

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Антонец Анастасия Александровна

**Комплексы платины и рутения с лекарственными препаратами
дибуфелон и абиратерон в качестве противоопухолевых агентов**

1.4.16. Медицинская химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

кандидат химических наук

Назаров Алексей Анатольевич

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1. Онкологические заболевания	9
1.1.1. Злокачественные новообразования и роль окислительного стресса в механизме образования опухолей	9
1.1.2. Активные метаболиты кислорода и их роль в жизнедеятельности клетки	11
1.2. Препараты на основе платины и рутения как генераторы активных метаболитов кислорода	14
1.2.1. Препараты платины	14
1.2.2. Соединения рутения	17
1.3. Молекулярная гибридизация как подход к конструированию кандидатов в лекарственные препараты	20
1.3.1. Гибридные соединения на основе металлов	22
1.4. Терапевтические стратегии с модуляцией состояния окислительного стресса	44
1.4.1. Соединения рутения как индукторы окислительного стресса	45
1.4.2. Комплексы рутения и платины, действующие на митохондрии	52
1.4.3. Антиоксидантная защита при терапии препаратами платины и рутения	58
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	64
2.1. Комплексы рутения и платины с лигандами на основе дибуфелона	65
2.1.1. Синтез лигандов, содержащих фенольный фрагмент	68
2.1.2. Синтез соединений Ru(II) с фенольными лигандами	70
2.1.3. Синтез соединений Ru(III) с фенольными лигандами	74
2.1.4. Синтез соединений Pt(IV) с фенольными лигандами	75
2.1.5. Электрохимическое поведение соединений рутения с фенольными лигандами	80
2.1.6. Исследование липофильности комплексов Pt(IV)	87
2.1.7. Исследование антиоксидантной активности комплексов Pt и Ru	88
2.1.8. Антигликирующая активность	95
2.1.9. Перекисное окисление липидов гомогената мозга крыс	96
2.1.10. Исследование цитотоксической активности	98
2.2. Комплексы рутения и платины с лигандами на основе абиратерона	105
2.2.1. Синтез лиганда на основе абиратерона	107
2.2.2. Синтез комплексов Pt(IV) с лигандом на основе абиратерона	108
2.2.3. Синтез комплексов Ru(II) и Ru(III) с ацетатом абиратерона	112
2.2.4. Электрохимическое поведение комплексов Ru с ацетатом абиратероном	115

2.2.5. Липофильность	118
2.2.6. Исследование цитотоксичности комплексов Pt и Ru	118
2.2.7. Взаимодействие комплексов платины с мишенью цитохром P450 17A1 (CYP17A1) 17 α -гидролазой	124
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	128
3.1. Оборудование и реактивы	128
3.2. Синтез	129
3.3. Исследование электрохимического поведения	154
3.4. Исследование липофильности методом ВЭЖХ	154
3.5. Исследование антиоксидантной активности	155
3.6. Исследование ингибирования окисления липидов гомогената мозга крыс	156
3.7. Исследование антигликирующей активности	156
3.8. Исследование цитотоксичной активности	157
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	160
СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	162
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	163

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания остаются одной из наиболее серьезных и актуальных проблем современной медицины, являясь одной из основных причин смертности во всем мире. В поиске новых и эффективных решений для терапии раковых заболеваний ведется большое количество разнообразных исследований, но даже несмотря на значительные достижения в области диагностики и терапии, смертность от злокачественных новообразований не уменьшается. В клинической практике важное место занимают препараты платины, которые стали основой многих химиотерапевтических схем лечения. При высокой эффективности против многих видов рака их применение ограничивается выраженной общей токсичностью и развитием резистентности. С целью преодоления существующих недостатков большое внимание в современной медицинской химии уделяется разработке новых металлосодержащих соединений, которые могли бы стать основой новых терапевтических стратегий. Оптимизация используемых в терапии соединений платины путем варьирования лигандного окружения металла, изменения его степени окисления, перехода к другим демонстрирующим высокий потенциал противоопухолевого действия металлам, таким как рутений, и комбинации этих подходов представляют перспективное направление на пути к новым эффективным противоопухолевым агентам.

Актуальность темы. Тяжелые побочные эффекты и развитие резистентности при терапии традиционными препаратами Pt(II) делают поиск альтернативных противоопухолевых агентов актуальной задачей. Большой интерес вызывает разработка соединений Pt(IV), восстанавливающихся до соединений Pt(II) непосредственно в опухолевой клетке, и соединений Ru. В 2021 году комплекс Ru(III) BOLD100 получил одобрение управления по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в качестве орфанного лекарственного препарата для химиотерапии рака желудка, что свидетельствует о высокой терапевтической значимости соединений рутения.

Одной из современных тенденций в медицинской химии является дизайн гибридных соединений, сочетающих металлосодержащий центр и органический лиганд, обладающий собственной фармакологической активностью. Объединение в одной структуре двух фрагментов позволяет оптимизировать фармакокинетические свойства и широко варьировать терапевтический потенциал новых соединений. На сегодняшний день стратегия создания гибридных молекул рассматривается как одно из важных направлений в разработке новых противоопухолевых препаратов.

Степень разработанности темы. В литературе описано большое число исследований, посвящённых противоопухолевым соединениям платины и рутения. Значительный объем данных подтверждает их эффективность и перспективность. Тем не менее, представлено

незначительное число примеров молекул, в которых в качестве лигандов использованы соединения, проявляющие антиоксидантные свойства, а дизайн соединений направлен на снижение общей токсичности. Описаны примеры введения стероидных фрагментов в структуру комплексов платины и рутения, однако нечасто встречаются примеры выбора в качестве лигандов клинических лекарственных препаратов стероидной структуры.

Целью данной работы является получение новых комплексов платины и рутения с органическими лигандами фенольного и стероидного типа – структурными фрагментами лекарственных препаратов дибуфелон и абиратерон, исследование их антиоксидантной и цитотоксической активности *in vitro* и определение зависимости «структура – активность».

Задачи работы:

1. Разработка синтетических подходов для получения металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV) с антиоксидантными лигандами фенольного типа на основе лекарственного препарата дибуфелон и его аналогов.
2. Разработка синтетических подходов для получения металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV) с лигандами стероидного типа на основе абиратерона – препарата для терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы.
3. Исследование физико-химических характеристик полученных новых металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV).
4. Исследование антиоксидантной активности *in vitro* полученных новых соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV), содержащих в своей структуре препарат дибуфелон и лиганды на его основе.
5. Исследование цитотоксической активности полученных новых соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV) *in vitro* на панели клеточных линий рака человека и на клетках нераковой этиологии, установление зависимости «структура-активность» и выбор соединений-хитов для дальнейших исследований.

Методология и методы исследования. В работе структура, состав и чистота соединений установлены с использованием следующих физико-химических методов: спектроскопия ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, масс-спектрометрия ИЭР и элементный анализ. Редокс-свойства комплексов изучены методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Исследование липофильности соединений проведено методом ВЭЖХ. Антиоксидантная активность изучена с применением DPPH и CUPRAC тестов, а также в *in vitro* экспериментах перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс. Оценку цитотоксической активности полученных соединений *in vitro* осуществляли на клеточных линиях рака человека и на клетках нераковой этиологии с использованием спектрофотометрического МТТ-теста. Оценку антипролиферативной активности осуществляли с использованием методологии RTCA (Real-Time Cell Analysis).

Механизм цитотоксического действия соединений исследовали с применением проточной цитофлуориметрии.

Научная новизна. Разработан подход к получению металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV), содержащих в своей структуре дибуфелон и лиганды на его основе, и лиганды на основе стероидного лекарственного препарата абиратерон. Исследована антиоксидантная активность соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV) с дибуфелоном и его аналогами в качестве лигандов в модельных экспериментах и в биологических системах *in vitro*. Исследованы цитотоксическая активность полученных соединений *in vitro* на панели клеточных линий рака человека и на нормальных клетках, влияние на пролиферацию клеток, способность индуцировать апоптоз и выбраны перспективные соединения-хиты.

Практическая значимость. Впервые получены металлоорганические соединения Ru(II), комплексы Ru(III) и Pt(IV) с лигандами на основе лекарственных препаратов дибуфелон и абиратерон, наработаны экспериментальные образцы. На основании данных о цитотоксической активности *in vitro* полученных соединений рутения и платины выбраны соединения-хиты для расширенных биологических испытаний: комплекс Pt(IV) с дибуфелоном, комплекс Pt(IV) с абиратероном, а также соединение Ru(II) с ацетатом абиратерона в качестве лиганда.

Положения, выносимые на защиту:

1. Функционализация препаратов дибуфелон и абиратерон аминокислотами и янтарной кислотой в качестве линкерных фрагментов обеспечивает их координацию к атомам Ru и Pt и позволяет получать соединения Ru(II), Ru(III) и Pt(IV) с фрагментами лекарственных препаратов с выходами до 95%.
2. Комплексы Pt(IV) с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислотой и 3,5-ди-*трет*-бутилбензойной кислотой проявляют высокое цитотоксическое действие по отношению к раковым клеточным линиям A549, HCT116, MCF7, A2780, A2780cis (110–600 нМ) и демонстрируют низкую токсичность по отношению к нормальным клеткам – фибробластам кожи крыс RDF ($IC_{50} > 100$ мкМ).
3. При ингибировании перекисного окисления липидов гомогенатов мозга крыс наибольшая антиоксидантная активность (значения IC_{50} в диапазоне 0.7–3 мкМ) достигается для комплексов Ru(II), Ru(III) с лигандами на основе дибуфелона – 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислоты и комплексов Pt(IV) с двумя лигандами, представленными 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислотой.
4. Включение в состав комплексов Pt(IV) лекарственного препарата стероидной структуры абиратерона с использованием в качестве линкера янтарной кислоты обеспечивает высокую цитотоксичность соединений по отношению к раковым клеточным линиям

A2780, A2780cis, LNCap, PC3 (значения IC_{50} лежат в диапазоне 40–500 нМ) и выраженное антипролиферативное действие по отношению к клеточной линии рака предстательной железы PC3.

Личный вклад автора. Личный вклад автора заключается в анализе литературных данных по теме исследования, планировании и постановке задач исследования, проведении синтетической работы по получению новых комплексов платины и рутения, анализе данных физико-химических исследований (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ), осуществлении биологических испытаний и обобщении полученных результатов, формулировании положений и выводов, представлении полученных результатов на научных конференциях, подготовке материалов к публикации. В работе [1], посвященной синтезу и исследованию биологической активности соединений рутения с пространственно-затрудненными фенолами, автором выполнен синтез и характеристика комплексов рутения, исследовано электрохимическое поведение соединений, оценена антиоксидантная и цитотоксическая активность комплексов и подготовлен текст рукописи. В работе [2], посвященной соединениям рутения с препаратом абиратерон в качестве лиганда, автором выполнен синтез и характеристика комплексов рутения, исследовано электрохимическое поведение соединений, оценена цитотоксическая активность комплексов и подготовлен текст рукописи. В работе [3], посвященной комплексам платины с антиоксидантными лигандами на основе препарата дибуфелон, автором разработан синтетический подход к получению комплексов, проанализированы данные биологических исследований и подготовлен текст рукописи. Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертационной работы вклад автора (Антонец А.А.) является основополагающим.

Апробация работы и публикации. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: Международный симпозиум «Медицинская химия и биомедицинское материаловедение» (Самарканд, Узбекистан, 24-28 ноября 2025); XXIX Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казань, 23-27 июня 2025); XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Сочи, 7-11 октября 2024); 6-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2024» (Нижний Новгород, 1-4 июля 2024); Третий Международный Симпозиум «Химия для биологии, медицины, экологии и сельского хозяйства» ISCHEM 2024 (Санкт-Петербург, 5-7 июня 2024); XIV Конференция молодых учёных по общей и неорганической химии (Москва, 9-12 апреля 2024); «New Emerging Trends in Chemistry» Conference (NewTrendsChem-2023) (Ереван, Армения, 24-28 сентября 2023); Международная научно-практическая конференция «Белорусские лекарства» (Минск, Беларусь, 23-25 ноября 2022); IX Всероссийская конференция по химии полядерных соединений и кластеров «Кластер-2022» (Нижний Новгород, 4-7 октября 2022); 5-

я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», (Волгоград, 16-19 мая 2022); I Всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии (MedChemSchool-2021) (Новосибирск, 4-9 июля 2021).

Публикации. По результатам диссертационного исследования опубликовано 3 работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защит в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 22-63-00016.

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, трех глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, а также заключения, списка литературы и списка обозначений и сокращений. Общее количество страниц: 181. Основная часть работы содержит 154 рисунка и 14 таблиц; список литературы включает 202 наименования.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР¹

1.1. Онкологические заболевания

1.1.1. Злокачественные новообразования и роль окислительного стресса в механизме образования опухолей

Злокачественные новообразования возникают при многоступенчатой трансформации нормальных клеток, при которой происходят значительные нарушения в процессах дифференцировки и пролиферации.

В нормальных клетках реализуется высокоточный защитный механизм, регулирующий клеточную активность – при повреждении тканей нормальные клетки могут усилить пролиферацию для восстановления поврежденных структур и прекратить усиленное деление после регенерации. Важной частью защитной системы выступает запрограммированная клеточная гибель (апоптоз), которая реализуется при необратимых повреждениях нормальных клеток с целью предотвращения распространения повреждений по организму [1].

При нарушении работы защитной системы организма нормальные клетки приобретают ряд паталогических признаков, среди которых выделяют устойчивость к апоптозу, постоянную активацию сигнальных путей, направленных на пролиферацию, нечувствительность к супрессорам роста, репликационное бессмертие, стимуляцию ангиогенеза и метастазирование (Рисунок 1.1) [2, 3].

Накопление подобных изменений приводит к полной трансформации нормальных клеток в злокачественные (Рисунок 1.2). Ускоренный метаболизм опухолевых клеток приводит к повышенной потребности в питательных веществах и кислороде, и по мере накопления опухолевых клеток происходит изменение опухолевого микроокружения. Для получения необходимого количества питательных веществ опухолевые клетки активируют выработку ряда белков для стимулирования роста кровеносных сосудов. Новообразованные сосуды обеспечивают питание клеток и непрерывный рост опухолевой ткани, однако их незрелость и

¹ При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Tyurin V.Yu., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Nazarov A.A., Milaeva E.R. RuII and RuIII complexes with 2,6-di-tert-butylphenol ligands: synthesis, electrochemical behaviour, antioxidant properties and antiproliferative activity // *Mendelevov Communications*. – 2024. – Vol. 34, № 1. – pp. 74-77. EDN: ZMRYZZ. Импакт-фактор 1,7 (JIF); 0.4 п.л., личный вклад автора 70%.

2. **Antonets A.A.**, Spitsyna E.V., Tyurin V.Yu., Mazur D.M., Yakovlev D.S., Babkov D.A., Pshenichnikova M.S., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Ruthenium complexes with abiraterone acetate as antiproliferative agents // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2025. – Vol. 262. – P. 112754. EDN: ZFRKQN Импакт-фактор 3,2 (JIF); 0.92 п.л., личный вклад автора 60%.

3. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Serkova T.P., Shevtsova E.F., Yakovlev D.S., Pshenichnikova M.S., Ibragimova U.M., Litvinov R.A., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Novel Cytotoxic Pt(IV) Compounds with Improved Safety Profiles // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2026. – Vol. 27, № 4. – P. 1750. EDN: VNQEFH. Импакт-фактор 4,9 (JIF); 2.08 п.л., личный вклад автора 50%.

высокая проницаемость создают условия для легкого проникновения опухолевых клеток в кровеносную систему.

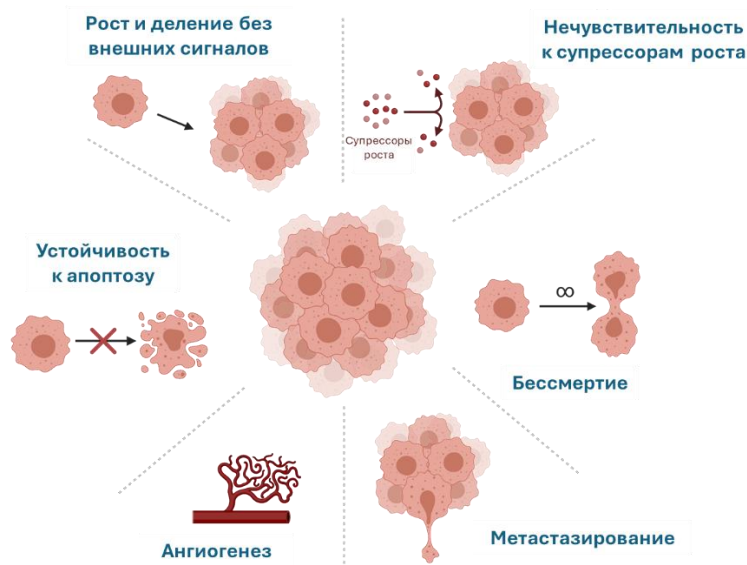


Рисунок 1.1. Характерные признаки раковых клеток.

Опухолевые клетки циркулируют в системном кровотоке и распространяются по организму с формированием вторичных новообразований – метастазов. Именно метастатическое распространение опухоли в большинстве случаев определяет неблагоприятный прогноз и является основной причиной летальных исходов при онкологических заболеваниях (Рисунок 1.2) [1, 4].

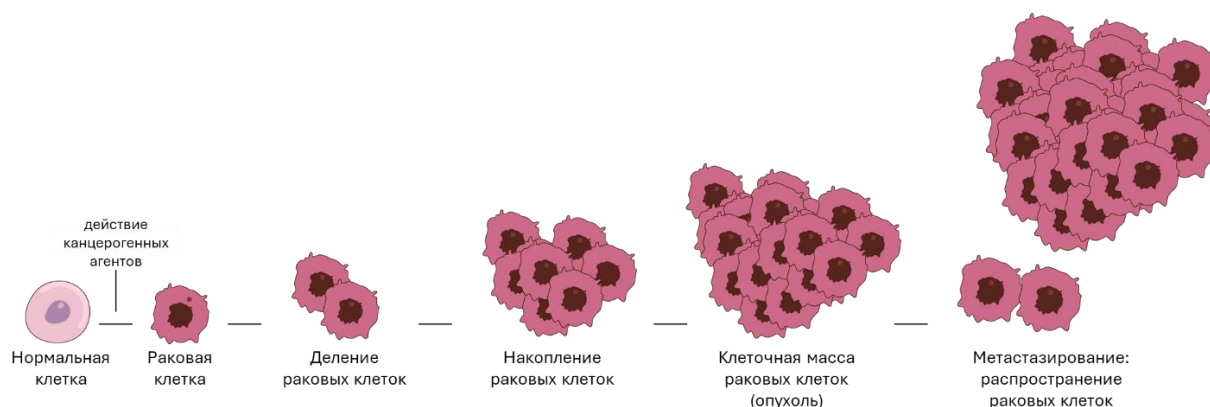


Рисунок 1.2. Прогрессирование рака и метастазирование.

Особую роль в формировании злокачественных новообразований играет окислительный стресс. В то время как нормальные клетки поддерживают равновесие между продукцией активных метаболитов кислорода (АМК, Reactive Oxygen Species, ROS) и работой защитных антиоксидантных систем, опухолевые клетки функционируют в условиях хронического окислительного стресса. Источниками избыточного количества АМК в опухолевых клетках

служат онкогенная трансформация, ускоренный метаболизм и нарушения в работе митохондриальной дыхательной цепи. Повышенные уровни АМК стимулируют мутации, генетическую нестабильность и приводят к активации сигнальных путей пролиферации. Помимо этого, выступая в качестве сигнальных молекул, АМК способны модулировать микроокружение опухоли, обеспечивая благоприятные условия для роста новообразования и его распространения [5, 6]. Окислительный стресс играет большую роль и в патогенезе других заболеваний. Например, в случае болезни Альцгеймера, высокие уровни АМК способствуют избыточному продуцированию β -амилоида, накопление которого в тканях мозга способствует нейродегенерации [7, 8]. В случае болезни Паркинсона окислительный стресс лежит в основе сложного дегенеративного каскада, приводящего к разрушению и гибели дофаминовых нейронов [9].

Следует отметить, что влияние состояния окислительного стресса на канцерогенез носит двоякий характер. Повышенное содержание АМК во многом способствует развитию и росту опухолевых клеток, обеспечивает их адаптацию к состоянию окислительного стресса. Однако высокие уровни АМК также способны индуцировать апоптоз или ферроптоз, и опухолевые клетки оказываются более уязвимыми к экзогенным воздействиям, индуцирующим еще большее усиление продукции АМК (Рисунок 1.3). Разработка терапевтических стратегий, включающих модуляцию внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса, представляется перспективным подходом в борьбе с опухолевыми заболеваниями [10-13].

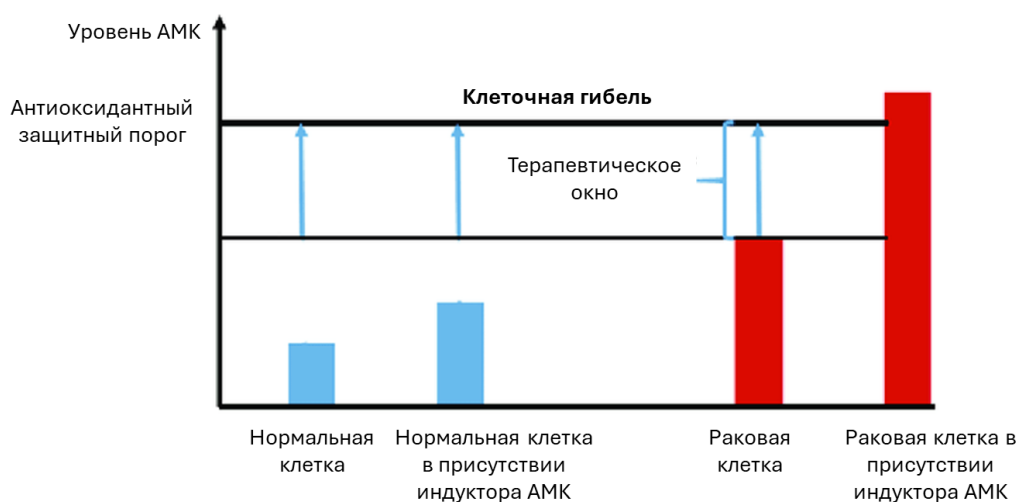


Рисунок 1.3. Уровень АМК в нормальных и раковых клетках и терапевтическое окно действия АМК-индуцирующих агентов [13].

1.1.2. Активные метаболиты кислорода и их роль в жизнедеятельности клетки

Активные метаболиты кислорода в клетках живых организмов изначально рассматривались как побочные продукты клеточного метаболизма. Из-за их химических свойств

– высокой реакционной способности и способности повреждать биомолекулы АМК относили к вредным молекулам и частицам. После многолетних исследований стало ясно, что АМК необходимы для функционирования всех живых организмов, играя важную роль практически во всех биологических процессах [14].

АМК образуются в эндогенных процессах, а также как результат какого-либо экзогенного воздействия. Эндогенное образование АМК является следствием ферментативных и неферментативных реакций. К ферментативным реакциям относятся, например, реакции, участвующие в окислительном фосфорилировании, синтезе простагландинов, фагоцитозе и метаболизме цитохрома Р450. Неферментативное образование АМК – это комплекс реакций молекулярного кислорода с эндогенными органическими соединениями, либо процессы, возникающие в клетках при воздействии ионизирующего излучения, что часто связано с функциями митохондрий [7].

Одной из основных форм АМК является супероксид анион-радикал $O_2^{\cdot-}$, который генерируется преимущественно при работе митохондриальной электрон-транспортной цепи. Супероксид анион-радикал участвует в ряде реакций, которые, в свою очередь, способствуют генерации гидропероксильного радикала $HO_2^{\cdot}$ и пероксида водорода H_2O_2 . Дальнейшие преобразования приводят к образованию гидроксильного радикала $\cdot OH$ (Рисунок 1.4), обладающего наиболее высокой реакционной способностью и способного атаковать множество биомолекул – нуклеиновые кислоты, липиды, белки и низкомолекулярные соединения [7, 15]. В целом все эти процессы приводят к нарушению окислительного статуса клетки и окислительному стрессу.

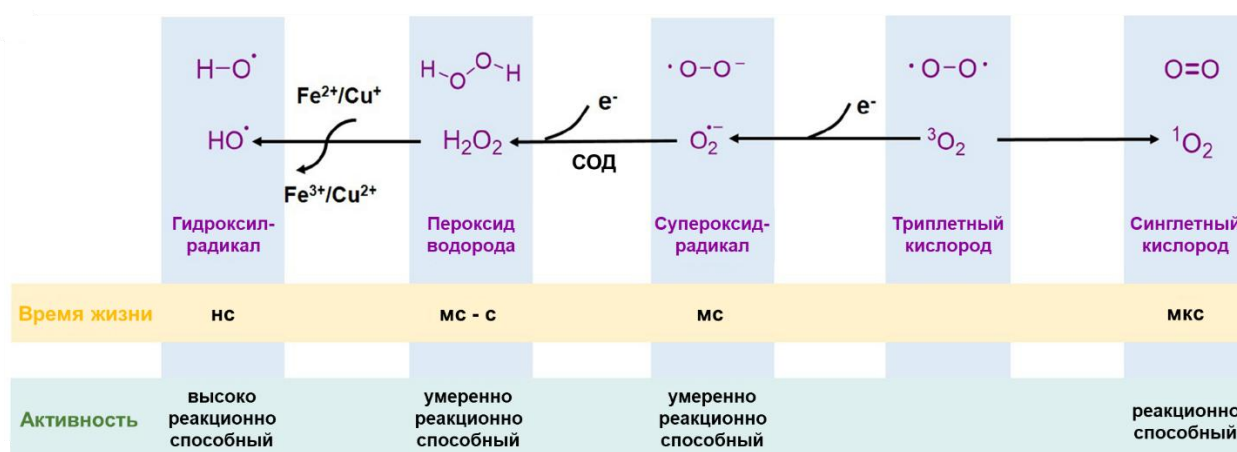


Рисунок 1.4. Образование различных форм АМК, их времена жизни и реакционная способность [16].

Гидроксильный радикал также генерируется при участии эндогенного железа в соответствии с реакцией Фентона: $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow OH^- + \cdot OH + Fe^{3+}$.

АМК могут вырабатываться в различных субклеточных компартментах (митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и др.) (Рисунок 1.5). Радикальные частицы, такие как супероксид анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), не переносятся через биомембраны, в то время как незаряженные АМК (H_2O_2 и NO), обладающие относительно длительным периодом полураспада, могут проходить через мембраны и перемещаться как между субклеточными компартментами, так и между различными клетками. Например, $O_2^{\cdot-}$, вырабатываемый в митохондриях, остается в пределах этой органеллы, но может быть преобразован при участии супероксиддисмутазы (SOD) в H_2O_2 , который затем способен перемещаться в цитозоль, ядро и соседние клетки [10].

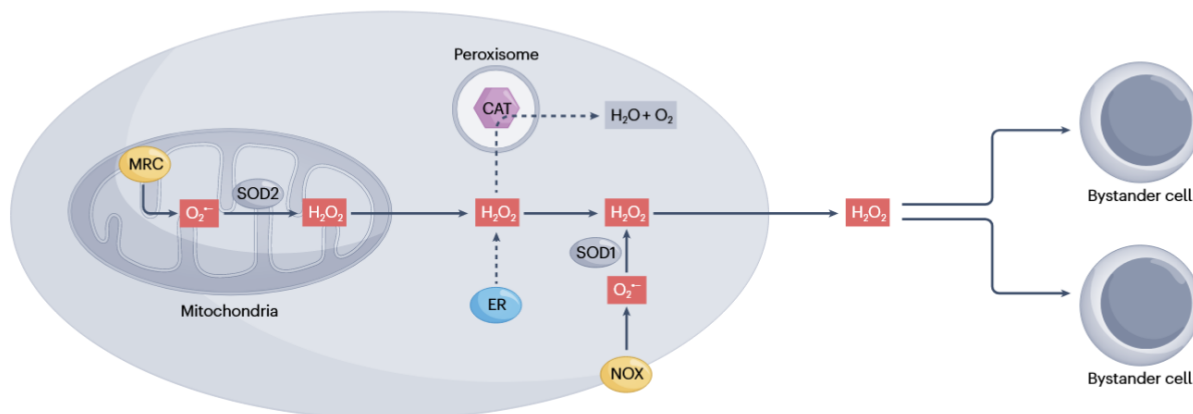


Рисунок 1.5. Образование и транспорт АМК в клетке [10].

На физиологическом уровне активные метаболиты кислорода, в частности H_2O_2 и $O_2^{\cdot-}$, выполняют функцию сигнальных молекул, регулирующих клеточную адаптацию, рост и реакции на стресс. Эти формы участвуют в обратимом окислении остатков цистеина белков, что является фундаментальным механизмом окислительно-восстановительной сигнализации. Этот процесс необходим для активации различных сигнальных путей и факторов транскрипции, способствуя клеточному гомеостазу и адаптации к изменениям окружающей среды.

Передача сигналов с помощью H_2O_2 происходит главным образом посредством обратимого окисления специфических остатков RSH в сульфеновую кислоту (RSOH) и последующих механизмов окислительно-восстановительной передачи, часто с участием пероксиредоксинов (Prxs). Эти сигнальные события связаны с метаболизмом, каскадами процессов фосфорилирования, регуляцией транскрипции, перестройками цитоскелета, репликацией клеток и другими важнейшими клеточными функциями [17].

1.2. Препараты на основе платины и рутения как генераторы активных метаболитов кислорода

1.2.1. Препараты платины

В терапии опухолевых заболеваний широкое распространение имеют соединения Pt(II). Цисплатин – первый препарат на основе комплекса платины, выведенный в клиническую практику в 1978 году, до сих пор активно используется при терапии немелкоклеточного рака легких, лимфомы и рака яичников (Рисунок 1.6) [18].

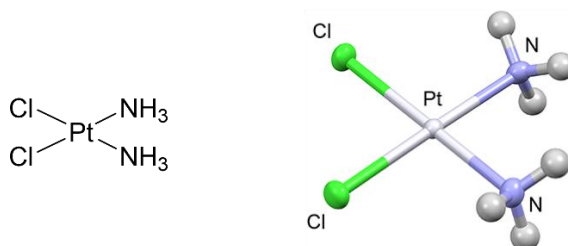


Рисунок 1.6. Структура цисплатина.

Однако химиотерапия с применением цисплатина связана с возникновением различных тяжелых побочных эффектов, наиболее выраженными и часто встречающимися являются нефротоксичность, нейротоксичность и ототоксичность [19, 20]. В связи с этим после клинического успеха цисплатина начались активные исследования металлосодержащих соединений в качестве противоопухолевых агентов и на фармацевтический рынок были выведены еще два препарата Pt(II). В 1989 году одобрение FDA получил карбоплатин, демонстрирующий меньшую нефротоксичность, а в 2002 году – оксалиплатин, проявляющий активность по отношению к цисплатин-резистентному колоректальному раку (Рисунок 1.7) [21].

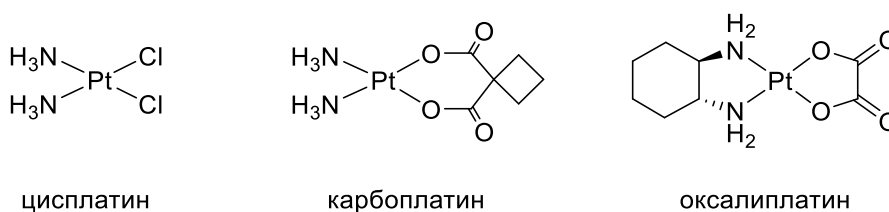


Рисунок 1.7. Одобренные FDA препараты Pt(II).

Все препараты на основе Pt(II) обладают схожим механизмом действия, основной биологической мишенью которого является молекула ДНК (Рисунок 1.8). Попадая в клетку преимущественно путем пассивной диффузии через клеточную мембрану, комплексы платины подвергаются гидролизу с образованием аква-комплексов, которые в дальнейшем взаимодействуют с молекулой ДНК. Платина связывается с N7 атомами пуриновых оснований ДНК (в первую очередь с гуанином), образуя преимущественно внутринитиевые сшивки, что

приводит к искривлению и раскручиванию двойной спирали ДНК. Подобное изменение конформации ДНК приводит к нарушению процессов репликации и транскрипции, что приводит к запуску апоптоза и дальнейшей гибели клетки [22-24].

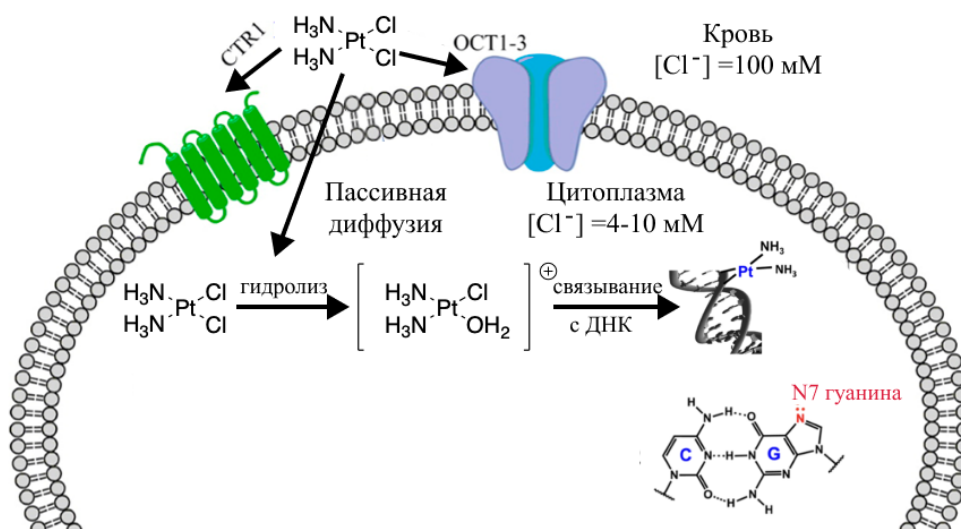


Рисунок 1.8. Механизм действия цисплатина и его аналогов [24].

Однако последние многочисленные исследования показывают, что механизм оказывается более сложным, а препараты платины могут выступать в качестве мультитаргетных агентов. Так, другим хорошо изученным действием соединений платины является индуцирование повышенного образования АМК в клетке, что способствует возникновению состояния окислительного стресса [25].

Клиническое применение препаратов платины ограничено серьезными побочными эффектами. Пассивный транспорт цисплатина, карбоплатина и оксалиплатина в клетку приводит к их низкой селективности и проникновению комплексов платины не только в опухолевые, но и в нормальные клетки. Высокая токсичность соединений платины обусловлена как связыванием с молекулами ДНК нормальных клеток, так и влиянием на окислительно-восстановительный баланс в клетке.

Существует около 40 специфических токсических эффектов цисплатина, среди которых наиболее распространенным является нефротоксичность. Другие распространенные побочные эффекты включают ототоксичность, нейротоксичность, желудочно-кишечную токсичность, гематологическую токсичность, кардиотоксичность и гепатотоксичность (Рисунок 1.9). В совокупности эти побочные эффекты снижают качество жизни пациентов и требуют снижения дозы препарата, вплоть до его полного прекращения, что ослабляет эффективность лечения. Показано, что нефротоксичность и ототоксичность во многом связаны именно с повышенной генерацией АМК и дальнейшим запуском апоптоза [26].

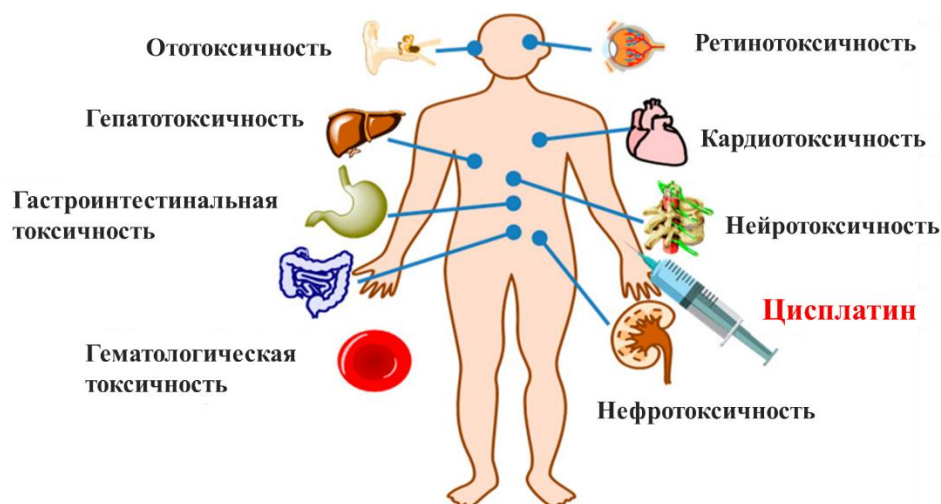


Рисунок 1.9. Токсические эффекты цисплатина [19].

Основной мишенью цисплатин-индуцированного окислительного стресса оказываются митохондрии. При попадании в клетку цисплатин накапливается в митохондриальном матриксе и приводит к нарушениям в процессе митохондриального дыхания. Повышение уровня АМК в клетке в целом приводит к снижению активности митохондриальных дыхательных комплексов I–IV, при этом цисплатин может также подавлять активность цитохром С-оксидазы [19, 27]. Действие цисплатина приводит к потере сульфгидрильных групп митохондриальных белков, ингибированию захвата Ca^{2+} и снижению мембранного потенциала митохондрий [23]. Дисфункция митохондрий приводит к нарушению целостности мембран и высвобождением жизненно важных мембранных белков, регулирующих каспазы 8 и 9, что в свою очередь приводит к активации исполнительных каспаз, таких как каспазы 3 и 7, и индукции апоптоза [28].

Показано, что почечная токсичность во многом связана со способностью цисплатина взаимодействовать с митохондриальной ДНК (мтДНК), вызывая повреждения, которые приводят к нарушению репликации и транскрипции мтДНК. Повреждение мтДНК приводит к увеличению концентрации супероксид анион-радикала O_2^- в митохондриях и дальнейшей митохондриальной дисфункции [29].

Экспериментально продемонстрировано, что при однократном действии цисплатина повышенное внутриклеточное накопление АМК наблюдается не только непосредственно после действия препарата, но и сохраняется в течение нескольких дней. Подобный эффект может свидетельствовать о том, что помимо генерации АМК в результате повреждения цисплатином митохондрий или других компонентов, увеличение уровня АМК может выступать в качестве вторичного ответа на обширные повреждения ДНК, вызванные цисплатином [30].

Токсическое действие цисплатина связано также с тем, что он не только индуцирует повышенную генерацию АМК, но и уменьшает способность клеток к антиоксидантной защите

за счет ингибирования таких антиоксидантных ферментов как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и глутатион-S-трансфераза [27].

Показано, что при действии оксалиплатина на клетки рака толстой кишки человека HT-29 наблюдается повышение содержания Fe^{2+} , а также повышение уровня экспрессии белков глутатионпероксидазы-4 (GPX4) и фермента ферроксидазы, который у человека кодируется геном, получившим название «тяжелая цепь ферритина» (Ferritin Heavy Chain 1 - FTH1), что свидетельствует о том, что оксалиплатин способствует развитию ферроптоза [31]. Действие оксалиплатина приводит также к возникновению состояния окислительного стресса, что подтверждается повышением содержания АМК и продуктов окисления, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-зависимые продукты), в частности малоновый диальдегид (MDA, основной маркер перекисного окисления липидов (ПОЛ)) (Рисунок 1.10) [32].

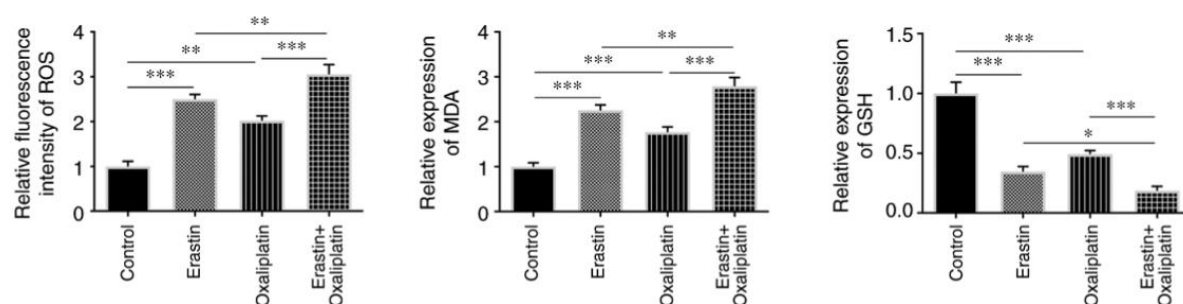


Рисунок 1.10. Показатели содержания МДА, глутатиона и маркеров окислительного стресса при действии оксалиплатина [32].

Установлено, что окислительный стресс является ключевым фактором развития энтеральной невропатии и нарушения моторики толстой кишки. Длительное введение оксалиплатина в экспериментах *in vivo* приводило к повышенному образованию АМК, в частности $O_2^{\cdot -}$, нитрованию белков, деполяризации мембран митохондрий, что в свою очередь сопровождалось высвобождением цитохрома С, потерей нейронов, повышенной индуцируемой экспрессии NO-синтазы (NOS) и апоптозу клеток в тканях толстой кишки. Кроме того, лечение оксалиплатином усиливало опосредованный потенциал тормозных связей и изменяло реакцию круговых мышц на донора NO – нитропруссид натрия. Это также уменьшало частоту мигрирующих двигательных комплексов толстой кишки и снижало тонус круговой мышцы [33].

1.2.2. Соединения рутения

Тяжелые побочные эффекты, возникающие при химиотерапии препаратами платины диктуют необходимость поиска агентов на основе других металлов. Рутений является наиболее перспективным металлом по ряду причин: соединения Ru имеют иной механизм действия на клетки опухоли, его соединения менее токсичны и с коммерческой точки зрения более

доступные. Кроме того, могут быть получены и исследованы как металлоорганические соединения Ru(II), так и комплексы Ru(III). Ключевую роль в поиске препаратов рутения является детальное изучение механизма действия, выявление возможных биологических мишеней и определение токсикологического профиля, а также установление побочных эффектов.

В 2021 году комплекс Ru(III) BOLD100 получил в FDA статус орфанного препарата при раке желудка и поджелудочной железы (Рисунок 1.11) [34]. Основной механизм действия данного комплекса связан с тремя маршрутами: селективное ингибирование белка GPR78 (шаперона, расположенного в эндоплазматическом ретикулуме), что приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР) и гибели клеток [35], генерации АМК, что способствует окислительному стрессу и в конечном итоге приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу, и ингибирование репарации ДНК (BOLD-100 ингибирует экспрессию белков, которые способствуют восстановлению ДНК), о чем свидетельствует фосфорилирование гистона H2AX [36]. Обнаружена также способность BOLD-100 связываться с рибосомальными белками [37] и показано, что деацетилирование гистонов при действии BOLD-100 играет ключевую роль в механизме [38]. Работы по исследованию BOLD-100 продолжаются, препарат в целом демонстрирует перспективные результаты [39].

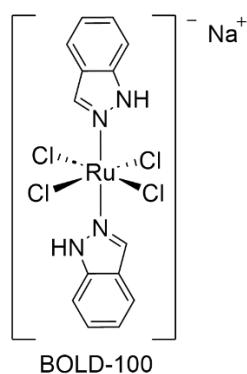


Рисунок 1.11. Структура одобренного FDA комплекса Ru(III) BOLD-100.

В ряду наиболее изученных соединений рутения следует отметить также комплексы NAMI-A и RAPTA-C (Рисунок 1.12).

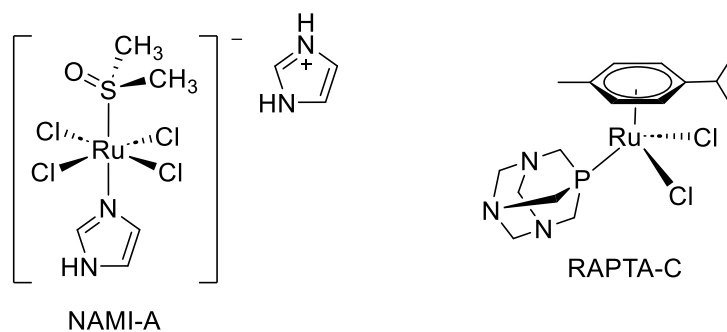


Рисунок 1.12. Фармакологически активные соединения Ru(III) и Ru(II).

Комплекс Ru(III) NAMI-A проходил клинические испытания, которые доказали, что NAMI-A вызывает тошноту, рвоту, диарею и способствует образованию болезненных волдырей. На II стадии клинические исследования были остановлены [40]. Кроме того, оказалось, что данный комплекс Ru(III) относится к мультитаргетным агентам, действует на различные биологические мишени, большинство из которых, как было показано, являются внеклеточными. Активация NAMI-A включает гидролиз (и, возможно, восстановление до Ru(II)) с образованием более реакционноспособных гидрофильных комплексов, которые и являются действующими частицами и могут взаимодействовать с основаниями ДНК, в частности, гуанином и аденином [41, 42].

Одним из важных свойств NAMI-A является его способность связывать NO, сигнальную молекулу, которая участвует в процессах ангиогенеза, тем самым препятствуя миграции клеток и метастазированию [43, 44]. Таким образом NAMI-A рассматривался как препарат антиметастатического действия. Существуют экспериментальные данные о том, что NAMI-A селективно ингибирует Ca²⁺-активируемый калиевый ионный канал, играющий важную роль в процессах пролиферации и миграции. В результате NAMI-A предполагали применять для лечения лейкемии [45].

Соединение Ru(II) металлоорганической природы RAPTA-C было разработано в 2001 году и активно исследовалось в качестве противоопухолевого агента [46]. Перспективным свойством этого представителя класса соединений рутения оказалось то, что RAPTA-C обладает низкой токсичностью по отношению к нормальным клеткам. Тем не менее исследования *in vivo* показали также, что RAPTA-C способен подавлять рост опухоли на 50–75% [47, 48].

Изучение возможных механизмов действия RAPTA-C показало, что и в этом случае начальной стадией является гидролиз и дальнейшее взаимодействие образовавшихся продуктов с ДНК, только в кислой среде, т.е. при значениях pH ниже физиологического [46]. Предполагается, что для RAPTA-C мишенями являются следующие ферменты: цитозольная тиоредоксинредуктаза и катепсин В, которые влияют на протеолиз и клеточный ответ на окислительный стресс (эксперименты были проведены *ex vivo*) [49, 50]. Вследствие

ингибирования этих ферментов наблюдается генерация АМК за счет блокады митохондриального пути. Важным оказалось доказательство того, что RAPTA-C повышает уровень белка p53, что имеет важное значение для инициирования апоптотической сигнализации. Наблюдается запуск апоптоза, высвобождается цитохром C и происходит активации каспазы-9 [51]. Металлоорганическое соединение на основе Ru(II) RAPTA-C также можно отнести к мультитаргетным агентам, которые действуют на ДНК, на различные внутриклеточные белки и нарушают редокс-статус клетки [52].

Таким образом при поиске новых кандидатов в лекарственные средства на основе соединений платины и рутения необходимо учитывать их влияние на окислительно-восстановительный статус как злокачественных, так и нормальных клеток организма. И, следовательно, требуется создание более сложных структур комплексов Pt и Ru, в состав которых входит фармакологически активные фрагменты различного механизма действия.

1.3. Молекулярная гибридизация как подход к конструированию кандидатов в лекарственные препараты

В современной медицинской химии при поиске новых кандидатов в лекарственные препараты активно развивается подход к конструированию гибридных структур. В рамках подобного подхода осуществляется создание новых молекул путем объединения в одну структуру известных биологически активных фрагментов. Такая стратегия дизайна позволяет получать структуры, обладающие рядом преимуществ по отношению к исходным молекулам [53, 54]. Этот подход получил название «молекулярная гибридизация» (создание гибрида из двух или более молекул) и активно используется для разработки новых структур с разнообразным биологическим действием, позволяя получать соединения, способные взаимодействовать с различными биологическими мишенями и обладающие улучшенным фармакокинетическим профилем, повышенной селективностью, а также демонстрирующие высокий терапевтический потенциал [55, 56].

В рамках подхода молекулярной гибридизации используется несколько основных методов объединения биологически активных фрагментов в одну структуру, которые можно разделить как прямое и не прямое соединение (Рисунок 1.13) [57].

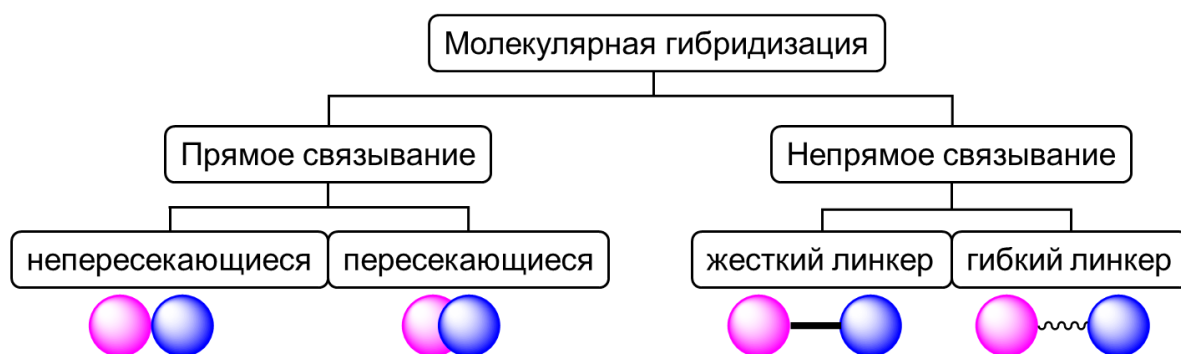


Рисунок 1.13. Подходы к молекулярной гибридизации.

В случае прямого соединения фрагменты объединяются в одну молекулу без использования дополнительных линкерных структур, и могут реализовываться два различных типа структур: с перекрывающимися и неперекрывающимися фрагментами. В случае неперекрывающихся фрагментов полностью сохраняются исходные структуры и связывание происходит чаще всего за счет функциональных групп исходных структур (например, с образованием сложноэфирных или амидных связей). Примером подобных структур является цитостатический противоопухолевый лекарственный препарат эстрамустин, в котором связаны эстрадиол и хлорметин (Рисунок 1.14). Эстрамустин обладает двойным механизмом действия за счет алкилирующего действия хлорметина и гормональной активности эстрадиола. Была также показана способность эстрамустина связываться с α - и β -тубулином, подавляя полимеризацию тубулина в микротрубочки, что было характерно для исходных фрагментов [58].

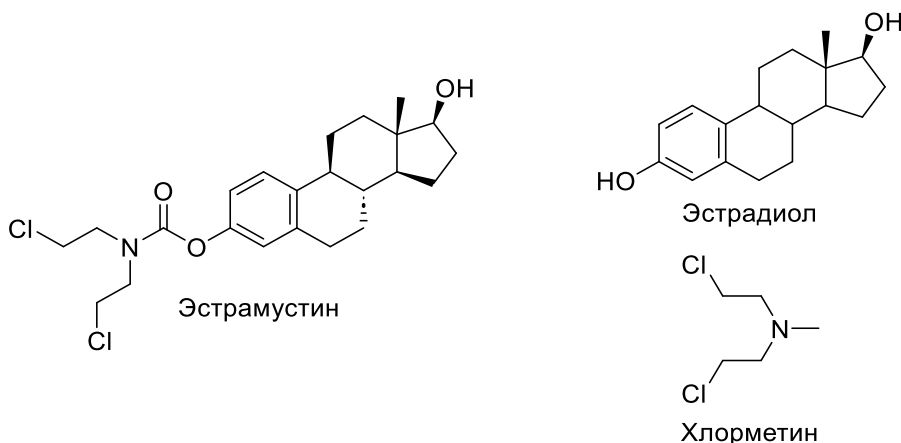


Рисунок 1.14. Структура гибридного лекарственного препарата эстрамустина.

При перекрывании фрагментов в молекуле гибрида уже нельзя строго выделить исходные структуры, образуется более компактная индивидуальная молекула. На примере нейропротекторного агента ладостигила можно увидеть подобное перекрытие структур разаглина и ривастигмина (Рисунок 1.15). Препарат действует как обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы, а также как необратимый ингибитор

моноаминоксидазы B, и объединяет механизмы действия исходных препаратов разаглина и ривастигмина в одной молекуле.

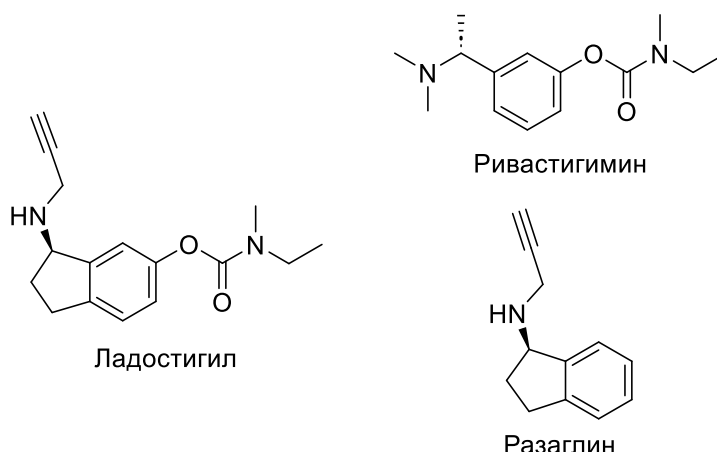


Рисунок 1.15. Структура гибридного лекарственного препарата ладостигила.

При стратегии непрямого связывания используются гибкие или жесткие линкеры. Гибкие линкеры (в качестве которых часто используются алкильные цепи) обеспечивают высокую конформационную адаптивность молекулы, что может способствовать более эффективному взаимодействию с различными мишенями. Жесткие линкеры позволяют зафиксировать определенную пространственную ориентацию исходных фрагментов, когда это необходимо для селективного связывания с конкретными мишенями.

Стратегия дизайна гибридных структур активно используется для создания соединений с разнообразной биологической активностью и является перспективным направлением в рамках поиска новых противоопухолевых агентов [55, 59, 60].

1.3.1. Гибридные соединения на основе металлов

После открытия цитотоксических свойств цисплатина значительно возрос интерес к исследованию противоопухолевой активности металлосодержащих соединений. Вначале исследования были посвящены преимущественно варьированию лигандного окружения платинового центра в попытках улучшить фармакологические свойства цисплатина. При этом в качестве лигандов использовались преимущественно органические фрагменты, не обладающие какой-либо собственной биологической активностью. Постепенно разнообразие работ увеличивалось и исследования перешли к использованию разнообразных металлов (например, Ru(III), Ru(II), Ir(III), Pd(II), Au(I), Ti(II), Cu(II) и Fe(II)), которые могли бы выступать в качестве перспективных альтернатив платине, демонстрируя иные механизмы действия. В поиске новых противоопухолевых препаратов соединения металлов стали весьма перспективными платформами для дизайна новых структур, которые предоставляют широкие возможности для контроля реакционной способности и стабильности соединений, возможности для эффективной

реализации новых стратегий активации пролекарств, а также разработки агентов, взаимодействующих со своими фармакологическими мишенями в результате как ковалентных, так и нековалентных взаимодействий [61, 62].

Современная медицинская химия активно использует стратегию создания гибридных соединений при разработке новых металлосодержащих кандидатов в лекарственные препараты. Объединение металла с органическим фрагментом, обладающим собственной биологической активностью, позволяет широко варьировать свойства новых структур и обеспечивает широкий и разнообразный профиль биологической активности. Для многих органических лекарственных препаратов конъюгирование с металлом позволяет повысить их эффективность, преодолеть резистентность и увеличить селективность действия [63].

1.3.1.1 Комплексы платины

Наиболее распространённым подходом для функционализации соединений платины является дизайн пролекарств Pt(IV) с введением двух аксиальных лигандов (с преимущественным использованием карбоксилатных лигандов), которые высвобождаются при внутриклеточном восстановлении пролекарств Pt(IV) до активных форм Pt(II) (Рисунок 1.16) [64-67].

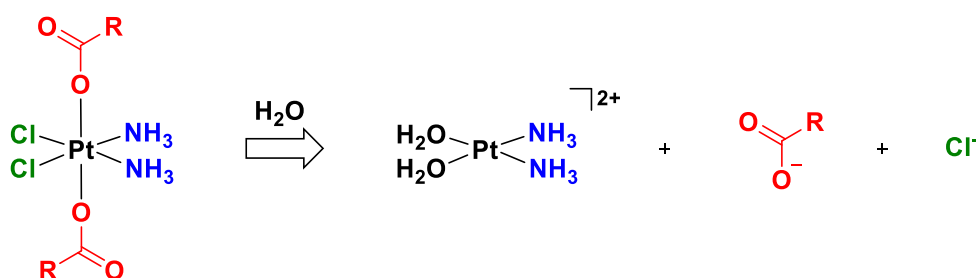


Рисунок 1.16. Активация пролекарств Pt(IV).

В ряду пролекарств Pt(IV) с биологически активными лигандами можно выделить три основных типа структур (Рисунок 1.17) [68]:

- 1) Комплексы с одним биологически активным аксиальным лигандом и вторым лигандом без собственного явного биологического действия.
- 2) Комплексы с двумя одинаковыми биологически активными аксиальными лигандами;
- 3) Комплексы с двумя различными биологически активными аксиальными лигандами;

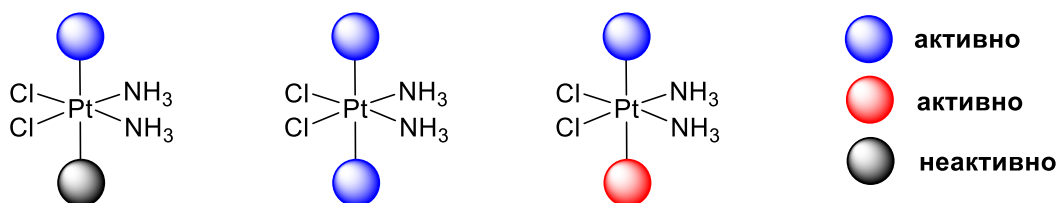


Рисунок 1.17. Типы структур пролекарств Pt(IV).

Описано большое число комплексов Pt(IV) мультимодального действия. Широкое разнообразие структур обусловлено во многом использованием различных платиновых центров, среди которых наиболее часто встречаются классические структуры используемых в клинической практике препаратов (цисплатина, оксалиплатина, карбоплатина), а также их различные модификации. Конъюгирование с лигандами различных структурных типов, обладающих разнообразным биологическим действием, позволило получить библиотеки соединений, демонстрирующих широкое разнообразие биологической активности [21, 65, 66, 68-71].

Особый интерес представляет объединение платинового центра с клинически используемыми лекарственными препаратами или с их структурно близкими аналогами.

Широко известным примером соединений Pt двойного действия является комплекс асплатин (Рисунок 1.18), объединивший в своей структуре молекулу цисплатина и аспирина – ингибитора циклооксигеназы (COX) [72].

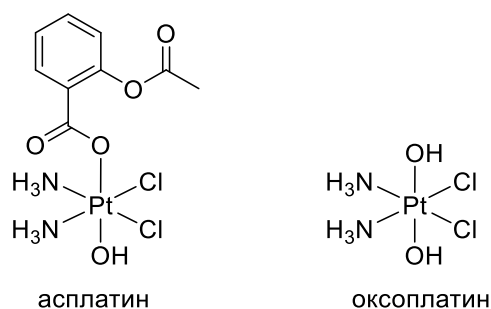


Рисунок 1.18. Структура асплатина и оксоплатина.

Включение фрагмента ацетилсалициловой кислоты позволяет реализовать дополнительное противоопухолевое действие, связанное с ингибированием воспалительных процессов и сигнальных путей, вовлечённых в опухолевую прогрессию, при этом асплатин демонстрирует высокую эффективность по отношению к цисплатин-резистентным клеточным линиям и обладает более низкой общей токсичностью по сравнению с цисплатином [72, 73]. Асплатин эффективнее накапливается в раковых клетках и значительно ингибирует рост опухоли (Рисунок 1.19) [74].

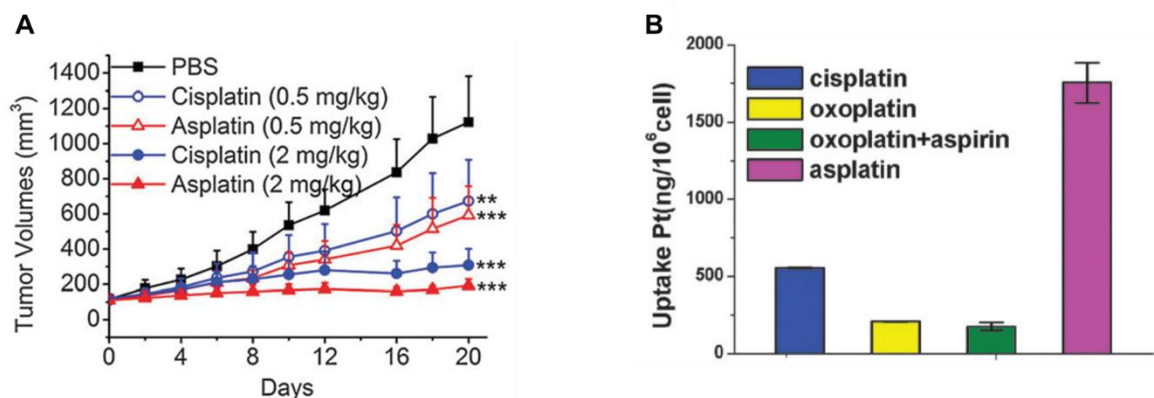


Рисунок 1.19. (А) Изменение объема опухоли *in vivo*. (В) Накопление в раковых клетках цисплатина, оксоплатина, механической смеси оксоплатина и аспирина, асплатина [74].

Исследования пролекарств Pt(IV) с ингибиторами циклооксигеназ в качестве аксиальных лигандов активно продолжают в настоящее время. Это связано с тем, что воспаление в микроокружении опухоли является важным признаком прогрессирования рака и его ингибирование тесно связано со снижением возникновения, развития и метастазирования злокачественных новообразований. Циклооксигеназы (COX-1, COX-2), как наиболее важные факторы воспаления, повышено экспрессируются при различных раковых заболеваниях, таких как рак толстой кишки, рак молочной железы и яичников и считаются перспективными мишенями для снижения связанного с опухолью воспаления [75].

Салициловая кислота, являющаяся активным метаболитом аспирина, была введена в структуру цисплатина как напрямую, так и с использованием линкерного фрагмента (Рисунок 1.20). Комплексы **C1**, **C2** продемонстрировали более высокую цитотоксичность по отношению к клеточным линиям рака человека CH1/PA-1, SW480 и A549 по сравнению с препаратами Pt(II) [76].

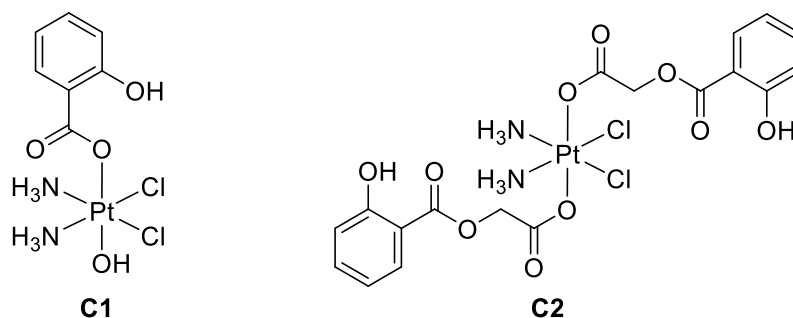


Рисунок 1.20. Структуры комплексов комплексов Pt(IV) с салициловой кислотой.

Интересные результаты были также получены для комплексов Pt(IV) с нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами (НПВП) диклофенак и сальсалат (Рисунок 1.21). Данные комплексы оказались более цитотоксичны, чем исходный цисплатин и продемонстрировали более выраженное проапоптотическое действие. Комплекс **C4** с лигандом на

основе диклофенака более накапливался в клетках, а его активность на клеточных линиях SW480 и A549 превышала активность цисплатина в 37 и 10 раз соответственно. Исследование восстановления комплексов в присутствии аскорбиновой кислоты показало, что действие биологических восстановителей приводит к их восстановлению и активации [76].

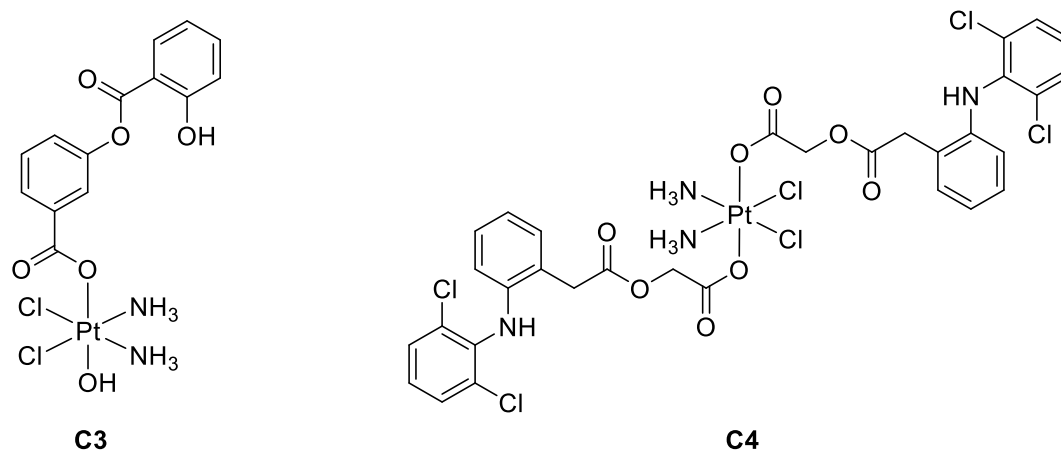


Рисунок 1.21. Структуры комплексов Pt(IV) с диклофенаком и сальсалатом.

Описаны комплексы Pt(IV) с препаратом напроксеном [77, 78], ингибитором циклооксигеназы и противовоспалительным агентом, который проявляет в том числе, и способность ингибировать матриксные металлопротеиназы (ММП) (Рисунок 1.22). Матриксные металлопротеиназы связаны с прогрессированием опухоли и метастазированием благодаря их способности разрушать базальную мембрану и активировать факторы роста, что выделяет их как перспективные мишени для терапии рака [79]. Комплексы показали антипролиферативную активность, сравнимую с активностью препаратов цисплатина и оксалиплатина. Монозамещенный комплекс на основе оксалиплатина продемонстрировал высокий потенциал в преодолении лекарственной устойчивости и повышении селективности в отношении опухолей, а также в ингибировании роста опухоли *in vivo*. При этом соединение **C7** вызывает значительно меньшие токсические эффекты, чем цисплатин и оксалиплатин. Синергическое действие платинового центра и напроксена обеспечивает повреждение и гибель раковых клеток, а также приводит к значительному ингибированию миграции клеток [77].

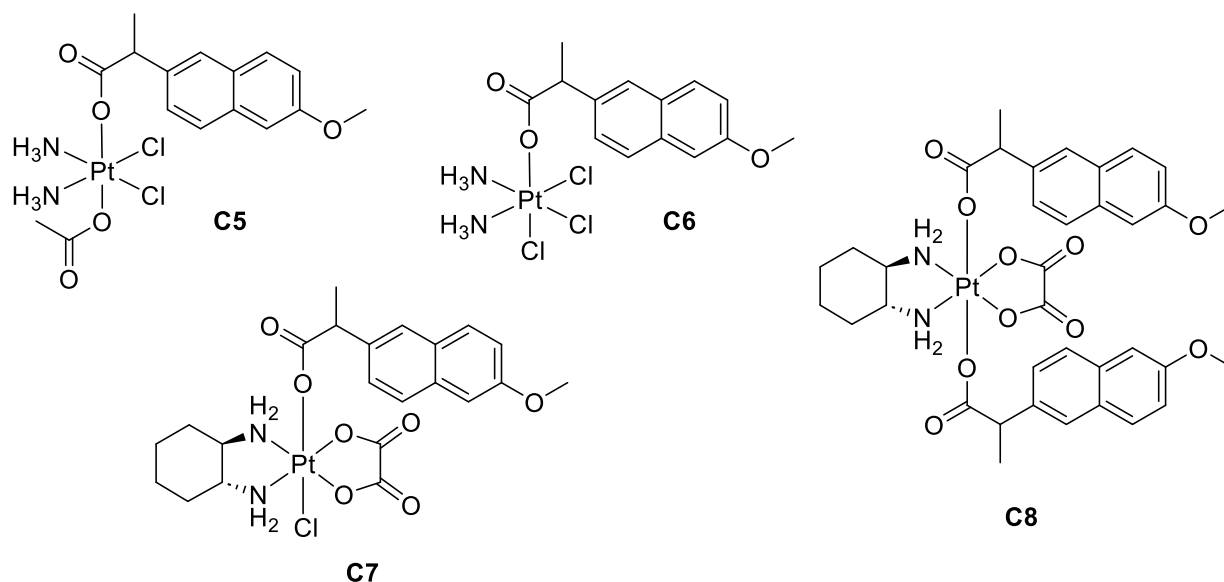


Рисунок 1.22. Структуры комплексов Pt(IV) с напроксеном.

Другим современным и интересным примером введения противовоспалительного агента диклофенака в структуру комплекса платины является дизайн заряженных пролекарств Pt(IV) (Рисунок 1.23). Соединения продемонстрировали мультимодальное действие, которое не достижимо для механической смеси отдельных компонентов, объединив механизмы, характерные как для платиновых агентов (взаимодействие с ДНК), так и для диклофенака (ингибирование гликолиза и COX-2). Новые комплексы оказались значительно активнее цисплатина по отношению к панели раковых клеточных линий – значение IC_{50} для соединения **C9** в отношении клеточной линии A2780 составило 0,05 мкМ по сравнению и 3,5 мкМ для цисплатина. Более того, комплексы продемонстрировали при этом улучшенную селективность к раковым клеткам по сравнению с нераковыми [76].

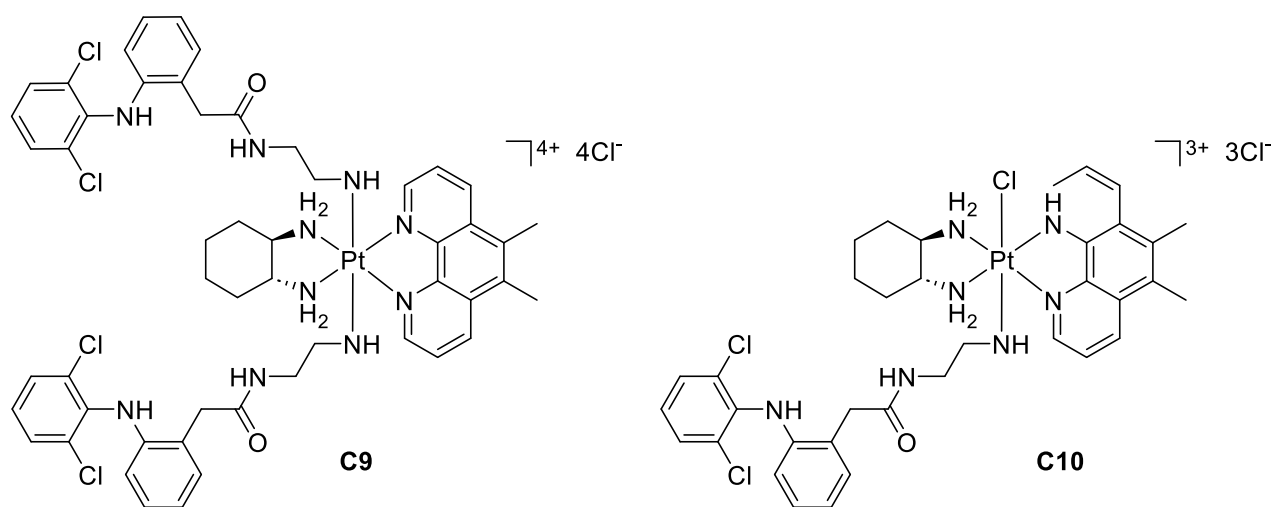


Рисунок 1.23. Структуры заряженных комплексов Pt(IV) с диклофенаком.

Описана серия пролекарств Pt(IV) на основе цисплатина с нестероидными противовоспалительными препаратами карпрофен, этодолак и сулиндак (Рисунок 1.24). Все комплексы продемонстрировали высокую антипролиферативную активность в *in vitro* испытаниях на панели раковых клеточных линий – активность всех соединений превысила активность как стандарта цисплатина, так и его механической смеси с соответствующими НПВП. Более того, наблюдалась повышенная селективность к раковым клеткам по сравнению с нормальными клетками MRC-5. Для комплекса **C12** были показаны выдающиеся результаты *in vivo* – наблюдалась несколько более высокая способность сдерживать рост опухоли, чем для цисплатина при значительно более низкой системной токсичности [80].

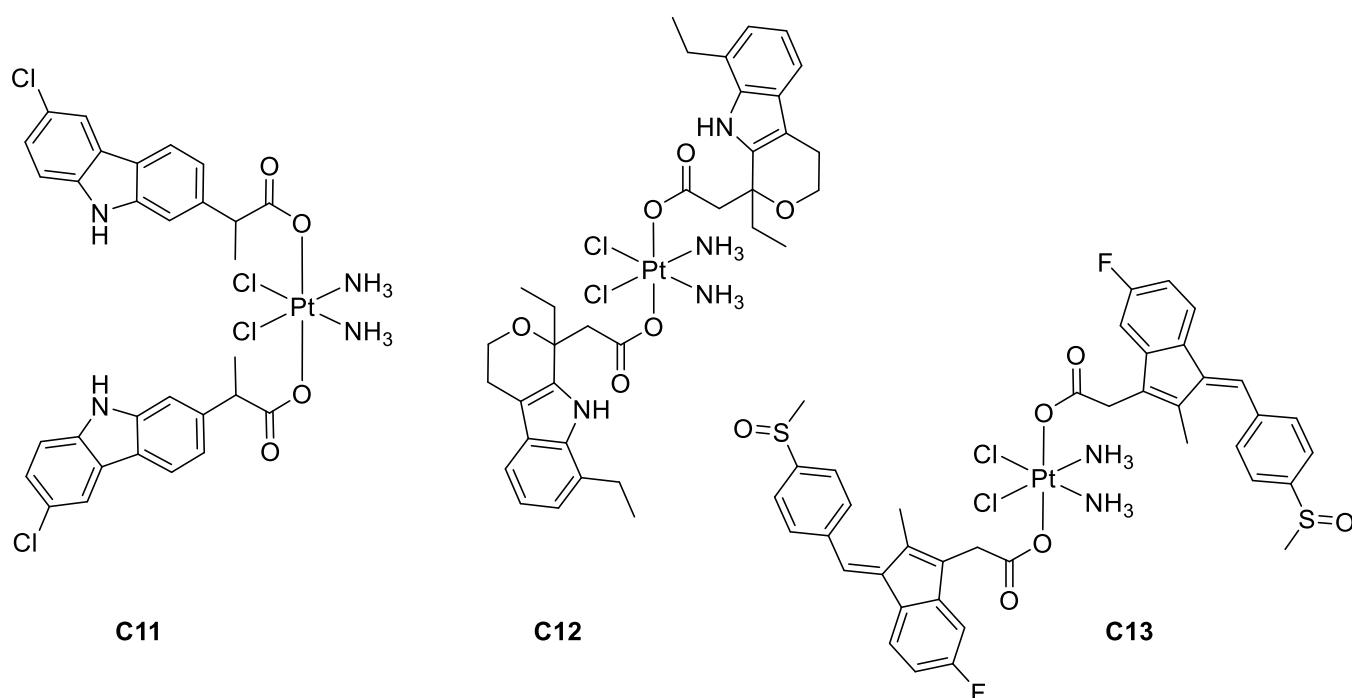


Рисунок 1.24. Структуры комплексов Pt(IV) с карпрофеном, этодолаком и сулиндаком.

