



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235311

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 F 15/00
A 61 K 31/555

(22) Přihlášeno 05 07 79
(21) (PV 1230-83)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 06 07 78
(78 07334) Nizozemsko

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 01 87

(72) Autor vynálezu

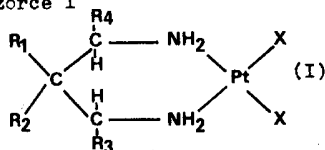
BERG JAN, NIEUWEGEIN, BULTEN ERIC JAN, BILTHOVEN, VERBERK FRANÇOIS,
HARMELEN (Nizozemsko)

(73) Majitel patentu

NEDERLANDSE CENTRALE ORGANISATIE VOOR TOEGEPAST-NATUURWETENSCHAPPELIJK
ONDERZOEK, HAAG (Nizozemsko)

(54) Způsob výroby komplexního 2,2-disubstituovaného 1,3-alkandiaminu
platnatého

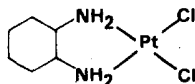
Způsob výroby komplexního 2,2-disubsti-
tuovaného 1,3-alkandiaminu platnatého obec-
ného vzorce I



ve kterém obecné symboly mají význam objas-
něný v popise, podle vynálezu je založen
na tom, že se vodný roztok chloroplatna-
tanu draselného vzorce K₂PtCl₆ nechá reago-
vat s nasyceným vodným roztokem jodidu
draselného, potom se přidá amin a z reak-
ční směsí se izoluje sloučenina a v ní se
skupina X popřípadě přemění v jiný anion.

Vynález se týká způsobu výroby nových diaminoplatinatých komplexů, které jsou vhodné pro léčení rakoviny, jako jsou zhoubné otoky a zhoubné nádory. Vynález pojednává rovněž o léčivech tvořených za použití uvedených komplexních sloučenin.

Diaminoplatinaté komplexy jsou známy z článku, který publikovali A. P. Zipp a S. G. Zipp v J. Chem. Ed., 54/12//1977/, str. 739, a kde popisují použití cis-dichloro-diaminu platnatého k léčení rakoviny. V článku se uvádí, že sloučeniny platiny mají široké spektrum jako prostředky proti zhoubným nádorům, ale jejich závažná nevýhoda je v tom, že jsou toxické pro ledviny. Jako metoda, kterou se zabráňuje toxickému účinku na ledviny, byla navržena kombinace cis-dichloro-diaminu platnatého s jinou látkou nebo použitím velkého množství tekutin nebo jiné postupy, které způsobují příslušný průtok ledvinami. Kromě toho se v publikaci uvádí řada jiných aminoplatinatých komplexů, mimo jiné sloučenina obecného vzorce V



(V)

Wadley Medical Bulletin, sv. 7, č. 1, str. 114 až 134 uvádí velký počet diaminoplatinatých komplexů a mezi nimi cis-dichloro-diaminoplatinatý pro léčení rakoviny. Také zde se uvádí jako největší nevýhoda těchto látek jejich toxicita pro ledviny.

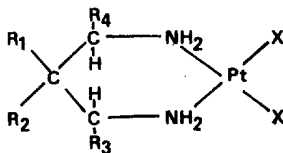
V Chem. and Eng. News z 6. června 1977 je na stránce 29 a 30 také popsán cis-dichloro-diamin platnatý a jeho použití pro léčení rakoviny. Jako jeho největší nevýhoda je uvedena jeho toxicita pro ledviny.

Z článku v Cancer Chemotherapy Reports, část 1, sv. 59, č. 3, str. 629 až 641 z května a června 1965 vyplývá, že pro ledviny je toxický také cis-dichloro-diamin platnatý. Protože tato sloučenina je toxická pro ledviny a má nízký terapeutický index, hledají se další platnaté komplexy, které jsou vhodné pro léčení rakoviny. K tomuto účelu se testovaly kombinace cis-dichlorodiaminu platnatého a jiných chemoterapeutik a obdobně se zkoušely nové komplexy platiny, ale bylo zjištěno, že jsou příliš toxické. Například bylo nalezeno, že cis-dichloro-bis(cyklopentylamin) platnatý je málo toxický pro ledviny, ale vykazuje toxicitu pro slezinu. Kromě toho je zmíněno, že se tak zvaná "platinová modř", směs různých množství 5 nebo více neodělitelných sloučenin, může používat k léčení rakoviny.

