

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В. ЛОМОНОСОВА

ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



ГОНЧАР МАРИЯ РОМАНОВНА

**СОЕДИНЕНИЯ РУТЕНИЯ, ЗОЛОТА И ИРИДИЯ С ФОСФИТНЫМИ
ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ГЛЮКОЗЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ**

1.4.16. – медицинская химия

1.4.11. – бионеорганическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор Милаева Е. Р.

кандидат химических наук Назаров А. А.

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Злокачественные опухоли	9
1.2. Цисплатин и его аналоги	10
1.3. Препараты на основе рутения	12
1.3.1. Координационные соединения Ru(III)	12
1.3.2. Методы модификации соединений Ru (II)	14
1.3.3. Модификация структуры соединения типа RАРТА	16
1.4. Комплексы иридия с антипролиферативной активностью	21
1.4.1. Биядерные комплексы иридия	22
1.4.2. Липосомальные комплексы иридия	23
1.4.3. Циклометаллированные комплексы иридия(III)	24
1.5. Препараты на основе золота в качестве антипролиферативных агентов	35
1.5.1. Тиоредоксинредуктаза как мишень для комплексов золота	37
1.5.2. Соединения Au(I) с дифосфиновыми лигандами	39
1.5.3. Тетразолсодержащие комплексы золота(I)	41
1.5.4. Комплексы Au(I) и Au(III) с N-гетероциклическими карбенами	42
1.5.5. Исследования механизма действия комплексов Au с гетероциклическими карбенами	44
1.5.6. Комплексы золота с циклическими алкил(амино)карбенами	47
1.5.7. Конъюгаты золота с известными лекарственными препаратами	49
1.5.8. Влияние комплексов золота на развитие аутофагии	50
1.6. Мультитаргетные препараты на основе глюкозы в качестве антипролиферативных агентов	53
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	67
2.1 Синтез бициклофосфитных лигандов	68
2.2 Синтез комплексов золота (I)	75
2.3 Синтез комплексных соединений Ru(II)	78
2.4 Синтез комплексных соединений Ir (III)	86
2.4.1 Исследование стабильности	90
2.5 Исследование антипролиферативной активности	96
2.6 Исследование активности TrxR1	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	101

3.1 Вещества и реагенты	101
3.2 Физико-химические методы исследования	101
3.2.1 Спектроскопия ЯМР	101
3.2.2 Элементный анализ	102
3.2.3 Масс-спектрометрия	102
3.2.4 Рентгеноструктурный анализ	102
3.3 Биологические методы исследований	102
3.3.1 Исследование антипролиферативной активности с использованием МТТ-теста	102
3.3.2 Метод определения активности TrxR1	103
3.4 Синтетическая часть	104
3.4.1 Синтез и характеристика органических лигандов	104
3.4.2 Синтез и характеристика комплексов Au(I)	116
3.4.3 Синтез и характеристика комплексов Ru(II)	122
3.4.4 Синтез и характеристика комплексов Ir(III)	135
ВЫВОДЫ	139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	140
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	141

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ онкологические заболевания – причина каждой шестой смерти в мире. Несмотря на многочисленные открытия и исследования в области химиотерапии, летальность данного заболевания все еще имеет тенденцию к росту. На данный момент в каждой второй схеме лечения используются препараты платины, которые, несмотря на высокую эффективность, обладают рядом недостатков: первичная или приобретенная резистентность, высокая острая токсичность и тяжелые побочные эффекты.

Для снижения негативного воздействия на организм химиотерапевтических средств ведется направленный поиск новых соединений металлов помимо соединений платины, новых мишеней, альтернативных методов клеточной доставки препарата. Важным направлением поиска является модификация структуры комплексов металлов с использованием биологически активных молекул как лигандов, которые обладают возможностью избирательно связываться с молекулярными мишенями. Таким образом изменения органического лигандного окружения в комплексах металлов могут модулировать как противоопухолевую активность, так и селективность действия.

Актуальность темы

В настоящее время многочисленные исследования посвящены поиску соединений различных металлов, обладающих противоопухолевой активностью, в том числе металлоорганических соединений. Так, например, к перспективным относятся соединения Ru, Au и Ir, которые не являются биогенными металлами и не вовлекаются в метаболизм, но обладают токсичностью, а кинетика комплексов данных металлов, так же, как и платины, находится во временных рамках клеточного цикла.

Одним из известных подходов в медицинской химии является модификация структуры соединения-лидера путем введения дополнительного биологически активного фрагмента. Данный подход направлен на изменение активности и фармакокинетических параметров. Модификация координационных и металлоорганических соединений путем введения биологически активного фрагмента – лиганда, который может селективно связываться с молекулярной мишенью в раковой клетке, влияет таким образом на степень негативного токсичного действия металла.

В раковых клетках происходит процесс сверхэкспрессии мембранных белков, которые отвечают за перенос глюкозы, благодаря высокой зависимости от анаэробного гликолиза. В связи с этим данные белки могут представлять перспективную мишень для лекарственных препаратов, а наличие фрагмента глюкозы в составе соединения позволит увеличить селективность.

Степень разработанности темы диссертации

В связи со всем вышперечисленным, можно полагать, что создание мультитаргетных соединений, путем, например конъюгирования активных молекул и хорошо известных и изученных препаратов, содержащих в своем составе металл, может являться эффективным и многообещающим новым подходом к увеличению водорастворимости и избирательности и увеличению накопления препарата в клетках.

Целью данной работы являлось получение новых комплексов рутения, золота и иридия с фосфитными лигандами на основе глюкозы и с лигандами, содержащими фармакологически активный фрагмент, а также определение соотношения «структура-активность», изучение противоопухолевой активности и фармакокинетических параметров. Для достижения данных целей были поставлены следующие задачи:

Задачи работы

- 1) Разработка синтетических подходов для получения соединений Ru(II), Au(I), Ir(III) с фосфитными лигандами на основе глюкозы.
- 2) Разработка синтетических подходов к получению комплексов Ru(II) и Au(I) с модифицированными лигандами на основе глюкозы и фрагмента фармакологически активного препарата бексаротена.
- 3) Исследование стабильности полученных соединений Ru(II) и Au(I) как одного из важных фармакокинетических параметров.
- 4) Изучение цитотоксичности полученных соединений Ru(II), Au(I), Ir(III) *in vitro* на различных клеточных линиях рака человека, анализ зависимости «структура-активность» и выбор соединений-лидеров для расширенных биологических испытаний.

Объект и предмет исследования

Объектами исследования являлись металлоорганические соединения Ru(II), Au(I), Ir(III) с фосфитными лигандами на основе глюкозы и с модифицированными лигандами на основе глюкозы и фрагмента фармакологически активного препарата бексаротена. Предметом исследования являлось изучение антипролиферативной активности и фармакокинетических параметров.

Методология и методы исследования

В работе использовали физико-химические методы установления состава, структуры и чистоты соединений: ^1H , ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, ^{31}P $\{^1\text{H}\}$; ^{19}F $\{^1\text{H}\}$, ^{13}C , ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный и элементный анализы. Двумерные спектры были получены с использованием стандартных импульсных программ. Стабильность в водных растворах изучали методом ЯМР спектроскопии на ядрах ^{31}P . Исследование

антипролиферативной активности проводили методом МТТ-теста на библиотеке клеточных линий рака человека.

Научная новизна

Разработан подход к получению комплексов Ru(II), Au(I), Ir(III), содержащих фосфитные лиганды на основе глюкозы, исследована их устойчивость в реакциях лигандного обмена в ДМСО-содержащих растворах.

Разработан подход к получению комплексов Ru(II), Au(I) с модифицированными лигандами на основе глюкозы, содержащими фрагмент известного противоопухолевого препарата бексаротен.

Изучена цитотоксичность (антипролиферативная активность) полученных соединений *in vitro* на библиотеке клеточных линий рака человека и выбраны соединения-лидеры.

Для наиболее активных соединений Ru(II) и Au(I) определена активность по отношению к ферменту тиоредоксин редуктазе (TrxR1), как одной из возможных мишеней.

Практическая значимость

Впервые получен ряд соединений Ru(II), Au(I), Ir(III) с фосфитными лигандами на основе глюкозы и серия комплексов Ru(II) и Au(I) с модифицированными лигандами на основе глюкозы и фрагментом препарата бексаротена, наработаны экспериментальные образцы.

Исследована стабильность полученных соединений Ru(II) и Au(I), и для данного параметра выявлена зависимость от структуры.

На основании данных определения цитотоксичности полученных комплексов *in vitro* выбраны соединения-лидеры для расширенных биологических испытаний.

Положения, выносимые на защиту

- 1) Методом создания полифункциональных физиологически активных соединений рутения, иридия и золота является введение в структуру комплексов в качестве лигандов бициклофосфитов глюкозы, пиримидиновых азотистых оснований и фрагмента лекарственного препарата – бексаротена.
- 2) Цитотоксичность комплексов Ru(II), Ir(III) и Au(I) зависит от ряда факторов: природы металла, наличия остатка глюкозы и пиримидинового основания, а также природы уходящей группы.
- 3) Введение фрагмента противоопухолевого препарата бексаротена в структуру комплексов Ru(II) и Au(I) приводит к повышению антипролиферативной активности, а для комплексов Ir(III) с фрагментом бексаротена характерно значительное снижение антипролиферативной активности.
- 4) Стабильность соединений в водных растворах определяется природой металла и галогенов (Cl, Br, I) в качестве уходящих групп: все комплексы Ir(III) устойчивы в

реакциях лигандного обмена; в ряду соединений Ru(II) наибольшей устойчивостью обладают комплексы с бромом и иодом.

5) Структурная модификация пиримидинового основания в лиганде существенно влияет на стабильность, и, в частности, при введении метильной группы стабильность комплексов значительно повышается.

Личный вклад автора

Автором лично был проведен анализ литературы по основным направлениям работы. Автор лично выполнил всю синтетическую работу, включающую постановку синтетического эксперимента, решение актуальных задач оптимизации процессов модификации целевых соединений и очистку целевых соединений. Автор самостоятельно провёл исследование антипролиферативной активности полученных соединений и их важных фармакокинетических параметров. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, обработке и интерпретации полученных результатов, представлении ключевых результатов работы на конференциях, в подготовке материалов к публикации в научных журналах и в формулировании выводов.

Апробация работы и публикации

По результатам работы опубликовано 3 статьи в журналах, индексируемых базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.16. Медицинская химия и 1.4.11 Бионеорганическая химия, и 8 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях. Вклад автора во все публикации был определяющим.

Результаты работы были представлены на Всероссийских конференциях с международным участием: 11-ой Международной конференции для молодых ученых по химии «Mendeleev 2019», Санкт-Петербург, 2019; 4-ой Российской конференции по медицинской химии «MedChem Russia 2019», 22-ой Международной Черняевской конференции по химии, аналитике и технологии платиновых металлов «Черняев 2019», Москва, 2019; XXVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых "Ломоносов 2021", Москва, 2021; Первой Всероссийской школе для молодых ученых по медицинской химии «MEDCHEMSCHOOL2021», Новосибирск, 2021, 5-ой Российской конференции «MedChem Russia 2021», Волгоград, 2021; Международной научно-практической конференции "Белорусские лекарства", Институт бионеорганической химии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь, 2022.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований – № 20-33-90081, № 19-53-12042, № 19-03-00394.

Структура и объем работы

Полный текст диссертации изложен на 151 странице машинописного текста и состоит из 8 разделов: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, заключение, экспериментальная часть, выводы, список сокращений и условный обозначений, список цитируемой литературы, включающий 124 наименований.

Диссертационная работа содержит 58 рисунков, 12 таблиц и 21 схему.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Злокачественные опухоли

Появление злокачественных опухолей связано с критическим изменением генетической информации, что является причиной обширной пролиферации клеток [1, 2]. Многочисленные исследования свидетельствуют о незначительной роли генетической составляющей при мутации клетки по сравнению с внешним воздействием (экология, вирусы, УФ-излучение и др.) [3, 4]. Раковая клетка в отличие от нормально функционирующей здоровой клетки не имеет возможности контролировать/влиять на основные процессы клеточного цикла, такие как интерфаза (стадии роста G1 и G2, репликация S), деление, апоптоз и некроз [1, 5, 6].

Из-за нарушения процессов контроля цикла раковая клетка обладает аномальным ростом и неконтролируемым делением, что приводит к новообразованиям – опухолям. Наиболее ярким сигналом злокачественной опухоли является образование метастаз или вторичных опухолей [6, 7].

Для злокачественных опухолей предложены две основные классификации: по типу клеток (глиальные - глиома, меланоциты - меланома, стволовые клетки - лейкоз, лимфатические - лимфома, клетки соединительной ткани - саркома, эпителиальные - карцинома) и по типу органов, в основном пораженных опухолью (рак лёгких, яичников, предстательной железы, головного мозга, костей и др.) [1, 6].

Для лечения рака существует несколько различных методов: хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия, гормональная терапия, иммунотерапия, радиотерапия и некоторые приёмы генной инженерии. В зависимости от локализации и вида рака производится выбор наиболее эффективного метода лечения. Например, в случае локализации опухоли чаще всего прибегают к хирургическому удалению или лучевой терапии, но последний метод имеет существенный недостаток – при облучении рентгеновским или гамма-излучением пагубному эффекту (повреждению ДНК) подвергаются не только раковые, но и здоровые клетки [4, 6].

Именно поэтому химиотерапия имеет преимущество перед двумя методами лечения, указанными выше. В данном случае отсутствие локализации опухоли никак не влияет на курс лечения, что приводит к эффективности терапии против первичных и вторичных опухолей. Применяя химиотерапию для уменьшения роста и пролиферации пораженных клеток и наиболее эффективного лечения метастазирующих опухолей, используют вещества, обладающие цитотоксичностью. Также химиотерапию можно

использовать для уменьшения размера локализованной опухоли в качестве подготовки к её хирургическому удалению [5].

Главной целью разработки химиотерапевтических препаратов при проведении курса лечения является возможность индуцирования гибели раковых клеток и замедления или предотвращения роста и деления пораженных клеток. Основные биологические мишени в химиотерапии – это ДНК, белки, ферменты, рецепторы, и другие биологические макромолекулы, влияющие на процессы клеточного цикла [1, 7]. Перспективным направлением исследований является разработка новых подходов направленной доставки действующего вещества в клетку, а также регулирование его высвобождения и воздействия [8].

1.2. Цисплатин и его аналоги

На сегодняшний день соединения на основе платины занимают одно из основных мест при использовании метода химиотерапии. Ведущим представителем данной группы препаратов стала соль платины, известная как цисплатин или соль Пейрона (Рис. 1).

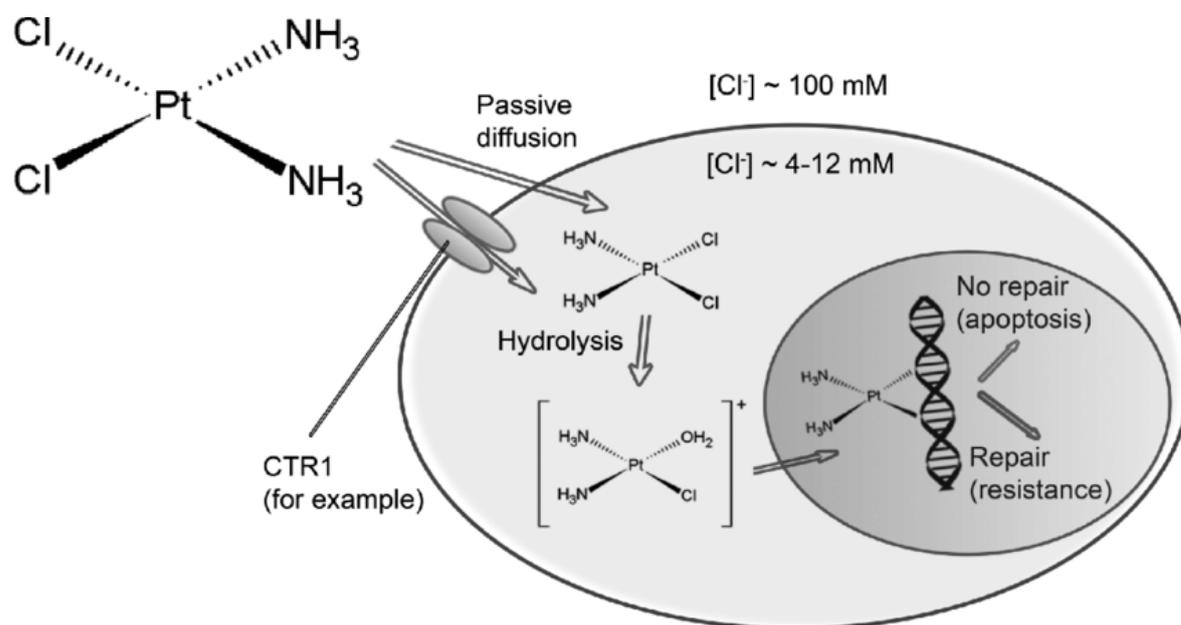


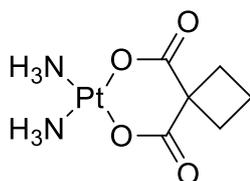
Рис.1. Цисплатин и механизм его биомолекулярного действия [9]

Цитотоксическое действие соединений платины открыто Б. Розенбергом в начале 1960-х годов при наблюдении влияния электрического тока на рост бактерий [9]. В опытах Розенберга образующиеся при электрохимической коррозии платиновых электродов комплексные соединения платины вызывали нарушение деления клеток кишечной палочки. Было обнаружено, что наиболее выраженным биологическим

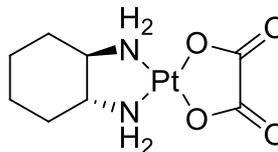
действием обладает *цис*-дихлородиамминплатина. Последующие испытания на мышах выявили противоопухолевую активность этого соединения. С конца 70-х годов прошлого века *цис*-дихлородиамминплатина стала использоваться в клинической практике под названием цисплатин. Механизм действия подобен действию других алкилирующих препаратов и заключается в нарушении функций ДНК, вызванном химическим повреждением оснований ДНК (Рис. 1). Химическое повреждение ДНК («платиновый аддукт») возникает путём образования координационных связей между атомом платины и двумя атомами азота оснований ДНК (преимущественно гуанина), в результате чего в ДНК образуются внутри- и межнитевые сшивки. На клеточном уровне цисплатин вызывает нарушение репликации и транскрипции, что ведёт к задержке клеточного цикла и запуску апоптоза [10]. В результате образования связи с нуклеиновыми основаниями образуются аддукты цисплатина и ДНК, которые приводят к нарушению транскрипции и репликации ДНК [11, 6].

Цисплатин плохо проникает через ГЭБ, быстро подвергается метаболизму путём неферментативного превращения в неактивные метаболиты. Связывание с белками (в виде метаболитов) составляет 90 %. Период полувыведения $T_{1/2}$ в начальной фазе составляет 25—49 мин; в конечной фазе при нормальной выделительной функции почек — 58—73 ч, при анурии — до 240 ч. Цисплатин выводится почками (27—43 % через 5 дней); платину можно обнаружить в тканях в течение 4 месяцев после введения [5, 6].

Цисплатин показывает высокую эффективность при лечении довольно широкого спектра видов рака: мочевого пузыря, яичников, текстикул, немелкоклеточного рака легких и др. Но не смотря на широкий спектр действия и высокую активность, данный препарат имеет ряд существенных побочных эффектов, таких как анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нефротоксическое действие, тахикардия, судороги [12], ухудшение зрения, тошнота и рвота [1, 6, 13]. Также некоторые виды рака оказались резистентными по отношению к цисплатину, при этом регистрируются и случаи приобретенной резистентности. С целью уменьшения общей токсичности и преодоления резистентности были синтезированы многочисленные аналоги цисплатина, два из которых (карбоплатин и оксалиплатин) вошли в клиническую практику [5, 6].



Карбоплатин



Оксалиплатин

Рис. 2. Карбоплатин и оксалиплатин

1.3. Препараты на основе рутения

Препараты на основе платины имеют ряд существенных недостатков: побочные эффекты и приобретенная резистентность. В связи с этим проводится поиск альтернативного металла для замены платины - рутения, золота, осмия, родия и др. За последние несколько лет получен широкий ряд соединений различных металлов и изучены их механизмы действия, устойчивость, взаимодействие с биологическими мишенями, активность *in vitro* и *in vivo* [3, 6].

Соединения рутения выгодно отличаются от платиновых, так как для них возможно осуществление активного транспорта в клетку с использованием трансферрина [8], они обладают сравнительно меньшей токсичностью и способны снижать побочные эффекты в сравнении с препаратами на основе платины. Лабильность и окислительно-восстановительная активность рутения выделяют данный металл среди ряда возможных «заменителей» платины. Помимо вышеперечисленных преимуществ для Ru характерно образование октаэдрических комплексов, что позволяет увеличить возможные варианты лигандного окружения в сравнении с Pt(II) [14, 6].

1.3.1. Координационные соединения Ru(III)

Наиболее детально изученными соединениями Ru(III) являются два комплекса (NAMI-A и KP1019), которые исследованы в клинических испытаниях в качестве препаратов для химиотерапии, при этом следует отметить, что данные комплексы стали первыми соединениями рутения, вошедшими в клинические испытания в качестве противоопухолевых агентов (Рис. 3) [15-17]. При своем структурном подобии NAMI-A и KP1019 оказывают разное противоопухолевое действие [6].

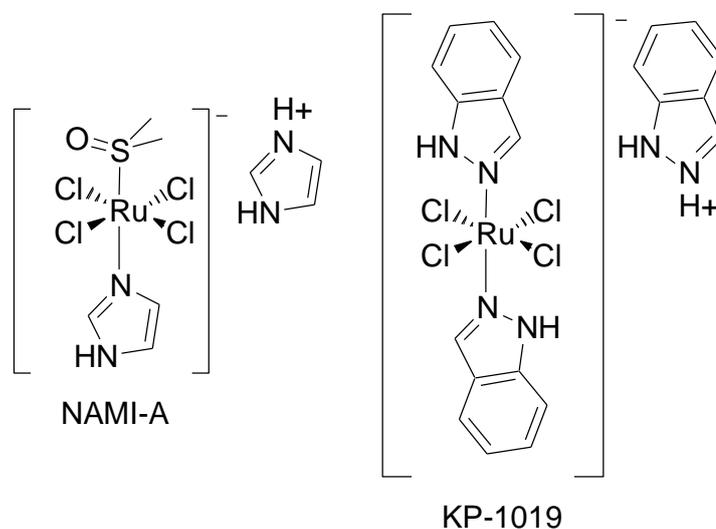


Рис.3. Комплексы Ru(III)

Точный механизм действия NAMI-A на раковую клетку до сих пор не установлен. Существуют два возможных варианта: первый – связывание с белками-мишенями, связывание с молекулой ДНК (аналогично препаратам платины), а также возможность связывания продуктов гидролиза препарата с РНК; второй – внутриклеточное восстановление NAMI-A до активной формы Ru(II), что определяет низкий уровень общей токсичности в сравнении с цисплатином [6, 18-20]. На стадии доклинических исследований комплекс NAMI-A показал низкую активность по отношению к основной опухоли, но при этом проявил большую эффективность по отношению к метастазам [6, 15].

На первой и второй фазах клинических испытаний данное соединение NAMI-A в комбинации с гемцитабином показало умеренную переносимость в случае немелкоклеточного рака лёгких, при этом проявив противоопухолевую активность лишь в немногим большем количестве случаев (56%) [21]. В связи с недостатком надежных данных об активности NAMI-A, а также с его профилем токсичности, соединение было снято с клинических испытаний [6].

В отличие от NAMI-A соединение KP1019 эффективно в случае первичной опухоли и показывает высокую *in vitro* и *in vivo* антипролиферативную активность в случае цисплатин-резистентной опухоли прямой кишки [22, 23]. Механизм действия KP1019 заключается в индуцировании запрограммированной смерти опухолевых клеток [23, 24], происходит блокирование электронтранспортной цепи и деполяризация мембраны митохондрий, что приводит к активации каспазы-3 и нарушению функции препятствующего апоптозу фактора bcl-2 [25]. Также при изучении механизма было выдвинуто предположение о нарушении ДНК образующимися активными метаболитами кислорода (АМК) [25, 26]. В доклинических исследованиях KP1019 на мышах показано уменьшение роста опухоли на 70-90% и отсутствие побочных эффектов [16, 27]. В первой фазе клинических испытаний увеличение дозы не привело к появлению тяжелых побочных эффектов, при этом из-за низкой растворимости оказалось невозможным определение максимально допустимой дозы. Стабилизация состояния пациентов наблюдалась даже при наименьшей дозе - 25 мг при внутривенной инъекции два раза в неделю в течение трёх недель [28]. С целью увеличения растворимости и повышения дозировки было предложено создать и продолжать клинические исследования натриевой соли данного комплекса - NKP1339 (BOLD100) [6, 29].

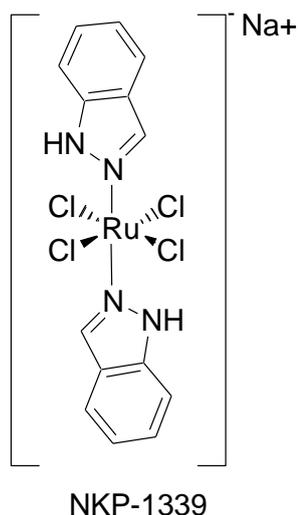


Рис.4. Натриевая соль NKР1339 (BOLD100)

По результатам первой стадии клинических испытаний была выявлена высокая толерантность организма к препарату и отсутствие выраженных побочных эффектов, что является важным преимуществом по сравнению с препаратами платины [30]. Начиная с ноября 2021 года, препарат BOLD-100 тестировался в рамках фазы клинических испытаний на пациентах с распространенными формами рака желудочно-кишечного тракта в сочетании с режимом химиотерапии FOLFOX. На данный момент BOLD100 является первым из класса препаратом рутения (first in class), одобренным FDA в 2021 году в качестве орфанного препарата.

Выдвигаемая ранее гипотеза активации комплексов рутения (III) путем восстановления была хорошо обоснованной, что в свою очередь привело к попыткам получения потенциальных противоопухолевых соединений Ru(II), для которых нет необходимости в данной стадии. Последующие работы велись в направлении увеличения стабильности Ru (II) при помощи введения в структуру η^6 -ареновых лигандов [6, 24, 38].

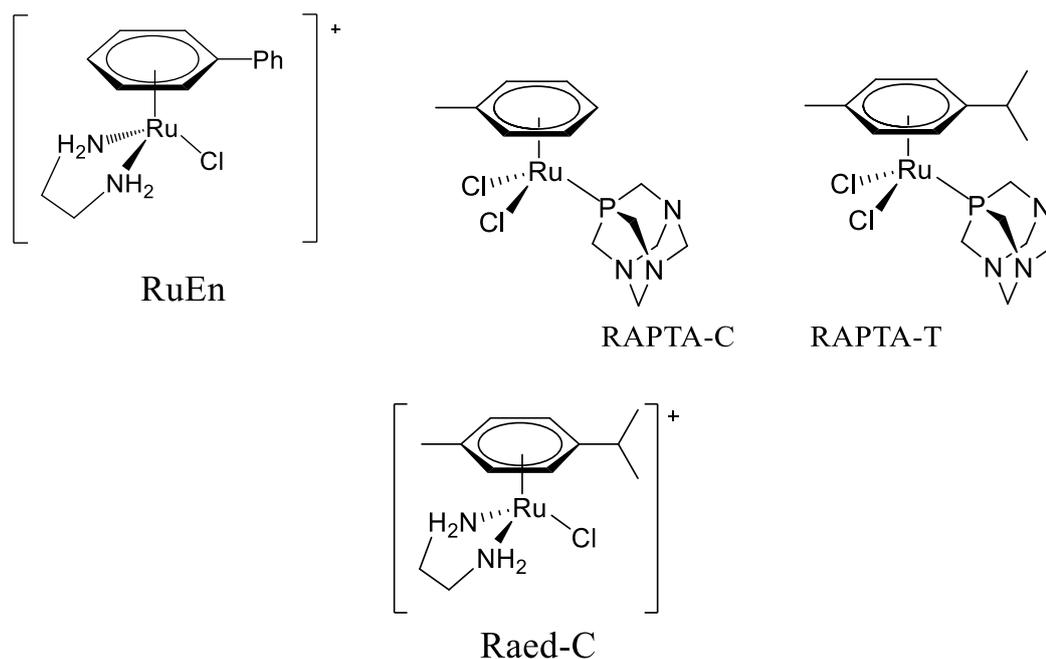
Полученные в ходе исследования комплексы проявляют высокую стабильность в воде, при этом для ряда соединений наблюдается цитотоксичность. Следует отметить, что наличие в структуре комплексов трех положений для лабильных или инертных лигандов существенно увеличивает пути модификации данных соединений [6,39,40].

1.3.2. Методы модификации соединений Ru (II)

В конце XX и начале XXI веков вместе с разработкой и поиском соединений с противоопухолевой активностью появилась потребность в модификации структуры активных молекул для увеличения их селективности и, таким образом, понижения неспецифического токсического воздействия. Одним из вариантов, распространенных в медицинской химии, является мультитаргетный подход, т.е. создание лекарств, состоящих

из двух (или более) физиологически активных функциональных фрагментов, которые в опухолевой клетке будут воздействовать одновременно на различные мишени [6].

Для комплексов Ru(II) возможен широкий спектр модификаций. Так за последние несколько лет были созданы соединения, положившие начало новым классам рутениевых кандидатов в препараты – это RuEN, RAED-C [31] и RAPTA [32] (Рис.5). Несмотря на их структурное подобие, данные соединения имеют разные направленности действия: RuEN хорошо проявляет себя против крупных опухолей, а действие соединений типа RAPTA, в свою очередь, направлено на борьбу с метастазами [6].



Структура комплекса RuEN представляет собой металлоорганический фрагмент Ru, который связан с ареновым кольцом в геометрии “фортепианный стул (piano stool)”, с бидентатным этилендиамином и хлором в качестве лигандов. RuEN относительно стабилен и имеет похожий на цисплатин диапазон активности, при этом эффективно действуя в случаях цисплатин-резистентных опухолей. Также RuEN может взаимодействовать с ДНК (по атому N7 гуанина) – частично интеркалируя между двумя основаниями и обеспечивая бифункциональное связывание и с другими биологическими молекулами [14]. RAED-C, как и RuEN имеет широкий спектр активности, схожий с цисплатином, способен связываться с молекулой ДНК (аналогично цисплатину) и показывает высокую эффективность в случае резистентности опухолей к цисплатину *in vitro* [31, 33]. Соединения группы RAPTA ингибируют рост и формирование метастазов (в экспериментах *in vitro*) и избирательно снижают рост и число метастазов в экспериментах *in vivo* [34], при этом проявляя малую токсичность по отношению к здоровым клеткам [6].

Соединения типа RAPTA представляют собой большое семейство металлоорганических соединений общей формулы $[\text{Ru}(\text{II}) (\eta^6\text{-arene})(\text{pta})\text{Cl}_2]$, для которых широко изучено их действие на опухоль [6].

Как уже упоминалось ранее, для того, чтобы повысить эффективность, можно осуществить ряд структурных изменений в основной структуре RAPTA [35, 36]. Одной из таких трансформаций является замена уходящей группы [37], а также модификации, обеспечивающие связывание с транспортными белками, такими как альбумин, что приводит к увеличению цитотоксичности в два раза по сравнению с прототипом RAPTA-C [6] (Рис. 6).

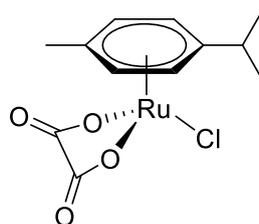


Рис. 6. Аналог RAPTA-C

1.3.3. Модификация структуры соединения типа RAPTA

Введение в структуру соединений типа RAPTA биологически активных фрагментов открывает возможность получения аналогов данной серии соединений с различным диапазоном активности.

Использование этакриновой кислоты, которая является эффективным ингибитором глутатион-S-трансферазы, представляет собой перспективное направление для создания модифицированных соединений рутения. Первое соединение рутения в данной серии содержало в структуре модифицированный остаток этакриновой кислоты, которая была включена в комплекс через координирующий имидазольный лиганд (комплекс I) (Рис. 7) [6, 38, 39].

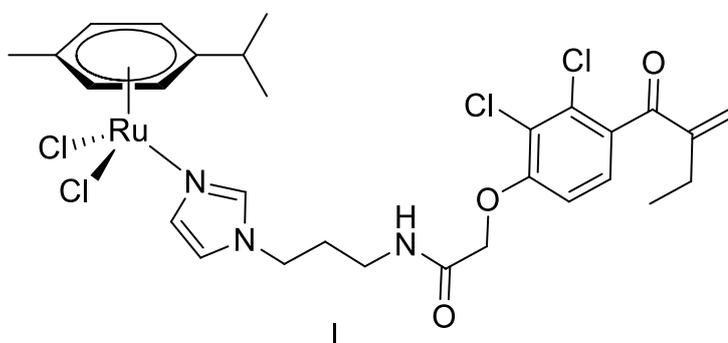


Рис. 7. Аналоги RAPTA с фрагментом этакриновой кислоты с имидазольным лигандом

Впоследствии были синтезированы производные с координацией пиридинового лиганда к рутению (комплексы II и III) (Рис.8).

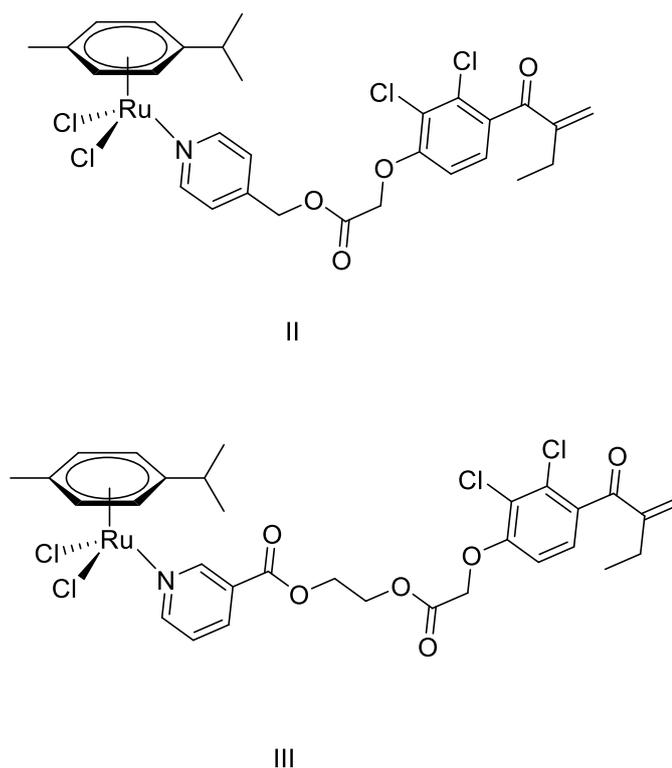


Рис.8. Аналоги RАРТА с фрагментом этакриновой кислоты пиридиновым лигандом

Следующим вариантом модификации является введение аналогов хлорамбуцила по аналогии с этакриновой кислотой.

Хлорамбуцил – бифункциональное алкилирующее соединение группы азотистого иприта, он токсичен даже для непродиферирующих клеток. Активность его связана с образованием нестабильного этилениммониевого иона, алкилирующего многие внутриклеточные молекулярные структуры, включая нуклеиновые кислоты. Основным механизмом действия хлорамбуцила является алкилирование N7 атомов гуанина или аденина двойной спирали ДНК и последующее ингибирование пролиферации.

Соединения IV-VI показали активность более высокую, чем RАРТА-Т, при этом проявляя цитотоксичность на уровне хлорамбуцила, однако при воздействии на цисплатин-резистентную линию активность полученных соединений оказалась выше (Рис. 9, Таблица 1) [6, 40].

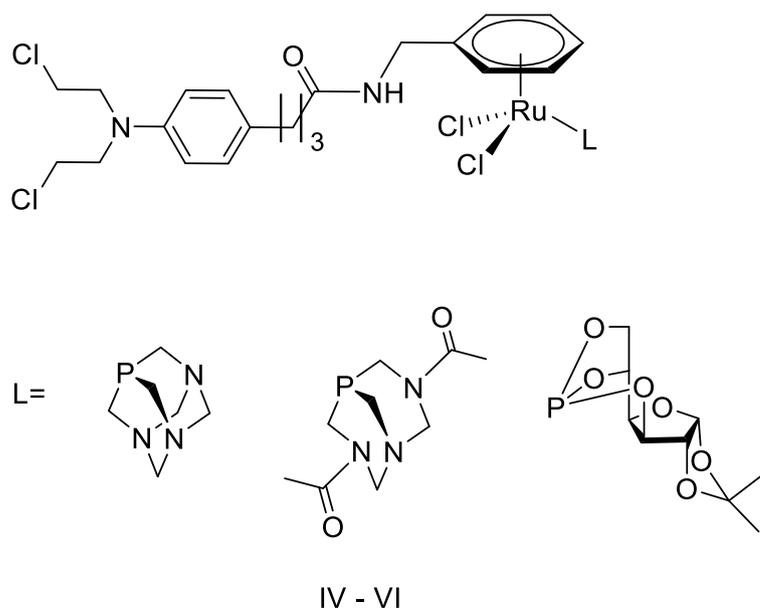
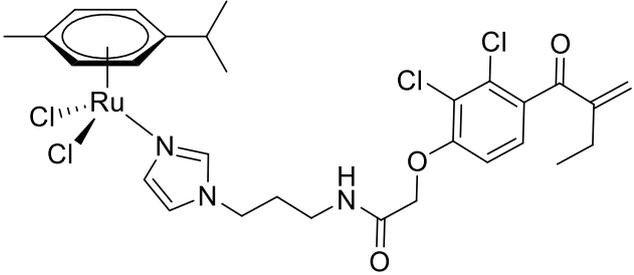
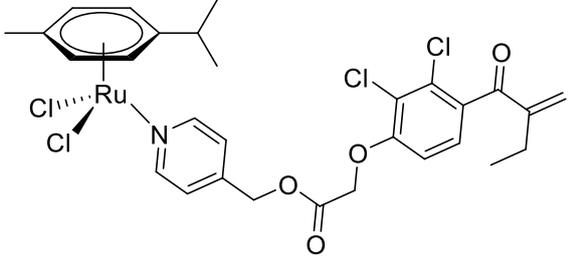
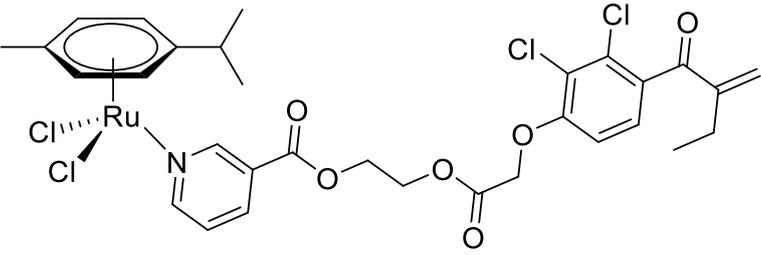
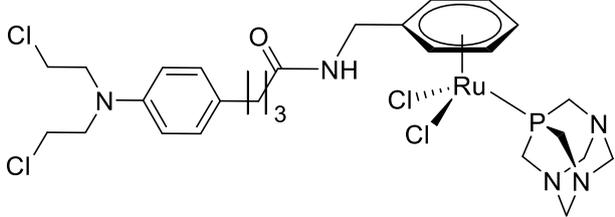
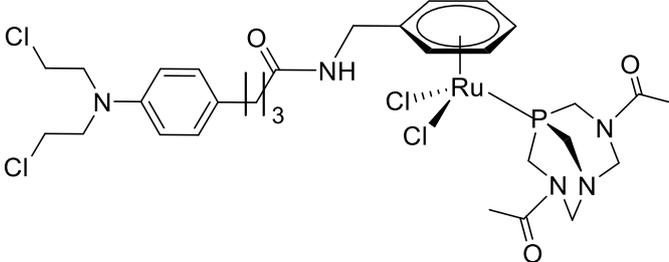
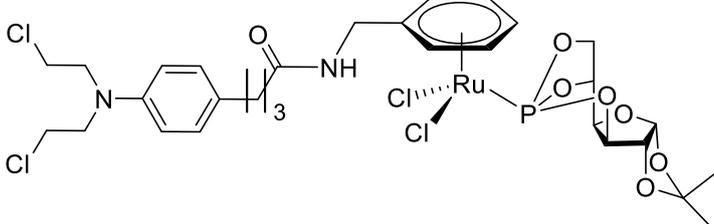


Рис.9. Производные хлорамбуцила - аналоги RAPTA

Таблица 1. Значения IC_{50} соединений I-VI для различных клеточных линий, в том числе цисплатин-резистентных.

Соединение	IC_{50} , μM / Клеточная линия
 <p style="text-align: center;">I</p>	10.4 ± 2.3 (A2780), 12.7 ± 1.3 (A2780cisR)
 <p style="text-align: center;">II</p>	16.7 ± 1.5 (A2780) 9.5 ± 0.6 (A2780cisR)

 <p style="text-align: center;">III</p>	<p>15.4 ± 0.8 (A2780) 9.7 ± 0.7 (A2780cisR)</p>
 <p style="text-align: center;">IV</p>	<p>9.3 ± 2.3 (A2780) 7.0 ± 0.8 (A2780cisR)</p>
 <p style="text-align: center;">V</p>	<p>8.1 ± 2.5 (A2780) 8.5 ± 0.7 (A2780cisR)</p>
 <p style="text-align: center;">VI</p>	<p>12.2 ± 4.1 (A2780) 45.5 ± 17.2 (A2780cisR)</p>

Использование анионных хелатных лигандов, таких как оксалат вместо галогенов, уже было использовано для улучшения растворимости и стабильности в случае соединений платины [41]. Путем замены двух хлоридных лигандов в RAPTA-C на оксалатные лиганды был получен комплекс VII (Рис. 10), устойчивый к гидролизу [42].

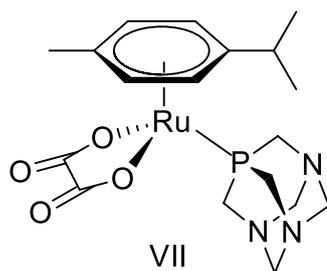


Рис. 10. Оксалатный аналог RAPTA-C

Помимо оксалатных фрагментов возможна замена хлора на остатки малоновой кислоты. Эти структурные модификации оказывают существенное влияние на химические и биологические свойства соединений, как например устойчивость в реакциях гидролиза. Получены серии соединений на основе модифицированной структуры RAPTA-C, содержащие дикарбоксилатные группы (Рис. 11). Этот подход оказался успешным в случае RAPTA-комплексов [36], которые подвергаются быстрому гидролизу в водных средах, хотя они могут быть стабилизированы высокими концентрациями NaCl [6].

Сохраняя структурные особенности комплекса в окружении рутениевого центра, но при этом модифицируя лиганд-носитель, были получены схожие ареновые комплексы Ru (II), содержащие фрагменты сахаров. Для того, чтобы изучить роль уходящей группы, хлоридные лиганды были заменены хелатными бискарбоксилатными, а именно оксалатным и малонатным фрагментами (Рис. 11). [6, 43]

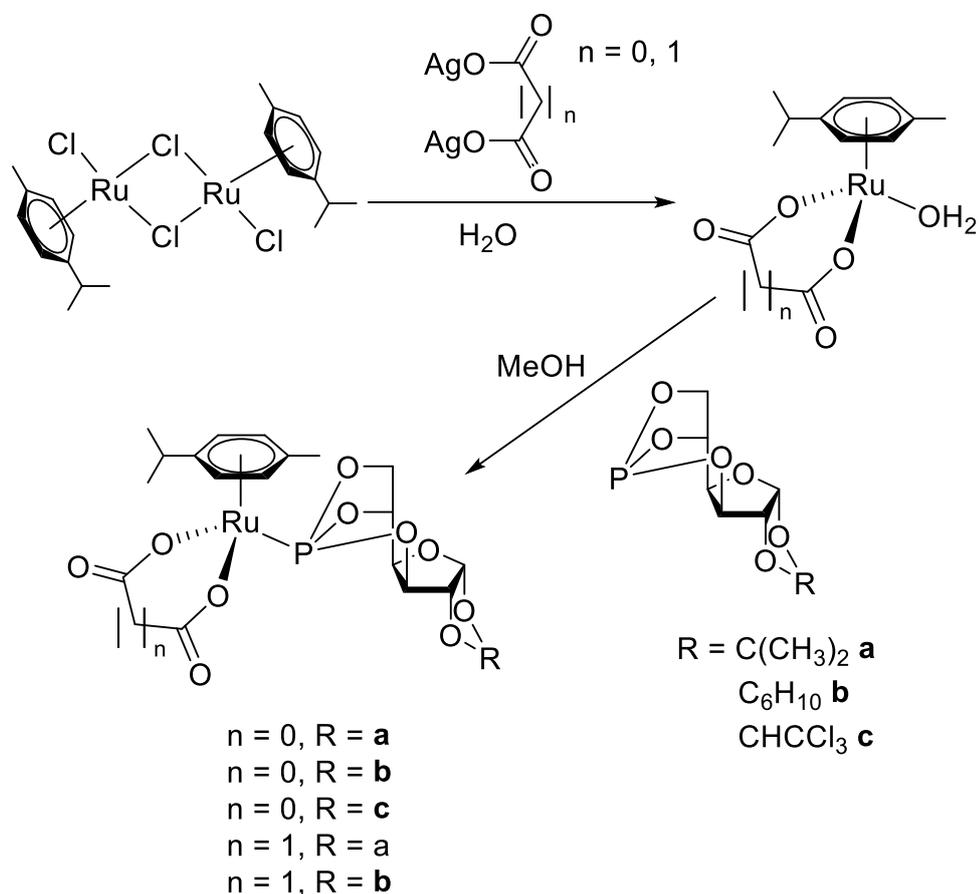


Рис. 11. Получение модифицированных оксалатных аналогов RAPTA-C [43]

Полученные комплексы (содержащие в своей структуре также и бициклофосфиты), как и ожидалось, вследствие замены хлоридных лигандов на бискарбоксилатные, показали стабильность выше исходных комплексов. Производные, содержащие как оксалатные, так и малонатные группы, не подвергались гидролизу более двух недель [6, 43].

1.4. Комплексы иридия с антипролиферативной активностью

Комплексы иридия(III) в последние годы привлекают большое внимание в поиске препаратов для лечения рака и считаются потенциально перспективными благодаря их различным преимуществам, таким как высокая цитотоксичность и хорошие фотофизические свойства [44]. Ряд комплексов иридия(III) индуцирует апоптоз в раковых клетках, вызывая дисфункцию митохондрий [45]. Предполагается, что комплексы иридия могут эффективно ингибировать рост клеток остеосаркомы костей человека HOS и блокировать клеточный цикл в фазе G0/G1. В настоящее время исследования в данной области показали, что комплексы могут увеличивать содержание внутриклеточных АМК, а также содержание Ca^{2+} , что, в свою очередь, приводит к запуску апоптоза [44].

Впервые это было показано для двух комплексов Ir(III) в 2014 году при исследовании на клеточной линии рака яичников A2780 (Рис. 12) [46].

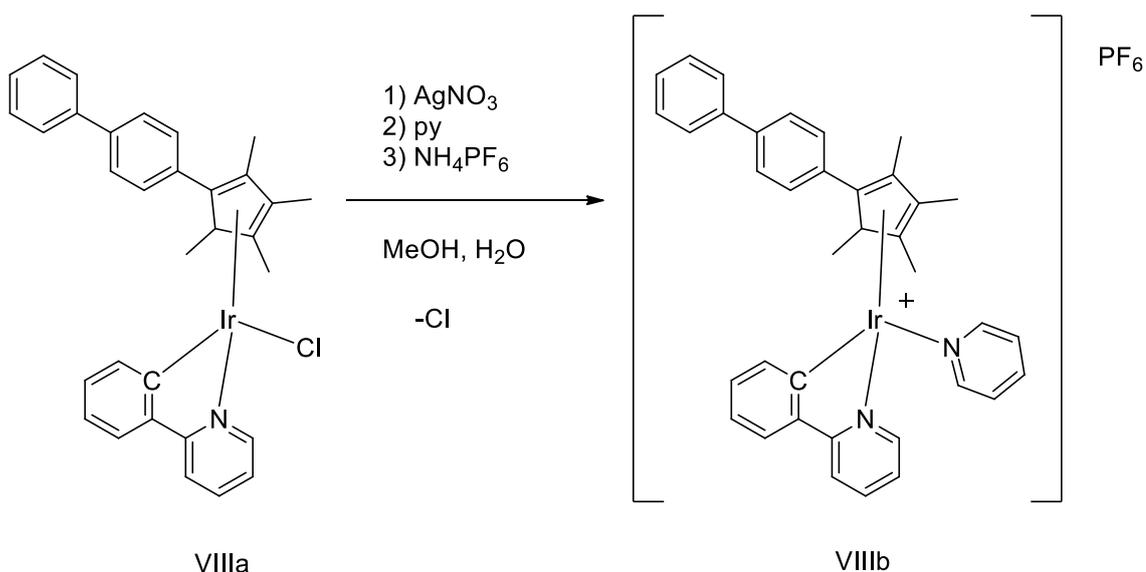


Рис.12. Комплексы Ir(III) с антипролиферативной активностью

Комплекс VIIIb показал высокую эффективность ($\text{IC}_{50} = 120 \text{ нм}$), что на порядок выше активности цисплатина. Более того, данный комплекс в 13 раз менее токсичен по отношению к нормальным клеткам (MRC-5) в сравнении с раковыми клетками A2780, в то время как его хлоридный аналог VIIIa имеет гораздо более низкий коэффициент селективности. Интересно отметить, что антипролиферативная активность VIII по отношению к клеткам A2780 после воздействия в течение 4 часов такая же, как и через 24 часа, что означает, что начало гибели клеток является относительно быстрым процессом [47]. Впоследствии комплексу иридия с пиридиновым лигандом было присвоен шифр ZL105, в данный момент он находится на стадии клинических испытаний. Согласно

предварительным результатам ZL105 более чем на порядок эффективнее цисплатина по отношению к раку яичников, прямой кишки, почек, кожи и некоторых видов рака молочной железы. Следующей целью клинических испытаний является изучение действия препарата по отношению к опухолям с приобретенной резистентностью к химиотерапии.

1.4.1. Биядерные комплексы иридия

В некоторых случаях комплексы с двумя атомами металла (Рис. 13) показали более высокую антипролиферативную активность, чем моноядерные аналоги, возможно, благодаря взаимодействию с молекулами-мишенями путем другого способа связывания [48].

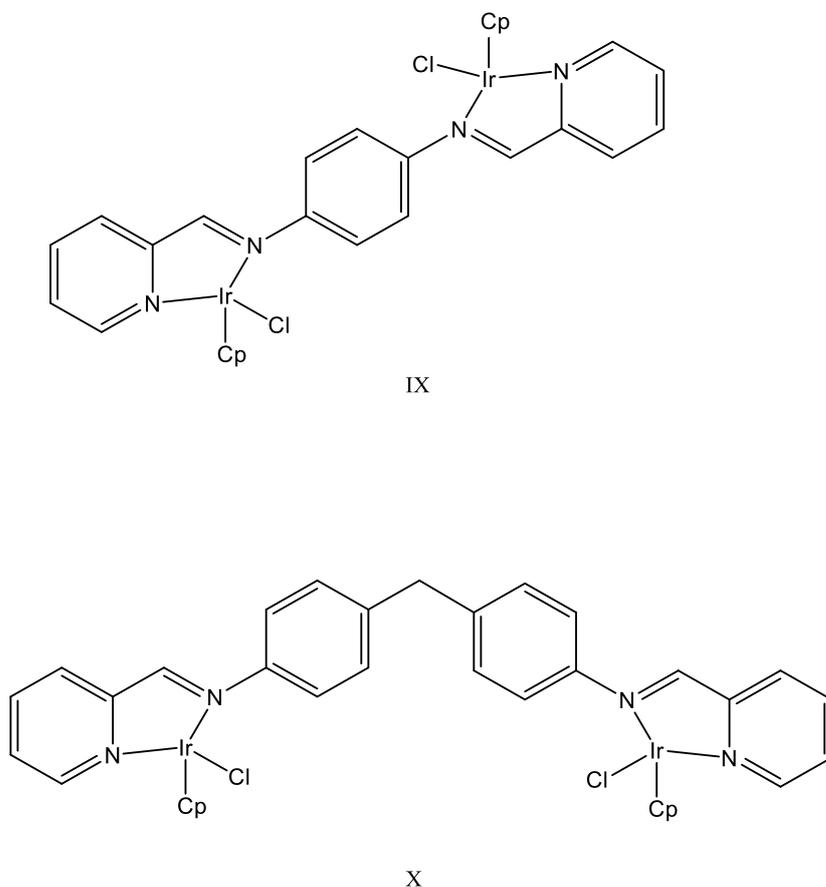


Рис.13. Биядерные комплексы иридия

Комплексы IX и X продемонстрировали довольно низкую цитотоксичность *in vitro*, причем лиганды оказались более активными, чем полученные комплексы [49]. Тем не менее биядерные комплексы обладают высокой активностью по отношению к клеткам карциномы шейки матки человека, несмотря на низкие значения IC_{50} по сравнению с цисплатином.

1.4.2. Липосомальные комплексы иридия

Ряд комплексов иридия(III) индуцируют апоптоз в раковых клетках, вызывая дисфункцию митохондрий. Из-за низкой требуемой растворимости и липофильности некоторые комплексы металлов трудно проникают в клетки, вследствие чего эти комплексы не проявляют цитотоксической активности по отношению к некоторым раковым линиям [50]. Однако с развитием нанотехнологий липосомы стали широко использоваться в качестве перспективной системы доставки лекарств [51]. Благодаря гидрофобному бислою комплекс иридия(III) можно инкапсулировать в липосомы, и, таким образом, повысить биосовместимость комплекса. Более того, когда поверхность молекулы модифицирована полиэтиленгликолем (ПЭГ), можно не только повысить стабильность комплексной липосомы, но и достичь увеличения периода полураспада во время системной циркуляции. Препараты с длительной циркуляцией характеризуются не только увеличением периода полураспада, но и повышением стабильности и изменением их биологического распределения *in vivo*. Так, синтезирована липосома с функционализированным комплексом Ir(III) в качестве потенциального терапевтического агента Lipo-XI (Рис. 14) [52].

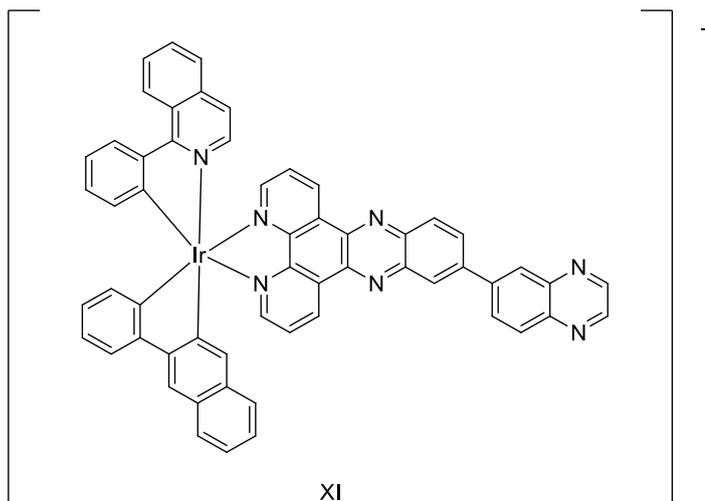


Рис.14. Функционализированный комплекс иридия Lipo-XI

Анализ цитотоксичности показал, что металлокомплекс проявляет умеренную или низкую цитотоксичность на исследуемых клеточных линиях, в то время как липосомальный комплекс оказался в несколько раз активнее и сравним по значениям с используемым в клинической практике цисплатином. Lipo-XI обладает значительным ингибирующим эффектом, степень ингибирования роста опухоли составляет 75,8% (для цисплатина 25,8%), Следовательно Lipo-XI проявляет более высокую противоопухолевую активность, чем цисплатин. Полученные результаты показали, что Lipo-XI может быть потенциальным противораковым кандидатом для рака желудка SGC-7901.

1.4.3. Циклометаллированные комплексы иридия(III)

Циклометаллированные комплексы — это соединения, имеющие в составе металлоцикл со связью металл-углерод. Такие комплексы, как правило, стабильны в реакциях лигандного обмена в физиологических условиях за счет хелатной природы лиганда и часто могут проявлять яркую люминесценцию. Циклометаллированные комплексы иридия(III) имеют высокую практическую значимость за счёт своих уникальных свойств, обусловленных хорошей стабильностью и высокой активностью по отношению к некоторым клеточным линиям рака человека, и могут быть использованы в тераностике [53, 54].

