

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.04.2012**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **04.09.2013**
(Věstník č. 36/2013)

(21) Číslo dokumentu:

2012-242

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)

(71) Přihlašovatel:

Univerzita Palackého, Olomouc, CZ

(72) Původce:

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

Vančo Ján PharmDr., Heršpice, CZ

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

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

(74) Zástupce:

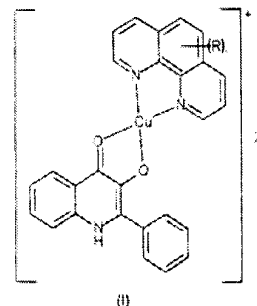
Ing. Petr Soukup, Vídeňská 8, Olomouc, 77200

(54) Název přihlášky vynálezu:

Použití komplexů mědi obsahujících 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on a deriváty 1,10-fenanthrolinu pro přípravu léčiv pro léčbu nádorových onemocnění

(57) Anotace:

Použití komplexů mědi v oxidačním stupni +II a jejich krystalosolvátů obecného vzorce $[Cu(qui)(R_nphen)]X$, vyjádřených strukturálním vzorcem (I), kde symbol qui představuje 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onátový aniont, symbol R_n , kde $n = 1-4$, představuje substituent nebo substituenty na 1,10-fenanthrolinu (phen), kde R_1 je substituent vybraný ze skupiny: vodík, 4-methyl, 5-methyl, 5-nitro, 5-chloro, a/nebo je-li R_1 5-methyl, pak je R_2 6-methyl, je-li R_1 4-fenyl, pak je R_2 7-fenyl, je-li R_1 3-methyl, pak je R_2 4-methyl, R_3 je 7-methyl a R_4 je 8-methyl, vyjádřené konkrétními vzorci $[Cu(qui)(4-methylphen)]X$, $[Cu(qui)(5-methylphen)]X$, $[Cu(qui)(5-methylphen)]X$, $[Cu(qui)(5-nitrophen)]X$, $[Cu(qui)(5-chlorophen)]X$, $[Cu(qui)(5,6-dimethylphen)]X$, $[Cu(qui)(4,7-difenyphen)]X$, $[Cu(qui)(3,4,7,8-tetramethylphen)]X$, a kde symbol X je monoaniont kyseliny vybrané ze skupiny: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , BF_4^- , BPh_4^- , $HCOO^-$, CH_3COO^- , ClO_4^- , HSO_4^- , pro přípravu léčiv pro léčbu karcinomu plic a/nebo pro léčbu maligního melanomu a/nebo pro léčbu karcinomu děložního čípku a/nebo karcinomu vaječníku a/nebo cisplatin-resistentní lidské nádorové linie karcinomu vaječníku a/nebo pro léčbu karcinomu prostaty.



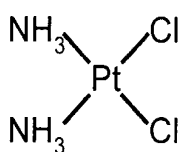
Použití komplexů mědi obsahujících 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on a deriváty 1,10-fenanthrolinu pro přípravu léčiv pro léčbu nádorových onemocnění

Oblast techniky

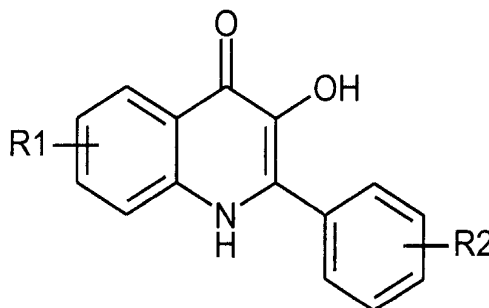
Předložený vynález se týká použití komplexů mědi obsahujících 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-on a deriváty 1,10-fenanthrolinu pro přípravu léčiv pro léčbu nádorových onemocnění, konkrétně pak pro léčbu plicního adenokarcinomu, karcinomu děložního čípku, maligního melanomu, karcinomu vaječníku, cisplatin-resistentního karcinomu vaječníku a karcinomu prostaty.

Dosavadní stav techniky

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*-diamindichlorido-platnatý komplex (*cisplatina*) obecného vzorce (A).