Другим известным примером гибридных соединений платины являются комплексы Pt(IV) с витамином Е, введенным в качестве биологически активного лиганда с использованием линкерного фрагмента – янтарной кислоты. Описан как монозамещенный комплекс, так и комплекс с двумя лигандами (Рисунок 1.25). В действии соединений объединяются как повреждения ДНК вызванные действием платины, так и митохондриальная дисфункция, обусловленная присутствием в структуре витамина Е. Для обоих соединений характерно повышенное внутриклеточное накопление по сравнению с цисплатином, при этом активность монозамещенного комплекса превышает активность цисплатина на два порядка [81].

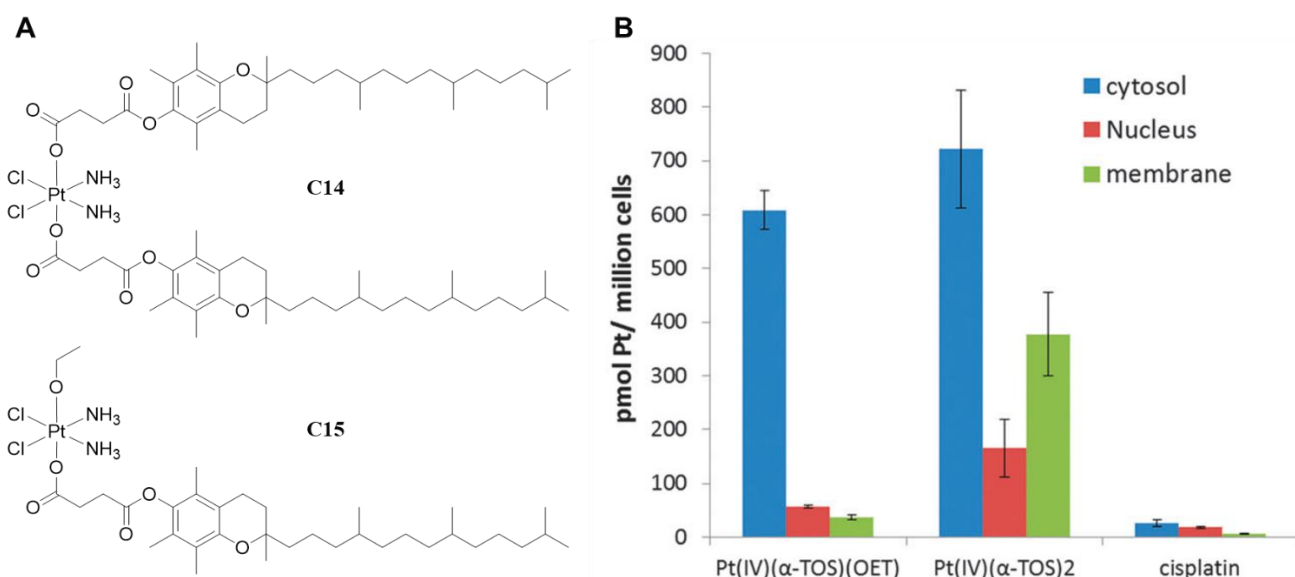


Рисунок 1.25. (А) Структуры комплексов Pt(IV) с витамином Е. (В) Внутриклеточное накопление комплексов и цисплатина [81].

В качестве лиганда для платиновых соединений использовалась также этакриновая кислота, являющаяся известным лекарственным диуретическим препаратом (Рисунок 1.26). Идея дизайна комплексов с ингибитором глутатион-S-трансферазы, которым является этакриновая кислота, была направлена на преодоление резистентности. Глутатион-S-трансфераза катализирует конъюгацию глутатиона с ксенобиотиками, такими как цисплатин, и способствует их выведению через меркаптуровый путь. Роль глутатион-S-трансферазы настолько значительна, что её активация придаёт клеткам рака молочной железы устойчивость к цисплатину. Полученный изначально дизамещенный комплекс на основе цисплатина показал способность ингибировать глутатион-S-трансферазу и продемонстрировал антипролиферативную активность при более низких концентрациях, чем цисплатин и проявляющуюся уже через 24 часа инкубации [82]. В более поздней работе был получен монозамещенный комплекс с повышенной восприимчивостью к восстановлению и высвобождению этакриновой кислоты, чем в случае комплекса **C16**. Соединение **C17** показало высокое антипролиферативное действие против чувствительных и устойчивых к цисплатину раковых клеток. Более того, комплекс **C17** смог снизить рост опухоли *in vivo* в курином эмбрионе со значительно меньшей токсичностью по сравнению с цисплатином [83].

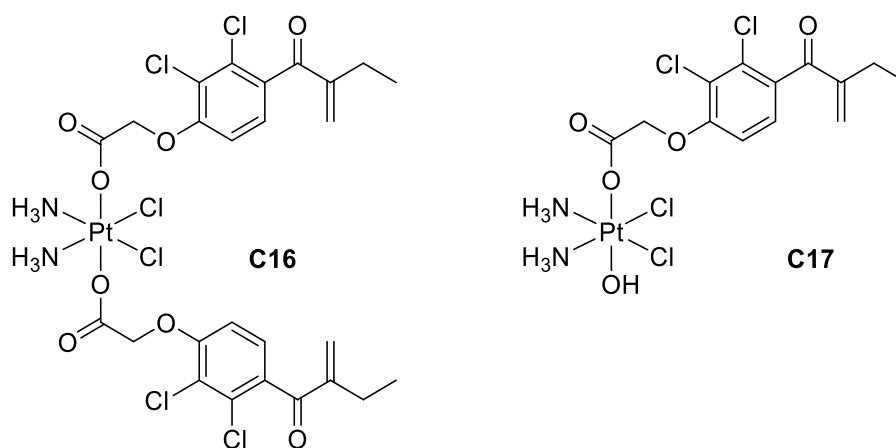


Рисунок 1.26. Структуры комплексов Pt(IV) с этакриновой кислотой.

Одним из интересных примеров дизайна гибридных комплексов Pt является получение серии соединений путем введения в структуру цисплатина и оксалиплатина аналога противоопухолевого препарата олапариба – ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (Рисунок 1.27). В одной молекуле объединили цитотоксичное действие соединений платины, обусловленное повреждением молекулы ДНК, с действием аналога олапариба, ингибирующего фермент, который играет роль в восстановлении ДНК в поврежденных клетках. Комплекс **C19** продемонстрировал более выраженное цитотоксичное действие по отношению к раковой клеточной линии MDA-MB-231, чем исходный цисплатин, олапариб или механическая смесь цисплатина с органическим лигандом (аналогом олапариба). При этом было показано, что для комплекса **C19** наблюдается повышенное внутриклеточное накопление Pt, а его действие вызывает повреждение молекулы ДНК, ингибирует путь репарации ДНК и активирует митохондриально-зависимый путь апоптоза [84].

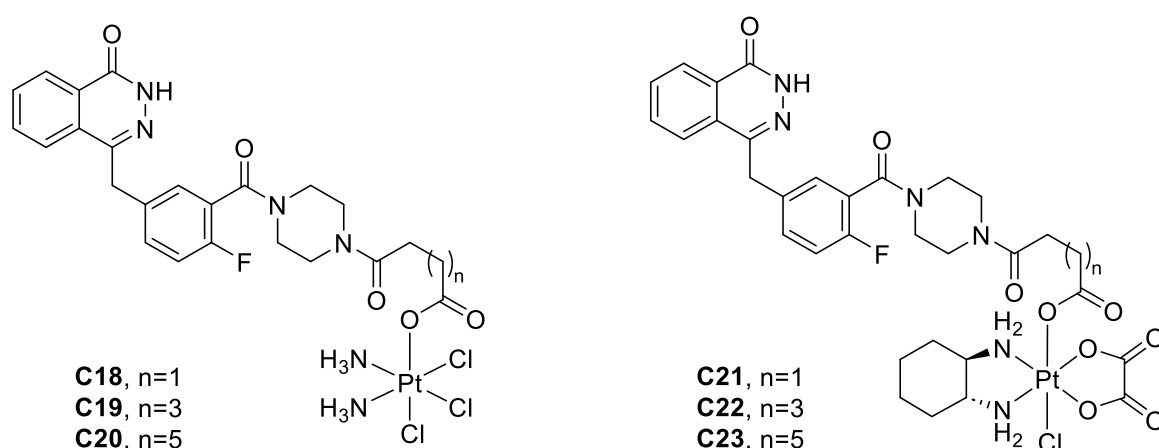


Рисунок 1.27. Структуры комплексов Pt(IV) с аналогами олапариба.

Другим примером дизайна новых противоопухолевых платиновых агентов является функционализация цисплатина лекарственным гиполипидемическим препаратом безафирбрат

(Рисунок 1.28) [85]. Стратегия дизайна основывалась на повышении эффективности новых комплексов за счет нарушения биогенеза липидов в раковых клетках путем действия органического лиганда, в то же время защитная роль клинических липидоснижающих препаратов против нефротоксичности, ототоксичности и повреждения сосудистого эндотелия могла снизить общую токсичность платины. Монозамещенный и дизамещенный комплексы продемонстрировали значительно более высокую цитотоксичность на панели раковых клеточных линий по сравнению с цисплатином или механической смесью цисплатина и безафибрата при более низкой токсичности по отношению к нормальным клеткам. Для комплекса **C24** была показана способность накапливаться в клетках A549, вызывать повреждение ДНК, повышать внутриклеточный уровень АМК, нарушать трансмембранный потенциал митохондрий, активировать клеточный метаболический сенсор АМРК и приводить к глубокому ингибированию пролиферации, остановке клеточного цикла в S-фазе и апоптозу в клетках A549. Вероятно, гидрофобные свойства фрагмента безафибрата в комплексах способствуют повышению цитотоксичности, облегчая проникновение в клетки. Однако, помимо этого, гиполипидемический эффект безафибрата играет важную роль в уникальном механизме действия гибридных комплексов платины [85].

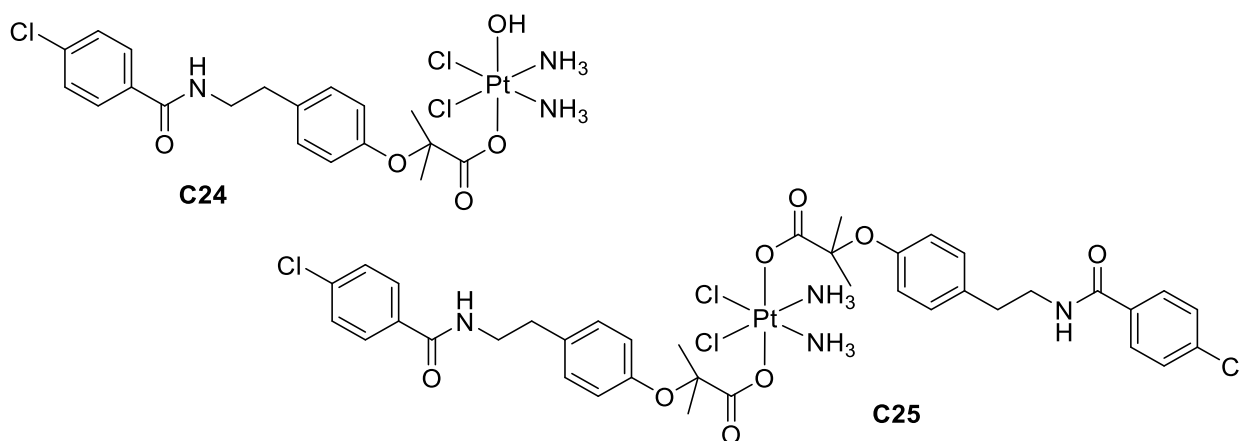


Рисунок 1.28. Структуры комплексов Pt(IV) с безафибратом.

Введение в комплексы платины двух лигандов с различной биологической активностью позволяет получать соединения тройного действия. В ряду работ последних лет представлены комплексы на основе цисплатина с коричной кислотой в качестве одного из лигандов [86]. Второй биологически активный лиганд представлен вальпроевой, дихлоруксусной и ацетилсалициловой кислотами (Рисунок 1.29). Выдающиеся результаты продемонстрировал комплекс **C27**, который проявлял цитотоксическую активность в субмикромольных концентрациях. Коричная кислота способна индуцировать апоптоз опухолевых клеток, а также регулировать экспрессию генов, вовлечённых в контроль опухолевого роста. Кроме того, данный фрагмент ингибирует инвазивный рост и метастазирование за счёт подавления активности

матриксных металлопротеиназ ММР-2 и ММР-9, что сопровождается индукцией остановки клеточного цикла и нарушением организации цитоскелета в злокачественных клеточных линиях. Показано, что комплекс **C27** вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2/M, специфически ингибирует активность гистоновой деацетилазы, ММР-2 и ММР-9, а также характеризуется повышенной липофильностью, что способствует усиленному внутриклеточному накоплению. В экспериментах *in vivo* комплекс **C27** существенно подавлял рост опухоли [86].

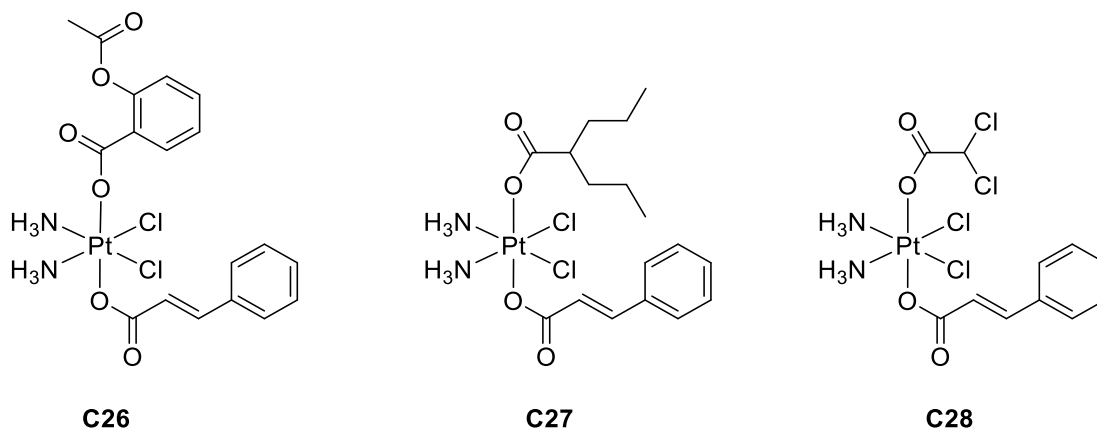


Рисунок 1.29. Структуры комплексов Pt(IV) с вальпроевой кислотой.

Еще одним примером пролекарства Pt(IV) тройного действия являются комплексы на основе оксалиплатина, где один лиганд – малеимид – ответственен за связывание с альбумином, а действие второго лиганда – 1-метил-D-триптофана – направлено на ингибирование индоламин-2,3-диоксигеназы (Рисунок 1.30) [87]. Идея дизайна основана на увеличении селективности доставки комплексов в опухолевые клетки за счет повышенного поглощения раковыми клетками альбумина и улучшению эффективности действия путем специфического для опухоли высвобождения иммуномодулятора внутри клетки после восстановления соединения Pt(IV) до соединения Pt(II). Комплексы **C29-C32** продемонстрировали различную способность к восстановлению, что сказалось на их антипролиферативной активности *in vitro* и *in vivo*. Быстро восстанавливающиеся **C31** и **C32** демонстрируют более высокую активность в культуре клеток, однако более низкую активность у мышей, а медленно восстанавливающиеся **C29** и **C30** в целом неактивны в обычных 48-часовых или 72-часовых тестах на жизнеспособность, но проявляют более высокий противоопухолевый потенциал *in vivo* [87].

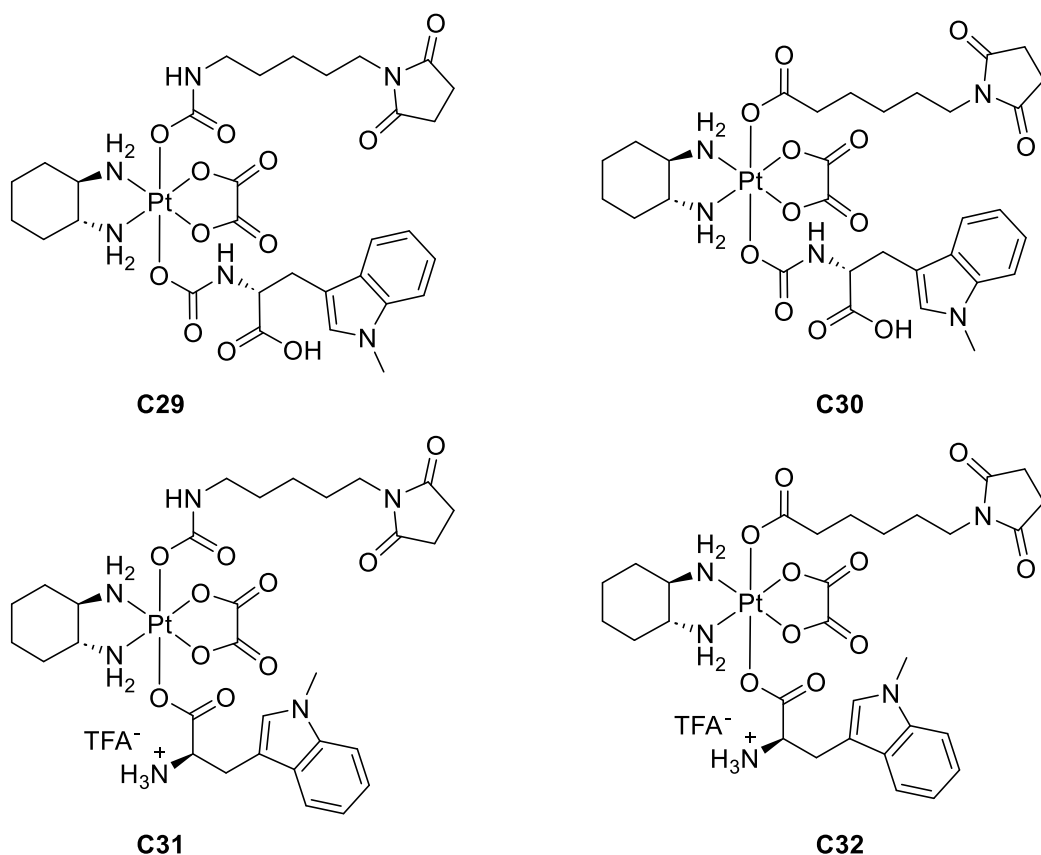


Рисунок 1.30. Структуры комплексов Pt(IV) тройного действия.

Широкое распространение имеет подход, основанный на введении в структуру комплексов платины углеводных фрагментов. Изменение в метаболизме раковых клеток приводит к тому, что в качестве источника энергии используется процесс аэробного гликолиза, а не окислительного фосфорилирования. Это явление называется эффектом Варбурга и характеризуется более высоким поглощением глюкозы раковыми клетками по сравнению с нормальными [88, 89].

Таким образом использование глюкозы в качестве лигандов может увеличить накопление комплексов платины в опухолевых клетках и повысить их селективность. Описаны комплексы Pt(IV) с лигандами на основе глюкозы и галактозы (Рисунок 1.31), однако конкретно для данных комплексов было показано снижение активности по отношению с аналогичными комплексами Pt(II) [90].

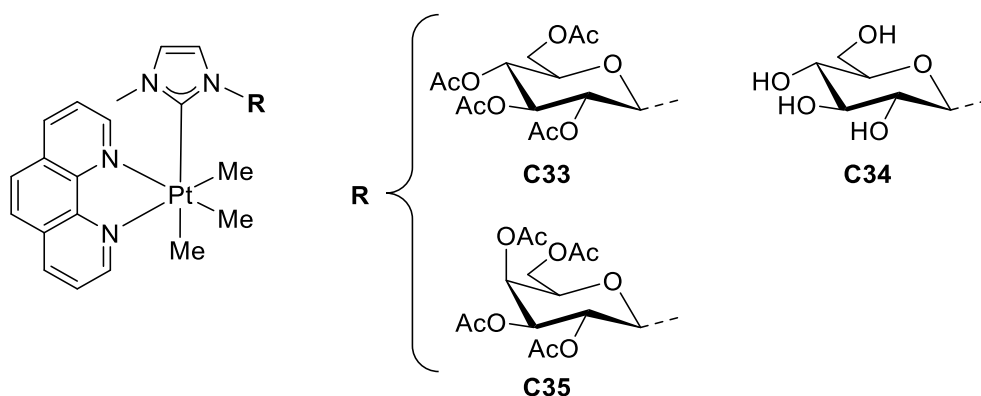


Рисунок 1.31. Структуры комплексов Pt(IV) с углеводными фрагментами.

Объединение стероидных лигандов и атомов металлов в одной молекуле является широко используемым подходом. Подобный дизайн направлен, в первую очередь, на таргетную доставку комплексов. Для соединений платины описано большое число примеров комплексов Pt(II) со стероидными структурами в качестве лигандов. В то время как для пролекарств Pt(IV) данный подход к дизайну все еще не очень широко представлен в литературе [91].

Комплекс **C36** является одним из интересных примеров пролекарств Pt(IV), объединившим в себе на платформе цисплатина аспирин и холестерин (Рисунок 1.32). Особенностью данной работы было создание наночастиц с конъюгатом **C36**, что обеспечило возможность перорального применения и высокую стабильность в желудочно-кишечном тракте. В *in vitro* испытаниях на клеточных линиях рака шейки матки HeLa, рака молочной железы MDA-MB-231, гепатоцеллюлярной карциномы HepG2, рака легких A549 и устойчивой к цисплатину A549R комплекс **C36** продемонстрировал более высокую активность, чем цисплатин. Показано также, что **C36** более эффективно индуцирует апоптоз и остановку клеточного цикла в S- и G2-фазах, чем цисплатин [92].

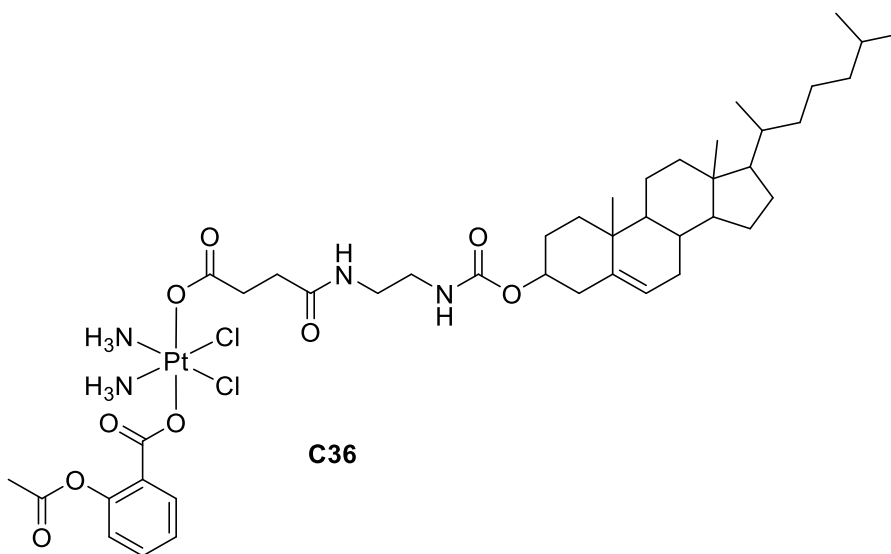


Рисунок 1.32. Структура комплекса Pt(IV) с аспирином и холестерином.

Описана серия комплексов платины **C37-C41**, содержащая лиганды на основе эстрадиола (Рисунок 1.33). При восстановлении до Pt(II) высвобождается эстрадиол, который связывается с эстрогеновыми рецепторами, стимулируя экспрессию белка HMGB1, что обеспечивает предотвращение репарации ДНК. Использование подобных лигандов приводит к усилению цитотоксического действия платины, что показано на клеточных линиях рака молочной железы как зависимой от эстрогеновых рецепторов (MCF7), так и независимой (HCC1937) [93].

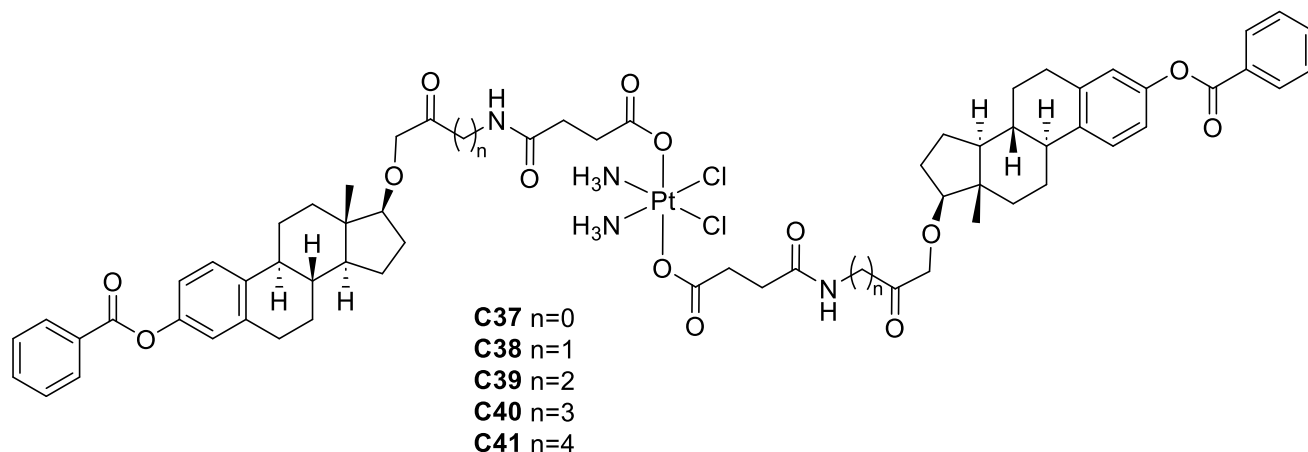


Рисунок 1.33. Структура комплексов Pt(IV) с эстрадиолом.

1.3.1.2 Комплексы рутения

Современные подходы к дизайну мультимодальных соединений рутения преимущественно направлены на объединения рутениевого центра с одним лигандом, обладающим собственной биологической активностью. В ряду металлоорганических соединений Ru(II) в качестве основных структурных подходов для введения биологически активных лигандов можно отметить координацию к атому Ru, монодентантных или бидентантных лигандов, а также модификацию аренового фрагмента с использованием лигандов с желаемым биологическим действием (Рисунок 1.34) [94].

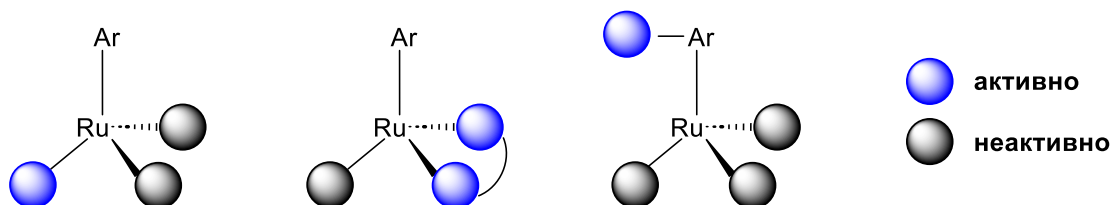


Рисунок 1.34. Типы структур соединений Ru(II) двойного действия.

Для соединений Ru(III) одним из вариантов дизайна гибридных соединений является введение биологически активных лигандов в аксиальное положение комплексов (Рисунок 1.35).

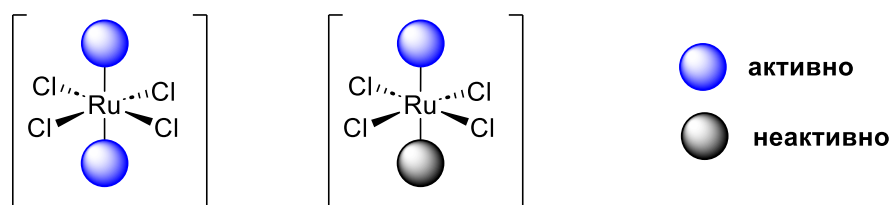


Рисунок 1.35. Типы структур соединений Ru(III) двойного действия.

Разработка соединений рутения с различными биологически активными лигандами в качестве противоопухолевых агентов двойного действия является перспективным и активно развивающимся направлением с большим разнообразием структур, полученных в последние годы. Использование в качестве органических лигандов клинически используемых лекарственных препаратов является особо интересным направлением.

Описаны комплексы рутения с клиническими препаратами, которые широко используются для лечения рака молочной железы. Препараты третьего поколения летрозол и анастразол координировались как монодентатные лиганды через атом N (Рисунок 1.36) [95, 96]. Комплекс с летрозолом **C42** показал наиболее многообещающую цитотоксичность по отношению к клеточной линии рака молочной железы ER⁺ MCF7. Примечательно, что цитотоксичность этого соединения оказалась значительно выше, чем для контрольного комплекса рутения (без ингибитора ароматазы в структуре), что указывает на вклад синергического действия лиганда летрозола и рутениевого центра [95]. Комплекс с анастразолом **C43** продемонстрировал высокую стабильность в культуральных средах и показал высокую активность по отношению к клеточным линиям рака молочной железы MCF7 и T47D. Значение IC₅₀, равное 4 мкМ, значительно ниже, чем для клинически значимого препарата цисплатина (IC₅₀ 37 ± 3 мкМ, MCF7) [96].

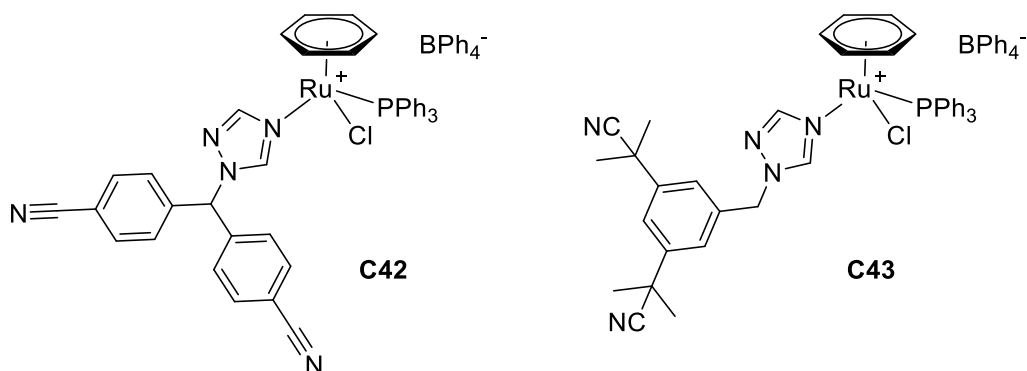


Рисунок 1.36. Соединения Ru(II) с летрозолом и анастразолом.

Получен комплекс Ru(II) с анастразолом **C44** с другим типом координации лиганда (Рисунок 1.37). Координация анастразола с рутением через нитрильную группу позволила повысить стабильность комплекса в ДМСО и в культуральной среде. В *in vitro* испытаниях

комплекс **C44** продемонстрировал высокую цитотоксичность как на клеточных линиях рака молочной железы ER⁺ MCF7 и T47D, так и на клеточной линии MDA-MB-231, не имеющей рецепторов эстрогена. Хотя **C44** был также цитотоксичен на нераковой клеточной линии молочной железы MCF-12A, выраженной токсичности *in vivo* на эмбрионах рыбок Danio не наблюдалось [97].

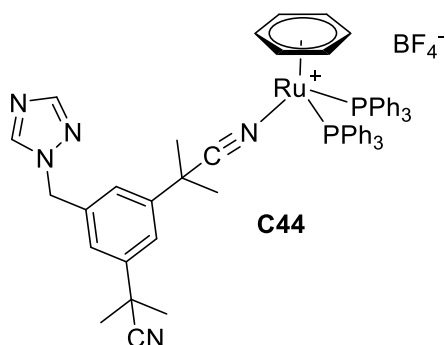


Рисунок 1.37. Соединение Ru(II) с анастразолом.

Разрабатываются также соединения рутения, в которых биологически активный фрагмент вводится путем модификации арильного заместителя в комплексе Ru. Можно отметить соединения Ru с никотиновой кислотой (витамином B3) и изониазидом в качестве биологически активных лигандов, которые помимо своего основного действия показали перспективную противоопухолевую активность (Рисунок 1.38) [98, 99]. Полученное раннее металлорганическое соединения Ru(II) с бидентатным гетероароматическим и трифосфониевым лигандом продемонстрировало цитотоксичность по отношению к панели опухолевых клеточных линий, и дальнейшая стратегия дизайна была направлена на увеличение эффективности соединения путем введения в циклопентадиенильное кольцо дополнительного биологически активного фрагмента. Комплексы **C45**, **C46** продемонстрировали умеренную и высокую активность в отношении раковых клеточных линий A375, A549, A431 и MDA-MB 231, однако значительного повышения активности по отношению к исходному соединению обнаружить не удалось [100].

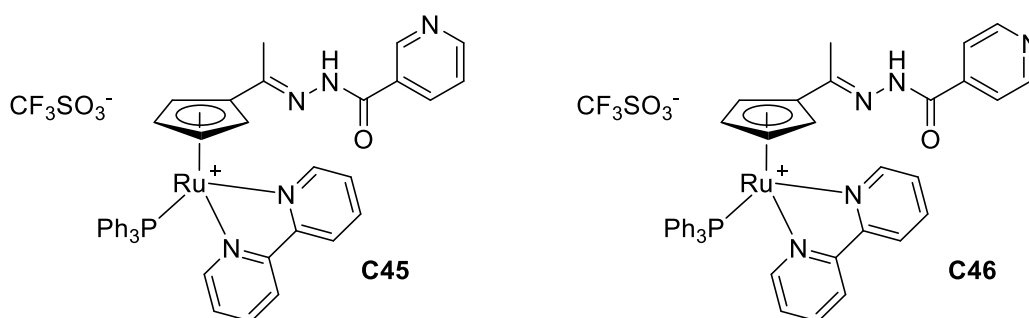


Рисунок 1.38. Соединения Ru(II) с никотиновой кислотой (витамином B3) и изониазидом.

В последние годы можно отметить несколько работ, посвященных введению гликозидных фрагментов в структуру комплексов Ru(II) [101, 102]. Описана серия из шести комплексов Ru(II) с различными углеводными фрагментами (Рисунок 1.39). Соединения **C49** и **C50**, функционализированные D-гулозой и D-маннозой соответственно, а также комплексы **C51** и **C52** с D-глюкозой оказались нетоксичными по отношению к клеточным линиям рака яичников и молочной железы, в то время как комплексы **C47** и **C48** показали цитотоксическое действие по отношению к восьми различным раковым клеточным линиям, превосходящее действие цисплатины. Для наиболее активного соединения **C48** было показано эффективное клеточное поглощение и механизм действия, который включает нарушение митохондриального мембранного потенциала и активацию каспаз 3/7, что приводит к значительному увеличению количества ранних и поздних апоптотических клеток. Однако селективности между раковыми и нормальными клетками не наблюдалось [102].

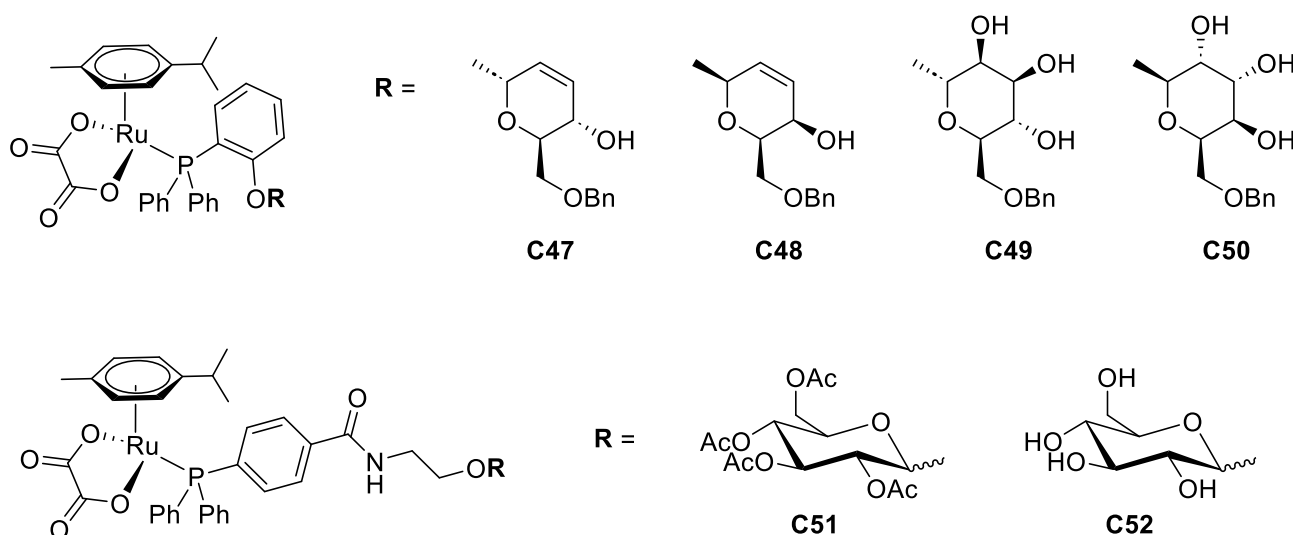


Рисунок 1.39. Соединения Ru(II) с гликозидными фрагментами.

В литературе описана большая серия заряженных комплексов Ru(II) с бидентантными моносахаридными лигандами (Рисунок 1.40). Следует выделить четыре комплекса **C53-C56**, значения IC_{50} которых лежат в низком микромолярном диапазоне (0.9 - 9 мкМ), в некоторых случаях даже превышая активность платиновых препаратов на клетках рака яичников A2780 и ID8. Показано кооперативное связывание с еще не установленными мишенями и индуцирование значительного повышения образования АМК в клетке. При этом комплексы **C53-C56** продемонстрировали низкую токсичность по отношению к нормальным клеткам – первичным фибробластам человека [101].

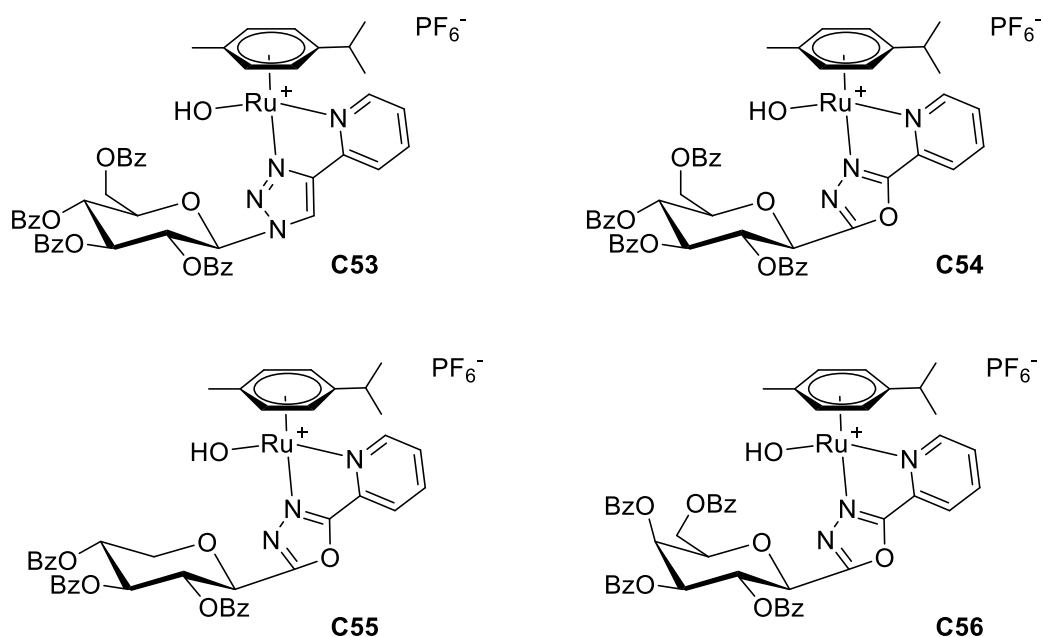


Рисунок 1.40. Соединения Ru(II) с бидентантными моносахаридными лигандами.

Широкое разнообразие биологического действия флавоноидов, способных проявлять противовоспалительную, противоопухолевую, антиоксидантную, антибактериальную и противовирусную активности, делают их интересными лигандами для включения в структуру комплексов металлов и в последние годы ряд работ посвящен исследованию комплексов рутения с флавоноидами в качестве лигандов. Серия комплексов с флавоноидами (Рисунок 1.41) продемонстрировала антирадикальную активность в *in vitro* исследованиях, а соединение **C61** проявляло наиболее сильную цитотоксическую активность в отношении раковой клеточной линии A549, сравнимую с препаратом сравнения 5-фторурацилом. Кроме того, соединение **C61** значительно индуцировало апоптоз в клетках A549 посредством митохондриальных и каспазо-3-зависимых путей [103].

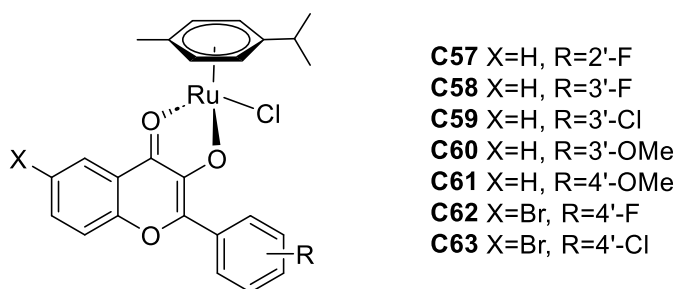


Рисунок 1.41. Соединения Ru(II) с флавоноидами.

В ряду исследований комплексов Ru(III) наблюдается несколько меньший объем работ, посвященных гибридным соединениям. Интересен пример модификации соединения типа NAMI-A (Рисунок 1.42) с целью повышения липофильности исходной структуры. В качестве координирующегося к Ru лиганда использовался пиридин, функционализированный введением

жирных кислот. Исследование стабильности соединений в псевдофизиологических растворах показало, что длинные липофильные цепи способны замедлять образование аквакомплексов и увеличивать время их полураспада. Комплексы Ru(III) **C64-C67** показали *in vitro* умеренную антипролиферативную активность на панели раковых клеточных линий, не продемонстрировав при этом какой-либо значительной токсичности по отношению к нормальным клеткам. Комплекс **C65** оказался особенно активен на клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 [104].

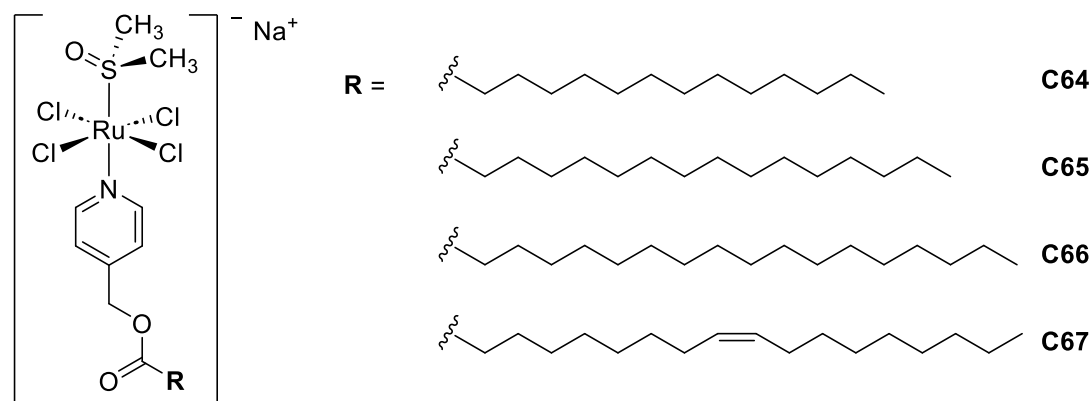


Рисунок 1.42. Комплексы Ru(III) с фрагментами жирных кислот.

Описана серия комплексов Ru(III) с антибиотиками хинолонового ряда [105] (Рисунок 1.43), бактерицидная активность которых обусловлена их способностью ингибировать два ключевых бактериальных фермента: ДНК-гиразу (топоизомеразу типа II) и ДНК-топоизомеразу IV. Интерес к подобной идее дизайна обусловлен потенциалом хинолонов проявлять противоопухолевые свойства и возможностью модулировать активность комплексов рутения.

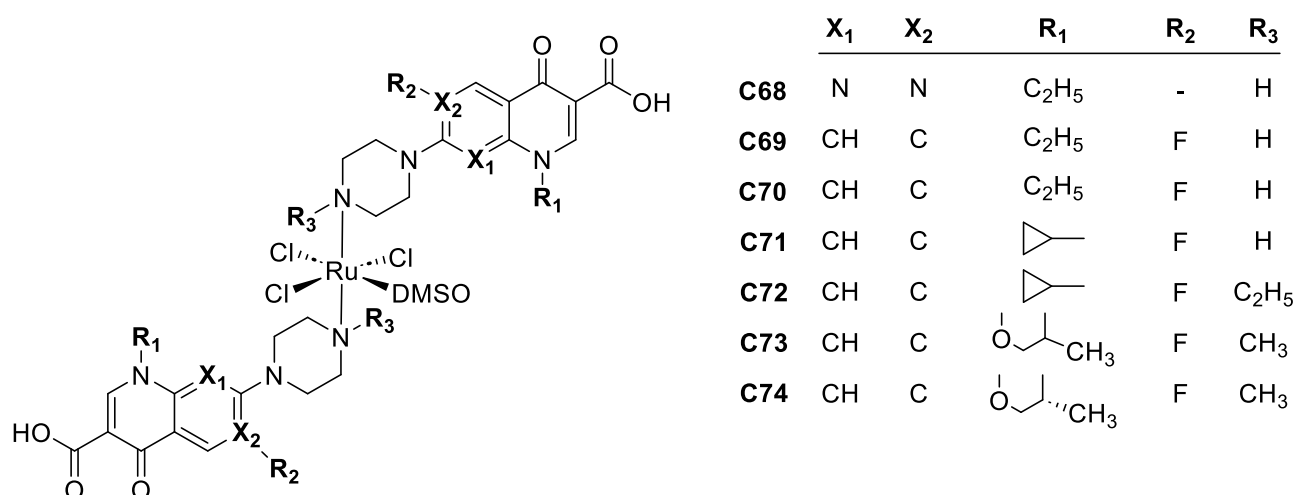


Рисунок 1.43. Комплексы Ru(III) с антибиотиками хинолонового ряда [105].

Исследования на клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека LoVo показали, что активность всех комплексов сопоставима с активностью цисплатина, а для соединений **C70**, **C73** и **C74** даже существенно превышает активность стандарта. Комплексы

индуцировали запуск апоптоза в клетках и влияли на пролиферацию клеток, вызывая увеличение задержки клеточного цикла в фазе G0/G1 [105].

Описаны комплексы Ru(II) типа RAPTA, функционализированные стероидными фрагментами эстрона **C75-C80** (Рисунок 1.44) и эстрадиола **C81-C83** (Рисунок 1.45) в качестве монодентантных лигандов. Показано, что данные соединения способны эффективно взаимодействовать с глобулином, связывающим половые гормоны (SHBG), что приводит к снижению концентрации биологически активных гормонов в кровотоке. В то же время модификация стероидного ядра в составе комплекса препятствует их связыванию с эстрогеновыми рецепторами, вследствие чего такие соединения не проявляют гормон-стимулирующей активности и не индуцируют пролиферацию гормонозависимых опухолевых клеток. Среди изученных производных наибольшую цитотоксическую активность в отношении гормонозависимых клеточных линий продемонстрировали комплексы **C75**, **C76** и **C81**, **C82** [106, 107].

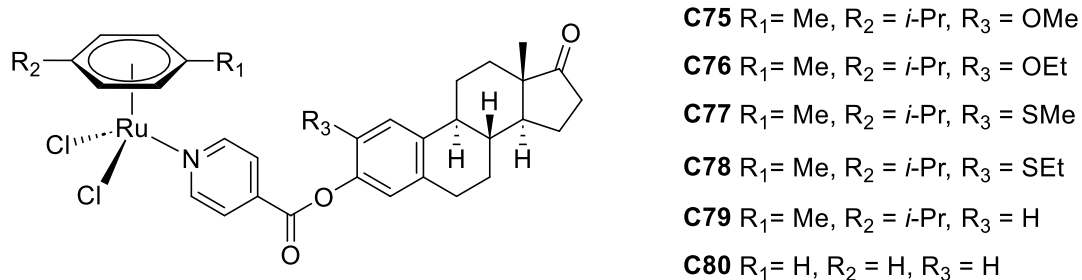


Рисунок 1.44. Комплексы Ru(II) с лигандами на основе эстрона.

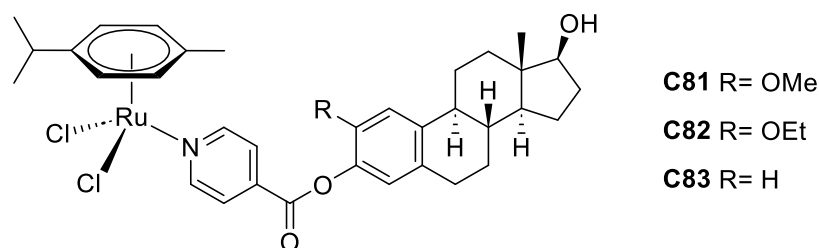


Рисунок 1.45. Комплексы Ru(II) с лигандами на основе эстрадиола.

Ещё одним примером введения стероидных лигандов в структуру комплексов рутения является комплекс Ru(II) **C84**, содержащий бидентантный лиганд на основе дигидротестостерона (Рисунок 1.46). Данный комплекс проявил цитотоксическую активность, примерно в восемь раз превышающую активность цисплатина в отношении андроген-зависимой клеточной линии рака молочной железы T47D. Кроме того, соединение продемонстрировало выраженный цитотоксический эффект на цисплатин-резистентной линии рака яичников A2780cisR [107].

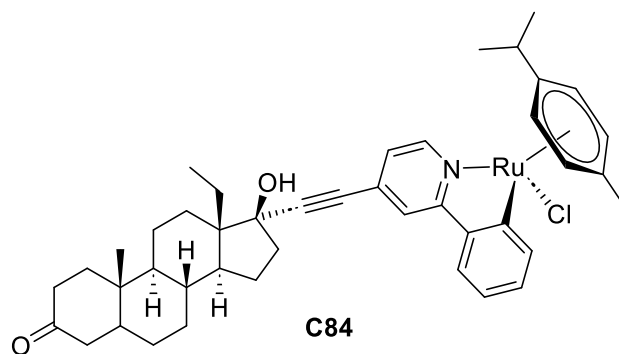


Рисунок 1.46. Комплекс Ru(II) с лигандом на основе дигидротестостерона.

Заряженные комплексы Ru(II) **C85**, **C86** функционализированные бидентантным стероидным лигандом (Рисунок 1.47), продемонстрировали выраженную противоопухолевую активность в отношении клеточных линий рака предстательной железы LNCaP и PC3. Исследование цитотоксичности на раковых клеточных линиях LNCaP, PC3, MCF7 показало, что значения IC_{50} для данных соединений находятся в диапазоне 3-11 мкМ, что указывает на их высокую эффективность. В то же время при тестировании на нормальной клеточной линии фибробластов лёгких человека CCD-19Lu комплексы **C85**, **C86** характеризовались значительно меньшей цитотоксичностью [108].

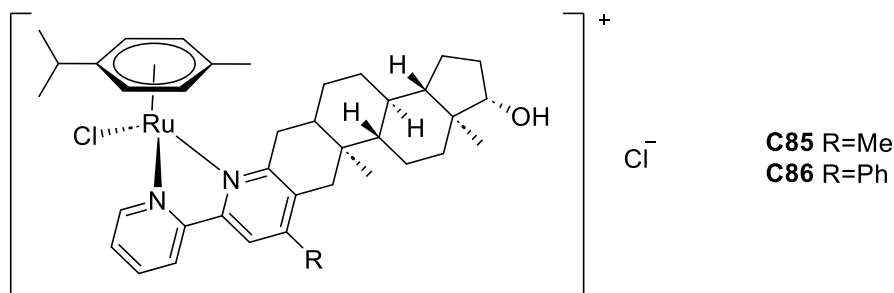


Рисунок 1.47. Комплексы Ru(II) со стероидными лигандами.

Описаны фотоактивируемые комплексы Ru(II) с лекарственным препаратом абиратероном (Рисунок 1.48). Разработка данных соединений была направлена на снижение нежелательных эффектов, связанных с ингибированием фермента CYP17A1, которое при применении свободного абиратерона может происходить не только в опухолевых клетках при раке предстательной железы, но и в нормальных тканях. Рутениевый фрагмент в данном случае выступает в качестве носителя для абиратерона, предотвращая высвобождение свободного абиратерона в нормальных клетках. Применение стратегии фотоактивации позволяет контролировать реализацию цитотоксического действия, ограничивая его областью облучения и тем самым снижая риск системной токсичности. Показано, что комплекс **C88** проявляет выраженную цитотоксическую активность в клетках рака предстательной железы DU145 при

воздействии света, тогда как в темновых условиях соединение практически не демонстрирует цитотоксичность [109].

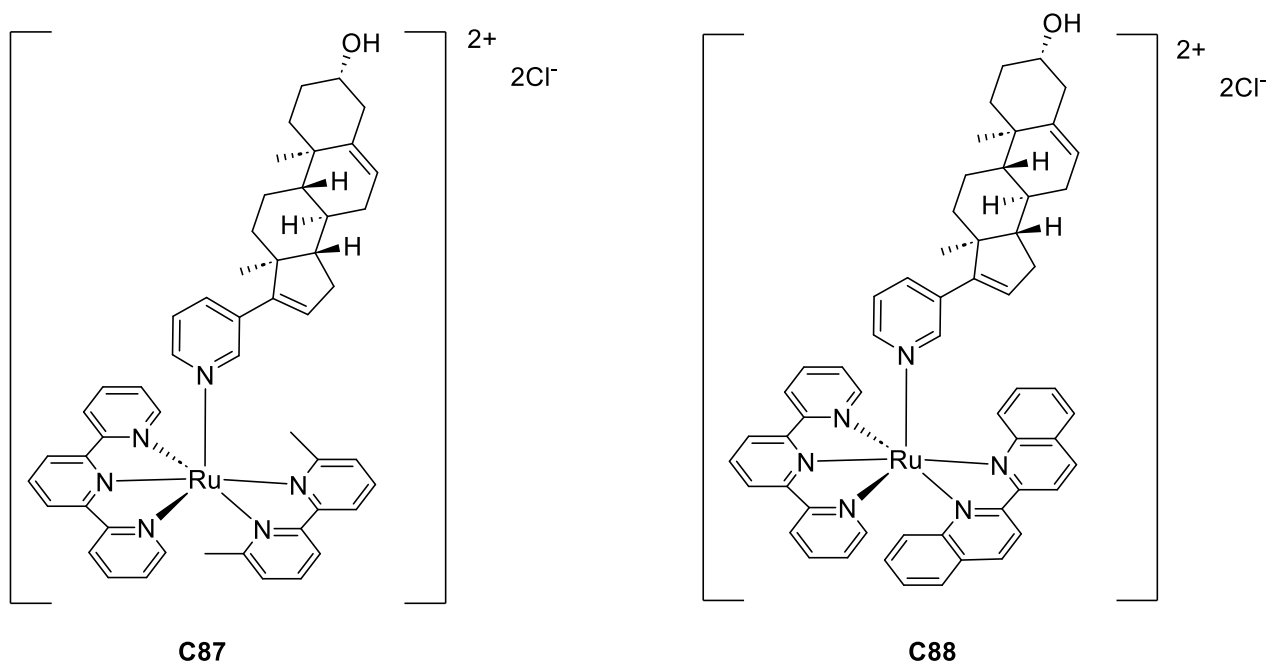


Рисунок 1.48. Фоточувствительные комплексы Ru(II) с абиратероном в качестве лиганда.

Таким образом, широкое разнообразие гибридных структур соединений Pt и Ru показывает, что стратегия объединения металла с биологически активными лигандами представляет собой перспективное направление современной медицинской химии. Фармакологические и фармакокинетические свойства металлосодержащих соединений могут эффективно регулироваться посредством целенаправленного выбора природы лиганда, его пространственной организации и способа координации с металлом. Такой подход позволяет существенно расширять спектр биологической активности комплексов и варьировать их механизмы действия.

Включение биологически активных органических фрагментов, в том числе известных лекарственных препаратов, способствует не только сохранению или усилению собственной фармакологической активности лиганда, но и модификации реакционной способности металлоцентра. Использование таких лигандов может приводить к изменению липофильности соединений, улучшению клеточного накопления, изменению внутриклеточного транспорта и селективности взаимодействия с биологическими мишенями. Координация фармакологически значимых молекул позволяет создавать многофункциональные соединения с синергетическим механизмом действия, способные сочетать цитотоксические свойства металлокомплексов с дополнительными биологическими эффектами органических лигандов. В ряде случаев использование биоактивных лигандов способствует снижению системной токсичности и

повышению селективности действия по отношению к опухолевым клеткам, что является одной из ключевых задач современной противоопухолевой терапии.

Можно заключить, что комплексы Pt и Ru с биологически активными лигандами представляют собой гибкую платформу для рационального конструирования новых противоопухолевых препаратов. Высокая структурная вариабельность металлокомплексов, возможность тонкой настройки их физико-химических и биологических свойств, а также потенциал реализации мультимодальных механизмов действия делают стратегию молекулярной гибридизации перспективным направлением для поиска новых кандидатов в лекарственные препараты.

1.4. Терапевтические стратегии с модуляцией состояния окислительного стресса

При разработке новых противоопухолевых агентов одной из перспективных стратегий является дизайн соединений, способных влиять на окислительно-восстановительный баланс в клетке. Как было показано в предыдущей главе, биологическая активность металлосодержащих соединений может эффективно регулироваться посредством варьирования природы лигандного окружения и реализации стратегии молекулярной гибридизации. Важной особенностью таких соединений является их способность участвовать в окислительно-восстановительных процессах, что открывает дополнительные возможности для направленного воздействия на опухолевые клетки. Раковые клетки характеризуются повышенным уровнем активных метаболитов кислорода, возникающим вследствие нарушений клеточного метаболизма, гипоксии и дисфункции митохондрий, что формирует терапевтическое окно, при котором дополнительное увеличение уровня АМК может приводить к повреждению биомолекул, нарушению клеточных сигнальных путей и индукции гибели опухолевых клеток [10].

Металлосодержащие соединения представляют особый интерес в качестве редокс-активных противоопухолевых агентов благодаря способности металлов участвовать в реакциях переноса электронов, катализировать образование активных метаболитов кислорода или, напротив, модулировать антиоксидантные системы клетки. Включение органических лигандов позволяет дополнительно регулировать внутриклеточное распределение соединений, их стабильность и селективность взаимодействия с клеточными мишенями, что делает такие гибридные структуры удобными инструментами для тонкой настройки редокс-статуса опухолевых клеток. Таким образом, разработка металлосодержащих соединений, способных направленно модулировать окислительно-восстановительное состояние клетки, рассматривается как перспективная стратегия противоопухолевой терапии и большое количество работ посвящено исследованию подобных структур [16].

1.4.1. Соединения рутения как индукторы окислительного стресса

Действие большого числа структурно разнообразных комплексов рутения связано с влиянием на окислительно-восстановительный баланс в клетке. Соединения рутения способствуют генерации АМК и влияют на функционирование клеточных протекторных антиоксидантных систем, что приводит к развитию состояния окислительного стресса и дальнейшим окислительным повреждениям ключевых клеточных компонентов, включая липиды, белки и нуклеиновые кислоты. Повышение уровня АМК нарушает функционирование митохондрий, активирует сигнальные пути клеточного стресса и может инициировать процессы апоптоза или других форм программируемой клеточной гибели [110].

Комплекс Ru(II) **C89** (Рисунок 1.49) индуцирует АМК-опосредованный стресс эндоплазматического ретикула (ЭР), повышение содержания АМК, что приводит к повышенной экспрессии Nrf-2 (регулятора клеточной устойчивости к окислителям) и вызывает стресс ЭР (Рисунок 1.50) [111].

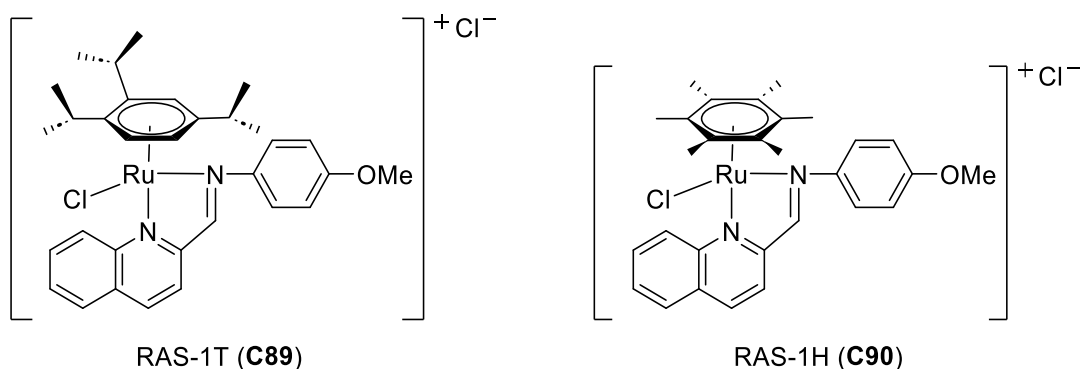


Рисунок 1.49. Структуры металлоорганических соединений Ru(II) RAS-1T и RAS-1H.

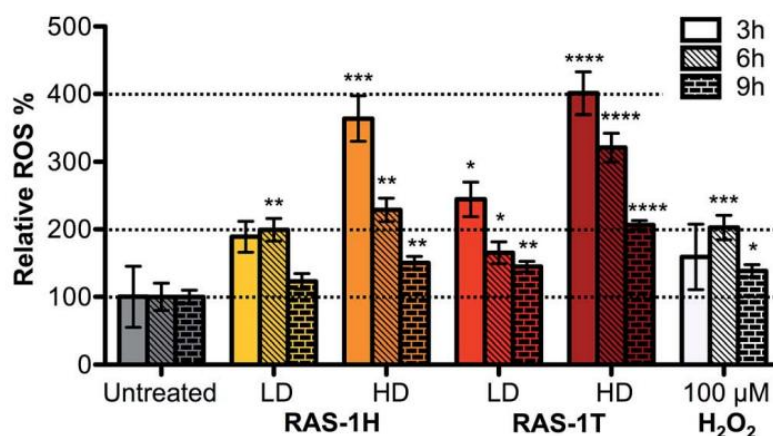


Рисунок 1.50. Определение содержания АМК с помощью карбокси-Н₂DCFDA (20 мкМ) после обработки **C90** (RAS-1H) и **C89** (RAS-1T) в течение 3, 6 и 9 часов (RAS-1H: LD = 2 мкМ, HD = 30 мкМ, RAS-1T: LD = 0.75 мкМ, HD = 2.5 мкМ) [111].

Важно отметить, что структурные изменения в комплексе отражаются на активности. Так, варьирование ароматического заместителя в комплексе **C90** приводило к изменению механизма действия. Соединение **C90** также индуцировало клеточную гибель, но в результате механизма запуска АМК-независимого стресса ЭР [111].

Способность индуцировать окислительный стресс путем образования АМК показана для электрон-дефицитного комплекса Ru(II) **C91** (Рисунок 1.51) [112].

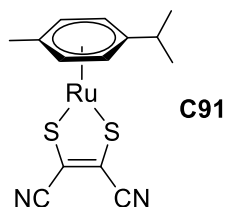


Рисунок 1.51. Структура электрон-дефицитного комплекса Ru(II).

Прооксидантное действие комплекса **C91** вносит большой вклад в противоопухолевый механизм действия данного соединения, что подтверждается снижением цитотоксичности в *in vitro* испытаниях при инкубации совместно с N-ацетилцистеином – известным протектором клеток от АМК и окислительного стресса [112].

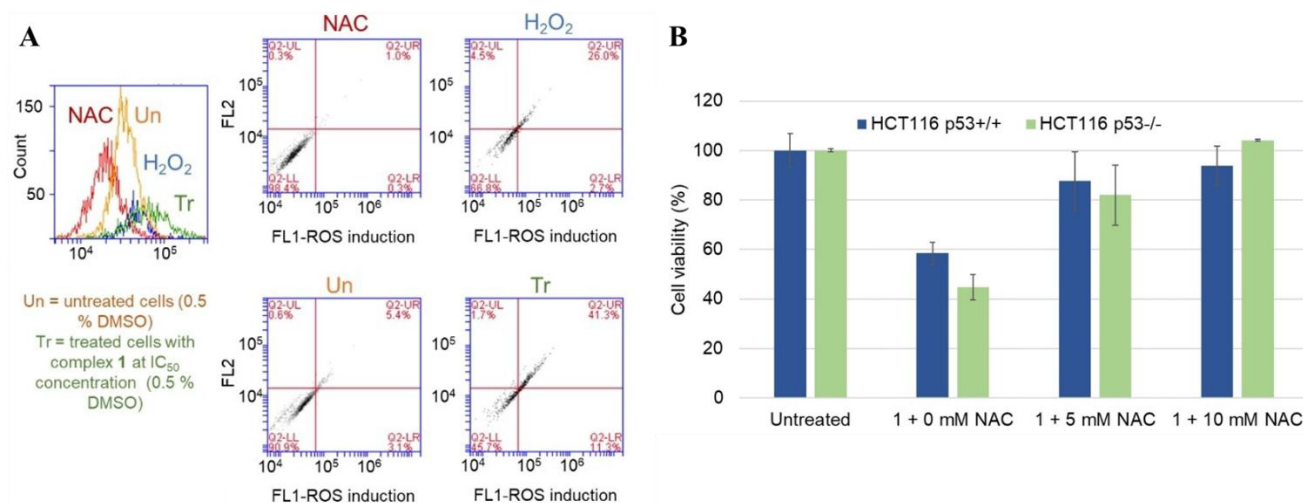


Рисунок 1.52. А) Индукция АМК в клетках рака яичников A2780. NAC (ингибитор АМК; 5 мМ) – отрицательный контроль, H₂O₂ (200 мкМ) – положительный контроль, Un – контроль, Tr – действие комплекса в течение 5 ч. В) Жизнеспособность клеток HCT116 p53+/+ и HCT116 p53-/- при концентрации IC₅₀ комплекса **C91** в присутствии большого избытка N-ацетилцистеина [112].

Интересен пример из ряда комплексов рутения, влияющих на антиоксидантную систему защиты за счет восстановления азоксипиридиновых лигандов благодаря каталитическому действию Ru(II) (Рисунок 1.53).

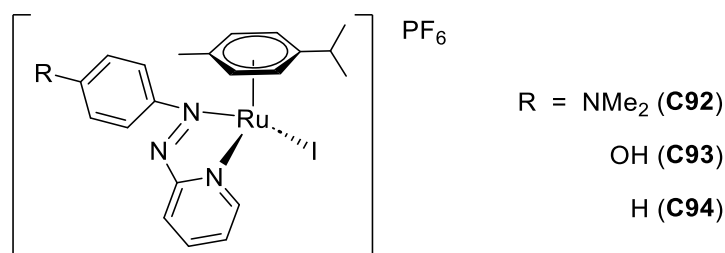


Рисунок 1.53. Структуры серии соединений Ru(II) с азопиридиновыми лигандами.

Реакция с участием лиганда приводит к окислению глутатиона, что нарушает клеточный окислительно-восстановительный баланс, приводя к повышенной генерации активных метаболитов кислорода (Рисунок 1.54), окислительному стрессу и дальнейшей гибели клетки [113].

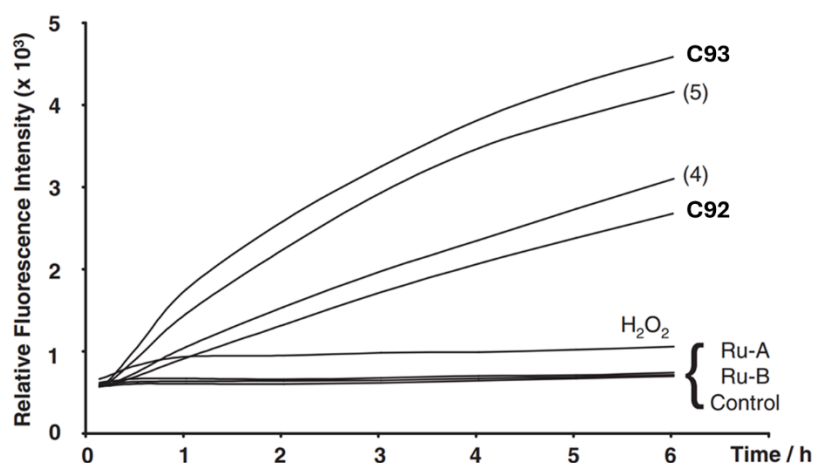


Рисунок 1.54. Регистрация АМК на клеточной линии А549 по интенсивности флуоресценции 2,7-дихлорфлуоресцеина (DCF) при действии комплексов **C92** и **C93** [113].

Описаны и другие соединения, способные влиять на антиоксидантную систему защиты. Комплекс Ru(III) **C95** (PMRU₂₇) (Рисунок 1.55), содержащий 2-амино-5-метилтиазольный лиганд, ингибирует активность тиоредоксинредуктазы (Рисунок 1.56), фермента, играющего ключевую роль в защите клеток от повреждений, вызванных АМК [114]. В ряду металлоорганических соединений Ru(II) также существуют примеры комплексов, способных ингибировать тиоредоксинредуктазу, например комплексы карбенового типа **C96-C103** (Рисунок 1.55) [115].

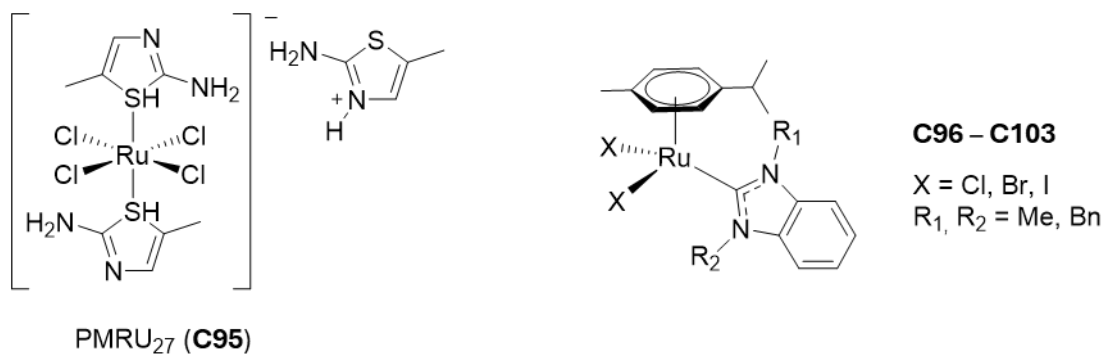


Рисунок 1.55. Структуры соединений Ru(III) и Ru(II), ингибирующих тиоредоксинредуктазу.

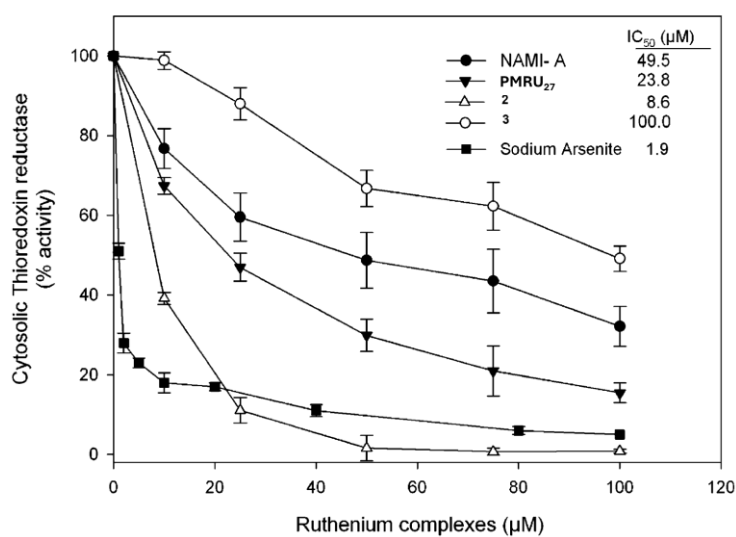


Рисунок 1.56. Ингибирование фермента тиоредоксинредуктаза в присутствии комплекса **C95** (PMRU27) в сравнении с NAMI-A [114].

Получен комплекс Ru(II) **C104** (UNICAM-1) с *бис*-диметилпиразоловым лигандом, который вызывает дисбаланс редокс-статуса клетки (Рисунок 1.57).

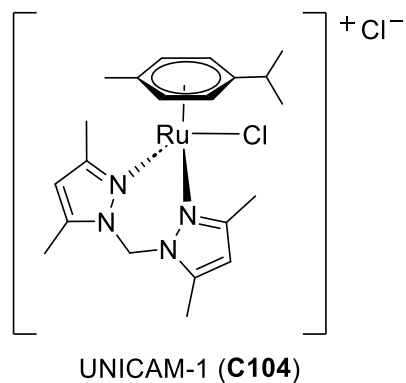


Рисунок 1.57. Соединение Ru(II) с бисдиметилпиразоловым лигандом.

Активность комплекса исследовалась с использованием клеточной линии рака молочной железы MDA-MB 231 в сравнении с действием комплекса NAMI-A. Комплекс **C104** оказывал более выраженное действие в качестве индуктора повышенного образования АМК, в частности $O_2^{\cdot-}$, а также вызывал деполяризацию митохондриальной мембраны, что свидетельствует о том, что механизм **C104** связан с дисфункцией митохондрий и окислительным стрессом [116].