Получены комплексы иридия, обладающие высокой способностью к выделению синглетного кислорода и специфической локализацией в митохондриях, которые представляют интерес в качестве фотосенсибилизаторов, нацеленных на митохондрии (Рис. 15, 16).

Комплекс XII продемонстрировал фотоцитотоксичность против раковой клеточной линии A549 и ее цисплатин-резистентного аналога A549R, при этом показав низкую цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам фибропластов легких человека HLF. Распределение XII в клетках A549R было определено количественно с помощью метода ICP-MS. При анализе обнаружено, что примерно 91,2% комплекса XII локализовано в митохондриях. Исходя из полученных данных, было доказано, что при воздействии на клеточные линии комплекс индуцировал гибель клеток A549R по митохондриальному пути, преодолевая приобретённую резистентность [55].

Цитотоксичность комплексов XVI–XIX против нескольких различных клеточных линий (HeLa; A549; цисплатин-резистентная A549R; нормальная клеточная линия печени человека LO2) была исследована как в присутствии, так и в отсутствии УФ/видимого облучения. При облучении ультрафиолетовым (365 нм) или видимым (425 нм) светом комплексы XVI–XIX проявляют высокую цитотоксичность по отношению к исследованным линиям раковых клеток, и демонстрируют гораздо меньшую фотоцитотоксичность по отношению к нормальным клеткам человека.

При этом обнаружено, что при облучении цисплатина увеличение цитотоксичности незначительно, что указывает на то, что внутриклеточная фотоиндуцированная токсичность в основном возникает в результате реакции между комплексами Ir(III) и кислородом [56, 57].

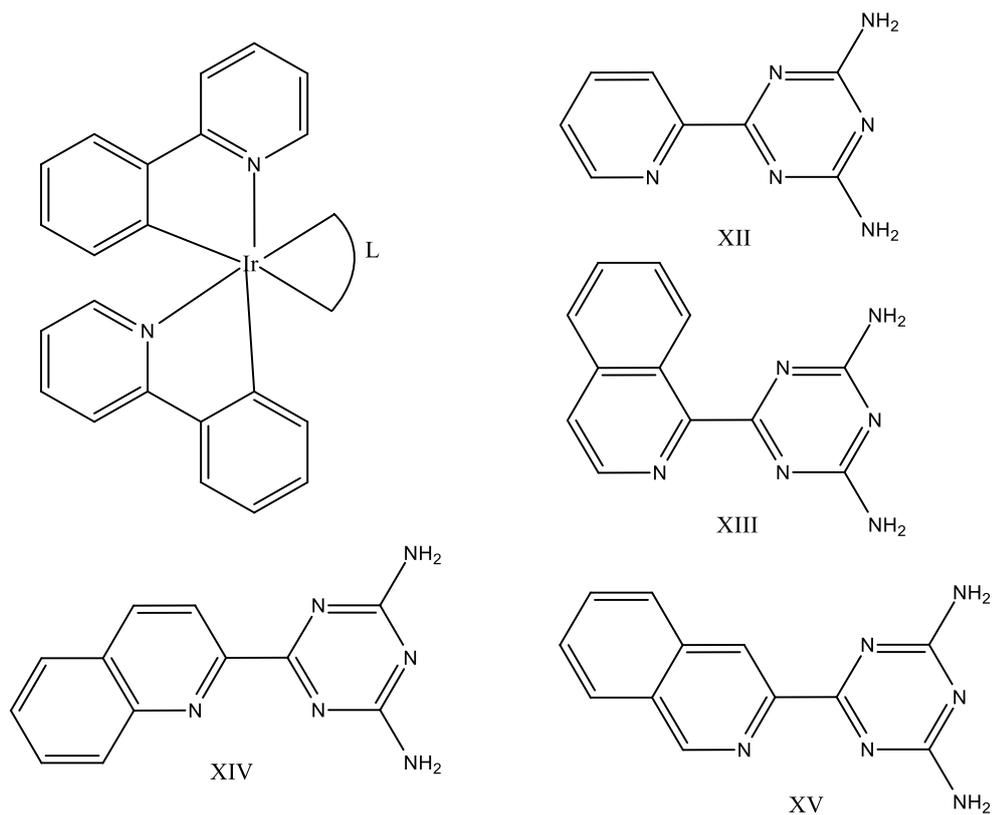


Рис.15. Циклометаллированные комплексы иридия с N-гетероциклами

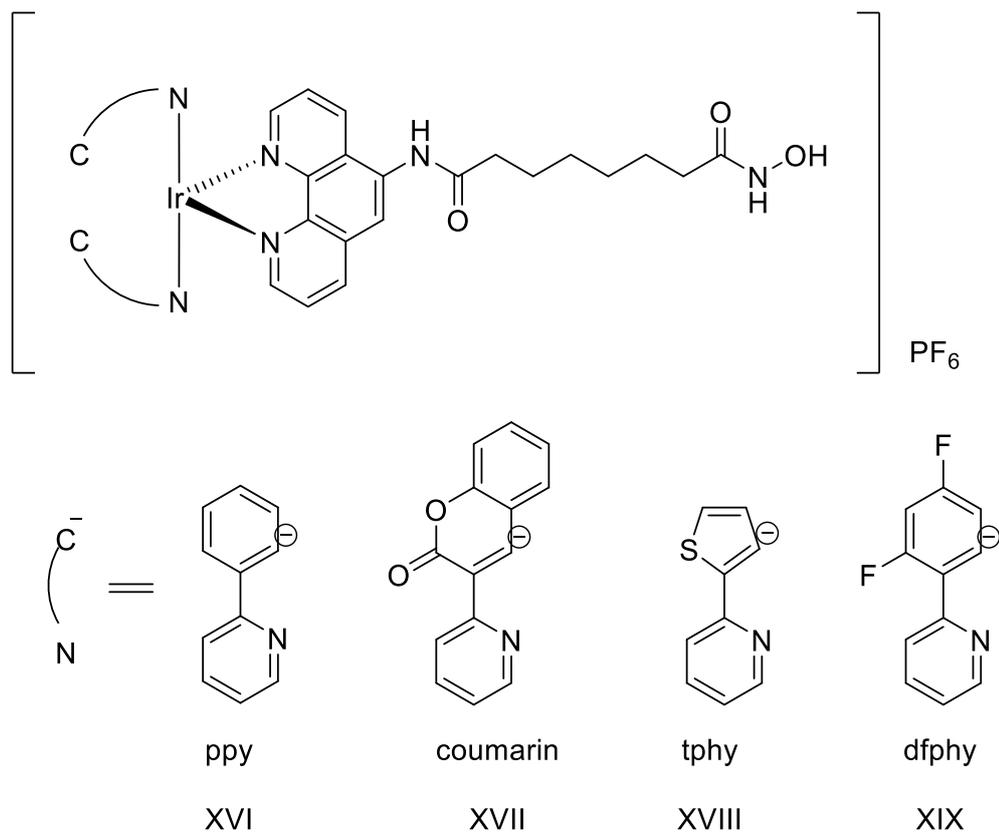


Рис.16. Циклометаллированные комплексы иридия с гетероциклами с S,O,N-гетероциклами

Конъюгаты металлоорганических комплексов иридия(III) (Рис. 17) с метформином были впервые получены для лечения гипоксичных опухолей. По мере роста опухоли она быстро перерастает свое кровоснабжение, оставляя участки с областями, где концентрация кислорода значительно ниже, чем в здоровых тканях. Обнаружено, что для поддержания непрерывного роста и пролиферации в сложных условиях гипоксии раковые клетки изменяют свой метаболизм. Гипоксия является характерной особенностью большинства крупных опухолей, которая серьезно ограничивает терапевтическую эффективность лечения, снижая активность антипролиферативных препаратов и ускоряя рецидив и метастазирование рака. Поэтому регулирование гипоксического микроокружения является перспективным направлением в лечении рака.

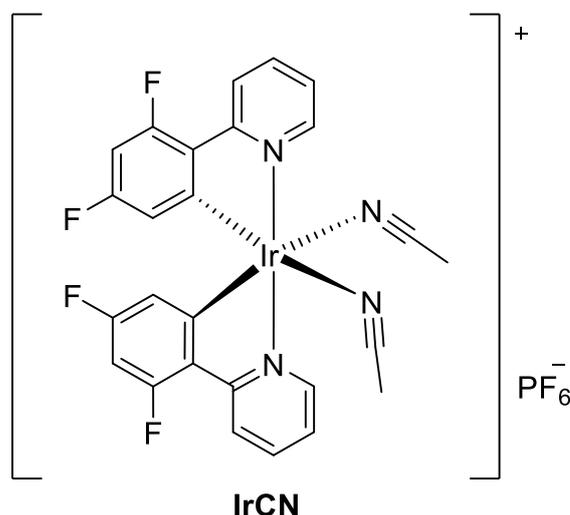
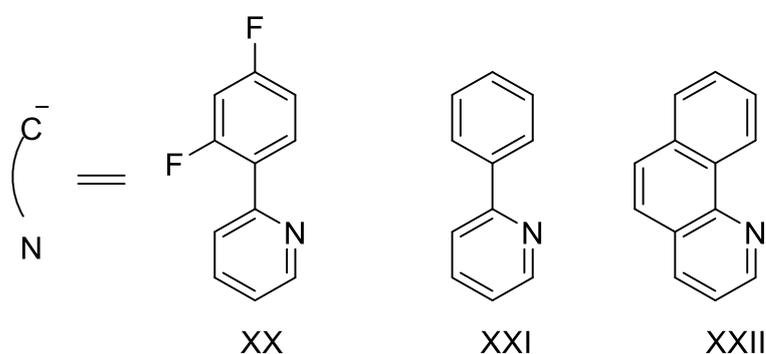
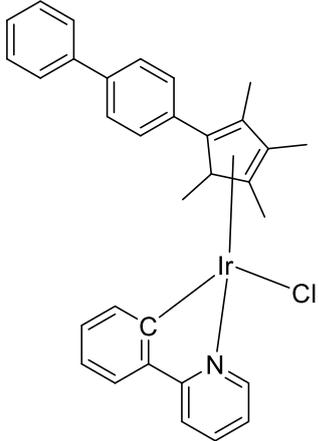
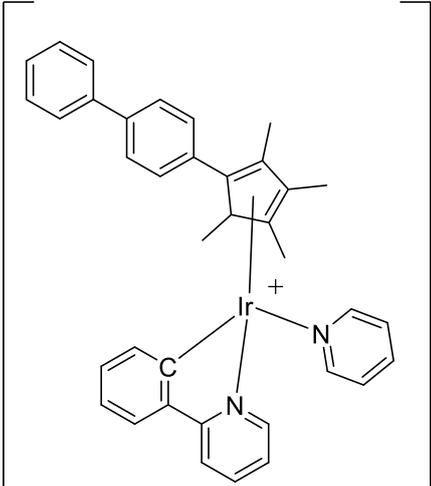
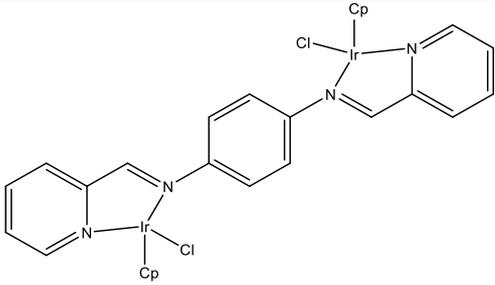


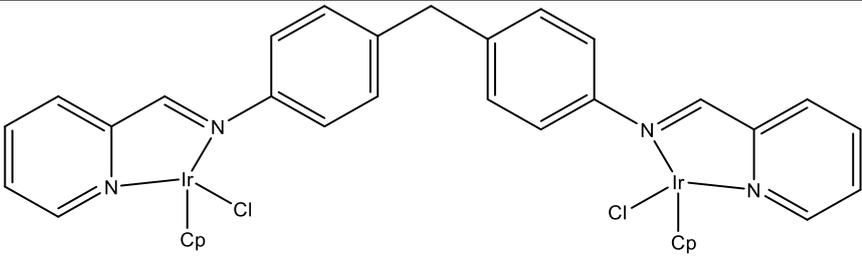
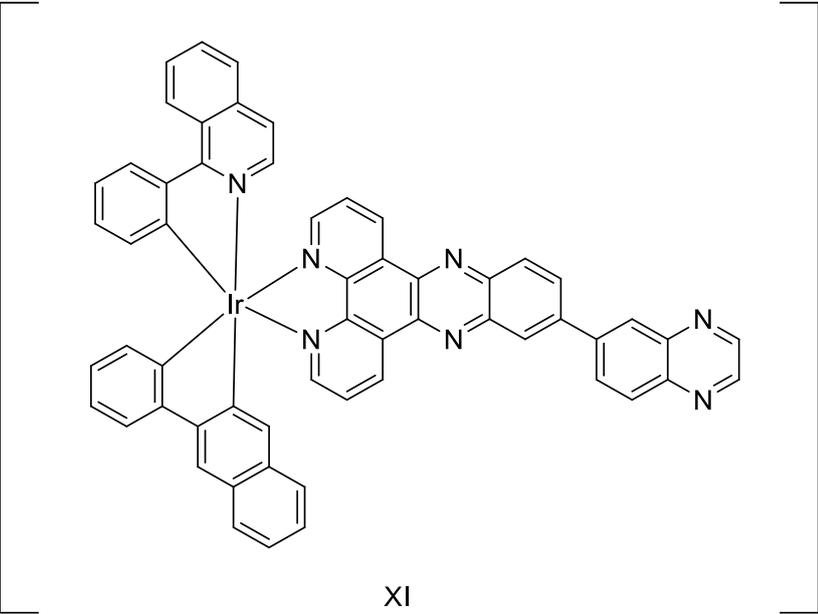
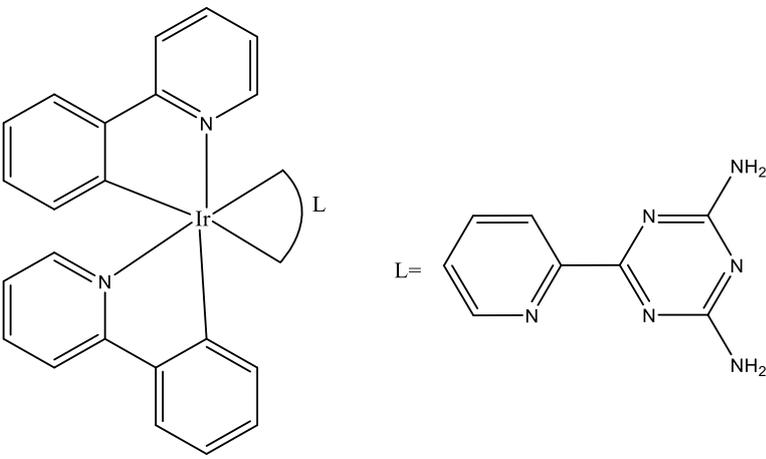
Рис.17. Конъюгаты Ir(III) для метформина

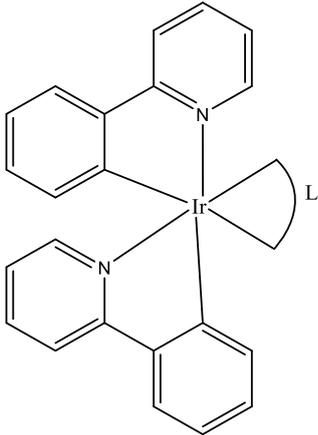
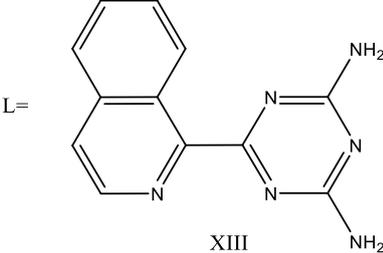
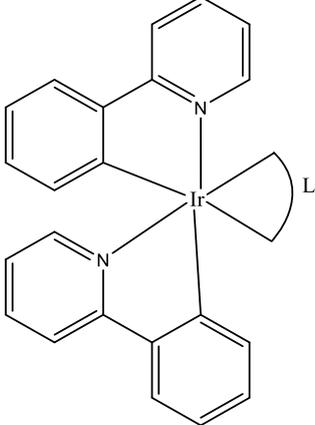
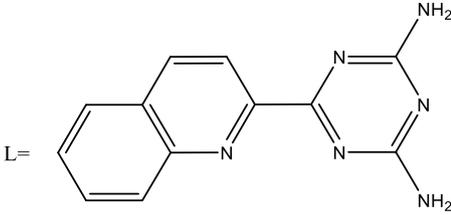
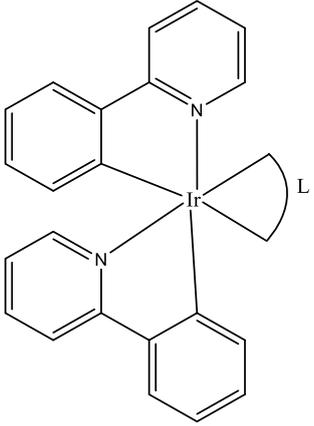
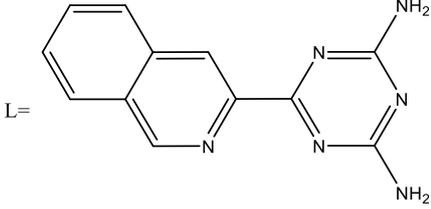
Конъюгаты Ir(III) с метформином демонстрируют на порядок более высокую цитотоксичность ($IC_{50} = 3,4 \text{ мМ}$ для линии A549) (Таблица 2), чем цисплатин и комплекс Ir(III) без метформина против гипоксических раковых клеток. Это в значительной степени связано с действием метформина, который может эффективно ингибировать митохондриальное дыхание для ослабления клеточной гипоксии, о чем свидетельствует

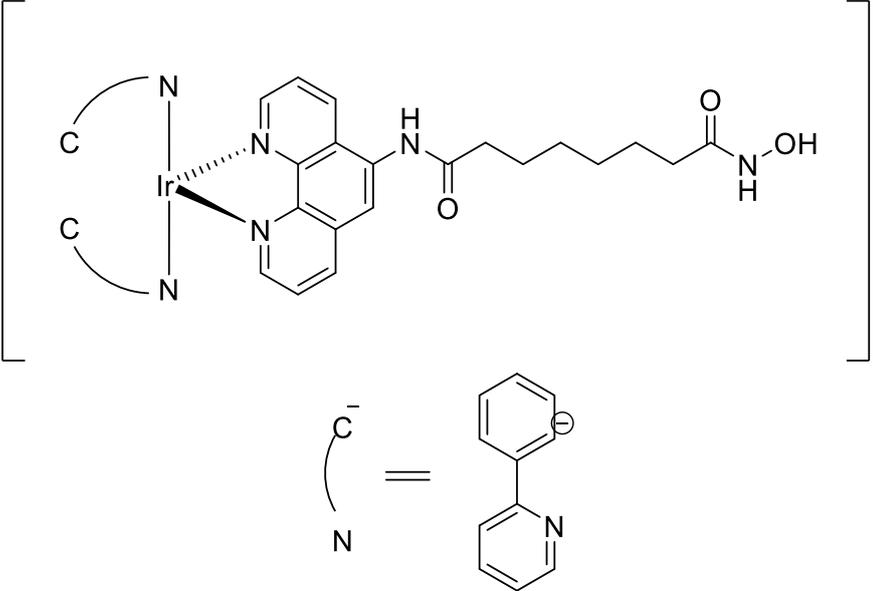
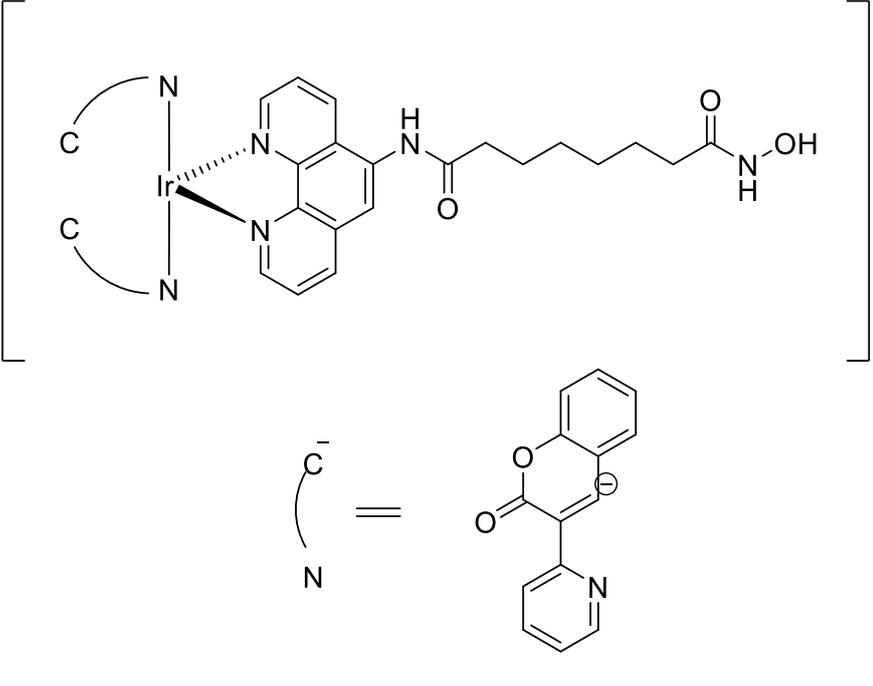
активация экспрессии p-AMPKa и ингибирование экспрессии HIF-1a, тем самым вызывая эффективный апоптоз раковых клеток даже в условиях гипоксии. Более того, конъюгация с метформином может также придать комплексам Ir(III) антиметастатическую и противовоспалительную активность [58].

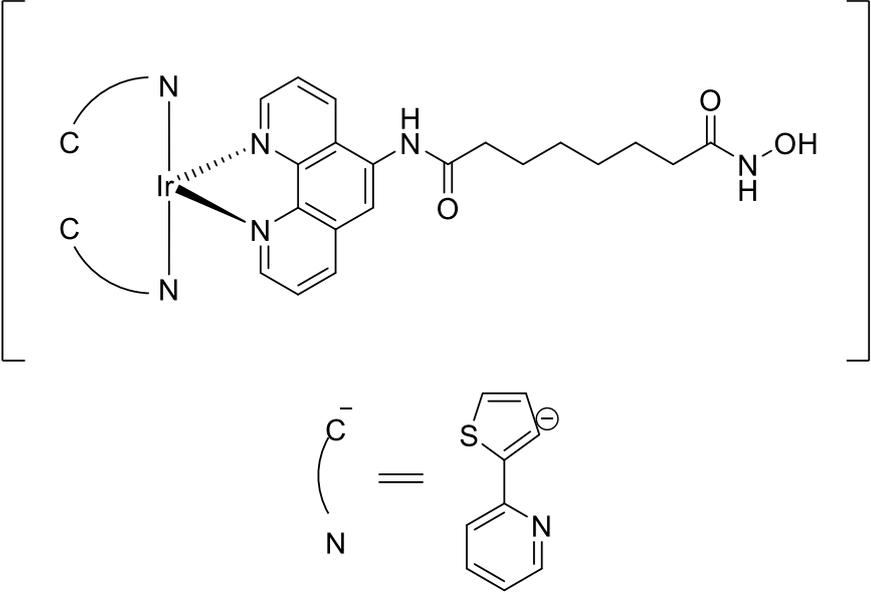
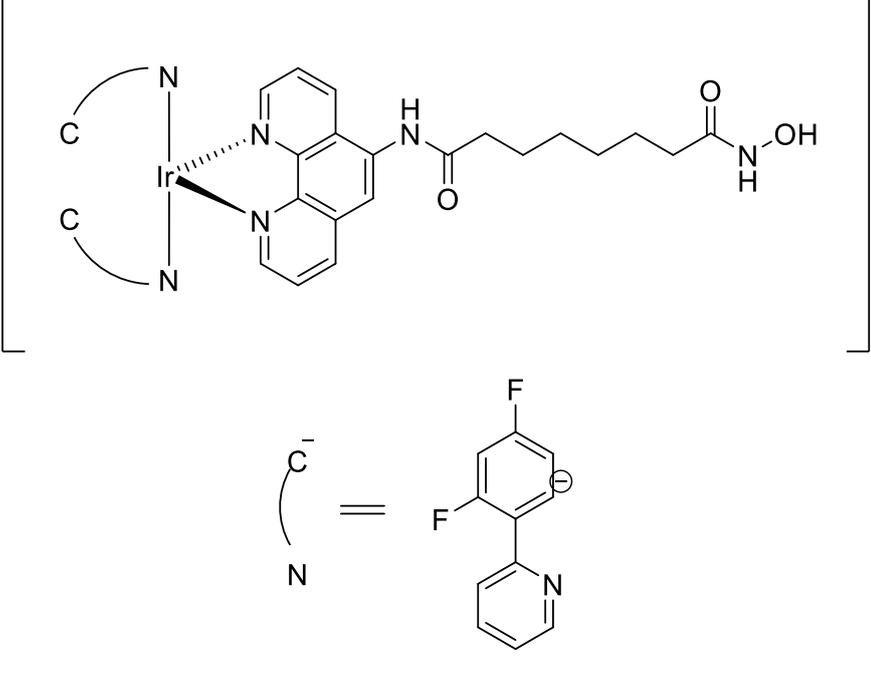
Таблица 2. Значения IC₅₀ для серии комплексов иридия

Соединение	IC ₅₀ , μM / клеточная линия
 <p style="text-align: center;">VIIIa</p>	91±9.2 (A2780)
 <p style="text-align: center;">VIIIb</p>	120±8.7 (A2780)
 <p style="text-align: center;">IX</p>	>100 (HCT116), >100 (SW480)

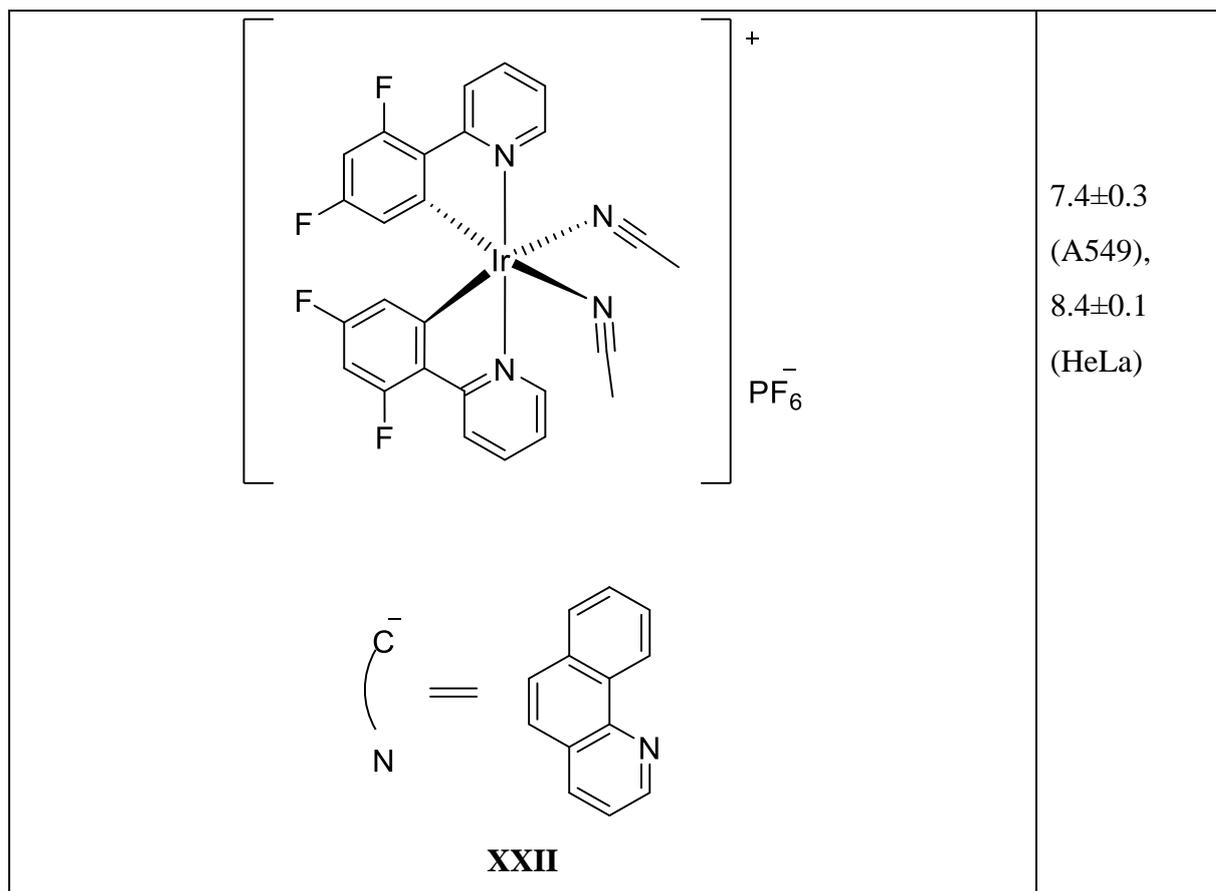
 <p style="text-align: center;">X</p>	<p>59±31 (HCT116), 73±5 (SW480)</p>
 <p style="text-align: center;">XI</p>	<p>33.0±0.8 (A549), 44.3±1.1 (HeLa)</p>
<p style="text-align: center;">Lipo-XI</p>	<p>9.7±0.15 (A549), 24.1±0.8 (HeLa)</p>
 <p style="text-align: center;">XII</p>	<p>0.53±0.04 (A549), 0.83±0.1 (A549R)</p>

 <p style="text-align: center;">XIII</p>	<p style="text-align: center;">L=</p>  <p style="text-align: center;">XIII</p> <p style="text-align: right;">1.9±0.011 (A549), 3.22±0.15 (A549R)</p>
 <p style="text-align: center;">XIV</p>	<p style="text-align: center;">L=</p>  <p style="text-align: right;">0.95±0.02 (A549), 3.25±0.35 (A549R)</p>
 <p style="text-align: center;">XV</p>	<p style="text-align: center;">L=</p>  <p style="text-align: right;">6.27±0.67 (A549), 6.83±0.63 (A549R)</p>

 <p style="text-align: center;">XVI</p>	<p style="text-align: center;">3.4 ± 0.3 (HeLa)</p> <p style="text-align: center;">PF_6</p>
 <p style="text-align: center;">XVII</p>	<p style="text-align: center;">3.1 ± 0.3 (HeLa)</p> <p style="text-align: center;">PF_6</p>

 <p style="text-align: center;">XVIII</p>	<p style="text-align: center;">8.9±0.5 (HeLa)</p> <p style="text-align: center;">PF₆</p>
 <p style="text-align: center;">XIX</p>	<p style="text-align: center;">11.2±1.1 (HeLa)</p> <p style="text-align: center;">PF₆</p>

<div style="text-align: center;"> <p>The structure shows an iridium (Ir) center coordinated to two 2,6-difluorophenyl groups, two 2,6-pyridinediyl groups, and two cyano groups. The complex is shown in brackets with a positive charge (+) and a hexafluorophosphate counterion (PF₆⁻).</p> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p>The ligand structure shows a 2,6-difluorophenyl group attached to a pyridine ring. A curved arrow indicates the lone pair on the nitrogen atom of the pyridine ring, pointing towards the carbon atom of the phenyl ring, representing the donor site for the iridium complex.</p> </div> <p style="text-align: center;">XX</p>	<p>3.4±0.2 (A549), 3.9±0.3 (HeLa)</p>
<div style="text-align: center;"> <p>The structure shows an iridium (Ir) center coordinated to two 2,6-difluorophenyl groups, two 2,6-pyridinediyl groups, and two cyano groups. The complex is shown in brackets with a positive charge (+) and a hexafluorophosphate counterion (PF₆⁻).</p> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <p>The ligand structure shows a phenyl group attached to a pyridine ring. A curved arrow indicates the lone pair on the nitrogen atom of the pyridine ring, pointing towards the carbon atom of the phenyl ring, representing the donor site for the iridium complex.</p> </div> <p style="text-align: center;">XXI</p>	<p>26±2.3 (A549), 30±2.2 (HeLa)</p>



1.5. Препараты на основе золота в качестве антипролиферативных агентов

Уже несколько тысяч лет золото является одним из самых популярных лечебных металлов. Исторически золото использовалось для лечения многих заболеваний, но направленное применение препаратов золота в медицине началось в начале XX века, после обнаружения бактериостатического эффекта *Au in vitro*. Первым соединением золота, применяемого в лечении, был цианид золота $K[Au(CN)_2]$, который использовал Роберт Кох для борьбы с возбудителем туберкулеза [59]. В середине 30-х годов Ж. Форестье предложил применять соли золота в качестве препаратов против ревматоидного артрита.

Эти работы положили начало направленному поиску и активным исследованиям различных соединений золота на наличие биологической активности. Большая часть новых комплексов Au проявили высокую цитотоксичность *in vitro* против репрезентативных клеточных линий рака человека со значениями IC_{50} в микромолярном диапазоне. При обработке опухолевых клеток препаратами на основе золота наблюдались признаки такого важного процесса, как апоптоз. Основываясь на том, что комплексы Au, в отличие от соединений Pt, обладают меньшим сродством к ДНК, было предположено, что запуск апоптоза в раковых клетках является результатом ДНК-независимых процессов. Также было показано, что новые соединения золота с цитостатической активностью могут

преодолевать устойчивость к цисплатину, что доказывает иной механизм действия. По сравнению с широко используемыми препаратами Pt(II), соединения золота действуют на клеточный цикл в гораздо меньшей степени. Основываясь на этих наблюдениях, было высказано предположение о белковых мишенях для соединений Au как основных молекулярных мишенях.

Для соединений золота возможны выделить несколько молекулярных мишеней, как например, ферменты тиоредоксинредуктаза (TrxR) [60] и поли(АДФ-рибоза)-полимераза 1 [61, 62].

Способность соединений Au влиять на активность ферментов или препятствовать ингибированию определенных белковых каскадов может снизить токсичность и преодолеть резистентность к соединениям Pt, так как механизм действий не связан с нарушением структуры ДНК.

Одним из известных препаратов золота является ауранофин, который используется в клинической практике уже несколько десятилетий для лечения ревматоидного артрита (Рис. 18). Комплекс состоит из координирующего лиганда триэтилфосфина и ацелированной тиоглюкозы, связанных с атомом металла. Угол S–Au–P равен $\sim 180^\circ$, что характерно для данного типа соединений Au(I).

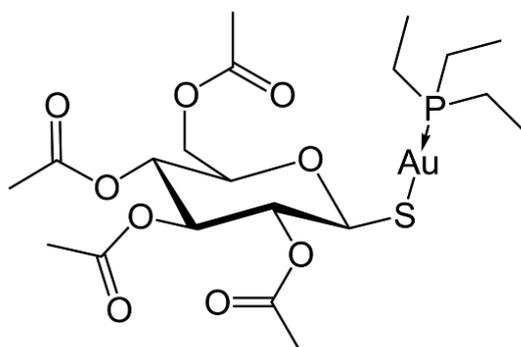


Рис. 18. Ауранофин

Полагают, что триэтилфосфин отвечает за мембранную проницаемость [63], а за быстрый гидролиз отвечает тетраацетилтиоглюкоза. По результатам проведенных исследований обнаружено, что ауранофин связывается с альбумином в сайте cys-34 благодаря лигандному обмену с SH группой остатка цистеина. На основе этих исследований можно предположить, что фармакокинетика комплекса находится в зависимости от лабильности связи металл–лиганд, в данном случае связи Au-S. Именно по этой причине биологический профиль препарата может измениться в результате модификации группы глюкозы.

Недавние исследования показали, что ауранофин проявляет антипролиферативную активность *in vivo* на клеточной линии лейкоза мышей P388 и показывает активность *in vitro* на клеточной линии лейкемии P388 и меланомы B16. Также стало известно о способности преодолевать устойчивость к цисплатину в клетках рака яичника человека. Это подтверждает гипотезу об механизме, отличном от механизма действия платины. Так, например, показано, что ауранофин является эффективным ингибитором фермента тиоредоксинредуктазы (TrxR) [64].

Большинство протестированных соединений Au проявили высокую активность в качестве противораковых агентов (Рис. 19). Данные комплексы эффективно ингибируют фермент TrxR, а также обладают значительным профилем активности для компонентов антиоксидантной цепи [65].

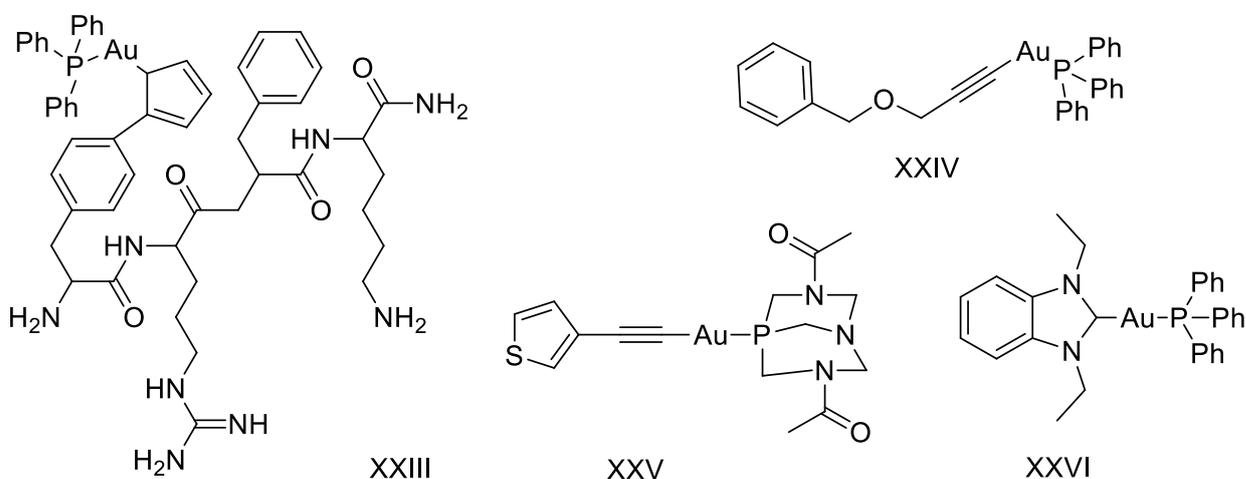


Рис. 19. Фосфиновые комплексы золота

В комплексах различного типа атом золота имеет характерные степени окисления +1 и +3, Au(0) встречается в коллоидных растворах. Большая часть препаратов Au представляют собой комплексы, в которых атом Au связан с серосодержащими лигандами. Соединения, обладающие высокой растворимостью в воде, имеют в своем составе гидрофильные группы (например, глюкозу), а также ауриотиогруппу (-S-Au-). Большое сродство золота к сере и действие солей золота в качестве ингибиторов различных ферментов дают возможность полагать, что терапевтический эффект обуславливается наличием связи с сульфгидрильными остатками [63].

В настоящее время усиленное внимание к препаратам Au связано с применением в медицине противоартритного лекарственного средства ауранофина и исследование данного препарата как антипролиферативного агента.

Так, комбинация ауранофина с витамином С применялась в исследовании *in vivo* на мышцах ксенотрансплантатов MDA-MB-231; результаты исследований показали отсутствие побочных эффектов и положительное влияние на уменьшение объема опухоли.

[66]. Более того, доступные комбинированные препараты активны против нескольких линий раковых клеток, и сравнительное исследование выявило в качестве возможного биомаркера в терапии простагландинредуктазы 1 (PTGR1) [67]. Недостатками комплексов золота, которые препятствуют их широкому использованию в качестве лекарственных средств, является их невысокая стабильность, быстрая деструкция и низкая селективность, а также недостаточность данных о молекулярных мишенях.

1.5.1. Тиоредоксинредуктаза как мишень для комплексов золота

Одной из мишеней, предлагаемых для комплексов Au, является тиоредоксинредуктаза TrxR. TrxR является Se-зависимым ферментом цикла тиоредоксина и содержит в активном центре особую пару селеноцистеин – цистеин (Рис. 20) [60]. Соединения золота избирательно реагируют с селеном, в результате чего образовавшийся аддукт ингибирует окислительно-восстановительную активность фермента [68, 69].

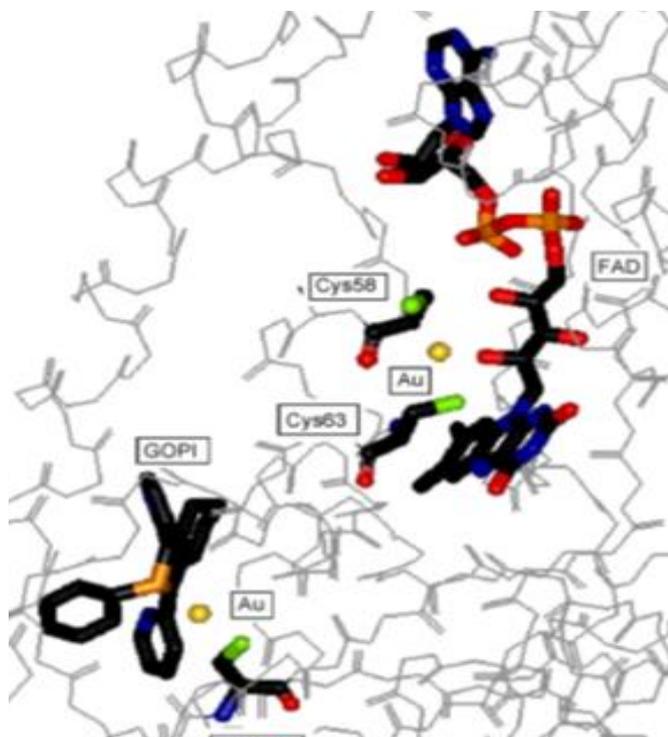


Рис.20. Активный центр тиоредоксинредуктазы (TrxR) с включенным атомом Au

Дисульфидная связь (Cys-S-S-Cys) в тиоредоксинредуктазе является ключевым фрагментом активного сайта. Из-за наличия данной связи фермент способен восстанавливать дисульфидные связи белков и различных факторов транскрипции (AP-1, NF-kB, p53). При этом тиоредоксин (в восстановленной форме) способен предотвращать апоптоз с помощью ингибирования связывания специфической киназы (ASK-1). Тиоредоксин обладает свойствами антиоксиданта, так как совместно с системой глутатиона нейтрализует активные

метаболиты кислорода (АМК), одновременно с этим обладая способностью донора электронов для многих пероксидаз [70] (Рис. 21).

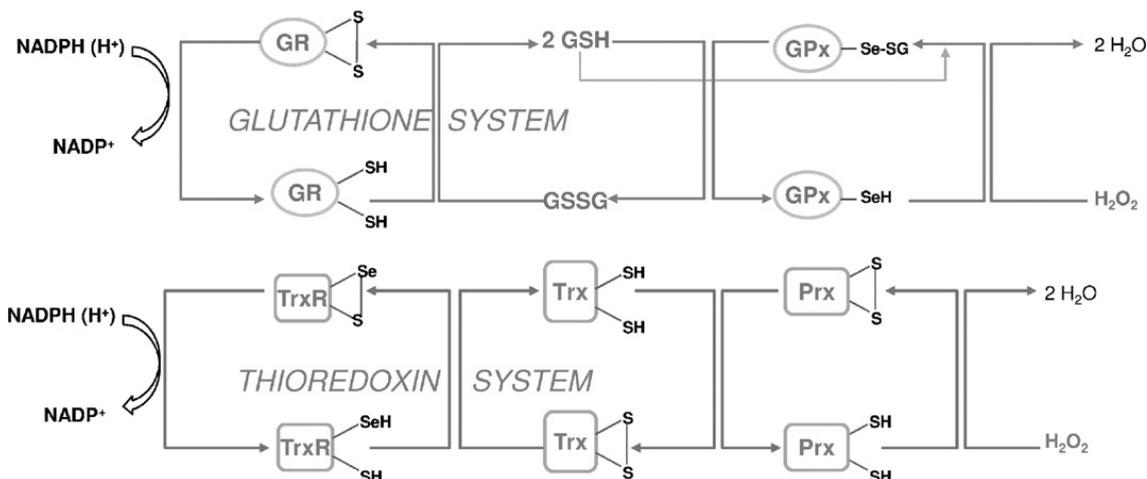


Рис. 21. Тиоредоксиновая и глутатионовая системы

1.5.2. Соединения Au(I) с дифосфиновыми лигандами

Серия комплексов золота с дифосфиновыми лигандами (Рис. 22) была исследована на антипролиферативную активность *in vitro* на клеточных линиях рака, резистентных к цисплатину [71].

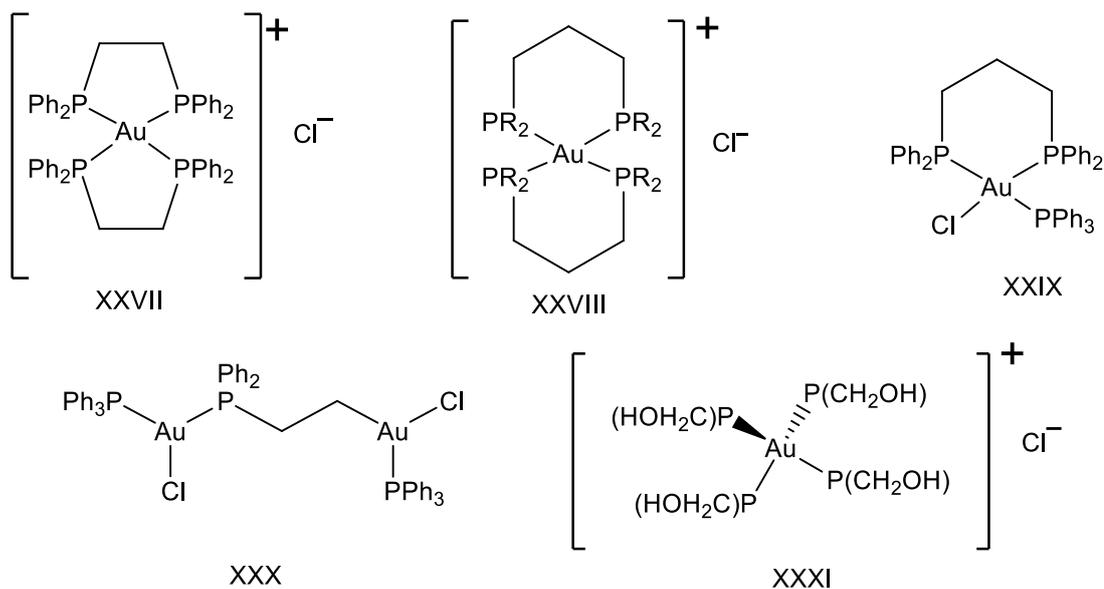


Рис. 22. Комплексы Au(I) с дифосфиновыми лигандами

Изучение механизма действия позволило заключить, что в отличие от платины ДНК не является основной мишенью для данных соединений, а их антипролиферативная активность непосредственно связана с возможностью влияния на функции митохондрий [72]. На основании проведенных исследований связи структура-активность была обнаружена оптимальная длина мостика, которая соединяет два атома фосфора в структуре соединения - мостик должен содержать 2 или 3 атома углерода.

Комплекс XXVII ($[\text{Au}(\text{dppe})_2]^+\text{Cl}^-$) имеет структуру тетраэдрического бисхелатного комплекса, проявляющего цитотоксичность *in vitro* и *in vivo*, и является ингибитором синтеза белка за счет препятствия белок-белковых взаимодействий в ДНК и запуска разрыва клеточных цепочек ДНК. Соединение имеет отличный от препарата ауранофин фармакологический профиль [73]. Аналогами координирующего лиганда dppe являются различные свободные дифосфины. Данные комплексы показывали активность на клеточной линии мышинового лейкоза P388. Однако обнаружено, что антипролиферативная активность соединений Au(I) практически не изменилась по сравнению со свободным лигандом, но эффективная доза оказалась значительно меньше.

На основании результатов исследований при модификации лигандов в структуре комплексов золота можно сделать следующие выводы:

- фенильные, этильные или бензильные группы значительно уменьшают или вовсе исключают наличие активности соединений;
- гетероциклические или циклогексильные фрагменты, напротив, увеличивают активность;
- к повышению активности приводят такие заместители как тиофенольные группы или атом фтора;
- к понижению или отсутствию активности приводят метокси-, трифторметильные и диэтиламиногруппы.

Однако несмотря на то, что комплексы Au(I) проявляют высокую антипролиферативную активность на клеточной линии мышинового лейкоза P388, эти соединения не вошли в клинические испытания, так как было обнаружено, что данные комплексы проявляют острую кардиотоксичность.

Соединение XXVIII с фрагментом пропилена обладает высокой избирательностью и направленно запускает апоптоз на клеточной линии рака молочной железы по сравнению с результатами, полученными для нормальных клеток. Индуцирование апоптоза происходит по митохондриальному пути, который включает процесс деполяризации митохондриальной мембраны и активацию ряда каспаз (каспаза 9 и каспаза 3). Следует также отметить, что данное соединение проявило способность к ингибированию тиоредоксинредуктазы TrxR и последующему накоплению комплекса в клетке, а точнее, в митохондриях [74].

Комплекс XXIX проявил низкую активность в диапазоне микромолярных концентраций на ряде клеточных линий рака, наилучшие результаты (0,01 μM) были получены на клеточной линии рака молочной железы MCF-7. Отмечено изменение морфологии ядра с последующим сигналом апоптоза, выделением цитохрома C,

изменением потенциала мембраны митохондрий и, наконец, ростом активности каспаз с последующим уменьшением экспрессии белков антиапоптотического процесса [75]. Однако показано, что в водном растворе происходит разложение комплекса, что в свою очередь затрудняет оценку фармакологического эффекта. Для биядерного катионного комплекса XXX была обнаружена цитотоксичность по отношению к нескольким линиям рака человека (SK-Mel-5 и JR-8), однако меньшая, чем для предшественника - комплекса XXIX. В случае комплекса XXXI, содержащего четыре аналогичных лиганда, наибольшая антипролиферативная активность была обнаружена на клеточных линиях рака человека (HCT116 и A549) в диапазоне наномолярных концентраций [75].

1.5.3. Тетразолсодержащие комплексы золота(I)

В ряду комплексов золота(I) с полиазотсодержащими азолами изучена серия 5-тиотетразолов золота(I) с фосфиновыми лигандами (Рис. 23). Структурная аналогия между этой группой комплексов золота(I) и ауранофином делает их интересными объектами для разработки противоопухолевых препаратов [76]. Оценена антипролиферативная активность 1-*R*-5-тиотетразолов золота(I) по отношению к двум клеточным линиям рака человека, а также ингибирующая активность по отношению к тиоредоксинредуктазе TrxR и глутатионредуктазе. Кроме того, антипролиферативную активность лучших кандидатов исследовали в отношении резистентных лейкозных клеточных линий [77].

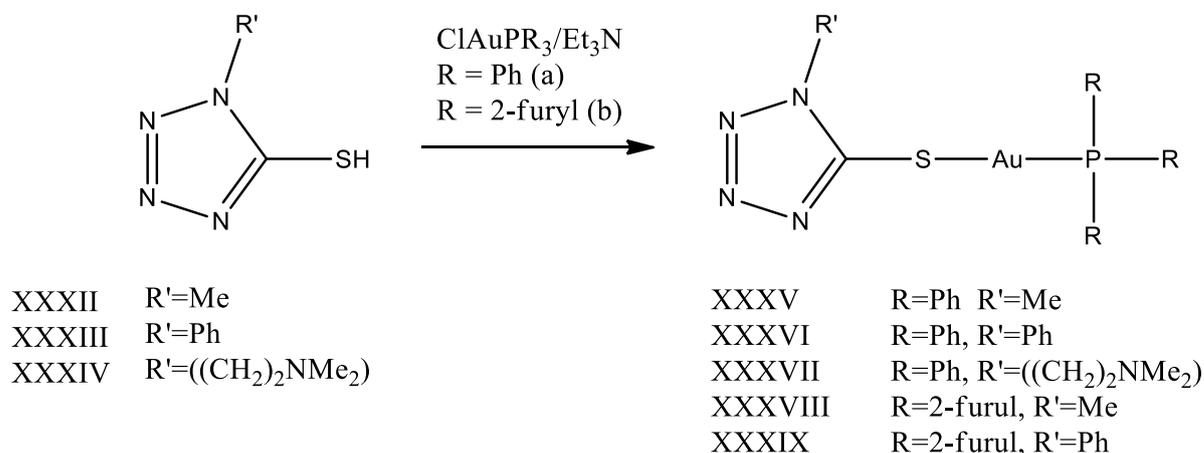


Рис. 23. 1-*R*-5-тиотетразолаты золота(I)

Тетразолсодержащие комплексы золота(I) оказались очень эффективными ингибиторами TrxR со значениями IC₅₀ в низком наномолярном диапазоне. За исключением комплекса XXXVIII, все соединения показали значения IC₅₀ в диапазоне 30–55 нМ и по меньшей мере 10-кратную селективность в отношении ингибирования TrxR. Во всех случаях комплексы XXXV – XXXIX были более эффективными ингибиторами

ферментов, чем соответствующие исходные фосфиновые комплексы с хлоридным лигандом. Тетразолсодержащие комплексы XXXV – XXXIX проявляют значительную антипролиферативную активность в отношении обеих линий раковых клеток человека (MDA-MB-231 и HT-29) со значениями IC_{50} , находящимися в микромолярном или низком микромолярном диапазоне (8,0 – 13,0 мкМ). Важно отметить, что выбранные соединения XXXV и XXXVIII показали высокую активность в клетках Nalm-6, сверхэкспрессирующих р-гликопротеин, устойчивых к винкристину, что указывает на то, что этот тип соединений золота может быть перспективен для разработки лекарств, преодолевающих резистентность.

1.5.4. Комплексы Au(I) и Au(III) с N-гетероциклическими карбенами

В настоящее время активно ведется исследование биологической активности соединений Au, содержащих в качестве лигандов N-гетероциклические карбены (NHC). Данное семейство лигандов по своим характеристикам и свойствам схожи с семейством фосфинов. В последние годы более 300 соединений изучены в качестве противораковых агентов [65]. Ряд соединений типа Au-NHC (Рис. 24) проявляют антипролиферативную активность в низком микромолярном диапазоне ($IC_{50} \leq 1$ мкМ) [65, 78]. Изученные соединения обладают антипролиферативной активностью благодаря способности быстро преодолевать липидный бислой и накапливаться в митохондриях, тем самым повышая потенциал митохондриальной мембраны [79].

Метод получения комплексов золота данного типа может существенно варьироваться, исходя из типа и природы используемого лиганда. Соединения типа Au-NHC, как правило, синтезируются в две стадии: первой стадией является получение соли имидазола, после чего на второй стадии синтезируют карбен NHC и вводят в реакцию с комплексом Au(I) или Au(III) с лабильным лигандом [80].

В случае несимметричных лигандов для производных NHC первым этапом является получение серебряного комплекса Ag-NHC, а потом при помощи реакции переметаллирования атома Ag на атом Au и добавления депротонированного лиганда получают целевое соединение [81].