Z nizozemských publikovaných patentových přihlášek č. 7304882 a 7703752 je znám velký počet diaminoplatinatých komplexů, mezi nimi sloučenina ahora uvedeného vzorce V. Ve všech sloučeninách obsahujících jádro jsou dusíkové atomy přímo vázány k tomuto jádru. Sloučeniny z prvních tří zmíněných přihlášek se porovnaly s cis-dichloro-diaminem platnatým a bylo objeveno, že mají lepší účinky. V žádné z těchto přihlášek se neuvádí nic o toxicitě pro ledviny.

Nyní byly objeveny nové diaminoplatinaté komplexy, které jsou zvláště vhodné pro léčení rakoviny a mají malou nebo vůbec žádnou toxicitu pro ledviny.

Diaminoplatinaté komplexy podle vynálezu mají obecný vzorec I



(I),

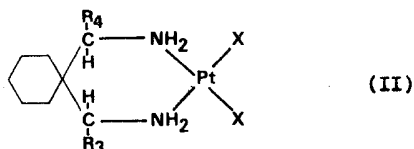
ve kterém

R_1 a R_2 značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomů uhlíku v kruhu, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomů uhlíku v alkylovém zbytku, nebo R_1 a R_2 tvoří dohromady cykloalkylovou skupinu mající v kruhu 3 až 7 atomů uhlíku,

R_3 a R_4 značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, arylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomů uhlíku v alkylovém zbytku a

X znamená aniontovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující chlorid, bromid, jodid, síran, dusičnan, ftalát, acetát, oxalát, malonát, substituovaný malonát, karboxylát, substituovaný karboxylát a isocitrát.

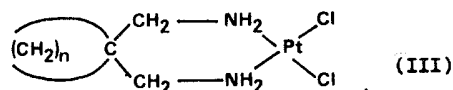
Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_3 , R_4 a X mají shora uvedený význam.

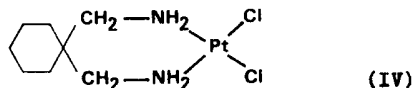
Účelně se používá cis-dichloro-1,1-di(aminomethyl)cykloalkan platnatý obecného vzorce III



kde

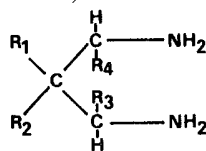
n znamená 2 až 7, s výhodou 3 až 5.

Zvláště účelně se používá cis-dichloro-1,1-di(aminomethyl)cyklohexan platnatý vzorce IV



V obecných vzorcích I a II má aniontová skupina X shora uvedený význam, s výhodou znamená chlorid, bromid nebo jodid, sulfátový zbytek nebo popřípadě substituovaný karboxylátový zbytek, jako oxalátovou nebo malonátovou skupinu, která je popřípadě substituovaná.

Předmětem vynálezu je způsob výroby shora uvedených sloučenin, který se provádí o sobě známým postupem. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu je založen na tom, že se vodný roztok chloroplatnatanu draselného vzorce K_2PtCl_4 se nechá reagovat s nasyceným vodným roztokem jodidu draselného, potom se přidá amin obecného vzorce



kde R_1 až R_4 mají výše uvedený význam,

a z reakční směsi se izoluje sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam a X značí atom jodu, a v získané sloučenině se skupina X popřípadě přemění v jiný anion reakcí s vodným roztokem sloučeniny obecného vzorce KX, v němž X má požadovaný shora uvedený význam.

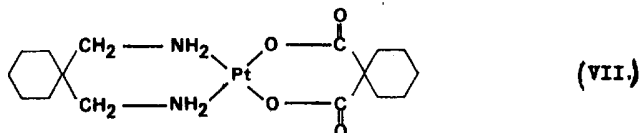
Rozsáhlý výzkum prováděný Národním institutem pro rakovinu (National Cancer Institute), Bethesda (USA) a Evropskou organizací pro výzkum a ošetřování rakoviny, Brusel (Belgie) ukázal, že sloučeniny podle vynálezu mají vysoký terapeutický účinek proti rakovině. V protikladu k platným komplexům, které jsou doposud známy a používány pro boj proti rakovině, jako cis-dichloro-diaminu platnatému (PDD) bylo také nalezeno, že sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu mají malý toxický účinek na ledviny nebo dokonce na ledviny vůbec nepůsobí.