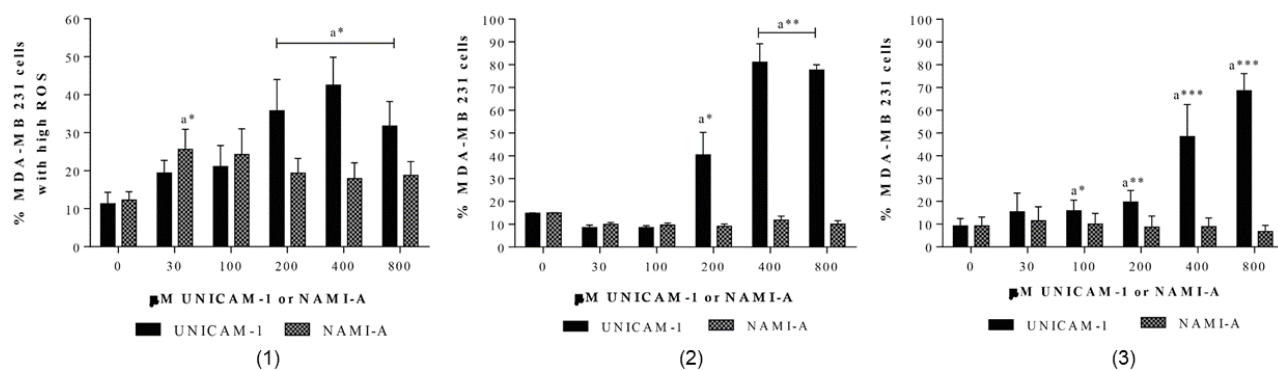


Рисунок 1.58. (1) Клетки с повышенным содержанием АМК, % (2) клетки с повышенным содержанием $O_2^{\cdot-}$, % (3) клетки с деполяризованной мембраной митохондрий, % (72 ч инкубации, 37°C) [116].

Влияние на окислительно-восстановительный баланс клетки показано для серии соединений **C105-C107**, содержащих связи Ru-N и Ru-C (Рисунок 1.59).

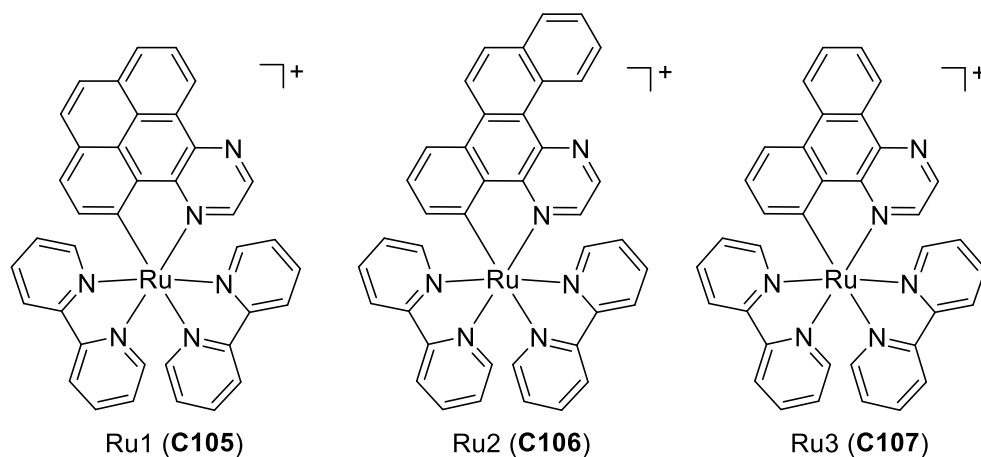


Рисунок 1.59. Структуры комплексов Ru(II) циклометаллированного типа.

Исследования на клеточной линии MDA-MB-231 показали увеличение содержания АМК и повышение уровня Fe в клетках при действии комплексов (Рисунок 1.60, Рисунок 1.61) и продемонстрировали влияние соединений **C105-C107** на защитную систему клетки – действие комплексов приводит к снижению уровня глутатиона (GSH), что нарушает способность клеток препятствовать возникновению состояния окислительного стресса (Рисунок 1.61) [117].

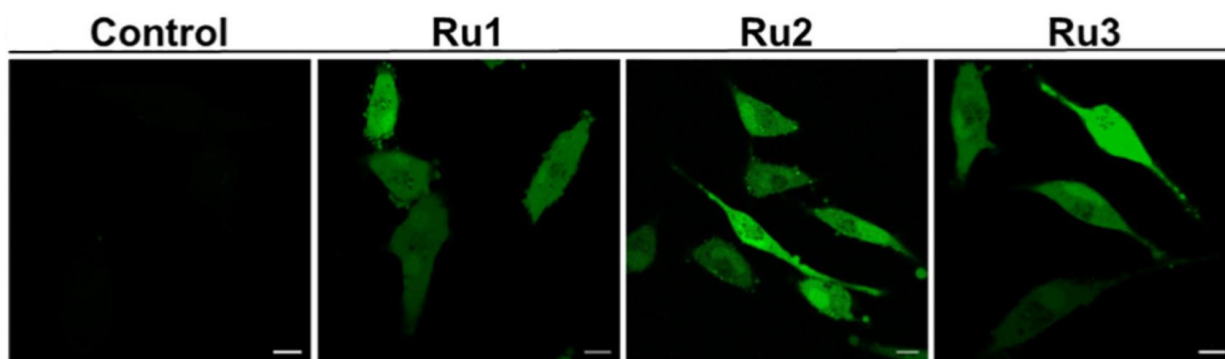


Рисунок 1.60. Содержание АМК в присутствии комплексов **C105-C107** (конфокальный микроскоп, 24 ч. инкубации) [117].

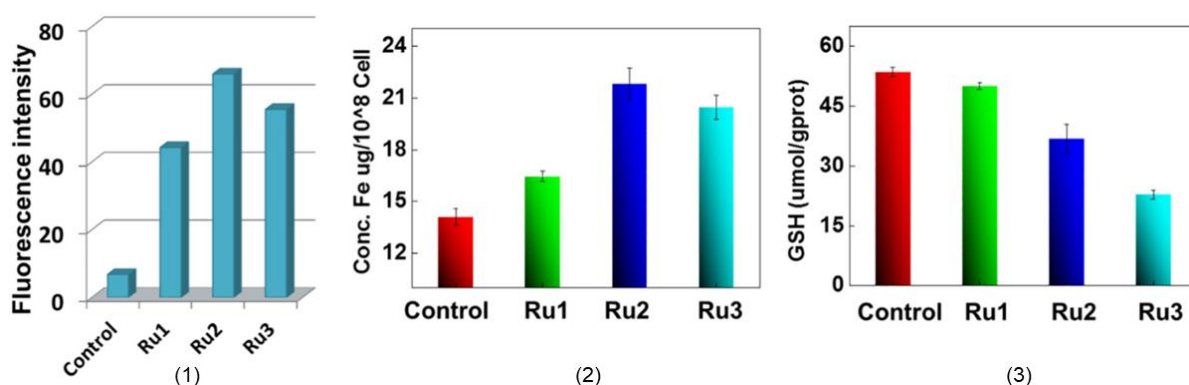


Рисунок 1.61. (1) Интенсивность флуоресценции, (2) содержание Fe, (3) содержание GSH (конфокальный микроскоп, 24 ч. инкубации) [117].

Для соединений **C108-C109** (Рисунок 1.62), в которых в качестве лигандов в структуре комплексов содержатся нитробензоилселеномочевина и нитробензоилтиомочевина, показана связь между способностью индуцировать клеточную гибель в результате запуска апоптоза и влиянием на повышенное образование АМК в клетке (Рисунок 1.63) [118].

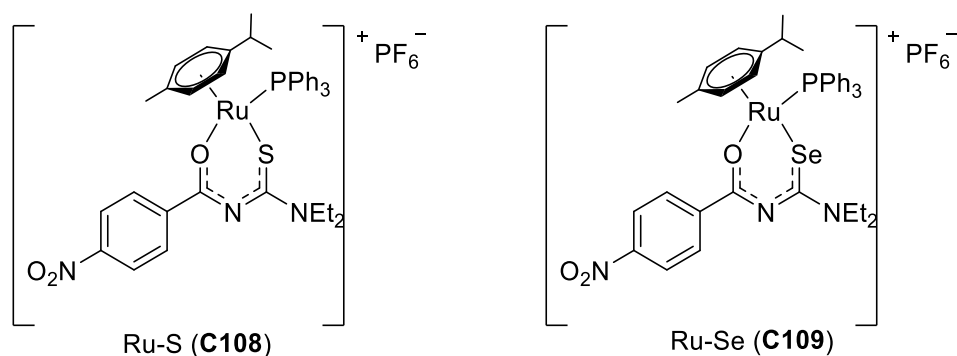


Рисунок 1.62. Соединения Ru(II) с лигандами типа мочевины.

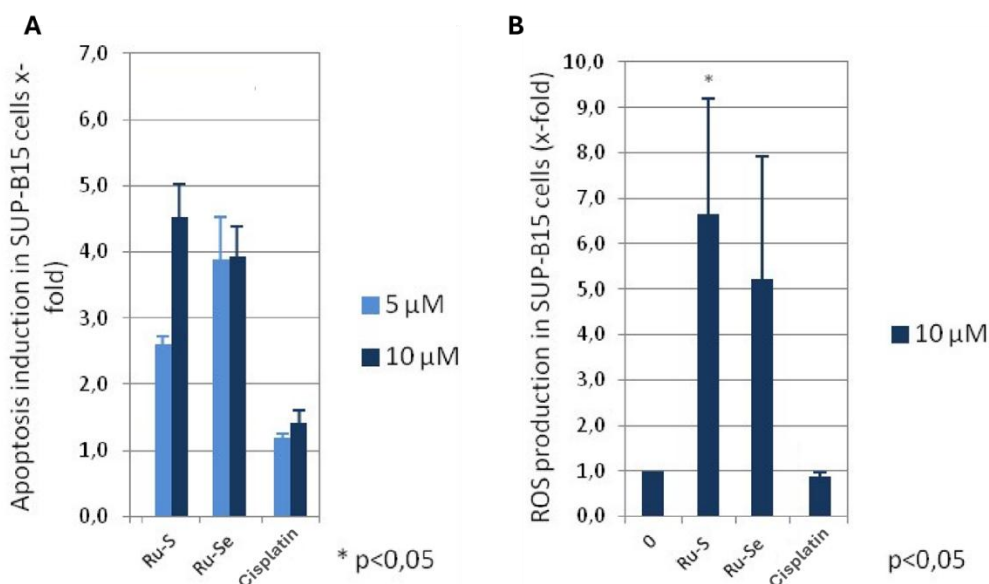


Рисунок 1.63. А) Индукция апоптоза, В) Индукция образования АМК при действии комплексов **C108**, **C109** (72ч. инкубации) [118].

Для комплекса **C110** (Рисунок 1.64), содержащего связи Ru-O и Ru-P также зарегистрирована способность вызывать повышенное содержание АМК в клетке и способствовать деполяризации митохондриальной мембраны. Исследования показали, что при действии комплекса **C110** совместно с известным антиоксидантом N-ацетил-L-цистеином значительно снижается уровень АМК в клетке, что подтверждает прооксидантный механизм действия соединения рутения **C110** (Рисунок 1.65) [119].

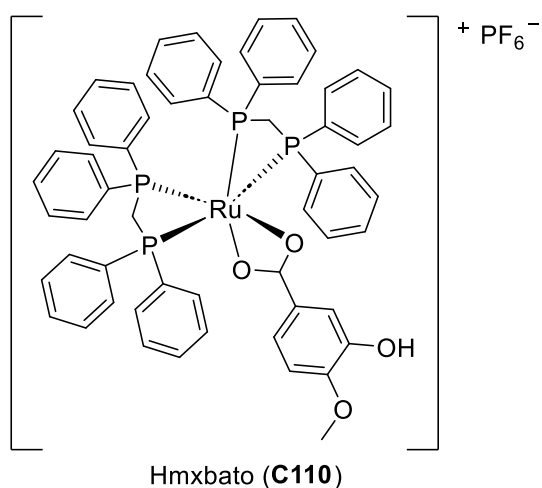


Рисунок 1.64. Структура комплекса Ru(II) Hmxbato.

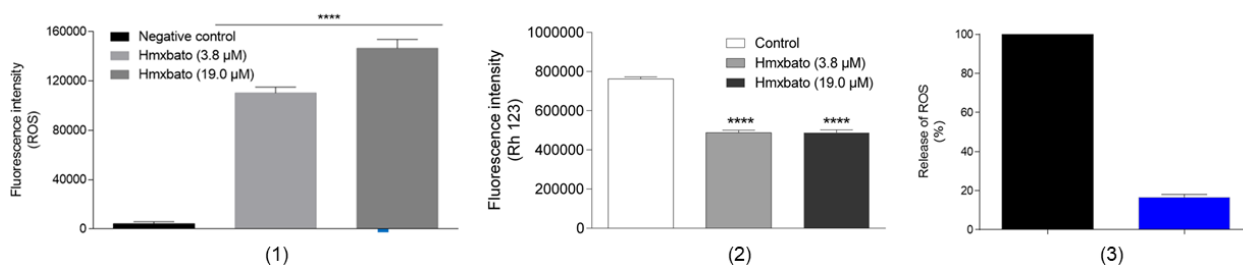


Рисунок 1.65. (1) Генерация АМК при действии соединения **C110**, (2) Деполяризация митохондриальной мембраны при действии соединения **C110**, (3) Генерация АМК при действии соединения **C110** (черный) и N-ацетил-L-цистеина (синий) (24ч. инкубации) [119].

1.4.2. Комплексы рутения и платины, действующие на митохондрии

Один из подходов заключается в дизайне металлосодержащих препаратов, способных воздействовать селективно на митохондрии, поскольку митохондрии играют центральную роль в регуляции энергетического метаболизма, клеточного дыхания и программируемой клеточной гибели. Нарушение митохондриальных функций приводит к дисбалансу окислительно-восстановительных процессов, снижению синтеза аденозинтрифосфата, увеличению продукции активных метаболитов кислорода и активации сигнальных каскадов, запускающих апоптоз. Описано большое количество соединений Ru и Pt, для которых в качестве основной клеточной мишени выступают митохондрии [120].

Металлоорганические соединения Ru(II) с дииминовыми лигандами **C111**, **C112** (Рисунок 1.66) нарушают целостность митохондриальной мембраны и прогрессию клеточного цикла, а также индуцируют апоптоз, что показано на клеточной линии A549. Продемонстрирована также способность соединений запускать активацию поли(АДФ-рибоза)-полимеразы и каспазы 3. Цитотоксичность соединений близка к активности цисплатина на панели раковых клеточных линий, при этом комплексы обладают потенциалом к преодолению резистентности. За счет воздействия на АМК-зависимые сигнальные пути комплексы не только инициируют запуск апоптоза в клетках, но и препятствуют миграции раковых клеток [121].

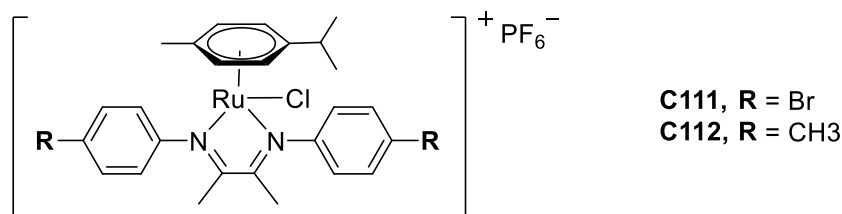


Рисунок 1.66. Структура соединений Ru(II) с дииминовыми лигандами.

Описана серия соединений Ru(II) с N-N-хелатированными иминопиридильными лигандами как селективных противоопухолевых агентов (Рисунок 1.67). Комплекс **C116** демонстрировал такую же или сопоставимую токсичность, как цисплатин, по отношению к

клеточным линиям A549 и HeLa. Также показано, что комплекс **C116** значительно повышает уровень АМК, нарушает митохондриальный мембранный потенциал и клеточный цикл в фазе G2/M, что вызывает апоптоз в клетках A549, в то время как для нормальных клеток BEAS-2B при той же концентрации апоптоз не наблюдается [122].

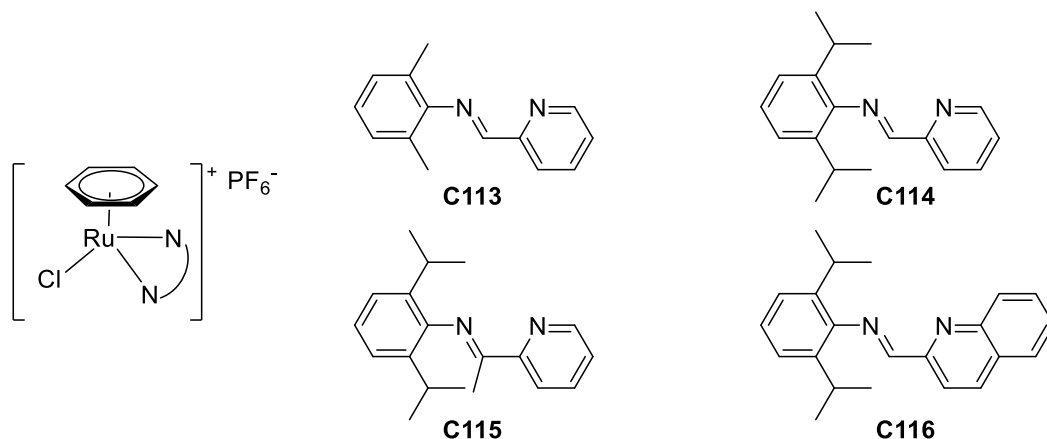


Рисунок 1.67. Соединения Ru(II) с иминопиридильными лигандами.

Для серии соединений рутения, содержащих производные фенантролина с различной липофильностью (Рисунок 1.68), показано, что антипролиферативная активность этих комплексов *in vitro* зависела от уровня избыточной продукции АМК. Комплекс **C120**, содержащий *ortho*-фенольную группу в лиганде, обладал оптимальной липофильностью и демонстрировал более высокую селективность между раковыми и нормальными клетками по сравнению с цисплатином. Комплекс **C120** может проникать в раковые клетки посредством эндоцитоза, а затем перемещаться из лизосом в митохондрии, где активирует митохондриальную дисфункцию, путем регуляции белков семейства Bcl-2, и повышает внутриклеточный уровень АМК. Избыток АМК усиливает апоптотические сигналы, активируя множество путей (таких как p53 и MAPK), для индукции митохондриально-опосредованного пути апоптоза [123].

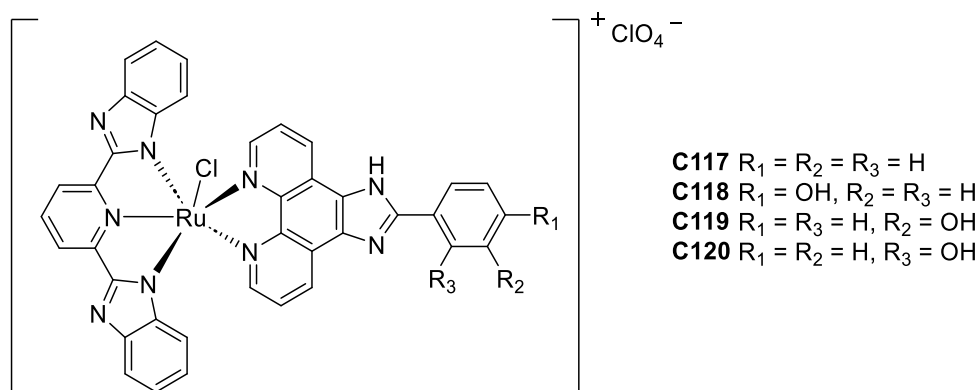


Рисунок 1.68. Соединения Ru(II) с производными фенантролина.

На примере аналогичного полипиридилного комплекса Ru(II) **C121** (Рисунок 1.69) исследована акватация комплекса и ее влияние на эффективность поглощения и накопления в клетках, взаимодействие с клеточной мембраной, противораковую активность и регуляцию различных внутриклеточных сигнальных путей. Гидролизованный комплекс индуцировал более высокую степень митохондриальной дисфункции и избыточной продукции АМК в раковых клетках MCF-7, регулируя сигнальные пути АКТ и MAPK и активируя фосфорилирование p53 [124].

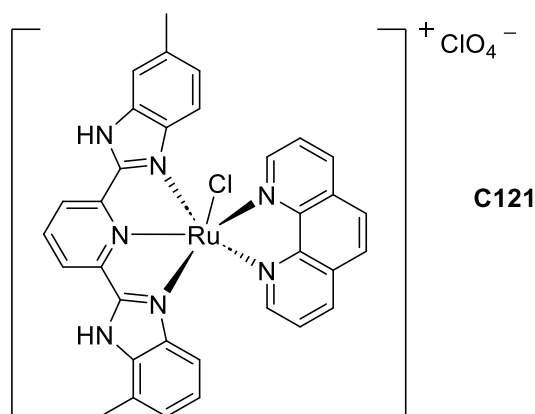


Рисунок 1.69. Соединение Ru(II) с полипиридилным лигандом.

Для серии соединений с лигандом на основе нафталина (Рисунок 1.70) показана способность эффективно проникать в клетки посредством энергозависимых механизмов, быстро накапливаясь в митохондриях клеток MDA-MB-231. Это приводит к избыточной генерации АМК, вызывает дисфункцию митохондрий и запускает апоптоз. Помимо этого соединение **C125** продемонстрировало способность ингибировать миграцию и инвазию клеток MDA-MB-231 [125].

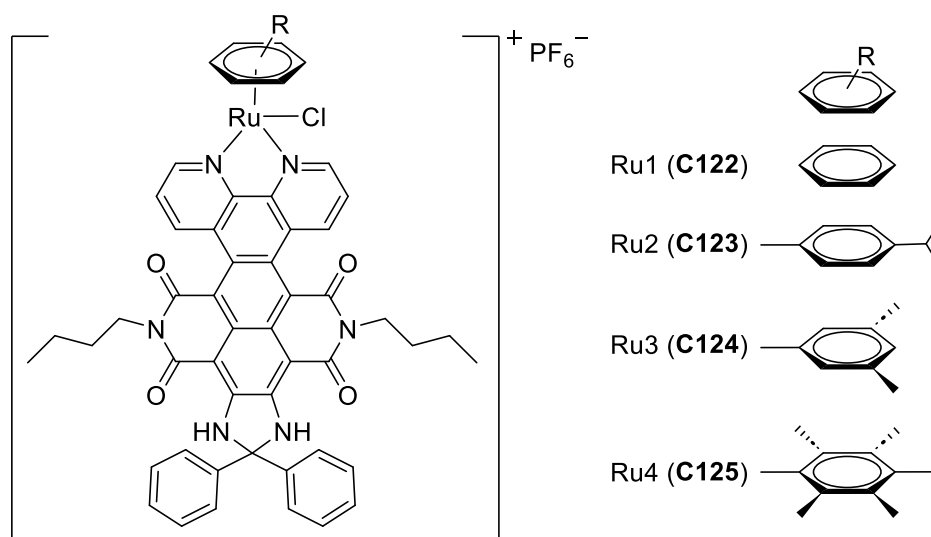


Рисунок 1.70. Структуры соединений Ru(II) с лигандом на основе нафталина.

Для многих соединений платины характерно как связывание с ДНК, так и воздействие на митохондрии (Рисунок 1.71) [126, 127]. Как пример, комплекс **C127** может взаимодействовать с ДНК посредством связывания в бороздках и потенциально способен разрывать ДНК. Исследования механизма показали, что этот комплекс также вызывает чрезмерное образование АМК, способствует деполяризации митохондриальной мембраны и проявляет двойное действие, как на митохондрии, так и на геномную ДНК [127]

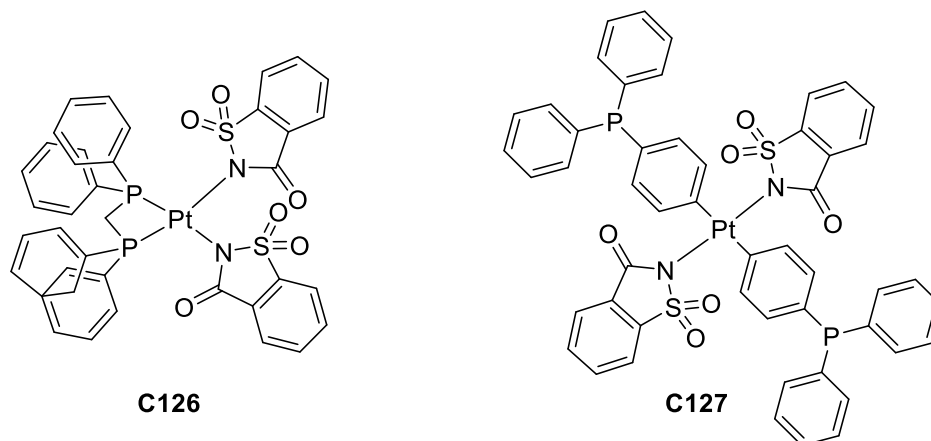


Рисунок 1.71. Соединения Pt(II) с двойным действием.

Комплекс Pt(II) **C128** (Рисунок 1.72), в структуру которого введен ингибитор митохондриальной гексокиназы лонидамин, продемонстрировал высокую эффективность по отношению к клеточной линии MDA-MB-231. Накапливаясь в митохондриях, комплекс вызывал повреждение митохондрий, значительное снижение потенциала митохондриальной мембраны, ингибирование гликолиза и нарушение митохондриального дыхания. Показано, что комплекс Pt(II) ингибирует клеточный цикл в фазе G0/G1 и индуцирует каспазозависимый апоптоз [128].

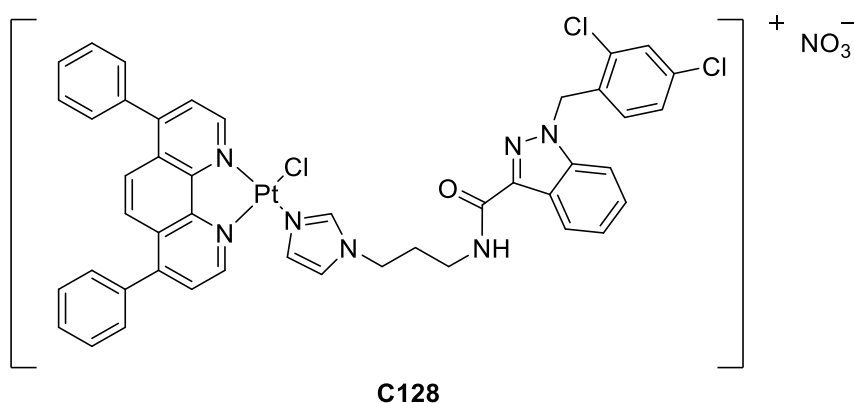


Рисунок 1.72. Структура комплекса Pt(II) с лонидамином.

Высокую цитотоксическую активность продемонстрировал комплекс платины **C129** (Рисунок 1.73), также накапливаясь в митохондриях, способствуя генерации АМК и деполяризации митохондриальной мембраны, что приводило к высвобождению цитохрома С и

некрозу. Интересно, что данное соединение продемонстрировало влияние на β -катенин, ключевой регулятор адгезии и транскрипции генов, предотвращая его транслокацию и сдерживая тем самым пролиферацию клеток [129].

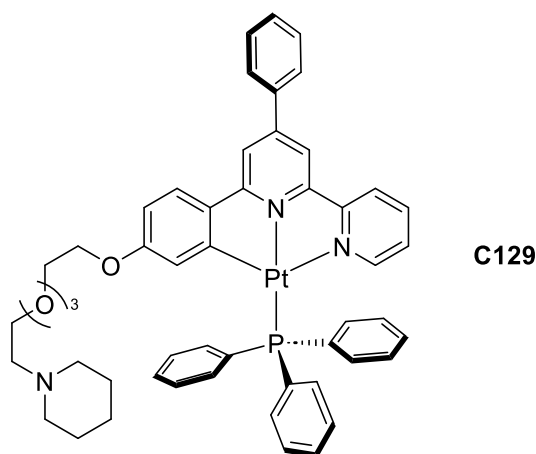


Рисунок 1.73. Структура комплекса Pt(II).

Комплекс платины **C130** (Рисунок 1.74) накапливаясь в митохондриях способствовал повышенной генерации АМК и дисфункции митохондрий, которая приводила к стрессу эндоплазматического ретикулула. Соединение также продемонстрировало способность ингибировать тиоредоксинредуктазу. В результате действия комплекса наблюдался запуск аутофагии и апоптоза, что способствовало дальнейшей гибели раковых клеток. В *in vivo* испытаниях на мышах комплекс продемонстрировал большую эффективность и меньшую острую токсичность, чем цисплатин [130].

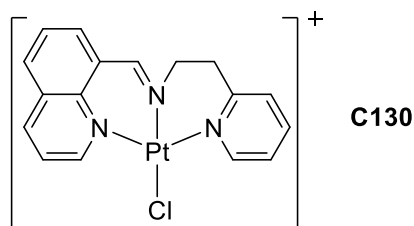


Рисунок 1.74. Структура комплекса Pt(II).

Серия заряженных комплексов платины **C131-C133** (Рисунок 1.75) показала высокую эффективность по отношению к клеточной линии рака легких A549. В ряду данных соединений комплекс **C133** накапливался преимущественно в митохондриях и вызывал заметные повреждения митохондриальной мембраны и дальнейшую митохондриальную дисфункцию. Индукция апоптоза при действии комплекса **C133** сопровождалась большим высвобождением цитохрома С из митохондрий, чем в случае цисплатина [131].

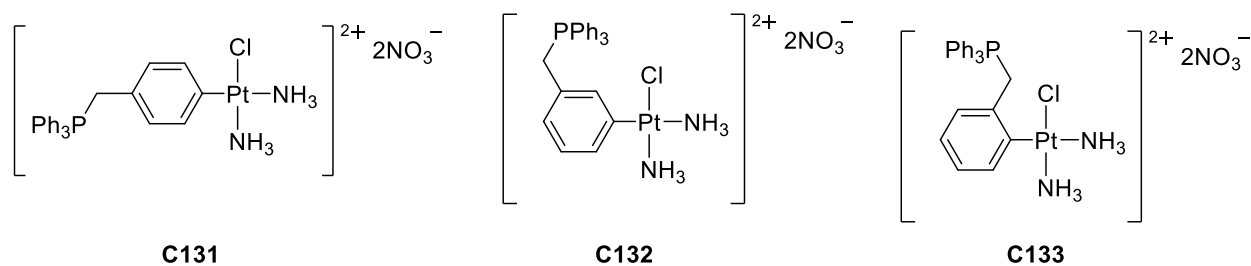


Рисунок 1.75. Структуры серии заряженных комплексов Pt(II).

Описаны примеры комплексов Pt(IV), действие которых связано с нарушением митохондриальных функций. Одним из примеров является соединение **C134**, в котором в аксиальное положение к платиновому центру введен лиганд, содержащий трифенилфосфониевую группу (Рисунок 1.76). Такая модификация цисплатина обеспечила более выраженное влияние на митохондрии, однако рост опухолевых клеток замедлялся не так эффективно, как в случае исходного цисплатина. Трифенилфосфониевая группа обеспечила более высокую растворимость **C134** в жирах, но при этом комплекс стал менее восприимчивым к ДНК, что, по-видимому, объясняется иным механизмом действия [132].

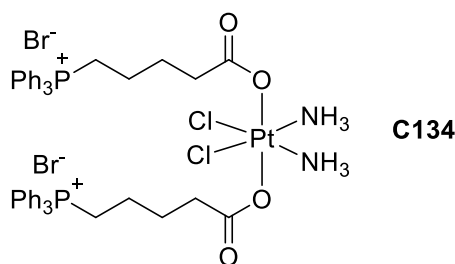
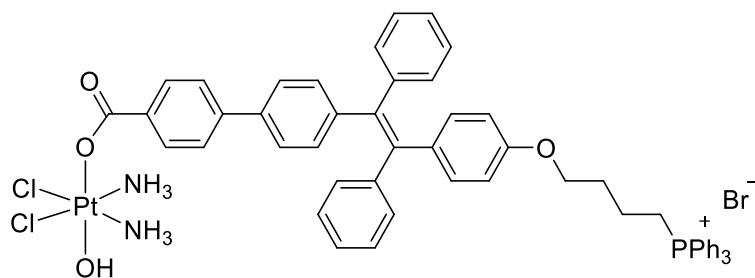


Рисунок 1.76. Структура комплекса Pt(IV) с трифенилфосфониевой группой.

Интересен пример комплекса Pt(IV) **C135** (Рисунок 1.77) для тераностики с люминесцирующим лигандом, который продемонстрировал уникальный механизм, включающий одновременную модуляцию апоптоза и аутофагии. Комплекс **C135** способствует значительному повышению уровня АМК, вызывает деполяризацию митохондриальной мембраны и приводит к существенным нарушениям морфологии и функции митохондрий. Помимо этого **C135** индуцирует повреждение ДНК и прерывание S-фазы клеточного цикла, что приводит к апоптозу раковых клеток и ингибированию аутофагии [133].



C135

Рисунок 1.77. Структура комплекса Pt(IV) – тераностического агента.

Описаны комплексы Pt(IV) с индолами **C136-C145** (Рисунок 1.78), которые известны своими антиоксидантными свойствами и способностью защищать от окисления липиды, но по своей природе являются прооксидантами. Идея работы состояла в том, чтобы обеспечить синергизм в прооксидантном действии как платины, так и органических лигандов. Предполагается, что при восстановлении Pt(IV) до Pt(II) высвобождающаяся индолкарбоновая кислота окисляется и превращается в прооксидант. Показано, что введение индолов в комплексы **C136-C145** способствует значительному увеличению продукции АМК, потере мембранного потенциала митохондрий, что в итоге приводит раковые клетки к каспазозависимой апоптотической гибели [134].

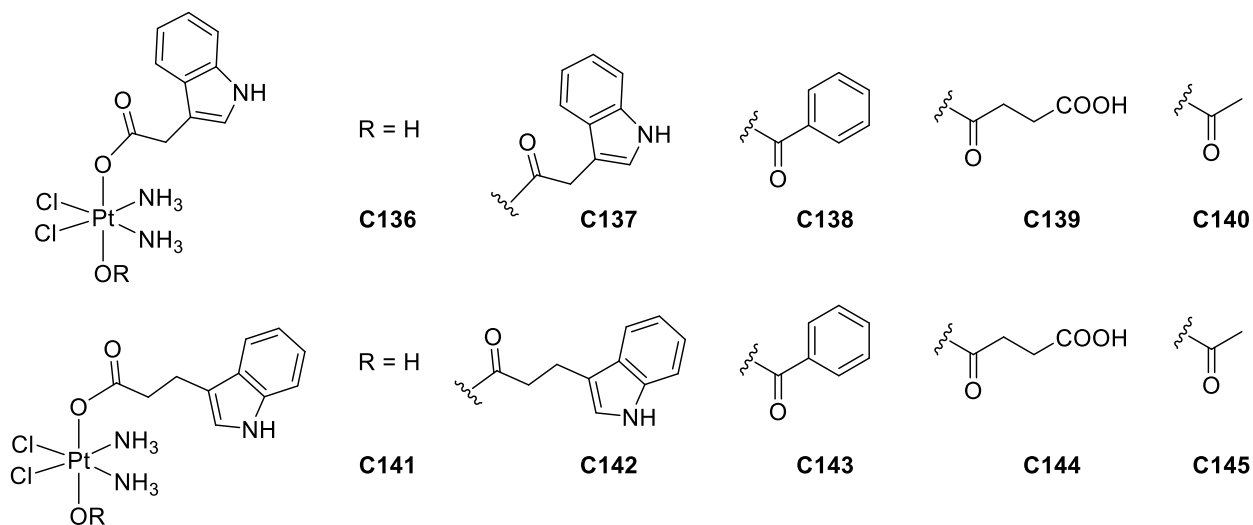


Рисунок 1.78. Структуры серии комплексов Pt(IV) с лигандами на основе индола.

1.4.3. Антиоксидантная защита при терапии препаратами платины и рутения

Выраженная системная токсичность препаратов платины существенно ограничивает их клиническое применение. Так как одним из ключевых факторов, лежащих в основе побочных эффектов платиновых соединений, является индукция окислительного стресса, сопровождающаяся избыточным образованием АМК и нарушением функционирования клеточных антиоксидантных систем, то особый интерес представляет разработка

терапевтических стратегий, направленных на защиту нормальных тканей от окислительных повреждений при сохранении противоопухолевой активности препаратов. На примере различных биологически активных соединений, обладающих антиоксидантной активностью, было показано, что использование антиоксидантов в комбинации с платиновыми препаратами может способствовать снижению выраженности токсических эффектов [135].

Описано нейропротекторное действие широко распространенного флавоноида нарингина, обладающего антиоксидантными свойствами (Рисунок 1.79). В *in vivo* исследованиях на крысах линии Wistar показано, что нарингин снижает уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ), карбонилирования белков и образования пероксида водорода, вызванных действием цисплатина. Нарингин также связывает свободные радикалы, предотвращает изменения активности ферментативных и неферментативных антиоксидантов, что способствует уменьшению окислительного стресса, вызванного действием цисплатина [136].

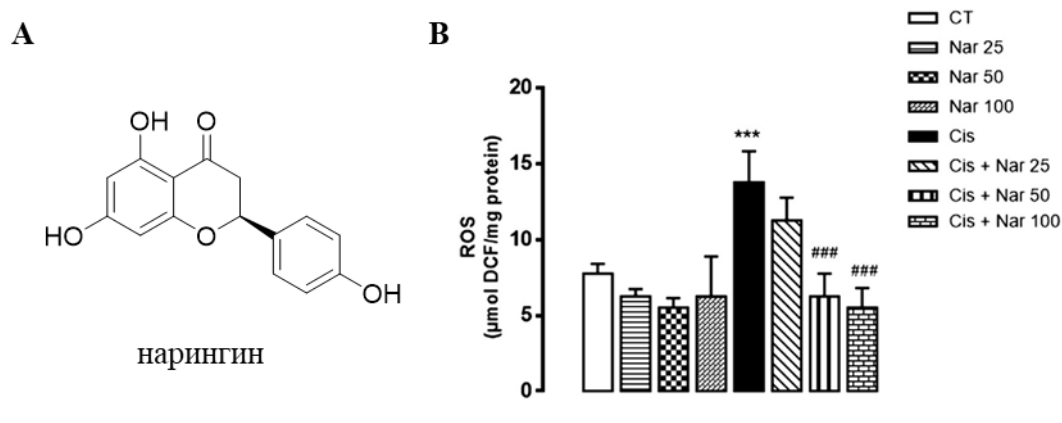


Рисунок 1.79. (А) Структура нарингина, (В) Снижение уровня АМК при совместном приеме цисплатина с нарингином [136].

Показана способность зингерона, эффективной ловушки свободных радикалов, оказывать нефропротекторное действие за счет подавления окислительного стресса (Рисунок 1.80). В *in vivo* исследованиях на крысах линии Wistar показано, что зингерон снижает уровень малонового диальдегида (MDA, основной маркер ПОЛ) и повышает уровень антиоксиданта глутатиона в почках крыс. Зингерон также обеспечивал активность ферментов-антиоксидантов в почечной ткани, действие которых было значительно снижено за счет воздействия цисплатина [137].

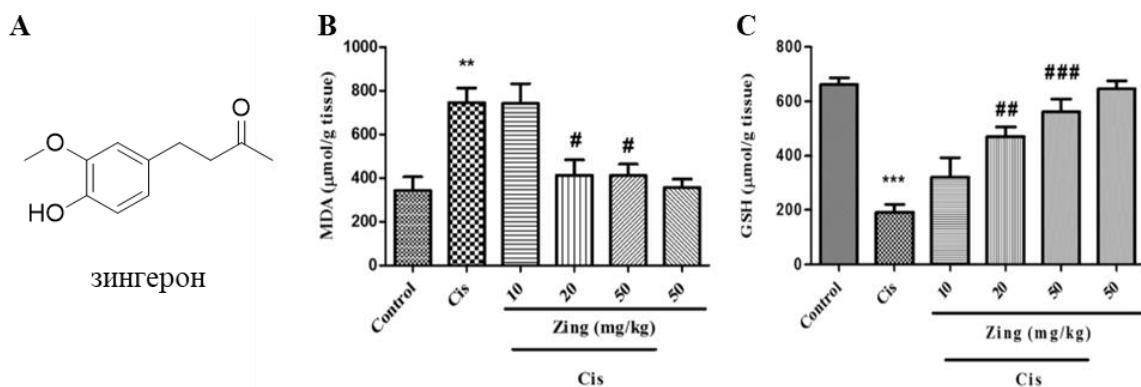


Рисунок 1.80. (А) Структура зингерона, (В) Влияние цисплатина и зингерона на уровень малонового диальдегида, (С) Влияние цисплатина и зингерона на уровень глутатиона [137].

Уролитин А также продемонстрировал высокую способность к нефропротекторному действию у мышей (Рисунок 1.81).

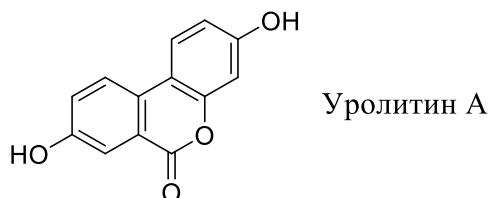


Рисунок 1.81. Структура уролитина А.

Предварительная обработка уролитином А обеспечила снижение уровня окислительного повреждения, вызванного цисплатином. Помимо этого, действие уролитина А способствовало снижению активности каспазы 3 и уровню фрагментации ДНК, что свидетельствует о способности уролитина А предотвращать апоптотическую гибели клеток, вызванную цисплатином. Уролитин А также восстанавливает антиоксидантную защиту, нарушенную действием цисплатина (Рисунок 1.82) [138].

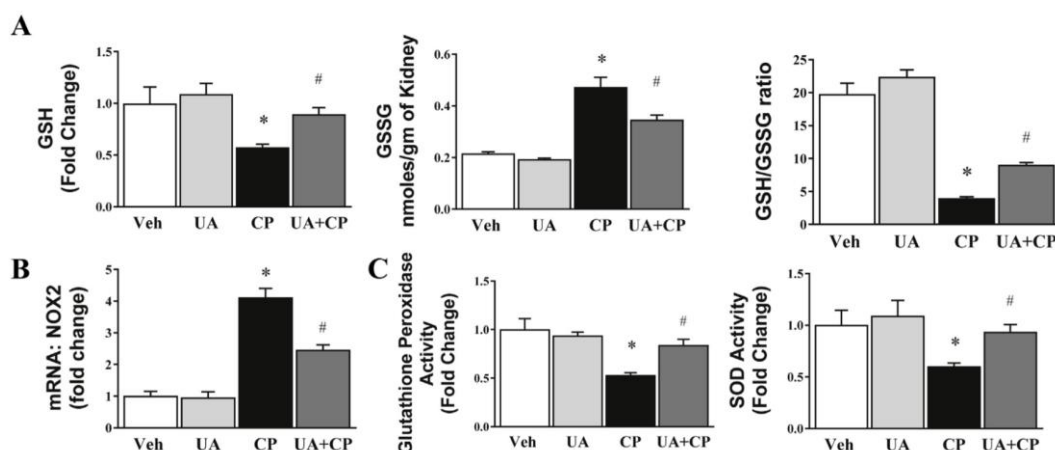


Рисунок 1.82. Действие уролитина А на А) Уровень глутатиона, В) уровень NADPH-оксидазы, С) активность супероксиддисмутазы [138].

Гепатопротекторное действие проявила диметилтиомочевина, что было показано в *in vivo* исследованиях на крысах Wistar. Снижение уровней малонового диальдегида и 4-гидрокси-2(Е)-ноненала (4-NHE) свидетельствует о защите от ПОЛ, а более высокий уровень глутатиона и NADPH говорит о восстановлении антиоксидантной защиты [139].

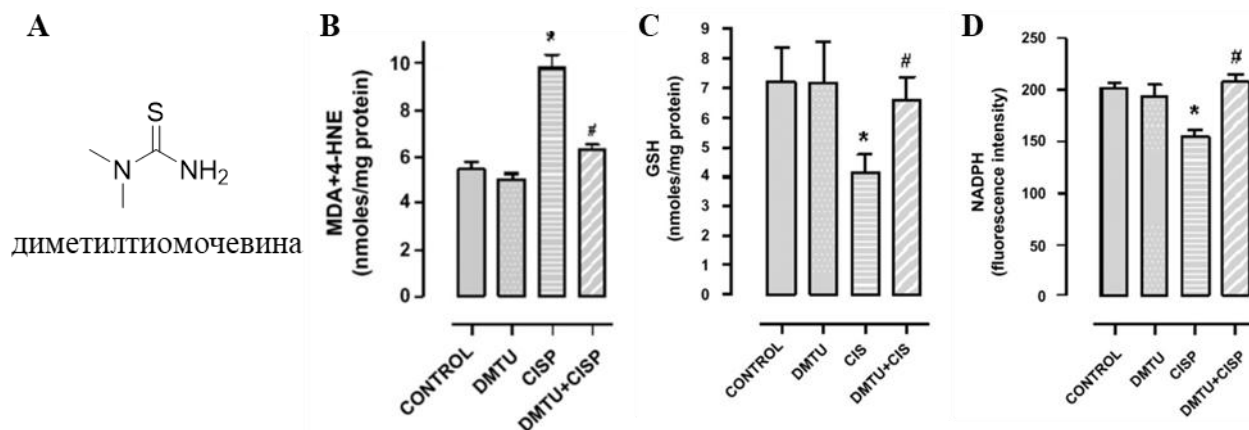


Рисунок 1.83. А) Структура диметилтиомочевина. Влияние диметилтиомочевина на уровни В) малонового диальдегида, С) глутатиона, D) NADPH [139].

Повышенное образование АМК в результате действия оксалиплатина приводит к значительной нейротоксичности этого препарата [140]. Исследовалась способность трех известных антиоксидантов N-ацетилцистеина, α-липоевой кислоты и витамина Е (Рисунок 1.84) снизить токсическое действие оксалиплатина в *in vivo* испытаниях на мышах с привитыми опухолями. Было показано, что антиоксиданты способны существенно снизить окислительные повреждения, возникающие в результате действия оксалиплатина, что подтверждалось снижением продуктов перекисного окисления липидов в различных тканях и уменьшением уровня АМК в спинном мозге [141].

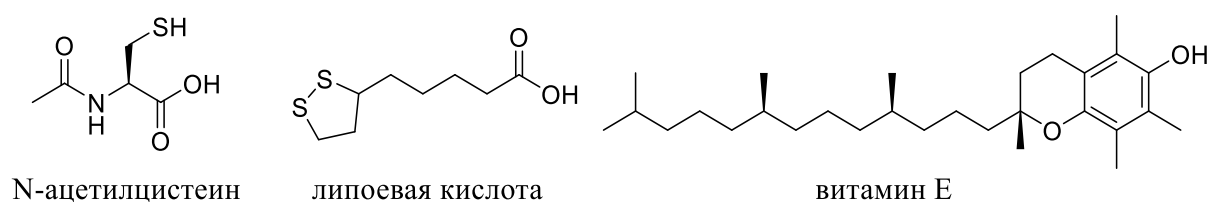


Рисунок 1.84. Структуры известных антиоксидантов, снижающих токсичное действие оксалиплатина.

Большой интерес представляют примеры, в которых были получены комплексы металлов с лигандами, проявляющими антиоксидантную активность.

Описано соединение **C146**, в котором в структуру комплекса платины введен лиганд на основе пиримидина и салицилальдегида. Показано, что способность соединения проявлять антиоксидантные свойства коррелирует с низкой токсичностью по отношению к нормальным

клеткам (Рисунок 1.85). На раковых клеточных линиях активность комплекса платины сопоставима с активностью цисплатина, в то время как на нормальной клеточной линии фибробластов кожи человека комплекс демонстрирует значительно меньшую токсичность, чем цисплатин [142].

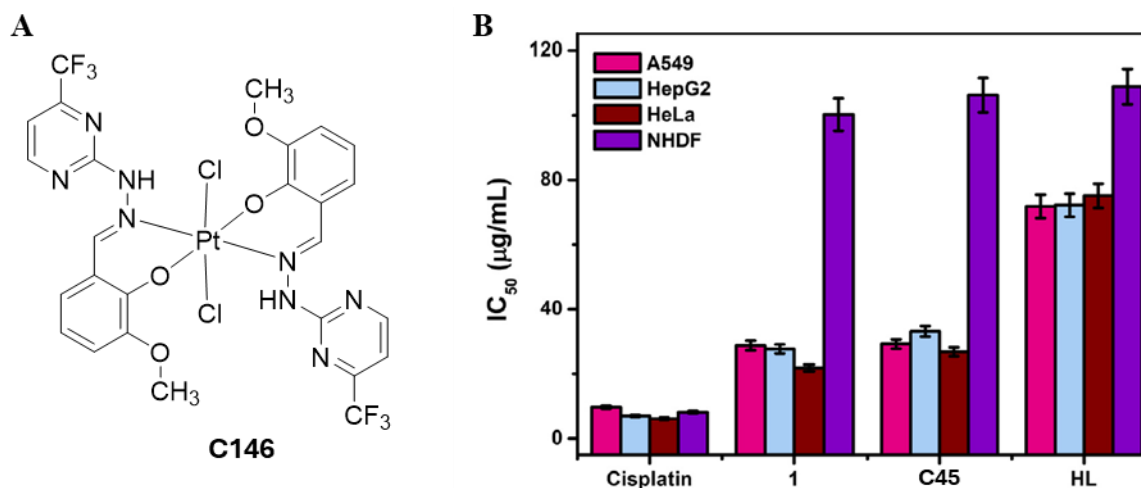


Рисунок 1.85. А. Структура комплекса Pt(IV) с антиоксидантным лигандом В. Активность цисплатина и **C146** на раковых и нормальных клеточных линиях [142].

Описаны подобные примеры и в ряду соединений рутения. Введение в структуру соединений Ru(III) и Ru(II) лиганда на основе бензимидазола позволило получить соединения, которые обладают умеренной активностью *in vitro* против раковых клеток, проявляя при этом селективность по отношению к раковым клеточным линиям (Рисунок 1.86) [143]. Дальнейшие испытания *in vivo* позволили показать, что соединение **C148** эффективно при действии на асцитную карциному Эрлиха у мышей и демонстрирует при этом низкую токсичность, что может быть связано с его способностью к антиоксидантному действию – соединение **C148** снижает уровень окислительного стресса и повышает уровень антиоксидантных ферментов, особенно супероксиддисмутаза (SOD), что способствует нормальному восстановлению клеток [143].

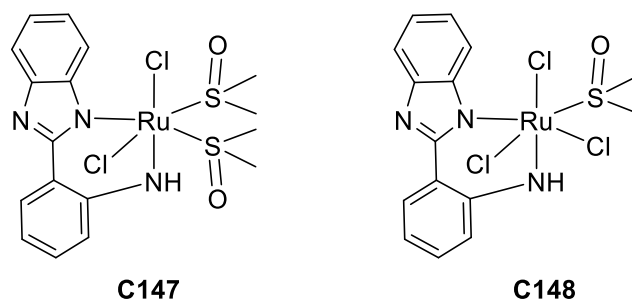


Рисунок 1.86. Структуры соединений Ru(II) и Ru(III) с лигандом на основе бензимидазола.

Таким образом одним из перспективных походов создания лекарственных кандидатов противоопухолевого действия на основе соединений металлов является подход, получивший название «молекулярная гибридизация». Этот метод заключается в объединении в одной гибридной молекуле двух или более фрагментов с доказанной фармакологической активностью и действующих на разные биологические мишени. В качестве таких фрагментов могут быть использованы лекарственные препараты, нашедшие применение в клинической практике.

Преимущества гибридных молекул описываются следующим образом:

- создание молекул мультитаргетного действия, что приводит к повышению эффективности действия;
- преодоление резистентности и снижение нежелательных побочных эффектов, что влияет на безопасность лекарственных кандидатов;
- управление токсичностью, фармакокинетическими характеристиками, соотношением липофильность/гидрофильность, метаболизмом лекарственных кандидатов;
- изменение редокс-характеристик и, следовательно, возможность вовлечения металлосодержащих соединений в процессы транспорта электрона в биологических системах и как следствие влияние на редокс-статус организма.

В качестве молекулярных компонентов гибридов перспективны соединения платины и рутения, для которых на фармацевтическом рынке представлен ряд эффективных лекарственных препаратов. Модификация их молекул с использованием метода «молекулярной гибридизации» позволяет осуществить введение как фрагментов препаратов противоопухолевого действия (например, препарат абиратерон), так и редокс-активных групп, обладающих антиоксидантной и мембранопротекторной активностями (например, препарат дибуфелон).

Применение данного подхода использовано в настоящей работе для достижения цели и решения поставленных задач.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ^{2,3}

В качестве основного приема молекулярного дизайна в данной работе использовался подход молекулярной «гибридизации», предполагающий объединение в одной молекуле атома металла и биологически активного фрагмента в качестве лиганда. Данная стратегия позволяет широко варьировать спектр биологической активности комплексов металлов. Важной задачей становится детальное исследование взаимосвязи между структурой новых соединений и их физико-химическими свойствами и биологической активностью. Особую значимость приобретает подход, основанный на использовании в качестве лигандов в комплексах металлов применяемых в клинической практике лекарственных препаратов, для которых установлен механизм действия и/или известна молекулярная мишень.

Первое направление работы посвящено дизайну соединений Pt и Ru с органическими лигандами на основе пространственно-затрудненных фенолов. Так как противоопухолевое действие соединений платины и рутения в значительной степени связано с нарушением редокс-гомеостаза клеток и индуцированием возникновения состояния окислительного стресса, то большой интерес представляет использование лигандов, способных участвовать в регуляции окислительно-восстановительных процессов в клетке. Пространственно-затруднённые фенолы известны выраженной антиоксидантной активностью и способностью эффективно взаимодействовать с реакционноспособными метаболитами кислорода, кроме того, известно, что антиоксидантные свойства фенольных соединений могут проявляться различным образом в зависимости от кислотности среды в тканях и клетках. Таким образом, включение подобных фрагментов в координационную сферу комплексов металлов предоставляет потенциал для получения соединений с различным поведением в нормальных и раковых тканях и клетках. Большой интерес представляет возможность получения новых металлосодержащих структур с антиоксидантными лигандами, которые могли бы выступать в качестве протекторов, снижая

² При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Tyurin V.Yu., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Nazarov A.A., Milaeva E.R. RuII and RuIII complexes with 2,6-di-tert-butylphenol ligands: synthesis, electrochemical behaviour, antioxidant properties and antiproliferative activity // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, № 1. – pp. 74-77. EDN: ZMRYZZ. Импакт-фактор 1,7 (JIF); 0.4 п.л., личный вклад автора 70%.
2. **Antonets A.A.**, Spitsyna E.V., Tyurin V.Yu., Mazur D.M., Yakovlev D.S., Babkov D.A., Pshenichnikova M.S., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Ruthenium complexes with abiraterone acetate as antiproliferative agents // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2025. – Vol. 262. – P. 112754. EDN: ZFRKQN Импакт-фактор 3,2 (JIF); 0.92 п.л., личный вклад автора 60%.
3. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Serkova T.P., Shevtsova E.F., Yakovlev D.S., Pshenichnikova M.S., Ibragimova U.M., Litvinov R.A., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Novel Cytotoxic Pt(IV) Compounds with Improved Safety Profiles // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2026. – Vol. 27, № 4. – P. 1750. EDN: VNQEFH. Импакт-фактор 4,9 (JIF); 2.08 п.л., личный вклад автора 50%.

³ Нумерация соединений не совпадает в автореферате и тексте диссертации.

токсичность соединений платины и рутения по отношению к нормальным клеткам. В качестве таких лигандов выбраны лекарственный препарат дибуфелон и его аналоги.

Вторым направлением работы является дизайн соединений с органическими лигандами стероидного типа. Стероидные гормоны и их производные способны взаимодействовать со специфическими клеточными рецепторами, которые часто сверхэкспрессированы в ряде гормонозависимых опухолей. Введение стероидных фрагментов в структуру металлодержащих соединений может способствовать направленной доставке комплексов в опухолевые клетки, повышению клеточного накопления и изменению селективности их действия. Особый интерес представляет возможность объединения металла с лигандом, который может выступать в роли дополнительного фармакологически активного компонента и взаимодействовать с собственной молекулярной мишенью. Совместное действие фрагментов может приводить к изменению механизма действия соединений металлов и к усилению противоопухолевой активности за счет мультитаргетности. Таким лигандом является лекарственный препарат абиратерон.

Цель настоящего исследования состояла в получении новых комплексов платины и рутения с органическими лигандами фенольного и стероидного типа – структурными фрагментами лекарственных препаратов, исследовании их антиоксидантной и цитотоксической активности *in vitro* и определение зависимости «структура – активность».

В задачи работы входит (1) разработка синтетических подходов для получения металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV) с антиоксидантными лигандами фенольного типа на основе лекарственного препарата дибуфелон и его аналогов, (2) разработка синтетических подходов для получения металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV) с лигандами стероидного типа на основе абиратерона – препарата для терапии кастрационно-резистентного рака предстательной железы, (3) исследование физико-химических характеристик полученных новых металлоорганических соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV), (4) исследование антиоксидантной активности *in vitro* полученных новых соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV), содержащих в своей структуре препарат дибуфелон и лиганды на его основе, (5) исследование цитотоксической активности полученных новых соединений Ru(II), Ru(III) и Pt(IV) *in vitro* на панели клеточных линий рака человека и на нормальных клетках, установление зависимости «структура-активность» и выбор соединений-хитов для дальнейших исследований.

2.1. Комплексы рутения и платины с лигандами на основе дибуфелона

Значительный интерес в качестве антиоксидантных агентов представляют соединения, содержащие в своей структуре фенольные фрагменты. Многие широко известные и активно

используемые экзогенные антиоксиданты представляют собой соединения фенольного типа, в частности витамин Е (Рисунок 2.1). Такие антиоксиданты могут предотвращать окислительное повреждение биомолекул за счет нейтрализации активных метаболитов кислорода [144].

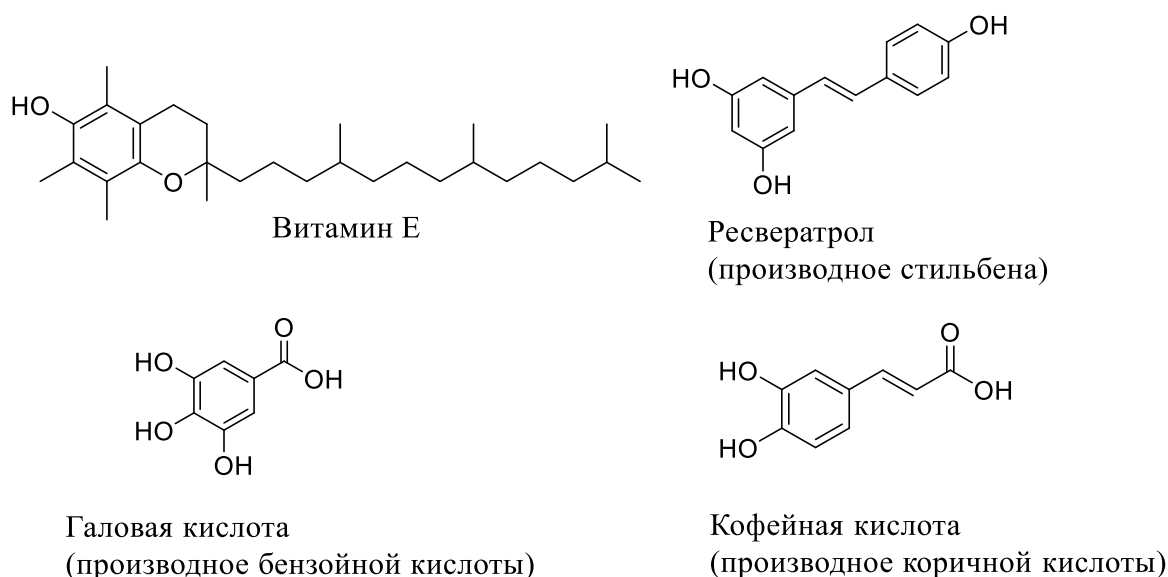


Рисунок 2.1. Структуры известных антиоксидантов, содержащих фенольный фрагмент.

Антиоксидантное действие фенолов обусловлено наличием в их структуре гидроксильной группы, способной стабилизировать свободные радикалы и выступать в качестве донора атома водорода.

При взаимодействии фенольной группы ArOH с пероксильным радикалом образуется резонансно-стабилизированный арилокси-радикал $\text{ArO}^\bullet$, обладающий низкой реакционной способностью, что предотвращает дальнейшее развитие радикальной цепи, которое могло бы приводить к окислительным повреждениям [145]. Наличие объемных заместителей в *орто*-положениях к гидроксильной группе обеспечивает увеличение антиоксидантного потенциала соединений, что связано с величинами энергий разрыва химических связей и стабилизации образующегося арилокси-радикала в связи со стерическими затруднениями [146, 147].

Фенолы являются важным структурным компонентом, который часто встречается и в природных соединениях, и в структуре одобренных лекарственных препаратов (Рисунок 2.2). Наличие фенольного фрагмента может обеспечивать разнообразное фармакологическое действие лекарственных препаратов [148].

Пропофол является снотворным средством, которое используется в клинической практике для поддержания общей анестезии. Считается, что механизм его действия связан с активацией ГАМК-рецепторов [149]. Оксиметазолин используется как сосудосуживающее средство и является селективным агонистом α_1, α_2 -адренорецепторов. Парацетамол и салициловая кислота

проявляют анальгезирующее и противовоспалительное действия, ингибируя фермент циклооксигеназа [150, 151].

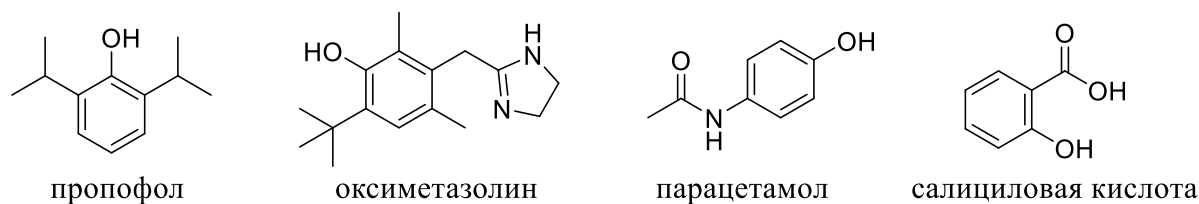


Рисунок 2.2. Примеры лекарственных препаратов, содержащих фенольный фрагмент.

С точки зрения антиоксидантных свойств перспективны соединения с пространственно-затрудненной фенольной группой, например, содержащие *трет*-бутильные заместители. В ряду лекарственных препаратов подобный фрагмент встречается в структуре дарбуфелона и дибуфелона (Рисунок 2.3).

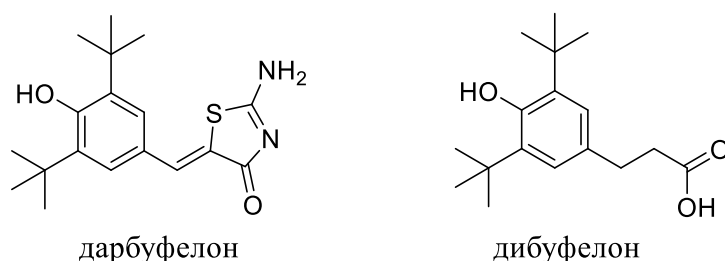


Рисунок 2.3. Примеры препаратов, содержащих фенольные и *трет*-бутильные заместители.

Дарбуфелон представляет собой соединение с противовоспалительными, противосудорожными и потенциальными противораковыми свойствами. В настоящее время не является одобренным лекарственным средством, проходит III фазу клинических испытаний, проводимых компаниями Pfizer и Zhuhai United Laboratories, для лечения ревматоидного артрита [152].

Дибуфелон (фенозановая кислота, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовая кислота) является зарегистрированным в Российской Федерации препаратом для терапии эпилепсии. Он применяется также в качестве ноотропного препарата, который предотвращает судороги и деменцию. Помимо использования в качестве индивидуального лекарственного препарата под названием «Дибуфелон», фенозановая кислота также выступает в качестве одного из действующих веществ в противоожоговом препарате «Альгимаф» [153]. В доклинических исследованиях дибуфелона было показано, что соединение не проявляет токсичности, но в некоторых случаях наблюдается подавление развития спонтанных опухолей у лабораторных животных [154].

В рамках данной работы в качестве лиганда, способного проявлять антиоксидантные свойства, был выбран клинически используемый препарат дибуфелон. Использование клинически применяемых соединений в качестве структурных платформ представляет собой перспективную стратегию рационального дизайна гибридных биологически активных молекул, поскольку такие структуры уже характеризуются установленным профилем биологической активности и фармакологической безопасности. Некоторые структурные модификации исходного лекарственного агента позволяют направленно изменять его свойства, включая способность координации к атомам металлов.

Органические лиганды для гибридных соединений платины и рутения представлены как дибуфелоном, так и его аналогами с меньшей длиной алкильной цепи между ароматическим кольцом и карбоксильной группой, связанные через линкерные фрагменты различной длины с металлосодержащими центрами Ru(II) типа RAPTA, комплексами Ru(III) типа NAMI и комплексами Pt(IV) на основе цисплатина и оксалиплатина. (Рисунок 2.4).

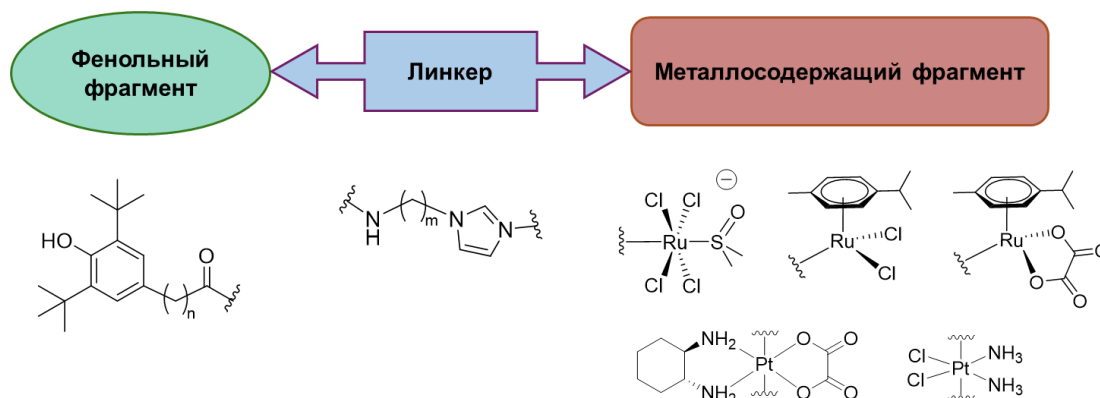


Рисунок 2.4. Идея дизайна гибридных соединений рутения и платины с протекторным лигандом.

2.1.1. Синтез лигандов, содержащих фенольный фрагмент

Для возможности введения фенозановой кислоты (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислоты) и ее аналогов (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилуксусной кислоты и 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты) в лигандное окружение соединений рутения получены органические лиганды, содержащие в своей структуре имидазольный фрагмент, способный координироваться к атому Ru. Для дальнейшего исследования зависимости активности соединений от их структуры также получен лиганд, не содержащий гидроксильной группы (Рисунок 2.5).

Полученные *in situ* хлорангидриды кислот вводили в реакцию с имидазоламинами, используя в качестве основания либо избыток исходного амина (в случае коммерчески доступного N-(3-аминопропил)имидазола), либо триэтиламин [155, 156]. Лиганд **8a** выпадал из

реакционной смеси в виде осадка, который выделяли фильтрованием, лиганды **8b-8f** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:этанол (8:1).

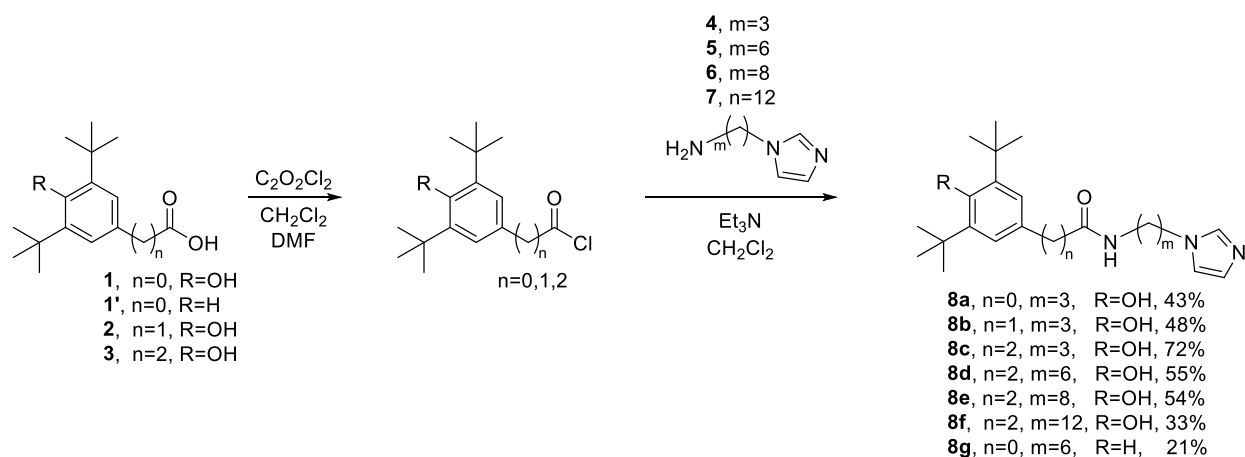


Рисунок 2.5. Схема синтеза лигандов, содержащих фенольный фрагмент **8a-8g**.

Полученная серия лигандов представляет собой набор соединений, отличающихся длиной линкера как между фенольной и амидной группой, так и между амидной группой и имидазольным фрагментом.

Чистоту и строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. В спектре ЯМР 1H лиганда **8c** (Рисунок 2.6) можно наблюдать появление характерных сигналов, в частности, характерный синглет в области сильного поля, который соответствует *трет*-бутильным заместителям (1.41 м.д.), сигналы в области химических сдвигов 1.9 – 3.9 м.д., которые относятся к CH_2 группам линкерной цепи. Сигналы ароматических протонов и имидазольного фрагмента в области слабого поля (6.8 – 7.5 м.д.).

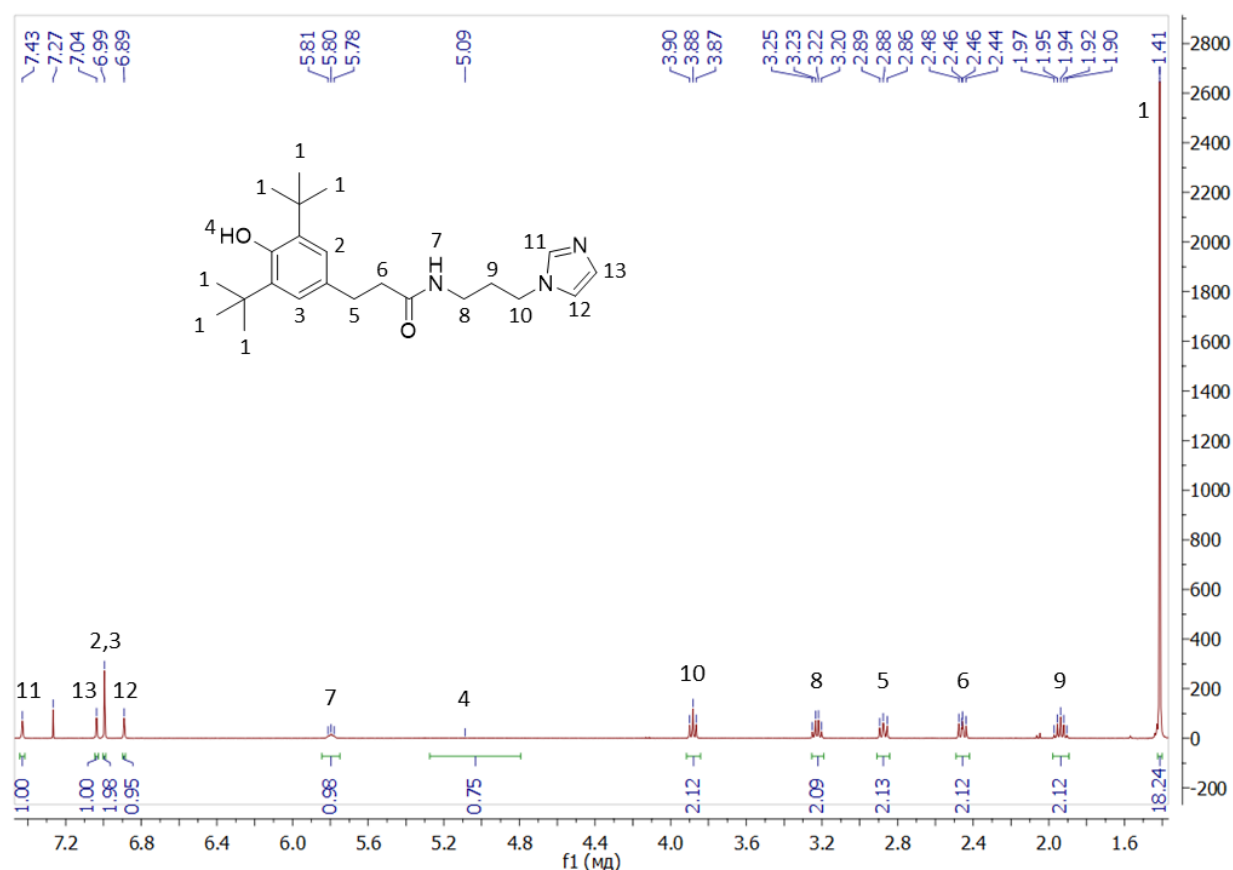


Рисунок 2.6. ЯМР ^1H спектр для лиганда **8c**, CDCl_3 .

2.1.2. Синтез соединений Ru(II) с фенольными лигандами

Полученные лиганды использовали для синтеза двух серий металлоорганических соединений Ru(II) типа RAPTA, которые содержали в своей структуре различные уходящие группы – более лабильные хлорные лиганды и более устойчивые к лигандному обмену остатки щавелевой кислоты.

В результате реакции органических лигандов **8a-8g** с исходным димерным комплексом Ru при перемешивании в хлористом метиле в течение 12 ч получены соединения Ru(II) с хлоридными лигандами **9a-9g** (Рисунок 2.7) [156, 157].

