

Antiproliferativna aktivnost mešovito-ligandnih Cu (II) kompleksa sa pendantnim oktaazamakrociklom *in vitro*

Slađana B. Tanasković¹, Jelena Antić-Stanković¹,
Mirjana Antonijević-Nikolić²

¹ Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd, Srbija

² Visoka tehnološka škola strukovnih studija, 15000 Šabac, Srbija

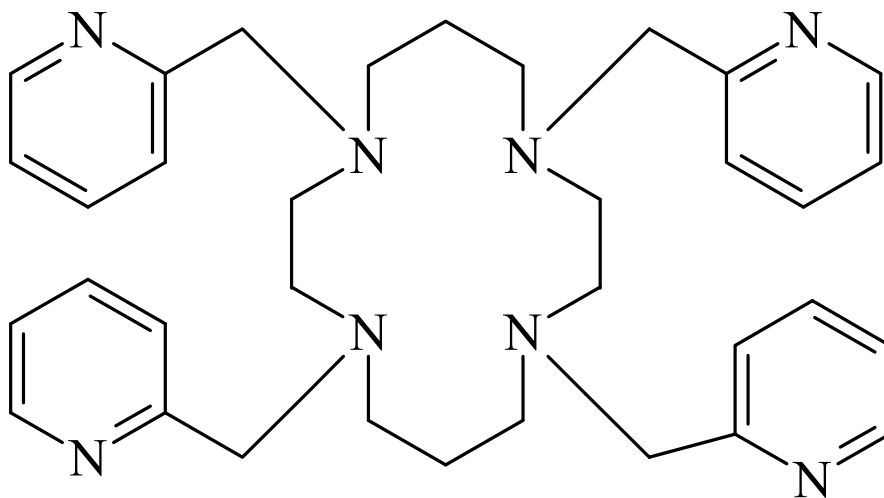
Kratak sadržaj

Četiri katjonska mešovito-ligandna kompleksa Cu(II) sa *N,N',N'',N'''*-tetrakis(2-piridilmetil)-1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekanom i alifatičnim dikarboksilatima: ćilibarnom, glutarnom, adipinskom i sebacinskom kiselinom su ispitivani na humanim malignim ćelijskim linijama: cervikalnog adenokarcinoma (HeLa), melanoma (Fem-X), estrogen pozitivnog karcinoma dojke (MCF-7) i akutne monocitne leukemije (THP1). Uporedo su testirani i sami ligandi, proste soli i rastvarači. Metabolička aktivnost ćelija je određena MTS testom. Svi ispitivani kompleksi su pokazali citotoksični efekat prema testiranim ćelijskim linijama, dok su slobodni ligandi, Cu(II) so i rastvarač (koji su korišćeni kao kontrolni) pod istim uslovima, bili neaktivni. Sa povećanjem broja $-CH_2-$ grupa homologog niza alifatičnih dikarboksilato liganada dolazi i do povećane citotoksičnosti kompleksa. Najveći citotoksični efekat su pokazali makrociklični Cu(II) kompleksi sa glutarato, adipato i sebacinato ligandima prema MCF-7, a najslabiji prema HeLa ćelijama. Najveći antiproliferativni efekat pokazuje kompleks sa sebacinato ligandom prema svim testiranim linijama tumorskih ćelija u primenjenim koncentracijama od 100 i 200 μ M, a najviše prema HeLa ćelijama.

Ključne reči: citotoksičnost, Cu(II)-kompleksi, pendantni oktaazamakrocikli.

Uvod

Makrociklični ligandi, derivati ciklama, koordinacijom sa metalnim jonima grade stabilne komplekse različitih struktura, katalitičkih, redoks i dr. osobina. Neki od njih se koriste kao modeli za aktivne centre metaloenzima, potencijalno su bioaktivni, mogu biti lekovi, katalizatori ili su novi materijali sa posebnim električnim i magnetnim osobinama. U ovoj oblasti zanimljiv je tpmc [1], multidonorni oktaazamakrociklični ligand, potpuno N-substituisan ciklam pendantnim 2-piridilmetil grupama, *N,N',N'',N'''*-tetrakis(2-piridilmetil)-1,4,8,11-tetraazaciklotetradekan (Shema 1), koji sa prelaznim metalima gradi mono-, di- odnosno tetranuklearne komplekse. Metalni centri vezani za tpmc, *egzo* ili *endo*, mogu biti ili premošćeni dodatnim ligandom ili su oni vezani u *trans* položaju (po jedan za svaki metalni jon). Pošto poseduje veliku pokretljivost molekula, tpmc se kao i drugi azamakrocikli prilagođava veličini metalnog jona i vezuje najrazličitije vrste dodatnih liganada. Tako su sintetisani mnogi kompleksi prelaznih metala raznovrsnih koordinacionih brojeva i geometrija. Kako su joni Co(II) i Cu(II) bioelementi, njihovi kompleksi, takođe, imaju veliki značaj.