(A)



(B)

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), 375–379, Soural, M. et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, **41**, 467–474, Soural, M. et al., *J. Combinatorial Chem.*, 2007, **9**, 793–796, patentový spis WO2008028427, 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

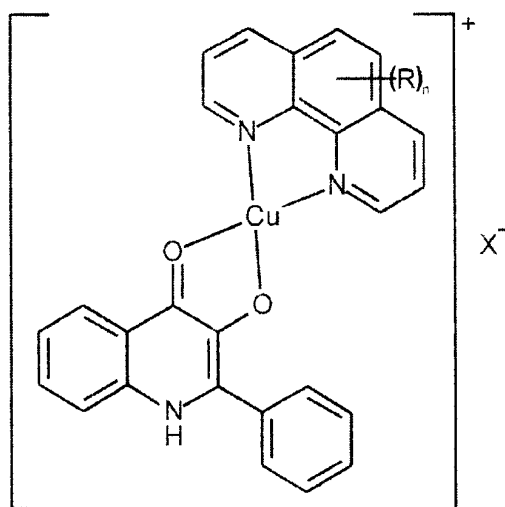
sloučeniny jsou aza-analogy přírodních sloučenin flavonů, jejichž biologická aktivita je popisována v celé řadě patentových spisů, například EP 0558245, US 5238954, US 5733920, WO 2009129372, EP 0803503 a dalších. Vzhledem k faktu, že samotné deriváty 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1*H*)-onu nejsou v literatuře příliš studovány, je pochopitelné, že problematika jejich komplexních sloučenin je probádána ještě mnohem méně. Prvně popsání měďnaté komplexy těchto derivátů jsou bis(4-oxo-2-phenyl-1,4-dihydrochinolin-3-olato-κO⁴)měďnatý komplex, [Cu(chin)₂], a {2-(benzoylamino)benzoato-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**, 1004-1005, a Kaizer, J. et al., *Monograph series, 20th ICCBC*, Smolenice, Slovak Republic, June 5–10, 2005, 111–121).

Naproti tomu, měďnaté komplexy obsahující ve své struktuře 1,10-fenanthrolin a jeho deriváty vykazují rovněž velmi široké spektrum biologických aktivit. Asi nejznámější skupinou těchto látek jsou tzv. Casiopeinas, což jsou měďnaté komplexní sloučeniny s 1,10-fenanthroliny nebo 2,2'-bipyridiny a aminokyselinami (Serment-Guerrero, J. et al., *Toxicology in Vitro* **2011**, 25(7), 1376–1384.; Bravo-Gomez M. E. et al., *J. Inorg. Biochem.* **2009**, 103, 299–309).

Charakterizace a popis biologické aktivity nárokových komplexů je popsán v publikaci Buchtik R. et al., *Dalton Trans.*, 2011, 40, 9404–9412 a v článku Buchtik R. et al., *J. Inorg. Biochem.* (v recenzním řízení). V patentovém spisu CZ 303009 B6 je uvedena účinnost *in vitro* u nárokových komplexů mědi vůči nádorovým liniím lidského osteosarkomu (HOS) a prsního karcinomu (MCF7). Tato aktivita je srovnávána s komerčně používaným cytostatikem *cisplatinou* a v některých případech dosahuje více než desetinásobné účinnosti oproti zmiňované *cisplatině*.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je ochrana nového použití komplexů mědi v oxidačním stupni +II a jejich krystalosolvátů obecného vzorce [Cu(qui)((R1-R6)phen)]X, vyjádřených strukturním vzorcem (I),