Jak je ukázáno na hodnotách terapeutického účinku uvedených v tabulce A dále, nové sloučeniny mají zajímavý účinek proti velkému počtu rozdílných typů zhoubných nádorů, jako je P 388 lymfocytická leukémie, L 1210 lymfoidní leukémie, ependymoblastom a B 16 melanokarcinom. Terapeutický účinek nových sloučenin je vyšší než jaký má cis-dichloro-diamin platnatý, který se používá jako experimentální klinické chemoterapeutikum.

Velmi závažnou nevýhodou pro praktické používání cis-dichloro-diaminu platnatého, stejně jako všech jiných platnatých komplexů s účinkem proti rakovině, které byly doposud známy je, jak již bylo uvedeno výše, vysoká toxicita těchto sloučenin. Nejnebezpečnější je toxicita pro ledviny, která vlastně omezuje dávky, které se mohou aplikovat v praxi.

Vzdor značnému výzkumu v této oblasti se nepodařilo dosud vyvinout sloučeniny, které by byly z hlediska účinku proti rakovině srovnatelné s cis-dichloro-diaminem platnatým, ale které by měly významně nižší toxicitu pro ledviny.

S překvapením bylo zjištěno, že sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu nemají žádné vedlejší účinky na ledviny. To lze stanovit pomocí histologického vyšetření krys, které obdržely toxické dávky sloučeniny výše uvedeného vzorce IV, sloučeniny vzorce VII



a příbuzných sloučenin tohoto typu, zatímco při podobných zkouškách s cis-dichloro-diaminem platnatým se zjistilo vážné poškození ledviny.

Ani jeden z nových komplexů nemá škodlivý účinek na činnost ledvin. Jak je obecně uznáváno, významná metoda pro stanovení toxicity pro ledviny spočívá ve stanovení procentuálního obsahu močovinnového dusíku v krvi (BUN = blood urea nitrogen), tedy určení neproteinového dusíku (NPN).

Jak je zřejmé z tabulky B, sloučeniny podle vynálezu nemají žádný účinek na obsah močovinnového dusíku v krvi. Jak při dávce odpovídající množství LD_{10} , tak dávce odpovídající množství LD_{50} je obsah močovinnového dusíku v krvi identický s kontrolní hodnotou.

cis-Dichloro-diamin platnatý naopak při dávce LD_{10} po uvedeném čase způsobuje vzestup obsahu močovinnového dusíku na čtyřnásobek, přičemž toto zvýšení není menší než faktor 11 při dávce LD_{50} .

T a b u l k a A

protirakovinový účinek na myši^{a)}

Sloučenina	Typ myši ^{b)}	Zhoubný nádor ^{c)}	Dávka na injekci	T/C ^{d)} %
vzorce IV	06.	PS	6,25	201
			3,12	181
			1,56	153
vzorce IV	06	LE	12,5	234
			6,25	180
			3,12	145
vzorce IV	03	EM	6,00	126
vzorce IV	02	B1	6,00	208
			3,00	208
			1,50	190
PED	02	B1	2,0	197
vzorce VII	06	PS	25,0	226
			12,5	177
			6,25	162
vzorce VII	06	LE	80,0	138
vzorce VII	03	EM	12,5	163
			6,25	130
vzorce VIII ^{e)}	06	LE	12,5	289
vzorce IX ^{e)}		LE	12,5	323
vzorce XI ^{e)}	06	LE	12,5	274
vzorce X ^{e)}	06	LE	12,5	148

a) podrobnější údaje týkající se zkušební metody a jejích výkladu jsou uvedeny v instrukci 14, "Screening data summary interpretation and outline of current screen", Drug Evaluation Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20014, USA, 1977.

b) 02 = označení myši B₆ D₂ (BDF),
 03 = označení myši C 57 BL/6,
 06 = označení myši OD₂F₁ (CDF₁).

c) PS = P 388 lymfocytická leukemie,
 LE = L 1210 lymfoidní leukemie,
 EM = ependymoblastom,
 B₁ = B₁₆ melanokarcinom.

d) Doba použití ošetřené myši (T) ve vztahu k neošetřené myši (C).
 Terapeutický účinek je významný, pokud poměr T/C je větší nebo roven 125.

e) Vzorce sloučenin jsou uvedeny v příkladové části.

