

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Берсенева Дарья Артемовна

**Комплексы оловоорганических соединений с фрагментами
стероидов как антипролиферативные агенты**

1.4.16. Медицинская химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор

Милаева Елена Рудольфовна

кандидат химических наук

Шпаковский Дмитрий Борисович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1. Онкологические заболевания	10
1.2. Химиотерапия и цисплатин	11
1.3. Биологическая активность соединений Sn(IV) в качестве антипролиферативных агентов	12
1.4. Антипролиферативная активность оловоорганических комплексов с O-донорными лигандами	20
1.5. Биологическая активность оловоорганических комплексов с S-донорными лигандами	38
1.6. Оловоорганические комплексы с N-донорными лигандами	45
1.7. Производные желчных кислот и их биологическая активность	49
1.8. Соединения Sn(IV) с лигандами стероидной природы	54
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	57
2.1. Синтез и антипролиферативная активность оловоорганических комплексов с желчными кислотами	58
2.2. Комплексы оловоорганических соединений с противоопухолевым препаратом абиратерон	76
2.3. Синтез и антипролиферативная активность комплексов оловоорганических соединений с N, S-донорными лигандами	84
2.4. Влияние оловоорганических соединений на полимеризацию тубулина	90
2.5. Исследование возможности связывания оловоорганических комплексов с мишенью цитохром P450	95
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	99
3.1. Исходные реагенты и растворители	99
3.2. Оборудование	99
3.3. Синтез соединений	100
3.4. Рентгеноструктурные исследования	114
3.5. CUPRAC-тест	114
3.6. Исследования <i>in vitro</i>	115
3.6.1. Культивирование клеток	115
3.6.2. МТТ-тест	115
3.6.3. Исследование апоптоза	116
3.6.4. Исследование клеточного цикла	116

3.6.5. Ингибирование липоксигеназы	117
3.6.6. Полимеризация тубулина и микротубулоассоциированных белков	117
3.6.7. Ингибирование фермента цитохрома P450 17A1	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	123

ВВЕДЕНИЕ

Рак - группа онкологических заболеваний, составляющих социально-значимую проблему и являющихся причиной каждой шестой смерти в мире. Несмотря на значительный прогресс в данной области и, в частности, в химиотерапии, смертность от этих заболеваний неуклонно продолжает возрастать. В настоящее время в половине терапевтических схем для лечения опухолевых заболеваний используются дорогостоящие препараты платины, однако их эффективность показана на ограниченном числе опухолей, а зачастую их применение становится неэффективным ввиду возникновения первичной или приобретённой устойчивости либо приводит к серьёзным побочным эффектам, обусловленным их высокой токсичностью. Для преодоления этих ограничений активно ведется поиск новых мишеней для потенциальных лекарственных препаратов, осуществляется модификация структуры путем введения биологически активных молекул, способных специфически взаимодействовать с целевыми мишенями, а также разрабатываются альтернативные методы доставки в организм. Особый интерес представляют соединения других металлов, в частности соединения Ru, Au, Sn, а также их комплексы с различными лигандами. Изменение лигандного окружения исследуемых соединений может значительно повысить их антипролиферативную активность, способствовать увеличению селективности и улучшать тропность препарата к опухоли.

Актуальность темы. Исследования металлоорганических и координационных соединений металлов в качестве потенциальных химиотерапевтических препаратов берут начало с середины XX века. Это направление исследований особенно актуально в поиске методов борьбы с раковыми заболеваниями, для которых требуется создание новых химиотерапевтических средств, способных повысить селективное уничтожение раковых клеток. В отличие от цисплатина и родственных платиносодержащих препаратов, оловоорганические соединения обладают способностью обеспечить более высокую селективность действия на клетки, что может снизить токсичность для нормальных тканей, улучшить фармакологический профиль и снизить побочные эффекты. В последние годы большое внимание уделяется соединениям олова с различными органическими лигандами, включая аминокислоты и пептиды, поскольку для них характерна выраженная антибактериальная, противовирусная и другие виды активности. Кроме того, большинство соединений Sn(IV) проявляют антипролиферативную активность по отношению к раковым клеткам, устойчивым к цисплатину, что актуально для терапии цисплатин-резистентных форм рака.

Использование лигандов, имеющих стероидный остов, для модификации оловоорганических лекарственных кандидатов представляет собой инновационный подход,

направленный на усиление их антипролиферативной активности и селективности. Стероиды в сочетании с ионом Sn(IV) могут модулировать взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами, что не только улучшает целевую доставку препарата, но и способствует его эффективному воздействию на раковые клетки. Этот подход открывает новые перспективы в разработке инновационных антиканцерогенных терапевтических схем с использованием соединений олова.

Степень разработанности темы. В литературе имеются многочисленные упоминания о свойствах низкомолекулярных оловоорганических соединениях, однако, сведения о фармакологической активности оловоорганических производных с различными представителями класса стероидов как эффективных противоопухолевых агентах весьма ограничены, их биологическая активность изучена на единичных примерах, а также отсутствует систематизация данных о механизмах противоопухолевого действия. Настоящая работа посвящена решению задач, обобщению полученных результатов и прогнозированию путей развития данного направления.

Целью данной работы является синтез новых оловоорганических комплексов с лигандами стероидной структуры, изучение их антипролиферативного действия *in vitro* и основных механизмов противоопухолевой активности и определение взаимосвязи «структура-активность».

Задачи работы

- 1) Разработка синтетических подходов для получения оловоорганических соединений, содержащих фрагменты желчных кислот стероидной природы.
- 2) Синтез комплексов олова с лигандами на основе абиратерона - препарата стероидной структуры для лечения рака предстательной железы.
- 3) Исследование физико-химических характеристик полученных новых соединений Sn(IV).
- 4) Изучение пролиферативной и/или антипролиферативной активности полученных соединений Sn(IV) *in vitro* на клеточных линиях рака человека и неопухолевых клетках, а также установление взаимосвязи «структура-активность».
- 5) Выбор соединений-хитов и установление возможных механизмов их антипролиферативной активности.

Методология и методы исследования

В работе состав и структура соединений установлена с использованием следующих физико-химических методов: ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , ИК спектроскопия, элементный анализ, а также РСА. Оценку пролиферативной/антипролиферативной активности полученных соединений *in vitro* осуществляли на клеточных линиях рака человека и условно нормальных

клетках в спектрофотометрическом МТТ-тесте. Механизм цитотоксического действия и антипролиферативной активности соединений исследовали с применением проточной цитофлуориметрии.

Научная новизна. Предложен синтетический подход для получения соединений олова с лигандами на основе стероидных кислот, исследованы их физико-химические свойства и стабильность в буферных растворах. Впервые получены комплексы Sn(IV) с абиратероном и ацетатом абиратерона. Обнаружена противоопухолевая активность полученных соединений *in vitro* на серии клеточных линий рака человека, проведено сравнение действия соединений на неопухолевых клетках, по результатам скрининга отобраны наиболее перспективные соединения-хиты для расширенных доклинических исследований. Изучен механизм противоопухолевого действия соединений *in vitro*.

Практическая значимость. Впервые получены оловоорганические соединения с фрагментами стероидных кислот, а также серия комплексов олова с противоопухолевым препаратом абиратерон, наработаны экспериментальные образцы.

Исследована стабильность полученных соединений Sn(IV) в растворах.

Полученные данные об антипролиферативной активности *in vitro* соединений олова позволили выбрать соединения-хиты, обладающие наиболее высокой активностью (комплексы трифенил- и трибутилолова с лигандами на основе препарата абиратерон) для последующих испытаний биологической и фармакологической активностей.

Положения, выносимые на защиту

1. Перспективным методом создания новых антипролиферативных агентов является введение в структуру комплексов олова (IV) в качестве лигандов производных стероидной структуры, а также N- и S-донорных лигандов.

2. Включение в состав оловоорганических комплексов противоопухолевого препарата абиратерона обеспечивает их селективную антипролиферативную активность против клеток рака предстательной железы благодаря комбинированному действию оловоорганического фрагмента и фармакологически активного лиганда.

3. Цитотоксическая активность синтезированных комплексов определяется природой органических заместителей при атоме олова и структурой лиганда. Наибольшую активность проявляют производные трифенилолова, значения IC_{50} которых лежат в наномолярном диапазоне (120–430 нМ).

4. Антипролиферативный механизм действия новых оловоорганических комплексов реализуется через индукцию апоптоза, воздействие на клеточный цикл, а также ингибирование полимеризации тубулина.

5. Механизм противоопухолевого действия комплексов олова с абиратероном

включает их распад с высвобождением лиганда и последующее аллостерическое связывание оловоорганического фрагмента с цитохромом P450 17A1 (CYP17A1).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в планировании и постановке задач исследования, проведении синтетической работы по получению новых оловоорганических комплексов, их очистке и интерпретации физико-химических исследований (ИК- и ЯМР-спектроскопия, элементный анализ, PCA), и обобщении полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях. Автором лично проведен синтез и характеристика новых соединений олова, предложены и оптимизированы методики их получения. В рамках биологических исследований автор принимал непосредственное участие в планировании экспериментов, анализе и интерпретации данных антипролиферативной активности, полученных методом МТТ-теста, результатов по изучению апоптоза и клеточного цикла методом проточной цитофлуориметрии, а также данных по сокультивированию клеточных линий. Во всех опубликованных в соавторстве работах по теме диссертационной работы вклад автора (Берсеновой Д.А.) является определяющим. В работе, посвященной анализу токсичности и фармакологической активности оловоорганических комплексов, автором проведен анализ литературных данных, систематизация и обобщение информации, а также подготовлен текст рукописи¹ (личный вклад 20%). В исследовании по синтезу и антипролиферативной активности новых комплексов олова с фрагментом абиратерона автором разработана методика, осуществлен синтез соединений, проанализированы биологические данные и подготовлен текст² (личный вклад 60%). Автором выполнен синтез и характеристика комплексов олова с гетероциклическими тиамидами, проведен анализ их антипролиферативной активности и подготовлен текст рукописи³ (личный вклад 50%). При изучении цитотоксической активности карбоксилатов олова на основе полициклических желчных кислот и синтетических антиоксидантов автором проведен синтез, физико-химическая характеристика

¹ Dodokhova M.A., Kotieva I.M., Alkhusein-Kulyaginova M.S., Kotieva V.M., Kotieva E.M., Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Silin N.S., Gulyan M.V., Milaeva E.R. Organotin Complexes—Candidates for Antitumor Agents: Toxicity vs. Pharmaceutical Activity // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2025. – Vol. 19, No. 1. – P. 1-20. – DOI 10.1134/S1990750824600791. – EDN DQGFJR. Импакт-фактор 0.206 (SJR), 2.31 п.л., доля вклада 20%.

² Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Oprunenko Yu.F., Britikov V.V., Britikova E.V., Milaeva E.R. Synthesis and antiproliferative activity of novel organotin complexes bearing abiraterone drug // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, No. 1. – P. 22-24. – DOI 10.1016/j.mencom.2024.01.007. – EDN CMRAWW. Импакт-фактор 1.7 (JIF), 0.35 п.л., доля вклада 60%.

³ Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Nikitin E.A., Goncharenko V.E., Gracheva Yu.A., Lyssenko K.A., Oprunenko Yu.F., Milaeva E.R. Anticancer Activity of New Organotin Complexes with Heterocyclic Thioamides // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. – 2023. – Vol. 49, No. 9. – P. 622-630. – DOI 10.1134/s1070328423600559. – EDN YNHOBY. Импакт-фактор 1.1 (JIF), 1.04 п.л., доля вклада 50%

соединений, анализ данных по цитотоксичности и подготовка текста⁴ (личный вклад 50%). Кроме того, в обзоре, посвященном селективным противоопухолевым агентам на основе комплексов олова и золота, автором проведен анализ и систематизация современных данных, а также подготовлен текст рукописи⁵ (личный вклад 20%).

Апробация работы и публикации.

Результаты работы были представлены на Всероссийских конференциях с международным участием: 6-я Российская конференция по медицинской химии МЕДХИМ 2024, 1-4 июля 2024, г. Нижний Новгород; IX Всероссийская конференция по химии полиядерных соединений и кластеров «Кластер-2022», 4-7 октября 2022, г. Нижний Новгород; Международная научно-практическая конференция «Белорусские лекарства», 23-25 ноября 2022, г. Минск, Беларусь; XII Всероссийская научная конференция с международным участием и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ», 29 ноября-02 декабря 2022, г. Киров; Весенняя школа-конференция ХимРар по медицинской химии «МедХимРар-21», 29-30 марта 2021, Московская обл., г. Химки; XXVIII и Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2021», 12-23 апреля 2021, г. Москва; XXVII Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2020», 10-27 ноября 2020, г. Москва; 4-ая Российская конференция по медицинской химии, 9-14 июня 2019, г. Екатеринбург; XI Международная Конференция по химии для молодых ученых Mendeleev 2019, 9-13 сентября 2019, г. Санкт-Петербург; VII Международная научная конференция «Новые функциональные материалы и высокие технологии», 23-27 сентября 2019, Тиват, Черногория.

По результатам работы опубликовано 5 статей в журналах, индексируемых базами данных (Web of Science, Scopus, RSCI) и рекомендованных в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ № 20-03-00471) и Российского научного фонда (РНФ № 22-23-00295, № 22-63-00016).

Структура и объем работы. Работа состоит из введения, трех глав, включающих

⁴ Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D., Gracheva Y.A., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids // Journal of Organometallic Chemistry. – 2020. – Vol. 909. – P. 121089. – DOI 10.1016/j.jorganchem.2019.121089. – EDN PYBHOE. Импакт-фактор 2.4 (JIF), 1.16 п.л., доля вклада 50%.

⁵ Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., Nikitin E.A., Berseneva D.A. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review // Pure and Applied Chemistry. – 2020. – Vol. 92, No. 8. – P. 1201-1216. – DOI 10.1515/pac-2019-1209. – EDN ASZKKY. Импакт-фактор 2.0 (JIF), 1.85 п.л., доля вклада 20%

обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, а также заключения, списка литературы и списка обозначений и сокращений. Общее количество страниц: 136. Основная часть работы содержит 87 рисунков и 26 таблиц; список литературы включает 149 наименований.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР ⁶

1.1. Онкологические заболевания

Онкологические (раковые) заболевания представляют собой сложный медицинский и биологический феномен, основанный на различных молекулярных и клеточных изменениях в организме [1]. Возникновение злокачественной опухоли связано с накоплением генетических и эпигенетических изменений в клетках, которые приводят к потере нормального контроля над клеточным циклом [2]. В отличие от нормальных клеток, раковые клетки обладают способностью к неограниченному делению и не зависят от внешних сигналов регуляции, что обуславливает их аномальный рост и способность к образованию метастазов. Клеточный цикл играет ключевую роль в нормальном функционировании клеток, включая процессы деления, роста и восстановления повреждённых тканей. Он состоит из нескольких фаз: интерфазы, включающей фазы G₁, S и G₂, и митоза, включающую профазу, метафазу, анафазу и телофазу. Регуляция этих фаз тщательно скоординирована, чтобы обеспечить правильное развитие и функционирование клеток. В раковых клетках эта координация нарушена, что приводит к неограниченному и неструктурированному делению клеток, образованию аномальных клеточных популяций и, в итоге, к формированию злокачественной опухоли [3].

В настоящее время основными методами лечения онкологических заболеваний являются хирургическое удаление опухоли, радиотерапия, иммунотерапия и химиотерапия. Химиотерапия остаётся одним из важнейших подходов благодаря способности

⁶ При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1. Dodokhova M.A., Kotieva I.M., Alkhusein-Kulyaginova M.S., Kotieva V.M., Kotieva E.M., Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Silin N.S., Gulyan M.V., Milaeva E.R. Organotin Complexes—Candidates for Antitumor Agents: Toxicity vs. Pharmaceutical Activity // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2025. – Vol. 19, No. 1. – P. 1-20. – DOI 10.1134/S1990750824600791. – EDN DQGFJR. Импакт-фактор 0.206 (SJR), 2.31 п.л., доля вклада 20%.
2. Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Oprunenko Yu.F., Britikov V.V., Britikova E.V., Milaeva E.R. Synthesis and antiproliferative activity of novel organotin complexes bearing abiraterone drug // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, No. 1. – P. 22-24. – DOI 10.1016/j.mencom.2024.01.007. – EDN CMRAWW. Импакт-фактор 1.7 (JIF), 0.35 п.л., доля вклада 60%.
3. Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Nikitin E.A., Goncharenko V.E., Gracheva Yu.A., Lyssenko K.A., Oprunenko Yu.F., Milaeva E.R. Anticancer Activity of New Organotin Complexes with Heterocyclic Thioamides // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. – 2023. – Vol. 49, No. 9. – P. 622-630. – DOI 10.1134/s1070328423600559. – EDN YNHOBY. Импакт-фактор 1.1 (JIF), 1.04 п.л., доля вклада 50%.
4. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D., Gracheva Y.A., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2020. – Vol. 909. – P. 121089. – DOI 10.1016/j.jorganchem.2019.121089. – EDN PYBHOE. Импакт-фактор 2.4 (JIF), 1.16 п.л., доля вклада 50%.
5. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., Nikitin E.A., Berseneva D.A. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review // *Pure and Applied Chemistry*. – 2020. – Vol. 92, No. 8. – P. 1201-1216. – DOI 10.1515/pac-2019-1209. – EDN ASZKKY. Импакт-фактор 2.0 (JIF), 1.85 п.л., доля вклада 20%.

химиотерапевтических препаратов воздействовать на быстро делящиеся раковые клетки, и тем самым замедлять или останавливать рост опухоли [4]. Преимуществами химиотерапии являются её системный характер, способность уничтожать раковые клетки в различных органах и тканях, а также возможность комбинировать различные препараты для повышения эффективности лечения.

За прошедшие 100 лет имеется более 3,2 млн. литературных ссылок, затрагивающих проблему онкологических заболеваний по данным международной библиографической базы химических данных Chemical Abstracts (Рисунок 1), в последние десятилетия наблюдается резкое увеличение числа публикаций по данной теме, в частности за 2024 год опубликовано более 161000 ссылок.

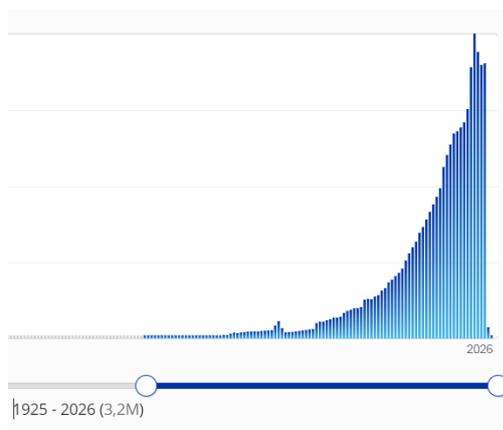


Рисунок 1. Диаграмма роста числа цитирований, посвященных онкологическим заболеваниям по годам по данным Chemical Abstracts за 1925-2025 г.г. (<https://scifinder-n.cas.org/>).

1.2. Химиотерапия и цисплатин

Цисплатин - наиболее широко используемый противоопухолевый препарат, который занимает центральное место в терапии онкологических заболеваний [5-7]. Открытие цисплатина в 1965 году заложило основы для развития платиновой химиотерапии, ставшей прорывом в лечении различных форм рака [8]. В клинической практике этот препарат применяется для лечения различных типов рака, включая рак яичников, мочевого пузыря, легких, шеи и головы, однако он также обладает токсичностью для нормальных клеток, что ограничивает его дозу и применение в клинической практике. Низкая проницаемость данного соединения через гематоэнцефалический барьер ограничивает его эффективность в лечении раковых опухолей в головном мозге. Срок полувыведения цисплатина составляет от 1 до 2 дней, что требует частых и регулярных курсов лечения для поддержания терапевтической концентрации в организме пациента, его использование сопровождается также серьезными побочными эффектами, включая тошноту, рвоту, миелосупрессию, нейро- и нефротоксичность. Более того, резистентность раковых клеток к цисплатину представляет

собой значительную проблему, с которой сталкиваются многие пациенты в процессе лечения [9]. Это ограничивает эффективность препарата и его аналогов (карбоплатина, оксалиплатина) на поздних стадиях рака и подчёркивает необходимость поиска новых аналогов или комбинаций лекарств для преодоления этой проблемы.

Механизм действия цисплатина хорошо изучен и основан на его способности образовывать аддукты с ДНК, что приводит к нарушению структуры ДНК и блокировке клеточного деления. Препараты платины активируют сигнальные пути, ведущие к активации апоптоза в раковых клетках [10].

1.3. Биологическая активность соединений Sn(IV) в качестве антипролиферативных агентов

Оловоорганические соединения широко применяются в промышленности и сельском хозяйстве в трех основных областях, а именно как стабилизаторы для предотвращения термической деструкции поливинилхлорида (ПВХ), промышленные и сельскохозяйственные биоциды и каталитические агенты [11]. Пристальный интерес ученых к оловоорганическим соединениям связан с возможностью проявления ими широкого спектра активностей при действии на биологические системы. В XX веке были открыты медицинские средства на основе олова, однако, они не получили широкого клинического применения из-за наличия у них выраженной токсичности. Комплексы Sn(IV) классифицируют по числу входящих в их молекулу органических фрагментов (R): моно- (R_3SnL), ди- (R_2SnL_2), три- (R_3SnL) или тетраорганические производные (R_4SnL), которые изучены в качестве противоопухолевых агентов.

Оловоорганические соединения в последнее время привлекают все большее внимание с момента открытия их противоопухолевой активности [12-14]. Исследования широкого спектра ди- и три-оловоорганических соединений с различными донорными лигандами выявили несколько соединений, обладающих противоопухолевыми свойствами *in vitro* в отношении различных гематологических злокачественных новообразований и солидных опухолей [15-18]. Эти соединения проявляют меньшую токсичность, но более высокую антипролиферативную активность, обладают улучшенными характеристиками по метаболизированию и меньшим числом побочных эффектов по сравнению с препаратами платины [19, 20]. Оловоорганические соединения обладают меньшей токсичностью, чем препараты платины, а также не вызывают столь серьезного побочного действия и не приводят к развитию резистентности опухолевых клеток.

Органические группы R и лиганды L, связанные с атомом олова, оказывают значительное влияние на антипролиферативную активность комплексов Sn(IV). В случае

триорганических производных олова (R_3SnL) именно фрагмент R определяет возможность проявления цитотоксической активности, в то время как лиганд L способствует транспорту молекулы к раковой опухоли, где происходит гидролиз с высвобождением производного олова [21]. Среди множества возможных лигандов помимо карбоксилатов наиболее распространенными являются галогены, в частности хлориды трибутил- и трифенилолова - самые изучаемые соединения при исследованиях противоопухолевых свойств. Bu_3SnCl обладал большей цитотоксичностью по отношению к клеткам рака молочной железы MCF-7, тогда как Ph_3SnCl оказался более цитотоксичным на клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-231 [22]. Предполагается, что более высокая токсичность Bu_3SnCl на клетках MCF-7 может быть связана с эстрогенной активностью этого соединения.

Хлорид, бромид и иодид трибутилолова в целом оказались более цитотоксичными, тогда как гидриды трибутил- и трифенилолова обладали схожей цитотоксичностью на примере клеток MDA-MB-231, а наименее цитотоксичным в этой серии оказался Ph_3SnOH . Оценка апоптотической активности с использованием анализа с аннексином V и диацетатом флуоресцеина показала, что производные трибутилолова индуцируют апоптоз значительно раньше, чем производное трифенилолова. При сравнении активности триорганических производных олова (Bu_3SnX , $X=Cl, Br, I, H$; Ph_3SnX , $X=Cl, H$) обнаружено, что трибутильные производные активируют каспазу-3 и каспазу-7 быстрее, чем положительный контроль (стауроспорин) или Ph_3SnX [23].

Хлорид триметилолова (ТМТ) вызывает у млекопитающих значительные повреждения мозга, преимущественно в гиппокампе, что сопровождается расстройством различных форм поведения, а также провоцирует судорожную активность. Изучено влияние однократной инъекции ТМТ в дозе 7,5 мг/кг на способность к обучению крыс в тесте лабиринт [24]. Введение ТМТ вызывало дозозависимую дисфункцию почек у крыс за счет цитотоксического действия на клетки эпителия проксимальных канальцев [25]. Оценка субхронической токсичности ацетата трибутилолова (ТВТА) и ацетата трифенилолова (ТРТА) на крысах (16, 8 или 4 мг ТВТА / кг и 20, 10 или 5 мг ТРТА / кг) при длительном воздействии выявила гистопатологические поражения легких, печени, кишечника и почек [26].

Число исследований, посвященных изучению механизмов действия оловоорганических соединений на живые организмы и биохимические процессы неуклонно растет. Разнообразные механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений описываются в ряде обзоров [27, 28].

Препараты олова как правило действуют на клеточном уровне, взаимодействуя с различными мишенями. Оловоорганические соединения обладают высокой растворимостью в липидах, что способствует лучшему транспорту к участкам реакции и непосредственному

взаимодействию с клеточными мембранами. Атом Sn(IV) искажает структуру белка, что приводит к потере его функциональности из-за взаимодействия со свободными SH-группами цистеина, присутствующими в белках. Противоопухолевый эффект может быть обусловлен связыванием ионов Sn(IV) с молекулами ДНК в раковых клетках, вызывающим повреждение ДНК, блокирующим деление раковых клеток и приводящим к их гибели [29].

Внешние (рецепторы смерти) и внутренние (митохондриальные) пути апоптоза

Апоптоз – важный механизм предотвращения канцерогенеза, т.е. роста раковых клеток путем уничтожения нежелательных клеток за счет включения внутреннего процесса запрограммированной гибели и разрушения ДНК. Соединения Sn оказались перспективными химиотерапевтическими средствами для гибели раковых клеток из-за их способности вызывать апоптоз [17, 30]. Этот механизм действия является ключевым в проявлении антипролиферативной активности соединений олова. Способность к взаимодействию с различными мишенями в клетке позволяет снижать вероятность развития резистентности и улучшать терапевтический результат [31]. Клеточный апоптоз осуществляется либо индукцией выработки клетками активных метаболитов кислорода (АМК) при действии соединений со связью Sn-C, либо за счет нарушения проницаемости мембран митохондрий [32].

Проапоптотические и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 играют ключевую роль в активации либо внутреннего (митохондриального), либо внешнего пути апоптоза, что приводит к высвобождению различных апоптотических медиаторов из митохондрий и к активации каспаз. Каспазы, участвующие в апоптозе, могут быть разделены на две группы в зависимости от их функций: инициаторные каспазы (каспаза-2, каспаза-8, каспаза-9 и каспаза-10) и эффекторные каспазы (каспаза-3, каспаза-6 и каспаза-7). Каспаза-8 преимущественно участвует во внешнем пути апоптоза, тогда как каспаза-9 задействована во внутреннем пути. Инициаторные каспазы запускают сигнал апоптоза, а эффекторные каспазы осуществляют протеолиз, приводящий к гибели клетки [33, 34].

Использование аминокислот и их производных в качестве лигандов, известных своей биологической активностью, не только расширяет структурное разнообразие комплексов олова, но и способствует их проникновению через клеточную мембрану. Например, комплекс трифенилолова с триэтиламмонийной солью N-фталоилглицина (**1**, Рисунок 2) индуцировал апоптоз через внешний путь, повышая уровень каспазы-8 и каспазы-3, тогда как уровни каспазы-2 и каспазы-9 оставались на базальном уровне в клеточной линии колоректальной карциномы DLD-1. Активация каспаз этим комплексом происходила быстрее, чем при использовании цисплатина [35]. Вальпроат трибутилолова (**2**) вызывал апоптоз через оба

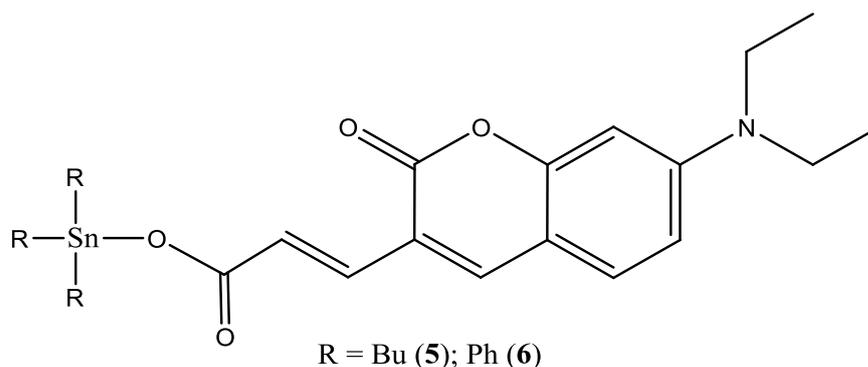


Рисунок 3. Структуры карбоксилатов олова **5, 6**.

Производное трибутилолова с D-(+)-галактурановой кислотой (**7**, Рисунок 4) увеличивало популяцию клеток на ранней стадии апоптоза (21,5% в MCF-7 и 22,1% в HCT-116) [40].

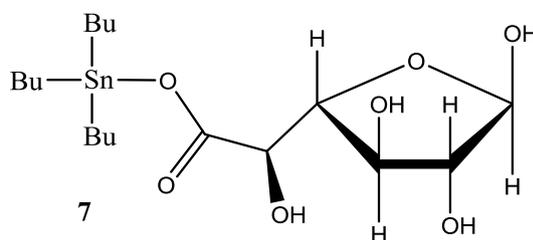


Рисунок 4. Структура D-(+)-галактуроната трибутилолова (**7**).

Карбоксилат трифенилолова на основе *N*-*tert*-бутоксикарбонил-L-орнитина (**8**, Рисунок 5) активировал p53-зависимый митохондриальный путь апоптоза, образование АМК и приток Ca^{2+} в цитозоль в клетках HepG2 [41]. Карбоксилаты трибутил- и трифенилолова с лауриновой кислотой (**9, 10**, Рисунок 5) усиливали активность глутатионпероксидазы и пероксидное окисление липидов в MCF-7, указывая на гибель клеток, связанную с развитием окислительного стресса и частичным некрозом [42].

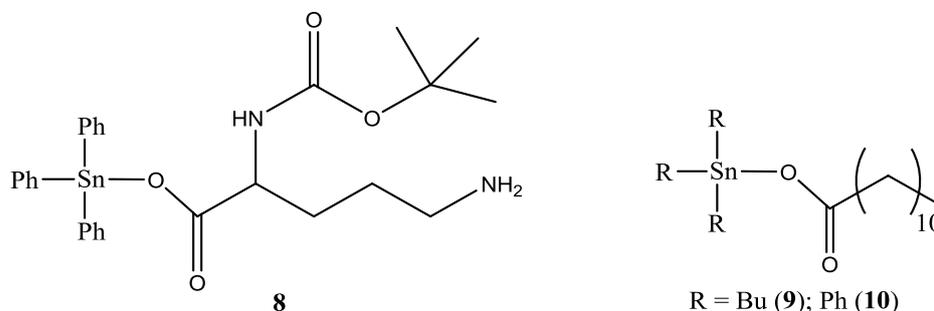


Рисунок 5. Структуры карбоксилатов трифенилолова на основе *N*-*tert*-бутоксикарбонил-L-орнитина (**8**), трибутил- и трифенилолова с лауриновой кислотой (**9, 10**).

Сигнальные пути ретиноевой кислоты и пероксисомного пролифератор-активируемого ядерного рецептора (PPAR)

Рецепторы ретиноевой кислоты (RARs), а именно RAR α , RAR β и RAR γ , относятся к суперсемейству ядерных рецепторов факторов транскрипции. Каждый RAR образует гетеродимеры с представителями семейства ретиноидных X-рецепторов (RXR) для регуляции генов, участвующих в росте и выживании клеток. Рецепторы RAR и RXR активируются естественным образом полностью *транс*-ретиноевой кислотой или 9-*цис*-ретиноевой кислотой. Нарушение сигнального пути ретиноевой кислоты связано с канцерогенезом [43]. Активация передачи сигналов RAR–RXR стала потенциальным химиотерапевтическим подходом. Обнаружено, что хлориды трибутиллолова и трифениллолова активируют ядерные рецепторы RXR α , RAR β и RAR γ в клетках MDA-MB-231, причем Ph₃SnCl более эффективен [22]. Предполагалось, что модуляция RAR β способствовала антиметастатическим свойствам, индуцируемым комплексами, поскольку белок RAR β участвует в метастазировании. Это гипотеза подтвердилась, поскольку применение этих соединений снижало миграцию данных клеток за счет конкуренции за сайты связывания 9-*цис*-ретиноевой кислоты в молекуле RXR [44]. Хлориды трибутиллолова и трифениллолова проявляют свойства агонистов ретиноидных X рецепторов или RXR-лигандов, сопоставимые по действию с 9-*цис*-ретиноевой кислотой [45].

В клеточных линиях MCF-7, MDA-MB-231 и 4T1 три(4-фторбензил)олово[(N,N-диизопропилкарбамотиоил)сульфанил]ацетат (**11**) и изоникотинат трибензиллово (**12**) индуцируют апоптоз через оба пути, повышая активность каспаз-3, -8, -9 и вызывая экстернализацию фосфатидилсерина и морфологические изменения, характерные для апоптоза (Рисунок 6) [46]. Эти данные подчеркивают потенциал соединений в модуляции апоптотических процессов для противоопухолевой терапии.

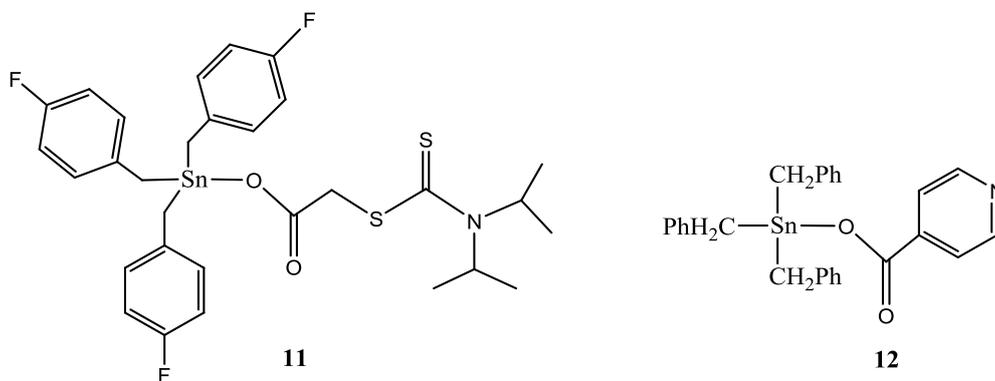


Рисунок 6. Структуры три(4-фторбензил)олово[(N,N-диизопропилкарбамотиоил)сульфанил]ацетата (**11**) и изоникотината трибензиллово (**12**).

Цитотоксическое действие оловоорганических соединений частично обусловлено их влиянием на ключевые процессы клеточного метаболизма. Одним из значимых механизмов

является их способность нарушать репликацию и транскрипцию генетического материала, что приводит к сбоям в клеточном цикле и инициирует программируемую гибель клеток. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что хлориды Bu_2Sn - и Bu_3Sn - подавляют синтез ДНК в тимоцитах крыс, провоцируя апоптоз. Этот процесс сопровождается рядом биохимических изменений: накоплением внутриклеточного Ca, выходом цитохрома C из митохондрий в цитоплазму, активацией каспазного каскада (в частности, эффекторных протеаз) и последующим расщеплением ДНК на фрагменты. Помимо прямого действия на ДНК, производные олова могут опосредованно повреждать геном *in vivo* за счет стимуляции антиоксидантных систем, что вызывает окислительный стресс и нарушение целостности генетического материала [47]. Эти факторы подчеркивают многогранность токсикологического профиля оловоорганических веществ и их потенциал в таргетной терапии онкологических заболеваний.

Индукция окислительного стресса

Изучение роли окислительного стресса в механизмах токсичности оловоорганических соединений остается активно развивающимся направлением исследований. Установлено, что данные вещества способны запускать каскад патологических реакций, включая интенсификацию пероксидного окисления липидов клеточных мембран. Этот процесс сопровождается дисбалансом в системах поддержания гомеостаза, связыванием тиоловых групп (-SH) в белковых структурах, а также снижением концентрации глутатиона — ключевого клеточного антиоксиданта [28].

Важным аспектом является угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза, а также глутатионпероксидазы (Se-зависимые и независимые формы) и глутатионтрансферазы. Дестабилизация мембран проявляется снижением их вязкости, потерей трансмембранного потенциала и повышением проницаемости для протонов (H^+) и ионов кальция (Ca^{2+}), что усугубляет клеточную дисфункцию.

Bu_3SnCl провоцирует генерацию АМК в макрофагах моллюсков и рыб. Помимо этого, Bu_3SnCl стимулирует интенсивное образование карбонильных соединений, в частности, малонового диальдегида (МДА) как маркера окислительной деструкции липидов [48].

Супероксиддисмутаза (SOD) катализирует процесс диспропорционирования супероксид анион-радикала ($O_2^{\cdot -}$) в молекулярный кислород (O_2) и перекись водорода (H_2O_2). Обнаружено, что SOD под действием Bu_3SnCl активируется в печени крыс. Однако через 7 дней после действия данного соединения наблюдается избыточная продукция АМК, что провоцирует развитие окислительного стресса и, как следствие, снижение активности SOD.

Тиоредоксинредуктаза (TrxR) является перспективной мишенью для разработки противоопухолевых агентов, в связи с тем, что она интенсивно экспрессируется в злокачественных клетках. При создании инновационных химиотерапевтических препаратов желательна подавление активности этого фермента. Серия карбоксилатов ди- и трибутилолова (**13-16**, Рисунок 7) проявила избирательную TrxR-ингибирующую активность в микромолярном диапазоне концентраций, а также продемонстрировала выраженную цитотоксичность в отношении клеточных линий аденокарциномы толстой кишки HT-29 и рака молочной железы MCF-7. Наибольшую эффективность показали соединения: 4-метилбензоат трибутилолова **13** и бис-(4-ацетиламинобензоат) дибутилолова **14** [49].

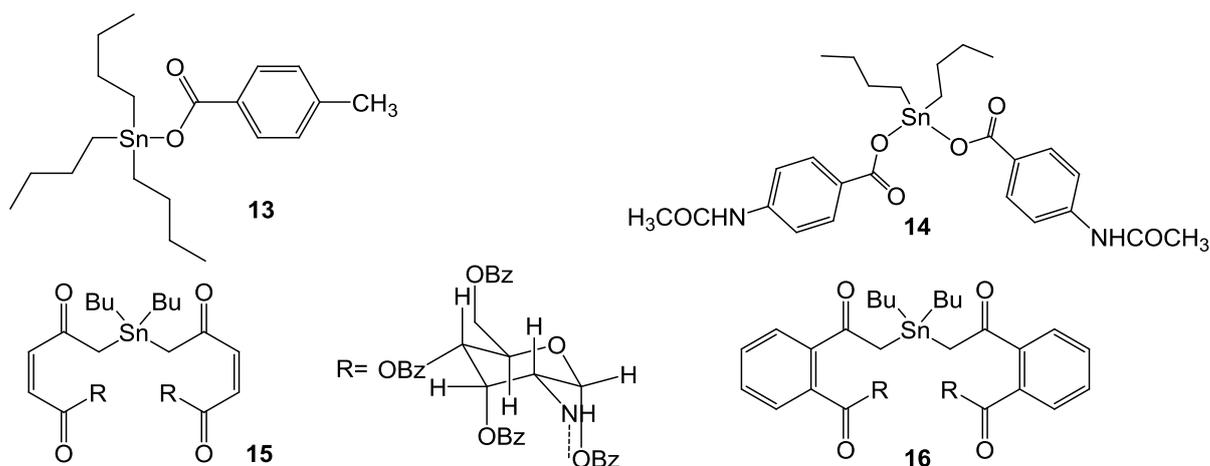


Рисунок 7. Структуры карбоксилатов ди- и трибутилолова **13-16**.

Эти наблюдения подтверждают, что окислительный стресс служит одним из ключевых звеньев в цепи негативных эффектов, вызываемых оловоорганическими соединениями.

Открытие способности данных соединений индуцировать апоптоз стало импульсом для разработки инновационных противоопухолевых препаратов, направленных на селективную активацию механизмов клеточной смерти.

Ростапорфин (фотрекс, пурлитин, олово-этил-этиопурпурин), одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (US Food and Drug Administration, FDA), для лечения возрастной макулярной дегенерации, обладает противоопухолевой и антиметастатической активностью, в связи с чем он активно исследуется как противоопухолевый агент для фотодинамической терапии различных видов рака (Рисунок 8) [50].

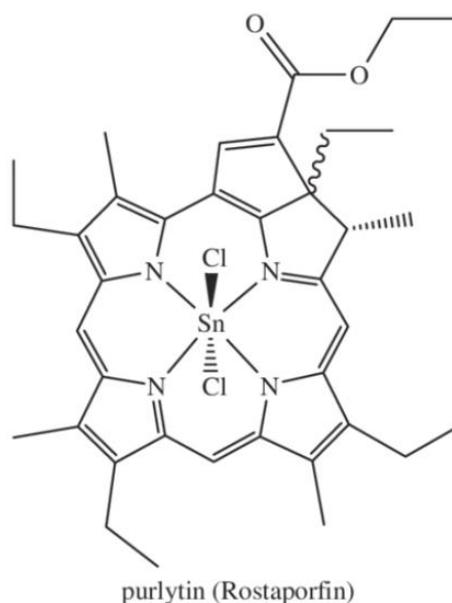


Рисунок 8. Структура растапорфина.

Препарат тестировали на различных линиях опухолевых клеток, включая клетки рака молочной железы (MCF-7), колоректального рака (HCT-116) и меланомы (B16), где он демонстрировал способность подавлять пролиферацию и индуцировать апоптоз. Это соединение олова способно взаимодействовать с различными мишенями в клетке и формировать аддукты с ДНК, что приводит к нарушению ее структуры, ингибированию деления клеток и индукции апоптоза. Его механизм действия связан с ингибированием ангиогенеза и нарушением функций матриксных металлопротеиназ (ММР), что препятствует инвазии и миграции опухолевых клеток. Основными мишенями растапорфина считаются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксные металлопротеиназы (ММР-2 и ММР-9), играющие ключевую роль в прогрессировании злокачественных новообразований. В настоящее время препарат исследуется в качестве потенциального противоопухолевого средства (Фаза III клинического исследования (США) фотосенсибилизатора (λ_{\max} 664nm) для лечения рака предстательной железы) [51], но его клиническое применение остается ограниченным и требует дальнейших испытаний для оценки эффективности и безопасности.

1.4. Антипролиферативная активность оловоорганических комплексов с О-донорными лигандами

Большое внимание исследователей уделяется изучению оловоорганических соединений, содержащих карбоксильные группы, ввиду их уникальных структурных особенностей и высокого биологического потенциала. Многочисленные работы демонстрируют перспективность применения этих соединений в качестве

противоопухолевых агентов, что подтверждается экспериментами *in vitro* на различных клеточных культурах и *in vivo* в условиях живого организма [52-54]. Ключевым параметром, определяющим фармакологические свойства таких соединений, является баланс между их гидрофобными и гидрофильными свойствами. Производные триалкил- и триарилолова демонстрируют выраженную способность подавлять рост клеток, однако их практическому применению препятствует низкая растворимость в водных средах. В связи с этим в последние годы активно разрабатываются методы модификации структуры этих соединений с целью улучшения их гидрофильности.

Синтезирована серия карбоксилатов олова (17-24) с пространственно-затрудненными заместителями (Рисунок 9) [55]. Структура соединений 21, 23 определена методом рентгеноструктурного анализа, выявившим нетипичный гептакоординированный атом Sn в комплексах (Рисунок 10).

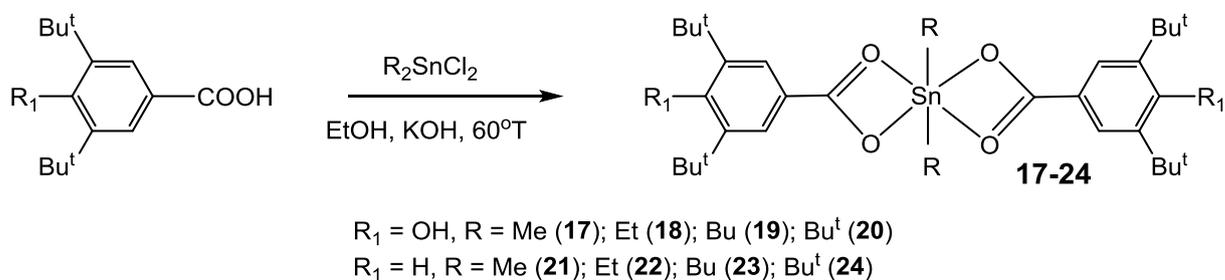


Рисунок 9. Синтез серии карбоксилатов олова (17-24) с пространственно-затрудненными заместителями.

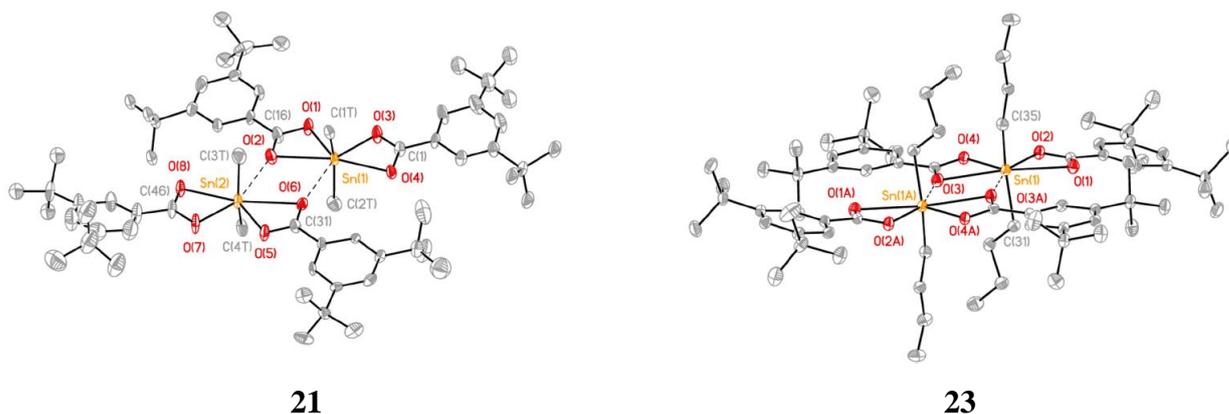


Рисунок 10. Молекулярные структуры комплексов 21 и 23.

Производные дибутил- и ди-*трет*-бутилолова проявляют наибольшую цитотоксичность по данным МТТ-теста (Таблица 1). Антиоксидантную активность соединений оценивали с помощью различных тестов (ДФП, NBT и CUPRAC), а также по способности ингибировать пероксидное окисление липидов при действии липоксигеназы. Присутствие гидроксильной группы в ароматическом кольце лиганда резко повышало

антиоксидантную активность соединений, причем, не оказывая заметного влияния на их антипролиферативные свойства.

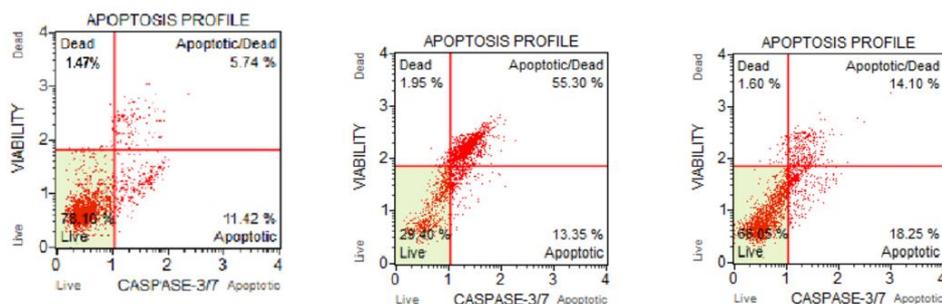
Таблица 1. Значения IC₅₀ для антипролиферативной активности соединений **17-24** и цисплатина в отношении различных раковых и нормальных клеток.

Соединение	IC ₅₀ , μM			
	A549	HCT-116	MCF-7	WI-38
17	н.а.	н.а.	н.а.	75.2±8.0
18	30.3±16.0	44.3±4.5	73.0±17.0	31.5±7.5
19	7.2±4.9	3.0±1.0	2.7±0.1	2.6±0.3
20	1.8±0.2	1.8±0.3	12.6±9.0	0.8±0.1
21	н.а.	н.а.	116.6±50.0	70.5±7.2
22	58.0±5.6	37.2±0.3	23.8±11.5	24.4±5.0
23	4.7±0.6	2.0±0.6	0.5±0.1	0.7±0.1
24	9.8±1.3	4.0±0.7	2.2±0.7	1.4±0.6
цисплатин	19.0±0.9	11.2±1.5	15.2±1.1	16.3±1.9

* н.а.- соединение не активно

Для трех соединений лидеров **20**, **23** и **24** исследовано их влияние на индукцию апоптоза в клетках HCT-116 методом проточной цитометрии. Оказалось, что все соединения интенсивно индуцируют апоптоз. Максимальное количество апоптотических клеток для соединений **20** и **23** находилось в стадии позднего апоптоза, составляя 77-80 % от всех клеток. Соединение **24** также индуцировало апоптоз, но большинство клеток фиксировалось в стадии раннего апоптоза (46 %).

Каспазы являются ключевыми ферментами, регулирующими апоптоз при воздействии проапоптотических сигналов. Исполнительные каспазы непосредственно разрушают клеточные структуры, расщепляя важные белки цитоскелета и другие внутриклеточные компоненты. В данной работе для оценки активации каспаз 3/7 применяли метод проточной цитометрии. Обнаружено, что соединение **20** значительно активирует каспазы 3/7 по сравнению с контролем и соединением **23** (Рисунок 11).