(I)-

kde symbol qui představuje 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1*H*)-onátový aniont, symbol R_n , kde $n = 1-4$, představuje substituent nebo substituenty na 1,10-fenanthrolinu (phen), kde R_1 je substituent vybraný ze skupiny: vodík, 4-methyl, 5-methyl, 5-nitro, 5-chloro, je-li R_1 5-methyl, pak je R_2 6-methyl, je-li R_1 4-fenyl, pak je R_2 7-fenyl, je-li R_1 3-methyl, pak je R_2 4-methyl, R_3 je 7-methyl a R_4 je 8-methyl, vyjádřené konkrétními vzorci $[Cu(qui)(4\text{-methylphen})]X$, $[Cu(qui)(5\text{-methylphen})]X$, $[Cu(qui)(5\text{-nitrophen})]X$, $[Cu(qui)(5\text{-chlorophen})]X$, $[Cu(qui)(5,6\text{-dimethylphen})]X$, $[Cu(qui)(4,7\text{-difenylphen})]X$, $[Cu(qui)(3,4,7,8\text{-tetramethylphen})]X$, a kde symbol X je monoaniont kyseliny vybrané ze skupiny: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , BF_4^- , BPh_4^- , $HCOO^-$, CH_3COO^- , ClO_4^- , HSO_4^- , pro přípravu léčiv pro léčbu karcinomu plic a/nebo pro léčbu maligního melanomu a/nebo pro léčbu karcinomu děložního čípku a/nebo karcinomu vaječníku a/nebo *cisplatin*-resistentní lidské nádorové linie karcinomu vaječníku a/nebo pro léčbu karcinomu prostaty.

V návaznosti na stávající výsledky průzkumu bylo neočekávaně zjištěno, že komplexy mědi obsahující 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1*H*)-on, strukturního motivu (I) a vyjádřené obecným vzorcem $[Cu(qui)(R_n\text{phen})]X$ a jejich krystalosolváty vykazují nejen výraznou *in vitro* protinádorovou aktivitu vůči liniím lidského osteosarkomu (HOS) a prsního karcinomu (MCF7), ale jejich účinek je mnohem více širokospekt-rální. Konkrétně byla zjištěna výrazná *in vitro* protinádorová aktivita vůči liniím karcinomu vaječníku, karcinomu prostaty, karcinomu plic, karcinomu děložního čípku a maligního melanomu. Toto zjištění nebylo zahrnuto v užitém vzoru UV 2010-23634 ani v patentu CZ 303009, což výrazně zvyšuje aplikovatelnost testovaných sloučenin. Je

liniím karcinomu vaječníku, karcinomu prostaty, karcinomu plic, karcinomu děložního čípku a maligního melanomu. Toto zjištění nebylo zahrnuto v užitém vzoru UV 2010-23634 ani v patentu CZ 303009, což výrazně zvyšuje aplikovatelnost testovaných sloučenin. Je třeba zdůraznit, že příčinou a nositelem výsledné protinádorové aktivity je samotný měďnatý komplex a nikoliv reakční komponenty, tj. výchozí měďnatá sůl a samotný 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1*H*)-on, jež jsou samy o sobě protinádorově na uvedených liniích neaktivní.

Velkou výhodou přihlašovaného řešení pak je zjištěný fakt, že komplexy jsou obecně aktivnější například vůči *cisplatin*-rezistentní vaječnickové linii (A2780R), a to více než o dva řády, ve srovnání s *cisplatinou*.

Právě širokospektrálnost protinádorových účinků a tedy i spektrum možného použití uvedených sloučenin pak společně se současnou selektivitou v působení vůči *cisplatin*-rezistentní vaječnickové linii (A2780R) představují přínos předložené přihlášky vůči současnému stavu poznání.

Přehled obrázků na připojených výkresech

Konkrétní příklady provedení vynálezu jsou doloženy připojenými výkresy, kde

- obr. 1 je graf *in vitro* protinádorové aktivity komplexů: monohydrát 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 $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**1**), monohydrát 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 $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{mphen})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**2**), monohydrát dusičnanu (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)(4,7-difenyl-1,10-fenanthrolin- $\kappa^2\text{N}^1:\text{N}^{10}$)měďnatého $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{bphen})]\text{NO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**3**), tetrafluoroboritan (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)(1,10-fenanthrolin- $\kappa^2\text{N}^1:\text{N}^{10}$)měďnatý $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{phen})]\text{BF}_4$ (**4**), tetrafluoroboritan (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)(5-methyl-1,10-fenanthrolin- $\kappa^2\text{N}^1:\text{N}^{10}$)měďnatý $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{mphen})]\text{BF}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (**5**) a tetrafluoroboritan (2-fenyl-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-olato- $\kappa^2\text{O}^3:\text{O}^4$)(4,7-difenyl-1,10-fenanthrolin- $\kappa^2\text{N}^1:\text{N}^{10}$)měďnatý $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{bphen})]\text{BF}_4$ (**6**), kde Hqui = 2-fenyl-3-