T a b u l k a B

Procentuální obsah močovinového dusíku v krvi po ošetření platnatými komplexy (u krys).

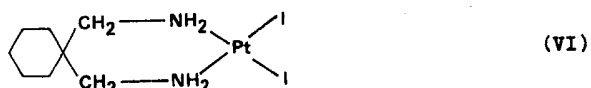
Sloučenina	Dávka (m/kg)	Počet dní po injekci	Procentuální obsah močovinového dusíku v krvi
vzorce IV	8 (LD ₁₀)	0	10
		2	10
		4	15
vzorce IV	15 (LD ₅₀)	0	10
		2	15
		4	17
kontrolní	-	0	10
pokus		2	9
		4	11
PDD	3 (LD ₁₀)	0	10
		2	13
		4	52
	7,6 (LD ₅₀)	0	10
		2	78
		4	148

Příprava sloučenin uvedených svrchu, tedy sloučenin z tabulky A a B je objasněna v následujících příkladech.

Následující příklady ilustrují vynález, aniž by jej jakkoli omezovaly.

P ř í k l a d 1

cis-Dijodo-1,1-di(amonomethyl)cyklohexan platnatý vzorce VI



K roztoku 16 g chloroplatnatanu draselného vzorce K₂PtCl₄ ve 160 ml vody se přidá roztok 26,4 g jodidu draselného vzorce KI ve 20 ml vody a směs se zahřívá 5 minut na vodné lázni.

Potom se přidá 6,4 g 1,1-di(aminomethyl)-cyklohexanu a po pětiminutovém míchání se sraženina odsaje a třikrát promyje horkou vodou, dvakrát chladným ethylakoholem a dvakrát etherem. Výtěžek je 22,1 g.

Obdobně jako v příkladu 1 se vyrobí dále uvedené sloučeniny.

P ř í k l a d 2

cis-Dichloro-1,1-di(amonomethyl)cyklohexan platnatý vzorce IV uvedeného svrchu

Analýza:

Vypočteno: 23,53 % C, 4,45 % H, 6,87 % N, 47,80 % Pt,

nalezeno: 23,32 % C, 4,46 % H, 6,86 % N, 47,63 % Pt.

P ř í k l a d 3

cis-Cyklopentamethylenmalonáto-1,1-di(aminomethyl)cyklohexan platnatý vzorce VII uvedeného svrchu.

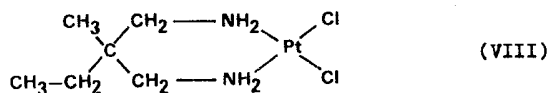
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 37,86 % C, 5,56 % H, 5,52 % N, 38,46 % Pt,

Nalezeno: 37,50 % C, 5,50 % H, 5,60 % N, 38,19 % Pt.

P ř í k l a d 4

cis-Dichloro-(2-methyl-2-ethyl)-1,3-propandiamin platnatý vzorce VIII



Výtěžek: 55 %

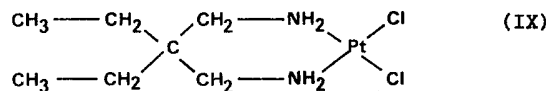
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 18,86 % C, 4,22 % H, 7,33 % N, 51,04 % Pt, 18,55 % Cl,

Nalezeno: 18,73 % C, 4,14 % H, 7,26 % N, 51,33 % Pt, 18,69 % Cl.

P ř í k l a d 5

cis-Dichloro-2,2-diethyl-1,3-propandiamin platnatý vzorce IX



Výtěžek: 70 %.

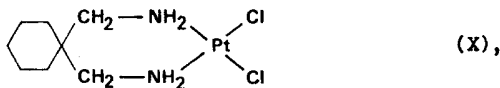
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 21,22 % C, 4,58 % H, 7,07 % N, 49,24 % Pt, 17,89 % Cl,

nalezeno: 21,04 % C, 4,50 % H, 7,02 % N, 49,43 % Pt, 17,83 % Cl.