а

б

с

Рисунок 11. Исследования активации каспазы 3/7 соединениями **20** и **23** на клеточной линии НСТ-116 через 24 ч (а - контроль, в - **20**, с - **23**).

Предположительно, что индуцируемый данным комплексом апоптоз реализуется преимущественно через митохондриальный путь.

Синтезированы комплексы олова (**25-28**) на основе 2,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты (Рисунок 12). Рентгеноструктурный анализ комплексов **25** и **26** показал, что они представляют собой четырехъядерные структуры, а комплексы **27** и **28** образуют одномерные зигзагообразные цепочки. Комплекс **25** имеет двумерную плоскую структуру, образованную за счет межмолекулярных водородных связей N–H...O и C–H...O (Рисунок 13). Комплекс **26** создает трехмерный супрамолекулярный каркас с помощью межмолекулярных связей C–H...O и C–H...F. Трехмерные супрамолекулярные каркасы комплексов **27** и **28** возникают за счет межмолекулярных взаимодействий S–O...H.

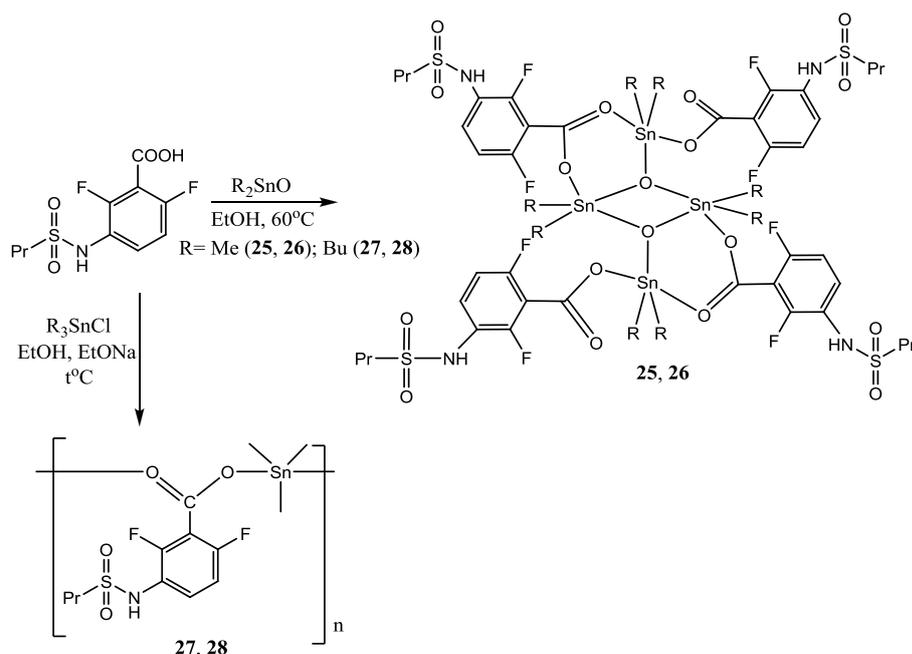


Рисунок 12. Синтез комплексов олова (**25-28**) на основе 2,6-дифтор-3-(пропилсульфонамидо)бензойной кислоты.

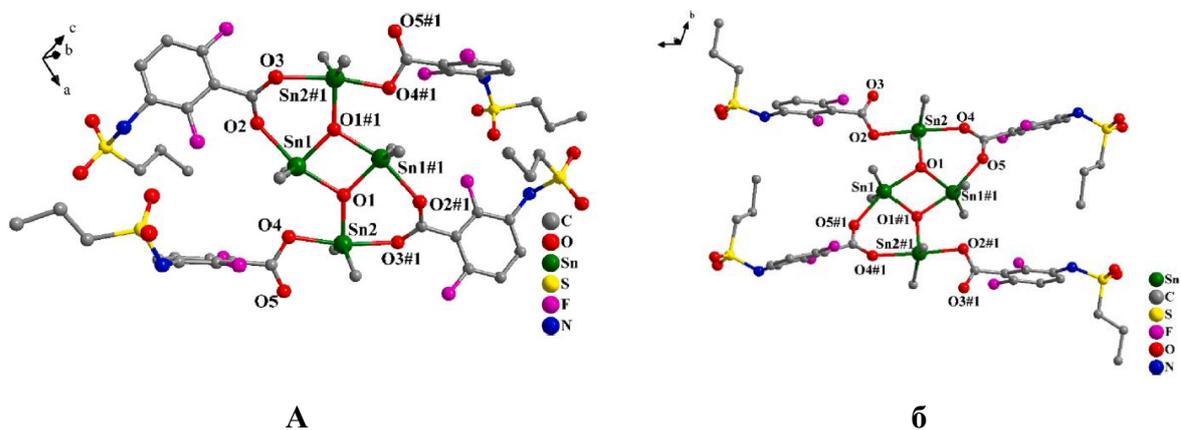


Рисунок 13. Молекулярные структуры комплексов **25** (а) и **26** (б).

Оценка цитостатической активности комплексов **25-28** в отношении клеточных линий HeLa и гепатоцеллюлярной карциномы (HepG-2) показали, что наибольшей активностью обладают соединения **26** и **28** (Таблица 2) [56].

Таблица 2. Значения IC_{50} для исходной кислоты, комплексов **25-28** и цисплатина по отношению к клеткам HeLa и HepG-2.

Соединение	IC_{50} , μM	
	HeLa	HepG-2
исходная кислота	59.67 ± 1.87	54.11 ± 0.48
25	16.38 ± 0.21	29.27 ± 0.29
26	0.53 ± 0.03	1.68 ± 0.03
27	19.34 ± 0.45	45.16 ± 0.54
28	0.97 ± 0.08	2.67 ± 0.06
цисплатин	22.27	21.60

Получены гетеролигандные карбоксилаты три- и дибутилолова $[R_3SnL(N-N')]/[R_2SnL_2(N-N')]$ (**28-33**), где в качестве первичного лиганда использовалась 3-метилбензойная кислота (LH), а в качестве N-N'-донорных гетероциклов – 2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин и 2,9-диметил-1,10-фенантролин (Рисунок 14) [57].

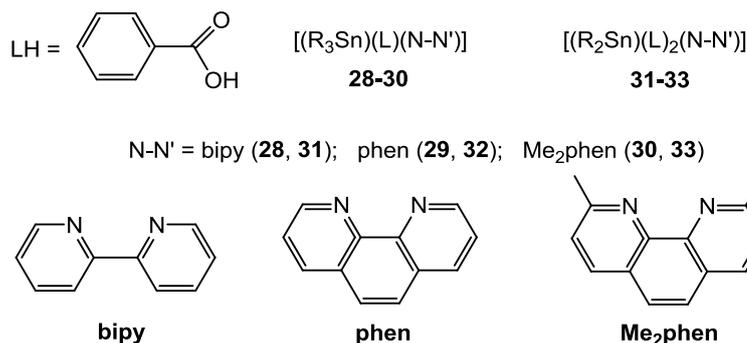


Рисунок 14. Структуры гетеролигандных карбоксилатов три- и дибутилолова $[R_3SnL(N-N')]/[R_2SnL_2(N-N')]$ (**28-33**).

Рентгеноструктурный анализ монокристалла комплекса **32** показал, что атом Sn семикоординирован и имеет пентагональную бипирамидальную геометрию (Рисунок 15).

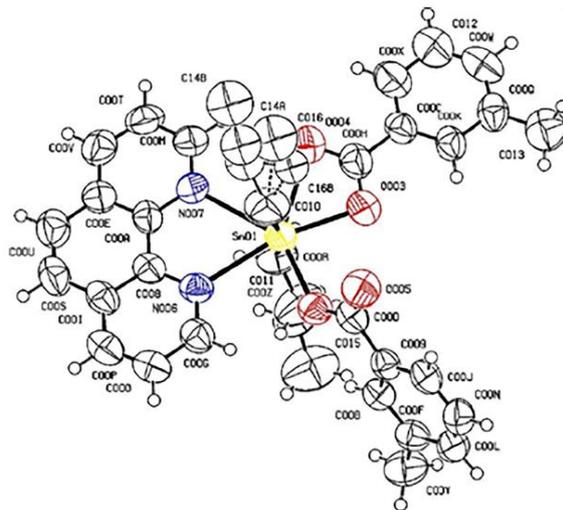


Рисунок 15. Молекулярная структура комплекса **32**.

Цитотоксическая активность соединений оценена на клетках рака молочной железы MCF-7. Комплексы **29** и **33** оказались наиболее эффективными цитотоксическими агентами ($IC_{50} = 0,136 \pm 0,87 \mu M$ и $0,331 \pm 1,15 \mu M$, соответственно), что сопоставимо с действием доксорубина. Дальнейшие исследования показали, что соединения индуцируют остановку клеточного цикла в S-фазе: 63% для комплекса **29** и 60% для комплекса **33**. Предполагается, что данный эффект связан с ингибированием циклин-зависимых киназ A-CDK2 и E-CDK2, что приводит к активации каспаз и последующему апоптозу.

Изучение взаимодействия комплексов с ДНК методами УФ-спектроскопии и вискозиметрии показало, что комплекс **30** связывается с ДНК по желобковой модели, тогда как остальные соединения взаимодействуют через двойной механизм. Лиганд и комплексы **28-32** образуют единую межмолекулярную водородную связь с цепью А, в то время как комплекс **33** образует две водородные связи - одну с цепью А, а другую с цепью В. Комплекс **29** выделяется как наиболее эффективный, энергия $\approx 8,05$ ккал/моль, он образует водородную связь через кислород гидроксильной группы карбоксильного фрагмента (Рисунок 16). Дополнительные взаимодействия включают углерод-водородные связи с A:DA5 и A:DA6, а также π - π Т-образные взаимодействия с B:DC21 и π -алкильные взаимодействия.

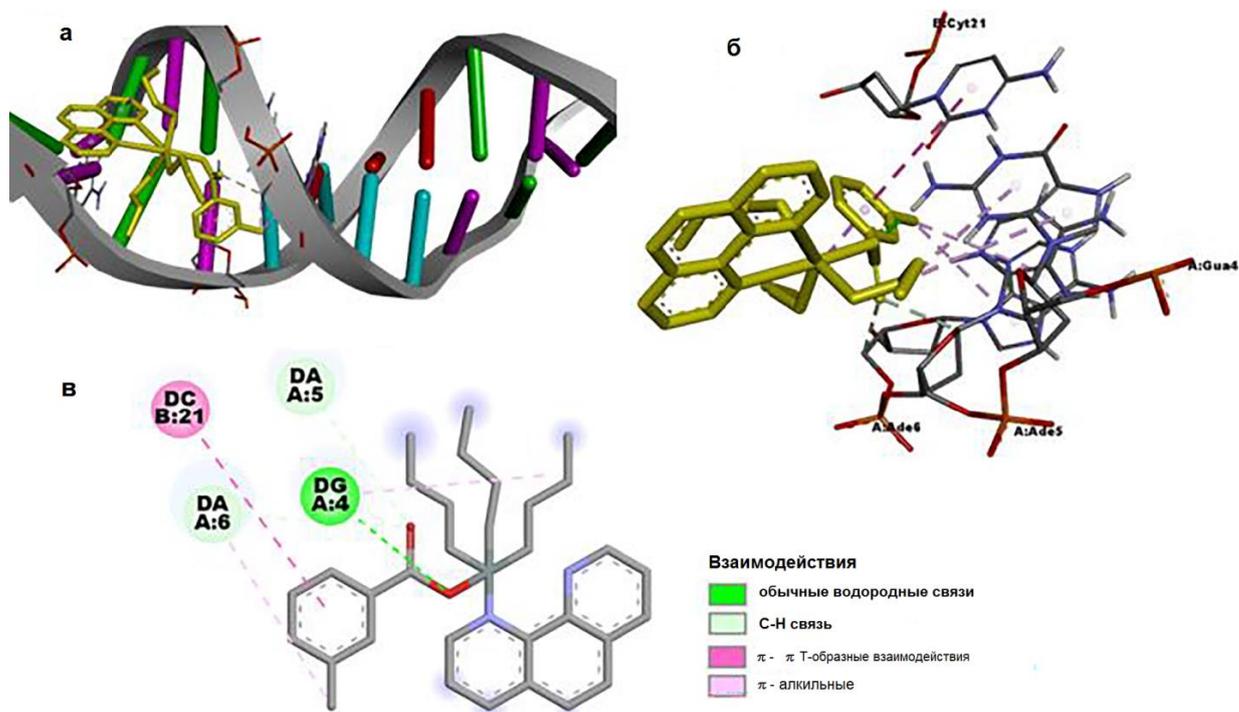


Рисунок 16. Докинг комплекса **29** в ДНК (а): трехмерный вид (б) взаимодействие с остатками; (в) различные типы взаимодействий.

Синтезированы полиядерные комплексы $[\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{HL})]_n$ (**34**), $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{HL})]_n$ (**35**) и $[\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{HL})_2]_n$ (**36**) на основе полиароматической 2-((*E*)-(4-гидрокси-3-((*E*)-(4-(метоксикарбонил)фенил)имино)метил)фенил)дiazенил)бензойной кислоты (**H'HL**, Рисунок 17) [58].

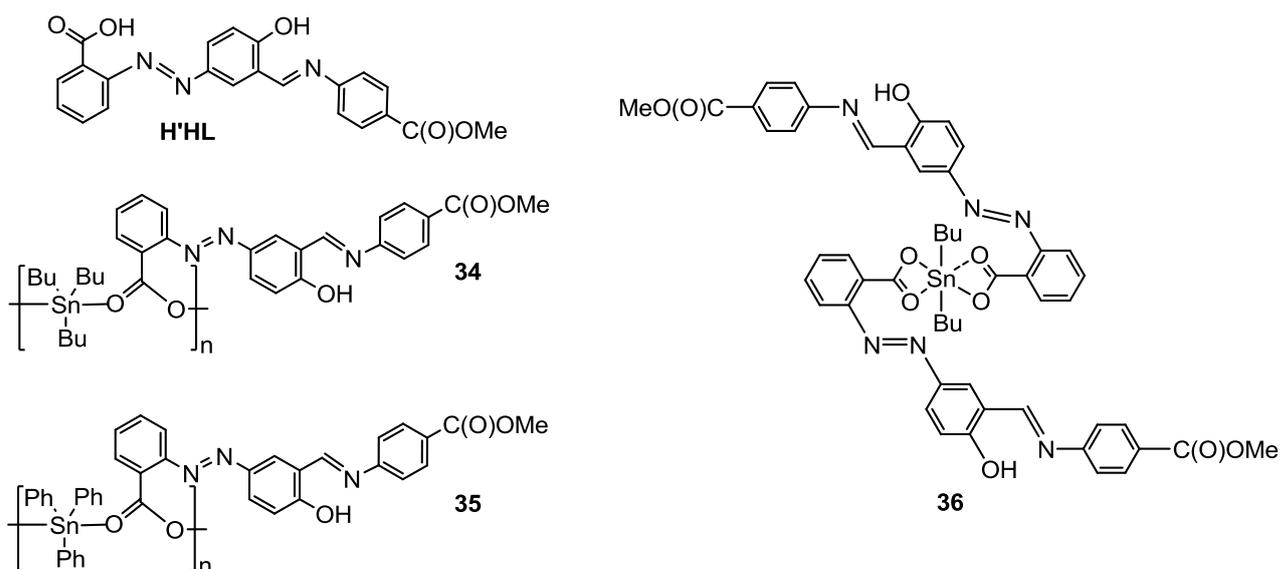


Рисунок 17. Структуры полиядерных комплексов **34-36**.

Рентгеноструктурный анализ соединения **34** установил одномерный координационный полимер, в котором лиганд связывает атомы Sn(IV) посредством атомов кислорода карбоксилатных групп, а водород OH группы участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи O–H···N. В отличие от **34**, в структуре **35** фенольный атом Н мигрирует к иминовому атому N, формируя цвиттерионную форму лиганда (Рисунок 18). Олово в комплексах **34** и **35** имеет пентакоординированное окружение с искажённой тригонально-бипирамидальной геометрией *транс*-R₃SnO₂, тогда как в производном дибутилолова **36** атом Sn(IV) гептакоординирован и образует димерные centrosymmetric мотивы с искажённой пентагонально-бипирамидальной геометрией (Рисунок 19).

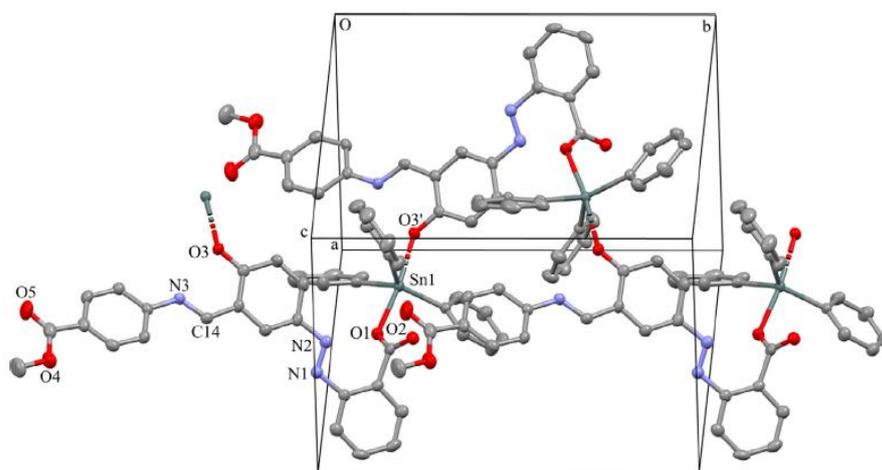


Рисунок 18. Полимерно-цепная структура [Ph₃SnLH]_n соединения **35**.

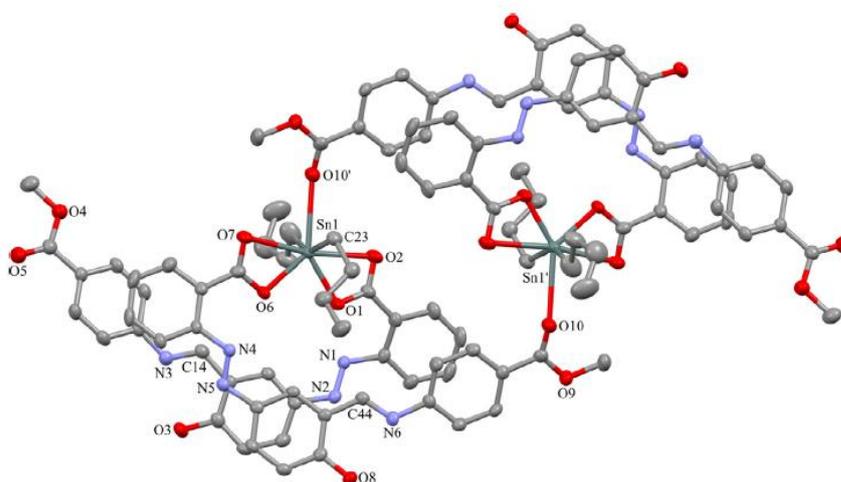


Рисунок 19. Молекулярная структура двухъядерного фрагмента [Bu₂SnLH] **36**.

Цитотоксическая активность соединений **34** и **35** исследована на панели опухолевых клеточных линий A498, EVSA-T, H226, IGROV, M19 MEL, MCF-7 и WIDR (Таблица 3).

Таблица 3. Значения ID₅₀ для **34**, **35**, стандартных препаратов в тесте на выживаемость семи линий опухолевых клеток человека * (первое значение в нг/мл; значение в круглых скобках в $\mu\text{моль } 10^{-3}/\text{л}$).

Соед.	Клеточная линия						
	A-498	EVSA-T	H226	IGROV	M19 MEL	MCF-7	WIDR
34	185 (267)	87 (126)	180 (260)	181 (261)	165 (238)	114 (165)	103 (149)
35	106 (141)	69 (92)	108 (144)	112 (149)	115 (153)	103 (137)	104 (138)
DOX	90 (170)	8 (15)	199 (366)	60 (110)	16 (29)	10 (18)	11 (20)
CDD P	2253 (7500)	422 (1406)	3269 (10890)	169 (563)	558 (1850)	699 (2330)	967 (3220)
5-FU	143 (1100)	475 (3650)	340 (2610)	297 (2280)	442 (3780)	750 (5770)	225 (1720)
MTX	37 (82)	5 (11)	2287 (5070)	7 (16)	23 (51)	18 (40)	< 3.2 (< 7.1)
ЕТО	1314 (2232)	317 (539)	3934 (6684)	580 (985)	505 (858)	2594 (4407)	150 (255)
TAX	< 3.2 (< 3.7)						

* A-498 (рак почки), EVSA-T (рецептор эстрогена (ER)-/рецептор прогестерона (PgR) - рак молочной железы), H226 (немелкоклеточный рак легких), IGROV (рак яичников), M19MEL (меланома), MCF-7 (ER + /PgR +) и рак толстой кишки WIDR). Доксорубицин (DOX), цисплатин (CDDP), 5-фторурацил (5-FU), метотрексат (MTX), этопозид (ЕТО) и паклитаксел (TAX).

Производное трифенилолова **35** продемонстрировало более высокую активность, чем аналог с бутильными группами **34**, хотя для клеточных линий EVSA-T, MCF-7 и WIDR наблюдалась сопоставимая эффективность. Для соединения **35** значения ID₅₀ составляли 106–144 нМ (или 69–153 нг/мл) в зависимости от типа клеток, тогда как для **34** диапазон был шире – 126–267 нМ (или 87–185 нг/мл). Наибольшая активность обоих комплексов наблюдалась против клеточных линий EVSA-T и WIDR, что сопоставимо или даже превосходит эффективность доксорубицина (DOX) на этих же линиях.

На линии MCF-7 (ER+/PgR+ рак молочной железы) ID₅₀ для **35** в 17 раз ниже, чем для цисплатина, и в 42 раза ниже, чем для 5-фторурацила. При этом комплекс **34** также показал существенно лучшие результаты по сравнению с этими стандартными препаратами. Однако оба комплекса уступали по активности метотрексату (MTX) и паклитакселу (TAX), особенно на линиях EVSA-T и MCF-7, где TAX демонстрировал исключительно низкие значения ID₅₀. Повышенная цитотоксичность производного трифенилолова **35** по сравнению с **34**

согласуется с ранее установленной закономерностью для соединений этого класса. Это может быть связано с большей липофильностью и стабильностью фенильных производных в физиологических условиях, что способствует их накоплению в клетках и пролонгированному действию. Интересно, что для линий EVSA-T, MCF-7 и WIDR разница в активности между **34** и **35** была менее выраженной, что указывает на возможную тканеспецифичность действия этих соединений. Результаты подтверждают перспективность дальнейших исследований комплексов **34** и **35** в качестве противоопухолевых агентов для терапии резистентных форм рака, таких как немелкоклеточный рак лёгкого (H226) и меланома (M19 MEL), для которых оба соединения показали сопоставимую или превосходящую активность относительно ряда стандартных препаратов.

Получены комплексы олова **37-39** с основанием Шиффа из *o*-ванилина и 3-аминобензойной кислоты (Рисунок 20).

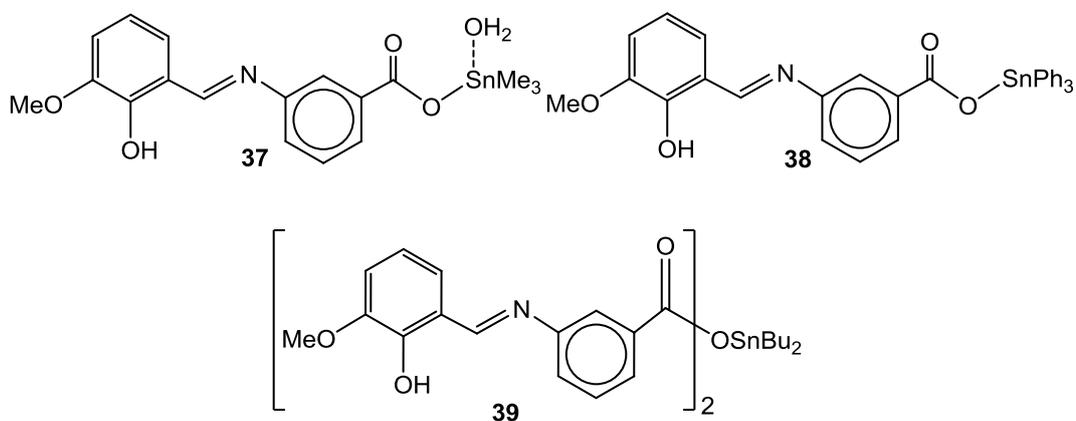


Рисунок 20. Структуры комплексов олова **37-39** из основания Шиффа.

Рентгеноструктурные исследования показали, что в комплексах **37** и **38** лиганд координирован с оловом монодентатно (Рисунок 21), а в **39** наблюдается смешанная би- и монодентатная координация с образованием димера путем взаимодействия $\text{Sn}\cdots\text{O}$ [59]. Цитотоксическая активность *in vitro* соединений **37-39** изучена на цисплатин-резистентных линиях раковых клеток (A549, Сасо-2, НСТ-116, НТ-29) и нормальных клетках (Таблица 4). Карбоксилаты трифенил- и дибутилолова **38** и **39** обладают более высокой активностью, чем комплекс триметилолова **37**. Наибольшую активность против клеток НСТ-116 продемонстрировал **39** ($\text{IC}_{50} = 0.5$ мкг/мл), тогда как **38** показал высокую активность в отношении клеток А549, Сасо-2 и НТ-29. При этом исходный лиганд и цисплатин проявляли гораздо меньшую активность, что подтверждает ключевую роль органических фрагментов R_3Sn - и R_2Sn - в проявлении цитотоксичности. Механизм действия комплексов, вероятно, связан с индукцией накопления внутриклеточных АМК. Эксперименты с флуоресцентным зондом DCFH-DA на клетках НСТ-116 показали, что **39** вызывает значительное увеличение уровня АМК.

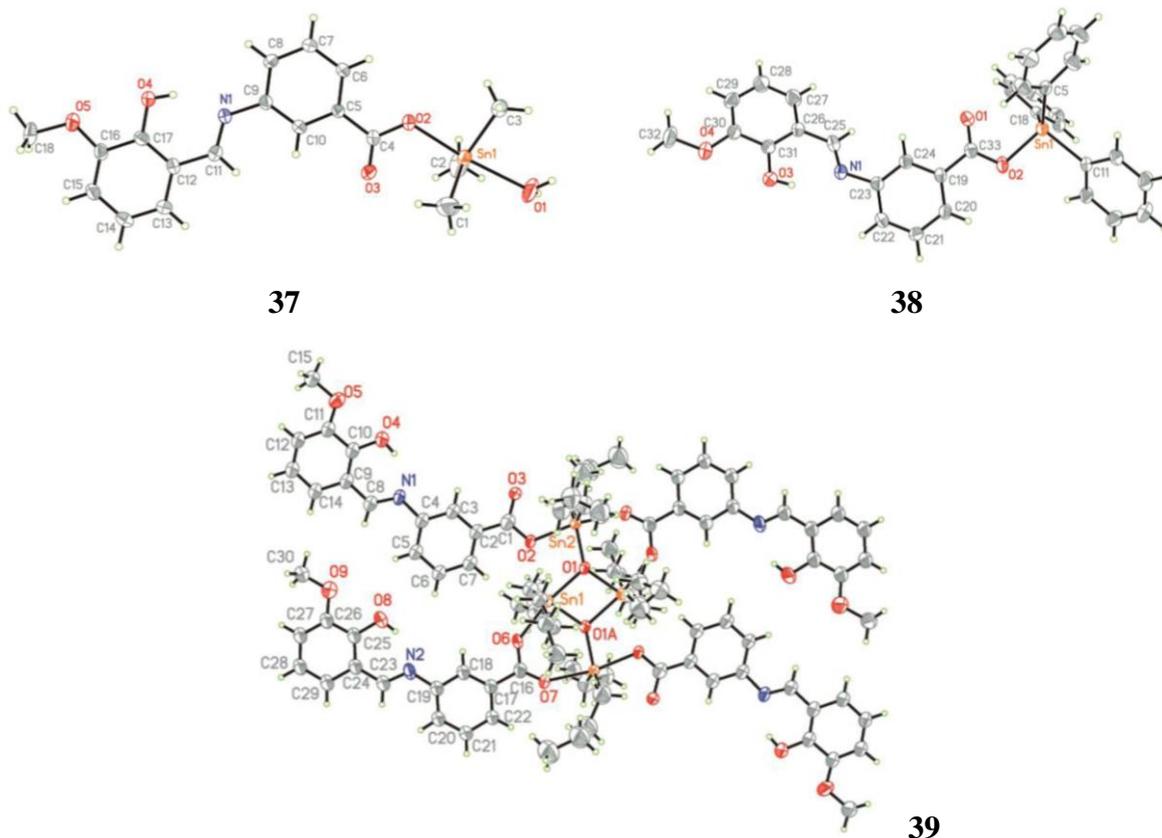


Рисунок 21. Молекулярная структура комплексов **37-39**.

Таблица 4. Цитотоксичность комплексов на раковых и нормальных клетках.

Соединение	IC ₅₀ , μM				
	A549	Caco-2	HCT-116	HT-29	HBL-100
37	21.71 ± 1.60	22.10 ± 0.18	18.90 ± 1.23	29.23 ± 0.38	25.72 ± 1.02
38	0.26 ± 0.03	0.46 ± 0.13	0.11 ± 0.01	0.22 ± 0.02	0.15 ± 0.13
39	1.67 ± 0.21	0.59 ± 0.19	0.03 ± 0.01	0.85 ± 0.15	0.07 ± 0.05
лиганд	>37	>37	>37	>37	>37
Me₃SnCl	49.3 ± 1.56	2.41 ± 0.70	4.92 ± 0.32	19.40 ± 1.24	5.34 ± 0.34
Ph₃SnCl	2.42 ± 0.85	0.12 ± 0.03	0.12 ± 0.08	0.10 ± 0.02	1.13 ± 0.04
Bu₂SnCl₂	2.67 ± 0.23	0.38 ± 0.04	0.50 ± 0.02	0.43 ± 0.09	0.61 ± 0.09
цисплатин	>33	>33	>33	>33	22.56 ± 0.33

Исследована серия R₃Sn- комплексов (**40-49**): ([Me₃Sn(HL¹)] (**40**); [Et₃Sn(HL¹)] (**41**); [Bu₃Sn(HL¹)] (**42**); [Ph₃Sn(HL¹)] (**43**); [Me₃Sn(HL²)] (**44**), [Et₃Sn(HL²)] (**45**), [Bu₃Sn(HL²)] (**46**); [Ph₃Sn(HL²)] (**47**); [Bu₃Sn(HL³)] (**48**); [Ph₃Sn(HL³)] (**49**)) с гетеродитопными лигандами и с алкильными заместителями различной степени пространственной затрудненности (Рисунок 22) [60].

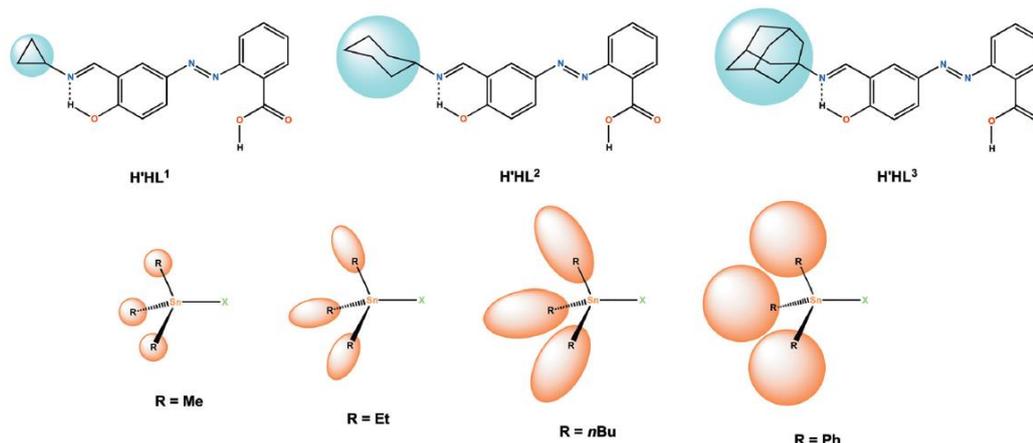


Рисунок 22. Структуры триорганических комплексов олова (**40-49**).

Наибольший интерес вызвали адамантилсодержащие комплексы $[\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{HL}^3)]$ (**48**) и $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{HL}^3)]$ (**49**), продемонстрировавшие исключительную цитотоксическую активность против клеток HeLa (IC_{50} 0.51 ± 0.01 и 0.41 ± 0.03 μM , соответственно). При этом оба комплекса сохраняли высокую селективность, проявляя токсичность к нормальным клеткам НЕК 293 только при концентрациях выше 10 μM .

Двойное флуоресцентное окрашивание (Hoechst 33342/PI и АО/ЕВ) показало, что комплекс **49** при концентрации 0.4 μM индуцировал апоптоз в 60% клеток HeLa, тогда как **48** в тех же условиях - в 45% клеток. При повышении концентрации до 0.8 μM доля апоптотических клеток достигала 75-80% для обоих соединений. Механизм гибели клеток, вероятно, связан с генерацией АМК. Таким образом, введение объемного фрагмента адамантана в сочетании с триоловоорганическим центром приводит к созданию высокоактивных и селективных противоопухолевых агентов.

Описаны карбоксилаты диметилолова (**50-54**) с лигандами на основе никотиновой и изоникотиновой кислот (Рисунок 23) [61].

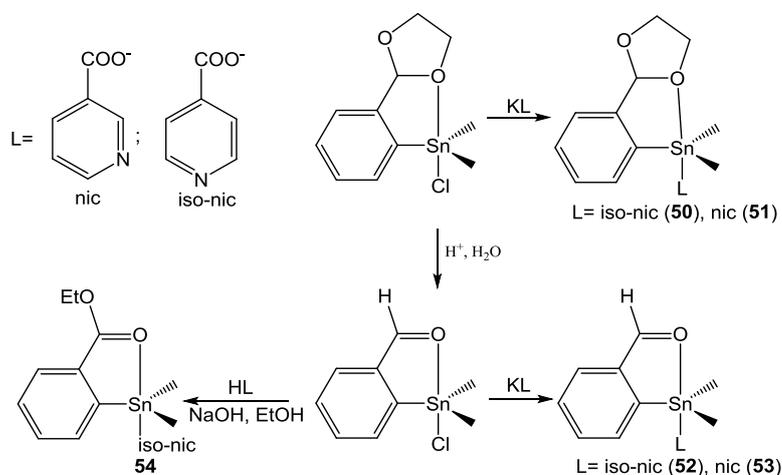


Рисунок 23. Структуры карбоксилатов диметилолова (**50-54**) с лигандами на основе никотиновой и изоникотиновой кислот.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединений **50-52** и **54** показал, что атом олова имеет искажённую тригонально-бипирамидальную геометрию с дополнительным слабым взаимодействием между вторым атомом кислорода карбоксилатной группы и металлом, что формально увеличивает координационное число олова до шести (Рисунок 24).

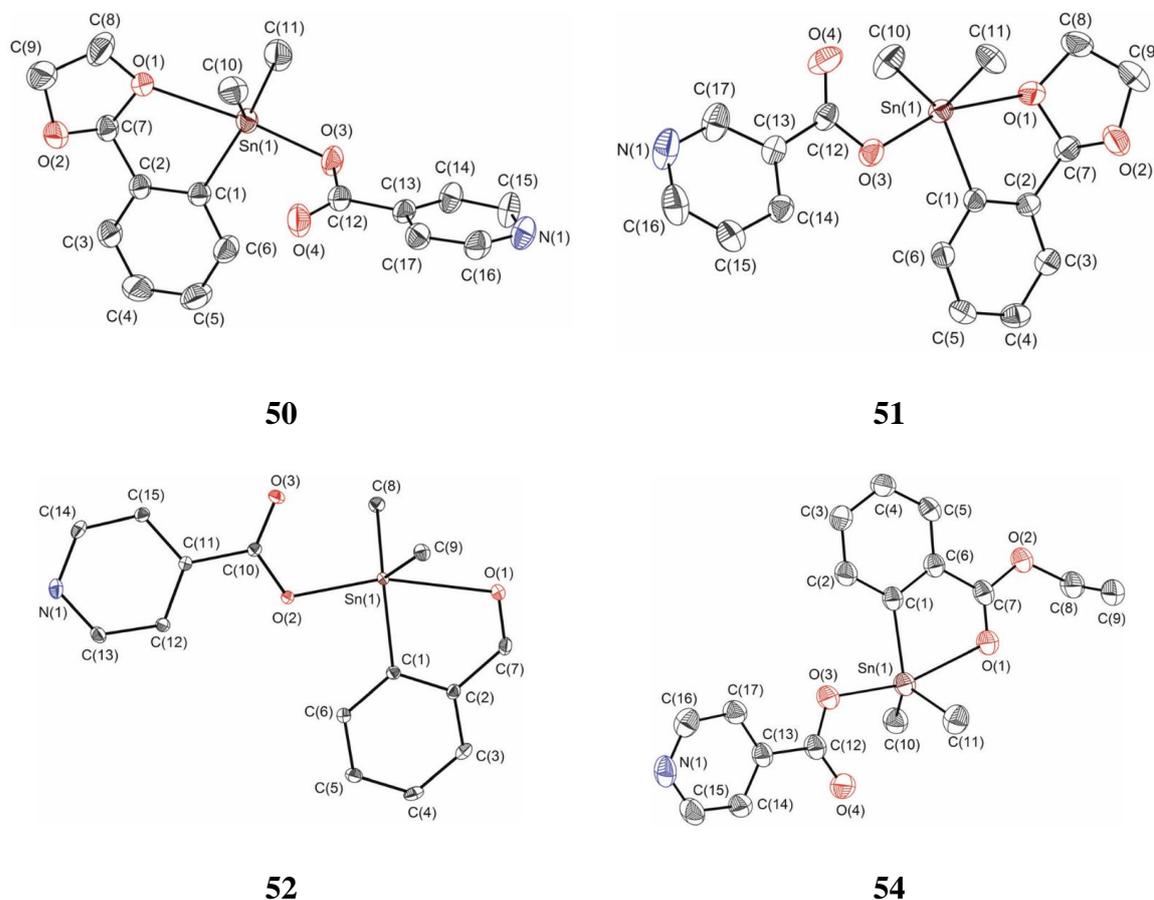


Рисунок 24. Молекулярные структуры комплексов **50-52, 54**.

Соединения обладают антипролиферативной активностью против линии мышинной карциномы толстой кишки C26, превосходящую активность 5-фторурацила ($IC_{50} = 5.38 \mu M$). Наибольшую эффективность показало соединение **53** ($IC_{50} = 1.97 \mu M$), тогда как соединение **52** оказалось наименее активным ($IC_{50} = 3.16 \mu M$). Замена хлорид-лиганда на никотинат/изоникотинат не отразилась существенным образом на антипролиферативной активности, что свидетельствует о ключевой роли оловоорганического фрагмента в механизме цитотоксического действия.

Цитотоксичность карбоксилатов олова (**55-57**) на основе замещенных фенилуксусных кислот (Рисунок 25) оценена на раковых линиях HeLa (шейка матки) и MCF-7, а также на нормальных клетках ВНК-21 (почка хомяка) [62].

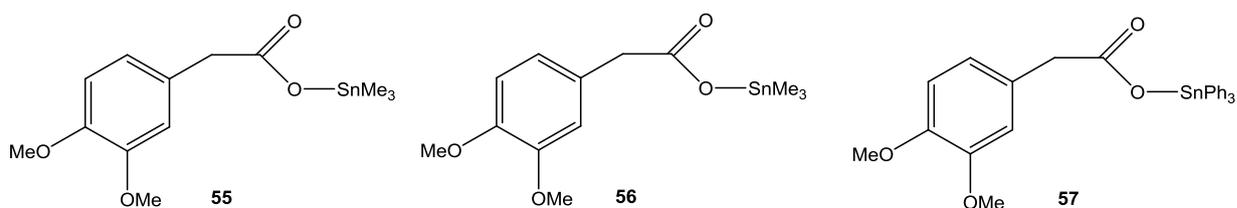


Рисунок 25. Структуры карбоксилатов олова (**55-57**) на основе замещенных фенилуксусных кислот.

Значение IC_{50} для всех соединений оказались ниже, чем для цисплатина. Наиболее активный комплекс трибутилолова **56** продемонстрировал $IC_{50} = 0.19 \pm 0.05 \mu M$ на линии MCF-7 и $3.25 \pm 0.19 \mu M$ для HeLa. Для **55** и **57** активность на клетках MCF-7 была ниже, но более значимой для HeLa. Антипролиферативная активность в зависимости от типа заместителя убывала в следующем порядке $nBu > Ph > Me$.

Механизм действия **56** изучен с помощью флуоресцентной микроскопии и анализа активации каспаз-9 и -3. Апоптоз осуществлялся через внутренний путь, а именно, генерация АМК, снижение митохондриального мембранного потенциала, связывание с ДНК и регуляция клеточного цикла с остановкой в G2/M-фазе.

В работе исследован карбоксилат трифенилолова (**58**) на основе замещенной уксусной кислоты, содержащей амидный фрагмент (Рисунок 26) [63]. Рентгеноструктурные исследования показали, что комплекс представляет собой макроцикл из 6 фрагментов трифенилолова $(Ph_3Sn)_6(L)_6$, связанных в сложную супрамолекулярную структуру мостиковыми карбоксильными лигандами за счет π - π взаимодействия. Атом Sn имеет искаженную тригональную бипирамидальную геометрию. Комплекс имеет симметричную структуру, состоящую из чередующихся фрагментов Ph_3Sn и $(C_{13}H_8NO_2)COO$, лиганды вокруг кольца чередуются вверх и вниз, формируя сложную трехмерную структуру, дополнительно стабилизированную межмолекулярными водородными связями.

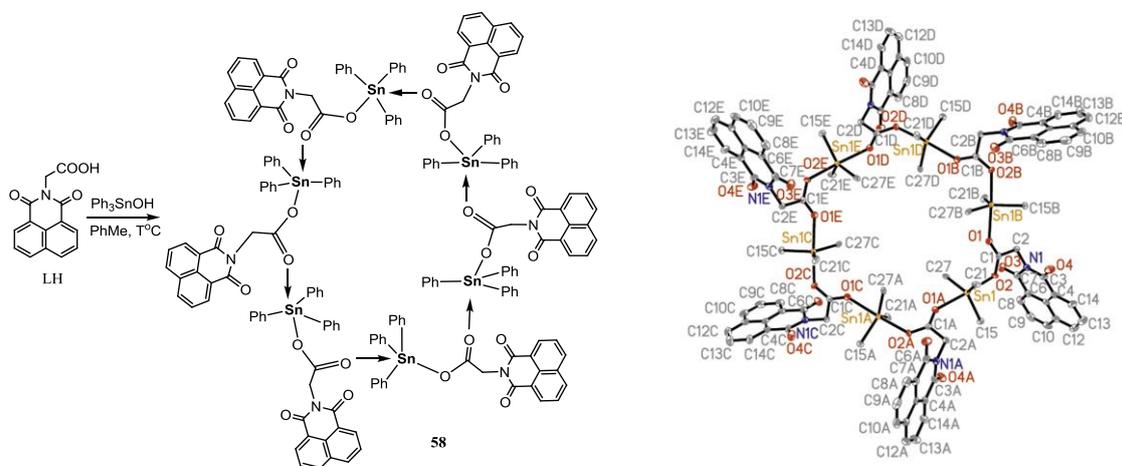


Рисунок 26. Структура карбоксилата трифенилолова (**58**), содержащего амидный фрагмент.

Антипролиферативная активность данного соединения и исходной кислоты испытана по отношению к клеточным линиям MCF-7, HepG2 и Hela в МТТ-тесте. Процент ингибирования роста клеток в присутствии лиганда HL и комплекса **58** оценивали при различных концентрациях (0.15, 0.3, 0.6, 1.2, 2.4 и 4.8 мг/мл). Комплекс проявляет более высокую токсичность к HepG2 и MCF-7 по сравнению с Hela; при самой низкой дозе уровень ингибирования составил примерно 5% как для клеток MCF-7, так и HepG2, увеличиваясь до 70% при концентрации в 4.8 мг/мл; для клеток Hela уровень ингибирования при концентрации в 0.15 мг/мл составил всего лишь 1.27%, увеличиваясь до 36.17% при концентрации в 4.8 мг/мл. Данные подтвердили нетоксичность лиганда, а значения IC_{50} для комплекса **58** были ниже по сравнению с цисплатином, в частности, для HepG2 и MCF-7 ниже, чем для Hela, что указывает более выраженную чувствительность к этим линиям.

Изучена антипролиферативная активность карбоксилатов трифенилолова (**59-61**) на основе нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) оксапрозина (3-(4,5-дифенилоксазол-2-ил)пропановой кислоты) и родственных производных: 3-(4,5-бис(4-метоксифенил)оксазол-2-ил)пропановой и 3-(2,5-диоксо-4,4-дифенилимидазолидин-1-ил)пропановой кислот (Рисунок 27) [64]

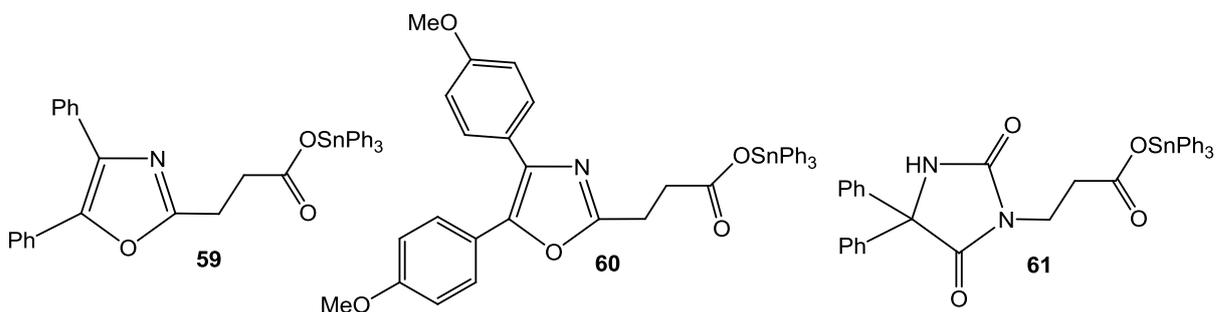


Рисунок 27. Структуры карбоксилатов трифенилолова (**59-61**) на основе оксапрозина.

Исходные лиганды не проявляли значимой антипролиферативной активности, в то время как оловоорганические производные демонстрировали выраженную цитотоксичность *in vitro*, значения IC_{50} варьировались в диапазоне 0.100–0.758 μM на опухолевых клеточных линиях рака предстательной железы (PC-3), колоректальной аденокарциномы (HT-29), MCF-7 и гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2). Наибольшую активность на клетках MCF-7 показал комплекс **59** ($IC_{50} = 0.218 \pm 0.025 \mu\text{M}$). Механизм действия **59** принципиально отличается от традиционных химиотерапевтических агентов. В отличие от цисплатина, данный комплекс индуцирует каспаз-независимый апоптоз, что подтверждается отсутствием активации каспаз даже в каспаза-3 дефицитных клетках MCF-7, при этом сохраняя выраженный апоптотический эффект, вероятно, реализуемый через альтернативные сигнальные пути. Важно отметить, что **59** не влияет на продукцию АМК, а исследования клеточного цикла показали, что это соединение не вызывает существенных изменений в

распределении клеток по фазам цикла, в отличие от цисплатина, который приводит к накоплению клеток в S и G2/M фазах. Липофильный катионный характер комплекса предположительно обеспечивает его избирательное накопление в митохондриях и воздействие на митохондриальные процессы.

Изучена антипролиферативная активность производных трифенилолова с лигандами на основе НПВП индометацина (**62**, Ph₃Sn(IND)) и флурбипрофена (**63**, Ph₃Sn(FBP)) (Рисунок 28) [65].

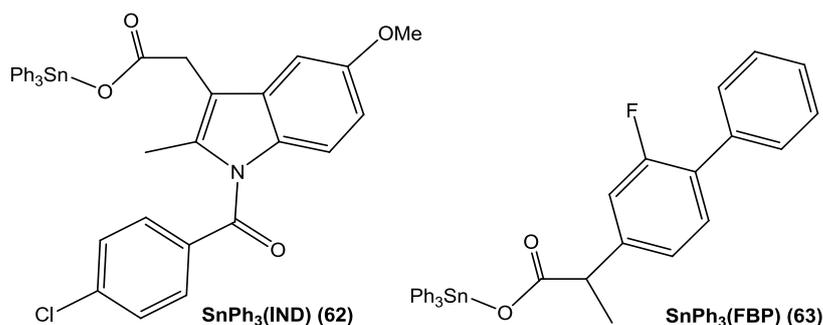


Рисунок 28. Структуры производных трифенилолова с лигандами на основе НПВП индометацина (**62**, **63**).

Цитотоксичность *in vitro* **62** и **63** оценивали по отношению к различным типам клеткам карциномы молочной железы: BT-474 (инвазивный протоковый рак молочной железы), MCF-7 (ЦОГ-1 экспрессирующая аденокарцинома), MDA-MB-468 (ЦОГ-2 экспрессирующая) и HCC1937 (раковые клетки с генами BRCA1 мутации) в МТТ–тесте (Таблица 5). Ни одна из четырех линий опухолевых клеток не была чувствительна к исходным лигандам (IC₅₀>100 μM). Цитотоксический потенциал карбоксилатов **62**, **63** на всех исследованных линиях оказался значительно выше по сравнению с активностью цисплатина, проявляя наномолярные значения IC₅₀. Оба комплекса [Ph₃Sn(IND)] и [Ph₃Sn(FBP)] оказывали сопоставимое действие на 4-х клеточных линиях, при этом их активность была значительно выше, чем для цисплатина (значения IC₅₀ в 24 раза ниже на клетках MDA-MB-468 и в 366 раза ниже для BT-474).

