimiadou E. K. et al: Copper(II) complexes with sparfloxacin and nitrogen-donor heterocyclic ligands: Structure-activity relationship; J. Inorg. Biochem. 102 (2008) 910-920.

(73) Majitel patentu:

Univerzita Palackého, Olomouc, CZ

(72) Původce:

Trávníček Zdeněk Prof. RNDr. Ph.D., Štěpánov u Olomouce, CZ

Buchtík Roman RNDr. Ph.D., Olomouc, CZ

Dvořák Zdeněk Prof. RNDr. Ph.D., Olomouc, CZ

Vančo Ján PharmDr., Heršpice, CZ

(74) Zástupce:

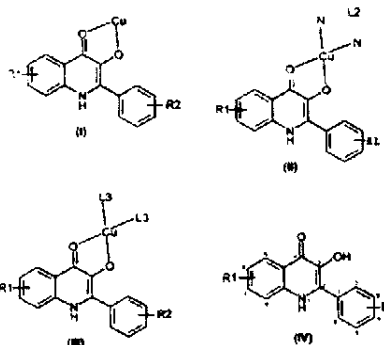
Ing. Petr Soukup, Vídeňská 8, Olomouc, 77200

(54) Název vynálezu:

Komplexy mědi s deriváty 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu, způsob jejich přípravy a použití těchto komplexů jako léčiv v protinádorové terapii

(57) Anotace:

Komplexy mědi v oxidačním stupni +II a jejich krystalosolváty zahrnující strukturu motiv I obecného vzorce II nebo III vyjádřeného strukturami vzorců $[Cu(L1)(L2)]$ II nebo $[Cu(L1)(L3)_2]$ III, kde symbol L1 představuje derivát 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu obecného vzorce IV, L2 bidentátně se koordinující N-donorový ligand a L3 monodentátně se koordinující N-donorový ligand na atom mědi základního motivu I, kde substituenty R1 a R2 jsou nezávisle vybrány ze skupiny: atom vodíku, halogen, alkyl, substituovaný alkyl, amino skupina, karboxamido skupina nebo jiná funkční skupina nebo kombinace těchto substituentů, přičemž aminoskupina může být dále substituována jako N-R', v níž R' a R'' nezávisle na sobě symbolizují atom vodíku, alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl, přičemž karboxamido skupina může být dále substituována jako CO-N-R'', v níž R'' symbolizuje atom vodíku, alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl, a L2 a L3 jsou ligandy koordinující se na atom mědi přes atom a nebo atomy dusíku.



CZ 303009 B6

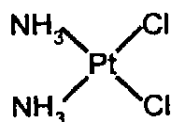
Komplexy mědi s deriváty 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu, způsob jejich přípravy a použití těchto komplexů jako léčiv v protinádorové terapii

5 Oblast techniky

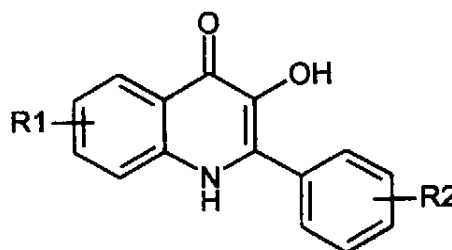
Předložený vynález, spadající do oblasti léčiv nádorových onemocnění na bázi mědi, se týká komplexů mědi s deriváty 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu, jejich způsobu přípravy a jejich použití v lékařské praxi jako léčiv a farmaceutických kompozic, které tyto komplexy obsahují jako účinnou látku.

Dosavadní stav techniky

15 Komplexy mědi tvoří významnou skupinu látek v oblasti výzkumu sloučenin s protinádorovou aktivitou, protože představují možnou alternativu k již používaným komplexním sloučeninám platiny, k jejichž stále ještě celosvětově nejhojněji používaným zástupcům patří např. *cis*-diaminodichlorido-platnatý komplex (*cisplatin*) obecného vzorce A.



(A)



(B)

20

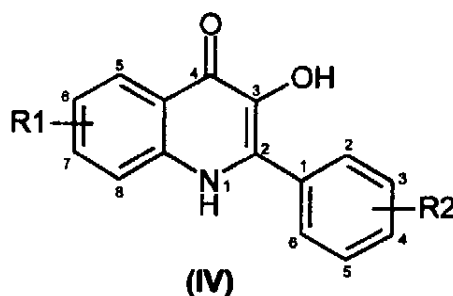
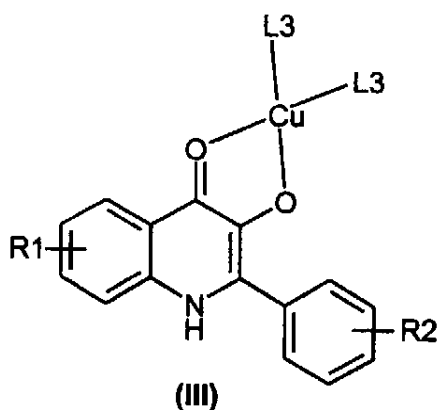
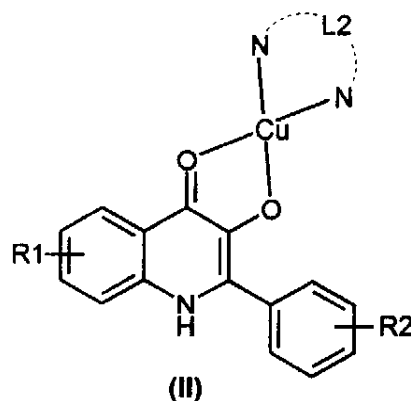
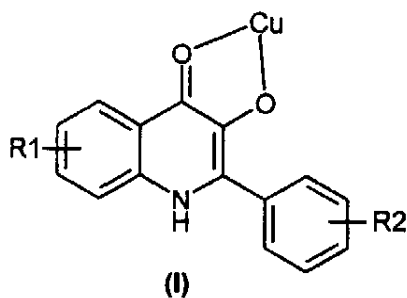
Deriváty 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu obecného vzorce (B) vykazují samy o sobě velmi širokou škálu různých biologických aktivit, která závisí od substituce heterocyklického aromatického kruhu (R1), ale také od substituce na fenylu v poloze 2 (R2) (Hradil, P. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 2004, 3 (41), 375 až 379; Soural, M. et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, 41, 467 až 474; Soural, M. et al., *J. Combinatorial. Chem.* 2007, 9, 793 až 796; patentový spis WO 2008/028 427; patentová přihláška CZ 20100476). V těchto zmiňovaných pracích je popsána příprava a cytotoxické účinky jednotlivých derivátů 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu. Uvedené organické sloučeniny jsou aza-analogy přírodních sloučenin flavonů, jejichž biologická aktivita je popisována v celé řadě patentových spisů, například EP 05 58 245, US 5 238 954, US 5 733 920, WO 2009/129 372, EP 08 03 503 a dalších. Vzhledem k faktu, že samotné deriváty 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu nejsou v literatuře příliš studovány, je pochopitelné, že problematika jejich komplexních sloučenin je probádána ještě mnohem méně. Jediné dva dosud známé měďnaté komplexy těchto derivátů jsou bis(4-oxo-2-phenyl-1,4-dihydrochinolin-3-olato-κO⁴)měďnatý komplex, [Cu(chin)₂], a {2-(benzoylamino)benzato-κO}-(4-oxo-2-phenyl-1,4-dihydrochinolin-3-olato-κO⁴)(N1,N1',N2,N2'-tetramethyl-1,2-ethandiamin-κN1,κN2)měďnatý komplex, [Cu(babe)(chin)(tmen)], a jejich krystalosolváty s *N,N'*-dimethylformamidem (Czaun, M. et al., *Chem. Commun.*, 2004, 8, 1004 až 1005, a Kaizer, J. et al., *Monograph series, 20th ICCBC*, Smolenice, Slovak Republic, June 5 až 10, 2005, 111 až 121).