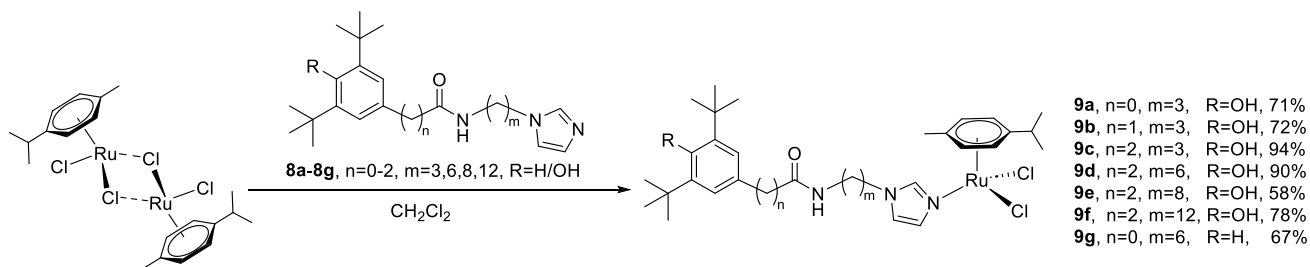


Рисунок 2.7. Схема синтеза соединений Ru(II) **9a-9g**.

Продукты выделяли осаждением из реакционной смеси в случае комплексов **9a**, **9c** или путем удаления растворителя и промыванием продуктов эфиром для комплексов **9b**, **9d-9f**. Все

комплексы рутения получены в виде красно-коричневых порошков. Чистоту и строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Для комплексов **9a-9g** в масс-спектрах наблюдается характерный сигнал $[M-Cl]^+$, изотопное распределение которого хорошо согласуется с расчетным и подтверждает наличие атомов Ru (Рисунок 2.8).

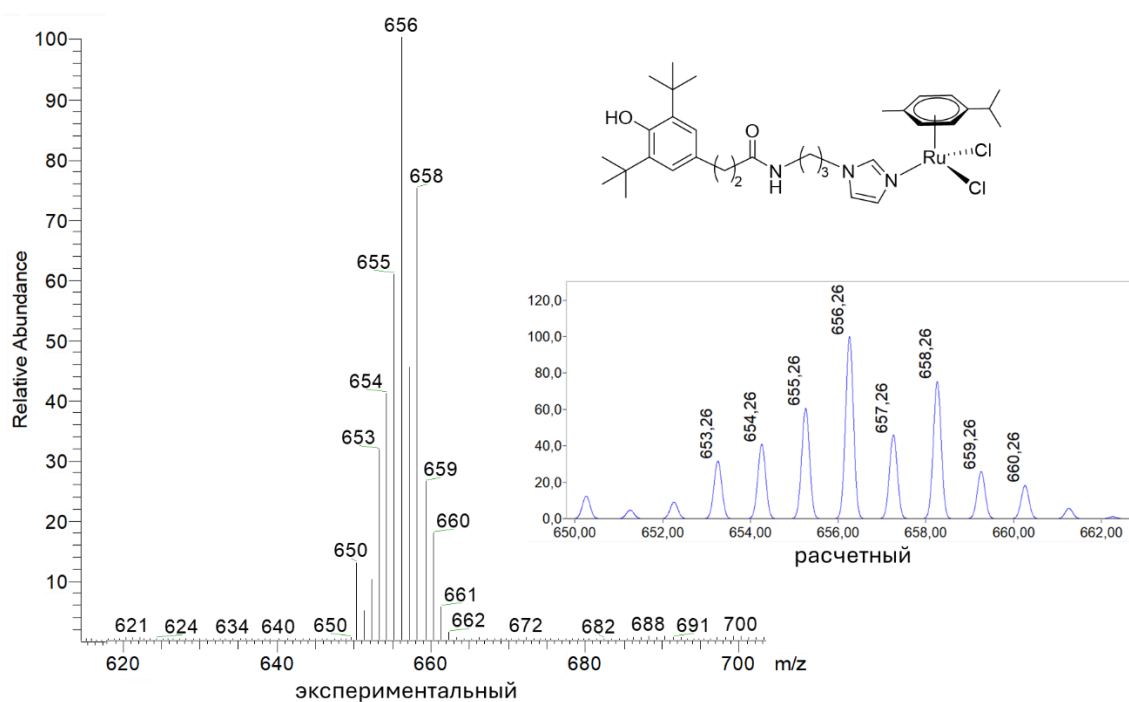


Рисунок 2.8. Масс-спектр комплекса **9c**.

Для получения соединений Ru(II) с остатками щавелевой кислоты предварительно в результате взаимодействия исходного димерного комплекса рутения с оксалатом серебра *in situ* получали описанный ранее оксалатный аква-комплекс, который затем вводили в реакцию с лигандами **8a-8g** в метаноле при перемешивании в течение 12 ч (Рисунок 2.9) [156, 157]. Комплексы Ru **10a-10g** выделяли в виде желтых порошков методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:метанол (2:1). Чистоту и строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

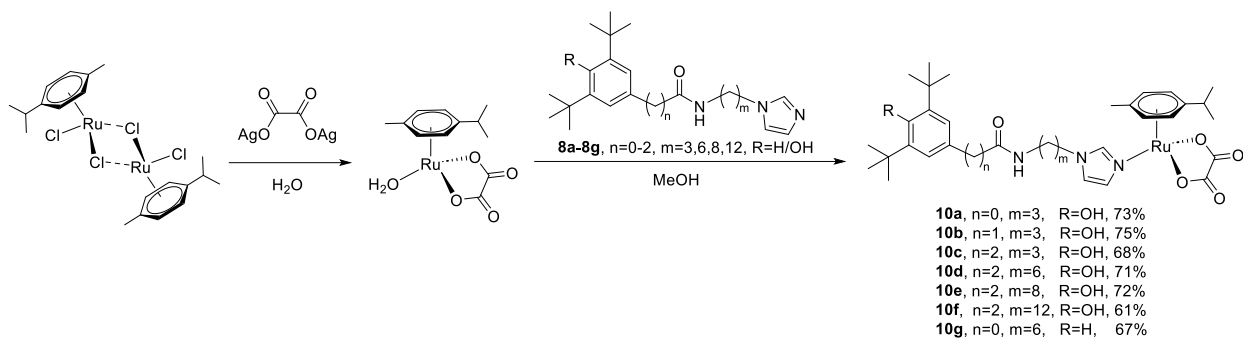


Рисунок 2.9. Схема синтеза соединений Ru(II) **10a-10g**.

Для комплексов **10a-10g** в масс-спектрах наблюдается характерный сигнал $[M+Na]^+$, изотопное распределение которого хорошо согласуется с расчетным (Рисунок 2.10).

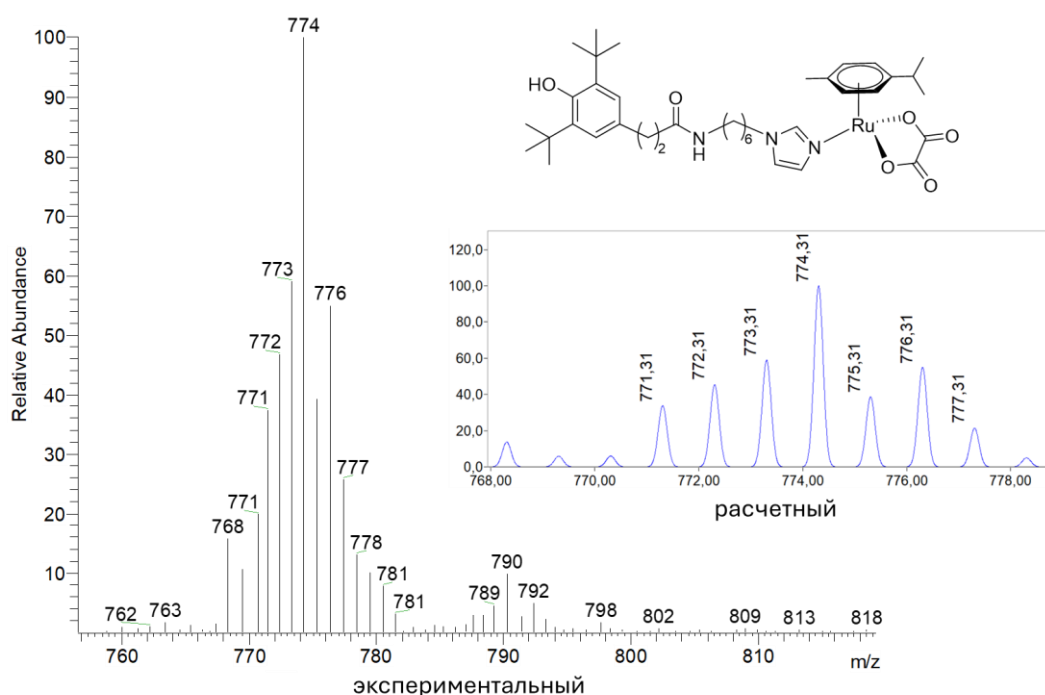


Рисунок 2.10. Масс-спектр комплекса **10d**.

В спектре ЯМР ^1H для лиганда **8c** и полученных комплексов **9c** и **10c** можно отметить появление характерных сигналов, свидетельствующих об образовании комплексов (Рисунок 2.11). В области сильного поля появляются сигналы, соответствующие протонам 4-изопропилтолуола: дублет (1.24 м.д. для **9c**, 1.26 м.д. для **10c**) и мультиплет (2.85 м.д. для **9c**, 2.77 м.д. для **10c**), относящиеся к протонам изопропильного заместителя и синглет (2.06 м.д. для **9c**, 2.14 м.д. для **10c**), соответствующий протонам метильного заместителя. Смещение сигналов протонов имидазольного фрагмента на ~ 0.5 м.д. также свидетельствует о координации лиганда к атому рутения.

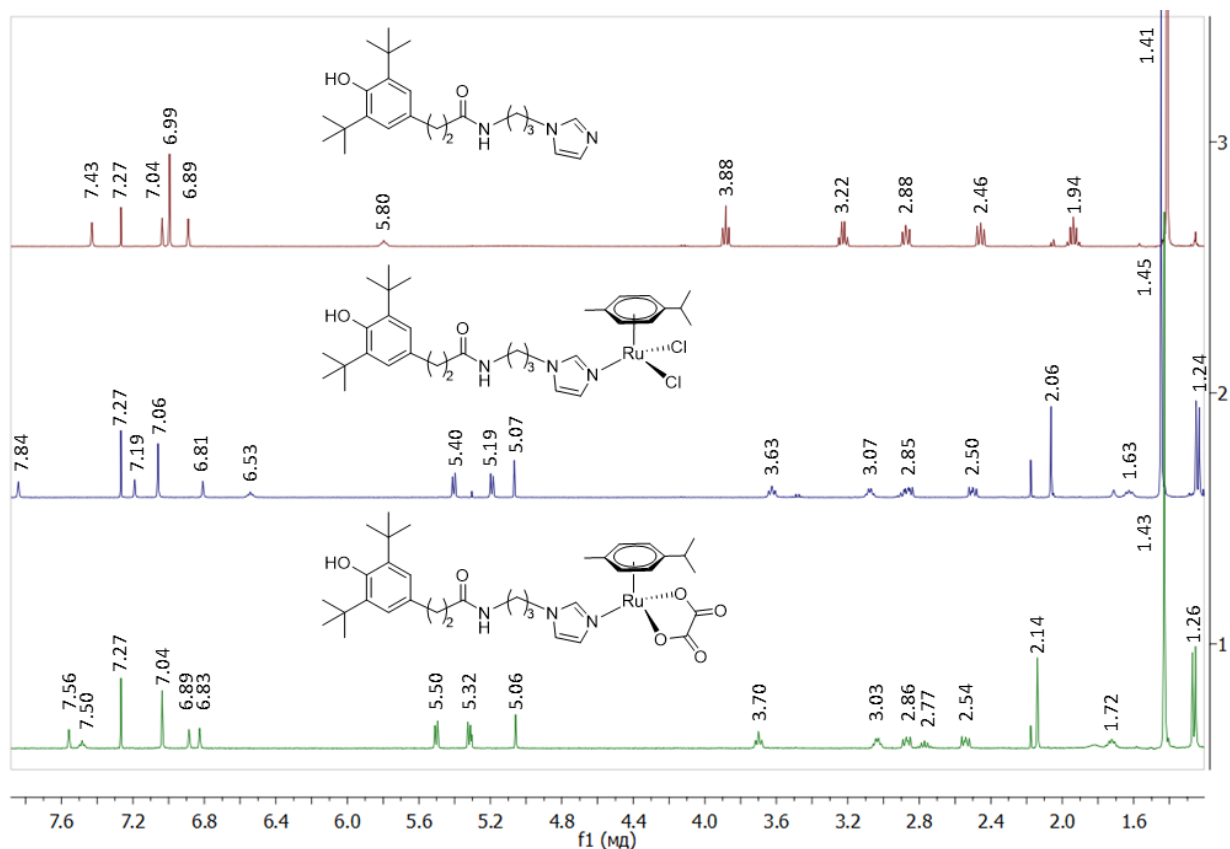


Рисунок 2.11. ЯМР ^1H спектры для лиганда **8c** и комплексов **9c**, **10c**, CDCl_3 .

При проведении биологических испытаний обычно применяют водные растворы с добавлением ДМСО, который необходим для улучшения растворимости исследуемых веществ. Соединения Ru(II) в присутствии ДМСО часто подвергаются реакциям лигандного обмена, в результате которых образуется равновесная смесь, в которой присутствуют исходные соединения и комплексы с молекулой ДМСО, координированной к рутению [158, 159]. Для полученных соединений Ru(II) с использованием метода ЯМР-спектроскопии оценивали их устойчивость к реакциям лигандного обмена при добавлении ДМСО (Рисунок 2.12). Результаты эксперимента подтвердили высокую инертность соединений с оксалатными лигандами **10a-10g** в реакциях лигандного обмена. В ЯМР ^1H спектрах для комплексов, содержащих остатки щавелевой кислоты, наблюдаются сигналы только исходного соединения как до, так и после добавления ДМСО. В то время как в случае соединений Ru(II) **9a-9g**, содержащих атомы хлора в координационной сфере, при добавлении ДМСО в спектре наблюдается появление удвоенных сигналов, что свидетельствует об образовании новых комплексов в результате лигандного обмена.

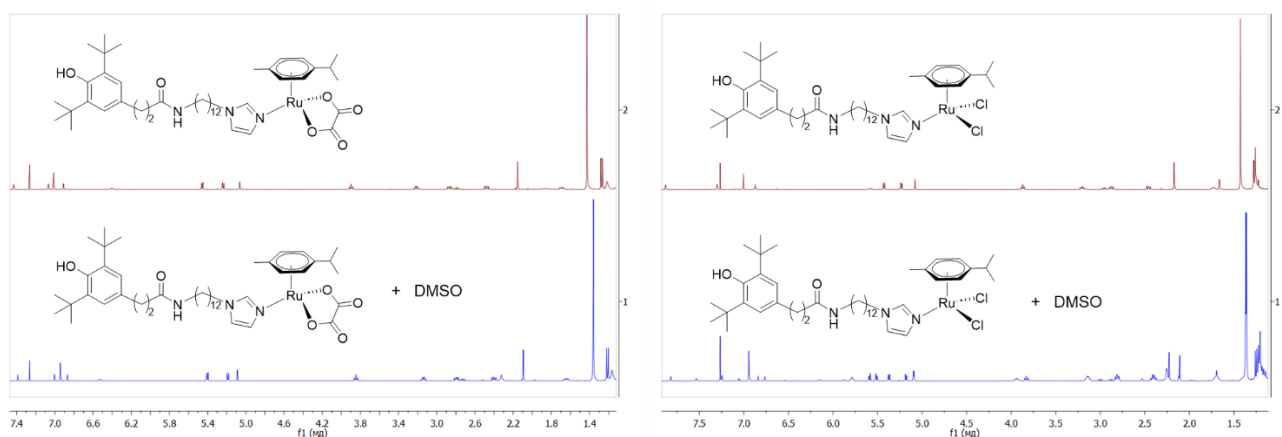


Рисунок 2.12. Изменение спектров ЯМР ^1H комплексов **10f** и **9f** в CDCl_3 и при добавлении ДМСО (через 20 ч).

2.1.3. Синтез соединений Ru(III) с фенольными лигандами

Комплексы Ru(III) типа NAMI **11a-11f** получали в результате взаимодействия ранее полученных органических лигандов **8a-8f** с солью рутения $[\text{RuCl}_4(\text{DMSO})_2]^- \text{Na}^+$ с использованием известной в литературе методики (Рисунок 2.13) [156, 160]. При перемешивании в ацетоне в течение 12 ч происходит реакция лигандного обмена одной молекулы ДМСО в исходном комплексе Ru на органический лиганд с имидазольным фрагментом **8a-8f**. Продукты **11a**, **11b**, **11d**, **11f** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон:петролельный эфир (2:1). Комплекс **11c** получали осаждением из реакционной смеси гексаном, комплекс **11e** выделяли путем удаления растворителя в вакууме и промывания продукта эфиром. Все комплексы были получены в виде красно-оранжевых порошков.

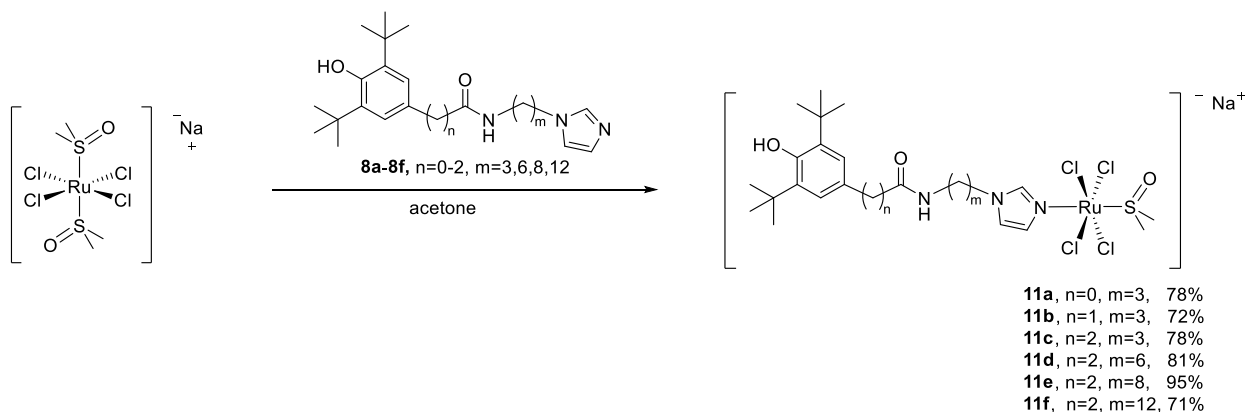


Рисунок 2.13. Схема синтеза комплексов Ru(III) **11a-11f**.

В связи с парамагнитным характером комплексов Ru(III) метод спектроскопии ЯМР не использовался для подтверждения структуры соединений, чистота и состав полученных соединений были подтверждены методами масс-спектрометрии и элементного анализа. Для

комплексов **11a-11f** в масс-спектрах наблюдается характерный сигнал $[M-Na]^+$, изотопное распределение которого хорошо согласуется с расчетным (Рисунок 2.14).

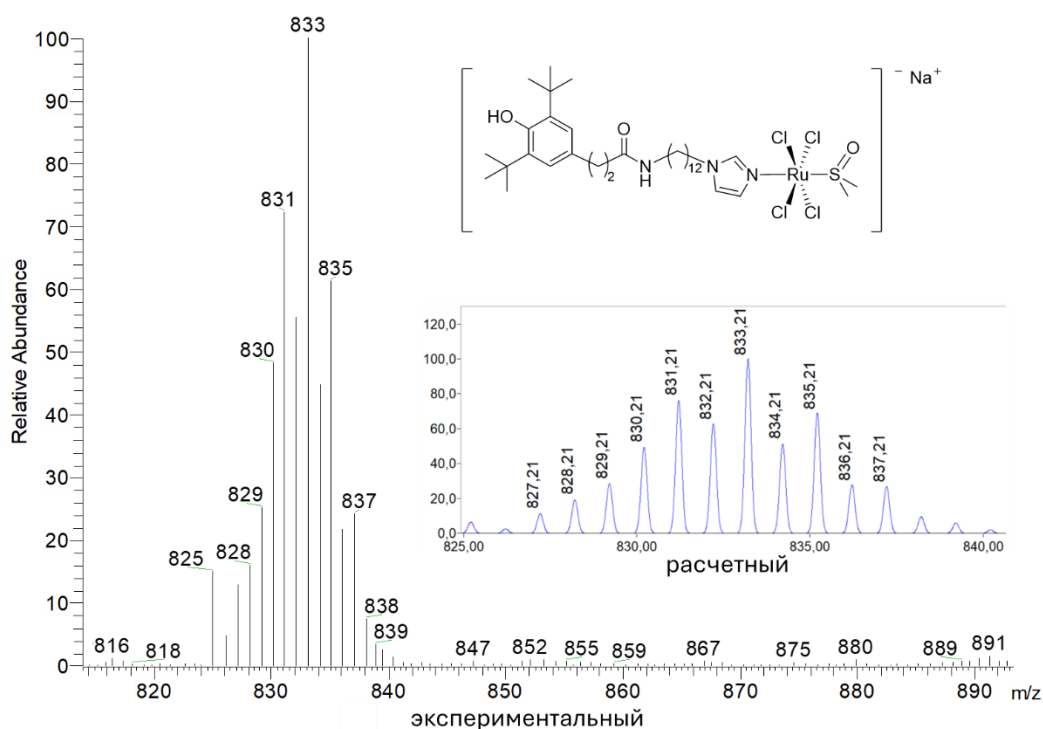


Рисунок 2.14. Масс-спектр комплекса **11f**.

2.1.4. Синтез соединений Pt(IV) с фенольными лигандами

Для получения комплексов Pt(IV) предварительно осуществлялось окисление доступных соединений Pt(II) – цисплатина и оксалиплатина до гидроксокомплексов Pt(IV) **12-14** по известным методикам [161, 162] (Рисунок 2.15).

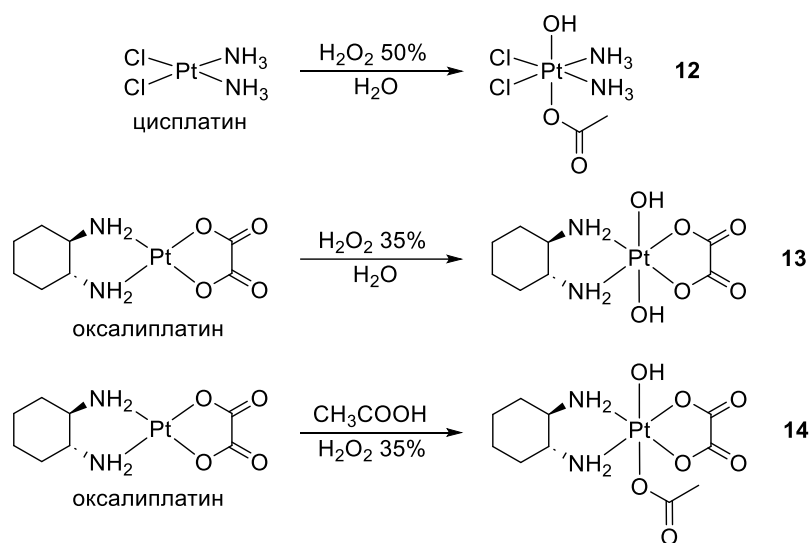


Рисунок 2.15. Схема синтеза гидроксокомплексов Pt(IV) **12-14**.

Комплексы Pt(IV) с лекарственным препаратом дибуфелон (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислоты) и его аналогами (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилуксусной кислоты, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойной кислоты, 3,5-ди-*трет*-бутилбензойной кислоты) получали из гидроксокомплексов **12-14** (аналогов цисплатина и оксалиплатина) (Рисунок 2.16) [163, 164]. Все соединения синтезировали в результате взаимодействия полученных *in situ* хлорангидридов соответствующих кислот **1-4** с соединениями Pt(IV) **12-14** при перемешивании в ацетоне в течение 24 ч. Комплекс **12a** получали при удалении растворителя в вакууме и промывании продукта хлористым метиленом. Соединения **13a-c** и **14a-c** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системах ацетон:петролейный эфир (1:1 и 3:2 соответственно). Комплексы **13d** и **14d** выделяли упариваем реакционной смеси до минимального объема и дальнейшим высаждением продуктов диэтиловым эфиром. Все соединения получены в виде бесцветных порошков или порошков светло-желтого до ярко-желтого цвета.

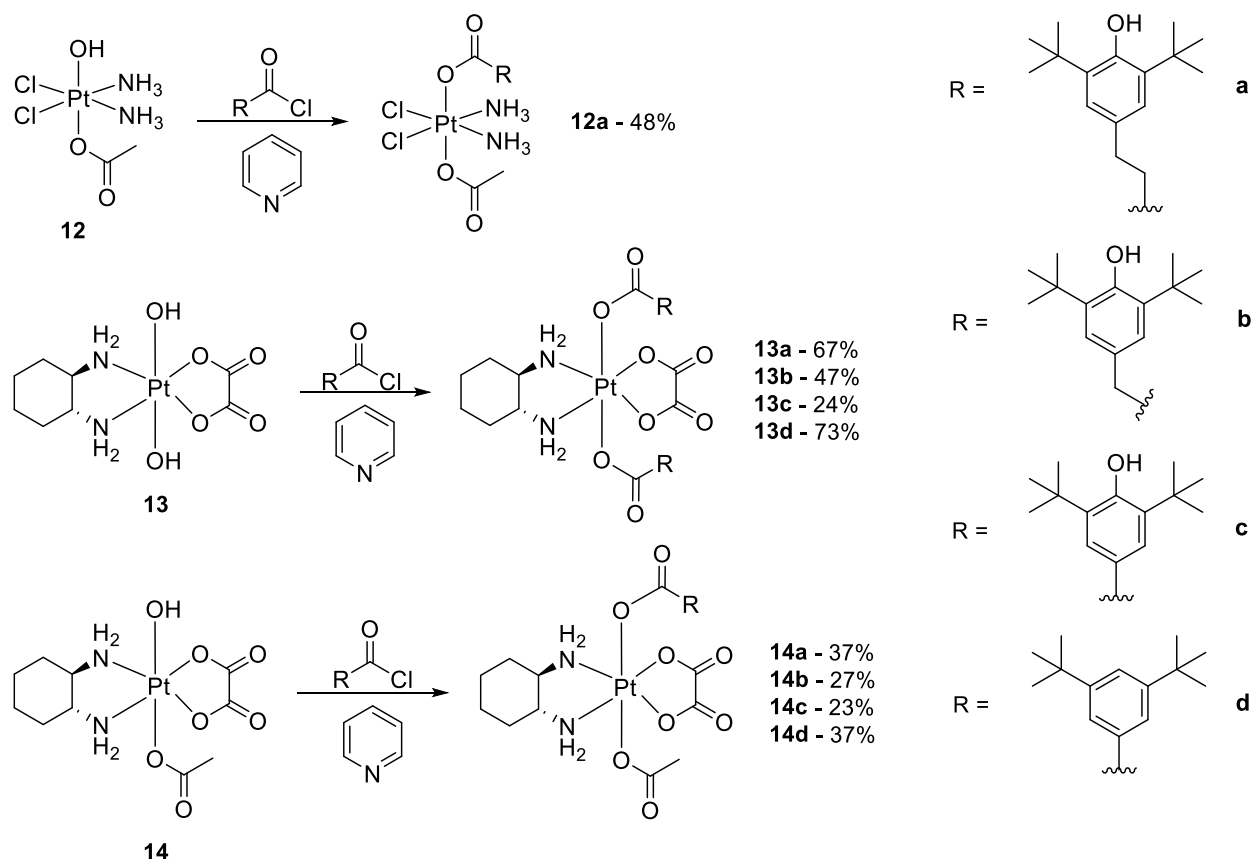


Рисунок 2.16. Схема синтеза комплексов Pt(IV) **12a**, **13a-13d**, **14a-14d**.

Чистоту и строение полученных соединений подтверждали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Для всех полученных комплексов Pt(IV) наблюдается появление характерных сигналов, которые свидетельствуют об образовании комплексов. Для ряда соединений **13a-13d** на основе

оксалиплатина с двумя фенольными лигандами на примере спектра ЯМР ^1H для комплекса **13a** (Рисунок 2.17) можно отметить характерный синглет в области сильного поля (1.36 м.д.), соответствующий протонам *tert*-бутильного заместителя и сигналы, относящиеся к протонам циклогексанового кольца: мультиплет (2.48 м.д.), дублеты (2.09 м.д. 1.47 м.д.) и триплет (1.07 м.д.). В области слабого поля присутствуют синглет (6.90 м.д.), относящийся к ароматическим протонам фенольного фрагмента и уширенные синглеты (8.36 м.д. и 8.31 м.д.), которые соответствуют протонам аминогрупп циклогексилдиамина.

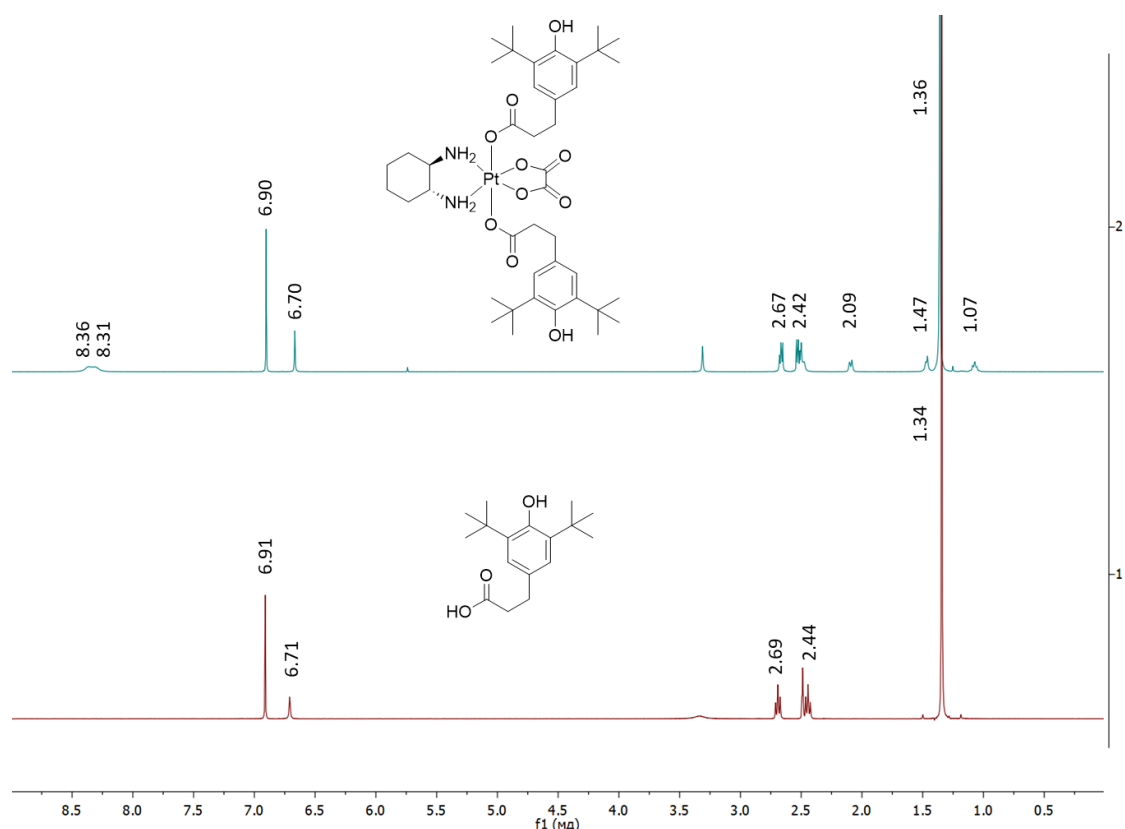


Рисунок 2.17. ЯМР ^1H спектры комплекса **13a** и фенозановой кислоты **3**, DMSO-d^6 .

Для комплексов **13a-d** в масс-спектрах наблюдаются характерные сигналы, которые можно отнести к $[\text{M-H}]^-$, изотопное распределение которых хорошо согласуется с расчетными (Рисунок 2.18).

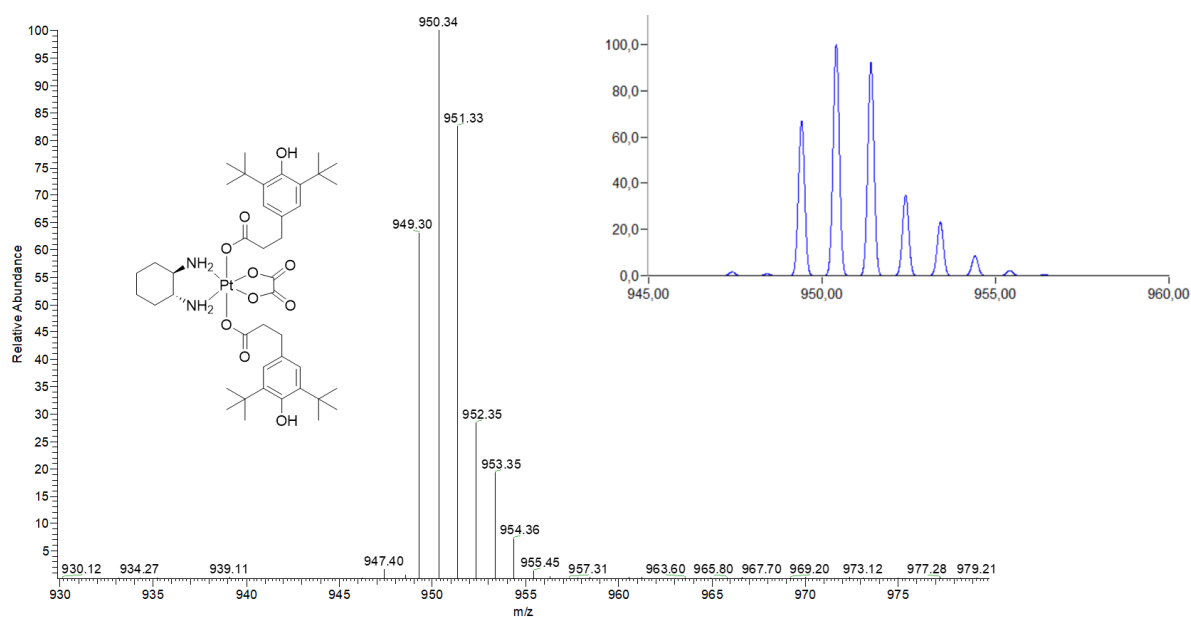


Рисунок 2.18. Масс-спектр комплекса **13a**.

Для ряда комплексов Pt(IV) **14a-d** на основе оксалиплатина, в структуре которых присутствует один лиганд и ацетатная группа в качестве второго аксиального лиганда общий вид ЯМР ^1H спектров не отличается от таковых для комплексов Pt(IV) **13a-d**. В спектре ЯМР ^1H для соединения **14d** (Рисунок 2.19) в области сильного поля присутствуют сигналы протонов циклогексанового кольца (дублет (2.70 м.д.), уширенный синглет (2.13 м.д.) и два мультиплета (1.51 м.д. и 0.84 м.д.)) и синглет (1.27 м.д.), относящийся к протонам *трет*-бутильного заместителя, а также наблюдается синглет (1.98 м.д.), соответствующий протонам метильной группы ацетатной группы. В области слабого поля присутствует синглет (7.67 м.д.), относящийся к ароматическим протонам лигандного фрагмента и сигналы, относящиеся к протонам аминогрупп, связанных с платиной (8.45 м.д. и 8.22 м.д.).

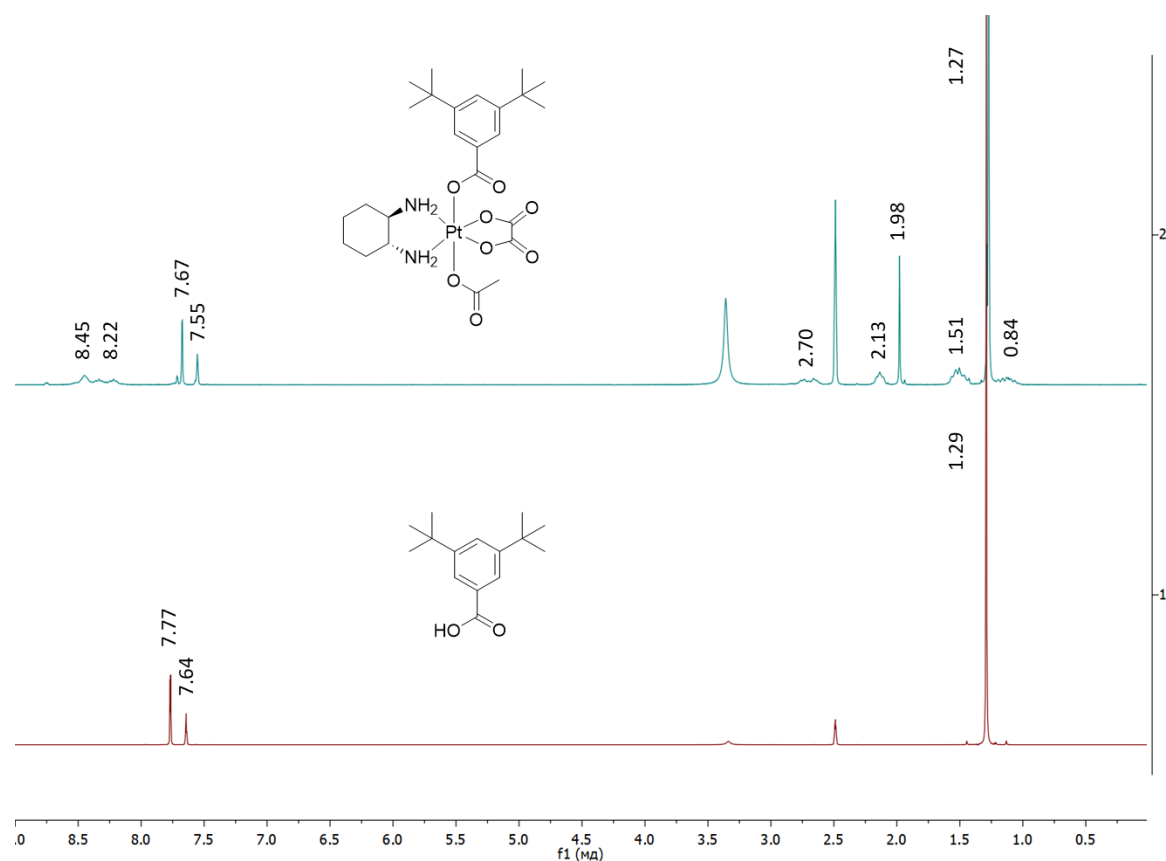


Рисунок 2.19. ЯМР ^1H спектры комплекса **14d** и исходной кислоты **1'**, DMSO-d_6 .

Для комплексов **14a-d** в масс-спектрах наблюдаются различные сигналы, которые отнесены к $[\text{M}+\text{Na}]^+$ или $[\text{M}+\text{H}]^+$, изотопное распределение хорошо согласуется с расчетными (Рисунок 2.20).

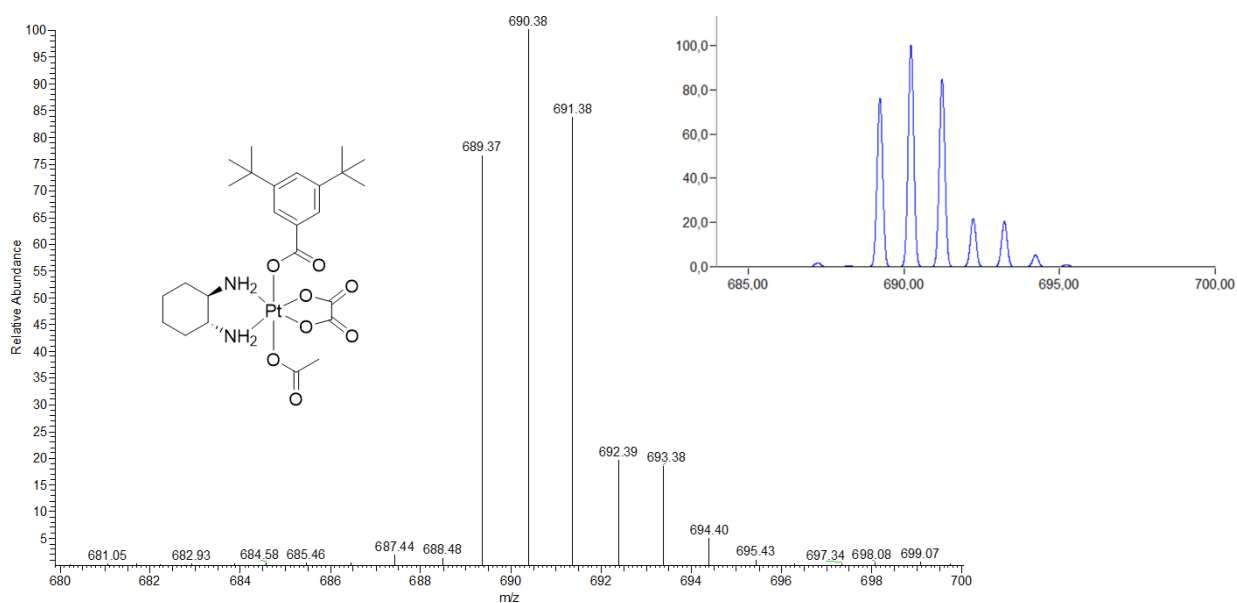


Рисунок 2.20. Масс-спектр комплекса **14d**.

2.1.5. Электрохимическое поведение соединений рутения с фенольными лигандами

Для оценки редокс-свойств синтезированных комплексов рутения **9a-9f**, **10a-10f**, **11a-11f** с фенольными лигандами и анализа их потенциальной способности к внутриклеточным превращениям было проведено исследование их электрохимического поведения методом циклической вольтамперометрии (ЦВА). Изучение редокс-характеристик комплексов Ru представляет особый интерес, поскольку их биологическая активность во многом определяется возможностью изменения степени окисления металла в физиологических условиях. В частности, для соединений Ru(III) восстановление до Ru(II) рассматривается как один из возможных путей активации пролекарственных форм, тогда как комплексы Ru(II) способны участвовать в обратимых окислительно-восстановительных процессах, влияющих на их устойчивость, реакционную способность и взаимодействие с биомолекулами [165].

Электрохимическое поведение синтезированных комплексов Ru(III) и Ru(II) было изучено методом ЦВА в ацетонитриле с использованием платинового и стеклоуглеродного (СУ) рабочих электродов. Исследовали также поведение 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислоты (**3**), органических лигандов **8a-8e** и аналогичного им соединения **8h** (Рисунок 2.21), не содержащего гидроксильной группы. Для исследуемых соединений наблюдаются редокс-переходы в анодной и катодной областях потенциалов (Таблица 1, Таблица 2).

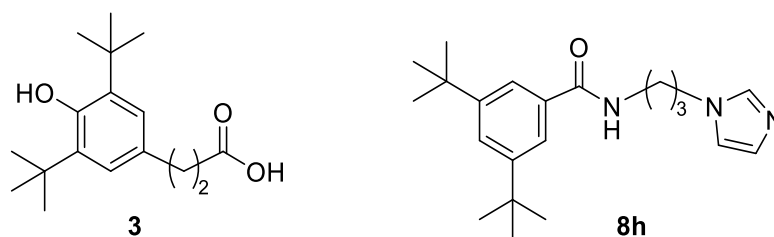


Рисунок 2.21. Структуры соединений **3** и **8h**.

Таблица 1. Редокс потенциалы соединений (СУ рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 М n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1·10⁻³ М, скорость развертки 100 мВ/с).

Соединение	E ^{Ox} , В				E ^{Red} , В	
	E ^{Ox} ₁	E ^{Ox} ₂	E ^{Ox} ₃	E ^{Ox} ₄	E ^{Red} ₁	E ^{Red} ₂
3	1.49	-	-	-	-1.33	-
8h	1.12	1.74	-	-	-0.87	-
8a	1.23	-	-	-	-0.95	-
8b	1.20	1.55	-	-	-1.11	-
8d	1.21	1.59	-	-	-0.95	-
8e	1.24	1.58	-	-	-0.86	-
8f	1.23	1.61	-	-	-	-
9a	1.25	1.37	1.85/1.15*	-	-1.11	-1.45
9b	1.31	1.51	1.65	1.85/1.14*	-	-1.48
9c	-	1.15	1.39	1.72/1.03*	-	-1.59
9d	-	1.22	1.39	1.74/1.02*	-	-1.65
9e	0.46	1.23	1.39	1.72/1.02*	-	-1.67
9f	-	1.20	1.37	1.73/1.02*	-1.04	-1.70
10a	1.23	1.52	-	-	-	-1.58
10b	1.29	1.56	-	-	-	-1.54
10c	-	1.14	1.49/0.66*	-	-	-
10d	-	1.14	1.51	-	-	-
10e	-	1.11	1.54	-	-	-1.74
10f	-	1.13	1.42/0.65*	-	-	-
11a	0.23/0.11*	-	1.29	1.83/1.63*	-0.39/-0.24*	-
11b	0.25/0.11*	-	1.34/1.20*	1.90/1.62*	-0.36/-0.26*	-
11c	0.21/0.17*	1.19	1.33/1.22*	1.76/1.65*	-0.37/-0.23*	-
11d	0.28/0.15*	1.09	1.37/1.16*	1.83/1.66*	-0.40/-0.28*	-
11e	0.27/0.19*	1.18	1.34/1.28*	-	-0.30/-0.20*	-
11f	0.31/0.16*	1.10	1.34/1.20*	1.77/1.64*	-0.38/-0.25	-

*на обратном скане

Таблица 2. Редокс потенциалы соединений (Pt рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 М n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1·10⁻³ М, скорость развертки 100 мВ/с).

Соединение	E ^{Ox} , В				E ^{Red} , В	
	E ^{Ox} ₁	E ^{Ox} ₂	E ^{Ox} ₃	E ^{Ox} ₄	E ^{Red} ₁	E ^{Red} ₂
3	1.49	-	-	-	-0.93/-0.64*	-
8h	1.18	1.86	-	-	-1.22/-0.35*	-
8a	1.19	-	-	-	-1.55/-1.58*	-0.55
8b	-	-	-	-	-1.49/-1.50*	-0.70
8d	-	-	-	-	-	-1.67
8e	-	-	-	-	-	-
8f	-	-	-	-	-	-1.67
9a	1.39	1.70	1.87/1.15	-	-1.24	-1.49
9b	-	1.54	1.91/1.12	-	-	-1.48
9c	-	1.14	1.38/1.01*	1.73	-	-1.51
9d	-	1.24	-	1.77/1.03*	-	-1.60
9e	-	1.17	1.42/0.98*	-	-	-1.75
9f	-	1.22	1.39	1.73/1.03*	-	-1.63
10a	-	1.60	-	-	-	-1.42
10b	1.32	1.62	-	-	-0.78	-
10c	-	1.06	1.43/0.66*	-	-0.81	-1.49
10d	-	1.18	1.63	-	-	-
10e	-	1.13	1.57	-	-	-1.63
10f	-	1.06	1.45	-	-	-
11a	0.21/0.14*	-	1.24	1.74/1.61*	-0.37/-0.25*	-
11b	0.21/0.15*	-	1.26/1.20*	1.76/1.61*	-0.37/-0.25*	-
11c	0.27/0.17*	1.19	1.35/1.20*	1.79/1.66*	-0.38/-0.23*	-1.48
11d	0.22/0.16*	1.01	1.28/1.20*	1.73/1.65*	-0.39/-0.21*	-1.48
11e	-	1.20	1.37/1.29*	-	-0.38/-0.27*	-
11f	0.27/.15*	1.03	1.34/1.20*	1.78/1.66	-0.39/-0.23*	-1.46

*на обратном скане

В случае 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовой кислоты (**3**) наблюдался один двухэлектронный необратимый пик диффузионной природы при 1.49 В (Рисунок 2.22), что может соответствовать окислению фенольной группы, протекающем в две стадии: образование катион-радикала в результате переноса электрона с дальнейшей депротонизацией, и последующее окисление, приводящим к образованию соответствующего катиона (Рисунок 2.23).

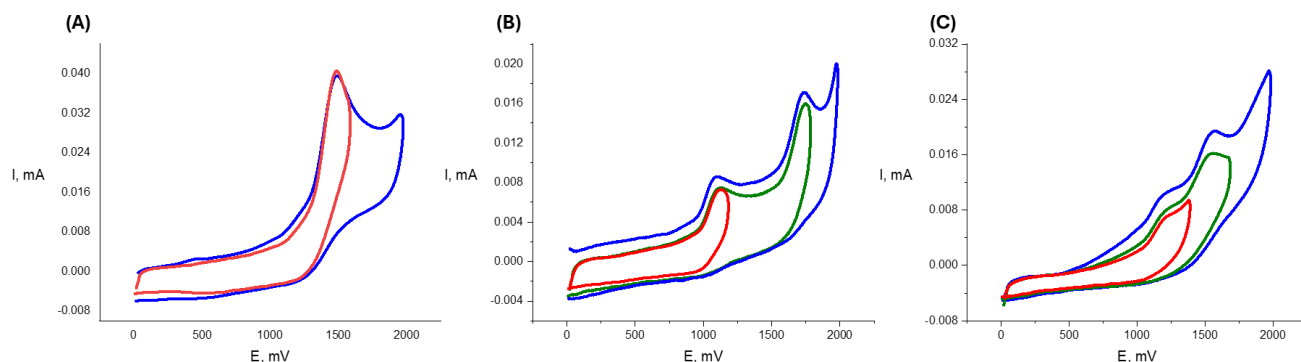


Рисунок 2.22. ЦВА соединений **3** (A), **8h** (B) и **8b** (C) в анодной области (СУ рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 М n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1 · 10⁻³ М, скорость развертки 100 мВ/с).

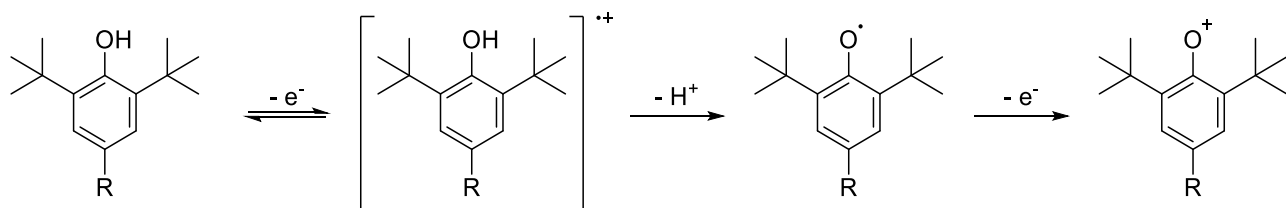


Рисунок 2.23. Механизм окисления 2,6-ди-*трет*-бутилфенольной группы.

В то же время для амида **8h**, не содержащего гидроксильной группы, в анодной области наблюдается появление двух необратимых одноэлектронных пиков (Рисунок 2.22). Такого рода редокс-поведение **8h** можно объяснить с помощью схемы, представленной на Рисунок 2.24. Первый пик при потенциале 1.12 В можно связать с N-центрированным одноэлектронным окислением амидной группы, приводящим к образованию катион-радикала I, который затем подвергается быстрому депротонированию (ЕС-механизм). Второй пик при более анодных потенциалах соответствует дальнейшему одноэлектронному окислению метиленового фрагмента, приводящему к образованию N-ацилиевого катиона II [166].

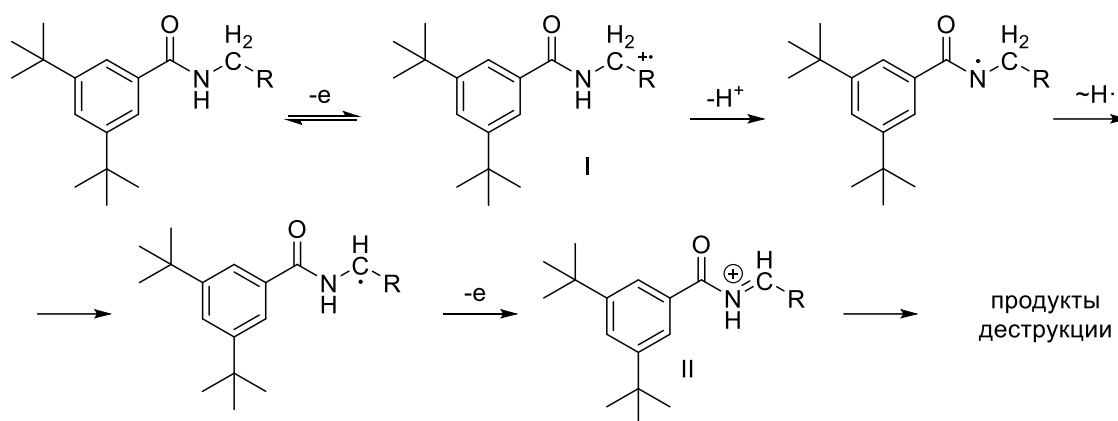


Рисунок 2.24. Возможный механизм электрохимического окисления соединения **8h**.

Органические лиганды продемонстрировали электрохимическое поведение, в целом соответствующее предложенным схемам. В анодной области на поверхности СУ наблюдаются два одноэлектронных необратимых пика (Рисунок 2.22). Вероятно, такой характер вольтамперограмм можно объяснить двухступенчатым окислением амидного фрагмента согласно предложенной схеме. Из-за акцепторного влияния N-ацилиевого катиона пик окисления фенольной группы может не наблюдаться за счет значительного смещения в сторону высоких положительных значений потенциалов в область, где происходит разряд поддерживающего электролита.

Вольтаммограммы комплексов Ru(II) демонстрируют два, три или четыре необратимых пика в анодном диапазоне потенциалов (Рисунок 2.25). Первая одноэлектронная волна может быть отнесена к начальной стадии окисления лиганда согласно предложенной схеме (Рисунок 2.24) а необратимый характер этой волны обусловлен быстрым химическим депротонированием образовавшегося катион-радикала. Второй пик соответствует окислению Ru(II)→Ru(III) [167, 168]. В ряду соединений на вольтамперограммах наблюдается третья необратимая анодная волна, вызванная следующей стадией окисления лиганда.

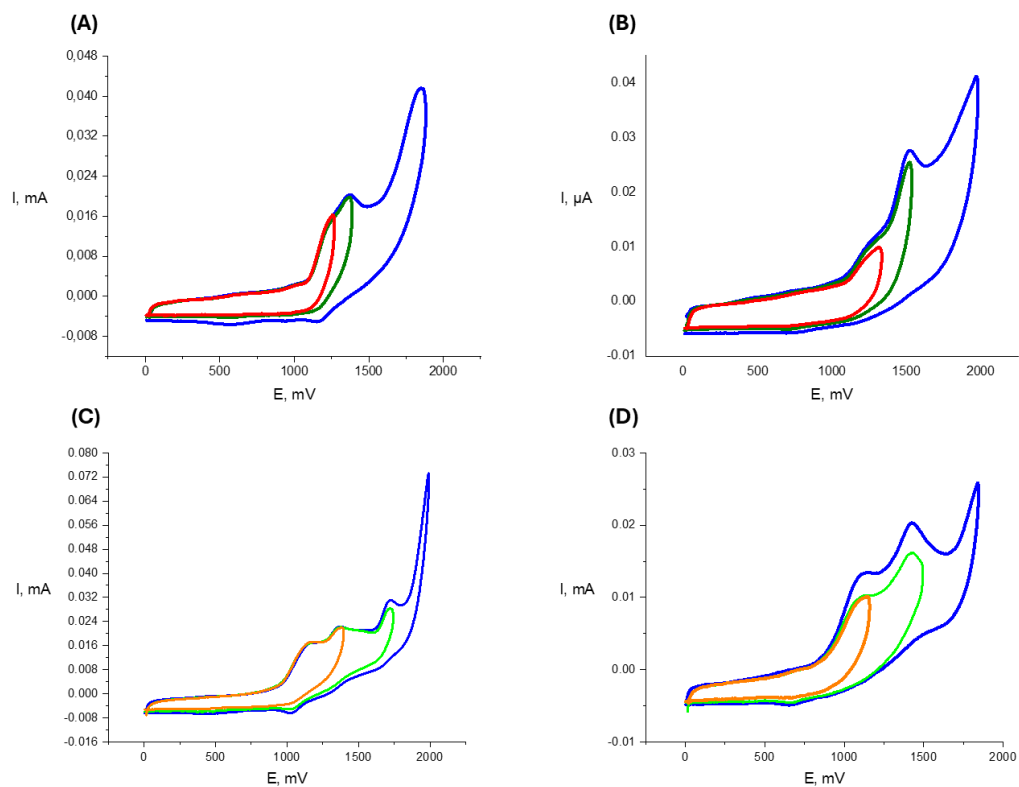


Рисунок 2.25. ЦВА соединений **9a** (A), **10a** (B), **9c** (C) и **10f** (D) в анодной области (СУ рабочий электрод, CH_3CN , 0.05 М $\text{n-Bu}_4\text{NBF}_4$, Ag/AgCl , $C = 1 \cdot 10^{-3}$ М, скорость развертки 100 мВ/с).

Электрохимическое поведение соединений Ru(III) на СУ-электроде носило более сложный характер. В анодном диапазоне потенциалов наблюдались три одноэлектронных пика окисления (Рисунок 2.26).

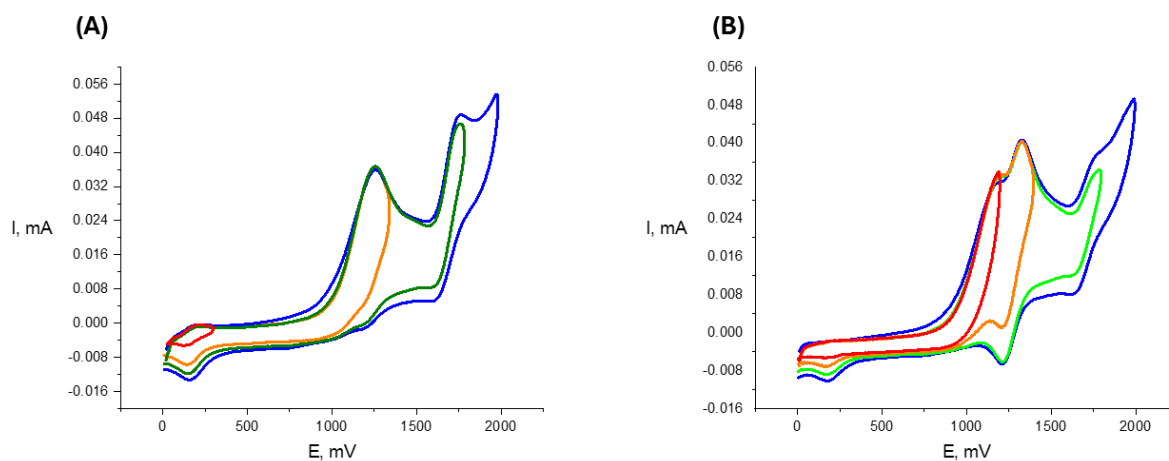


Рисунок 2.26. ЦВА соединений **11b** (A) и **11c** (B) в анодной области (СУ рабочий электрод, CH_3CN , 0.05 М $\text{n-Bu}_4\text{NBF}_4$, Ag/AgCl , $C = 1 \cdot 10^{-3}$ М, скорость развертки 100 мВ/с).

Для соединения **11b** первый практически квазиобратимый пик низкой интенсивности в диапазоне потенциалов 0,2–0,4 В можно связать с окислением Ru(II) до Ru(III) в комплексе с измененным лигандным окружением вследствие обмена хлоридного лиганда с растворителем [168, 169]. Необратимый пик в диапазоне потенциалов 1,2–1,4 В можно отнести к N-центрированному одноэлектронному окислению амидной группы с образованием соответствующего катион-радикала I согласно предложенной схеме (Рисунок 2.24) [155]. Следующий частично обратимый пик в диапазоне потенциалов 1,7–1,85 В может быть отнесен к одноэлектронному окислению Ru(III) до Ru(IV) [168, 170]. Пик окисления метиленового фрагмента до N-ацилиевого катиона II не обнаружен, по-видимому, из-за значительного сдвига в положительном диапазоне потенциалов вследствие сильного акцепторного влияния образующегося катиона (Рисунок 2.27).

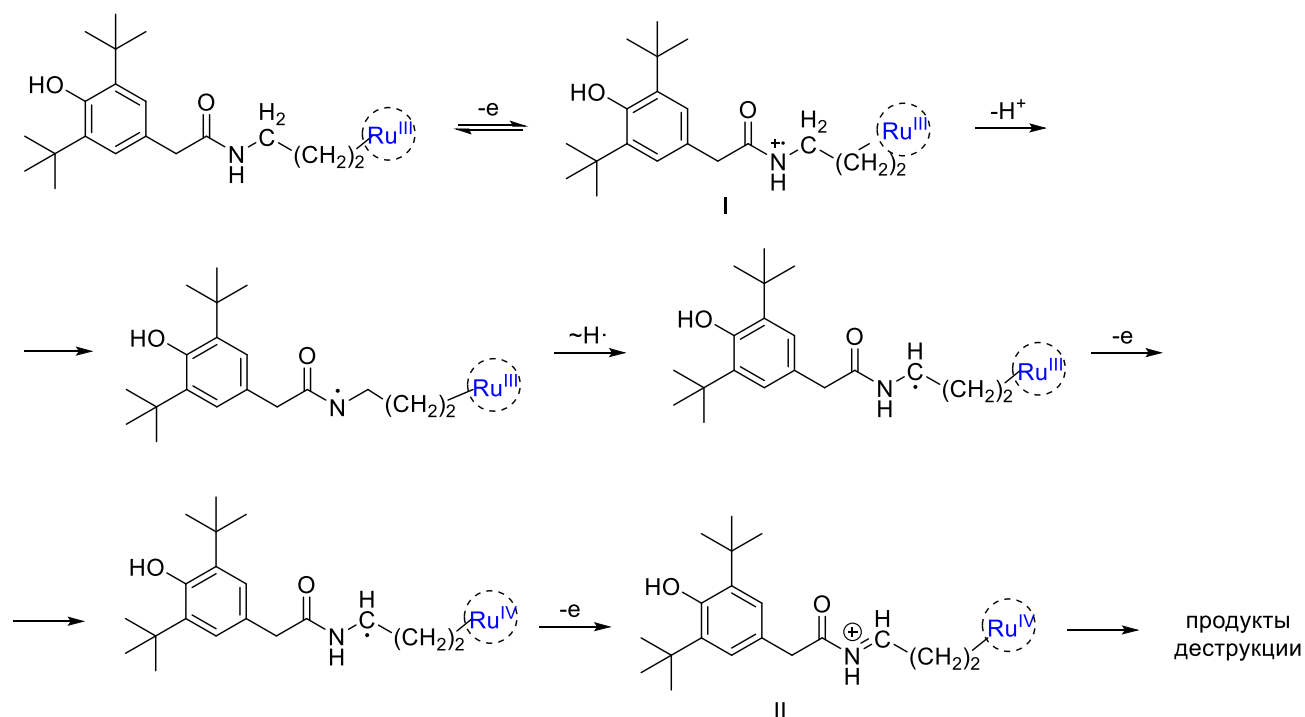


Рисунок 2.27. Возможный механизм электрохимического окисления соединения **11b**.

Одноэлектронный пик восстановления Ru(III) до Ru(II) наблюдался в катодном диапазоне потенциалов -0,4 – -0,3 В (Рисунок 2.28). Квазиобратимый характер этого пика ($\Delta E = 120\text{--}150$ мВ) указывает на изменение геометрии комплексов, вызванное замещением лиганда Cl^- у атома Ru(II) на молекулу растворителя. При изменении направления сканирования потенциала вслед за процессом восстановления Ru(III) до Ru(II) обнаруживается квазиобратимый пик низкой интенсивности, обусловленный окислением комплекса $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}_3\text{L}(\text{DMSO})(\text{CH}_3\text{CN})]$, в котором произошел обмен лиганда на молекулу растворителя. Катодно-индуцированная потеря хлорид-иона с одновременным образованием такого продукта является хорошо известным типом реакции [170, 171].

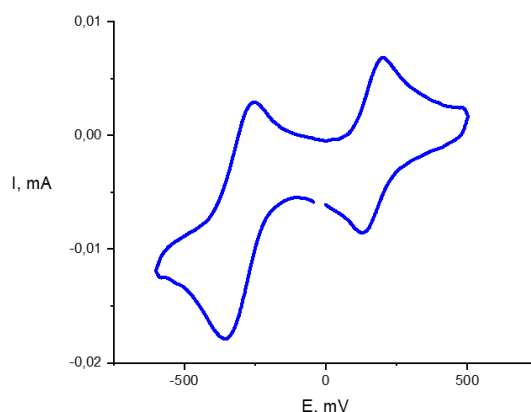


Рисунок 2.28. ЦВА соединения **11b** в анодной и катодной областях (СУ рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 М n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1·10⁻³ М, скорость развертки 100 мВ/с).

Известно, что одним из возможных путей противоопухолевого действия комплексов Ru(III) является механизм активации путем восстановления, согласно которому восстановление Ru(III) приводит к образованию более лабильных, склонных к замещению, частиц Ru^{II}-Cl, которые быстро реагируют со специфическими участками белков, изменяя их активность. Замена лиганда Cl⁻ на молекулу CH₃CN приводит к положительному сдвигу потенциала восстановления, и этот факт следует учитывать при разработке потенциальных противоопухолевых препаратов, способных следовать пути активации при восстановлении.

2.1.6. Исследование липофильности комплексов Pt(IV)

Для соединений Pt с фенольным лигандами проведена оценка липофильности⁴ – одного из ключевых параметров, влияющих на фармакокинетические свойства [172].

С использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) были оценены времена удерживания исследуемых соединений в подвижной фазе с различным содержанием метанола (Рисунок 2.29). По построенной ранее модели расчета липофильности получены значения LogP для соединений **12a**, **13a-d**, **14a-d** (Таблица 3) [173].

⁴ Исследование липофильности проведено при участии ассистента кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ к.х.н. Шуткова И.А.

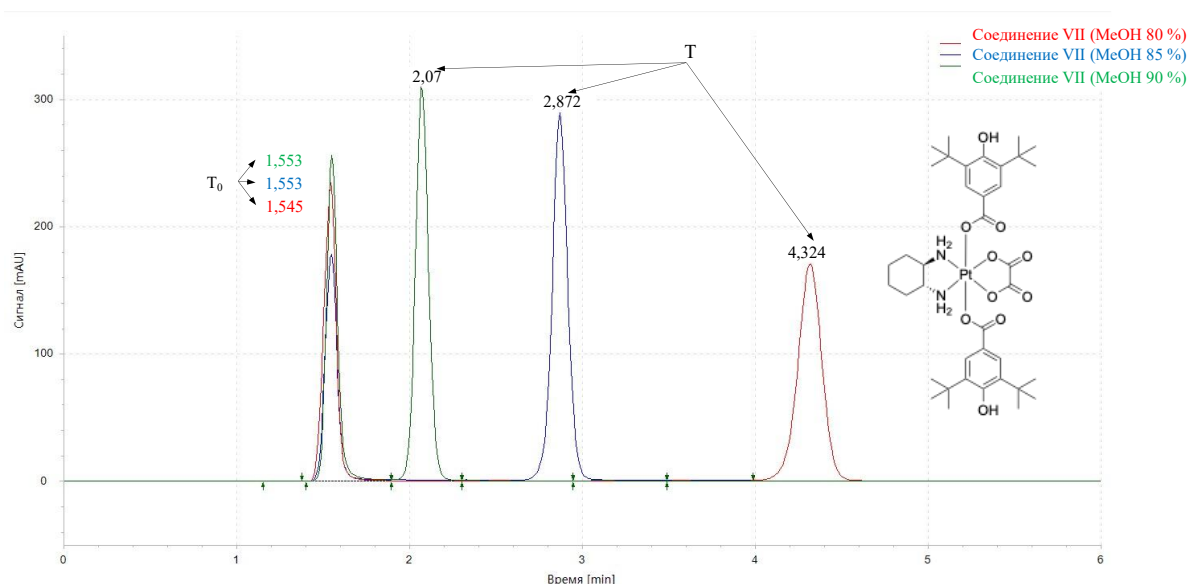


Рисунок 2.29. Хроматограммы комплекса **13d**.

Таблица 3. Значения LogP для комплексов **12a**, **13a-d**, **14a-d**.

Соединение	12a	13a	13b	13c	13d	14a	14b	14c	14d
LogP	4.19	8.31	7.41	7.02	8.17	4.50	4.34	4.28	4.94

Полученные результаты демонстрируют выраженную зависимость липофильности от структуры соединений – некоторое увеличение липофильности наблюдается в ряду соединений **14a-14d** при увеличении длины линкерного фрагмента, а переход от одного лиганда к двум в структуре соединений **13a-13d** обеспечивает практически двухкратное увеличение липофильности (Рисунок 2.30).

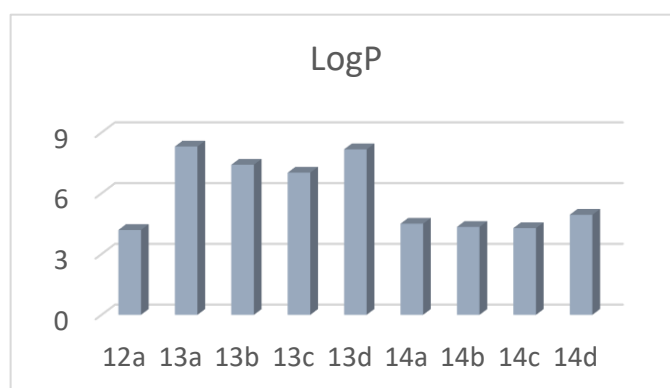


Рисунок 2.30. Значения LogP для комплексов **12a**, **13a-d**, **14a-d**.

2.1.7. Исследование антиоксидантной активности комплексов Pt и Ru

Для первичной оценки антиоксидантной активности всех полученных соединений, содержащих фрагмент дибуфелона (фенозановой кислоты) и ее аналогов, использовали модельные методы DPPH и CUPRAC (Таблица 4) [174].

Метод DPPH используется для качественной оценки способности соединений взаимодействовать со свободным стабильным радикалом DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил), реакция с которым регистрируется спектрофотометрически благодаря изменению окраски раствора с насыщенной темно-фиолетовой до светло-желтой (Рисунок 2.31) [175].

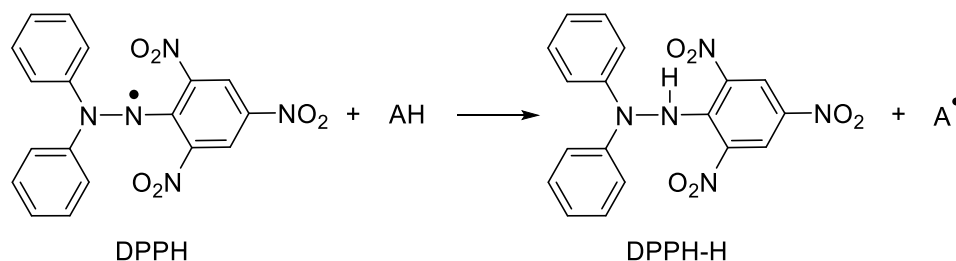


Рисунок 2.31. Реакция свободного радикала DPPH с антиоксидантом общей формулы AH.

Метод CUPRAC позволяет оценить способность соединений участвовать в реакциях переноса электрона, выступая в качестве доноров электрона. Метод основан на реакции одноэлектронного восстановления бесцветного комплекса Cu(II) с неocupроином до оранжевого комплекса Cu(I), что также регистрируется спектрофотометрически (Рисунок 2.32) [176].

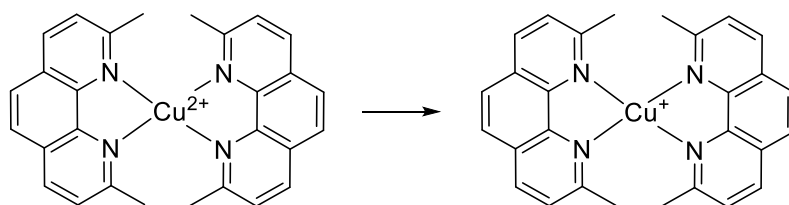


Рисунок 2.32. Восстановление Cu(II) до Cu(I) в комплексе с неocupроином.

Величина активности в DPPH тесте представлена значениями EC_{50} (эффективная концентрация антиоксиданта, необходимая для снижения начальной концентрации DPPH на 50%), а в методе CUPRAC для количественной оценки активности использовали тролокс-эквиваленты (TEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity)), относительные единицы измерения, позволяющие оценить активность соединений относительно активности известного антиоксиданта тролокса [176].

Таблица 4. Значения EC₅₀ и TEAC в методах DPPH и CUPRAC соответственно.

Соединение	DPPH	CUPRAC	Соединение	DPPH	CUPRAC
	EC ₅₀ , мкМ	TEAC		EC ₅₀ , мкМ	TEAC
Лиганды и соединения Ru					
8a	>100	0.35 ± 0.03	10a	>100	10.8 ± 0.4
8b	94 ± 1	1.17 ± 0.04	10b	72 ± 21	11.7 ± 0.5
8c	85 ± 7	0.85 ± 0.02	10c	77 ± 19	10.2 ± 0.3
8d	70 ± 20	0.90 ± 0.03	10d	85 ± 26	10.5 ± 0.6
8e	>100	1.03 ± 0.01	10e	>100	10.2 ± 0.5
8f	>100	0.96 ± 0.02	10f	>100	8.4 ± 0.8
8g	>100	0.07 ± 0.01	10g	>100	0.5 ± 0.1
9a	13 ± 5	13.1 ± 0.9	11a	6 ± 1	16.1 ± 0.8
9b	9 ± 1	14.2 ± 0.3	11b	1.9 ± 0.6	15.5 ± 0.6
9c	4 ± 1	13.1 ± 0.6	11c	0.8 ± 0.6	14.0 ± 0.5
9d	23 ± 10	12.9 ± 0.4	11d	13 ± 7	14.3 ± 0.7
9e	7 ± 1	13.4 ± 0.4	11e	28 ± 11	13.7 ± 0.5
9f	25 ± 12	11.6 ± 0.2	11f	12 ± 5	13.8 ± 0.3
9g	17 ± 1	0.98 ± 0.02	Тролокс	33 ± 3	1
Лиганды и соединения Pt					
Соединение	EC ₅₀ , нМ	TEAC	Соединение	EC ₅₀ , нМ	TEAC
3	81 ± 10	0.86 ± 0.09	13c	>200	0.35 ± 0.03
2	142 ± 26	1.7 ± 0.1	13d	>200	0.16 ± 0.04
1	46 ± 5	0.91 ± 0.07	14a	61 ± 6	1.11 ± 0.07
1'	>200	0.09 ± 0.01	14b	65 ± 7	1.48 ± 0.08
12a	39 ± 5	0.67 ± 0.05	14c	>200	0.22 ± 0.05
13a	20 ± 2	0.69 ± 0.03	14d	>200	0.12 ± 0.02
13b	35 ± 4	2.0 ± 0.4			

Исследование способности соединений рутения взаимодействовать со свободным радикалом DPPH показало, что исходные органические лиганды **8a-8g** и соединения Ru(II) **10a-10g** с оксалатными лигандами обладают незначительной активностью. В то время как комплексы Ru(III) **11a-11f** и соединения Ru(II) **9a-9g** с хлоридными лигандами продемонстрировали высокий потенциал к антирадикальному действию (Рисунок 2.33).