Таблица 5. Антипролиферативная активность соединений **62,63** и цисплатина (IC₅₀, μM) на клеточных линиях рака после 72 ч воздействия по данным МТТ-теста.

Соединение	MDA-MB-468	HCC1937	MCF-7	BT-474
62	0.11 ± 0.03	0.15 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.10 ± 0.02
63	0.11 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.03	0.076 ± 0.003
цисплатин	0.60 ± 0.11	4.26 ± 0.73	32.00 ± 4.29	70.30 ± 8.45

В отличие от цисплатина, оба комплекса не индуцируют апоптоз в течение первых 48 часов обработки, что было подтверждено с помощью окрашивания AnnV/PI. Этот метод

основан на перемещении мембранного фосфолипида фосфатидилсерина (PS) с внутренней на внешнюю сторону мембраны, что приводит к изменению асимметрии плазматической мембраны, что является ключевым признаком апоптоза. Кроме того, все три соединения оказывают наиболее заметное влияние на образование оксида азота, что приводит к значительному снижению содержания NO. Наблюдалось значительное подавление пролиферации клеток, которое коррелировало с резким снижением продукции NO, вследствие регуляции индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Эти данные указывают на уникальный, отличный от платиновых препаратов, механизм действия, что делает карбоксилаты трифенилолова перспективными кандидатами для дальнейшего изучения в качестве противоопухолевых агентов.

Триалкильные производные олова (**64-67**) на основе (Z)-4-(4-метоксифениламино)-4-оксобут-2-еновой и (Z)-4-(3,5-бис(трифторметил)фениламино)-4-оксобут-2-еновой кислот синтезированы взаимодействием хлоридов олова и соответствующих лигандов в молярном соотношении 1:1 (Рисунок 29) [66].

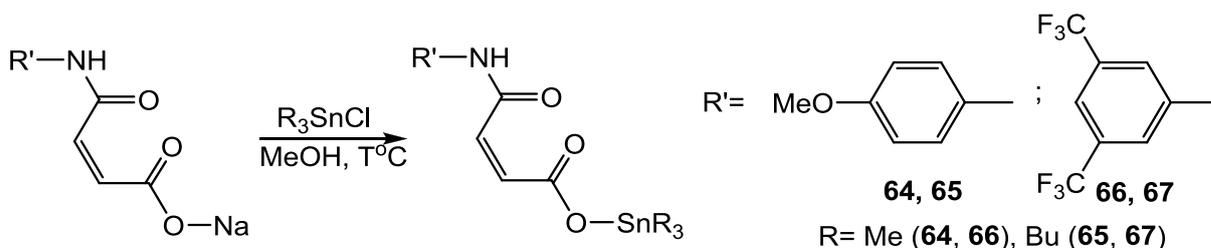


Рисунок 29. Схема синтеза триалкильных производных олова (**64-67**).

Структуры соединений **64, 66, 67** установлены методом РСА (Рисунок 30).

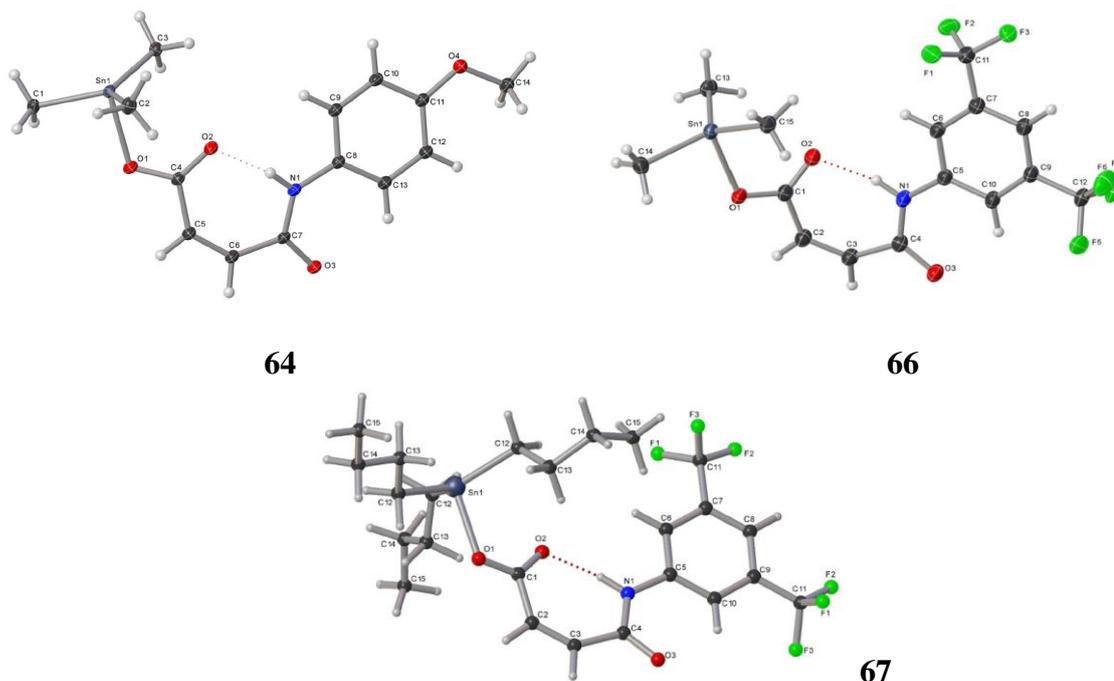


Рисунок 30. Молекулярная структура соединений **64, 66, 67**.

В твердом состоянии атом Sn пентакоординирован за счет координации карбоксилатного и амидного атомов O, образуя искаженную тригонально-бипирамидальную геометрию вокруг атома металла, а в растворе наблюдается переход к тетраэдрической геометрии вследствие разрыва одной из связей Sn–O, что подтверждается данными многоядерного ЯМР. Биологическая активность триорганических соединений олова обусловлена их повышенной липофильностью, способствующей проникновению через клеточные мембраны, а также наличием электроотрицательных заместителей (например, фтора), которые усиливают взаимодействие с ключевыми клеточными компонентами, приводя к их гибели. По данным МТТ-теста соединения **65** и **66** проявили антипролиферативную активность, значения $IC_{50} < 15,6$. Соединение **67** оказалось в 20 раз более активным против раковых клеток (MCF-7) по сравнению с нормальными (стромальные клетки эндометрия человека, hESCs), что делает его перспективным кандидатом для дальнейших исследований. Кроме того в этой работе была протестирована антимикробная активность соединений **64-67** на грамотрицательных бактериях *B. bronchiseptica*, *S. typhimurium* и *E. aerogenes*. Лиганд и его комплексы **64, 65** оказались более активными, чем **66** и **67**. Соединение **64** оказалось активным против всех трех штаммов, а **65** более эффективно, чем **64**, в отношении *B. bronchiseptica*. Более высокая активность **67**, чем **66**, может объясняться липофильной природой фрагмента $SnBu_3$ по сравнению с $SnMe_3$.

Углеводы являются потенциально привлекательными молекулами для разработки лекарственных препаратов, поскольку они могут избирательно усваиваться опухолями из-за высокой скорости метаболизма опухолевых по сравнению с нормальными клетками, либо их нуклеозиды могут внутриклеточно превращаться в соответствующие нуклеотиды путем фосфорилирования соответствующими ферментами, либо они могут включаться в опухолевую ДНК, тем самым усиливая цитотоксичность соединений. Практический интерес создания конъюгатов металлов с углеводами заключается в модуляции гидрофильности или липофильности, которая не только влияет на усвоение соединений клетками, но и способствует их легкому транспорту на молекулярном уровне. Производное трифенилолова 1-((2-гидроксиэтил)амино)-2-амино-1,2-дидезокси-D-глюкозотрифенилолова (**68**, ГАТРТ) получено взаимодействием N-гликозидного лиганда и Ph_3SnCl в метаноле (Рисунок 31). N-гликозидный лиганд синтезирован конденсацией 2-амино-2-дезокси-D-глюкозы (D-GlcN) с 2-гидроксиэтиламином [67].

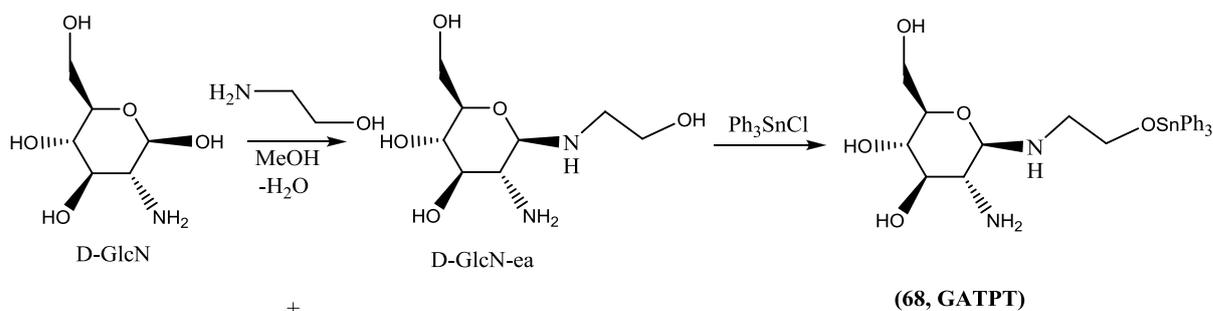


Рисунок 31. Схема синтеза производного глюкозотрифенилола (**68**).

Цитотоксичность **68** оценивали на ряде клеточных линий: феохромоцитомы крысы (PC-12), нейробластомы человека (SY5Y), нейробластомы мыши (N2A), значения IC₅₀ составили 2,62±0,05 μM (PC-12), 1,75±0,02 μM (SY5Y) и 1,75±0,03 μM (N2A).

Анализ взаимодействия соединения с ДНК свидетельствует о преимущественно интеркаляционном механизме связывания **68** с ДНК. Соединение индуцировало апоптоз через p53-зависимый путь с участием белков семейства Bcl-2, цитохрома С и путем активации каспазы-3.

Кроме того, исследования *in vivo* на моделях иммунодефицитных голых мышей (nude mice) выявили противоопухолевую активность **68**, что заключалось в значительном торможении роста опухоли. У обработанных мышей уменьшение объема опухоли наблюдалось уже с первого дня терапии. На двенадцатый день лечения **68** уменьшал объем опухоли примерно на 70% по сравнению с контролем. Полученные данные свидетельствуют, что **68** эффективно подавляет рост опухоли, индуцируя апоптоз, и не проявляет токсичности в терапевтических дозах. Результаты демонстрируют клеточный ответ и выраженный противоопухолевый эффект *in vivo*, что подтверждает потенциал **68** для дальнейших клинических исследований.

1.5. Биологическая активность оловоорганических комплексов с S-донорными лигандами

Комплексы олова с ароматическими тиоамидами (**69-73**), содержащие фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола (Рисунок 32) [68] согласно данным РСА в твердом состоянии представляют собой ковалентные мономеры с искаженной тетраэдрической (**69**), октаэдрической (**70**) и тригонально-бипирамидальной (**71-73**) геометриями вокруг атома олова, в элементарных ячейках комплексов **70** и **72** обнаружены два изомера (Рисунок 33).

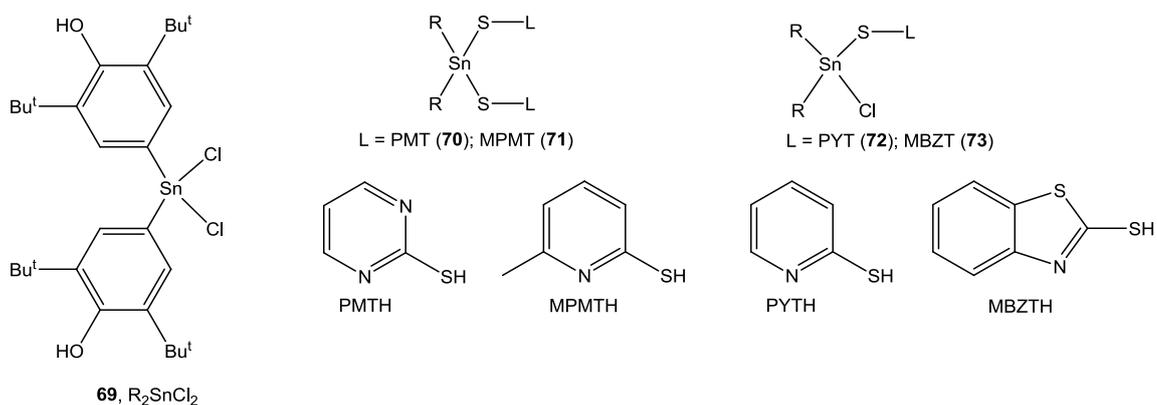


Рисунок 32. Структуры комплексов олова с ароматическими тиамидами (**69-73**).

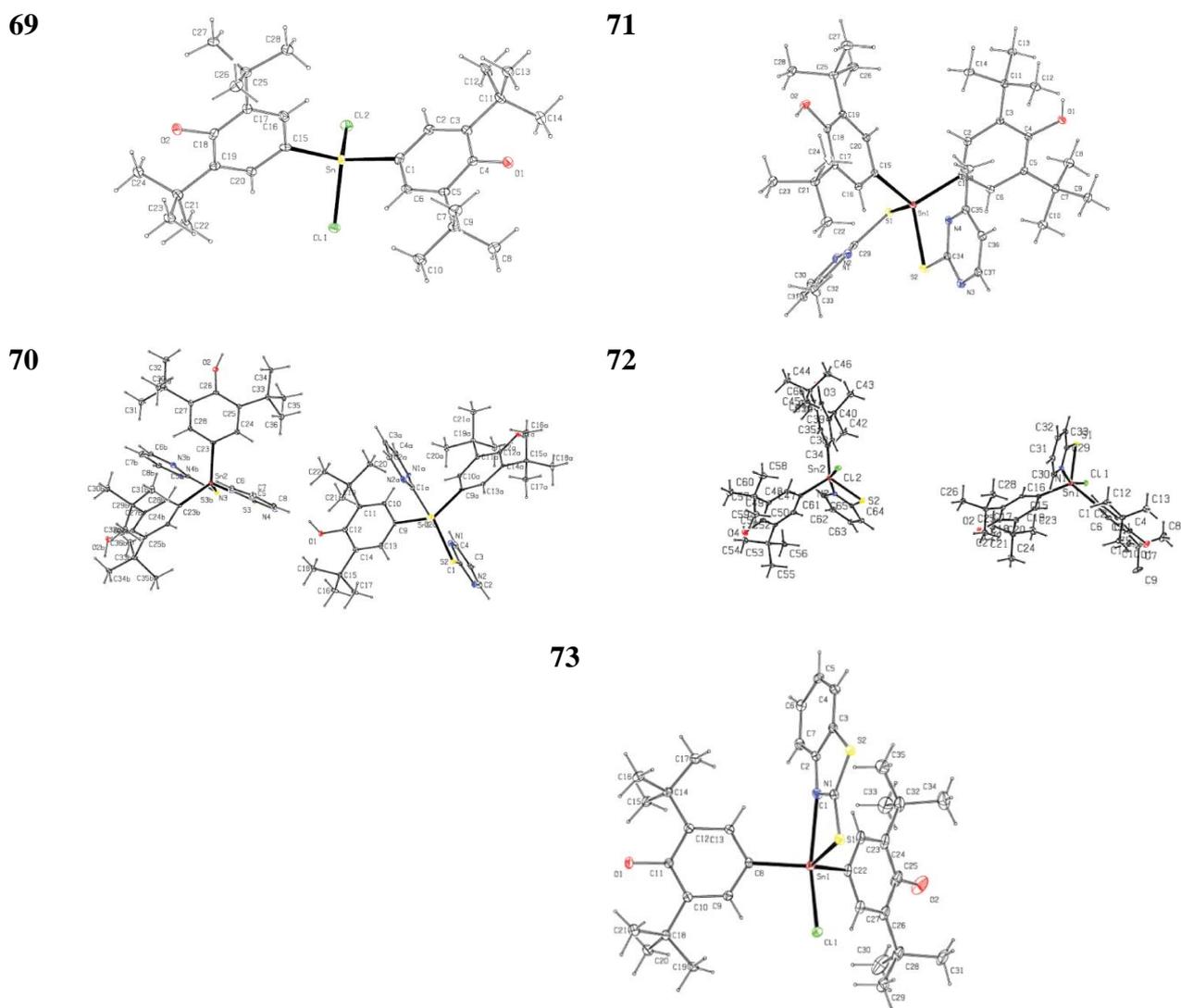


Рисунок 33. Молекулярные структуры соединений **69-73**.

В комплексе **70** две *транс*-фенольные группы связаны с атомом олова ($Sn1-C9=2,118(5)$ Å (изомер а) и $Sn2-C23=2,123(5)$ Å (изомер б), образуя ось октаэдра. Два депротонированных лиганда PMTH также связаны с атомом олова через атом S ($Sn1-S2=2,4616(14)$ Å, $Sn2-S3=2,4631(14)$ Å для **70а** и **70б**, соответственно). В комплексе **71**

реализуется тригональная бипирамидальная геометрия из арильных групп и атома S2 из лиганда МРМТН, образующие базальный треугольник, а атом S1 и один N4 из двух лигандов МРМТН образуют ось. Два депротонированных лиганда МРМТН связаны с атомом олова ($\text{Sn1-S1} = 2.4664(8)$ и $\text{Sn1-S2} = 2.4265(8)$ Å). Связи Sn-C равны $\text{Sn1-C1} = 2.115(3)$ и $\text{Sn1-C15} = 2.116(3)$ Å. Лишь один из двух лигандов МРМТН взаимодействует с атомом Sn(IV), образуя связь Sn-N ($\text{Sn1-N4} = 2.763$ Å), в то время как расстояние Sn1-N2 у второго лиганда МРМТН составляет 3.028 Å. Структуры соединений **72**, **73** содержат фрагмент $[\text{Ar}_2\text{Sn(IV)}]$. Окружение при атоме Sn(1) представляет собой тригональную бипирамиду, при этом экваториальная плоскость определяется атомами N1, S1 и C11 (**72a**) и атомами N2, S2 и C12 (**72b**). Образуется уникальная структура с аксиально-экваториальным расположением фенильных групп у Sn(1). Эти комплексы содержат атом хлора, а также прочную связь металл-лиганд ($\text{Sn-N} = 2.412(3)$ (**72a**); $2.392(3)$ (**72b**); $2.483(3)$ (**73**) Å).

Противоопухолевая активность соединений испытана на клеточной линии MCF-7. Значения IC_{50} для комплексов **69-73** составляют 3.12 ± 0.38 (**69**); 7.86 ± 0.87 (**70**); 0.58 ± 0.10 (**71**); >30 (**72**, **73**) μM , а для цисплатина – 18.5 μM . Комплексы **69-71** проявляют более выраженную активность, чем цисплатин. Наибольшая активность (в 32 раза выше, чем у цисплатина) обнаружена для комплекса **71** с тригонально-бипирамидальной геометрией. Комплексы **72** и **73** проявляют незначительную активность, хотя обладают схожей тригонально-бипирамидальной геометрией.

В современных исследованиях противоопухолевых агентов особое внимание уделяется антимитотическим соединениям, способным влиять на митотическое веретено. Ключевой мишенью таких препаратов выступает тубулин — структурный белок микротрубочек, содержащий более 20 свободных SH- групп, который ответственен за поддержание клеточной формы, внутриклеточный транспорт и организацию деления. Классическим примером служит колхицин, ингибирующий сборку микротрубочек за счет связывания с тубулином [69]. Среди перспективных соединений выделяются оловоорганические тиолаты с 2,6-ди-*трет*-бутилфенольными группами, протестированные на клеточных линиях MCF-7 (рак молочной железы) и HeLa (карцинома шейки матки). Значения IC_{50} для этих соединений варьировались от $0,16$ до 30 μM , при этом максимальная активность обнаружена для производного трифенилолова (**74**) на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола (Рисунок 34), продемонстрировавшего значения IC_{50} 250 и 160 нМ на линиях MCF-7 и HeLa, соответственно.

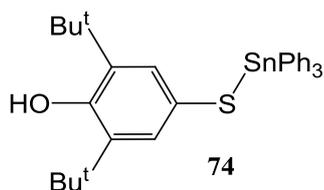


Рисунок 34. Структура 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола (**74**).

Важно, что в отношении нормальных фибробластов легких MRC-5 токсичность соединения **74** была значительно ниже, что авторы связывают с наличием антиоксидантного фенольного фрагмента в его структуре [70]. Молекулярное моделирование подтвердило способность **74** взаимодействовать с колхициновым сайтом тубулина [71]. Высокая липофильность комплекса, по мнению исследователей, усиливает его проникновение через мембраны и связывание с SH-группами белка, что объясняет выраженную антипролиферативную активность [72], ингибирующую активность по отношению к NO-синтазе [73], а также антиметастатические свойства *in vivo* [74].

Дитиокарбаматы олова являются биологически активными соединениями, обладающими противоопухолевыми, противогрибковыми, и антибактериальными свойствами. Серия дитиокарбаматов олова **75-81** (Рисунок 35) исследована в качестве антипролиферативных агентов на клеточной линии острого лимфобластного лейкоза человека Jurkat E6.1 с использованием колориметрического WST-1 анализа. Цитотоксическая активность соединений оценивалась также на нормальных В-клетках WIL2-NS. Наиболее токсичный эффект по отношению к клеткам Jurkat E6.1 был обнаружен для производных трифенилолова ($IC_{50} < 1 \mu M$, Таблица 6).

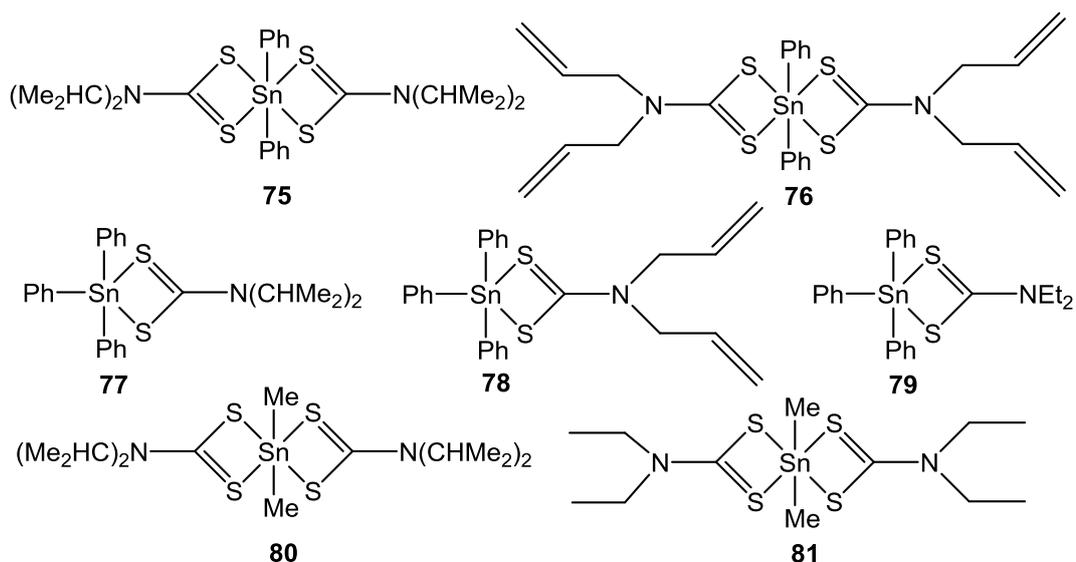


Рисунок 35. Структуры дитиокарбаматов олова **75-81**.

Таблица 6. Значения IC_{50} дитиокарбаматов олова **75-81** и винкристина (полож. контроль) на клетках Jurkat E6.1 и WIL2-NS.

Соединение	IC_{50} , мкМ		Индекс селективности (SI)
	Jurkat E6.1	WIL2-NS	
винкристин	0.24±0.02	0.23±0.03	0.96
75	1.45±0.02	1.39±0.46	0.96
76	1.05±0.02	0.52±0.14	0.50
77	0.67±0.06	0.75±0.07	1.11
78	0.94±0.08	0.67±0.14	0.71
79	0.92±0.05	0.79±0.05	0.86
80	н.а.	5.0±0.02	н.а.
81	3.40±0.25	0.50±0.02	0.15

Комплексы дифенилолова оказывали менее выраженное токсическое действие на клетки (IC_{50} составляли 1,05–1,45 μ М), а наименьшее токсическое воздействие проявили производные диметилолова. Соединение **77** продемонстрировало наибольшее значение индекса селективности (SI = 1,11), за ним следуют **75** и винкристин. Анализ клеточного цикла с использованием окрашивания РНКазой/PI показал, что дитиокарбаматные соединения олова вызывали остановку клеточного цикла на разных фазах [75].

Эфедрин - вторичный амин, используемый в качестве лекарственного средства для облегчения респираторных заболеваний. Синтезированы оловоорганические производные, содержащие эфедринзамещенные дитиокарбаматные лиганды $[R_3Sn(ephdtc)]$ и $[R_2Sn(ephdtc)_2]$ (Рисунок 36). В растворе по данным ЯМР ^{119}Sn координационное число олова: КЧ 4 для **82-84**, КЧ 5 для **85** и КЧ 6 для **86-89**. Рентгеноструктурный анализ монокристалла **84** показывает анизотичный координационный режим с тригональной бипирамидной искаженной геометрией вокруг Sn(IV) [76].

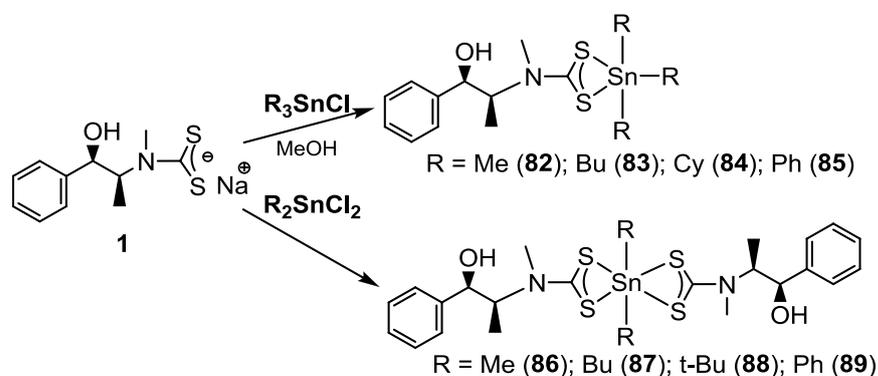


Рисунок 36. Синтез и структуры оловоорганических производных, содержащих эфедринзамещенные дитиокарбаматные лиганды (**82-89**).

РСА комплекса **84** показал, что в кристаллах содержатся две независимые молекулы (А, Б), атомы олова в них имеют пятикоординированную структуру за счет хелатирующего эфедринового лиганда и трех циклогексильных заместителей (Рисунок 37). Координация лигандов к атомам Sn неоднородна, что следует из разницы длин связей Sn–S [Sn1–S2 = 3,2912(13) Å и Sn1–S1 = 2,4833(15) Å в А; Sn2–S4 = 3,1950(15) Å и Sn2–S3 = 2,4829(15) Å в Б].

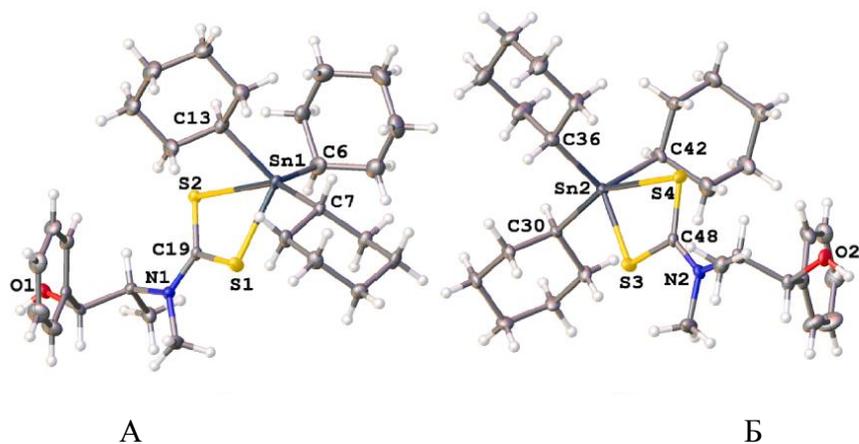


Рисунок 37. Перспективный вид асимметричного элемента [C₁₃H₁₉N₂O₂Sn] (**84**) для молекул А и Б.

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), при которой проявляется антибактериальная активность, для соединений оценивалась *in vitro*. За исключением эфедрина и **82**, все остальные соединения оказались активны (16,59–94,20 μM) по крайней мере на одном штамме бактерий. Соединения **87** и **89** являются наиболее активными, а соединения **86-88** более активны, чем соответствующие триорганические комплексы **82-85** и натриевая соль лиганда. Различия в антибактериальной активности оловоорганических комплексов связаны с липофильностью, диффузией и штаммом бактерий.

Синтезированы соединения олова (**86-97**) на основе тридентатных тиосемикарбазонных оснований Шиффа (Рисунок 38).

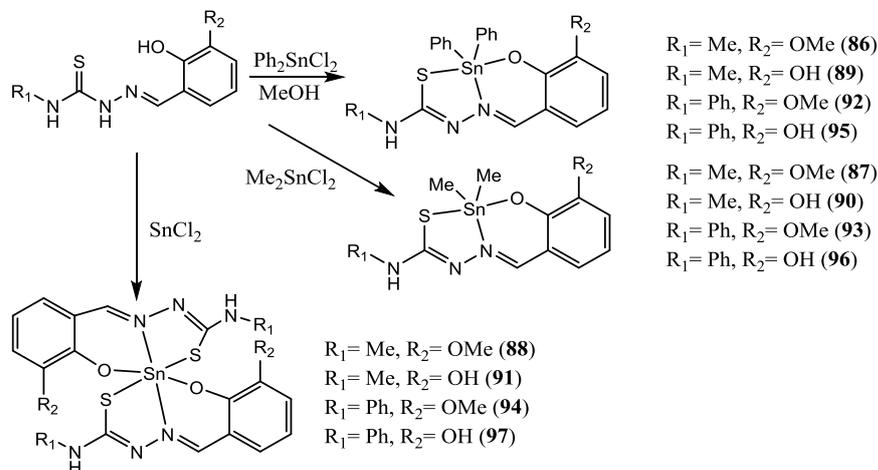


Рисунок 38. Синтез и структуры соединений олова (**86-97**) на основе тридентатных тиосемикарбазонных оснований Шиффа.

Рентгеноструктурный анализ выявил искаженную тригонально-бипирамидальную для $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{L}_2)$ (**92**) и квадратно-пирамидальную геометрию для $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{L}_2)$ **93**, стабилизированную водородными связями и вторичными взаимодействиями (Рисунок 39).

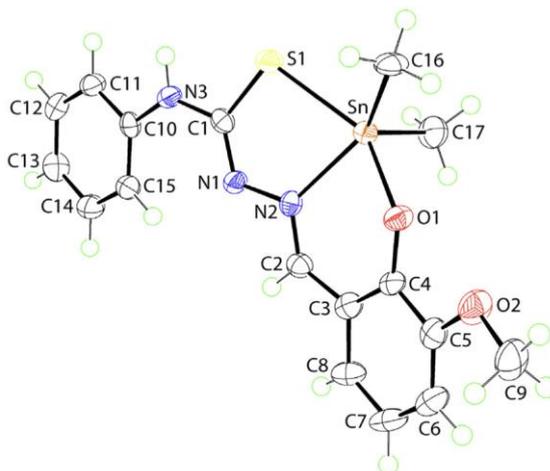


Рисунок 39. Молекулярная структура соединения **93**.

Цитотоксичность комплексов оценивали на 10 раковых и одной нормальной (MCF-10A) клеточных линиях. Так, например, **86** показал более высокую цитотоксичность по отношению к клеткам MCF-7, A2780, H460 и DU145, чем соответствующий лиганд, который проявил селективность против HT29, A2780, A431, BE2-C, MIA, превосходя цисплатин в 10–100 раз ($\text{IC}_{50} = 0.016 - 0.22 \mu\text{M}$). Соединения **89** и **92** проявили более высокую активность, чем соответствующие лиганды на всех линиях раковых клеток. Аналогичным образом, соединение **95** оказалось более активным, чем лиганд для всех клеток, за исключением клеток MCF-7, A2780 и H460. Комплексы диметиллолова (**87**, **90**, **93** и **96**) и Sn(IV) (**91**, **94** и **97**) не показали существенных различий по сравнению с соответствующими основаниями Шиффа. Можно сделать вывод о том, что наличие двух фенильных групп при атоме олова повышало цитотоксичность по отношению ко всем протестированным линиям раковых клеток. Вероятно, плоская структура ароматического кольца обеспечивает более легкое проникновение в двойную спираль ДНК раковых клеток. Кроме того, антипролиферативная активность зависела от липофильности и стерических эффектов органических групп у атома Sn. Комплексы дифениллолова (например, для **86** $\text{IC}_{50} = 0.016 \mu\text{M}$) показали наибольшую эффективность, особенно против клеток MCF-7, A2780, A431, тогда как аналоги диметиллолова были менее активны. Селективность к раковым клеткам (HT29, MCF-7, A431) при низкой токсичности к MCF-10A указывает на их потенциал для дальнейших исследований *in vivo* [77].

Взаимодействие оловоорганических соединений с основаниями Шиффа, полученными из S,R-дитиокарбамата на основе 2-гидрокси-3-метоксибензальдегида с ДНК тимуса телят (СТ-ДНК) экспериментально исследовано методом электронной

спектроскопии поглощения. Молекулярный докинг показал, что соединения обладают сродством к ДНК, что, вероятно, осуществляется за счет связывающих бороздок ДНК (Рисунок 40) [78].

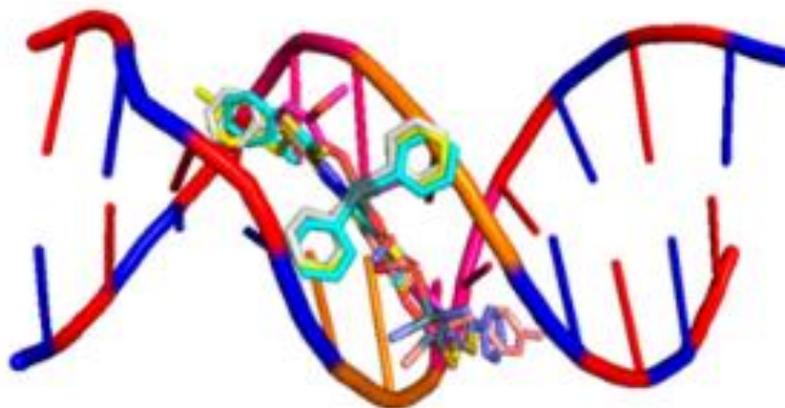


Рисунок 40. Схематическое представление оловоорганических соединений, которые встраиваются в ДНК по данным молекулярного докинга.

1.6. Оловоорганические комплексы с N-донорными лигандами

Антипролиферативная активность оловоорганических комплексов с имидазолсодержащими лигандами **98** и **99** (Рисунок 41) оценена в МТТ-тесте [79].

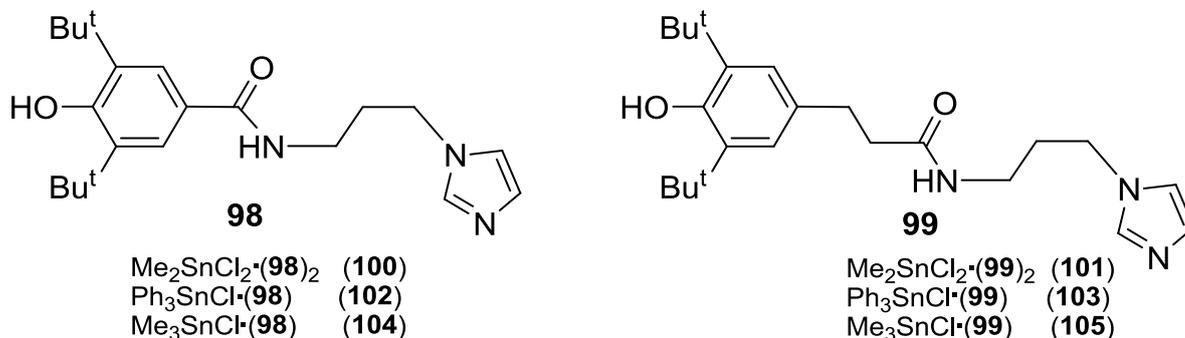


Рисунок 41. Структуры оловоорганических комплексов с имидазолсодержащими лигандами **98** и **99**.

Комплекс **105** в кристаллическом состоянии по данным РСА представляет собой тригонально-бипирамидальную координационную структуру, образованную тремя метильными группами (экваториальная плоскость) и хлорид-ионом и атомом N имидазола в аксиальном направлении. Особенностью этой молекулы является ее свернутая конформация за счет укороченных внутримолекулярных C-H...π-контактов между атомами водорода метильных и -CH₂-групп с фенольной (2,63 Å, 140,3°) и имидазольной (2,80 Å, 174,8°) π-системами (Рисунок 42).

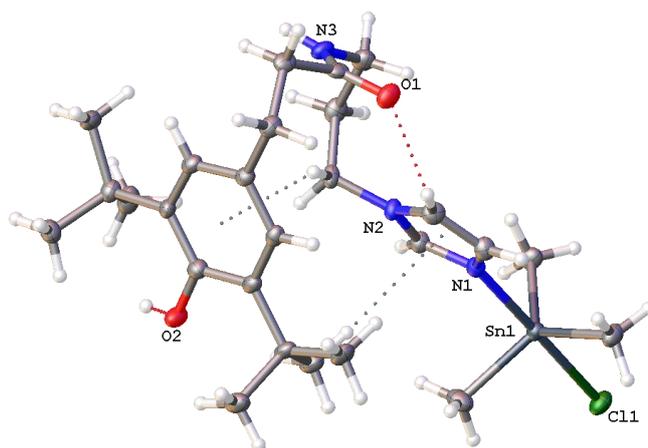


Рисунок 42. Молекулярная структура комплекса **105** (p=50%).

Соединения продемонстрировали высокую токсичность по отношению к клеткам НСТ-116 и МСF-7 (Таблица 7), наиболее токсичным оказался комплекс трифенилолова **102**. Изучение влияния комплексов на полимеризацию тубулина показало, что они повышают скорость сборки микротрубочек. Значительное влияние соединения **102** на фазу G2/M клеточного цикла согласуется с влиянием на полимеризацию тубулина и позволяет отнести синтезированные соединения к митотическим ядам.

Таблица 7. Антипролиферативная активность соединений **98-105** по отношению к клеточным линиям рака человека МСF-7 и НСТ-116.

Соединение	IC ₅₀ , μM	
	МСF-7	НСТ-116
98	80 ± 12	97 ± 7
99	>220	135 ± 22
100	12.4 ± 1.1	12.2 ± 2.3
101	68 ± 15	126 ± 24
102	0.006	0.06
103	1.2 ± 0.3	0.09
104	6.7 ± 0.7	3.0 ± 0.9
105	6.0 ± 1.5	5.7 ± 1.2

N-содержащие бензотриазолы являются перспективными платформами в биомедицинских исследованиях благодаря широкому спектру их биологических свойств, в том числе антимикробных, противопаразитарных, снижающих уровень холестерина и антипролиферативных. Авторами предпринята попытка объединения противоопухолевых

свойства оловоорганических соединений и бензотриазолов на примере 1-метилбензотриазола (mebta) (Рисунок 43) [80]

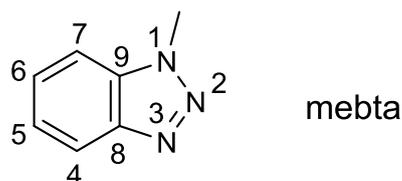


Рисунок 43. Структура 1-метилбензотриазола (mebta).

Структура комплекса $[(\text{CH}_3)_2\text{SnCl}_2(\text{mebta})_2]$ (**106**) установлена методом РСА (Рисунок 44). Координационное окружение Sn(IV) октаэдрическое (КЧ 6). Олово координировано с двумя концевыми лигандами через атомы N в 3-положении азольного кольца.

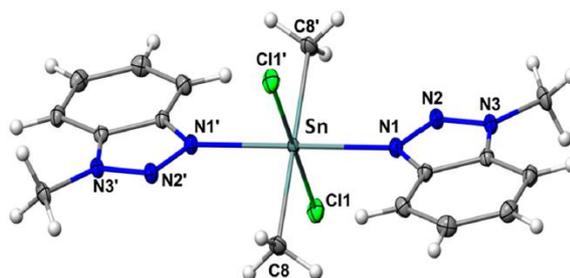


Рисунок 44. Молекулярная структура комплекса **106**.

Антипролиферативная активность комплекса **106** и его предшественников оценивалась на линии трижды негативного рака молочной железы MDA-MB-231. Комплекс при 10 мкг/мл статистически значимо снижал жизнеспособность клеток MDA-MB-231 на 75% ($\text{IC}_{50} \sim 20 \mu\text{M}$), а при меньших концентрациях он не проявлял выраженной цитотоксичности (Рисунок 45 (а)). Не обнаружено существенного влияния на выживаемость клеток MDA-MB-231, обработанных в течение 24 ч mebta либо Me_2SnCl_2 (Рисунок 45(б, в)).

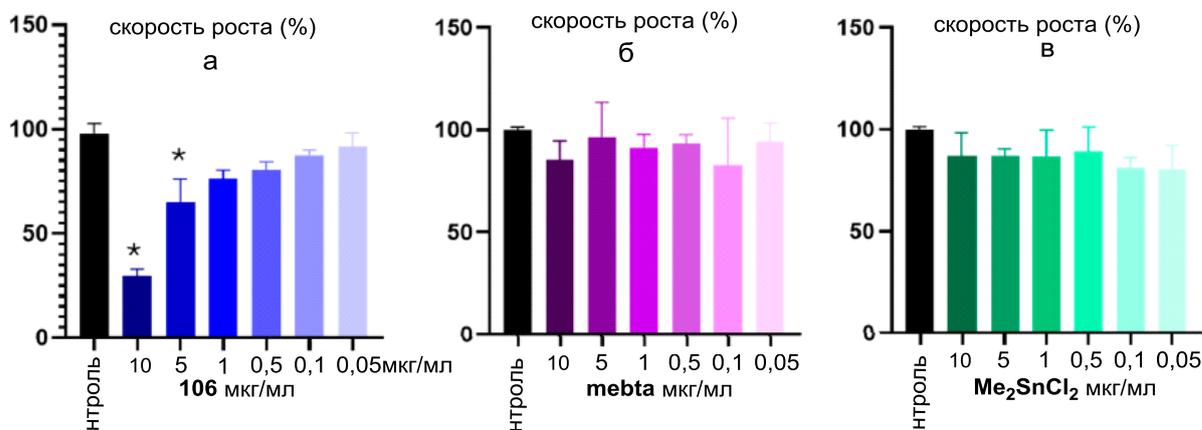


Рисунок 45. Влияние соединений на жизнеспособность клеток MDA-MB-231 по данным WST-1 теста после 24 ч обработки клеток MDA-MB-231 различными концентрациями: 0.05 - 10 мкг/мл соединения **106** (а); mebta (б) и Me_2SnCl_2 (с). * статистически значимая разница ($p \leq 0,05$).

Синтезированы комплексы Sn (**107-112**) на основе N²,N⁶-ди-(тиазол-2-ил)пиридин-2,6-дикарбоксиамида (Рисунок 46).

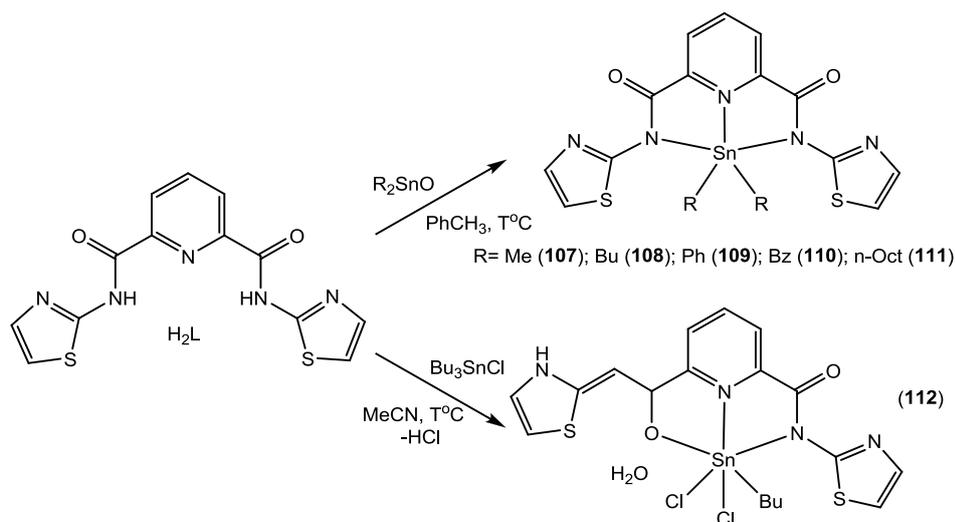


Рисунок 46. Схема синтеза и структуры комплексов Sn (**107-112**).

Молекулярные структуры комплексов определены методом PCA (Рисунок 47). Координационный полиэдр вокруг иона Sn(IV) образован либо двумя аксиальными лигандами Sn-R в соединениях **107-111**, либо фрагментами ⁿBu и Cl в случае **112**, что приводит к образованию искажённой тригональной бипирамиды или октаэдрической структуры, соответственно.

Антипролиферативная активность комплексов **107-111**, исходных оловоорганических соединений (Me₂SnCl₂, Bu₂SnCl₂, Ph₂SnCl₂, Bz₂SnCl₂, n-Oct₂SnCl₂) и свободного лиганда оценивали *in vitro* с помощью МТТ-теста по отношению к клеткам гормонозависимого рака молочной железы человека (Т-47D), HeLa и нормальным клеткам НЕК-293. Комплекс дифенилолова **109** проявил значительную цитотоксичность по отношению к линии Т-47D (IC₅₀ = 10 μM) при низкой цитотоксичности к нормальным клеткам НЕК-293, что указывает на его перспективность как кандидата для лечения рака. Роль органического лиганда подтверждена тем, что исходный Ph₂SnCl₂ продемонстрировал высокую цитотоксичность на нормальных и раковых клетках, т.е. отсутствие селективности.

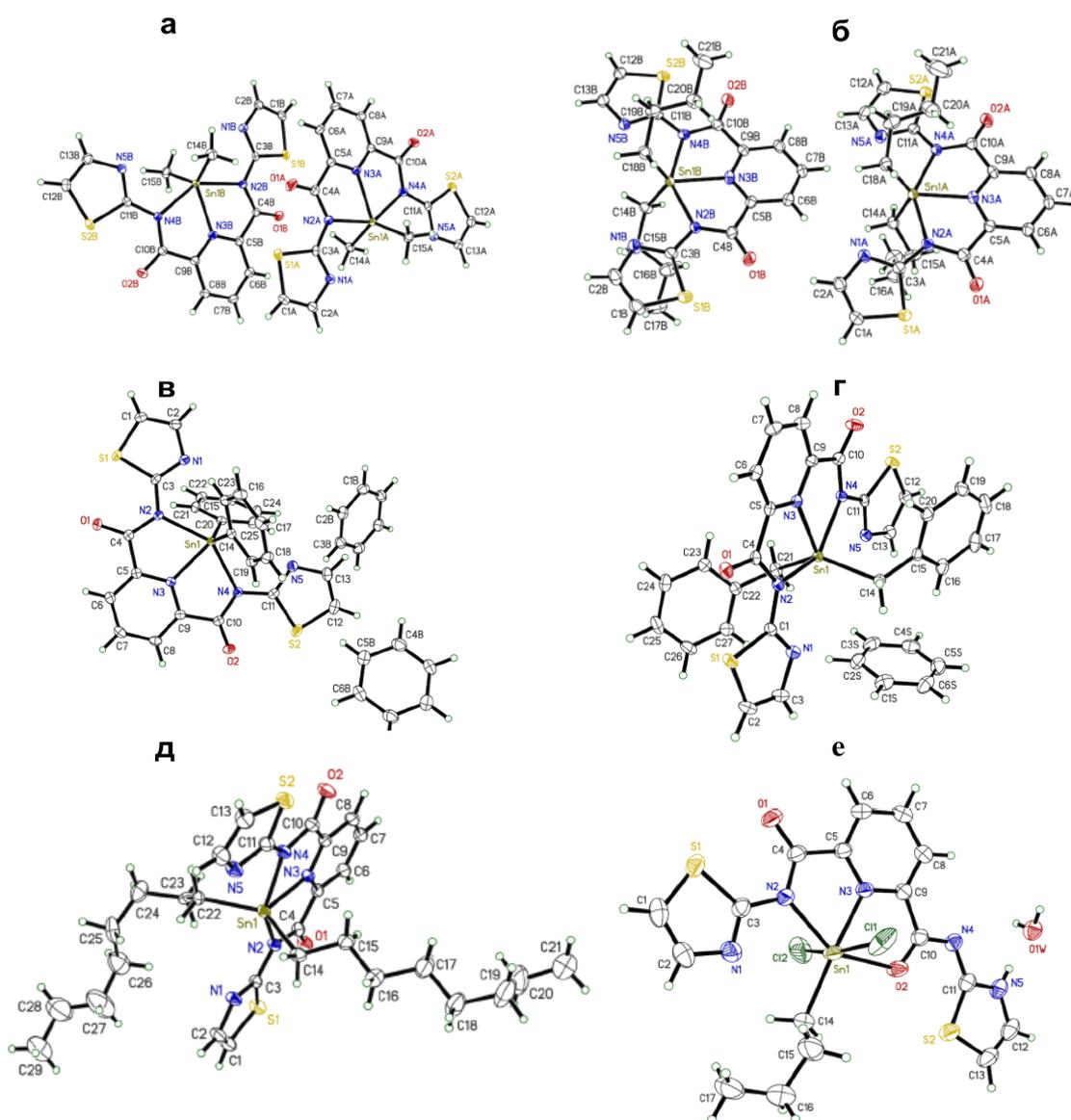


Рисунок 47. Молекулярные структуры соединений **107(a)**, **108 (б)**, **109 (в)**, **110 (г)**, **111 (д)**, **112 (е)**.