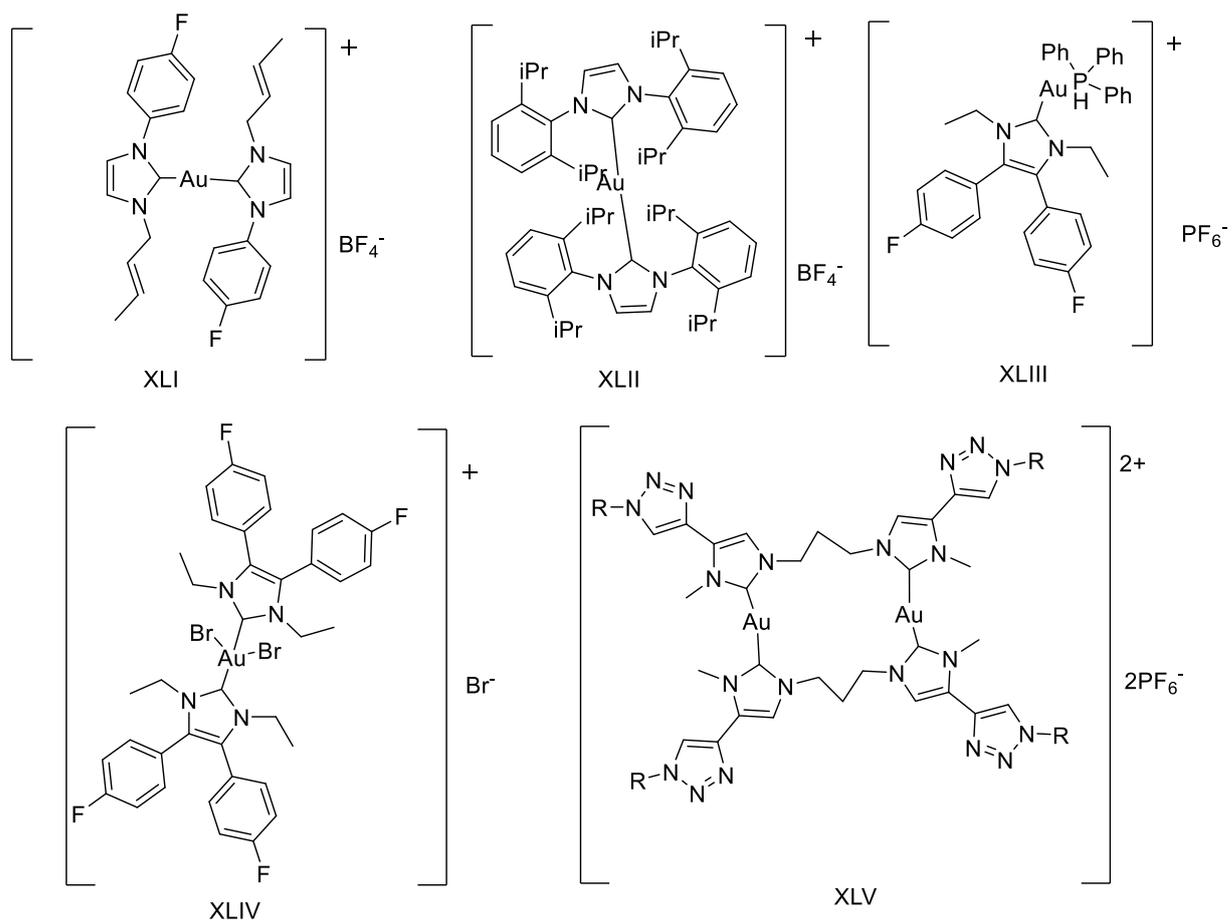


Рис. 24. Комплексы Au(I) (XL-XLIII) и Au(III) (XLIV-XLV) с лигандами типа NHC

Отдельно следует отметить исследования серии комплексов карбенов типа NHC-Au-NHC (Рис. 25) [82].

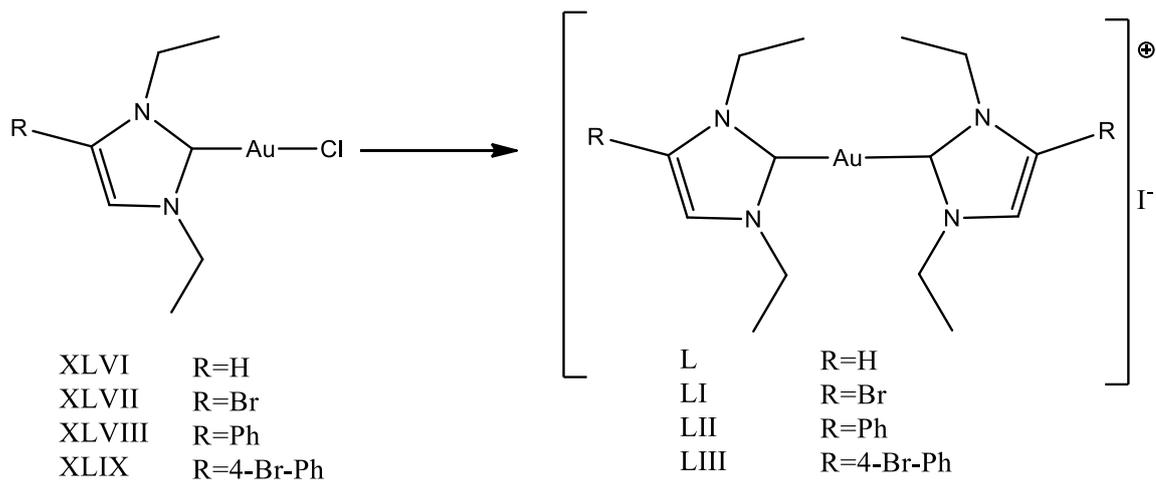


Рис. 25. Карбены золота (I) типа NHC-Au-NHC.

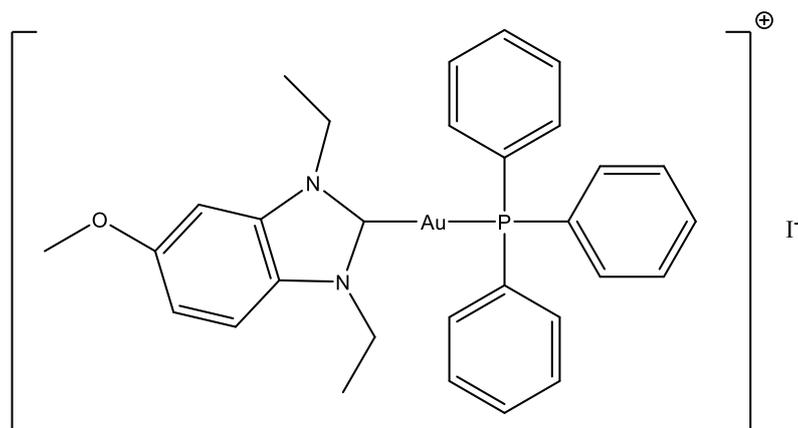
Комплексы XLII и XLIII с лигандами NHC на основе фенилимидазола обладают существенно более высокой активностью, чем ауранофин, и IC_{50} достигают значений в диапазоне 0,05–0,18 мкМ. Бромсодержащие соединения обладают более низкими значениями IC_{50} , чем соответствующие не содержащие брома соединения (при сравнении результатов для пар L/LI и LII/LIII). Ни в одном случае не удалось достичь избирательной токсичности в отношении опухоли, так как эффекты против линии клеток почки человека RC-124 были сопоставимы с эффектами против линий опухолевых клеток [81, 83].

Бискарбеновые комплексы L-LIII проявляли высокую цитотоксическую активность в отношении раковых клеток ($IC_{50} = 0,05–5,54$ мкМ), наиболее выраженную в случае фенилимидазольных и бромсодержащих лигандов NHC (наиболее активен комплекс LIII: $IC_{50} = 0,05–0,18$ мкМ). По сравнению с ранее изученными производными карбена (XLVI–XLIX) была отмечена значительно более высокая активность при аналогичной зависимости структура-активность (например, положительный эффект введения в структуру фенилимидазола) [84].

По данным последних исследований в настоящий момент ни один из комплексов золота Au-NHC не находится на стадии клинических испытаний. Возможно, это связано с отсутствием строго определенной мишени для соединений этого семейства.

1.5.5. Исследования механизма действия комплексов Au с гетероциклическими карбенами

Ключевым вопросом при исследовании карбеновых комплексов золота является детальное представление о молекулярных механизмах, лежащих в основе их активности. С этой целью проведено изучение комплекса [трифенилфосфан-(1,3-диэтил-5-метоксибензилимидазол-2-илиден)]золота(I) иодидом (далее - Au(I)NHC) (Рис. 26) [85].



LIV

Рис.26. Карбеновый комплекс типа Au(I)NHC.

Данные о наблюдаемой блокировке дыхания в клетках рака толстой кишки свидетельствуют о том, что митохондрии могут быть непосредственно вовлечены в механизм действия Au(I)NHC. По-видимому, происходит нарушение митохондриальных функций, что может также происходить с участием других клеточных механизмов, например, через повреждение ДНК.

Важно отметить, что 5 мМ Au(I)NHC блокировали дыхание митохондрий печени мыши в той же степени, что и ингибитор дыхания ротенон (Рис. 27), который также вводили в концентрации 5 мМ. Показано, что Au(I)NHC способен проникать через внешнюю мембрану митохондрий. В дальнейших исследованиях обнаружено постепенное увеличение концентрации цитохрома С, высвобождаемого из митохондрий печени мыши через 2 ч после обработки Au(I)NHC, тогда как содержание этого белка снижалось в митохондриальной фракции.

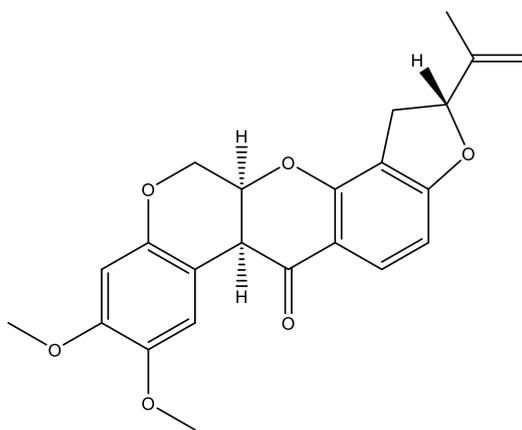


Рис. 27. Ротенон

Поскольку митохондрии считаются источником АМК, а комплекс золота оказался эффективным ингибитором TrxR, проведен анализ образования АМК в клеточных линиях Jurkat и K562 в ответ на обработку Au(I)NHC. Обе клеточные линии продемонстрировали существенное увеличение уровня АМК, превышающее их продукцию, индуцированную положительным контролем камптотецином, цитотоксическим ингибитором топоизомеразы I. Увеличение АМК также коррелировало с использованными концентрациями Au(I)NHC. Основываясь на полученных результатах, можно предположить, что окислительный стресс в ответ на обработку Au(I)NHC может быть достигнут за счет ингибирования как цитозольной TrxR1, так и митохондриальной TrxR2, хотя отдельное влияние ингибирования любой изоформы фермента на индукцию окислительного стресса до сих пор остается неоднозначным [86, 87].

С целью интерпретации результатов исследования механизма действия была создана сигнальная модель, которая показала, что Au(I)NHC селективно ингибирует TrxR и что для проявления этой активности необходим атом золота(I). Этот факт согласуется с

предыдущими исследованиями, предполагающих, что TrxR является мишенью соединений золота и, в частности, комплексов Au(I)-NHC. Тиоредоксин Trx является основным субстратом фермента TrxR как в цитоплазме, так и в митохондриях, и снижение активности TrxR приводит к уменьшению содержания восстановленной формы (активной) Trx. Это, в свою очередь, вызывает неспособность клеток нейтрализовать эндогенные АМК. Известно, что ингибирование TrxR само по себе смещает окислительно-восстановительное состояние клетки в сторону более окисленных условий, поскольку этот фермент восстанавливает широкий спектр субстратов. Кроме того, известно, что ионы металлов могут быть источником экзогенных АМК, а молекулы Au(I)NHC могут оказывать особое влияние на общий дисбаланс окислительно-восстановительного статуса клеток. В связи с этим наблюдалось резкое увеличение уровня клеточных АМК, ведущее к окислительному взрыву.

Окисленный Trx активирует другой важный регулятор апоптоза, гомолог фосфатазы и тензина (PTEN). PTEN стимулирует апоптоз, ингибируя внутриклеточную протеинкиназу Akt1, ответственную за рост и пролиферацию клеток. Наконец, Au(I)NHC существенно ингибирует аутофосфорилирование протеинкиназы FAK. Это явный проапоптотический сигнал, который, как известно, способствует переключению фокальных контактов и способствует округлению клеток, что приводит к частному случаю клеточной гибели путём апоптоза - аноикису. Способ дефосфорилирования FAK напоминает профиль изменения кинетического импеданса, который является прямым критерием клеточной адгезии и опосредуется FAK.

Таким образом, полученные данные указывают, что Au(I)NHC индуцирует апоптоз в раковых клетках по меньшей мере тремя различными путями. Au(I)NHC ингибирует тиоредоксинредуктазу и вызывает критический дисбаланс в клеточном окислительно-восстановительном гомеостазе [85], хотя остается открытым вопрос о том, какие изоформы, цитоплазматические, митохондриальные или и те, и другие ответственны за наблюдаемые эффекты. Au(I)NHC, по-видимому, непосредственно влияет на митохондрии, быстро и необратимо ингибируя их дыхательную активность. Также было выявлено несколько ранних сигнальных событий, связанных с повреждением ДНК, что указывает на то, что ДНК, возможно, является еще одной, но косвенной мишенью действия Au(I)NHC.

Все наблюдаемые процессы приводят к необратимому клеточному стрессу с накоплением нескольких проапоптотических сигналов, приводящих к запрограммированной гибели клеток [88].

1.5.6. Комплексы золота с циклическими алкил(амино)карбенами

Препарат ауранофин имеет серьезные побочные эффекты из-за его нежелательного связывания с остатками цистеина белков сыворотки и внутриклеточных белков. Более прочные связи лиганд-металл образуются в комплексах золота (I) при замене триэтилфосфинового лиганда на N-гетероциклические карбены (NHC) [89].

Другое семейство карбенов - циклические алкил(амино)карбены (СААС), представляются перспективными кандидатами для создания лекарственных средств благодаря своим особым стерическим и электронным свойствам (Рис. 28).

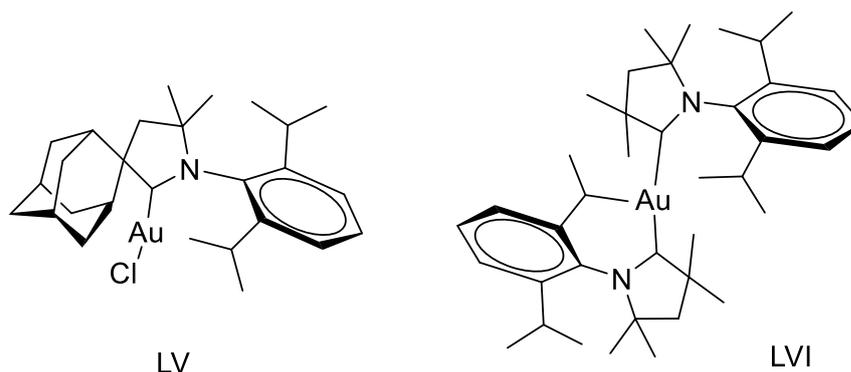


Рис. 28. Алкил(амино)карбены золота

Комплексы LV и LVI на порядок более эффективны по отношению к клеткам HL-60 и MCF-7 и, что удивительно, по сравнению со схожими по строению ранее описанными карбеновыми комплексами (Au-NHC). Оба комплекса LV и LVI проявили себя как эффективные антипролиферативные агенты со значениями IC_{50} вплоть до субмикромольных, в том числе по отношению к клеткам рака легкого A549, которые были резистентны к цисплатину [90]. Дальнейшие исследования данного семейства (Рис. 29) показали, что цитотоксическая активность зависит от структуры соединения и клеточной линии.

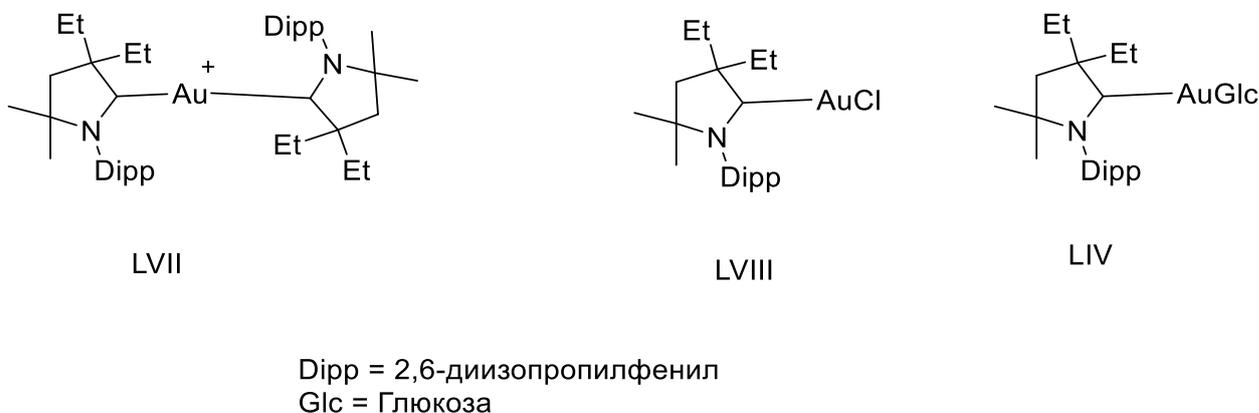


Рис. 29. Комплексы золота с циклическими алкил(амино)карбенами типа СААС

В экспериментах с использованием клеток HeLa активность снижалась в следующем ряду: LVII ~ LVIII > ауранофин > LIX, тогда как против клеток A549 и HT1080 наблюдался другой порядок активности: LVII > ауранофин > LIX ~ LVIII, а при воздействии на клетки Саov-3 активность менялась в ряду: LVII > ауранофин > LIX > LVIII. В целом комплексы LVIII и LIX вызывали гибель всех клеточных линий со значениями IC₅₀ в микромолярном диапазоне. Интересно отметить, что соединение LVII, содержащее два карбеновых лиганда оказалось более цитотоксичным, чем другие, с более низкими значениями IC₅₀ на 1–2 порядка по отношению ко всем клеточным линиям [91].

Эта тенденция ранее наблюдалась для комплексов золота (I), с гетероциклическими карбенами ННС, и связана со способностью делокализованных липофильных катионов проходить через гидрофобные барьеры и митохондриальные мембраны. Интересно, что комплекс LVIII, который является наиболее липофильным соединением, показал самые низкие значения поглощения и цитотоксичности на клетках Саov-3. В ряду этих комплексов СААС более низкая липофильность связана с более высоким клеточным поглощением и более высокой цитотоксичностью. Комплексы LVIII и LIX индуцируют ранний апоптоз, после чего клетки, вероятно, подвергаются вторичному некрозу, что приводит к увеличению числа некротических клеток по сравнению с клетками, подвергающимися апоптозу.

Исследования показали, что комплексы типа СААС, по-видимому, слабо ингибируют TrxR, предполагая, что ингибирование TrxR путем связывания с сайтом селена вряд ли будет первичной внутриклеточной мишенью для данных соединений. В настоящее время продолжают исследования для понимания возможного механизма действия этих соединений.

1.5.7. Конъюгаты золота с известными лекарственными препаратами

Комбинированная терапия является известным методом, а создание гибридных препаратов относится к перспективным направлениям, открывающим возможность создавать комбинированные лекарственные препараты с различными активными фрагментами в одной молекуле.

Ярким примером данной группы является конъюгат комплекса золота с препаратом эрлотинибом (Рис. 30). Данный препарат используется для лечения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и рака поджелудочной железы. В частности, он используется при НМРЛ с мутациями в рецепторе эпидермального фактора роста [92].

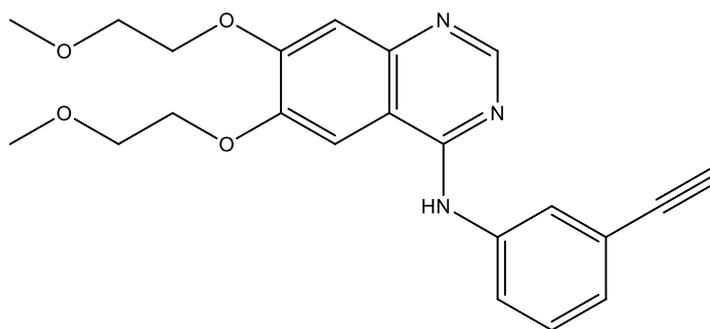


Рис. 30. Эрлотиниб

Антипролиферативную активность конъюгата золота и эрлотиниба LX (Рис. 31) оценивали на панели раковых клеток молочной железы MCF-7 (EGFR-) и MDA-MB-231 (EGFR+), клеточной линии аденокарциномы толстой кишки HT-29, а также неонкогенных клеточных линий RC. Ауранофин также оценивали в тех же экспериментальных условиях, что и положительный контроль препарата [93].

В целом, конъюгат LX проявлял более высокую цитотоксическую активность, чем эрлотиниб, в отношении как раковых, так и нормальных клеток, при этом значения IC_{50} находились в диапазоне от 1 до 4 мкМ. Эти значения находятся в пределах активности известных цитостатиков, таких как цисплатин, 5-фторурацил и изученные производные фосфинов золота(I) [94].

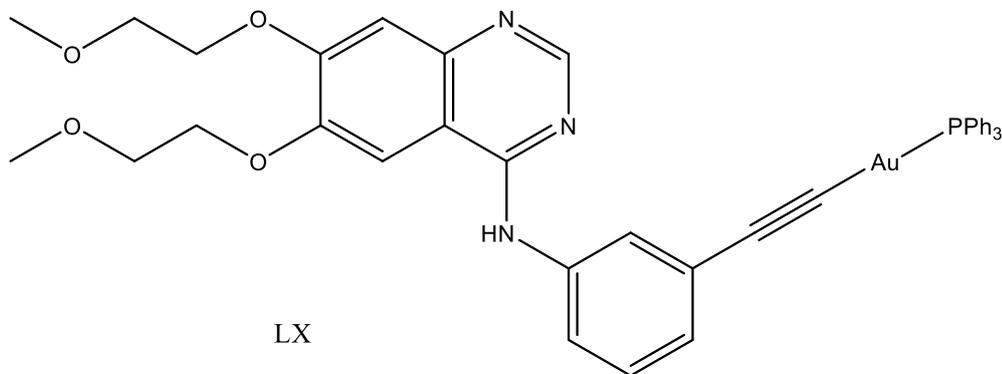


Рис. 31. Конъюгат золота с эрлотинибом

Эрлотиниб в исследованиях на клеточной линии MDA-MB-231, которая является моделью тройного негативного рака молочной железы, проявляет довольно низкую активность. Однако обнаруженная высокая цитотоксичность конъюгата LX на этой же линии может быть объяснена его специфическим внутриклеточным накоплением. Этот результат указывает на то, что подобные конъюгаты будут иметь механизм действия, отличный от механизма действия органического лекарственного препарата. Последующая серия клеточных экспериментов окончательно подтвердила это предположение.

Известно, что увеличение транслокации LC3 вызывается благодаря свободному дррт, при этом данный эффект оказывает ниже по сравнению с комплексами золота LXIV и LXV. Изучение влияния природы заместителей на активность комплексов продемонстрировало, что соединения Au LXII или LXIII, которые не содержали в своей структуре фосфиновых лигандов (Рис. 33), проявили меньшую активность. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что комплексы с фосфиновыми лигандами индуцируют аутофагию более эффективно по сравнению с остальными тестируемыми соединениями.

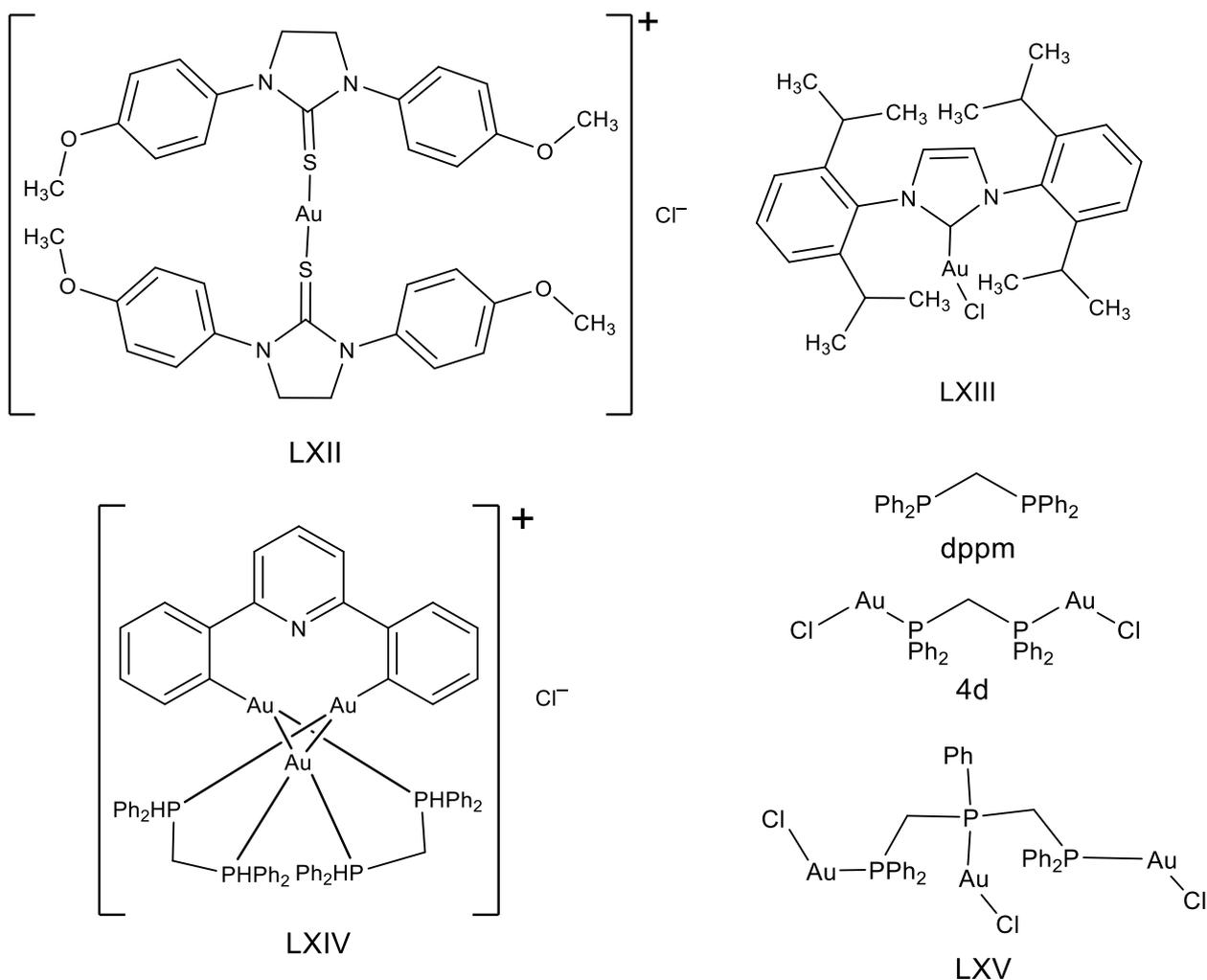


Рис. 33. Комплексы Au(I), вызывающие аутофагию

Далее с помощью метода просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), было показано наличие большого числа вакуолей при исследовании влияния на клетки комплекса LXIV, также при увеличении были замечены аутофагосомы. При этом, только при обработке LXIV и LXV было выявлено накопление аутофагосом и эффект схожий с рампицином. Это указывает, что фосфиновая природа лигандов ведет к моделированию аутофагии при помощи накопления аутофагосом.

На данный момент ведутся дальнейшие исследования механизма аутофагии, которую вызывают комплексы золота с фосфиновыми лигандами, и также изучается зависимость структура-активность и ее влияние на аутофагический эффект.

Основываясь на изложенных выше данных, можно полагать, что для соединений золота существуют несколько механизмов действия:

1. Связывание с ДНК (аналогично с препаратами Pt).
2. Ингибирование тиоредоксинредуктазы и глутатионредуктазы.
3. Запуск окислительного стресса.
4. Индуцирование аутофагии.
5. Накопление в митохондриях и, как следствие, деполяризация, выброс проапоптотических факторов и активация каспаз.

1.6. Мультицелевые препараты на основе глюкозы в качестве антипролиферативных агентов

Мультицелевые препараты, которые содержат больше, чем один функциональный фрагмент, могут связываться как с ДНК, так и с другими биомолекулярными мишенями в клетках раковых новообразований.

В случае комплексов металлов определяющим фактором мультицелевости является наличие органических лигандов с разными биологическими функциями. В некоторых случаях в качестве лигандов могут использоваться уже известные лекарственные соединения с изученным механизмом действия и установленными мишенями [96].

Для поддержания жизнедеятельности и неконтролируемого деления раковым клеткам необходимо повышенное количество глюкозы, поскольку они зависят от процесса аэробного гликолиза для образования АТФ из-за гипоксической среды (на 1 моль глюкозы генерируется 4 моля АТФ). В то же время здоровые клетки генерируют 36 молей АТФ на 1 моль глюкозы, что является более эффективным процессом [97].

Благодаря высокой зависимости от анаэробного гликолиза, в раковых клетках происходит процесс сверхэкспрессии мембранных белков, которые отвечают за перенос глюкозы [98, 99]. Из этого можно сделать вывод о том, что данные белки могут представлять перспективную мишень для лекарственных препаратов [100]. Например, модифицированные фрагментом глюкозы аналоги оксалиплатина LXVI-LXVIII (Рис. 34), в десятки раз более растворимы в воде, чем оригинальный оксалиплатин, и показывают цитотоксичность *in vitro* на порядок выше на серии клеточных линий рака человека Y460, Du145 и A549 [101].

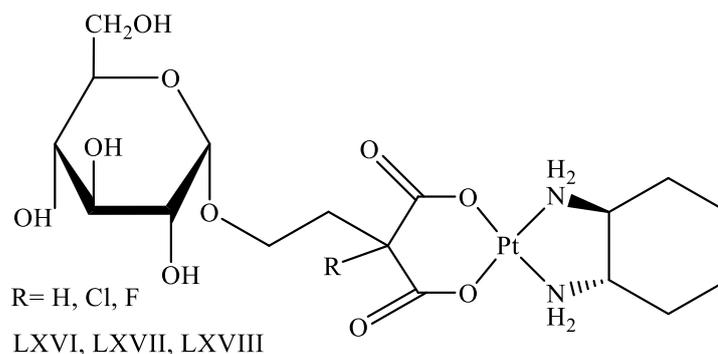


Рис. 34. Аналоги оксалиплатина LVXVI-LVXIII, содержащие остаток глюкозы

Для лекарственных средств, содержащих в составе молекул атом металла, например платину или золото, одним из важных свойств является повышение растворимости в водных растворах, что позволяет понизить общую токсичность, а также облегчить вывод используемого препарата из организма и, в то же время, понизить дозу, что может способствовать созданию других схем лечения и комбинаций.

Изучение зависимости структура-активность для группы изомеров, является одним из важнейших этапов исследований в медицинской химии. Данные кристаллографии показали, что одну из главных ролей во взаимодействии между остатками мембранных белков и сахаром играют ОН-группы благодаря образованию водородных связей [102]. Таким образом, главным вектором исследований является способность предсказать положение наиболее подходящей гидроксильной группы глюкозы, с которой может быть связан цитотоксичный агент.

Проведены исследования гликоконъюгатов Pt(II) [63], в которых в качестве такого агента используется [(*транс*-1,2-диаминоциклогексан)(2,2-диметилмалонат)] платины, который соединен с остатком глюкозы при помощи углеродного линкера. Причем глюкоза в данных соединениях находится в разных положениях (C1 α , C2-C6, C1 β) (Рис. 35).

Многостадийный синтез таких соединений, как правило, включает использование защитных групп (Схема 1).

На основании проведенных исследований был сделан вывод о влиянии положения заместителя на биологическую активность. Так, например, было обнаружено, что накопление в опухолевых клетках конъюгатов LXXI и LXIX происходило значительно эффективнее, чем накопление остальных изомеров. Также было показано отсутствие какого-либо различия в активности всего ряда конъюгатов на нераковых клетках, в которых отсутствует экспрессия транспортера - белка-переносчика глюкозы GLUT-1.

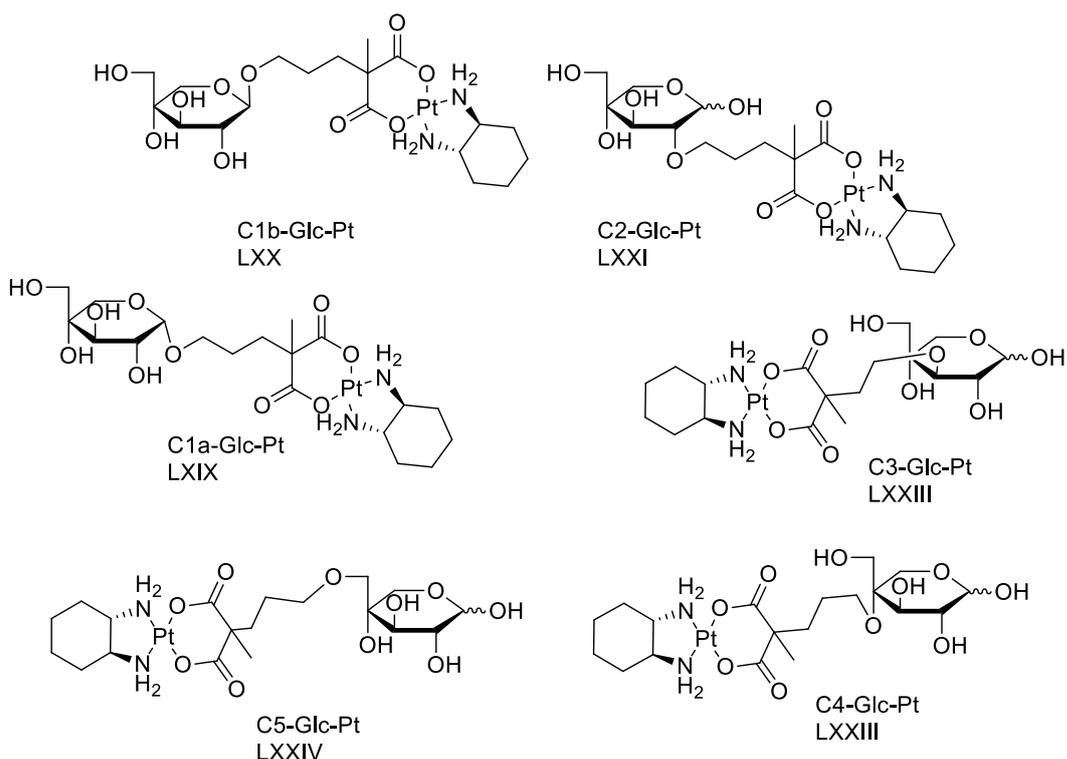


Рис. 35. Изомеры гликоконъюгатов Pt(II) LXXI-LXXIV

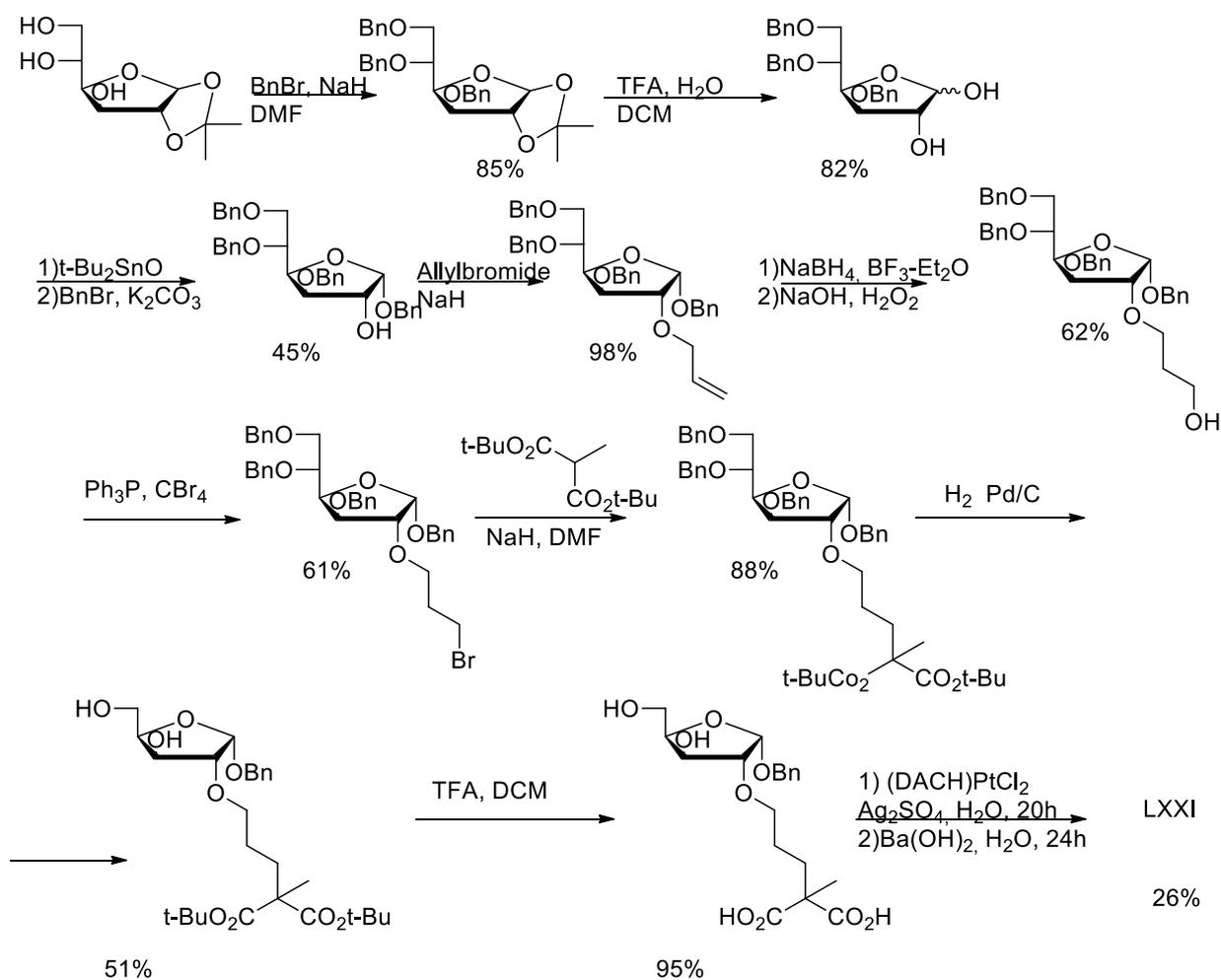


Схема 1. Многостадийный синтез комплекса платины с фрагментом глюкозы LXXI

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что препараты такого типа перспективны для повышения селективности действия. Конъюгат LXXI проявил самую высокую антипролиферативную активность с IC_{50} на клетках линии аденокарциномы простаты DU145, что говорит о наибольшей селективности в отношении транспортера GLUT-1, в то время как соединение LXXIII обладало наименьшей активностью и селективностью. На основании результатов данного детального изучения конъюгатов, можно предположить, что оптимальным положением глюкозы для избирательной доставки лекарства является положение C-2.

Помимо аналогов комплексов металлов с различными фрагментами глюкозы, широко изучены конъюгаты, которые не содержат в своем составе атома металла. Причиной этому стала та же чрезмерная зависимость от аэробного гликолиза и высокая скорость поглощения глюкозы опухолевыми клетками по сравнению с нормальными. Данное направление развивается благодаря широкому применению в клинике препарата ^{18}F -FDG (Рис. 36), который представляет собой аналог глюкозы с радиоактивной меткой для визуализации метастазов и опухолей [103].

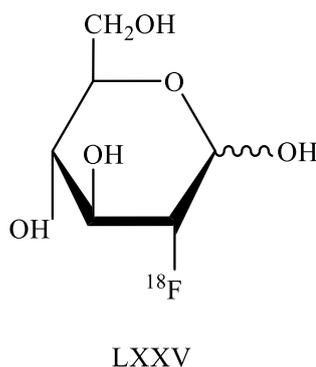
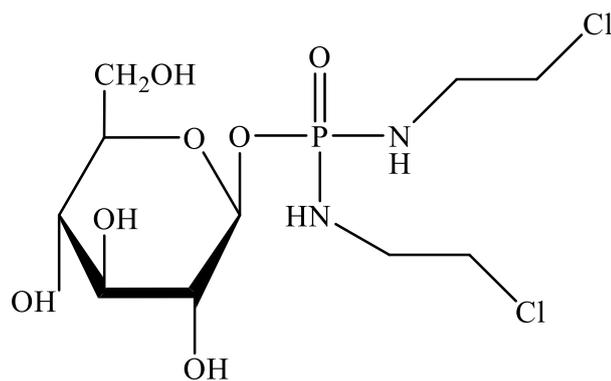


Рис. 36. Препарат ^{18}F -FDG

В ряду первых препаратов, которые были специально разработаны и оценены как цитостатические средства для борьбы с раком, в первую очередь следует отметить глүфосфамид. LXXV (Рис. 37). Данное соединение проявляло активность на уровне с агликоном ифосфамида, механизм которого заключается в ацилировании ДНК, но при этом антипролиферативная активность препарата заметно уменьшалась при одновременном введении 0.1 мМ переносчиков транспортера GLUT-1. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что проникновение глүфосфамида в клетки частично осуществляется благодаря рецептору GLUT [104]. Но несмотря на детальное исследование данного соединения и проведенные биологические испытания *in vitro/in vivo*, вывод этого соединения в качестве противоракового препарата не продвигается в связи с побочными эффектами - острая почечной и гематологической токсичности [105, 106].



LXXVI

Рис. 37. Глуфосфамид LXXVI

Валидированной мишенью для противораковых препаратов является ДНК, однако в настоящее время ведется поиск и разработка новых препаратов с альтернативными механизмами действия и мишенями (Рис. 38). Получено экспериментальное доказательство того, что соединение LXXVII ингибирует белок Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазу (MGMT) – белок репарации ДНК [107]. Данный конъюгат является меньшим по силе ингибитором, чем агликон, однако этот недостаток можно преодолеть повышением концентрации. Помимо этого доказано, что данное соединение эффективнее ингибирует рост опухоли в сравнении с агликоном, при этом не являясь токсичным в тех концентрациях, которые необходимы для снижения Об-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы [108]. Конъюгаты LXXVIII и LXXIX — это производные гидроксихинолинов, способные проявлять цитотоксичность благодаря поглощению кофактора роста опухоли Cu(II) [109, 110]. Данные производные были получены при попытке увеличить векторность доставки препаратов, однако показали антипролиферативную активность на порядок ниже, чем исходные агликоны [111].

Комплекс LXXX является аналогом антибиотика гелдамицина, который способен ингибировать белок теплового шока Hsp90 [112]. Следует отметить, что полученный комплекс также проявил активность ниже, чем исходные агликоны на клеточной линии рака толстой кишки человека SW480. Конъюгат LXXXI с кадаленом, исходный агликон которого антиоксидант, также является сильным химиопрофилактическим агентом и проявляется как слабый антипролиферативный препарат *in vitro* (IC₅₀ ~ 34.9 мкМ, для кадалена ~ 193.7 мкМ), однако в клинических исследованиях *in vivo* при пероральном введении препарата наблюдалось уменьшение опухоли более чем на 40% [113, 114].

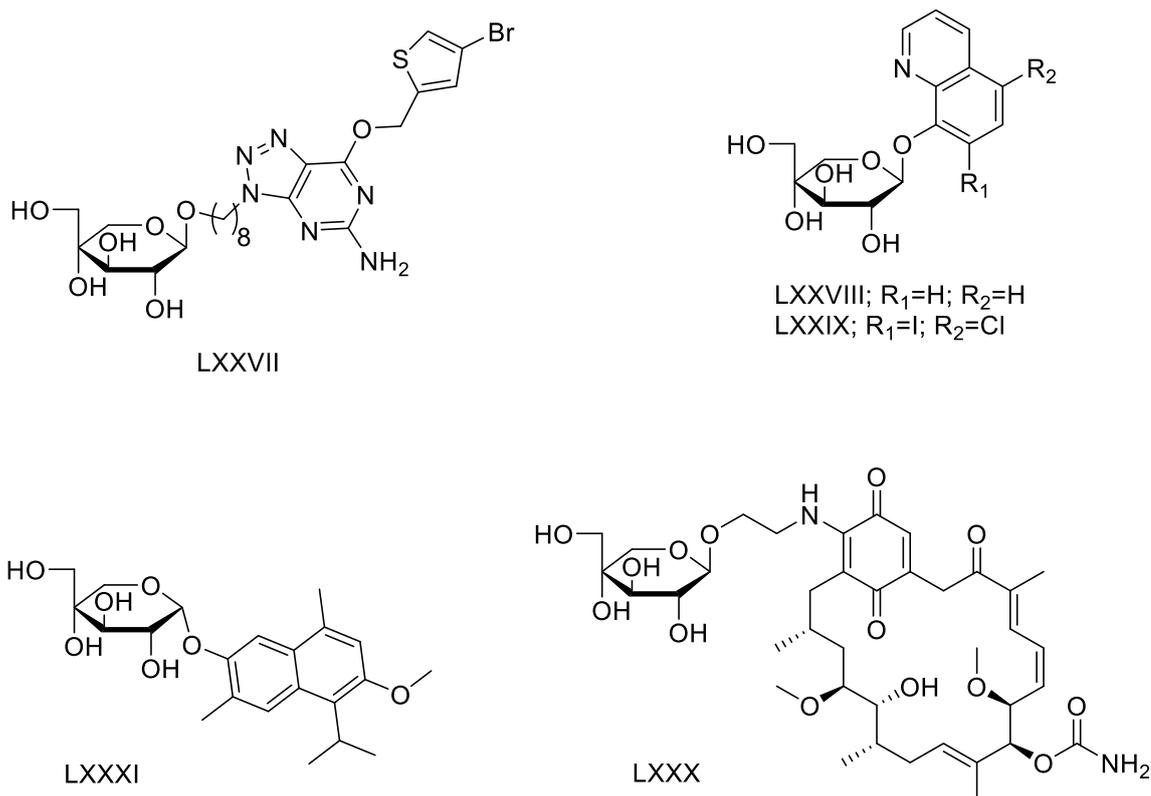
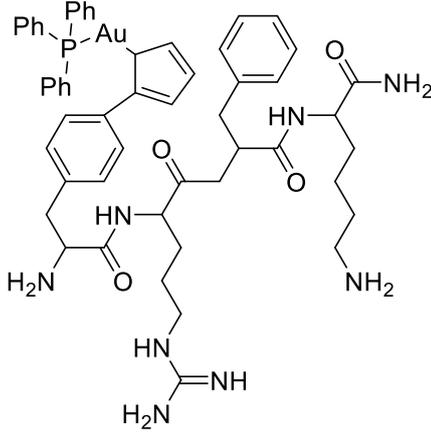
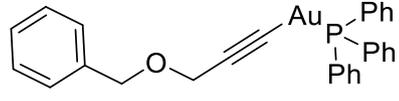
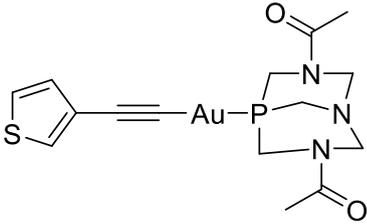
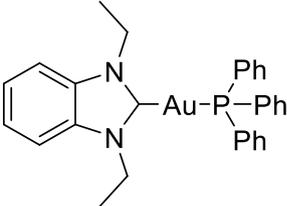
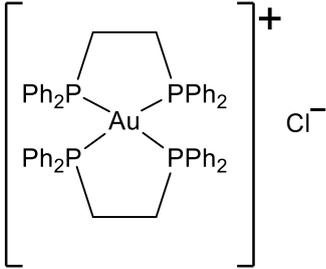
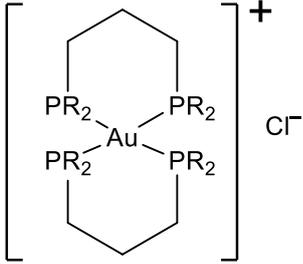
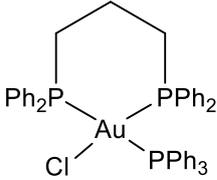
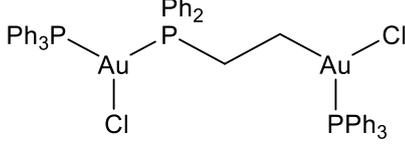
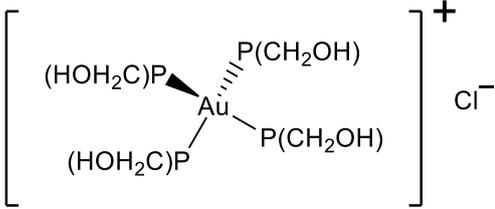
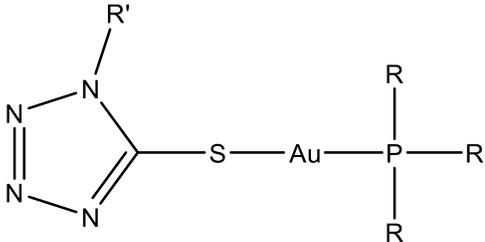
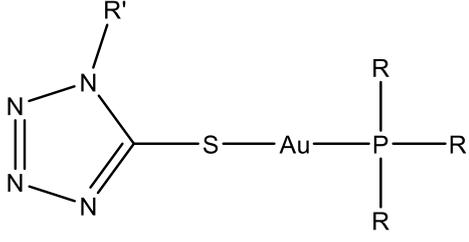


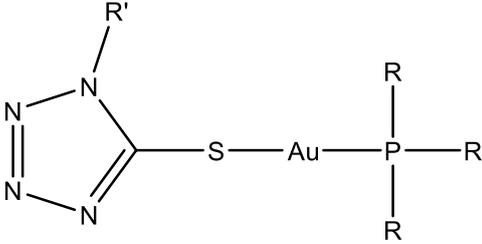
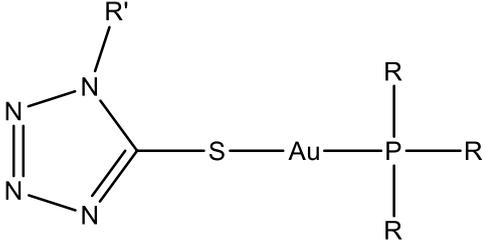
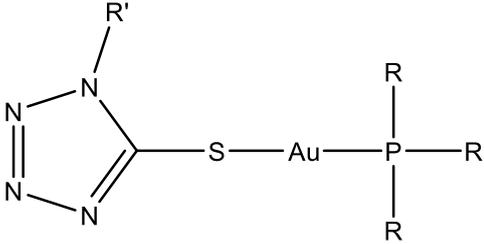
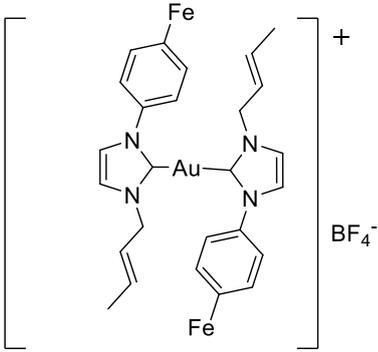
Рис. 38. Кобьюгаты глюкозы LXXVII-LXXXI, действующие на различные мишени

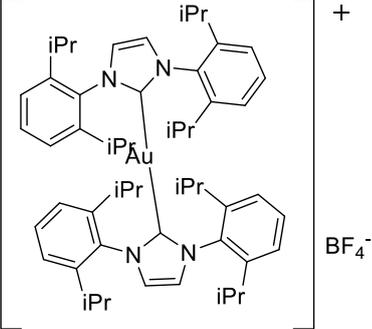
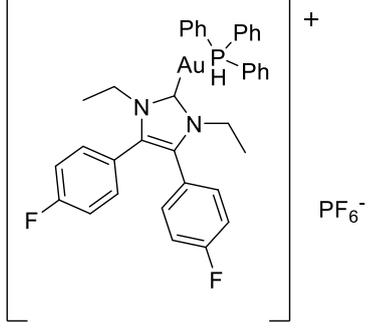
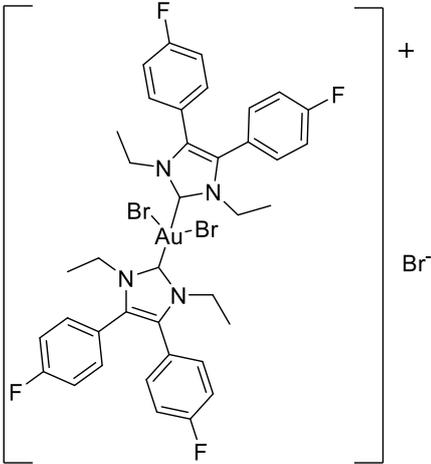
Таблица 3. Значения IC₅₀ соединений золота для различных клеточных линий.