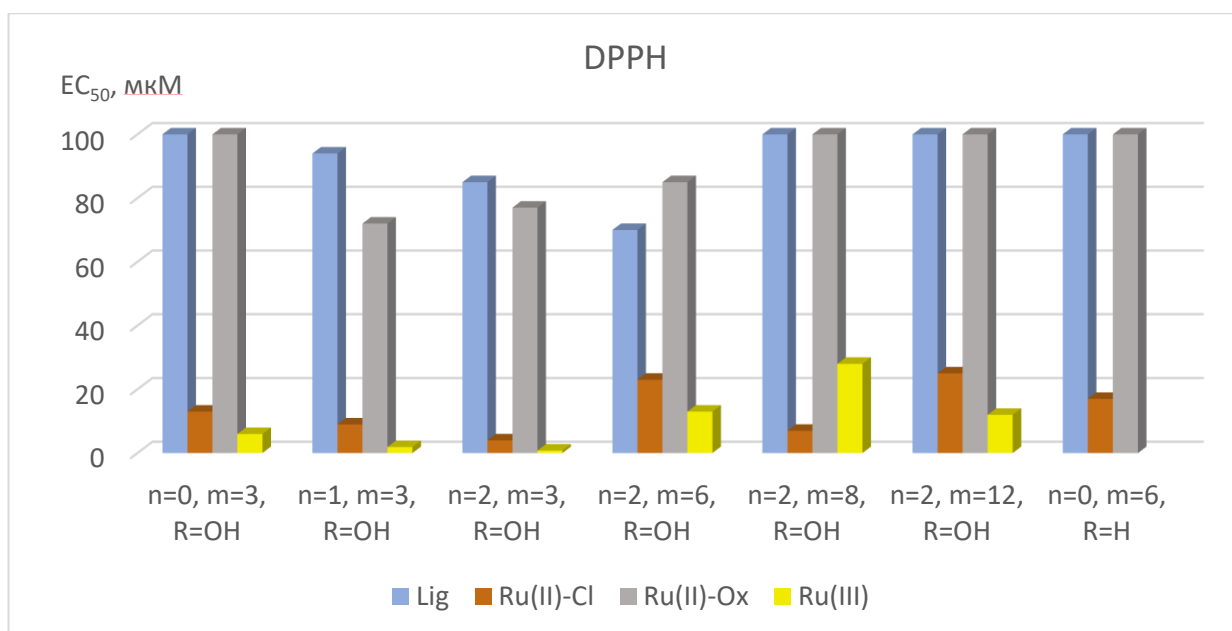


Рисунок 2.33. Значения EC_{50} для лигандов и соединений Ru в DPPH-тесте.

Выраженной зависимости активности от длины линкерной цепи не наблюдалось. Интересно отметить в этом эксперименте поведение соединений **8g**, **9g** и **10g** – органического лиганда и соединений Ru(II), не содержащих фенольной антиоксидантной группы в своей структуре. В то время как для лиганда **8g** ожидаемо не наблюдалось проявления антиоксидантных свойств, соединения Ru **9g** и **10g** продемонстрировали принципиально различный профиль активности, на который не оказывала значительного влияния структура органического лиганда.

Эти результаты показывают, что способность взаимодействовать со стабильным радикалом в модельных условиях эксперимента DPPH в основном определяется координационным окружением и степенью окисления Ru, а не присущими органическому лиганду антиоксидантными свойствами. Активными оказались соединения Ru(III) и соединения Ru(II), содержащие в своей координационной сфере лабильные хлоридные лиганды, в то время как соединения Ru(II) с более устойчивыми к лигандному обмену остатками щавелевой кислоты в координационной сфере не продемонстрировали выраженной способности взаимодействовать со свободным радикалом DPPH.

Для всех соединений Ru наблюдалась высокая способность к одноэлектронному переносу в модельном эксперименте CUPRAC, однако не наблюдается выраженной зависимости от длины линкерной цепи (Рисунок 2.34).

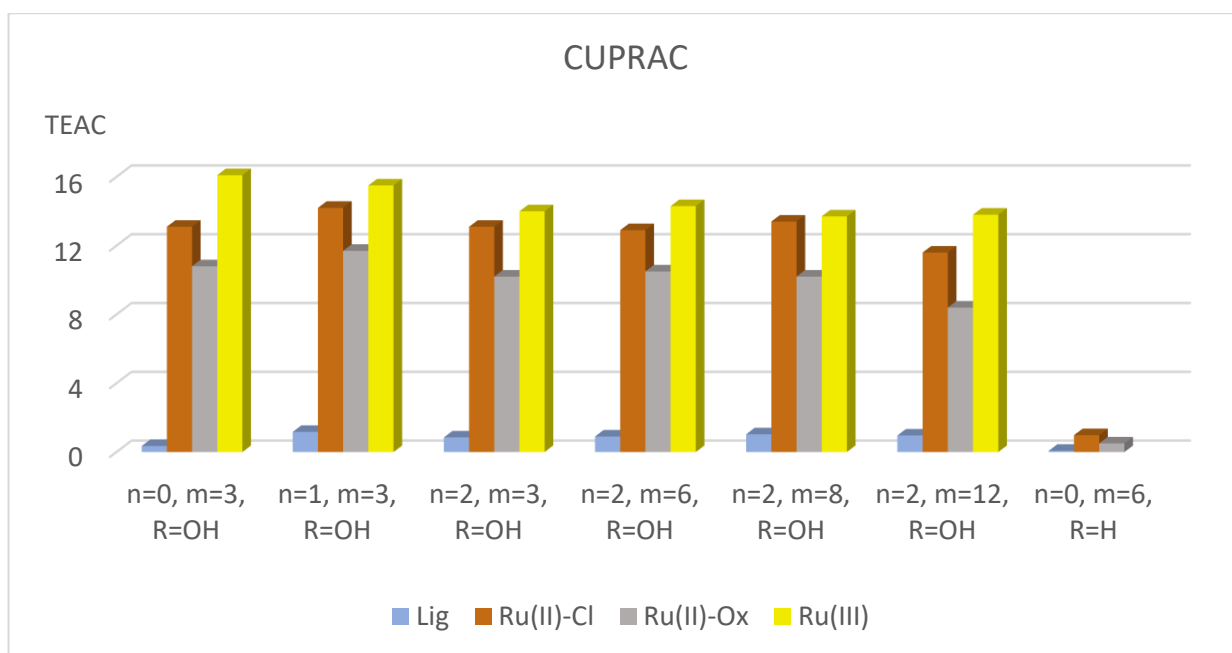


Рисунок 2.34. Значения TEAC для лигандов и соединений рутения в CUPRAC-тесте.

Органические лиганды **8a-8f** на основе дибуфелона продемонстрировали активность, близкую к активности стандартного антиоксиданта тролокса, тогда как лиганд **8g**, не содержащий гидроксильной группы, ожидаемо не проявлял активности. Интересно отметить, что все комплексы рутения, содержащие фенольные фрагменты, продемонстрировали антиоксидантную активность, примерно на порядок превосходящую активность стандартного антиоксиданта тролокса. Эти результаты указывают на выраженный синергетический эффект, возникающий в результате координации антиоксидантного лиганда к атому рутения. Кроме того, способность комплексов участвовать в процессах переноса электронов зависела от координационного окружения и степени окисления атома рутения. Соединения Ru(II) **10a-10f** с оксалатными лигандами проявили несколько меньшую способность выступать в качестве доноров электронов, чем комплексы Ru(III) **11a-11f** и соединения Ru(II) **9a-9f** с хлоридными лигандами. Соединения Ru(II) **9g, 10g** с органическими лигандами, не содержащими гидроксильной группы, показали лишь незначительную активность и не превзошли активность тролокса, что подчеркивает критическую роль гидроксильной группы органического лиганда в целом в стимулировании антиоксидантного поведения, основанного на реакции переноса электрона.

Сравнение поведения соединений Ru в экспериментах DPPH и CUPRAC подчеркивает зависимость механизма, лежащего в основе антиоксидантного поведения синтезированных соединений, от их структурных особенностей. Метод DPPH, который в основном отражает способность к нейтрализации радикалов путем переноса атома H, показал, что на активность соединений рутения не оказывает значительного влияния наличие фенольной гидроксильной группы, в то время как степень окисления атома Ru и природа его координационного окружения

вносят решающий вклад. Менее лабильные оксалатные лиганды значительно снижали антиоксидантный потенциал комплексов. В то время как в методе CUPRAC, иллюстрирующем способность соединений участвовать в процессах переноса электрона, активность комплексов напрямую зависела от наличия фенольных антиоксидантных лигандов. Комплексы Ru, содержащие лиганды на основе дибуфелона, показали синергетически усиленную активность, значительно превосходящую активность как свободных лигандов, так и стандарта тролокса.

Эти наблюдения позволяют предположить, что в случае соединений рутения, способность к нейтрализации свободных радикалов в основном обусловлена действием металла, в то время как антиоксидантная активность, основанная на переносе электронов, требует совместного участия как рутения, так и фенольной группы лиганда.

Соединения Pt продемонстрировали значительный потенциал к антирадикальному действию в методе DPPH. Комплексы на основе оксалиплатина **13a-b** и **14a-b**, а также комплекс на основе цисплатина **12a** проявили активность в диапазоне наномолярных концентраций. В это же время соединения **13d** и **14d** с 3,5-ди-*трет*-бутилбензойной кислотой (не содержащей фенольной группы) в качестве лиганда, не обладали активностью по отношению к радикалу DPPH. Не наблюдалось активности и для комплексов **13c** и **14c**, не содержащих алифатического фрагмента между ароматическим кольцом и карбоксильной группой, участвующей в образовании связи с платиновым центром (Рисунок 2.35).

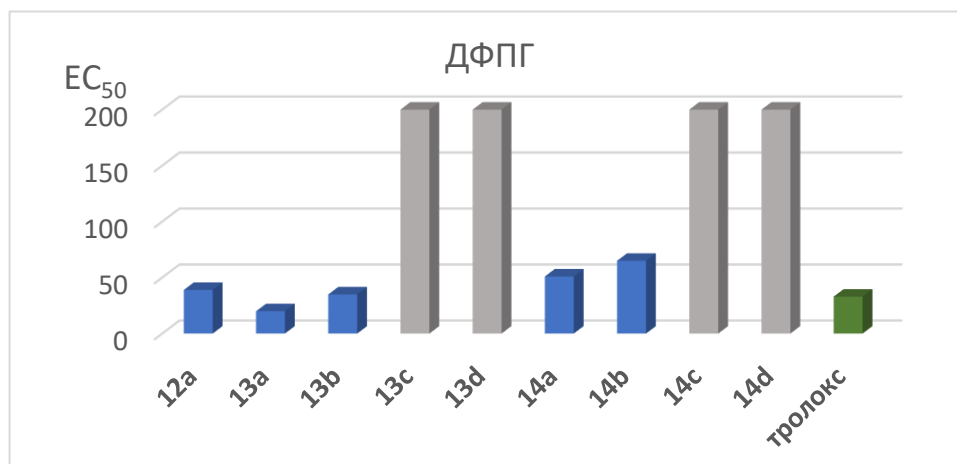


Рисунок 2.35. Значения EC₅₀ для соединений платины в DPPH-тесте.

Исходная 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойная кислота **1** в свободном виде проявляет способность взаимодействовать с радикалом DPPH и теряет антиоксидантные свойства при введении в структуру комплекса Pt. Исходя из этого можно предположить, что отсутствие активности в случае комплексов **13c** и **14c** связано с тем, что близость платинового центра к ароматическому кольцу может ограничивать доступность фенольной группы для окислительно-восстановительных реакций и, таким образом, препятствовать ее способности к захвату

радикалов. В то время как для остальных соединений, объединение исходных пространственно-затрудненных фенолов с платиновым центром привело к увеличению антиоксидантной активности, свидетельствуя о синергетическом действии двух фрагментов. Следует отметить ожидаемую зависимость антирадикальной активности в методе DPPH от числа антиоксидантных лигандов в структуре комплексов. Присутствие двух фенольных фрагментов (соединения **13a-13c**) привело к приблизительно двукратному увеличению антиоксидантной активности.

В эксперименте CUPRAC соединения платины продемонстрировали профиль активности схожий с наблюдаемым в DPPH-тесте. Соединения **13c**, **14c** и **13d**, **14d** не проявляли способности к участию в реакции переноса электрона, что свидетельствует о необходимости наличия фенольной группы и линкерного фрагмента для поддержания окислительно-восстановительной активности. Комплексы **12a**, **13a-b** и **14a-b** продемонстрировали близкую активность, сопоставимую со стандартом тролоксом (Рисунок 2.36).

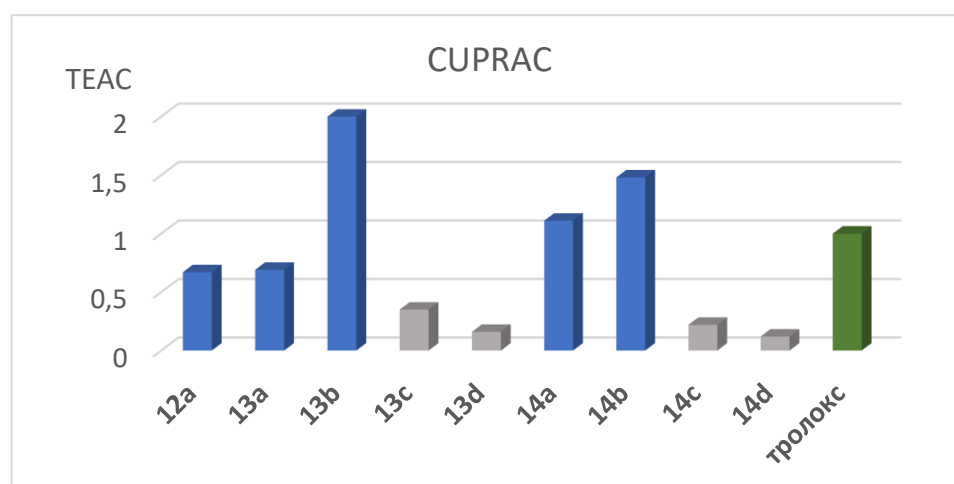


Рисунок 2.36. Значения TEAC для соединений платины в CUPRAC-тесте.

По результатам исследования антиоксидантной активности в модельных условиях наблюдается явная зависимость активности соединений от природы металла. Комплексы платины продемонстрировали способность выступать в качестве сильных антиоксидантов в реакции с участием свободного радикала ДФПГ, в то время как соединения рутения проявили ярко выраженное действие в реакциях с участием переноса атома электрона. При этом для соединений платины существенным было именно наличие органического лиганда, способного участвовать в редокс процессах – функционализация платинового ядра аксиальными фенольными фрагментами обеспечивало наличие активности, причем прослеживалась логичная зависимость от количества лигандов в структуре соединений – присутствие двух фенольных фрагментов обеспечивало большую активность, а природа экваториальных лигандов (цисплатиновое или оксалиплатиновое ядро) существенно не влияла. Для соединений рутения выделялся окислительно-восстановительный потенциал непосредственно рутениевого центра, а

координация лигандов к рутению привела к значительному усилению антиоксидантного потенциала лигандов в реакциях одноэлектронного переноса. Однако комплексы сохраняли способность проявлять антиоксидантные свойства и в случае отсутствия в их структуре фенольной группы. Структурными особенностями, определяющими способность к окислительно-восстановительным переходам стали степень окисления рутения, и природа его координационного окружения.

2.1.8. Антигликирующая активность

Неэнзиматическое гликирование белков представляет собой многостадийный окислительно-карбонильный процесс, приводящий к образованию конечных продуктов гликирования (AGEs), накопление которых ассоциировано с развитием диабетических осложнений, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний, а также с процессами старения. На ранних этапах гликирования ключевую роль играют реакции аутоокисления сахаров с образованием активных форм кислорода и реакционноспособных карбонильных интермедиатов. В связи с этим соединения, обладающие антиоксидантными свойствами, потенциально способны замедлять или ингибировать развитие гликирования.

Для исследования антиоксидантного потенциала полученных комплексов Pt(IV) была проведена оценка антигликирующих свойств⁵ соединений **12a**, **13b**, **14a**, **14b**, и **14d** в скрининговой концентрации 100 мкМ с использованием в качестве гликирующих агентов глюкозу и более активный гликирующий агент — метилглиоксаль (Таблица 5).

Таблица 5. Ингибирование гликирования комплексами Pt(IV) в классическом тесте с глюкозой и метилглиоксалем.

Соединение	Антигликирующая активность, %	
	глюкоза	метилглиоксаль
12a	43 ± 2	-6 ± 1
13b	37 ± 1	-13 ± 1
14a	29 ± 1	-22 ± 1
14b	17 ± 3	-279 ± 26
14d	2 ± 1	-5 ± 1

Результаты показали, что комплексы **12a**, **13b**, **14a**, **14b**, и **14d** проявляют антигликирующую активность в системе с глюкозой. Однако в модели, где гликирование индуцировалось метилглиоксалем, ингибирующий эффект отсутствовал. Селективное проявление активности исключительно в глюкозной модели позволяет предположить, что

⁵ Исследования антигликирующей активности проведены в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С. под руководством академика Спасова А.А.

механизм действия комплексов связан преимущественно с их антиоксидантными свойствами. В системе с глюкозой образование реакционноспособных карбонильных интермедиатов является следствием последовательных окислительных превращений, и именно эти стадии могут быть чувствительны к действию редокс-активных соединений. В условиях же модели с метилглиоксалем реакционноспособные дикарбонильные частицы вводятся в систему в готовом виде и в избытке, что исключает влияние на скорость их образования.

Ключевым фактором проявления антигликирующей активности является наличие фенолсодержащих заместителей в координационной сфере комплекса. Соединение **14d**, не содержащее фенольного фрагмента, не проявляло активности ни в одной из тест-систем. Более того, наблюдается зависимость интенсивности эффекта от числа фенольных заместителей: соединение **13b** с двумя фенольными группами характеризуется более выраженной активностью по сравнению с аналогами **14a** и **14b**, содержащими один такой фрагмент. Отмечена также тенденция к увеличению активности при увеличении расстояния фенольного заместителя от атома платины, что может быть связано с изменением его доступности для участия в редокс-процессах.

2.1.9. Перекисное окисление липидов гомогената мозга крыс

Дальнейшее изучение антиоксидантной активности проводилось с использованием реальных биологических систем. Исследовалась способность соединений Ru и Pt ингибировать перекисное окисление липидов гомогената мозга крыс⁶, индуцированное как H₂O₂, так и Fe(II) (Таблица 6).

Большинство соединений эффективно подавляли как H₂O₂-, так и Fe²⁺-индуцированное ПОЛ, продемонстрировав активность, превышающую активность стандарта тролокса и дибуфелона (фенозановой кислоты). В ряду соединений Ru наибольшую способность ингибировать перекисного окисления липидов продемонстрировали комплексы Ru(III) **11a-11f**, что согласуется с их высокой активностью в модельных экспериментах DPPH и CUPRAC. Все соединения Ru(II) **9a-9f**, **10a-10f** за редким исключением также обладали способностью высокого протекторного действия. Только комплексы Ru(II) **9g** и **10g**, в которых отсутствуют фенольные гидроксильные группы, не смогли достичь 50% ингибирования ПОЛ даже при концентрации 30 мкМ. Изменения длины линкерной цепи и координационное окружение атома Ru не оказывали систематического влияния на активность комплексов. Результаты свидетельствуют о том, что в условиях биологических систем для комплексов рутения наличие фенольной антиоксидантной группы необходимо для способности ингибировать ПОЛ.

⁶ Исследования проведены в лаборатории биомолекулярного скрининга Института физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН под руководством в.н.с., д.х.н. Шевцовой Е.Ф.

Таблица 6. Значения IC₅₀ для соединений Ru, Pt и соответствующих лигандов в исследовании ингибирования перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс.

LP, IC ₅₀ , μM					
Соединение	Fe ²⁺ -индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.	Соединение	Fe ²⁺ - индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.
Лиганды и соединения Ru					
8a	>10	na*	10a	na*	>10
8b	>10	na*	10b	>10	na*
8c	>10	>10	10c	31 ± 18	3.1 ± 0.8
8d	6 ± 2	4 ± 2	10d	22 ± 10	2.7 ± 0.6
8e	3.6 ± 0.6	4 ± 2	10e	8.6 ± 0.8	3.3 ± 0.7
8f	7 ± 6	1.2 ± 0.3	10f	8.4 ± 0.6	0.7 ± 0.1
8g	>30	-	10g	>30	-
9a	13 ± 10	>10	11a	-	1.4 ± 0.3
9b	1.9 ± 0.7	8 ± 7	11b	0.6 ± 0.2	3 ± 2
9c	8.7 ± 0.8	1.8 ± 0.2	11c	0.8 ± 0.3	5 ± 4
9d	14 ± 2	1.1 ± 0.2	11d	2.2 ± 0.2	2 ± 1
9e	6 ± 1	2.6 ± 0.2	11e	1.3 ± 0.1	0.54 ± 0.08
9f	1.3 ± 0.5	10 ± 3	11f	1.7 ± 0.9	1.4 ± 0.2
9g	>30	-			
Лиганды и соединения Pt					
Соединение	Fe ²⁺ - индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.	Соединение	Fe ²⁺ - индуц.	H ₂ O ₂ - индуц.
12a	3 ± 0.4	10 ± 1	14a	6 ± 1	14 ± 1
13a	1.9 ± 0.3	2.6 ± 0.4	14b	59 ± 8	25 ± 3
13b	2 ± 1	5.7 ± 0.5	14c	>100	55 ± 8
13c	-	-	14d	na*	na*
13d	na*	na*	Тролокс	23 ± 1	33 ± 9
			Дибуфелон		7.8 ± 0.8

*na – нет активности

Все соединения Pt(IV) **12a**, **13a-b**, **14a-c** продемонстрировали высокую способность к ингибированию ПОЛ. Можно отметить четкие закономерности во взаимосвязи структуры комплексов и их антиоксидантного действия. Значительно большую активность показали соединения **13a-b**, в структуре которых присутствовали два антиоксидантных лиганда, а отсутствие фенольной группы в соединениях **13d** и **14d** привело к полной потере ингибирующей активности.

Полученные результаты позволяют предположить, что природа металла может сильно влиять на возможность интерпретировать результаты исследований. Для соединений платины результаты, полученные в модельных условиях, хорошо коррелируют с результатами в биологических системах. Оценка антирадикальной активности с использованием метода DPPH в случае соединений Pt позволяет предсказать способность соединений взаимодействовать со свободными радикалами в биологических системах, например, в реакциях реакций перекисного окисления липидов гомогената мозга крыс. Окислительно-восстановительное поведение комплексов Ru, которое определяется в экспериментах DPPH и CUPRAC, не проявляется таким же образом в условиях исследования способности комплексов ингибировать ПОЛ.

2.1.10. Исследование цитотоксической активности

Для оценки цитотоксичности *in vitro* исследуемых соединений использовали МТТ-тест, который основан на способности митохондриальных дегидрогеназ метаболически активных клеток восстанавливать тетразолиевый краситель МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид) в нерастворимый формазан.

Цитотоксическую активность соединений Ru исследовали на клеточных линиях рака легкого A549, рака толстой кишки HCT116, рака молочной железы MCF7, на клеточной линии фибробластов легкого WI38, а также оценивали цитотоксичность *ex vivo* ряда соединений по отношению к первичным фибробластам кожи крыс RDF (Rat Dermal Fibroblasts)⁷.

Активность представлена значениями IC₅₀ (Таблица 7). В качестве соединения сравнения использовали клинически применяемый препарат цисплатин.

Для органических лигандов и соединений Ru(II) наблюдается общая закономерность в зависимости цитотоксичности от структуры соединений. Лиганды **8a-8c** с наименьшей длиной имидазольного линкера не проявляют активности, изменение длины алкильной цепочки, непосредственно связанной с фенольным фрагментом, не приводит к значимым изменениям активности. Появление и усиление цитотоксичности наблюдается при увеличении длины имидазольного линкера в случае лигандов **8d-8f** (от m=6 до m=12). В рядах обеих серий соединений Ru(II) в случае небольшой длины имидазольного линкера у соединений **9a-9c**, **10a-10c** (m=3) наблюдается умеренное цитотоксичное действие на ряде клеточных линий (значения IC₅₀ составляют от 40 до 80 мкМ). При переходе к большей длине алифатической цепи комплексы Ru(II) **9d-9g**, **10c-10g** (от m=6 до m=12) демонстрируют активность в диапазоне низких микромолярных концентраций. В случае соединений Ru(II) с хлоридными лигандами **9e-9f** и оксалатными лигандами **10e-10f** цитотоксичная активность сопоставима с активностью цисплатина.

⁷ Исследования на клеточной линии RDF выполнены в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.

Таблица 7. Значения IC₅₀ в МТТ-тесте соединений рутения (инкубация 72 ч).

Соединение	Цитотоксичность IC ₅₀ , мкМ				
	A549	WI38	НСТ116	MCF7	RDF
Цисплатин	9 ± 1	5 ± 1	9.3 ± 0.5	14 ± 3	-
3	>100	>100	>100	>100	-
6	>100	>100	>100	>100	-
7	36 ± 10	29 ± 5	23 ± 13	41 ± 8	-
8a	>100	>100	>100	>100	-
8b	>100	>100	80 ± 10	>100	-
8c	>100	>100	>100	>100	-
8d	28 ± 3	31.9 ± 0.8	22 ± 4	23 ± 2	>100
8e	15 ± 3	12 ± 2	11.9 ± 0.9	13 ± 2	88 ± 1
8f	8.7 ± 0.4	8 ± 2	8 ± 3	5.4 ± 0.4	-
8g	10 ± 1	-	13 ± 1	23 ± 2	>100
9a	69 ± 9	85 ± 18	51 ± 7	50 ± 2	-
9b	88 ± 6	96 ± 1	80 ± 2	54 ± 2	-
9c	>100	>100	92 ± 3	72 ± 4	-
9d	26 ± 1	26.5 ± 0.6	22 ± 6	15.6 ± 0.3	84 ± 1
9e	16 ± 3	14 ± 2	12 ± 3	10 ± 2	41 ± 3
9f	27 ± 4	15 ± 2	16 ± 2	19 ± 2	-
9g	12 ± 1	-	11 ± 2	17 ± 3	38 ± 2
10a	77 ± 4	87 ± 16	44.2 ± 0.5	63 ± 17	-
10b	>100	>100	42 ± 3	84 ± 14	-
10c	>100	>100	90 ± 7	88 ± 4	-
10d	27 ± 2	18 ± 3	39 ± 5	21 ± 3	92 ± 1
10e	18.1 ± 0.8	11.2 ± 0.7	11.6 ± 0.4	8.4 ± 0.2	45 ± 3
10f	16.7 ± 0.4	12 ± 2	10 ± 2	11 ± 1	-
10g	10 ± 4	-	13 ± 1	17 ± 2	61 ± 4
11a	>100	>100	>100	>100	-
11b	>100	>100	>100	>100	-
11c	>100	>100	>100	>100	-
11d	>100	47 ± 10	55 ± 7	71 ± 6	-
11e	>100	68 ± 2	>100	>100	-
11f	>100	61 ± 4	47 ± 9	>100	-

Большое влияние на активность оказывает степень окисления рутения, все комплексы Ru(III) оказались малотоксичны по отношению к исследуемым клеточным линиям, и не удастся однозначно выявить взаимосвязь между длиной линкера и активностью соединений.

Обобщенная картина зависимости активности от структурных фрагментов в молекулах исследуемых комплексах рутения на примере линии MCF7 представлена на Рисунок 2.37.

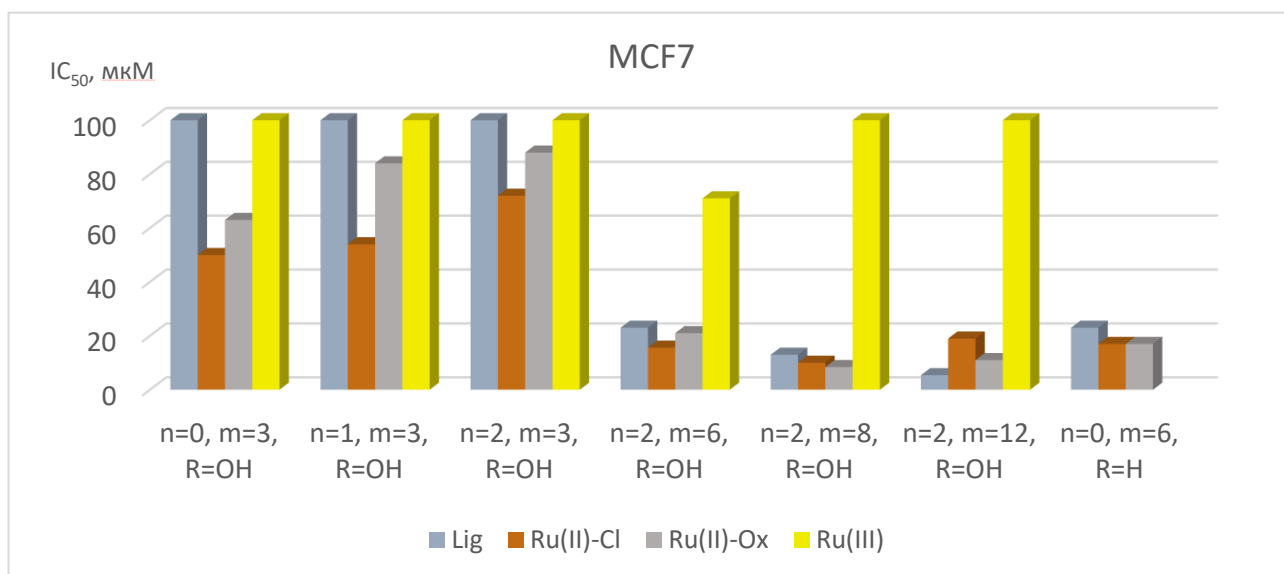


Рисунок 2.37. Зависимость величины IC₅₀ от структурных особенностей комплексов рутения.

Следует отметить, что в рамках исследования цитотоксичности с использованием метода МТТ наибольший вклад в активность соединений Ru вносит структура органического лиганда, а именно длина алкильной цепи линкерного фрагмента. Увеличение липофильности соединений способствует лучшему проникновению через клеточную мембрану и дальнейшему цитотоксичному действию. Природа уходящих групп при атоме рутения (хлоридные лиганды или остатки щавелевой кислоты) незначительно влияют на величину активности.

Для органических лигандов **8d**, **8e** и соответствующих соединений Ru(II) **9d**, **9e** и **10d**, **10e**, имеющих достаточно высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеточным линиям, а также для соединений **8g**, **9g** и **10g**, не содержащих в своей структуре гидроксильной группы исследовали активность по отношению к нормальным клеткам RDF. Все соединения продемонстрировали в 2-4 раза более низкую токсичность по отношению к нормальным клеткам по сравнению с раковыми. Присутствие фенольных антиоксидантных лигандов существенно не повлияло на снижение токсичности.

Для соединений Ru(II) **9e**, **9f** и **10e**, **10f**, обладающих сопоставимой с цисплатином активностью, с использованием метода проточной цитометрии показана способность вызывать гибель раковых клеток по апоптотическому пути (Рисунок 2.38). Исследование проводили на

клеточной линии рака толстой кишки HCT116 с инкубацией в течение 72 ч, концентрация исследуемых соединений составляла 25 мкМ. Соединения рутения продемонстрировали способность индуцировать апоптоз в раковых клетках, сопоставимую с действием цисплатина.

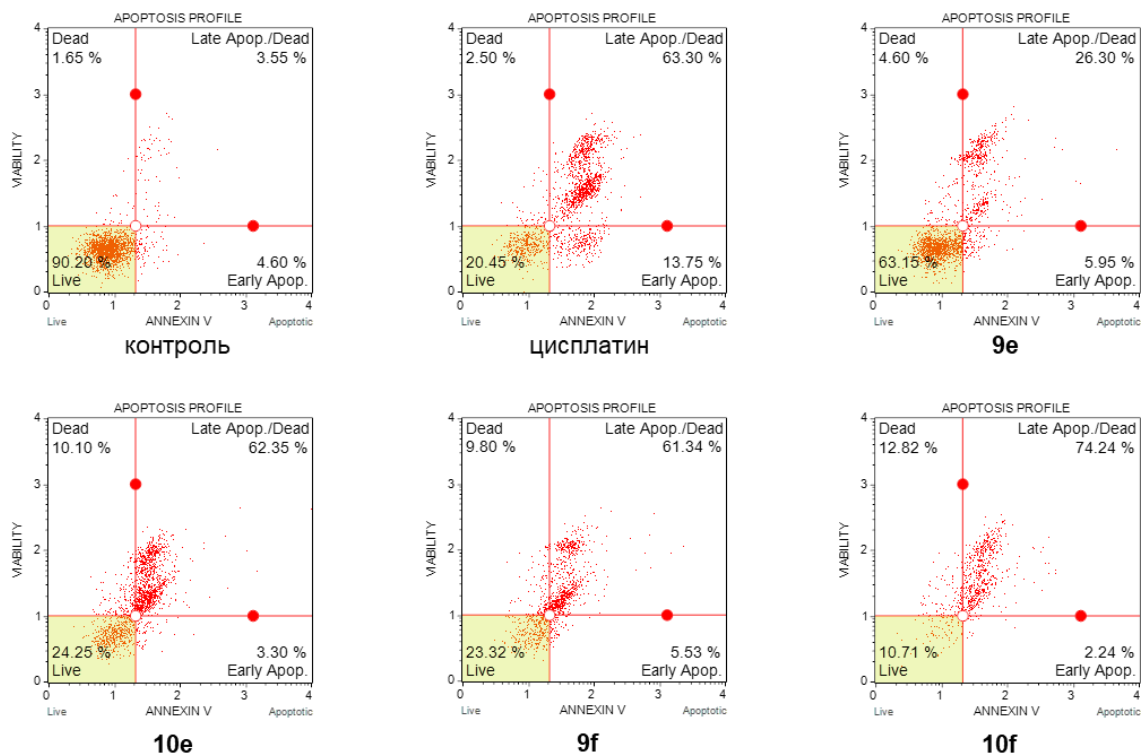


Рисунок 2.38. Исследование индукции апоптоза соединениями **9e**, **9f** и **10e**, **10f** на клеточной линии HCT116, 72 ч инкубации.

Цитотоксичность соединений Pt, помимо панели раковых клеточных линий A549, HCT116, MCF7, исследовали на линии рака яичников A2780 и цисплатин-резистентной линии рака яичников A2780cis, и также оценивали по отношению к нормальным фибробластам кожи крыс RDF⁸ (Таблица 8).

Все новые комплексы Pt(IV) продемонстрировали высокую цитотоксическую активность по отношению ко всем раковым клеточным линиям. В большинстве случаев активность комплексов на порядок превосходила активность как цисплатина, так и оксалиплатина. Полученные результаты показали явную зависимость между активностью комплексов и их липофильностью. В ряду соединений **13a-c** и **14a-c** на основе оксалиплатина большее число CH_2 групп между ароматическим фрагментом и атомом платины центром обеспечивает увеличение активности. Значительное влияние на цитотоксичность оказывает число фенольных лигандов в структуре комплексов, серия соединений с двумя лигандами **13a-c** демонстрирует более выраженное цитотоксичное действие, чем серия комплексов с одним лигандом **14a-c**. При этом

⁸ Исследования на клеточной линии RDF выполнены в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.

комплекс платины с дибуфелонем **13a** обладает активностью в наномолярном диапазоне и на 2 порядка превосходит соответствующий исходный оксалиплатин и характеризуется селективностью, превышающей на 4 порядка активность по отношению к раковым клеткам по сравнению с нормальными RDF.

Таблица 8. Значения IC₅₀ в МТТ-тесте соединений платины, цисплатина и оксалиплатина (инкубация 72 ч).

Соединение	Цитотоксичность IC ₅₀ , мкМ					
	A549	HCT116	MCF7	A2780	A2780cis	RDF
1	-	>100	-	>100	>100	-
1'	-	>100	-	>100	>100	-
2	-	>100	-	>100	>100	-
Дибуфелон (3)	-	>100	>100	>100	>100	-
12	-	4 ± 1	-	1.1 ± 0.6	4.9 ± 0.5	-
13	-	>25	-	>25	>25	-
14	-	-	-	8 ± 2	31 ± 5	-
12a	5.9 ± 0.2	2.9 ± 0.3	1.4 ± 0.1	0.54 ± 0.06	3.2 ± 0.4	93 ± 1
13a	0.39 ± 0.04	0.46 ± 0.07	0.6 ± 0.1	0.11 ± 0.03	0.26 ± 0.07	>>1000
13b	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.4	2.3 ± 0.3	0.27 ± 0.09	2.1 ± 0.4	>100
13c	2.6 ± 0.7	1.3 ± 0.2	-	0.56 ± 0.08	2.3 ± 0.8	>>1000
13d	0.40 ± 0.05	0.25 ± 0.06	0.5 ± 0.2	0.18 ± 0.01	0.4 ± 0.1	>>1000
14a	2.7 ± 0.5	1.7 ± 0.4	2.67 ± 0.08	0.75 ± 0.09	2.7 ± 0.6	>100
14b	8 ± 1	6.9 ± 0.9	-	1.4 ± 0.2	8.8 ± 0.8	>100
14c	14 ± 3	10 ± 3	-	4 ± 1	22 ± 5	>100
14d	4.0 ± 0.6	1.2 ± 0.1	3.2 ± 0.7	0.54 ± 0.08	2.2 ± 0.1	46 ± 2
Цисплатин	9 ± 1	9.3 ± 0.5	14 ± 3	2.8 ± 0.1	14 ± 1	-
Оксалиплатин	32 ± 1	3.0 ± 0.3	-	1.0 ± 0.5	3.5 ± 0.5	-
Дибуфелон (3) + Оксалиплатин	-	3.0 ± 0.5	-	-	-	-

Важно отметить, что некоторые из новых комплексов Pt(IV) показали потенциал для преодоления резистентности. Соединения **13a** и **13d** продемонстрировали высокую активность против резистентной к цисплатину линии клеток рака яичников A2780cis. Для комплексов **13a** и **13d** найдено, что их фактор резистентности примерно в 2 раза ниже, чем для цисплатина.

На примере клеточной линии A2780 представлена зависимость активности комплексов платины от их структуры (Рисунок 2.39).

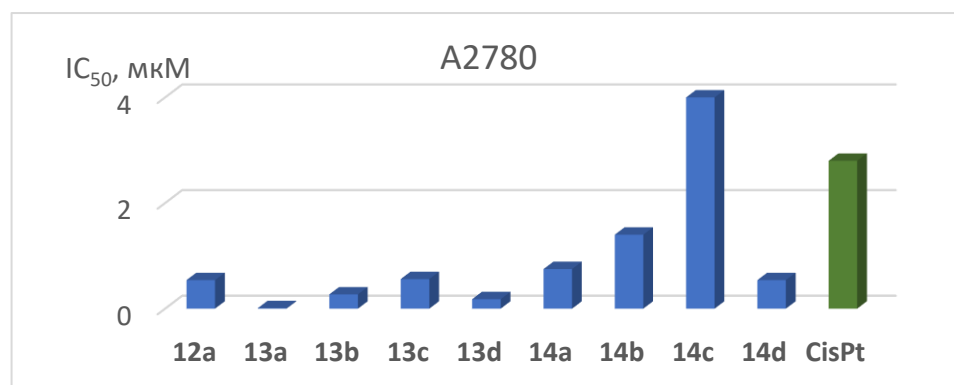


Рисунок 2.39. Зависимость величины IC₅₀ от структурных особенностей комплексов платины.

Для более глубокого анализа влияния различных структурных фрагментов на активность полученных комплексов, исследована активность отдельных компонентов. Исходные кислоты **1-3** продемонстрировали незначительную токсичность по отношению к клеточным линиям рака человека (значение IC₅₀ >100 мкМ). Механическая смесь оксалиплатина с дибуфеленом (фенозановой кислотой **3**) не показала какого-либо синергического эффекта и увеличения активности, в то время как объединение этих фрагментов в одной молекуле приводит к значительному возрастанию цитотоксичности по сравнению с компонентами конъюгата.

Исследования цитотоксичности на нормальной клеточной линии RDF позволили продемонстрировать, что все новые комплексы платины не оказывают существенного цитотоксического действия на нераковые клетки. Умеренный цитотоксический эффект наблюдался только для соединения **14d**, которое не имеет в своей структуре фенольной группы. Учитывая высокую токсичность по отношению к раковым клеткам, можно предположить, что введение антиоксидантного лиганда оказывает влияние на клеточный ответ нормальных клеток, потенциально обеспечивая защитные свойства.

Проапоптотический профиль всех полученных соединений Pt(IV) **12a**, **13a-d** и **14a-d** изучен с использованием метода проточной цитометрии. Показана способность комплексов Pt вызывать гибель раковых клеток в результате запуска апоптоза (Рисунок 2.40). Исследование проводили на клеточной линии рака толстой кишки HCT116 с инкубацией в 72 ч, концентрации всех соединений составляли 2·IC₅₀. Комплексы продемонстрировали схожий с цисплатином профиль активности, проявляя при этом свое действие при значительно более низких концентрациях.

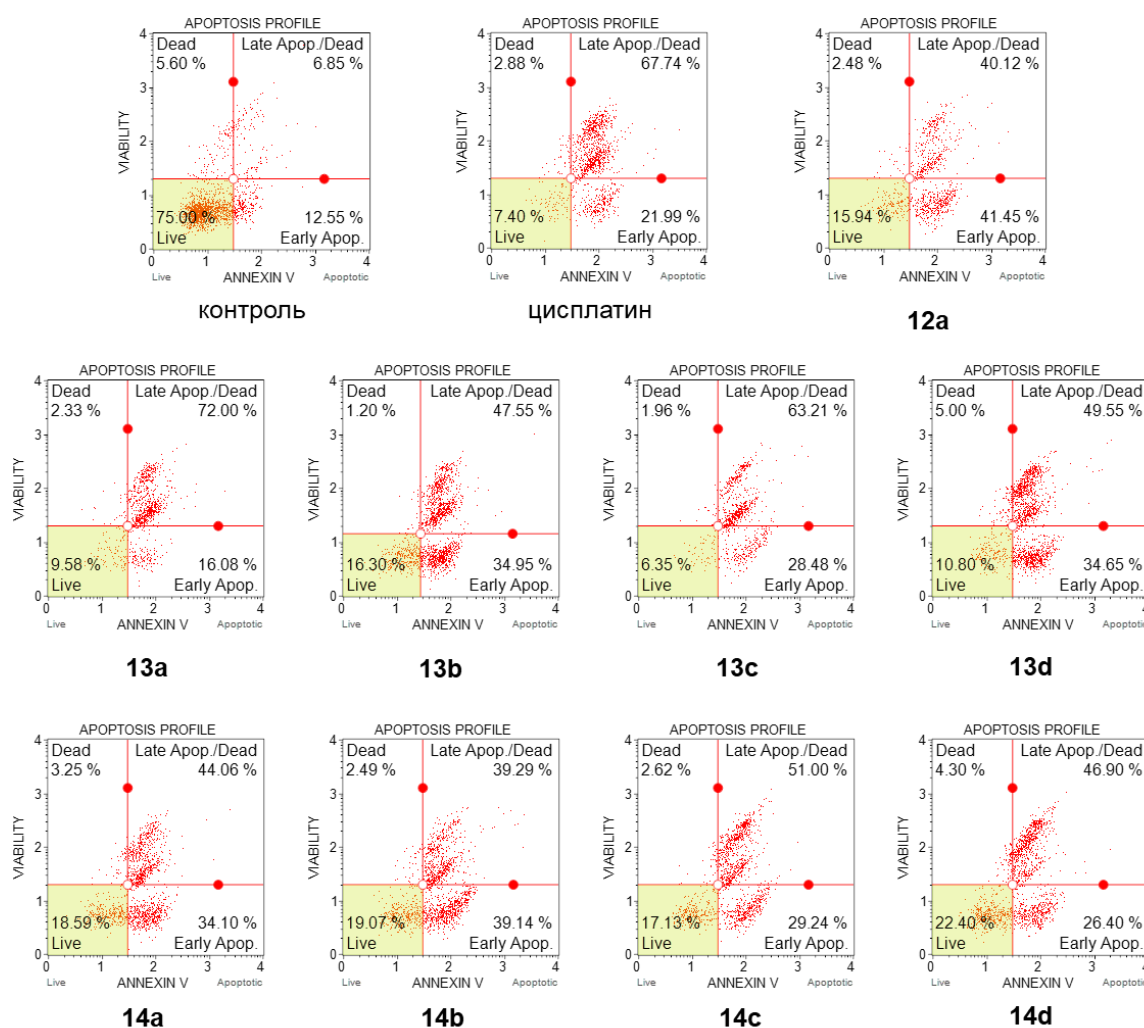


Рисунок 2.40. Исследование индукции апоптоза для соединений **12a**, **13a-d** и **14a-d** на клеточной линии HCT116, 72 ч инкубации.

Полученные данные демонстрируют, что функционализация координационной сферы металлов введением органических редокс-активных фрагментов и, в частности, препарата дибуфелон, является эффективным инструментом модификации свойств металлосодержащих противоопухолевых агентов и является перспективной идеей дизайна. Наличие пространственно-затруднённых фенольных лигандов приводило к изменению липофильности, редокс-характеристик и биологической активности комплексов Pt, что свидетельствует о существенной роли органических фрагментов в фармакологическом профиле комплексов металлов.

Для комплексов Pt(IV) показано, что введение фенольных лигандов в аксиальные позиции может способствовать модуляции редокс-поведения соединений и сопровождаться повышением цитотоксичной активности по сравнению с классическими препаратами платины на широкой панели раковых клеточных линий. При этом в модельных условиях наблюдается тенденция к

снижению цитотоксичности по отношению к нормальным клеткам, что указывает на возможность более селективного действия таких соединений.

Для комплексов Ru исследование влияния фенольных лигандов на окислительно-восстановительное поведение соединений подчеркнуло роль природы металла в механизме действия гибридных соединений.

В ряду соединений как Ru, так и Pt, наибольший интерес представляют комплексы, содержащие в своей структуре фрагмент лекарственного препарата дибуфелона **9e** (Ru), **13a** (Pt) (Рисунок 2.41).

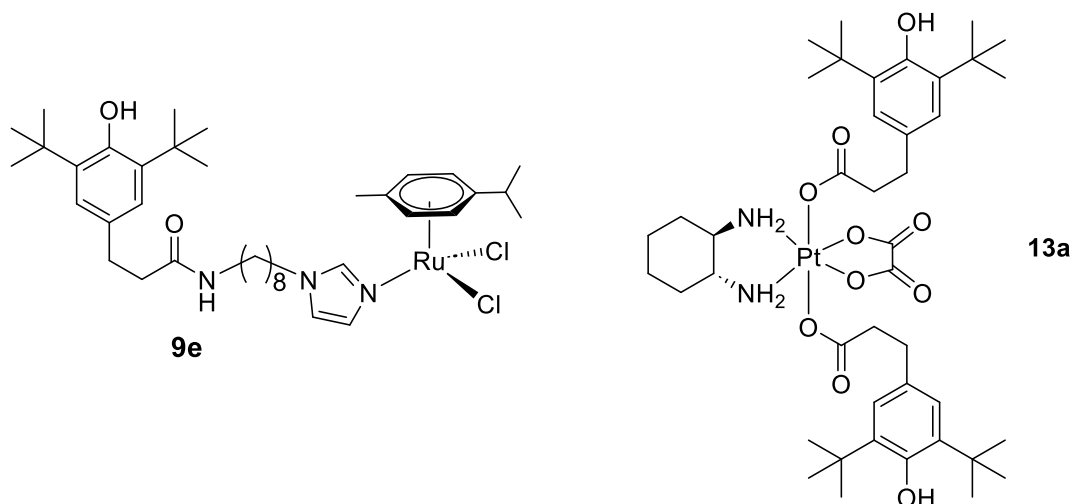


Рисунок 2.41. Структуры перспективных комплексов рутения и платины с лекарственным препаратом дибуфелон.

2.2. Комплексы рутения и платины с лигандами на основе абиратерона

Введение стероидных лигандов в комплексы платины и рутения рассматривается как перспективная стратегия создания гибридных противоопухолевых соединений с потенциально повышенной селективностью и увеличенным клеточным накоплением. Стероидные фрагменты могут выступать как в роли векторов доставки к гормонозависимым опухолям, так и влиять на механизм действия комплексов. Создание гибридных соединений с подобными лигандами направлено на изучение взаимосвязи «структура–активность» и оценку влияния координации стероидных лигандов на свойства комплексов металлов (Рисунок 2.42).

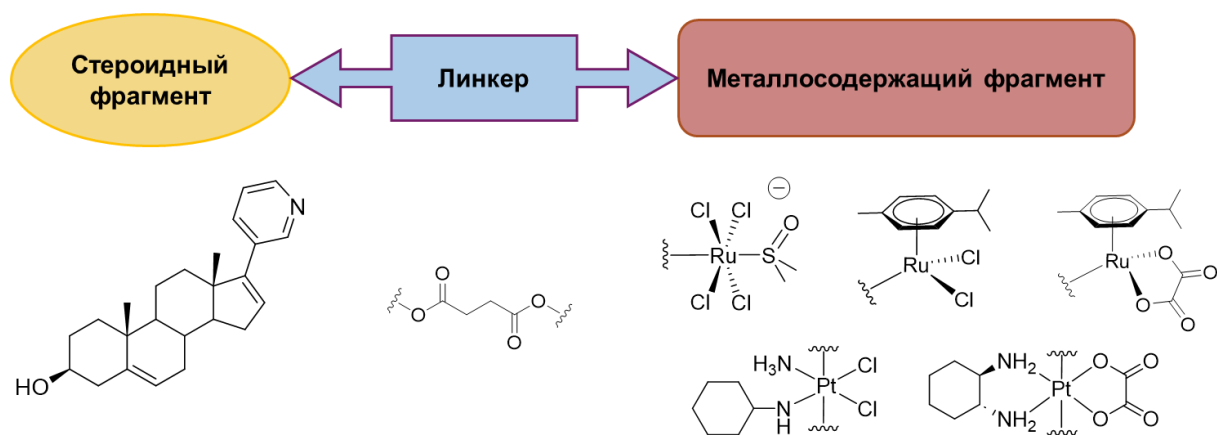


Рисунок 2.42. Фрагменты для «сборки» гибридных соединений рутения и платины с абиратероном.

Одним из веществ стероидной природы, использующихся в клинической практике, является ацетат абиратерона (Рисунок 2.43). В 2011 году данная молекула получила одобрение FDA и с тех пор используется в качестве препарата для лечения метастатического гормоночувствительного и кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Ацетат абиратерона подвергается гидролизу в организме под действием панкреатической холестеринэстеразы, которая расщепляет сложноэфирную связь, с образованием активной формы препарата – абиратерона [177, 178].

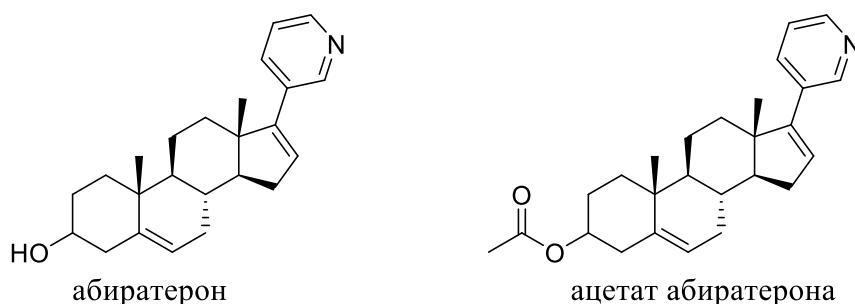


Рисунок 2.43. Структура абиратерона и его пролекарственной формы – ацетата абиратерона.

Молекулярной мишенью для абиратерона является цитохром P450 17A1 – фермент, играющий ключевую роль в биосинтезе андрогенов. Данный фермент катализирует несколько стадий в процессе биосинтеза тестостерона (Рисунок 2.44). Обладая различной ферментативной активностью (17 α -пироксилаза и 17,20-лиаза), CYP17A1 обеспечивает гидроксилирование прегненолона и прогестерона в результате чего образуются 17 α -гидроксипрогестерон и 17 α -гидроксипрегненолон. Дальнейшее действие фермента обеспечивает их преобразование в дегидроэпиандростерон и андростендион, каждый из которых уже является предшественником тестостерона [179].

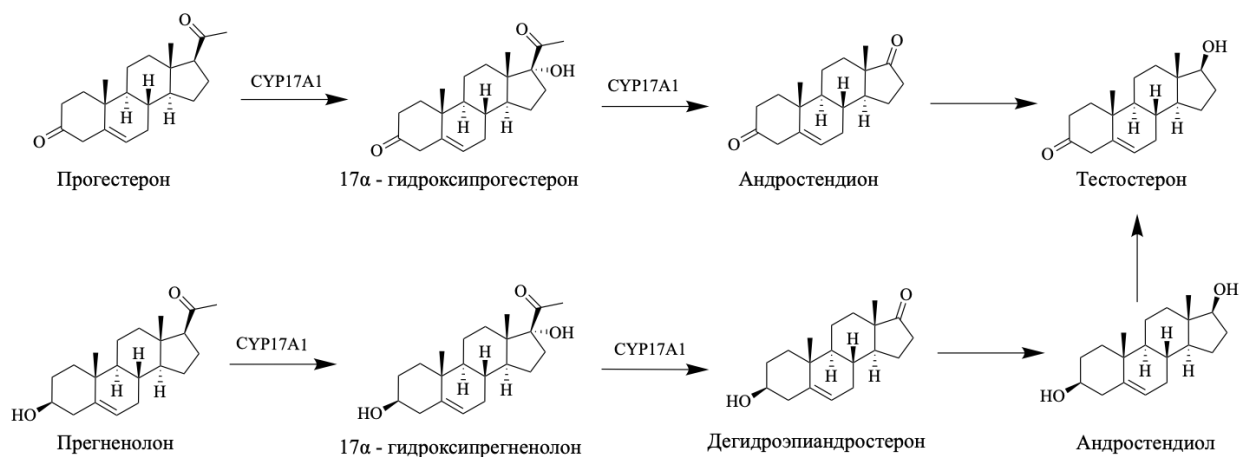


Рисунок 2.44. Биосинтез тестостерона с участием CYP17A1.

Абиратерон выступает в качестве ингибитора цитохрома P450 17A1 и значительно влияет на выработку андрогенов в организме. Связываясь с ферментом за счет координации атома N пиридинового кольца к атому Fe в геме активного сайта CYP17A1, абиратерон препятствует его связыванию с природными субстратами и проявлению ферментативной активности. Снижение уровня андрогенов приводит к замедлению роста гормонозависимой опухоли [179, 180].

Введение абиратерона в качестве лиганда в структуру комплексов металлов является реализацией активно развивающегося подхода к дизайну новых лекарственных препаратов – создание мультитаргетных соединений методом молекулярной гибридизации и может обеспечить повышение эффективности и селективности новых терапевтических агентов, способствовать снижению их общей токсичности и преодолению резистентности [181].

2.2.1. Синтез лиганда на основе абиратерона

Структура абиратерона была модифицирована путем введения линкерного фрагмента, обеспечивающего дальнейшую возможность координации к атому Pt (Рисунок 2.45).

Абиратерон, предварительно полученный путем гидролиза из доступной субстанции абиратерона ацетата, вводили в реакцию с избытком янтарного ангидрида по модифицированной методике [182] в присутствии триэтиламина в качестве основания и 4-диметиламинопиридина (ДМАП) в роли катализатора. Реакцию проводили при кипячении в хлористом метиле, целевой продукт **16** выделяли методом колоночной хроматографии в системе петролейный эфир:ацетон (1:1).

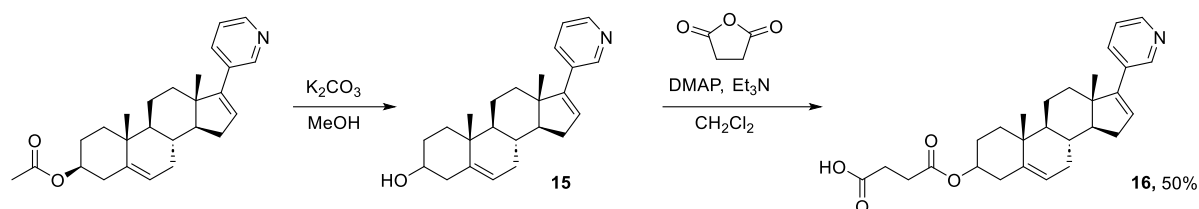


Рисунок 2.45. Схема синтеза лиганда **16** на основе абиратерона.

Чистоту и строение полученного лиганда **16** подтверждали методом ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H об образовании целевого продукта свидетельствует появление мультиплетов (2.68 м.д. и 2.63 м.д.), соответствующих протонам $-\text{CH}_2-$ групп линкерного фрагмента и смещение сигнала протона циклогексильной группы абиратерона в сторону более слабого поля (4.65 м.д.) (Рисунок 2.46).

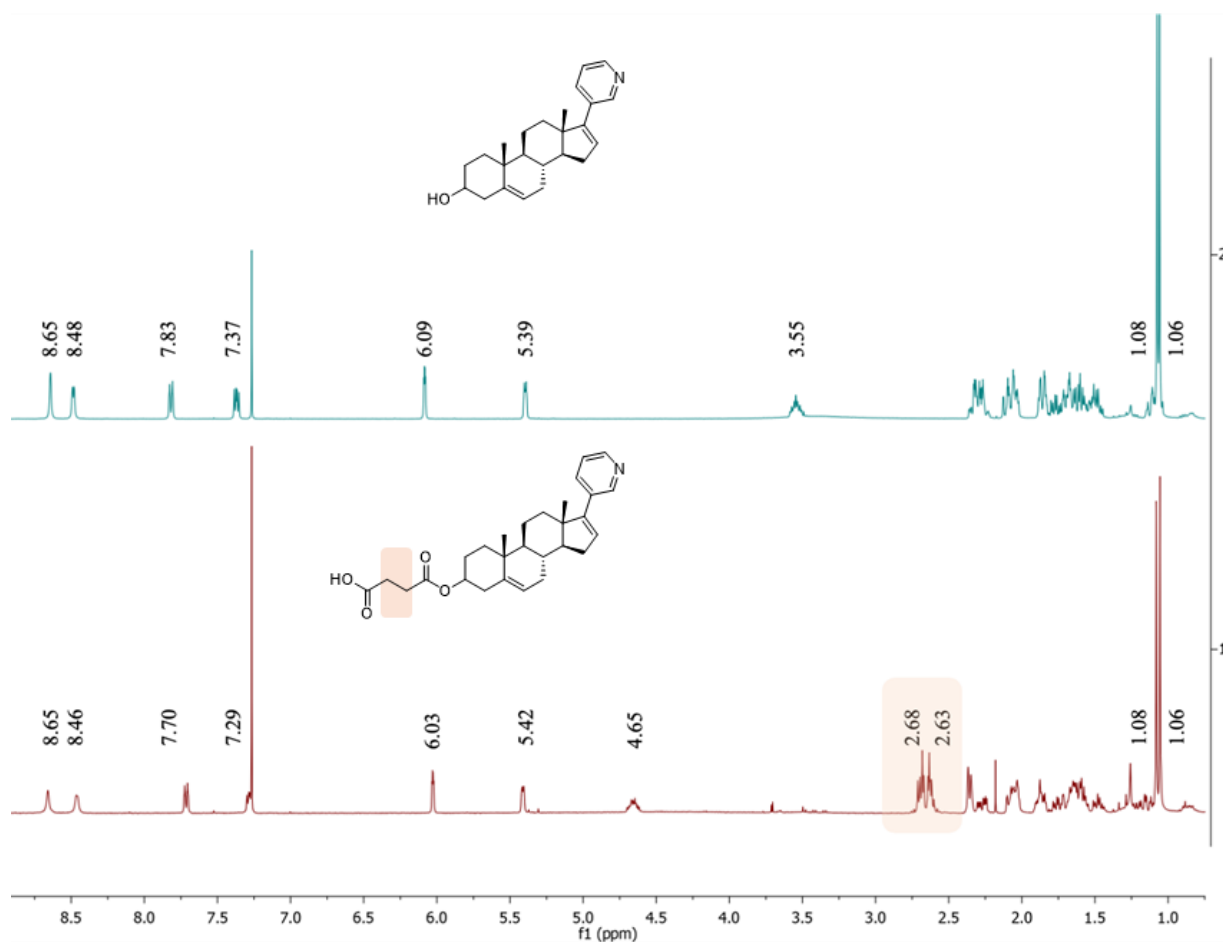


Рисунок 2.46. ЯМР ^1H спектры абиратерона и лиганда **16**, CDCl_3

2.2.2. Синтез комплексов Pt(IV) с лигандом на основе абиратерона

В качестве платформы препаратов платины использовали описанные ранее аналоги оксалиплатина **13** и **14** (Рисунок 2.15), а также получали аналог сатраплатина – комплекс Pt(II) **19** по известным методикам [183, 184], который в дальнейшем окисляли [185] до комплекса Pt(IV) **20** (Рисунок 2.47).

Цисплатин обрабатывали соляной кислотой при кипячении в течение 8 ч, реакционную смесь охлаждали и к образовавшейся соли **17** добавляли КОН при 0°C. Выпавший желтый осадок **17a** отделяли, промывали подкисленным этанолом и диэтиловым эфиром. В дальнейшем при взаимодействии водного раствор полученного соединения **17a** с иодидом калия и последующим добавлением циклогексиламина продукт **18** выпадал в виде желтого осадка, который отделяли и промывали ацетоном. Суспензию полученного соединения **18** в H₂O вводили в реакцию с нитратом серебра, после перемешивания в течение 12 ч отфильтровывали выпавший иодид серебра, к фильтрату добавляли избыток NaCl и отделяли выпавший в осадок продукт светло-желтого цвета **19**. Дальнейшее окисление проводили пероксидом водорода в уксусной кислоте с получением комплекса Pt(IV) **20** (Рисунок 2.47).

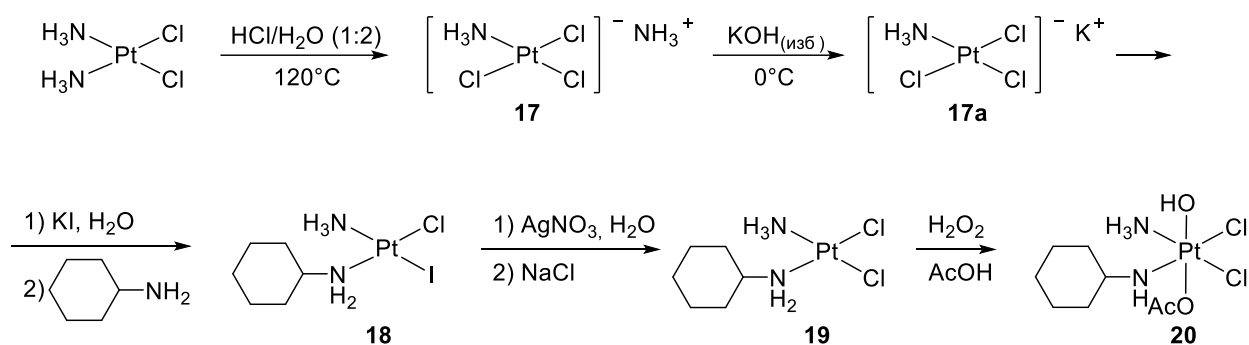


Рисунок 2.47. Схема синтеза аналога сатраплатина.

Соединение **19** охарактеризовано с использованием метода спектроскопии ЯМР. В ЯМР ¹H спектре соединения **19** (Рисунок 2.48) присутствуют сигналы протонов циклогексанового кольца (2.74 м.д., 2.27 м.д., 2.16 м.д., 1.68 м.д., 1.54 м.д., 1.20 м.д), а также уширенные синглеты, соответствующие протонам -NH₂- и -NH₃- групп (5.58 м.д., 4.83 м.д., 3.98 м.д).

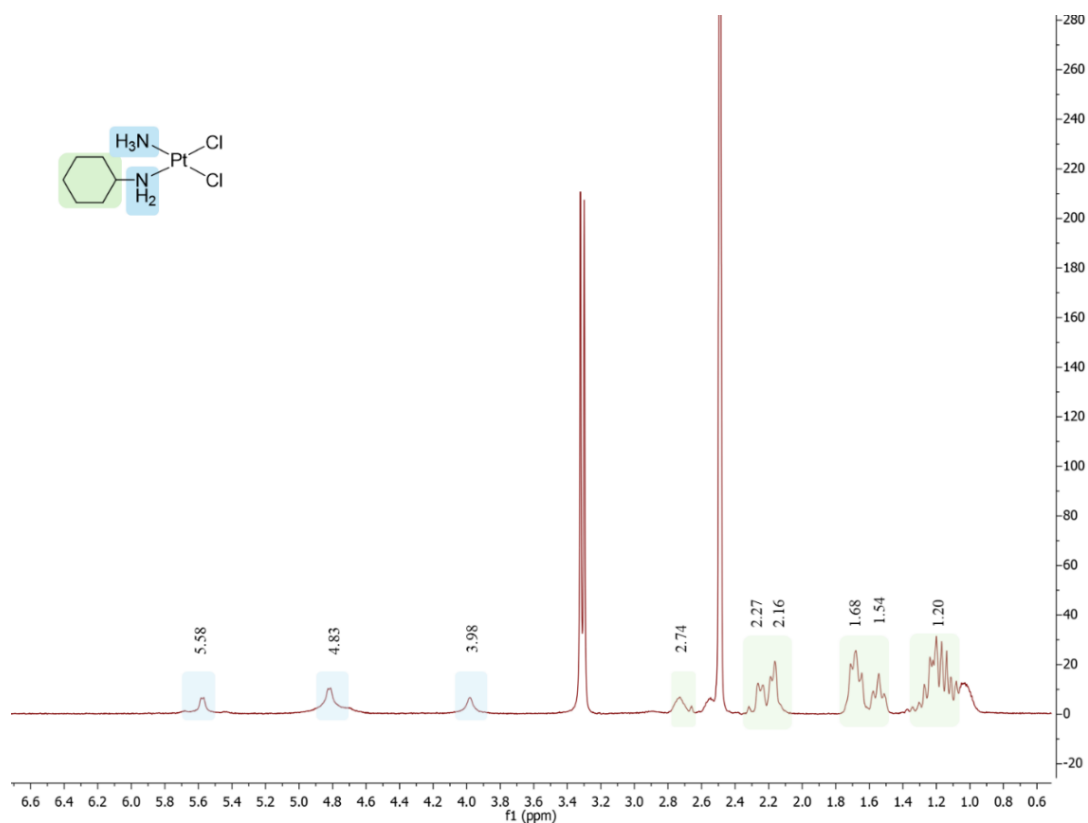


Рисунок 2.48. ЯМР ¹H спектры комплекса **19**, CDCl₃.

Комплексы **21-23** получали в результате взаимодействия лиганда **16** с соединениями Pt(IV) **13-14**, **20** в присутствии HATU (гексафторфосфат 7-азабензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония) для активации карбоксильной группы лиганда **16** и триэтиламина в качестве основания (Рисунок 2.49) [186].

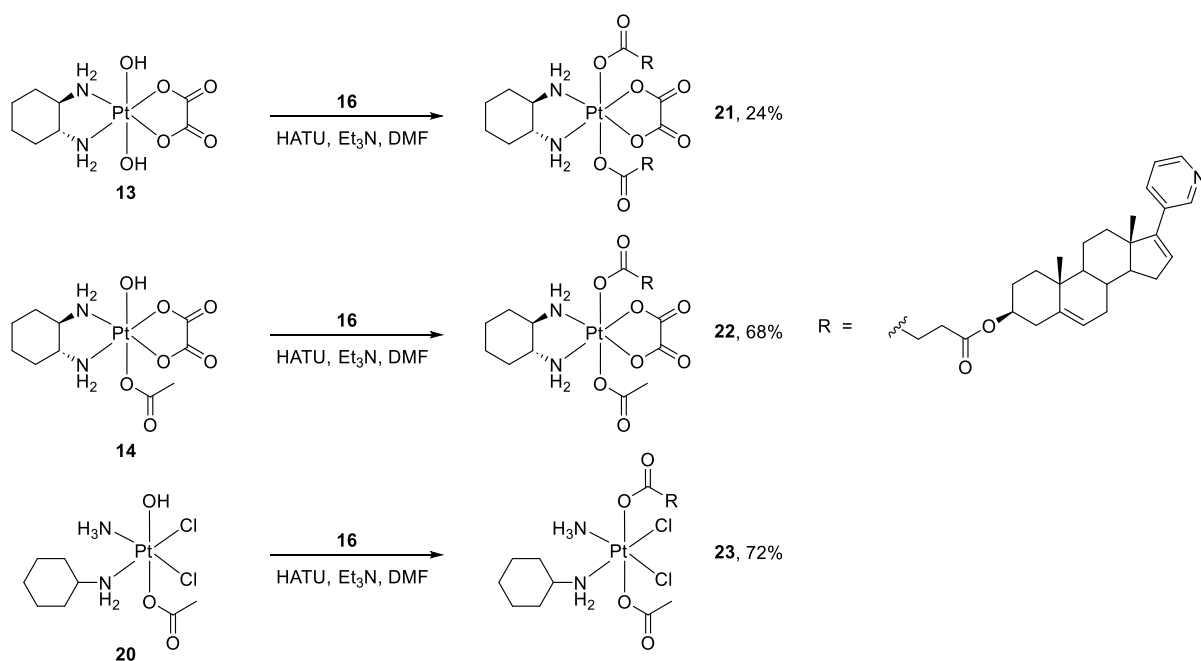


Рисунок 2.49. Схема синтеза комплексов Pt(IV) **21-23**, содержащих абиратерон.

Реакция протекает при перемешивании в безводном ДМФА в течение 48 ч. Соединения **21-23** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в система EtOAc:MeOH (10:1). Все соединения получены в виде бесцветных порошков или порошков светло-желтого цвета.

Чистоту и строение полученных новых комплексов **21-23** подтверждали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Для всех полученных комплексов Pt(IV) наблюдается появление характерных сигналов, которые свидетельствуют об образовании комплексов. На примере спектра ЯМР ^1H для комплекса **22** (Рисунок 2.50) можно отметить синглеты в области сильного поля (1.01 м.д. и 1.03 м.д.), соответствующие протонам метильных групп и сигналы. В области слабого поля присутствуют сигналы (8.58 м.д., 8.43 м.д., 7.77 м.д. и 7.34 м.д.), относящиеся к ароматическим протонам пиридина и уширенные синглеты (8.26 м.д. и 8.36 м.д.), которые соответствуют протонам аминогрупп циклогексилдиамина.

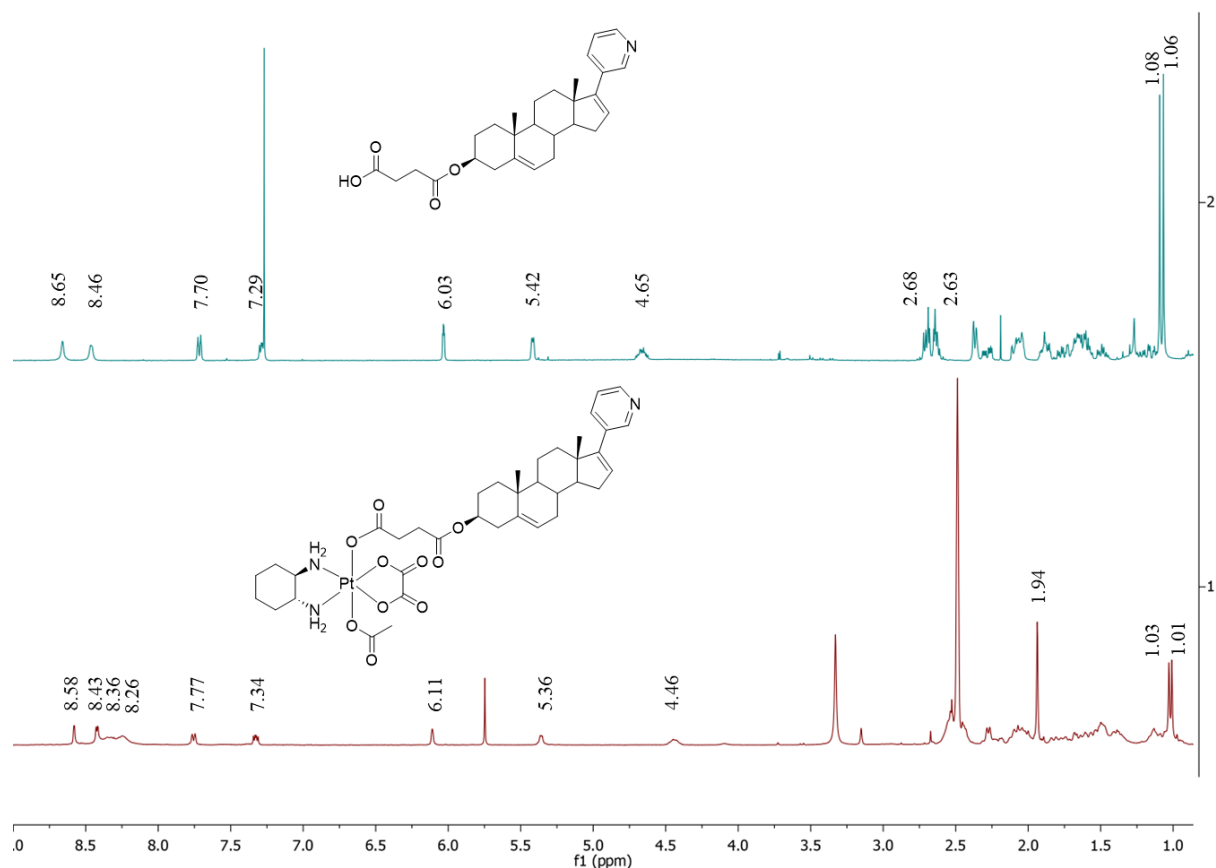


Рисунок 2.50. ЯМР ^1H спектры комплекса **22** и лиганда **16**.

Для комплексов **21-23** в масс-спектрах наблюдаются различные сигналы, которые отнесены к $[\text{M}+\text{Na}]^+$ или $[\text{M}-\text{H}]^-$, изотопное распределение хорошо согласуется с расчетными (Рисунок 2.51).