Чтобы оценить распределение стадий клеточного цикла, клетки T-47D обрабатывали соединением **109** в течение 24 ч. Для анализа содержания ДНК и распределение стадий клеточного цикла в клетках T-47D, окрашенных флуоресцентным красителем PI, после воздействия различных концентраций **109** в течении 24 ч был проведён анализ методом проточной цитометрии. Оказалось, что оно вызывало остановку клеточного цикла, а также запускало апоптоз в клетках T-47D [81].

1.7. Производные желчных кислот и их биологическая активность

Желчные кислоты (ЖК) - эндогенные природные молекулы, являющиеся перспективными каркасами для синтеза биологически активных соединений ввиду их широкого спектра биохимических свойств. Основными компонентами желчи являются первичные и вторичные ЖК; первые образуются в результате катаболизма холестерина в

печени, в то время как вторые образуются в результате биотрансформации первичных ЖК под действием кишечной микробиоты. ЖК играют разнообразную и сложную ключевую роль в поддержании здоровья, обеспечивая растворение в кишечнике и всасывание липидов, холестерина, жирорастворимых витаминов и гидрофобных лекарственных средств [82]. ЖК регулируют многие физиологические функции, включая липидный, глюкозный и энергетический обмены, модуляцию воспалительных и иммуномодулирующих процессов. Биологические функции ЖК связаны с физико-химическими свойствами, которые в основном обусловлены химическими структурами их амфифильных молекул, т.е. с вогнутой гидрофильной поверхностью и выпуклой гидрофобной поверхностью. Биологически активные вещества привлекли значительное внимание исследователей в связи с их использованием для молекулярной гибридизации природных/синтетических и лекарственных/немедикаментозных платформ для разработки новых соединений, обладающих повышенной биодоступностью [83]. ЖК также считаются гормонами, действующими как сигнальные молекулы, в частности, взаимодействующие с двумя рецепторами: рецептором желчных кислот-1, связанным с G-белком (GPBAR-1, также известным как TGR5), и фарнезоидными ядерными рецепторами X (FXR) [84].

Известны конъюгаты ЖК с нуклеозидами [85]. Остов 1,2,3-триазола был применен для связывания желчных кислот с аналогами дезоксиаденозиннуклеозидов методами клик химии (click chemistry). Гибридные соединения **113-123** (Рисунок 48) были протестированы по отношению к клеткам человека различного гистопатологического происхождения: двух линий лейкозных клеток (Jurkat и K562), линии клеток рака толстой кишки (HCT 116), линия клеток рака яичников (A2780), а также нормальных клеток фибробластов кожи человека в качестве контроля (Таблица 8).

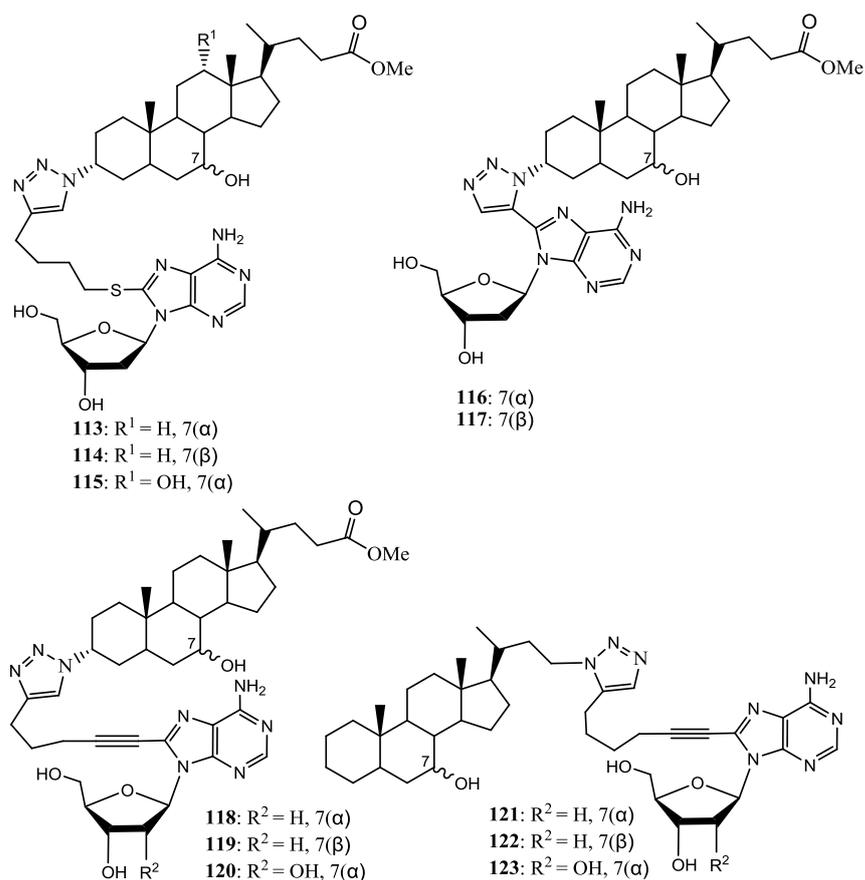


Рисунок 48. Структуры гибридных соединений (**113-123**) на основе желчных кислот и нуклеозидов.

Таблица 8. Значения цитотоксической активности соединений **113-123** на раковых клеточных линиях.

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	K562	Jurkat	HCT-116
113	22.05	16.76	
114		23.93	
115		35.86	
116	23.25	21.88	
117	35.65	36.17	
118	8.51	10.47	
119		24.57	
120	43.5		23.1
121	16.2		17.0
122			44.8
123	23.6		44.1

Несколько конъюгатов проявили антипролиферативную активность в отношении обеих линий лейкозных клеток. В частности, соединение **118** (конъюгат хенодезоксихолевой кислоты с дезоксиаденозином) продемонстрировало сопоставимую с цисплатином цитотоксичность по отношению к клеткам K562 и Jurkat (IC_{50} составляют 8,51 и 10,47 μM , соответственно) и при этом не оказывало существенного токсического действия на клетки фибробластов [86].

Недавние исследования доказали потенциальную противоопухолевую активность артемизинина, выделяемого из Полыни летней (*Artemisia annua*). Получены конъюгаты желчных кислот с дигидроартемизинином [87, 88]. Новые гибриды протестированы на чувствительных CCRF-CEM и резистентных к лекарствам CEM/ADR5000 лейкозным клеткам. Все гибриды показали цитотоксическую активность в отношении выбранных линий клеток лейкемии по сравнению с артемизинином. На Рисунке 49 в качестве примера представлен синтез конъюгата **124**, наиболее активного против обоих типов клеток CCRF-CEM и CEM/ADR5000, значения IC_{50} составляют 0,019 и 0,345 μM , соответственно. Соединение **124** показало более высокую цитотоксичность ($IC_{50} = 1,61 \mu M$), чем доксорубин на клетках CEM/ADR5000 с лекарственной резистентностью. Таким образом, создание гибридов полусинтетических производных артемизинина с производными желчных кислот приводит к получению конъюгатов с улучшенной биологической активностью по сравнению с исходными соединениями.

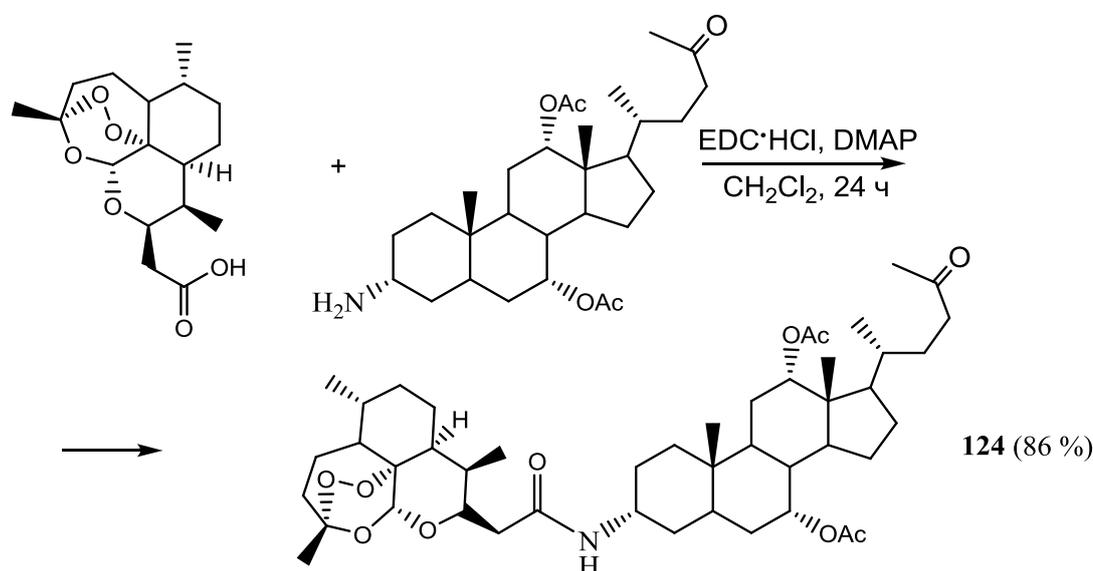


Рисунок 49. Схема синтеза конъюгата **124**.

Камптотецин (СРТ), природный алкалоид, выделен из китайского дерева *Camptotheca acuminata* и обладает мощной противоопухолевой активностью. Незначительная растворимость в воде и низкая стабильность лактонового кольца СРТ ограничивают его клиническое применение. Получена серия гибридов желчных кислот с СРТ (Рисунок 50).

Соединения были протестированы на серии раковых клеток MCF-7, HCT-116 и SMMC-7721 (рак печени). Наилучшая цитотоксическая активность была обнаружена в отношении линии клеток гепатомы SMMC-7721. В частности, гибриды **125** и **126** показали лучшее ингибирование, чем индивидуальный СРТ ($IC_{50} = 0,37; 0,14$ и $0,56 \mu M$, соответственно) [89].

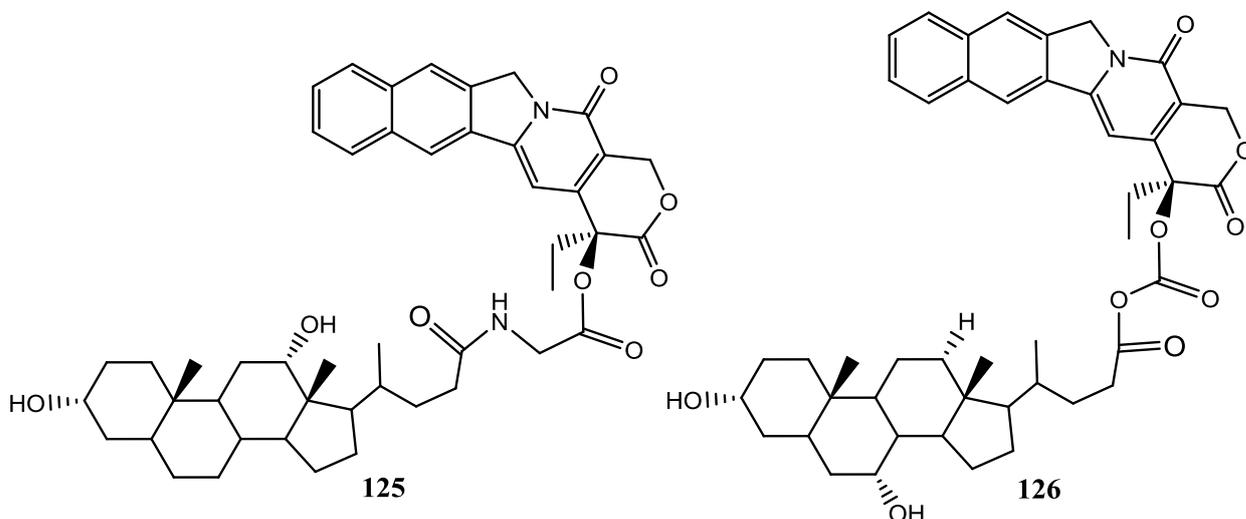


Рисунок 50. Структуры гибридов желчных кислот с СРТ (**125**, **126**).

Конъюгаты желчных кислот представляют интерес ввиду их низкой стоимости и широкой доступности. ЖК являются привилегированными молекулами, поскольку они используются как переносчики лекарственных средств и строительных блоков для модификации и введения хиральных матриц в биологически активные соединения. Рассмотрены конъюгации желчных кислот с различными биологически активными соединениями. Перспективным представляется стратегия модификации ЖК путем введения биологически активных молекул с целью получения гибридных систем и модуляции биологической активности и токсичности [90].

Синтезированы пролекарства **127-130** (Рисунок 51) с фрагментом противовирусного препарата ацикловира, конъюгированного с желчными кислотами посредством валинового линкера. Соединение ацикловира с дезоксихолатом обладало почти в 12 раз повышенной пассивной проницаемостью в клетки по сравнению с ацикловиром и было испытано также *in vivo*. Пероральное введение этого соединения крысам приводило к увеличению биодоступности ацикловира в 2 раза по сравнению с биодоступностью после приема только ацикловира. Стратегия получения пролекарств на основе желчных кислот оказалась полезна для улучшения биодоступности соединений, ограничивающих проницаемость кишечника, при приеме внутрь [91].

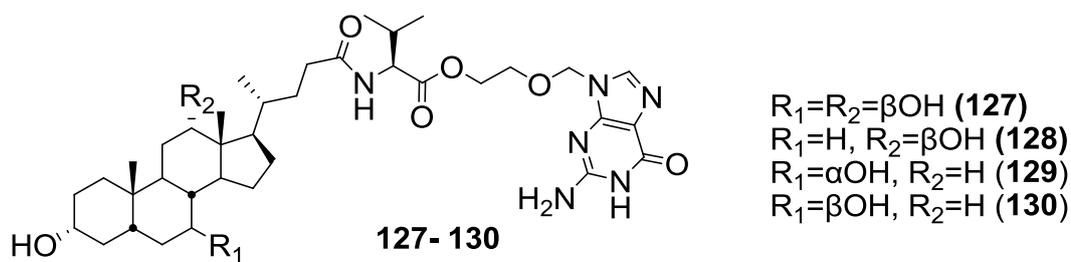


Рисунок 51. Структуры пролекарств **127-130** с фрагментом противовирусного препарата ацикловира.

1.8. Соединения Sn(IV) с лигандами стероидной природы

Желчные кислоты относятся к физиологически активным стероидам и могут использоваться как средства доставки лекарств [92]. Соли желчных кислот способствуют всасыванию жира через стенку кишечника путем образования мицелл с липидами/жирами/холестерином, например, дезоксихолат натрия помогает разбивать локализованные жировые отложения [93].

Желчные кислоты могут образовывать комплексы с металлами, обладающими определенными физико-химическими или биологическими свойствами, в частности, и с доказанным антипролиферативным действием. Известны соединения ЖК с комплексами Pt(II) [94, 95]. Комплексы Rh с урсодезоксихолевой и дегидрохолевой кислотами обладают противоопухолевой активностью [96]. Холаты Sn(IV) предложены в качестве противоопухолевых средств, бактерицидов, фунгицидов и инсектицидов [97]. Известны производные оловоорганических соединений с холестерином и дезоксихолевой кислотой [98]. Серия работ посвящена изучению антипролиферативной активности карбоксилатов олова **131-137** (Рисунок 52) по отношению к линиям опухолевых клеток рака человека [99, 100]. Значения IC_{50} для соединений **134-137** (Таблица 9) демонстрируют выраженную противоопухолевую активность *in vitro*, в то время как соединения **131-133** менее активны.

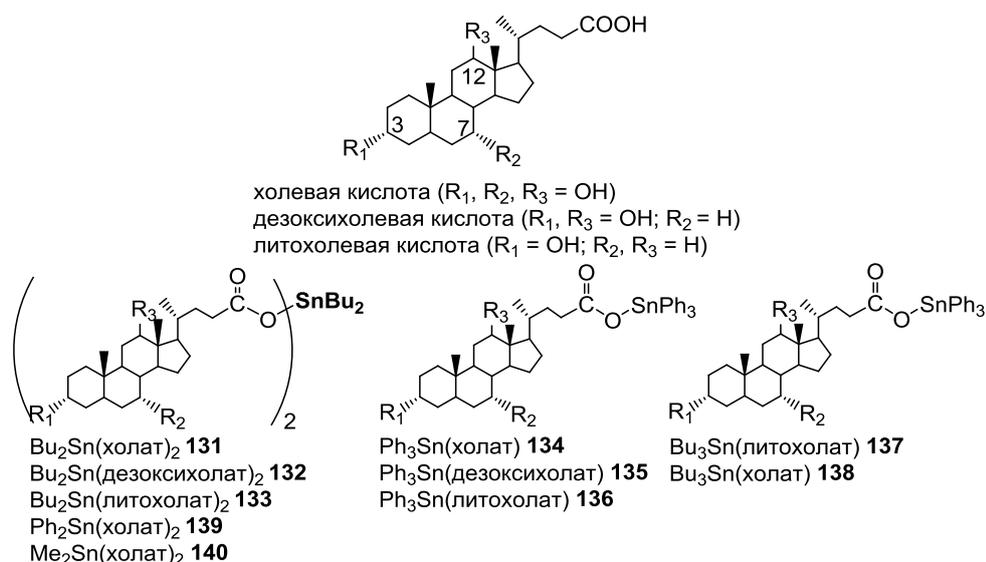


Рисунок 52. Структуры карбоксилатов олова **131-140** на основе стероидных кислот.

Таблица 9. Значения IC_{50} для карбоксилатов Sn(IV) **131-137** в МТТ тесте на различных клеточных линиях рака человека.

Соед.	$\text{IC}_{50}, \mu\text{M}$						
	MCF-7	EVSA-T	WIDr	IGROV	M19 MEL	A-498	H-226
131	390	160	600	144	460	930	1180
132	73	65	380	132	158	192	390
133	163	61	400	160	122	220	430
134	21	< 4	20	< 4	67	182	100
135	24	< 4	20	23	43	71	71
136	15	< 4	30	22	30	15	80
137	24	4.5	29	27	77	98	92

Цитотоксичность соединений **131, 134, 138-140** оценивалась по отношению как к нормальным клеткам MRC-5, так и к раковым, что позволило оценить индекс терапевтической эффективности (ТРЕ - отношение значений IC_{50} по отношению к нормальным клеткам и к раковым клеткам аналогичной ткани (Таблица 10) [101]. Значения ТРЕ >1 указывают на избирательность препарата в отношении раковых клеток по сравнению с нормальными. Значения ТРЕ для соединений **131, 134, 138, 139** составляли от 0.6 до 1.3 для MCF-7 и от 0.4 до 1.1 для клеток MDA-MB-231, соответственно. Соединение **138** проявило более выраженный противоопухолевый эффект нежели токсический (ТРЕ = 1.30 на клетках MCF-7), в то время как ТРЕ = 1.11 для соединения **139** (MDA-MB-231). Напротив, низкие значения IC_{50} для **134** и **138** в 45 - 170 раз ниже по сравнению с цисплатином ведут к повышению эффективности данных соединений.

Таблица 10. Значения IC₅₀ для соединений **131**, **134**, **138-140** и их предшественников, испытанных на раковых (MCF-7, MDA-MB-231) и нормальной (MRC-5) клеточных линиях.

Соединение	IC ₅₀ (μM)			TPI	
	MCF-7	MDA-MB-231	MRC-5	MCF-7	MDA-MB-231
131	0.42 ±0.01	0.40 ±0.02	0.39 ±0.01	0.93	0.98
134	0.10 ±0.00	0.16 ±0.01	0.07 ±0.00	0.70	0.44
138	0.13 ±0.00	0.35 ±0.01	0.17 ±0.00	1.3	0.49
139	1.32 ±0.03	0.68 ±0.03	0.76 ±0.02	0.58	1.11
140	> 30	> 30	> 30		
Ph ₃ SnCl	0.11 ±0.01	0.16 ±0.01	0.05 ±0.00	0.45	0.31
Bu ₃ SnCl	0.06 ±0.00	0.21 ±0.00	0.06 ±0.00	1	0.29
Ph ₂ SnCl ₂	0.81 ±0.03	0.42 ±0.01	0.58 ±0.02	0.71	1.38
Bu ₂ SnCl ₂	0.41 ±0.02	0.31 ±0.01	0.34 ±0.02	0.82	1.09
Me ₂ SnCl ₂	> 30	> 30	> 30		
холевая к-та	> 30	> 30	> 30		
цисплатин	5.5 ±0.4	26.7 ±1.1	1.1 ± 0.2	0.20	0.04

Токсичность **131**, **134**, **138**, **139** оценена в тесте *in vivo* с *Artemia salina*. При концентрации 1 μM выживаемость составляет 90 - 67 % для **134** и **138**, но при концентрации 10 μM она становится крайне низкой. Для **131** и **139** выживаемость достигала 40% при концентрации 10 μM, что в 23.8 - 25.6 раза (**131**) и в 7.6 – 14.7 раза (**139**) выше значений IC₅₀ для этих комплексов, что указывают на низкую токсичность соединений при концентрациях, равных значениям IC₅₀ и выше. Соединения **131** и **139** проявили меньшую токсичность в отношении *Artemia salina*, так как в целом они менее токсичны. Таким образом, желчные кислоты являются перспективными лигандами для синтеза оловоорганических комплексов с целью разработки металлосодержащих лекарственных препаратов противоопухолевого действия.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ⁷

Целью работы является синтез новых оловоорганических комплексов с лигандами стероидной структуры, изучение их антипролиферативного действия *in vitro* и основных механизмов противоопухолевой активности и определение взаимосвязи «структура-активность».

В задачи работы входит (1) разработка методов синтеза комплексов Sn, (2) комплексное исследование их биологической активности, (3) сравнение активности комплексов Sn с моно- и полициклическими лигандами, (4) сравнительное исследование биологической активности комплексов Sn(IV), исходных лигандов и исходных оловоорганических соединений (Рисунок 1).

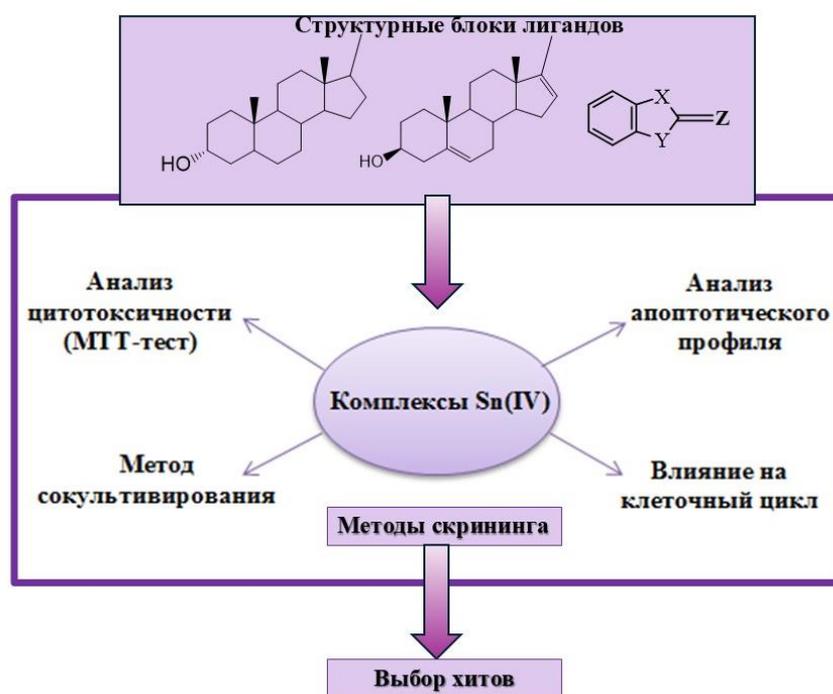


Рисунок 1. Стратегия создания и оценки биологической активности комплексов Sn.

⁷ При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1. Dodokhova M.A., Kotieva I.M., Alkhusein-Kulyaginova M.S., Kotieva V.M., Kotieva E.M., Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Silin N.S., Gulyan M.V., Milaeva E.R. Organotin Complexes—Candidates for Antitumor Agents: Toxicity vs. Pharmaceutical Activity // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2025. – Vol. 19, No. 1. – P. 1-20. – DOI 10.1134/S1990750824600791. – EDN DQGFJR. Импакт-фактор 0.206 (SJR), 2.31 п.л., доля вклада 20%.
2. Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Oprunenko Yu.F., Britikov V.V., Britikova E.V., Milaeva E.R. Synthesis and antiproliferative activity of novel organotin complexes bearing abiraterone drug // *Mendeleev Communications*. – 2024. – Vol. 34, No. 1. – P. 22-24. – DOI 10.1016/j.mencom.2024.01.007. – EDN CMRAWW. Импакт-фактор 1.7 (JIF), 0.35 п.л., доля вклада 60%.
3. Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Nikitin E.A., Goncharenko V.E., Gracheva Yu.A., Lyssenko K.A., Oprunenko Yu.F., Milaeva E.R. Anticancer Activity of New Organotin Complexes with Heterocyclic Thioamides // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. – 2023. – Vol. 49, No. 9. – P. 622-630. – DOI 10.1134/s1070328423600559. – EDN YNHOBY. Импакт-фактор 1.1 (JIF), 1.04 п.л., доля вклада 50%.
4. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D., Gracheva Y.A., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids // *Journal of Organometallic Chemistry*. – 2020. – Vol. 909. – P. 121089. – DOI 10.1016/j.jorgchem.2019.121089. – EDN PYBHOE. Импакт-фактор 2.4 (JIF), 1.16 п.л., доля вклада 50%.

Оценка биологической активности предполагает использование различных методов скрининга и в данной работе включает несколько направлений (Рисунок 1):

- (1) оценка цитотоксичности комплексов Sn *in vitro* на различных клеточных линиях рака человека и нормальных клетках;
- (2) анализ влияния комплексов Sn на апоптотический профиль раковых клеток;
- (3) способность комплексов Sn воздействовать на клеточный цикл и формирование митотического веретена из тубулина;
- (4) определение соотношения «структура-активность» и выбор хитов.

2.1. Синтез и антипролиферативная активность оловоорганических комплексов с желчными кислотами

Синтез монозамещенных карбоксилатов оловоорганических соединений с желчными кислотами осуществляли взаимодействием хлоридов трифенилолова и триметилолова с коммерчески доступными желчными кислотами (Рисунок 2) по модифицированной методике [97]. Реакцию проводили в MeOH с добавлением эквимольного количества KOH (1M) при нагревании. Для подтверждения чистоты синтезированных веществ применяли метод ЯМР, элементный анализ, а также проводили сравнение полученных температур плавления с опубликованными данными. Соединение **3** на основе литохолевой кислоты было впервые синтезировано нами [102]. Серия соединений **1-6** показала высокую стабильность в твердом виде и в растворах. Примеры спектров ЯМР ^1H , ^{13}C для литохолатов **3** и **6** соответствуют полученным структурам (Рисунок 3,4).

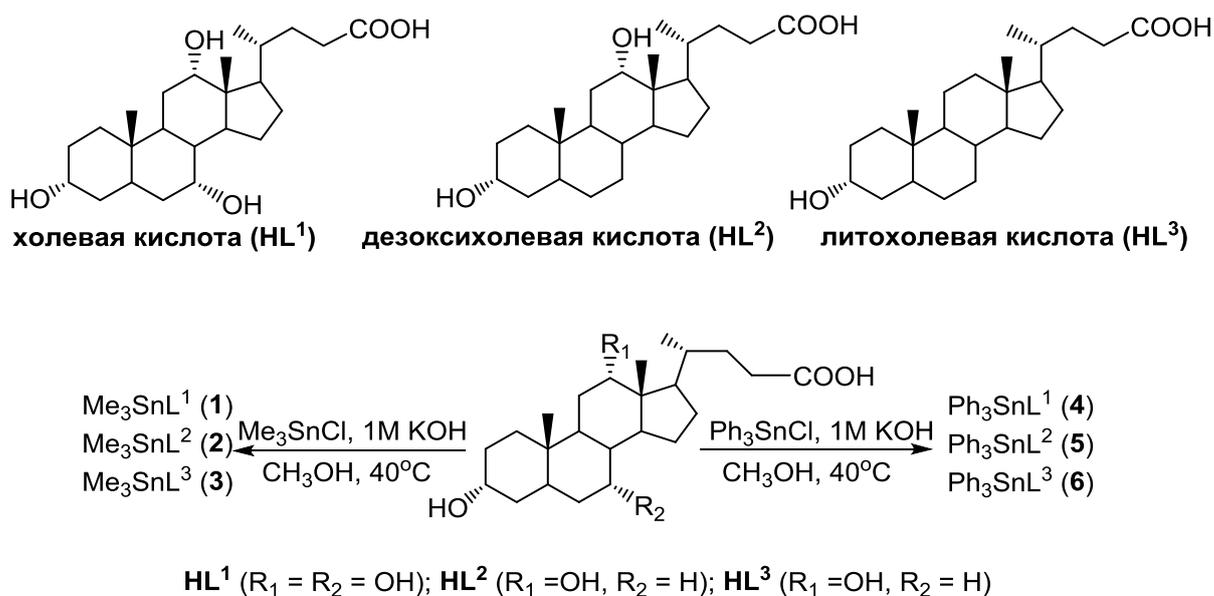


Рисунок 2. Синтез монозамещенных карбоксилатов оловоорганических соединений **1-6** на основе желчных кислот.

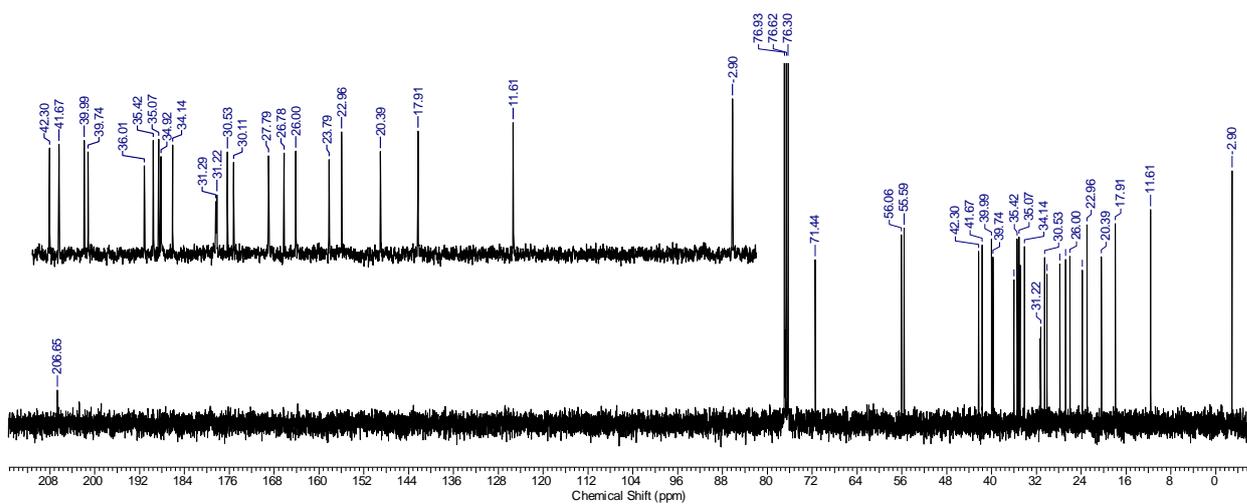
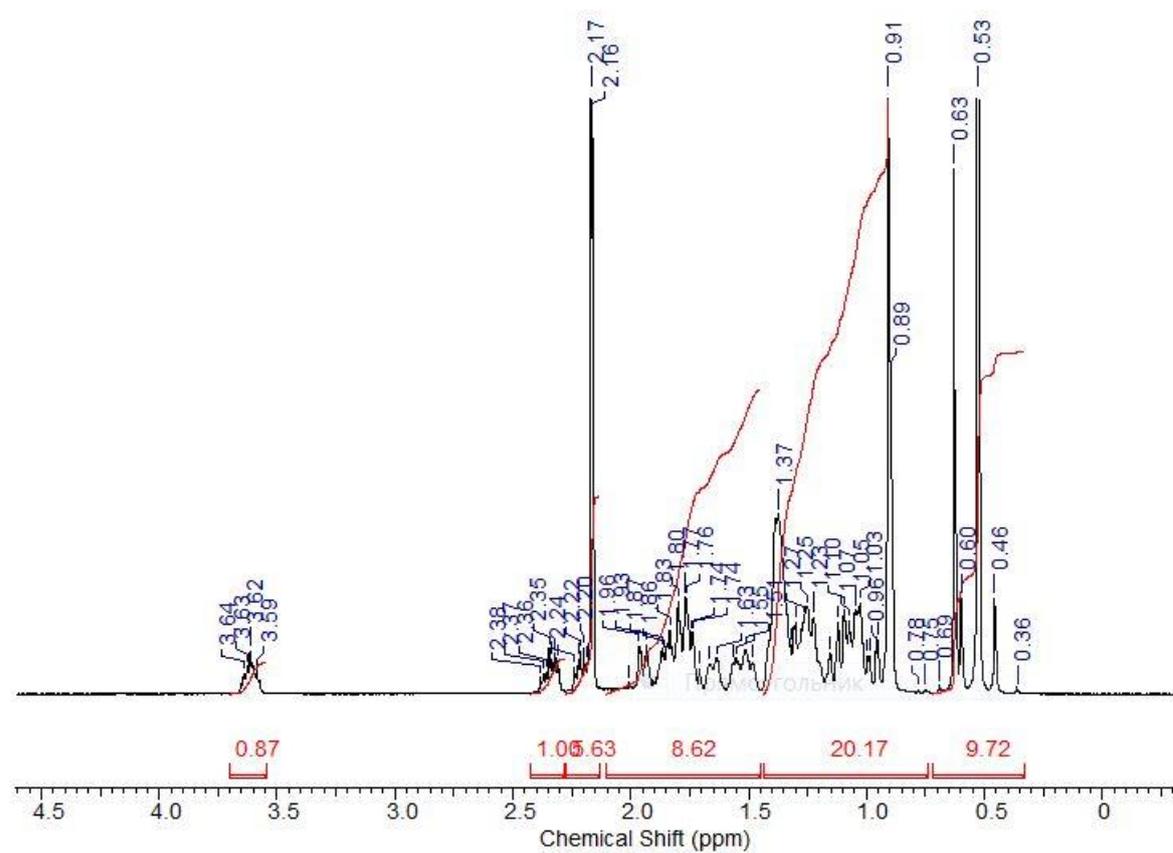


Рисунок 3. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **3** в CDCl_3 .

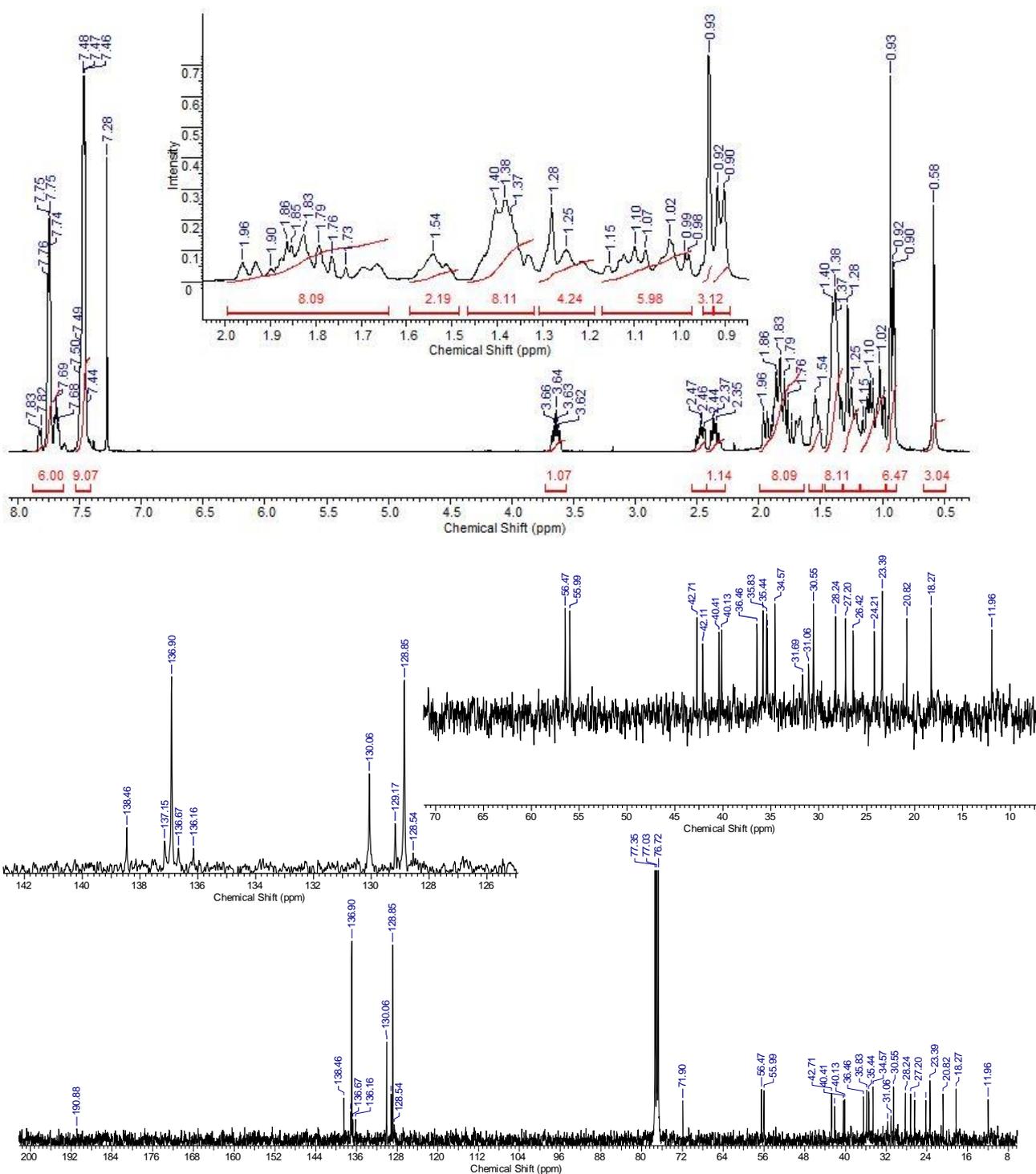


Рисунок 4. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C для соединения **6** в CDCl₃.

Исследование антипролиферативной активности

МТТ-тест используется для определения выживаемости клеток, он заключается в ферментативном восстановлении 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразола (МТТ) под действием сукцинатдегидрогеназы живых клеток. В результате этой реакции образуется синий формазан, растворимый в ДМСО.

В работе проведено сравнительное исследование антипролиферативной активности исходных кислот **HL**¹, **HL**², **HL**³ – лигандов оловоорганических комплексов, карбоксилатов

олова **1-6** и исходных оловоорганических соединений - хлоридов триметил- и трифенилолова по отношению к различным клеточным линиям рака человека (аденокарцинома легких человека A549, рак молочной железы MCF-7, аденокарцинома толстой кишки SW480, колоректальная карцинома HCT-116) и линии нормальных клеток фибробластов WI-38 (Таблица 1). Сравнительный анализ позволяет установить влияние строения кислот на активность. В качестве препарата сравнения использован цисплатин.

Таблица 1. Значения IC_{50} для соединений **1-6**, исходных желчных кислот, Me_3SnCl , Ph_3SnCl и цисплатина на различных клеточных линиях.

Соединение	IC_{50} , μM				
	A549	MCF-7	SW480	HCT-116	WI-38
1 (Me_3SnL^1)	4.2±0.5	2.2±0.4	0.2±0.01	2.4±0.3	7.1±1.2
2 (Me_3SnL^2)	4.2±0.4	2.8±0.6	1.5±0.5	2.4±0.3	6.4±1.0
3 (Me_3SnL^3)	5.4±0.7	3.4±0.4	1.2±0.4	3.1±0.2	9.7±2.0
4 (Ph_3SnL^1)	0.4±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1	0.3±0.1
5 (Ph_3SnL^2)	0.4±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1
6 (Ph_3SnL^3)	0.3±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.3±0.1
Me_3SnCl	2.3±0.4	4.8±0.7	3.2±0.5	2.9±0.4	1.9±0.4
Ph_3SnCl	0.2±0.1	0.07±0.01	0.4±0.1	0.01±0.00 1	0.2±0.1
цисплатин	9.2±0.9	15.2±1.1	10.7±1.0	11.2±1.5	16.3±1.9
холевая к-та (HL^1)	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
дезоксихолевая к-та (HL^2)	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а
литохолевая к-та (HL^3)	н/а	>100	>100	н/а	>100

н/а – соединение не активно.

Все протестированные кислоты HL^1 , HL^2 , HL^3 обладали крайне низкой цитотоксичностью либо отсутствием токсичности. Напротив, их карбоксилаты, содержащие фрагменты трифенилолова **4-6**, обладают существенно более высокой цитотоксичностью, чем соединения триметилолова **1-3**. Установленная закономерность, по-видимому, связана с большей липофильностью триарилзамещенных производных. Эта тенденция ранее наблюдалась в случае дизамещенных производных, в которых диметил-, диэтил- и дибутилолово координируются тиоловым лигандом [70]. Как правило, тризамещенные оловоорганические соединения более активны, чем дизамещенные [68, 103].

По сравнению с хлоридом трифенилолова конъюгация с фрагментом желчных кислот обеспечила снижение токсичности полученных комплексов в 15-30 раз. Так, например, значения IC_{50} для холата **4** и исходного Ph_3SnCl равны 0,3 и 0,01 μM (клеточная линия HCT-

116) соответственно. Наибольший интерес для дальнейшего детального изучения представляют производные трифенилолова **4-6**, поскольку они проявили высокую цитотоксическую активность в отношении большинства исследованных раковых клеточных линий.

Сокультивирование раковых и условно нормальных клеток

Для определения цитотоксичности соединений использовали модель сокультивирования, в которой условно нормальные и раковые клетки, меченные разными флуоресцентными белками, выращивались совместно. В эксперименте были использованы следующие пары линий: MCF-7/GFP и MCF10A/TurboFP635 (Katushka), а также A549 (GFP) и VA13 (Katushka)⁸. Этот метод позволяет моделировать условия, максимально приближенные к росту и развитию опухоли в естественной среде живого организма, и визуализировать клетки индивидуально в зеленом (GFP) и красном каналах (Katushka) [104].

Цитотоксичность соединений **1-6** и исходных холевых кислот **HL¹**, **HL²**, **HL³** оценивали в тесте сокультивирования (Рисунок 5). Анализ полученных результатов показал, что холат **4** проявляет селективность в отношении раковых клеток. После 72 часов инкубации число выживших условно-нормальных клеток MCF-10A оказалось в 13 раз выше, чем выживших раковых клеток MCF-7, что свидетельствует об избирательном действии данного комплекса **4** по отношению к клеткам рака молочной железы.

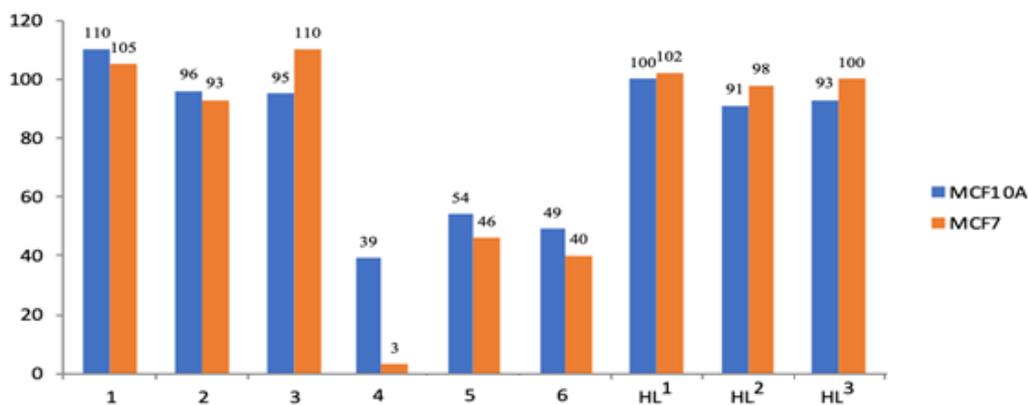


Рисунок 5. Выживаемость (%) клеток пары линий MCF-7(GFP)/MCF10A(Katushka) после 72-часовой инкубации (концентрация 0,05 μM , расчет по отношению к контролю - необработанные клетки).

Результаты эксперимента на клеточных линиях A549(GFP)/VA13 (время инкубации 72 ч) продемонстрировали выраженную селективность действия (низкую токсичность по отношению к условно нормальным клеткам VA13) соединений **1-4** при концентрации 100 μM (Рисунок 6).

⁸ Исследования выполнены на кафедре ХПС химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова к.х.н. Д.А. Скворцовым.

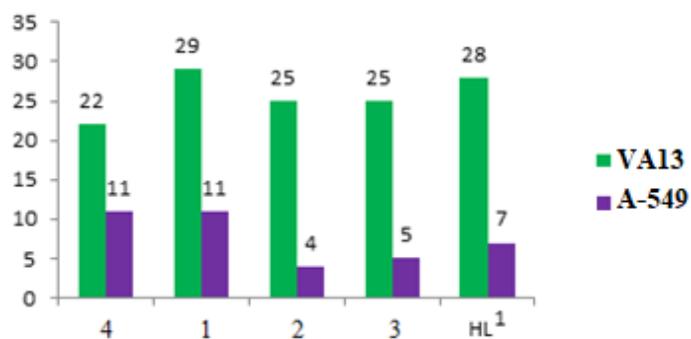


Рисунок 6. Выживаемость (%) клеток пары линий A549(GFP)/VA13(Katushka) после 72-часовой инкубации с соединениями 1-4 (100 μ M, контроль - необработанные клетки).

Селективность действия при концентрации 20 μ M, как видно из Рисунка 7А, сохраняют только соединения 1-3. При концентрации 5 μ M избирательность действия, выраженная в превышении выживаемости клеток VA13 над A549, отмечается лишь у холата триметиллолова 1 (в 1.4 раза), в то время как для соединений 2 и 3 данный эффект нивелируется (Рисунок 7Б).

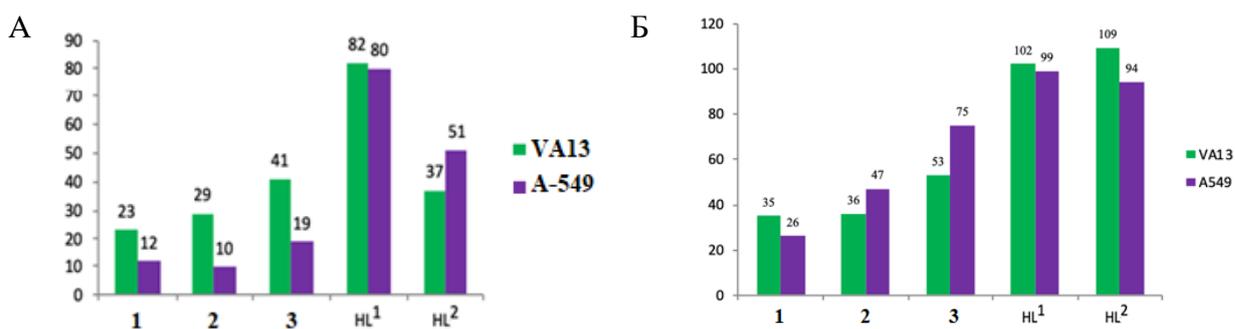


Рисунок 7. Выживаемость (%) клеток пары линий A549(GFP)/VA13(Katushka) после 72-часовой инкубации с соединениями 1-3 в концентрациях 20 μ M (А) и 5 μ M (Б) (контроль - необработанные клетки).

Соединения 1-3 демонстрируют концентрационную зависимость выживаемости сокультивируемых клеток (Рисунок 8).

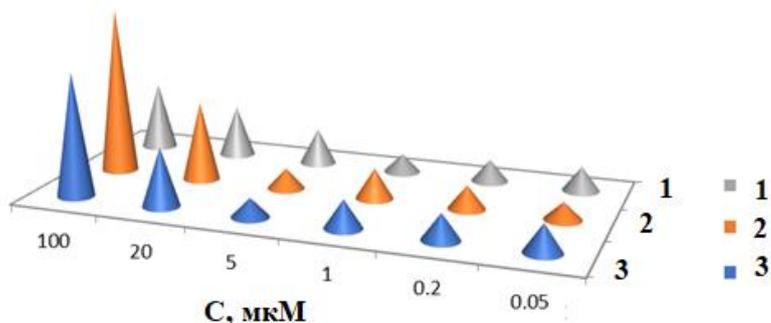


Рисунок 8. Зависимость соотношения выживаемости клеточных линий VA13(Katushka) и A549(GFP) от концентрации соединений 1-3.

На Рисунках 9, 10 продемонстрирована концентрационная зависимость цитотоксического действия карбоксилатов триметил- и трифенилолова на линиях клеток MCF-7 и A549. В ряду тестируемых соединений наибольшей цитотоксичностью обладает производное трифенилолова **5**. Кроме того, на линиях MCF-7 и A549 наибольшую токсичность проявило соединение **4** (Ph_3SnL^1). Концентрационная зависимость наблюдалась, хотя и в меньшей степени, для **1** и **2**, в отличие от исходных кислот.