40

Podstata vynálezu

45 Podstatou vynálezu jsou komplexy mědi v oxidačním stupni +II a jejich krystalosolváty zahrnující strukturní motiv I obecného vzorce II nebo III vyjádřeného strukturními vzorci [Cu(L1)(L2)]

II nebo $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{L3})_2]$ III, kde symbol L1 představuje derivát 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu obecného vzorce IV, L2 bidentátně se koordinující N-donorový ligand a L3 monodentátně se koordinující N-donorový ligand na atom mědi základního motivu II,



kde v molekule 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu substituent R1 představuje:

- 10 atom vodíku, halogen, alkyl, substituovaný alkyl, amino skupinu, karboxamido skupinu nebo jinou funkční skupinu nebo kombinaci těchto substituentů, přičemž amino skupina může být dále substituována jako $\text{N}-\text{R}'\text{R}''$, v níž R' a R'' nezávisle na sobě symbolizují atom vodíku, alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, substituovaný cyklo-
- 15 substituována jako $\text{CO}-\text{N}-\text{R}'''$, v níž R''' symbolizuje atom vodíku, alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl, přičemž karboxamido skupina může být dále substituována jako $\text{CO}-\text{N}-\text{R}'''$, v níž R''' symbolizuje atom vodíku, alkyl, substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl, hetero-

– *halogen*

20

představuje atom fluoru, bromu, chloru, nebo jodu,

– *alkyl*

25

jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec z až 18, především pak z 1 až 8 atomů uhlíku,

- *cykloalkyl*
jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje cyklický uhlovodík ze 3 až 12, především pak ze 3 až 8 atomů uhlíku, a to včetně kondenzovaných cyklů nezávisle vybraných ze skupiny cykloalkyl a heteroaryl,
 - *cykloheteroalkyl*
jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje cykloalkyl s alespoň jedním atomem uhlíku zaměněným za heteroatom ze skupiny dusík, kyslík, nebo síra,
 - *heteroaryl*
jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje pěti– až dvanáctičlenný, především pak pěti– až šestičlenný aromatický kruh s alespoň jedním atomem uhlíku zaměněným za heteroatom ze skupiny dusík, kyslík, nebo síra, a nebo heteroaryl kondenzovaný s jedním nebo více cykly nezávisle vybranými ze skupiny cykloalkyl a cykloheteroalkyl,
 - *jiná funkční skupina*
jako taková nebo jako součást jiné skupiny představuje, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, kyano, karboxy, hydroxyamino, acyl, nitro, amido, nitroso, sulfonyl, sulfinyl, sulfamido, thio, alkylthio,
 - *substituovaný alkyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl a substituovaný heteroaryl,*
jako takové nebo jako součásti jiných skupin představují alkyl, cykloalkyl, cykloheteroalkyl a heteroaryl substituované substituenty z množiny halogen, alkyl, cykloalkyl, cykloheteroalkyl, heteroaryl a funkční skupina.
- Substituent R2 představuje atom vodíku, halogen, nitroskupinu, methyl, methoxy skupinu, amino skupinu nebo kombinaci těchto substituentů, přičemž amino skupina může být dále substituována C1 až C6 alkylem, které mohou tvořit nasycený heterocyklický kruh o počtu atomů 5 až 7, kde jednotlivé atomy kruhu jsou tvořeny atomy uhlíku, přičemž kterýkoli atom uhlíku může být nahrazen atomem dusíku, síry nebo kyslíku a tento heterocyklický kruh může být zároveň dále substituován, a to jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze skupiny R2.
- Ligand L2 je přes atom dusíku bidentátně se na atom mědi koordinující heterocyklická nebo aromatická nebo alifatická dusíkatá sloučenina vybraná z: 1,10–fenanthrolin a jeho 4–methyl, 5–amino, 5–methyl, 5–nitro, 5–chlor, 4,5–dimethyl, 5,6–dimethyl, 4,7–dichlor, 4,7–dihydroxy, 4,7–dimethoxy, 4,7–difenyl, 2,9–dimethyl, 3,4,7,8–tetramethyl, 3,5,6,8–tetrabrom deriváty, 1,10–fenanthrolin–5,6–dion, 2,2′–bipyridin a jeho 3,3′–dikarboxylová kyselina, 3,3′–diol, 4,4′–dikarboxaldehyd, 4,4′–dikarboxylová kyselina, 4,4′–dimethoxy, 6–brom, 5,5′–bis(merkaptomethyl), 5,5′–dimethyl deriváty, bis(2–pyridyl)amin, ethylendiamin, propylendiamin, cyklohexan–1,2–diamin, 1,2–diaminobenzen, 2,3–diaminopyrazin, 4,5–methylendioxy–1,2–fenylendiamin, 1–benzyliden–1H–inden–2,3–diamin, 3,4–dimethylbenzen–1,2–diamin, diethylentriamin.
- Ligand L3 je přes atom dusíku monodentátně se na atom mědi koordinující heterocyklická nebo aromatická nebo alifatická dusíkatá sloučenina vybraná z: alkylamin, alkenylamin, alkynylamin, benzylamin, fenethylamin, cyklohexylamin, 1,4–benzodioxan–6–amin, 4–aminotetrahydropyran, 5–aminotetrazol, 3–ethylaminoindol, (2–methoxybutyl)amin, kde

– *alkenyl*

5 jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec z až 18, především pak ze 2 až 8 atomů uhlíku obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku,

– *alkynyl*

10 jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec z až 18, především pak ze 2 až 8 atomů uhlíku obsahující alespoň jednu trojnou vazbu mezi atomy uhlíku.

15 Další podstatou vynálezu jsou krystalosolváty komplexů mědi, kde u sloučenin obecného složení $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{L2})] \cdot n\text{Solv}$ je L1 různě substituovaný 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on, L2 je různě substituovaný bidentátně se koordinující N-donorový ligand nebo u sloučenin obecného vzorce $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{L3})_2] \cdot n\text{Solv}$ je L1 různě substituovaný 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on, L3 je různě substituovaný monodentátně se koordinující N-donorový ligand, n udává počet krystalových molekul, především 1 až 6, a Solv je konkrétní molekula použitého rozpouštědla a/nebo
20 některá z reakčních komponent, obvykle vybrána ze skupiny voda, primární alkohol, sekundární alkohol, aceton, *N,N'*-dimethylformamid, dimethyl sulfoxid, chloroform, dichlormethan, acetonitril nebo diethylether, a to buď samostatně, nebo v kombinaci uvedených solvátových molekul.

25 Podstatou vynálezu je také způsob přípravy komplexů mědi, dle něhož se sloučenina obecného vzorce II nebo III připraví reakcí měďnaté soli obecného složení $\text{CuX} \cdot n\text{H}_2\text{O}$, kde X je běžně používaný aniont kyseliny (jako např.: Cl^- , Br^- , NO_3^- , BF_4^- , HCOO^- , CH_3COO^- , ClO_4^-) s odpovídajícím derivátem 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu a bidentátně se koordinujícím N-donorovým ligandem, respektive monodentátně se koordinujícími N-donorovými ligandy, ve stechiometrickém poměru 1:1:1, respektive 1:1:2.

30 Ve výhodném provedení se sloučenina obecného vzorce II nebo III připraví tak, že nejdříve se spolu smíchá jeden molární ekvivalent derivátu 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu rozpouštěný za laboratorní teploty v minimálním množství rozpouštědla ze skupiny primárních nebo sekundárních alkoholů nebo acetonu, s jedním molárním ekvivalentem odpovídajícího bidentátně se koordinujícího N-donorového ligandu rozpouštěného v minimálním množství stejného rozpouštědla za laboratorní teploty, nebo dvěma molárními ekvivalenty odpovídajícího monodentátně se koordinujícího N-donorového ligandu rozpouštěného za stejných podmínek. Poté se do reakční směsi přidá jeden molární ekvivalent měďnaté soli obecného složení $\text{CuX} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ rozpouštěné za laboratorní teploty v minimálním množství vody nebo rozpouštědla použitého k rozpouštění předchozích zmiňovaných látek. Tato reakční směs se dokonale promíchá a dále bez
40 míchání nechá stát po dobu několika dnů (optimálně 2 až 4 dnů) při laboratorní teplotě, následně je vzniklý produkt odfiltrován, promyt horkými použitými rozpouštědly a vysušen.

45 Nedílnou podstatou vynálezu je farmakologický prostředek obsahující terapeuticky účinné množství měďnatých komplexů nebo farmaceutickou kompozici měďnatých komplexů s jedním či více přijatelnými nosiči a pomocnými látkami pro použití v lékařství pro léčbu nádorových onemocnění.