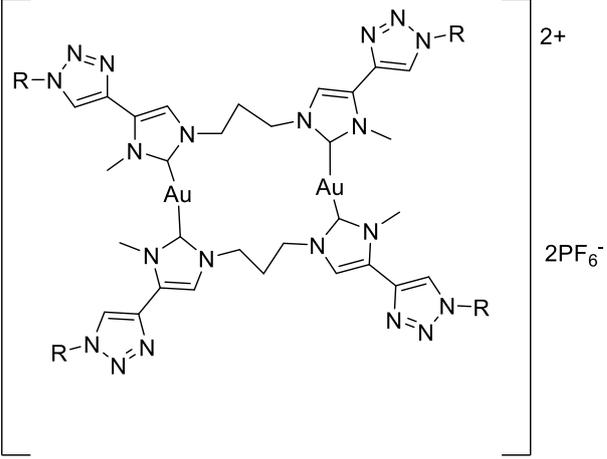
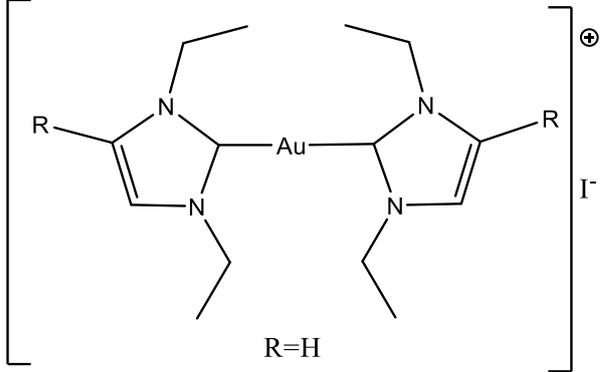
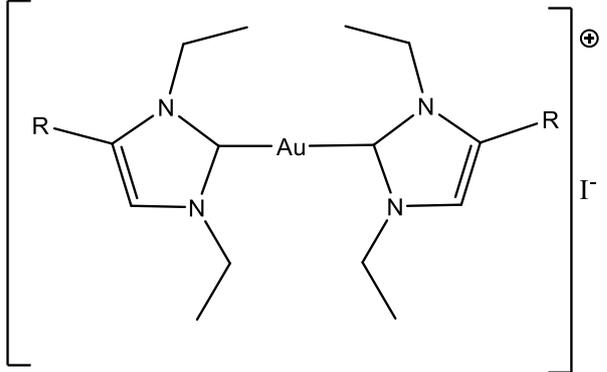
Соединение	IC ₅₀ , μM / Клеточная линия
 <p style="text-align: center;">XXIII</p>	45.5 ± 8.3 (A2780)
	10.2 ± 3.7

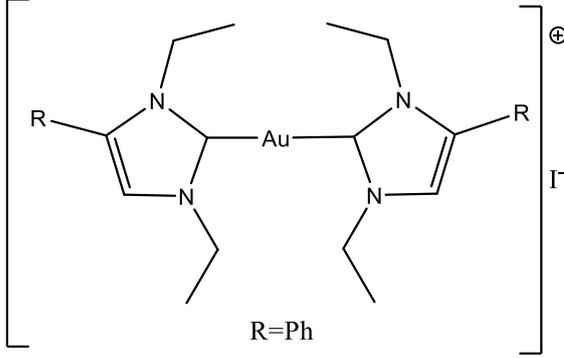
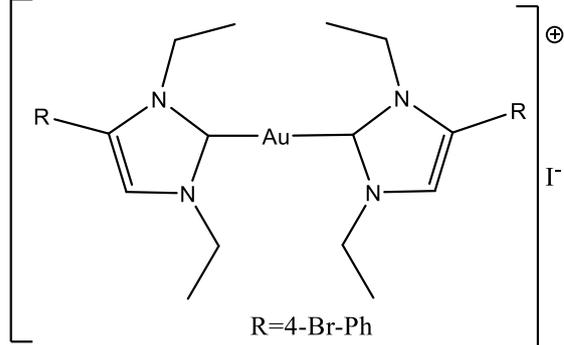
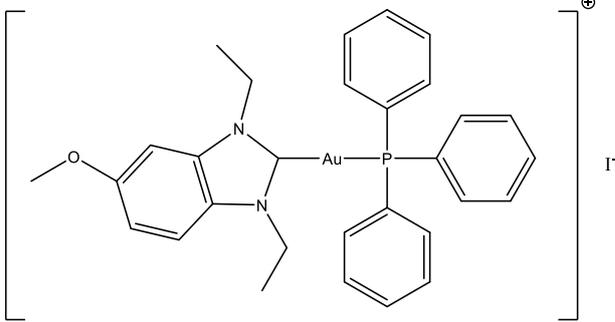
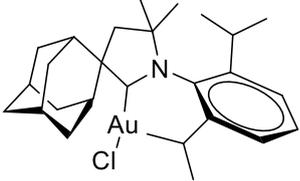
XXIV	(A2780)
	17.3 ± 3.1 (A2780)
XXV	
	20.1 ± 9.5 (A2780)
XXVII	
	6.1 ± 0.5 (P388) Cl^-
XXVIII	
	7.3 ± 0.9 (P388) Cl^-
XXIX	
	8.2 ± 0.7 (P388)

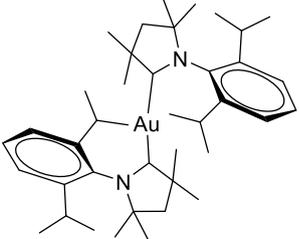
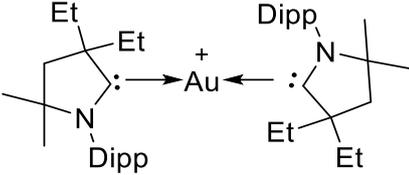
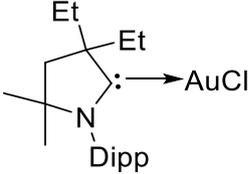
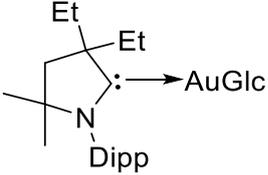
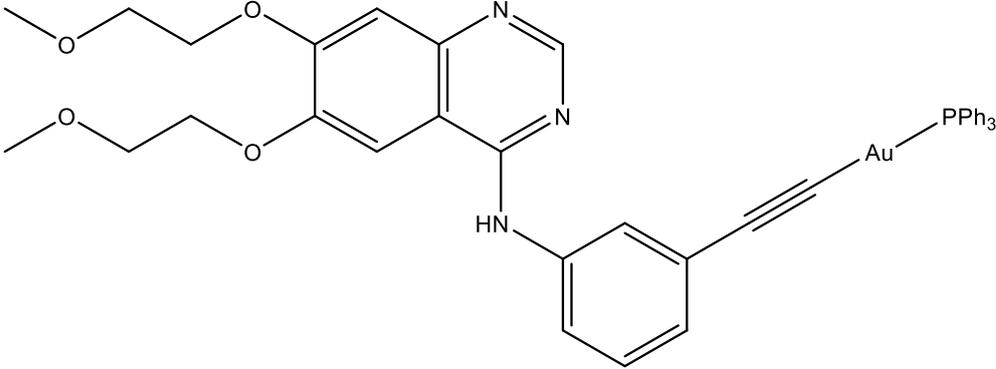
XXIX	
 <p style="text-align: center;">XXX</p>	6.9 ± 0.4 (P388)
 <p style="text-align: center;">XXXI</p>	9.1 ± 0.9 (P388)
 <p style="text-align: center;">R=Ph R'=Me</p> <p style="text-align: center;">XXXV</p>	11.2 ± 1.3 (MDA-MB-231), 8.2 ± 0.3 (HT29)
 <p style="text-align: center;">R=Ph, R'=Ph</p> <p style="text-align: center;">XXXVI</p>	12.5 ± 1.7 (MDA-MB-231), 9.4 ± 0.6 (HT29)

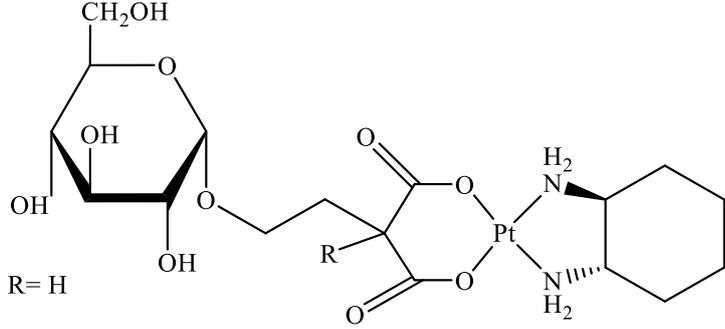
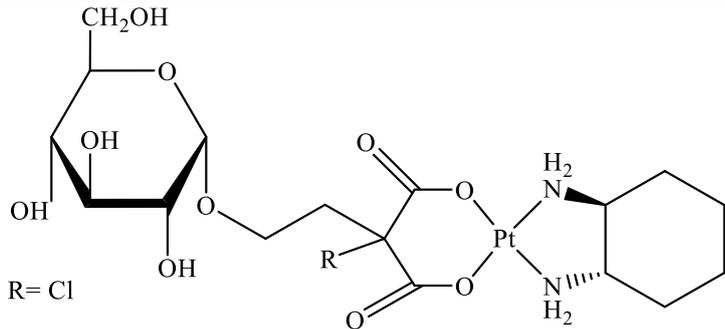
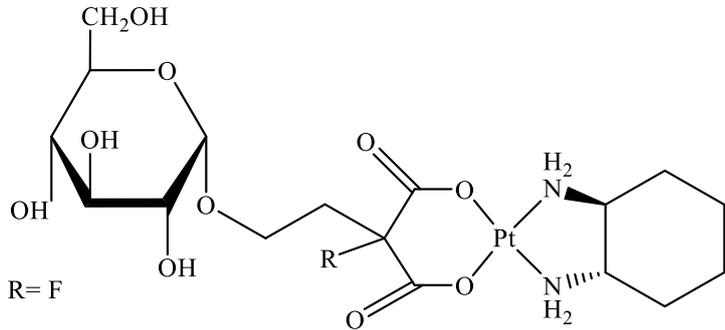
 <p>R=Ph, R'=((CH₂)₂NMe₂)</p> <p>XXXVII</p>	<p>11.8 ± 1.4 (MDA-MB-231), 8.5 ± 0.5 (HT29)</p>
 <p>R=2-furyl, R'=Me</p> <p>XXXVIII</p>	<p>12.7 ± 1.8 (MDA-MB-231), 10 ± 0.5 (HT29)</p>
 <p>R=2-furyl, R'=Ph</p> <p>XXXIX</p>	<p>10.9 ± 1.1 (MDA-MB-231), 8.8 ± 0.2 (HT29)</p>
 <p>XLI</p>	<p><1 (Hela)</p>

 <p style="text-align: center;">XLII</p>	<p><1 (Hela)</p>
 <p style="text-align: center;">XLIII</p>	<p><1 (Hela)</p>
 <p style="text-align: center;">XLIV</p>	<p><1 (Hela)</p>

 <p style="text-align: center;">XLV</p>	<p style="text-align: center;"><1 (Hela)</p>
 <p style="text-align: center;">L</p>	<p style="text-align: center;"> 4.2 ± 0.7 (MCF-7), 5.08 ± 0.6 (MDA-MB-231) </p>
 <p style="text-align: center;">LI</p>	<p style="text-align: center;"> 0.7 ± 0.1 (MCF-7), 1.08 ± 0.06 (MDA-MB-231) </p>

 <p style="text-align: center;">LII</p>	<p>0.2 ± 0.1 (MCF-7), 0.18 ± 0.03 (MDA-MB-231)</p>
 <p style="text-align: center;">LIII</p>	<p>0.1 ± 0.01 (MCF-7), 0.18 ± 0.01 (MDA-MB-231)</p>
 <p style="text-align: center;">LIV</p>	<p>1.6 ± 0.17 (MCF-7), 3.45 ± 0.6 (HT29)</p>
 <p style="text-align: center;">LV</p>	<p>0.49 ± 0.02 (MCF-7), 0.14 ± 0.06 (HL60)</p>

 <p style="text-align: center;">LVI</p>	<p style="text-align: center;">2.2 ± 0.2 (MCF-7), 4.1 ± 0.8 (HL60)</p>
 <p style="text-align: center;">LVII</p>	<p style="text-align: center;">0.3 ± 0.1 (HeLA), 0.1 ± 0.04 (A549)</p>
 <p style="text-align: center;">LVIII</p>	<p style="text-align: center;">0.6 ± 0.2 (HeLA), 4.5 ± 0.6 (A549)</p>
 <p style="text-align: center;">LIV</p>	<p style="text-align: center;">2.7 ± 0.1 (HeLA), 6.6 ± 2.5 (A549)</p>
 <p style="text-align: center;">LX</p>	<p style="text-align: center;">2.1 ± 0.7 (MCF-7), 3.4 ± 1.1 (MDA-MB-231)</p>

 <p style="text-align: center;">LXVI</p>	<p>0.57 ± 0.12 (A549), 2.11 ± 0.19 (HT29)</p>
 <p style="text-align: center;">LXVII</p>	<p>0.61 ± 0.11 (A549), 1.87 ± 0.18 (HT29)</p>
 <p style="text-align: center;">LXVIII</p>	<p>0.51 ± 0.11 (A549), 0.45 ± 0.11 (HT29)</p>

Исходя из приведенных выше данных, можно предположить, что создание мультитаргетных соединений, путем, например конъюгирования активных молекул и хорошо известных и изученных препаратов, содержащих в своем составе металл, может являться эффективным и многообещающим новым подходом к увеличению водорастворимости и избирательности и увеличению накопления препарата в клетках. А дальнейшее изучение новых молекул и мишеней с последующим исследованием зависимости структура-активность полученных соединений является важной задачей для создания новых активных агентов для борьбы с раковыми новообразованиями.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

Целью данной работы является разработка синтетических подходов, комплексная характеристика, изучение стабильности и биологической активности новых комплексов Ru (II), Au (I), Ir (III) с лигандами на основе бициклофосфитов с фрагментами глюкозы и препарата бексаротен.

Молекулы новых комплексов металлов включают несколько фрагментов (Рис. 39):

- (1) глюкоза (один из основных источников энергии в клетке);
- (2) урацил, тимин (пиримидиновые основания, которые являются компонентами нуклеиновых кислот и могут способствовать увеличению гидрофильности) или 5-фторурацил (биологически активное соединение с известным противоопухолевым действием, которое ингибирует процесс деления клеток путем блокирования синтеза ДНК и образования структурно несовершенной РНК),
- (3) фрагмент бексаротена (агонист ретиноидных рецепторов X и известный противоопухолевый препарат),
- (4) экзогенный металл – золото, рутений или иридий (для обеспечения токсичности по механизму действия, отличного от препаратов платины).

¹ При работе над данным разделом использованы материалы следующих публикаций автора, в которых отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1. Gonchar Maria R., Ninin Fedor S., Mazur Dmitrii M., Lyssenko Konstantin A., Milaeva Elena R., Nazarov Alexey A., *Organometallic Iridium Complexes with Glucose Based Phosphite Ligands* // *Inorganics*, MDPI. – 2023. – Vol 11. – P. 124. DOI: 10.3390/inorganics11030124. Impact Factor: 2.5 (Web of Science, Q2 (2023)).
2. Gonchar Maria R., Matnurov Egor M., Burdina Tatiana A., Zava Oliver, Ridel Tina, Milaeva Elena R., Dyson Paul J., Nazarov Alexey A., *Ruthenium(II)-arene and triruthenium-carbonyl cluster complexes with new water-soluble phosphites based on glucose: Synthesis, characterization and antiproliferative activity* // *Journal of Organometallic Chemistry*, Elsevier BV. – 2022. – Vol. 919. – P. 121312. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2020.121312. Impact Factor: 2.345 (Web of Science, Q2 (2022)).
3. Gonchar M.R., Ninin F.S., Milaeva E.R., Nazarov A.A., *Hydrolytically stable organometallic ruthenium complexes with glucose-based phosphite ligands* // *Russian Chemical Bulletin*, Springer Nature. – 2022. – Vol. 71, no. 5. – P. 962-966. DOI: 10.1007/s11172-022-3497-z. Impact Factor: 1.704 (Web of Science, Q3(2022)).

X = Cl, Br, I, 1/2(C₂O₄)

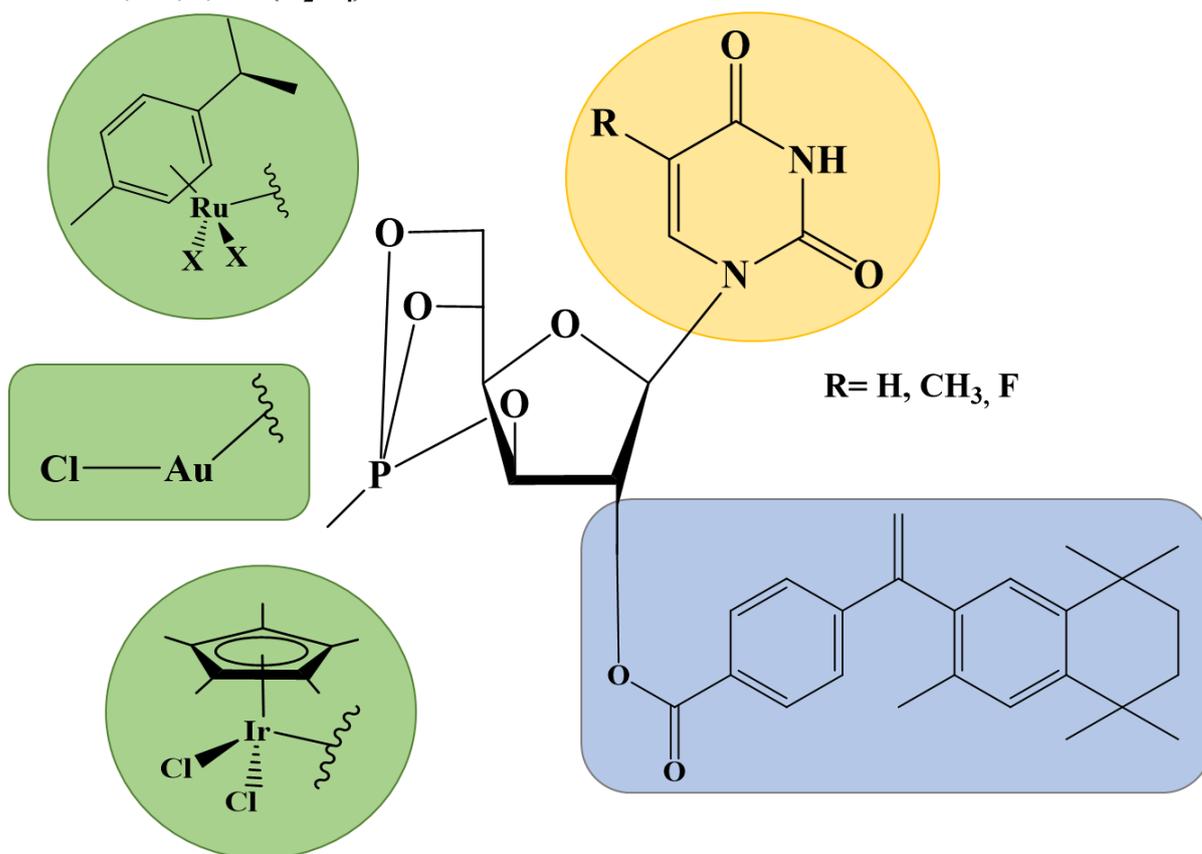


Рис. 39. Общая схема структуры целевых соединений

2.1. Синтез бициклофосфитных лигандов

Получение бициклофосфитных лигандов на основе глюкозы осуществлен в несколько синтетических этапов [115]. Первой стадией являлось селективное ацилирование глюкозы с использованием пропионового ангидрида в присутствии борной кислоты (Схема 2). В качестве растворителя использовали пропионовую кислоту [43].

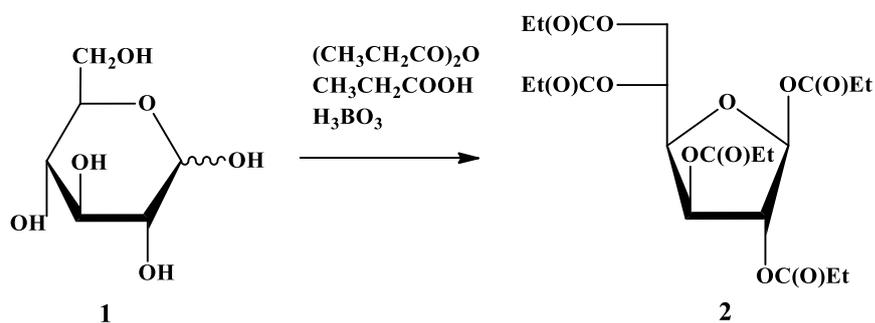


Схема 2. Синтез 1,2,3,5,6-пента-О-пропаноил-β-D-глюкофуранозы

Борную кислоту удаляли из реакционной смеси в виде триметилбората. Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 2-х суток, и после дальнейшего охлаждения образовался гомогенный раствор красно-оранжевого цвета. Продукт

выделяли перекристаллизацией из этилового спирта после выпадения неочищенного продукта из водно-ледяной смеси.

Следующая реакция осуществлялась в две стадии. На первой стадии осуществляли введение в состав урацила и тимина силильной защиты (Схема 3). Соединения **5**, **6** были получены с выходами, близкими к количественным.

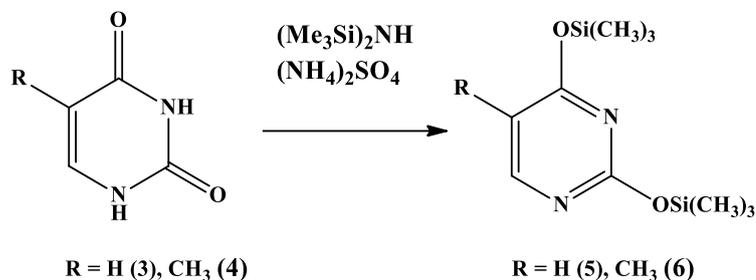


Схема 3. Синтез дитриметилсилилурацила и дитриметилсилилтимина

Следующим этапом синтеза являлось проведение реакции нуклеофильного замещения для глюкофуранозы **2**, в ходе которой были синтезированы содержащие урацильный (**7**), 5-фторурацильный (**8**) или тиминный (**9**) фрагменты (Схема 4). Получение новых соединений с фрагментами тимина и фторурацила осуществляли по известной методике получения сахара с урацилом в структуре пиримидинового основания.

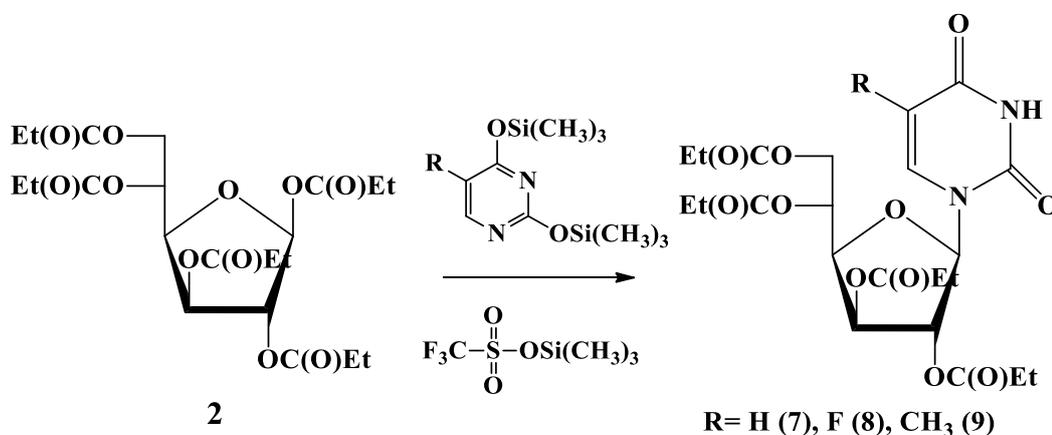


Схема 4. Реакция нуклеофильного замещения в ацилированной глюкофуранозе

Полученные вещества **7-9** выделяли методом колоночной хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы силикагель, а в качестве элюента систему хлористый метилен:метанол 99:1. Продукты реакции представляют собой светло-желтые мелкокристаллические вещества. Подтверждение структуры и чистоты синтезированных соединений **7-9** выполнено методами ЯМР спектроскопии (^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$; См. Экспериментальную часть). Спектр ЯМР ^1H соединения **7** полностью соответствует описанному в литературе. В спектре ЯМР ^1H соединения **8** присутствует уширенный синглет NH группы в слабом поле с химическим сдвигом 9.14 м.д. При 7.56 м.д.

наблюдается дублет с константой спин-спинового взаимодействия с расщеплением на атоме фтора, что соответствует протону 7 в урацильном кольце. В спектре ЯМР ^1H соединения **9** уширенный синглет в слабом поле при 9.33 м.д. соответствует NH группе. При 1.97 м.д. присутствует дублет группы CH_3 в урацильном кольце. Положение сигналов остальных атомов водорода на ядрах ^1H для соединений **8, 9** мало отличаются от сигналов протонов в спектре соединения **7**.

В спектре ЯМР **7** на ядре ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ присутствуют сигналы, принадлежащие атомам углерода урацильного фрагмента с химическими сдвигами 162.9 м.д. (C-4), 150.0 м.д. (C-2), 139.0 м.д. (C-6), 103.1 м.д. (C-5). В спектрах ЯМР **8, 9** на ядре ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ сигналы атомов углерода практически не отличимы от соответствующих им сигналов атомов углерода в ЯМР спектре для соединения **7**. В спектре ЯМР на ядре ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ для соединения **9** присутствует сигнал атома углерода CH_3 группы урацильного фрагмента при 12.7 м.д.

На следующей стадии сложноэфирные фрагменты в синтезированных молекулах удаляли в реакции аммонолиза (Схема 5).

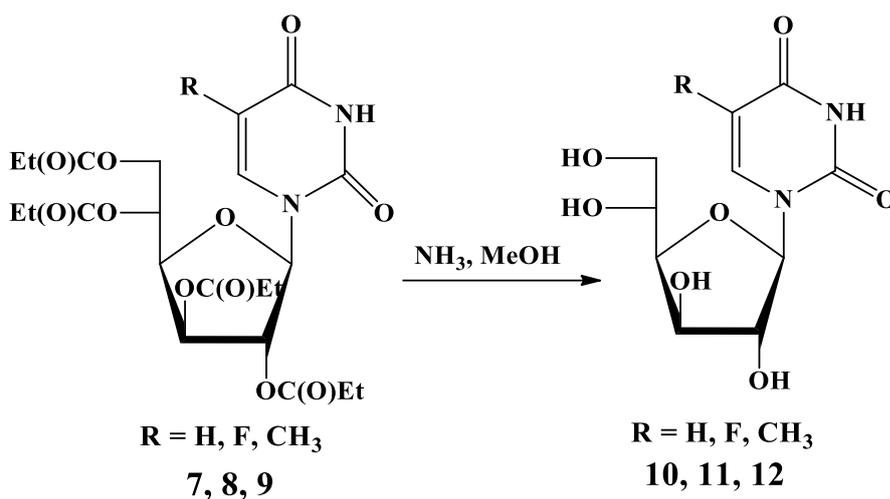


Схема 5. Удаление сложноэфирных групп

Соединения **7-9** растворяли в метиловом спирте, насыщенном аммиаком, и реакционные смеси перемешивали 18 ч. Полученные соединения **10-12** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, а в качестве элюента использовали систему хлороформ:метанол:аммиак 84:15:1. После очистки продукты представляли собой бесцветные мелкокристаллические вещества.

Подтверждение структуры синтезированных соединений **10-12** выполнено с использованием метода ЯМР спектроскопии (^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ См. Экспериментальную часть).

В спектре ЯМР ^1H соединения **11** (Рис. 40) отсутствуют сигналы, соответствующие протонам ОН-групп и NH-группы в урациле, так как в качестве растворителя была использована дейтерированная вода D_2O . Синглет 5.78 м.д. соответствует протону 1. В областях 4.11-4.12 м.д. и 4.13-4.19 м.д. регистрируются мультиплеты протонов 4,5 и 2,3 соответственно. При химических сдвигах 3.37 м.д. и 3.86 м.д. присутствуют два дублета дублетов, соответствующие протонам 6, 6'.

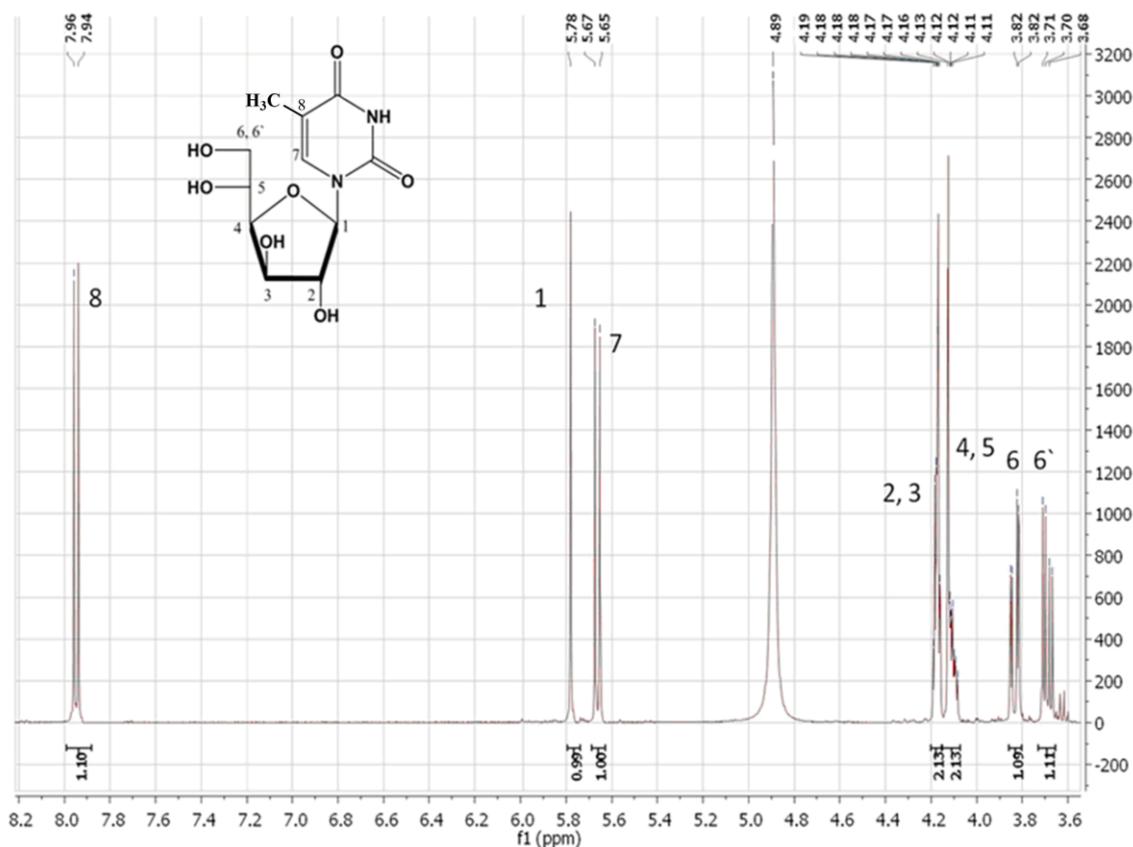


Рис. 40. Спектр ЯМР ^1H соединения **11**

Фосфиты **13-15** получены в реакции фосфорилирования, где в качестве фосфорилирующего реагента использовали гексаэтилтриамид фосфористой кислоты (Схема б).

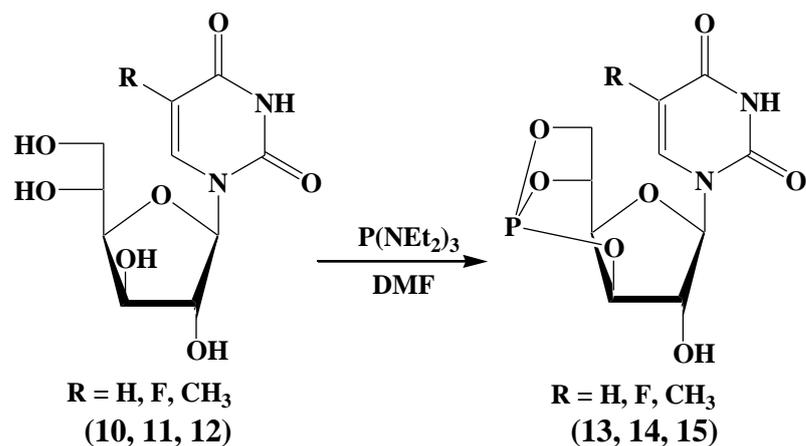


Схема 6. Синтез фосфитов

Для проведения данной реакции мольное соотношение реагентов составляло 1:1. Реакцию проводили при перемешивании при 95 - 99 °С в течение 5 ч. Полноту протекания реакции контролировали с использованием ТСХ анализа, используя этилацетат в качестве элюента. Целевые соединения **13-15** выделяли экстракцией горячим этилацетатом или ацетоном. Структуру полученных соединений подтверждали методами ЯМР спектроскопии (^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, ^{31}P См. Экспериментальную часть). В спектрах ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ соединений **13-15** наблюдается синглет в области 120 м.д. (Рис. 41), что свидетельствует об образовании бициклфосфитной системы [116].

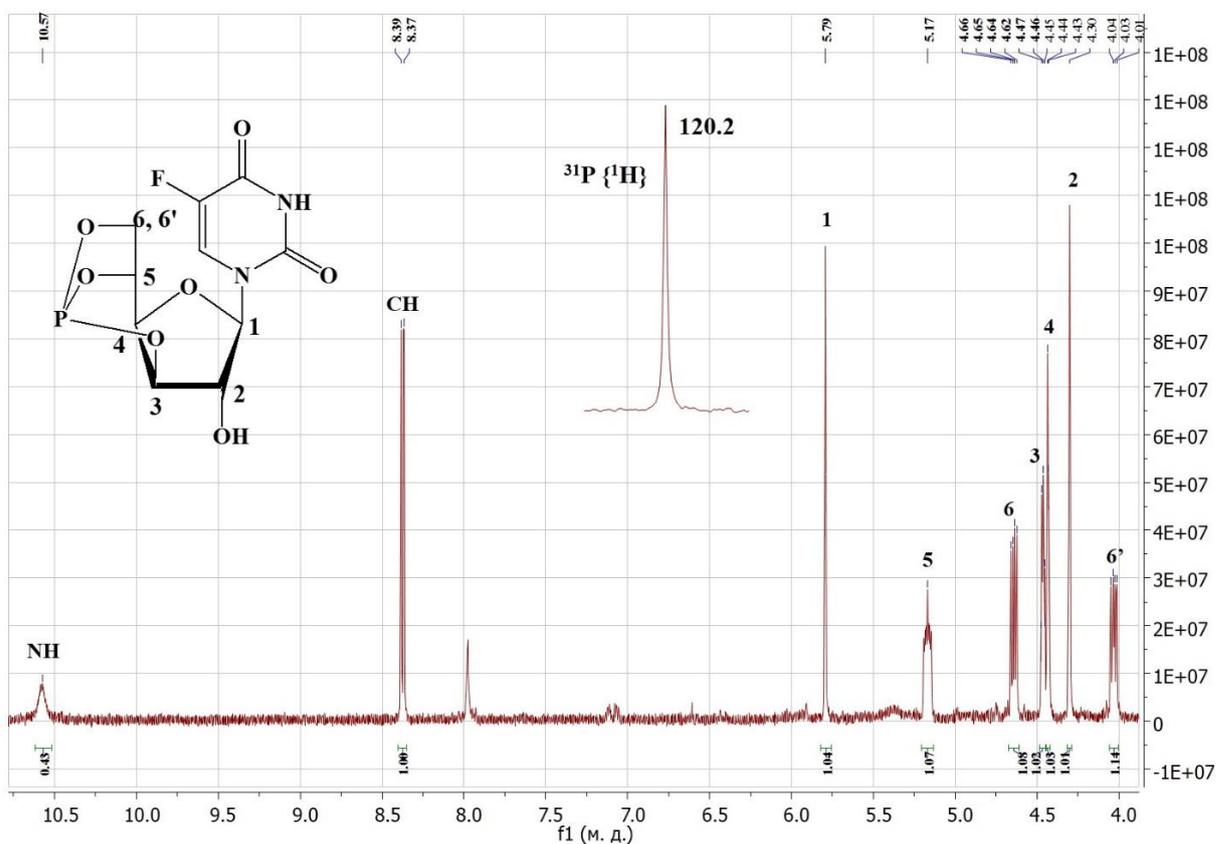


Рис. 41. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P соединения **14**

Бексаротен **20** является синтетически близким аналогом ретиноида, являющегося родственным ретиноидному рецептору X и принадлежащего к классу ретиноидов. Ранние клинические испытания данного препарата показали активность против T-клеточной лимфомы кожи, а дальнейшие II и III фазы испытаний продемонстрировали ответ более чем у 50 % пациентов со всеми типами и стадиями T-клеточной лимфомы кожи, которые являлись невосприимчивыми к предыдущим типам терапии. С целью увеличения антипролиферативной активности соединений в структуру новых фосфитов был введен фрагмент бексаротена [117].

Для получения бициклофосфитов **21-23** с фрагментом бексаротена в их структуре получали целевое соединение 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты, по ранее описанной методике в 5 стадий (Схема 7) [117].

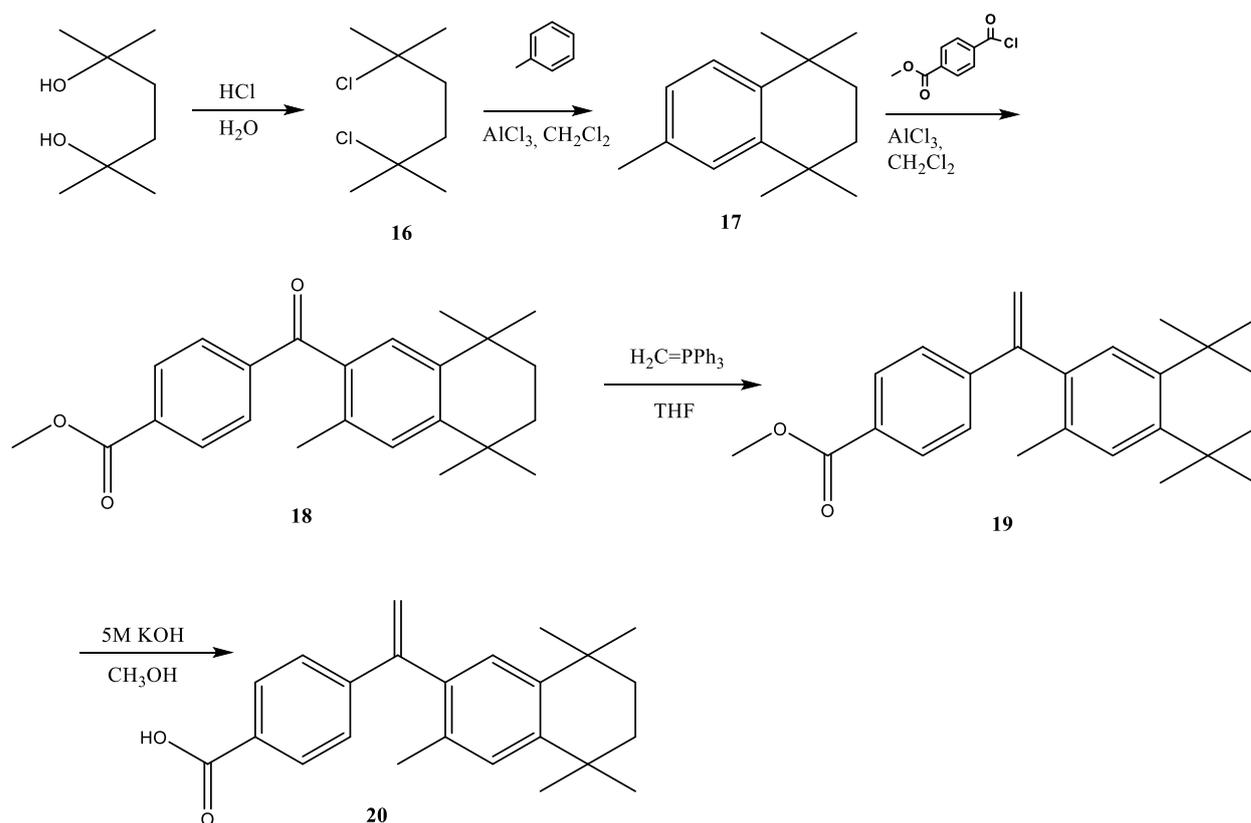


Схема 7. Синтез соединений **16-20**

Синтез соединений **21-23** осуществили в два этапа (Схема 8). На первой стадии из бексаротена **20** получали хлорангидрид **20а**. Его синтез осуществляли добавлением

оксалилхлорида и каталитических количеств ДМФА к раствору бексаротена **20** в хлористом метиле.

Полученную смесь светло-желтого цвета кипятили в течение 1 ч, далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме, и после, а полученный сухой остаток высушивали в вакууме в течение 1 ч.

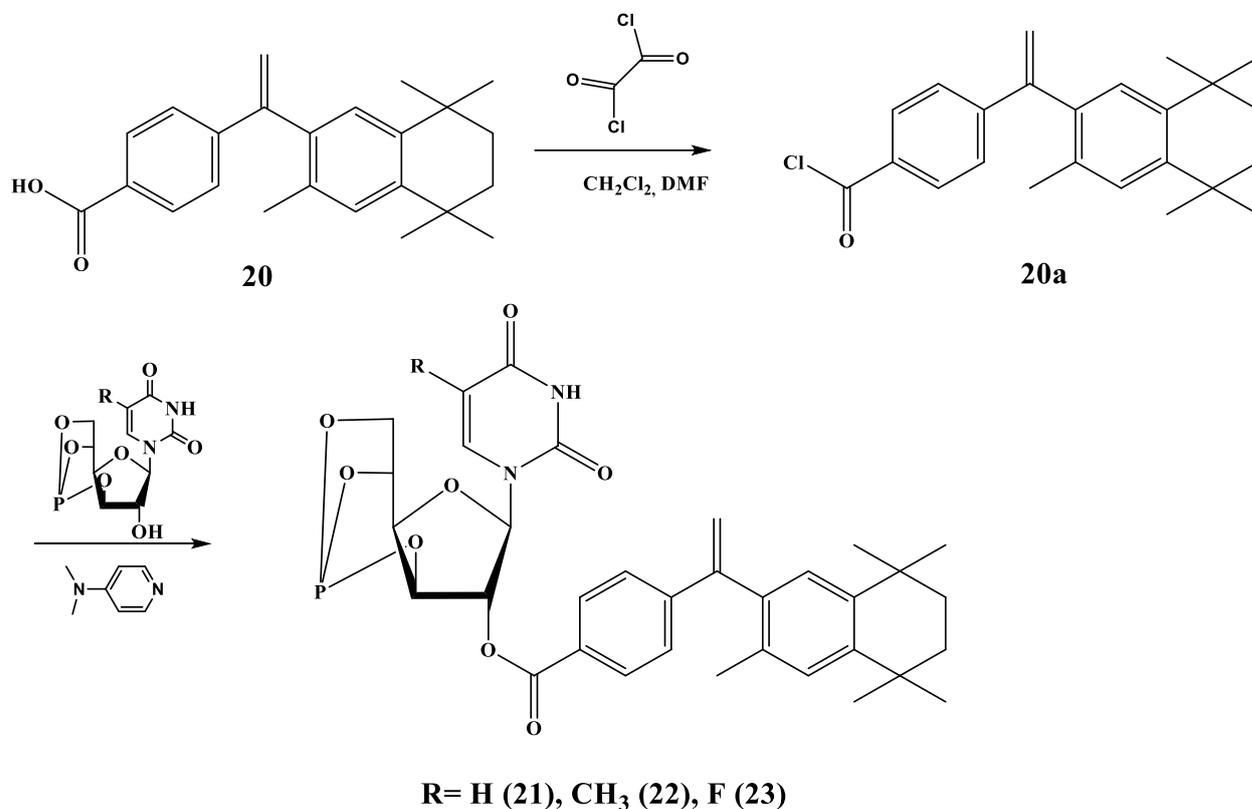


Схема 8. Синтез соединения **20a** и соединений **21-23**

4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил хлорид **20a** (20 % избыток) растворяли в хлористом метиле и добавляли к суспензиям фосфитов **13-15**, ДМАП использовали для нуклеофильного катализа и в качестве связывающего агента для образующейся хлороводородной кислоты. Реакционные смеси зелено-жёлтого цвета перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Далее реакционную смесь упаривали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии, используя в качестве неподвижной фазы силикагель. В качестве подвижной фазы для соединений **21** и **22** использовали смесь ацетона и гексана в соотношении 1:2 соответственно, а для соединения **23** в соотношении 1:1. Полученные соединения сушили в вакууме. Подтверждение структуры соединения **21-23** проводили методами ЯМР спектроскопии ¹H, ³¹P, масс-спектрометрии и элементного анализа (см. Экспериментальную часть). Спектры ЯМР ¹H соединения **21-23** отличаются от спектров исходных фосфитов **13-15** по

химическим сдвигам сигналов углеводного цикла, а также наличием сигналов атомов водорода бексаротенового фрагмента. В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **21-23** в CDCl_3 присутствует синглет в области 120 м.д. ЯМР спектры ^1H и ^{31}P соединения **23** показаны на рисунке 42.

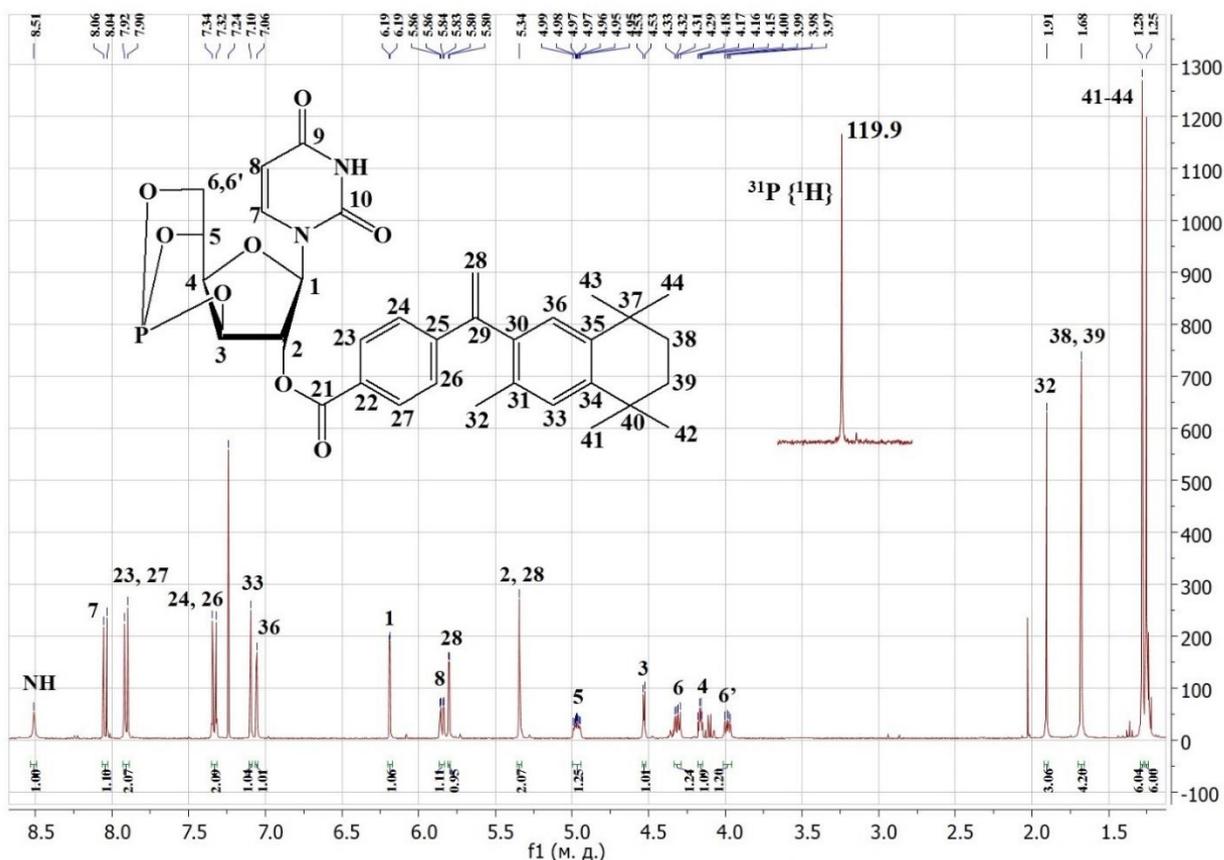


Рис. 42. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P соединения **21**

Ниже представлена таблица химических сдвигов сигналов ЯМР для ядра ^{31}P .

Таблица 4. Химические сдвиги сигналов ядерно-магнитного резонанса для ядра ^{31}P

Основание	Соединение N / N (+бексаротен)	ЯМР ^{31}P { ^1H } (161.98 МГц, (CD_3) $_2\text{SO}$, δ м.д.	ЯМР ^{31}P { ^1H } (161.98 МГц, (CD_3) $_2\text{SO}$, δ м.д.) + бексаротен
Урацил	13 / 21	119.2	119.8
Тимин	14 / 22	119.3	119.9
5-Фторурацил	15 / 23	119.3	120.1

2.2. Синтез комплексов золота (I)

Хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) (**24**) – являлся исходным соединением для получения комплексов золота(I), его синтезировали растворением тригидрата тетрахлороаурата водорода в смеси этанола и воды (в объёмном соотношении 5:1) (Схема 9) [118].

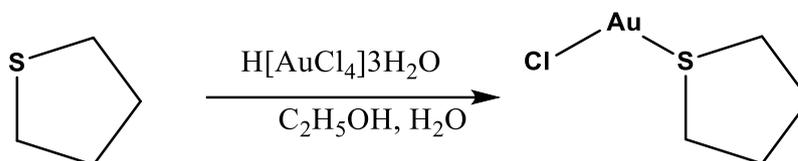


Схема 9. Синтез соединения **24**

Комплексы золота(I) **25-27** получали при взаимодействии фосфитов **13-15** с соединением **24** (Схема 10). Синтез осуществляли при комнатной температуре в течение 24 ч, используя в качестве растворителя хлористый метилен. После окончания реакции смесь упаривали до минимального объёма растворителя, при котором раствор все еще гомогенен и осаждали целевое вещество диэтиловым эфиром. Полученный остаток отделяли центрифугированием и высушивали в вакууме. Подтверждение структуры и чистоты синтезированных соединений **25-27** проводили методами ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, чистоту подтверждали также элементным анализом (см. Экспериментальную часть). В спектрах ЯМР на ядре ^{31}P для соединений **25-27** в ДМСО- d_6 присутствует синглет в области 121–124 м.д., а спектры ЯМР на ядре ^1H для соединений **25-27** незначительно отличаются по химическим сдвигам от спектров исходных фосфитов **13-15** (менее 0.3 м.д.) для групп, чувствительных к координации золота.

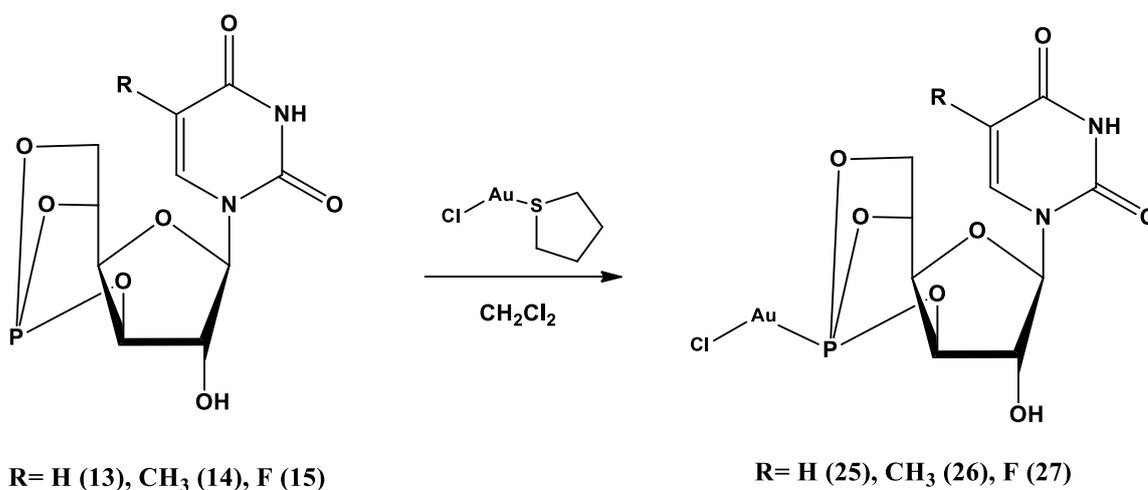


Схема 10. Синтез соединений **25-27**

Также, помимо серии с пиримидиновыми основаниями в структуре, были получены комплексы Au (I) с изопропилиденовой защитной группой для исследования зависимости активности соединения от наличия в структуре пиримидинового основания (Схема 11).

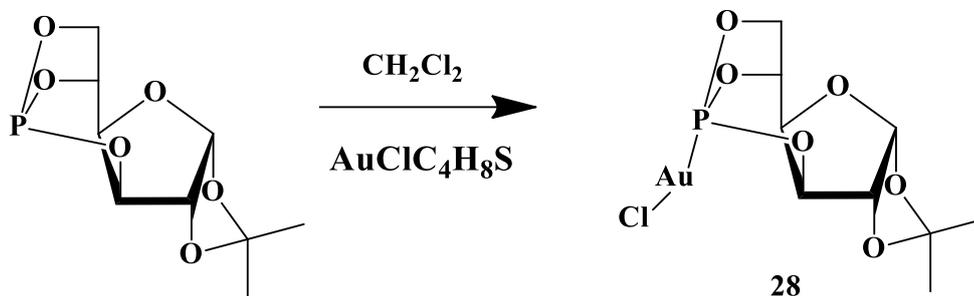


Схема 11. Синтез соединений **28**

Структура соединения **28** подтверждена методами ЯМР спектроскопии ^1H , ^{31}P и масс-спектрометрии, а чистота методом элементного анализа (см. Экспериментальную часть).

Бициклофосфитные комплексы золота(I) с фрагментом бексаротена **29-31**, который был введен в структуру комплексов, получали при взаимодействии синтезированных фосфитов **21-23** с комплексом **24** в мольном соотношении 1:1 (Схема 12). Реакцию осуществляли при комнатной температуре в течение 24 ч, используя в качестве растворителя хлористый метилен, после окончания реакции, смесь упаривали до минимального объема растворителя, при котором смесь будет гомогенна и целевое соединение осаждали диэтиловым эфиром. Полученный осадок отделяли центрифугированием, и после этого высушивали в вакууме.

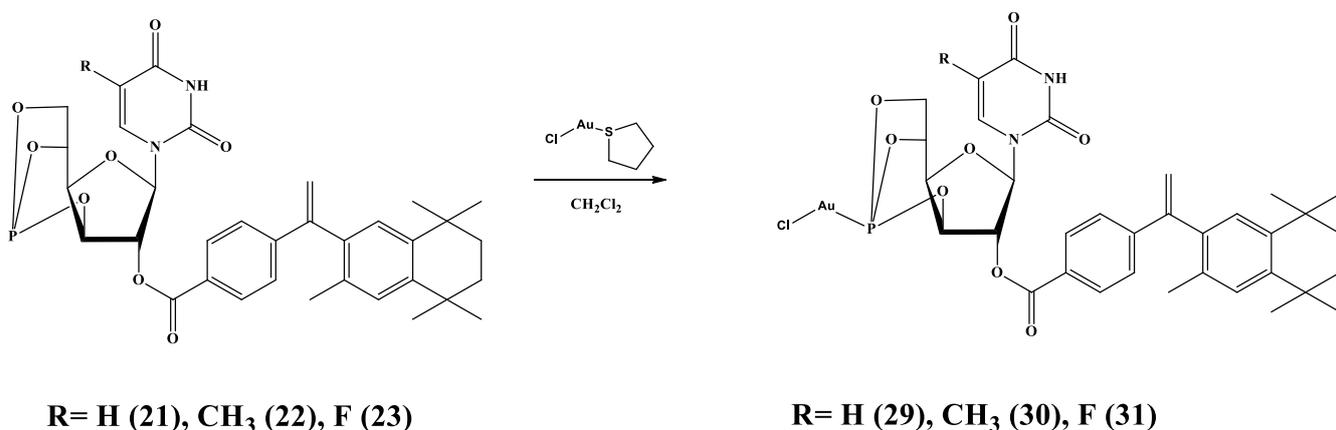


Схема 12. Синтез соединений **29-31**

Структура соединений **29** и **30** подтверждена методом ЯМР спектроскопии ^1H , ^{31}P и масс-спектрометрией, а чистота методом элементного анализа (см. Экспериментальную часть). В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **29** и **30** в DMCO-d_6 наблюдается синглет в области 122 – 123 м.д., а для соединения **29** в CDCl_3 – при 125 м.д.. Спектры ЯМР ^1H соединения **29-31** отличаются от спектров исходных фосфитов **21-23** наличием сдвигами сигналов (менее 0.3 м.д.), которые подтверждают координацию атома золота к фосфору.

Ниже представлена таблица химических сдвигов сигналов ЯМР для ядра ^{31}P .

Таблица 5. Химические сдвиги сигналов ЯМР ^{31}P оснований и соединений **29-31**

Основание	Соединение N / N(+бексаротен)	ЯМР ^{31}P { ^1H } (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.	ЯМР ^{31}P { ^1H } (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.) + бексаротен
Урацил	25 / 29	121.4	125.4
Тимин	26 / 30	121.7	122.4
5-Фторурацил	27 / 31	123.7	122.5

2.3 Синтез комплексных соединений Ru(II)

Комплексы рутения с оксалатной защитой были получены в две стадии (Схема 13). На первой стадии из бис[дихлоро(η^6 -4-изопропилтолуол) рутения(II)] и дикарбоксилата серебра в водном растворе был получен промежуточный оксалатный комплекс. Реакцию перемешивали в течение 1 суток, а образовавшийся хлорид серебра удаляли фильтрованием. Полученный оранжевый раствор упаривали в вакууме, далее промежуточный комплекс рутения использовали без дальнейшей очистки. К растворам соответствующих фосфитов добавляли полученный аквакомплекс рутения, после чего реакционную смесь суспендировали и перемешивали в течение 1 суток. Целевые комплексы получали осаждением эфиром, оставшиеся растворители удаляли в вакууме.

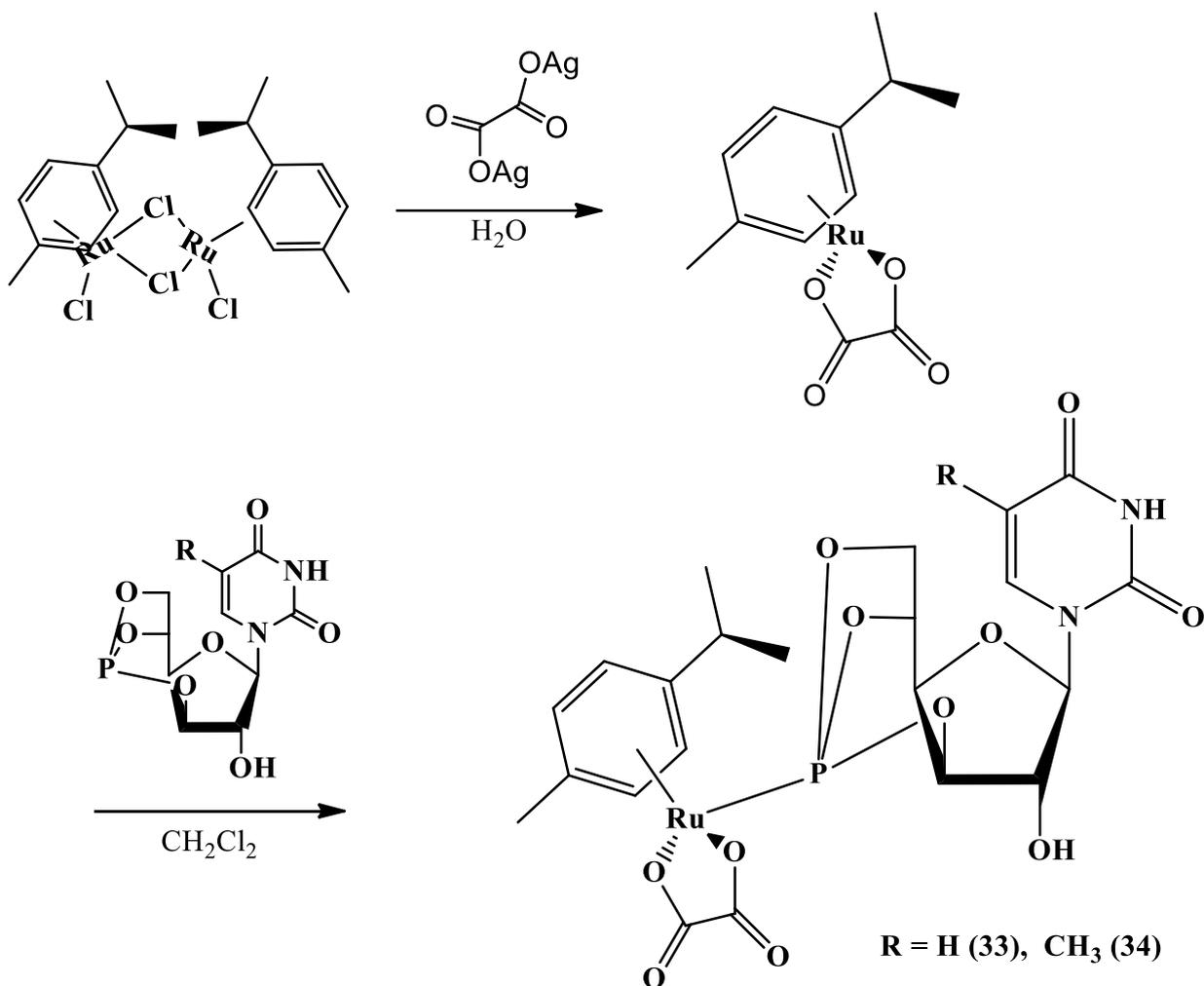


Схема 13. Синтез соединений **33** и **34**

Подтверждение структуры и чистоты синтезированных соединений **33,34** осуществляли методами ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{31}P , элементного анализа и масс-спектрометрии (см. Экспериментальную часть).