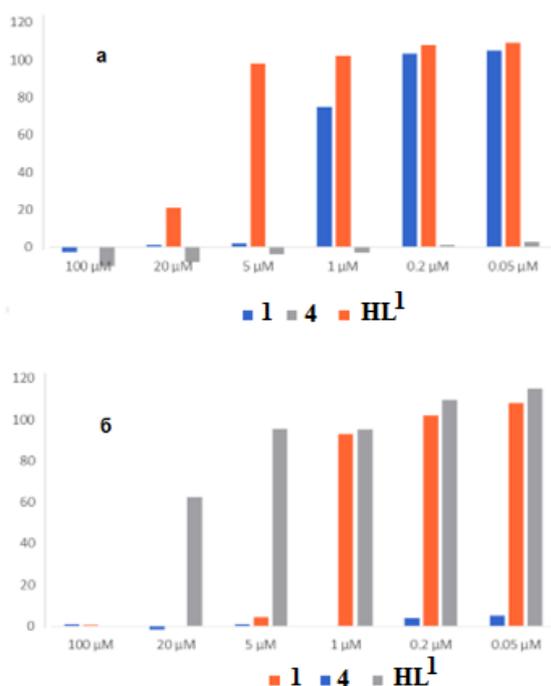


Рисунок 9. Зависимость выживаемости (%) клеток MCF-7 (а) и A549 (б) от концентрации соединений **1**, **4** и HL^1 (контроль - необработанные клетки).

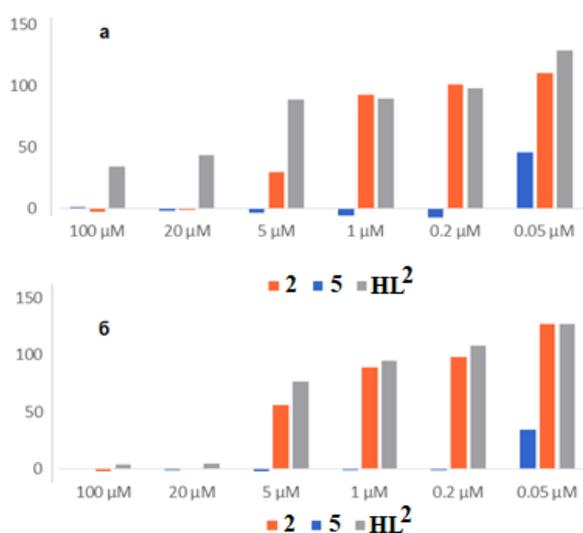


Рисунок 10. Зависимость выживаемости (%) клеток MCF-7 (а) и A549 (б) от концентрации соединений **2**, **5** и HL^2 (контроль - необработанные клетки).

Анализ данных экспериментов по сокультивированию, хорошо согласующихся с результатами МТТ-теста, позволяет выделить комплексы на основе трифенилолова в качестве наиболее перспективных.

Изучение апоптоза методом проточной цитофлуориметрии

Для изучения влияния исследуемых соединений на апоптоз⁹, регулируемый физиологический процесс клеточной гибели, к культивируемым клеткам добавляли соединения в концентрации, вдвое превышающей значение IC_{50} , и инкубировали 48 ч. После инкубирования клетки снимали с подложки, промывали и фиксировали количество апоптотических и некротических клеток с помощью проточного цитофлуориметра. Метод основан на обнаружении фосфатидилсерина (PS) на поверхности апоптотических клеток с использованием флуоресцентно-меченного аннексина V в сочетании с маркером мертвых клеток 7-AAD. Аннексин V представляет собой кальций-зависимый белок, обладающий высокой аффинностью к фосфатидилсерину (PS) – фосфолипиду, расположенному на цитоплазматической стороне клеточной мембраны. На ранних стадиях апоптоза происходит транслокация молекул PS на внешнюю поверхность мембраны, где они становятся доступными для связывания с аннексином V. На поздней стадии апоптотические клетки демонстрируют потерю целостности мембраны и образование многочисленных апоптотических телец. Мембранно-непроницаемый краситель 7-AAD используется для различения мертвых клеток от ранних апоптотических клеток.

Анализ различает четыре популяции клеток:

- Живые клетки, не подвергающиеся апоптозу: Аннексин V (-) и 7-AAD (-).
- Ранние апоптотические клетки: аннексин V (+) и 7-AAD (-).
- Поздние апоптотические клетки: аннексин V (+) и 7-AAD (+).
- Клетки, умершие неапоптотическим путем: аннексин V (-) и 7-AAD (+).

В ряду серии карбоксилатов желчных кислот **1-6** были выбраны наиболее цитотоксичные производные трифенилолова (**4** и **5**), которые были дополнительно испытаны на клетках линии A549 (рак легкого) в концентрации 0,8 μ M. Согласно данным (Рисунок 11), соединения на основе холевой (**4**) и дезоксихолевой (**5**) кислот достоверно стимулируют апоптотическую гибель клеток. Суммарный уровень апоптоза достигал 27,95% для соединения **4** и 27,13% для соединения **5**. Примечательно, что основной вклад в данный эффект вносит стадия раннего апоптоза, где после обработки соединениями **4**, **5** было зафиксировано около 26% клеток. Для сравнения, в контроле (необработанные клетки) этот

⁹ Исследования выполнены под руководством к.х.н., с.н.с. Ю.А. Грачевой (химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, лаб. биоэлементоорганической химии).

показатель составил лишь 16% (Рисунок 12). Результаты распределения 7-AAD -позитивных и негативных и AnV-позитивных и негативных клеток в % представлены в Таблице 2 для линии A549.

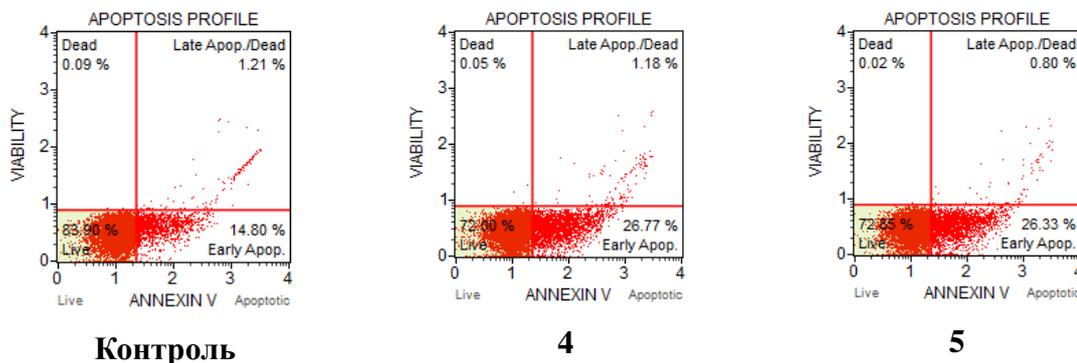


Рисунок 11. Оценка апоптотического профиля клеток A549 после 24-часовой инкубации с соединениями **4** и **5** в концентрации, равной $2 \cdot IC_{50}$.



Рисунок 12. Процентное содержание клеток A549 на ранней (слева) и поздней (справа) стадиях апоптоза после 24 ч инкубации с соединениями **4** и **5**.

Таблица 2. Распределение 7-AAD -позитивных и негативных и AnV-позитивных и негативных клеток линии A549 (%).

Соединение	Аннексин V(-) / 7-AAD (-)	Аннексин V(+)/ 7-AAD (-)	Аннексин V(-) / 7-AAD (+)	Аннексин V(+)/ 7-AAD (+)
контроль	83.90	14.80	0.09	1.21
4	72.00	26.77	0.05	1.18
5	72.55	26.33	0.02	0.80

Способность индуцировать апоптоз в клетках рака молочной железы MCF-7 также оценена для производных дезоксихолевой кислоты **2** и **5** в концентрации $0,8 \mu\text{M}$. Обнаружено, что максимум апоптотических клеток также наблюдается в раннем апоптозе (27,70% и 28,65% для соединений **2** и **5** соответственно). Данные значения существенно превышают показатель контрольной группы (18%), как представлено на Рисунке 13. Полученные данные позволяют

предположить, что природа заместителя в комплексах олова **2** и **5** не оказывает существенного влияния на их способность запускать апоптотический процесс.

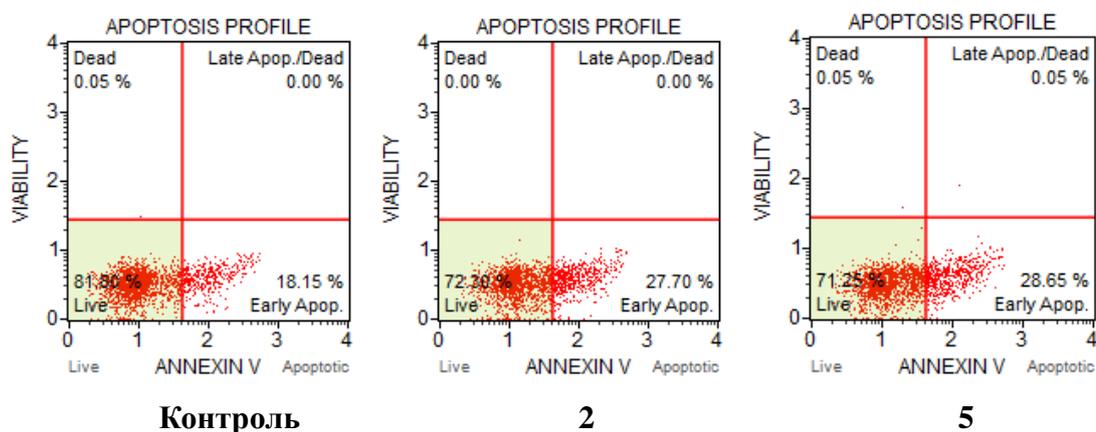


Рисунок 13. Анализ апоптотического профиля клеточной линии MCF-7, обработанных соединениями **2** и **5** в концентрации $2 \cdot IC_{50}$, время инкубации 24 ч.

Таким образом, карбоксилаты олова **1-6** на основе желчных кислот с метильными и фенильными заместителями индуцируют апоптоз. В присутствии исследованных соединений максимальное количество клеток находятся в состоянии раннего апоптоза, а доля поздних апоптотических клеток мала и не превышает 2%.

Исследование клеточного цикла методом проточной цитофлуориметрии

Клеточный цикл представляет собой однонаправленный процесс, при котором клетка последовательно проходит разные его периоды, без их пропуска или возврата к предыдущим стадиям. Цикл состоит из двух периодов, периода клеточного роста (интерфаза) и периода клеточного деления. Вступив в клеточный цикл, клетка заканчивает его синтезом ДНК и делением клетки, в каждом цикле из одной клетки образуются две генетически идентичные клетки (Рисунок 14).

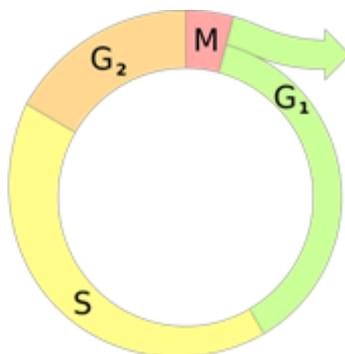
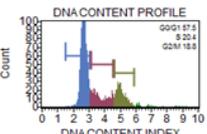
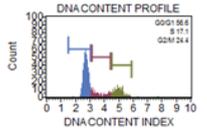
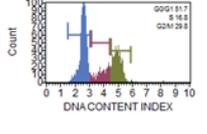


Рисунок 14. Клеточный цикл (24 ч). Интерфаза (M) – период роста клетки. G1 – синтез РНК, белков и других компонентов клетки; S – фаза репликации ДНК в клеточном ядре, удвоение центриолей. G2 - фаза подготовки к митозу.

Для изучения влияния соединений на клеточный цикл клетки обрабатывали тестируемыми соединениями в течение 48 ч в концентрации в 2 раза превышающей значение IC_{50} . Анализ проводили с использованием коммерчески доступного набора реагентов, содержащего интеркалирующий ДНК-краситель пропидий иодид (PI) и РНКазу А. Присутствие РНКазы обеспечивает специфичное окрашивание именно ДНК, что позволяет дифференцировать клетки по стадиям цикла на основе разного содержания ДНК. Клетки в фазе G₀/G₁, имеющие диплоидный набор хромосом, характеризуются базовой интенсивностью флуоресценции PI. В S-фазе происходит репликация ДНК, ведущая к увеличению содержания ДНК и, соответственно, интенсивности флуоресценции. Максимальная интенсивность наблюдается в фазе G₂/M, где содержание ДНК удваивается, после чего клетки претерпевают митоз. Таким образом, метод основан на количественной оценке содержания ДНК с помощью PI для определения доли клеток в каждой фазе цикла (G₀/G₁, S, G₂/M).

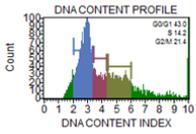
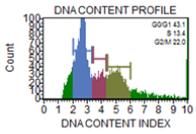
Влияние исследуемых соединений на клеточный цикл оценивали на линии рака легкого A549. Клетки инкубировали с соединениями в концентрации 0,8 μ M в течение 24 ч. Распределение клеток по фазам G₀/G₁, S и G₂/M определяли методом проточной цитометрии с окрашиванием PI. Установлено, что производные дезоксихоловой кислоты **2** и **5** индуцируют остановку клеточного цикла в S-фазе. Как видно из Таблицы 3, доля клеток в S-фазе снизилась с 20,4% в контроле до 17,1% и 16,8% под действием соединений **2** и **5**, соответственно.

Таблица 3. Влияние (%) соединений **2** и **5** на клеточный цикл клеток A549 при 24 ч инкубации.

Соединение	Клеточный цикл A-549	Распределение			
		G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	Sub G ₁
контроль		57.5	20.4	18.8	3.3
2		56.6	17.1	24.4	1.9
5		51.7	16.8	29.8	1.7

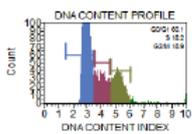
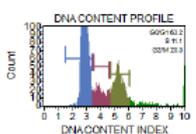
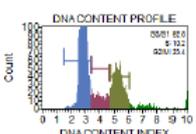
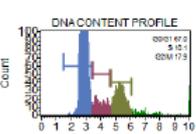
Воздействие соединения **5** на клетки НСТ-116 не приводило к статистически значимым изменениям в распределении по фазам клеточного цикла (Таблица 4). Данный факт, может свидетельствовать о резистентности этой клеточной линии к исследуемому соединению.

Таблица 4. Влияние (%) соединения **5** на клеточный цикл клеток НСТ-116 при 24 ч инкубации.

Соединение	Клеточный цикл НСТ-116	Распределение			
		G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	Sub G ₁
контроль		43.0	14.2	21.4	21,4
5		43.1	13.4	22.0	21,5

Влияние соединений **2**, **5** и **6** на клеточный цикл линии MCF-7 представлено в Таблице 5.

Таблица 5. Влияние (%) соединений **2**, **5**, **6** на клеточный цикл клеток MCF-7 при 24 ч инкубации.

Соединение	Клеточный цикл MCF-7	Распределение			
		G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	Sub G ₁
контроль		60.1	18.2	18.9	2,8
2		63.2	11.1	20.3	5,4
5		62.0	10.2	23.4	4,4
6		67.0	10.1	17.9	5

Анализ показал, что все три соединения достоверно индуцировали остановку в S-фазе. Так, доля клеток в S-фазе снизилась с 18,9% в контрольной группе до 11,1% (2), 10,2% (5) и 10,1% (6) соответственно. Полученные данные свидетельствуют о выраженных различиях в механизме действия комплексов в зависимости от природы заместителя у атома олова (алкильные или арильные группы), а также подтверждают существенный вклад структуры желчной кислоты в способность соединения ингибировать клеточный цикл.

Дизамещенные карбоксилаты олова на основе холевых кислот

Разработка потенциальных фармакологических агентов нацелена на повышение активности и снижение побочного действия на нормальные клетки, для этого предложено вводить в структуру оловоорганических соединений стероидный остов, обладающий доказанным действием при лечении заболеваний жёлчного пузыря, гиперхолестеринемии и др. С целью сравнения биологической активности дикарбоксилатов олова на основе холевой, дезоксихолевой и литохолевой кислот получены дизамещенные карбоксилаты олова **7-18** (Рисунок 15) с выходами 50-90%. Чистота и строение доказана методами ЯМР и элементного анализа. Соединения **7-18** устойчивы на воздухе и в растворах.

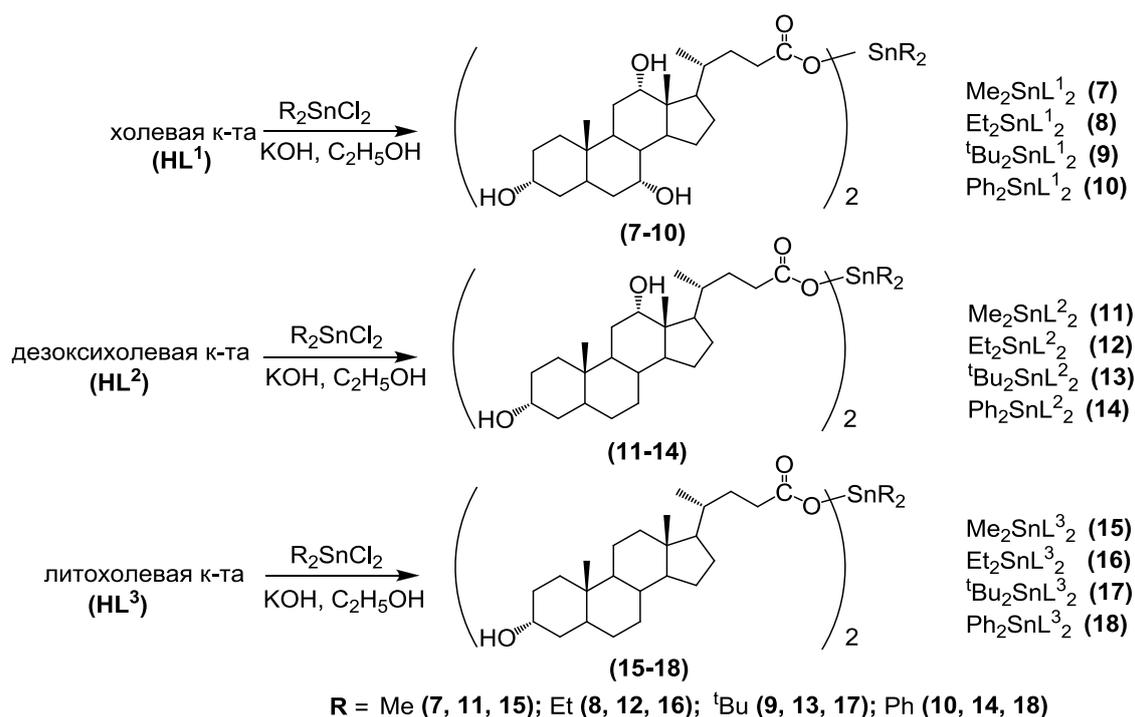


Рисунок 15. Схема синтеза дикарбоксилатов олова **7-18** на основе желчных кислот.

Цитотоксическое действие соединений олова **7-18**, исходных полициклических желчных кислот исследовали в МТТ-тесте на различных раковых клеточных линиях человека НСТ-116, МСF-7 и нормальных клетках фибробластов легкого WI-38. Активность соединений сравнивали с действием цисплатина. В результате исследования определены значения IC₅₀ (Таблица 6). В целом, цитотоксическая активность дизамещенных производных

холевых кислот по сравнению с монозамещенными аналогами (Таблица 1) оказалась ниже примерно на порядок. Цитотоксическая активность дизамещенных производных увеличивается в ряду: Me < Et < ^tBu < Ph. По-видимому, более высокая активность производных с *трет*-бутильными и фенильными группами объясняется их более высокой липофильностью.

Таким образом, производные ди-*трет*-бутил- (**9**, **13**, **17**) и дифенилолова (**10**, **14**, **18**) обладают наибольшей цитотоксической активностью по отношению к большинству раковых клеточных линий, что указывает на их перспективность для расширенных исследований.

Таблица 6. Значения IC₅₀ для соединений **7-18** и цисплатина на различных клетках рака человека, а также клетках фибробластов WI-38.

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	MCF-7	HCT-116	WI-38
7 Me ₂ Sn(холат) ₂	56±4	97±6	67±5
8 Et ₂ Sn(холат) ₂	8.4 ± 0.8	17.7 ± 1.8	19.7 ± 2.1
9 ^t Bu ₂ Sn(холат) ₂	0.13±0.04	1.6±0.2	0.40±0.03
10 Ph ₂ Sn(холат) ₂	1.3 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.6 ± 0.3
11 Me ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	19.8±2.0	27.9±1.9	25.5±1.9
12 Et ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	6.7 ± 0.7	18.2 ± 1.9	24.8 ± 2.5
13 ^t Bu ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	0.22±0.05	1.2±0.2	0.27±0.06
14 Ph ₂ Sn(дезоксихолат) ₂	1.3 ± 0.2	2.9 ± 0.4	3.6 ± 0.4
15 Me ₂ Sn(литохолат) ₂	25.2±1.8	39.0±2.1	32.8±2.0
16 Et ₂ Sn(литохолат) ₂	8.0 ± 0.8	19.2 ± 2.0	24.0 ± 2.4
17 ^t Bu ₂ Sn(литохолат) ₂	0.16±0.04	1.25±0.02	0.52±0.03
18 Ph ₂ Sn(литохолат) ₂	1.2 ± 0.1	2.5 ± 0.2	2.8 ± 0.4
цисплатин	15.2±1.1	11.2±1.5	16.3±1.9

Механизм токсического действия оловоорганических соединений часто объясняют их способностью связываться с SH группами цистеиновых остатков белков, и тем самым нарушать репликацию и транскрипцию ДНК, вызывая арест клеточного цикла и индукцию апоптоза [105].

Известно, что хлориды Sn(IV) образуют устойчивые комплексы с HS- и HO- группами тиолов, фосфонатов и другими донорными лигандами. Синтез комплексов олова **19-22** с

производными глицирретовой кислоты **HL⁴** и **HL⁵** осуществлен взаимодействием хлоридов триметил- и трифенилолова в MeOH при нагревании (Рисунок 16)¹⁰.

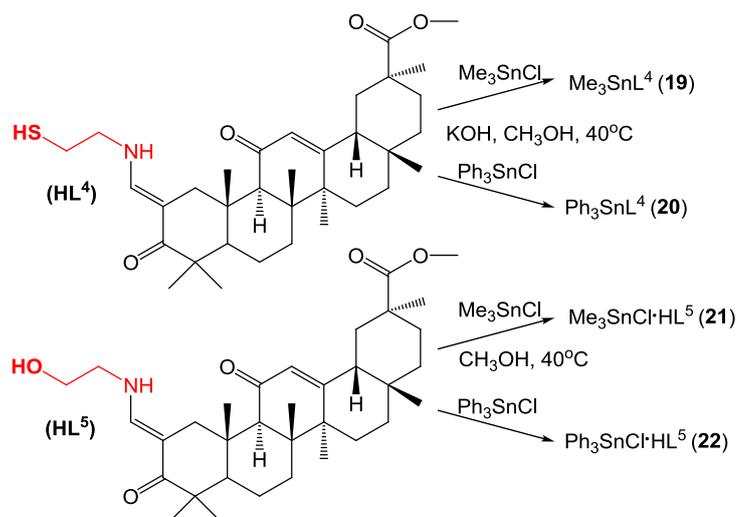


Рисунок 16. Схема синтеза комплексов **19-22** с производными глицирретовой кислоты.

Реакции с **HL⁵** проводили без добавления щелочи. Комплексы **19-22** устойчивы на воздухе и в растворах и охарактеризованы впервые. Спектры ЯМР ^1H для лиганда **HL⁴** и комплекса **20** представлены на Рисунках 17, 18. Синтезированные комплексы **19-22** стабильны как в твердом состоянии (на воздухе), так и в растворах. Данные соединения описаны и охарактеризованы впервые.

Согласно результатам МТТ-теста, исходные лиганды **HL⁴** и **HL⁵** не проявляли значительной цитотоксической активности. Напротив, комплексы трифенилолова **20** и **22** продемонстрировали активность в наномолярном диапазоне концентраций (Таблица 7).

Таблица 7. Значения IC_{50} для соединений **19-22** и исходных производных глицирретовой кислоты.

Соединение	IC_{50} , μM			
	A549	WI-38	MCF-7	HCT-116
HL⁴ (SH)	н.а.	>100	>100	н.а.
19 (SnMe_3)	$8,4 \pm 2,5$	$10,0 \pm 2,3$	$7,0 \pm 3,1$	$5,0 \pm 2,0$
20 (SnPh_3)	0,08	0,05	0,002	0,005
HL⁵ (OH)	56 ± 15	62 ± 13	71 ± 26	51 ± 19
21 (SnMe_3)	$3,6 \pm 0,4$	$7,7 \pm 1,5$	$4,7 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,6$
22 (SnPh_3)	0,05	0,07	0,01	0,001

¹⁰ Лиганды предоставлены сотрудниками НИОХ СО РАН, (г. Новосибирск) к.х.н. О.В. Саломатиной и к.х.н. И.И. Попадюк.

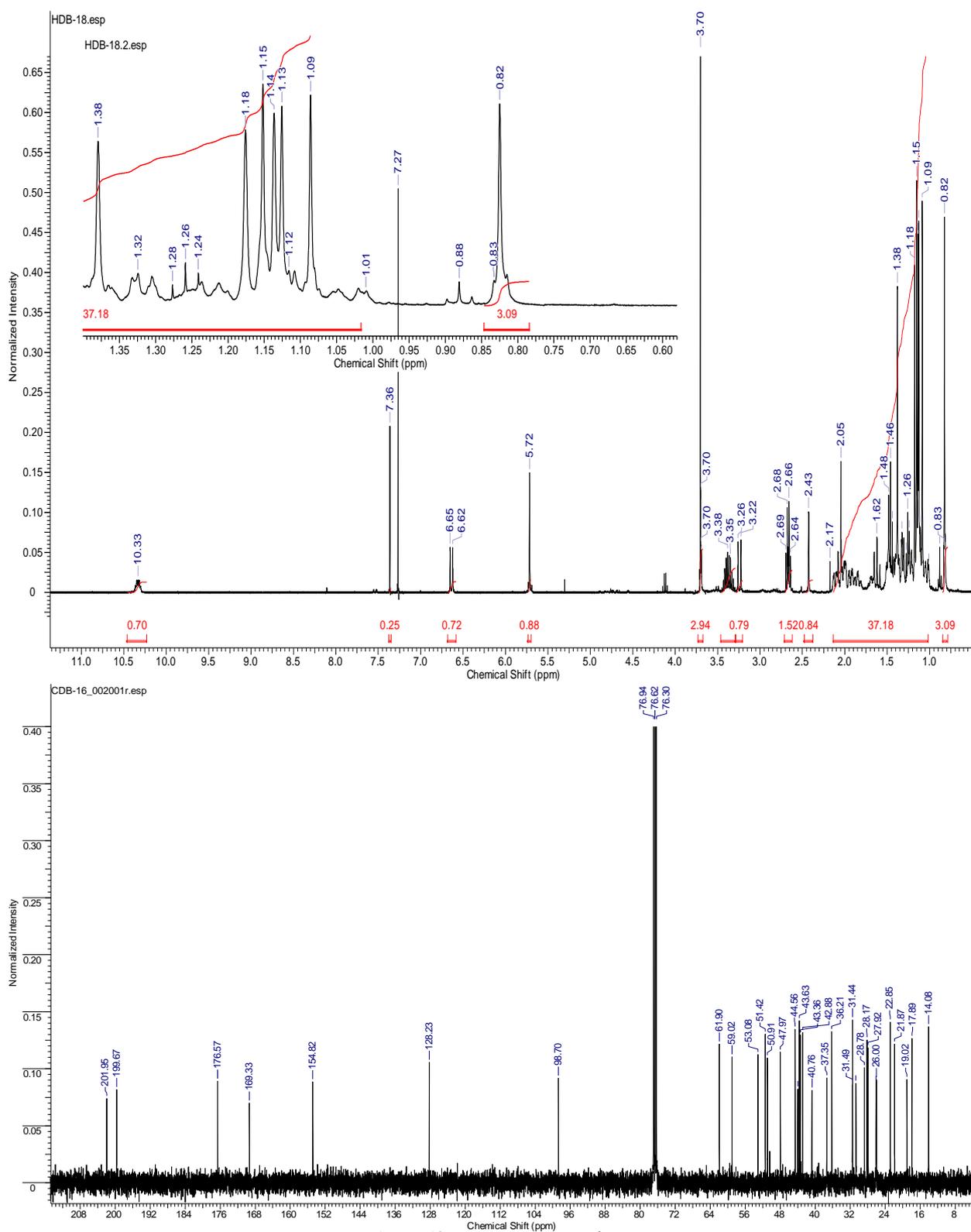
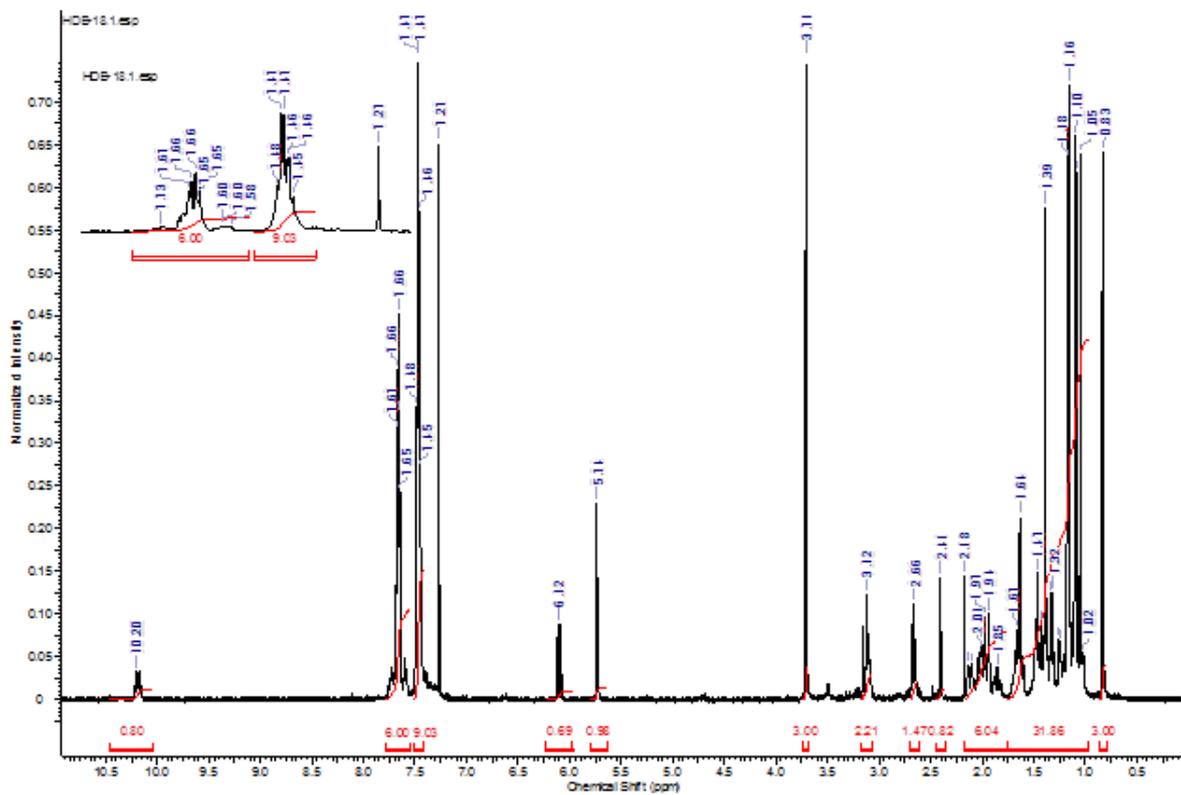


Рисунок 17. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C лиганда HL⁴ (CDCl₃).

Производные глицирретовой кислоты с триметилоловом (**19** и **21**) оказались менее токсичными, что согласуется с закономерностью, наблюдавшейся ранее для комплексов олова на основе желчных кислот. Значения IC₅₀ для комплексов триметилолова **19**, **21** составляют 8,4 и 3,6 μM (A549), соответственно, причем различие лигандов не оказывает существенного влияния на токсичность соединений.



CDB-18.1.esp

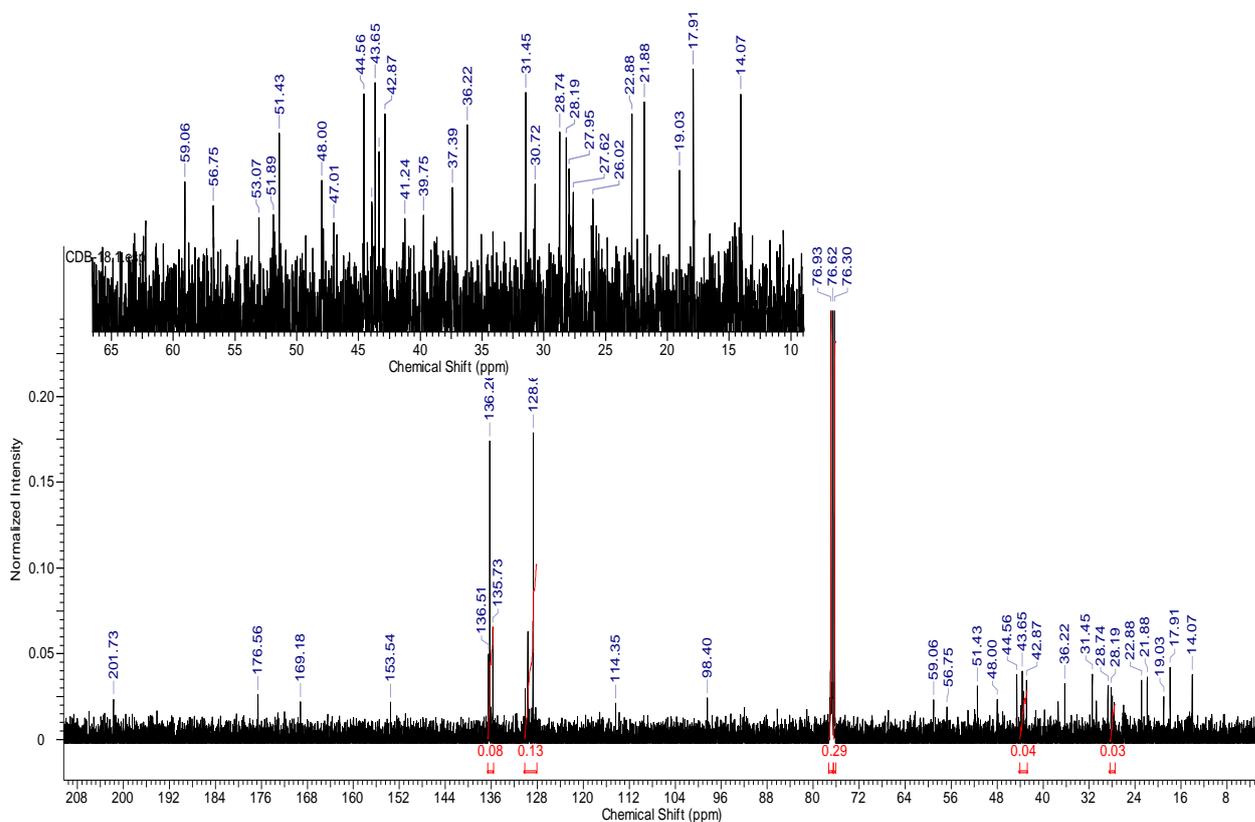


Рисунок 18. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединения 20 (CDCl₃).

Однако наблюдается резкое возрастание цитотоксичности производных трифенилолова **19-22** на 2-3 порядка в отношении всех изученных раковых клеточных линий, но также и к условно нормальным клеткам, что несколько ограничивает перспективы их детального изучения.

Детально цитотоксическую активность серии соединений **19-21** на основе модифицированной глицирретовой кислоты оценивали на клетках линии MCF-7. После 24 ч инкубации с соединениями в концентрации 0,8 μM наибольшая доля клеток в стадии раннего апоптоза была зафиксирована для комплекса **21** (26,5%). Для сравнительного анализа способности индуцировать апоптоз в эксперименте использовали цисплатин. Показано, что при действии цисплатина в ранний апоптоз вступало лишь 14,9% клеток, что подчеркивает высокую эффективность исследуемых комплексов олова. Статистически значимых различий в величине процента клеток, находящихся в состоянии раннего апоптоза, между соединениями **19** и **20** выявлено не было. Этот результат подтверждает гипотезу о том, что ключевую роль в индукции апоптоза играет не характер органического заместителя у атома олова, а природа лиганда и, что важно, тип атома (O или S), который осуществляет координации с атомом Sn. Соединение **21**, в молекуле которого атом Sn связан с атомом O, показало наибольшую активность. Можно предположить, что существенное влияние оказывают свойства атома, непосредственно связанного с Sn, такие как его электроотрицательность и стерическая доступность. Полученные данные о распределении клеток, окрашенных 7-AAD и аннексином V (AnV), представлены в Таблице 8 и на Рисунке 19.

Таблица 8. Распределение (%) 7-AAD-позитивных и негативных и AnV-позитивных и негативных клеток линии MCF-7.

Соединения	Аннексин V (-)	Аннексин V (+)	Аннексин V (-)	Аннексин V (+)
	/ 7-AAD (-)	/ 7-AAD (-)	/ 7-AAD (+)	/ 7-AAD (+)
контроль	89.1	10.8	0.04	0.06
19	90.8	9.2	0.00	0.00
20	87.4	12.6	0.00	0.02
21	73.5	26.5	0.00	0.06
цисплатин	85.1	14.9	0.00	0.06

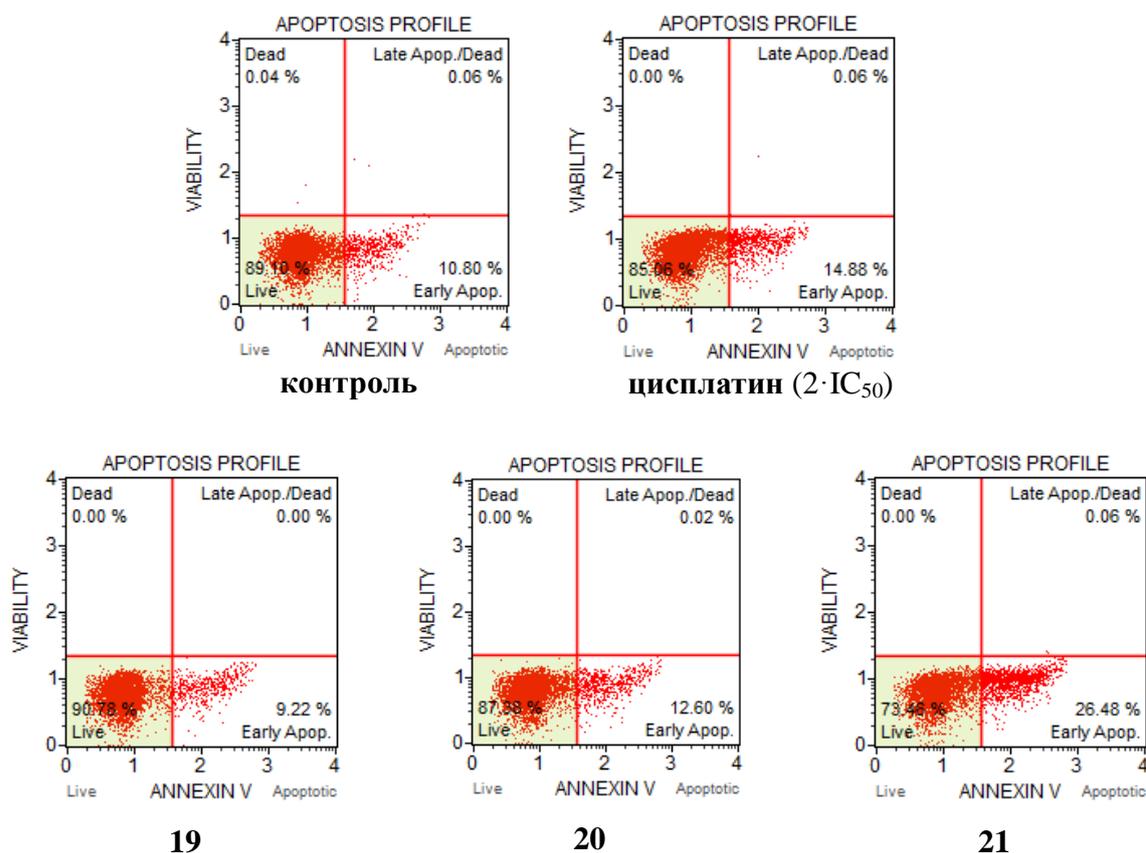


Рисунок 19. Анализ апоптотического профиля клеток MCF-7, обработанных соединениями **19-21** и цисплатином в концентрации $2 \cdot IC_{50}$, время инкубации 24 ч.

Проведенное исследование демонстрирует, что на способность индуцировать апоптотическую гибель клеток в большей степени влияет природа лиганда и тип координационной связи (Sn–S, Sn–O), чем структура алкильных/арильных заместителей при атоме олова.

2.2. Комплексы оловоорганических соединений с противоопухолевым препаратом абиратерон

Аденокарцинома предстательной железы - заболевание высокого риска среди мужского населения и является причиной ~20% смертей, связанных с раком. Ряд исследований доказал, что рак предстательной железы регулируется андрогенными рецепторами (AR). Блокирование функции AR может быть достигнуто с помощью конкурентных антагонистов родственных лигандов (например, тестостерона, дигидротестостерона) или путем снижения внутриопухолевого синтеза андрогенов [106, 107]. К сожалению, у большинства пациентов развивается резистентность к андроген-депривационной терапии (АДТ), в связи с этим заболевание прогрессирует в сторону кастрационно-резистентного рака предстательной железы (КРРПЖ) через 1,5–3 года. При

Состав и чистота соединений **23-34** подтверждена данными ИК- и ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{119}Sn) спектроскопии и элементного анализа. ИК и ЯМР спектры для исходного **AbOH** представлены на Рисунке 21.

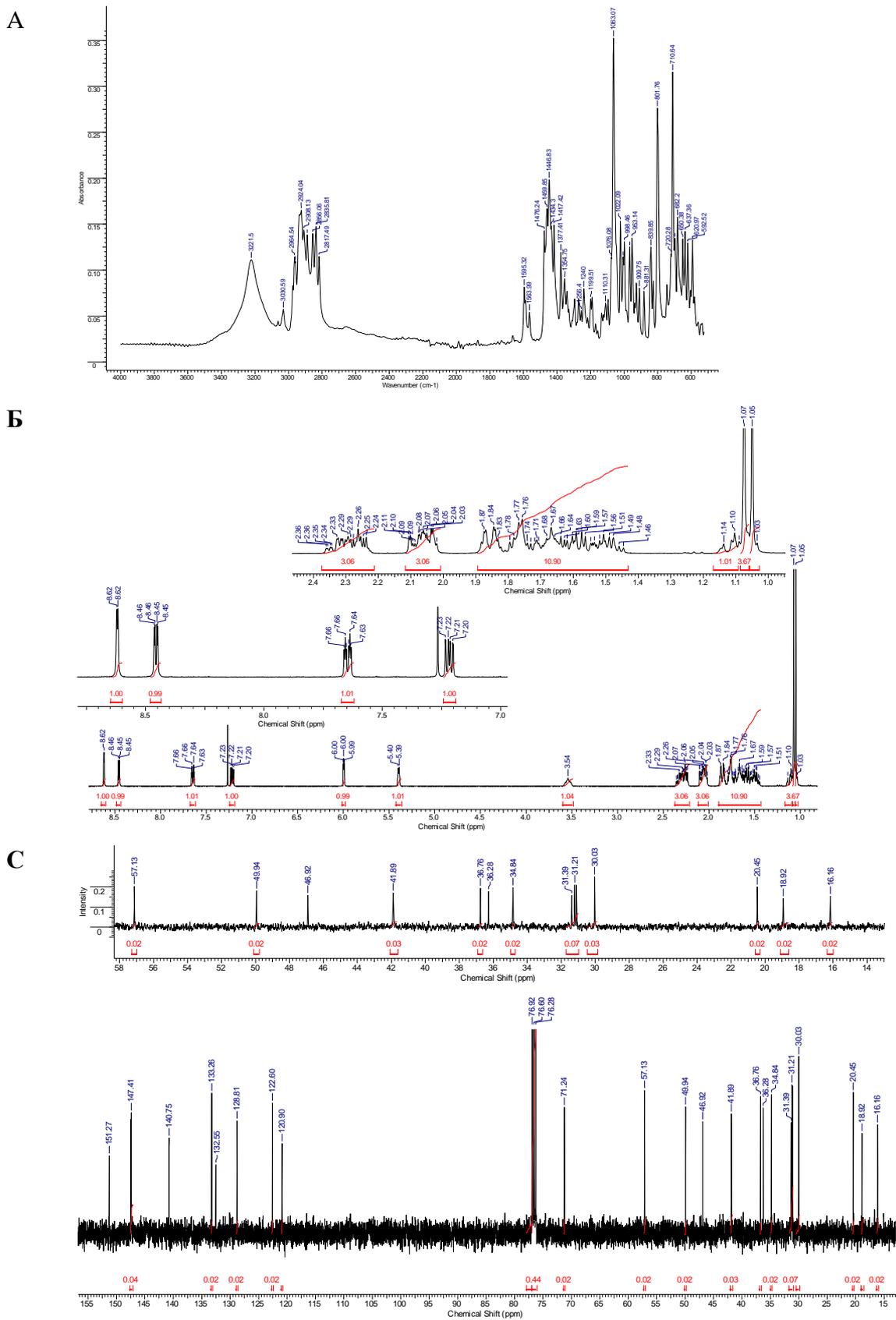


Рисунок 21. Спектры ИК (А) и ^1H (Б) и ^{13}C ЯМР (В) **AbOH** (CDCl_3).

Изменения в спектрах ^1H ЯМР протонов фрагмента пиридина в комплексах по сравнению с исходными оловоорганическими соединениями указывают на координацию N-донорного атома пиридина. В целом, при координации с абиратероном и абиратероном ацетатом ближайшие к атому азота протоны пиридина демонстрируют наибольшие сдвиги в сторону слабого поля.

Известно, что при растворении хлорида или бромида триметилолова в донорных органических растворителях, таких как ацетон, ацетонитрил и диоксан, образуются комплексы состава 1:1 [113]. Так, например, рентгеноструктурный анализ монокристалла аналогичного пятикоординированного комплекса 4-(диметиламино)пиридина с хлоридом трибензилолова доказал мономерную структуру с тригонально-бипирамидальной геометрией вокруг атома олова и экваториальными бензильными группами [114]. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{119}Sn комплексов **23-34** варьируются в широком диапазоне (от +127 до -298 м.д.) в зависимости от химического окружения атома Sn (Таблица 9). Наблюдаются значительные сдвиги сигналов ^{119}Sn в комплексах **23-34** по сравнению с сигналами ^{119}Sn исходных оловоорганических хлоридов, кроме того, исчезновение сигналов ^{119}Sn , соответствующих исходным хлоридов, также свидетельствует об образовании новых комплексов. Сигналы в области сильного поля связаны с ядром Sn с повышенной электронной плотностью ввиду комплексообразования. Для триметил- и трифенилзамещенных комплексов **27, 28, 33, 34** наблюдался только один резонансный сигнал ^{119}Sn , который указывает на координацию с атомом N кольца пиридина в составе молекулы, а в спектрах диоловоорганических комплексов регистрируются два сигнала ^{119}Sn (Рисунок 22), указывающие на присутствие в растворе двух различных координационных типов атомов Sn(IV). Аналогичные результаты с двумя типами центров Sn известны в литературе для тетраэдерных комплексов олова [115].

Таблица 9. Химические сдвиги ^{119}Sn в спектрах ЯМР исходных оловоорганических соединений и комплексов **23-34** (CDCl_3).