Přehled obrázků na výkresech

50

Konkrétní příklady provedení vynálezu jsou doloženy připojenými výkresy, kde

– obr. 1 je molekulová struktura komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ vyřešená užitím monokrystalové rentgenové strukturní analýzy, kde atomy vodíku patřící molekule vody (atom O6) nejsou znázorněny a pro znázornění platí základní krystalografické údaje: $a = 17,5992(5)$ Å, $b =$
55

7,1785(2) Å, $c = 19,0423(5)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 111,443(3)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; prostorová grupa: $P2(1)/n$; vybrané vazebné vzdálenosti (Å): $\text{Cu}(1)\text{--O}(2) = 1,892(2)$, $\text{Cu}(1)\text{--O}(1) = 1,915(2)$, $\text{Cu}(1)\text{--N}(1) = 1,977(2)$, $\text{Cu}(1)\text{--N}(2) = 1,988(2)$; vybrané vazebné úhly ($^\circ$): $\text{O}(1)\text{--Cu}(1)\text{--N}(1) = 177,88(8)$, $\text{O}(2)\text{--Cu}(1)\text{--N}(2) = 176,22(8)$ a Å se rovná 10^{-10} m,

5

– obr. 2 je znázornění průběhu termického rozkladu komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ metodami termogravimetrie (TG) a diferenční termické analýzy (DTA), identifikující molekulu vody jako krystalosolvát uvedeného komplexu,

10

– obr. 3 je znázornění průběhu termického rozkladu komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{mphen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ metodami termogravimetrie (TG) a diferenční termické analýzy (DTA), identifikující molekulu vody jako krystalosolvát uvedeného komplexu,

15

– obr. 4 je znázornění průběhu termického rozkladu komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{bpy})]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ metodami termogravimetrie (TG) a diferenční termické analýzy (DTA), identifikující molekulu vody jako krystalosolvát uvedeného komplexu

20

– obr. 5 je znázornění průběhu termického rozkladu komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{ambpy})]\text{BF}_4$ metodami termogravimetrie (TG) a diferenční termické analýzy (DTA).

Příklady provedení vynálezu

25

V následující části je vynález doložen, nikoli však limitován, konkrétními příklady jeho uskutečnění. Rozsah vynálezu je pak jednoznačně limitován patentovými nároky.

V níže uvedených příkladech byly připravené látky charakterizovány následujícími fyzikálně-chemickými metodami:

30

– elementární analýza s procentovým zastoupením prvků C, H a N (Fisons EA1108, ThermoScientific)

– měření molární vodivosti roztoků komplexů v DMF (Cond340i/FET, WTW)

35

– infračervená spektroskopie (IR), kde oblast 400 až 4000 cm^{-1} provedena technikou KBr tablet a oblast 150 až 600 cm^{-1} provedena Nujolovou technikou (Nexus670 FT-IR, ThermoNicolet)

– hmotnostní spektrometrie provedená ESI+ technikou (LCQ Fleet, ThermoScientific)

40

– termická analýza provedená metodami termogravimetrie (TG) a diferenční termické analýzy (DTA) (Exstar TG/DTA 6200, Seiko Instruments)

– monokrystalová rentgenová strukturní analýza (Xcalibur2, Oxford Diffraction).

45

Vynález využívá substituovaný 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on, jako výchozí O-donorový ligand. Uvedené sloučeniny nejsou komerčně dostupné, nicméně lze je připravit několika dosud publikovanými postupy (Hradil, P. et al., *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1995, 60, 1357 až 1366; Hradil, P. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 2004, 3 (41), 375 až 379; Soural, M. et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, 41, 467 až 474; Soural, M. et al., *J. Combinatorial Chem.*, 2007, 9, 793 až 796; patentový spis WO 2008/028 427 a patentová přihláška CZ 20100476) cyklizací příslušného 2-(substituovaného fenyl)ethyl-2-amino-3 nebo 4-substituovaného benzolu.

50

Příklad 1: Syntéza monohydrátu dusičnanu (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)(1,10-fenanthrolin- $\kappa^2\text{N}^1:\text{N}^{10}$)měďnatého, obecného vzorce $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{L2})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, dále jen $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$.

- 5 Jeden molární ekvivalent (1 mmol) 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu (Hqui) byl smíchán s jedním molárním ekvivalentem 1,10-fenanthrolinu (phen) a tato směs byla rozpuštěna za laboratorní teploty v 50 ml ethanolu. Do vzniklého roztoku byl za míchání přidán jeden molární ekvivalent (1 mmol) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ v 10 ml vody (Schéma 1).

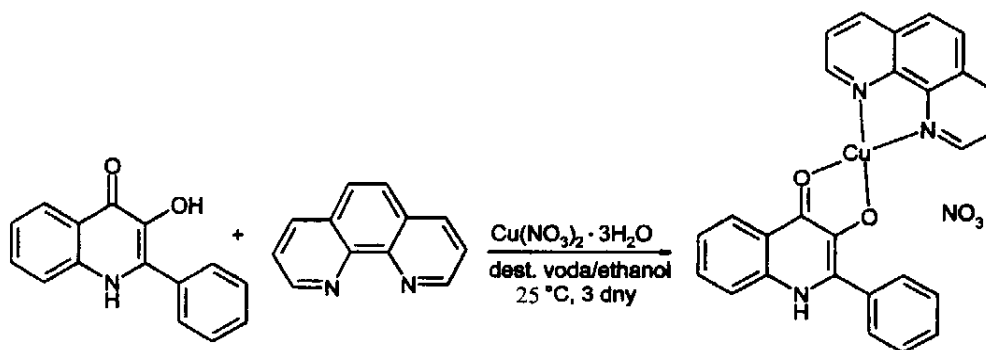


Schéma 1

- 15 Reakční směs byla ponechána stát za laboratorní teploty po dobu tří dnů. Tmavě zelený jehlicový produkt, $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ se znázorněním podle schématu 2, který se v průběhu reakce vytvořil, byl odfiltrován, vícenásobně promyt ethanolom a horkou destilovanou vodou a následně vysušen při teplotě 40 °C. Takto získané krystaly byly vhodné pro monokrystalovou rentgenovou strukturní analýzu. Molekulová struktura komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ je znázorněna v obrázku 1.

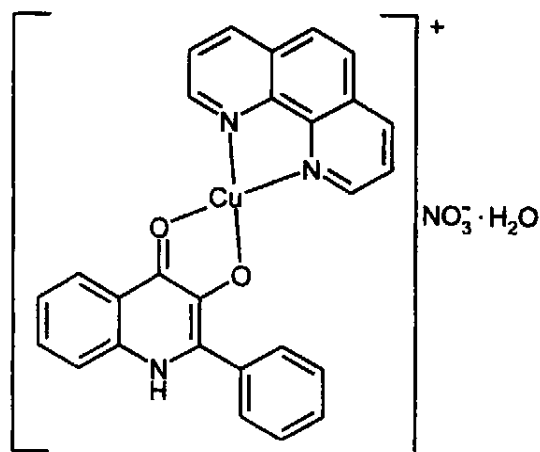


Schéma 2

- 25 Procentové zastoupení prvků C, H, N ve formě: vypočtená hodnota (v závorce nalezená hodnota) pro $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{CuN}_4\text{O}_6$: C, 57,9 (57,5); H, 3,6 (3,6); N, 10,0 (9,9)%. Λ_M (DMF roztok 25 °C, $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$): 68 (elektrolyt 1:1). IR ($\nu_{\text{Nujol}}/\text{cm}^{-1}$): 595, 554, 542, 521, 493, 450, 434, 382, 341, 319, 300, 286, 275, 250, 220, 201. IR ($\nu_{\text{KBr}}/\text{cm}^{-1}$): 3267, 3241, 3063, 3009, 1629, 1584, 1563, 1517, 1487, 1466, 1436, 1394, 1374, 1317, 1264, 1221, 1112, 1036, 1004, 917, 874, 846, 761, 738, 716, 663.
- 30 MS: $m/z = 480 [\text{M}-\text{NO}_3]^+$. Termogram znázorňující průběh termické analýzy (metody termogra-

vimetrie, TG, a diferenční termické analýzy, DTA) komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ je předložen v obrázku 2.

- 5 Příklad 2: Syntéza monohydrátu dusičnanu (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)(5-methyl-1,10-fenanthrolin- $\kappa^2\text{N}^1:\text{N}^{10}$)měďnatého, obecného vzorce $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{L2})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, dále jen $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{mphen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

10 Jeden molární ekvivalent (1 mmol) 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu (Hqui) byl smíchán s jedním molárním ekvivalentem 5-methyl-1,10-fenanthrolinu (mphen) a tato směs byla rozpuštěna za laboratorní teploty v 50 ml ethanolu. Do vzniklého roztoku byl za míchání přidán jeden molární ekvivalent (1 mmol) $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ v 10 ml vody podle schématu 1. Reakční směs byla ponechána stát za laboratorní teploty po dobu tří dnů. Žlutozelený jehlicový produkt, $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{mphen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ se znázorněním podle schématu 3, který se v průběhu reakce vytvořil, byl
15 odfiltrován, vícenásobně promyt ethanolem a horkou destilovanou vodou a následně vysušen při teplotě 40 °C.