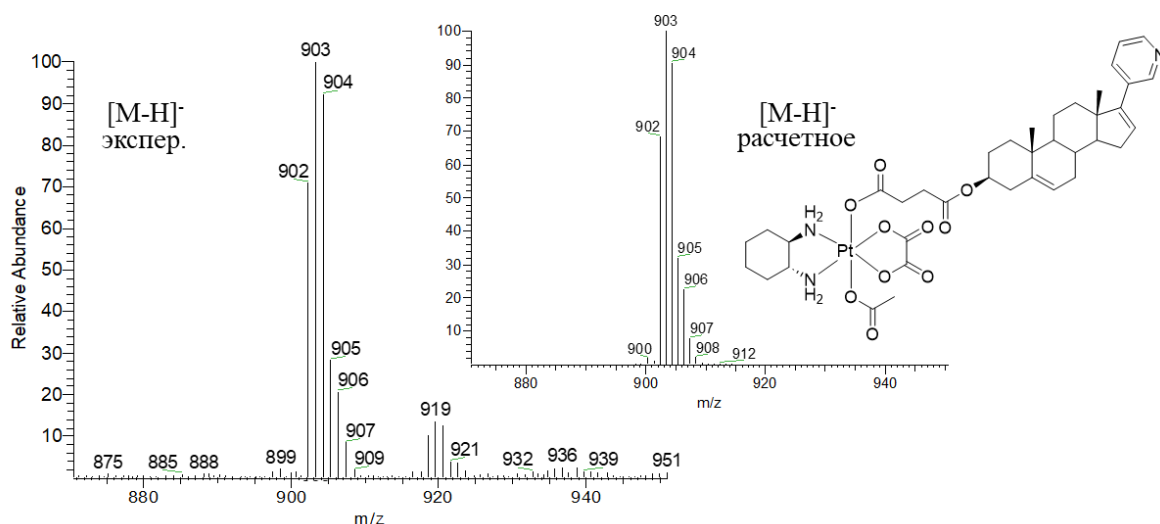


Рисунок 2.51. Масс-спектр комплекса 22.

2.2.3. Синтез комплексов Ru(II) и Ru(III) с ацетатом абиратерона

Получена серия соединений рутения, в структуру которых ацетат абиратерона входит без дополнительных модификаций. Пиридиновый фрагмент абиратерона обеспечивал координацию к атому Ru. Для дальнейшего анализа вклада структурных фрагментов в активность соединений также получены соединения рутения **24a-24c** с пиридином в качестве органического лиганда по известным методикам [187, 188] (Рисунок 2.52).

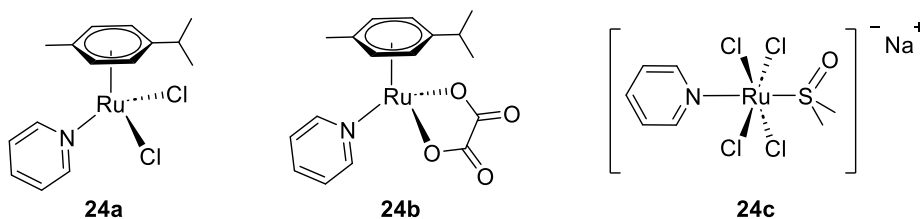


Рисунок 2.52. Структуры комплексов рутения 24a-24c.

Соединение Ru(II) **25a** с хлоридными лигандами получали в результате взаимодействия ацетата абиратерона с исходным димерным комплексом Ru и выделяли осаждением диэтиловым эфиром из упаренной до минимального объема реакционной смеси с получением в виде порошка оранжевого цвета (Рисунок 2.53). При введении ацетата абиратерона в реакцию с полученным *in situ* оксалатным аква-комплексом рутения получено соединение Ru(II) **25b** с оксалатным лигандом, с дальнейшим выделением порошка желтого цвета методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе EtOAc:MeOH (3:1) [157, 189].

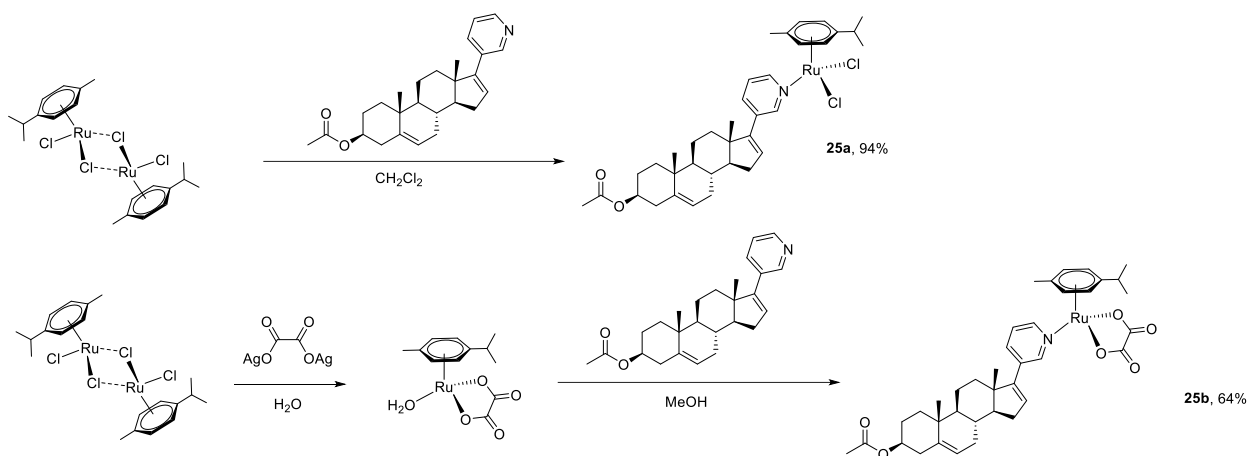


Рисунок 2.53. Схема синтеза соединений Ru(II) с ацетатом абиратерона.

Чистоту и строение полученных комплексов Ru(II) **25a-25b** подтверждали методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Образование комплексов Ru(II) **25a-25b** подтверждается появлением в спектрах ЯМР ^1H характерных сигналов протонов 4-изопропилтолуола: синглетов (2.32 м.д., 1.32 м.д. и 1.30 м.д. – для **25a**; 2.33 м.д., 1.31 м.д. и 1.29 м.д. – для **25b**), соответствующих протонам метильных групп и дублетов (5.42 м.д. и 5.22 м.д. – для **25a**; 5.51 м.д. и 5.29 м.д. – для **25b**), соответствующих ароматическим протонам.

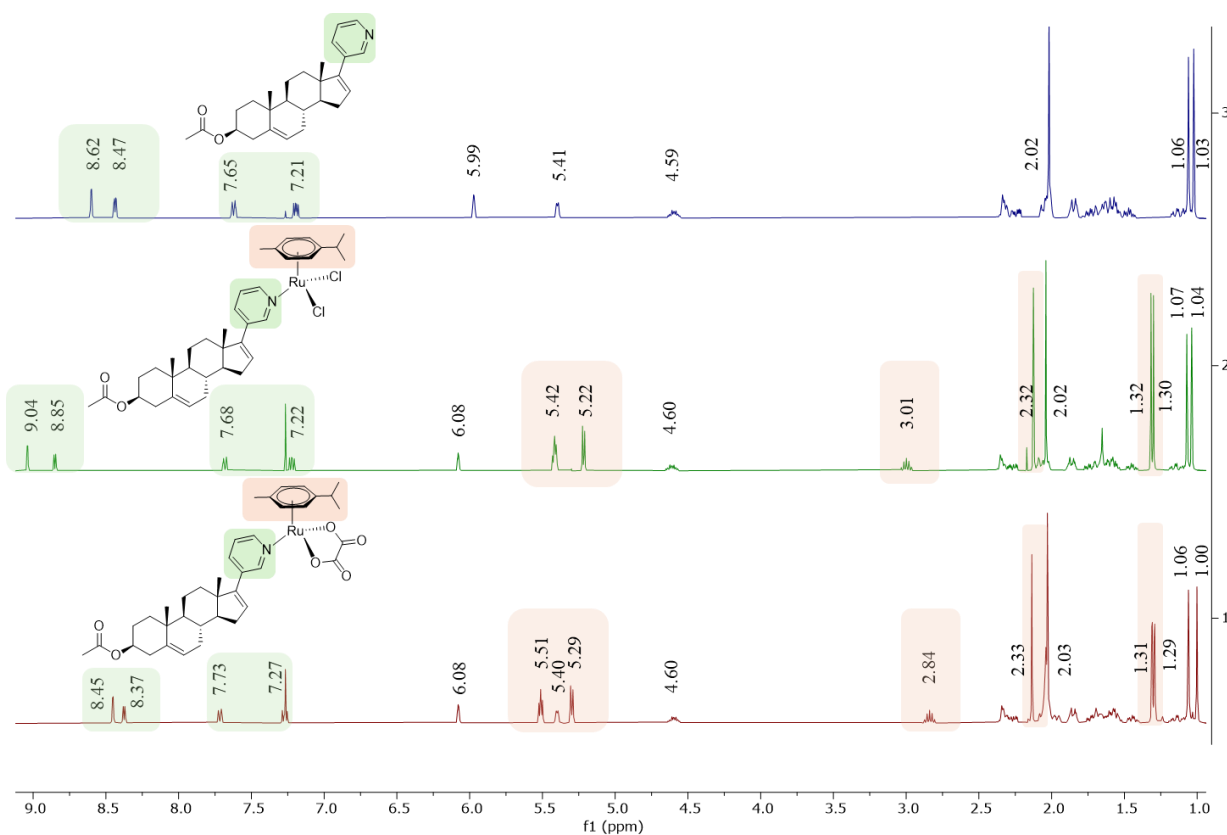


Рисунок 2.54. ЯМР ^1H спектры ацетата абиратерона и комплексов **25a**, **25b**, CDCl_3 .

В масс-спектрах соединения **25a** наблюдается сигнал, который отнесен к $[M-Cl]^+$, для **25b** сигнал, соответствующий $[M+H]^+$, массы и изотопные распределения которых хорошо согласуются с расчетными спектрами (Рисунок 2.55).

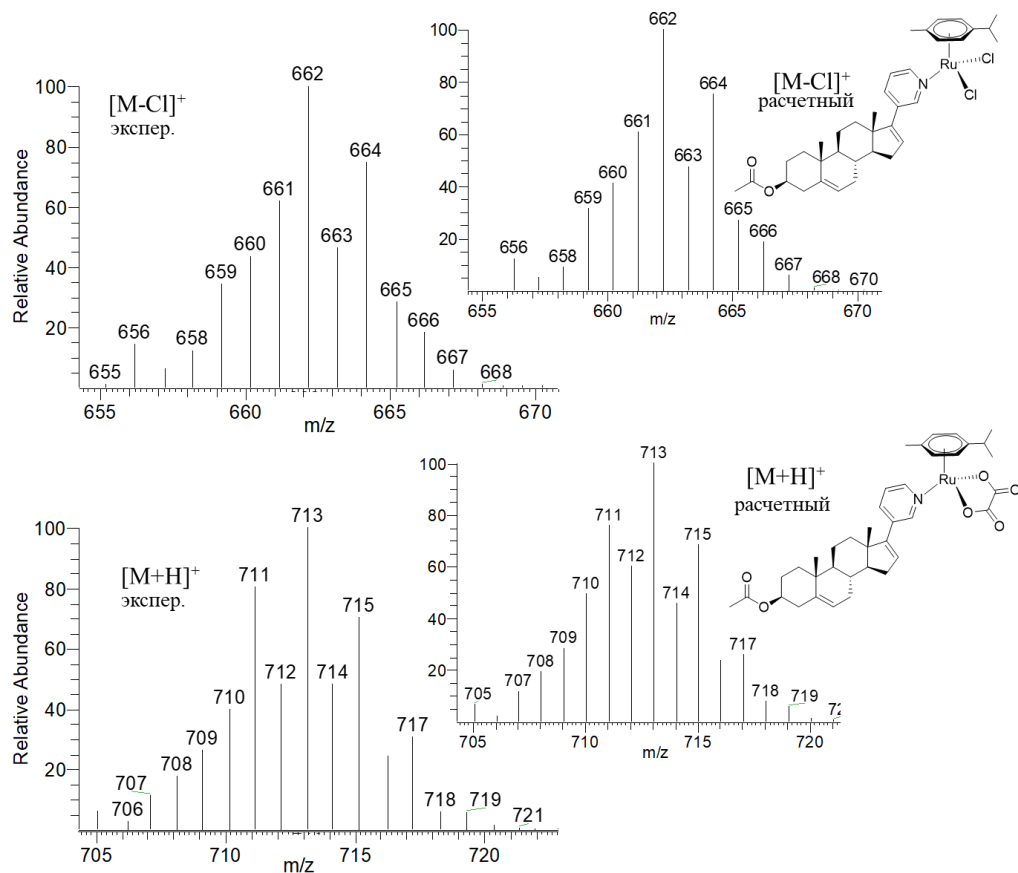


Рисунок 2.55. Масс-спектры комплексов **25a** и **25b**.

При взаимодействии ацетата абиратерона с исходной рутениевой солью $[RuCl_4(DMSO)_2]^- Na^+$ получен комплекс Ru(III) **25c**, который выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон:петролейный эфир (1:1) (Рисунок 2.56) [160, 189].

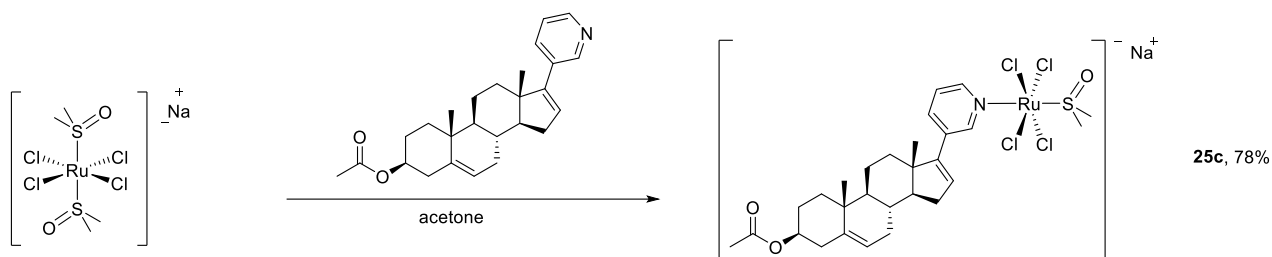


Рисунок 2.56. Схема синтеза соединения Ru(III) с ацетатом абиратерона.

Чистота и состав полученного соединения **25c** подтверждены методами масс-спектрометрии и элементного анализа. В масс-спектре присутствует сигнал, отнесенный к $[M-Na]^-$, масса и изотопное распределение хорошо согласуется с расчетным (Рисунок 2.57).

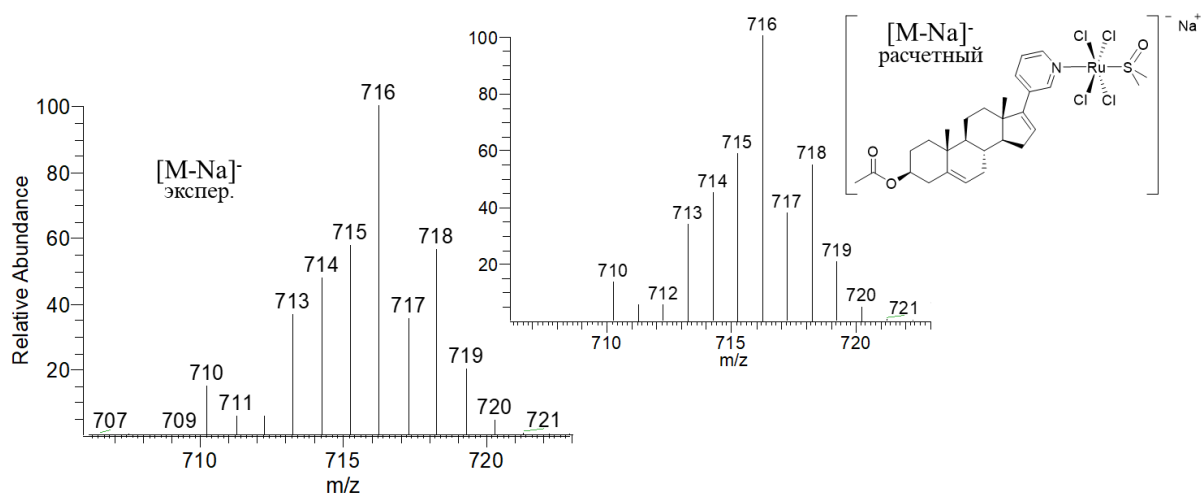


Рисунок 2.57. Масс-спектр комплекса **25c**.

2.2.4. Электрохимическое поведение комплексов Ru с ацетатом абиратероном

Для комплексов рутения **25a-25c** с ацетатом абиратерона в качестве лиганда исследовали их редокс-поведение с использованием метода циклической вольтамперометрии (ЦВА). Электрохимическое поведение синтезированных комплексов Ru(III) и Ru(II) было изучено в ацетонитриле методом ЦВА с использованием платинового и стеклоуглеродного (СУ) рабочих электродов. Показано, что абиратерон ацетат не проявляет электрохимической активности во всем диапазоне потенциалов, а для соединений рутения наблюдаются редокс-переходы в анодной и катодной областях потенциалов (Таблица 9, Таблица 10). В целом, электрохимическое поведение комплексов **25a-25c** было схожим на обоих электродах, с небольшим смещением потенциалов пиков на СУ электроде по сравнению с платиновым электродом, что может быть связано с природой электродов.

Таблица 9. Редокс потенциалы соединений (СУ рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 M n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1·10⁻³ M, скорость развертки 100 мВ/с).

Соединение	E ^{Ox} , В			E ^{Red} , В	
	E ^{Ox} ₁	E ^{Ox} ₂	E ^{Ox} ₃	E ^{Red} ₁	E ^{Red} ₂
25a	0.82/0.74	1.22	1.51	-0.94	-1.29
25b	-	-	1.62	-	-1.38/-1.16
25c	0.42/0.36*	1.55/1.42*	-	-0.17/-0.04*	-

Таблица 10. Редокс потенциалы соединений (Pt рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 М n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1·10⁻³ М, скорость развертки 100 мВ/с).

Соединение	E ^{Ox} , В			E ^{Red} , В	
	E ^{Ox} ₁	E ^{Ox} ₂	E ^{Ox} ₃	E ^{Red} ₁	E ^{Red} ₂
25a	0.81/0.72	1.21	1.51	-0.99	-1.28
25b	-	-	1.78	-0.89/-0.55	-
25c	0.43/0.35*	-	-	-0.15/-0.05	-

В случае комплекса Ru(II) **25a** в анодной области наблюдаются одноэлектронные пики со слабой обратимостью при значениях 1.22 В и 1.21 В соответственно (стеклоуглеродный и платиновый электроды). (Рисунок 2.58). В случае комплекса Ru(II) **25b** в анодной области наблюдаются пик при значениях 1.62 В и 1.78 В соответственно (стеклоуглеродный и платиновый электроды). Это указывает на процесс окисления Ru(II) до Ru(III) в соответствии с литературными данными [167].

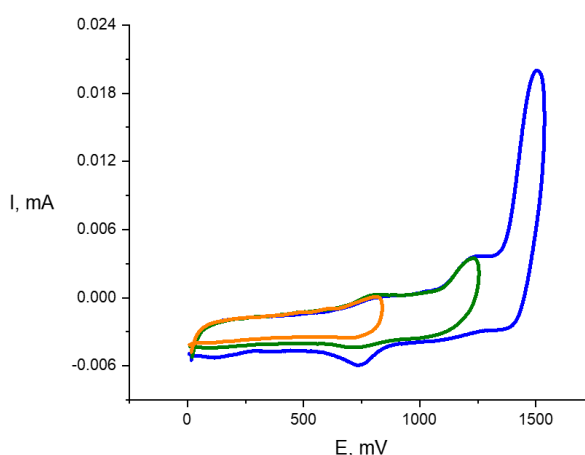


Рисунок 2.58. ЦВА соединения **25a** в анодной области (СУ рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 М n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1·10⁻³ М, скорость развертки 100 мВ/с).

Значения потенциалов для соединений **25a** и **25b** в этом процессе окисления значительно различаются, что может быть обусловлено различием в электронных эффектах Cl⁻ и оксалатных лигандов. Сдвиг потенциалов в сторону анодной области указывает на увеличение акцепторных свойств лигандов [190]. На ЦВА комплекса **25a** на обоих электродах (платиновом и стеклоуглеродном) наблюдаются дополнительные пики в анодной области, наблюдаемых. Пики при потенциале 0.81 В (Pt) и 0.82 В (СУ) могут быть отнесены к процессам окисления комплексов с измененным лигандным окружением в результате включения молекулы растворителя в координационную сферу комплекса [168]. Для соединения **25a** также появляется необратимый

пик при потенциале 1.51 В (одинаковый для платинового и стеклоуглеродного электродов), который может соответствовать окислению Ru(III) до Ru(IV). Необратимость перехода указывает на протекание быстрой химической реакции, следующей за переносом электрона (ЕС-механизм). При обратном (катодном) сканировании пики появляются в области 0.72 В для платинового и 0.74 В для стеклоуглеродного электрода, что соответствует восстановлению продукта окисления комплекса на данном этапе.

В катодной области для обоих электродов в случае соединений **25a** и **25b** вольтаммограммы показывают квазиобратимые пики, соответствующие одноэлектронному переходу восстановления Ru(II) до Ru(I) [167]. Для соединения **25a** на стеклоуглеродном электроде также наблюдается появление пика низкой интенсивности при потенциале -0,83 В. Это может быть связано с введением молекулы растворителя в координационную структуру комплекса, что сдвигает потенциал восстановления в анодную область [168].

На ЦВА соединения **25c** (Рисунок 2.59) наблюдается пик со слабо выраженной обратимостью при потенциале 1.55 В (стеклоуглеродный электрод), что соответствует одноэлектронному переходу Ru(III) в Ru(IV).

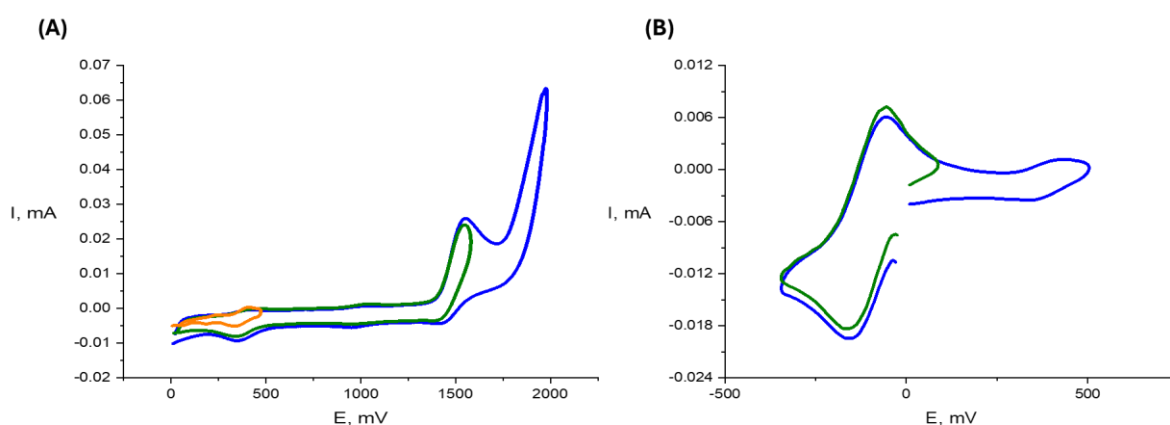


Рисунок 2.59. ЦВА соединения **25c** в анодной области (А) и катодно-анодной (В) (СУ рабочий электрод, CH₃CN, 0.05 М n-Bu₄NBF₄, Ag/AgCl, C = 1 · 10⁻³ М, скорость развертки 100 мВ/с).

В катодной области платинового и стеклоуглеродного электродов для соединения **25c** наблюдается одноэлектронный пик восстановления при потенциалах -0.15 В и -0.17 В (Pt и СУ соответственно), соответствующий переходу Ru(III) до Ru(II). Квазиобратимый характер пика обусловлен изменением геометрии комплекса, вызванным включением молекулы растворителя в координационную сферу комплекса. При обратном сканировании после потенциала перехода Ru(III) → Ru(II) наблюдается квазиобратимый пик низкой интенсивности при потенциалах 0.42–0.43 В, который соответствует окислению Ru(II) и восстановлению Ru(III) в комплексе с модифицированным лигандным окружением [Ru(II)Cl₃(CH₃CN)(DMSO)]. Восстановление до

Ru(II) приводит к увеличению лабильности связи Ru(II)-Cl и увеличению скорости обмена между ионом Cl⁻ и молекулами растворителя, что приводит к положительному сдвигу потенциала восстановления Ru(III), тем самым облегчая этот процесс. Одним из возможных механизмов антипролиферативного эффекта комплексов Ru(III) является механизм «активации путем восстановления», согласно которому восстановление до Ru(II) с образованием более лабильной связи Ru(II)-Cl приводит к увеличению скорости взаимодействия комплексов со специфическими участками молекул белка, тем самым изменяя их активность. С этой точки зрения, увеличение легкости восстановления (сдвиг потенциала в анодную область) должно оказывать положительное влияние на антипролиферативную активность этих комплексов и улучшать их свойства как потенциальных «пролекарств».

2.2.5. Липофильность

Для соединений платины **21-23** с лигандом на основе абиратерона и двух соединения рутения **25b** исследовалась липофильность методом ВЭЖХ⁹ и были рассчитаны значения LogP (Таблица 11) [173]. Полученные результаты свидетельствуют о значительном повышении липофильности исходных платиновых комплексов при введении в их структуру лигандов стероидного типа.

Таблица 11. Значения LogP для исходных соединений и комплексов **21-23**, **24b** и **25b**

Соединение	Оксалиплатин [191]		Сатраплатин [192]		Абиратерон	
LogP	-1.76		0.1		4.88	
Соединение	16	21	22	23	25b	
LogP	5.15	9.18	5.64	7.19	5.99	

2.2.6. Исследование цитотоксичности комплексов Pt и Ru

Цитотоксическую активность комплексов Pt(IV) **21-23** исследовали с использованием МТТ-теста на клеточных линиях рака предстательной железы LNCaP (AP+) и PC3 (AP-), рака яичников A2780 и цисплатин-резистентной клеточной линии рака яичников A2780cis, рака толстой кишки HCT116, а также оценивали по отношению к линии нормальных эмбриональных клеток почек человека HEK293 и по отношению к первичным фибробластам кожи крыс RDF (Rat Dermal Fibroblasts)¹⁰ (Таблица 12).

Все полученные соединения платины продемонстрировали высокое цитотоксическое действие по отношению к панели раковых клеточных линий.

⁹ Исследование липофильности проведено при участии ассистента кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ к.х.н. Шуткова И.А.

¹⁰ Исследования на клеточной линии RDF выполнены в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.

Таблица 12. Значения IC₅₀ в МТТ-тесте соединений платины (инкубация 72 ч).

Соединение	Цитотоксичность IC ₅₀ , мкМ						
	LNCaP	PC3	A2780	A2780cis	HEK293	HCT116	RDF
Цисплатин	5 ± 1	3 ± 1	2.0 ± 0.3	16 ± 1	12 ± 2	7 ± 2	
Сатраплатин	4 ± 1	3 ± 1	0.5 ± 0.1	3.0 ± 0.2	-	-	
Абиратерон	-	13 ± 3	3.6 ± 0.2	12 ± 2	2.5 ± 0.6	8 ± 4	
16 (лиганд)	39 ± 2	24 ± 8	33 ± 6	43 ± 4	19 ± 2	73 ± 2	
21	27 ± 1	13 ± 3	0.8 ± 0.3	5 ± 2	3 ± 1	2 ± 1	>100
22	4 ± 2	3.7 ± 0.5	0.5 ± 0.3	3 ± 1	0.4 ± 0.02	2.5 ± 0.3	23 ± 3
23	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.04 ± 0.01	0.2 ± 0.03	0.1 ± 0.02	0.2 ± 0.1	1.9 ± 0.4

В ряду соединений Pt(IV) следует выделить комплекс **23** на основе сатраплатина, который продемонстрировал на порядок большую активность, чем комплексы **21** и **22**. Активность соединения **23** на всех клеточных линиях значительно превышала как активность исходного абиратерона и органического лиганда **16** на его основе, так и активность контрольных соединений Pt(II) – цисплатина и сатраплатина. Следует отметить, что комплекс **23** характеризовался промежуточным значением липофильности по сравнению с двумя другими соединениями данной серии (Таблица 11). Полученный результат согласуется с представлениями о том, что оптимальный баланс гидрофильности и липофильности является важным фактором, определяющим эффективность клеточного проникновения металлосодержащих препаратов.

Комплексы **21-23** проявили существенно более высокую цитотоксичность по отношению к клеточной линии рака яичников A2780, что согласуется с известной высокой чувствительностью клеток A2780 к препаратам платины. При этом, несмотря на использование абиратерона – клинически применяемого препарата для терапии рака предстательной железы, синтезированные комплексы не продемонстрировали повышенной избирательности в отношении клеточных линий данного типа рака. Цитотоксическая активность соединений в отношении клеток рака предстательной железы оказалась сопоставимой с активностью в отношении рака толстой кишки и цисплатин-резистентной клеточной линии рака яичников. Не выявлено существенных различий между андроген-чувствительной линией LNCaP и андроген-независимой PC3. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что цитотоксический эффект исследованных соединений преимущественно определяется действием платинового центра, а вклад стероидного лиганда проявляется косвенно – через модуляцию липофильности и фармакокинетических характеристик комплексов.

Комплекс **21** продемонстрировал отсутствие токсичности по отношению к нормальным фибробластам RDF, для соединений **22** и **23** наблюдалось цитотоксическое действие, однако на порядок более низкое, чем по отношению к раковым клеточным линиям.

Дополнительное исследование механизма цитотоксического действия комплекса **22** проведено с использованием метода проточной цитометрии на клеточной линии рака предстательной железы LNCaP. Полученные данные показали, что комплекс **22** способен эффективно индуцировать запуск апоптоза (Рисунок 2.60). Уже после 48ч инкубации наблюдалось значительное увеличение доли клеток, находящихся в состоянии раннего и позднего апоптоза. При этом следует подчеркнуть, что выраженный апоптотический ответ достигался при значительно более низкой концентрации, чем необходима для реализации аналогичного эффекта цисплатина.

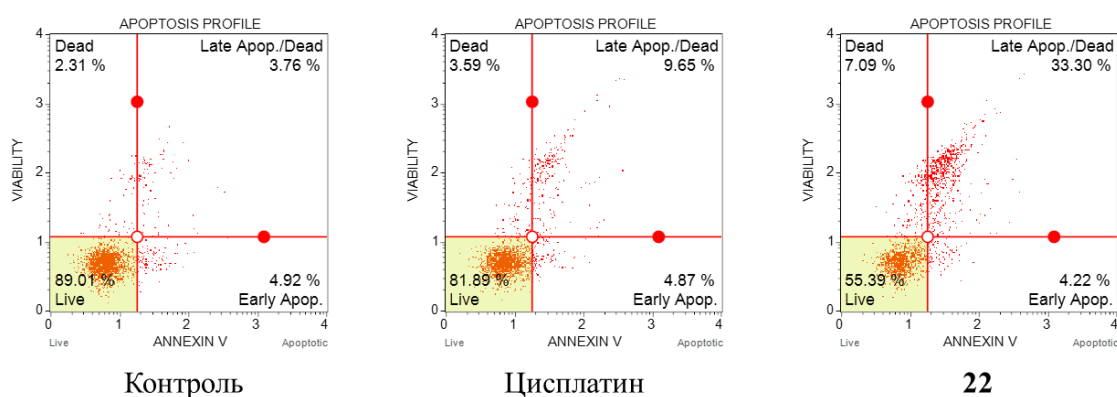
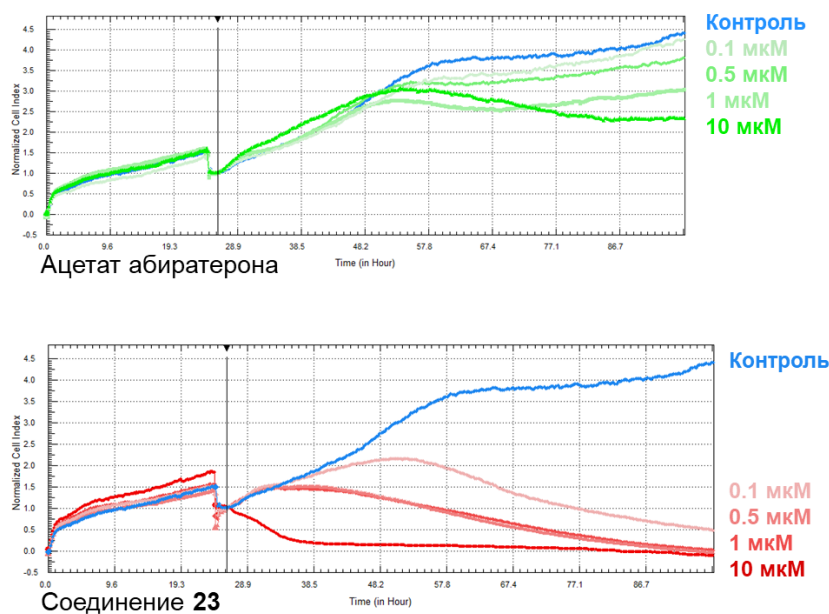


Рисунок 2.60. Исследование индукции апоптоза соединением **22** на клеточной линии LNCaP, 48ч инкубации.

Для комплекса **23**, продемонстрировавшего наибольшее цитотоксическое действие, исследовали влияние на пролиферацию клеток линии рака предстательной железы PC3¹¹. С использованием методологии RTCA (Real-Time Cell Analysis) без применения красителей и реагентов в реальном времени оценивали изменение клеточной массы при действии ацетата абиратерона и исследуемого комплекса платины (Рисунок 2.61). Показано, что, соединение **23** дозозависимо подавляет скорость пролиферации клеток линии PC3 и дозозависимо влияет на начало периода гибели клеток после начала инкубации, в то время как для ацетата абиратерона при тех же концентрациях не наблюдается значимого антипролиферативного действия.

¹¹ Исследование выполнено в ВолГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.



Delta Cell Index – показатель, отражающий количество живых клеток ($M \pm SEM$).

Рисунок 2.61. Влияние **23** на пролиферацию клеток линии PC3 на протяжении 72 часов инкубации.

Для соединений Ru **25a-25c** с ацетатом абиратерона в качестве лиганда активность исследовали на раковых клеточных линиях LNCap, PC3, HCT116, MCF7, WI38 а также оценивали *ex vivo* по отношению к нормальным фибробластам кожи крыс RDF¹² (Таблица 13).

Комплексы Ru с ацетатом абиратерона продемонстрировали выраженную цитотоксическую активность по отношению к исследуемым раковым клеточным линиям. Активность соединений лежит в диапазоне низких микромолярных концентраций и сопоставима с активностью цисплатина. При этом по отношению к фибробластам RDF цитотоксический эффект комплексов **25a** и **25c** был существенно ниже, а в случае комплекса **25b** токсичность по отношению к нормальным клеткам практически отсутствовала.

Для исследования вклада фрагментов в биологическую активность комплексов рутения проведён сравнительный анализ цитотоксичности нефункционализированных абиратероном комплексов Ru **24a-24c** (Рисунок 2.52), свободного ацетата абиратерона, а также их механических смесей. Комплексы рутения **24a-24c** с пиридином не проявили цитотоксической активности, а механические смеси комплексов **24a-24c** с ацетатом абиратерона демонстрировали активность, близкую к активности свободного лиганда.

¹² Исследования на клеточной линии RDF выполнены в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.

Таблица 13. Значения IC₅₀ в МТТ-тесте соединений рутения (инкубация 72 ч).

Соединение	Цитотоксичность IC ₅₀ , мкМ					
	LNCaP	PC3	HCT116	MCF7	WI38	RDF
Цисплатин	5 ± 1	3 ± 1	7 ± 2	7 ± 3	5 ± 1	-
Ацетат абиратерона	20 ± 5	10 ± 4	18 ± 5	12 ± 2	13 ± 4	92 ± 5
24a-24c	-	>200	>200	>200	-	-
25a	15 ± 1	15 ± 3	25 ± 4	16 ± 3	11 ± 3	64 ± 1
25b	31 ± 1	17 ± 5	13 ± 2	11 ± 1	9 ± 2	>100
25c	22 ± 1	24 ± 4	40 ± 1	39 ± 5	30 ± 4	86 ± 4
24a + Ацетат абиратерона	-	16 ± 2	20 ± 4	20 ± 5	-	-
24b + Ацетат абиратерона	-	16 ± 2	21 ± 1	18 ± 2	-	-
24c + Ацетат абиратерона	-	21 ± 1	20 ± 2	14 ± 3	-	-

Несмотря на то, что в рамках исследования активности с использованием МТТ-теста не наблюдается существенных различий между значениями IC₅₀ для исходного лиганда (ацетата абиратерона) и комплексов Ru, более подробное исследование механизма действия гибридного соединения рутения **25a** показывает, что профиль активности комплекса рутения и лиганда существенно отличаются.

Для комплекса Ru(II) с хлоридными лигандами **25a** исследовали способность индуцировать запуск апоптоза на клеточной линии рака предстательной железы PC3 с инкубацией в течение 24 часов (Рисунок 2.62). Показано, что действие **25a** за короткий срок инкубации вызывает значительную индукцию апоптоза, при этом комплекс Ru индуцирует клеточную гибель гораздо эффективнее ацетата абиратерона.

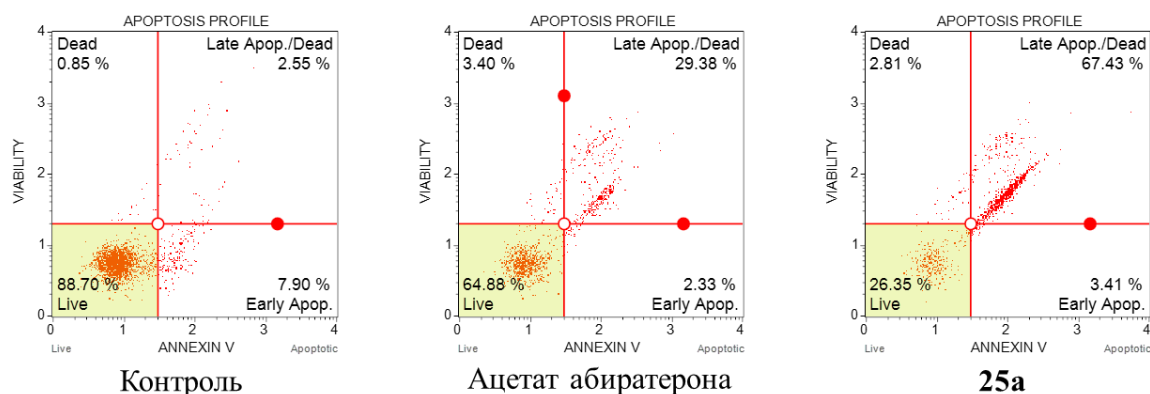
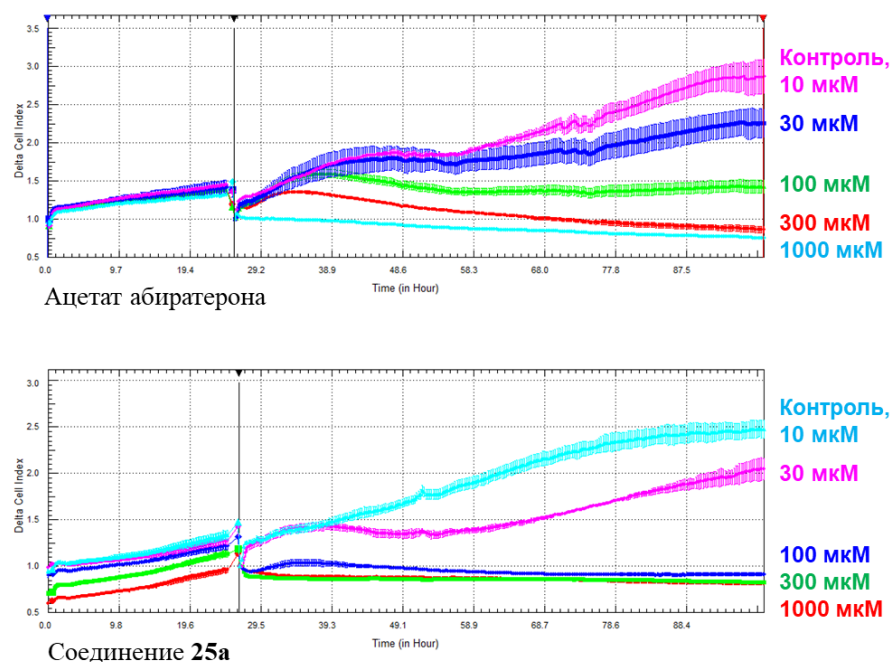


Рисунок 2.62. Исследование индукции апоптоза для соединения **25a** на клеточной линии PC3, 24 ч инкубации.

Для соединения рутения **25a** подробно исследовали влияние комплекса на пролиферацию клеток линии PC3. С использованием методологии RTCA (Real-Time Cell Analysis)¹³ без применения красителей и реагентов в реальном времени оценивали изменение клеточной массы при действии ацетата абиратерона и исследуемого комплекса рутения **25a** (Рисунок 2.63).



Delta Cell Index – показатель, отражающий количество живых клеток ($M \pm SEM$).

Рисунок 2.63. Влияние **25a** на пролиферацию клеток линии PC3 на протяжении 72 часов инкубации.

Полученные результаты показали, что комплекс рутения **25a** обладает более выраженным дозозависимым эффектом. Уже при концентрации 30 мкМ исследуемый комплекс демонстрирует выраженное антипролиферативное действие, в то время как для ацетата абиратерона наблюдается лишь небольшое замедление роста клеток. Только при повышении концентрации до 100 мкМ ацетат абиратерона останавливает клеточное деление, а комплекс Ru при такой же концентрации приводит уже к резко выраженному цитолитическому действию. При более высоких концентрациях ацетата абиратерона наблюдается уменьшение клеточной массы, комплекс рутения **25a** также продолжает демонстрировать цитолитическое действие, причем его действие наблюдается сразу же после введения раствора соединения.

Рассчитано также время удвоения роста клеток при инкубации с ацетатом абиратерона и комплексом **25a** в течение 48 ч и 72 ч (Таблица 14). Результаты свидетельствуют о более выраженном антипролиферативном действии соединения Ru(II) **25a**, чем ацетата абиратерона.

¹³ Исследование выполнено в ВолгГМУ Минздрава РФ д.м.н. Яковлевым Д.С.

Таблица 14. Исследование времени удвоения клеток линии РС3.

Концентрация, мкМ	Условное время удвоения роста клеток, кол-во часов			
	Ацетат абиратерона		Соединение 25a	
	48 ч	72 ч	48 ч	72 ч
Начальное значение	52 ± 2	-	49 ± 4	-
10	50 ± 1	59 ± 2	59 ± 2	133 ± 19
30	89 ± 4	83 ± 5	94 ± 2	118 ± 14
100	775 ± 466	286 ± 37	< 0	< 0
300	< 0	< 0	< 0	< 0
1000	< 0	< 0	< 0	< 0

Полученные результаты свидетельствуют о том, что объединение стероидного фрагмента (препарата абиратерон) с металлами приводит к получению соединений с новым профилем активности. Введение лиганда на основе абиратерона в структуру комплексов Pt позволяет получить соединения, активность которых значительно превышает активность известных платиновых противоопухолевых агентов и активность исходного абиратерона. Соединения Ru также продемонстрировали более выраженное проапоптотическое и антипролиферативное действие, чем исходный абиратерон.

2.2.7. Взаимодействие комплексов платины с мишенью цитохром P450 17A1 (CYP17A1) 17 α -гидролазой

Механизм действия абиратерона основан на возможности координации атома азота пиридина с атомом железа в гемовом сайте мишени – P450 17A1 (CYP17A1) 17 α -гидролазы (Рисунок 2.64) [180]. Комплексы платины **21-23** содержат фрагмент абиратерона, который потенциально сохраняет возможность взаимодействовать с ферментом CYP17A1.

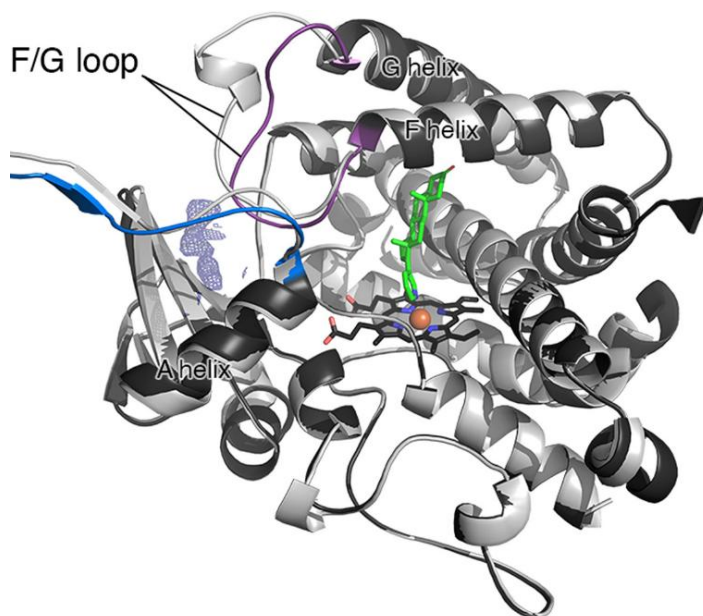


Рисунок 2.64. Связывание абиратерона **15** (показан зеленым цветом) с атомом Fe в активном гемовом сайте цитохрома CYP17A1 [180].

Для исследования возможности связывания с ферментом были выбраны комплексы **22** и **23** (Рисунок 2.65), продемонстрировавшие высокую цитотоксическую активность по отношению к клеточным линиям рака предстательной железы LNCaP и PC3 (Таблица 12).

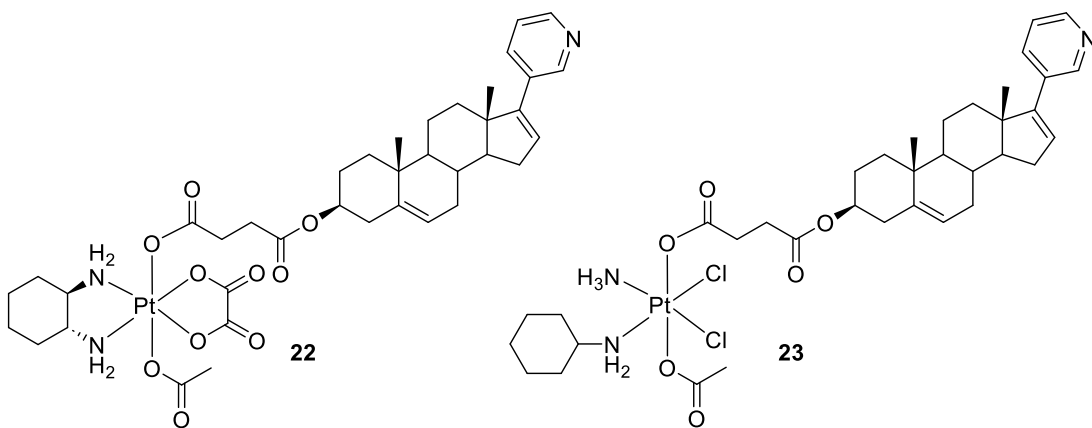


Рисунок 2.65. Структуры комплексов Pt(IV) **22** и **23**.

С целью изучения взаимодействия соединений **22** и **23** с ферментом CYP17A1 (вариант Δ2–197) было проведено дифференциальное спектрофотометрическое титрование *in vitro* с использованием абиратерона в качестве референсного соединения¹⁴ [193].

Полученные разностные спектры и соответствующие изотермы связывания (Рисунок 2.66) свидетельствуют о том, что оба комплекса способны взаимодействовать с активным центром фермента, однако их сродство ниже, чем у немодифицированного абиратерона. Значения

¹⁴Данные предоставлены н.с. Бритиковым В.В. (ИБХ АН РБ).

констант диссоциации составили 353 ± 64 нМ для комплекса **22** и 181 ± 48 нМ для комплекса **23**, тогда как для абиратерона характерны более низкие значения ($K_D = < 100$ нМ [193]). Вероятно, ухудшение сродства к ферменту связано с увеличением объёма и структурной жёсткости молекул.

Тем не менее, полученные результаты демонстрируют, что комплексы платины сохраняют способность проникать в активный центр СYP17A1 и формировать комплекс с ферментом. При этом комплекс **23** характеризуется как лучшим связыванием, так и более высокой цитотоксической активностью.

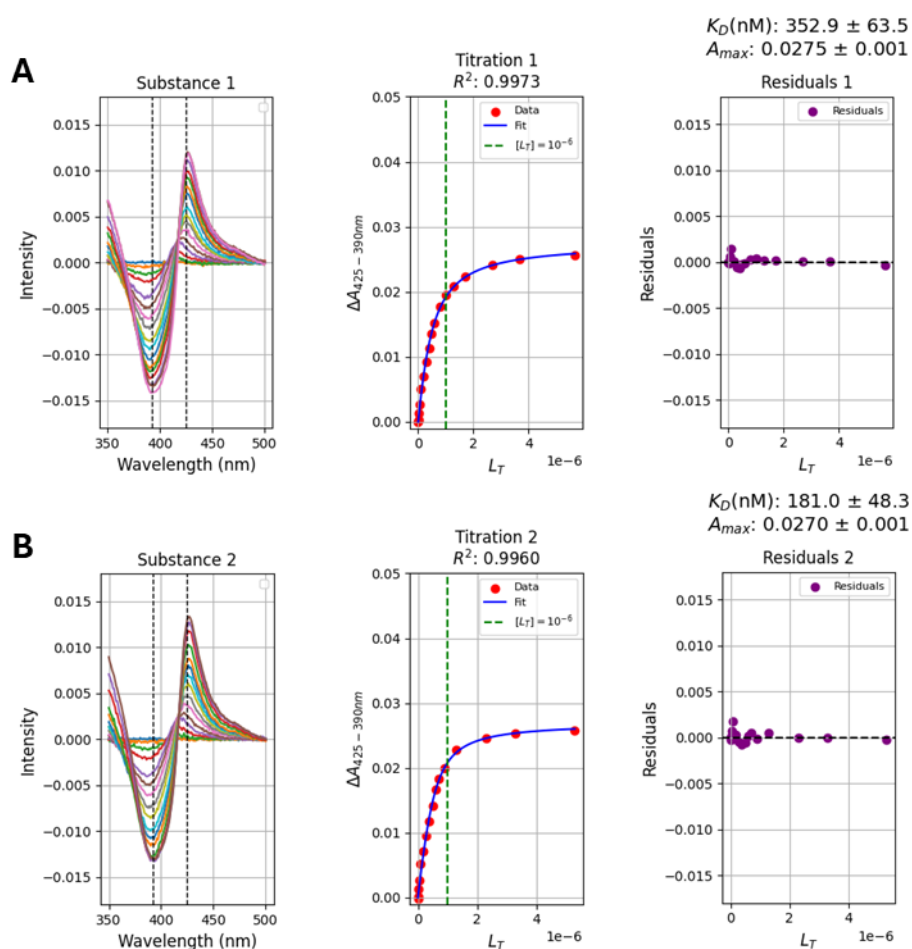


Рисунок 2.66. Разностные спектры поглощения, полученные в ходе титрования СYP17A1 соединениями **22** (A) и **23** (B), и соответствующие изотермы связывания для соединения **22** (A) и **23** (B).

Снижение аффинности по сравнению с абиратероном может быть также связано с потерей ключевых взаимодействий в активном центре. В частности, свободная гидроксильная группа абиратерона участвует в системе водородных связей, стабилизируя комплекс с белком (Рисунок 2.67) [193]. В платиновых производных данная функциональность модифицирована, что, вероятно, ослабляет закрепление лиганда в активном сайте.

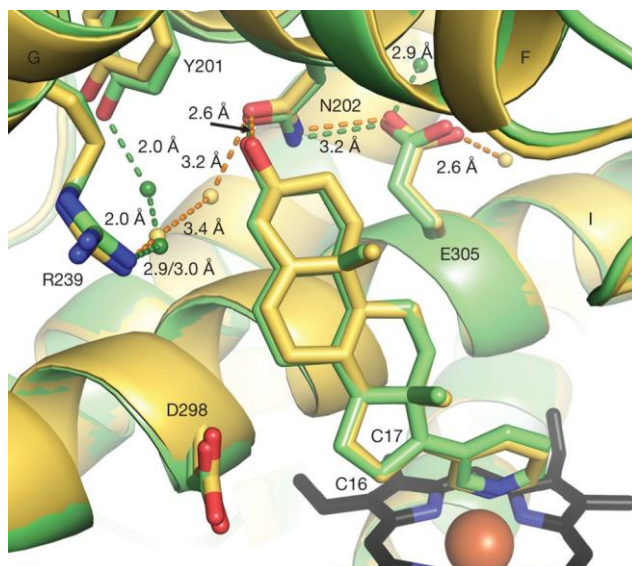


Рисунок 2.67. Сеть водородных связей с участием абиратерона в CYP17A1 [193].

Таким образом, введение платинового фрагмента приводит к умеренному снижению сродства к CYP17A1, однако не препятствует связыванию с ферментом. Полученные результаты подтверждают принципиальную возможность создания гибридных комплексов на основе абиратерона, сохраняющих способность взаимодействовать с биологической мишенью.

Полученные в данной работе комплексы платины и рутения, содержащие фенольные и стероидные лиганды демонстрируют перспективность подход молекулярной «гибридизации» для создания новых противоопухолевых агентов. Показано, что введение пространственно-затруднённых фенольных фрагментов позволяет регулировать редокс-поведение комплексов и может способствовать повышению их биологической активности. Способность антиоксидантных лигандов ингибировать процессы перекисного окисления липидов и препятствовать окислительным повреждениям создаёт потенциал для снижения токсичности по отношению к нормальным клеткам. Объединение металла со стероидным фрагментом позволило получить соединения с высокой активностью *in vitro*. Большой интерес представляют возможные механизмы действия подобных структур. Для комплекса Ru(II) с абиратероном была показана способность эффективно подавлять клеточную пролиферацию, а на примере комплекса Pt(IV) была оценена возможность абиратерона связываться со своей молекулярной мишенью в составе комплекса.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ¹⁵

3.1. Оборудование и реактивы

В работе были использованы следующие растворители: хлористый метилен ос.ч., ацетон ос.ч., метанол, этанол, диэтиловый эфир, гексан, пентан, этилацетат, толуол, диметилформамид, ацетонитрил, уксусная кислота, соляная кислота, вода. Растворители перед использованием перегоняли и при необходимости абсолютировали согласно методикам, описанным в литературе [194].

В работе были использованы следующие коммерчески доступные реагенты: 3,5-ди-*трет*-бутилбензойная кислота, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойная кислота, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилуксусная кислота, 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропионовая кислота, 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амин, тионилхлорид, оксалилхлорид, триэтиламин, пиридин, оксалат серебра, сукциновый ангидрид, 4-диметиламинопиридин (ДМАП), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ), пероксид водорода, [17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3 β -ил]ацетат), 3 β -гидрокси-20(29)-лупаен-28-овая кислота.

В работе были использованы следующие вещества, полученные по известным методикам: 6-(1H-имидазол-1-ил)гексан-1-амин [195, 196], 6-(1H-имидазол-1-ил)октан-1-амин [196, 197], 6-(1H-имидазол-1-ил)додекан-1-амин [196, 197], ((η^6 -4-изопропилтолуол)RuCl₂)₂ [198], [*транс*-Ru(ДМСО)₂Cl₄]⁻Na⁺ [199], цисплатин, оксалиплатин [185].

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометре Bruker AMX-400 (1H, 400.13 МГц, ¹³C{¹H} 100.61 МГц). В качестве растворителей использовали хлороформ-*d* и ДМСО-*d*₆. Двумерные спектры были получены с использованием стандартных импульсных программ. В качестве внутреннего стандарта использовали значения химических сдвигов дейтерированных растворителей для спектров ЯМР ¹H и ¹³C. Масс-спектры ИЭР были получены на масс-спектрометре TSQ Endura Thermo Scientific на кафедре органической химии химического

¹⁵ При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

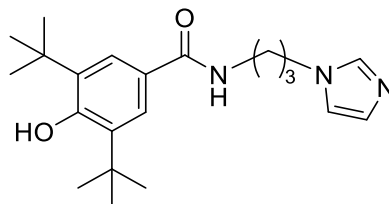
1. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Tyurin V.Yu., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Nazarov A.A., Milaeva E.R. RuII and RuIII complexes with 2,6-di-*tert*-butylphenol ligands: synthesis, electrochemical behaviour, antioxidant properties and antiproliferative activity // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, № 1. – pp. 74-77. EDN: ZMRYZZ. Импакт-фактор 1,7 (JIF); 0.4 п.л., личный вклад автора 70%.
2. **Antonets A.A.**, Spitsyna E.V., Tyurin V.Yu., Mazur D.M., Yakovlev D.S., Babkov D.A., Pshenichnikova M.S., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Ruthenium complexes with abiraterone acetate as antiproliferative agents // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2025. – Vol. 262. – P. 112754. EDN: ZFRKQN Импакт-фактор 3,2 (JIF); 0.92 п.л., личный вклад автора 60%.
3. **Antonets A.A.**, Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Serkova T.P., Shevtsova E.F., Yakovlev D.S., Pshenichnikova M.S., Ibragimova U.M., Litvinov R.A., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. Novel Cytotoxic Pt(IV) Compounds with Improved Safety Profiles // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2026. – Vol. 27, № 4. – P. 1750. EDN: VNQEFH. Импакт-фактор 4,9 (JIF); 2.08 п.л., личный вклад автора 50%.

факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Элементный анализ был выполнен в Институте органической химии РАН. Спектрофотометрические измерения проводили на планшетном спектрофотометре ALLSHENG Feyond A400 и кюветном спектрофотометре Thermo Scientific Evolution 300. Исследование индукции апоптоза проводилось на проточном цитофлуориметре Merck Millipore Muse Cell Analyzer. Мониторинг клеточного поведения в реальном времени без использования красителей проводился на клеточном анализаторе xCelligence S16 в Волгоградском государственном медицинском университете (работы были выполнены д.м.н., доцентом Яковлевым Дмитрием Сергеевичем под руководством академика РАН Спасова Александра Алексеевича).

В работе использовалось оборудование, приобретенное за счет средств Программы развития Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова (система жидкостной хроматографии LicArt 62(Лабконцепт, Россия), планшетный спектрофотометр «Feyond-A400» («Allsheng», Китай), автоматическая система пипетирования «EzMate» (Blue-Ray Biotech, Тайвань).

3.2. Синтез

N-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропил)-3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзамид (8a) [155, 156]



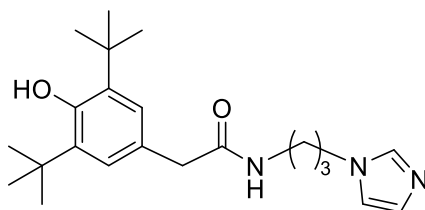
3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзойную кислоту (418 мг, 1.67 ммоль) суспензировали в гексане (12 мл) и добавляли тионилхлорид (1.2 мл, 16.7 ммоль). Реакционную смесь кипятили до полного растворения исходной кислоты (2–3 ч), после чего растворитель и избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении. Полученный хлорангидрид без дополнительной очистки растворяли в хлористом метиле (25 мл) и добавляли 3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропан-1-амин (399 мкл, 3.34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Образовавшийся бесцветный осадок отделяли фильтрованием, промывали водой (3 × 30 мл) и высушивали в эксикаторе. Выход 256 мг (43%, $T_{пл} = 248-252^{\circ}\text{C}$). **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ м.д.): 8.30 (т, 1H, $J = 5.3$ Гц, N-H), 7.65 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.58 (с, 2H, C=CH-C), 7.20 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 6.88 (уш.с, 1H, CH-CH=N), 5.74 (с, 1H, O-H), 3.98 (т, 2H, $J = 6.8$ Гц, CH_2 -CH₂-N), 3.19 (к, 2H, $J = 8.0$, NH-CH₂-CH₂), 1.92 (п, 2H, $J = 6.8$ Гц, CH_2 -CH₂-CH₂), 1.38 (с, 18H, C-CH₃). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 356 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 358 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный**

анализ ($C_{21}H_{31}N_3O_2 \times 0.1 CH_2Cl_2$) вычислено (%): С 69.10, Н 8.58, N 11.45, найдено (%): С 69.00, Н 8.42, N 11.34.

Общая методика синтеза лигандов 8b-8f [155, 156]

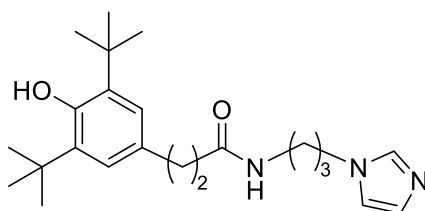
К раствору соответствующей карбоновой кислоты (1.0 экв.) в хлористом метиле прибавляли оксалилхлорид (10 экв.) и каталитическое количество N,N-диметилформамида. Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 ч, после чего растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли при пониженном давлении. Полученный хлорангидрид без дополнительной очистки растворяли в хлористом метиле и добавляли соответствующий первичный амин: в случае использования 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амина в избытке (≈ 2.5 экв.), при котором он одновременно выступал в качестве нуклеофильного реагента и акцептора выделяющегося хлороводорода, прочие амины добавляли в количестве, близком к стехиометрическому (≈ 1.0 экв.), с предварительным введением триэтиламина (≈ 2 экв.) в качестве основания. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12ч, продукты выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в системе этилацетат – этанол. Полученные продукты сушили в вакууме. Соединения **8b-8e** получены в виде бесцветных порошков, соединение **8f** получено в виде желтого сиропа.

N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)ацетамид (8b) [155, 156]



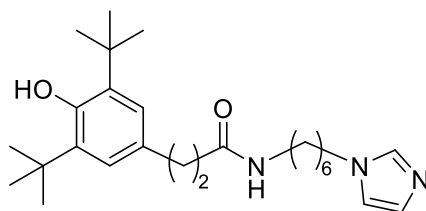
Выход 203 мг (48%). $R_f = 0.15$ (этилацетат:этанол (8:1)). $T_{пл} = 118-122^\circ C$. **ЯМР 1H** (400.13 МГц, $CDCl_3$, δ м.д.): 7.37 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.03 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 7.02 (с, 2H, C=CH-C), 6.84 (уш.с, 1H, CH-CH=N), 5.56 (с, 1H, N-H), 5.26 (с, 1H, O-H), 3.91 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц, CH_2-CH_2-N), 3.21 (к, 2H, $J = 6.6$, $NH-CH_2-CH_2$), 1.96 (п, 2H, $J = 6.9$ Гц, $CH_2-CH_2-CH_2$), 1.44 (с, 20H, C-CH₃, C_{Ar}-CH₂-CO). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 370 $[M - H]^-$, 372 $[M + H]^+$. **Элементный анализ** ($C_{22}H_{33}N_3O_2 \times 0.5 CH_3CH_2OH$) вычислено (%): С 70.02, Н 9.20, N 10.65, найдено (%): С 69.92, Н 9.49, N 11.28.

N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропанамида (8c) [155]



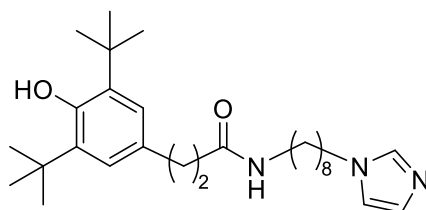
Выход 314 мг (72%). $R_f = 0.2$ (этилацетат:этанол (8:1)). $T_{пл} = 127-130^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.43 (т, 1H, $J = 1.2$ Гц, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 7.04 (т, 1H, $J = 1.1$ Гц, $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}$), 6.99 (с, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.89 (т, 1H, $J = 1.2$ Гц, $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5.80 (т, 1H, $J = 5.9$ Гц, $\text{N}-\text{H}$), 5.09 (с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 3.88 (т, 2H, $J = 6.8$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.23 (к, 2H, $J = 6.5$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$), 2.87 (т, 2H, $J = 6.0$ Гц, $\text{C}_{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.46 (т, 2H, $J = 8.0$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$), 1.94 (п, 2H, $J = 6.8$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.41 (с, 18H, $\text{C}-\text{CH}_3$). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 384 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 386 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$) вычислено (%): C 71.65, H 9.15, N 10.90, найдено (%): C 71.73, H 9.19, N 10.80.

***N*-(3-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропанамид (8d)[155]**



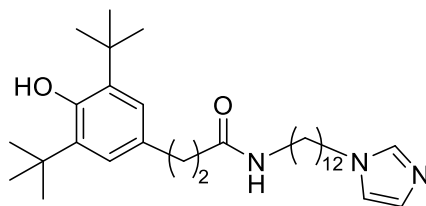
Выход 254 мг (55%). $R_f = 0.2$ (этилацетат:этанол (8:1)). $T_{пл} = 110-114^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.45 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 7.05 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.99 (с, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.89 (т, 1H, $J = 1.2$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5.42 (с, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 5.10 (с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 3.92 (т, 2H, $J = 7.1$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.21 (дд, 2H, $J = 13.2, 7.0$ Гц, CH_2), 2.87 (дд, 2H, $J = 8.8, 7.0$ Гц, CH_2), 2.44 (дд, 2H, $J = 8.8, 7.0$ Гц, CH_2), 1.80-1.73 (м, 2H, CH_2), 1.42 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, CH_2), 1.31-1.27 (м, 4H, CH_2). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 426 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$) вычислено (%): C 73.03, H 9.66, N 9.83, найдено (%): C 72.81, H 9.84, N 9.63.

***N*-(3-(1H-имидазол-1-ил)октил)-3-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропанамид (8e)[155]**



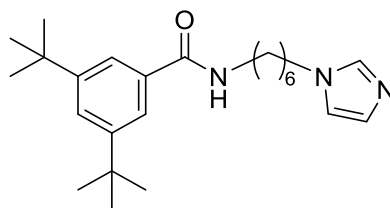
Выход 254 мг (54%). $R_f = 0.4$ (этилацетат:этанол (4:1)). $T_{пл} = 79-82^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.46 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 7.05 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.99 (с, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.90 (т, 1H, $J = 1.2$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5.44 (с, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 5.11 (с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 3.92 (т, 2H, $J = 7.0$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.20 (дд, 2H, $J = 13.3, 6.5$ Гц, CH_2), 2.87 (т, 2H, $J = 7.9$ Гц, CH_2), 2.47-2.41 (м, 2H, CH_2), 1.79-1.73 (м, 2H, CH_2), 1.42 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, CH_2), 1.27 (уш.с, 8H, CH_2). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 454 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 456 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2 \times 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): C 72.71, H 9.82, N 9.06, найдено (%): C 72.91, H 10.29, N 9.10.

***N*-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)додecil)-3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропанамид (8f) [155]**



Выход 155 мг (33%). $R_f = 0.3$ (этилацетат:этанол (8:1)). **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.45 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 7.05 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.99 (с, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.90 (т, 1H, $J = 1.2$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5.50 (с, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 5.12 (с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 3.92 (т, 2H, $J = 7.1$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.21 (дд, 2H, $J = 13.6, 6.6$ Гц, CH_2), 2.91-2.84 (м, 2H, CH_2), 2.44 (дд, 2H, $J = 8.9, 7.0$ Гц, CH_2), 1.80-1.73 (м, 2H, CH_2), 1.42 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, CH_2), 1.26 (уш.с, 16H, CH_2). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 510 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 512 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_2 \times 0.6 \text{ CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) вычислено (%): С 73.92, Н 10.58, N 7.79, найдено (%): С 74.03, Н 11.09, N 7.99.

***N*-(3-(1*H*-имидазол-1-ил)гексил)-3,5-ди-*трет*-бутилбензамид (8g) [200]**

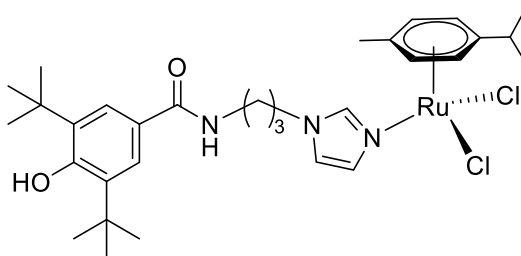


К 3,5-ди-*трет*-бутилбензойной кислоте (589 мг, 2.5 ммоль) добавляли тионилхлорид (5.89 мл, 81.2 ммоль) и каталитическое количество N,N -диметилформамида. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч, после чего растворитель и избыток тионилхлорида удаляли при пониженном давлении. Полученный хлорангидрид без дополнительной очистки растворяли в хлористом метиле (10 мл) и добавляли последовательно триэтиламин (0.525 мл, 1.86 ммоль) и 3-(1*H*-имидазол-1-ил)гексан-1-амин (417 мг, 3.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:этанол (4:1), $R_f = 0.5$. Полученный желтый сироп сушили в вакууме. Выход 205 мг (21%). **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.58 (уш.с, 1H, Гц, $\text{N}-\text{H}$), 7.57 (с, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.26 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.07 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 6.90 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.17 (уш.с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 3.94 (т, 2H, $J = 7.1$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.45 (к, 2H, $J = 7.0$ Гц, 2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.76-1.85 (м, 2H, CH_2), 1.58-1.66 (м, 2H, CH_2), 1.47-1.35 (м, 4H, CH_2), 1.45 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, CH_2), 1.32-1.22 (м, 2H, CH_2). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 384 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O} \times 0.1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): С 73.83, Н 9.56, N 10.71, найдено (%): С 73.09, Н 9.74, N 11.00.

Общая методика синтеза комплексов Ru(II) 9a-9g [156, 157]

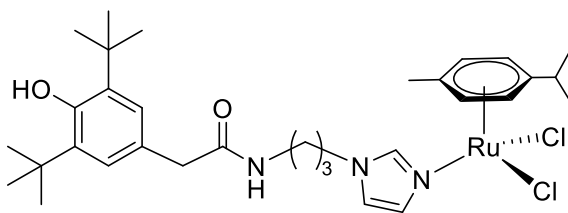
К раствору димера ((η^6 -4-изопропилтолуол)RuCl₂)₂ (1.0 экв.) в хлористом метиле добавляли раствор соответствующего лиганда (2.0 экв.) в хлористом метиле, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с защитой от света в течение 12 ч. По окончании реакции в случае комплексов **9a**, **9c**, **9g** реакционную смесь упаривали до минимального объёма и выделяли продукт осаждением этилацетатом (**9a**, **9g**) или пентаном (**9c**), после чего полученный красно-коричневый осадок отделяли центрифугированием, в случае остальных комплексов растворитель полностью удаляли при пониженном давлении и промывали остаток диэтиловым эфиром. Целевые комплексы высушивали при пониженном давлении.

(η^6 -4-изопропилтолуол)Ru(C₂₁H₃₁N₃O₂)Cl₂ (**9a**) [156, 157]



Выход 123 мг (71%, T_{пл} = 186-189°C). ЯМР ¹H (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 7.87 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.66 (с, 2H, C=CH-C), 7.20 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 6.88 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 6.79 (т, 1H, J = 5.7 Гц, N-H), 5.56 (с, 1H, O-H), 5.41 (д, 2H, J = 5.9 Гц, C-CH=CH), 5.24 (д, 2H, J = 6.0 Гц, CH=CH-C), 3.77 (т, 2H, J = 7.3 Гц, CH₂-CH₂-N), 3.33 (к, 2H, J = 6.4 Гц, NH-CH₂-CH₂), 2.98-2.91 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 2.16 (с, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.88-1.78 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.48 (с, 18H, C-CH₃), 1.27 (д, 6H, J = 6.9 Гц, CH₃-CH-CH₃). Масс-спектрометрия ИЭР: m/z: 628 [M - Cl]. Элементный анализ (C₃₁H₄₅Cl₂N₃O₂Ru × 0.4 CH₂Cl₂) вычислено (%): C 54.06, H 6.62, N 6.02, найдено (%): C 53.76, H 6.83, N 6.12.

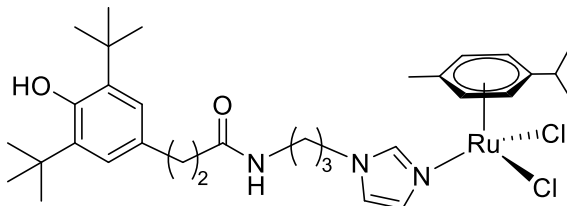
(η^6 -4-изопропилтолуол)Ru(C₂₂H₃₃N₃O₂)Cl₂ (**9b**) [156, 157]



Выход 110 мг (72%, T_{пл} = 123-126°C). ЯМР ¹H (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 7.89 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.24 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 7.09 (с, 2H, C=CH-C), 6.83 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 6.26 (с, 1H, N-H), 5.45 (д, 2H, J = 6.0 Гц, C-CH=CH), 5.25 (д, 2H, J = 6.0 Гц, CH=CH-C), 5.16 (с, 1H, O-H), 3.73 (т, 2H, J = 7.2 Гц, CH₂-CH₂-N), 3.47 (с, 2H, C_{Ar}-CH₂-CO), 3.12-3.08 (м, 2H, NH-CH₂-CH₂), 2.98-2.91 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 2.13 (с, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.75-1.64 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.44 (с, 18H, C-CH₃), 1.28 (д, 6H, J = 6.9 Гц, CH₃-CH-CH₃). Масс-спектрометрия ИЭР: m/z: 642 [M - Cl]⁺.

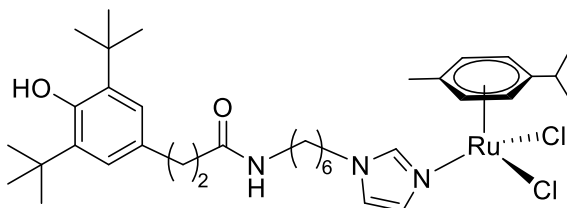
Элементный анализ ($C_{32}H_{47}Cl_2N_3O_2Ru \times 0.1 CH_2Cl_2$) вычислено (%): С 56.18, Н 6.93, N 6.12, найдено (%): С 56.01, Н 7.07, N 6.23.

(η^6 -4-изопропилтолуол) $Ru(C_{23}H_{35}N_3O_2)Cl_2$ (9c) [157]



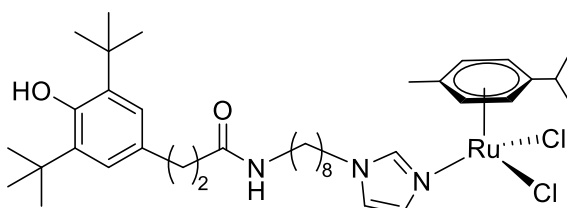
Выход 136 мг (94%, $T_{пл} = 112-115^\circ C$). **ЯМР 1H** (400.13 МГц, $CDCl_3$, δ м.д.): 7.84 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.19 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 7.06 (с, 2H, C=CH-C), 6.81 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 6.54 (с, 1H, N-H), 5.40 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, C-CH=CH), 5.19 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, CH=CH-C), 5.07 (с, 1H, O-H), 3.62 (т, 2H, $J = 7.3$ Гц, CH_2-CH_2-N), 3.08 (дд, 2H, $J = 12.0, 6.0$ Гц, NH-CH $_2$ -CH $_2$), 2.93-2.82 (м, 3H, C $_Ar$ -CH $_2$ -CH $_2$, CH $_3$ -CH-CH $_3$), 2.50 (дд, 2H, $J = 9.7, 6.8$ Гц, CH $_2$ -CH $_2$ -CO), 2.06 (с, 3H, C $_Ar$ -CH $_3$), 1.67-1.58 (м, 2H, CH $_2$ -CH $_2$ -CH $_2$), 1.45 (с, 18H, C-CH $_3$), 1.24 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, CH $_3$ -CH-CH $_3$). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 656 $[M - Cl]^+$, 728 $[M + Cl]^-$. **Элементный анализ** ($C_{33}H_{49}Cl_2N_3O_2Ru \times 0.1 CH_2Cl_2$) вычислено (%): С 56.77, Н 7.08, N 6.00, найдено (%): С 56.72, Н 7.11, N 5.96.