Химический сдвиг ^{119}Sn (δ , м.д.)					
Me_2SnCl_2	Et_2SnCl_2	Bu_2SnCl_2	Ph_2SnCl_2	Me_3SnCl	Ph_3SnCl
142.4	129.6	127.8	-27.7	172.7	-45.2
23	24	25	26	27	28
-116.2; -64.0	-139.3; -92.4	-138.2; -90.9	-211.8; -297.6	120.2	-69.3
29	30	31	32	33	34
-116.1; -65.1	-138.7; -91.0	-138.1; -90.9	-211.9; -297.7	126.7	-68.42

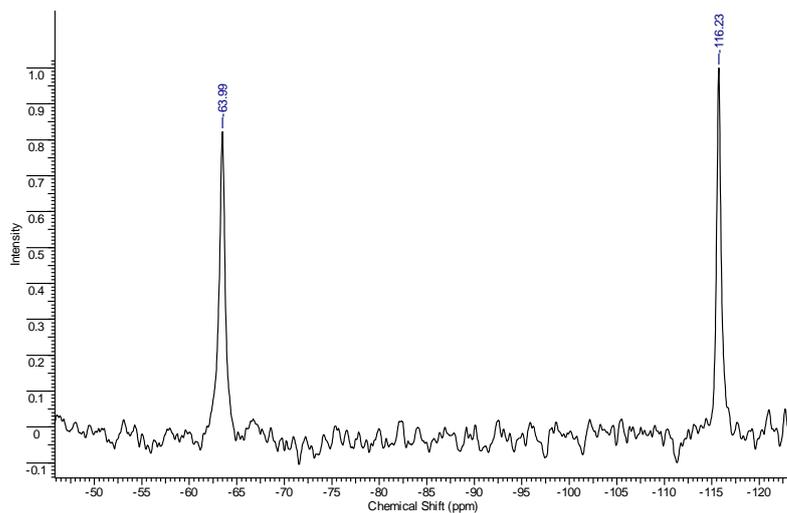
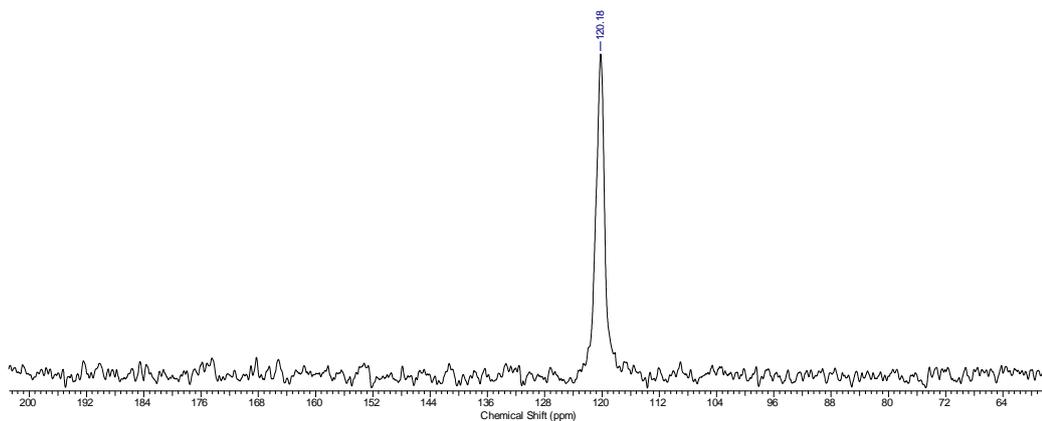
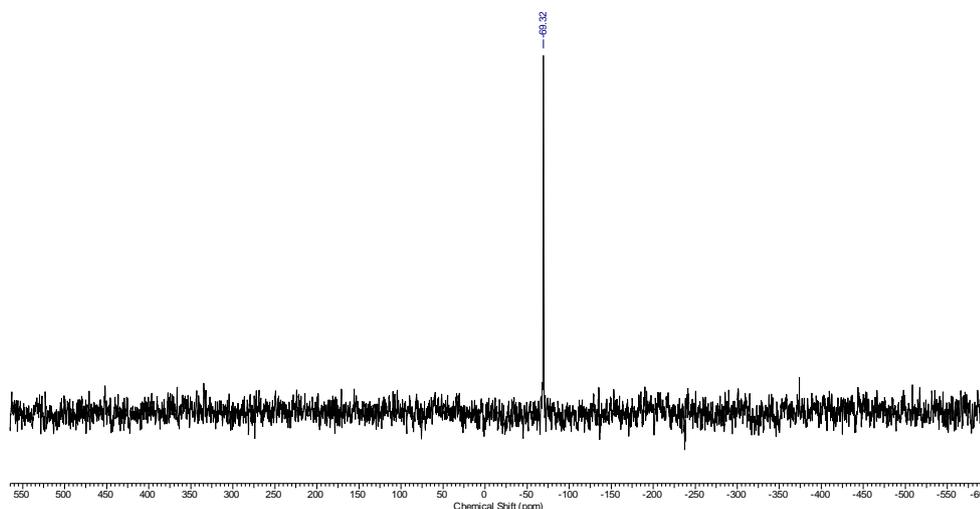
A**Б****В**

Рисунок 22. Спектры ЯМР ^{119}Sn (CDCl_3) для соединений **23** - $\text{Me}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOAc}$ (А); **27** - $\text{Me}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOAc}$ (Б); **28** - $\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOAc}$ (В).

Поведение соединений **28**, **34**, **AbOAc** и **AbOH** в кислой среде (фосфатный буфер, pH 5,5) для моделирования процесса гидролиза в раковой опухоли изучено спектрофотометрически. В спектрах поглощения соединений **28**, **34**, и **AbOH** в течение 20 ч не было обнаружено уменьшения оптической плотности (Рисунок 23), а в случае **AbOAc** изменение оптической плотности происходило в течение 2 ч при pH 5,5, что, вероятно,

связано с протонированием пиридинового фрагмента либо с гидролизом сложноэфирной группы.

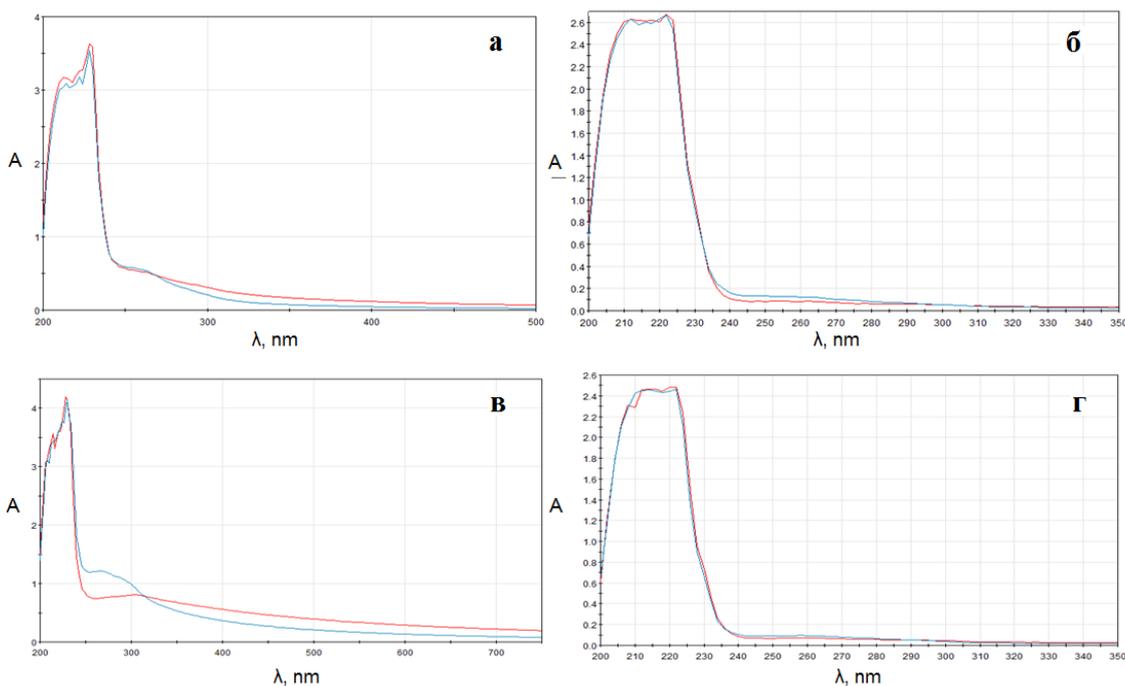


Рисунок 23. Изменения в спектрах поглощения соединений **28** (А), **34** (Б), **AbOAc** (В) и **AbOH** (Г) в фосфатном буфере при pH 5,5. Синяя линия - спектр поглощения в начальный момент эксперимента, красная- – через 20 ч (либо через 2 ч в случае AbOAc).

Известно, что оловоорганические соединения способны вызывать окислительный стресс в биологических субстратах путем гомолитического распада связи Sn-C [116]. Редокс-свойства иона Cu^{2+} часто применяются для оценки анти-/прооксидантной активности соединений в CUPRAC-тесте [117]. Введение антиоксидантного редокс-фрагмента в комплексы оловоорганических соединений снижает их антипролиферативную активность по отношению к раковым клеткам *in vitro* [118].

С целью подтверждения редокс-активности комплексов олова с абиратероном и абиратерона ацетатом была исследована их способность к одноэлектронному восстановлению иона Cu^{2+} в спектрофотометрическом CUPRAC-тесте. Результаты изучения антиоксидантной активности исследованных соединений представлены в тролокс-эквивалентах (тролокс - 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновая кислота) - TEAC (Trolox Equivalent antioxidant capacity) (Таблица 10). TEAC для тролокса составляет $1,00 \pm 0,03$. TEAC для контрольного раствора метанола, Ph_2SnCl_2 и Ph_3SnCl составляют $0,05 \pm 0,01$; $0,22 \pm 0,02$; $0,40 \pm 0,02$, соответственно. Обнаружено, что соединения **26**, **28**, **32** и **34** проявляют умеренную активность. Восстановительная способность комплексов дифенил- (**26**, **32**) и трифенилолова (**28**, **34**) оказалась аналогичной активности Ph_2SnCl_2 и Ph_3SnCl . Присутствие фрагмента

абиратерона не оказало влияния на способность оловоорганических соединений к переносу электрона.

Таблица 10. Значения ТЕАС в CUPRAC-тесте* для **AbOAc**, **AbOH** и **23-34**.

Соединение	ТЕАС	Соединение	ТЕАС
AbOAc	0.06 ±0.01	AbOH	0.07 ±0.01
23	0.13±0.01	29	0.11±0.01
24	0.09±0.01	30	0.09±0.02
25	0.11±0.01	31	0.17±0.02
26	0.23±0.01	32	0.42±0.02
27	0.08±0.01	33	0.07±0.01
28	0.38±0.01	34	0.33±0.01

*Результаты представлены как среднее значение ± SD, полученные из трех независимых экспериментов.

Скрининг противоопухолевой активности комплексов **23-34** на основе абиратерона **AbOH** и абиратерона ацетата **AbOAc** по данным МТТ теста на клеточных линиях рака человека демонстрируют, что цитотоксичность комплексов, в целом, ниже, чем для исходного **AbOAc**, и значения IC_{50} лежат в микромолярном диапазоне концентраций (Таблица 11).

Таблица 11. Значения антипролиферативной активности (IC_{50}) для **AbOAc**, **AbOH** и комплексов **23-34** на различных клеточных линиях.

Соединение	IC_{50} , μM				
	PC-3	A-549	MCF-7	HCT-116	WI-38
AbOAc	5.3±1.2	9.4±1.2	22.7±2.0	1.6±0.2	12.4±1.3
23	17.3±2.3	17.6±2.1	20.6±1.9	22.2±2.3	10.3±0.8
24	25±3.0	23.7±2.3	14.6±1.3	5.3±0.4	6.7±0.7
25	0.9±0.2	1.3±0.2	1.1±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1
26	2.0±1.2	2.3±0.2	2.6±0.3	1.45±0.03	2.1±0.1
27	22.1±2.0	18.2±1.9	21.8±2.1	16.2±1.7	11.1±1.2
28	0.12±0.02	0.21±0.03	0.23±0.04	0.32±0.04	0.22±0.03
AbOH	18.4±2.5	22.9±1.8	38.8±4.1	25.7±2.3	14.0±1.3
29	12.1±1.4	41.3±3.7	22.6±1.9	62.2±4.5	39.3±3.7
30	33±4	15.3±1.4	17.2±1.5	38.6±3.1	8.1±0.9
31	2.6±0.4	1.5±0.3	1.1±0.2	2.0±0.1	1.1±0.1
32	2.3±0.3	2.8±0.4	1.9±0.1	1.5±0.2	2.2±0.2
33	17.3±1.9	32.2±3.5	29.7±3.1	45.8±5.1	25.4±3.4
34	0.12±0.03	0.31±0.02	0.43±0.03	0.3±1.2	0.25±0.05

Однако следует особо выделить производные трифенилолова, активность которых существенно выше. Наибольшей антипролиферативной активностью *in vitro* обладало соединение $\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOAc}$ (**28**), продемонстрировавшее значение $\text{IC}_{50} = 0.12 \pm 0.03 \mu\text{M}$ в отношении клеток рака предстательной железы PC-3. Проведенное исследование выявило четкую зависимость цитотоксической активности от природы органического заместителя при атоме олова и типа клеточной линии. Полученные данные свидетельствуют о выраженной селективности и потенциальном синергическом действии исследованных комплексов в отношении клеточных линий карциномы простаты.

Для изучения роли исследуемых соединений в механизме цитотоксичности нами исследована индукция апоптоза методом проточной цитофлуориметрии на примере клеточной линии HCT-116. Найдено, что комплексы олова как с фенильными, так и с бутильными заместителями существенно индуцируют апоптоз. Максимальное количество клеток зарегистрировано в позднем апоптозе. Природа заместителя при атоме Sn влияет на индукцию апоптоза. После 24-часовой обработки соединениями доля жизнеспособных клеток сократилась почти вдвое, а популяция апоптотических клеток увеличилась на 44% (**28**) и 38% (**34**). Максимальный пул клеток наблюдался на поздней стадии апоптоза (32,5 и 31,6% для соединений **28** и **34**, соответственно). После обработки соединениями в течение 48 ч доля клеток, находящихся в стадии позднего апоптоза, увеличилась до 59% (**28**) и 70% (**34**), в то время как количество жизнеспособных клеток составляло менее 20% от всей популяции. Исследование клеточного цикла показало, что оба комплекса олова с фрагментом абиратерона индуцируют остановку цикла в постсинтетический период, т.е. в фазу G2/M, в период подготовки к митозу.

Каспаза-1 - цистеиновая протеаза, которая играет важную роль в распространении процесса программированной гибели клеток (апоптоза) в ответ на проапоптотические сигналы. Каспазы 3 и 7, называемые эффекторными, направляют распад клеток путем расщепления структурных белков. Активация каспазы 3/7 является отличительной чертой апоптоза. С целью дальнейшего установления механизма действия наиболее цитотоксичных соединений из ранее полученных оловоорганических комплексов с ацетатом абиратерона (**AbOAc**) и свободным абиратероном (**AbOH**) было исследовано их влияние на активацию каспаз. Обнаружено, что большинство клеток (48.9% (**28**) и 46.5% (**34**)) находятся в стадии позднего апоптоза или погибают в результате апоптотических механизмов (Рисунок 24).

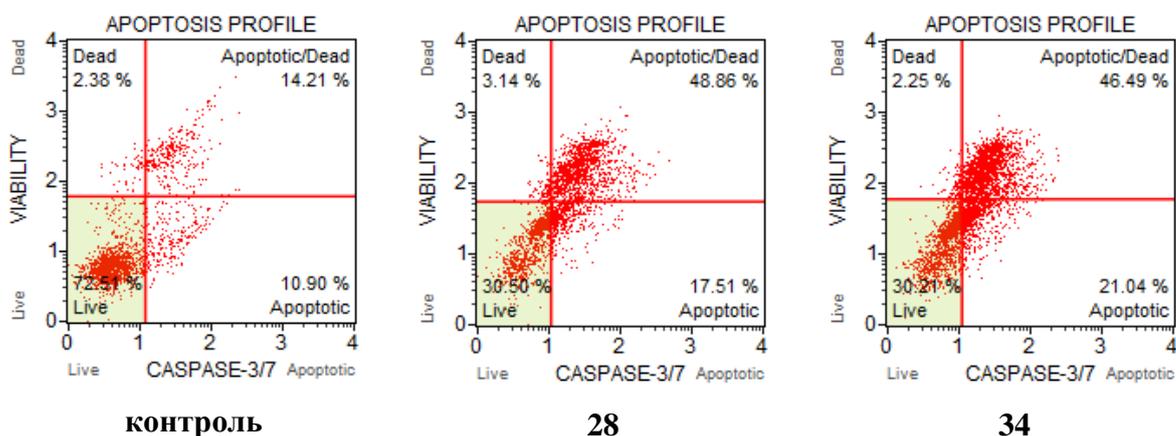


Рисунок 24. Изучение активации каспаз 3/7 в присутствии комплексов **28** и **34** на линии NCT116 после 24 ч инкубации.

Таким образом, поиск новых гибридных оловоорганических соединений на основе лекарственных препаратов стероидного типа является весьма перспективным.

2.3. Синтез и антипролиферативная активность комплексов оловоорганических соединений с N, S-донорными лигандами

С целью введения в лиганды бициклического каркаса и липофильных групп осуществлен синтез бис-тиолатов олова взаимодействием ди-*трет*-бутилолова дихлорида с гетероциклическими тиоамидами или 2,6-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилмеркаптофенолом (Рисунок 25). Состав и чистота синтезированных оловоорганических комплексов **35-38** установлены с помощью комплекса физико-химических методов, включая ЯМР-спектроскопию (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопию и элементный анализ, а также РСА. Выходы целевых соединений составили 57- 90%.

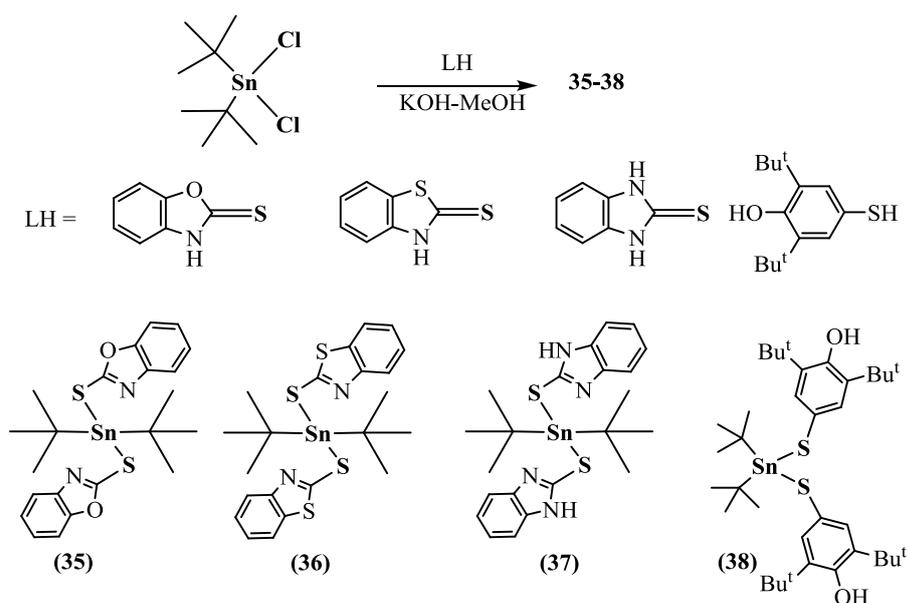


Рисунок 25. Схема синтеза тиолатов олова **35-38** на основе гетероциклических тиоамидов и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилмеркаптофенола.

Характеристичным признаком в ИК-спектре комплекса **38** является наличие узкой полосы поглощения при 3632 см^{-1} , соответствующей валентным колебаниям О-Н-группы неассоциированного стерически затрудненного фенола. Валентные колебания связей С-Н наблюдались в области $2847\text{-}2952\text{ см}^{-1}$.

В спектрах ^1H ЯМР **35-38** сигналы протонов *трет*-бутильных групп, связанных с атомом Sn, регистрируются в виде синглета в интервале 1.35-1.53 м.д., причем положение сигнала зависит от структуры лиганда. Кроме того, наблюдается спин-спиновое взаимодействие между протонами и ядром олова фрагмента $\text{Sn-C}(\text{CH}_3)_3$ с константами $^3J_{\text{H-Sn}}$ 92-116 Гц. Для комплексов **35**, **36** с бензоксазолом и бензотиазолом в качестве лигандов константы $^3J_{\text{H-Sn}}$ практически не изменяются по сравнению со значением $^3J_{\text{H-Sn}} = 112\text{ Гц}$ для исходного $\text{Bu}^t_2\text{SnCl}_2$ в CDCl_3 . А при замещении хлорида на фрагмент меркаптофенола в соединении **38** происходит существенное уменьшение $^3J_{\text{H-Sn}}$ с 124 до 92 Гц по сравнению с $\text{Bu}^t_2\text{SnCl}_2$ в CDCl_3 . Комплекс **37** на основе бензимидазола обладает низкой растворимостью в хлороформе, в связи с чем его спектры ЯМР регистрировали в ДМСО. Константа $^3J_{\text{H-Sn}} = 124\text{ Гц}$ $\text{Bu}^t_2\text{SnCl}_2$ в ДМСО (d6) также уменьшалась при введении бензимидазола в комплексе **37** до 92 Гц, что указывает на перераспределение электронной плотности.

Рентгеноструктурные исследования¹¹ комплексов **35**, **36** и **38** показали, что в координационную сферу олова входят два соответствующих лиганда и два *трет*-бутильных заместителя (Рисунок 26).

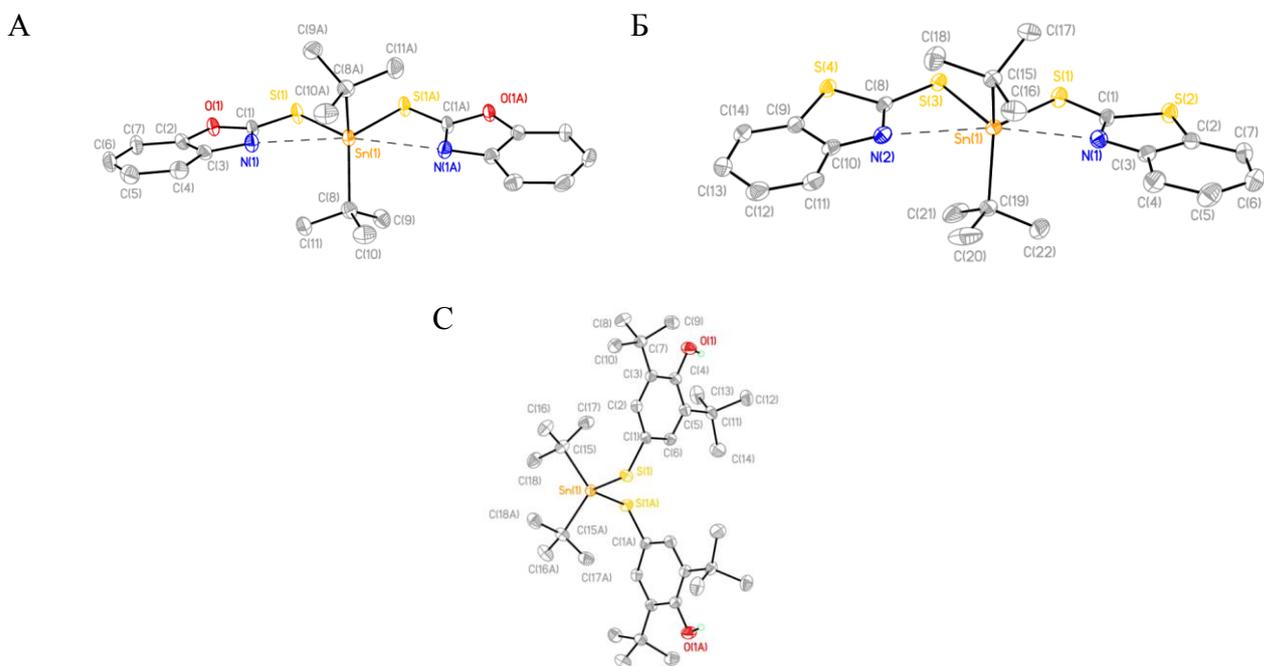


Рисунок 26. Молекулярные структуры комплексов **35** (А), **36** (Б) и **38** (В).

¹¹ Исследования структуры соединений методом РСА проведены зав. лабораторией конденсированных систем Химического факультета МГУ д.х.н., профессором К.А. Лысенко.

Основные кристаллографические характеристики и параметры эксперимента для комплексов **35**, **36** и **38** приведены в Таблице 12.

Таблица 12. Кристаллографические характеристики, детали эксперимента для соединений **35**, **36**, **38**.

Соединение	35	36	38
Брутто формула	$C_{22}H_{26}N_2O_2S_2Sn$	$C_{22}H_{26}N_2S_4Sn$	$C_{36}H_{60}O_2S_2Sn$
Молекулярная масса	565.38	533.26	707.64
T, K	100	110	110
Кристаллическая система	Моноклинная		
Пространственная группа	C2/c	P2 ₁ /c	C2/c
Z(Z')	4(0.5)	4	4(0.5)
a, Å	22.577(4)	11.9615(5)	17.630(2)
b, Å	6.9723(13)	14.0895(7)	18.040(3)
c, Å	15.729(3)	14.2586(8)	12.4200(17)
β , °	113.374(7)	94.821(2)	95.796(5)
V, Å ³	2272.9(7)	2394.5(2)	3929.9(10)
$d_{\text{выч}}$, г·см ⁻³	1.558	1.568	1.196
μ , см ⁻¹	13.28	14.28	7.83
F(000)	1080	1144	1496
$2\theta_{\text{max}}$, °(R _{int})	58	62	60
Число измеренных отражений	10821	26033	19022
Число независимых отражений	3019	7347	5212
Число отражений с I>2 σ (I)	2332	6158	4612
Количество уточняемых параметров	135	268	196
R1	0.0429	0.0358	0.0390
wR2	0.0934	0.0829	0.0950
GOF	1.008	1.025	1.051
Остаточная электронная плотность, e·Å ⁻³ (d _{min} /d _{max})	1.518/-0.709	0.744/-0.459	1.192/-0.357

В комплексах **35** и **38** атом олова расположен на оси симметрии 2 порядка, тогда как в

36 все атомы занимают общее положение. Несмотря на одинаковый стехиометрический состав и в целом сходную локальную симметрию, в комплексах **35**, **36** и **38** координационное окружение атома олова существенно различается. Так, в комплексе **38** координационный полиэдр может быть, без сомнений, описан как незначительно искаженный тетраэдр, в котором углы C-Sn-C и S-Sn-S составляют 118.51(14) и 110.11(3)° (Таблица 13). Напротив, в комплексах **35** и **36**, помимо ожидаемых связей Sn-C и Sn-S, наблюдается дополнительная координация с атомом азота в гетероциклах. На наличие Sn...N взаимодействий указывает не только расстояние (2.792(1)-2.911(1)Å), что может быть следствием вынужденного сокращения контакта, но и существенное увеличение валентного угла C-Sn-C до 133.15(9)-134.84(19) в **35** и **36**, по сравнению с **38**. При этом, несмотря на предполагаемое увеличение координационного числа с 4 до 6, длины связей Sn-C в **35** и **36** удлинняются не более чем 0.02 Å по сравнению с таковыми в **38**.

Таблица 13. Значения отдельных длин связей (Å) и углов (°) для **35**, **36**, **38**.

Соединение	35	36	38
Длины связей (Å)			
Sn-S	2.5214(10)	2.5111(6), 2.5160(6)	2.4292(6)
Sn-C	2.210(4)	2.197(2), 2.202(2)	2.179(2)
Sn...N	2.888(4)	2.792(1), 2.911(1)	
Валентные углы (°)			
S-Sn-S	84.00(4)	83.15(2)	110.11(3)
C-Sn-C	134.84(19)	133.15(9)	118.51(14)
S-Sn-N	59.12(7)	59.83(4)	
N-Sn-N	158.32(19)	159.53(8)	

Для независимой оценки энергии взаимодействий в первой координационной сфере атома олова был проведен топологический анализ распределения электронной плотности в рамках теории «Атомы в молекулах» (АМ) Р.Ф. Бейдера [119]. Согласно положениям данной теории, факт наличия связывающего взаимодействия подтверждается существованием критической точки (3,-1) функции электронной плотности и соответствующего связевого пути – линии, соединяющей ядра атомов, вдоль которой градиент электронной плотности максимален.

Для количественной оценки энергии таких взаимодействий (E_{cont}) по данным о критической точке (3,-1) широко применяется полуэмпирическая корреляция Эспинозы, Молинса и Лекомта (CEML) [120].

Корреляция CEML имеет физическое обоснование и была апробирована для оценки энергии не только водородных связей, но и различных координационных взаимодействий, включая связи Gd–X (X = O, N, Cl), Au–P, Pd–C и Zn–N [121].

На основе экспериментальной геометрии была рассчитана функция электронной плотности для комплекса **35** и проведен топологический анализ. Поиск критических точек КТ (3,-1) показал, что как рассматриваемые взаимодействия Sn...N, так и Sn-S и Sn-C отвечают аттрактивным взаимодействиям – для них были локализованы критические точки (3,-1). Однако характер взаимодействий несколько отличается. Взаимодействия с атомом серы и *трет*-бутильной группой отвечают взаимодействиям промежуточного типа, на что указывает положительное значение лапласиана электронной плотности ($\nabla^2\rho(r)$) при отрицательном значении плотности электронной энергии ($H_e(r)$). Взаимодействие Sn...N же при этом является взаимодействием типа закрытых оболочек, учитывая положительное значение $H_e(r)$, а, следовательно, характеризуется существенно меньшим ковалентным вкладом (Таблица 14). Оценка E_{cont} данных взаимодействий показывает, что Sn...N (8.7 ккал/моль) почти на порядок слабее взаимодействий с атомами серы и углерода и по своей величине меньше E_{cont} для прочных водородных связей [122]. Исходя из этого, можно предположить, что в растворе при наличии специфической сольватации, координационное окружение олова может меняться за счет конкурентных взаимодействий растворитель...атом азота. Отчасти данный вывод согласуется с описанными в литературе данными для аналогичных комплексов олова [123]. Анализ межмолекулярных взаимодействий показал, что во всех комплексах межатомные расстояния отвечают обычным ван-дер-ваальсовым взаимодействиям. Основной вклад вносят контакты типа Н...Н из-за наличия взаимодействий между *трет*-бутильными заместителями.

Таблица 14. Основные топологические параметры* в КТ (3,-1) для связей с участием атома олова в изолированной молекуле **35** по данным PBE0/def2TZVP расчета.

	$\rho(r)$, eÅ ⁻³	$\nabla^2\rho(r)$, eÅ ⁻⁵	$H_e(r)$, а.е.	$v(r)$, а.е.	E_{cont} , ккал/моль
Sn-S	0,473	2,00	-0,0214	-0,0636	-42,8
Sn-N	0,130	1,25	0,001	-0,0129	-8,7
Sn-C	0,669	1,10	-0,0394	-0,0903	-60,8

* $\rho(r)$ – функция электронной плотности, $\nabla^2\rho(r)$ - лапласиан электронной плотности, $H_e(r)$ - локальная плотность электронной энергии, $v(r)$ – локальная плотность потенциальной энергии.

Ингибирующую активность комплексов **35-38** по отношению к ферменту липоксигеназа (LOX 1-B) как маркеру окислительного стресса и способности комплексов олова его индуцировать оценивали в модели окисления линолевой кислоты. Интерес к

липоксигеназе как к фармакологической мишени обусловлен ее важной ролью в синтезе провоспалительных соединений- лейкотриенов, а также способностью продуцировать 5-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (5-НЕТЕ) из арахидоновой кислоты, которая выступает фактором выживания клеток рака предстательной железы [124, 125], что стимулирует активный поиск селективных ингибиторов этого фермента [126].

Ферментативное окисление линолевой кислоты до соответствующих гидропероксидов фиксировали спектрофотометрически по увеличению оптической плотности раствора при $\lambda = 234$ нм. Скорость генерации гидропероксидов линолевой кислоты в присутствии 1 мМ тестируемых соединений сравнивали с контролем и выражали в % ингибирования (Таблица 15). Комплексы **35-38** продемонстрировали умеренную ингибирующую активность по отношению к LOX 1-В. Соединением-хитом является производное бензоксазола **35**, в то время как комплекс 2-меркаптобензимидазола **37** проявил наименьшую активность.

Таблица 15. Степень ингибирования фермента LOX 1-В соединениями **35-38**.

Соединение	35	36	37	38
I, %	52,6 ± 4,1	30,5 ± 2,8	7,0 ± 1,1	15,4 ± 1,9

Результаты скрининга противоопухолевой активности комплексов олова **35-38** методом МТТ на клеточных линиях РС-3, MCF-7, НСТ-116, А549 и нормальных клетках WI-38 приведены в Таблице 16. Обнаружено, что значения IC₅₀ для полученных соединений по отношению к клеткам НСТ-116, MCF-7, А549 и WI-38 существенно зависят от природы лиганда. Наибольшей антипролиферативной активностью обладает комплекс **37** на основе бензимидазола, активность которого на 2 порядка выше таковой для цисплатина на линии рака предстательной железы РС-3. Введение антиоксидантного фрагмента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола в структуру комплекса **38** снижает цитотоксичность в зависимости от типа клеточной линии в 1.5-50 раз.

Таблица 16. Значения IC₅₀ для соединений **35-38** и цисплатина на различных клеточных линиях.

Соединение	IC ₅₀ , μМ				
	РС-3	MCF-7	НСТ-116	A549	WI-38
35	0.2 ± 0.05	0.4 ± 0.1	2.1 ± 0.2	2.9 ± 0.7	0.7 ± 0.1
36	0.5 ± 0.01	1.2 ± 0.5	2.1 ± 0.3	2.9 ± 0.8	0.8 ± 0.1
37	0.020 ± 0.005	0.7 ± 0.05	2.5 ± 0.2	3.6 ± 1.0	0.30 ± 0.05
38	>100	12.1 ± 2.6	51.3 ± 5	79 ± 11	32 ± 5
цисплатин	2.2 ± 0.8	15.5 ± 3	7.1 ± 1.5	10.4 ± 1.5	5.5 ± 0.3

2.4. Влияние оловоорганических соединений на полимеризацию тубулина

Ключевым аспектом действия оловоорганических соединений на белковые структуры служит их способность взаимодействовать с тиольными группами. Ввиду повышенной реакционной способности SH группы могут участвовать в разнообразных химических превращениях. Одно из перспективных направлений исследования антипролиферативной активности оловоорганических соединений связано с изучением их влияния на глобулярный белок тубулин (Рисунок 27), состоящий из α - и β -субъединиц и содержащий в димерной структуре 20 свободных SH-групп.

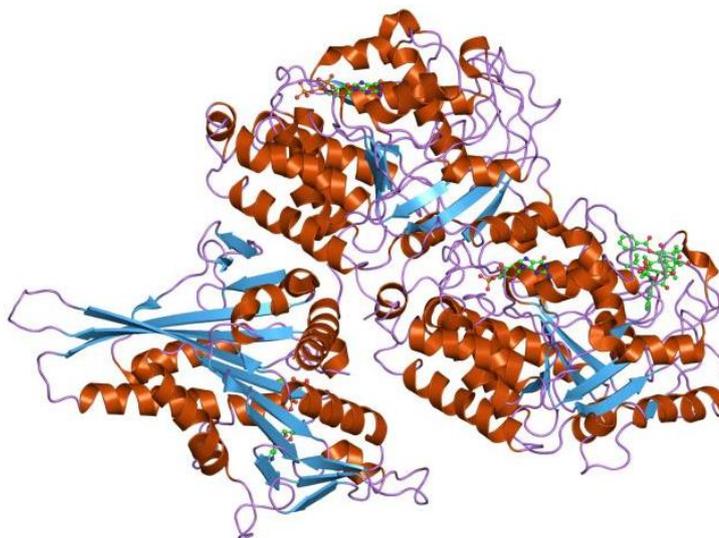


Рисунок 27. Структура молекулы белка тубулина.

В ходе полимеризации тубулина образуются микротрубочки, формирующие цитоскелет эукариотических клеток и участвующие в образовании митотического веретена деления, отвечающего за правильное разделение хромосом, их расхождение к полюсам клетки и высвобождение в конце процесса митоза. Микротрубочки - полые цилиндрические структуры, находящиеся в сложном динамическом равновесии процессов полимеризации и деполимеризации тубулина. Контроль этого равновесия необходим для регуляции различных клеточных функций (Рисунок 28) [127, 128].

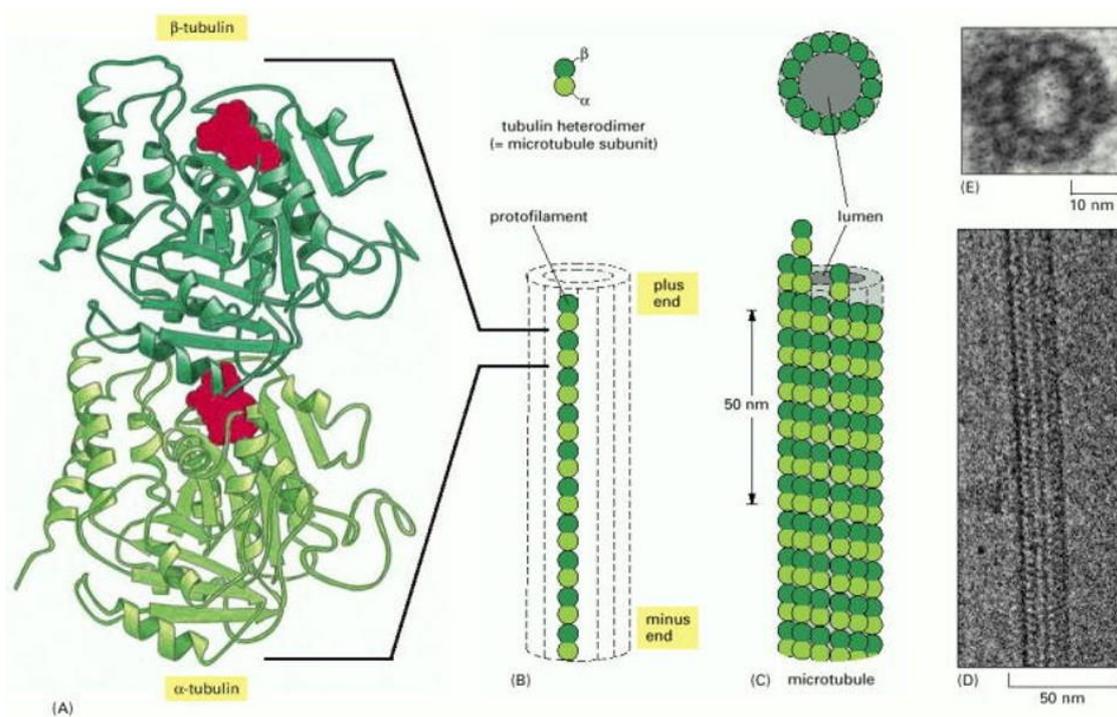


Рисунок 28. Образование микротрубочек при полимеризации α , β -субъединиц тубулина [129].

Известно, что хлориды триметил-, трибутил- и трифенилфенилолова подавляют процесс полимеризации тубулина [130]. Механизм противоопухолевого действия соединений олова может быть связан с взаимодействием с SH группами тубулина, с нарушением сборки тубулина в микротрубочки путем повреждения митотического аппарата и нормального клеточного деления. Разрушение системы микротрубочек сопровождается затруднением транспорта субстратов окисления и кислорода в митохондрии, последующим развитием окислительного стресса и запуска процесса апоптоза [131].

Ранее было проведено сравнительное исследование способности тиолатов Sn(IV) на основе 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола взаимодействовать с сульфгидрильными группами бычьего тубулина. Мониторинг кинетики реакции тубулина с DTNB в присутствии соединений олова проводили спектрофотометрически при 412 нм. Большинство исследованных тиолатов олова снижало количество свободных SH-групп тубулина, активность соединений сравнивали с действием колхицина. Эффективность связывания зависела от структурных особенностей оловоорганических соединений, обеспечивающих более эффективное взаимодействие с активными центрами тубулина [70].

Поскольку тубулин представляет собой возможную мишень для терапии широкого спектра заболеваний, в том числе онкологических [132-134], в работе исследовано влияние наиболее перспективных соединений (1, 4, 28, 34, 35, 37) из каждой структурной серии и продемонстрировавших высокую антипролиферативную активность *in vitro*, на ГТФ-зависимую полимеризацию грубого препарата тубулина и микротубулоассоциированных

белков, выделенных из мозга мышей C57Bl¹² (Рисунок 29). Сопоставление структуры комплексов и полученных экспериментальных данных позволяет выявить ключевые закономерности. Комплекс **1** (холат триметилолова) практически не демонстрирует влияния на полимеризацию тубулина, возможно, ввиду наличия трёх электронодонорных метильных групп, обеспечивающих относительно низкую липофильность и ограниченное стерическое взаимодействие с активным центром тубулина. Комплекс **4** (холат трифенилолова) проявляет слабое ингибирующее действие, что может быть связано с увеличением липофильности и π -системы, способной к π -стэкинг-взаимодействию с ароматическими остатками в структуре тубулина, а также большим стерическим объёмом, который может эффективнее блокировать сайты полимеризации.

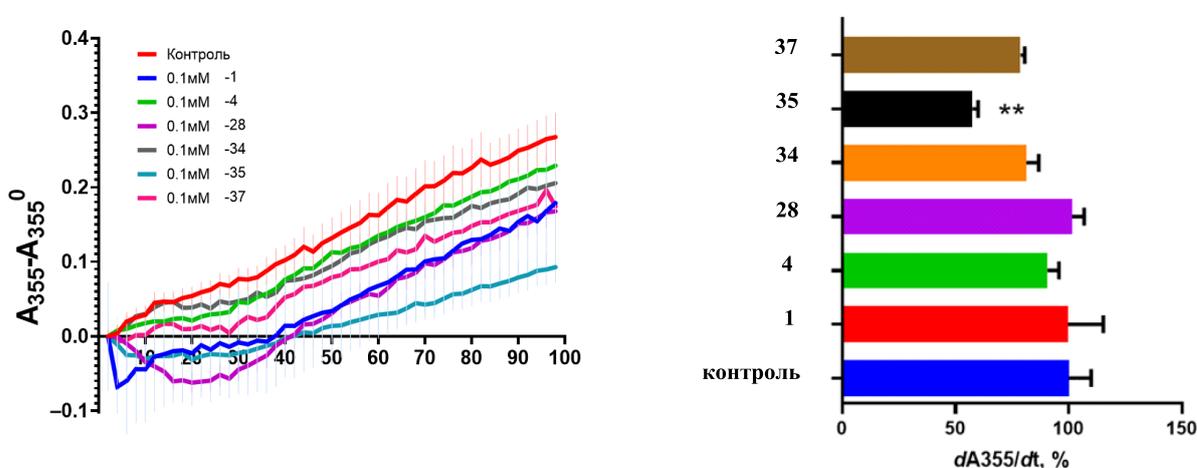


Рисунок 29. Влияние соединений **1**, **4**, **28**, **34**, **35**, **37** в концентрации 0.1 мМ на ГТФ-зависимую полимеризацию тубулина и микротубулоассоциированных белков в микротрубочки. ** $p < 0.01$, t-критерий Стьюдента.

При этом лиганд (холевая кислота), будучи объёмным стероидным каркасом, может обеспечивать дополнительное гидрофобное взаимодействие с микротубулоассоциированными белками или интерфазами тубулиновых димеров.

В ряду комплексов трифенилолова олова с ацетатом абиратерона **28** ($\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOAc}$) и абиратероном **34** ($\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOH}$), содержащих фрагмент пиридина и обладающих потенциалом для взаимодействия с электрофильными фрагментами тубулина или кислотными формами фрагментов аминокислот, соединение **34** проявило более высокую ингибирующую активность. Объёмный стероидный остов абиратерона способен

¹² Исследования проведены в лаборатории биомолекулярного скрининга Института физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН под руководством в.н.с., д.х.н. Шевцовой Е.Ф.

обеспечивать высокую аффинность за счёт комплементарности с гидрофобными карманами на поверхности тубулина или на границе димеров.

В ряду протестированных соединений наиболее выраженное ингибирование полимеризации тубулина обнаружил комплекс ди-*трет*-бутил олова **35**, содержащий два фрагмента 2-меркаптобензоксазола, координированных через атом серы. Анализ структуры позволяет предположить несколько причин такой высокой активности. Наличие атома серы в лиганде создаёт сильный донорный центр, способный к координации с Sn(IV), что стабилизирует комплекс, но также может участвовать в гиперкоординации - образовании обратимых ковалентных связей с нуклеофильными фрагментами, например, цистеина в составе тубулина или регуляторных белков. Бензоксазольный фрагмент сочетает ароматическую плоскость для π - π взаимодействий и атом азота, который, как показали рентгеноструктурные данные, может формировать дополнительную внутримолекулярную координацию с атомом олова, создавая жёсткую структуру, оптимальную для взаимодействия с биомишенью. Кроме того, *трет*-бутильные группы, обладая высокой липофильностью и объёмом, обеспечивают глубокое проникновение в гидрофобные полости белка и эффективную стерическую блокаду. Важно, что в комплексе **35** атом олова находится в искажённом октаэдрическом окружении (с учётом слабых взаимодействий Sn...N), что может повышать его реакционную способность и способность к обмену лигандами в физиологических условиях. Комплекс **37**, содержащий в качестве лигандов 2-меркаптобензимидазол и *трет*-бутильные группы, обладает схожим набором функциональных особенностей, однако его слабая ингибирующая активность по сравнению с **35** может объясняться различиями в электронной плотности и геометрии координационной сферы, влияющими на сродство к конкретным сайтам связывания на тубулине.

Ранее методом флуоресцентного анализа полимеризации тубулина в присутствии ди- и тризамещенных производных Sn(IV), содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола-4-меркаптофенола, было установлено, что наиболее активным ингибитором полимеризации в исследованной серии соединений оказался (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат)трифенилолова ($IC_{50} = 100 \pm 6 \mu M$), в то время как дифенил- и диалкилзамещенные аналоги проявляли существенно меньшую активность. Данные электронной микроскопии показали, что ингибирование не приводит к грубым структурным дефектам микротрубочек, а скорее нарушает процесс их сборки. Для интерпретации этих данных был проведен молекулярный докинг тиолатов олова (Рисунок 30) в известные колхициновый, винбластинный и паклитакселевый сайты связывания тубулина. Результаты моделирования взаимодействия исключили возможность связывания объемных оловоорганических молекул в узком сайте колхицина, но подтвердили потенциальную

возможность их взаимодействия с более обширными по размеру паклитакселевым или винбластиновым сайтами. Причем ключевую роль в связывании играли не специфические водородные связи, а Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия и стерическое соответствие. Возможным сценарием является также взаимодействие фрагментов SH-групп цистеина на поверхности молекулы тубулина с атомом Sn с образованием ковалентных связей, препятствуя процессам полимеризации/деполимеризации [71].

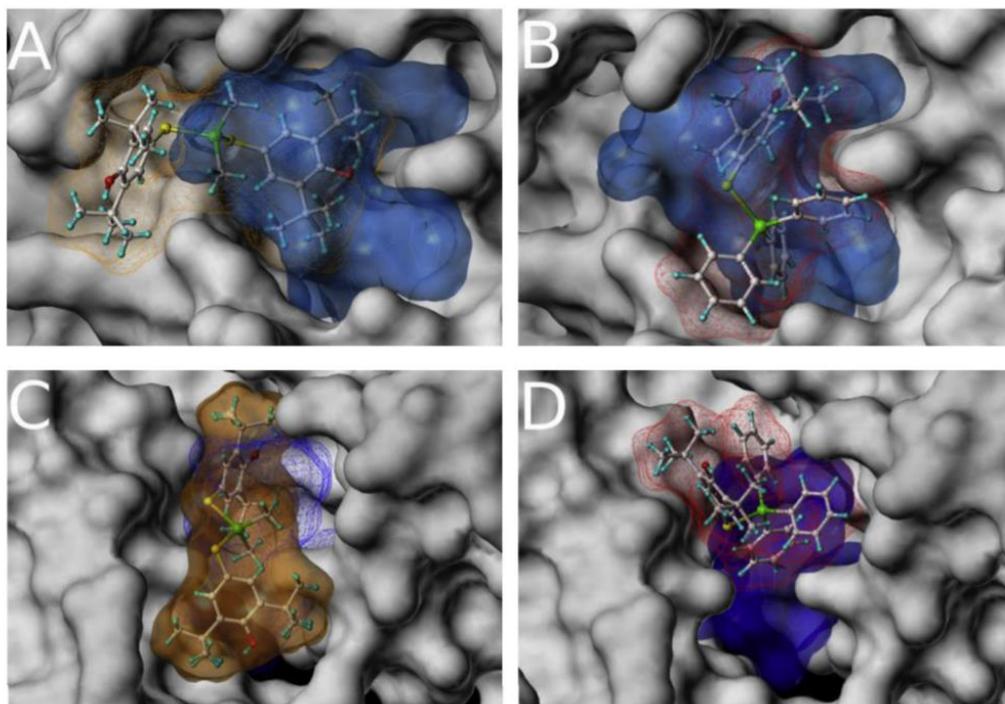


Рисунок 30. Структура белка тубулина и молекулярный докинг в паклитакселевый (А, В) и винбластиновый (С, D) сайты тубулина. Эндогенные лиганды обозначены синим, соединения олова показаны в виде шаростержневой модели.

На основании сопоставления экспериментальных данных по ингибированию полимеризации тубулина соединением **35** и результатов молекулярного докинга, полученных для структурно родственных оловоорганических соединений ранее [71], можно сделать вывод о вероятном механизме и участке его связывания с тубулином. Этот эффект, во-первых, коррелирует с его исключительной антипролиферативной активностью в наномолярном диапазоне на клеточных линиях, а во-вторых, находит структурное объяснение при анализе результатов докинга родственных структур. Ключевое сходство заключается в том, что, как и изученные ранее активные оловоорганические соединения с фенольными фрагментами (например, соединение $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ из работы [71]), комплекс **35** является объемной и высоколипофильной молекулой, содержащей пространственно-затрудненные *трет*-бутильные группы, и не исключена возможность его взаимодействия с более обширными и

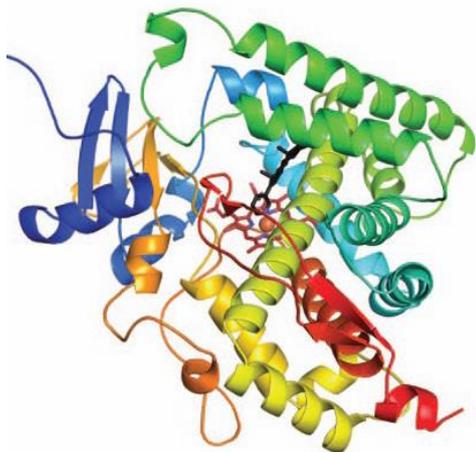
пластичными сайтами, такими как паклитакселевый и винбластинный, либо в смежной с ними гидрофобной области на поверхности тубулина. Два *трет*-бутильных заместителя при атоме олова способствуют проникновению в гидрофобные карманы белка и эффективно блокируют доступ к сайту полимеризации или стабилизируют конформацию комплекса в связывающем кармане, предотвращая присоединение следующего тубулинового димера. Бензоксазольный фрагмент представляет собой плоскую ароматическую систему, которая может эффективно участвовать в π -стэкинг-взаимодействиях с ароматическими остатками аминокислот в сайте связывания (например, с фенилаланином или тирозином), что было менее выражено у алкильных или фенольных лигандов в предыдущих исследованиях. Атом серы в молекуле **35** является более мягким донором и может участвовать в дополнительных взаимодействиях, например, с электронодефицитными участками белка. Более того, эта связь может быть более лабильной, способствуя обмену лигандами и потенциальному взаимодействию атома олова с тиольными группами цистеинов тубулина – механизму, который также рассматривался как возможный путь ингибирования.