P ř í k l a d 6

cis-Dichloro-1,1-di(aminomethyl)cyklopentan platnatý vzorce X



Výtěžek: 70 %.

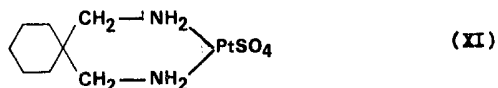
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 21,33 % C, 4,09 % H, 7,11 % N, 49,49 % Pt, 17,98 % Cl,

nalezeno: 21,36 % C, 4,10 % H, 7,14 % N, 49,27 % Pt, 17,91 % Cl.

P ř í k l a d 7

cis-1,1-Di(aminomethyl)cyklohexansulfát platnatý vzorce XI



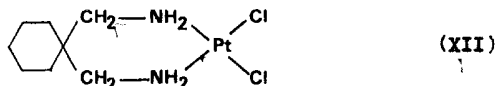
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 22,17 % C, 4,19 % H, 6,46 % N,

nalezeno: 22,02 % C, 4,68 % H, 6,31 % N.

P ř í k l a d 8

cis-Dichloro-1,1-di(aminomethyl)cyklobutan platnatý vzorce XII



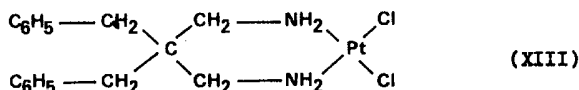
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 18,96 % C, 3,71 % H, 7,37 % N, 51,31 % Pt, 18,65 % Cl,

nalezeno: 18,95 % C, 3,67 % H, 7,37 % N, 51,02 % Pt, 18,47 % Cl.

P ř í k l a d 9

cis-Dichloro-2,2-dibenzyl-1,3-propandiamin platnatý vzorce XIII



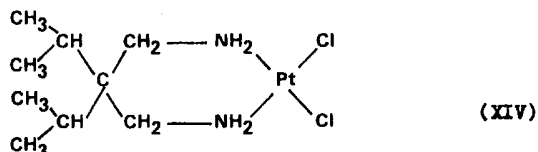
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 39,24 % C, 4,26 % H, 5,38 % N,

nalezeno: 39,81 % C, 4,38 % H, 5,73 % N.

P ř í k l a d 10

dis-Dichloro-2,2-diisopropyl-1,3-propandiamin platnatý vzorce XIV



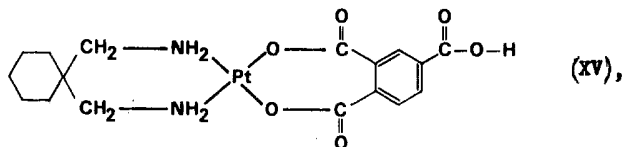
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 25,48 % C, 5,23 % H, 6,60 % N,

nalezeno: 26,31 % C, 5,39 % H, 6,90 % N.

P ř í k l a d 11

cis-4-Karboxylftalato-1,1-di(aminomethyl)cyklohexan platnatý vzorce XV

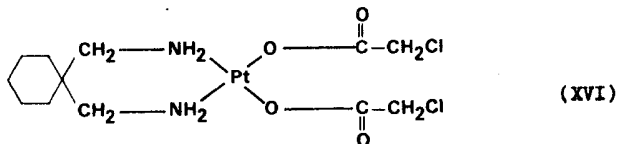


Analýza (v % hmotnostních)

Vypočteno: 36,24 % C, 4,29 % H, 4,97 % N,
nalezeno: 36,42 % C, 4,13 % H, 4,77 % N.

P ř í k l a d 12

cis-1,1-Di(aminomethyl)cyklohexan-bis-chloracetát platnatý vzorce XVI

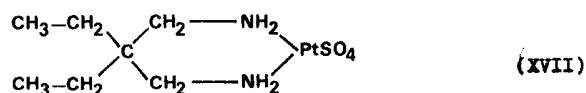


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 27,49 % C, 4,23 % H, 5,34 % N,
nalezeno: 27,43 % C, 4,21 % H, 5,55 % N.