- hydroxychinolin-4(1*H*)-on, kde phen = 1,10-fenanthrolin, mphen = 5-methyl-1,10-fenanthrolin a bphen = bathofenanthrolin, vůči lidské nádorové linii karcinomu plic A549 a jejich srovnání s *cisplatinou*

- obr. 2 je graf *in vitro* protinádorové aktivity komplexů 1–6 vůči lidské nádorové linii maligního melanomu G361 a jejich srovnání s *cisplatinou*

- obr. 3 je graf *in vitro* protinádorové aktivity komplexů 1–6 vůči lidské nádorové linii karcinomu děložního čípku HeLa a jejich srovnání s *cisplatinou*

- obr. 4 je graf *in vitro* protinádorové aktivity komplexů 1–6 vůči lidské nádorové linii karcinomu vaječníku A2780 a jejich srovnání s *cisplatinou*

- obr. 5 je graf *in vitro* protinádorové aktivity komplexů 1–6 vůči *cisplatin*-resistentní lidské nádorové linii karcinomu vaječníku A2780R a jejich srovnání s *cisplatinou*

- obr. 6 je graf *in vitro* protinádorové aktivity komplexů 1–6 vůči lidské nádorové linii karcinomu prostaty LNCaP a jejich srovnání s *cisplatinou*

Příklady provedení vynálezu

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

Pro stanovení *in vitro* protinádorové aktivity testovaných komplexů uváděné v následujících příkladech byl použit MTT test. Metoda je založena na schopnosti metabolicky aktivních buněk redukovat žlutou sůl 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenylnetetrazolium 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. *In vitro* testy protinádorové aktivity byly provedeny na následujících lidských nádorových buněčných liniích: karcinom plic A549, maligní melanom G361, karcinom děložního čípku HeLa, karcinom vaječníku A2780, *cisplatin*-resistentní karcinom vaječníku A2780R a karcinom prostaty LNCaP. Linie byly udržovány v plastických lahvích v DMEM médiu (5 g/l glukózy, 2 mM glutaminu, 100 U/ml

penicilinu, 100 µg/ml streptomycinu, 10% fetálního telecího séra a hydrogenuhličitan sodný) pro buněčné kultury. Suspenze buněk (ca 1.25×10^5 buněk ml⁻¹) byly rozpipetovány po 80 µl na 96 jamkové plastové mikrotitrační destičky. Tyto byly preinkubovány při 37°C v CO₂ atmosféře po dobu 24 hodin. Testované komplexy mědi a cisplatina jako terapeutický standard byly rozpuštěny v *N,N'*-dimetylformamidu v koncentracích do 50 mM a tyto sloužily jako zásobní roztoky. Pro vlastní experiment byly zásobní roztoky ředěny 1 000 x v kultivačním médiu (max. koncentrace 50.0 µM) a po odsátí kultivačního média byla směs přidána k nádorovým buňkám a hepatocytům po inkubační periodu 24 hodin. MTT analýza byla prováděna spektrofotometricky (TECAN, Schoeller Instruments LLC) při vlnové délce 540 nm.

Koncentrace testovaných komplexů (µM) toxická pro 50% vložených nádorových buněk a hepatocytů (inhibiční konstanta IC₅₀) byly vypočteny z koncentračních křivek.

Příklad 1: *In vitro* protinádorová aktivita testovaných komplexů vůči lidské nádorové linii karcinomu plic A549 a jejich srovnání s *cisplatinou*

Stanovení *in vitro* protinádorové aktivity studovaných komplexů **1–6** a *cisplatiny* vůči lidské nádorové linii karcinomu plic A549 bylo provedeno pomocí MTT.

Inhibiční koncentrace studovaných komplexů IC₅₀ (µM) se rovnají 2,5±0,4 (komplex **1**), 2,5±0,6 (komplex **2**), 1,7±0,3 (komplex **3**), 3,9±1,2 (komplex **4**), 2,5±0,6 (komplex **5**) a 1,3±0,4 (komplex **6**), hodnota pro *cisplatinu* je 25,8±7,1 (viz obrázek 1).