В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **33** (Рис. 43) и **34** в ДМСО- d_6 наблюдается синглетный сигнал в области 135 м.д.. В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **33-34** наблюдается синглет в области 134-135 м.д. Спектры ЯМР ^1H соединения **33-34** отличаются от спектров исходных фосфитов **13-15** незначительными сдвигами сигналов (менее 0.3 м.д.), чувствительных к координации рутения. Также на спектрах ЯМР наблюдаются сигналы, соответствующие протонам 4-изопропилтолуола.

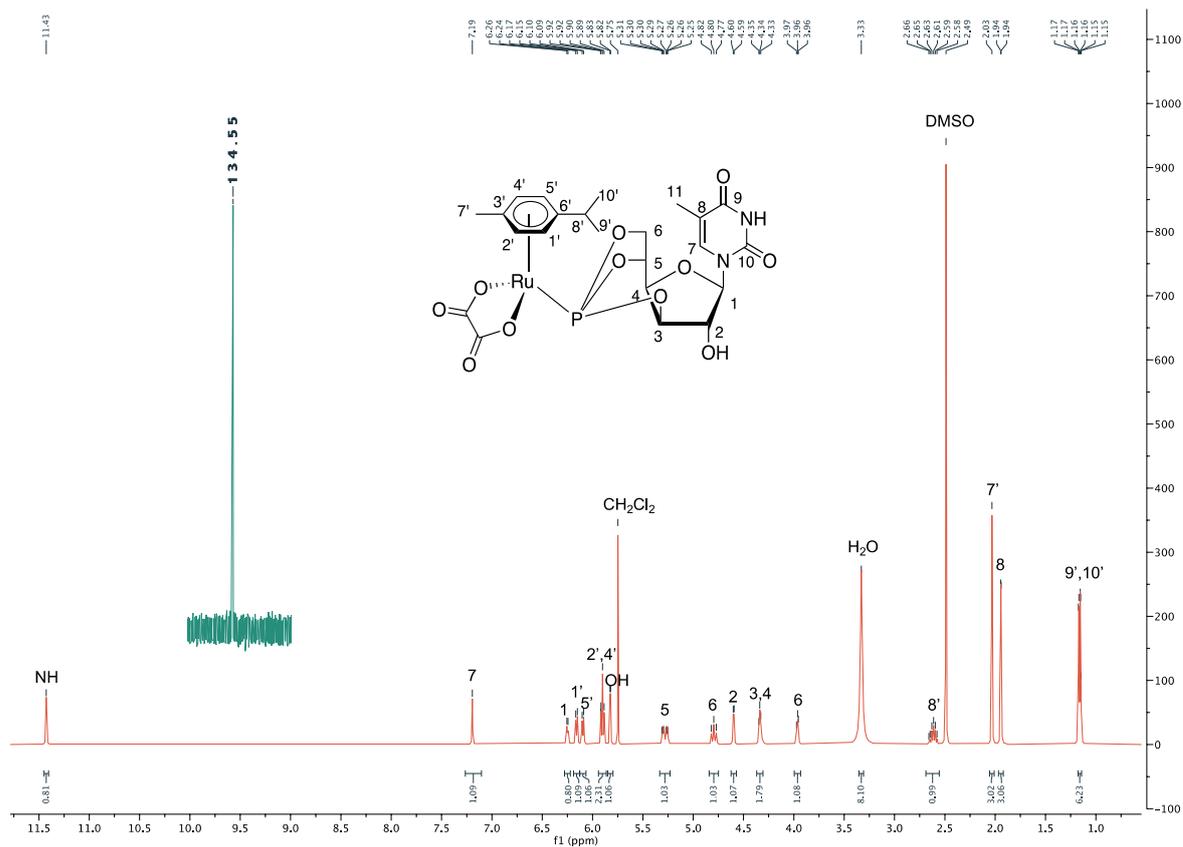


Рис. 43. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P соединения **34**

Димерные комплексы рутения с различными галогенами получали по схеме 14. На базе данных димеров были синтезированы комплексы рутения, по своей структуре являющиеся аналогами RАРТА-С — известного противоопухолевого соединения.

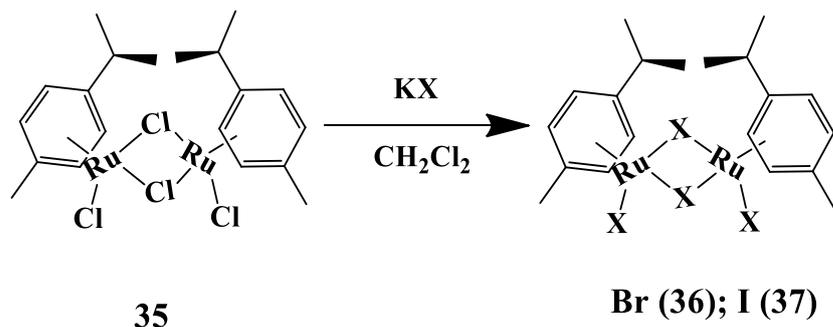
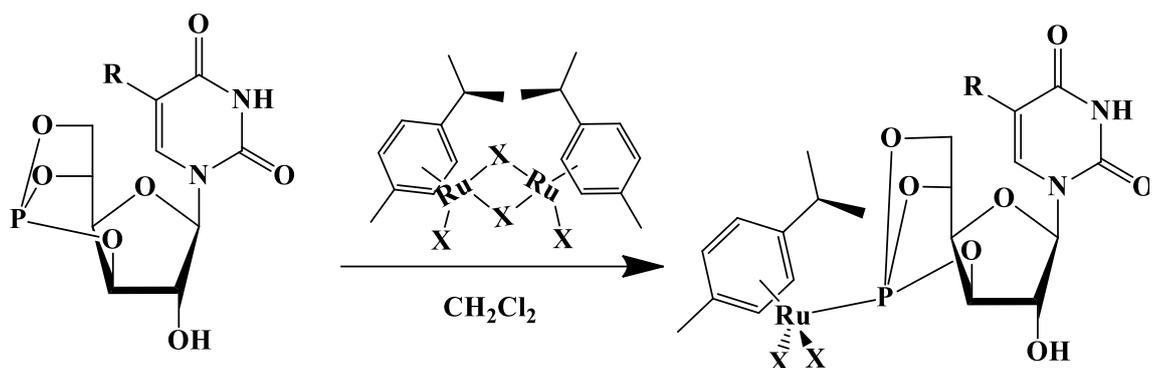


Схема 14. Синтез димерных комплексов рутения

Комплексы Ru (II) **38-46** на основе полученных димерных комплексов синтезировали по реакции с исходными бициклофосфитами (Схема 15). Получены комплексы с Cl, Br и I в качестве уходящих групп для исследования зависимости активности соединений от природы галогена [115].



R = H (13), F (14), CH₃ (15)

X = Cl R = H (38), F (39), CH₃ (40)

X = Br R = H (41), F (42), CH₃ (43)

X = I R = H (44), F (45), CH₃ (46)

Схема 15. Получение комплексов Ru (II) на основе бициклофосфитов

Синтез комплексов проводили в инертной атмосфере в хлористом метиле, смеси перемешивали в течение 1 суток при комнатной температуре. Мольные соотношения реагентов составляли 2:1. В ходе реакции цвет раствора становился красным, а также наблюдалось появление осадка. После завершения реакции растворитель удаляли в вакууме. Целевые комплексы получали в виде кристаллических осадков красно-оранжевого (38-40), темно-красного (41-43) и темно-фиолетового (44-46) цветов. Комплексы 38-40 с хлором в качестве уходящей группы выделяли осадениям эфиром из раствора в ацетоне. Комплексы 41-46 с бромом и иодом в качестве уходящих групп очищали при помощи колоночной хроматографии (элюент - ацетон). Строение и чистоту полученных комплексов 38-46 подтверждали методами ЯМР спектроскопии (¹H, ¹³C {¹H}) и элементного анализа (См. Экспериментальную часть). В спектрах ЯМР ¹H и ¹³C {¹H} наблюдаются сигналы, соответствующие протонам 4-изопропилтолуола (Рис. 44, 45).

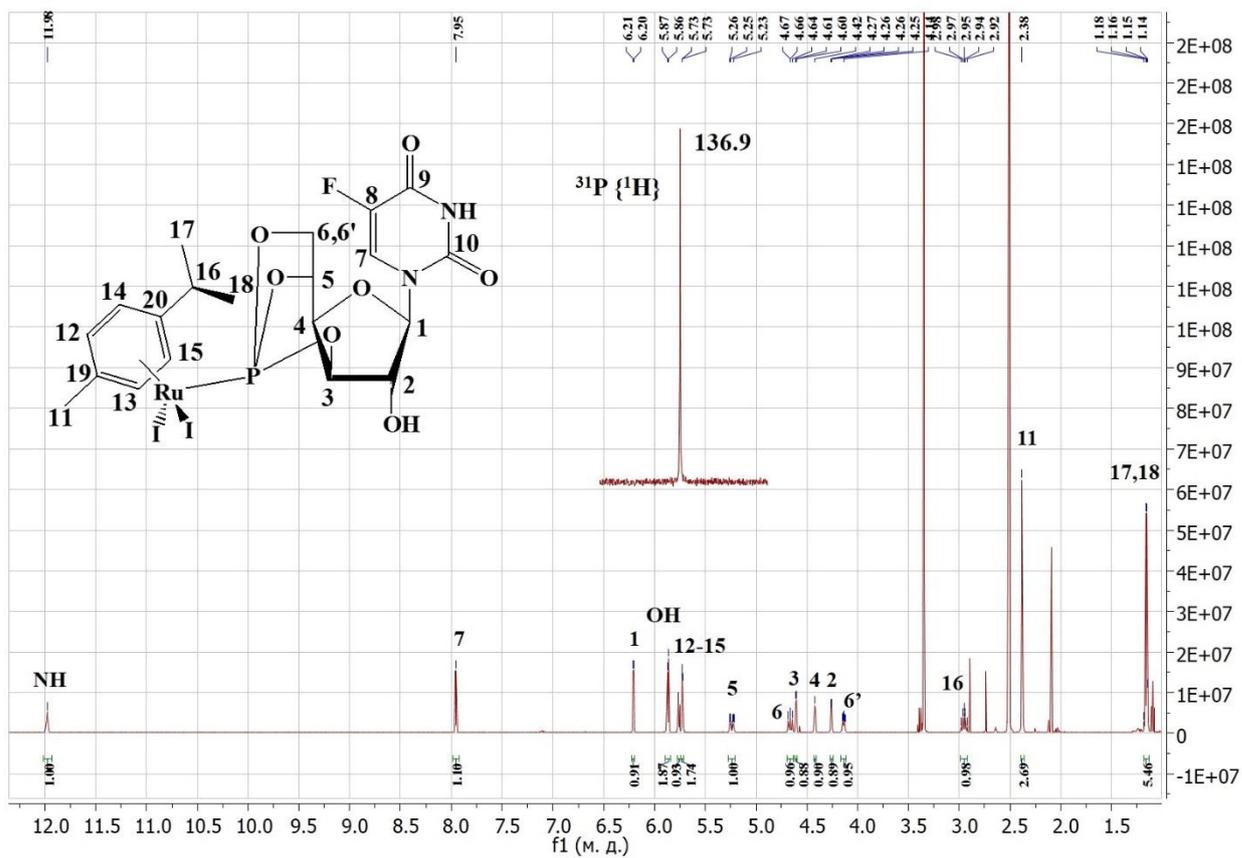


Рис. 44. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P комплекса 45

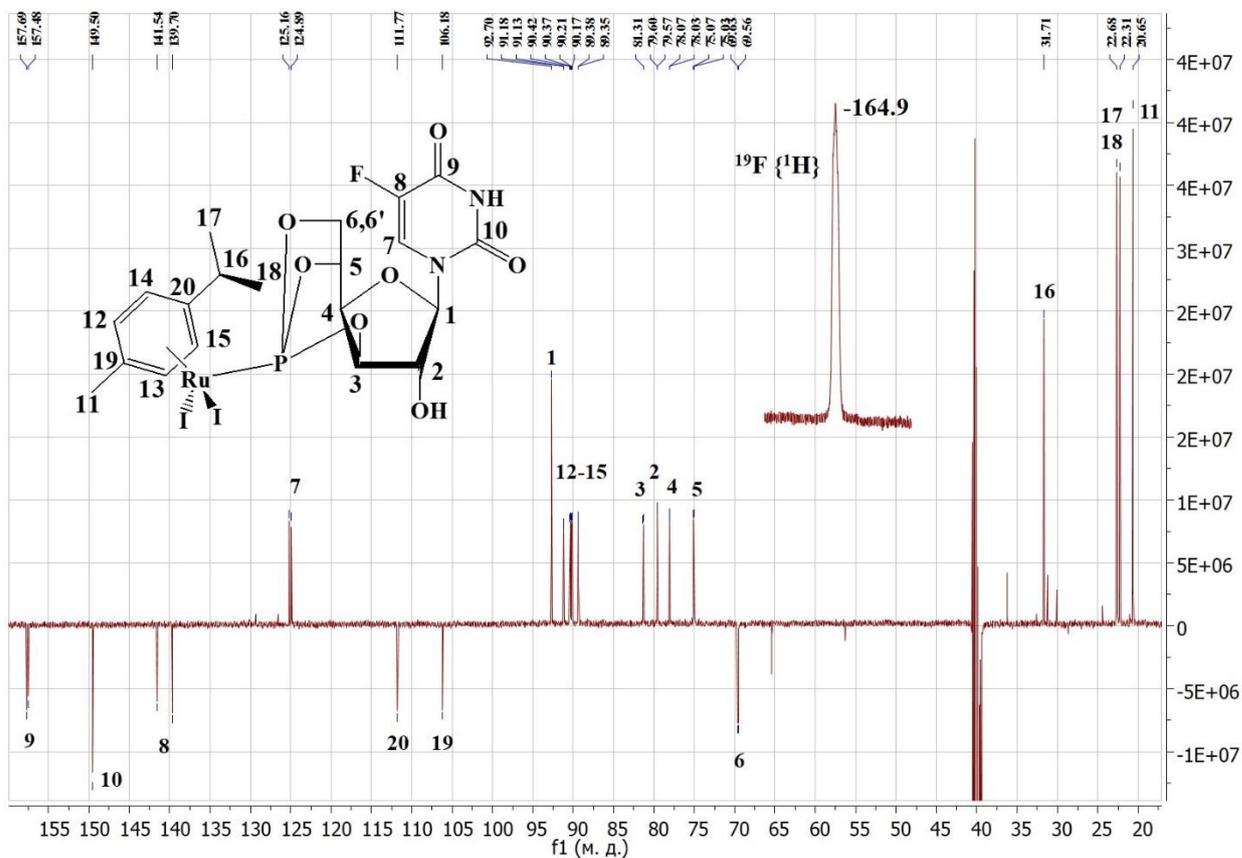


Рис. 45. Спектры ЯМР ^{13}C и ^{19}F { ^1H } комплекса (45)

Бициклофосфитные комплексы рутения (II) с фрагментом бексаротена получали при взаимодействии синтезированных фосфитов **21-23** с комплексом **35** в мольном соотношении 2:1 (Схема 16).

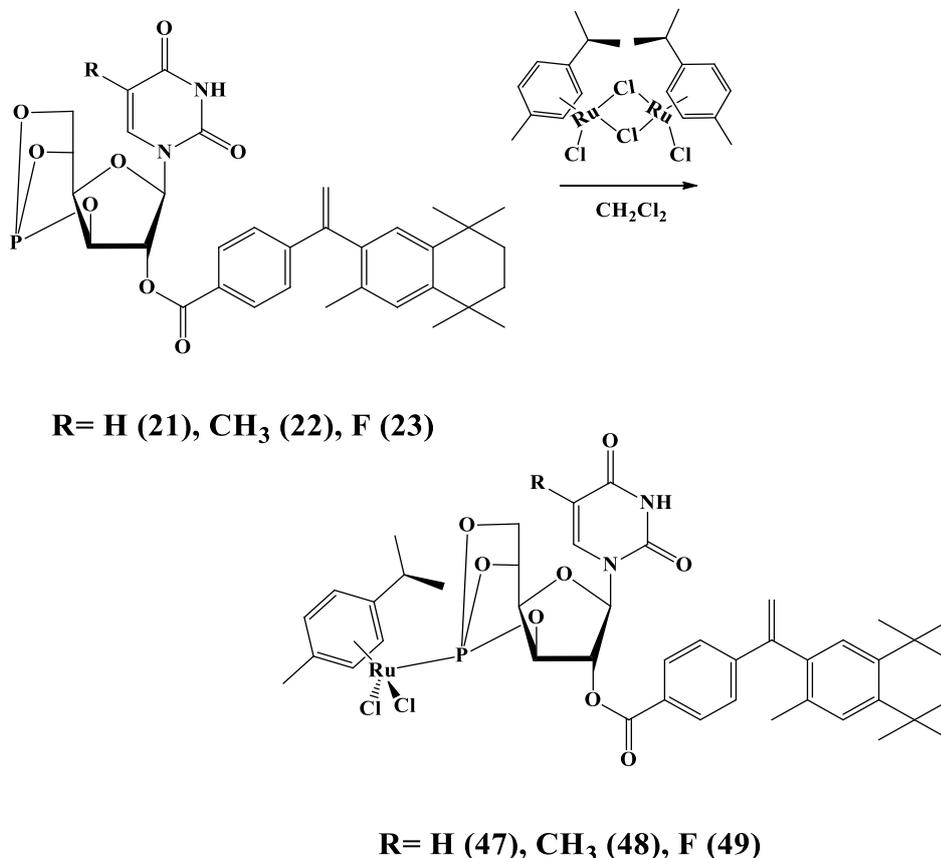


Схема 16. Получение комплексов рутения с модифицированными фосфитами и бексаротеном

Реакцию осуществляли при комнатной температуре в течение 24 ч, используя в качестве растворителя хлористый метилен, после окончания реакции смесь упаривали до минимального объёма растворителя, при котором смесь будет гомогенна, и высаживали диэтиловым эфиром целевое вещество. Полученный осадок отделяли центрифугированием, и после этого сушили в вакууме. Подтверждение структуры и чистоты синтезированных соединений **47-49** осуществляли методами ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{31}P , элементного анализа, а также методом масс-спектрометрии (см. Экспериментальную часть). В спектрах ЯМР ^{31}P соединений **47-49** наблюдается синглет в области 136-137 м.д. Спектры ЯМР ^1H соединения **47-49** отличаются от спектров исходных фосфитов **21-23** незначительными сдвигами сигналов (менее 0.2 м.д.), чувствительных к координации рутения, и наличием сигналов, которые соответствуют протонам 4-изопропилтолуола, что указывает на прохождение реакции (Рис. 46-48).

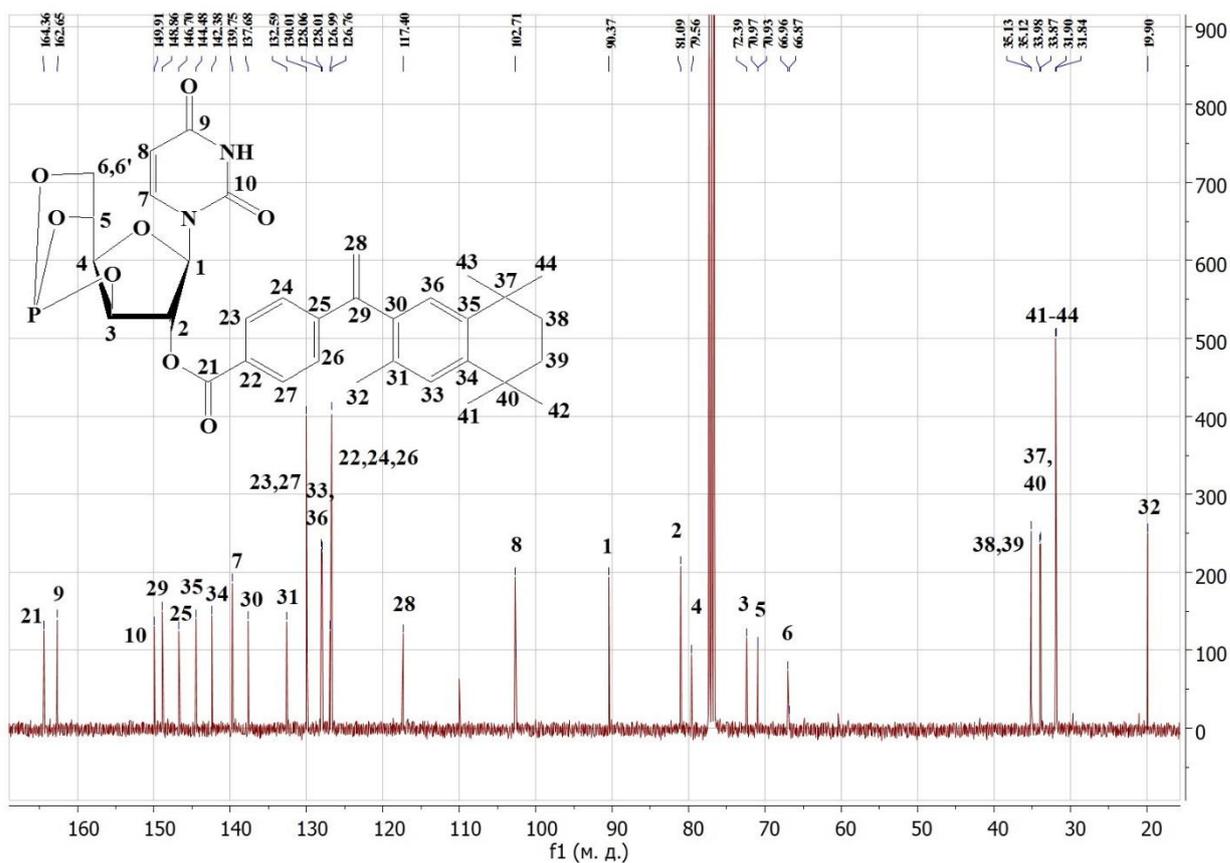


Рис. 46. Спектры ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ соединения 21

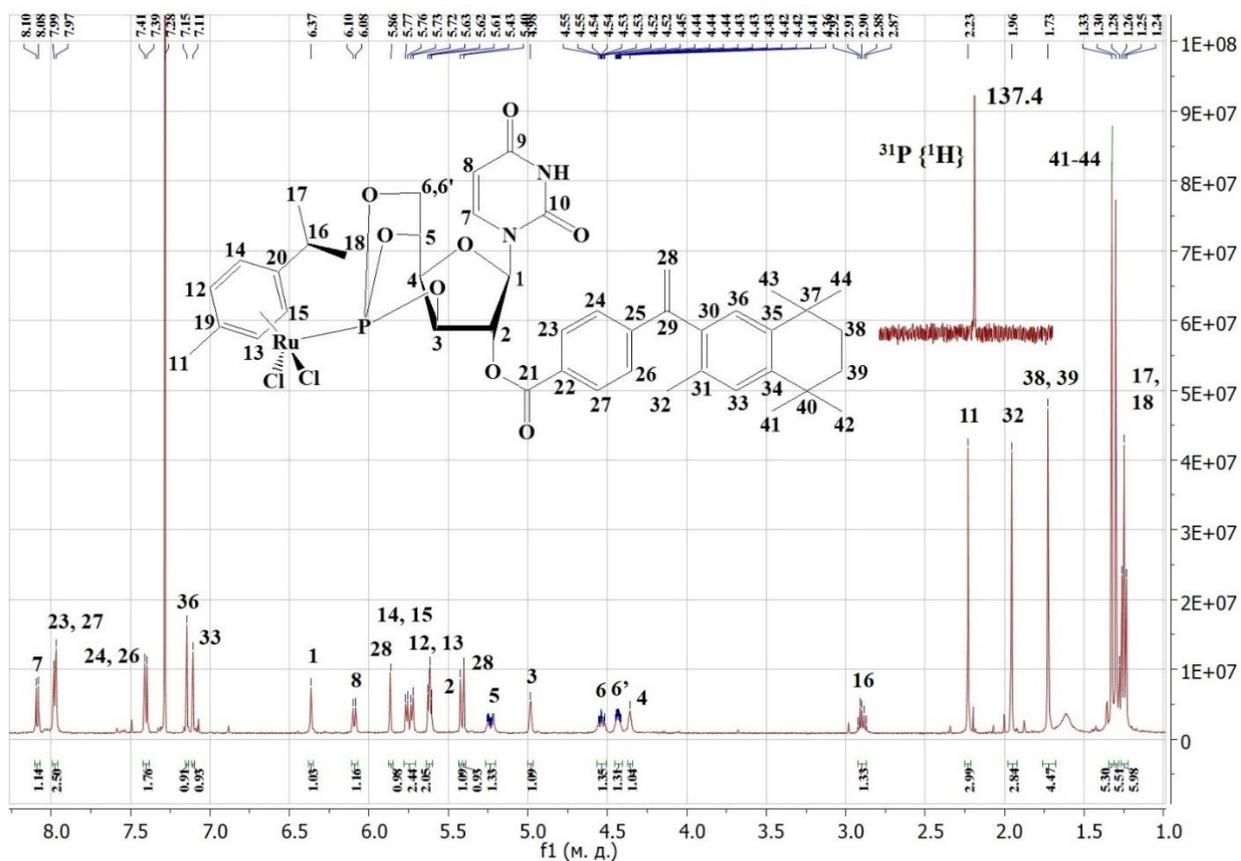


Рис. 47. Спектры ЯМР ^1H и ^{31}P комплекса 47

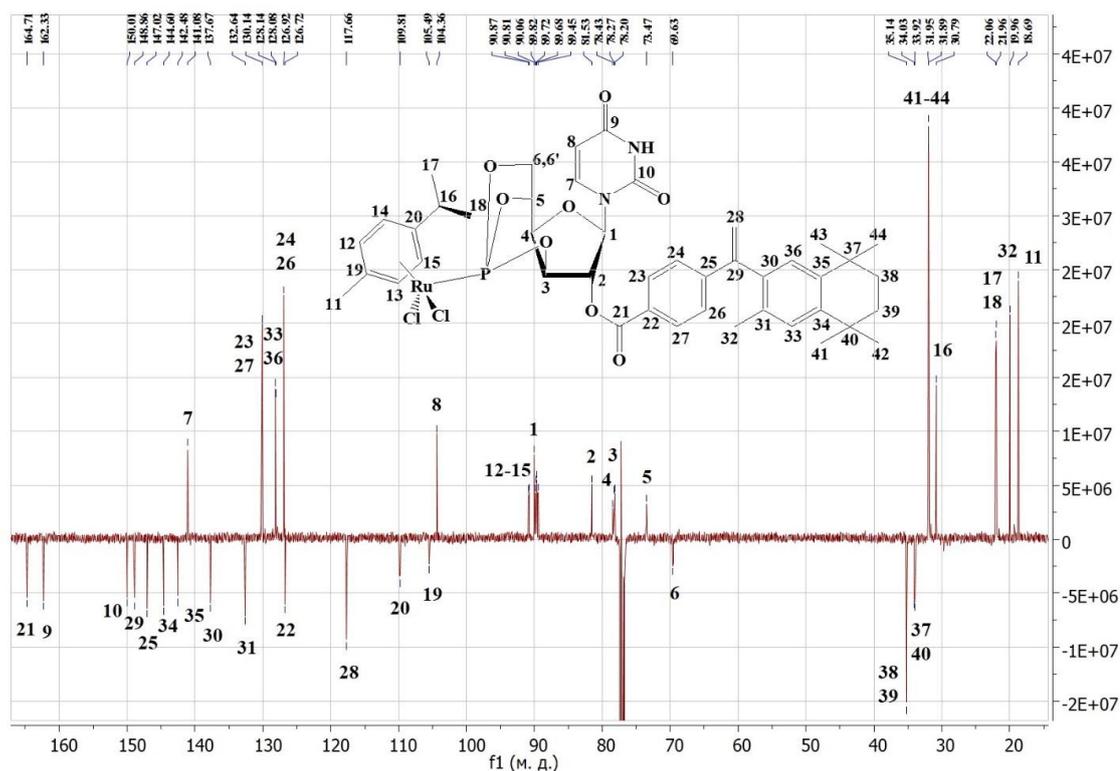


Рис. 48. Спектр ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ комплекса **47**

Ниже представлена таблица химических сдвигов сигналов ЯМР на ядрах ^{31}P для всех полученных комплексов рутения **33**, **34**, **38-49** (Таблица 6).

Таблица 6. Химические сдвиги сигналов ЯМР на ядрах ^{31}P для соединений **33**, **34**, **38-49**.

Металл - группа	Основание	Соединение	ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.
Ru-Ox (Ox = оксалат)	Урацил	33	136.2
	Тимин	34	134.5
Ru-Cl	Урацил	38	134.9
	5-Фторурацил	39	134.3
	Тимин	40	134.5
Ru-Br	Урацил	41	134.3
	5-Фторурацил	42	133.8
	Тимин	43	133.7
Ru-I	Урацил	44	137.5
	5-Фторурацил	45	136.9
	Тимин	46	136.8
Ru – бексаротен	Урацил	47	137.4
	Тимин	48	136.8
	5-Фторурацил	49	135.4

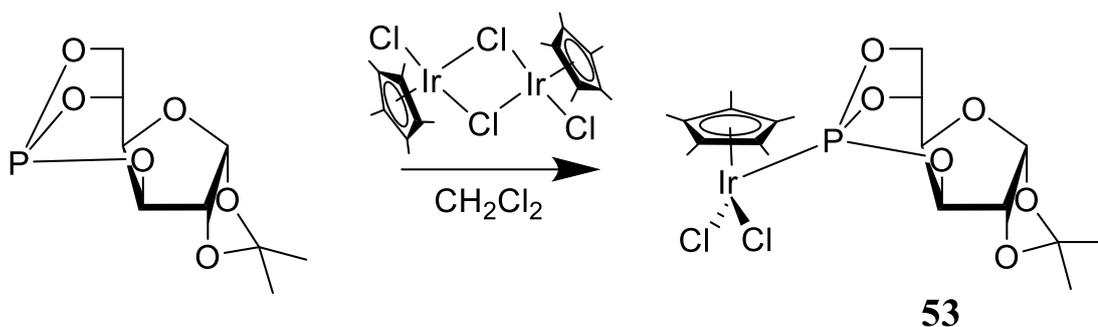


Схема 19. Получение комплекса иридия с изопропилиденовой группой

Строение и чистоту полученного соединения **53** подтверждали методами ЯМР спектроскопии ^1H , ^{31}P и элементного анализа (см. Экспериментальную часть). Ниже представлена таблица сдвигов сигналов ЯМР на ядрах ^1H для протонов, чувствительных к координации, для всех полученных комплексов иридия, рутения и золота с бициклофосфитами с пиримидиновыми основаниями (Таблица 8).

Масс-спектры всех полученных комплексов содержат сигналы, которые можно отнести к ионам $[\text{M}+\text{Na}]^+$ в положительном и $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ в отрицательном режимах ионизации. Изотопные распределения в этих ионных кластерах четко указывают на присутствие иридия, тем самым подтверждая молекулярные формулы полученных соединений (Рис. 49).

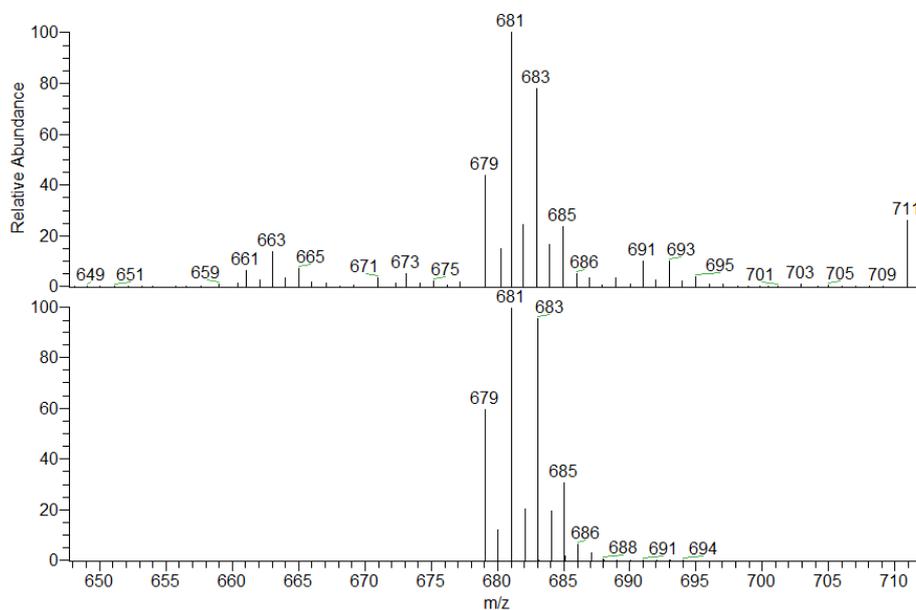


Рис. 49. Масс-спектр ИЭР комплекса **53** $[\text{M} + \text{Cl}]^-$

Таблица. 8 Химические сдвиги сигналов ЯМР для ядра ^1H для комплексов металлов с бициклофосфитными лигандами **25-31, 50-52, 33,34, 38-49, 53.**

Металл	Основание	Соединение	ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , d м.д.) H-1	ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , d м.д.) H-3
Au	Урацил	25	6.32	4.30
	Тимин	26	6.35	4.68
	5-Фторурацил	27	8.07	4.42
Ir	Урацил	50	6.24	4.14
	Тимин	51	5.91	4.38
	5-Фторурацил	52	8.01	4.79
Ru-Ox	Урацил	33	6.29	4.40
	Тимин	34	6.25	4.35
Ru-Cl	Урацил	38	6.23	4.65
	5-Фторурацил	39	5.92	4.82
	Тимин	40	6.31	4.78
Ru-Br	Урацил	41	6.23	4.65
	5-Фторурацил	42	6.24	4.62
	Тимин	43	6.16	4.64
Ru-I	Урацил	44	6.20	4.64
	5-Фторурацил	45	6.21	4.60
	Тимин	46	6.15	4.63
Au + бексаротен	Урацил	29	5.43	4.96
	Тимин	30	5.31	5.27
	5-Фторурацил	31	6.16	5.26
Ru + бексаротен	Урацил	47	6.10	5.13
	Тимин	48	6.28	4.99
	5-Фторурацил	49	6.15	5.10
Au + изопропилиденовая группа		28	6.14	4.20
Ir + изопропилиденовая группа		53	6.04	4.42

Перекристаллизацией соединения **53** из смеси диэтилового эфира и хлористого метилена получены оранжевые кристаллы, которые были анализированы с помощью РСА (Рис. 50, Таблица 9). Монокристаллические дифракционные данные были измерены на дифрактометре Bruker D8 Quest (Bruker, Карлсруэ, Германия), оснащённом КМОП-детектором (MoK α , $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) при 122 К. Данные скорректированы с учетом эффектов поглощения с помощью полуэмпирических методов [119].

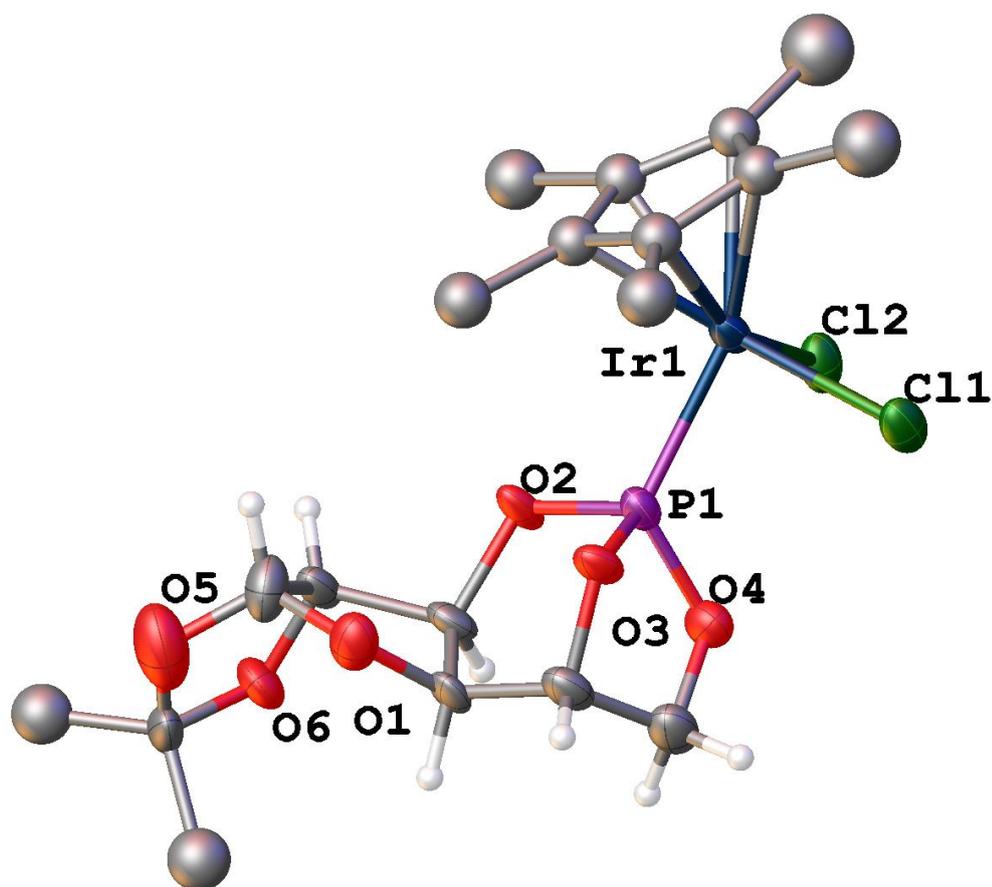


Рис. 50. Молекулярная структура соединения **53**

Детальный анализ параметров атомных смещений, а также наличие дополнительных пиков вблизи метильных групп интерпретировали как нарушение порядка Cr* вследствие незначительной либрации вокруг оси Ir-Cr. В связи с близостью положений атомов углерода внутри кольца Cr* уточнение проводилось с ограничениями на атомные смещения и позиционные параметры с использованием ряда ограничений и запретов. Экспериментальная и кристаллографическая информация приведена в таблице 9.

Таблица 9. Данные кристаллографии для **53**

Соединение	Комплекс 53
Брутто-формула	C ₁₉ H ₂₈ Cl ₂ IrO ₆ P
T, K	122
Простр. группа	P212121
Кристаллическая система	Орторомбическая
a (Å)	9.8274(7)
b (Å)	14.4958(10)
c (Å)	15.6169(11)
Молекулярная масса	646.48
V (Å ³)	2224.7(3)
Z (Z')	4(1)
max/min (e/Å ³)	1.515 /-3
Излучение	Mo Kα
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ (<i>I</i> ≥ 2σ(<i>I</i>))	0.0510/0.1325
<i>GOOF</i>	0.920

2.5 Исследование стабильности

Стабильность соединений - важный физико-химический параметр, который необходим для оценки кандидата в лекарственные средства. Процесс активации комплекса путем гидролиза и образование активных частиц может влиять на цитотоксические свойства соединения. Гидролиз целевых соединений **25** (Рис. 51) и **26** (Рис. 52) был изучен методом ЯМР на ядре ³¹P {1H} (Схема 20). Комплексы растворяли в ДМСО-d₆, далее к раствору добавляли дейтерированную воду в количестве, необходимом для получения 5% раствора ДМСО и концентрации 2 мМ. Спектр ³¹P регистрировали каждые 30 мин.

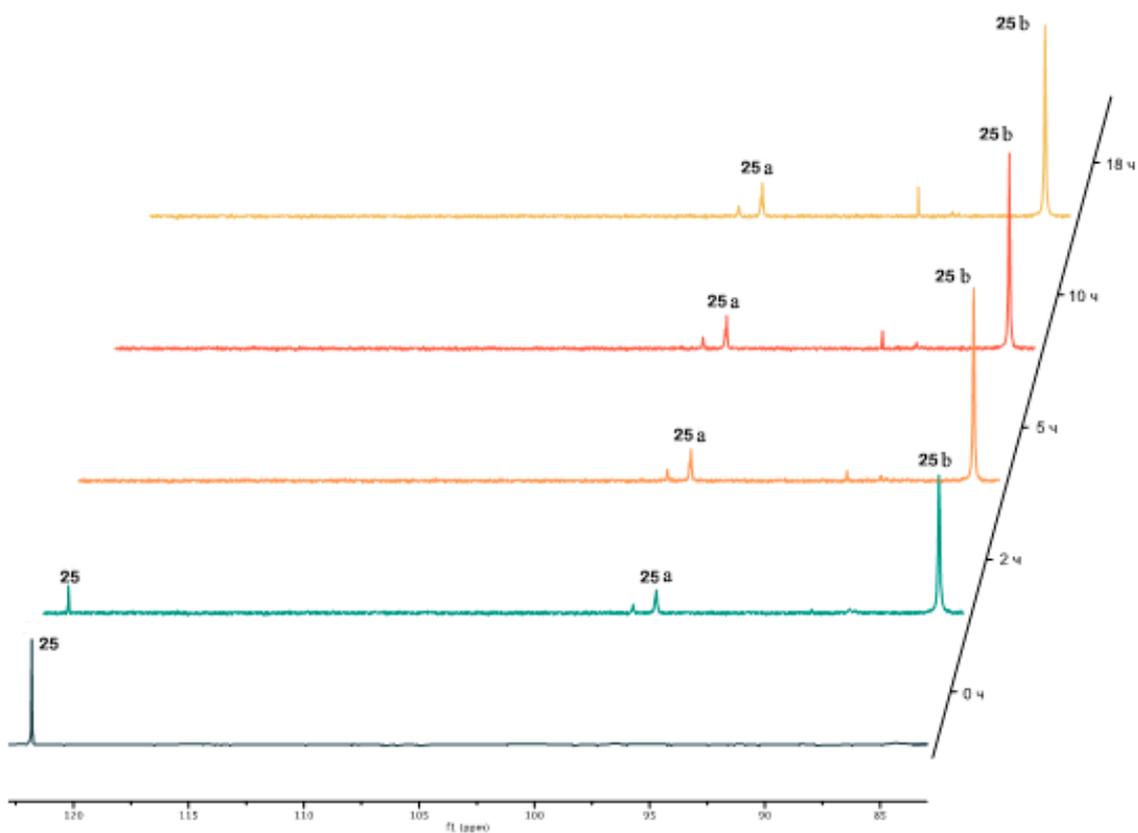


Рис. 51. Спектры ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ комплекса **25** через 2, 5, 10 и 18 ч после начала эксперимента

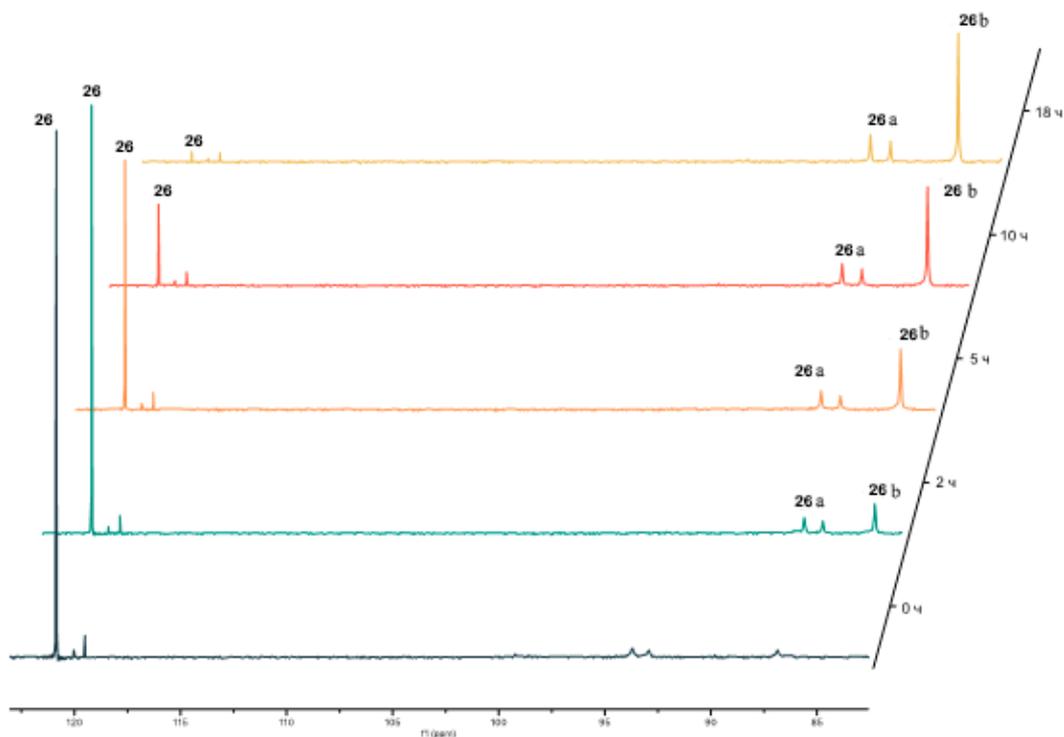


Рис. 52. Спектры ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ комплекса **26** через 2, 5, 10 и 18 ч после начала эксперимента

Анализ спектральных данных показывает, что соединение **25** гидролизуется гораздо быстрее соединения **26** (предположительный механизм гидролиза представлен на схеме 20). Исходные комплексы **25** и **26** связываются с одной молекулой воды и превращаются в малостабильные комплексы золота с координационным числом атома золота = 3 (**25a** и **26a**), которые в свою очередь превращаются из-за их нестабильности в наиболее устойчивые соединения **25b** и **26b** с линейной конфигурацией молекулы, благодаря аниону хлора, уходящему во внешнюю координационную среду.

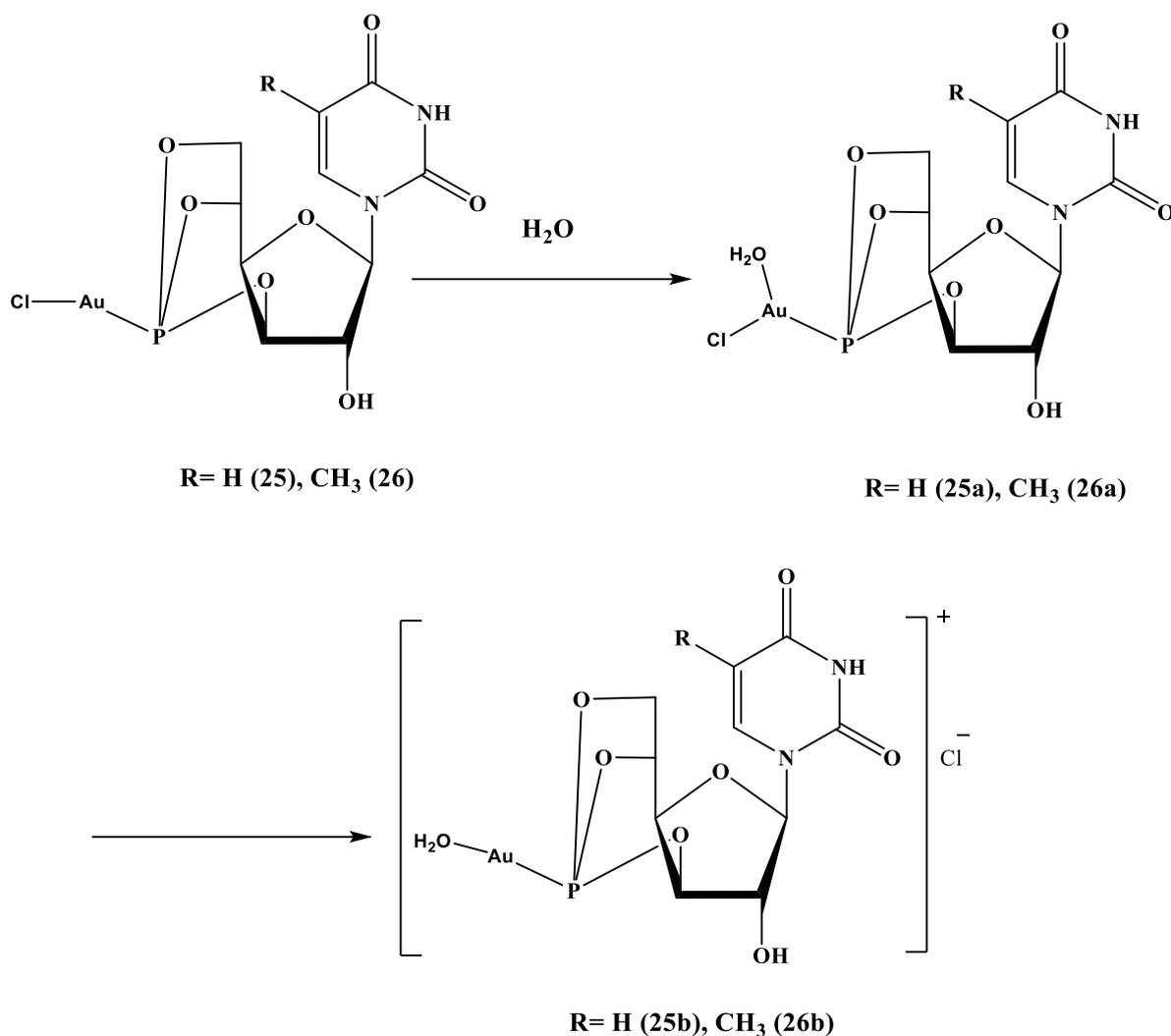


Схема 20. Предполагаемая схема гидролиза соединений **25** и **26**

Для того, чтобы определить соотношения всех продуктов, которые образуются в ходе гидролиза соединений **25** и **26**, построены зависимости их содержания от времени (Рис. 53, 54).

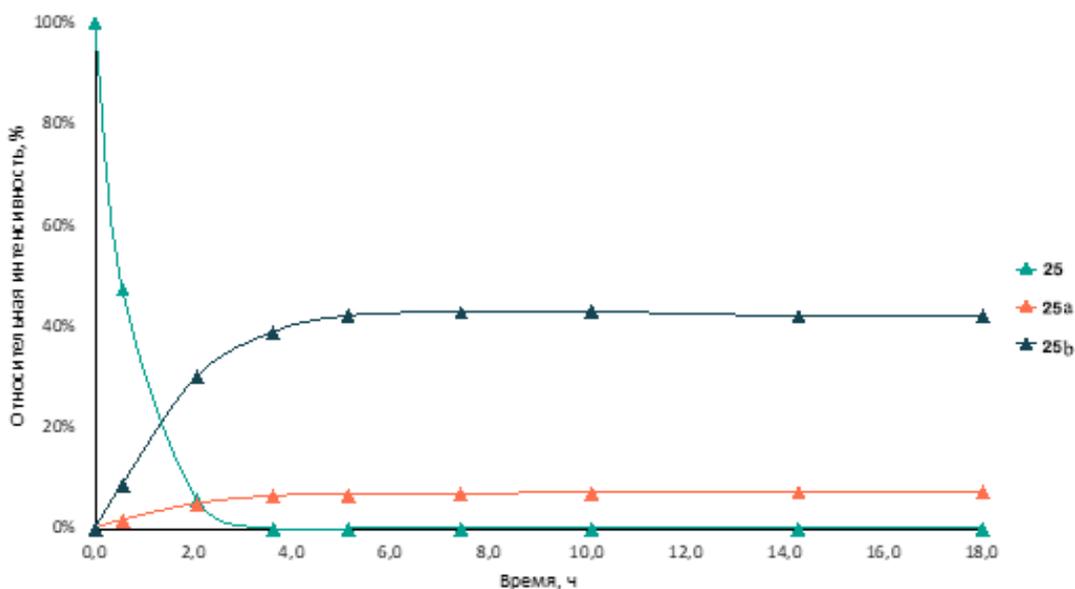


Рис. 53. Зависимость относительных интенсивностей сигналов ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ при гидролизе комплекса **25** от времени

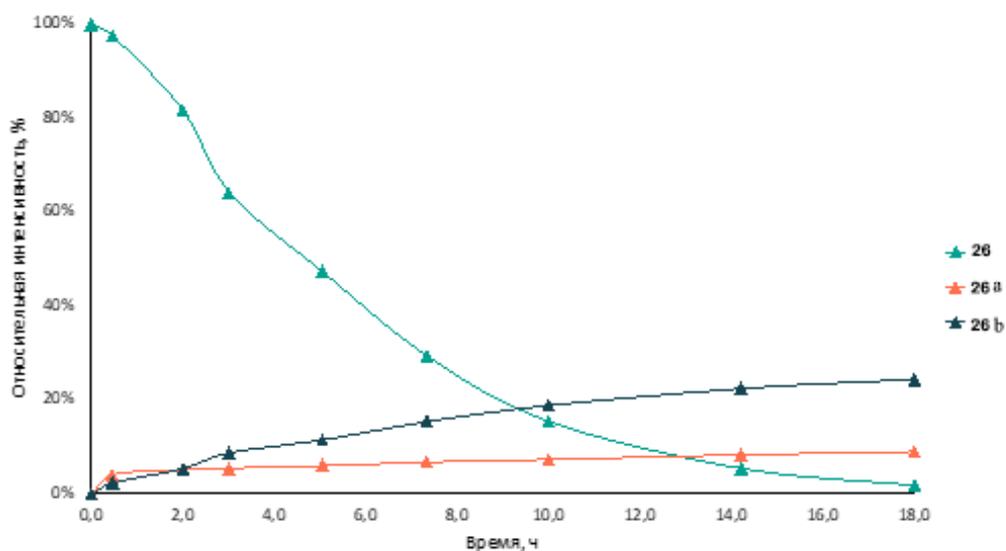


Рис. 54. Зависимость относительных интенсивностей сигналов ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ комплекса **26** от времени

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие в структуре пиримидинового основания метильной группы значительно увеличивает стабильность. Данное явление, по-видимому, связано с тем, что происходят существенные изменения в гидрофильно-липофильном балансе, так как комплекс с тиминным фрагментом оставался стабильным более 2 часов, тогда как содержание комплекса с урацильным фрагментом составляет менее 10%.

Для изучения влияния природы уходящей группы на стабильность комплексов **39**, **42**, **45** исследован процесс гидролиза. На схеме 21 показан общий путь гидролиза в водных растворах и образование гипотетических комплексов [5].