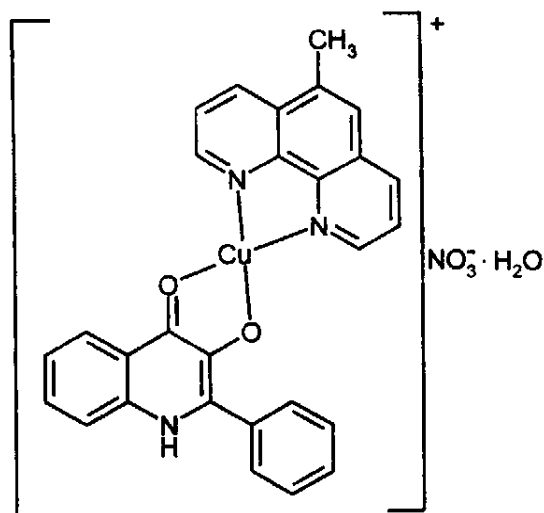


Schéma 3

20 Procentové zastoupení prvků C, H, N ve formě: vypočtená hodnota (v závorce nalezená hodnota) pro $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{CuN}_4\text{O}_6$: C, 58,6 (58,6); H, 3,9 (3,8); N, 9,8 (9,6)%. Λ_M (DMF roztok 25 °C, $\text{S cm}^2 \text{mol}^{-1}$): 70 (elektrolyt 1:1). IR ($\nu_{\text{Nujol}}/\text{cm}^{-1}$): 594, 581, 564, 554, 543, 518, 496, 477, 448, 434, 413, 382, 344, 317, 295, 287, 273, 261, 224, 213, 185, 157. IR ($\nu_{\text{KBr}}/\text{cm}^{-1}$): 3266, 3240, 3125, 3070, 3011, 1629, 1587, 1566, 1522, 1488, 1467, 1432, 1377, 1317, 1276, 1225, 1121, 1040, 1005, 890, 797, 766, 721, 699. MS: $m/z = 494$ $[\text{M}-\text{NO}_3]^+$. Termogram znázorňující průběh termické analýzy (metody termogravimetrie, TG, a diferenční termické analýzy, DTA) komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{mphen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ je předložen v obrázku 3.

- 30 Příklad 3: Syntéza monohydrátu tetrafluoroboritanu (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)(2,2'-bipyridin- $\kappa^2\text{N}:\text{N}'$)měďnatého, obecného vzorce $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{L2})]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, dále jen $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{bpy})]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

35 Jeden molární ekvivalent (1 mmol) 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu (Hqui) byl smíchán s jedním molárním ekvivalentem 2,2'-bipyridinu (bpy) a tato směs byla rozpuštěna za laboratorní teploty v 50 ml ethanolu. Do vzniklého roztoku byl za míchání přidán jeden molární ekvivalent (1 mmol) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ v 10 ml vody (Schéma 4).

40

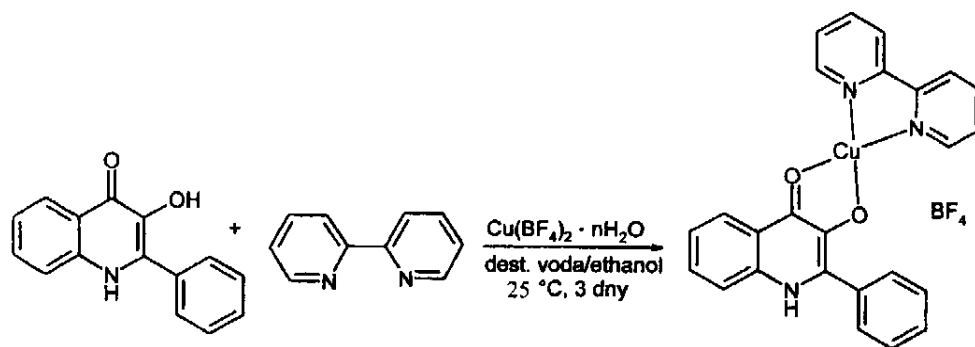


Schéma 4

- 5 Reakční směs byla ponechána stát za laboratorní teploty po dobu tří dnů. Světle zelený krystalický produkt, $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{bpy})]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ se znázorněním podle schématu 5, který se v průběhu reakce vytvořil, byl odfiltrován, vícenásobně promyt ethanolem a horkou destilovanou vodou a následně vysušen při teplotě 40 °C.

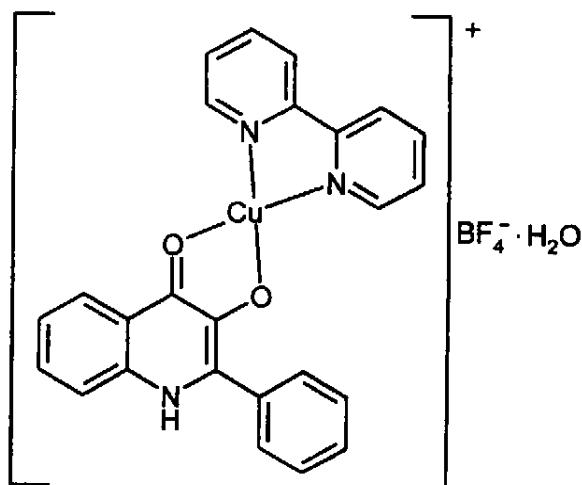


Schéma 5

- 10 Procentové zastoupení prvků C, H, N ve formě: vypočtená hodnota (v závorce nalezená hodnota) pro $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{BF}_4\text{Cu}$: C, 53,5 (53,1); H, 3,6 (3,6); N, 7,5 (7,3)%. (DMF roztok 25 °C, $\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$): 70 (elektrolyt 1:1). IR ($\nu_{\text{Nujol}}/\text{cm}^{-1}$): 580, 543, 521, 497, 477, 463, 450, 430, 417, 377, 343, 324, 286, 274, 260, 244, 223, 207. IR ($\nu_{\text{KBr}}/\text{cm}^{-1}$): 3605 3541, 3238, 3118, 3089, 3000, 2974, 1985, 1632, 1603, 1565, 1519, 1490, 1441, 1400, 1380, 1296, 1215, 1165, 1116, 1076, 1031, 761, 734, 701, 664, 591. MS: $m/z = 456 [\text{M}-\text{NO}_3]^+$. Termogram znázorňující průběh termické analýzy (metody termogravimetrie, TG, a diferenční termické analýzy, DTA) komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{bpy})]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ je předložen v obrázku 4.

- 25 Příklad 4: Syntéza tetrafluoroboritanu (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)-(bis(2-pyridyl)amin- $\kappa^2\text{N}:\text{N}'$)měďnatého, obecného vzorce $[\text{Cu}(\text{L1})(\text{L2})]\text{BF}_4$, dále jen $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{ambpy})]\text{BF}_4$.

- 30 Jeden molární ekvivalent (1 mmol) 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu (Hqui) byl smíchán s jedním molárním ekvivalentem bis(2-pyridyl)aminu (ampby) a tato směs byla rozpuštěna za laboratorní teploty v 50 ml ethanolu. Do vzniklého roztoku byl za míchání přidán jeden molární ekvivalent (1 mmol) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ v 10 ml vody podle schématu 4. Reakční směs byla pone-

chána stát za laboratorní teploty po dobu tří dnů. Žlutozelený krystalický produkt, $[\text{Cu}(\text{ampbpy})(\text{qui})]\text{BF}_4$ se znázorněním podle schématu 6, který se v průběhu reakce vytvořil, byl odfiltrován, vícenásobně promyt ethanolem a horkou destilovanou vodou a následně vysušen při teplotě 40 °C.