Таким образом, комплекс **35** сочетает в себе оптимальный баланс липофильности (*трет*-бутильные заместители), координационной жёсткости (бидентатный лиганд с S,N-донорными атомами) и стерического объёма, что позволяет ему наиболее эффективно связываться с тубулином, блокируя либо ГТФ-сайт, либо сайты взаимодействия с микротубулоассоциированными белками, что в итоге приводит к подавлению полимеризации. Предполагаемый механизм действия соединения **35** является интегральным и объясняет как прямые биохимические данные по ингибированию полимеризации, так и повышенную цитотоксичность на клеточном уровне, где нарушение динамики микротрубочек запускает остановку клеточного цикла и апоптоз.

2.5. Исследование возможности связывания оловоорганических комплексов с мишенью цитохром P450

Абиратерон используется в терапии рака предстательной железы в виде пролекарства абиратерона ацетата (**AbOAc**), который гидролизуеться в организме до абиратерона (**AbOH**). Его биодоступность невысока и варьируется в зависимости от жирности пищи, что требует применения высоких доз препарата и сложного для пациентов режима его приема. Абиратерон (**AbOH**) является известным ингибитором синтеза андрогенов за счет блокирования активности мишени цитохром P450 17A1 (CYP17A1) 17 α -гидролазы/17,20-лиазы (Рисунок 31 А). Абиратерон в стероидном остове содержит N-гетероцикл (пиридин) при C17, необходимый для обеспечения ключевого взаимодействия атома N с атомом Fe гема в активном центре цитохрома P450 (Рисунок 31 Б) [135].

А



Б

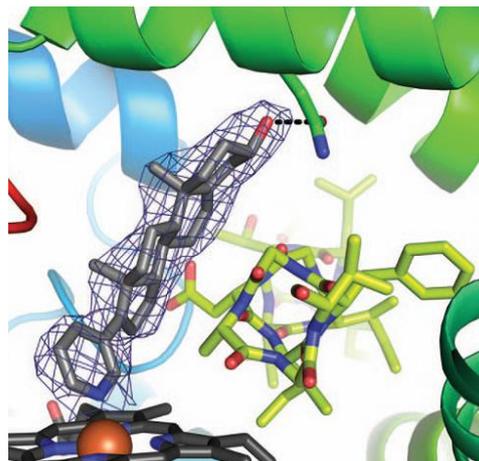
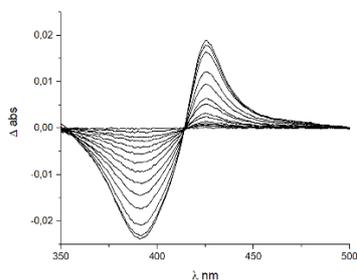


Рисунок 31. Цитохром Р450 с активным сайтом – гемом (А); Положение абиратерона (показан серым цветом) в активном сайте цитохром Р450 (СYP17A1) (Б).

Для изучения возможности взаимодействия оловоорганических комплексов с мишенью выбраны соединения $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOH}$ (**31**) и $\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOH}$ (**34**), которые обладали цитотоксичностью по отношению к клеткам рака простаты РС-3 со значениями IC_{50} $2,6 \pm 0,4$ и $0,12 \pm 0,03$ μM , соответственно. Изучение связывания молекул **31** и **34** с активным центром рекомбинантного укороченного СYP17A1 (вариант $\Delta 2-197$) проведено методом дифференциального спектрофотометрического титрования¹³ *in vitro* с использованием абиратерона в качестве положительного контроля. Разностные спектры поглощения в УФ–видимой области представлены на Рисунке 32. По данным разностного спектрофотометрического титрования **31**, **34** следует, что взаимодействие с Fe гема (координирование) происходит посредством неподеленной электронной пары N пиридинового цикла абиратерона, так как максимум в спектре находится при длине волны 425 нм, а минимум - при 392 нм.



(А) Контроль - абиратерон

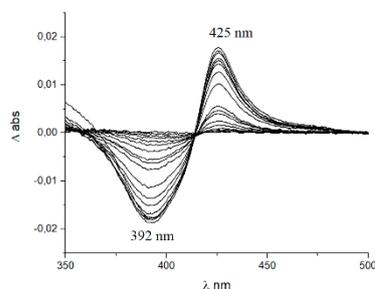
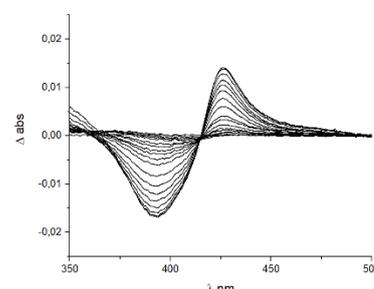
(Б) **31**(В) **34**

Рисунок 32. Разностные спектры поглощения, полученные в ходе титрования СYP17A1 (1 μM) абиратероном (А); соединениями **31** (Б) и **34** (В).

¹³ Эксперименты выполнены в Институте биоорганической химии НАН РБ В.В. Бритиковым.

Такой спектр характерен для взаимодействия с азотсодержащими гетероциклами, в том числе обнаруживается для свободного абиратерона, содержащего пиридин. По этой причине можно сделать вывод, что комплексы олова распадаются в инкубационной среде (калий-фосфатный буфер: 50 мМ, 150 мМ NaCl) до Bu_2SnCl_2 и Ph_3SnCl с выходом свободного абиратерона. В результате детектируется одновременное взаимодействие этих двух соединений (абиратерона и соединения олова Bu_2SnCl_2 или Ph_3SnCl) с цитохромом P450 (Рисунок 33).

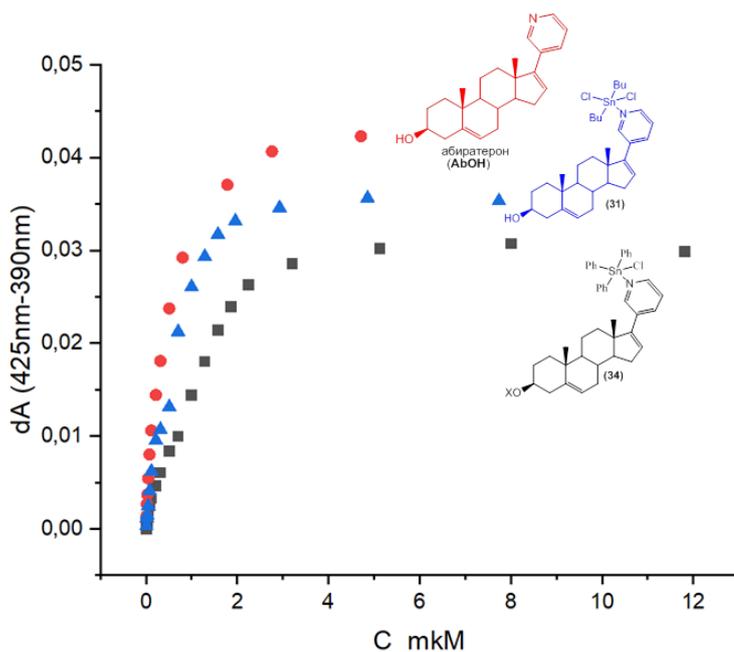


Рисунок 33. Зависимость разницы поглощения 425 нм - 392 нм от концентрации лиганда (определение равновесной константы диссоциации K_d).

Положение во всех случаях максимума при длине волны 425 нм свидетельствует о том, что это низко-спиновый комплекс ($S = 1/2$) и доказывает, что нет прямого взаимодействия Bu_2SnCl_2 и Ph_3SnCl по типу субстрата. В этом случае при образовании высоко-спинового комплекса наблюдали бы максимум при 392 нм и минимум при 417 нм. Максимальная разница поглощения наблюдается для абиратерона, в то время как для комплексов с оловом она меньше и константа взаимодействия явно отличается в сторону увеличения (средство хуже, вероятно присутствует конкурентное связывание комплекса с оловом с белком). Для соединений $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOH}$ (31) и $\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOH}$ (34) при концентрации 1 μM наблюдается дополнительный перегиб, что подчеркивает множественность связывания при достижении этой концентрации (Рисунок 34).

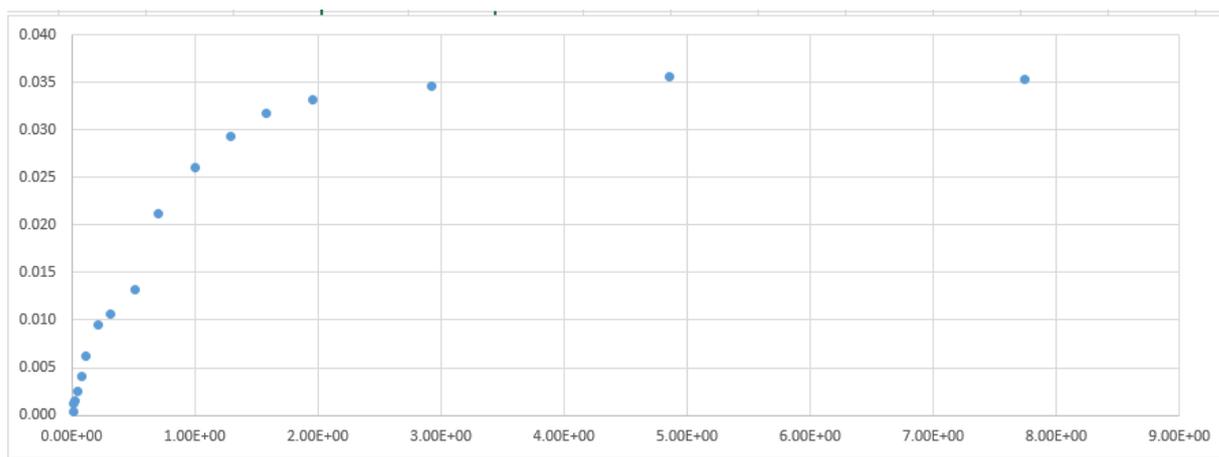


Рисунок 34. Изотермы связывания для соединения **34**.

Можно сделать вывод о том, что при взаимодействии с белком оловоорганические комплексы могут вступать в реакцию конкурентного лигандного обмена, например, с фрагментами цистеина. В результате разрывается относительно лабильная связь Sn-N и образуется более прочная связь Sn-S. Следовательно, решающим фактором при реализации данного механизма является не общая стабильность комплексов олова с абиратероном в буферных растворах, а наличие в инкубационной среде белка, с которым, возможно, осуществляется дополнительное аллостерическое связывание после распада комплекса и высвобождения абиратерона. В целом, можно предположить сложный механизм действия комплексов олова с абиратероном по типу двойных лекарств, при котором оба фрагмента после распада атакуют разные сайты белка-мишени.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ ¹⁴

3.1. Исходные реагенты и растворители

Использовали коммерчески доступные реагенты: Ph_3SnCl , Me_3SnCl , Me_2SnCl_2 , Et_2SnCl_2 , Bu_2SnCl_2 , $^t\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$, Ph_2SnCl_2 (Sigma-Aldrich, 98%), абиратерона ацетат (Farmoslavl, 97%), холевая кислота (Sigma-Aldrich 95%), дезоксихолевая кислота (Sigma-Aldrich 98%) и литохолевая кислота (Sigma-Aldrich 97%), КОН марки х.ч. Растворители - этанол (96%), CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3OH , гексан (х.ч.), петролейный эфир 40/70 использовались без дополнительной очистки Соединения HL^4 и HL^5 предоставлены сотрудниками Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) к.х.н. О.В. Саломатиной и к.х.н. И.И. Попадюк. 2,6-Ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенол получали по известной методике [136].

3.2. Оборудование

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker AMX-400 (^1H , 400 МГц; ^{13}C , 100 МГц) и Agilent 400-MR (^{119}Sn 149 МГц) в CDCl_3 или ДМСО (d_6). Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Scientific, США)¹⁵. ИК спектры полного внутреннего отражения записывали с помощью Thermo Nicolet iS5 FTIR (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США). Элементный анализ проводили на анализаторах Vario Microcube (Elementar) и PerkinElmer 2400 Series II. Исследования антиоксидантной активности соединений осуществляли с использованием планшетного (96 лунок) спектрофотометра Thermo Scientific Multiskan (Австрия).

Клетки хранили в CO_2 -инкубаторе Galaxy 170S, New Brunswick an erpendorf company (США). Подсчет клеток осуществляли в камере Горяева, используя инверсионный

¹⁴ При работе над данным разделом диссертации использованы материалы следующих публикаций автора, в которых, согласно Положению о присуждении ученых степеней в МГУ, отражены основные результаты, положения и выводы исследования:

1. Dodokhova M.A., Kotieva I.M., Alkhusein-Kulyaginova M.S., Kotieva V.M., Kotieva E.M., Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Silin N.S., Gulyan M.V., Milaeva E.R. Organotin Complexes—Candidates for Antitumor Agents: Toxicity vs. Pharmaceutical Activity // Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2025. – Vol. 19, No. 1. – P. 1-20. – DOI 10.1134/S1990750824600791. – EDN DQGFJR. Импакт-фактор 0.206 (SJR), 2.31 п.л., доля вклада 20%.
2. Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Oprunenko Yu.F., Britikov V.V., Britikova E.V., Milaeva E.R. Synthesis and antiproliferative activity of novel organotin complexes bearing abiraterone drug // Mendeleev Communications. – 2024. – Vol. 34, No. 1. – P. 22-24. – DOI 10.1016/j.mencom.2024.01.007. – EDN CMRAWW. Импакт-фактор 1.7 (JIF), 0.35 п.л., доля вклада 60%.
3. Berseneva D.A., Shpakovsky D.B., Nikitin E.A., Goncharenko V.E., Gracheva Yu.A., Lyssenko K.A., Oprunenko Yu.F., Milaeva E.R. Anticancer Activity of New Organotin Complexes with Heterocyclic Thioamides // Russian Journal of Coordination Chemistry. – 2023. – Vol. 49, No. 9. – P. 622-630. – DOI 10.1134/s1070328423600559. – EDN YNHOBY. Импакт-фактор 1.1 (JIF), 1.04 п.л., доля вклада 50%.
4. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D., Gracheva Y.A., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids // Journal of Organometallic Chemistry. – 2020. – Vol. 909. – P. 121089. – DOI 10.1016/j.jorgchem.2019.121089. – EDN PYBHOE. Импакт-фактор 2.4 (JIF), 1.16 п.л., доля вклада 50%.
5. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., Nikitin E.A., Berseneva D.A. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review // Pure and Applied Chemistry. – 2020. – Vol. 92, No. 8. – P. 1201-1216. – DOI 10.1515/pac-2019-1209. – EDN ASZKKY. Импакт-фактор 2.0 (JIF), 1.85 п.л., доля вклада 20%.

биологический микроскоп Magnus (Германия). Осаждение клеточной массы проводилось с использованием центрифуги Universal 320R (Германия). МТТ-тест проводили на планшетном ридере и “Zenyth200rt (Anthos, Австрия)” при длине волны 570 нм.

Исследование инициации апоптоза и блокировки клеточного цикла проводили с использованием цитофлуориметров «Muse Cell Analyzer» и BD FACS Canto II.

3.3. Синтез соединений

Общая методика синтеза соединений 1-6

К раствору 0,5 ммоль Me_3SnCl или Ph_3SnCl и 0,5 ммоль желчной кислоты в 15 мл MeOH добавляли по каплям 1 М KOH (0,5 ммоль) при перемешивании. Смесь нагревали до 40°C в течение 6 ч. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме. К твердому остатку добавляли 10 мл SnCl_4 , отфильтровывали осадок через бумажный фильтр. Растворитель из маточного раствора удаляли в вакууме, остаток промывали петролейным эфиром и перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир-этанол.

3a, 7a, 12a-тригидрокси-5β-холан-24-оат триметилолова (1, Me_3SnL^1) [97]

Выход 49 %. Т.пл. $123-125^\circ\text{C}$. $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Sn}$, $M = 571.4$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.55; 0.68 (с, H18); 0.83; 0.85; 0.89(м, H19); 0.97 (д, H1); 0.99; 1.13 (м, H14, H15); 1.25 (м, Sn- CH_3); 1.31 (м, H5); 1.39 (м, H8,H9); 1.50; 1.52; 1.75; 1.91; 2.21 (м, H23); 2.31-2.65; 3.44 (м, H3); 3.84 (с, H16); 3.98 (с, H24).

3a, 12a-дигидрокси-5β-холан-24-оат триметилолова (2, Me_3SnL^2) [137]

Выход 56 %. Т.пл. $123-124^\circ\text{C}$. $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Sn}$, $M = 555.4$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.53 (с, Sn- CH_3); 0.67; 0.84-1.94 (м, H2-H5, H20, H25); 2.17-2.27; 2.30-2.41; 3.56-3.65 (м, H16); 3.98 (м, H24)

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -2.90; 12.31 (C18); 16.97 (C21); 22.39; 22.72; 23.23 (C19); 25.71; 26.71; 27.07 (C6); 28.12; 29.01; 30.05; 31.18; 33.21; 33.69; 34.81; 34.85; 35.61 (C1); 36.00 (C4); 41.66; 46.09; 47.02; 47.81; 71.39 (C3); 72.76.

3a-моноокси-5β-холаноат триметилолова (3, Me_3SnL^3)

Выход 42 %. Т.пл. $107-108^\circ\text{C}$.

Найдено (%): C, 59.64; H, 8.78. Вычислено (%): C, 60.12; H, 8.97 для $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Sn}$, $M = 539.4$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.53 (с, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$, $^2J_{\text{Sn-H}} = 56$ Гц); 0.63 (с, 3H, CH_3); 0.89 (с, 3H, CH_3); 0.91 (с, 3H, CH_3); 0.96-2.0 (м, 27H); 2.18-2.24 (м, 1H); 2.31-2.38 (м, 1H); 3.58-3.65 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.90 (Sn- CH_3); 11.61; 17.91; 20.39; 22.96; 23.79; 26.00; 26.78; 27.79; 30.11; 30.53; 31.22; 34.14; 34.92; 35.07; 35.42; 36.01; 39.74; 39.99; 41.67; 42.30; 55.59; 56.06; 71.44, 206.65 (C=O).

3а, 7а, 12а-тригидрокси-5β-холан-24-оат трифенилолова (4, Ph₃SnL¹) [97]

Выход 51 %. Т.пл. 122-124 °С. C₄₂H₅₄O₅Sn, M = 757.6.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.59 (с); 0.88; 0.92-0.97; 1.17-2.01; 2.12-2.70; 3.44; 3.93; 7.37-7.54; 7.59-7.84.

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 11.98; 13.73; 16.92; 22.09, 22.25; 26.04 (C15); 27.12 (C6); 27.73; 30.05; 30.74 (C2); 31.18 (C23); 34.17; 34.84 (C10); 34.90; 39.17; 41.05 (C9); 41.34; 46.04; 68.03; 71.54 (C3); 72.60; 76.30; 128.44; 128.75 (Cm); 129.66 (Cp); 135.73; 136.24; 137.99 (Co).

3а, 12а-дигидрокси-5β-холан-24-оат трифенилолова (5, Ph₃SnL²) [137]

Выход 59 %. Т.пл. 96-98 °С. C₄₂H₅₄O₄Sn, M = 741.6.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.59 (с, Sn-CH); 0.91, 0.95 (д, H1); 1.66 (м, H3); 2.37 (с, H23); 2.41-2.59; 3.61 (м, H4); 3.94; 7.14-7.23; 7.43 (с, Hm) 7.45 (с, Hp); 7.59-7.85 (м, Ho).

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 12.23 (C18); 16.91; 22.75; 23.22 (C19); 25.70; 26.71; 28.15; 30.08; 31.22; 33.21; 34.76; 34.80; 36.00; 41.66 (C5); 46.07; 47.82; 71.43 (C3); 72.72 (C24); 76.30 (C16); 76.62; 127.82; 128.14; 129.66; 136.48; 136.25 (Cm); 136.48 (Co); 138.00 (Ci); 191.12 (C1).

3а-моноокси-5β-холаноат трифенилолова (6, Ph₃SnL³) [99]

Выход 62 %. Т.пл. 85-87 °С. C₄₂H₅₄O₃Sn, M = 725.6.

¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0.58; 0.87-0.92; 0.93 (с, H1); 0.98-1.16; 1.18-1.31; 1.31-1.46; 1.54 (с, H4); 1.64-1.99; 2.28-2.42; 2.42-2.52; 3.58-3.70 (м, H3); 7.41-7.53 (с, Hm, Hp); 7.75 (с, Ho).

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 18.27 (C22); 20.82 (C11); 23.39 (C19); 24.21 (C15); 26.42 (C7); 27.20 (C6); 28.24 (C16); 30.55 (C2); 31.06 (C23); 34.57 (C10); 35.35 (C20); 35.44 (C1); 35.83 (C8); 36.46 (C4); 40.13 (C12); 40.41 (C9); 42.11 (C5); 42.71 (C13); 55.99 (C17); 56.47 (C14); 71.90 (C3); 128.85 (Cm); 129.17; 130.06 (Cp); 136.16; 136.90 (Co); 138.46 (Ci); 190.88 (C24).

Общая методика синтеза дикарбоксилатов 7-18

К раствору 0,5 ммоль желчной кислоты в 5 мл EtOH добавляли по каплям 0,5 мл 1 М КОН (0,5 ммоль) при перемешивании, затем вносили 0,25 ммоль R₂SnCl₂ (R = Me, Et, ^tBu, Ph). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, твердый остаток промывали водой, петролейным эфиром на стеклянном фильтре, высушивали на воздухе в течение суток.

Бис-(3а,7а,12а-тригидрокси-5β-холан-24-оат) диметилолова (7, Me₂SnL¹₂) [101]

Выход 83%. Т.пл. 195–197 °С. C₅₀H₈₄O₁₀Sn, M = 963,9.

ИК (ν, см⁻¹): ν(OH) 3150–3500; ν(C–H) 2865–2932 (с); ν(C=O) 1710 (ср); 1601; 1557 (ср); 1446; 1375 (с); 1306; 1195; 1077 (с); 1044; 1023; 981 (с); 949; 913; 857; 781; 731; 611 (с); 575.

^1H ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 0.56 (с, 6H, CH₃); 0.66 (с, 4H); 0.79 (с, 6H, CH₃); 0.81–0.88 (м, 2H); 0.89 (с, 3H, CH₃); 0.91 (с, 3H, CH₃); 0.92–1.00 (м, 2H); 1.02–1.06 (м, 2H); 1.09–1.48 (м, 22H); 1.57–1.82 (м, 12H); 1.90–2.27 (м, 10H); 3.17 (м, 2H); 3.59 (с, 2H); 3.76 (с, 2H); 4.00–4.01 (уш. с., 2H, OH); 4.10–4.11 (уш. с., 2H, OH); 4.31–4.32 (уш. с., 2H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.38; 16.95; 18.59; 22.65; 22.85; 26.22; 27.36; 28.57; 29.23; 30.42; 31.37; 34.41; 34.90; 35.12; 35.34; 37.17; 41.39; 41.55; 45.81; 46.27; 56.06; 66.28; 70.46; 71.04; 190.68 (C=O).

Бис-(3 α , 12 α -дигидрокси-5 β -холан-24-оат) диметилолова (8, Me₂SnL²)

Выход 72%; Т.пл. 155–160 °С, М = 931.9 г/моль

Найдено (%): С 64.25; Н 9.21. Вычислено (%): С 64.44; Н 9.09. C₅₀H₈₄O₈Sn

ИК (ν , см⁻¹): $\nu(\text{OH})$ 3100–3550; $\nu(\text{C-H})$ 2862–2931 (с); $\nu(\text{C=O})$ 1705 (с); 1592; 1556; 1446 (с); 1375 (с); 1296; 1254; 1193; 1090; 1041 (с); 968; 944; 921; 795; 733; 618; 579.

^1H ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 0.57 (с, 6H, CH₃); 0.82 (с, 6H, CH₃); 0.89 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Гц, 6H, CH₃); 0.95–1.86 (м, 52H); 2.07 (с, 6H); 2.18 (м, 2H); 3.77 (с, 2H); 4.20 (д, 2H, OH); 4.46 (д, 2H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.47; 16.92; 23.11; 23.56; 26.13; 27.01; 27.26; 28.64; 30.25; 30.76; 31.18; 32.93; 33.83; 35.04; 35.52; 35.68; 36.31; 41.62; 46.03; 46.29; 47.48; 56.33; 69.99; 71.04; 192.98 (C=O).

Бис (3 α -моноокси-5 β -холаноат) диметилолова (9, Me₂SnL³)

Выход 71%; М = 899.91 г/моль

Найдено (%): С 66.73; Н 9.41. Вычислено C₅₀H₈₄O₆Sn (%): С 66.73; Н 9.41.

ИК (ν , см⁻¹): $\nu(\text{OH})$ 3100–3500; $\nu(\text{C-H})$ 2861–2925 (с); 2554; $\nu(\text{C=O})$ 1701 (с); 1553; 1447 (с); 1416; 1366 (с); 1331 (с); 1288 (ср); 1214 (ср); 1173; 1069; 1040 (с); 946; 788; 606; 584.

^1H ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 0,59 (с, 6H, CH₃); 0.85 (м, 12H, CH₃); 0.87–1.41 (м, 38H); 1.43–1.70 (м, 16H); 1.70–1.85 (м, 4H); 1.87–1.96 (м, 2H); 2.02–2.12 (м, 2H); 2.16–2.25 (м, 2H); 4.44 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.90; 18.15; 20.44; 23.30; 23.89; 26.79; 27.77; 28.91; 30.38; 30.96; 34.23; 34.87; 35.17; 35.41; 36.29; 39.45; 40.13; 41.54; 42.30; 55.13; 55.60; 56.08; 69.89; 201.84 (C=O).

Бис-(3 α , 7 α , 12 α -тригидрокси-5 β -холан-24-оат) диэтилолова (10, Et₂SnL¹)

Выход 76%. Найдено (%): С 63.24; Н 9.18. Вычислено (%): С 62.96; Н 8.94 для C₅₀H₈₄O₁₀Sn, М = 991.96.

ИК (ν , см⁻¹): $\nu(\text{OH})$ 3150–3600; $\nu(\text{C-H})$ 2868–2928; $\nu(\text{C=O})$ 1707; 1557; 1447; 1375; 1295; 1254; 1233; 1194; 1076 (с); 1040 (с); 980; 950; 913; 857; 780; 685; 611 (с); 540.

^1H ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 0.56 (с, 6H, CH₃); 0.79 (с, 6H, CH₃); 0.90 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 6H, CH₃); 0.94–1.50 (м, 36H); 1.56–1.82 (м, 12H); 1.95 (м, 2H); 2.03–2.26 (м, 8H); 3.16 (м, 2H); 3.59 (с, 2H); 3.76 (с, 2H); 4.001 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH); 4.10 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH); 4.31 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 9.71; 12.33; 16.92; 22.65; 22.86; 26.22; 27.38; 28.56; 29.99; 30.43; 31.33; 31.56; 34.41; 34.90; 35.13; 35.34; 41.39; 41.55; 45.80; 46.29; 55.68; 66.27; 70.46; 71.04; 202.35 (C=O).

Бис-(3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -холан-24-оат) диэтилолова (11, Et₂SnL²)

Выход 47%; Т.пл. 135–140 °С.

Найдено (%): С 64.78; Н 9.13. Вычислено (%): С 65.06; Н 9.24 для C₅₂H₈₈O₈Sn, M = 959.96.

ИК (ν , см⁻¹): $\nu(\text{OH})$ 3150–3600; $\nu(\text{C-H})$ 2864–2932; $\nu(\text{C=O})$ 1705 (с); 1557 (ср); 1447 (с); 1375 (с); 1296; 1254; 1191; 1090; 1040 (с); 1013; 967; 944; 922; 851; 685; 617; 542.

^1H ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 0.57 (с, 6H, CH₃); 0.82 (с, 6H, CH₃); 0.90 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Гц, 6H, CH₃); 0.93–1.83 (м, 60H); 2.10–2.20 (м, 4H); 3.43 (м, 2H); 3.78 (с, 2H); 4.19 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH); 4.46–4.47 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 9.72; 12.43; 16.89; 23.12; 23.56; 26.14; 27.00; 27.27; 28.62; 30.26; 31.29; 32.93; 33.84; 35.05; 35.17; 35.68; 36.31; 38.52; 41.63; 46.04; 46.35; 47.48; 56.06; 69.97; 71.04; 197.88 (C=O).

Бис (3 α -моноокси-5 β -холаноат) диэтилолова (12, Et₂SnL³)

Выход 68%; Т.пл. 150–152 °С.

Найдено (%): С 67.12; Н 9.38. вычислено (%): С 67.30; Н 9.56 для C₅₂H₈₈O₆Sn, M = 927.96.

ИК (ν , см⁻¹): $\nu(\text{OH})$ 3200–3500; $\nu(\text{C-H})$ 2863–2921; $\nu(\text{C=O})$ 1702 (с); 1613; 1557 (с); 1446 (с); 1408; 1368; 1330; 1287; 1213; 1067; 1033; 1013; 945; 785; 689; 607; 541.

^1H ЯМР (DMSO-d₆, δ , м.д.): 0.63 (с, 6H, CH₃); 0.91–0.92 (м, 12H, CH₃); 0.95–1.89 (м, 62H); 1.94–1.97 (д, 2H,); 2.28–2.42 (м, 4H); 3.63 (м, 2H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO-d₆, 100.6 MHz, δ , ppm): 8.54 (SnCH₂CH₃); 11.60; 17.82; 20.39; 22.95; 23.79; 25.99; 26.76; 27.82; 30.10; 30.55; 31.07; 34.14; 34.91; 35.10; 35.41; 35.99; 39.73; 39.98; 41.65; 42.32; 46.09; 55.55; 56.05; 71.47; 191.43 (C=O).

Бис-(3 α ,7 α ,12 α -тригидрокси-5 β -холан-24-оат) ди-*трет*-бутилолова (13, ^tBu₂SnL¹)

Выход 94%; Т.пл. 166–170 °С.

Найдено (%): С 64.44; Н 9.37. Вычислено (%): С 64.18; Н 9.23 для C₅₆H₉₆O₈Sn, M = 1048.07.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3170–3600; $\nu(\text{C-H})$ 2856–2928 (с); $\nu(\text{C=O})$ 1596; 1460; 1367 (с); 1293; 1195; 1160 (с); 1076 (с); 1041 (с); 1016; 980; 913; 857; 779; 732; 611 (с); 558.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.56 (с, 6H, CH_3); 0.78 (с, 6H, CH_3); 0.81–0.87 (м 2H); 0.89–0.94 (м, 6H); 1.09–1.24 (м, 10H); 1.27 (с, 18H, ^tBu); 1.31–2.40 (м, 36H); 3.17 (с, 2H); 3.59 (с, 2H); 3.76 (с, 2H); 4.00 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH); 4.10 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH); 4.32 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.36; 16.82; 22.64; 22.83; 26.22; 26.71; 27.34; 28.54; 29.42 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 30.43; 30.62; 30.73; 31.38; 34.41; 34.91; 35.12; 35.34; 38.67; 41.38; 41.55; 45.81 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 46.26; 66.26; 70.46; 71.03; 198.85 (C=O)

Бис-(3 α , 12 α -дигидрокси-5 β -холан-24-оат) ди-*трет*-бутилолова (14, $^t\text{Bu}_2\text{SnL}^2_2$)

Выход 86%. Т.пл. 234–236 °С.

Найдено (%): С 66.03; Н 9.35. Вычислено (%): С 66.20; Н 9.52. $\text{C}_{56}\text{H}_{96}\text{O}_8\text{Sn}$, М = 1016.07.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3170–3500; $\nu(\text{C-H})$ 2856–2933 (с); $\nu(\text{C=O})$ 1593 (с); 1450; 1375 (с); 1290; 1245; 1159 (ср); 1091; 1038 (с); 943; 760; 702 (ср); 619; 607; 593.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.57 (с, 6H, CH_3); 0.83 (с, 6H, CH_3); 0.90 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Гц, 6H, CH_3); 0.95–1.84 (м, 68H); 2.20–2.28 (м, 4H); 3.77–3.78 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H); 4.20–4.21 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Гц, 2H, OH); 4.46–4.47 (д, 2H, OH).

Бис (3 α -моноокси-5 β -холаноат) ди-*трет*-бутилолова (15, $^t\text{Bu}_2\text{SnL}^3_2$)

Выход 81%. Т.пл. 187–189 °С.

Найдено (%): С 68.53; Н 9.65. Вычислено (%): С 68.35; Н 9.83 для $\text{C}_{56}\text{H}_{96}\text{O}_6\text{Sn}$, М = 984.07.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3180–3450; $\nu(\text{C-H})$ 2850–2926 (с); $\nu(\text{C=O})$ 1613; 1446; 1365 (с); 1287; 1161 (с); 1040; 944; 744; 687; 616.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.62 (с, 6H, CH_3); 0.90–0.92 (м, 12H); 0.94–1.32 (м, 24H); 1.34 (с, 14H); 1.39 (с, 14H); 1.47–1.50 (м, 2H); 1.50–2.00 (м, 18H); 2.20–2.31 (м, 2H); 2.35–2.43 (м, 2H); 3.56–3.67 (м, 2H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100.6 MHz, δ , ppm): 11.61; 17.81; 20.39; 22.96; 23.78; 25.99; 26.78; 27.78; 28.91; 29.36 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 30.06; 31.24; 34.14; 34.92; 35.12; 35.41; 35.96; 39.74; 39.97; 41.65; 42.31; 44.72 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$); 55.59; 56.04; 71.42; 204.96 (C=O).

Бис-(3 α , 7 α , 12 α -тригидрокси-5 β -холан-24-оат) дифенилолова (16, $\text{Ph}_2\text{SnL}^1_2$) [100]

Выход 69 %. $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{O}_{10}\text{Sn}$ М = 1088.04.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 4.31 – 2H; 0.79–0.86 9H *Низкая растворимость.

Бис-(3 α , 12 α -дигидрокси-5 β -холан-24-оат) дифенилолова (17, $\text{Ph}_2\text{SnL}^2_2$) [100]

Выход 84%. $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{O}_8\text{Sn}$, М = 1056.05.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.53 (с, 6H, CH_3); 0.83 (с, 12H, CH_3); 0.90–1.84 (м, 50H); 2.11–2.19 (д, 4H); 3.75 (с, 2H); 4.17 (с, 2H, OH); 4.45 (с, 2H, OH); 7.21–7.41 (м, 6H, Ph); 7.50–7.93 (м, 4H, Ph).

Бис-(3 α -моноокси-5 β -холаноат) дифенилолова (18, $\text{Ph}_2\text{SnL}^3_2$) [100]

Выход 88%. $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{O}_6\text{Sn}$ $M = 1024.05$.

^1H ЯМР (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.55 (с, 6H, CH_3); 0.82 (с, 6H, CH_3); 0.85 (с, 6H, CH_3); 0.94–1.39 (м, 36H); 1.42–1.84 (м, 16H); 1.87–1.90 (д, 2H); 2.12–2.19 (д, 4H); 4.42–4.43 (д, 2H, OH); 7.28–7.34 (м, 6H, Ph); 7.63–7.89 (м, 4H, Ph).

^{13}C ЯМР (DMSO- d_6 , δ , ppm): 12.32; 18.48; 20.86; 23.72; 24.30; 26.60; 27.35; 28.14; 30.82; 31.51; 34.64; 35.21; 35.52; 35.82; 36.73; 40.41; 41.97; 42.71; 56.13; 56.48; 70.30; 123.42; 128.18–129.39 (t); 134.37; 135.14; 136.48; 150.70; 207.01.

Комплекс хлорида триметиолова с HL^4 (19, $\text{Me}_3\text{SnCl}\cdot\text{HL}^4$)

К раствору 0,5 ммоль Me_3SnCl и 0,5 ммоль кислоты HL^4 в 15 мл MeOH добавляли по каплям 1 М KOH (0,5 ммоль) при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 6 часов. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в CHCl_3 , смесь фильтровали от нерастворимого осадка, маточный раствор упаривали в вакууме до небольшого объема, добавляли гексан и оставляли кристаллизоваться, образовавшийся мелкокристаллический порошок высушивали на воздухе.

Выход 78 %, Найдено (%): C 60.95; H 8.26. Вычислено (%): C 60.66; H 8.12 для $\text{C}_{37}\text{H}_{59}\text{NO}_4\text{SSn}$, $M = 732.64$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,36–0,50 (с, 7H); 0,58–0,72 (с, 6H); 0,81 (с, 3H); 1,06–2,67 (м, 39H); 3,20–3,50 (м, 3H); 3,68 (с, 3H); 5,69 (с, 1H); 6,59–6,63 (д, 1H); 10,33–10,39 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 128,69 (C3); 128,74 (C1); 129,69 (C4); 136,26 (C2); 153,54 (C=C); 169,18 (C=O); 174,78 (C=O); 202,64 (C=O).

Комплекс хлорида трифенилолова с HL^4 (20, Ph_3SnL^4)

К раствору 0,5 ммоль Ph_3SnCl и 0,5 ммоль кислоты HL^4 в 15 мл MeOH добавляли по каплям 1 М KOH (0,5 ммоль) при перемешивании. Смесь перемешивали в течение 6 часов. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в CHCl_3 , смесь фильтровали от нерастворимого осадка, маточный раствор упаривали в вакууме до небольшого объема, добавляли гексан и оставляли кристаллизоваться, образовавшиеся кристаллы высушивали на воздухе. Выход 75%,

Найдено (%): C 67.73; H 7.02. Вычислено (%): C 67.97; H 7.13 для $\text{C}_{52}\text{H}_{65}\text{NO}_4\text{SSn}$, $M=918.85$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,83 (с, 3H); 1,15–1,67 (м, 32H); 1,85–2,18 (м, 6H); 2,41 (с, 1H); 2,66 (с, 1H); 3,12 (с, 2H); 3,71 (с, 3H); 5,74 (с, 1H); 7,46–7,41 (с, 9H, Hm, Hp); 7,60 (с, 6H, Ho).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 14,07; 17,91; 19,03; 21,88; 22,88; 28,19; 28,74; 31,45; 36,22; 42,87; 43,65; 44,56; 48,00; 51,43; 56,75; 59,06; 76,93; 98,4; 114,35; 128,6; 135,73; 136,26; 136,31; 153,54; 169,18; 176,56; 201,73.

Комплекс хлорида триметиллолова с HL^5 (21, $\text{Me}_3\text{SnCl}\cdot\text{L}^5$)

Смесь 0,5 ммоль Me_3SnCl и 0,5 ммоль лиганда HL^5 в 10 мл MeOH перемешивали в течение 6 ч при комн. температуре, растворитель удаляли в вакууме. Остаток промывали петролейным эфиром и высушивали в вакууме.

Выход 81 %. Найдено (%): С 59.19; Н 7.86; N 1.68. Вычислено (%): С 59.01; Н 8.03; N 1.86 для $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{NO}_5\text{SnCl}$, $M=753.04$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,43-0,54 (с, 7H); 0,62-0,75 (с, 6H); 0,84 (с, 3H); 1,13-2,89 (м, 39H); 3,30-3,60 (м, 3H); 3,78 (с, 3H); 5,78 (с, 1H); 6,68-6,75 (д, 1H); 10,42-10,58 (м, 1H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 13,07; 6,94; 17,05; 19,36; 21,48; 27,20; 27,64; 36,55; 39,42; 43,65; 43,36; 44,59; 47,56; 49,43; 56,75; 59,06; 76,93; 98,4; 114,35; 128,6; 135,73; 136,26; 133,85; 152,10; 168,24; 175,34; 200,63.

Комплекс хлорида трифенилолова с HL^5 (22, $\text{Ph}_3\text{SnCl}\cdot\text{HL}^5$)

Смесь 0,5 ммоль Ph_3SnCl и 0,5 ммоль лиганда HL^5 в 10 мл MeOH перемешивали в течение 6 ч при 50 °С, растворитель удаляли в вакууме. Остаток промывали петролейным эфиром и высушивали в вакууме.

Выход 63 %. Найдено (%): С 66.32; Н 6.87; N 1.43. Вычислено (%): С 66.50; Н 7.08; N 1.49 $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{NO}_5\text{SnCl}$, $M = 939.25$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0,78 (с, 3H, CH_3); 1,07-1,15 (5с, 15H, 5 CH_3); 1,30-2,05 (м, 19H); 1,32 (с, 3H, CH_3); 2,32 (с, 1H); 3,67 (с, 3H, OCH_3); 3,85 (д, 1H, $J_{\text{HH}}=16\text{Гц}$); 4,58 (с, 1H); 4,69 (с, 1H); 5,56 (с, 1H); 7,30-7,73 (м, 15H); 7,90 (с, 1H); 8,50-8,55 (м, 2H).

Абиратерон (AbOH)

Гидролиз AbOAc проводили в EtOH с эквимолярным количеством твердого KOH . К раствору 392 мг (1 ммоль) ацетата абиратерона в 7 мл EtOH добавляли 56 мг (1 ммоль) KOH . Смесь перемешивали при 40 С в течение 30 мин. Образовавшийся бесцветный кристаллический осадок отфильтровывали, промывали EtOH , водой и высушивали на воздухе.

Выход 283 мг (81%). Т.пл. = 215-216 °С (Т.пл. = 212-215 °С [138]).

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{OH})$ 3221 (с); $\nu(\text{C-H})$ 2817-3030 (с); $\nu(\text{C=C})$ 1595 (1459 (с); 1417 (с); 1063 (с); 711 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,05 (с, 3H, CH_3); 1H); 1,45-1,90 (м, 11H); 2,00-2,15 (м, 3H); 2,20-2,40 (м, 3H); 3,50-3,60 (м, 1H, CH); 5,39 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4\text{Гц}$, 1H, C=CH); 6,00 (д, $3J_{\text{H-H}} = 4\text{Гц}$;

1H, C=CH); 7.18-7.24 (м, 1H, CH Py); 7.60-7.70 (м, 1H, CH Py); 8.42-8.48 (м, 1H, CH Py); 8.62 (с, 1H, CH Py).

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 16.16; 18.92; 20.45; 30.03; 31.10; 31.21; 31.39; 34.32; 34.87; 36.28; 36.76; 41.89; 46.92; 49.94; 57.13; 71.24; 120.90; 122.60; 128.81; 132.55; 133.26; 140.75; 147.41; 147.49; 151.27.

Общая методика синтеза комплексов 23-34

Смесь AbOAc или AbOH (1 ммоль) с хлоридами оловоорганических соединений (1 ммоль) в 10 мл EtOH перемешивали в течение 4 ч при 50-60 °С. Растворитель удаляли в вакууме. К маслянистому остатку добавляли гексан и несколько капель CHCl₃ и оставляли при -18 °С. Образовавшийся твердый осадок промывали гексаном и высушивали в вакууме.

Комплекс Me₂SnCl₂ · AbOAc (23)

Выход 71%. Т.пл. 125-130 °С.

Найдено (%): С, 55,26; Н, 6,57; N, 2,21. Вычислено (%): С, 55,02; Н, 6,43; N, 2,39 для C₂₈H₃₉NO₂SnCl₂, M = 611,2.

ИК (ν, см⁻¹): ν(C-H) 2852-3071 (с); ν(C=O) 1731 (с); 1605 (сл); 1374 (ср); 1363 (ср); 1244 (с); 1031 (с); 799 (с).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.07 (уш.с, 6H, 2 CH₃); 1.10-1.30 (м, 4 H); 1.31 (с, 6H, Sn(CH₃)₂, ²J_{H-Sn} = 80 Гц); 1.45-1.87 (м, 9H); 2.03 (с, 3H, COCH₃); 2.05-2.39 (м, 6H); 4.50-4.65 (м, 1H, CH); 5.40 (д, ³J_{HH} = 8 Гц, 1H, C=CH); 6.15-6.25 (м, 1H, C=CH); 7.55-7.61 (м, 1H, CH Py); 8,01 (д, ³J_{HH} = 8 Гц, 1H, CH Py); 8,60-8,70 (м, 1H, CH Py); 8,85 (с, 1H, CH Py).

¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 13,42 (Sn-CH₃); 16,20; 18,83; 20,35; 21,05; 22,27; 29,85; 30,97; 31,62; 34,55; 36,32; 36,45; 37,67; 46,94; 49,65; 56,97; 73,40; 121,68; 124,79; 132,58; 134,98 137,80; 139,61; 142,85; 142,88; 149,16; 170,19 (C=O).

¹¹⁹Sn ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): -116,23; -63,99.

Комплекс Et₂SnCl₂ · AbOAc (24)

Выход 66 %. Т.пл. (разл.) 125-127 °С.

Найдено (%): С, 56,52; Н, 6,84; N, 2,29. Вычислено (%): С, 56,37; Н, 6,78; N, 2,19 для C₃₀H₄₃NO₂SnCl₂, M = 639,27.

ИК (ν, см⁻¹): ν(C-H) 2850-3066 (с); ν(C=O) 1730 (с); 1540 (сл); 1374 (ср); 1363 (ср); 1244 (с); 1032 (с); 799 (с); 679 (с); 602 (с).

¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.06 (с, 3H, CH₃); 1.07 (с, 3H, CH₃); 1.10-1.30 (м, 3H); 1.35 (т, ³J_{H-H} = 8 Гц, 6H, 3CH₃CH₂); 1.50-1.90 (м, 13H); 2.01 (с, 3H, COCH₃); 2.05-2.39 (м, 6H); 4.50-4.66 (м, 1H, CH); 5.38 (д, ³J_{H-H} = 4 Гц, 1H, C=CH); 6.10-6.20 (м, 1H, C=CH); 7,54 (дд, 1H, ³J_{H-H} = 8 Гц; 8 Гц, CH Py); 7,98 (д, 1H, ³J_{H-H} = 8 Гц; CH Py); 8,65-8,75 (м, 1H, CH Py); 8,91 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 9,63 (Sn-CH_3); 16,20; 18,82; 20,35; 21,03; 25,09; 27,27; 29,84; 30,97; 31,58; 34,51; 36,32; 36,44; 37,66; 46,90; 49,67; 56,97; 73,40; 121,70; 124,58; 132,18; 134,63 137,39; 139,60; 143,48; 143,56; 149,37; 170,18 (C=O).

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -139,25; -92,42.

Комплекс $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOAc}$ (25)

Выход 68 %. Т.пл. 123-125 °С.

Найдено (%): С, 59,05; Н, 7,53; N, 2,15. Вычислено (%): С, 58,73; Н, 7,39; N, 2,01 для $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{NO}_2\text{SnCl}_2$, $M = 695,38$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{C-H})$ 2856-2955 (с); $\nu(\text{C=O})$ 1730 (с); 1463 (сл); 1374 (сп); 1364 (сп); 1241 (с); 1030 (с); 800 (с); 682 (с); 601 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (т, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 6H, 2 CH-CH_3); 0.90-0.97 (м, 1H); 1.06 (с, 3H, CH_3); 1.07 (с, 3H, CH_3); 1.10-1.95 (м, 23H); 2.02 (с, 3H, COCH_3); 2.04-2.40 (м, 6H); 4.55-4.65 (м, 1H, CH); 5.40 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, C=CH); 6.10-6.15 (м, 1H, C=CH); 7,42 (дд, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц; 8 Гц, CH Py); 7,86 (д, 1H, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц; CH Py); 8,62 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, CH Py); 8,80 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 13,15; 16,15; 18,81; 20,35; 21,01; 22,22; 25,81 ($^1J_{\text{C-Sn}} = 102$ Гц); 26,95 ($^2J_{\text{C-Sn}} = 36$ Гц); 27,28; 29,90; 31,00; 31,50; 34,63; 36,33; 36,46; 37,68; 46,90; 49,72; 56,99; 73,39; 121,74; 123,88; 130,97; 131,02; 133,94 135,97; 139,61; 144,85; 150,02; 170,13 (C=O).

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -138,21; -90,94.

Комплекс $\text{Ph}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOAc}$ (26)

Выход 69 %. Т.пл. 130-135 °С (разл.).

Найдено (%): С, 62,18; Н, 5,97; N, 2,04. Вычислено (%): С, 62,07; Н, 5,89; N, 1,90 для $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{SnCl}_2$, $M = 735,36$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{C-H})$ 2850-3050 (с); $\nu(\text{C=O})$ 1728 (с); 1430 (с); 1374 (м); 1363 (м); 1243 (с); 1031 (с); 797 (с); 732 (с); 694 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (с, 3H, CH_3); 0.99-1.03 (м, 1 H); 1.06 (с, 3H, CH_3); 1.08-1.90 (м, 11H); 1.98-2.02 (м, 2H); 2.04 (с, 3H, COCH_3); 2.19-2.40 (м, 3H); 4.50-4.65 (м, 1H, CH); 5.39 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, C=CH); 6.00 (с, 1H, C=CH); 7.30-7.35 (м, 1H); 7.38-7.46 (м, 6H, 2Ph); 7.65-7.83 (м, 4 H, 2Ph); 7.85 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, CH Py); 8.39 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, CH Py); 8.56 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.87; 18.81; 20.24; 21.05; 27.29; 29.78; 30.97; 31.50; 34.05; 36.29; 36.44; 37.68; 46.61; 49.61; 56.85; 73.46; 121,73; 124,24; 128,39 ($^2J_{\text{C-Sn}} = 100$ Гц); 128,73; 129,75; 131,86; 134,02; 135,11 ($^3J_{\text{C-Sn}} = 64$ Гц); 135,71; 135,51; 139,59; 144,33; 149,21; 170,24 (C=O).