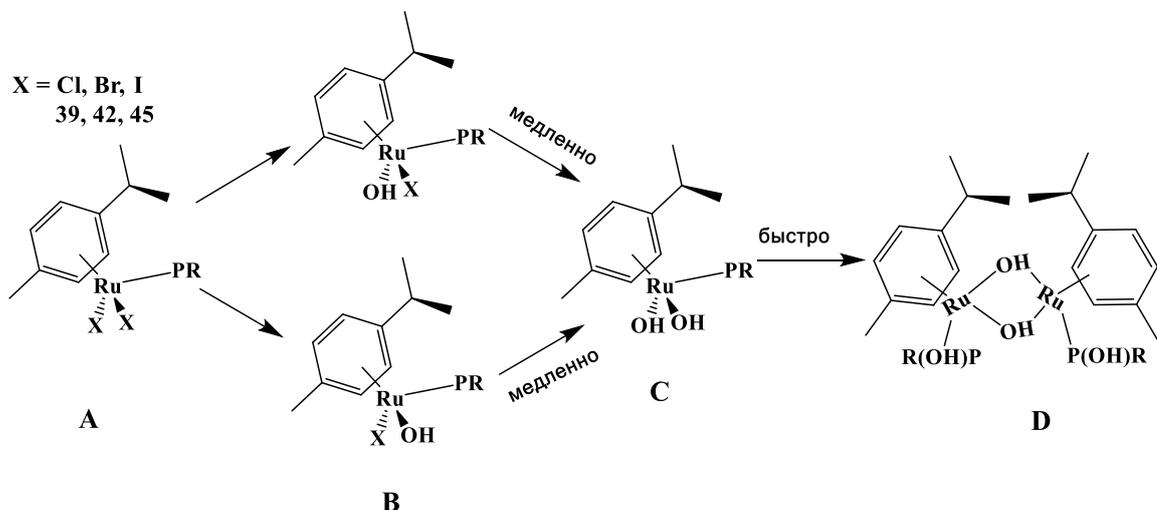


Схема 21. Образование гипотетических структур в водных растворах комплексов **39**, **42**, **45** в результате гидролиза

Исследования проводили методом ЯМР на ядре ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ аналогично комплексам золота (I) (См. Обсуждение результатов). Спектр ^{31}P регистрировали каждые 30 мин (Рис. 55, 56).

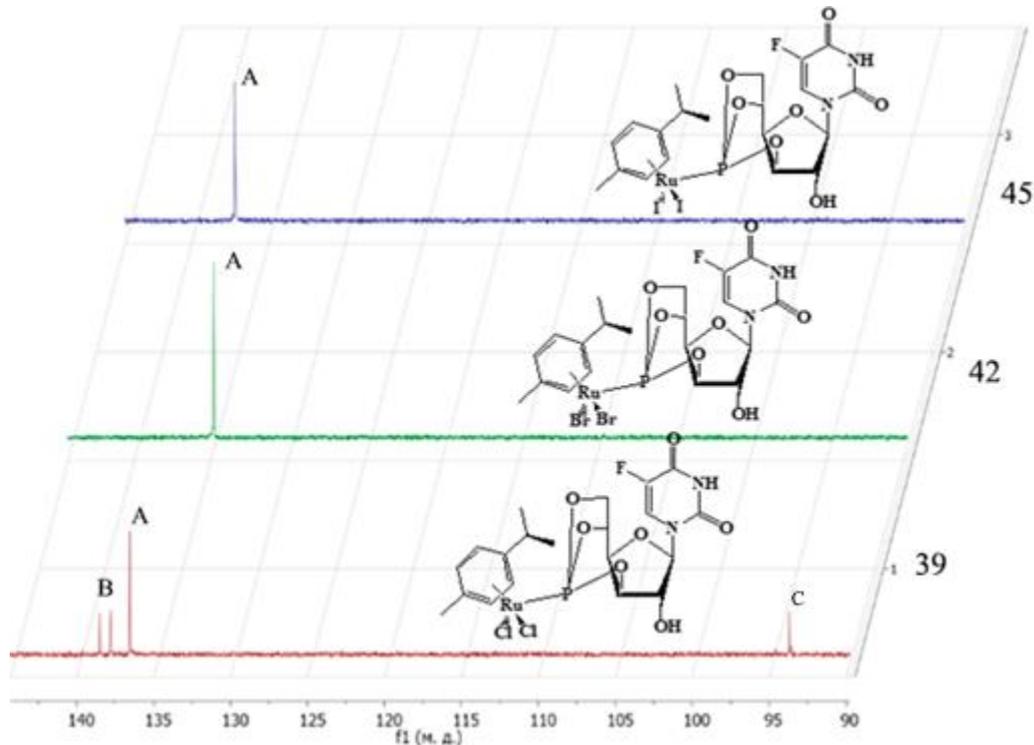


Рис. 55. Спектры ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ для комплексов **39**, **42**, **45** через 24 ч после начала эксперимента

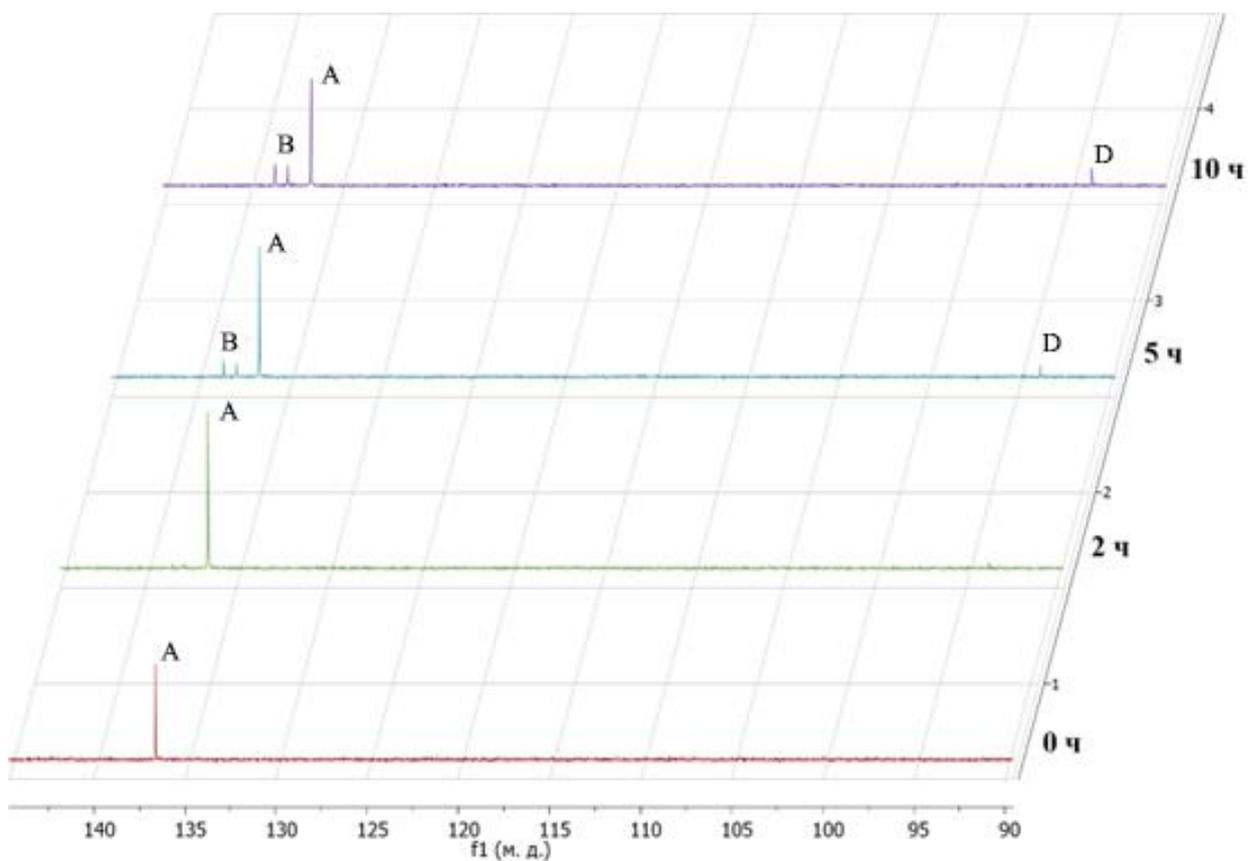


Рис. 56. Спектры ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ для комплекса **39** через 2, 5, 10 ч после начала эксперимента

Для определения распределения всех образующихся продуктов гидролиза построены графики процентного содержания различных продуктов гидролиза от времени для соединения **39** (Рис. 57).

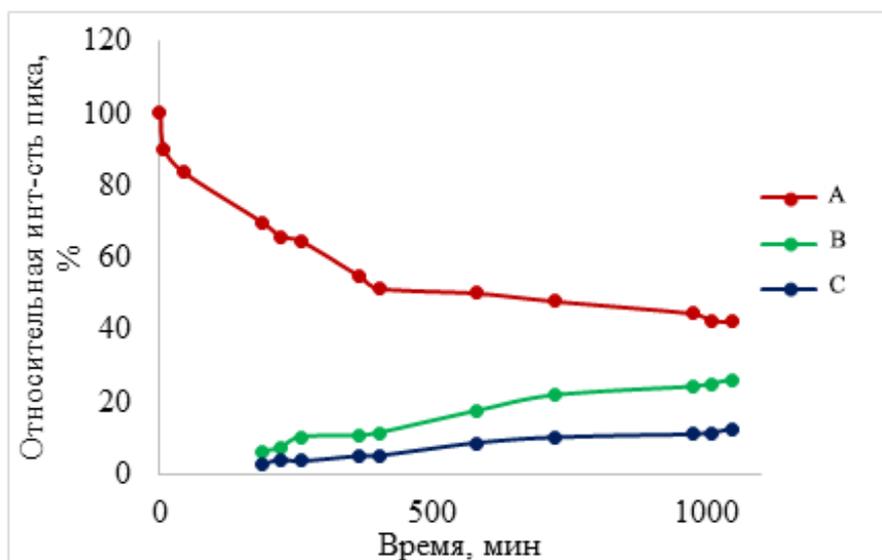


Рис. 57. Зависимость относительной интенсивности сигналов ЯМР ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ при гидролизе соединения **39** от времени

Таким образом обнаружено, что комплекс с хлором в качестве лиганда достаточно быстро подвергается гидролизу (в течение нескольких часов), после чего содержание целевого соединения в исследуемом растворе медленно снижается в течение суток. Следует отметить, что комплекс с бромом и гидратированный комплекс оставались достаточно стабильными на протяжении всего эксперимента (24 часа). Можно сделать вывод о том, что наибольшей стабильностью обладают комплексы с бромом и иодом в качестве уходящих групп, в то время как комплекс с хлором оказывается наименее стабильным.

Исследования стабильности комплексов иридия показали, что в отличие от ранее изученных комплексов новые соединения иридия **50-53** обладают высокой стабильностью в водном растворе. Для определения стабильности был использован раствор DMSO-d₆ для приготовления исходных растворов, затем была добавлена ионизированная вода для получения рабочих растворов для измерения спектров ЯМР ³¹P. Все полученные соединения иридия (**50-53**) обладают высокой стабильностью в водном растворе, по крайней мере, в течение 24 ч.

2.6 Исследование антипролиферативной активности

Антипролиферативную активность полученных соединений изучали методом МТТ и определяли как концентрацию полуингибирования IC₅₀. Антипролиферативная активность всех полученных бициклофосфитных комплексов, а также модифицированных лигандов **16-18** исследована по отношению к клеточным линиям немелкоклеточного рака легкого A549, фибробластов человека WI38, карциномы толстой кишки человека HCT-116 и аденокарциномы молочной железы человека MCF7. Клетки культивировали в стандартной среде DMEM, содержащей 5 % эмбриональной сыворотки телят (Invitrogen, Brasia) при 37 °C и в инкубаторе с содержанием CO₂ около 5 %. Оценку цитотоксичности проводили при сравнении данных IC₅₀ комплексов со значениями клинически используемого противоопухолевого соединения цисплатин (Таблица 10).

Известно, что координация токсичного металла к глюкозосодержащим лигандам в ряде случаев приводит к потере или снижению антипролиферативной активности [119]. Как и для аналогичных комплексов Ru, координация глюкозофосфатных лигандов к металлоорганическому центру Ir привела к значительному снижению антипролиферативной активности для соединений **24-46** и **50-53** (IC₅₀ > 150 мкМ), даже по сравнению с исходными димерными комплексами [119].

Таблица 10. Значения IC₅₀ новых соединений и клинически используемых противоопухолевых соединений

Соединение	IC ₅₀ , мкМ / Клеточные линии			
	A549	WI38	HCT116	MCF7
21	86.6 ± 5.9	59.9 ± 4.2	31.9 ± 3.7	49.2 ± 2.6
22	89.4 ± 8.0	28.3 ± 2.1	52.2 ± 1.9	71.0 ± 1.3
23	71.2 ± 6.6	42.7 ± 4.2	26.1 ± 2.6	41.7 ± 2.3
25	>150	>150	>150	>150
26	>150	>150	>150	>150
27	>150	>150	>150	>150
28	>150	>150	>150	>150
29	108.4 ± 6.2	76.2 ± 9.8	85.0 ± 8.1	105.4 ± 5.9
30	105.8 ± 2.8	144.3 ± 5.9	120.8 ± 8.5	105.0 ± 0.7
31	88.6 ± 14.8	84.1 ± 12.0	106.9 ± 5.9	100.8 ± 7.3
33	>150	>150	127.4 ± 18.3	>150
34	>150	>150	>150	>150
38	>150	>150	>150	>150
39	>150	>150	>150	>150
40	>150	>150	>150	>150
41	>150	>150	>150	>150
42	>150	>150	>150	>150
43	>150	>150	>150	>150
44	>150	>150	>150	>150
45	>150	>150	>150	>150
46	>150	>150	>150	>150
47	2.13±0.60	1.03±0.06	1.65±0.30	1.56±0.60
48	4.0 ± 0.5	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.1	3.7 ± 0.1
49	18.4 ± 0.5	7.1 ± 1.8	7.2 ± 0.5	16.8 ± 2.2
50	>150	>150	>150	>150
51	>150	>150	>150	>150
52	>150	>150	>150	>150
53	>150	>150	>150	>150
Бексаротен	85 ± 9	–	53 ± 1	67 ± 13
Цисплатин	8.8±0.9	3.0±0.7	12.3±1.7	12.5±1.2

Обнаружено, что антипролиферативная активность полученных комплексов Ir и Ru не зависит от наличия и природы основания (урацил, тимин) или 5-фторурацила, включенных в соединения, а также от природы атома галогена и гетероциклического фрагмента в структурах соединений.

Важно отметить, что модификация структуры введением биологически активного соединения бексаротен на порядок увеличивает цитотоксичность соединений. Модифицированные фосфиты проявляют цитотоксичность в микромолярном диапазоне, а их активность выше, чем для известного противоопухолевого препарата цисплатина.

Координация фосфатных лигандов с остатком глюкозы к металлоорганическому центру Au (I) привела к значительному понижению активности, подобная тенденция наблюдается также и для модифицированных фосфитов, но в меньшей степени. Данный факт может быть связан с достаточно быстрым гидролизом соединений золота, а также с затруднением проникновения в клетку соединений, которые содержат экзогенный металл. Несмотря на уменьшение активности, комплексы золота **29**, **30** и **31** могут представлять интерес для дальнейшего изучения.

Комплексы рутения **33** и **34** с оксалатным фрагментом проявили достаточно низкую активность, однако металлоорганические комплексы рутения(II) с 4-изопропилтолуолом и модифицированными фосфитами оказались наиболее активными из всего ряда полученных в работе соединений. Следует отметить, что комплекс **47** показал значение IC₅₀ практически на порядок ниже, чем IC₅₀ для известного противоракового препарата цисплатина. Также была обнаружена зависимость активности от природы пиримидинового основания в структуре соединения, так как комплекс рутения с фрагментом 5-фтор урацила оказался 5 раз менее активен, чем аналогичное соединение с фрагментом тимина.

По результатам всех проведенных исследований изучения цитотоксичности определены соединения - лидеры как для комплексов рутения (II) – **47**, так и для комплексов золота (I) – **29**. Предполагается, что данные комплексы металлов могут иметь свой уникальный механизм действия, включающий действие всех структурных компонентов соединения, на опухолевые клетки.

Безусловно, подтверждение подобной гипотезы, а также подтверждение увеличения селективности данных субстанций требует проведения испытаний *in vivo* и дальнейших исследований, таких как накопление соединения в митохондриях и взаимодействие с тиоредоксинредуктазой как наиболее перспективной мишени.

2.7 . Исследование активности TrxR1

На основании полученных данных по цитотоксичности новых соединений предложены два соединения-лидера в ряду комплексов рутения и золота (**29** и **47**) для дальнейшего тестирования на возможность взаимодействия с тиоредоксинредуктазой TrxR1. Комплексы рутения и золота с урацильным фосфитом, модифицированным введением бексаротена, исследованы в концентрации 100 мкМ (Таблица 11). Обнаружено, что только соединение **29** значимо ингибирует активность TrxR1 печени мышей на 88%. Исследование концентрационной зависимости активности соединения **29** показало, что данный комплекс является микромолярным ингибитором TrxR1 с IC_{50} $32,06 \pm 4,20$ мкМ.

Таблица 11. Данные ингибирования TrxR1 соединениями **29** и **47**

Проба	AUC _{Сигнал-время}	Ингибирование TrxR1, %
Контрольная	240,3±6,85	0,00±3,64
Холостая	4,26±1,43*	100,00±2,11*
29	32,0±1,56*	88,25±1,24*
47	250,4±0,39	-4,28±2,48

* - значимо к контрольной пробе согласно критерию Краскелла-Уоллеса ($p < 0,05$)

Соединение **29** также было исследовано в серийных разведениях от 3,125 до 100 мкМ в 4 независимых сериях (Рис. 58).

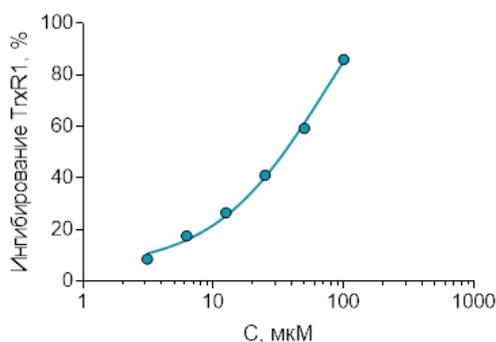


Рис. 58. Концентрационная зависимость ингибирования TrxR1 в присутствии соединения **29** (репрезентативная кривая)

Таблица 12. Эффективность ингибирования TrxR1 в присутствии соединения **29***

Серия	IC_{50} , мкМ	SE, мкМ
1	59,56	29,97
2	72,95	31,18
3	42,26	22,59
4	31,09	3,23
Среднее взвешенное	32,06	4,20

* - исследования проводили в лаборатории метаболитных лекарственных средств отдела фармакологии и биоинформатики НЦИЛС ВолгГМУ, г.Волгоград

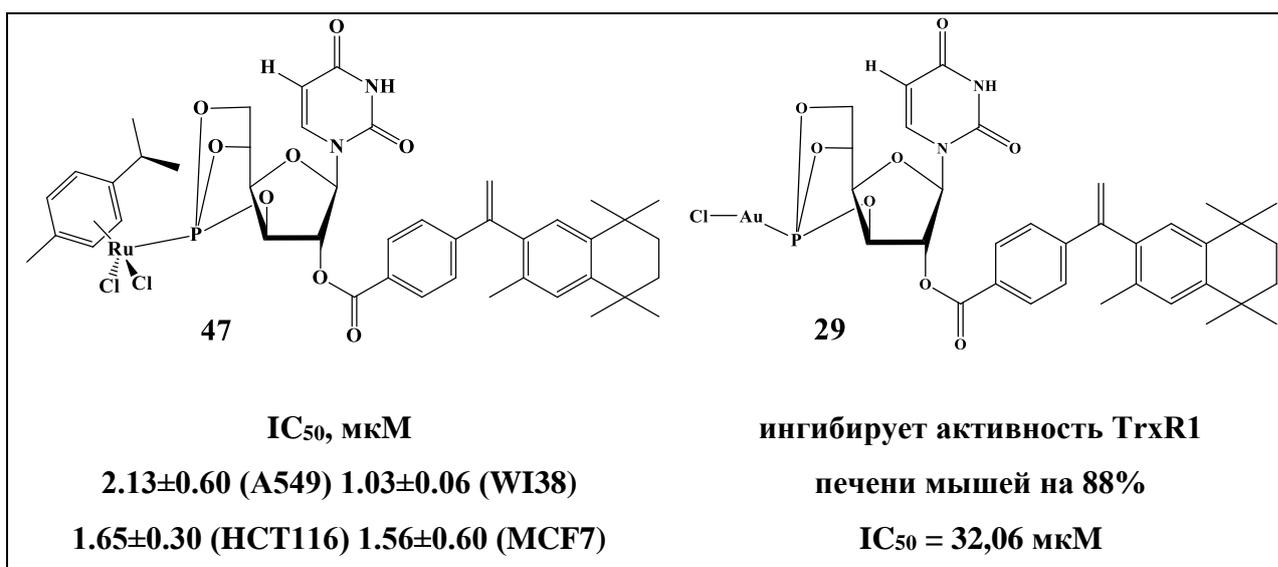
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа зависимости «структура-активность» можно сделать вывод о том, что на проявление цитотоксичности по отношению к клеткам рака человека оказывают влияние природа всех структурных компонентов молекул комплексов металлов: природа металла, природа азотистого основания, наличие остатка глюкозы, а также наличие фрагмента противоопухолевого препарата бексаротена.

Для полученных соединений с лигандами на основе бициклофосфитов выявлены следующие зависимости «структура-активность»:

- введение биологически активного лиганда бексаротена в структуру комплексов Ru(II) и Au(I) приводит к увеличению антипролиферативной активности;
- замена хлоридных лигандов в металлоорганических соединениях Ru(II) на иодные или бромные лиганды приводит к повышению устойчивости полученных комплексов в водных растворах;
- наличие метильной группы в пиримидиновом основании, связанным с бициклофосфитом, значительно увеличивает стабильность комплексов в водных растворах;
- замена металла рутения или золота на иридий в комплексах аналогичной структуры приводит к значительной потере антипролиферативной активности.

По результатам всех проведенных исследований определены соединения - лидеры комплекса рутения (II) – **47** и комплекс золота (I) – **29**, содержащие в качестве лиганда бициклофосфит глюкозы с урацилом и фрагментом лекарственного препарата бексаротен.



ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.²

3.1 Вещества и реагенты

В работе использовали следующие коммерчески доступные реагенты: D-глюкоза, борная кислота, пропионовая кислота (abcg, Karlsruhe, Germany), ангидрид пропионовой кислоты (abcg, Karlsruhe, Germany), 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (abcg, Karlsruhe, Germany), урацил (Acros Organics, New Jersey, USA), тимин (Acros Organics, New Jersey, USA), 5-фторурацил (Acros Organics, New Jersey, USA), триметилсилилтрифторметансульфонат (Acros Organics, New Jersey, USA), O,O'-дитриметилсилил-5-фторурацил (abcg, Karlsruhe, Germany), гексаэтилтриамид фосфористой кислоты (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), диметиламинопиридин (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), оксалилхлорид (Fluka, St. Louis, USA), сульфат аммония, гидрокарбонат натрия, сульфат натрия, 7.0 М насыщенный раствор аммиака в метаноле (Acros Organics, New Jersey, USA), 2,5-диметил-2,5-гександиол (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), 3,5,6-бициклофосфит-изопропилиден-1-β-D-глюкофуранозила, оксалилхлорид (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), монометиловый эфир терефтелевой кислоты (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), метилтрифенилфосфинбромид (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), амид натрия (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), атомарное золото, тригидрат хлорида рутения(III) (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), димер пентаметилциклопентадиенилдихлорида иридия (III) (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA).

² При работе над данным разделом использованы материалы следующих публикаций автора, в которых отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1. Gonchar Maria R., Ninin Fedor S., Mazur Dmitrii M., Lyssenko Konstantin A., Milaeva Elena R., Nazarov Alexey A., Organometallic Iridium Complexes with Glucose Based Phosphite Ligands // *Inorganics*, MDPI. – 2023. – Vol 11. – P. 124. DOI: 10.3390/inorganics11030124. Impact Factor: 2.5 (Web of Science, Q2 (2023)).
2. Gonchar Maria R., Maturov Egor M., Burdina Tatiana A., Zava Oliver, Ridel Tina, Milaeva Elena R., Dyson Paul J., Nazarov Alexey A., Ruthenium(II)–arene and triruthenium-carbonyl cluster complexes with new water-soluble phosphites based on glucose: Synthesis, characterization and antiproliferative activity // *Journal of Organometallic Chemistry*, Elsevier BV. – 2022. – Vol. 919. – P. 121312. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2020.121312. Impact Factor: 2.345 (Web of Science, Q2 (2022)).
3. Gonchar M.R., Ninin F.S., Milaeva E.R., Nazarov A.A., Hydrolytically stable organometallic ruthenium complexes with glucose-based phosphite ligands // *Russian Chemical Bulletin*, Springer Nature. – 2022. – Vol. 71, no. 5. – P. 962-966. DOI: 10.1007/s11172-022-3497-z. Impact Factor: 1.704 (Web of Science, Q3(2022)).

3.2 Физико-химические методы исследования

3.2.1 Спектроскопия ЯМР

Спектры ЯМР регистрировались на спектрометре Bruker AMX-400 (^1H , 400.13 МГц; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, 100.61 МГц) сотрудниками кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, а спектры корреляционной спектроскопии ЯМР $^1\text{H}^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}^{13}\text{C}$ HMBC на спектрометре Bruker FT-NMR Avance III 500 МГц (^1H , 500.32 МГц; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ 125.81 МГц) сотрудником Института неорганической химии университета Вены (Австрия) М. Галански. Двумерные спектры были получены с использованием стандартных импульсных программ. В качестве растворителей использовали хлороформ-*d*, метанол-*d*₄ и ДМСО-*d*₆. В качестве внутреннего стандарта использовали значения химических сдвигов дейтерированных растворителей для спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

3.2.2 Элементный анализ

Элементный анализ был выполнен в лаборатории биоэлементоорганической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова или в группе микроанализа Института органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН с.н.с., к.х.н. Стрельцовой Еленой Дмитриевной и ведущим инженером Прошиной Ларисой Петровной.

3.2.3 Масс-спектрометрия

Масс-спектры ИЭР были получены на масс-спектрометре TSQ Endura Thermo Scientific на кафедре органической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова с.н.с., к.х.н. Мазуром Дмитрием Михайловичем.

3.2.4 Рентгеноструктурный анализ

Рентгеноструктурный анализ был выполнен на кафедре физической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова профессором, д.х.н. Лысенко Константином Александровичем. Данные рентгенодифракционных исследований монокристалла были получены при 110 К на дифрактометре Bruker Quest D8, оснащенном детектором Photon-III (φ- и ω-сканирование), при использовании Mo Kα-излучения. Учет поглощения проводили полуэмпирически по программе SADABS [120]. Структуры были решены прямым методом при использовании SHELXT [121] и уточнены по F2 при помощи SHELXL-2018 [122]. Атомы были уточнены с индивидуальными анизотропными (неводородные атомы) или изотропными (атомы водорода) параметрами атомных смещений. Атомы водорода были локализованы из Фурье синтезов электронной плотности.

3.3 Биологические методы исследований

3.3.1 Исследование антипролиферативной активности с использованием МТТ-теста

Клетки культивировали в стандартной среде DMEM (Gibco™), содержащей 10%-эмбриональной сыворотки телят (Gibco™) при 37°C, в 5%-ном CO₂. Для определения антипролиферативной активности клетки рассеивали в 96-луночные планшеты («Eppendorf», Германия) (7×10³ клеток в 100 мкл культуральной среды) и инкубировали 24 ч. В день экспериментов готовили серийные разведения комплекса в ДМСО и вносили полученные растворы в культуру клеток в соответствующих концентрациях. Далее клетки инкубировали в течение 72 ч, затем среду удаляли, добавляли 100 мкл раствора реагента МТТ (0.5 мг/мл) в культуральной среде и инкубировали 50 мин при 37°C/CO₂ 5% для образования формазана. Среду удаляли, добавляли 100 мкл диметилсульфоксида и перемешивали. После полного растворения кристаллов формазана измеряли оптическую плотность содержимого лунок на мультилуночном спектрофотометре Zenith 200 rt при длине волны 570 нм. Данные представляли в виде оптической плотности экспериментальных образцов относительно контроля. За 100% принимали оптическую плотность в контроле, где клетки инкубировали в отсутствие комплекса, но в присутствии растворителя (ДМСО).

3.3.2 Метод определения активности TrxR1

Активность TrxR1 определяли по восстановлению дисульфидной связи в реактиве Элмана (ДТНБ), и образованию 2-нитро-5-тиобензойной кислоты, которая имеет ярко-жёлтую окраску. Мышей-самцов линии C57bl/6j наркотизировали введением 300 мг/кг хлоралгидрата внутрибрюшинно. Удаляли кожно-мышечный покров и выделяли печень. Промывали в 50 мМ фосфатном буферном растворе, просушивали на бумажном полотенце. Фермент TrxR1 выделяли из ткани печени мышей C57bl/6j путем гомогенизации в 50 мМ фосфатном буферном растворе, содержащем 1 мМ ЭДТА и центрифугировании в течении 15 мин. при 10 тыс. об./мин. при 4 °C. В 96-луночный планшет вносили 10 мкл раствора исследуемых веществ и 40 мкл супернатанта. После 10 мин инкубации при 25 °C добавляли 30 мкл фосфатного буферного раствора, содержащего 0,7 мг/мл БСА и 0,8 мМ НАДФН. Инкубировали 15 мин. при 25 °C. После добавления 20 мкл раствора ДТНБ требуемой концентрации, измеряли оптическую плотность проб с помощью ридера Tecan Infinite M200 Pro при длине волны 412 нм в

течение 20 мин. с интервалом 30 секунд. По приросту оптической плотности через 20 мин. рассчитывали процент ингибирования TrxR1 относительно контрольной пробы.

Обработка полученных данных

Процент активности в каждой пробе нормализовали по внутрипланшетным контролям с использованием уравнения (1):

$$\% \text{ Активности} = \left(\frac{S - L}{H - L} \right) \times 100. \quad (1)$$

где S – измеренное значение образца,

H и L – среднее значение для высокоактивных и низкоактивных контролей на планшете, соответственно.

При расчете значений IC_{50} измерения проводились в трех независимых экспериментах. Данные обрабатывали с использованием Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc.). Величины IC_{50} вычисляли нелинейной 3-параметрической регрессией по уравнению (2):

$$y = y_{min} + \frac{y_{max} - y_{min}}{1 + \frac{x}{IC_{50}}} \quad (2)$$

где y – величина ингибирования,

y_{max} – плато максимального ингибирования,

y_{min} – плато минимального ингибирования,

x – концентрация соединения,

IC_{50} – концентрация соединения, вызывающая 50% ингибирование.

Среднее арифметическое взвешенное IC_{50} и стандартных ошибок определения IC_{50} рассчитывали исходя из весов (w_i) стандартных ошибок (SE_i) индивидуальных измерений по формуле (3.3) [1-Н]:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \times x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}, \quad w_i = \frac{1}{SE_i^2}. \quad (3)$$

где x – среднее арифметическое взвешенное,

w_i – вес значения,

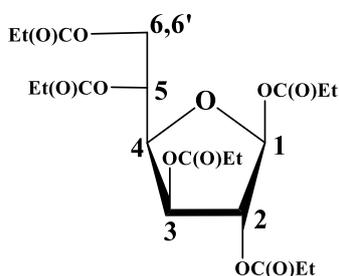
SE_i – стандартная ошибка определения IC_{50} .

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением непараметрического критерия Краскелла-Уоллеса с использованием программного обеспечения Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc.).

3.4 Синтетическая часть

3.4.1 Синтез и характеристика органических лигандов

1,2,3,5,6-пента-О-пропаноил-β-D-глюкофураноза **2** [115] [123]

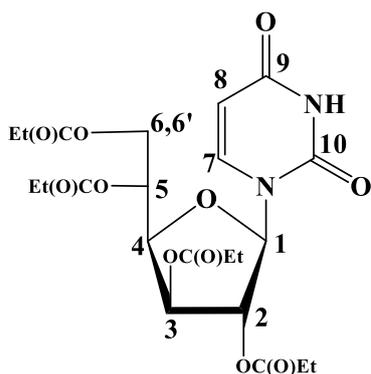


К (3.8 г, 21.5 ммоль) D-глюкозы и (2.6 г, 43.4 ммоль) борной кислоты добавляли (60.0 мл, 0.9 моль) пропионовой кислоты перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. После полного растворения глюкозы к полученному раствору приливали ангидрид пропионовой кислоты (59.0 мл, 0.53 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 70 °С. После прохождения реакции раствор охладили до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду со льдом (1.0 л) и интенсивно перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок отфильтровали и перекристаллизовывали из этилового спирта (15.0 мл). Бесцветные кристаллы сушили в вакууме. Выход 5.14 г (64.2 %, $T_{пл} = 74 - 76$ °С).

ЯМР 1H (400.1 МГц, $CDCl_3$, δ м.д.): 6.13 (с, 1H, **H-1**), 5.42 (д, 1H, $J = 4.8$ Гц, **H-3**), 5.27 (м, 1H, **H-5**), 5.09 (с, 1H, **H-2**), 4.63 (дд, 1H, $J = 12.3, 2.5$ Гц, **H-6**), 4.55 (дд, 1H, $J = 9.4, 4.7$ Гц, **H-4**), 4.10 (дд, 1H, $J = 12.3, 5.2$ Гц, **H-6**), 2.22 – 2.42 (м, 10H, CH_2), 1.06 – 1.17 (м, 15H, CH_3).

ЯМР ^{13}C $\{^1H\}$ (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ м.д.): 173.9, 172.9, 172.6, 172.5, 172.4 (C=O), 98.8 (C-1), 79.7 (C-4), 79.4 (C-2), 72.7 (C-3), 68.2 (C-5), 62.8 (C-6), 27.6, 27.3, 27.3, 27.3, 27.2 (CH_2), 8.9, 8.8, 8.7, 8.7, 8.6 (CH_3).

2,3,5,6-тетра-О-пропаноил-1-урацил-β-D-глюкофураноза 7 [115]

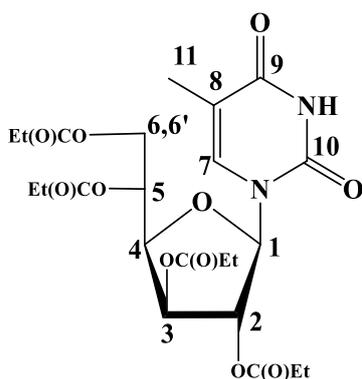


1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (45.0 мл, 261.8 ммоль) добавляли к суспензии урацила (2.0 г, 17.9 ммоль) и сульфата аммония (45.0 мг, 0.4 ммоль) в хлористом метиле (60.0 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, и полученный прозрачный раствор концентрировали в вакууме. К полученному дитриметилсилилтимину, повторно растворенному в сухом ацетонитриле (145.0 мл), добавляли 1,2,3,5,6-пента-О-пропаноил-β-D-глюкофуранозу (7.5 г, 16.3 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (6.0 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили 5 ч с обратным холодильником, затем охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (120 мл). Продукт выделяли экстракцией хлористым метиленом (4 × 85 мл), осушали над сульфатом натрия и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (CHCl₃:CH₃OH 99:1). Выход 7.10 г (88.0 %, T_{пл} = 53 – 54 °С).

ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 8.72 (с, 1H, NH), 7.48 (д, 1H, J = 8.2 Гц, H-7), 6.06 (с, 1H, H-1), 5.82 (д, 1H, J = 8.2 Гц, H-8), 5.45 (д, 1H, J = 3.3 Гц, H-3), 5.37 (м, 1H, H-5), 5.07 (д, 1H, J = 2.0 Гц, H-2), 4.61 (дд, 1H, J = 12.3, 2.4 Гц, H-6), 4.38 (дд, 1H, J = 9.3, 2.9 Гц, H-4), 4.11 (дд, 1H, J = 12.3, 4.9 Гц, H-6), 2.45 – 2.29 (м, 8H, CH₂), 1.10 – 1.22 (м, 12H, CH₃).

ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 173.9, 173.0, 172.4, 171.9 (C=O), 162.9 (C-9), 150.0 (C-10), 139.0 (C-7), 103.1 (C-8), 89.2 (C-1), 80.2 (C-2), 78.9 (C-4), 73.1 (C-3), 66.7 (C-5), 62.8 (C-6), 27.3, 27.3, 27.2, 27.1 (CH₂), 8.9, 8.8, 8.7, 8.6 (CH₃).

2,3,5,6-тетра-О-пропаноил-1-тимин-β-D-глюкофураноза 8 [115] [123]



1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (15.4 мл, 73.5 ммоль) добавляли к суспензии тимина (630 мг, 5.0 ммоль) и сульфата аммония (60 мг, 0.45 ммоль) в хлористом метиле (20.0 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, и полученный прозрачный раствор концентрировали в вакууме. К полученному дитриметилсилилтимину, повторно растворенному в сухом ацетонитриле (25 мл), добавляли 1,2,3,5,6-пента-О-пропаноил-β-D-глюкофуранозу (1.3 г, 2.8 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (1.9 мл) атмосфере аргона. После смесь кипятили 5 ч с обратным холодильником, затем охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл). Продукт выделяли экстракцией хлористым метилом (4 × 20 мл), осушали над сульфатом натрия и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (CHCl₃:CH₃OH 99:1). Выход 4.32 г (69.0 %, T_{пл} = 53 – 54 °С).

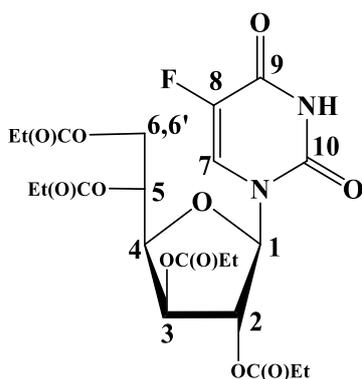
ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 9.33 (с, 1H, NH), 7.56 (д, 1H, J = 1.5 Гц, H-7), 6.11 (т, 1H, J = 2.3 Гц, H-1), 5.46 (д, 1H, J = 3.5 Гц, H-3), 5.38 (м, 1H, H-5), 5.05 (д, 1H, J = 2.3 Гц, H-2), 4.62 (дд, 1H, J = 12.3, 2.3 Гц, H-6), 4.35 (дд, 1H, J = 9.6, 3.2 Гц, H-4), 4.09 (дд, 1H, J = 12.3, 5.3 Гц, H-6), 2.49 – 2.25 (м, 8H, CH₂), 1.97 (д, 3H, J = 1.2 Гц, H-11), 1.23 – 1.06 (м, 12H, CH₃).

ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 174.0, 173.1, 172.6, 171.8 (CO), 163.5 (C-9), 150.1 (C-10), 134.9 (C-8), 111.9 (C-7), 88.9 (C-1), 80.4 (C-2), 78.4 (C-4), 73.3 (C-3), 66.8 (C-5), 62.9 (C-6), 27.4, 27.3, 27.2, 27.1 (CH₂), 12.7 (C-11), 9.0, 8.8, 8.7, 8.6 (CH₃).

Элементный анализ: для C₂₃H₃₂N₂O₁₁ вычислено (%): С 53.90, Н 6.29, N 5.47; найдено: С 53.85, Н 6.63, N 5.13.

MS (ESI⁺): m/z: 535 [M+Na]⁺.

2,3,5,6-тетра-О-пропаноил-1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофураноза 9 [115] [123]



1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (63.0 мл, 366.5 ммоль) добавляли к суспензии 5-фторурацила (2.7 г, 20.5 ммоль) и сульфата аммония (52.0 мг, 0.5 ммоль) в хлористом метиле (69 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, и полученный прозрачный раствор концентрировали в вакууме. К полученному дитриметилсилилтимину, повторно растворенному в сухом ацетонитриле (145 мл), добавляли 1,2,3,5,6-пента-О-пропаноил-β-D-глюкофуранозу (7.5 г, 16.3 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли триметилсилилтрифторметансульфонат (6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь кипятили 5 ч с обратным холодильником, затем охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (120 мл). Продукт выделяли экстракцией хлористым метиленом (4 × 85 мл), осушали над сульфатом натрия и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (CHCl₃:CH₃OH 99:1). Выход 6.41 г (78.0 %, T_{пл} = 49 – 50 °С).

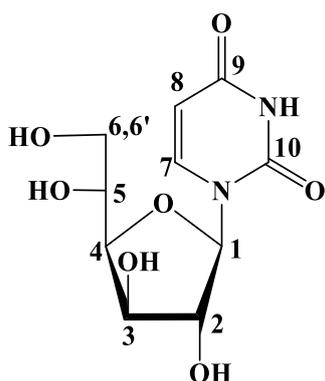
ЯМР ¹H (400.1 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 9.14 (д, 1H, J = 4.4 Гц, NH), 7.56 (д, 1H, J = 5.9 Гц, H-7), 6.07 (д, 1H, J = 1.7 Гц, H-1), 5.48 (д, 1H, J = 2.9 Гц, H-3), 5.38 (м, 1H, H-5), 5.06 (д, 1H, J = 2.0 Гц, H-2), 4.61 (дд, 1H, J = 12.2, 2.4 Гц, H-6), 4.38 (дд, 1H, J = 9.3, 2.9 Гц, H-4), 4.13 (дд, 1H, J = 12.3, 4.9 Гц, H-6), 2.58 – 2.28 (м, 8H, CH₂), 1.21 – 1.10 (м, 12H, CH₃).

ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, CDCl₃, δ м.д.): 173.9, 173.0, 172.5, 171.9 (C=O), 156.7 (J = 26.7 Гц, C-9), 148.8 (C-10), 140.8 (J = 238.5 Гц, C-8), 123.5 (J = 34.7 Гц, C-7), 89.3 (C-1), 80.0 (C-2), 78.8 (C-4), 72.9 (C-3), 66.7 (C-5), 62.7 (C-6), 27.3, 27.2, 27.1, 27.0 (CH₂), 8.9, 8.7, 8.6, 8.5 (CH₃).

Элементный анализ: для C₂₂H₂₉N₂O₁₁F вычислено (%): C 51.16, H 5.66, N 5.42; найдено: C 51.07, H 5.77, N 5.27.

MS (ESI⁺): m/z: 517 [M+H]⁺.

1-урацил-β-D-глюкофураноза **10** [115, 123]

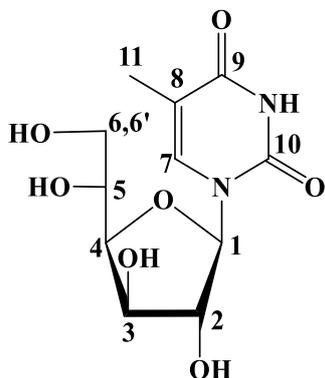


2,3,5,6-тетра-О-пропаноил-1-урацил-β-D-глюкофуранозу (7.1 г, 14.3 ммоль) растворяли в насыщенном 7 М растворе аммиака в метаноле (55 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали и оставляли на 24 ч. После прохождения реакции растворитель удаляли в вакууме. Вещество выделяли и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (CHCl₃:CH₃OH:NH₃ 84:15:1). Выход 2.53 г (57.0 %, T_{пл} = 175 – 176 °C).

ЯМР ¹H (400.1 МГц, D₂O, δ м.д.): 7.95 (д, 1H, J = 8.1 Гц, **H-7**), 5.78 (с, 1H, **H-1**), 5.66 (д, 1H, J = 1.3 Гц, **H-8**), 4.13 – 4.19 (м, 2H, **H-2,3**), 4.11 – 4.12 (м, 2H, **H-4,5**), 3.86 (дд, 1H, J = 11.5, 3.0 Гц, **H-6**), 3.37 (дд, 1H, J = 12.3, 3.6 Гц, **H-6**).

ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, D₂O, δ м.д.): 166.4 (C-9), 151.5 (C-10), 142.3 (C-7), 101.0 (C-8), 92.0 (C-1), 82.4 (C-4), 80.3 (C-2), 74.3 (C-3), 68.4 (C-5), 63.4 (C-6).

1-тимин-β-D-глюкофураноза **11** [115, 123]



2,3,5,6-тетра-О-пропаноил-1-тимин-β-D-глюкофуранозу (2.0 г, 4 ммоль) растворяли в насыщенном 7 М растворе аммиака в метаноле (55 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали и оставляли на 24 ч. После прохождения реакции растворитель удаляли в вакууме. Вещество выделяли и очищали от примесей методом колоночной флэш-

хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3$ 84:15:1). Выход 0.89 г (77.0 %, $T_{\text{пл}} = 210 - 213$ °C разл.).

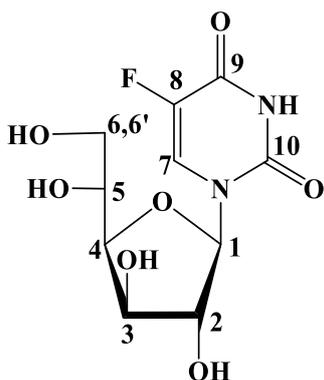
ЯМР ^1H (400.1 МГц, CD_3OD , δ м.д.): 7.80 (д, 1H, $J = 1.1$ Гц, **H-7**), 5.80 (д, 1H, $J = 0.9$ Гц, **H-1**), 4.20 – 4.10 (м, 4H, **H-3,4,5,2**), 3.83 (дд, 1H, $J = 11.7, 2.9$ Гц, **H-6**), 3.68 (дд, 1H, $J = 11.7, 5.3$ Гц, **H-6**), 1.94 (с, 3H, **H-11**).

ЯМР ^{13}C { ^1H } (100.6 МГц, CD_3OD , δ м.д.): 165.1 ($J = 26.8$ Гц, **C-9**), 151.0 (**C-10**), 137.8 ($J = 231.0$ Гц, **C-8**), 109.0 (**C-7**), 92.0 (**C-1**), 82.4 (**C-4**), 81.2 (**C-2**), 75.1 (**C-3**), 69.3 (**C-5**), 63.8 (**C-6**), 11.1 (**C-11**).

Элементный анализ: для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7$ вычислено (%): С 45.83, Н 5.59, N 9.72; найдено: С 45.77, Н 5.75, N 9.49.

MS (ESI $^+$): m/z: 311 [M+Na] $^+$.

1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофураноза **12** [115, 123]



2,3,5,6-тетра-О-пропаноил-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозу (6.4 г, 13.5 ммоль) растворяли в насыщенном 7 М растворе аммиака в метаноле (55 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали и оставляли на 24 ч. После прохождения реакции растворитель удаляли в вакууме. Вещество выделяли и очищали методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3$ 84:15:1). Выход 2.32 г (59 %, $T_{\text{пл}} = 186 - 187$ °C).

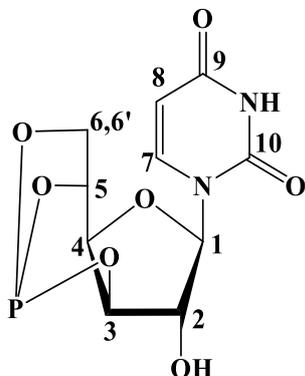
ЯМР ^1H (400.1 МГц, CD_3OD , δ м.д.): 8.10 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц, **H-7**), 5.79 (м, 1H, $J = 1.4$ Гц, **H-1**), 4.18 – 4.15 (м, 2H, **H-3,4**), 4.14 – 4.10 (м, 2H, **H-5,2**), 3.84 (дд, 1H, $J = 11.7, 3.2$ Гц, **H-6**), 3.69 (дд, 1H, $J = 11.7, 5.6$ Гц, **H-6**).

ЯМР ^{13}C { ^1H } (100.6 МГц, CD_3OD , δ м.д.): 158.1 ($J = 26.8$ Гц, **C-9**), 149.4 (**C-10**), 139.8 ($J = 231.0$ Гц, **C-8**), 125.8 ($J = 35.3$ Гц, **C-7**), 92.2 (**C-1**), 82.9 (**C-4**), 81.0 (**C-2**), 74.8 (**C-3**), 69.3 (**C-5**), 63.8 (**C-6**).

Элементный анализ: для $C_{10}H_{13}N_2O_7F$ вычислено (%): С 41.10, Н 4.48, N 9.59; найдено С 41.19, Н 4.54, N 9.47.

MS (ESI⁺): m/z: 315 [M+Na]⁺.

3,5,6-бициклофосфит-1-урацил-β-D-глюкофураноза **13** [115, 123]



К раствору 1-урацил-β-D-глюкофуранозы (1 г, 3.6 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли гексаэтилтриамид фосфористой кислоты (0.9 г, 3.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции растворитель удаляли в вакууме. Вещество перерастворяли в этилацетате и высаживали эфиром. Выход 0.70 г (64.0 %, $T_{пл} = 177 - 179$ °С разл.).

ЯМР ¹H (400.1 МГц, (CD₃)₂CO, δ м.д.): 10.10 (с, 1H, NH), 8.17 (д, 1H, J = 7.8 Гц, H-7), 5.84 (с, 1H, H-1), 5.72 (д, 1H, J = 8.3 Гц, H-8), 5.28 (с, 1H, OH), 5.11 (м, 1H, H-5), 4.62 (дд, 1H, J = 9.3, 4.4 Гц, H-6), 4.42 – 4.39 (м, 2H, H-3,4), 4.26 (с, 1H, H-2), 4.01 (дд, 1H, J = 9.3, 6.4 Гц, H-6).

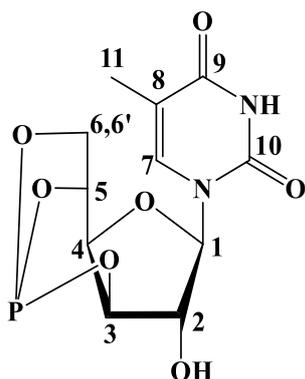
ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, (CD₃)₂CO, δ м.д.): 162.7 (C-9), 150.8 (C-10), 140.0 (C-7), 100.8 (C-8), 93.3 (C-1), 79.9 (C-2, C-3), 74.6 (J = 2.1 Гц, C-4), 71.6 (J = 4.4 Гц, C-5), 67.1 (J = 5.9 Гц, C-6).

ЯМР ³¹P (161.98 МГц, (CD₃)₂SO, δ м.д.): 119.25.

Элементный анализ: для $C_{10}H_{11}N_2O_7P$ вычислено (%): С 39.75, Н 3.67, N 9.27; найдено: С 40.06, Н 4.00, N 9.25.

MS (ESI⁺): m/z: 325 [M+Na]⁺.

3,5,6-бициклофосфит-1-тимин-β-D-глюкофураноза 14 [115, 123]



К раствору 1-тимин-β-D-глюкофуранозы (0.29 г, 1 ммоль) в ДМФА (15.0 мл) добавляли гексаэтилтриамид фосфористой кислоты (0.25 г, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции растворитель удаляли в вакууме. Вещество перерастворяли в этилацетате и высаживали эфиром. Выход 0.35 г (59.3 %, $T_{пл} = 241 - 242$ °С разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ м.д.): 10.04 (с, 1H, NH), 8.03 (д, 1H, $J = 1.2$ Гц, H-7), 5.86 (д, 1H, $J = 0.9$ Гц, H-1), 5.24 (д, 1H, $J = 4.1$ Гц, O), 5.12 (м, 1H, H-5), 4.62 (дд, 1H, $J = 9.4, 4.7$ Гц, H-6), 4.45 – 4.36 (м, 2H, H-3,4), 4.24 (с, 1H, H-2), 4.02 (м, 1H, H-6), 1.88 (д, 3H, $J = 1.2$ Гц, H-11).

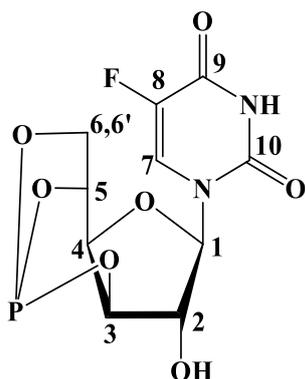
ЯМР ^{13}C { ^1H } (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ м.д.): 163.4 (C-9), 150.4 (C-10), 135.9 (C-7), 108.8 (C-8), 93.0 (C-1), 80.0 (C-2), 79.7 ($J = 3.5$ Гц, C-3), 74.7 (C-4), 71.7 (C-5), 67.1 ($J = 5.6$ Гц, C-6), 11.8 (C-11).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 119.30.

Элементный анализ: для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ вычислено (%): С 41.78, Н 4.14, N 8.86; найдено: С 42.19, Н 4.21, N 8.53.

MS (ESI): m/z : 315 [M-H] $^-$.

3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофураноза 15 [115, 123]



К раствору 1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофуранозы (0.9 г, 3.1 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли гексаэтилтриамид фосфористой кислоты (0.8 г, 3.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 5 ч. После прохождения реакции растворитель удаляли в вакууме. Вещество перерастворяли в этилацетате и высаживали эфиром. Выход 0.63 г (63.0 %, $T_{\text{пл}} = 242 - 243$ °С).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ м.д.): 10.57 (с, 1H, NH), 8.37 (д, 1H, $J = 7.3$ Гц, H-7), 5.80 (с, 1H, H-1), 5.17 (м, 1H, H-5), 4.64 (ддд, 1H, $J = 9.3, 4.7, 0.6$ Гц, H-6), 4.50 – 4.40 (м, 1H, H-3), 4.43 (м, 1H, H-4), 4.31 (с, 1H, H-2), 4.03 (ддд, $J = 9.3, 5.3, 1.5$ Гц, 1H, H-6).

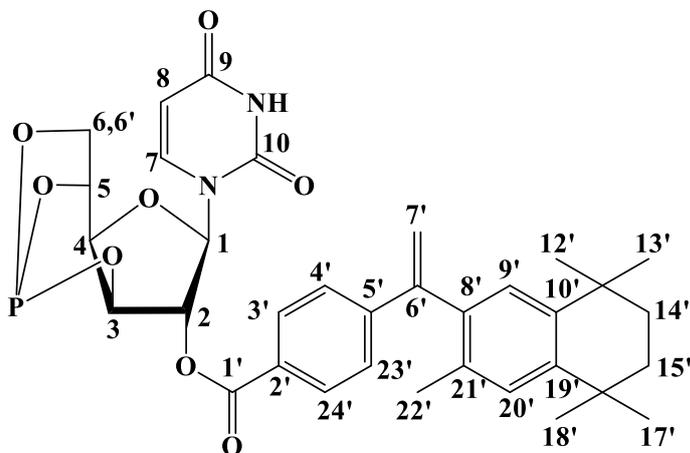
ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, δ м.д.): 156.7 ($J = 26.8$ Гц, C-9), 148.9 (C-10), 140.1 ($J = 230.8$ Гц, C-8), 124.3 ($J = 36.0$ Гц, C-7), 93.4 (C-1), 80.3 ($J = 3.5$ Гц, C-3), 79.7 (C-2), 74.3 ($J = 2.1$ Гц, C-4), 71.7 ($J = 3.5$ Гц, C-5), 67.1 ($J = 5.6$ Гц, C-6).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 119.39.

Элементный анализ: для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7\text{FP}$ вычислено (%): С 37.51, Н 3.15, N 8.75; найдено: С 37.62, Н 3.27, N 8.73.

MS (ESI): m/z : 319 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-урацил-β-D-глюкофураноза 21 [123]



Оксалилхлорид (1.7 мл, 19.8 ммоль) и каталитическое количество ДМФА добавляли к раствору 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (347.0 мг, 1 ммоль) в хлористом метиле (17 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме и высушивали в течение 1 ч.

Раствор полученного хлорангирида в хлористом метиле (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1-урацил-β-D-глюкофуранозы (250.0 мг, 0.8 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (122 мг, 1.0 ммоль) в хлористом метиле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Вещество выделяли и очищали от примесей методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петр.эфир:ацетон 2:1). Выход 107 мг (20.5 %, $T_{пл} = 261 - 267\text{ }^{\circ}\text{C}$).

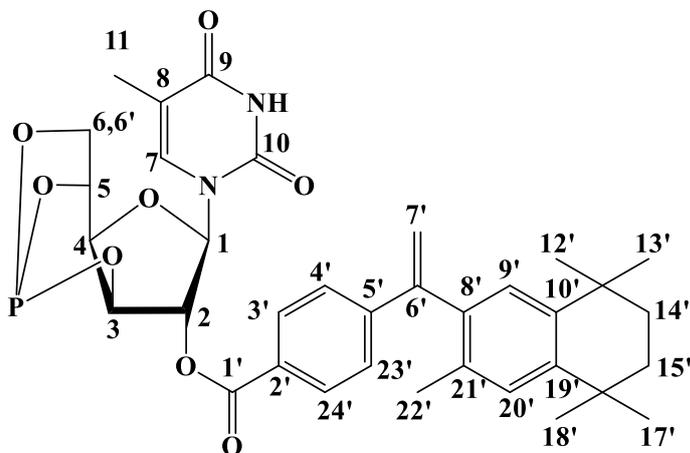
ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 8.19 (с, 1H, NH), 8.08 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц, H-7), 7.95 (с, 1H, H-3'), 7.93 (с, 1H, H-24'), 7.36 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц, H-4',23'), 7.12 (с, 1H, H-9'), 7.08 (с, 1H, H-20'), 6.21 (с, 1H, H-7'), 5.87 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц, H-8), 5.83 (д, 1H, $J = 1.3$ Гц, H-7'), 5.37 (с, 2H, H-1,2), 5.00 (ддд, 1H, $J = 9.2, 5.3, 2.7$ Гц, H-5), 4.56 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, H-3), 4.34 (дд, 1H, $J = 9.4, 4.7$ Гц, H-6), 4.19 (к, 1H, $J = 3.1$ Гц, H-4), 4.02 (дд, 1H, $J = 8.8, 5.7$ Гц, H-6), 1.93 (с, 3H, H-22'), 1.70 (с, 4H, H-14',15'), 1.29 (д, 12H, $J = 11.3$ Гц, H-12',13',17',18').