Shema 1 *N,N',N'',N'''*-tetrakis(2-piridilmetil)-1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekan (tpmc)

Scheme 1 *N, N', N'', N'''*-tetrakis (2-pyridylmethyl) -1,4,8,11 – tetraazacyclotetradecane (tpmc)

Makrociklični ligandi su predmet brojnih istraživanja o mogućnosti njihove primene u dijagnostici i lečenju raznih bolesti. Konjugati specifičnih antitela sa makrocikličnim kompleksima koji imaju radioaktivni metalni jon ($^{64}\text{Cu(II)}$ ($t_{1/2}=12,8$ h), $^{67}\text{Cu(II)}$ ($t_{1/2}= 61,5$ h), ^{111}In ($t_{1/2}=2,83$ dana), ^{90}Y ($t_{1/2}=64$ h) i dr.) [2-5] potencijalno se

moгу upotrebiti za detekciju tumora i u rendgenoimuno terapiji. Konjugat sa tumornom ćelijom uglavnom gradi kovalentne veze pri čemu makrociklični kompleks mora da bude termodinamički stabilan i kinetički inertan *in vivo* u toku nekoliko dana.

Ciklam i njegovi derivati su proučavani kao anti-tumor [6], anti-HIV i antiviralni [7] agensi i pokazali su izvesnu aktivnost u sva tri slučaja. Jedan od značajnih faktora prilikom dizajniranja pojedinih vrsta lekova je njihova lipofilnost tj. mogućnost prolaska leka kroz ćelijsku membranu. J.W. Silbert i saradnici ispitali su dejstvo ciklama i njegovih derivata na rast tumorske ćelijske linije L1210, *in vitro*, i moguće je da je specifičnost pri prepoznavanju kompleksa sa ciklamima od strane membrane koreceptora proteina određena (definisana) konfiguracijom makrocikla [6].

Kompleksi Co(II) i Mo(VI) sa makrociklima su ispitivani *in vitro* na ćelijama hronične mijelogene leukemije (K562) i tumorskoj liniji humanih promijelocita (U937) [8]. Utvrđeno je da pokazuju visoku toksičnost prema K562 i relativno nisku citotoksičnost prema U937 ćelijama.

Ciklami, takođe, inhibira vezivanje virusa za leukocite, vezujući se za koreceptorski protein CXCR4 na spoljnoj membrani leukocita [9]. Antivirusna aktivnost je proporcionalna jačini formirane veze. Kompleksiranjem sa jonom Zn(II) jačina vezivanja za koreceptor raste, a takođe i anti-HIV aktivnost. Koordinovanje jona Pd(II) ima međutim, za posledicu inaktiviranje leka. Afinitet ciklama prema kompleksiranju jona Zn(II) je prilično velika i u fiziološkim uslovima, gotovo celokupna količina leka postoji u obliku kompleksa sa Zn(II). Mada su kompleksi ciklama sa nekim drugim jonima metala termodinamički favorizovani u poređenju sa kompleksom sa Zn(II), građenje kompleksa sa jonom Zn(II) je pri fiziološkim uslovima kinetički favorizovano. Sem toga, relativno neuobičajena konfiguracija makrocikla u kompleksu sa Zn(II) je stabilizovana vezivanjem sa karboksilatnim bočnim nizovima koreceptora CXCR4. Naime, karboksilatni atomi O glutamata i aspartata iz bočnog niza CXCR4 mogu se koordinovati direktno za jon Zn(II) iz kompleksa sa ciklamom, a takođe mogu i da grade vodonične veze sa –N-H grupama ciklama.

Cilj ovog rada je ispitivanje antiproliferativne aktivnosti tpmc liganda (derivata ciklama) i kompleksa Cu(II) sa tpmc-om i nekim dikarboksilatima kao dodatnim ligandima kao i samih liganada, prostih soli i primenjenih rastvarača, u *in vitro* uslovima.