5

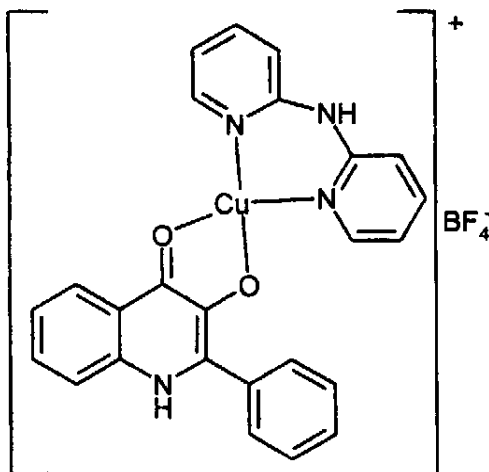


Schéma 6

10 Procentové zastoupení prvků C, H, N ve formě: vypočtená hodnota (v závorce nalezená hodnota) pro $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{BF}_4\text{Cu}$: C, 53,8 (53,8); H, 3,4 (3,3); N, 10,0 (10,1)%. Λ_M (DMF roztok 25 °C, $\text{S cm}^2 \text{ mol}^{-1}$): 71 (elektrolyt 1:1). IR ($\nu_{\text{Nujol}}/\text{cm}^{-1}$): 575, 544, 527, 519, 494, 481, 452, 419, 378, 350, 332, 309, 287, 268, 233, 224, 210. IR ($\nu_{\text{KBr}}/\text{cm}^{-1}$): 3339, 3320, 3270, 3230, 3167, 3127, 3099, 3058, 1646, 1632, 1591, 1570, 1534, 1490, 1464, 1445, 1379, 1337, 1295, 1278, 1230, 1130, 1100, 1061, 995, 842, 768, 709. MS: $m/z = 456 [\text{M}-\text{NO}_3]^+$. Termogram znázorňující průběh termické analýzy (metody termogravimetrie, TG, a diferenční termické analýzy, DTA) komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{ambpy})]\text{BF}_4$ je předložen v obrázku 5.

20 Příklad 5: *In vitro* cytotoxická aktivita mědnatých komplexů na lidských nádorových liniích

Pro stanovení cytotoxické aktivity připravených komplexů byl použit MTT test. Metoda je založena na schopnosti metabolicky aktivních buněk redukovat žlutou sůl 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazolium bromid (MTT) za vzniku modrého formazanového barviva. Jelikož k této přeměně dochází pouze v živých buňkách, lze tímto způsobem stanovit cytotoxicitu různých chemických látek. V rámci buňky jsou za redukci zodpovědné mitochondriální dehydrogenasy. Vznikající formazanové barvivo je nerozpustné a je následně kvantifikováno po rozpuštění v DMSO s amoniakem za použití klasického spektrofotometru.

30 *In vitro* testy cytotoxické aktivity byly provedeny na dvou lidských nádorových buněčných liniích: lidský osteosarkom (HOS) a lidský prsní adenokarcinom (MCF-7). Linie byly udržovány v plastických lahvích v DMEM médiu (5 g/l glukózy, 2 mM glutaminu, 100 U/ml penicilinu, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycinu, 10% fetálního telecího séra a hydrogenuhličitan sodný) pro buněčné kultury.

35 Suspenze buněk (ca $1,25 \times 10^5$ buněk ml^{-1}) byly rozpipetovány po 80 μl na 96 jamkové plastové mikrotitrační destičky. Tyto byly preinkubovány při 37 °C v CO_2 atmosféře po dobu 24 hodin. Testované komplexy mědi a cisplatinu jako terapeutický standard byly rozpuštěny v *N,N'*-dimethylformamidu v koncentracích do 50 mM a tyto sloužily jako zásobní roztoky. Pro vlastní experiment byly zásobní roztoky ředěny 1000 x v kultivačním médiu (max. koncentrace 50,0 μM) a po odsátí kultivačního média byla směs přidána k nádorovým buňkám a hepatocytům

40

po inkubační periodu 24 hodin. MTT analýza byla prováděna spektrofotometricky (TECAN, Schoeller Instruments LLC) při vlnové délce 540 nm.

5 Koncentrace testovaných komplexů (μM) toxická pro 50 % vložených nádorových buněk a hepatocytů (inhibiční konstanta IC_{50}) byly vypočteny z koncentračních křivek a jsou uvedeny v Tabulce 1, která obsahuje kromě komplexů z příkladu 1 až 4, také další cytotoxicky významně účinné komplexy, kde zkratka bphen = 5,7-difeny-1,10-fenanthrolin (bathofenanthrolin).

10 Tabulka 1. Koncentrace *in vitro* testovaných komplexů (IC_{50} , μM) toxická pro 50 % vložených lidských nádorových buněk (osteosarkom, HOS a prsní adenokarcinom, MCF-7) ve srovnání s Cisplatinou.

Komplex	HOS $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	MCF-7 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
[Cu(qui)(phen)] $\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	4,3 $\pm$ 0,1	7,3 $\pm$ 2,3
[Cu(qui)(mphen)] $\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3,7 $\pm$ 0,1	3,9 $\pm$ 0,4
[Cu(qui)(bphen)] $\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	2,1 $\pm$ 0,2	2,2 $\pm$ 0,4
[Cu(qui)(phen)] BF_4	2,6 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,5
[Cu(qui)(mphen)] $\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	3,5 $\pm$ 0,1	3,4 $\pm$ 0,2
[Cu(qui)(bphen)] BF_4	2,6 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,5
[Cu(qui)(bpy)] $\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	21,4 $\pm$ 5,2	27,2 $\pm$ 0,8
[Cu(qui)(ambpy)] BF_4	27,3 $\pm$ 2,0	29,0 $\pm$ 3,6
Cisplatina	37,7 $\pm$ 5,4	24,5 $\pm$ 6,1

15

Příklad 6: Interakce komplexů s DNA, nukleázová aktivita komplexů

20 Ke studiu byla použita metoda popsaná v (Herchel R. et al., *Dalton Trans.* 2009, 9870 až 9880), využívající ke stanovení nukleázové aktivity supersvinutý plasmid pUC19, který byl štěpen testovanými komplexy mědi v prostředí oxidačního stresu způsobeného přidáním peroxidu vodíku na specifické fragmenty, analyzované gelovou elektroforézou.

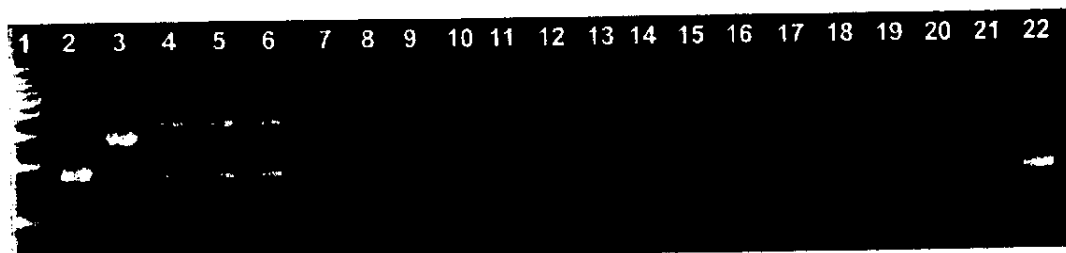
25 Získanými výsledky bylo prokázáno, že vybrané měďnaté komplexy jsou schopny interakce s DNA a jejího štěpení v podmínkách oxidačního stresu. Jako příklad je možné uvést komplex [Cu(qui)(mphen)] $\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (viz příklad 2), který zcela štěpí DNA již při poměru koncentrací DNA:Cu-komplexu (koncentrace DNA přepočtená na páry bází) 1:5 bez přidání redukujícího činidla a již v poměru 1:1 v systému s přidáním redukujícím činidlem (Tabulka 2 s příloženým vyobrazením). Dalším příkladem je komplex [Cu(qui)(bpy)] $\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (viz příklad 3), který štěpí DNA při poměru koncentrací DNA:Cu-komplexu 1:10 bez přidání redukujícího činidla průměrně na 54,5 % a v rozměru DNA na neidentifikovatelné fragmenty (Tabulka 3 s příloženým vyobrazením).

35 Získanými výsledky studie interakcí měďnatých komplexů s DNA bylo prokázáno, že uvedené komplexy mědi efektivně interagují s DNA a jsou schopny v podmínkách oxidačního stresu účinně štěpit DNA na malé fragmenty, což vede v biologickém systému k projevům cytotoxicity na základě intracelulární indukce apoptózy.