Příklad 2: *In vitro* protinádorová aktivita studovaných komplexů vůči lidské nádorové linii maligního melanomu G361 a jejich srovnání s *cisplatinou*

Stanovení *in vitro* protinádorové aktivity studovaných komplexů **1–6** a *cisplatiny* vůči lidské nádorové linii maligního melanomu G361 bylo provedeno pomocí MTT.

Inhibiční koncentrace studovaných komplexů IC₅₀ (µM) se rovnají 0,82±0,15 (komplex **1**), 0,53±0,22 (komplex **2**), 0,96±0,03 (komplex **3**), 0,64±0,20 (komplex **4**), 0,53±0,09 (komplex **5**) a 0,72±0,06 (komplex **6**), hodnota pro *cisplatinu* je 3,4±0,1 (viz obrázek 2).

Příklad 3: *In vitro* protinádorová aktivita studovaných komplexů vůči lidské nádorové linii karcinomu děložního čípku HeLa a jejich srovnání s *cisplatinou*

Stanovení *in vitro* protinádorové aktivity studovaných komplexů **1–6** a *cisplatinu* vůči lidské nádorové linii karcinomu děložního čípku bylo provedeno pomocí testu MTT.

Inhibiční koncentrace studovaných komplexů IC_{50} (μM) se rovnají $2,9 \pm 0,3$ (komplex **1**), $2,6 \pm 0,4$ (komplex **2**), $1,0 \pm 0,2$ (komplex **3**), $2,7 \pm 0,6$ (komplex **4**), $2,4 \pm 1,0$ (komplex **5**) a $1,3 \pm 0,4$ (komplex **6**), hodnota pro *cisplatinu* je $10,0 \pm 2,6$ (viz obrázek 3).

Příklad 4: *In vitro* protinádorová aktivita studovaných komplexů vůči lidské nádorové linii karcinomu vaječníku A2780 a jejich srovnání s *cisplatinou*

Stanovení *in vitro* protinádorové aktivity studovaných komplexů **1–6** a *cisplatinu* vůči lidské nádorové linii karcinomu vaječníku A2780 bylo provedeno pomocí testu MTT.

Inhibiční koncentrace studovaných komplexů IC_{50} (μM) se rovnají $0,65 \pm 0,28$ (komplex **1**), $0,38 \pm 0,03$ (komplex **2**), $0,66 \pm 0,07$ (komplex **3**), $0,52 \pm 0,10$ (komplex **4**), $0,36 \pm 0,05$ (komplex **5**) a $0,57 \pm 0,11$ (komplex **6**), hodnota pro *cisplatinu* je $12,0 \pm 0,8$ (viz obrázek 4).

Příklad 5: *In vitro* protinádorová aktivita studovaných komplexů vůči lidské nádorové linii *cisplatin*-resistentnímu karcinomu vaječníku A2780R a jejich srovnání s *cisplatinou*

Stanovení *in vitro* protinádorové aktivity studovaných komplexů **1–6** a *cisplatinu* vůči lidské nádorové linii *cisplatin*-resistentního karcinomu vaječníku A2780R bylo provedeno pomocí testu MTT.

Inhibiční koncentrace studovaných komplexů IC_{50} (μM) se rovnají $0,83 \pm 0,30$ (komplex **1**), $0,78 \pm 0,07$ (komplex **2**), $0,73 \pm 0,09$ (komplex **3**), $1,7 \pm 0,6$ (komplex **4**), $0,56 \pm 0,15$ (komplex **5**) a $0,70 \pm 0,20$ (komplex **6**), hodnota pro *cisplatinu* je $27,0 \pm 4,6$ (viz obrázek 5).