Eksperimentalni deo

Kompleksi $[\text{Cu}_4(\text{succ})(\text{tpmc})_2](\text{ClO}_4)_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}_4(\text{glut})(\text{tpmc})_2](\text{ClO}_4)_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Cu}_4(\text{adip})(\text{tpmc})_2](\text{ClO}_4)_6 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (**3**) i $[\text{Cu}_4(\text{seb})(\text{tpmc})_2](\text{ClO}_4)_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**4**) su pripremljeni i prečišćeni kao što je opisano u literaturi [10,11]. Korišćeni rastvarači i reagensi su bili čistoće p.a.

Priprema osnovnog rastvora i kulture ćelija

Rastvori testiranih supstanci 1-4 i kontrolnih supstanci pripremljeni su u DMSO koncentracije 10 mM, filtrirani kroz Millipor filter (0,22 μm) i razblaženi u hranljivom medijumu do određenih radnih koncentracija (10, 50, 100 i 200 μM). Za sve korišćene ćelije, hranljivi medijum je RPMI 1640 bez fenol crvenog, uz dodatak L-glutamina (3 mM), streptomicina (100 $\mu\text{g/mL}$), penicilina (100 IU/mL), seruma goveđeg fetusa (10%; FBS; 56 °C inaktiviran toplotom) i HEPES (25 mM), i doteran pH na 7,2 bikarbonatnim puferom.

Linija humanih malignih ćelija cervikalnog adenokarcinoma (HeLa; American Type Culture Collection, USA), melanoma (Fem-X; American Type Culture Collection, USA), estrogen pozitivnog karcinoma dojke (MCF-7; American Type Culture Collection, USA) su gajene kao monolejer u hranljivom medijumu, dok je ćelijska linija humane akutne mono-citne leukemije (THP1; American Type Culture Collection, USA) održavana kao suspenzija u istom hranljivom medijumu. Sve ove ćelije su gajene na 37 °C u 5% CO₂. Metabolička aktivnost ćelija određena je MTS testom (CellTiter 96® Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay, Promega, Madison, USA) [12]. Ćelije (10⁵ ćelija/mL) su inkubirane sa testiranim supstancama, u mikrotitracionim pločama sa 96 bazena 48 h, u finalnoj zapremini od 100 μL . Koncentracije ispitivanih kompleksa bile su u rasponu od 10 do 200 μM . Kontrolne ćelije su u istom vremenskom periodu, inkubirane u hranljivom medijumu. Nakon ovog perioda, u svaki uzorak dodato je 10 μL MTS reagensa ([3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-karboksimetoksifenil)-2-(4-sulfofenil)-2Htetrazolium). Nakon 3 h inkubacije (37 °C), merena je absorbanca na 492 nm, čitačem Tecan Safire 2 (Tecan, Mannedorf/Zürich, Switzerland). Statistička obrada rezultata je urađena ANOVA testom.

Rezultati i diskusija

Različiti tipovi antikancerogenih agenasa, uključujući, naravno, i farmaceutska jedinjenja, ispitivani su na *in vitro* efikasnost [13-16]. U ovom radu je pokazano da testirani, oktaazamakrociklični Cu(II) kompleksi sa alifatičnim dikarboksilatima [Cu₄(succ)(tpmc)₂](ClO₄)₆·2H₂O, [Cu₄(glut)(tpmc)₂](ClO₄)₆·2H₂O, [Cu₄(adip)(tpmc)₂](ClO₄)₆·7H₂O, [Cu₄(seb)(tpmc)₂](ClO₄)₆·6H₂O) pokazuju citotoksična svojstva, prema testiranim ćelijskim linijama: MCF-7, HeLa, Fem-X i THP1, *in vitro*. Citotoksični efekat testiranih kompleksa prikazan je u Tabeli I.