Tabulka 2. Analýza nukleázové aktivity komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{mphen})]\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Dráha	c [μM]	Podmínky měření	CCC-forma [AUC]	L-forma [AUC]	OC-forma [AUC]	štěpení DNA [%]	Průměr [% $\pm$ SD]
1	-	Ladder 1kb	-	-	-	-	-
2, 22	-	Kontrola	2 302	0	351	13,2	13,2
3	-	Linearizovaný plasmid	0	2651	0	100	100
4	20	bez askorbátu	1 257	0	1 254	49.9	51,6 $\pm$ 0,48
5	20	bez askorbátu	1 123	0	1 346	54.5	
6	20	bez askorbátu	1 256	0	1 269	50.3	
7	20	s askorbátem	0	0	0	úplné rozštěpení	úplné rozštěpení
8	20	s askorbátem	0	0	0		
9	20	s askorbátem	0	0	0		
10	100	bez askorbátu	smear	smear	smear	rozštěpení na malé fragmenty	rozštěpení na malé fragmenty
11	100	bez askorbátu	smear	smear	smear		
12	100	bez askorbátu	smear	smear	smear		
13	100	s askorbátem	0	0	0	úplné rozštěpení	úplné rozštěpení
14	100	s askorbátem	0	0	0		
15	100	s askorbátem	0	0	0		
16	200	bez askorbátu	0	0	0	úplné rozštěpení	úplné rozštěpení
17	200	bez askorbátu	0	0	0		
18	200	bez askorbátu	0	0	0		
19	200	s askorbátem	0	0	0	úplné rozštěpení	úplné rozštěpení
20	200	s askorbátem	0	0	0		
21	200	s askorbátem	0	0	0		

CCC-forma = supersvinutý plasmid, OC-forma = otevřený cirkulární plasmid, L-forma = lineární forma plasmidu, AUC = plocha pod křivkou, výpočet parametru štěpení DNA (%) = $100 \cdot (\text{OC} + 2 \cdot \text{L}) / (\text{CCC} + \text{OC} + 2 \cdot \text{L})$, SD = směrodatná odchylka



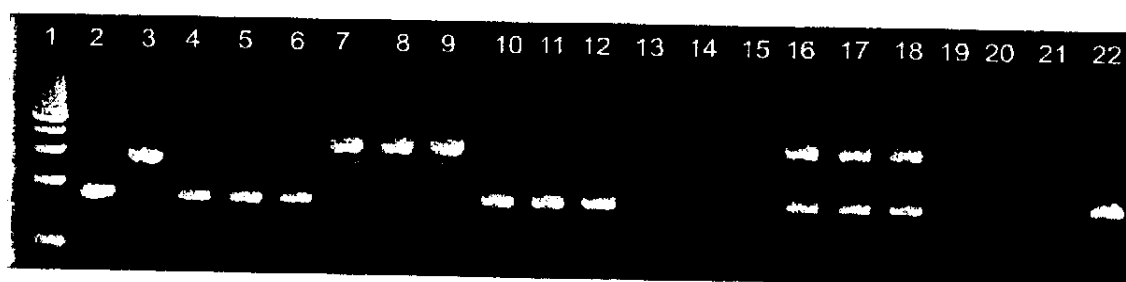
5

Elektroforetický záznam štěpení DNA podle popisu z Tabulky 2

Tabulka 3. Analýza nukleázové aktivity komplexu $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{bpy})]\text{BF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Dráha	C [μM]	Podmínky měření	CCC-forma [AUC]	L-forma [AUC]	OC-forma [AUC]	štěpení DNA [%]	Průměr [% $\pm$ SD]
1	-	Ladder 1kb	-	-	-	-	-
2, 22	-	Kontrola	2 863	0	383	11,8	11,8
3	-	Linearizovaný plasmid	0	3051	0	100	100
4	20	bez askorbátu	1 899	0	246	11,5	12,0 $\pm$ 0,48
5	20	bez askorbátu	2 083	0	295	12,4	
6	20	bez askorbátu	2 034	0	280	12,1	
7	20	s askorbátem	0	558	2 713	100,0	100
8	20	s askorbátem	0	528	2 717	100,0	
9	20	s askorbátem	0	619	2 916	100,0	
10	100	bez askorbátu	2 499	0	470	15,8	16,9 $\pm$ 0,88
11	100	bez askorbátu	2 411	0	508	17,4	
12	100	bez askorbátu	2 430	0	509	17,3	
13	100	s askorbátem	0	0	0	-	úplné rozštěpení
14	100	s askorbátem	0	0	0	-	
15	100	s askorbátem	0	0	0	-	
16	200	bez askorbátu	1 798	0	2 156	54,5	54,5 $\pm$ 0,20
17	200	bez askorbátu	1 668	0	2 008	54,6	
18	200	bez askorbátu	1 866	0	2 212	54,2	
19	200	s askorbátem	0	0	0	-	úplné rozštěpení
20	200	s askorbátem	0	0	0	-	
21	200	s askorbátem	0	0	0	-	

CCC-forma = supersvinutý plasmid, OC-forma = otevřený cirkulární plasmid, L-forma = lineární forma plasmidu, AUC = plocha pod křivkou, výpočet parametru štěpení DNA (%) = $100 \cdot (\text{OC} + 2 \cdot \text{L}) / (\text{CCC} + \text{OC} + 2 \cdot \text{L})$, SD = směrodatná odchylka

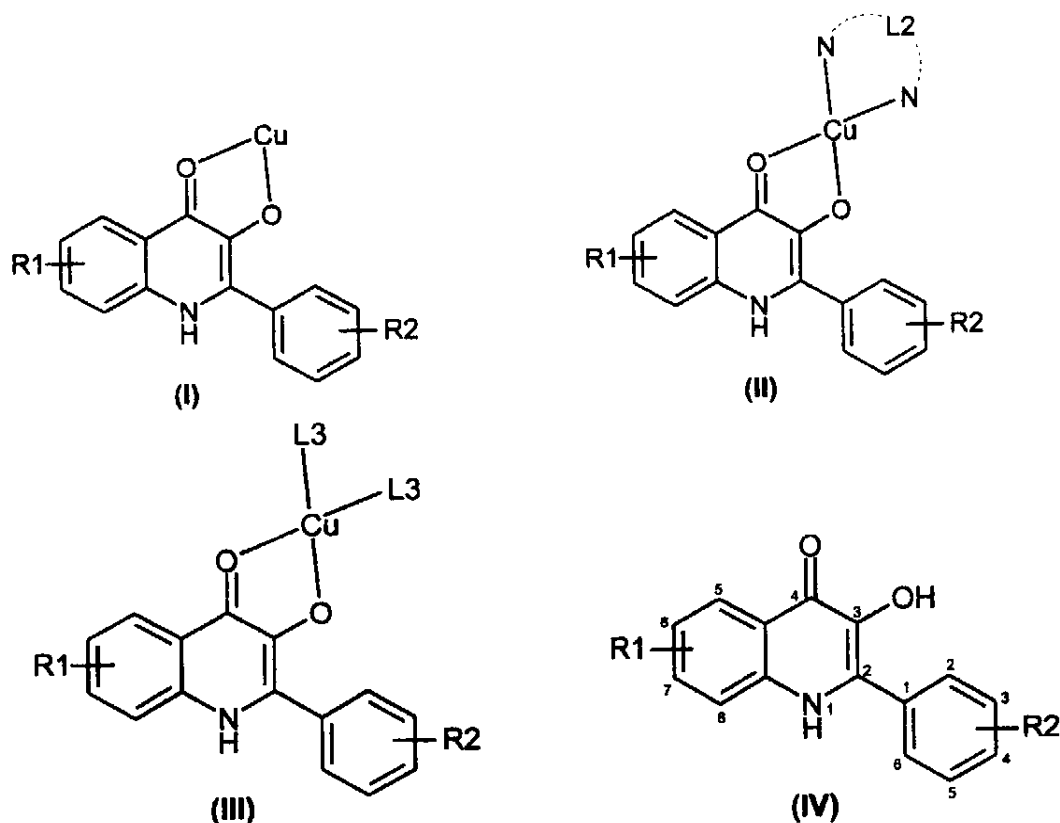


Elektroforetický záznam štěpení DNA podle popisu z Tabulky 3

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Komplexy mědi v oxidačním stupni +II a jejich krystalosolváty zahrnující strukturní motiv I obecného vzorce II nebo III vyjádřeného strukturními vzorci [Cu(L1)(L2)] II nebo [Cu(L1)(L3)₂] III, kde symbol L1 představuje derivát 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu obecného vzorce IV, L2 bidentátně se koordinující N-donorový ligand a L3 monodentátně se koordinující N-donorový ligand na atom mědi základního motivu I,