Příklad 6: *In vitro* protinádorová aktivita studovaných komplexů vůči lidské nádorové linii karcinomu prostaty LNCaP a jejich srovnání s *cisplatinou*

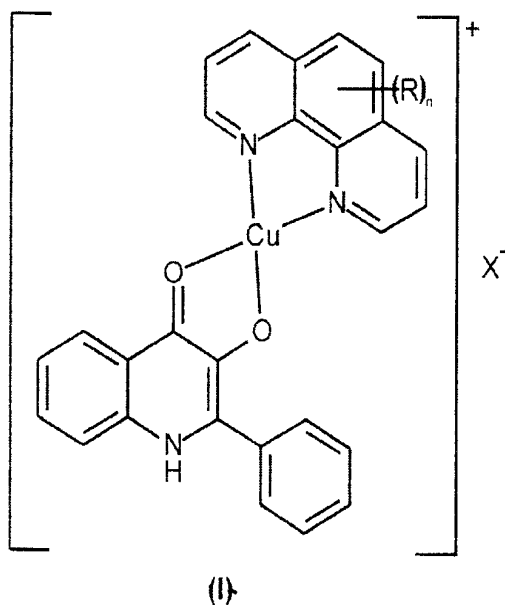
Stanovení *in vitro* protinádorové aktivity studovaných komplexů **1–6** a *cisplatinu* vůči lidské nádorové linii karcinomu prostaty LNCaP bylo provedeno pomocí testu MTT.



Inhibiční koncentrace studovaných komplexů IC_{50} (μM) se rovnají $2,4 \pm 0,6$ (komplex 1), $2,1 \pm 0,6$ (komplex 2), $0,74 \pm 0,21$ (komplex 3), $1,9 \pm 0,6$ (komplex 4), $1,5 \pm 0,6$ (komplex 5) a $0,62 \pm 0,08$ (komplex 6), hodnota pro *cisplatinu* je $3,8 \pm 1,5$ (viz obrázek 6).

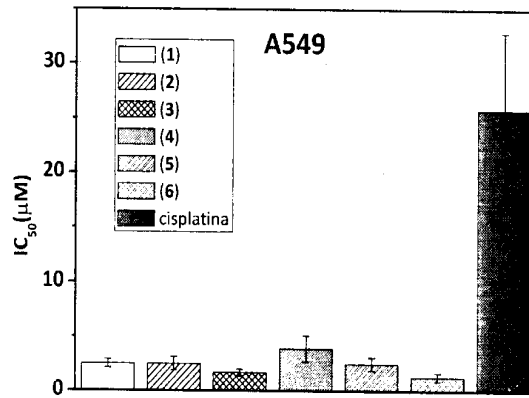
PATENTOVÉ NÁROKY

Použití komplexů mědi v oxidačním stupni +II a jejich krystalosolvátů obecného vzorce $[\text{Cu}(\text{qui})(\text{R}_n\text{phen})]\text{X}$, vyjádřených strukturním vzorcem (I),