P ř í k l a d 13

cis-2,2-Diethyl-1,3-propandiaminsulfát platnatý vzorce XVII

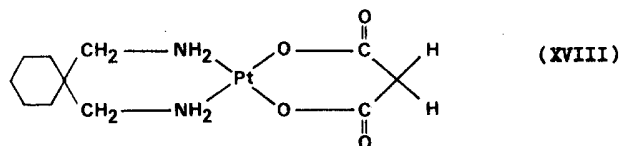


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 19,95 % C, 4,27 % H, 6,65 % N,
nalezeno: 20,06 % C, 4,46 % H, 6,68 % N.

P ř í k l a d 14

cis-1,1-Di(aminomethyl)cyklohexanmalonát platnatý vzorce XVIII

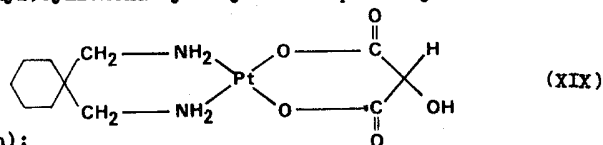


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 30,07 % C, 4,59 % H, 6,38 % N, 44,40 % Pt, 14,57 % O,
nalezeno: 29,98 % C, 4,54 % H, 6,32 % N, 44,32 % Pt, 14,57 % O.

P ř í k l a d 15

cis-1,1-Di(aminomethyl)cyklohexanhydroxymalonát platnatý vzorce XIX

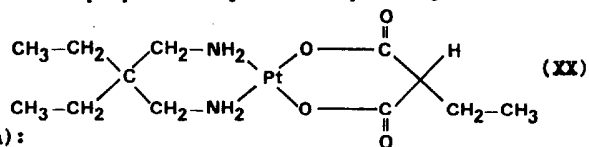


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 29,01 % C, 4,43 % H, 5,15 % N, 42,84 % Pt, 17,58 % O,
nalezeno: 28,77 % C, 4,38 % H, 5,18 % N, 42,96 % Pt, 17,54 % O.

P ř í k l a d 16

cis-2,2-Diethyl-1,3-diaminopropan-2-ethylmalonát platnatý vzorce XX

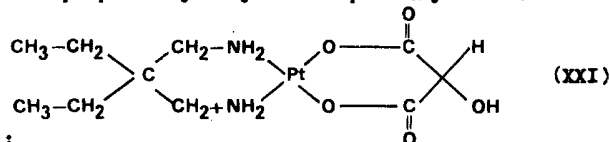


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno + 2 H₂O: 29,33 % C, 5,74 % H, 5,70 % N,
nalezeno + 2 H₂O: 29,23 % C, 5,64 % H, 5,71 % N.

P ř í k l a d 17

cis-2,2-Diethyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonát platnatý vzorce XXI

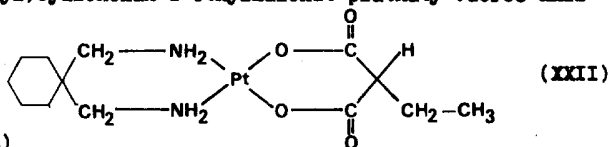


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno + 1/2 H₂O: 26,55 % C, 4,68 % H, 6,19 % N,
nalezeno + 1/2 H₂O: 26,67 % C, 4,56 % H, 6,23 % N,

P ř í k l a d 18

cis-1,1-Di(aminomethyl)cyklohexan-2-ethylmalonát platnatý vzorce XXII

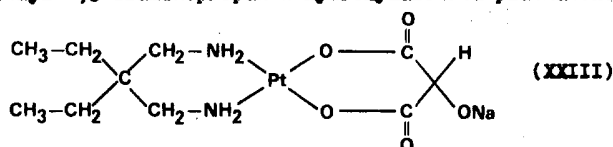


Analýza:(v % hmotnostních)

Vypočteno + 1,5 H₂O: 31,57 % C, 5,50 % H, 5,67 % N, 17,79 % O, 39,4 % Pt,
nalezeno + 1,5 H₂O: 31,36 % C, 5,47 % H, 5,69 % N, 18,02 % O, 39,5 % Pt.

P ř í k l a d 19

Sodná sůl cis-2,2-diethyl-1,3-diaminopropan-2-hydroxymalonátu platnatého vzorce XXIII



0,5 g derivátu hydroxymalonátu připraveného podle příkladu 17 (vzorce XXI) se suspen-
duje v 25 ml vody.