(η^6 -4-изопропилтолуол) $Ru(C_{26}H_{41}N_3O_2)Cl_2$ (9d) [157]



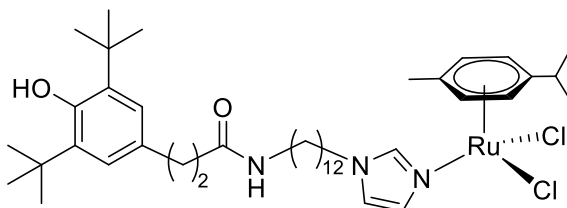
Выход 92 мг (90%, $T_{пл} = 96-99^\circ C$). **ЯМР 1H** (400.13 МГц, $CDCl_3$, δ м.д.): 7.88 (с, 1H, N-CH=N), 7.30 (т, 1H, $J = 1.3$ Гц, N-CH=CH-N), 7.01 (с, 2H, C=CH-C), 6.87 (т, 1H, $J = 1.5$ Гц, CH=CH-N), 5.64 (с, 1H, N-H), 5.44 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, C-CH=CH), 5.24 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, CH=CH-C), 5.08 (с, 1H, O-H), 3.87 (т, 2H, $J = 7.1$ Гц, CH_2-CH_2-N), 3.18 (дд, 2H, $J = 13.2, 6.8$ Гц, NH-CH $_2$ -CH $_2$), 3.0-2.93 (м, 1H, CH $_3$ -CH-CH $_3$), 2.87 (дд, 2H, $J = 9.2, 7.0$ Гц, C $_Ar$ -CH $_2$ -CH $_2$), 2.46 (дд, 2H, $J = 9.2, 6.9$ Гц, CH $_2$ -CH $_2$ -CO), 2.18 (с, 3H, C $_Ar$ -CH $_3$), 1.78-1.68 (м, 2H, CH $_2$), 1.43 (с, 20H, C-CH $_3$, CH $_2$), 1.27 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, CH $_3$ -CH-CH $_3$), 1.26-1.22 (м, 4H, CH $_2$). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 698 $[M - Cl]^+$, 770 $[M + Cl]^-$. **Элементный анализ** ($C_{36}H_{55}Cl_2N_3O_2Ru \times 0.1 CH_2Cl_2$) вычислено (%): С 58.41, Н 7.50, N 5.66, найдено (%): С 58.39, Н 7.81, N 5.63.

(η^6 -4-изопропилтолуол) $Ru(C_{28}H_{45}N_3O_2)Cl_2$ (9e) [157]



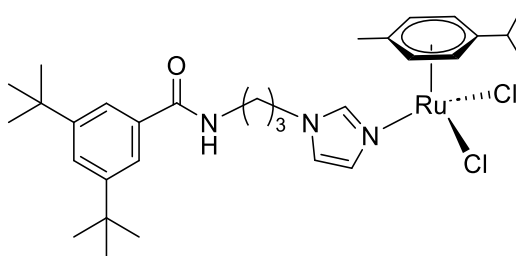
Выход 101 мг (58%, $T_{пл} = 83-86^{\circ}\text{C}$). **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.88 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 7.30 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 7.01 (с, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.87 (уш.с, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5.58 (с, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 5.43 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.23 (д, 2H, $J = 5.9$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}$), 5.08 (с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 3.87 (т, 2H, $J = 7.2$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.20 (дд, 2H, $J = 13.8$, 6.9 Гц, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.99-2.92 (м, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.92-2.83 (м, 2H, $\text{C}_{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.49-2.41 (м, 2H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$), 2.17 (с, 3H, $\text{C}_{Ar}-\text{CH}_3$), 1.78-1.69 (м, 2H, CH_2), 1.43 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, CH_2), 1.27 (д, 14H, $J = 6.9$ Гц, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$, CH_2). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 726 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 854 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{38}\text{H}_{59}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru} \times 0.9 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): C 55.41, H 7.31, N 5.01, найдено (%): C 55.66, H 8.09, N 5.39.

(η^6 -4-изопропилтолуол) $\text{Ru}(\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_2)\text{Cl}_2$ (9f) [157]



Выход 126 мг (78%, $T_{пл} = 80-83^{\circ}\text{C}$). **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.89 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 7.30 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.99 (с, 2H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 6.88 (т, 1H, $J = 1.5$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5.43 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.39 (с, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 5.24 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}$), 5.08 (с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 3.86 (т, 2H, $J = 7.4$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.21 (дд, 2H, $J = 13.3$, 6.9 Гц, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.00-2.92 (м, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.91-2.83 (м, 2H, $\text{C}_{Ar}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.44 (дд, 2H, $J = 8.9$, 7.0 Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$), 2.18 (с, 3H, $\text{C}_{Ar}-\text{CH}_3$), 1.80-1.70 (м, 2H, CH_2), 1.42 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, CH_2), 1.29-1.22 (м, 22H, CH_2). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 782 $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, 854 $[\text{M} + \text{Cl}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Ru}$) вычислено (%): C 61.67, H 8.26, N 5.14, найдено (%): C 61.39, H 8.49, N 4.97.

(η^6 -4-изопропилтолуол) $\text{Ru}(\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O})\text{Cl}_2$ (9g) [157]



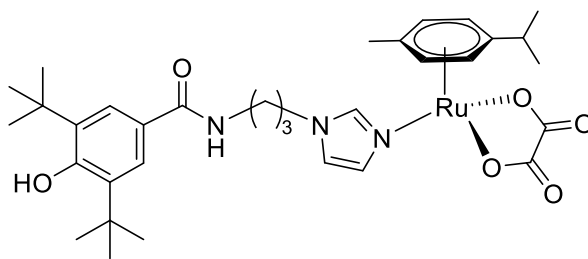
Выход 73 мг (67%, $T_{пл} = 81-84^{\circ}\text{C}$). **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.90 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 7.58 (д, 2H, $J = 1.8$ Гц, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.56 (уш.с, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.31 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 6.88 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.26 (уш.с, 1H, $\text{O}-\text{H}$), 5.43 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.25 (д, 2H, $J = 6.1$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}$), 3.89 (т, 2H, $J = 7.1$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.42 (к, 2H, $J = 6.7$ Гц, 2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.02-2.92 (м, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.80-1.72 (м, 2H, CH_2), 1.65-1.56 (м, 2H, CH_2), 1.35 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, CH_2), 1.34 (с, 6H, CH_2), 1.28 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 654 $[\text{M} -$

$\text{Cl}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{ORu}$) вычислено (%): С 59.20, Н 7.45, N 6.09, найдено (%): С 59.32, Н 7.48, N 6.30.

Общая методика синтеза комплексов Ru(II) 10a-10g [156, 157]

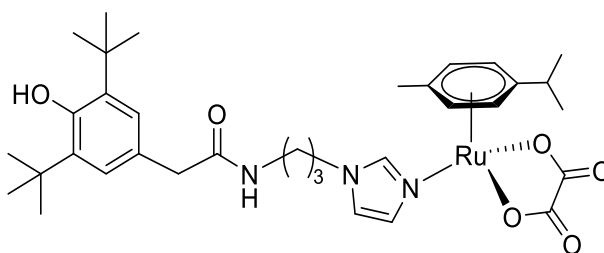
К раствору димера $((\eta^6\text{-4-изопропилтолуол})\text{RuCl}_2)_2$ (1.0 экв.) в воде добавляли оксалат серебра (2.0 экв.) в воде. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с защитой от света в течение 12 ч, после чего выпавший бесцветный осадок хлорида серебра отделяли фильтрованием, а маточный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный твёрдый промежуточный продукт растворяли в метаноле и добавляли раствор соответствующего лиганда (2.0 экв.) в минимальном объёме метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с защитой от света в течение 12 ч. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:метанол. Все комплексы получены в виде желтых порошков.

$(\eta^6\text{-4-изопропилтолуол})\text{Ru}(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2)\text{C}_2\text{O}_4$ (10a) [156, 157]



Выход 97 мг (73%). $R_f = 0.5$ (этилацетат:метанол (2:1)). $T_{\text{разл}} = 178\text{--}183^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.85 (с, 1H, N-H), 7.79 (с, 2H, C=CH-C), 7.59 (уш.с, 1H, N-CH=N), 6.93 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 6.78 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 5.54 (с, 1H, O-H), 5.48 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, C-CH=CH), 5.30 (д, 2H, $J = 6.0$ Гц, CH=CH-C), 3.81 (т, 2H, $J = 7.0$ Гц, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.25-3.21 (м, 2H, NH-CH₂-CH₂), 2.80-2.73 (м, 1H, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$), 2.11 (с, 3H, $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 1.92-1.78 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 1.46 (с, 18H, C-CH₃), 1.26 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$). **Масс-спектрометрия ИЭР**: m/z : 680 $[\text{M} - \text{H}]^-$, 704 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6\text{Ru} \times 1.0 \text{ CH}_3\text{OH}$) вычислено (%): С 57.29, Н 6.93, N 5.89, найдено (%): С 57.17, Н 7.11, N 5.84.

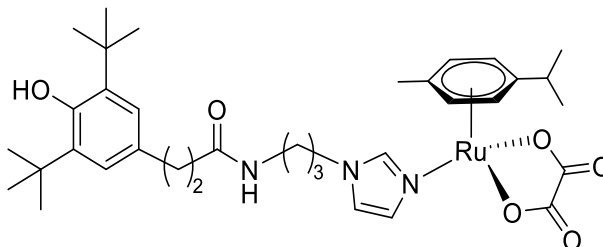
$(\eta^6\text{-4-изопропилтолуол})\text{Ru}(\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2)\text{C}_2\text{O}_4$ (10b) [156, 157]



Выход 137 мг (75%). $R_f = 0.5$ (этилацетат:метанол (2:1)). $T_{\text{разл}} = 215\text{--}220^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, DMSO-d_6 , δ м.д.): 8.1 (т, 1H, $J = 5.5$ Гц, N-H), 7.97 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.30 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 6.99 (с, 2H, C=CH-C), 6.77 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 6.80 (с, 1H, O-H), 5.70 (д, 2H, $J = 6.1$ Гц, C-

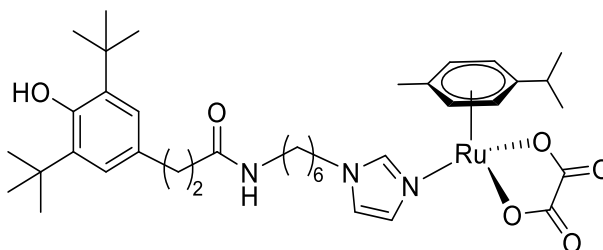
CH=CH), 5.46 (д, 2H, J = 6.1 Гц, CH=CH-C), 4.01 (т, 2H, J = 6.8 Гц, CH₂-CH₂-N), 2.97 (к, 2H, J = 6.3 Гц, NH-CH₂-CH₂), 2.68-2.62 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 2.50-2.48 (м, 2H, C_{Ar}-CH₂-CO), 2.0 (с, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.88-1.77 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.34 (с, 18H, C-CH₃), 1.17 (д, 6H, J = 6.9 Гц, CH₃-CH-CH₃). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z: 718 [M + Na]⁺. **Элементный анализ** (C₃₄H₄₇N₃O₆Ru × 0.5 CH₂Cl₂) вычислено (%): C 56.20, H 6.56, N 5.70, найдено (%): C 56.15, H 7.06, N 6.05.

(η⁶-4-изопропилтолуол)Ru(C₂₃H₃₅N₃O₂)C₂O₄ (10c) [157]



Выход 124 мг (68%). R_f = 0.5 (этилацетат:метанол (1:1)). T_{пл} = 135-139°C. **ЯМР ¹H** (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 7.56 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.48 (т, 1H, J = 5.4 Гц, N-H), 7.04 (с, 2H, C=CH-C), 6.89 6.93 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 6.83 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 5.50 (д, 2H, J = 6.1 Гц, C-CH=CH), 5.32 (д, 2H, J = 6.0 Гц, CH=CH-C), 5.06 (с, 1H, O-H), 3.70 (т, 2H, J = 6.8 Гц, CH₂-CH₂-N), 3.06-3.01 (м, 2H, NH-CH₂-CH₂), 2.87 (дд, 2H, J = 9.9, 6.8 Гц, C_{Ar}-CH₂-CH₂), 2.81-2.74 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 2.54 (дд, 2H, J = 9.8, 6.6 Гц, CH₂-CH₂-CO), 2.14 (с, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.77-1.67 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂), 1.43 (с, 18H, C-CH₃), 1.26 (д, 6H, J = 6.9 Гц, CH₃-CH-CH₃). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z: 732 [M + Na]⁺. **Элементный анализ** (C₃₅H₄₉N₃O₆Ru × 1.0 CH₃OH) вычислено (%): C 58.36, H 7.21, N 5.67, найдено (%): C 58.03, H 7.43, N 5.71.

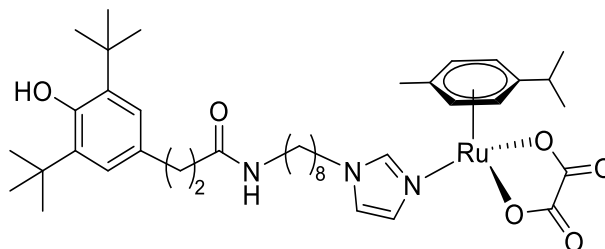
(η⁶-4-изопропилтолуол)Ru(C₂₆H₄₁N₃O₂)C₂O₄ (10d) [157]



Выход 106 мг (71%). R_f = 0.5 (этилацетат:метанол (2:1)). T_{пл} = 123-126°C. **ЯМР ¹H** (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 7.44 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.05 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 7.02 (с, 2H, C=CH-C), 6.90 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 6.67 (т, 1H, J = 5.5 Гц, N-H), 5.48 (д, 2H, J = 6.1 Гц, C-CH=CH), 5.26 (д, 2H, J = 6.1 Гц, CH=CH-C), 5.05 (с, 1H, O-H), 3.89 (т, 2H, J = 6.8 Гц, CH₂-CH₂-N), 3.14 (к, 2H, J = 6.7 Гц, NH-CH₂-CH₂), 2.87 (дд, 2H, J = 9.7, 6.7 Гц, C_{Ar}-CH₂-CH₂), 2.83-2.77 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 2.49 (м, 2H, CH₂-CH₂-CO), 2.15 (с, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.71-1.61 (м, 2H, CH₂), 1.42 (с, 18H, C-CH₃), 1.40-1.34 (м, 2H, CH₂), 1.28 (д, 6H, J = 6.9 Гц, CH₃-CH-CH₃), 1.20-1.11 (м, 2H, CH₂), 1.11-1.01 (м, 2H, CH₂). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z: 750 [M - H]⁻, 774 [M + Na]⁺. **Элементный анализ**

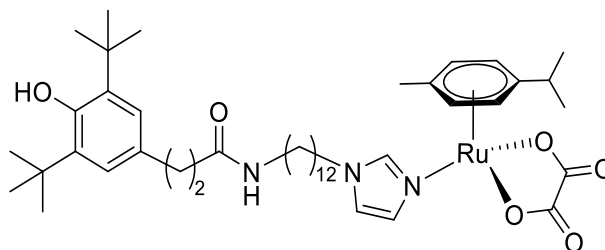
(C₃₈H₅₅N₃O₆Ru × 0.15 CH₂Cl₂) вычислено (%): С 59.93, Н 7.30, N 5.50, найдено (%): С 59.63, Н 7.71, N 5.48.

(η^6 -4-изопропилтолуол)Ru(C₂₈H₄₅N₃O₂)C₂O₄ (10e) [157]



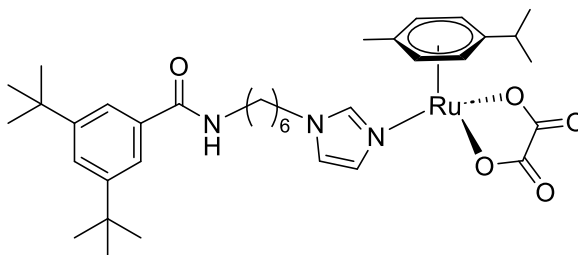
Выход 109 мг (72%). R_f = 0.5 (этилацетат:метанол (2:1)). T_{пл} = 104-107°C. **ЯМР ¹H** (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 7.42 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.08 (т, 1H, J = 1.3 Гц, N=CH-CH), 7.02 (с, 2H, C=CH-C), 6.91 (т, 1H, J = 1.5 Гц, CH=CH-N), 6.40 (т, 1H, J = 5.3 Гц, N-H), 5.45 (д, 2H, J = 6.1 Гц, C-CH=CH), 5.23 (д, 2H, J = 6.1 Гц, CH=CH-C), 5.06 (с, 1H, O-H), 3.90 (т, 2H, J = 6.9 Гц, CH₂-CH₂-N), 3.22 (к, 2H, J = 6.7 Гц, NH-CH₂-CH₂), 2.87 (дд, 2H, J = 9.4, 6.9 Гц, C_{Ar}-CH₂-CH₂), 2.83-2.76 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 2.52-2.44 (м, 2H, CH₂-CH₂-CO), 2.16 (с, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.74-1.64 (м, 2H, CH₂), 1.43 (с, 22H, C-CH₃, CH₂), 1.28 (д, 6H, J = 6.9 Гц, CH₃-CH-CH₃), 1.24-1.18 (м, 4H, CH₂), 1.15-1.08 (м, 2H, CH₂). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z: 802 [M + Na]⁺. **Элементный анализ** (C₄₀H₅₉N₃O₆Ru × 0.7 CH₂Cl₂) вычислено (%): С 57.86, Н 7.21, N 4.96, найдено (%): С 57.72, Н 8.05, N 5.19.

(η^6 -4-изопропилтолуол)Ru(C₃₂H₅₃N₃O₂)C₂O₄ (10f) [157]



Выход 89 мг (61%). R_f = 0.4 (этилацетат:метанол (3:1)). T_{пл} = 78-82°C. **ЯМР ¹H** (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 7.44 (уш.с, 1H, N-CH=N), 7.07 (уш.с, 1H, N=CH-CH), 7.00 (с, 2H, C=CH-C), 6.90 (уш.с, 1H, CH=CH-N), 5.51-5.48 (м, 1H, N-H), 5.47 (д, 2H, J = 6.0 Гц, C-CH=CH), 5.26 (д, 2H, J = 6.0 Гц, CH=CH-C), 5.08 (с, 1H, O-H), 3.87 (т, 2H, J = 7.4 Гц, CH₂-CH₂-N), 3.21 (дд, 2H, J = 13.5, 6.8 Гц, NH-CH₂-CH₂), 2.86 (дд, 2H, J = 14.9, 6.5 Гц, C_{Ar}-CH₂-CH₂), 2.84-2.77 (м, 1H, CH₃-CH-CH₃), 2.48-2.40 (м, 2H, CH₂-CH₂-CO), 2.17 (с, 3H, C_{Ar}-CH₃), 1.77-1.69 (м, 2H, CH₂), 1.42 (с, 22H, C-CH₃, CH₂), 1.28 (д, 6H, J = 6.9 Гц, CH₃-CH-CH₃), 1.28-1.22 (м, 14H, CH₂). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z: 858 [M + Na]⁺. **Элементный анализ** (C₄₄H₆₇N₃O₆Ru) вычислено (%): С 63.28, Н 8.09, N 5.03, найдено (%): С 63.03, Н 8.21, N 4.96.

(η^6 -4-изопропилтолуол) $Ru(C_{24}H_{37}N_3O)C_2O_4$ (10g) [157]

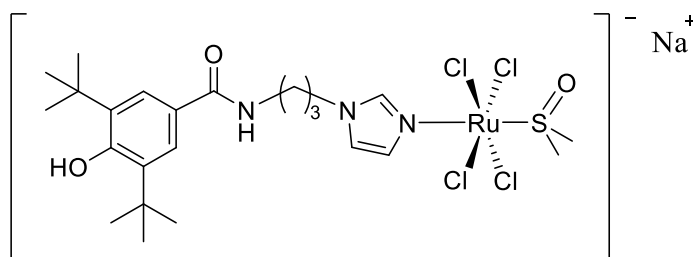


Выход 70 мг (67%). $R_f = 0.4$ (этилацетат:метанол (2:1)). $T_{\text{разл}} = 128-132^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 7.68 (д, 2H, $J = 2.0$ Гц, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.52 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{H}$), 7.52 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.49 (уш.с, 1H, $\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 7.05 (уш.с, 1H, $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}$), 6.92 (уш.с, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}$), 5.49 (д, 2H, $J = 6.2$ Гц, $\text{C}-\text{CH}=\text{CH}$), 5.28 (д, 2H, $J = 6.2$ Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}$), 3.90 (т, 2H, $J = 6.8$ Гц, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 3.37-3.32 (м, 2H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.84-2.77 (м, 1H, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.74-1.65 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.59-1.51 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.33 (с, 20H, $\text{C}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-$), 1.26 (д, 6H, $J = 6.8$ Гц, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_3$), 1.18-1.10 (м, 2H, $-\text{CH}_2-$). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 730 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_5\text{Ru} \times 0.1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): С 60.61, Н 7.21, N 5.87, найдено (%): С 60.24, Н 7.04, N 6.05.

Общая методика синтеза комплексов $Ru(\text{III})$ 11a-11f [156, 160]

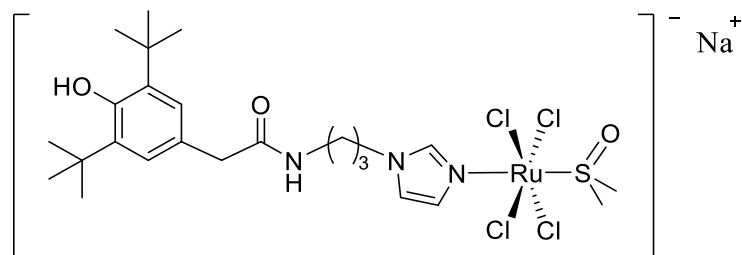
К раствору рутениевой соли $[\text{Ru}(\text{DMCO})_2\text{Cl}_4]\text{Na}^+$ (1.0 экв.) в ацетоне добавляли раствор соответствующего лиганда (1.0 экв.) в ацетоне. Полученную реакционную смесь перемешивали с защитой от света в течение 12 ч. В случае комплекса **11c** реакционную смесь упаривали до минимального объёма при пониженном давлении. целевой продукт выделяли осаждением из раствора добавлением гексана. В случае комплекса **11e** растворитель полностью удаляли при пониженном давлении и промывали остаток диэтиловым эфиром. Все остальные соединения выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон:петролейный эфир. Полученные красно-оранжевые порошки высушивали при пониженном давлении.

$\text{Na}[\text{транс-}Ru(\text{DMCO})(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2)\text{Cl}_4]$ (11a) [156, 160]



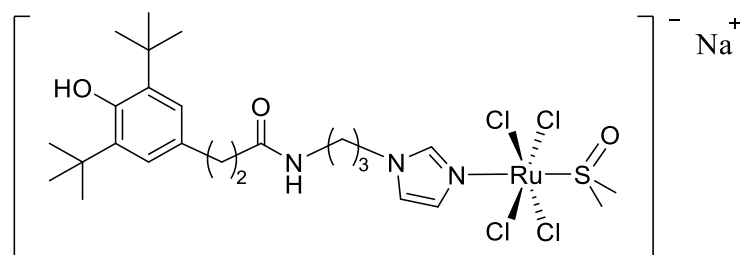
Выход 45 мг (78%). $R_f = 0.3$ (ацетон:петролейный эфир (2:1)). $T_{\text{разл}} = 173-176^\circ\text{C}$. **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 679 $[\text{M} - \text{Na}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SRuNa} \times 0.5 \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$) вычислено (%): С 40.33, Н 5.49, N 5.76, найдено (%): С 40.67, Н 5.49, N 5.79.

Na[транс-Ru(ДМСО)(C₂₂H₃₃N₃O₂)Cl₄] (11b) [156, 160]



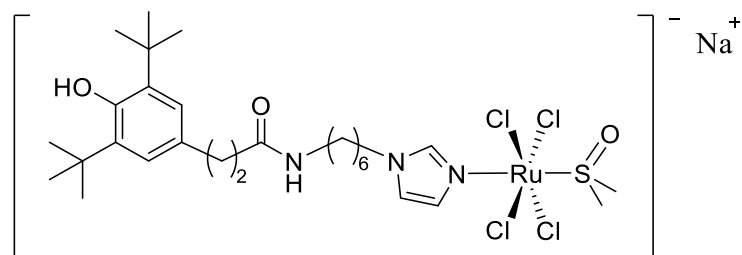
Выход 69 мг (72%). $R_f = 0.3$ (ацетон:петролельный эфир (2:1)). $T_{разл} = 124-128^\circ\text{C}$. **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 693 $[\text{M} - \text{Na}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SRuNa}$) вычислено (%): C 40.29, H 5.49, N 5.87, найдено (%): C 40.29, H 5.73, N 5.65.

Na[транс-Ru(ДМСО)(C₂₃H₃₅N₃O₂)Cl₄] (11c) [160]



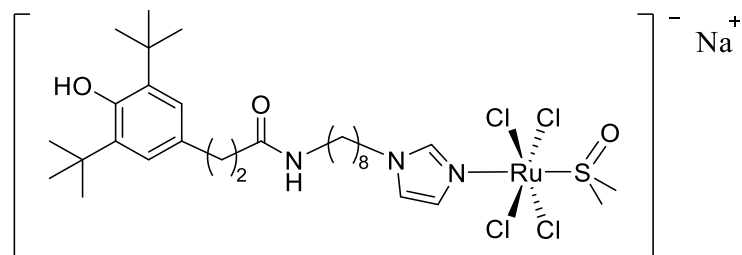
Выход 78 мг (83%, $T_{разл} = 144-147^\circ\text{C}$). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 707 $[\text{M} - \text{Na}]^-$. **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 679 $[\text{M} - \text{Na}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SRuNa} \times 1.3 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): C 37.61, H 5.23, N 5.00, найдено (%): C 37.66, H 5.51, N 4.96.

Na[транс-Ru(ДМСО)(C₂₆H₄₁N₃O₂)Cl₄] (11d) [160]



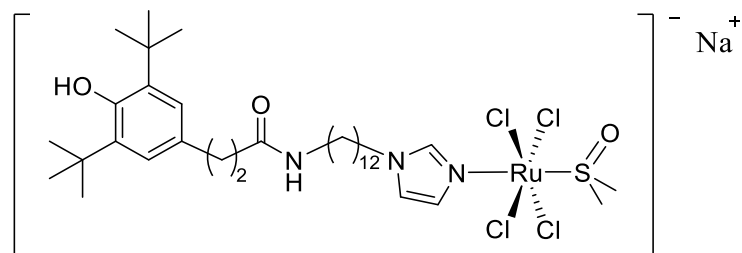
Выход 73 мг (81%, $T_{пл} = 90-94^\circ\text{C}$). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 749 $[\text{M} - \text{Na}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SRuNa}$) вычислено (%): C 43.58, H 6.14, N 5.46, найдено (%): C 43.98, H 5.85, N 5.51.

Na[транс-Ru(ДМСО)(C₂₈H₄₅N₃O₂)Cl₄] (11e) [160]



Выход 117 мг (95%, $T_{пл} = 101-104^{\circ}\text{C}$). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 777 $[\text{M} - \text{Na}]^{-}$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SRuNa} \times 0.7 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): С 42.92, Н 6.15, N 4.89, найдено (%): С 42.57, Н 6.22, N 4.87.

Na[транс-Ru(ДМСО)(C₃₂H₅₃N₃O₂)Cl₄] (11f) [160]

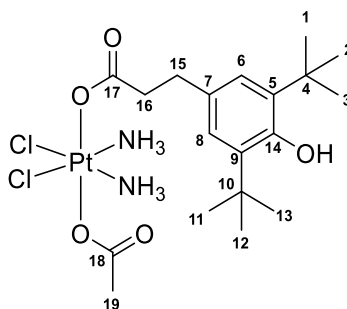


Выход 81 мг (71%). $R_f = 0.4$ (ацетон:петрольный эфир (1.5:1)). $T_{разл} = 120-125^{\circ}\text{C}$. **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 833 $[\text{M} - \text{Na}]^{-}$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{Cl}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{SRuNa}$) вычислено (%): С 47.72, Н 6.95, N 4.91, найдено (%): С 47.18, Н 7.04, N 4.86.

Общая методика синтеза комплексов Pt(IV) 12a, 13a-13d, 14a-14d [163, 164]

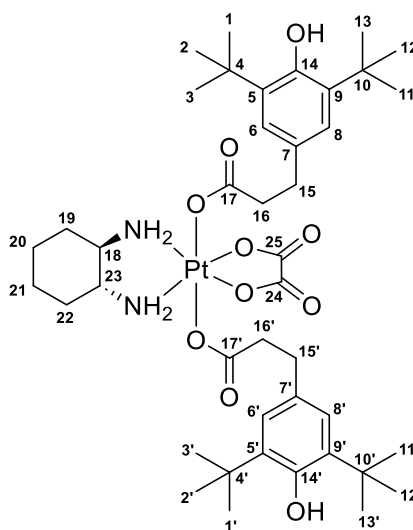
К раствору соответствующей карбоновой кислоты (1.0 экв.) в хлористом метиле прибавляли оксалилхлорид (10 экв.) и каталитическое количество N,N-диметилформаида. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, после чего растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли при пониженном давлении. Соответствующий гидроксокомплекс Pt(IV) (1.0 экв.) суспензировали в ацетоне, добавляли к суспензии пиридин (5.0 экв. на каждую гидроксогруппу комплекса Pt(IV)), после чего вводили полученный хлорангидрид (2.5 экв. на каждую гидроксогруппу комплекса Pt(IV)) в ацетоне. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с защитой от света в течение 24. Комплексы **13a-13c**, **14a-14c** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон:петрольный эфир. В случае комплекса **12a** реакционную смесь упаривали досуха с последующей промывкой твёрдого остатка хлористым метилеом. В случае комплексов **13d**, **14d** реакционную смесь упаривали до минимального объёма и выделяли осаждением диэтиловым эфиром, после чего полученный осадок отделяли центрифугированием и промывали диэтиловым эфиром (**13d**) или водой (**14d**). Все комплексы получены в виде бесцветных порошков или порошков от светло-желтого до желтого цвета. Полученные продукты сушили в вакууме.

**[Диамин][дихлоро][3,5-ди-третбутил-4-гидроксифенилпропионат]ацетато
платина(IV) (12a) [163, 164]**



Выход 40 мг (48%). $T_{\text{разл}} = 228 - 233^{\circ}\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 6.88 (с, 2H, H6, H8), 6.69 (с, 1H, OH), 6.54 (уш. с, 6H, NH_3), 2.65 (м, 2H, H16), 2.44 (м, 2H, H15), 1.90 (с, 3H, H19), 1.34 (с, 18H, H1, H2, H3, H11, H12, H13). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 188.69 (C17), 185.48 (C18), 151.94 (C14), 139.22 (C5, C9), 132.11 (C7), 124.16 (C6, C8), 37.98 (C16), 34.50 (C4, C10), 31.53 (C15), 30.46 (C1, C2, C3, C11, C12, C13), 22.89 (C19). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 637 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Pt} \times 0.3 \text{ C}_3\text{H}_7\text{NO}$) вычислено (%): C 36.34, H 5.54, N 4.90, найдено (%): C 36.80, H 5.27, N 4.49.

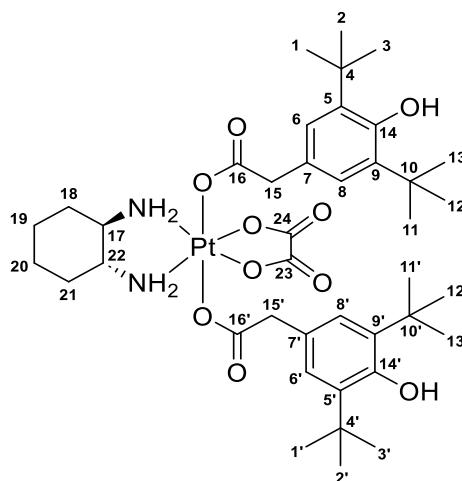
[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N']бис[3,5-ди-третбутил-4-гидроксифенилпропионат][оксалато-O,O'] платина(IV) (13a) [163, 164]



Выход 163 мг (74%). $R_f = 0.66$ (ацетон:петролейный эфир (1:1)). $T_{\text{разл}} = 224 - 227^{\circ}\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 8.36 (уш. с, 2H, NH_2), 8.31 (уш. с, 2H, NH_2), 6.90 (с, 4H, H6/H6', H8/H8'), 6.7 (с, 2H, OH), 2.67 (дд, 4H, $J = 9.9, 6.4$ Гц, H16/H16'), 2.58-2.41 (м, 6H, H15/H15', H18, H23), 2.09 (д, 2H, $J = 11.3$ Гц, H19, H22), 1.47 (д, 2H, $J = 7.5$ Гц, H19, H20, H21, H22), 1.36 (с, 38H, H1/H1', H2/H2', H3/H3', H11/H11', H12/H12', H13/H13', H20a, H21a), 1.07 (т, 2H, $J = 10.2$ Гц, H20b, H21b). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 180.39 (C17/C17'), 163.35 (C24, C25), 151.92 (C14/C14'), 139.1 (C5/C5', C9/C9'), 131.76 (C7/C7'), 124.09 (C6/C6', C8/C8'), 61.03 (C18, C23), 37.84 (C16/C16'), 34.41 (C4/C4', C10/C10'), 31.23 (C15/C15'), 30.90

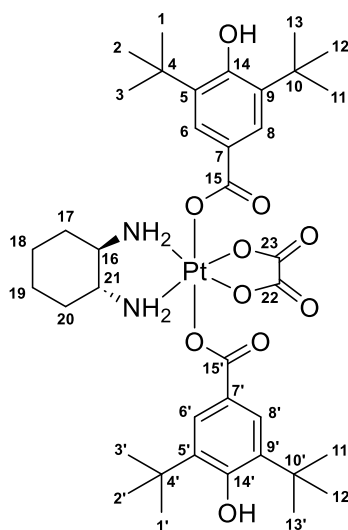
(C19, C22), 30.39 (C1/C1', C2/C2', C3/C3', C11/C11', C12/C12', C13/C13'), 23.43 (C20, C21). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 950 [M - H]⁻. **Элементный анализ** (C₄₂H₆₄N₂O₁₀Pt) вычислено (%): C 52.99, H 6.78, N 2.94, найдено (%): C 53.37, H 5.77, N 3.07.

[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N']бис[3,5-ди-третбутил-4-гидроксифенилацетат]/[оксалато-O,O'] платина(IV) (13b)[163, 164]



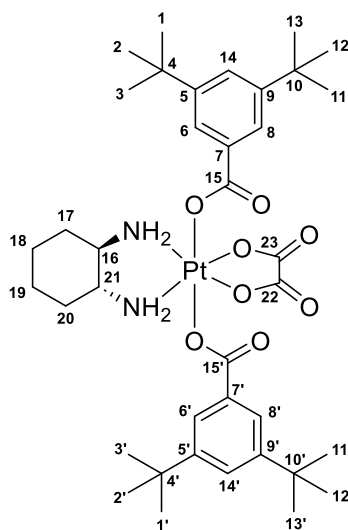
Выход 70 мг (47%). R_f = 0.61 (ацетон:петролейный эфир (1:1)). $T_{разл}$ = 220 – 223°C. **ЯМР** ¹H (400.13 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 8.38 (уш. с, 2H, NH₂), 8.19 (уш. с, 2H, NH₂), 6.91 (с, 4H, H₆, H_{6'}, H₈, H_{8'}), 6.77 (с, 2H, OH), 3.45 (м, 4H, H₁₅/H_{15'}), 2.32 (уш. с, 2H, H₁₇, H₂₂), 2.01 (д, 2H, J = 11.6 Гц, H₁₈, H₂₂), 1.41 (д, 4H, J = 8.1 Гц, H₁₈, H₂₁), 1.33 (с, 36H, H₁, H_{1'}, H₂, H_{2'}, H₃, H_{3'}, H₁₁, H_{11'}, H₁₂, H_{12'}, H₁₃, H_{13'}), 0.92 (т, 2H, J = 8.9 Гц, H₁₉, H₂₀). **ЯМР** ¹³C{¹H} (100.61 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 179.73 (C16), 163.18 (C23, C24), 152.47 (C14/C14'), 138.92 (C5/C5', C9/C9'), 126.66 (C7/C7'), 125.39 (C6/C6', C8/C8'), 60.92 (C17, C22), 34.45 (C4/C4', C10/C10'), 32.28 (C15), 31.41 (C18, C21), 30.35 (C1/C1', C2/C2', C3/C3', C11/C11', C12/C12', C13/C13'), 23.45 (C19, C20). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 922 [M - H]⁻. **Элементный анализ** (C₄₀H₆₀N₂O₁₀Pt) вычислено (%): C 51.99, H 6.55, N 3.03, найдено (%): C 52.11, H 6.43, N 3.01.

[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N']бис[3,5-ди-третбутил-4-гидроксibenзоат][оксалато-O,O'] платина(IV) (13c) [163, 164]



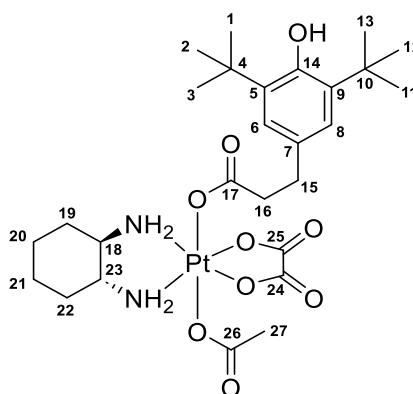
Выход 14 мг (13%). $R_f = 0.59$ (ацетон:петролейный эфир (1:1)). $T_{разл} = 214 - 217^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 8.49 (уш. с, 2H, NH_2), 8.40 (уш. с, 2H, NH_2), 7.69 (с, 4H, H6, H6', H8, H8'), 7.52 (с, 2H, OH), 2.80 (уш. с, 2H, H16, H21), 2.19 (д, 2H, $J = 10.6$ Гц, H17, H20), 1.55 (м, 4H, H17, H18, H19, H20), 1.37 (с, 36H, H1, H1', H2, H2', H3, H3', H11, H11', H12, H12', H13, H13'), 1.23 (т, 2H, $J = 6.9$ Гц, H18, H19). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 173.55 (C15), 164.05 (C22, C23), 157.61 (C14/C14'), 137.77 (C5/C5', C9/C9'), 126.53 (C7/C7'), 123.59 (C6/C6', C8/C8'), 61.15 (C16, C21), 34.48 (C4/C4', C10/C10'), 30.97 (C17, C20), 30.10 (C1/C1', C2/C2', C3/C3', C11/C11', C12/C12', C13/C13'), 23.80 (C18, C19). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 894 $[\text{M} - \text{H}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{Pt} \times 1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): C 47.76, H 5.96, N 2.86, найдено (%): C 47.36, H 6.23, N 3.21.

[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N']бис[3,5-ди-третбутилбензоат][оксалато-O,O'] платина(IV) (13d) [163, 164]



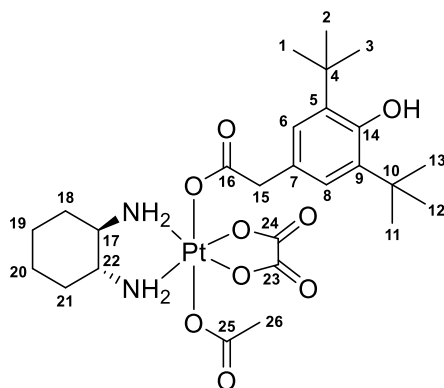
Выход 147 мг (73%). $T_{\text{разл}} = 220 - 224^{\circ}\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 8.53 (уш. с, 2H, NH_2), 8.28 (уш. с, 2H, NH_2), 7.71 (с, 4H, H6, H6', H8, H8'), 7.57 (с, 2H, H14), 2.84 (уш. с, 2H, H16, H21), 2.19 (д, 2H, $J = 12.2$ Гц, H17, H20), 1.57 (м, 4H, H17, H18, H19, H20), 1.28 (с, 36H, H1, H1', H2, H2', H3, H3', H11, H11', H12, H12', H13, H13'), 1.13 (м, 2H, H18, H19). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 173.23 (C15), 164.08 (C22, C23), 150.18 (C14/C14'), 132.26 (C5/C5', C9/C9'), 125.71 (C7/C7'), 123.53 (C6/C6', C8/C8'), 61.19 (C16, C21), 34.61 (C4/C4', C10/C10'), 31.17 (C1/C1', C2/C2', C3/C3', C11/C11', C12/C12', C13/C13'), 30.99 (C17, C20), 23.87 (C18, C19). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 865 $[\text{M} + \text{H}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_8\text{Pt}$) вычислено (%): C 52.83, H 6.53, N 3.24, найдено (%): C 51.91, H 7.13, N 3.39.

[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N']/[3,5-ди-третбутил-4-гидроксифенилпропионат]/[оксалато-О,О']ацетато платина(IV) (14a) [163, 164]



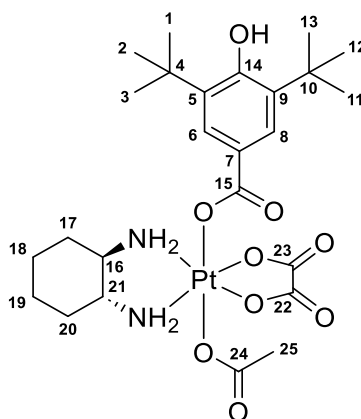
Выход 65 мг (42%). $R_f = 0.63$ (ацетон:петролейный эфир (3:2)). $T_{\text{разл}} = 187 - 191^{\circ}\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 8.36 (уш. с, 2H, NH_2), 8.27 (уш. с, 2H, NH_2), 6.88 (с, 2H, H6, H8), 7.57 (с, 1H, OH), 2.64 (уш. с, 2H, H16), 2.55-2.47 (м, 4H, H15, H18, H23), 2.07 (м, 2H, H19, H22), 1.94 (с, 3H, H27), 1.45 (д, 2H, $J = 12.4$ Гц, H19, H22), 1.34 (с, 20H, H1, H1', H2, H2', H3, H3', H11, H11', H12, H12', H13, H13', H20, H21), 1.08 (т, 2H, $J = 7.0$ Гц, H20, H21). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, [d6]-ДМСО, δ м.д.): 180.25 (C17), 178.53 (C26), 163.46 (C24, C25), 151.97 (C14), 139.18 (C5, C9), 131.82 (C7), 124.17 (C6, C8), 61.00 (C18, C23), 37.89 (C16), 34.48 (C4, C10), 31.28 (C15), 30.91 (C19, C22), 30.43 (C1, C2, C3, C11, C12, C13), 23.49 (C20, C21), 23.03 (C27). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 756 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$) вычислено (%): C 44.20, H 5.77, N 3.82, найдено (%): C 44.04, H 5.71, N 3.85.

[Транс-1*R*,2*R*-циклогександиамин-*N,N'*]/[3,5-ди-третбутил-4-гидроксифенилацетат][оксалато-*O,O'*]ацетато платина(IV) (14*b*) [163, 164]



Выход 52 мг (34%). $R_f = 0.59$ (ацетон:петролейный эфир (3:2)). $T_{\text{разл}} = 231 - 234^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, $[\text{d}_6]$ -ДМСО, δ м.д.): 8.37 (уш. с, 2H, NH_2), 8.22 (уш. с, 2H, NH_2), 6.92 (с, 2H, H6, H8), 6.77 (с, 1H, OH), 3.48-3.38 (м, 2H, H15), 2.54 (м, 2H, H17, H22), 2.04 (м, 2H, H18, H22), 1.94 (с, 3H, H26), 1.43 (м, 2H, H18, H21) 1.34 (с, 20H, H1, H2, H3, H11, H12, H13, H18, H21), 1.09 (м, 2H, H19, H20). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, $[\text{d}_6]$ -ДМСО, δ м.д.): 179.61 (C16), 178.59 (C25), 163.31 (C23, C24), 152.48 (C14), 138.91 (C5, C9), 126.65 (C7), 125.39 (C6, C8), 60.82 (C17, C22), 42.80 (C15), 39.51 (C18, C21), 34.44 (C4, C10), 31.02, 30.34 (C1, C2, C3, C11, C12, C13), 23.48 (C19, C20), 23.02 (C26). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 718 $[\text{M} - \text{H}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt} \times 0.5 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): C 41.76, H 5.42, N 3.68, найдено (%): C 41.82, H 5.24, N 3.72.

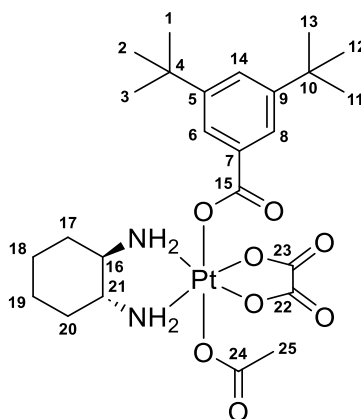
[Транс-1*R*,2*R*-циклогександиамин-*N,N'*]/[3,5-ди-третбутил-4-гидроксibenзоат][оксалато-*O,O'*]ацетато платина(IV) (14*c*) [163, 164]



Выход 33 мг (22%). $R_f = 0.59$ (ацетон:петролейный эфир (3:2)). $T_{\text{разл}} = 194 - 197^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, $[\text{d}_6]$ -ДМСО, δ м.д.): 8.44 (уш. с, 2H, NH_2), 8.32 (уш. с, 2H, NH_2), 7.65 (с, 2H, H6, H8), 7.52 (с, 1H, OH), 2.71 (д, 2H, $J = 32.2$, H16, H21), 2.14 (д, 2H, $J = 12.6$ Гц, H18, H20), 1.97 (с, 3H, H25), 1.50 (м, 4H, H17, H18, H19, H20), 1.35 (с, 18H, H1, H2, H3, H11, H12, H13), 1.15 (м, 2H, H18, H19). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, $[\text{d}_6]$ -ДМСО, δ м.д.): 178.66 (C24), 173.35 (C15), 163.79 (C22, C23), 157.60 (C14), 137.75 (C5, C9), 126.49 (C7), 123.56 (C6, C8), 61.05 (C16, C21), 34.48 (C4,

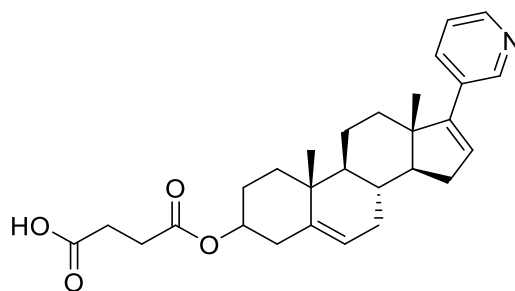
C10), 31.08 (C17, C20), 30.09 (C1, C2, C3, C11, C12, C13), 23.58 (C18, C19), 23.04 (C25). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 704 $[M - H]^-$. **Элементный анализ** ($C_{25}H_{38}N_2O_9Pt$) вычислено (%): C 42.55, H 5.43, N 3.97, найдено (%): C 41.53, H 5.35, N 3.80.

[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N']/[3,5-ди-третбутилбензоат]/[оксалато-O,O']ацетато платина(IV) (14d) [163, 164]



Выход 55 мг (37%). $T_{\text{разл}} = 235 - 238^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, $[d_6]$ -ДМСО, δ м.д.): 8.45 (уш. с, 2H, NH_2), 8.22 (уш. с, 2H, NH_2), 7.67 (с, 2H, H6, H8), 7.55 (с, 1H, H14), 2.70 (д, 2H, $J = 30,3$ Гц, H16, H21), 2.13 (уш. с, 2H, H17, H20), 1.98 (с, 3H, H25), 1.51 (м, 4H, H17, H18, H19, H20), 1.27 (с, 18H, H1, H2, H3, H11, H12, H13), 0.84 (м, 2H, H18, H19). **ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (100.61 МГц, $[d_6]$ -ДМСО, δ м.д.): 178.63 (C24), 173.05 (C15), 163.85 (C22, C23), 150.15 (C14), 132.31 (C5, C9), 125.65 (C7), 123.47 (C6, C8), 61.07 (C16, C21), 34.59 (C4, C10), 31.16 (C1, C2, C3, C11, C12, C13), 29.59 (C17, C20), 23.59 (C18, C19), 23.02 (C25). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 690 $[M + H]^+$. **Элементный анализ** ($C_{25}H_{38}N_2O_8Pt \times 1.7 C_3H_6O$) вычислено (%): C 45.86, H 6.16, N 3.55, найдено (%): C 46.42, H 5.55, N 3.83.

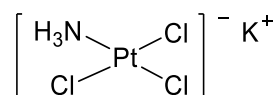
[17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3 β -ол]ацетат) 3-гемисуццинат (16) [182]



Абиратерон (390 мг, 1.12 ммоль) растворяли в хлористом метиле (50 мл) и добавляли последовательно сукциновый ангидрид (279 мг, 2.79 ммоль), взятый в избытке, 4-диметиламинопиридин (ДМАП, 23 мг, 0.19 ммоль) в качестве катализатора и триэтиламин (309 мкл, 4.2 ммоль) как основание. Реакционную смесь кипятили в течение 75 ч при 60°C . Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе петролейный эфир:ацетон (1:1), $R_f = 0.55$. Полученный бесцветный порошок сушили в вакууме. Выход 251 мг

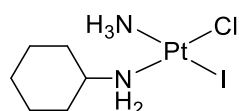
(50%). $T_{пл} = 246-250^{\circ}\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 8.59 (с, 1H, Py), 8.42 (с, 1H, Py), 7.64 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц, Py), 7.21 (дд, 1H, $J = 12.5, 5.6$ Гц, Py), 5.97 (дд, 1H, $J = 4.9, 1.81$ Гц, CH (абиратерон)), 5.37 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц, CH (абиратерон)), 4.66-4.54 (м, 1H, CH (абиратерон)), 2.60-2.56 (м, 4H, CH_2 (линкер)), 2.36-2.29 (м, 2H, CH_2 (абиратерон)), 2.28-2.21 (м, 1H, (абиратерон)), 2.08-1.99 (м, 3H, (абиратерон)), 1.87-1.79 (м, 2H, CH_2 (абиратерон)), 1.78-1.52 (м, 7H, (абиратерон)), 1.51-1.41 (м, 1H, (абиратерон)), 1.16-1.06 (м, 1H, (абиратерон)), 1.05 (с, 3H, CH_3 (абиратерон)), 1.01 (с, 3H, CH_3 (абиратерон)). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 448 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Аминтрихлороплатинат калия (17a) [184]



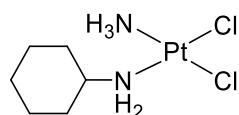
Цисплатин (450 мг, 1.5 ммоль) растворяли в смеси концентрированной соляной кислоты с водой (1:2, 24 мл), полученный раствор нагревали до 120°C и перемешивали в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры отделяли фильтрованием непрореагировавший цисплатин, а фильтрат оранжевого цвета упаривали досуха при пониженном давлении. Образовавшийся тёмно-оранжевый остаток растворяли в метаноле (6 мл), фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении, данную операцию повторяли трижды. Полученный интермедиат растворяли в метаноле (9 мл), охлаждали до 0°C и при перемешивании добавляли раствор гидроксида калия (180 мг, 3.3 ммоль) в метаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, после чего образовавшийся жёлтый осадок аминтрихлороплатината калия отделяли фильтрованием и промывали этанолом, подкисленным соляной кислотой, и диэтиловым эфиром. Выход 397 мг (74%).

(Циклогексиламин)аминохлорйод платина (II) (18) [183]



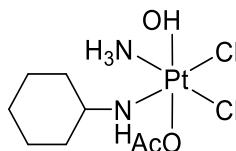
Аминтрихлороплатината калия **17a** (397 мг, 1.11 ммоль) растворяли в воде (0.55 мл) и добавляли водный раствор иодида калия (378 мг, 2.28 ммоль; 2.2 мл воды), после чего по каплям вводили циклогексиламин (0.15 мл, 1.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Выпавший осадок отделяли фильтрованием и промывали водой и этанолом. Затем суспензировали в ацетоне (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин, после чего раствор декантировали, операцию повторяли трижды. Целевой продукт жёлтого цвета отделяли фильтрованием и сушили в вакууме. Выход 333 мг (62%).

(Циклогексиламин)аминодихлор платина (II) (19) [183]



(Циклогексиламин)аминохлоройод платины (II) **18** (333 мг, 0.7 ммоль) суспензировали в воде (20 мл) и добавляли нитрат серебра (213 мг, 1.26 ммоль), взятый в 90%-ном недостатке относительно комплекса Pt(II). Реакционную смесь перемешивали без доступа света в течение 12 ч. После проверки полноты осаждения катионов серебра отделяли выпавший осадок иодида серебра и в оставшуюся реакционную смесь вводили хлорид натрия в избытке (900 мг, 15.4 ммоль), продолжая перемешивание ещё в течение 8 ч. Выпавший светло-желтый осадок отделяли фильтрованием, промывали большим объемом холодной воды и сушили в эксикаторе. Выход 166 мг (69%). $T_{\text{разлож}} = 206-210^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400.13 МГц, DMSO- d_6 , δ м.д.): 5.58 (д, 1H, $J = 6.8$ Гц, NH_2), 4.83 (д, 3H, $J = 5.8$ Гц, NH_3), 3.98 (с, 1H, NH_2), 2.74 (с, 1H, циклогексан), 2.27 (д, 1H, $J = 10.7$ Гц, циклогексан), 2.16 (д, 1H, $J = 7.8$ Гц, циклогексан), 1.68 (т, 2H, $J = 24.7, 12.73$ Гц, циклогексан), 1.54 (т, 2H, $J = 24.7, 13.2$ Гц, циклогексан), 1.29-1.11 (м, 5H, циклогексан).

(Циклогексиламин)аминодихлорогидроацетат платины (IV) (20) [185]

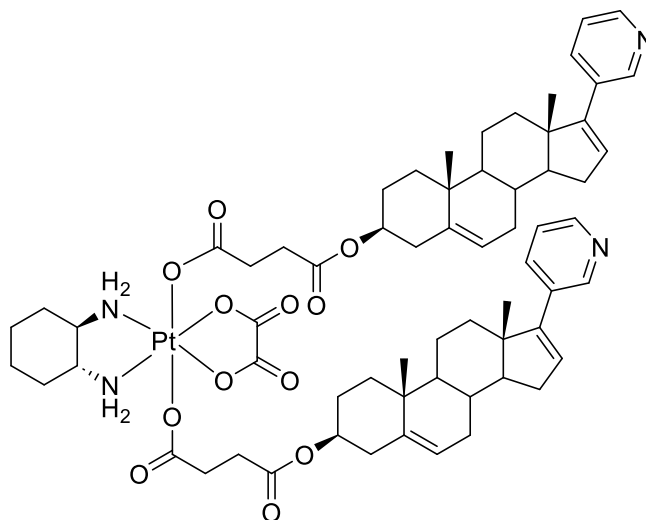


К суспензии (циклогексиламин)аминодихлор платины (II) **19** (166 мг, 0.43 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) добавляли первую порцию пероксида водорода (35%) (155 мкл), спустя час добавляли вторую порцию пероксида водорода (35%) (155 мкл). Реакционную смесь оставили перемешиваться на ночь. Затем реакционную смесь упаривали до минимального объема, продукт высаживали диэтиловым эфиром. Светло-желтый продукт промывали диэтиловым эфиром, сушили в вакууме. Выход 134 мг (68%). $T_{\text{разлож}} = 190-194^{\circ}\text{C}$. ЯМР ^1H (400.13 МГц, DMSO- d_6 , δ м.д.): 6.85-6.52 (уш. с, 1H, NH_2), 6.42-5.79 (с, 4H, NH_2, NH_3), 2.65 (с, 1H, циклогексан), 2.10 (д, 1H, $J = 9.8$ Гц, циклогексан), 2.01 (д, 1H, $J = 10.5$ Гц, циклогексан), 1.85 (с, 3H, $-\text{CH}_3$ (Ac)) 1.64 (д, 2H, $J = 8.07$ Гц, циклогексан), 1.53 (д, 2H, $J = 11.5$ Гц, циклогексан), 1.31-1.11 (м, 5H, циклогексан).

Общая методика синтеза комплексов Pt(IV) 22-23 [186]

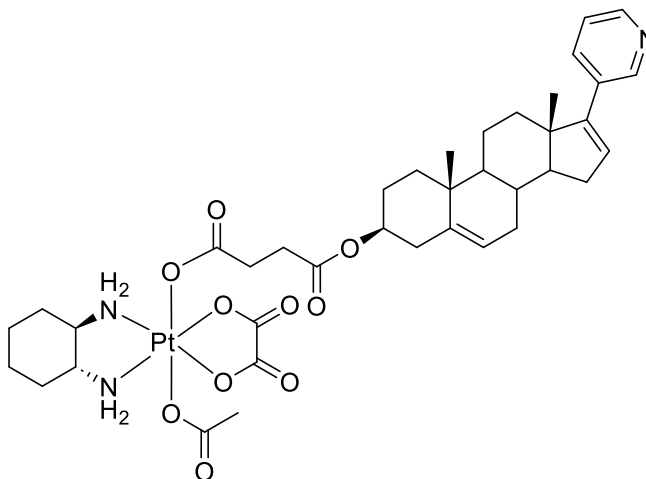
К суспензии соответствующего гидроксокомплекса платины(IV) (1.0 экв.), лиганда **16** и НАТУ в безводном N,N-диметилформамиде в атмосфере аргона прибавляли триэтиламин. Лиганд **16**, НАТУ и триэтиламин брали из расчёта 1.5 экв. каждого на каждую координированную к платиновому центру гидроксогруппу. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч в отсутствие света. Целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон:метанол (9:1) (**21, 22**) либо этилацетат:метанол (10:1) (**23**) и сушили в вакууме.

[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N']бис[[17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ол]ацетат) 3-гемисукцинат][оксалато-O,O'] платина(IV) (21) [186]



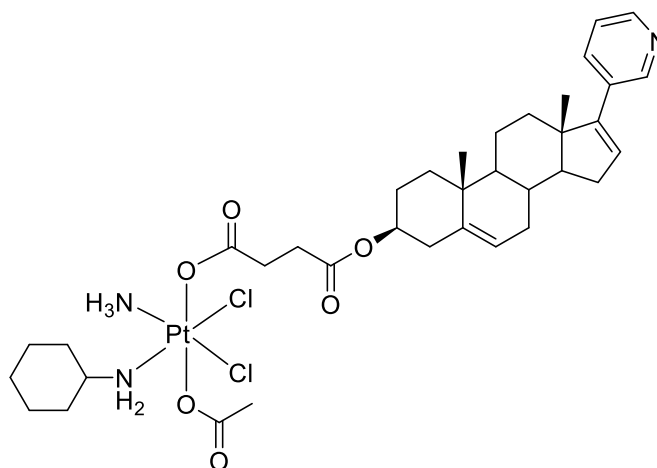
Выход 50 мг (24%). $R_f = 0.57$. $T_{\text{разлож}} = 212-216^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, DMSO-d_6 , δ м.д.): 8.57 (с, 2H, Py), 8.42 (д, 2H, $J = 3.2$ Гц, Py) 8.39-8.07 (м, 4H, NH_2), 7.75 (д, 2H, $J = 5.7$ Гц, Py), 7.32 (дд, 2H, $J = 8.0, 4.7$ Гц, Py), 6.10 (с, 2H, CH (абиратерон)), 5.36 (д, 2H, $J = 5.0$ Гц, CH (абиратерон)), 4.49-4.38 (м, 2H, CH (абиратерон)), 2.61-2.50 (м, 7H, CH_2 (линкер)), 2.46-2.39 (м, 4H, (линкер+абиратерон)), 2.39-2.33 (м, 2H, (абиратерон)), 2.31-2.14 (м, 6H, (абиратерон)), 2.14-1.98 (м, 8H, (абиратерон)), 1.85-1.43 (м, 12H, (абиратерон+циклогексан)), 1.42-1.30 (м, 5H, (абиратерон+циклогексан)), 1.18-1.10 (м, 3H, (абиратерон+циклогексан)), 1.04-1.09 (м, 5H, (абиратерон+циклогексан)), 1.03 (с, 6H, CH_3 (абиратерон)), 1.01 (с, 6H, CH_3 (абиратерон)). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 961 $[\text{M} - \text{L}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{64}\text{H}_{82}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Pt} \times 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): C 58.20, H 6.28, N 4.21 найдено (%): C 58.60, H 6.70, N 4.10.

[Транс-1R,2R-циклогександиамин-N,N'][[17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3β-ол]ацетат) 3-гемисукцинат][оксалато-O,O'] [оксалато-O,O']ацетато платина(IV) (22) [186]



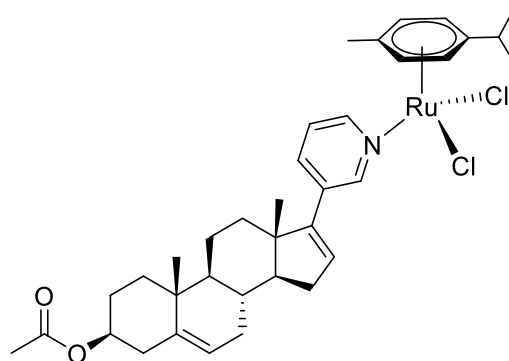
Выход 53 мг (68%). $R_f = 0.63$. $T_{\text{разлож}} = 216-220^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, DMSO- d_6 , δ м.д.): 8.58 (с, 1H, Py), 8.42 (с, 1H, Py) 8.38-8.15 (м, 4H, NH_2), 7.76 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц, Py), 7.33 (дд, 1H, $J = 8.1, 5.0$ Гц, Py), 6.11 (с, 1H, CH (абиратерон)), 5.35 (с, 1H, CH (абиратерон)), 4.48-4.39 (м, 1H, CH (абиратерон)), 2.60-2.51 (м, 4H, CH_2 (линкер)), 2.45-2.39 (м, 2H, (абиратерон)), 2.30-2.25 (м, 2H, (абиратерон)), 2.25-2.15 (м, 1H, (абиратерон)), 2.14-1.97 (м, 6H, (абиратерон)), 1.94 (с, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 1.86-1.44 (м, 9H, (абиратерон+циклогесан)), 1.42-1.30 (м, 3H, (абиратерон+циклогексан)), 1.18-1.06 (м, 4H, (абиратерон+циклогексан)), 1.03 (с, 3H, CH_3 (абиратерон)), 1.01 (с, 3H, CH_3 (абиратерон)). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 903 $[\text{M} - \text{H}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Pt} \times 0.4\text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): С 48.80, Н 5.53, N 4.43, найдено (%): С 49.20, Н 5.62, N 4.38.

[Циклогексиламин]/[амино]/[дихлоро]/[[17-(пиридин-3-ил)андроста-5,16-диен-3 β -ол]/ацетат) 3-гемисукцинат/ацетато платина(IV) (23) [186]



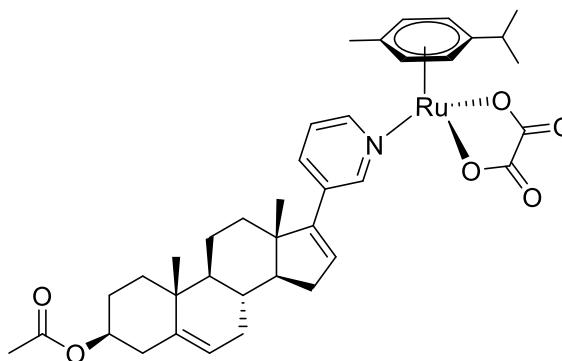
Выход 70 мг (72%). $R_f = 0.74$. $T_{\text{разлож}} = 160-164^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, DMSO- d_6 , δ м.д.): 8.57 (с, 1H, Py), 8.42 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, Py), 7.75 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц, Py), 7.50-7.24 (м, 3H, NH_2 , Py), 6.82-6.52 (м, 3H, NH_3), 6.11 (с, 1H, CH (абиратерон)), 5.36 (с, 1H, CH (абиратерон)), 4.50-4.38 (м, 1H, CH (абиратерон)), 2.43-2.34 (м, 2H, CH_2 (линкер)), 2.32-2.15 (м, 3H, CH_2 (линкер)+абиратерон), 2.08-1.93 (м, 6H, (абиратерон+циклогесан)), 1.89 (с, 5H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ +абиратерон), 1.85-1.71 (м, 3H, (абиратерон)), 1.70-1.58 (м, 6H, (абиратерон+циклогесан)), 1.58-1.45 (м, 4H, (абиратерон+циклогесан)), 1.43-1.32 (м, 1H, (абиратерон+циклогесан)), 1.26-1.15 (м, 5H, (абиратерон)), 1.03 (с, 3H, CH_3 (абиратерон)), 1.01 (с, 3H, CH_3 (абиратерон)). **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 888 $[\text{M} - \text{H}]^-$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_6\text{Cl}_2\text{Pt} \times 0.3\text{CH}_2\text{Cl}_2$) вычислено (%): С 47.63, Н 5.90, N 4.59, найдено (%): С 47.92, Н 5.91, N 4.75.

(η^6 -4-изопропилтолуол)Ru(C₂₆H₃₃NO₂)Cl₂ (25a) [157, 189]



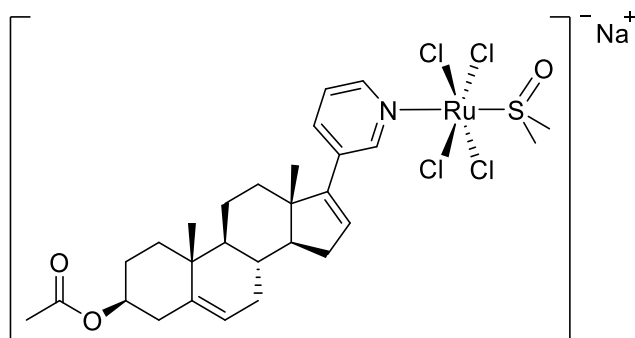
Ацетат абиратерона (125 мг, 0.32 ммоль) растворяли в безводном хлористом метиле (10 мл) и добавляли к раствору димера ((η^6 -4-изопропилтолуол)RuCl₂)₂ (100 мг, 0.16 ммоль) в хлористом метиле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в отсутствие света в течение 12 ч. Продукт выделяли осаждением диэтиловым эфиром. Полученный оранжевый осадок отфильтровывали, сушили в вакууме. Выход 170 мг (76%). $T_{\text{разлож}} = 155\text{--}165^\circ\text{C}$. **ЯМР ^1H** (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 9.05 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, Py), 8.86 (дд, $J = 5.7, 1.4$ Гц, 1H, Py), 7.68 (дт, $J = 7.8, 1.8$ Гц, 1H, Py), 7.22 (дд, $J = 7.9, 5.6$ Гц, 1H, Py), 6.08 (дд, $J = 3.4, 1.8$ Гц, 1H, CH(ацетат абиратерона)), 5.43–5.41 (м, 3H, CH(ацетат абиратерона) + 2CH(Ar)), 5.22 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H, 2CH (Ar)), 4.65–4.57 (м, 1H, CH (ацетат абиратерона)), 3.06–2.97 (м, 1H, CH (изопропилтолуол)), 2.40–2.31 (м, 2H, CH₂ (ацетат абиратерона)), 2.31–2.24 (м, 1H), 2.13 (с, 3H, CH₃(OAc)), 2.11–2.06 (м, 2H, CH₂ (ацетат абиратерона)), 2.04 (с, 3H, CH₃(изопропилтолуол)), 1.91–1.81 (м, 2H, CH₂ (ацетат абиратерона)), 1.79–1.53 (м, 7H, ацетат абиратерона), 1.49–1.42 (м, 1H, ацетат абиратерона), 1.31 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H, 2CH₃ (изопропилтолуол)), 1.19–1.11 (м, 1H, ацетат абиратерона), 1.08 (с, 3H, CH₃ (ацетат абиратерона)), 1.04 (с, 3H, CH₃ (ацетат абиратерона)). **ЯМР ^{13}C [^1H]** (101 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 170.16, 152.34, 152.21, 149.79, 139.64, 134.62, 133.57, 130.98, 123.48, 121.77, 103.22, 96.48, 87.60, 82.08, 82.04, 81.97, 73.42, 56.94, 49.72, 46.92, 37.70, 36.47, 36.35, 34.68, 31.53, 31.02, 30.22, 29.89, 27.30, 21.90, 21.87, 21.05, 20.38, 18.83, 17.84, 16.20. **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 662 [M-Cl]⁺. **Элементный анализ** (C₃₆H₄₇NO₂Cl₂Ru) вычислено (%): C 61.97, H 6.79, N 2.01, найдено (%): C 62.08, H 6.77, N 2.18.

(η^6 -4-изопропилтолуол)Ru(C₂₆H₃₃NO₂)C₂O₄ (25b) [157, 189]



К раствору димера ((η^6 - 4-изопропилтолуол)RuCl₂)₂ (114 мг, 0.19 ммоль) в воде (50 мл) добавляли оксалат серебра (56 мг, 0.38 ммоль) в воде (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с защитой от света в течение 12 ч, после чего выпавший бесцветный осадок хлорида серебра отделяли фильтрованием, а маточный раствор упаривали при пониженном давлении. Полученный твёрдый промежуточный продукт растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли раствор ацетата абиратерона (104 мг, 0.184 ммоль) в минимальном объёме метанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с защитой от света в течение 12 ч. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат:метанол (3:1), R_f = 0.3. Полученный желтый порошок сушили в вакууме. Выход 124 мг (58%). T_{разлож} = 155-160°C. **ЯМР ¹H** (400.13 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 8.45 (д, J = 2.0 Гц, 1H, Py), 8.38 (д, J = 4.2 Гц, 1H, Py), 7.72 (д, J = 8.1 Гц, 1H, Py), 7.29–7.25 (м, 1H, Py), 6.08 (дд, J = 3.4, 1.8 Гц, 1H, CH(ацетат абиратерона)), 5.51 (т, J = 5.0 Гц, 2H, 2CH(изопропилтолуол)), 5.40 (д, J = 4.8 Гц, 1H, CH(ацетат абиратерона)), 5.30 (д, J = 6.5 Гц, 2H, 2CH(изопропилтолуол)), 4.65–4.54 (м, 1H, CH(ацетат абиратерона)), 2.87–2.80 (м, 1H, CH (изопропилтолуол)), 2.39–2.30 (м, 2H, CH₂ (ацетат абиратерона)), 2.30–2.23 (с, 1H, ацетат абиратерона), 2.14 (с, 3H, CH₃), 2.09–2.06 (м, 1H, ацетат абиратерона) 2.03 (с, 3H, CH₃(изопропилтолуол)), 2.00–1.93 (м, 1H, ацетат абиратерона), 1.89–1.81 (м, 2H, CH₂ (ацетат абиратерона)), 1.76–1.51 (м, 7H, ацетат абиратерона), 1.49–1.40 (м, 1H, ацетат абиратерона), 1.31 (д, J = 1.5 Гц, 3H, CH₃ (изопропилтолуол)), 1.29 (д, J = 1.5 Гц, 3H, CH₃ (изопропилтолуол)), 1.20–1.08 (м, 2H, ацетат абиратерона), 1.06 (с, 3H, CH₃ (ацетат абиратерона)), 1.00 (с, 3H, CH₃ (ацетат абиратерона)). **ЯМР ¹³C[¹H]** (101 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 170.19, 164.68, 150.35, 149.87, 148.94, 139.62, 135.44, 134.90, 132.10, 124.67, 121.71, 101.78, 96.42, 81.72, 80.48, 80.44, 76.96, 76.64, 76.33, 73.41, 56.88, 49.66, 46.92, 37.67, 36.44, 36.32, 34.49, 31.55, 30.97, 30.47, 29.85, 27.28, 22.05, 21.04, 20.33, 18.82, 17.49, 16.17. **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z: 716 [M+H]⁺. **Элементный анализ** (C₃₈H₄₇NO₆Cl₂) вычислено (%): C 63.85, H 6.63, N 1.96, найдено (%): C 62.79, H 6.77, N 2.08.

Na[транс-Ru(ДМСО)(C₃₆H₅₇N₃O₂)Cl₄] (25c) [160, 189]



К раствору рутениевой соли $[\text{Ru}(\text{ДМСО})_2\text{Cl}_4]\text{Na}^+$ (104 мг, 0.26 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли раствор ацетата абиратерона (97 мг, 0.26 ммоль) в ацетоне (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре с защитой от света в течение 12 ч. Продукт выделяли методом флеш-хроматографии на силикагеле в системе ацетон:петролейный эфир (1:1). Полученный красно-коричневый порошок сушили в вакууме. Выход 110 мг (61%). $T_{\text{разлож}} = 216\text{--}227^\circ\text{C}$. **Масс-спектрометрия ИЭР:** m/z : 713 $[\text{M}-\text{Na}]^+$. **Элементный анализ** ($\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Cl}_4\text{RuSNa}$) вычислено (%): С 45.72, Н 5.34, N 1.90, найдено (%): С 45.61, Н 5.52, N 1.93.

3.3. Исследование электрохимического поведения

Электрохимические измерения выполняли методом циклической вольтамперометрии на цифровом потенциостате-гальваностате IPC-Pro M в трёхэлектродной ячейке K0264 MICRO-CELL при 20°C [189]. В качестве фонового электролита использовали 0.5 М раствор $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ в ацетонитриле. Ацетонитрил марки «ч» предварительно перегоняли с отбором фракции, кипящей при $81\text{--}82^\circ\text{C}$ (760 мм рт. ст.). Рабочим электродом служил платиновый либо стеклоуглеродный, вспомогательным – платиновый, электродом сравнения являлся хлорсеребряный электрод, погружённый в насыщенный раствор KCl. Растворы анализируемых соединений готовили в концентрации 10^{-3} моль/л. Перед регистрацией кривых ячейку продували сухим аргоном до полного удаления растворённого кислорода, после чего в неё вносили исследуемый образец. Число электронов, переносимых в электродной реакции, оценивали сопоставлением высоты соответствующего пика с высотой пика окисления ферроцена.