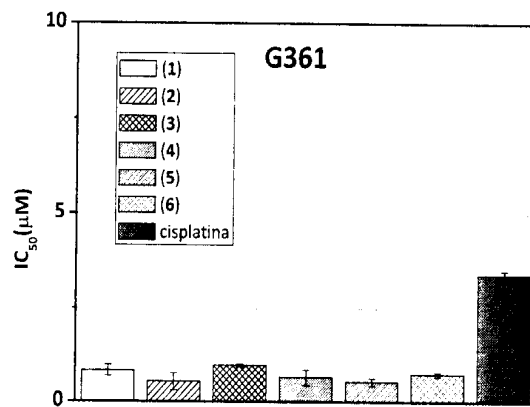


kde symbol qui představuje 2-fenyl-3-hydroxychinolin-4(1H)-onátový aniont, symbol R_n , kde $n = 1-4$, představuje substituent nebo substituenty na 1,10-fenanthrolinu (phen), kde R_1 je substituent vybraný ze skupiny: vodík, 4-methyl, 5-methyl, 5-nitro, 5-chloro, je-li R_1 5-methyl, pak je R_2 6-methyl, je-li R_1 4-fenyl, pak je R_2 7-fenyl, je-li R_1 3-methyl, pak je R_2 4-methyl, R_3 je 7-methyl a R_4 je 8-methyl, vyjádřené konkrétními vzorci $[\text{Cu}(\text{qui})(4\text{-methylphen})]\text{X}$, $[\text{Cu}(\text{qui})(5\text{-methylphen})]\text{X}$, $[\text{Cu}(\text{qui})(5\text{-nitrophen})]\text{X}$, $[\text{Cu}(\text{qui})(5\text{-chlorophen})]\text{X}$, $[\text{Cu}(\text{qui})(5,6\text{-dimethylphen})]\text{X}$, $[\text{Cu}(\text{qui})(4,7\text{-difenylphen})]\text{X}$, $[\text{Cu}(\text{qui})(3,4,7,8\text{-tetramethylphen})]\text{X}$, a kde symbol X je běžně používaný monoaniont kyseliny vybrané ze skupiny: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , NO_3^- , BF_4^- , BPh_4^- , HCOO^- , CH_3COO^- , ClO_4^- , HSO_4^- , pro přípravu léčiv pro léčbu karcinomu plic a/nebo pro léčbu maligního melanomu a/nebo pro léčbu karcinomu děložního čípku a/nebo karcinomu vaječníku a/nebo *cisplatin*-resistentní lidské nádorové linie karcinomu vaječníku a/nebo pro léčbu karcinomu prostaty.

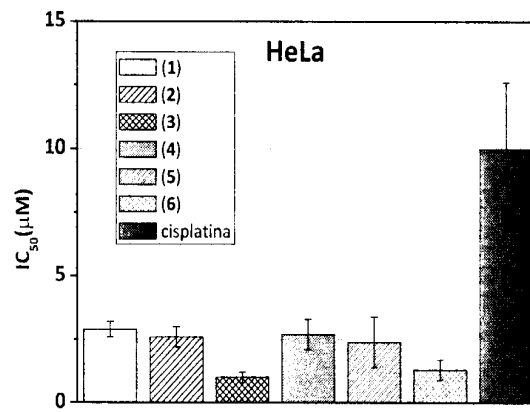
1-V 20 12-29.



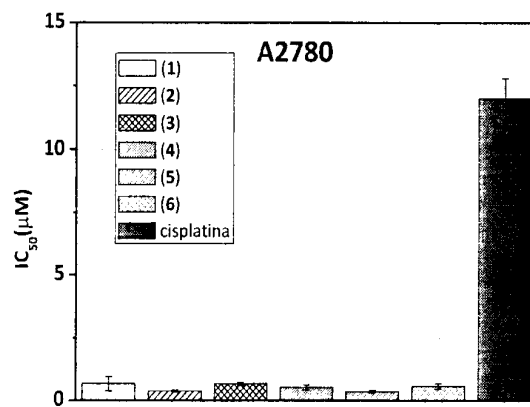
OBR. 1



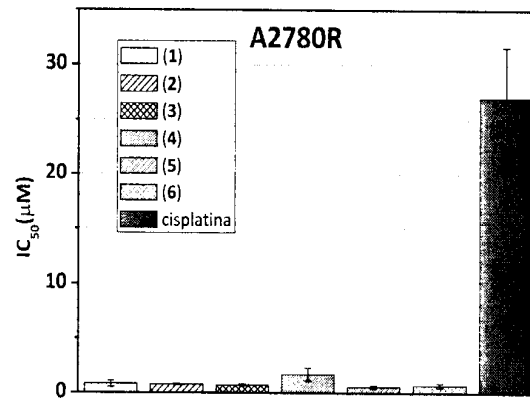
OBR. 2



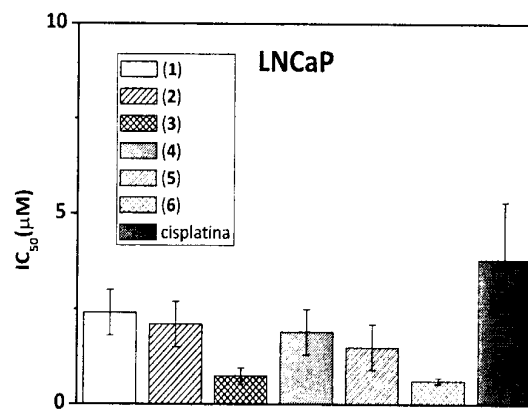
OBR. 3



OBR. 4



OBR. 5



OBR. 6