Tabela I Vrednosti optičke gustine na 492 nm za ćelijske kulture inkubirane 48 h, sa testiranom supstancom ili bez nje

Table I Values of optical density at 492 nm for cell culture incubated 48 h, with or without tested substances

A. MCF-7 ćelijska linija

kompleksi				
conc. (μM)	1	2	3	4
0	0,803±0,042	0,803±0,042	0,803±0,042	0,803±0,042
10	0,874±0,030	0,791±0,040	0,753±0,022	0,881±0,032
50	0,851±0,022	0,751±0,031	0,802±0,023	0,912±0,022
100	0,822±0,014	0,653±0,012*	0,713±0,032	0,213±0,044***
200	0,693±0,034*	0,291±0,030***	0,213±0,022***	0,182±0,041***

B. HeLa ćelijska linija

kompleksi				
conc. (μM)	1	2	3	4
0	0,823±0,022	0,823±0,022	0,823±0,022	0,823±0,022
10	0,801±0,050	0,802±0,031	0,623±0,012	0,390±0,031**
50	0,794±0,033	0,793±0,041	0,481±0,010*	0,383±0,021**
100	0,782±0,052	0,751±0,023	0,430±0,041*	0,194±0,022***
200	0,651±0,032*	0,623±0,041*	0,473±0,032*	0,222±0,021***

C. Fem-X ćelijska linija

kompleksi				
conc. (μM)	1	2	3	4
0	0,842±0,051	0,842±0,051	0,842±0,051	0,842±0,051
10	0,833±0,032	0,751±0,042	0,793±0,021	0,783±0,032
50	0,794±0,023	0,723±0,010	0,603±0,022*	0,552±0,020*
100	0,821±0,010	0,652±0,011*	0,412±0,032**	0,372±0,041**
200	0,773±0,032	0,551±0,011*	0,503±0,021*	0,300±0,031***

D. THP-1 ćelijska linija

conc. (μM)	kompleksi			
	1	2	3	4
0	0,843 \pm 0,031	0,843 \pm 0,031	0,843 \pm 0,031	0,843 \pm 0,031
10	0,832 \pm 0,031	0,701 \pm 0,041	0,723 \pm 0,031	0,753 \pm 0,040
50	0,751 \pm 0,050	0,692 \pm 0,041	0,602 \pm 0,051*	0,554 \pm 0,022*
100	0,734 \pm 0,032	0,543 \pm 0,021*	0,393 \pm 0,032**	0,374 \pm 0,041**
200	0,713 \pm 0,032*	0,454 \pm 0,021**	0,251 \pm 0,030***	0,192 \pm 0,041***

Statistički značajna razlika u odnosu na kontrolu (ćelije inkubirane u hranljivom medijumu bez supstanci): * $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,0001$

Significantly different values from control (vehicle-treated cells) are denoted:

* $P \leq 0,05$, ** $P \leq 0,01$, *** $P \leq 0,0001$

Svi testirani kompleksi ispoljili su antiproliferativnu aktivnost prema ispitivanim ćelijskim linijama, izuzev kompleksa 1, koji nije imao efekat na proliferaciju Fem-X ćelija. Antiproliferativni efekat je bio statistički značajan u odnosu na kontrolne ćelije, kada su testirani kompleksi korišćeni u koncentracijskom rasponu od 10 do 200 μM (Tabela I). Najznačajniji efekat pokazao je kompleks 4. Svi testirani nekoordinisani ligandi, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ i rastvarači nisu pokazali antiproliferativni efekat, što ukazuje na to da je ispoljena aktivnost tj. sprečavanje rasta i razmnožavanja testiranih ćelija, posledica delovanja samih kompleksa. Dobijeni rezultati ukazuju da je citotoksični efekat u korelaciji sa koncentracijom testiranog kompleksa. IC₅₀ vrednosti ispitivanih kompleksa su u rasponu od 11,53 do 175,00 μM protiv svih testiranih ćelijskih linija (Tabela II). Najveću aktivnost pokazuje kompleks sa sebacinato ligandom prema HeLa ćelijama. Očigledno je da se citotoksična aktivnost povećava od kompleksa 1, sa sukcinato ligandom, do kompleksa 4, sa sebacinato ligandom, što je posledica povećanja broja $-\text{CH}_2-$ grupa homologog niza dikarbonskih kiselina. Povećanjem broja metilenskih grupa povećava se i hidrofobni karakter kompleksa. To je u skladu sa činjenicom da su ćelijske membrane liposolubilne, tako da kompleks sa višim stepenom hidrofobnih osobina lakše prodire u ćeliju a time je i citotoksični efekat izraženiji. Na antiproliferativnu aktivnost kompleksa značajno utiče i helatni efekat koji čini kompleks termodinamički stabilnijim u odnosu na komplekse sa vezanim monodentatnim ligandima i smanjuje mogućnost disocijacije kompleksa u primenjenom rastvaraču. Time je i specifičnost pri prepoznavanju kompleksa helatne strukture od strane membrane određena konfiguracijom makrocikla [6]. Pored ovog efekta, na biološku aktivnost kompleksa značajan uticaj ima i naelektrisanje kompleksnog jona, priroda kontra jona, broj centralnih metalnih jona po molekulu, centralni metalni jon, rastvorljivost, tip i dužina veze između metala i liganada itd [17].