10



kde v molekule 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu

15

a) substituent R1 představuje:

atom vodíku, halogen, alkyl, substituovaný alkyl, amino skupinu, karboxamido skupinu nebo
 20 jinou funkční skupinu nebo kombinaci těchto substituentů, přičemž amino skupina může být dále
 substituována jako N-R'R'', v níž R' a R'' nezávisle na sobě symbolizují atom vodíku, alkyl,
 substituovaný alkyl, cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, substituovaný cyklo-
 heteroalkyl, heteroaryl a substituovaný heteroaryl, přičemž karboxamido skupina může být dále
 substituována jako CO-N-R''', v níž R''' symbolizuje atom vodíku, alkyl, substituovaný alkyl,
 25 cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, cykloheteroalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl, hetero-
 aryl a substituovaný heteroaryl, kde termín:

– *halogen*

představuje atom fluoru, bromu, chloru, nebo jodu,

– *alkyl*

jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec z až 18, především pak z 1 až 8 atomů uhlíku,

– *cykloalkyl*

jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje cyklický uhlovodík ze 3 až 12, především pak ze 3 až 8 atomů uhlíku, a to včetně kondenzovaných cyklů nezávisle vybraných ze skupiny cykloalkyl, cykloheteroalkyl a heteroaryl,

– *cykloheteroalkyl*

jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje cykloalkyl s alespoň jedním atomem uhlíku zaměněným za heteroatom ze skupiny dusík, kyslík, nebo síra,

– *heteroaryl*

jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje pěti- až dvanáctičlenný, především pak pěti- až šestičlenný aromatický kruh s alespoň jedním atomem uhlíku zaměněným za heteroatom ze skupiny dusík, kyslík, nebo síra, a nebo heteroaryl kondenzovaný s jedním nebo více cykly nezávisle vybranými ze skupiny cykloalkyl a cykloheteroalkyl,

– *jiná funkční skupina*

jako taková nebo jako součást jiné skupiny představuje, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy, kyano, karboxy, hydroxyamino, acyl, nitro, amido, nitroso, sulfonyl, sulfinyl, sulfamido, thio, alkylthio,

– *substituovaný alkyl, substituovaný cykloalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl a substituovaný heteroaryl,*

jako takové nebo jako součásti jiných skupin představují alkyl, cykloalkyl, cykloheteroalkyl a heteroaryl substituované substituenty z množiny halogen, alkyl, cykloalkyl, cykloheteroalkyl, heteroaryl a funkční skupina,

b) substituent R2 představuje atom vodíku, halogen, nitroskupinu, methyl, methoxy skupinu, amino skupinu nebo kombinaci těchto substituentů, přičemž amino skupina může být dále substituována C1 až C6 alkylem, které mohou tvořit nasycený heterocyklický kruh o počtu atomů 5 až 7, kde jednotlivé atomy kruhu jsou tvořeny atomy uhlíku, přičemž kterýkoli atom uhlíku může být nahrazen atomem dusíku, síry nebo kyslíku a tento heterocyklický kruh může být zároveň dále substituován, a to jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze skupiny R2,

c) ligand L2 je přes atomy dusíku bidentátně se na atom mědi koordinující heterocyklická nebo aromatická nebo alifatická dusíkatá sloučenina, vybraná z: 1,10-fenanthrolin a jeho 4-methyl, 5-amino, 5-methyl, 5-nitro, 5-chlor, 4,5-dimethyl, 5,6-dimethyl, 4,7-dichlor, 4,7-dihydroxy, 4,7-dimethoxy, 4,7-difenyl, 2,9-dimethyl, 3,4,7,8-tetramethyl, 3,5,6,8-tetrabrom deriváty, 1,10-fenanthrolin-5,6-dion, 2,2'-bipyridin a jeho 3,3'-dikarboxylová kyselina, 3,3'-diol, 4,4'-dikarboxaldehyd, 4,4'-dikarboxylová kyselina, 4,4'-dimethoxy, 6-brom, 5,5'-bis(merkaptomethyl), 5,5'-dimethyl deriváty, bis(2-pyridyl)amin, ethylendiamin, propylendiamin, cyklohexan-1,2-diamin, 1,2-diaminobenzen, 2,3-diaminopyrazin, 4,5-methylenedioxy-1,2-fenylendiamin, 1-benzyliden-1H-inden-2,3-diamin, 3,4-dimethylbenzen-1,2-diamin, diethylentriamin,

d) ligand L3 je přes atom dusíku monodentátně se na atom mědi koordinující heterocyklická nebo aromatická nebo alifatická dusíkatá sloučenina, vybraná z: alkylamin, alkenylamin, alkynyl-

amin, benzylamin, fenethylamin, cyklohexylamin, 1,4-benzodioxan-6-amin, 4-aminotetrahydropyran, 5-aminotetrazol, 3-ethylaminoindol, (2-methoxybutyl)amin, kde

– *alkenyl*

jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec z až 18, především pak ze 2 až 8 atomů uhlíku obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku,

– *alkynyl*

jako takový nebo jako součást jiné skupiny představuje rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový řetězec z až 18, především pak ze 2 až 8 atomů uhlíku obsahující alespoň jednu trojnou vazbu mezi atomy uhlíku.

2. Krystalosolváty komplexů mědi podle nároku 1, kde u sloučenin obecného složení $[Cu(L1)(L2)] \cdot nSolv$ je L1 různě substituovaný 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on, L2 je různě substituovaný bidentátně se koordinující N-donorový ligand, nebo u sloučenin obecného složení $[Cu(L1)(L3)] \cdot nSolv$ je L1 různě substituovaný 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on, L3 je různě substituovaný monodentátně se koordinující N-donorový ligand, *n* udává počet krystalových molekul, především 1 až 6, a Solv je konkrétní molekula použitého rozpouštědla a/nebo některá z reakčních komponent, obvykle vybrána ze skupiny voda, primární alkohol, sekundární alkohol, aceton, *N,N'*-dimethylformamid, dimethyl sulfoxid, chloroform, dichlormethan, acetonitril nebo diethylether, a to buď samostatně, nebo v kombinaci uvedených solvátových molekul.

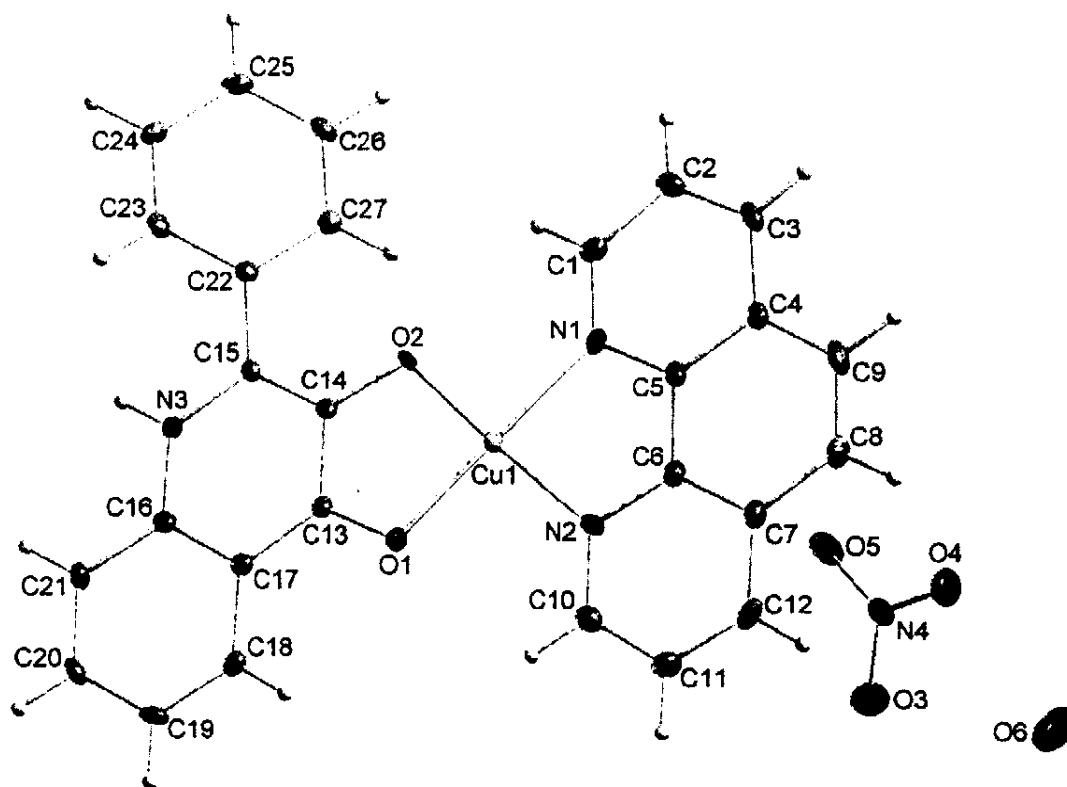
3. Způsob přípravy komplexů mědi podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se sloučenina obecného vzorce II nebo III připraví reakcí měďnaté soli obecného složení $CuX \cdot nH_2O$, kde X je běžně používaný aniont kyseliny, jako Cl^- , Br^- , NO_3^- , BF_4^- , $HCOO^-$, CH_3COO^- , ClO_4^- , s odpovídajícím 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onem a bidentátně se koordinujícím, respektive monodentátně se koordinujícím, N-donorovým ligandem v stechiometrickém poměru 1:1:1, respektive 1:1:2.