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 119.86.

Элементный анализ: для $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ вычислено (%): C 64.55, H 5.89, N 4.43; найдено: C 64.75, H 5.75, N 4.34.

MS (ESI⁺): m/z: 655 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-тимин- β -D-глюкофураноза 22 [123]



Оксалилхлорид (1.7 мл, 19.8 ммоль) и каталитическое количество ДМФА добавляли к раствору 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (347 мг, 1 ммоль) в хлористом метиле (17 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме и высушивали в течение 1 ч.

Раствор полученного хлорангирида в хлористом метиле (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1-тимин- β -D-глюкофуранозы (250 мг, 0.8 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (122 мг, 1 ммоль) в хлористом метиле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Вещество выделяли и очищали от примесей методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петр.эфир:ацетон 1:1). Выход 77.0 мг (14.5 %, $T_{пл} = 277 - 281$ °C).

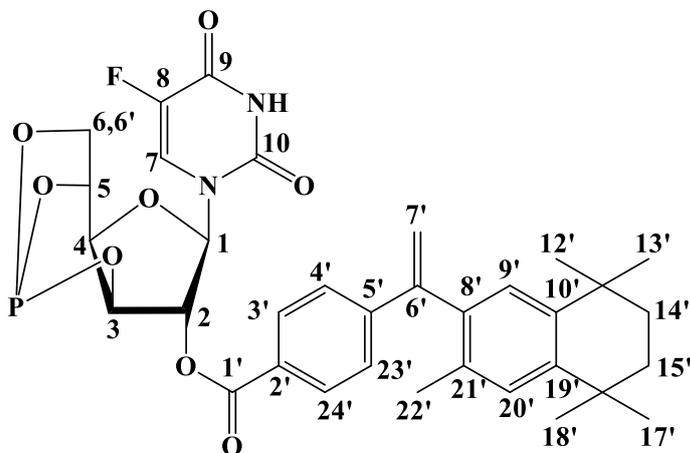
ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 8.20 (с, 1H, NH), 8.08 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H-3',24'), 7.86 (д, H, J = 1.4 Гц, H-7), 7.36 (д, 2H, J = 8.5 Гц, H-4',23'), 7.10 (д, 2H, J = 8.5 Гц, H-9',20'), 6.25 (д, 1H, J = 1.6 Гц, H-1), 5.83 (д, 1H, J = 1.3 Гц, H-7'), 5.37 (д, 1H, J = 1.3 Гц, H-7'), 5.35 (с, 1H, H-2), 5.00 (м, 1H, H-5), 4.56 (д, 1H, J = 3.2 Гц, H-3), 4.34 (дд, 1H, J = 9.3, 4.6 Гц, H-6), 4.16 (к, 1H, J = 3.4 Гц, H-4), 4.02 (дд, 1H, J = 9.4, 5.7 Гц, H-6), 2.02 (д, 3H, J = 1.3 Гц, H-11), 1.93 (с, 3H, H-22'), 1.70 (с, 4H, H-14',15'), 1.29 (д, 12H, J = 11.4 Гц, H-12',13',17',18').

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 119.94.

Элементный анализ: для $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{P}$ вычислено (%): C 65.01, H 6.08, N 4.33; найдено: C 65.45, H 5.99, N 3.37.

MS (ESI $^+$): m/z: 655 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофураноза 23 [123]



Оксалилхлорид (2.1 мл, 24.5 ммоль) и каталитическое количество ДМФА добавляли к раствору 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (421 мг, 1.2 ммоль) в хлористом метиле (19 мл). Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч. Растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме и высушивали в течение 1 ч.

Раствор полученного хлорангида в хлористом метиле (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофуранозы (350 мг, 1.1 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (146 мг, 1.2 ммоль) в хлористом метиле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Вещество выделяли и очищали от примесей методом колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (петр.эфир:ацетон 2:1). Выход 73.0 мг (10.2 %, $T_{пл} = 170 - 185\text{ }^{\circ}\text{C}$).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 8.45 (д, 1H $J = 4.8$ Гц, **NH**), 8.25 (д, 1H, $J = 6.3$ Гц, **H-7**), 7.93 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, **H-3',24'**), 7.36 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц, **H-4',23'**), 7.12 (с, 1H, **H-9'**), 7.08 (с, 1H, **H-20'**), 6.15 (д, 1H, $J = 1.3$ Гц, **H-1**), 5.83 (д, 1H, $J = 1.3$ Гц, **H-7'**), 5.38 (с, 1H, **H-2**), 5.37 (д, 1H, $J = 1.3$ Гц, **H-7'**), 4.99 (м, 1H, **H-5**), 4.56 (д, 1H, $J = 3.2$ Гц, **H-3**), 4.34 (дд, 1H, $J = 9.4, 4.6$ Гц, **H-6**), 4.21 (к, 1H, $J = 3.4$ Гц, **H-4**), 4.02 (м, 1H, **H-6**), 1.93 (с, 3H, **H-22'**), 1.70 (с, 4H, **H-14',15'**), 1.31 (с, 6H, **H-12',13',17',18'**), 1.28 (с, 6H, **H-12',13',17',18'**).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 120.07.

Элементный анализ: для $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{FP}$ вычислено (%): C 62.76, H 5.58, N 4.31; найдено: C 63.12, H 5.62, N 3.92.

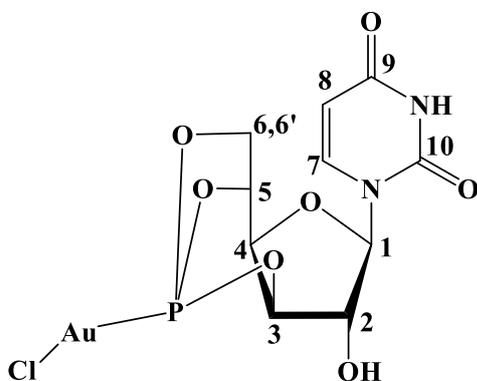
MS (ESI): m/z : 649 $[\text{M-H}]^-$.

3.4.2 Синтез и характеристика комплексов Au(I)

Хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) 24 [118, 123]

В смеси воды (10 мл) и этанола (50 мл) растворяли тригидрат тетрахлороаурат водорода (6 г, 15 ммоль). К раствору по каплям добавляли тетрагидротиофен (2.8 мл, 31.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали этанолом (2×10 мл) и сушили в вакууме. Выход 4.6 г (95.0 %).

Хлоро(3,5,6-бициклофосфит-1-урацил- β -D-глюкофуранозид) золота(I) 25 [123]



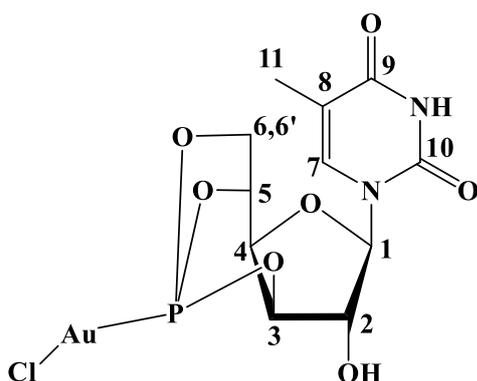
К 3,5,6-бициклофосфит-1-урацил- β -D-глюкофуранозе (47.9 мг, 158.7 мкмоль) добавляли безводный хлористый метилен (20 мл). К полученной суспензии добавляли хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) (45.7 мг, 158.7 мкмоль), растворенный в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора довели до 5 мл, после чего продукт высаживали эфиром (10 мл). Полученный бело-фиолетовый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 68.0 мг (80.2 %, $T_{\text{пл}} = 98 - 100$ °C разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 11.46 (с, 1H, NH), 7.77 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц, H-7), 6.32 (с, 1H, H-1), 5.77 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H, OH), 5.75 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц, H-8), 5.44 (м, 1H, H-5), 4.88 (т, 1H, $J = 9.6$ Гц, H-6), 4.68 (с, 1H, H-2), 4.39 (т, 1H, $J = 3.1$ Гц, H-6), 4.30-4.23 (м, 2H, H-3,4).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 121.49.

Элементный анализ: для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_7\text{PAuCl} \times \text{Et}_2\text{O}$ вычислено (%): C 27.62, H 3.48, N 4.60; найдено: C 27.70, H 3.26, N 5.64.

Хлоро(3,5,6-бициклофосфит-1-тимин-β-D-глюкофуранозид) золота(I) 26 [123]



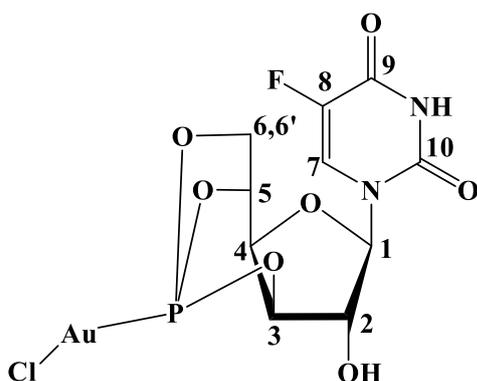
К 3,5,6-бициклофосфит-1-тимин-β-D-глюкофуранозе (45.9 мг, 145.1 мкмоль) добавляли безводный хлористый метилен (20 мл). К полученной суспензии добавляли хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) (41.8 мг, 145.1 мкмоль), растворенный в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора довели до 5 мл, после чего продукт высаживали эфиром (10 мл). Полученный светло-фиолетовый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 53.0 мг (63.8 %, $T_{пл} = 160 - 170$ °C разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 11.47 (с, 1H, NH), 7.65 (с, 1H, H-7), 6.35 (с, 1H, H-1), 5.78 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц, O), 5.52 (м, 1H, H-5), 4.96 (т, 1H, $J = 10.1$ Гц, H-6), 4.77 (д, 1H, $J = 3.4$ Гц, H-2), 4.42 (с, 1H, H-3), 4.35 (дт, 1H, $J = 9.0, 4.5$ Гц, H-6), 4.30 (с, 1H, H-4), 1.82 (с, 3H, H-11).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 121.74.

Элементный анализ: для $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7\text{PAuCl} \times 0.25\text{Et}_2\text{O}$ вычислено (%): C 25.39, H 2.73, N 4.94; найдено: C 26.30, H 2.26, N 5.59.

Хлоро(3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фтоурацил)-β-D-глюкофуранозид) золота(I) 27 [123]:

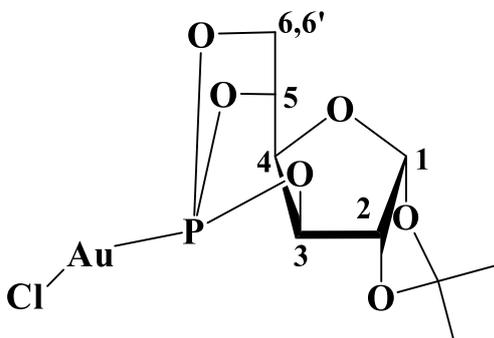


К 3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофуранозе (72 мг, 231.3 мкмоль) добавляли безводный хлористый метилен (20 мл). К полученной суспензии добавляли хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) (66.6 мг, 158.7 мкмоль), растворенный в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора доводили до 5 мл, после чего продукт высаживали эфиром (10 мл). Полученный светло-фиолетовый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 82.4 г (64.6 %, $T_{пл} = 115 - 120$ °C разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 10.67 (с, 1H, NH), 8.26 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц, H-7), 8.07 (с, 1H, H-1), 5.98 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, OH), 5.88 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц, H-8), 5.68 (м, 1H, H-5), 5.09 (м, 1H, H-6), 4.92 (д, $J = 3.2$ Гц 1H, H-2), 4.68 – 4.61 (м, 2H, H-3,4), 4.57 (т, 1H, $J = 3.2$ Гц, H-6).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 123.79.

Хлорид (3,5,6-бициклофосфит-1,2-изопропилиден-β-D-глюкофуранозил) золота 28
[123]



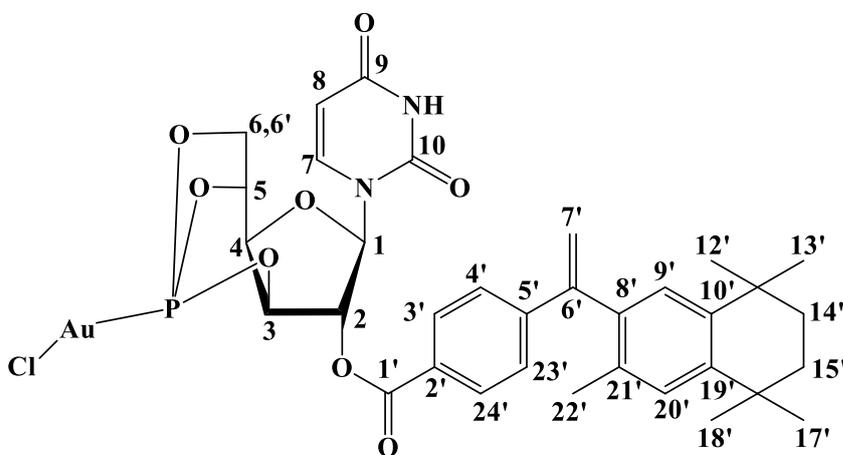
К 3,5,6-бициклофосфит-1,2-изопропилиден-β-D-глюкофуранозила (47.9 мг, 158.7 мкмоль) добавляли безводный хлористый метилен (20 мл). К полученной суспензии добавляли хлоро(тетрагидротиофен)золота(I) (45.7 мг, 158.7 мкмоль), растворенный в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24ч. Объем раствора доводили до 5мл, после чего продукт высаживали эфиром (10 мл). Полученный светло-фиолетовый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 215 мг (76 %, $T_{пл} = 130 - 140$ °C разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 6.14 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц, **H-1**), 5.21-5.17 (м, 1H, **H-5**), 4.66 (дд, 2H, **H-6**, **H-6'**), 4.55 (т, 1H, $J = 3.0$ Гц, **H-4**), 4.34 (м, 1H, **H-2**), 4.20 (с, 2H, **H-3**), 1.49 (с, 3H, **CH₃**), 1.35 (с, 3H, **CH₃**).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 123.28.

Элементный анализ: для $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_6\text{PAuCl}$ вычислено (%): С 22.79, Н 2.73; найдено: С 22.6, Н 2.72.

Хлоро(2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-урацил- β -D-глюкофуранозид) золота(I) 29 [123]



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-урацил- β -D-глюкофуранозы (58 мг, 91.7 мкмоль) в хлористом метиле (3 мл) добавляли раствор хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) (26 мг, 91.7 мкмоль) в хлористом метиле (2 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора довели до 2 мл, после чего продукт высаживали эфиром (5 мл). Полученный бело-фиолетовый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 56 мг (70.1 %, $T_{\text{пл}} = 200 - 212$ °С разл.).

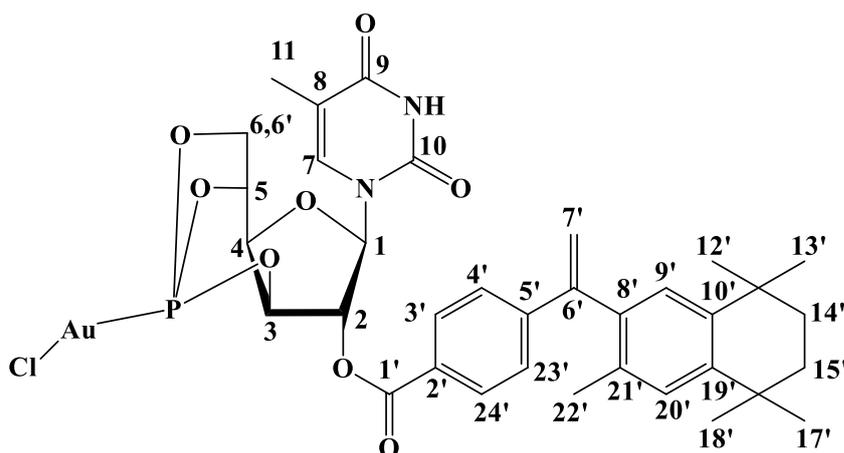
ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 8.49 (с, 1H, **NH**), 7.93 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, **H-3'**, **24'**), 7.67 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц, **H-7**), 7.37 (д, 2H, $J = 8.1$ Гц, **H-4'**, **23'**), 7.10 (д, 2H, $J = 13.7$ Гц, **H-9'**, **20'**), 6.31 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц, **H-7'**), 5.98 (дд, 1H, $J = 8.2, 2.2$ Гц, **H-8**), 5.84 (д, 1H, $J = 1.2$ Гц, **H-7'**), 5.43 (д, 1H, $J = 2.3$ Гц, **H-1**), 5.38 (д, 1H, $J = 1.2$ Гц, **H-2**), 5.33 (м, 1H, **H-5**), 4.91 (с, 1H, **H-3**), 4.64 (т, 1H, $J = 10.4$ Гц, **H-6**), 4.42 (с, 1H, **H-4**), 4.30 (с, 1H, **H-6**), 1.92 (с, 3H, **H-22'**), 1.70 (с, 4H, **H-14'**, **15'**), 1.29 (д, 12H, $J = 11.8$ Гц, **H-12'**, **13'**, **17'**, **18'**).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 125.41.

Элементный анализ: для $C_{34}H_{37}N_2O_8PAuCl$ вычислено (%): С 47.21, Н 4.31, N 3.24; найдено: С 47.12, Н 4.34, N 3.22.

MS (ESI): m/z: 864 [M+OH]⁻.

Хлоро(2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-тимин-β-D-глюкофуранозид) золота(I) 30 [123]



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-тимин-β-D-глюкофуранозы (34.0 мг, 52.5 мкмоль) в хлористом метиле (3 мл) добавляли раствор хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) (15 мг, 52.5 мкмоль) в хлористом метиле (2 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора довели до 2 мл, после чего продукт высаживали эфиром (5 мл). Полученный светло-фиолетовый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 44.0 мг (95.7 %, $T_{пл} = 140 - 155$ °C разл.).

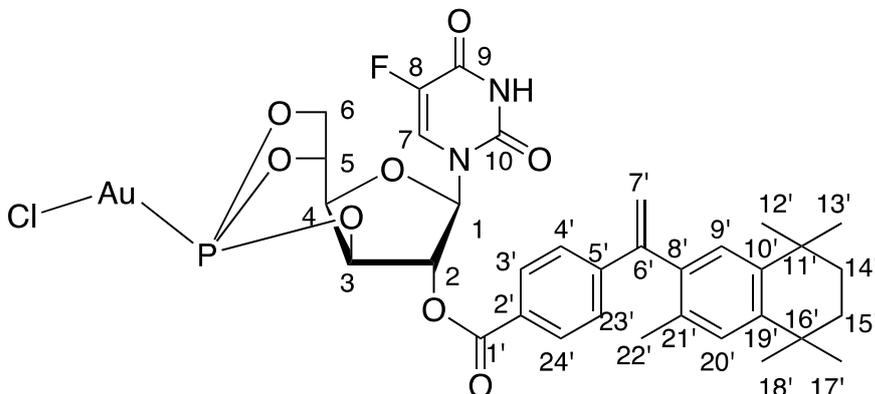
ЯМР 1H (400.1 МГц, $(CD_3)_2SO$, δ м.д.): 11.51 (с, 1H, NH), 7.97 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H-3',24'), 7.61 (с, 1H, H-7), 7.38 (д, 2H, J = 8.5 Гц, H-4',23'), 7.14 (с, 1H, H-9'), 7.06 (с, 1H, H-20'), 6.21 (д, 1H, J = 2.7 Гц, H-7'), 5.94 (с, 1H, H-8), 5.56 (м, 1H, H-5), 5.46 (д, 1H, J = 2.7 Гц, H-7'), 5.31 (с, 1H, H-1), 5.27 (д, 1H, J = 3.4 Гц, H-3), 4.91 (т, 1H, J = 10.0 Гц, H-6), 4.46 (т, 1H, J = 3.1 Гц, H-4), 4.38 (м, 1H, H-6), 1.91 – 1.82 (м, 6H, H-11,22'), 1.64 (с, 4H, H-14',15'), 1.24 (с, 6H, H-12',13',17',18'), 1.21 (с, 6H, H-12',13',17',18').

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(CD_3)_2SO$, δ м.д.): 122.45.

Элементный анализ: для $C_{35}H_{39}N_2O_8PAuCl \times 0.25CH_2Cl_2$ вычислено (%): С 46.98, Н 4.39, N 3.11; найдено: С 46.67, Н 4.43, N 2.97.

MS (ESI): m/z: 895 [M+OH]⁻.

Хлоро(2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофуранозид) золота(I) 31 [123]



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)-β-D-глюкофуранозы (44 мг, 67.7 мкмоль) в хлористом метиле (3 мл) добавляли раствор хлоро(тетрагидротиофен) золота(I) (19.5 мг, 67.7 мкмоль) в хлористом метиле (2 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора довели до 2 мл, после чего продукт высаживали эфиром (5 мл). Полученный бело-фиолетовый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 51 мг (85.4 %, $T_{пл} = 180 - 191$ °C разл.).

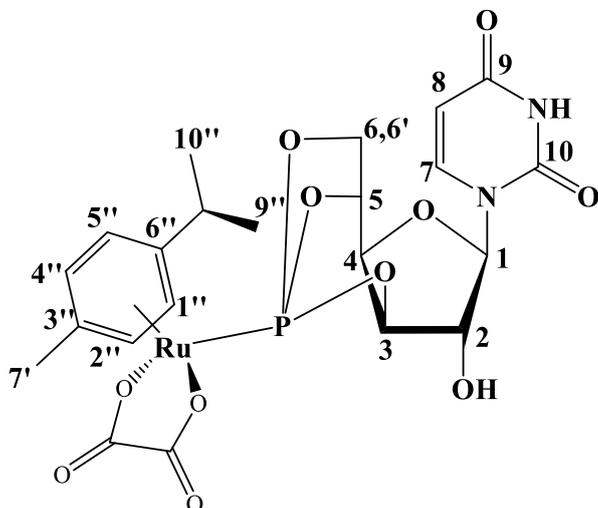
ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 12.04 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц, **NH**), 7.98 (д, 1H, $J = 2.4$ Гц, **H-7**), 7.96 (с, 2H, **H-3',24'**), 7.39 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц, **H-4',23'**), 7.14 (с, 1H, **H-9'**), 7.07 (с, 1H, **H-20'**), 6.16 (дд, 1H, $J = 2.7, 1.4$ Гц, **H-1**), 5.94 (с, 1H, **H-7'**), 5.59 (м, 1H, **H-5**), 5.51 (д, 1H, $J = 2.8$ Гц, **H-7'**), 5.32 (с, 1H, **H-2**), 5.26 (д, 1H, $J = 3.3$ Гц, **H-3**), 4.89 (т, 1H, $J = 10.0$ Гц, **H-6**), 4.48 (т, 1H, $J = 3.0$ Гц, **H-4**), 4.37 (т, 1H, $J = 3.7$ Гц, **H-6**), 1.87 (с, 3H, **H-22'**), 1.64 (с, 4H, **H-13',14'**), 1.23 (д, 12H, $J = 13.5$ Гц, **H-12',13',17',18'**).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 122.55.

Элементный анализ: для $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_8\text{FPAuCl} \times 0.25\text{CH}_2\text{Cl}_2$ вычислено (%): С 45.49, Н 4.07, N 3.10; найдено: С 45.21, Н 4.06, N 3.14.

3.4.3 Синтез и характеристика комплексов Ru(II)

Оксалато(η^6 -4-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1-урацил- β -D-глюкофуранозид) рутения(II) 33 [123]



Бис[дихлоро(η^6 -4-изопропилтолуол) рутения(II)] (78.0 мг, 120 мкмоль) и дикарбоксилат серебра (80 мг, 264 мкмоль) были растворены в воде (16 мл), после чего перемешивались 24 ч. Осадок соли серебра отфильтровывали через бумажный фильтр, растворитель удаляли в вакууме.

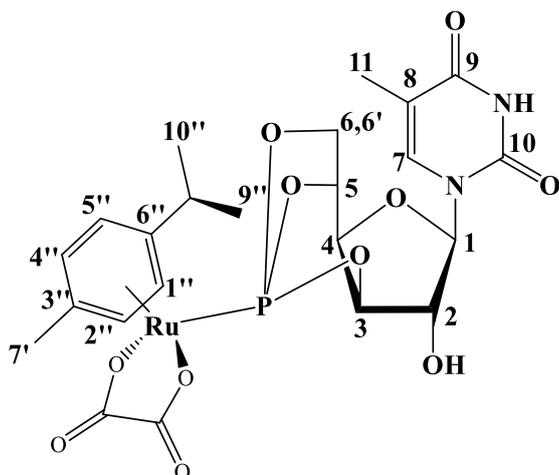
К полученному аквакомплексу рутения(II) добавляли хлористый метилен (32 мл) и 3,5,6-бициклофосфит-1-урацил- β -D-глюкофуранозу (73 мг, 240 мкмоль). Суспензию перемешивали 24 ч, затем объем раствора доводили до 10 мл, после чего продукт высаживали эфиром. Полученный желто-оранжевый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 123.4 мг (82.3 %, $T_{пл} = 260 - 270$ °C разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 11.40 (с, 1H, NH), 7.39 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц, H-7), 6.29 (с, 1H, H-1), 6.13 (дд, 2H, $J = 13.2, 6.1$ Гц, H-1',5'), 5.99 (д, 1H, $J = 6.7$ Гц, OH), 5.91 (дд, 2H, $J = 5.8, 4.1$ Гц, H-2',4'), 5.81 (д, 1H, $J = 1.7$ Гц, H-8), 5.29 (м, 1H, H-5), 4.81 (т, 1H, $J = 9.8$ Гц, H-6), 4.66 (д, H1, $J = 3.2$ Гц, H-2), 4.40 (с, 1H, H-3), 4.27 (м, 1H, H-6), 4.02 (с, 1H, H-4), 2.60 (п, 1H, $J = 6.8$ Гц, H-8'), 2.02 (с, 3H, H-7'), 1.19 – 1.10 (м, 6H, H-9',10').

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 136.24.

Элементный анализ: для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{PRu} \times 0.25\text{CH}_2\text{Cl}_2$ вычислено (%): С 41.32, Н 3.98, N 4.33; найдено: С 41.70, Н 4.42, N 3.84.

**Оксалато(η^6 -4-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1-тимин- β -D-
 глюкофуранозид) рутения(II) 34 [123]**



Бис[дихлоро(η^6 -4-изопропилтолуол) рутения(II)] (88 мг, 145 мкмоль) и дикарбоксилат серебра (88 мг, 319 мкмоль) были растворены в воде (18 мл), после чего перемешивались 24 ч. Осадок соли серебра отфильтровывали через бумажный фильтр, растворитель удаляли в вакууме.

К полученному аквакомплексу рутения(II) добавляли хлористый метилен (36 мл) и 3,5,6-бициклофосфит-1-тимин- β -D-глюкофуранозу (91 мг, 290 мкмоль). Суспензию перемешивали 24 ч, затем объем раствора доводили до 10 мл, после чего продукт высаживали эфиром. Полученный желто-оранжевый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 90.0 мг (60.0 %, $T_{пл} = 260 - 270$ °C разл.).

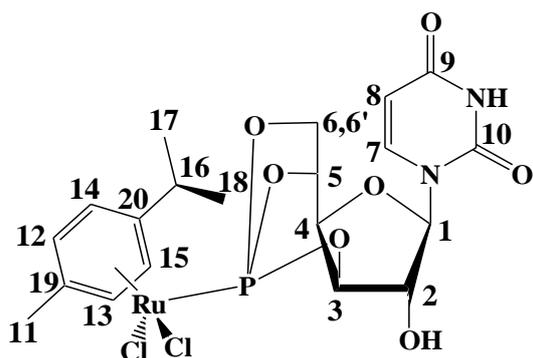
ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 11.43 (с, 1H, NH), 7.19 (с, 1H, H-7), 6.25 (д, 1H, J = 6.2 Гц, H-1), 6.16 (д, 1H, J = 6.2 Гц, H-1'), 6.10 (д, 1H, J = 6.2 Гц, H-5'), 5.94 – 5.86 (м, 2H, H-2',4'), 5.82 (д, 1H, J = 2.6 Гц, OH), 5.28 (м, 1H, H-5), 4.80 (т, 1H, J = 9.8 Гц, H-6), 4.60 (д, H1, J = 3.4 Гц, H-2), 4.35 – 4.29 (м, 2H, H-3,4), 3.96 (м, 1H, H-6), 2.61 (ш, 1H, J = 6.9 Гц, H-8'), 2.03 (с, 3H, H-7'), 1.94 (д, 3H, J = 1.3 Гц, H-11), 1.16 (дт, 6H, J = 7.0, 1.9 Гц, H-9',10').

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 134.55.

Элементный анализ: для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{PRu}$ вычислено (%): C 43.20, H 4.26, N 4.38; найдено: C 42.02, H 4.33, N 4.06.

MS (ESI): m/z: 639 [M-H]⁻.

Дихлоридо(η^6 -*p*-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилурацил) рутений (II) 38 [115]



Раствор бис[дихлоридо(η^6 -*p*-изопропилтолуол) рутения (II)] (81 мг, 0.13 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилурацила (80 мг, 0.265 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл) и высаживали эфиром, отфильтровывали и сушили под вакуумом. Выход 74 мг (46.0%, $T_{\text{пл}} > 220^\circ\text{C}$ разл.).

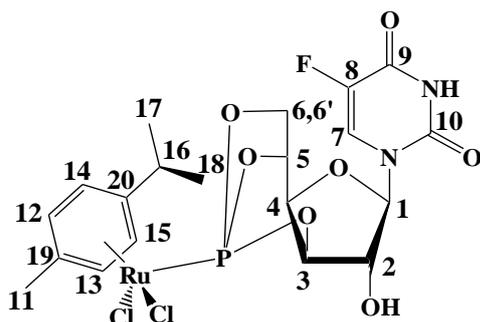
ЯМР ^1H (400.1 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 11.40 (с, 1H, NH), 7.83 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H-7,8), 6.23 (д, 1H, $J = 4.4$ Гц, H-1), 5.91 (с, 1H, OH), 5.87 (д, 1H, $J = 5.9$ Гц, H-12,13,14,15), 5.83 (д, 1H, $J = 5.9$ Гц, H-12,13,14,15), 5.73 (д, 1H, $J = 4.9$ Гц, H-12,13,14,15), 5.71 (д, 1H, $J = 4.9$ Гц, H-12,13,14,15), 5.62 (д, 1H, $J = 8.3$ Гц, H-7,8), 5.23-5.19 (м, 1H, H-5), 4.74 (т, 1H, $J = 10.3$ Гц, 1H, H-6), 4.65 (с, 1H, H-3), 4.40 (с, 1H, H-4), 4.26-4.22 (м, 1H, H-6'), 4.14 (д, 1H, $J = 3.9$ Гц, H-2), 2.67-2.63 (м, 1H, H-16), 2.02 (с, 3H, H-11), 1.12 (д, 6H, $J = 4.9$ Гц, H-17,18).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 134.9.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{PRuCl}_2$ (%): вычислено: С 39.48, Н 4.14, N 4.60, найдено: С 39.73, Н 4.21, N 4.42.

MS (ESI $^+$): m/z : 631 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Дихлоридо(η^6 -*p*-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозил) рутений (II) 39 [115]



Раствор бис[дихлоридо(η^6 -*p*-изопропилтолуол) рутения (II)] (76.5 мг, 0.125 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозила (80 мг, 0.25 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл), высаживали эфиром, отфильтровывали, промывали CHCl_3 и сушили под вакуумом. Выход 125 мг (80.2 %, $T_{\text{пл}} > 220^\circ\text{C}$ разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 10.54 (с, 1H, NH), 8.10 (д, 1H, $J = 6.4$ Гц, H-7), 5.92 (с, 1H, H-1), 5.78 (т, 2H, $J = 5.9$ Гц, H-12,13,14,15), 5.66 (д, 1H, $J = 6.4$ Гц, H-12,13,14,15), 5.62 (д, 1H, $J = 5.9$ Гц, H-12,13,14,15), 5.28-5.23 (м, 1H, H-5), 4.82-4.74 (м, 2H, H-6,3), 4.56 (с, 1H, H-4), 4.45 (с, 1H, H-2), 4.34-4.31 (м, 1H, H-6'), 2.83-2.80 (м, 1H, H-16), 2.12 (с, 3H, H-11), 1.12 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, H-17,18).

ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 157.6 ($J = 26.3$ Гц, C-9), 149.5 (C-10), 140.6 ($J = 232.6$ Гц, C-8), 125.1 ($J = 33.8$ Гц, C-7), 107.7 (C-20), 104.8 (C-19), 92.8 (C-1), 91.0 ($J = 8.2$ Гц, C-12,13,14,15), 90.5 ($J = 5.8$ Гц, C-12,13,14,15), 89.3 ($J = 6.4$ Гц, C-12,13,14,15), 89.1 ($J = 4.9$ Гц, C-12,13,14,15), 80.5 ($J = 8.3$ Гц, C-3), 79.5 ($J = 4.5$ Гц, C-2), 78.2 ($J = 4.7$ Гц, C-4), 74.5 ($J = 4.8$ Гц, C-5), 69.4 ($J = 8.6$ Гц, C-6), 30.6 (C-16), 22.0 ($J = 13.1$ Гц, C-17,18), 18.4 (C-11).

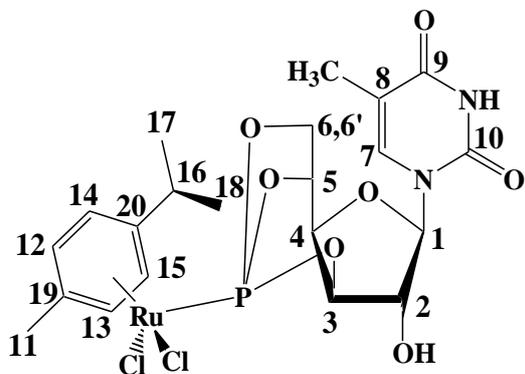
ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 134.5.

ЯМР ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ (470.68 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): -164.6.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{PFRuCl}_2$ (%): вычислено: С 38.33, Н 3.83, N 4.47; найдено: С 38.09, Н 4.06, N 4.32.

MS (ESI $^+$): m/z : 649 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Дихлоридо(η^6 -*p*-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозил-тимин) рутений (II) 40 [115]



Раствор бис[дихлоридо(η^6 -*p*-изопропилтолуол) рутения (II)] (77.5 мг, 0.127 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилтимина (80 мг, 0.25 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл) и высаживали эфиром, отфильтровывали и сушили под вакуумом. Выход 90 мг (57.2 %, $T_{\text{пл}} > 220^\circ\text{C}$ разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 7.59 (д, 1H, J = 1. Гц, **H-7**), 6.31 (д, 1H, J = 4.7 Гц, **H-1**), 6.06 (д, 1H, J = 2.6 Гц, **HO**), 5.93-5.90 (м, 2H, **H-12,13,14,15**), 5.78 (т, 2H, J = 7.0 Гц, **H-12,13,14,15**), 5.30-5.26 (м, 1H, **H-5**), 4.88 (т, 1H, J = 9.4 Гц, **H-6**), 4.78 (д, 1H, J = 2.0 Гц, **H-3**), 4.47 (кв, 1H, J = 2.6 Гц, **H-4**), 4.44-4.41 (м, 1H, **H-6'**), 4.34 (дд, 1H, J = 4.7, 2.6 Гц, **H-2**), 2.82-2.79 (м, 1H, **H-16**), 2.12 (с, 3H, **H-11**), 1.99 (с, 3H, **CH₃**), 1.22 (д, 6H, J = 6.7 Гц, **H-17,18**).

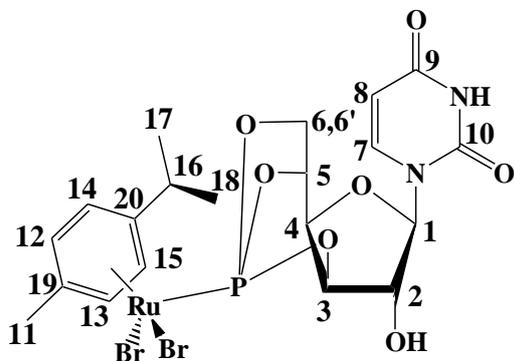
ЯМР ^{13}C { ^1H } (100.6 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 164.2 (**C-9**), 151.0 (**C-10**), 136.3 (J = 230.2 Гц, **C-8**), 126.6 (J = 26.7 Гц, **C-7**), 107.9 (**C-20**), 105.3 (**C-19**), 91.7 (**C-1**), 90.2 (J = 6.8 Гц, **C-12,13,14,15**), 90.0 (J = 4.3 Гц, **C-12,13,14,15**), 89.7 (J = 4.5 Гц, **C-12,13,14,15**), 89.5 (J = 6.7 Гц, **C-12,13,14,15**), 81.3 (J = 9.0 Гц, **C-3**), 79.9 (J = 2.5 Гц, **C-2**), 76.9 (J = 3.4 Гц, **C-4**), 74.2 (J = 3.5 Гц, **C-5**), 69.4 (J = 8.3 Гц, **C-6**), 30.6 (**C-16**), 22.1 (J = 3.1 Гц, **C-17,18**), 18.5 (**C-11**), 12.8 (**CH₃**).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 134.3.

Элементный анализ для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7\text{PRuCl}_2$ (%): вычислено: С 40.51, Н 4.34, N 4.50; найдено: С 40.67, Н 4.43, N 4.75.

MS (ESI⁺): m/z: 645 [M+Na]⁺

Дибромидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилурацил) рутений (II) 41 [124]



Раствор бис[дибромидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол) рутения (II)] (105.3 мг, 0.13 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилурацила (80.5 мг, 0.27 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли под

вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл), высаживали эфиром и сушили под вакуумом. Выход 87 мг (46.8 %, $T_{пл} > 240^\circ\text{C}$ разл.).

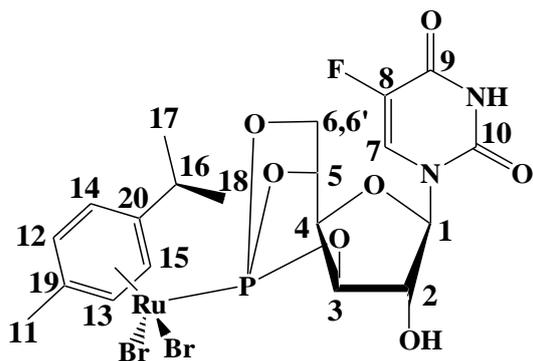
ЯМР ^1H (400.1 МГц, d_6 -ДМСО, δ м.д.): 11.40 (с, 1H, NH), 7.83 (д, 1H, $J = 6.1$ Гц, H-7,8), 6.23 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, H-1), 5.91 (с, 1H, OH), 5.87 (д, 1H, $J = 7.1$ Гц, H-12,13,14,15), 5.83 (д, 1H, $J = 5.2$ Гц, H-12,13,14,15), 5.73 (т, 2H, $J = 6.8$ Гц, H-12,13,14,15), 5.65 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H-7,8), 5.23-5.18 (м, 1H, H-5), 4.76-4.69 (м, 1H, H-6), 4.65 (с, 1H, H-3), 4.40 (с, 1H, H-4), 4.19 (с, 1H, H-2), 4.14-4.12 (м, 1H, H-6'), 2.80-2.73 (м, 1H, H-16), 2.16 (с, 3H, H-11), 1.12 (д, 6H, $J = 6.8$ Гц, H-17,18).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, d_6 -ДМСО, δ м.д.): 134.3.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{PrRuBr}_2$ (%): вычислено: С 34.43, Н 3.59, N 4.02, найдено: С 34.55, Н 3.74, N 4.49.

MS (ESI $^+$): m/z : 721 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Дибромидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозил) рутений (II) 42 [124]



Раствор бис[дибромидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол) рутения (II)] (98.8 мг, 0.13 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозила (80 мг, 0.25 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл), высаживали эфиром, отфильтровывали, промывали CH_2Cl_2 . Чистое вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (в качестве элюента использовали ацетон). Выход 84 мг (47.0 %, $T_{пл} > 240^\circ\text{C}$ разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, d_6 -DMSO, δ м.д.): 11.97 (с, 1H, NH), 7.91 (д, 1H, $J = 6.2$ Гц, H-7), 6.24 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, H-1), 5.83 (т, 2H, $J = 6.8$ Гц, H-12,13,14,15), 5.75 (д, 1H, $J = 6.4$ Гц, H-12,13,14,15), 5.67 (д, 1H, $J = 6.2$ Гц, H-12,13,14,15), 5.28-5.24 (м, 1H, H-5), 4.74-4.70 (м, 1H, H-6), 4.62 (д, 1H, $J = 3.0$ Гц, H-3), 4.42 (с, 1H, H-4), 4.24-4.21 (м, 1H, H-2),

4.20-4.18 (м, 1H, H-6') 2.76-2.73 (м, 1H, H-16), 2.15 (с, 3H, H-11), 1.13 (д, 6H, J = 6.9 Гц, H-17,18).

ЯМР ^{13}C { ^1H } (100.6 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 157.6 (J = 26.2 Гц, C-9), 149.5 (C-10), 140.6 (J = 232.5 Гц, C-8), 125.1 (J = 33.4 Гц, C-7), 109.2 (C-20), 105.2 (C-19), 92.8 (C-1), 91.0 (J = 7.8 Гц, C-12,13,14,15), 90.3 (J = 5.5 Гц, C-12,13,14,15), 89.5 (J = 5.9 Гц, C-12,13,14,15), 88.9 (J = 4.7 Гц, C-12,13,14,15), 80.9 (J = 8.2 Гц, C-3), 79.6 (J = 4.6 Гц, C-2), 78.2 (J = 4.6 Гц, C-4), 74.7 (J = 4.6 Гц, C-5), 69.5 (J = 8.5 Гц, C-6), 30.9 (C-16), 22.2 (J = 27.8 Гц, C-17,18), 19.2 (C-11).

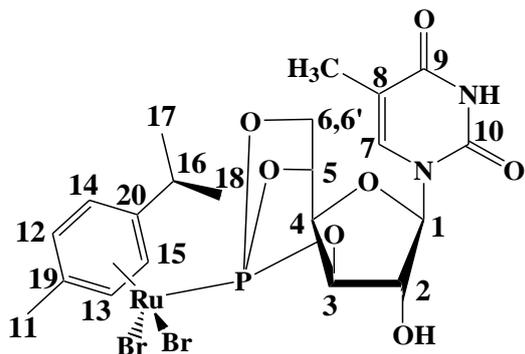
ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 133.8.

ЯМР ^{19}F { ^1H } (470.68 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): -164.7.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{PFRuBr}_2$ (%): вычислено: С 33.57, Н 3.35, N 3.92; найдено: С 33.70, Н 3.42, N 3.89.

MS (ESI $^+$): m/z: 739 [M+Na] $^+$

Дибромидо(η^6 -p-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозил тимин) рутений (II) 43 [124]



Раствор бис[дибромидо(η^6 -p-изопропилтолуол) рутения (II)] (100 мг, 0.13 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилтимина (80 мг, 0.25 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл), высаживали эфиром, отфильтровывали, промывали CH_2Cl_2 . Чистое вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (в качестве элюента использовали ацетон). Выход 85 мг (47.3 %, $T_{\text{пл}} > 240^\circ\text{C}$ разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 11.45 (с, 1H, NH), 7.44 (с, 1H, H-7), 6.16 (д, 1H, J = 4.8 Гц, H-1), 5.86-5.83 (м, 3H, HO, H-12,13,14,15), 5.72 (т, 2H, J = 6.3 Гц, H-12,13,14,15), 5.20-5.16 (м, 1H, H-5), 4.73-4.70 (м, 1H, H-6), 4.64 (с, 1H, H-3), 4.32 (с, 1H, H-

4), 4.21 (с, 1H, **H-2**), 4.15-4.13 (м, 1H, **H-6'**), 2.81-2.76 (м, 1H, **H-16**), 2.17 (с, 3H, **H-11**), 1.90 (с, 3H, **CH₃**), 1.15 (д, 6H, $J = 6.9$ Гц, **H-17,18**).

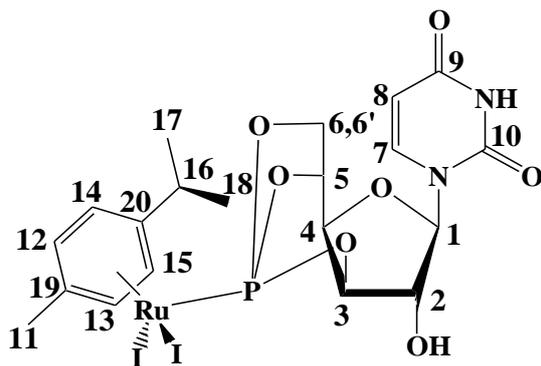
ЯМР ¹³C {¹H} (100.6 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 164.2 (**C-9**), 151.7 (**C-10**), 136.2 ($J = 225.8$ Гц, **C-8**), 111.2 ($J = 30.5$ Гц, **C-7**), 109.4 (**C-20**), 105.7 (**C-19**), 91.6 (**C-1**), 90.2 ($J = 7.2$ Гц, **C-12,13,14,15**), 90.0 ($J = 4.5$ Гц, **C-12,13,14,15**), 89.8 ($J = 4.5$ Гц, **C-12,13,14,15**), 89.6 ($J = 5.4$ Гц, **C-12,13,14,15**), 81.6 ($J = 8.2$ Гц, **C-3**), 79.9 ($J = 1.9$ Гц, **C-2**), 76.9 ($J = 4.4$ Гц, **C-4**), 74.3 ($J = 4.7$ Гц, **C-5**), 69.5 ($J = 7.1$ Гц, **C-6**), 30.9 (**C-16**), 22.2 ($J = 2.6$ Гц, **C-17,18**), 19.3 (**C-11**), 12.9 (**CH₃**).

ЯМР ³¹P (161.98 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 133.7.

Элементный анализ для C₂₁H₂₇N₂O₇PRuBr₂ (%): вычислено: С 35.44, Н 3.79, N 3.34; найдено: С 35.19, Н 3.95, N 3.79.

MS (ESI⁺): m/z: 735 [M+Na]⁺

Диодидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозил-урацил) рутений (II) **44** [124]



Раствор бис[диодидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол) рутения (II)] (129.5 мг, 0.13 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилурацила (80 мг, 0.26 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл), высаживали эфиром, отфильтровывали, промывали CH₂Cl₂. Чистое вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (в качестве элюента использовали ацетон). Выход 170 мг (83.0%, $T_{пл} > 190^\circ\text{C}$ разл.).

ЯМР ¹H (400.1 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 11.44 (с, 1H, **NH**), 7.85 (д, 1H, $J = 8.1$ Гц, **H-7,8**), 6.20 (д, 1H, $J = 4.6$ Гц, **H-1**), 5.91 (с, 1H, **OH**), 5.87 (т, 3H, $J = 5.0$ Гц, **H-12,13,14,15**), 5.77 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц, **H-12,13,14,15**), 5.72 (дд, 1H, $J = 8.1, 2.1$ Гц, **H-7,8**), 5.19-5.16 (м, 1H, **H-5**), 4.69 (д, 1H, $J = 11.3$ Гц, **H-6**), 4.64 (д, 1H, $J = 2.9$ Гц, **H-3**), 4.38 (с, 1H, **H-4**), 4.15 (т, 2H,

$J = 6.7$ Гц, **H-6'**,2), 2.95 (дд, 1H, $J = 13.7, 6.9$ Гц, **H-16**), 2.38 (д, 3H, $J = 6.8$ Гц, **H-11**), 1.17-1.15 (м, 6H, **H-17,18**).

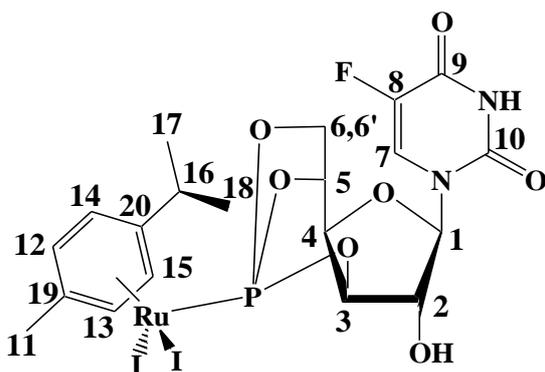
ЯМР ^{13}C { ^1H } (100.6 МГц, $d_6\text{-DMSO}$, δ м.д.): 163.4 (**C-9**), 150.9 (**C-10**), 141.9 ($J = 228.3$ Гц, **C-8**), 124.3 ($J = 25.3$ Гц, **C-7**), 110.7 (**C-20**), 103.3 (**C-19**), 92.2 (**C-1**), 90.7 ($J = 6.2$ Гц, **C-12,13,14,15**), 90.6 ($J = 5.1$ Гц, **C-12,13,14,15**), 90.5 ($J = 4.4$ Гц, **C-12,13,14,15**), 89.7 ($J = 4.7$ Гц, **C-12,13,14,15**), 81.7 ($J = 7.9$ Гц, **C-3**), 80.1 ($J = 3.7$ Гц, **C-2**), 77.7 ($J = 4.0$ Гц, **C-4**), 74.8 ($J = 3.8$ Гц, **C-5**), 69.7 ($J = 5.4$ Гц, **C-6**), 31.7 (**C-16**), 22.5 ($J = 28.5$ Гц, **C-17,18**), 20.7 (**C-11**).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $d_6\text{-DMSO}$, δ м.д.): 137.5.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_7\text{PRuI}_2$ (%): вычислено: С 30.34, Н 3.16, N 3.54, найдено: С 30.11, Н 2.97, N 3.23.

MS (ESI⁺): m/z: 815 [M+Na]⁺

Диiodидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозил) рутений (II) 45 [124]



Раствор бис[диiodидо(η^6 -*p*-изопропилтолуол) рутения (II)] (122.3 мг, 0.13 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозила (80.0 мг, 0.25 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в ацетоне (5 мл), высаживали эфиром, отфильтровывали, промывали CH_2Cl_2 . Чистое вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (в качестве элюента использовали смесь ацетон:гексан 2:1). Выход 110 мг (54.4 %, $T_{\text{пл}} > 180^\circ\text{C}$ разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $d_6\text{-DMSO}$, δ м.д.): 11.98 (с, 1H, **NH**), 7.96 (д, 1H, $J = 6.3$ Гц, **H-7**), 6.21 (д, 1H, $J = 4.7$ Гц, **H-1**), 5.87 (д, 2H, $J = 6.4$ Гц, **OH**, **H-12,13,14,15**), 5.77 (д, 1H, $J = 1.4$ Гц, **H-12,13,14,15**), 5.75 (с, 1H, **H-12,13,14,15**), 5.74-5.71 (м, 1H, **H-12,13,14,15**), 5.26-5.22 (м, 1H, **H-5**), 4.68-4.64 (м, 1H, **H-6**), 4.60 (д, 1H, $J = 3.3$ Гц, **H-3**), 4.42 (с, 1H, **H-4**),

4.26 (дд, 1H, J = 4.6, 1.9 Гц, **H-2**), 4.16-4.12 (м, 1H, **H-6'**), 2.99-2.94 (м, 1H, **H-16**), 2.38 (с, 3H, **H-11**), 1.15 (т, 6H, J = 5.0 Гц, **H-17,18**).

ЯМР ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ (100.6 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 157.6 (J = 26.2 Гц, **C-9**), 149.5 (**C-10**), 140.6 (J = 231.9 Гц, **C-8**), 125.0 (J = 33.4 Гц, **C-7**), 111.8 (**C-20**), 106.2 (**C-19**), 92.7 (**C-1**), 91.2 (J = 6.6 Гц, **C-12,13,14,15**), 90.4 (J = 5.4 Гц, **C-12,13,14,15**), 90.2 (J = 5.3 Гц, **C-12,13,14,15**), 89.4 (J = 4.7 Гц, **C-12,13,14,15**), 81.3 (J = 8.21 Гц, **C-3**), 79.6 (J = 4.7 Гц, **C-2**), 78.1 (J = 4.7 Гц, **C-4**), 75.1 (J = 4.2 Гц, **C-5**), 69.6 (J = 8.3 Гц, **C-6**), 31.7 (**C-16**), 22.5 (J = 46.0 Гц, **C-17,18**), 20.7 (**C-11**).

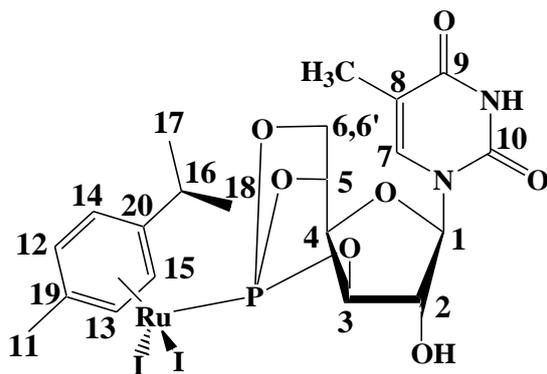
ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 136.9.

ЯМР ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ (470.68 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): -164.9.

Элементный анализ для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{PFRuI}_2$ (%): вычислено: С 29.67, Н 2.97, N 3.46; найдено: С 29.78, Н 3.11, N 3.54.

MS (ESI $^+$): m/z: 833 [M+Na] $^+$

Диiodидо(η^6 -p-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозил-тимин) рутений (II) 46 [124]



Раствор бис[диiodидо(η^6 -p-изопропилтолуол) рутения (II)] (77.5 мг, 0.13 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к суспензии 3,5,6-бициклофосфит-1- β -D-глюкофуранозилтимина (80 мг, 0.25 ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Осадок отфильтровывали, сухой продукт сушили под вакуумом. Выход 90 мг (44.2 %, $T_{\text{пл}} > 185^\circ\text{C}$ разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 11.48 (с, 1H, **NH**), 7.51 (с, 1H, **H-7**), 6.15 (д, 1H, J = 4.7 Гц, **H-1**), 5.90 (д, 1H, J = 5.8 Гц, **OH**), 5.87 (д, 1H, J = 6.0 Гц, **H-12,13,14,15**), 5.81 (д, 1H, J = 3.1 Гц, **H-12,13,14,15**), 5.75 (д, 2H, J = 6.1 Гц, **H-12,13,14,15**), 5.17-5.13 (м, 1H, **H-5**), 4.69-4.63 (м, 2H, **H-6,3**), 4.32 (с, 1H, **H-4**), 4.18 (дд, 2H, J = 11.6, 7.4 Гц, **H-6',2**), 2.98-2.93 (м, 1H, **H-16**), 2.40 (с, 3H, **H-11**), 1.91 (с, 3H, **CH₃**), 1.22-1.16 (м, 6H, **H-17,18**).

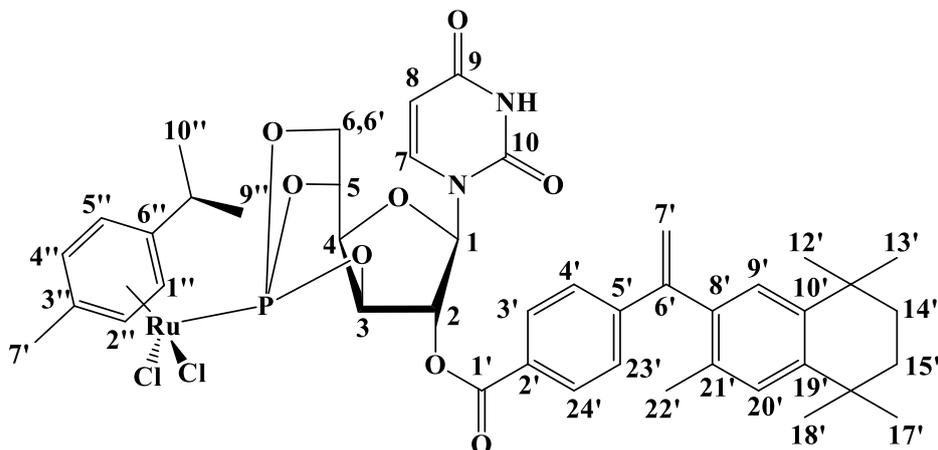
ЯМР ^{13}C { ^1H } (100.6 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 164.2 (C-9), 150.9 (C-10), 135.9 (J = 229.6 Гц, C-8), 112.0 (J = 27.7 Гц, C-7), 110.9 (C-20), 106.6 (C-19), 91.4 (C-1), 90.4 (J = 5.4 Гц, C-12,13,14,15), 90.2 (J = 5.0 Гц, C-12,13,14,15), 90.1 (J = 4.4 Гц, C-12,13,14,15), 89.9 (J = 3.9 Гц, C-12,13,14,15), 82.1 (J = 7.8 Гц, C-3), 79.8 (J = 3.5 Гц, C-2), 76.7 (J = 3.6 Гц, C-4), 74.6 (J = 3.7 Гц, C-5), 69.5 (J = 7.4 Гц, C-6), 31.7 (C-16), 22.6 (J = 9.4 Гц, C-17,18), 20.6 (C-11), 13.1 (CH₃).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, d6-DMSO, δ м.д.): 136.8.