Tabela II Vrednosti IC50 (μM) ispitivanih kompleksa nakon 48 h inkubacije sa MCF 7, HeLa, FemX i THP 1 određen na osnovu rezultata MTS testa

Table II IC50 (μM) for the 48 h of action of investigated compounds on the MCF 7, HeLa, FemX and THP1 cells determined by MTS test

Kompleks	MCF 7	HeLa	FemX	THP1
	<i>IC50 \pm SD*(μM)</i>			
1	>200	>200	>200	>200
2	162,50 \pm 1,83	>200	>200	>200
3	157,00 \pm 2,68	175,00 \pm 5,04	96,05 \pm 3,71	91,67 \pm 2,51
4	84,64 \pm 4,19	11,53 \pm 1,15	90,18 \pm 3,21	84,72 \pm 2,79

* Koncentracija ispitivanih kompleksa koja u kulturama MCF 7, HeLa, FemX i THP1 ćelija smanjuje preživljavanje za 50%

*Concentrations of examined compounds that induced a 50% decrease in MCF 7, HeLa, FemX and THP1 cell survival

Zaključak

Na osnovu dobijenih rezultata ispitivanja citotoksičnog efekta mešovito-ligandnih kompleksa Cu(II) sa pendantnim oktaazamakrociklom i dikarbonskim kiselinama (ćilibarna, glutarna, adipinska i sebacinska) prema MCF7, HeLa, Fem-X i THP1, možemo zaključiti da testirani kompleksi pokazuju antikancerogeni efekat. S obzirom da molekularni mehanizmi po kojima ispitivani azamakrociklični dikarboksilato Cu (II) kompleksi ispoljavaju svoje antiproliferativno dejstvo, nisu poznati, u daljim istraživanjima pažnju treba usmeriti na efekat ove grupe jedinjenja na ćelijski ciklus malignih ćelija kao i na programiranu ćelijsku smrt. Takođe, treba utvrditi selektivnost ovih kompleksa u odnosu na zdrave ćelije.

Zahvalnica

Zahvaljujemo se Ministarstvu prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (Projekat br. 175011) na finansijskoj podršci.

Literatura

1. Narayanan J, Sosa-Torres ME, Toscano RA, Article.1,4,8,11-tetrakis(2-pyridyl-methyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane. *J Chem Crystallogr.* 2001;3:129-133.
2. Morphi JR, Parker D, Alexander R, Bains A, Carne AF, Eaton MAW. Antibody labelling with functionalised cyclam macrocycles. *J Chem Soc Chem Commun.* 1988;3:156-8.
3. Morphi JR, Parker D, Katakly R, Harrison A, Eaton MAW. Towards tumour targeting with copper-radiolabelled macrocycle-antibody conjugates. *J Chem Soc Chem Commun.* 1989;10:792-4.
4. Craig AS, Helps IM, Jankowski KJ, Parker D, Beeley NRA, Boyce BA, et al. Towards tumour imaging with indium-111 labelled macrocycle-antibody conjugates. *J Chem Soc Chem Commun.* 1989; 12:794-6.
5. Cox JPL, Jankowski KJ, Katakly R, Parker D, Beeley NRA, Boyce BA et al. Synthesis of a kinetically stable yttrium-90 labelled macrocycle-antibody conjugate. *J Chem Soc Chem Commun.* 1989;12:797-8.
6. Sibert JW, Cory AH, Cory JG. Lipophilic derivatives of cyclam as new inhibitors of tumor cell growth. *J Chem Soc Chem Commun.* 2002;2:154-5.
7. Paisey SJ, Sadler PJ. Anti-viral cyclam macrocycles: rapid zinc uptake at physiological pH. *J Chem Soc Chem Commun.* 2004;3:306-7.
8. Katsarosa N, Katsarou M, Sovilj S, Babić-Samardžija K, Mitić M. Biological Activity of Some Cobalt(II) and Molybdenum(VI) Complexes: in vitro Cytotoxicity. *Bioinorg Chem Appl.* 2004; 2(3-4):193-207.
9. Liang X, Parkinson JA, Weishaupl M, Gould RO, Paisey SJ, Park HS, et al. Structure and dynamics of metallomacrocycles: recognition of zinc xylyl-bicyclam by an HIV coreceptor. *J Am Chem Soc.* 2002;124(31):9105-12.
10. Vučković G, Antonijević-Nikolić M, Lis T, Mroziński J, Korabik M, Radanović DD. X-ray analyses, spectroscopic and magnetic properties of $[\text{Cu}_4(\text{succinato})(\text{tpmc})_2](\text{ClO}_4)_6 \cdot 2\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{Cu}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})\text{tpmc}](\text{ClO}_4)_3 \cdot 0.5\text{CH}_3\text{OH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ complexes. *J Mol Struct.* 2008;872:135-44.
11. Antonijević-Nikolić M, Tanasković SB, Vučković G. Microbiological characterization of the related Co(II)/Cu(II) complexes with octaazamacrocyclic and carboxylates. 7th International Conference on Fundamental and Applied Aspects of Physical Chemistry. Septembar 2004 Beograd: 799-801, Proceedings Vol II (in extenso).
12. Barltrop J.A. et al. 5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazoly)-3-(4-sulfophenyl)tetrazolium, inner salt (MTS) and related analogs of 3-(4,5-dimethylthiazolyl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) reducing to purplewater-soluble formazans as cell-viability indicators. *Bioorg Med Chem Lett.* 1991;1: 611-4.