Přidá se 1,105 ml 0,1 N hydroxidu sodného a směs se míchá po dobu 30 minut při
teplotě místnosti...

Čistý roztok se odpaří a zbylá tuhá látka se vysuší.

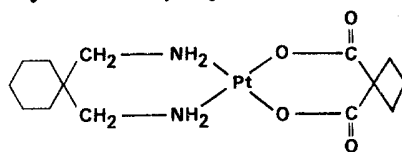
Výtěžek: 0,4 g (72 %)

Analýza (v % hmotnostních)

Vypočteno + 2 H₂O: 23,91 % C, 4,61 % H, 5,58 % N,
nalezeno + 2 H₂O: 23,75 % H, 4,44 % H, 5,52 % N.

P ř í k l a d 20

cis-1,1-Di(aminomethyl)cyklohexan-1,1-cyklobutankarboxylát platnatý vzorce XXIV

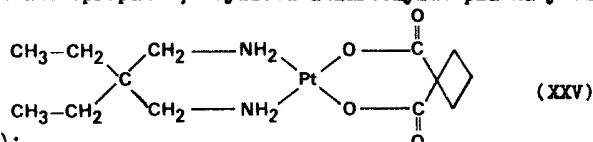


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno + H₂O: 33,80 % C, 5,27 % H, 5,63 % N,nalezeno + H₂O: 33,98 % C, 5,02 % H, 5,77 % N.

P ř í k l a d 21

cis-2,2-Diethyl-1,3-diaminopropan-1,1-cyklobutankarboxylát platnatý vzorce XXV

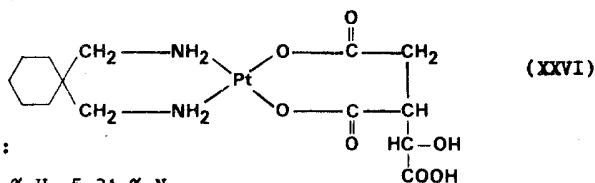


Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno + 2,5 H₂O: 30,46 % C, 5,70 % H, 5,47 % N, 38,07 % Pt,nalezeno + 2,5 H₂O: 30,40 % C, 5,44 % H, 5,37 % N, 38,16 % Pt.

P ř í k l a d 22

cis-1,1-Di(aminomethyl)cyklohexan-isocitrát platnatý vzorce XXVI



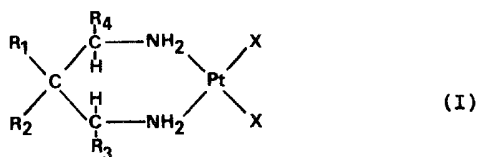
Analýza (v % hmotnostních):

Vypočteno: 31,88 % C, 4,59 % H, 5,31 % N,

nalezeno: 30,8 % C, 4,9 % H, 5,0 % N.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby komplexního 2,2-disubstituovaného 1,2-alkandiaminu platnatého obecného vzorce I



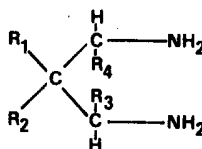
ve kterém

R₁ a R₂ značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v kruhu, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo R₁ a R₂ tvoří dohromady cykloalkylovou skupinu mající v kruhu 3 až 7 atomů uhlíku,

R₃ a R₄ značí nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku, arylovou nebo aralkylovou skupinu s 1 až 20 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a

X znamená aniontovou skupinu vybranou ze skupiny zahrnující chlorid, bromid, jodid, síran, dusičnan, ftalát, acetát, oxalát, malonát, substituovaný malonát, karboxylát, substituovaný karboxylát a isocitrát,

vyznačující se tím, že se vodný roztok chloroplatnatu draselného vzorce K₂PtCl₄ se nechá reagovat s nasyceným roztokem jodidu draselného, potom se přidá amin obecného vzorce



kde R_1 až R_4 mají výše uvedený význam, a z reakční směsi se izoluje sloučenina obecného vzorce I, v němž R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedené významy a X značí atom jodu, a v získané sloučenině se skupina X popřípadě přemění v jiný anion reakcí s vodným roztokem sloučeniny obecného vzorce KX , v němž X má požadovaný shora uvedený význam.