4. Způsob přípravy měďnatých komplexů podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že sloučenina obecného vzorce II nebo III se připraví tak, že nejdříve se spolu smíchá jeden molární ekvivalent derivátu 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onu, rozpuštěný za laboratorní teploty v minimálním množství rozpouštědla ze skupiny primárních nebo sekundárních alkoholů nebo acetonu, s jedním molárním ekvivalentem odpovídajícího bidentátního N-donorového ligandu rozpuštěného v minimálním množství stejného rozpouštědla za laboratorní teploty nebo dvěma molárními ekvivalenty odpovídajícího monodentátního N-donorového ligandu rozpuštěného za stejných podmínek, poté se do reakční směsi přidá jeden molární ekvivalent měďnaté soli obecného složení $CuX \cdot nH_2O$ rozpuštěné za laboratorní teploty v minimálním množství vody nebo rozpouštědla použitého k rozpuštění předchozích zmiňovaných látek, načež se tato reakční směs dokonale promíchá, dále bez míchání nechá stát po dobu dvou až čtyř dnů při laboratorní teplotě a následně je vzniklý produkt odfiltrován, promyt horkými použitými rozpouštědly a vysušen.

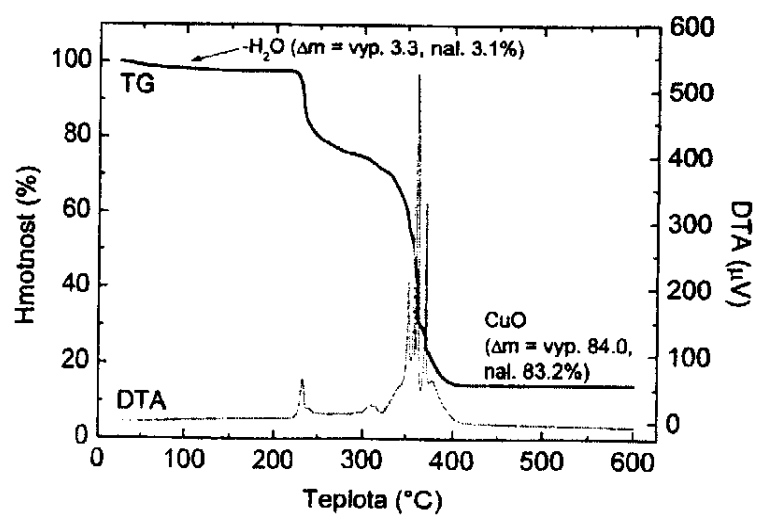
5. Farmakologický prostředek, **vyznačující se tím**, že obsahuje terapeuticky účinné množství měďnatých komplexů podle nároku 1 nebo farmaceutickou kompozici měďnatých komplexů podle nároku 1 s jedním či více přijatelnými nosiči a pomocnými látkami.

6. Farmakologický prostředek podle nároku 5 pro použití v lékařství.

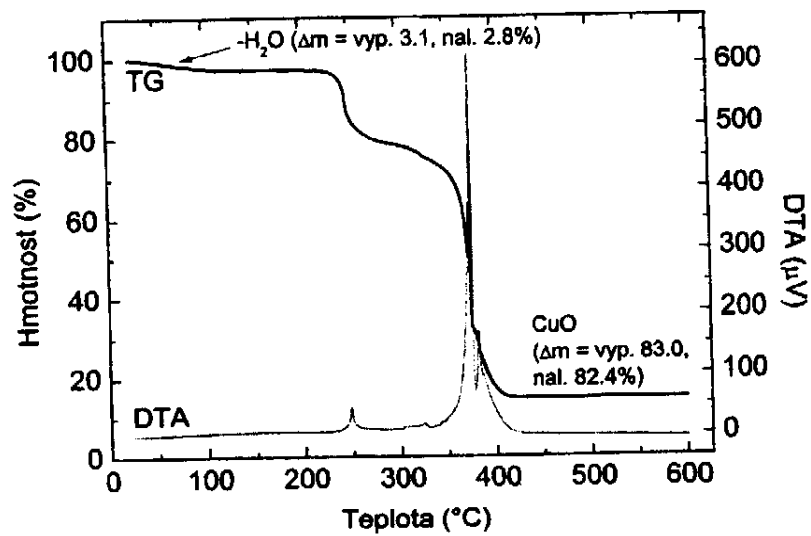
7. Použití farmakologického prostředku podle nároku 6 k výrobě léčiv pro léčbu nádorových onemocnění.



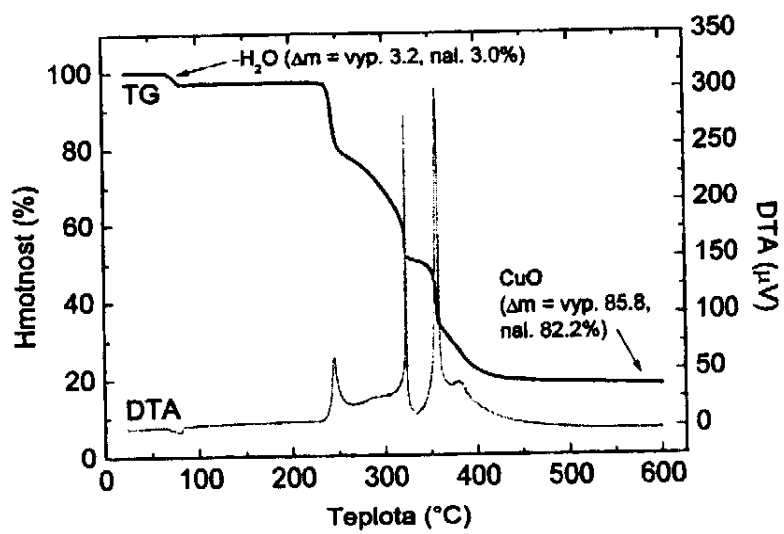
Obr. 1



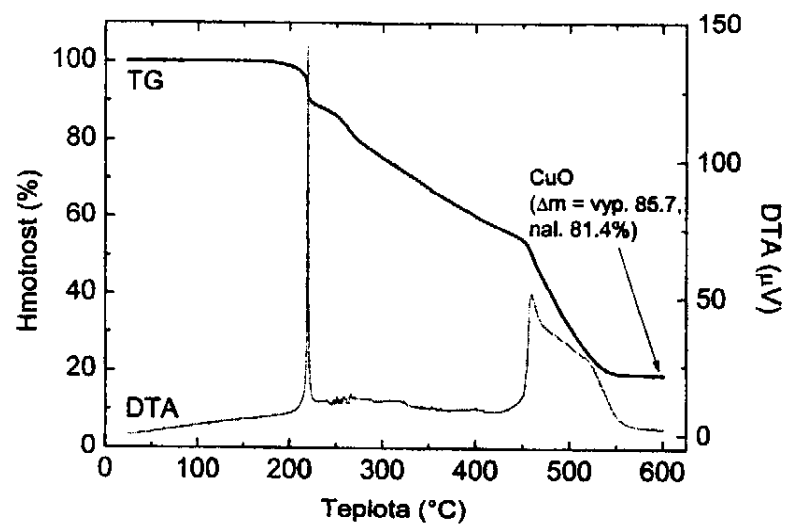
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Obr. 5

Konec dokumentu