13. Dendrinou-Samara C, Psomas G, Raptopoulou CP, Kessissoglou DP. Copper(II) complexes with phenoxyalkanoic acids and nitrogen donor heterocyclic ligands: structure and bioactivity. *J Inorg Biochem.* 2001;83:7-16.
14. Rubner G, Bendorf K, Wellner A, Bergemann S, Gust R. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Copper and Silver Complexes based on Acetylsalicylic Acid . *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2011;344:684-8.
15. Buczkowska M, Bodtke A, Lindequist U, Gdaniec M, Bednarski PJ. Cytotoxic and Antimicrobial Activities of Cu (II), Co (II), Pt (II) and Zn (II) Complexes with N,O-Chelating Heterocyclic Carboxylates. *Arch Pharm Chem Life Sci.* 2011;233:605-16.
16. Chandra S, Anupma, Deepali J, Soni RK, Soam S. Synthesis and Spectral Studies of Ni(II) and Cu(II) Complexes with a New Azamacrocyclic Ligand. *Int J Curr Chem.* 2011;2:235-42.
17. Cowan JA. *Inorganic Biochemistry.* 2nd ed. New York: Wiley-VCH; 1997. 364 p .

Antiproliferative activity of mixed-ligand Cu(II) complexes with pendant octaazamacrocyclic *in vitro*

Sladana B. Tanasković¹, Jelena Antić-Stanković¹,
Mirjana Antonijević-Nikolić²

¹ University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450,
11221 Belgrade, Serbia

² Higher Technological School of Professional Studies 15000 Šabac, Serbia

Summary

Four cationic mixed-ligand complexes of Cu (II) with *N, N', N'', N'''*-tetrakis (2-pyridylmethyl) -1,4,8,11 -tetraazacyclotetradecane (tpmc) and aliphatic dicarboxylic acids: succinic, glutaric, adipic and sebacic were investigated *in vitro* on the human cervix adenocarcinoma (HeLa), human malignant melanoma (Fem-x), oestrogen-receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells and the human acute monocyte leukemia *cell* line (THP1), while free ligands, Cu(II) salt and solvent (used as a controls) were inactive on the same conditions. The metabolic activity of the cells was determined by tetrazolium MTS test. All complexes showed cytotoxicity toward the used cell lines, while free ligands, Cu(II) salt and solvent (used as a controls) were inactive on the same conditions. Increasing the number of -CH₂- groups in homologous serie of aliphatic dicarboxylate ligands leads to the increasing cytotoxic activity of the complex. The highest cytotoxic effect of azamacrocyclic Cu(II) complexes with glutarate, adipate, sebacinate ligand showed on the cell line MCF-7 and the worst on HeLa cells. A significant effect of sebacinate Cu(II) complex to all tested tumor cell lines applied in concentrations of 100 and 200 μM and up to HeLa cells.

Keywords: cytotoxic, Cu (II)-complexes, pendant octaazamacrocyclic.