Элементный анализ для C₂₁H₂₇N₂O₇PRuI₂ (%): вычислено: С 31.30, Н 3.35, N 3.48; найдено: С 31.55, Н 3.21, N 3.29.

MS (ESI⁺): m/z: 829 [M+Na]⁺

Дихлоридо(η^6 -p-изопропилтолуол)-(3,5,6-бициклофосфит-2-бексаротен-1- β -D-глюкофуранозилурацила) 47



Раствор бис[дихлоридо(η^6 -p-изопропилтолуол) рутения (II)] (26.7 мг, 0.04 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли к раствору 3,5,6-бициклофосфит-2-бексаротен-1- β -D-глюкофуранозилурацила (55 мг, 0.09 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, сухой продукт растворяли в CH₂Cl₂ (5 мл), высаживали эфиром и отфильтровывали. Выход 52 мг (62.0 %).

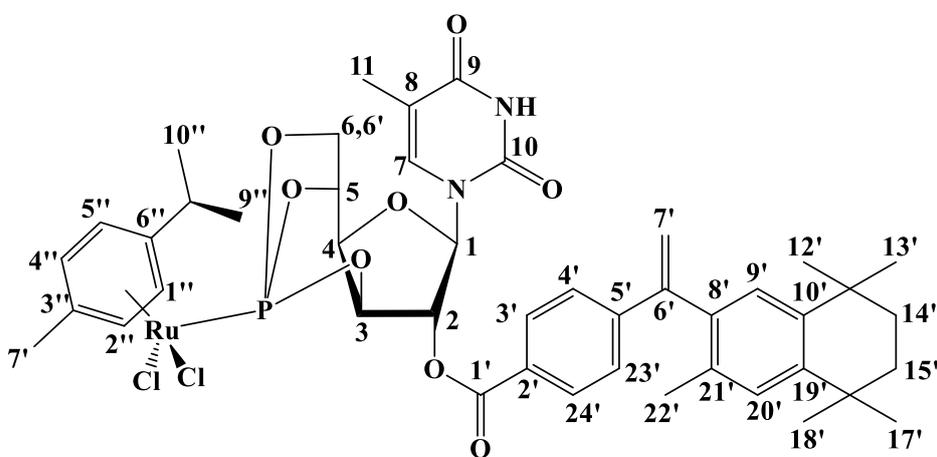
ЯМР ^1H (400.1 МГц, (CD₃)₂SO, δ м.д.): 12.12 (д, 1H, J = 4.7 Гц, NH), 7.92 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H-3',24'), 7.83 (д, 1H, J = 6.3 Гц, H-7), 7.24 (д, 2H, J = 8.4 Гц, H-4',23'), 7.12 (с, 1H, H-9'), 7.03 (с, 1H, H-20'), 6.10 (д, 1H, J = 2.7 Гц, H-1), 5.91 (с, 1H, H-7'), 5.83 (т, 2H, J = 7.1 Гц, H-1'',5''), 5.73 (д, 1H, J = 6.2 Гц, H-2''), 5.67 (д, 1H, J = 6.0 Гц, H-4''), 5.35 (д, 1H, J = 2.1 Гц, H-7'), 5.30 (с, 1H, H-2), 5.25 (м, 1H, H-5), 5.13 (д, 1H, J = 3.1 Гц, H-3), 4.75 (т, 1H, J = 10.2 Гц, H-6), 4.39 (с, 1H, H-4), 4.22 (с, 1H, H-6), 2.61 (ш, 1H, J = 6.8 Гц, H-8''), 2.09 (с,

3H, H-7''), 1.82 (с, 3H, H-22'), 1.61 (с, 4H, H-14',15'), 1.26 – 1.20 (д, 18H, J = 13.4 Гц, H-12',13',17',18',9'',10'').

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 137.4.

MS (ESI $^+$): m/z: 961 [M+Na] $^+$

Дихлоридо(η^6 -4-изопропилтолуол)-(2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-тимин- β -D-глюкофуранозид) рутения(II) 48



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-тимин- β -D-глюкофуранозы (37.0 мг, 57.2 мкмоль) в хлористом метиле (3 мл) добавляли раствор бис[дихлоро(η^6 -4-изопропилтолуол) рутения(II)] (17.5 мг, 28.6 мкмоль) в хлористом метиле (2 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора доводили до 2 мл, после чего продукт высаживали эфиром (5 мл). Полученный красный осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 37 мг (68.5 %, $T_{\text{пл}} = 200 - 202$ °C разл.).

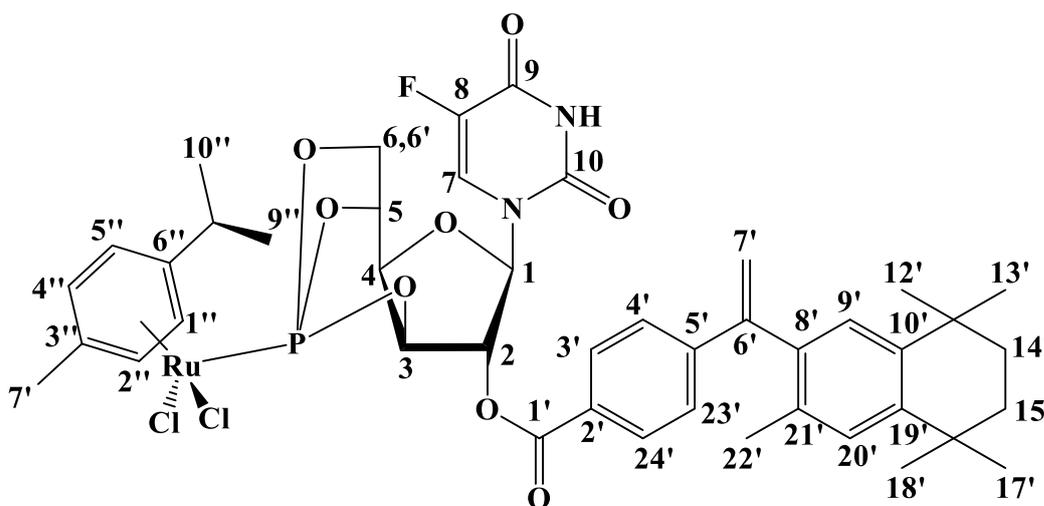
ЯМР ^1H (400.1 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 8.11 (с, 1H, NH), 7.95 (с, 1H, H-3'), 7.93 (с, 1H, H-24'), 7.65 (с, 1H, H-7), 7.38 (с, 1H, H-4'), 7.36 (с, 1H, H-23'), 7.12 (с, 1H, H-9'), 7.08 (с, 1H, H-20'), 6.28 (д, 1H, J = 2.8 Гц, H-1), 5.84 (д, 1H, J = 1.2 Гц, H-7'), 5.73 (дд, 2H, J = 12.6, 6.5 Гц, H-1'',5''), 5.63 (д, 1H, J = 6.1 Гц, H-2''), 5.57 (д, 1H, J = 6.1 Гц, H-4''), 5.41 (д, 1H, J = 2.7 Гц, H-7'), 5.37 (с, 1H, H-2), 5.21 (м, 1H, H-5), 4.99 (д, 1H, J = 2.8 Гц, H-3), 4.54 (т, 1H, J = 10.1 Гц, H-6), 4.41 (с, 1H, H-4), 4.31 (с, 1H, H-6), 2.89 (п, 1H, J = 6.9 Гц, H-8''), 2.22 (с, 3H, H-11), 2.11 (с, 3H, H-7''), 1.93 (с, 3H, H-22'), 1.70 (с, 4H, H-14',15'), 1.31 – 1.23 (м, 18H, H-12',13',17',18',9'',10'').

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, CDCl_3 , δ м.д.): 136.78.

Элементный анализ: для $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_8\text{PCl}_2\text{Ru}\times 0.25\text{CH}_2\text{Cl}_2$ вычислено (%): С 55.74, Н 5.49, N 2.87; найдено: С 55.22, Н 5.77, N 2.86.

MS (ESI $^+$): m/z: 975 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Дихлоридо(η^6 -4-изопропилтолуол)-(2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозид) рутения(II) 49



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)- β -D-глюкофуранозы (15 мг, 23.1 мкмоль) в хлористом метиле (3 мл) добавляли раствор бис[дихлоро(η^6 -4-изопропилтолуол) рутения(II)] (7 мг, 11.6 мкмоль) в хлористом метиле (2 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч. Объем раствора доводили до 2 мл, после чего продукт высаживали эфиром (5 мл). Полученный красный осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 6 мг (27.3 %, $T_{\text{пл}} = 170 - 185$ °С разл.).

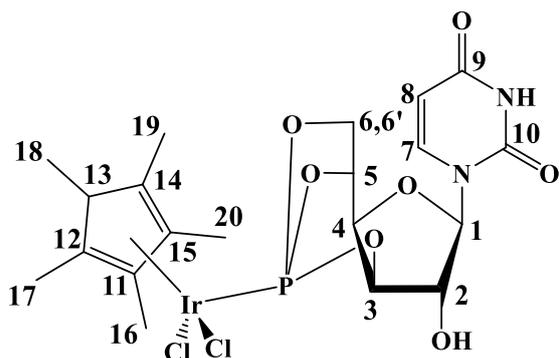
ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ м.д.): 12.00 (д, 1Н, $J = 4.9$ Гц, **Н**10), 7.99 (д, 2Н, $J = 8.3$ Гц, **Н**-3',24'), 7.91 (д, 1Н, $J = 6.1$ Гц, **Н**-7), 7.39 (д, 2Н, $J = 8.4$ Гц, **Н**-4',23'), 7.14 (с, 1Н, **Н**-9'), 7.07 (с, 1Н, **Н**-20'), 6.15 (д, 1Н, $J = 2.8$ Гц, **Н**-1), 5.95 (с, 1Н, **Н**-7'), 5.86 (т, 2Н, $J = 7.2$ Гц, **Н**-1'',5''), 5.76 (д, 1Н, $J = 6.3$ Гц, **Н**-2''), 5.69 (д, 1Н, $J = 6.1$ Гц, **Н**-4''), 5.37 (д, 1Н, $J = 2.0$ Гц, **Н**-7'), 5.32 (с, 1Н, **Н**-2), 5.27 (м, 1Н, **Н**-5), 5.10 (д, 1Н, $J = 3.2$ Гц, **Н**-3), 4.71 (т, 1Н, $J = 10.1$ Гц, **Н**-6), 4.46 (с, 1Н, **Н**-4), 4.20 (с, 1Н, **Н**-6), 2.66 (п, 1Н, $J = 6.9$ Гц, **Н**-8''), 2.02 (с,

3H, H-7''), 1.88 (с, 3H, H-22'), 1.64 (с, 4H, H-14',15'), 1.25 – 1.21 (д, 18H, J = 13.3 Гц, H-12',13',17',18',9'',10'').

ЯМР ³¹P (161.98 МГц, (CD₃)₂SO, δ м.д.): 135.41

3.4.4 Синтез и характеристика комплексов Ir(III)

Дихлоро(1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен)-[1-(3,5,6-бициклофосфит-β-D-глюкофуранозил)урацил]иридия (III) 50 [119]



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтилвинил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-урацил-β-D-глюкофуранозы (80.5 мг, 270 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл) добавляли раствор ди-μ-хлор-бис[хлор(пентаметилциклопентадиенил) иридия(III)] (105.3 мг, 130 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Полученный продукт растворяли в ацетоне (5 мл) и высаживали эфиром (5 мл). Полученный оранжевый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 87.0 мг (46 %, T_{пл} = 208 °C разл.).

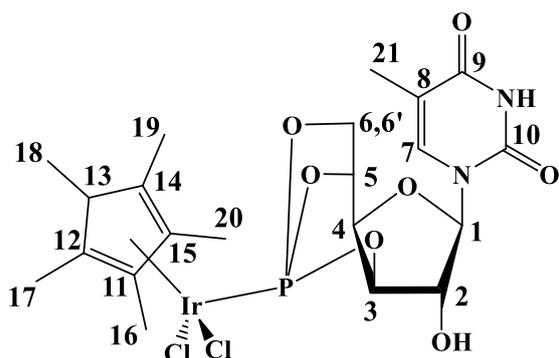
ЯМР ¹H (400.1 МГц, (CD₃)₂SO, δ): 11.39 (с, 1H, NH), 7.77 (l, 1H, J = 8.1 Гц, H-7), 6.24 (с, 1H, H-1), 5.95 (д, J = 2.3 Гц, 1H, OH), 5.58 (д, 1H, J = 2.2 Гц, H-8), 5.14 (м, 1H, H-5), 4.78 (т, 1H, J = 9.6 Гц, H-6), 4.64 (с, 1H, H-2), 4.23 (т, 1H, J = 3.1 Гц, H-6), 4.14-4.03 (м, 2H, H-3,4), 1.71-1.52 (м, 15H, Cp).

ЯМР ³¹P (161.98 МГц, (CD₃)₂SO, δ): 99.2.

Найдено (%): C, 33.24; H, 3.69; N, 4.12. C₁₉H₂₅O₇N₂PIrCl₂. Вычислено(%): C, 33.12; H, 3.63; N, 4.07.

МС (ESI): m/z 710 [M + Na]⁺.

Дихлоро(1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен)-[1-(3,5,6-бициклофосфит-β-Д-глюкофуранозил)тимин]иридия(III) 51 [119]



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-тимин-β-Д-глюкофуранозы (80.0 мг, 250 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл) добавляли раствор ди-μ-хлор-бис[хлор(пентаметилциклопентадиенил) иридия(III)] (98.8 мг, 130 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Полученный продукт растворяли в ацетоне (5 мл) и высаживали эфиром (5 мл). Полученный оранжевый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 84.0 мг (47 %, $T_{пл} = 209\text{ }^{\circ}\text{C}$ разл.).

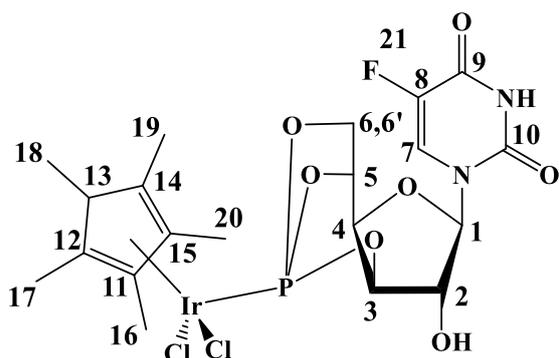
ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 11.43 (с, 1H, NH), 7.37 (с, 1H, H-7), 5.91 (с, 1H, H-1), 5.74 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц, O), 5.14 (м, 1H, H-5), 4.77 (т, 1H, $J = 10.1$ Гц, H-6), 4.63 (д, 1H, $J = 3.4$ Гц, H-2), 4.38 (с, 1H, H-3), 4.22 (дт, 1H, $J = 9.0, 4.5$ Гц, H-6), 4.10 (с, 1H, H-4), 1.88 (с, 3H, H-11), 1.75-1.67 (м, 15H, Cp).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 98.5.

Найдено (%): C, 33.07; H, 3.86; N, 3.88. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}_2\text{PIrCl}_2$. Вычислено (%): C, 34.18; H, 3.84; N, 3.98.

МС (ESI): m/z 724 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Дихлоро(1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен)-[1-(3,5,6-бициклофосфит-β-Д-глюкофуранозил)-5-фторурацил]иридия(III) 52 [119]



К раствору 2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил)-3,5,6-бициклофосфит-1-(5-фторурацил)-β-Д-глюкофуранозы (80 мг, 250 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл) добавляли раствор ди-μ-хлор-бис[хлор(пентаметилциклопентадиенил) иридия(III)] (105.3 мг, 130 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Полученный продукт растворяли в ацетоне (5 мл) и высаживали эфиром (5 мл). Полученный оранжевый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 84.0 мг (47 %, $T_{пл} = 195\text{ }^{\circ}\text{C}$ разл.).

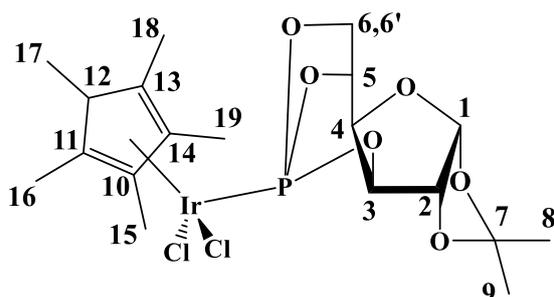
ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 11.85 (с, 1H, NH), 8.46 (д, 1H, $J = 7.0$ Гц, H-7), 8.01 (с, 1H, H-1), 6.01 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, OH), 5.89-5.12 (м, 2H, H-8, H-5), 5.07 (м, 1H, H-6), 4.79-3.97 (м, 4H, H-2, H-3, H-4, H-6), 1.74-1.61 (м, 15H, Cp).

NMR ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 98.3.

Найдено (%): C, 32.30; H, 3.42; N, 3.93. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2\text{PIrCl}_2\text{F}$. Вычислено (%): C, 32.33; H, 3.40; N, 3.90.

МС (ESI): m/z 728 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Дихлоро(1,2,3,4,5-пентаметилциклопента-1,3-диен)-[1-(3,5,6-бициклофосфит-β-Д-глюкофуранозил)-изопропилиден]иридия(III) 53 [119]



К раствору 3,5,6-бициклофосфит-изопропилиден-1-β-Д-глюкофуранозила (80.0 мг, 250 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл) добавляли раствор ди-μ-хлор-бис[хлор(пентаметилциклопентадиенил) иридия(III)] (98.8 мг, 130 мкмоль) в хлористом метиле (10 мл). Реакционную смесь перемешивал при комнатной температуре в течение 24 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Полученный продукт растворяли в ацетоне (5 мл) и высаживали эфиром (5 мл). Полученный оранжевый осадок отделяли от раствора с помощью центрифугирования и высушивали в вакууме. Выход 87.0 мг (49 %, $T_{пл} = 205\text{ }^{\circ}\text{C}$ разл.).

ЯМР ^1H (400.1 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 6.04 (с, 1H, H-1), 5.13 (м, 1H, H-5), 4.79-4.65 (м, 3H, H-6, H-6, H-2), 4.42 (м, 1H, H-3), 2.48 (м, 6H, 2CH₃).

ЯМР ^{31}P (161.98 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 98.3.

Найдено (%): С, 35.40; Н, 4.26; $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{PIrCl}_2$. Вычислено(%): С, 35.29; Н, 4.33;

МС (ESI): m/z 681 [M + Cl]⁻.

ВЫВОДЫ

1) Методом создания полифункциональных физиологически активных соединений рутения, иридия и золота является введение в структуру комплексов в качестве лигандов бициклофосфитов глюкозы, пиримидиновых азотистых оснований и фрагмента лекарственного препарата – бексаротена.

2) Впервые предложен синтетический подход и получены серии комплексов Au(I), Ru(II) и Ir(III) с лигандами на основе бициклофосфитов глюкозы, содержащих фрагмент азотистых оснований (тимин, урацил) или 5-фторурацил, а также лекарственного препарата – бексаротена.

3) Методом МТТ с использованием клеточных линий немелкоклеточного рака легкого A549, фибробластов человека WI38, карциномы толстой кишки человека HCT-116 и аденокарциномы молочной железы человека MCF7 установлено, что цитотоксичность комплексов зависит в первую очередь от природы металла: для комплексов Ir(III) характерно значительное снижение антипролиферативной активности по сравнению с комплексами Au(I), Ru(II).

4) Цитотоксичность комплексов зависит также от природы уходящей группы, пиримидинового основания, бициклофосфита и наличия биологически активного фрагмента бексаротена.

5) Природа металла и пиримидинового основания в фрагменте бициклофосфита влияют на стабильность соединений в водных растворах. Комплексы Ir(III) наиболее устойчивы в реакциях лигандного обмена. Наличие метильной группы в пиримидиновом основании значительно повышает стабильность комплексов.

6) Наличие различных галогенов (Cl, Br, I) в качестве уходящих групп для комплексов рутения существенно влияет на их стабильность – наибольшую устойчивость проявляют комплексы с бромом и иодом.

7) Введение фрагмента противоопухолевого препарата бексаротена в структуру комплексов Ru(II) и Au(I) приводит к значительному возрастанию антипролиферативной активности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

АМК – активные метаболиты кислорода

ФДТ – фотодинамическая терапия

АТФ – аденозинтрифосфат

АДФ – аденозиндифосфат

ДМСО – диметилсульфоксид

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

МТТ – желтый тетразол

FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

DMSO – диметилсульфоксид

RXR – ретиноидный X рецептор

NCSLC – немелкоклеточный рак легкого

OTf – трифлат (трифторметансульфонат)

pta – триазофосфаадамантан

p-cumene – п-изопропилтолуол

Benzene – бензол

Biphenyl – дифенил

Tolyl – толуол

ДМСО – диметилсульфоксид

DMSO – диметилсульфоксид

Tolyl – толуол

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

T_{1/2} – время полупревращения

DMEM – среда Игла, модифицированная по Дульбекко (Dulbecco's Modified Eagle Medium)

ICP-MS – Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

Et – этил

ДМФА – диметилформамид

T_{пл} – температура плавления

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Knowles, M., Selby, P. Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer. Oxford University Press. Oxford, 2005. 554 p.
2. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer* 2015. V. 136. №. 5. P. E359-E386.
3. Wu, S., Powers, S., Zhu, W., Hannun, Y.A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development // *Nature* 2015. V. 529. №. P. 43.
4. Wilson, J.J., Lippard, S.J. Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity of Platinum(IV) Carbamate Complexes // *Inorg. Chem.* 2011. V. 50. №. 7. P. 3103-3115.
5. Brown, C.K. Holland-Frei Manual of Cancer Medicine. BC Decker. Hamilton, Ontario, 2005. p.
6. Гончар, М.Р. Соединения рутения с лигандами на основе лонидамина и их антипролиферативная активность: Дипломная работа. Москва, 2018. 48 p.
7. Weinberg, R.A. The Biology of Cancer. Garland Science. New York, 2007. 759 p.
8. Kim, C.-K., Lim, S.-J. Recent progress in drug delivery systems for anticancer agents // *Arch. Pharmacol Res.* 2002. V. 25. №. 3. P. 229.
9. Alderden, R.A., Hall, M.D., Hambley, T.W. The Discovery and Development of Cisplatin // *J. Chem. Educ.* 2006. V. 83. №. 5. P. 728-734.
10. Wang, D., Lippard, S.J. Cellular processing of platinum anticancer drugs // *Nat. Rev. Drug Discovery* 2005. V. 4. №. P. 307-320.
11. Wilson, J.J., Lippard, S.J. Synthetic Methods for the Preparation of Platinum Anticancer Complexes // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. №. 8. P. 4470-4495.
12. Green, M. Cis-Platin, 1985 and 1986 (with a touch of 1987) // *Transition Met. Chem.* 1987. V. 12. №. 2. P. 186-192.
13. Florea, A.-M., Büsselberg, D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects // *Cancers* 2011. V. 3. №. 1. P. 1351-1371.
14. Hannon Michael, J. Metal-based anticancer drugs: From a past anchored in platinum chemistry to a post-genomic future of diverse chemistry and biology // *Pure Appl. Chem.* 2007. V. 79. №. 12. P. 2243-2261.
15. Rademaker-Lakhai, J.M., van den Bongard, D., Pluim, D., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M. A Phase I and Pharmacological Study with Imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a Novel Ruthenium Anticancer Agent // *Clin. Cancer Res.* 2004. V. 10. №. 11. P. 3717-3727.

16. Hartinger, C.G., Zorbas-Seifried, S., Jakupec, M.A., Kynast, B., Zorbas, H., Keppler, B.K. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A) // *J. Inorg. Biochem.* 2006. V. 100. №. 5. P. 891-904.
17. Lentz, F., Drescher, A., Lindauer, A., Henke, M., Hilger, R.A., Hartinger, C.G., Scheulen, M.E., Dittrich, C., Keppler, B.K., Jaehde, U. Pharmacokinetics of a novel anticancer ruthenium complex (KP1019, FFC14A) in a phase I dose-escalation study // *Anti-Cancer Drugs* 2009. V. 20. №. 2. P. 97-103.
18. Bergamo, A., Gagliardi, R., Scarcia, V., Furlani, A., Alessio, E., Mestroni, G., Sava, G. In Vitro Cell Cycle Arrest, In Vivo Action on Solid Metastasizing Tumors, and Host Toxicity of the Antimetastatic Drug NAMI-A and Cisplatin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. V. 289. №. 1. P. 559-564.
19. Zorzet, S., Bergamo, A., Cocchietto, M., Sorc, A., Gava, B., Alessio, E., Iengo, E., Sava, G. Lack of In Vitro Cytotoxicity, Associated to Increased G₂-M Cell Fraction and Inhibition of Matrigel Invasion, May Predict In Vivo-Selective Antimetastasis Activity of Ruthenium Complexes // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000. V. 295. №. 3. P. 927-933.
20. Pluim, D., van Waardenburg, R.C.A.M., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M. Cytotoxicity of the organic ruthenium anticancer drug Nami-A is correlated with DNA binding in four different human tumor cell lines // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004. V. 54. №. 1. P. 71-78.
21. Leijen, S., Burgers, S.A., Baas, P., Pluim, D., Tibben, M., van Werkhoven, E., Alessio, E., Sava, G., Beijnen, J.H., Schellens, J.H.M. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy // *Invest. New Drugs* 2015. V. 33. №. 1. P. 201-214.
22. Wolfgang, P., Thomas, P., Martina, S., K., K.B., Gerald, G. Synthesis of Tumor-Inhibiting Complex Salts Containing the Anion trans-Tetrachlorobis(indazole)ruthenate(III) and Crystal Structure of the Tetraphenylphosphonium Salt // *Eur. J. Inorg. Chem.* 1999. V. 1999. №. 9. P. 1551-1555.
23. Kapitza, S., Pongratz, M., Jakupec, M.A., Heffeter, P., Berger, W., Lackinger, L., Keppler, B.K., Marian, B. Heterocyclic complexes of ruthenium(III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005. V. 131. №. 2. P. 101-110.
24. Galanski, M., Arion, V.B., Jakupec, M.A., Keppler, B.K. Recent Developments in the Field of Tumor-Inhibiting Metal Complexes // *Curr. Pharm. Des.* 2003. V. 9. №. 25. P. 2078-2089.

25. Kapitzka, S., Jakupec, M.A., Uhl, M., Keppler, B.K., Marian, B. The heterocyclic ruthenium(III) complex KP1019 (FFC14A) causes DNA damage and oxidative stress in colorectal tumor cells // *Cancer Lett.* 2005. V. 226. №. 2. P. 115-121.
26. Heffeter, P., Pongratz, M., Steiner, E., Chiba, P., Jakupec, M.A., Elbling, L., Marian, B., Körner, W., Sevela, F., Micksche, M., Keppler, B.K., Berger, W. Intrinsic and Acquired Forms of Resistance against the Anticancer Ruthenium Compound KP1019 (FFC14A) // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. V. 312. №. 1. P. 281-289.
27. Hartinger, C.G., Jakupec, M.A., Zorbas, S.S., Groessler, M., Egger, A., Berger, W., Zorbas, H., Dyson, P.J., Keppler, B.K. KP1019, A New Redox-Active Anticancer Agent – Preclinical Development and Results of a Clinical Phase I Study in Tumor Patients // *Chem. Biodivers.* 2008. V. 5. №. 10. P. 2140-2155.
28. Antonarakis, E.S., Emadi, A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2010. V. 66. №. 1. P. 1-9.
29. Wernitznig, D., Kiakos, K., Del Favero, G., Harrer, N., Machat, H., Osswald, A., Jakupec, M.A., Wernitznig, A., Sommergruber, W., Keppler, B.K. First-in-class ruthenium anticancer drug (KP1339/IT-139) induces an immunogenic cell death signature in colorectal spheroids in vitro // *Metallomics* 2019. V. 11. №. 6. P. 1044-1048.
30. Trondl, R., Heffeter, P., Kowol, C.R., Jakupec, M.A., Berger, W., Keppler, B.K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application // *Chem. Sci.* 2014. V. 5. №. 8. P. 2925-2932.
31. Morris, R.E., Aird, R.E., del Socorro Murdoch, P., Chen, H., Cummings, J., Hughes, N.D., Parsons, S., Parkin, A., Boyd, G., Jodrell, D.I., Sadler, P.J. Inhibition of Cancer Cell Growth by Ruthenium(II) Arene Complexes // *J. Med. Chem.* 2001. V. 44. №. 22. P. 3616-3621.
32. Scolaro, C., Bergamo, A., Brescacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurenczy, G., Geldbach, T.J., Sava, G., Dyson, P.J. In Vitro and in Vivo Evaluation of Ruthenium(II)-Arene PTA Complexes // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. №. 12. P. 4161-4171.
33. Aird, R.E., Cummings, J., Ritchie, A.A., Muir, M., Morris, R.E., Chen, H., Sadler, P.J., Jodrell, D.I. In vitro and in vivo activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer // *Br. J. Cancer* 2002. V. 86. №. P. 1652–1657.
34. Bergamo, A., Masi, A., Dyson, P.J., Sava, G. Modulation of the metastatic progression of breast cancer with an organometallic ruthenium compound // *Int. J. Oncol.* 2008. V. 33. №. 6. P. 1281-1289.

35. Scolaro, C., Geldbach, T.J., Rochat, S., Dorcier, A., Gossens, C., Bergamo, A., Cocchietto, M., Tavernelli, I., Sava, G., Rothlisberger, U., Dyson, P.J. Influence of Hydrogen-Bonding Substituents on the Cytotoxicity of RAPTA Compounds // *Organometallics* 2006. V. 25. №. 3. P. 756-765.
36. Scolaro, C., Bergamo, A., Brescacin, L., Delfino, R., Cocchietto, M., Laurenczy, G., Geldbach, T.J., Sava, G., Dyson, P.J. In Vitro and in Vivo Evaluation of Ruthenium(II)–Arene PTA Complexes // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. №. 12. P. 4161-4171.
37. Ang, W.H., Daldini, E., Scolaro, C., Scopelliti, R., Juillerat-Jeannerat, L., Dyson, P.J. Development of Organometallic Ruthenium–Arene Anticancer Drugs That Resist Hydrolysis // *Inorg. Chem.* 2006. V. 45. №. 22. P. 9006-9013.
38. Ang, W.H., Parker, L.J., De Luca, A., Juillerat, J.L., Morton, C.J., Lo Bello, M., Parker, M.W., Dyson, P.J. Rational Design of an Organometallic Glutathione Transferase Inhibitor // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. V. 48. №. 21. P. 3854-3857.
39. Ang, W.H., De Luca, A., Chapuis, B.C., Juillerat, J.L., Lo Bello, M., Dyson, P.J. Organometallic Ruthenium Inhibitors of Glutathione-S-Transferase P1-1 as Anticancer Drugs // *ChemMedChem* 2007. V. 2. №. 12. P. 1799-1806.
40. Nazarov, A.A., Meier, S.M., Zava, O., Nosova, Y.N., Milaeva, E.R., Hartinger, C.G., Dyson, P.J. Protein ruthenation and DNA alkylation: chlorambucil-functionalized RAPTA complexes and their anticancer activity // *Dalton Trans.* 2015. V. 44. №. 8. P. 3614-3623.
41. Hartinger, C.G., Dyson, P.J. Bioorganometallic chemistry-from teaching paradigms to medicinal applications // *Chem. Soc. Rev.* 2009. V. 38. №. 2. P. 391-401.
42. Ang, W.H., Daldini, E., Juillerat-Jeanneret, L., Dyson, P.J. Strategy To Tether Organometallic Ruthenium–Arene Anticancer Compounds to Recombinant Human Serum Albumin // *Inorg. Chem.* 2007. V. 46. №. 22. P. 9048-9050.
43. Hanif, M., Meier, S.M., Kandioller, W., Bytzek, A., Hejl, M., Hartinger, C.G., Nazarov, A.A., Arion, V.B., Jakupec, M.A., Dyson, P.J., Keppler, B.K. From hydrolytically labile to hydrolytically stable RuII–arene anticancer complexes with carbohydrate-derived co-ligands // *J. Inorg. Biochem.* 2011. V. 105. №. 2. P. 224-231.
44. Liu, Z., Romero-Canelón, I., Qamar, B., Hearn, J., Habtemariam, A., Barry, N., Pizarro, A., Clarkson, G., Sadler, P. The Potent Oxidant Anticancer Activity of Organoiridium Catalysts // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014. V. 53. №. P. 3941-3946.

45. Ali Nazif, M., Bangert, J.A., Ott, I., Gust, R., Stoll, R., Sheldrick, W.S. Dinuclear organoiridium(III) mono- and bis-intercalators with rigid bridging ligands: synthesis, cytotoxicity and DNA binding // *J. Inorg. Biochem.* 2009. V. 103. №. 10. P. 1405-1414.
46. Lo, K.K.-W., Zhang, K.Y. Iridium(III) complexes as therapeutic and bioimaging reagents for cellular applications // *RSC Advances* 2012. V. 2. №. 32. P. 12069-12083.
47. Pettinari, R., Marchetti, F., Pettinari, C., Condello, F., Petrini, A., Scopelliti, R., Riedel, T., Dyson, P.J. Organometallic rhodium(III) and iridium(III) cyclopentadienyl complexes with curcumin and bisdemethoxycurcumin co-ligands // *Dalton Trans.* 2015. V. 44. №. 47. P. 20523-20531.
48. Steel, T., Tong, K., Söhnel, T., Jamieson, S., Wright, L., Crowley, J., Hanif, M., Hartinger, C. Homodinuclear Organometallics of Ditopic N,N-Chelates: Synthesis, Reactivity and In Vitro Anticancer Activity // *Inorg. Chim. Acta* 2021. V. 518. №. P. 120220.
49. Mendoza-Ferri, M.G., Hartinger, C.G., Nazarov, A.A., Eichinger, R.E., Jakupec, M.A., Severin, K., Keppler, B.K. Influence of the Arene Ligand, the Number and Type of Metal Centers, and the Leaving Group on the in Vitro Antitumor Activity of Polynuclear Organometallic Compounds // *Organometallics* 2009. V. 28. №. 21. P. 6260-6265.
50. Gupta, G., Cherukommu, S., Srinivas, G., Lee, S.W., Mun, S.H., Jung, J., Nagesh, N., Lee, C.Y. BODIPY-based Ru(II) and Ir(III) organometallic complexes of avobenzone, a sunscreen material: Potent anticancer agents // *J. Inorg. Biochem.* 2018. V. 189. №. P. 17-29.
51. Sriraman, S.K., Salzano, G., Sarisozen, C., Torchilin, V. Anti-cancer activity of doxorubicin-loaded liposomes co-modified with transferrin and folic acid // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016. V. 105. №. P. 40-49.
52. Gu, Y., Wen, H., Zhang, Y., Bai, L., Zhou, Y., Zhang, H., Tian, L., Hao, J., Liu, Y. Studies of anticancer activity in vivo and in vitro behaviors of liposomes encapsulated iridium(III) complex // *J. Biol. Inorg. Chem.* 2021. V. 26. №. 1. P. 109-122.
53. Yuan, B., Liu, J., Guan, R., Jin, C., Ji, L., Chao, H. Endoplasmic reticulum targeted cyclometalated iridium(III) complexes as efficient photodynamic therapy photosensitizers // *Dalton Trans.* 2019. V. 48. №. 19. P. 6408-6415.
54. Liu, B., Monro, S., Lystrom, L., Cameron, C.G., Colón, K., Yin, H., Kilina, S., McFarland, S.A., Sun, W. Photophysical and Photobiological Properties of Dinuclear Iridium(III) Bis-tridentate Complexes // *Inorg. Chem.* 2018. V. 57. №. 16. P. 9859-9872.

55. Xiong, K., Zhou, Y., Lin, X., Kou, J., Lin, M., Guan, R., Chen, Y., Ji, L., Chao, H. Cyclometalated Iridium(III) Complexes as Mitochondria-targeting Photosensitizers against Cisplatin-resistant Cells // *Photochem. Photobiol.* 2022. V. 98. №. 1. P. 85-91.
56. Ye, R.R., Tan, C.P., He, L., Chen, M.H., Ji, L.N., Mao, Z.W. Cyclometalated Ir(III) complexes as targeted theranostic anticancer therapeutics: combining HDAC inhibition with photodynamic therapy // *Chem. Commun.* 2014. V. 50. №. 75. P. 10945-10948.
57. Sudding, L.C., Chellan, P., Govender, P., Smith, G.S. Cyclometalated Benzaldimine-Terminated Rhodium and Iridium Dendrimers: Synthesis, Characterization and Molecular Structures of Mononuclear Analogues // *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 2015. V. 25. №. 3. P. 457-465.
58. Yang, J., Fang, H.J., Cao, Q., Mao, Z.W. The design of cyclometalated iridium(iii)-metformin complexes for hypoxic cancer treatment // *Chem. Commun.* 2021. V. 57. №. 9. P. 1093-1096.
59. Orvig, C., Abrams, M.J. Medicinal inorganic chemistry: introduction // *Chem. Rev.* 1999. V. 99. №. 9. P. 2201-2204.
60. Cox, A.G., Brown, K.K., Arner, E.S., Hampton, M.B. The thioredoxin reductase inhibitor auranofin triggers apoptosis through a Bax/Bak-dependent process that involves peroxiredoxin 3 oxidation // *Biochem. Pharmacol.* 2008. V. 76. №. 9. P. 1097-1109.
61. Adhireksan, Z., Davey, G.E., Campomanes, P., Groessl, M., Clavel, C.M., Yu, H., Nazarov, A.A., Yeo, C.H., Ang, W.H., Dröge, P., Rothlisberger, U., Dyson, P.J., Davey, C.A. Ligand substitutions between ruthenium-cymene compounds can control protein versus DNA targeting and anticancer activity // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. №. P. 3462.
62. Zhang, J.J., Sun, R.W., Che, C.M. A dual cytotoxic and anti-angiogenic water-soluble gold(III) complex induces endoplasmic reticulum damage in HeLa cells // *Chem. Commun.* 2012. V. 48. №. 28. P. 3388-3390.
63. Tian, S., Siu, F.M., Kui, S.C., Lok, C.N., Che, C.M. Anticancer gold(I)-phosphine complexes as potent autophagy-inducing agents // *Chemical communications (Cambridge, England)* 2011. V. 47. №. 33. P. 9318-9320.
64. Marzano, C., Gandin, V., Folda, A., Scutari, G., Bindoli, A., Rigobello, M.P. Inhibition of thioredoxin reductase by auranofin induces apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. V. 42. №. 6. P. 872-881.
65. Porchia, M., Pellei, M., Marinelli, M., Tisato, F., Del Bello, F., Santini, C. New insights in Au-NHCs complexes as anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. V. 146. №. P. 709-746.

66. Galassi, R., Luciani, L., Wang, J., Vincenzetti, S., Cui, L., Amici, A., Pucciarelli, S., Marchini, C. Breast Cancer Treatment: The Case of Gold(I)-Based Compounds as a Promising Class of Bioactive Molecules // *Biomolecules* 2022. V. 12. №. 1. P. 80.
67. Hatem, E., Azzi, S., El Banna, N., He, T., Heneman-Masurel, A., Vernis, L., Baille, D., Masson, V., Dingli, F., Loew, D., Azzarone, B., Eid, P., Baldacci, G., Huang, M.-E. Auranofin/Vitamin C: A Novel Drug Combination Targeting Triple-Negative Breast Cancer // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2018. V. 111. №. 6. P. 597-608.
- 68.
69. Pratesi, A., Gabbiani, C., Michelucci, E., Ginanneschi, M., Papini, A.M., Rubbiani, R., Ott, I., Messori, L. Insights on the mechanism of thioredoxin reductase inhibition by Gold N-heterocyclic carbene compounds using the synthetic linear Selenocysteine containing C-terminal peptide hTrxR(488-499): An ESI-MS investigation // *J. Inorg. Biochem.* 2014. V. 136. №. P. 161-169.
70. Becker, K., Gromer, S., Schirmer, R.H., Müller, S. Thioredoxin reductase as a pathophysiological factor and drug target // *Eur. J. Biochem.* 2000. V. 267. №. 20. P. 6118-6125.
71. Sadler, P.J., Sue, R.E. The Chemistry of Gold Drugs // *Met.-Based Drugs* 1994. V. 1. №. P. 908213.
72. Kostova, I. Gold coordination complexes as anticancer agents // *Anticancer Agents Med. Chem.* 2006. V. 6. №. 1. P. 19-32.
73. Ott, I. On the medicinal chemistry of gold complexes as anticancer drugs // *Coord. Chem. Rev.* 2009. V. 253. №. P. 1670-1681.
74. Humphreys, A.S., Filipovska, A., Berners-Price, S.J., Koutsantonis, G.A., Skelton, B.W., White, A.H. Gold(I) chloride adducts of 1,3-bis(di-2-pyridylphosphino)propane: synthesis, structural studies and antitumour activity // *Dalton Trans.* 2007. V. №. 43. P. 4943-4950.
75. Caruso, F., Villa, R., Rossi, M., Pettinari, C., Paduano, F., Pennati, M., Daidone, M.G., Zaffaroni, N. Mitochondria are primary targets in apoptosis induced by the mixed phosphine gold species chlorotriphenylphosphine-1,3-bis(diphenylphosphino)propanegold(I) in melanoma cell lines // *Biochem. Pharmacol.* 2007. V. 73. №. 6. P. 773-781.
76. Serebryanskaya, T.V., Lyakhov, A.S., Ivashkevich, L.S., Schur, J., Frias, C., Prokop, A., Ott, I. Gold(I) thiotetrazolates as thioredoxin reductase inhibitors and antiproliferative agents // *Dalton Trans.* 2015. V. 44. №. 3. P. 1161-1169.

77. Ilie, A., Raț, C.I., Scheutzow, S., Kiske, C., Lux, K., Klapötke, T.M., Silvestru, C., Karaghiosoff, K. Metallophilic bonding and agostic interactions in gold(I) and silver(I) complexes bearing a thiotetrazole unit // *Inorg. Chem.* 2011. V. 50. №. 6. P. 2675-2684.
78. Messori, L., Abbate, F., Marcon, G., Orioli, P., Fontani, M., Mini, E., Mazzei, T., Carotti, S., O'Connell, T., Zanello, P. Gold(III) complexes as potential antitumor agents: solution chemistry and cytotoxic properties of some selected gold(III) compounds // *J. Med. Chem.* 2000. V. 43. №. 19. P. 3541-3548.
79. Modica-Napolitano, J.S., Aprile, J.R. Delocalized lipophilic cations selectively target the mitochondria of carcinoma cells // *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001. V. 49. №. 1. P. 63-70.
80. Hindi, K.M., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannon, C.L., Youngs, W.J. The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene–Metal Complexes // *Chem. Rev.* 2009. V. 109. №. 8. P. 3859-3884.
81. Rubbiani, R., Schuh, E., Meyer, A., Lemke, J., Wimberg, J., Metzler-Nolte, N., Meyer, F., Mohr, F., Ott, I. TrxR inhibition and antiproliferative activities of structurally diverse gold N-heterocyclic carbene complexes // *MedChemComm* 2013. V. 4. №. 6. P. 942-948.
82. Schmidt, C., Karge, B., Misgeld, R., Prokop, A., Brönstrup, M., Ott, I. Biscarbene gold(i) complexes: structure–activity-relationships regarding antibacterial effects, cytotoxicity, TrxR inhibition and cellular bioavailability // *MedChemComm* 2017. V. 8. №. 8. P. 1681-1689.
83. Schmidt, C., Karge, B., Misgeld, R., Prokop, A., Franke, R., Brönstrup, M., Ott, I. Gold(I) NHC Complexes: Antiproliferative Activity, Cellular Uptake, Inhibition of Mammalian and Bacterial Thioredoxin Reductases, and Gram-Positive Directed Antibacterial Effects // *Chem. Eur. J.* 2017. V. 23. №. 8. P. 1869-1880.
84. Muenzner, J.K., Biersack, B., Albrecht, A., Rehm, T., Lacher, U., Milius, W., Casini, A., Zhang, J.J., Ott, I., Brabec, V., Stuchlikova, O., Andronache, I.C., Kaps, L., Schuppan, D., Schobert, R. Ferrocenyl-Coupled N-Heterocyclic Carbene Complexes of Gold(I): A Successful Approach to Multinuclear Anticancer Drugs // *Chem. Eur. J.* 2016. V. 22. №. 52. P. 18953-18962.
85. Holenya, P., Can, S., Rubbiani, R., Alborzina, H., Jünger, A., Cheng, X., Ott, I., Wölfl, S. Detailed analysis of pro-apoptotic signaling and metabolic adaptation triggered by a N-heterocyclic carbene–gold(i) complex† // *Metallomics* 2014. V. 6. №. 9. P. 1591-1601.
86. McCall, R., Miles, M., Lascuna, P., Burney, B., Patel, Z., Sidoran, K.J., Sittaramane, V., Kocerha, J., Grossie, D.A., Sessler, J.L., Arumugam, K., Arambula, J.F. Dual targeting of the cancer antioxidant network with 1,4-naphthoquinone fused Gold(i) N-heterocyclic carbene complexes // *Chem. Sci.* 2017. V. 8. №. 9. P. 5918-5929.

87. Arnér, E.S., Holmgren, A. The thioredoxin system in cancer // *Semin. Cancer Biol.* 2006. V. 16. №. 6. P. 420-426.
88. Rubbiani, R., Kitanovic, I., Alborzina, H., Can, S., Kitanovic, A., Onambele, L.A., Stefanopoulou, M., Geldmacher, Y., Sheldrick, W.S., Wolber, G., Prokop, A., Wölfl, S., Ott, I. Benzimidazol-2-ylidene gold(I) complexes are thioredoxin reductase inhibitors with multiple antitumor properties // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. №. 24. P. 8608-8618.
89. Oehninger, L., Rubbiani, R., Ott, I. N-Heterocyclic carbene metal complexes in medicinal chemistry // *Dalton Trans.* 2013. V. 42. №. 10. P. 3269-3284.
90. Bertrand, B., Romanov, A.S., Brooks, M., Davis, J., Schmidt, C., Ott, I., O'Connell, M., Bochmann, M. Synthesis, structure and cytotoxicity of cyclic (alkyl)(amino) carbene and acyclic carbene complexes of group 11 metals // *Dalton Trans.* 2017. V. 46. №. 45. P. 15875-15887.
91. Proetto, M.T., Alexander, K., Melaimi, M., Bertrand, G., Gianneschi, N.C. Cyclic (Alkyl)(Amino)Carbene (CAAC) Gold(I) Complexes as Chemotherapeutic Agents // *Chem. Eur. J.* 2021. V. 27. №. 11. P. 3772-3778.
92. Ortega, E., Zamora, A., Basu, U., Lippmann, P., Rodríguez, V., Janiak, C., Ott, I., Ruiz, J. An Erlotinib gold(I) conjugate for combating triple-negative breast cancer // *J. Inorg. Biochem.* 2020. V. 203. №. P. 110910.
93. García-Moreno, E., Tomás, A., Atrián-Blasco, E., Gascón, S., Romanos, E., Rodríguez-Yoldi, M.J., Cerrada, E., Laguna, M. In vitro and in vivo evaluation of organometallic gold(i) derivatives as anticancer agents // *Dalton Trans.* 2016. V. 45. №. 6. P. 2462-2475.
94. Meyer, A., Bagowski, C.P., Kokoschka, M., Stefanopoulou, M., Alborzina, H., Can, S., Vlecken, D.H., Sheldrick, W.S., Wölfl, S., Ott, I. On the Biological Properties of Alkynyl Phosphine Gold(I) Complexes // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. V. 51. №. 35. P. 8895-8899.
95. Kim, J.H., Reeder, E., Parkin, S., Awuah, S.G. Gold(I/III)-Phosphine Complexes as Potent Antiproliferative Agents // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. №. 1. P. 12335.
96. Kenny, R.G., Marmion, C.J. Toward Multi-Targeted Platinum and Ruthenium Drugs-A New Paradigm in Cancer Drug Treatment Regimens? // *Chem. Rev.* 2019. V. 119. №. 2. P. 1058-1137.
97. Vander Heiden, M.G., Cantley, L.C., Thompson, C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation // *Science* 2009. V. 324. №. 5930. P. 1029-1033.
98. Takata, K. Glucose transporters in the transepithelial transport of glucose // *J. Electron Microsc.* 1996. V. 45. №. 4. P. 275-284.

99. Thorens, B., Mueckler, M. Glucose transporters in the 21st Century // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010. V. 298. №. 2. P. E141-145.
100. Govers, R. Chapter Six - Cellular Regulation of Glucose Uptake by Glucose Transporter GLUT4 // *Advances in Clinical Chemistry* / Ed. by Makowski GS Elsevier. 2014. PP.173-240
101. Liu, P., Lu, Y., Gao, X., Liu, R., Zhang-Negrerie, D., Shi, Y., Wang, Y., Wang, S., Gao, Q. Highly water-soluble platinum(II) complexes as GLUT substrates for targeted therapy: improved anticancer efficacy and transporter-mediated cytotoxic properties // *Chem. Commun.* 2013. V. 49. №. 24. P. 2421-2423.
102. Deng, D., Sun, P., Yan, C., Ke, M., Jiang, X., Xiong, L., Ren, W., Hirata, K., Yamamoto, M., Fan, S., Yan, N. Molecular basis of ligand recognition and transport by glucose transporters // *Nature* 2015. V. 526. №. 7573. P. 391-396.
103. Hatt, M., Majdoub, M., Vallières, M., Tixier, F., Le Rest, C.C., Groheux, D., Hindié, E., Martineau, A., Pradier, O., Hustinx, R., Perdrisot, R., Guillevin, R., El Naqa, I., Visvikis, D. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort // *J. Nucl. Med.* 2015. V. 56. №. 1. P. 38-44.
104. Pohl, J., Bertram, B., Hilgard, P., Nowrousian, M.R., Stüben, J., Wiessler, M. D-19575--a sugar-linked isophosphoramidate mustard derivative exploiting transmembrane glucose transport // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1995. V. 35. №. 5. P. 364-370.
105. Calvaresi, E.C., Hergenrother, P.J. Glucose conjugation for the specific targeting and treatment of cancer // *Chem. Sci.* 2013. V. 4. №. 6. P. 2319-2333.
106. Dyshlovoy, S.A., Pelageev, D.N., Hauschild, J., Borisova, K.L., Kaune, M., Krisp, C., Venz, S., Sabutskii, Y.E., Khmelevskaya, E.A., Busenbender, T., Denisenko, V.A., Pokhilo, N.D., Atopkina, L.N., Graefen, M., Schlüter, H., Stonik, V.A., Bokemeyer, C., Anufriev, V.P., von Amsberg, G. Successful Targeting of the Warburg Effect in Prostate Cancer by Glucose-Conjugated 1,4-Naphthoquinones // *Cancers* 2019. V. 11. №. 11. P. 1690.
107. Tomaszowski, K.H., Hellmann, N., Ponath, V., Takatsu, H., Shin, H.W., Kaina, B. Uptake of glucose-conjugated MGMT inhibitors in cancer cells: role of flippases and type IV P-type ATPases // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. №. 1. P. 13925.
108. Reinhard, J., Eichhorn, U., Wiessler, M., Kaina, B. Inactivation of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase by glucose-conjugated inhibitors // *Int. J. Cancer* 2001. V. 93. №. 3. P. 373-379.

109. Schimmer, A.D., Jitkova, Y., Gronda, M., Wang, Z., Brandwein, J., Chen, C., Gupta, V., Schuh, A., Yee, K., Chen, J., Ackloo, S., Booth, T., Keays, S., Minden, M.D. A phase I study of the metal ionophore clioquinol in patients with advanced hematologic malignancies // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012. V. 12. №. 5. P. 330-336.
110. Calvaresi, E., Hergenrother, P. ChemInform Abstract: Glucose Conjugation for the Specific Targeting and Treatment of Cancer // *Chem. Sci.* 2013. V. 4. №. P. 2319-2333.
111. Oliveri, V., Giuffrida, M.L., Vecchio, G., Aiello, C., Viale, M. Gluconjugates of 8-hydroxyquinolines as potential anti-cancer prodrugs // *Dalton Trans.* 2012. V. 41. №. 15. P. 4530-4535.
112. Molejon, M.I., Weiz, G., Breccia, J.D., Vaccaro, M.I. Glycoconjugation: An approach to cancer therapeutics // *World journal of clinical oncology* 2020. V. 11. №. 3. P. 110-120.
113. Lee, H.Y., Kwon, J.T., Koh, M., Cho, M.H., Park, S.B. Enhanced efficacy of 7-hydroxy-3-methoxycadalene via glycosylation in in vivo xenograft study // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. V. 17. №. 22. P. 6335-6339.
114. Riedel, T., Cavin, S., van den Bergh, H., Krueger, T., Liaudet, L., Ris, H.-B., Dyson, P.J., Perentes, J.Y. Chemo-manipulation of tumor blood vessels by a metal-based anticancer complex enhances antitumor therapy // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. №. 1. P. 10263.
115. Gonchar, M.R., Maturov, E.M., Burdina, T.A., Zava, O., Ridel, T., Milaeva, E.R., Dyson, P.J., Nazarov, A.A. Ruthenium(II)–arene and triruthenium-carbonyl cluster complexes with new water-soluble phosphites based on glucose: Synthesis, characterization and antiproliferative activity // *J. Organomet. Chem.* 2020. V. 919. №. P. 121312.
116. Nifant'ev, E.E. The phosphorylation of cellulose // *Russ. Chem. Rev.* 1965. V. 34. №. P. 942-949.
117. Wagner, C.E., Jurutka, P.W., Marshall, P.A., Groy, T.L., van der Vaart, A., Ziller, J.W., Furnick, J.K., Graeber, M.E., Matro, E., Miguel, B.V., Tran, I.T., Kwon, J., Tedeschi, J.N., Moosavi, S., Danishyar, A., Philp, J.S., Khamees, R.O., Jackson, J.N., Grupe, D.K., Badshah, S.L., Hart, J.W. Modeling, synthesis and biological evaluation of potential retinoid X receptor (RXR) selective agonists: novel analogues of 4-[1-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethynyl]benzoic acid (bexarotene) // *J. Med. Chem.* 2009. V. 52. №. 19. P. 5950-5966.
118. Uson, R., Laguna, A., Laguna, M., Briggs, D., Murray, H., Fackler, J. (Tetrahydrothiophene)Gold(I) or Gold(III) Complexes / Ed. by. 2007. PP.85-91

119. Gonchar, M.R., Ninin, F.S., Mazur, D.M., Lyssenko, K.A., Milaeva, E.R., Nazarov, A.A. Organometallic Iridium Complexes with Glucose Based Phosphite Ligands // *Inorganics* 2023. V. 11. №. 3. P. 124.
120. Krause, L., Herbst-Irmer, R., Sheldrick, G.M., Stalke, D. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination // *J. Appl. Crystallogr.* 2015. V. 48. №. Pt 1. P. 3-10.
121. Sheldrick, G. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr. Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* 2015. V. 71. №. P.
122. Sheldrick, G.M. SHELXT - integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.* 2015. V. 71. №. Pt 1. P. 3-8.
123. Матнуров, Е.М. Соединения золота и рутения с фосфитными лигандами на основе глюкозы как перспективные антипролиферативные агенты: Дипломная Работа. Москва, 2021. 72 p.
124. Gonchar, M.R., Ninin, F.S., Milaeva, E.R., Nazarov, A.A. Hydrolytically stable organometallic ruthenium complexes with glucose-based phosphite ligands // *Russ. Chem. Bull.* 2022. V. 71. №. 5. P. 962-966.