3.4. Исследование липофильности методом ВЭЖХ

Липофильность соединений оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [173]. Подход основан на взаимосвязи между хроматографическим удерживанием вещества на обращённо-фазовой колонке и коэффициентом его межфазного распределения между водной и органической фазами. Хроматографирование выполняли на колонке Spursil C18 (5мкм 150 x 4.6 мм, производитель «Dikma Technologies Inc.») с применением подвижной фазы переменного состава: метанол с 0.25% содержанием *n*-октанола и водная фаза

(концентрация 3-[N-морфолино]пропансульфоновой кислоты 20 мМ, рН 7.4 – дециламин) в различных соотношениях. Калибровку выполняли с использованием набора эталонных соединений с известными значениями $\log P$: анилина, нитробензола, метилбензоата, бутанона-2, бензонитрила, нафталина и фенантрена. Время удерживания (t_R) соединений регистрировали при температуре 40°C. Полученные значения t_R использовали для построения градуировочной зависимости $\log P$ от $\log k$, где k - молекулярный коэффициент распределения, рассчитываемый по формуле: $k = (t_R - t_0)/t_0$, где t_0 – время выхода урцила. Затем значения логарифма коэффициента распределения исследуемых соединений определяли по градуировочной зависимости.

3.5. Исследование антиоксидантной активности

Исследование антирадикальной активности с использованием DPPH-теста

Антирадикальную активность синтезированных соединений изучали методом DPPH согласно описанной методике [175] с незначительными модификациями. Серию растворов исследуемых веществ в этаноле с различной концентрацией готовили методом разведения. В лунки 96-луночного планшета вносили по 100 мкл 200 мкМ раствора DPPH в этаноле и по 100 мкл раствора исследуемых веществ в этаноле, каждый эксперимент выполняли в трёх параллелях. В качестве контроля использовали 100 мкМ раствор DPPH. За протеканием реакции следили спектрофотометрически по убыли оптической плотности реакционной смеси при длине волны $\lambda_{\max} = 517$ нм, регистрацию проводили при 37 °С в интервале от 50 мин до 4 ч. Процент восстановленного DPPH (I, %) рассчитывали по формуле $I, \% = (A_0 - A_1)/A_0 \times 100$, где A_0 – оптическая плотность контрольного раствора DPPH, A_1 – оптическая плотность реакционной смеси. Значения EC_{50} определяли путём аппроксимации концентрационной зависимости процента восстановленного DPPH логистической функцией общего вида $I, \% = (1/(1+[C]/EC_{50})) \times 100$, где C – концентрация исследуемого соединения. Математическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel.

Исследование активности в реакциях одноэлектронного переноса с использованием CUPRAC-теста

Антиоксидантную активность исследовали методом CUPRAC согласно описанной в литературе методике [176] с незначительными модификациями. В лунки 96-луночного планшета вносили реакционную смесь, состоящую из 50 мкл 0.5М ацетатного буфера с рН 7.0, 50 мкл 10 мМ водного раствора $CuCl_2$, 50 мкл 7.5 мМ раствора неocupроина в метаноле и 50 мкл раствора исследуемых веществ в метаноле (в концентрации 250 мкМ для органических лигандов или 25 мкМ для комплексов рутения), каждый эксперимент выполняли в трёх параллелях. Контрольную реакционную смесь готовили аналогичным образом, заменяя раствор исследуемого соединения раствором стандартного антиоксиданта тролокса в метаноле в соответствующей концентрации –

250 либо 25 мкМ. За протеканием реакции следили спектрофотометрически по увеличению оптической плотности реакционной смеси при длине волны $\lambda_{\max} = 450$ нм, регистрацию выполняли при 37°C в течение 100-150 мин, что обеспечивало полноту протекания реакции. Активность соединений рассчитывали как отношение оптической плотности реакционной смеси, содержащей исследуемое вещество, к оптической плотности смеси, содержащей тролокс. Полученные значения выражали в тролокс-эквивалентах (TEAC, Trolox Equivalent Antioxidant Capacity). Математическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel.

3.6. Исследование ингибирования окисления липидов гомогената мозга крыс

Способность соединений ингибировать перекисное окисление липидов (ПОЛ) исследовали на неочищенной мембранной фракции (1500 g), выделенной из гомогената головного мозга крыс [201]. В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс массой 200–220 г, которых содержали в стандартных условиях вивария при нормальном световом режиме (чередование свет/темнота) и в свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными были одобрены локальным комитетом по биоэтике Института физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии (протокол № 72 от 24.04.2023). Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования Института физиологически активных веществ Российской академии наук в рамках государственного задания (тема № FFSN-2021-0005). Гомогенат головного мозга инкубировали в присутствии исследуемого соединения либо эквивалентного объёма растворителя (ДМСО) в течение 1 часа при добавлении 10 мМ H_2O_2 или 0.5 мМ $\text{FeNH}_4(\text{SO}_4)_2 \times 12\text{H}_2\text{O}$ в качестве индукторов окислительного процесса. Степень ПОЛ оценивали по образованию триметиновых комплексов вторичных продуктов ПОЛ с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-реактивные вещества, TBARs). Полученные данные нормировали относительно контрольных значений. Концентрации полумаксимального ингибирования IC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.0.

3.7. Исследование антигликирующей активности

Антигликирующую активность соединений изучали на модельной системе гликирования бычьего сывороточного альбумина (BSA) глюкозой и метилглиоксалем [164]. Реакционную смесь готовили на основе фосфатного буферного раствора (PBS, 0.05 М, pH 7.4), в котором растворяли сывороточный альбумин в концентрации 1 мг/мл и глюкозу (0.36 М) или метилглиоксаль (0.006 М). Исследуемые соединения предварительно растворяли в 99% диметилсульфоксиде (ДМСО) и вносили в реакционную смесь в конечной концентрации 100

мкМ; в контрольные образцы добавляли эквивалентный объём растворителя. Образцы инкубировали в течение 24 часов при 60 °С, после чего белок осаждали трихлоруксусной кислотой и центрифугировали при 15 000 об/мин в течение 4 минут при 4 °С. Надосадочную жидкость удаляли, а осадок белка промывали фосфатным буферным раствором, а затем осадок растворяли в фосфатном буферном растворе с pH 10.5. Количественную оценку флуоресценции конечных продуктов гликирования (AGEs) проводили при длине волны возбуждения $\lambda_{ex} = 370$ нм и длине волны эмиссии $\lambda_{em} = 440$ нм с использованием спектрофлуориметра M 200 PRO (TECAN).

Для минимизации ложноположительных результатов, обусловленных возможным подавлением флуоресценции AGEs исследуемыми соединениями, а не подлинным ингибированием их образования, применяли логарифмическую нормализацию: $Flu(lg) = 10^{(lg(Exp) - lg(Blank)) - 1}$, где $Flu(lg)$ – нормализованная интенсивность флуоресценции AGEs; $lg(Exp)$ и $lg(Blank)$ – десятичные логарифмы фактических значений флуоресценции гликированных и соответствующих негликированных образцов соответственно. Активность соединений, которые не подавляли собственную флуоресценцию AGEs и не обладали собственной флуоресценцией при указанных длинах волн, рассчитывали по формуле: $Flu(lin) = Exp - Blank$, где $Flu(lin)$ – интенсивность флуоресценции AGEs, Exp и $Blank$ – фактические значения флуоресценции гликированных и негликированных образцов. Антигликирующую активность, выраженную в процентах подавления флуоресценции AGEs, рассчитывали по формуле: $\% \text{ ингибирования} = 100 - (Flu(Exp) \times 100 / Flu(Contr))$, где $Flu(Exp)$ и $Flu(Contr)$ – интенсивности флуоресценции AGEs в опытных и контрольных образцах соответственно (логарифмически нормализованные или ненормализованные значения в зависимости от применённого способа расчёта). Математическую обработку данных проводили при помощи программного обеспечения Microsoft Excel.

3.8. Исследование цитотоксичной активности

Исследование активности с использованием МТТ-теста

Активность синтезированных соединений оценивали по стандартному протоколу МТТ-теста [202]. Клетки рассеивали в 96-луночные планшеты (10^5 клеток в одну лунку) и инкубировали 24 ч при 37°C и 5% CO₂. В день эксперимента готовили серию последовательных разведений исследуемых соединений в ДМСО, вносили полученные растворы в культуру клеток в требуемых концентрациях и инкубировали в течение 72 ч при 37°C и 5% CO₂, в качестве положительного контроля использовали цисплатин. По завершении инкубации в каждую лунку добавляли по 100 мкл водного раствора МТТ (5 мг/мл) и инкубировали в течение 50 мин в тех же условиях. Затем вносили 100 мкл ДМСО для растворения образующегося формазана и

перемешивали на шейкере в течение 15 мин. Оптическую плотность полученного раствора регистрировали спектрофотометрически при длине волны $\lambda_{\max} = 570$ нм. Полученные данные представляли в виде отношения оптической плотности экспериментальных образцов к оптической плотности контроля. За 100% принимали оптическую плотность в контроле, где клетки инкубировали в отсутствие исследуемых веществ, но в присутствии растворителя (ДМСО). Концентрации полумаксимального ингибирования IC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Цитометрическое изучение гибели клеток

Механизм гибели клеток под действием исследуемых соединений оценивали методом проточной цитометрии [164]. Клетки рассеивали в 6-луночные планшеты (Eppendorf, Германия; 2×10^5 клеток в 2 мл культуральной среды) и инкубировали в течение 24 часов. Растворы исследуемых соединений в ДМСО готовили непосредственно в день проведения эксперимента. Клетки обрабатывали растворами исследуемых веществ в концентрациях, соответствующих удвоенным значениям IC_{50} , определенным в МТТ-тесте. Клетки инкубировали в течение 24ч, 48ч или 72 ч. Затем надклеточную и клеточную фракции объединяли, промывали PBS и суспензировали в культуральной среде. Аликвоты клеток обрабатывали реагентами набора для изучения апоптоза/некроза Muse Annexin V & Dead Cell в соответствии с протоколом производителя. Состояние клеточной популяции анализировали на клеточном анализаторе Muse (Luminex corp., TX, США).

Исследование пролиферации клеток методом RTCA

Антипролиферативную активность исследуемых соединений изучали методом непрерывного мониторинга пролиферации живых клеток в реальном времени (RTCA), основанном на регистрации электрического сопротивления клеточного монослоя [189]. В исследовании использовался анализатор клеток xCelligence S16 (Agilent, США). В лунки планшета вносили 40 мкл суспензии клеток РС3 (из расчета 5000 клеток на лунку). В течение первых 24 часов регистрировали изменение электрического сопротивления, что свидетельствовало об адгезии клеток к поверхности планшета и начале их пролиферации. Измерения проводились непрерывно с интервалом 10 минут. По результатам рассчитывали условное время удвоения клеточной массы. На следующем этапе в каждую лунку добавляли 10 мкл раствора исследуемых веществ в диапазоне концентраций 0.01–1мМ. Клетки инкубировали в течение 72 часов при стандартных условиях. Измерения электрического сопротивления выполнялись 288 раз с интервалом 15 минут. Оценивали изменение клеточного индекса (Delta cell index) — относительного параметра, отражающего изменение числа прикрепленных и жизнеспособных клеток после добавления соединений. Также рассчитывали условное время удвоения клеточной массы на 48 и 72 часах инкубации (в интервале линейного роста клеток в

контрольных лунках). Обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения RTCA 2.1.0 и Microsoft Excel 2016.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе реализован поход молекулярной «гибридизации», направленный на дизайн гибридных комплексов платины и рутения, содержащих антиоксидантные фенольные и стероидные лиганды, который обеспечивает модификацию редокс-свойств и биологической активности металлосодержащих соединений. Синтезированы и охарактеризованы серии комплексов Pt(IV), Ru(II) и Ru(III), исследованы их физико-химические параметры, антиоксидантная активность и цитотоксическая активность в отношении ряда опухолевых и нормальных клеточных линий, проведён анализ зависимости «структура–активность». На основании полученных результатов выбраны соединения-хиты (Рисунок 154). Показано, что введение пространственно-затрудненных фенолов позволяет модулировать редокс поведение комплексов, а также увеличивать цитотоксичность соединений металлов по отношению к раковым клеточным линиям и снижать токсичность по отношению к нормальным фибробластам. Показано, что комплексы платины с дибуфелоном и абиратероном проявляют цитотоксичность в диапазоне наномолярных концентраций.

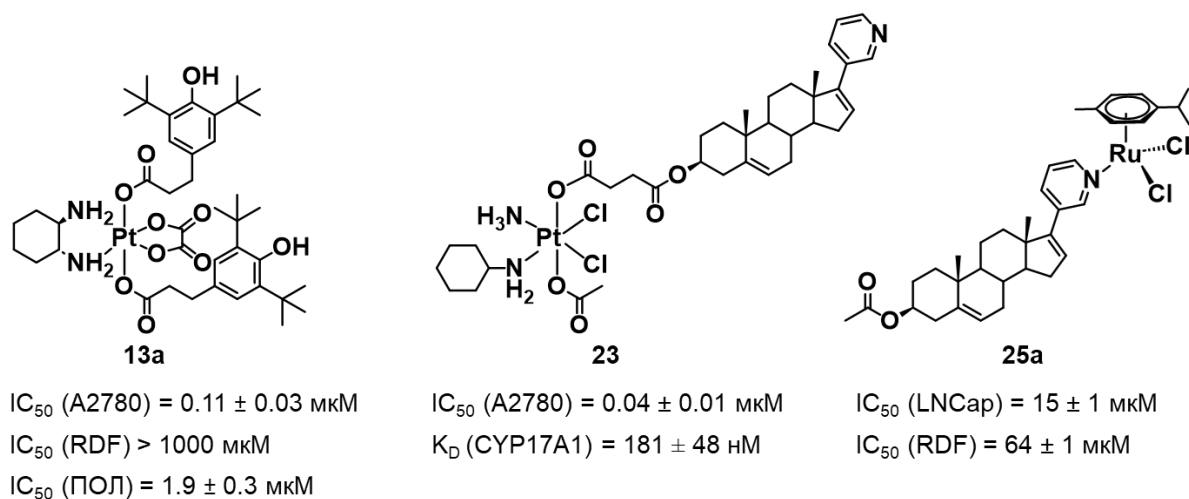


Рисунок 154. Структуры перспективных соединений-хитов.

На основании полученных результатов можно сделать следующие **выводы**:

1. Реализованы синтетические схемы получения 35 новых соединений Ru(II), комплексов Ru(III) и Pt(IV) с лигандами на основе лекарственных препаратов дибуфелон и абиратерон.
2. Установлено, что комплексы платины и рутения с антиоксидантными лигандами на основе дибуфелона обладают антиоксидантным действием, ингибируя перекисное окисление липидов гомогената мозга крыс.
3. Для конъюгатов Ru(II)-линкер-дибуфелон в исследованиях *in vitro* на раковых клеточных линиях A549, HCT116, MCF7 в МТТ-тесте показано, что наибольшая длина линкерной цепи обеспечивает наибольшую цитотоксическую активность.

4. Комплексы Pt(IV) с дибуфелом демонстрируют активность по отношению к раковым клеткам в диапазоне наномолярных концентраций и низкую токсичность по отношению к нормальным фибробластам.
5. Комплекс Pt(IV) с абиратероном на основе сатраплатинового ядра проявляет наиболее высокую активность *in vitro* в МТТ-тесте и выраженное антипролиферативное действие по отношению к клеточной линии РС3.
6. Соединение Ru(II) с ацетатом абиратерона в качестве лиганда демонстрирует цитотоксическую активность *in vitro*, эффективно замедляет клеточное деление при низких концентрациях и проявляет резко выраженное цитолитическое действие при высоких концентрациях.

Перспективы дальнейшего развития. Разработанные в рамках диссертационного исследования подходы к дизайну металлосодержащих соединений вносят вклад в развитие медицинской химии на пути поиска новых противоопухолевых агентов, в частности соединений платины и рутения. В качестве дальнейших направлений развития работы представляется целесообразным проведение расширенных доклинических исследований наиболее активных соединений-лидеров с использованием моделей *in vivo*. Это позволит оценить их противоопухолевую эффективность в условиях целостного организма, а также системную токсичность. Предложенные подходы к дизайну и синтезу комплексов платины и рутения создают основу для разработки новых отечественных противоопухолевых препаратов с оптимизированным соотношением эффективности и безопасности.

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

- A549 – клеточная линия рака легкого человека
- HCT116 – клеточная линия рака толстой кишки человека
- MCF7 – клеточная линия рака молочной железы человека
- WI38 – клеточной линии фибробластов легкого человека
- RDF – клеточная линия фибробластов крыс
- A2780 – клеточная линия рака яичников человека
- A2780cis – цисплатин-резистентная клеточная линия рака яичников человека
- LNCaP – клеточная линия рака предстательной железы
- PC3 – клеточная линия рака предстательной железы
- HEK293 – клеточная линия нормальных эмбриональных клеток почек человека
- AbAc –абиратерона ацетат
- CisPt – цисплатин
- OxaliPt – оксалиплатин
- SatraPt – сатраплатин
- CUPRAC – тест на антиоксидантную активность, основанный на восстановлении ионов меди Cu(II)
- TEAC – тролокс-эквивалентная антиоксидантная способность
- DPPH – тест на антиоксидантную активность, основанный на восстановлении радикала DPPH
- MTT – колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток
- IC₅₀ – полумаксимальная ингибирующая концентрация
- AGE – конечные продукты гликирования
- TBARs – (ТБК(2-тиобарбитуровая кислота)-реактивные вещества,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Knowles M., Selby P. Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer. /Oxford: Oxford University Press, 2005. – 552 p.
2. Hanahan D., Weinberg R. The Hallmarks of Cancer // Cell – 2000. – Vol. 100. – P. 57-70.
3. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646-674.
4. Rajabi M., Mousa S. A. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment // Biomedicines – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 34.
5. Cheung E. C., Vousden K. H. The role of ROS in tumour development and progression // Nature Reviews Cancer – 2022. – Vol. 22, № 5. – P. 280-297.
6. Hayes J. D., Dinkova-Kostova A. T., Tew K. D. Oxidative Stress in Cancer // Cancer Cell – 2020. – Vol. 38, № 2. – P. 167-197.
7. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health // Oxidative Medicine and Cellular Longevity – 2017. – Vol. 2017. – P. 8416763.
8. Butterfield D. A., Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease // Nature Reviews Neuroscience – 2019. – Vol. 20, № 3. – P. 148-160.
9. Trist B., Hare D., Double K. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease // Aging Cell – 2019. – Vol. 18. – P. 1-23.
10. Glorieux C., Liu S., Trachootham D., Huang P. Targeting ROS in cancer: rationale and strategies // Nature Reviews Drug Discovery – 2024. – Vol. 23, № 8. – P. 583-606.
11. Pelicano H., Carney D., Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications // Drug Resistance Updates – 2004. – Vol. 7, № 2. – P. 97-110.
12. Sosa V., Moline T., Somoza R., Paciucci R., Kondoh H., ME L. L. Oxidative stress and cancer: an overview // Ageing Research Reviews – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 376-390.
13. Ndombera F. T. Anti-cancer agents and reactive oxygen species modulators that target cancer cell metabolism // Pure and Applied Chemistry – 2017. – Vol. 89, № 9. – P. 1333-1348.
14. Sies H., Belousov V. V., Chandel N. S., Davies M. J., Jones D. P., Mann G. E., Murphy M. P., Yamamoto M., Winterbourn C. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology // Nature Reviews Molecular Cell Biology – 2022. – Vol. 23, № 7. – P. 499-515.
15. Klaunig J. E., Kamendulis L. M. The role of oxidative stress in carcinogenesis // Annual Review of Pharmacology and Toxicology – 2004. – Vol. 44. – P. 239-267.

16. Li X., Wang Y., Li M., Wang H., Dong X. Metal Complexes or Chelators with ROS Regulation Capacity: Promising Candidates for Cancer Treatment // *Molecules* – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 148.
17. Forman H. J., Ursini F., Maiorino M. An overview of mechanisms of redox signaling // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* – 2014. – Vol. 73. – P. 2-9.
18. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug // *Bioorganic Chemistry* – 2019. – Vol. 88. – P. 102925.
19. Qi L., Luo Q., Zhang Y., Jia F., Zhao Y., Wang F. Advances in Toxicological Research of the Anticancer Drug Cisplatin // *Chemical Research in Toxicology* – 2019. – Vol. 32, № 8. – P. 1469-1486.
20. Katanic Stankovic J. S., Selakovic D., Rosic G. Oxidative Damage as a Fundament of Systemic Toxicities Induced by Cisplatin-The Crucial Limitation or Potential Therapeutic Target? // *International Journal of Molecular Sciences* – 2023. – Vol. 24, № 19. – P. 14574.
21. Kenny R. G., Marmion C. J. Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs-A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? // *Chemical Reviews* – 2019. – Vol. 119, № 2. – P. 1058-1137.
22. Makovec T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy // *Radiology and Oncology* – 2019. – Vol. 53, № 2. – P. 148-158.
23. Dasari S., Tchounwou P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action // *European Journal of Pharmacology* – 2014. – Vol. 740. – P. 364-378.
24. Alfonso-Triguero P., Lorenzo J., Candiota A. P., Arus C., Ruiz-Molina D., Novio F. Platinum-Based Nanoformulations for Glioblastoma Treatment: The Resurgence of Platinum Drugs? // *Nanomaterials (Basel)* – 2023. – Vol. 13, № 10. – P. 1619.
25. Romani A. M. P. Cisplatin in cancer treatment // *Biochemical Pharmacology* – 2022. – Vol. 206. – P. 115323.
26. Rabik C. A., Dolan M. E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents // *Cancer Treatment Reviews* – 2007. – Vol. 33, № 1. – P. 9-23.
27. Dugbartey G. J., Peppone L. J., de Graaf I. A. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures // *Toxicology* – 2016. – Vol. 371. – P. 58-66.
28. Dasari S., Njiki S., Mbemi A., Yedjou C. G., Tchounwou P. B. Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy // *International Journal of Molecular Sciences* – 2022. – Vol. 23, № 3. – P. 1532.

29. Amador-Martínez I., Hernández-Cruz E. Y., Jiménez-Urbe A. P., Sánchez-Lozada L. G., Aparicio-Trejo O. E., Tapia E., Barrera-Chimal J., Pedraza-Chaverri J. Mitochondrial Transplantation: Is It a Feasible Therapy to Prevent the Cardiorenal Side Effects of Cisplatin? // *Future Pharmacology* – 2021. – Vol. 1, № 1. – P. 3-26.
30. Zhang Y., Ding C., Zhu W., Li X., Chen T., Liu Q., Zhou S., Zhang T. C., Ma W. Chemotherapeutic drugs induce oxidative stress associated with DNA repair and metabolism modulation // *Life Sciences* – 2022. – Vol. 289. – P. 120242.
31. Percy M. E., Wong S., Bauer S., Liaghati-Nasseri N., Perry M. D., Chauthaiwale V. M., Dhar M., Joshi J. G. Iron metabolism and human ferritin heavy chain cDNA from adult brain with an elongated untranslated region: new findings and insights // *Analyst* – 1998. – Vol. 123, № 1. – P. 41-50.
32. Liu B., Wang H. Oxaliplatin induces ferroptosis and oxidative stress in HT29 colorectal cancer cells by inhibiting the Nrf2 signaling pathway // *Experimental and Therapeutic Medicine* – 2022. – Vol. 23, № 6. – P. 394.
33. McQuade R. M., Carbone S. E., Stojanovska V., Rahman A., Gwynne R. M., Robinson A. M., Goodman C. A., Bornstein J. C., Nurgali K. Role of oxidative stress in oxaliplatin-induced enteric neuropathy and colonic dysmotility in mice // *British Journal of Pharmacology* – 2016. – Vol. 173, № 24. – P. 3502-3521.
34. Coverdale J., Laroia-McCarron T., Romero-Canelón I. Designing Ruthenium Anticancer Drugs: What Have We Learnt from the Key Drug Candidates? // *Inorganics* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 31.
35. Bakewell S. J., Rangel D. F., Ha D. P., Sethuraman J., Crouse R., Hadley E., Costich T. L., Zhou X., Nichols P., Lee A. S. Suppression of stress induction of the 78-kilodalton glucose regulated protein (GRP78) in cancer by IT-139, an anti-tumor ruthenium small molecule inhibitor // *Oncotarget* – 2018. – Vol. 9, № 51. – P. 29698-29714.
36. Bakewell S., Conde I., Fallah Y., McCoy M., Jin L., Shajahan-Haq A. N. Inhibition of DNA Repair Pathways and Induction of ROS Are Potential Mechanisms of Action of the Small Molecule Inhibitor BOLD-100 in Breast Cancer // *Cancers* – 2020. – Vol. 12, № 9. – P. 2647.
37. Neuditschko B., Legin A. A., Baier D., Schintlmeister A., Reipert S., Wagner M., Keppler B. K., Berger W., Meier-Menches S. M., Gerner C. Interaction with Ribosomal Proteins Accompanies Stress Induction of the Anticancer Metallodrug BOLD-100/KP1339 in the Endoplasmic Reticulum // *Angewandte Chemie International Edition* – 2021. – Vol. 60, № 10. – P. 5063-5068.
38. Baier D., Mendrina T., Schoenhacker-Alte B., Pirker C., Mohr T., Rusz M., Regner B., Schaier M., Sgarioto N., Raynal N. J., Nowikovsky K., Schmidt W. M., Heffeter P., Meier-Menches S. M., Koellensperger G., Keppler B. K., Berger W. The Lipid Metabolism as Target and Modulator

- of BOLD-100 Anticancer Activity: Crosstalk with Histone Acetylation // *Advanced Science* – 2023. – Vol. 10, № 32. – P. e2301939.
39. Park B. J., Raha P., Pankovich J., Bazett M. Utilization of Cancer Cell Line Screening to Elucidate the Anticancer Activity and Biological Pathways Related to the Ruthenium-Based Therapeutic BOLD-100 // *Cancers* – 2022. – Vol. 15, № 1. – P. 28.
 40. Leijen S., Burgers S. A., Baas P., Pluim D., Tibben M., van Werkhoven E., Alessio E., Sava G., Beijnen J. H., Schellens J. H. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy // *Investigational New Drugs* – 2015. – Vol. 33, № 1. – P. 201-214.
 41. Shah P. K., Bhattacharjee K., Shukla P. K. Mechanisms of reactions of Ru(III)-based drug NAMI-A and its aquated products with DNA purine bases: a DFT study // *RSC Advances* – 2016. – Vol. 6, № 114. – P. 113620-113629.
 42. Vargiu A. V., Robertazzi A., Magistrato A., Ruggerone P., Carloni P. The hydrolysis mechanism of the anticancer ruthenium drugs NAMI-A and ICR investigated by DFT-PCM calculations // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2008. – Vol. 112, № 14. – P. 4401-4409.
 43. Oszejka M., Kuliś E., Stochel G., Brindell M. Interaction of the NAMI-A complex with nitric oxide under physiological conditions // *New Journal of Chemistry* – 2014. – Vol. 38, № 8. – P. 3386-3394.
 44. Morbidelli L., Donnini S., Filippi S., Messori L., Piccioli F., Orioli P., Sava G., Ziche M. Antiangiogenic properties of selected ruthenium(III) complexes that are nitric oxide scavengers // *British Journal of Cancer* – 2003. – Vol. 88, № 9. – P. 1484-1491.
 45. Pillozzi S., Gasparoli L., Stefanini M., Ristori M., D'Amico M., Alessio E., Scaletti F., Becchetti A., Arcangeli A., Messori L. NAMI-A is highly cytotoxic toward leukaemia cell lines: evidence of inhibition of KCa 3.1 channels // *Dalton Transactions* – 2014. – Vol. 43, № 32. – P. 12150-12155.
 46. Allardyce C. S., Dyson P. J., Ellis D. J., Heath S. L. [Ru(η^6 -p-cymene)Cl₂(pta)] (pta = 1,3,5-triaza-7-phosphatricyclo[3.3.1.1]decane): a water soluble compound that exhibits pH dependent DNA binding providing selectivity for diseased cells // *Chemical Communications* – 2001. – № 15. – P. 1396-1397.
 47. Nowak-Sliwinska P., van Beijnum J. R., Casini A., Nazarov A. A., Wagnieres G., van den Bergh H., Dyson P. J., Griffioen A. W. Organometallic ruthenium(II) arene compounds with antiangiogenic activity // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2011. – Vol. 54, № 11. – P. 3895-3902.
 48. Guichard S. M., Else R., Reid E., Zeitlin B., Aird R., Muir M., Dodds M., Fiebig H., Sadler P. J., Jodrell D. I. Anti-tumour activity in non-small cell lung cancer models and toxicity profiles

- for novel ruthenium(II) based organo-metallic compounds // *Biochemical Pharmacology* – 2006. – Vol. 71, № 4. – P. 408-415.
49. Rausch M., Dyson P. J., Nowak-Sliwinska P. Recent Considerations in the Application of RAPTA-C for Cancer Treatment and Perspectives for Its Combination with Immunotherapies // *Advanced Therapeutics* – 2019. – Vol. 2, № 9. – P. 1900042.
 50. Casini A., Gabbiani C., Michelucci E., Pieraccini G., Moneti G., Dyson P. J., Messori L. Exploring metallodrug-protein interactions by mass spectrometry: comparisons between platinum coordination complexes and an organometallic ruthenium compound // *Journal of Biological Inorganic Chemistry* – 2009. – Vol. 14, № 5. – P. 761-770.
 51. Chatterjee S., Kundu S., Bhattacharyya A., Hartinger C. G., Dyson P. J. The ruthenium(II)-arene compound RAPTA-C induces apoptosis in EAC cells through mitochondrial and p53-JNK pathways // *Journal of Biological Inorganic Chemistry* – 2008. – Vol. 13, № 7. – P. 1149-1155.
 52. Swaminathan S., Karvembu R. Dichloro Ru(II)-p-cymene-1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (RAPTA-C): A Case Study // *ACS Pharmacology & Translational Science* – 2023. – Vol. 6, № 7. – P. 982-996.
 53. Viegas-Junior C., Danuello A., da Silva Bolzani V., Barreiro E. J., Fraga C. A. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes // *Current Medicinal Chemistry* – 2007. – Vol. 14, № 17. – P. 1829-1852.
 54. Fraga C. A. Drug hybridization strategies: before or after lead identification? // *Expert Opinion on Drug Discovery* – 2009. – Vol. 4, № 6. – P. 605-609.
 55. Singh A. K., Kumar A., Singh H., Sonawane P., Paliwal H., Thareja S., Pathak P., Grishina M., Jaremko M., Emwas A. H., Yadav J. P., Verma A., Khalilullah H., Kumar P. Concept of Hybrid Drugs and Recent Advancements in Anticancer Hybrids // *Pharmaceuticals (Basel)* – 2022. – Vol. 15, № 9. – P. 1071.
 56. de Sena Murteira Pinheiro P., Franco L. S., Montagnoli T. L., Fraga C. A. M. Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery // *Expert Opinion on Drug Discovery* – 2024. – Vol. 19, № 4. – P. 451-470.
 57. Hansika B. L. S., Govinda Rao K., Charishma S. Principles and Applications of Molecular Hybridization in Drug Design and Development // *Journal of Pharma Insights and Research* – 2025. – Vol. 3, № 4. – P. 086-093.
 58. Laing N., Dahllof B., Hartley-Asp B., Ranganathan S., Tew K. D. Interaction of estramustine with tubulin isotypes // *Biochemistry* – 1997. – Vol. 36, № 4. – P. 871-878.
 59. Szumilak M., Wiktorowska-Owczarek A., Stanczak A. Hybrid Drugs-A Strategy for Overcoming Anticancer Drug Resistance? // *Molecules* – 2021. – Vol. 26, № 9. – P. 2601.

60. Morais T. S. Recent Advances in the Development of Hybrid Drugs // *Pharmaceutics* – 2024. – Vol. 16, № 7. – P. 889.
61. Casini A., Pothig A. Metals in Cancer Research: Beyond Platinum Metallodrugs // *ACS Central Science* – 2024. – Vol. 10, № 2. – P. 242-250.
62. Bortolamiol E., Visentin F., Scattolin T. Recent Advances in Bioconjugated Transition Metal Complexes for Cancer Therapy // *Applied Sciences* – 2023. – Vol. 13, № 9. – P. 5561.
63. Chellan P., Sadler P. J. Enhancing the Activity of Drugs by Conjugation to Organometallic Fragments // *Chemistry* – 2020. – Vol. 26, № 40. – P. 8676-8688.
64. Ponte F., Scoditti S., Mazzone G., Sicilia E. The current status in computational exploration of Pt(IV) prodrug activation by reduction // *Physical Chemistry Chemical Physics* – 2023. – Vol. 25, № 23. – P. 15586-15599.
65. Gibson D. Platinum(IV) anticancer prodrugs - hypotheses and facts // *Dalton Transactions* – 2016. – Vol. 45, № 33. – P. 12983-12991.
66. Ravera M., Gabano E., McGlinchey M. J., Osella D. A view on multi-action Pt(IV) antitumor prodrugs // *Inorganica Chimica Acta* – 2019. – Vol. 492. – P. 32-47.
67. Hall M. D., Mellor H. R., Callaghan R., Hambley T. W. Basis for design and development of platinum(IV) anticancer complexes // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2007. – Vol. 50, № 15. – P. 3403-3411.
68. Štarha P., Křikavová R. Platinum(IV) and platinum(II) anticancer complexes with biologically active releasable ligands // *Coordination Chemistry Reviews* – 2024. – Vol. 501. – P. 215578.
69. Gibson D. Platinum(IV) anticancer agents; are we en route to the holy grail or to a dead end? // *Journal of Inorganic Biochemistry* – 2021. – Vol. 217. – P. 111353.
70. Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J. The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs // *Chemical Reviews* – 2016. – Vol. 116, № 5. – P. 3436-3486.
71. Aher S., Zhu J., Bhagat P., Borse L., Liu X. Pt(IV) Complexes in the Search for Novel Platinum Prodrugs with Promising Activity // *Topics in Current Chemistry* – 2024. – Vol. 382, № 1. – P. 6.
72. Pathak R. K., Marrache S., Choi J. H., Berding T. B., Dhar S. The prodrug platin-A: simultaneous release of cisplatin and aspirin // *Angewandte Chemie International Edition* – 2014. – Vol. 53, № 7. – P. 1963-1967.
73. Cheng Q., Shi H., Wang H., Wang J., Liu Y. Asplatin enhances drug efficacy by altering the cellular response // *Metallomics* – 2016. – Vol. 8, № 7. – P. 672-678.

74. Cheng Q., Shi H., Wang H., Min Y., Wang J., Liu Y. The ligation of aspirin to cisplatin demonstrates significant synergistic effects on tumor cells // *Chemical Communications* – 2014. – Vol. 50, № 56. – P. 7427-7430.
75. Murata M. Inflammation and cancer // *Environmental Health and Preventive Medicine* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 50.
76. Liu X., Wenisch D., Dahlke P., Jordan P. M., Jakupec M. A., Kowol C. R., Liebing P., Werz O., Keppler B. K., Weigand W. Multi-action platinum(IV) prodrugs conjugated with COX-inhibiting NSAIDs // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2023. – Vol. 257. – P. 115515.
77. Chen Y., Wang Q., Li Z., Liu Z., Zhao Y., Zhang J., Liu M., Wang Z., Li D., Han J. Naproxen platinum(iv) hybrids inhibiting cyclooxygenases and matrix metalloproteinases and causing DNA damage: synthesis and biological evaluation as antitumor agents in vitro and in vivo // *Dalton Transactions* – 2020. – Vol. 49, № 16. – P. 5192-5204.
78. Ravera M., Zanellato I., Gabano E., Perin E., Rangone B., Coppola M., Osella D. Antiproliferative Activity of Pt(IV) Conjugates Containing the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) Ketoprofen and Naproxen (dagger) // *International Journal of Molecular Sciences* – 2019. – Vol. 20, № 12. – P. 3074.
79. Leifler K. S., Svensson S., Abrahamsson A., Bendrik C., Robertson J., Gauldie J., Olsson A. K., Dabrosin C. Inflammation induced by MMP-9 enhances tumor regression of experimental breast cancer // *Journal of Immunology* – 2013. – Vol. 190, № 8. – P. 4420-4430.
80. Song X. Q., Ma Z. Y., Wu Y. G., Dai M. L., Wang D. B., Xu J. Y., Liu Y. New NSAID-Pt(IV) prodrugs to suppress metastasis and invasion of tumor cells and enhance anti-tumor effect in vitro and in vivo // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2019. – Vol. 167. – P. 377-387.
81. Suntharalingam K., Song Y., Lippard S. J. Conjugation of vitamin E analog alpha-TOS to Pt(IV) complexes for dual-targeting anticancer therapy // *Chemical Communications* – 2014. – Vol. 50, № 19. – P. 2465-2468.
82. Ang W. H., Khalaila I., Allardyce C. S., Juillerat-Jeanneret L., Dyson P. J. Rational design of platinum(IV) compounds to overcome glutathione-S-transferase mediated drug resistance // *Journal of the American Chemical Society* – 2005. – Vol. 127, № 5. – P. 1382-1383.
83. Lee K. G. Z., Babak M. V., Weiss A., Dyson P. J., Nowak-Sliwinska P., Montagner D., Ang W. H. Development of an Efficient Dual-Action GST-Inhibiting Anticancer Platinum(IV) Prodrug // *ChemMedChem* – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. 1210-1217.
84. Li R., Zhao W., Jin C., Xiong H. Dual-target platinum(IV) complexes reverse cisplatin resistance in triple negative breast via inhibiting poly(ADP-ribose) polymerase (PARP-1) and enhancing DNA damage // *Bioorganic Chemistry* – 2023. – Vol. 133. – P. 106354.

85. Qiao X., Gao Y. Y., Zheng L. X., Ding X. J., Xu L. W., Hu J. J., Gao W. Z., Xu J. Y. Targeting ROS-AMPK pathway by multi-action Platinum(IV) prodrugs containing hypolipidemic drug bezafibrate // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2021. – Vol. 223. – P. 113730.
86. Li Y., Shi S., Zhang S., Gan Z., Wang X., Zhao X., Zhu Y., Cao M., Wang X., Li W. etc. [Pt(NH₃)(2)(cinnamate)(valproate)Cl(2)] is a highly potent and low-toxic triple action anticancer prodrug // *Dalton Transactions* – 2021. – Vol. 50, № 32. – P. 11180-11188.
87. Fronik P., Poetsch I., Kastner A., Mendrina T., Hager S., Hohenwallner K., Schueffl H., Herndler-Brandstetter D., Koellensperger G., Rampler E., Kopecka J., Riganti C., Berger W., Keppler B. K., Heffeter P., Kowol C. R. Structure-Activity Relationships of Triple-Action Platinum(IV) Prodrugs with Albumin-Binding Properties and Immunomodulating Ligands // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2021. – Vol. 64, № 16. – P. 12132-12151.
88. Liu C., Jin Y., Fan Z. The Mechanism of Warburg Effect-Induced Chemoresistance in Cancer // *Frontiers in Oncology* – 2021. – Vol. 11. – P. 698023.
89. Liberti M. V., Locasale J. W. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? // *Trends in Biochemical Sciences* – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 211-218.
90. Annunziata A., Amoresano A., Cucciolito M. E., Esposito R., Ferraro G., Iacobucci I., Imbimbo P., Lucignano R., Melchiorre M., Monti M., Scognamiglio C., Tuzi A., Monti D. M., Merlino A., Ruffo F. Pt(II) versus Pt(IV) in Carbene Glycoconjugate Antitumor Agents: Minimal Structural Variations and Great Performance Changes // *Inorganic Chemistry* – 2020. – Vol. 59, № 6. – P. 4002-4014.
91. Sheikh H. K., Ortiz C. J. C., Arshad T., Padron J. M., Khan H. Advancements in steroidal Pt(II) & Pt(IV) derivatives for targeted chemotherapy (2000-2023) // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2024. – Vol. 271. – P. 116438.
92. Cheng Q., Shi H., Huang H., Cao Z., Wang J., Liu Y. Oral delivery of a platinum anticancer drug using lipid assisted polymeric nanoparticles // *Chemical Communications* – 2015. – Vol. 51, № 99. – P. 17536-17539.
93. Barnes K. R., Kutikov A., Lippard S. J. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of a series of estrogen-tethered platinum(IV) complexes // *Chemistry and Biology* – 2004. – Vol. 11, № 4. – P. 557-564.
94. Štarha P., Trávníček Z. Non-platinum complexes containing releasable biologically active ligands // *Coordination Chemistry Reviews* – 2019. – Vol. 395. – P. 130-145.
95. Castonguay A., Doucet C., Juhas M., Maysinger D. New ruthenium(II)-letrozole complexes as anticancer therapeutics // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2012. – Vol. 55, № 20. – P. 8799-8806.

96. Golbaghi G., Haghdoost M. M., Yancu D., Santos Y. L. L., Doucet N., Patten S. A., Sanderson J. T., Castonguay A. Organoruthenium(II) Complexes Bearing an Aromatase Inhibitor: Synthesis, Characterization, in Vitro Biological Activity and in Vivo Toxicity in Zebrafish Embryos // *Organometallics* – 2019. – Vol. 38, № 3. – P. 702-711.
97. Golbaghi G., Pitard I., Lucas M., Haghdoost M. M., de Los Santos Y. L., Doucet N., Patten S. A., Sanderson J. T., Castonguay A. Synthesis and biological assessment of a ruthenium(II) cyclopentadienyl complex in breast cancer cells and on the development of zebrafish embryos // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2020. – Vol. 188. – P. 112030.
98. Barathan M., Shivashekaregowda N. K. H., Hoong S. M., Vellasamy K. M., Vadivelu J. Anticancer effect of aromatic isoniazid derivatives in human gastric adenocarcinoma cells // *Toxicology and Applied Pharmacology* – 2023. – Vol. 481. – P. 116767.
99. Li J., Qu J., Shi Y., Perfetto M., Ping Z., Christian L., Niu H., Mei S., Zhang Q., Yang X., Wei S. Nicotinic acid inhibits glioma invasion by facilitating Snail1 degradation // *Scientific Reports* – 2017. – Vol. 7. – P. 43173.
100. Marques B., Engracia D. M., Machado J. F., Coelho J. A. S., Mendes F., Morais T. S. Synthesis and Evaluation of Cytotoxic Activity of RuCp(II) Complexes Bearing (Iso)nicotinic Acid Based Ligands // *Pharmaceuticals (Basel)* – 2025. – Vol. 18, № 1.
101. Kacsir I., Sipos A., Ujlaki G., Buglyo P., Somsak L., Bai P., Bokor E. Ruthenium Half-Sandwich Type Complexes with Bidentate Monosaccharide Ligands Show Antineoplastic Activity in Ovarian Cancer Cell Models through Reactive Oxygen Species Production // *International Journal of Molecular Sciences* – 2021. – Vol. 22, № 19. – P. 10454.
102. Iacopini D., Vanco J., Di Pietro S., Bordoni V., Zacchini S., Marchetti F., Dvorak Z., Malina T., Biancalana L., Travnické Z., Di Bussolo V. New glycoconjugation strategies for Ruthenium(II) arene complexes via phosphane ligands and assessment of their antiproliferative activity // *Bioorganic Chemistry* – 2022. – Vol. 126. – P. 105901.
103. Wu T. W., Chu Y. C., Chang C. H., Hsieh Y. H., Tang M. H., Hsu P. H., Wu H. Y., Chen J. J., Shih T. L. Flavonol-Ruthenium Complexes as Antioxidant and Anticancer Agents // *ChemMedChem* – 2024. – Vol. 19, № 24. – P. e202400313.
104. Riccardi C., Piccolo M., Ferraro M. G., Graziano R., Musumeci D., Trifuoggi M., Irace C., Montesarchio D. Bioengineered lipophilic Ru(III) complexes as potential anticancer agents // *Biomaterials Advances* – 2022. – Vol. 139. – P. 213016.
105. Mihaila M., Hotnog C. M., Bostan M., Munteanu A. C., Vacarioiu I. A., Brasoveanu L. I., Uivarosi V. Anticancer Activity of Some Ruthenium(III) Complexes with Quinolone Antibiotics: In Vitro Cytotoxicity, Cell Cycle Modulation, and Apoptosis-Inducing Properties in LoVo Colon Cancer Cell Line // *Applied Sciences* – 2021. – Vol. 11, № 18. – P. 8594.

106. Schobert R., Seibt S., Effenberger-Neidnicht K., Underhill C., Biersack B., Hammond G. L. (Arene)Cl(2)Ru(II) complexes with N-coordinated estrogen and androgen isonicotinates: interaction with sex hormone binding globulin and anticancer activity // *Steroids* – 2011. – Vol. 76, № 4. – P. 393-399.
107. Le Bideau F., Dagorne S. Synthesis of transition-metal steroid derivatives // *Chemical Reviews* – 2013. – Vol. 113, № 10. – P. 7793-7850.
108. Pivarscik T., Kiss M. A., Rapus U., Kljun J., Spengler G., Frank E., Turel I., Enyedy E. A. Organometallic Ru(II), Rh(III) and Re(I) complexes of sterane-based bidentate ligands: synthesis, solution speciation, interaction with biomolecules and anticancer activity // *Dalton Transactions* – 2024. – Vol. 53, № 11. – P. 4984-5000.
109. Li A., Yadav R., White J. K., Herroon M. K., Callahan B. P., Podgorski I., Turro C., Scott E. E., Kodanko J. J. Illuminating cytochrome P450 binding: Ru(ii)-caged inhibitors of CYP17A1 // *Chemical Communications* – 2017. – Vol. 53, № 26. – P. 3673-3676.
110. Azmanova M., Pitto-Barry A. Oxidative Stress in Cancer Therapy: Friend or Enemy? // *ChemBioChem* – 2022. – Vol. 23, № 10. – P. e202100641.
111. Chow M. J., Licon C., Pastorin G., Mellitzer G., Ang W. H., Gaiddon C. Structural tuning of organoruthenium compounds allows oxidative switch to control ER stress pathways and bypass multidrug resistance // *Chemical Science* – 2016. – Vol. 7, № 7. – P. 4117-4124.
112. Soldevila-Barreda J. J., Azmanova M., Pitto-Barry A., Cooper P. A., Shnyder S. D., Barry N. P. E. Preclinical Anticancer Activity of an Electron-Deficient Organoruthenium(II) Complex // *ChemMedChem* – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. 982-987.
113. Dougan S. J., Habtemariam A., McHale S. E., Parsons S., Sadler P. J. Catalytic organometallic anticancer complexes // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2008. – Vol. 105, № 33. – P. 11628-11633.
114. Mura P., Camalli M., Bindoli A., Sorrentino F., Casini A., Gabbiani C., Corsini M., Zanello P., Rigobello M. P., Messori L. Activity of rat cytosolic thioredoxin reductase is strongly decreased by trans-[bis(2-amino-5-methylthiazole)tetrachlororuthenate(III)]: first report of relevant thioredoxin reductase inhibition for a ruthenium compound // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2007. – Vol. 50, № 24. – P. 5871-5874.
115. Lam N. Y. S., Truong D., Burmeister H., Babak M. V., Holtkamp H. U., Movassaghi S., Ayine-Tora D. M., Zafar A., Kubanik M., Oehninger L., Sohnel T., Reynisson J., Jamieson S. M. F., Gaiddon C., Ott I., Hartinger C. G. From Catalysis to Cancer: Toward Structure-Activity Relationships for Benzimidazol-2-ylidene-Derived N-Heterocyclic-Carbene Complexes as Anticancer Agents // *Inorganic Chemistry* – 2018. – Vol. 57, № 22. – P. 14427-14434.

116. Silvestri S., Cirilli I., Marcheggiani F., Dlodla P., Lupidi G., Pettinari R., Marchetti F., Di Nicola C., Falcioni G., Marchini C., Orlando P., Tiano L., Amici A. Evaluation of anticancer role of a novel ruthenium(II)-based compound compared with NAMI-A and cisplatin in impairing mitochondrial functionality and promoting oxidative stress in triple negative breast cancer models // *Mitochondrion* – 2021. – Vol. 56. – P. 25-34.
117. Xie L., Wang L., Guan R., Ji L., Chao H. Anti-metastasis and anti-proliferation effect of mitochondria-accumulating ruthenium(II) complexes via redox homeostasis disturbance and energy depletion // *Journal of Inorganic Biochemistry* – 2021. – Vol. 217. – P. 111380.
118. Molter A., Kathrein S., Kircher B., Mohr F. Anti-tumour active gold(i), palladium(ii) and ruthenium(ii) complexes with thio- and selenoureato ligands: a comparative study // *Dalton Transactions* – 2018. – Vol. 47, № 14. – P. 5055-5064.
119. Costa M. S., Goncalves Y. G., Borges B. C., Silva M. J. B., Amstalden M. K., Costa T. R., Antunes L. M. G., Rodrigues R. S., Rodrigues V. M., de Faria Franca E., Zoia M. A. P., de Araujo T. G., Goulart L. R., Von Poelhsitz G., Yoneyama K. A. G. Ruthenium (II) complex cis-[Ru(II)(eng(2)-O2CC7H7O2)(dppm)2]PF6-hmxbato induces ROS-mediated apoptosis in lung tumor cells producing selective cytotoxicity // *Scientific Reports* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 15410.
120. Pal C. Mitochondria-targeted metallo-drugs against cancer: A current mechanistic perspective // *Results in Chemistry* – 2023. – Vol. 6. – P. 101149.
121. Xu Z., Kong D., He X., Guo L., Ge X., Liu X., Zhang H., Li J., Yang Y., Liu Z. Mitochondria-targeted half-sandwich ruthenium(II) diimine complexes: anticancer and antimetastasis via ROS-mediated signalling // *Inorganic Chemistry Frontiers* – 2018. – Vol. 5, № 9. – P. 2100-2105.
122. Tian M., Li J., Zhang S., Guo L., He X., Kong D., Zhang H., Liu Z. Half-sandwich ruthenium(II) complexes containing N,N-chelated imino-pyridyl ligands that are selectively toxic to cancer cells // *Chemical Communications* – 2017. – Vol. 53, № 95. – P. 12810-12813.
123. Zhao Z., Luo Z., Wu Q., Zheng W., Feng Y., Chen T. Mixed-ligand ruthenium polypyridyl complexes as apoptosis inducers in cancer cells, the cellular translocation and the important role of ROS-mediated signaling // *Dalton Transactions* – 2014. – Vol. 43, № 45. – P. 17017-17028.
124. Li M., Lai L., Zhao Z., Chen T. Aquation Is a Crucial Activation Step for Anticancer Action of Ruthenium(II) Polypyridyl Complexes to Trigger Cancer Cell Apoptosis // *Chemistry – An Asian Journal* – 2016. – Vol. 11, № 2. – P. 310-320.

125. Yang Y., Zou X., Sun Y., Chen F., Zhao J., Gou S. Naphthalene Diimide-Functionalized Half-Sandwich Ru(II) Complexes as Mitochondria-Targeted Anticancer and Antimetastatic Agents // *Inorganic Chemistry* – 2023. – Vol. 62, № 24. – P. 9649-9660.
126. Icel C., Yilmaz V. T., Aygun M., Cevatemre B., Alper P., Ulukaya E. Palladium(ii) and platinum(ii) saccharinate complexes with bis(diphenylphosphino)methane/ethane: synthesis, S-phase arrest and ROS-mediated apoptosis in human colon cancer cells // *Dalton Transactions* – 2018. – Vol. 47, № 33. – P. 11397-11410.
127. Yilmaz V. T., Icel C., Turgut O. R., Aygun M., Erkisa M., Turkdemir M. H., Ulukaya E. Synthesis, structures and anticancer potentials of platinum(II) saccharinate complexes of tertiary phosphines with phenyl and cyclohexyl groups targeting mitochondria and DNA // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2018. – Vol. 155. – P. 609-622.
128. Muhammad N., Tan C.-P., Muhammad K., Wang J., Sadia N., Pan Z.-Y., Ji L.-N., Mao Z.-W. Mitochondria-targeting monofunctional platinum(ii)-lonidamine conjugates for cancer cell de-energization // *Inorganic Chemistry Frontiers* – 2020. – Vol. 7, № 20. – P. 4010-4019.
129. Li J., He X., Zou Y., Chen D., Yang L., Rao J., Chen H., Chan M. C. W., Li L., Guo Z., Zhang L. W., Chen C. Mitochondria-targeted platinum(ii) complexes: dual inhibitory activities on tumor cell proliferation and migration/invasion via intracellular trafficking of beta-catenin // *Metallomics* – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 726-733.
130. Wang F. Y., Tang X. M., Wang X., Huang K. B., Feng H. W., Chen Z. F., Liu Y. N., Liang H. Mitochondria-targeted platinum(II) complexes induce apoptosis-dependent autophagic cell death mediated by ER-stress in A549 cancer cells // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2018. – Vol. 155. – P. 639-650.
131. Zhu Z., Wang Z., Zhang C., Wang Y., Zhang H., Gan Z., Guo Z., Wang X. Mitochondrion-targeted platinum complexes suppressing lung cancer through multiple pathways involving energy metabolism // *Chemical Science* – 2019. – Vol. 10, № 10. – P. 3089-3095.
132. Jin S., Hao Y., Zhu Z., Muhammad N., Zhang Z., Wang K., Guo Y., Guo Z., Wang X. Impact of Mitochondrion-Targeting Group on the Reactivity and Cytostatic Pathway of Platinum(IV) Complexes // *Inorganic Chemistry* – 2018. – Vol. 57, № 17. – P. 11135-11145.
133. Su Y., Tu Y., Lin H., Wang M. M., Zhang G. D., Yang J., Liu H. K., Su Z. Mitochondria-targeted Pt(IV) prodrugs conjugated with an aggregation-induced emission luminogen against breast cancer cells by dual modulation of apoptosis and autophagy inhibition // *Journal of Inorganic Biochemistry* – 2022. – Vol. 226. – P. 111653.
134. Tolan D., Gandin V., Morrison L., El-Nahas A., Marzano C., Montagner D., Erxleben A. Oxidative Stress Induced by Pt(IV) Pro-drugs Based on the Cisplatin Scaffold and Indole Carboxylic Acids in Axial Position // *Scientific Reports* – 2016. – Vol. 6. – P. 29367.

135. Stankovic J. S. K., Selakovic D., Mihailovic V., Rosic G. Antioxidant Supplementation in the Treatment of Neurotoxicity Induced by Platinum-Based Chemotherapeutics-A Review // *International Journal of Molecular Sciences* – 2020. – Vol. 21, № 20. – P. 7753.
136. Chtourou Y., Aouey B., Kebieche M., Fetoui H. Protective role of naringin against cisplatin induced oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in rat striatum via suppressing ROS-mediated NF-kappaB and P53 signaling pathways // *Chemico-Biological Interactions* – 2015. – Vol. 239. – P. 76-86.
137. Alibakhshi T., Khodayar M. J., Khorsandi L., Rashno M., Zeidooni L. Protective effects of zingerone on oxidative stress and inflammation in cisplatin-induced rat nephrotoxicity // *Biomedicine and Pharmacotherapy* – 2018. – Vol. 105. – P. 225-232.
138. Jing T., Liao J., Shen K., Chen X., Xu Z., Tian W., Wang Y., Jin B., Pan H. Protective effect of urolithin a on cisplatin-induced nephrotoxicity in mice via modulation of inflammation and oxidative stress // *Food and Chemical Toxicology* – 2019. – Vol. 129. – P. 108-114.
139. dos Santos N. A., Martins N. M., Curti C., Pires Bianchi Mde L., dos Santos A. C. Dimethylthiourea protects against mitochondrial oxidative damage induced by cisplatin in liver of rats // *Chemico-Biological Interactions* – 2007. – Vol. 170, № 3. – P. 177-186.
140. Calls A., Carozzi V., Navarro X., Monza L., Bruna J. Pathogenesis of platinum-induced peripheral neurotoxicity: Insights from preclinical studies // *Experimental Neurology* – 2020. – Vol. 325. – P. 113141.
141. Agnes J. P., Santos V. W. D., das Neves R. N., Goncalves R. M., Delgobo M., Girardi C. S., Luckemeyer D. D., Ferreira M. A., Macedo-Junior S. J., Lopes S. C., Spiller F., Gelain D. P., Moreira J. C. F., Prediger R. D., Ferreira J., Zanotto-Filho A. Antioxidants Improve Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy in Tumor-Bearing Mice Model: Role of Spinal Cord Oxidative Stress and Inflammation // *The Journal of Pain* – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 996-1013.
142. Sankarganesh M., Dhaweethu Raja J., Sakthikumar K., Solomon R. V., Rajesh J., Athimoolam S., Vijayakumar V. New bio-sensitive and biologically active single crystal of pyrimidine scaffold ligand and its gold and platinum complexes: DFT, antimicrobial, antioxidant, DNA interaction, molecular docking with DNA/BSA and anticancer studies // *Bioorganic Chemistry* – 2018. – Vol. 81. – P. 144-156.
143. Elsayed S. A., Harrypersad S., Sahyon H. A., El-Magd M. A., Walsby C. J. Ruthenium(II)/(III) DMSO-Based Complexes of 2-Aminophenyl Benzimidazole with In Vitro and In Vivo Anticancer Activity // *Molecules* – 2020. – Vol. 25, № 18. – P. 4284.
144. Pisoschi A. M., Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2015. – Vol. 97. – P. 55-74.

145. Foti M. C. Antioxidant properties of phenols // *Journal of Pharmacy and Pharmacology* – 2007. – Vol. 59, № 12. – P. 1673-1685.
146. Kajiyama T., Ohkatsu Y. Effect of para-substituents of phenolic antioxidants // *Polymer Degradation and Stability* – 2001. – Vol. 71, № 3. – P. 445-452.
147. Yehye W. A., Rahman N. A., Ariffin A., Abd Hamid S. B., Alhadi A. A., Kadir F. A., Yaeghoobi M. Understanding the chemistry behind the antioxidant activities of butylated hydroxytoluene (BHT): a review // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2015. – Vol. 101. – P. 295-312.
148. Scott K. A., Cox P. B., Njardarson J. T. Phenols in Pharmaceuticals: Analysis of a Recurring Motif // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2022. – Vol. 65, № 10. – P. 7044-7072.
149. Vasileiou I., Xanthos T., Koudouna E., Perrea D., Klonaris C., Katsargyris A., Papadimitriou L. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects // *European Journal of Pharmacology* – 2009. – Vol. 605, № 1-3. – P. 1-8.
150. Ghanem C. I., Perez M. J., Manautou J. E., Mottino A. D. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity // *Pharmacological Research* – 2016. – Vol. 109. – P. 119-131.
151. Vane J. R., Botting R. M. The mechanism of action of aspirin // *Thrombosis Research* – 2003. – Vol. 110, № 5-6. – P. 255-258.
152. Ye X., Zhou W., Li Y., Sun Y., Zhang Y., Ji H., Lai Y. Darbufelone, a novel anti-inflammatory drug, induces growth inhibition of lung cancer cells both in vitro and in vivo // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* – 2010. – Vol. 66, № 2. – P. 277-285.
153. Kondratenko S. N., Starodubtsev A. K., Belyakova G. A. HPLC determination and pharmacokinetics of the new original domestic drug dibufelon® // *Pharmaceutical Chemistry Journal* – 2010. – Vol. 43, № 11. – P. 641-643.
154. Bespalov V. G., Alexandrov V. A., Korman D. B., Baranenko D. A. Phenozan, a Synthetic Phenolic Antioxidant, Inhibits the Development of Spontaneous Tumors in Rats and Mice // *Drug Research* – 2016. – Vol. 66, № 9. – P. 489-494.
155. Nikitin E. A., Shpakovsky D. B., Tyurin V. Y., Kazak A. A., Gracheva Y. A., Vasilichin V. A., Pavlyukov M. S., Mironova E. M., Gontcharenko V. E., Lyssenko K. A., Antonets A. A., Dubova L. G., Shevtsov P. N., Shevtsova E. F., Shamraeva M. A., Shtil A. A., Milaeva E. R. Novel organotin complexes with phenol and imidazole moieties for optimized antitumor properties // *Journal of Organometallic Chemistry* – 2022. – Vol. 959. – P. 122212.
156. Antonets A. A., Voroshilkina K. M., Shutkov I. A., Mazur D. M., Yu. Tyurin V., Dubova L. G., Shevtsova E. F., Nazarov A. A., Milaeva E. R. RuII and RuIII complexes with 2,6-di-tert-

- butylphenol ligands: synthesis, electrochemical behaviour, antioxidant properties and antiproliferative activity // *Mendeleev Communications* – 2024. – Vol. 34, № 1. – P. 74-77.
157. Shutkov I. A., Okulova Y. N., Mazur D. M., Melnichuk N. A., Babkov D. A., Sokolova E. V., Spasov A. A., Milaeva E. R., Nazarov A. A. New Organometallic Ru(II) Compounds with Lonidamine Motif as Antitumor Agents // *Pharmaceutics* – 2023. – Vol. 15, № 5. – P. 1366.
158. Patra M., Gasser G. Organometallic compounds: an opportunity for chemical biology? // *ChemBioChem* – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 1232-1252.
159. Nosova Y. N., Karlov D. S., Pisarev S. A., Shutkov I. A., Palyulin V. A., Baquié M., Milaeva E. R., Dyson P. J., Nazarov A. A. New highly cytotoxic organic and organometallic bexarotene derivatives // *Journal of Organometallic Chemistry* – 2017. – Vol. 839. – P. 91-97.
160. Shutkov I. A., Okulova Y. N., Tyurin V. Y., Sokolova E. V., Babkov D. A., Spasov A. A., Gracheva Y. A., Schmidt C., Kirsanov K. I., Shtil A. A., Redkozubova O. M., Shevtsova E. F., Milaeva E. R., Ott I., Nazarov A. A. Ru(III) Complexes with Lonidamine-Modified Ligands // *International Journal of Molecular Sciences* – 2021. – Vol. 22, № 24. – P. 13468.
161. Huang C. Z., Zhou Y., Tong Q. S., Duan Q. J., Zhang Q., Du J. Z., Yao X. Q. Precision medicine-guided co-delivery of ASPN siRNA and oxaliplatin by nanoparticles to overcome chemoresistance of colorectal cancer // *Biomaterials* – 2022. – Vol. 290. – P. 121827.
162. Ravera M., Gabano E., Tinello S., Zanellato I., Osella D. May glutamine addiction drive the delivery of antitumor cisplatin-based Pt(IV) prodrugs? // *Journal of Inorganic Biochemistry* – 2017. – Vol. 167. – P. 27-35.
163. Okulova Y. N., Zenin I. V., Shutkov I. A., Kirsanov K. I., Kovaleva O. N., Lesovaya E. A., Fetisov T. I., Milaeva E. R., Nazarov A. A. Antiproliferative activity of Pt(IV) complexes with lonidamine and bexarotene ligands attached via succinate-ethylenediamine linker // *Inorganica Chimica Acta* – 2019. – Vol. 495. – P. 119010.
164. Antonets A. A., Voroshilkina K. M., Shutkov I. A., Mazur D. M., Serkova T. P., Shevtsova E. F., Yakovlev D. S., Pshenichnikova M. S., Ibragimova U. M., Litvinov R. A., Spasov A. A., Milaeva E. R., Nazarov A. A. Novel Cytotoxic Pt(IV) Compounds with Improved Safety Profiles // *International Journal of Molecular Sciences* – 2026. – Vol. 27, № 4. – P. 1750.
165. Zhang P., Sadler P. J. Redox-Active Metal Complexes for Anticancer Therapy // *European Journal of Inorganic Chemistry* – 2017. – Vol. 2017, № 12. – P. 1541-1548.
166. Milaeva E. R., Nikitin E. A., Shpakovsky D. B., Pryakhin A. D., Antonenko T. A., Tyurin V. Y., Kazak A. A., Ulyanov A. N., Tafeenko V. A., Aslanov L. A., Dubova L. G., Lysova E. A., Shevtsova E. F. Antioxidant activity of modified 2,6-Di-tert-butylphenols with pyridine moiety // *Pharmacy & Pharmacology International Journal* – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 122-134.

167. Pettinari C., Marchetti F., Cerquetella A., Pettinari R., Monari M., Mac Leod T. C. O., Martins L. M. D. R. S., Pombeiro A. J. L. Coordination Chemistry of the (η^6 -p-Cymene)ruthenium(II) Fragment with Bis-, Tris-, and Tetrakis(pyrazol-1-yl)borate Ligands: Synthesis, Structural, Electrochemical, and Catalytic Diastereoselective Nitroaldol Reaction Studies // *Organometallics* – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 1616-1626.
168. Reisner E., Arion V. B., Guedes da Silva M. F., Lichtenecker R., Eichinger A., Keppler B. K., Kukushkin V. Y., Pombeiro A. J. Tuning of redox potentials for the design of ruthenium anticancer drugs -- an electrochemical study of [trans-RuCl(4)L(DMSO)](-) and [trans-RuCl(4)L(2)](-) complexes, where L = imidazole, 1,2,4-triazole, indazole // *Inorganic Chemistry* – 2004. – Vol. 43, № 22. – P. 7083-7093.
169. Reisner E., Arion V. B., Keppler B. K., Pombeiro A. J. L. Electron-transfer activated metal-based anticancer drugs // *Inorganica Chimica Acta* – 2008. – Vol. 361, № 6. – P. 1569-1583.
170. Ravera M., Baracco S., Cassino C., Zanello P., Osella D. Appraisal of the redox behaviour of the antimetastatic ruthenium(III) complex [ImH][RuCl(4)(DMSO)(Im)], NAMI-A // *Dalton Transactions* – 2004. № 15. – P. 2347-2351.
171. Schluga P., Hartinger C. G., Egger A., Reisner E., Galanski M. S., Jakupec M. A., Keppler B. K. Redox behavior of tumor-inhibiting ruthenium(III) complexes and effects of physiological reductants on their binding to GMP // *Dalton Transactions* – 2006. № 14. – P. 1796-1802.
172. Arnott J. A., Planey S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design // *Expert Opinion on Drug Discovery* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 863-875.
173. Minick D. J., Frenz J. H., Patrick M. A., Brent D. A. A comprehensive method for determining hydrophobicity constants by reversed-phase high-performance liquid chromatography // *Journal of Medicinal Chemistry* – 1988. – Vol. 31, № 10. – P. 1923-1933.
174. Apak R., Gorinstein S., Böhm V., Schaich K. M., Özyürek M., Güçlü K. Methods of measurement and evaluation of natural antioxidant capacity/activity (IUPAC Technical Report) // *Pure and Applied Chemistry* – 2013. – Vol. 85, № 5. – P. 957-998.
175. Brand-Williams W., Cuvelier M. E., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity // *LWT - Food Science and Technology* – 1995. – Vol. 28, № 1. – P. 25-30.
176. Apak R., Güçlü K., Özyürek M., Karademir S. E. Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method // *Journal of Agricultural and Food Chemistry* – 2004. – Vol. 52, № 26. – P. 7970-7981.
177. Scott L. J. Abiraterone Acetate: A Review in Metastatic Castration-Resistant Prostrate Cancer // *Drugs* – 2017. – Vol. 77, № 14. – P. 1565-1576.

178. Logothetis C. J., Efstathiou E., Manuguid F., Kirkpatrick P. Abiraterone acetate // *Nature Reviews Drug Discovery* – 2011. – Vol. 10, № 8. – P. 573-574.
179. Fernandez-Cancio M., Camats N., Fluck C. E., Zalewski A., Dick B., Frey B. M., Monne R., Toran N., Audi L., Pandey A. V. Mechanism of the Dual Activities of Human CYP17A1 and Binding to Anti-Prostate Cancer Drug Abiraterone Revealed by a Novel V366M Mutation Causing 17,20 Lyase Deficiency // *Pharmaceuticals (Basel)* – 2018. – Vol. 11, № 2. – P. 37.
180. Petrunak E. M., Bart A. G., Peng H. M., Auchus R. J., Scott E. E. Human cytochrome P450 17A1 structures with metabolites of prostate cancer drug abiraterone reveal substrate-binding plasticity and a second binding site // *Journal of Biological Chemistry* – 2023. – Vol. 299, № 3. – P. 102999.
181. Fu R. G., Sun Y., Sheng W. B., Liao D. F. Designing multi-targeted agents: An emerging anticancer drug discovery paradigm // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2017. – Vol. 136. – P. 195-211.
182. Nurieva E. V., Kravtsova O. Y., Sydoriuk A. V., Britikova E. V., Britikov V. V., Zefirov N. A., Milaeva E. R., Zefirova O. N. The homodimer approach to the design of a new long-acting depot prodrug of abiraterone // *Mendeleev Communications* – 2024. – Vol. 34, № 4. – P. 502-504.
183. Giandomenico C. M., Abrams M. J., Murrer B. A., Vollano J. F., Rheinheimer M. I., Wyer S. B., Bossard G. E., Higgins J. D. Carboxylation of Kinetically Inert Platinum(IV) Hydroxy Complexes. An Entrance into Orally Active Platinum(IV) Antitumor Agents // *Inorganic Chemistry* – 1995. – Vol. 34, № 5. – P. 1015-1021.
184. Starha P., Travnický Z., Váncová J., Dvorák Z. In vitro anticancer active cis-Pt(II)-diiodido complexes containing 4-azaindoles // *Journal of Biological Inorganic Chemistry* – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 257-269.
185. Wilson J. J., Lippard S. J. Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes // *Chemical Reviews* – 2014. – Vol. 114, № 8. – P. 4470-4495.
186. Spector D. V., Pavlov K. G., Akasov R. A., Vanev A. N., Erofeev A. S., Gorelkin P. V., Nikitina V. N., Lopatukhina E. V., Semkina A. S., Vlasova K. Y., Skvortsov D. A., Roznyatovsky V. A., Ul'yanovskiy N. V., Pikovskoi, II, Sypalov S. A., Garanina A. S., Vodopyanov S. S., Abakumov M. A., Volodina Y. L., Markova A. A., Petrova A. S., Mazur D. M., Sakharov D. A., Zyk N. V., Beloglazkina E. K., Majouga A. G., Krasnovskaya O. O. Pt(IV) Prodrugs with Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs in the Axial Position // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2022. – Vol. 65, № 12. – P. 8227-8244.

187. Webb M. I., Chard R. A., Al-Jobory Y. M., Jones M. R., Wong E. W., Walsby C. J. Pyridine analogues of the antimetastatic Ru(III) complex NAMI-A targeting non-covalent interactions with albumin // *Inorganic Chemistry* – 2012. – Vol. 51, № 2. – P. 954-966.
188. Kaithal A., Chatterjee B., Gunanathan C. Ruthenium-Catalyzed Regioselective 1,4-Hydroboration of Pyridines // *Organic Letters* – 2016. – Vol. 18, № 14. – P. 3402-3405.
189. Antonets A. A., Spitsyna E. V., Tyurin V. Y., Mazur D. M., Yakovlev D. S., Babkov D. A., Pshenichnikova M. S., Spasov A. A., Milaeva E. R., Nazarov A. A. Ruthenium complexes with abiraterone acetate as antiproliferative agents // *Journal of Inorganic Biochemistry* – 2025. – Vol. 262. – P. 112754.
190. Lever A. B. P. Electrochemical parametrization of metal complex redox potentials, using the ruthenium(III)/ruthenium(II) couple to generate a ligand electrochemical series // *Inorganic Chemistry* – 2002. – Vol. 29, № 6. – P. 1271-1285.
191. Rappel C., Galanski M. S., Yasemi A., Habala L., Keppler B. K. Analysis of anticancer platinum(II)-complexes by microemulsion electrokinetic chromatography: separation of diastereomers and estimation of octanol-water partition coefficients // *Electrophoresis* – 2005. – Vol. 26, № 4-5. – P. 878-884.
192. Kelland L. R. An update on satraplatin: the first orally available platinum anticancer drug // *Expert Opinion on Investigational Drugs* – 2000. – Vol. 9, № 6. – P. 1373-1382.
193. DeVore N. M., Scott E. E. Structures of cytochrome P450 17A1 with prostate cancer drugs abiraterone and TOK-001 // *Nature* – 2012. – Vol. 482, № 7383. – P. 116-119.
194. Wilfred L.F. Armarego C. L. L. C. Purification of Laboratory Chemicals. /: Butterworth-Heinemann, 2009. – 743 p.
195. Kong X., He Z., Zhang Y., Mu L., Liang C., Chen B., Jing X., Cammidge A. N. A mesogenic triphenylene-perylene-triphenylene triad // *Organic Letters* – 2011. – Vol. 13, № 4. – P. 764-767.
196. Wright W. B., Jr., Press J. B., Chan P. S., Marsico J. W., Haug M. F., Lucas J., Tauber J., Tomcufo A. S. Thromboxane synthetase inhibitors and antihypertensive agents. 1. N-[(1H-imidazol-1-yl)alkyl]aryl amides and N-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)alkyl]aryl amides // *Journal of Medicinal Chemistry* – 1986. – Vol. 29, № 4. – P. 523-530.
197. Le Nguyen Y. H., Winkler J. R., Gray H. B. Probing heme coordination states of inducible nitric oxide synthase with a ReI(imidazole-alkyl-nitroarginine) sensitizer-wire // *The Journal of Physical Chemistry B* – 2007. – Vol. 111, № 24. – P. 6628-6633.
198. Bennett M. A., Smith A. K. Arene ruthenium(II) complexes formed by dehydrogenation of cyclohexadienes with ruthenium(III) trichloride // *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* – 1974. № 2. – P. 233.

199. Alessio E., Balducci G., Calligaris M., Costa G., Attia W. M., Mestroni G. Synthesis, molecular structure, and chemical behavior of hydrogen trans-bis(dimethyl sulfoxide)tetrachlororuthenate(III) and mer-trichlorotris(dimethyl sulfoxide)ruthenium(III): the first fully characterized chloride-dimethyl sulfoxide-ruthenium(III) complexes // *Inorganic Chemistry* – 1991. – Vol. 30, № 4. – P. 609-618.
200. Igumnova E. M., Mishchenko E., Haug T., Blencke H. M., Sollid J. U. E., Fredheim E. G. A., Lauksund S., Stensvag K., Strom M. B. Synthesis and antimicrobial activity of small cationic amphipathic aminobenzamide marine natural product mimics and evaluation of relevance against clinical isolates including ESBL-CARBA producing multi-resistant bacteria // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2016. – Vol. 24, № 22. – P. 5884-5894.
201. Makhaeva G. F., Shevtsova E. F., Boltneva N. P., Kovaleva N. V., Rudakova E. V., Dubova L. G., Shevtsov P. N., Bachurin S. O. Anticholinesterase and Antioxidant Activity of New Binary Conjugates of gamma-Carbolines // *Doklady Biochemistry and Biophysics* – 2019. – Vol. 484, № 1. – P. 1-5.
202. Fateeva A. A., Shutkov I. A., Mazur D. M., Kovaleva O. N., Milaeva E. R., Nazarov A. A. RuII and RuIII complexes with imidazole ligands containing (benzyloxy)pyridinone moiety // *Mendeleev Communications* – 2022. – Vol. 32, № 2. – P. 186-188.