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -211,76; -297,62.

Комплекс $\text{Me}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOAc}$ (27)

Выход 62 %. Т.пл. 110-112 °С (разл.).

Найдено (%): С, 59,14; Н, 7,28; N, 2,51. Вычислено (%): С, 58,96; Н, 7,17; N, 2,37 для $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{NO}_2\text{SnCl}$, $M = 590,80$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{C-H})$ 2850-2965 (с); $\nu(\text{C=O})$ 1730 (с); 1419 (м); 1374 (м); 1362 (м); 1246 (с); 1032 (с); 779 (с); 703 (с); 637 (м); 537 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.69 (с, $^2J_{\text{Sn-H}} = 60$ Гц, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$); 1.03 (с, 3H, CH_3); 1.06 (с, 3H, CH_3); 1.10-1.95 (м, 12H); 2.02 (с, 3H, COCH_3); 2.05-2.40 (м, 5H); 4.50-4.65 (м, 1H, CH); 5.39 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 6.00 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.22-7.28 (м, 1H, CH Py); 7.65-7.70 (м, 1H, CH Py); 8.35 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, CH Py); 8.51 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.26 ($^1J_{\text{C-Sn}} = 404$ Гц, $(\text{CH}_3)_3\text{Sn}$); 16.17; 18.81; 20.36; 21.01; 27.27; 29.92; 31.03; 31.39; 34.73; 36.32; 36.45; 37.66; 46.88; 49.76; 56.99; 73.46; 121.82; 123.12; 129.51; 133,09; 134,00; 139,55; 146,44; 146,47; 150,76; 170,22 (C=O).

^{119}Sn ЯМР (δ , м.д.): 120.18.

Комплекс $\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOAc}$ (28)

Выход 75 %. Т.пл. 112-113 °С.

Найдено (%): С, 67,64; Н, 6,02; N, 1,63. Вычислено (%): С, 68,01; Н, 6,23; N, 1,80 для $\text{C}_{44}\text{H}_{48}\text{NO}_2\text{SnCl}$, $M = 777,02$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{C-H})$ 2850-3065(с); $\nu(\text{C=O})$ 1728 (с); 1480 (ср); 1429 (с); 1373 (ср); 1363 (ср); 1242 (с); 1030 (с); 798 (м); 729 (с); 695 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.97 (с, 3H, CH_3); 1.09 (с, 3H, CH_3); 1.10-1.90 (м, 14H); 2.04 (с, 3H, COCH_3); 2.08-2.40 (м, 5H); 4.50-4.70 (м, 1H, CH); 5.42 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 5.99 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.19-7.26 (м, 1H, CH Py); 7.35-7.50 (м, 9 H, Ph); 7.60-7.80 (м, 6 H, Ph); 8.26 (д, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, CH Py); 8.44 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.06; 18.85; 20.33; 21.05; 27.32; 29.91; 31.05; 31.43; 34.53; 36.35; 36.49; 37.71; 46.77; 49.75; 56.97; 73.44; 121.83; 123.28; 128,62 ($^2J_{\text{C-Sn}} = 64$ Гц, $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}$); 129,73 ($^4J_{\text{C-Sn}} = 13$ Гц, $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}$); 129,97; 133,11; 134,76; 135,82 ($^3J_{\text{C-Sn}} = 48$ Гц, $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{Sn}$); 138,25; 139,61; 145,92; 146,04; 150,43; 170,17 (C=O).

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -69,32.

Комплекс $\text{Me}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOH}$ (29)

Выход 69%. Т.пл. 218-220 °С (разл.).

Найдено (%): С, 54,32; Н, 6,31; N, 2,27. Вычислено (%): С, 54,87; Н, 6,55; N, 2,46. для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NOSnCl}_2$, $M = 569,18$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3514 (с); $\nu(\text{C-H})$ 2833-2969 (с); $\nu(\text{C=C})$ 1601 (м); 1481(м); 1424 (м); 1375 (м); 1049 (с); 795 (с); 786 (с); 701 (с); 644 (м).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.05 (с, 3H, CH_3); 1.07 (с, 3H, CH_3); 1.08-1.25 (м, 2H); 1.31 (с, 6H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_2$, $^2\text{J}_{\text{H-Sn}} = 88$ Гц); 1.47-1.87 (м, 9H); 2.00-2.35 (м, 6H); 3.45-3.60 (м, 1H, CH); 4.29 (уш. с., 1H, OH); 5.36 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 6.18 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.50-7.60 (м, 1H, CH Py); 7.97 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, CH Py); 8.69 (д, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц; CH Py); 8.87 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.03 (Sn-CH_3); 16.20; 18.93; 20.41; 29.90; 30.99; 31.12; 31.60; 34.60; 36.24; 36.72; 41.78; 46.94; 49.76; 57.05; 71.20; 120.74; 124.59; 132,20; 134,74 137,31; 140,74; 143,39; 143,45; 149,38.

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -116,12; -65.12.

Комплекс $\text{Et}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOH}$ (30)

Выход 65 %. Т.пл. 150-153 °С (разл.).

Найдено (%): С, 56,13; Н, 6,73; N, 2,21. Вычислено (%): С, 56,31; Н, 6,92; N, 2,35 для $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NOSnCl}_2$, $M = 597,2$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3471-3297 (уш. с); $\nu(\text{C-H})$ 2819-2972 (с); $\nu(\text{C=C})$ 1652 (сл); 1551 (сл); 1460 (сп); 1411 (сл); 1377 (м); 1190 (сл); 1057 (с); 957 (сл); 805 (с); 686 (с); 604 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.05 (с, 3H, CH_3); 1.06 (с, 3H, CH_3); 1.08-1.30 (м, 3H); 1.38 (т, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 6H, $3\text{CH}_3\text{CH}_2$); 1.42-1.90 (м, 14H); 2.04-2.33 (м, 6H); 3.34 (с, 1H, OH); 3.50-3.60 (м, 1H, CH); 5.37 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 6.13-6.20 (м, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.51 (дд, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц; 4 Гц, 1H, CH Py); 7.95 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, CH Py); 8.66 (с. широкий, 1H, CH Py); 8.83 (с. широкий, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.53; 16.16; 18.90; 20.41; 24.67; 29.93; 31.00; 31.13; 31.58; 34.64; 36.25; 36.73; 41.80; 46.95; 49.81; 57.08; 71,19; 120,72; 124,33; 127,18; 131,87; 137,00; 140,77; 143,69; 143,76; 149,60.

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -138,7; -91,0.

Комплекс $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOH}$ (31)

Выход 64 %; белый порошок; т.пл. 128-130 °С (разл.).

Найдено (%): С, 59,05; Н, 7,68; N, 2,27. Вычислено (%): С, 58,83; Н, 7,56; N, 2,14 для $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{NOSnCl}_2$, $M = 653,34$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3450-3300 (уш); $\nu(\text{C-H})$ 2859-2958 (с); $\nu(\text{C=C})$ 1558 (сл); 1552; 1457 (с); 1376 (сп); 1063 (с); 881 (сл); 801 (сл); 677 (сл).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.90 (т, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 6H, 2 CH-CH_3); 1.06 (с. шир., 6H, 2CH_3); 1.10-1.95 (м, 23H); 2.00-2.40 (м, 6H); 3.45-4.65 (м, 1H, CH); 5.38 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 6.10-6.15 (м, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.44 (дд, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц; 4 Гц, CH Py); 7,88 (д, 1H, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц; CH Py); 8,57 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, CH Py); 8,76 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 13,16; 16,18; 18,92; 20,41; 25,85; 26,87 ($^2\text{J}_{\text{C-Sn}} = 36$ Гц); 29,93; 30,27; 31,02; 31,16; 31,55; 34,68; 36,25; 36,73; 41,83; 46,93; 49,81; 57,08; 71,21; 120,78; 123,93; 131,19; 134,06; 136,13; 140,76; 144,51; 144,56; 149,96.

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -90,93; -138,05.

Комплекс $\text{Ph}_2\text{SnCl}_2 \cdot \text{AbOH}$ (32)

Выход 61 %. Т.пл. 130-135 °С (разл.).

Найдено (%): С, 62,21; Н, 5,83; N, 1,92. Вычислено (%): С, 62,37; Н, 5,96; N, 2,02 для $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NOSnCl}_2$, $M = 693,33$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3200-3500 (уш); $\nu(\text{C-H})$ 2847-3047 (с); $\nu(\text{C=C})$ 1593 (сл); 1543 (сл); 1478 (ср); 1430 (ср); 1375 (м); 1055 (с); 1021 (сл); 997 (с); 797 (с); 731 (с); 693 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (с, 3H, CH_3); 1.04 (с, 3H, CH_3); 1.05-2.35 (м, 19H); 3.40-3.60 (м, 1H, CHOH); 5.36 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, C=CH); 6.00 (с, 1H, C=CH); 7.31 (дд, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, CH Py); 7.35-7.50 (м, 6H, 2 Ph); 7.60-7.95 (м, 4 H, 2Ph; CH Py); 8.39 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, CH Py); 8.57 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.89; 18.89; 20.30; 29.84; 30.99; 31.15; 31.49; 34.11; 36.21; 36.71; 41.81; 46.63; 49.72; 56.94; 71.25; 121.77; 123.94; 128.43 ($^2\text{J}_{\text{C-Sn}} = 100$ Гц); 128.80; 131.37; 133,78; 135,11 ($^3\text{J}_{\text{C-Sn}} = 66$ Гц); 136,85; 140,73; 145,03; 145,00; 149,54.

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): -211,92; -297,70.

Комплекс $\text{Me}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOH}$ (33)

Выход 58 %. Т.пл. 225-227 °С (разл.).

Найдено (%): С, 59,23; Н, 7,48; N, 2,69. Вычислено (%): С, 59,10; Н, 7,35; N, 2,55. для $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NOSnCl}$, $M = 548,77$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(\text{O-H})$ 3224 (с); $\nu(\text{C-H})$ 2817-2973 (с); $\nu(\text{C=C})$ 1595 (м); 1447 (с); 1417 (с); 13774 (с); 1240 (м); 1063 (с); 1021 (м); 796 (с); 710 (с); 546 (с).

^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.69 (с, $^2\text{J}_{\text{Sn-H}} = 60$ Гц, 9H, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$); 1.03 (с, 3H, CH_3); 1.06 (с, 3H, CH_3); 1.10-1.90 (м, 11H); 1.99-2.35 (м, 6H); 3.45-3.60 (м, 1H, CH); 5.37 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Гц, 1H, C=CH); 6.00 (с, 1H, C=CH); 7.23-7.25 (м, 1H, CH Py); 7.65-7.70 (м, 1 H, CH Py); 8.37 (д, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Гц, 1H, CH Py); 8.53 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.37 ($^1\text{J}_{\text{C-Sn}} = 411$ Гц, $(\text{CH}_3)\text{Sn}$); 16.19; 18.92; 20.44; 29.99; 31.07; 31.17; 31.42; 34.81; 36.27; 36.76; 41.86; 46.91; 49.89; 57.10; 71.16; 120.81; 123.03; 129.41; 133.01; 133,86; 140,79; 146,60; 146,66; 150,88.

^{119}Sn ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.): 126.69.

Комплекс $\text{Ph}_3\text{SnCl} \cdot \text{AbOH}$ (34)

Выход 78 %. Т.пл. 170-172 °С (разл.).

Найдено (%): С, 68,90; Н, 6,42; N, 2,12. Вычислено (%): С, 68,64; Н, 6,31; N, 1,91 для $C_{42}H_{46}NOSnCl$, $M = 734,98$.

ИК (ν , cm^{-1}): $\nu(O-H)$ 3100-3300 (ср); $\nu(C-H)$ 2817-3065(ср); $\nu(C=C)$ 1595 (ср); 1479 (с); 1428 (с); 1378 (ср); 1301 (м); 1074 (с); 1064 (с); 1021 (с); 995 (с); 802 (м); 727 (с); 694 (с).

1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 1.03 (с, 3H, CH_3); 1.05-1.07 (м, 1H); 1.08 (с, 3H, CH_3); 1.10-1.90 (м, 13H); 1.95-2.35 (м, 6H); 3.50-3.60 (м, 1H, CH); 5.40 (д, $^3J_{H-H} = 8$ Гц, 1H, $C=CH$); 5.99 (с, 1H, $C=CH$); 7.18-7.24 (м, 1H, CH Py); 7.40-7.50 (м, 9 H, 3Ph); 7.60-7.80 (м, 7H, Ph+1H); 8.40 (д, 1H, $^3J_{H-H} = 4$ Гц; CH Py); 8.57 (с, 1H, CH Py).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): 16.13; 18.93; 20.44; 30.02; 31.10; 31.21; 31.39; 34.78; 36.28; 36.76; 41.89; 46.89; 49.93; 57.12; 71.26; 120.90; 122.70; 128,70 ($^2J_{C-Sn} = 62$ Гц, $(C_6H_5)Sn$); 128,96; 129,96; 132,62; 133,46; 135,74 ($^3J_{C-Sn} = 49$ Гц, $(C_6H_5)Sn$); 137,30; 140,75; 147,29; 147,35; 151.16.

^{119}Sn ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.): -68,42.

Синтез тиолатов 35-38

2,2'-[(ди-*трет*-бутилстаннилен)бис(тио)]бис-бензоксазол (35)

К раствору, содержащему 91 мг (0.3 ммоль) бис-*трет*-бутилолова дихлорида и 91 мг (0.6 ммоль) 2-меркаптобензоксазола в 3 мл метанола, добавляли при комнатной температуре и постоянном перемешивании 34 мг (0.6 ммоль) КОН. Смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре, образовавшийся светло-бежевый кристаллический осадок отфильтровывали, промывали водой, петролейным эфиром, высушивали на воздухе. После медленного испарения раствора продукта из $CHCl_3$ при комнатной температуре в течение 2 суток получены кристаллы соединения, пригодные для PCA.

Выход 105 мг (65%). Найдено (%): С 49.72; Н 5.08; N 5.12; S 11.69. Вычислено (%): С 49.55; Н 4.91; N 5.25; S 12.03 для $C_{22}H_{26}N_2O_2S_2Sn$, $M = 533.30$.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3310-3110 (уш); 2966-2847; 1617 (сл), 1504 (сл), 1472 (сл), 1441 (с), 1361 (с), 1224 (с), 1120 (с), 1084 (с), 1002 (с), 929 (ср), 737 (с), 642 (ср), 606 (ср), 545 (ср).

1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.,): 1.53 (с, 18 H, $2(C(CH_3)_3$, $^3J_{H-Sn} 116$ Гц), 7.21-7.35 (м, 4 H, 2 Ar), 7.35-7.45 (м, 4 H, 2 Ar).

^{13}C ($CDCl_3$; δ , м.д.): 29.67 ($C(CH_3)_3$), 30.28 ($C(CH_3)_3$), 109.77, 116.61, 118.95, 123.54, 124.38, 149.56, 159.19.

2,2'-[(ди-*трет*-бутилстаннилен)бис(тио)]бис-бензотиазол (36)

К раствору, содержащему 91 мг (0.3 ммоль) бис-*трет*-бутилолова дихлорида и 100 мг (0.6 ммоль) 2-меркаптобензотиазола в 3 мл метанола, добавляли при комнатной температуре и постоянном перемешивании 34 мг (0.6 ммоль) КОН тв. Смесь перемешивали 2 ч, оставляли на 24 ч, образовавшийся бесцветный кристаллический осадок отфильтровывали, промывали

водой, петролейным эфиром, высушивали на воздухе.

Выход 106 мг (63%). Найдено (%): C 46.52; H 4.38; N 5.13; S 22.24. Вычислено (%): C 46.73; H 4.63; N 4.95; S 22.68 для $C_{22}H_{26}N_2S_4Sn$, $M = 565.43$.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3063 (сл); 2846-2973 (сп); 1586 (сл); 1560 (сл); 1466 (сл); 1453 (сп); 1414 (с); 1409 (с); 1361 (сп); 1236 (сп); 1143 (с); 1073 (с); 1007 (с); 745 (с); 720 (с); 674 (сп); 604 (сп).

1H ЯМР (δ , м.д.) 1.51 (с, 18 H, $2(C(CH_3)_3$, $^3J_{H-Sn}$ 112 Гц), 7.29 (дд., $^3J_{H-H}$ 8 Гц; $^3J_{H-H}$ 8 Гц, 2 H, Ar), 7.42 (дд, $^3J_{H-H}$ 8 Гц; $^3J_{H-H}$ 8 Гц, 2 H, Ar), 7.72 (д, $^3J_{H-H}$ 8 Гц, 2 H, Ar), 7.73 (д, $^3J_{H-H}$ 8 Гц, 2 H, Ar).

^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 29.90 ($C(CH_3)_3$), 30.33 ($C(CH_3)_3$), 119.29, 120.84, 123.55, 125.67, 126.24, 137.53, 151.56.

2,2'-[(ди-*трет*-бутилстаннилен)бис(тио)]бис-бензоимидазол (37)

К раствору, содержащему 91 мг (0.3 ммоль) бис-*трет*-бутилолова дихлорида и 91 мг (0.6 ммоль) 2-меркаптобензимидазола в 3 мл метанола, добавляли при комнатной температуре и постоянном перемешивании 34 мг (0.6 ммоль) КОН. Смесь перемешивали 2 ч, оставляли на 24 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, образовавшийся белый мелкокристаллический осадок промывали водой, петролейным эфиром, высушивали на воздухе. После медленного испарения раствора продукта в $CHCl_3$ при комнатной температуре в течение 4 суток получены кристаллы, пригодные для PCA.

Выход 143 мг (90%). Найдено (%): C 50.06; H 5.47; N 10.38; S 11.83. Вычислено (%): C 49.73; H 5.31; N 10.54; S 12.07 для $C_{22}H_{28}N_4S_2Sn$, $M = 531.33$

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3045-3300 (сп); 2806-2963 (сп); 1509 (сп); 1469 (сп); 1433 (с); 1409 (сп); 1360 (сп); 1159 (с); 1159 (сп); 1042 (с); 1009 (сл); 963 (сл); 807 (сл); 736 (с); 704 (сп); 651 (сп); 601 (сп).

1H ЯМР ($CDCl_3$, δ , м.д.) 1.35 (с, 18 H, $2(C(CH_3)_3$, $^3J_{H-Sn}$ 112 Гц), 7.00-7.13 (м, 4 H, $CH(Ar)$), 7.14-7.24 (м, 2 H, $CH(Ar)$), 7.25-7.38 (м, 2 H, $CH(Ar)$), 12.55 (уш. с, 2 H, 2NH).

^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 29.76 ($C(CH_3)_3$), 30.20 ($C(CH_3)_3$), 109.93, 122.27, 122.47, 123.87, 128.66, 139.17, 165.43.

2,2'-[(ди-*трет*-бутилстаннилен)бис(тио)]бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил) (38)

К раствору, содержащему 61 мг (0.2 ммоль) бис-*трет*-бутилолова дихлорида и 95 мг (0.4 ммоль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенола в 4 мл этанола, добавляли по каплям при комнатной температуре и перемешивании 0.4 мл (0.4 ммоль) 1 М КОН тв. Смесь перемешивали 1 ч, затем растворитель отгоняли в вакууме до половины объема, образовавшиеся бесцветные игольчатые кристаллы отфильтровывали, промывали водой,

высушивали на воздухе. После медленного испарения раствора продукта в CHCl_3 при комнатной температуре в течение 1 суток выделили кристаллы, пригодные для РСА.

Выход 81 мг (57%). Найдено (%): С 61.37; Н 8.67; S 8.79. Вычислено (%): С 61.10; Н 8.55; S 9.06 для $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{O}_2\text{S}_2\text{Sn}$, $M = 707.70$.

ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3632 ($\nu\text{OH}_{\text{своб}}$, с), 2847-2952 (νCH , с), 1463 ср, 1421 с, 1361 ср, 1310 ср, 1231 с, 1155 с, 1120 ср, 1011 ср, 879 ср, 714 с, 618 сл, 549 сл.

^1H ЯМР (ДМС- d_6 , δ , м.д.): 1.43 (с., 36 Н, 4($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), $^3\text{J}_{\text{H-Sn}}$ 92 Гц), 5.14 (с, 2 Н, 2 ОН), 7.59 (с, 4 Н, 2 C_6H_2).

^{13}C (ДМСО (d_6); δ , м.д.): 29.84 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 30.02 ($\text{SnC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 34.03 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 40.31 ($\text{Sn}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 120.33 (C1), 131.88 (C2), 136.10 (C3), 152.71 (C4).

^{119}Sn (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 59.38.

3.4. Рентгеноструктурные исследования

Данные рентгенодифракционных исследований получены на дифрактометре Bruker Quest D8, оснащенном детектором Photon-III (ф- и ω -сканирование) при использовании $\text{MoK}\alpha$ -излучения. Учитывая сильно анизотропную форму кристаллов, поправку на поглощение проводили с помощью процедуры многократного сканирования реализованной в SADABS (версия 2016/2) [139]. Структуры расшифрованы дуальными методами по программе SHELXT и уточнены по F_{hkl}^2 по программе SHELXL-2018 [140]. Позиции атомов водорода (за исключением ОН группы) рассчитывали. Атомы уточнялись с индивидуальными анизотропными или изотропными (атомы водорода) параметрами смещения. Квантово-химический расчет проводили по комплексу программ Gaussian09 [141] при использовании функционала PBE0 [142] и базисного набора def-2-TZVP. При расчете использована экспериментальная полученная геометрия для 2 в кристалле, за исключением атомов водорода, для которых были нормализованы расстояние С-Н на идеальные нейтрон графические значения. Учет дисперсионных взаимодействий проводили на основе эмпирической дисперсионной поправки [143].

Топологический анализ функции распределения электронной плотности $\rho(\mathbf{r})$ проводили при использовании программы AIMAll [144]. В ходе расчета были локализованы все ожидаемые критические точки и полученный набор критических точек удовлетворял соотношению Пуанкаре-Хопфа.

3.5. CUPRAC-тест

CUPRAC-тест, предложенный Апаком [117], использован с небольшими изменениями [118]. Для этого в лунку 96-луночного планшета добавляли 0,05 мл раствора CuCl_2 (0,01 М), 0,05 мл раствора неocupроина в метаноле (7,5 мМ) и 0,2 мл буферного раствора ацетата натрия (0,5 М, рН 7,0), после чего вносили 0,05 мл 2 мМ раствора тестируемого соединения в

метаноле. Регистрировали оптическую плотность растворов при 450 нм на микропланшетном спектрофотометре Multiskan Go (Thermo Scientific, USA) через 30 мин. Увеличение поглощения реакционной смеси по сравнению с контролем указывает на восстановительную способность тестируемого соединения. Результаты представлены в тролокс-эквивалентах. Значения ТЕАС (эквиваленты антиоксидантной способности тролокса) получены графически с использованием данных поглощения и линейной калибровочной кривой, построенной как зависимость поглощения от концентрации тролокса.

3.6. Исследования *in vitro*

3.6.1. Культивирование клеток

Культуры клеток HCT-116, MCF-7, A549, SW480 и WI-38 культивировали в полной культуральной среде DMEM в стандартных условиях, пересевая их 2 раза в неделю в зависимости от плотности посева. Культуры клеток содержали в матрасах из полистирола площадью 75 см², поверхность которых была обработана высокоэнергетической ионизирующей радиацией для поддержания жизнеспособности адгезионных культур клеток (Corning, Costar), и хранили в CO₂-инкубаторе при 37°C и 5 об. % CO₂. Смену среды осуществляли до того, как цвет сменится с красного на желтый (благодаря присутствию в среде кислотно-основного индикатора фенолового красного, который имеет красный цвет в щелочной среде и желтый – в кислой); пассажирование клеток культуры производили по достижению конfluence ~ 80%; старые культуры (20 пассаж и более) сбрасывали и выводили новые из криобанка.

Для пересева клеток старую среду удаляли, во флакон добавляли 3 мл раствора Версена (0.02% ЭДТА), который хелатирует ионы кальция, необходимые для адгезии клеток, инкубировали в течение 5 мин. Для более полного открепления клеточной массы раствор Версена удаляли и добавляли 3 мл раствора трипсина, флакон помещали в CO₂ – инкубатор на 5 мин. После инкубации трипсин инактивировали 12 мл питательной среды, тщательно ресуспендировали, избегая образования пены. Часть клеточной массы, объемом 500-1000 μ л оставляли в культуральном флаконе и помещали в инкубатор для дальнейшего роста.

3.6.2. МТТ-тест

Оставшуюся после пересадки часть клеточной массы осаждали клетки центрифугированием (2 мин, 2000 об/мин). После центрифугирования надосадочную жидкость удаляли, а осадок клеток суспензировали в 5 мл культуральной среды. Количество клеток считали в камере Горяева, используя инверсионный биологический микроскоп Magnus (Германия).

Для подсчета клеток применяли формулу: $n \times 250 / 50$ кл/ μ л

Для дальнейшей работы с клеточными культурами добивались нужного разведения с помощью среды DMEM до получения плотности клеток $5 \cdot 10^3$ кл/лун. Далее в каждую лунку стерильного 96-луночного планшета вносили 100 μ л клеточной массы, с последующим культивированием клеток в планшете в течение 24 ч в CO₂ – инкубаторе.

Исследуемые соединения растворяли в ДМСО (концентрация ДМСО не более 0.5 % от конечного объема раствора), готовили разбавление в питательной среде, добавляли 100 μ л готового раствора в первый ряд лунок планшета. В лунках титровали до получения нужного концентрационного диапазона. Планшет с клетками и исследуемыми веществами помещали в CO₂ – инкубатор на 72 ч. Затем в каждую лунку планшета с первичной культурой и исследуемым веществом вносили по 100 μ л раствора МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразол) 5 мкг/мл и инкубировали на протяжении 50 мин при 37 °С и 5 % CO₂. Живые клетки восстанавливают желтый МТТ до темно-фиолетовых гранул формазана [145]. После инкубации гранулы формазана растворяли в 100 μ л ДМСО, и перемешивали содержимое планшетов на орбитальном шейкере в течение 15 мин. Количество восстановленного продукта измеряли спектрофотометрически на планшетном ридере Zenyth 2000rt при длине волны λ_{\max} 570 нм. Эксперименты с тестируемыми соединениями проводили в трех повторностях. Величину IC₅₀ определяли с использованием программного обеспечения Prisma.

3.6.3. Исследование апоптоза

В культуру клеток вносили исследуемые соединения в концентрации, вдвое превышающей значение IC₅₀ для каждого соединения (определенного для 72 ч), и инкубировали 24, 48 или 72 ч. После инкубации открепляли клетки, осаждали центрифугированием (7 мин, 5000 об/мин), удаляли надосадочную жидкость, промывали фосфатным буфером, повторно центрифугировали и удаляли буфер. Добавляли питательную среду до достижения концентрации клеток 400-1000 кл/мл. Тщательно суспендировали и перемещали 100 μ л клеточной массы в эппендорф. К клеткам добавляли 100 μ л реактива из фирменного кита Muse™ Annexin V & Dead Cell Kit [146] и ингибировали 20 мин при комнатной температуре в отсутствие света. Результаты регистрировали на цитофлуориметре «Muse Cell Analyzer».

3.6.4. Исследование клеточного цикла

В культуру клеток вносили исследуемые соединения в концентрации, вдвое превышающей значение IC₅₀ для каждого соединения (определенного для 72 ч.), и инкубировали 24, 48 или 72 ч. После инкубации открепляли клетки, отбирали аликвоту, содержащую $1 \cdot 10^6$ клеток, осаждали центрифугированием (5 мин, 3000 об/мин). После осаждения удаляли надосадочную жидкость, промывали фосфатным буфером, повторно

центрифугировали и удаляли буфер. Медленно при перемешивании добавляли 1 мл ледяного 75% этанола и инкубировали не менее 3 ч при -20°C . После инкубации отбирали 200 $\mu\text{л}$ клеточной суспензии, центрифугировали, удаляли надосадочную жидкость и промывали 200 $\mu\text{л}$ фосфатного буфера. К раствору добавляли 200 $\mu\text{л}$ реактива Muse™ Cell Cycle Reagent и инкубировали 30 мин при комнатной температуре без доступа света. Результаты регистрировали на цитофлуориметре «Muse Cell Analyzer» [147].

3.6.5. Ингибирование липоксигеназы

Липоксигеназа (LOX 1B) (Sigma-Aldrich), борная кислота (х.ч.), линолевая кислота (Sigma-Aldrich 99 %). Активность LOX-1B, выделенной из соевых бобов, оценивалась спектрофотометрически [123]. Анализируемый раствор содержал 30 $\mu\text{л}$ боратного буфера (pH 9.0), 100 $\mu\text{л}$ линолевой кислоты (0.45 мМ) в боратном буфере, 3 $\mu\text{л}$ 1 мМ раствора испытуемого соединения в ДМСО. Реакция инициировалась добавлением 17 $\mu\text{л}$ раствора липоксигеназы (500 ед.) в боратном буфере. Концентрации продуктов окисления линолевой кислоты, изомерных гидропероксидов, измерялась в течение 5 мин при $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ нм}$ ($\epsilon = 25000 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{см}^{-1}$) с помощью 96-луночного микропланшетного спектрофотометра Multiskan Go (Thermo Scientific, США).

Степень ингибирования I (%) липоксигеназы определяли по формуле:

$I (\%) = (v_0/v_0')\cdot 100\%$, где v_0 и v_0' - начальные скорости ферментативной реакции в присутствии и отсутствии (контроль) исследуемых соединений соответственно. Начальная скорость (v_0 и v_0') рассчитывалась по формуле: $v_0 = \Delta C/\Delta t = \Delta A/(\Delta t\cdot\epsilon) = \text{tg}\alpha/(\Delta t\cdot\epsilon)$, где A_0 - оптическая плотность контрольного раствора, а A_1 - оптическая плотность реакционной смеси в присутствии тестируемого соединения через 5 мин после начала реакции. Все эксперименты проводили в трех повторностях.

3.6.6. Полимеризация тубулина и микротубулоассоциированных белков

Исследование ГТФ-зависимой полимеризации грубого препарата тубулина и микротубулоассоциированных белков (Тб+МАР), выделенных из мозга мышей С57В1, выполнено в ИФАВ ФИЦ ПХФиМХ РАН под руководством в.н.с., д.х.н. Шевцовой Е.Ф. по ранее описанной методике [148] Мониторинг полимеризации Тб +МАР и сборку микротрубочек осуществляли путем измерения зависимости оптической плотности раствора при 355 нм от времени для суспензии Тб+МАР в присутствии только ДМСО (контроль) или 100 $\mu\text{М}$ тестируемых соединений с помощью планшетного спектрофотометра EnVision (PerkinElmer) [149].

3.6.7. Ингибирование фермента цитохрома P450 17A1

Исследование ингибиторной активности абиратерона (АбОН) и комплексов **31** и **34** по отношению к рекомбинантному белку цитохрому P450 17A1 проводили

спектрофотометрическим методом по описанной методике [135] в 100 мМ калий-фосфатном буфере (рН 7.4, 25°C, UV-VIS-NIR spectrophotometer Agilent, США). В качестве контроля использовали абиратерон.

3. Методом проточной цитофлуориметрии впервые показано, что комплексы олова как с фенильными, так и с метильными группами с лигандами стероидной природы индуцируют апоптоз и влияют на клеточный цикл. Наиболее активные соединения-хиты блокируют пролиферацию в фазе G2/M клеточного цикла.

4. Совместное культивирование раковых и условно нормальных клеток доказывает селективность действия комплексов олова по отношению к клеткам рака легкого (линия A549) и клеткам рака молочной железы (линия MCF7) по сравнению с условно нормальными клетками.

5. Анализ «структура-активность» показал, что природа группы в оловоорганическом соединении и природа лиганда стероидного типа определяют характер действия на пролиферацию клеток. Значения IC_{50} для наиболее активных комплексов Sn(IV) на основе абиратерона лежат в диапазоне 120 - 430 нМ.

6. Установлена корреляция между антипролиферативной активностью соединений и их способностью ингибировать полимеризацию тубулина *in vitro*. Наибольший ингибирующий эффект выявлен для комплекса ди-*трет*-бутилолова с 2-меркаптобензоксазолом.

7. Комплексы олова с абиратероном и ацетатом абиратерона взаимодействуют с активным гемовым сайтом цитохрома P450 17A1 (CYP17A1), вероятно, в результате распада с высвобождением лиганда – абиратерона, а оловоорганический фрагмент взаимодействует по типу аллостерического связывания с белком.

Перспективы дальнейшего развития. Проведенное исследование вносит вклад в развитие медицинской химии на пути поиска высокоэффективных и селективных противоопухолевых агентов на основе комплексов металлов, в частности, оловоорганических соединений. В качестве основных перспектив разработки темы и дальнейшего планирования исследований предполагается углубленное изучение механизмов действия наиболее перспективных соединений-хитов на животных моделях *in vivo* для оценки их терапевтической эффективности, безопасности и потенциальной цитотоксичности. Дальнейшая работа может включать исследование синергических эффектов при комбинировании комплексов металлов с известными химиотерапевтическими препаратами для преодоления лекарственной резистентности, разработку лекарственных форм с целью повышения биодоступности и специфичности доставки к опухолевой ткани. Реализация этих направлений будет способствовать созданию новых отечественных противоопухолевых препаратов с улучшенным профилем эффективности и безопасности.

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

A549 – аденокарцинома легкого человека

AbOH – абиратерон

AbOAc – абиратерона ацетат

AOM – апоптоз

ART – артемизинин

CDDP – цисплатин

CPT – камптотецин

CUPRAC-тест – тест на антиоксидантную активность, основанный на восстановлении ионов меди Cu(II)

DHA – дигидроартемизинин

DMSO – диметилсульфоксид

FXR – фарнезоидный X-рецептор

GPBAR-1 (TGR5) – рецептор желчных кислот, связанный с G-белком

HCT-116 – колоректальная карцинома человека

HeLa – карцинома шейки матки человека

HepG2 – гепатоцеллюлярная карцинома человека

IC₅₀ – полумаксимальная ингибирующая концентрация

iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

LOX – липоксигеназа

MCF-7 – аденокарцинома молочной железы человека

MMP – матриксные металлопротеиназы

MTT-тест – колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток

PC-3 – аденокарцинома предстательной железы человека

PPAR – пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор

PS – фосфатидилсерин

RAR – рецептор ретиноевой кислоты

RXR – ретиноидный X-рецептор

TEAC – тролокс-эквивалентная антиоксидантная способность

TPI – индекс терапевтической эффективности

TxR – тиоредоксинредуктаза

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

WI-38, MRC-5 – нормальные клетки легкого человека (фибробласты)

АДТ – андроген-депривационная терапия

АМК – активные метаболиты кислорода

БАВ – биологически активные вещества

КРРПЖ – кастрационно-резистентный рак предстательной железы

МДА – малоновый диальдегид

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ПСА – простатспецифический антиген

СОД – супероксиддисмутаза

ТМТ – хлорид триметилолова

ТВТА – ацетат трибутилолова

ТРТА – ацетат трифенилолова

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nemomsa K., Tadesse A., Beyene F. Recent Advances in Anticancer Drug Discovery: A Review // *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*. — 2023. — Vol. 10. — No 4. — P. 229–236.
2. Negrini S., Gorgoulis V.G., Halazonetis T.D. Genomic Instability — an Evolving Hallmark of Cancer // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. — 2010. — Vol. 11. — No 3. — P. 220–228.
3. Альбертс Б., Джонсон А., Льюис Д., Рэфф М., Робертс К., Уолтер П. Молекулярная биология клетки. — М.–Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Институт компьютерных исследований, 2012. — 2000 с.
4. DeVita V.T. Jr., Chu E. A History of Cancer Chemotherapy // *Cancer Research*. — 2008. — Vol. 68. — No 21. — P. 8643–8653.
5. Kelland L. The Resurgence of Platinum-Based Cancer Chemotherapy // *Nature Reviews Cancer*. — 2007. — Vol. 7. — No 8. — P. 573–584.
6. Siddik Z.H. Cisplatin: Mode of Cytotoxic Action and Molecular Basis of Resistance // *Oncogene*. — 2003. — T. 22. — No 47. — P. 7265–7279.
7. Miller R.P., Tadagavadi R.K., Ramesh G., Reeves W.B. Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity // *Toxins (Basel)*. — 2010. — Vol. 2. — No 11. — P. 2490–2518.
8. Rosenberg B., VanCamp L., Trosko J.E., Mansour V.H. Platinum Compounds: a New Class of Potent Antitumour Agents // *Nature*. — 1969. — Vol. 222. — No 5191. — P. 385–386.
9. Oun R., Moussa Y.E., Wheate N.J. The Side Effects of Platinum-Based Chemotherapy Drugs: a Review for Chemists // *ntyn Transactions*. — 2018. — Vol. 47. — No 19. — P. 6645–6653.
10. Galanski M., Jakupec M.A., Keppler B.K. Update of the Preclinical Situation of Anticancer Platinum Complexes: Novel Design Strategies and Innovative Analytical Approaches // *Current Medicinal Chemistry*. — 2005. — Vol. 12. — No 18. — P. 2075–2094.
11. Ghazi D., Rasheed Z., Yousif E. Review of Organotin Compounds: Chemistry and Applications // *International Journal of Research in Engineering and Innovation*. — 2018. — Vol. 2. — No 4. — P. 340–348.
12. Gielen M. Tin-Based Antitumour Drugs // *Metal-Based Drugs*. — 1994. — Vol. 1. — No 2–3. — P. 213–219.
13. Devi J., Boora A., Rani M., Arora T. Recent Advancements in Organotin (IV) Complexes as Potent Cytotoxic Agents // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. — 2023. — Vol. 23. — No 2. — P. 164–191.
14. Milaeva E.R. Application of Metal Compounds in Medicine // *Russian Journal of Coordination Chemistry*. — 2024. — Vol. 50. — No 12. — P. 1043–1123.

15. Devi J., Yadav J. Recent Advancements in Organotin(IV) Complexes as Potential Anticancer Agents // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. — 2018. — T. 18. — No 3. — P. 335–353.
16. Gielen M., Tiekink E.R.T. Tin Compounds and Their Therapeutic Potential // *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine* / Ed. by Gielen M., Tiekink E.R.T. — West Sussex, United Kingdom: J. Wiley & Sons, 2005. — P. 421–439.
17. Alama A., Tasso B., Novelli F., Sparatore F. Organometallic Compounds in Oncology: Implications of Novel Organotins as Antitumor Agents // *Drug Discovery Today*. — 2009. — Vol. 14. — No 13-14. — P. 500–508.
18. Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N. Antiproliferative and Anti-Tumor Activity of Organotin Compounds // *Coordination Chemistry Reviews*. — 2009. — Vol. 253. — No 13-14. — P. 235–249.
19. Deo K.M., Ang D.L., McGhie B., Rajamanickam A., Dhiman A., Khoury A., Holland J., Bjelosevic A., Pages B., Gordon C., Aldrich-Wright J.R. Platinum Coordination Compounds with Potent Anticancer Activity // *Coordination Chemistry Reviews*. — 2018. — Vol. 375. — P. 148–163.
20. Attanzio A., D'Agostino S., Busà R., Frazzitta A., Rubino S., Girasolo M.A., Sabatino P., Tesoriere L. Cytotoxic Activity of Organotin(IV) Derivatives with Triazolopyrimidine Containing Exocyclic Oxygen Atoms // *Molecules*. — 2020. — Vol. 25. — No 4. — ID. 859.
21. Arjmand F., Parveen S., Tabassum S., Pettinari C. Organotin Antitumor Compounds: Their Present Status in Drug Development and Future Perspectives // *Inorganica Chimica Acta*. — 2014. — Vol. 423. — P. 26–37.
22. Hunakova L., Macejova D., Toporova L., Brtko J. Anticancer Effects of Tributyltin Chloride and Triphenyltin Chloride in Human Breast Cancer Cell Lines MCF-7 and MDA-MB-231 // *Tumor Biology*. — 2016. — Vol. 37. — No 5. — P. 6701–6708.
23. Hunakova L., Brtko J. Sn- and Ge- Triorganometallics Exert Different Cytotoxicity and Modulation of Migration in Triple-Negative Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231 // *Toxicology Letters*. — 2017. — Vol. 279. — P. 16–21.
24. Першина Е.В., Архипова В.И. Когнитивные нарушения у крыс при моделировании нейродегенерации в гиппокампе с помощью нейротоксиканта хлорида триметиллолова // *Современные проблемы науки и образования*. — 2016. — № 4. — С. 225.
25. Opacka J., Sparrow S. Nephrotoxic Effect of Trimethyltin in Rats // *Toxicology Letters*. — 1985. — Vol. 27. — P. 97–102.
26. Attahiru U.S., Iyaniwura T.T., Auda A.O., Bonire J.J. Subchronic Toxicity Studies of Tri-

- n-butyltin and Triphenyltin Acetates in Rats // *Veterinary and Human Toxicology*. — 1991. — Vol. 33. — P. 499–502.
27. Anasamy T., Chee C.F., Wong Y.F., Heh C.H., Kiew L.V., Lee H.B., Chung L.Y. Triorganotin Complexes in Cancer Chemotherapy: Mechanistic Insights and Future Perspectives // *Applied Organometallic Chemistry*. — 2021. — Vol. 35. — No 1. — e6089.
28. Милаева Е.Р., Додохова М.А., Шпаковский Д.Б., Антоненко Т.А., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Комарова Е.Ф., Ганцгорн Е.В., Алхусейн-Кулягинова М.С. Механизмы цитотоксического действия оловоорганических соединений // *Биомедицина (J. Biomed)*. — 2021. — Т. 17. — № 2. — С. 88–99.
29. Yan F.F., Ma C.L., Li Q.L., Zhang S.L., Ru J., Cheng S., Zhang R.F. Syntheses, Structures and Anti-Tumor Activity of Four Organotin(IV) Dicarboxylates Based on (1,3,4-Thiadiazole-2,5-diylidithio) Diacetic Acid // *New Journal of Chemistry*. — 2018. — Vol. 42. — No 14. — P. 11601–11609.
30. Sarma M.S. Cytotoxic Activity of Organotin (IV) Complexes – A Short Review // *Prajnan O Sadhona Science Annual*. — 2015. — Vol. 2. — P. 99–115.
31. Алхусейн-Кулягинова М.С., Николаенко А.М., Котиева В.М., Гулян М.В., Додохова М.А., Котиева И.М. Разработка лекарственных препаратов на основе олова (обзор) // *Микроэлементы в медицине (Trace Elements In Medicine)*. — 2023. — Т. 24. — № 1. — С. 3–9.
32. Gholivand K., Salami R., Shahsavari Z., Torabi E. Novel Binuclear and Polymeric Diorganotin(IV) Complexes with N-Nicotinyl Phosphoramides: Synthesis, Characterization, Structural Studies and Anticancer Activity // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2016. — Vol. 819. — P. 155–165.
33. Li J., Yuan J. Caspases in Apoptosis and Beyond // *Oncogene*. — 2008. — Vol. 27. — No 48. — P. 6194–6206.
34. Дятлова А.С., Дудков А.В., Линькова Н.С., Хавинсон В.Х. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения // *Успехи современной биологии*. — 2018. — Т. 138. — № 2. — С. 126–137.
35. Kaluderovic G.N., Kommera H., Hey-Hawkins E., Paschke R., Gomez-Ruiz S. Synthesis and Biological Applications of Ionic Triphenyltin(IV) Chloride Carboxylate Complexes with Exceptionally High Cytotoxicity // *Metallomics*. — 2010. — Vol. 2. — P. 419–428.
36. Pellerito O., Prinzi Valli C., Foresti E., Sabatino P., Abbate M., Casella G., Fiore T., Scopelliti M., Pellerito C., Giuliano M., Grasso G., Pellerito L. Synthesis, Chemical Characterization and Biological Activity of New Histone Acetylation/Deacetylation Specific Inhibitors: A Novel and Potential Approach to Cancer Therapy // *Journal of Inorganic*

Biochemistry. — 2013. — Vol. 125. — P. 16–25.

37. Ferreira M., Blanco L., Garrido A., Vieites J.M., Cabado A.G. In Vitro Approaches to Evaluate Toxicity Induced by Organotin Compounds Tributyltin (TBT), Dibutyltin (DBT), and Monobutyltin (MBT) in Neuroblastoma Cells // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2013. — Vol. 61. — P. 4195–4203.

38. Hunakova L., Horvathova E., Majerova K., Bobal P., Otevrel J., Brtko J. Genotoxic Effects of Tributyltin and Triphenyltin Isothiocyanates, Cognate RXR Ligands: Comparison in Human Breast Carcinoma MCF 7 and MDA-MB-231 Cells // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — Vol. 20. — No 5. — P. 1198.

39. Wang H., Hu L., Du W., Tian X.H., Zhang Q., Hu Z.J., Luo L., Zhou H.P., Wu J.Y., Tian Y. Two-Photon Active Organotin(IV) Carboxylate Complexes for Visualization of Anticancer Action // *ACS Biomaterials Science & Engineering*. — 2017. — Vol. 3. — P. 836–842.

40. Attanzio A., Ippolito M., Girasolo M.A., Saiano F., Rotondo A., Rubino S., Mondello L., Capobianco M.L., Sabatino P., Tesoriere L. Anti-Cancer Activity of Di- and Tri-Organotin(IV) Compounds with D-(+)-Galacturonic Acid on Human Tumor Cells // *Journal of Inorganic Biochemistry*. — 2018. — Vol. 188. — P. 102–112.

41. Girasolo M.A., Tesoriere L., Casella G., Attanzio A., Capobianco M.L., Sabatino P., Barone G., Rubino S., Bonsignore R. A Novel Compound of Triphenyltin(IV) with N-tert-Butoxycarbonyl-L-ornithine Causes Cancer Cell Death by Inducing a p53-Dependent Activation of the Mitochondrial Pathway of Apoptosis // *Inorganica Chimica Acta*. — 2017. — Vol. 456. — P. 1–8.

42. Nath M., Vats M., Roy P. Mode of Action of Tin-Based Anti-Proliferative Agents: Biological Studies of Organotin(IV) Derivatives of Fatty Acids // *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. — 2015. — Vol. 148. — P. 88–100.

43. di Masi A., Leboffe L., de Marinis E., Pagano F., Cicconi L., Rochette-Egly C., Lo-Coco F., Ascenzi P., Nervi C. Retinoic Acid Receptors: from Molecular Mechanisms to Cancer Therapy // *Molecular Aspects of Medicine*. — 2015. — Vol. 41. — P. 1–115.

44. Toporova L., Macejova D., Brtko J. Radioligand binding assay for accurate determination of nuclear retinoid X receptors: A case of triorganotin endocrine disrupting ligands // *Toxicology Letters*. — 2016. — Vol. 254. — P. 32–36.

45. Macejova D., Toporova L., Brtko J. Effects of natural ligands and synthetic triorganotin compounds of nuclear retinoid X receptors in human MCF-7 breast cancer cell line // *General Physiology and Biophysics*. — 2017. — Vol. 36. — No 5. — P. 481–484.

46. Anasamy T., Thy C.K., Lo K.M., Chee C.F., Yeap S.K., Kamalidehghan B., Chung L.Y. Tribenzyltin carboxylates as anticancer drug candidates: Effect on the cytotoxicity, motility and invasiveness of breast cancer cell lines // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2017. —

Vol. 125. — P. 770–783.

47. Liu H.-G., Wang Y., Lian L., Xu L.-H. Tributyltin induces DNA damage as well as oxidative damage in rats // *Environmental Toxicology*. — 2006. — Vol. 21. — No 2. — P. 166–171.
48. Давыдова С.Л., Пименов Ю.Т., Милаева Е.Р. Ртуть, олово, свинец и их органические производные в окружающей среде. — Астрахань: Изд. АГТУ, 2001. — 148 с.
49. Navakoski de Oliveira K., Andermark V., von Grafenstein S., Onambele L.A., Dahl G., Rubbiani R., Ott I. Butyltin(IV) Benzoates: Inhibition of Thioredoxin Reductase, Tumor Cell Growth Inhibition, and Interactions with Proteins // *ChemMedChem*. — 2012. — Vol. 8. — No 2. — P. 256–264.
50. Jain G.K., Warsi M.H., Nirmal J., Garg V., Pathan S.A., Ahmad F.J., Khar R.K. Therapeutic stratagems for vascular degenerative disorders of the posterior eye // *Drug Discovery Today*. — 2012. — Vol. 17. — No 13-14. — P. 748–759.
51. Fu S., Chen Z., Li L., Wu Y., Liao Y., Li X. Redox-activated photosensitizers for visualizing precise diagnosis and potentiating cancer therapy // *Coordination Chemistry Reviews*. — 2024. — Vol. 507. — P. 215734.
52. Joshi R., Tomar N., Pokharia S., Joshi I. Recent advancements in organotin(IV) complexes of drugs: Synthesis, characterization, and application // *Results in Chemistry*. — 2023. — Vol. 5. — ID. 100955.
53. Pellerito C., Emanuele S., Giuliano M., Fiore T. Organotin(IV) complexes with epigenetic modulator ligands: New promising candidates in cancer therapy // *Inorganica Chimica Acta*. — 2022. — Vol. 536. — ID. 120901.
54. Kumar M., Abbas Z., Tuli H.S., Rani A. Organotin Complexes with Promising Therapeutic Potential // *Current Pharmacology Reports*. — 2020. — Vol. 6. — No 4. — P. 167–181.
55. Nikitin E., Fedorov S., Gracheva Yu., Lyssenko K., Semykin A., Oprunenko Yu., Sobolev N., Mazur D., Dubova L., Shevtsova E., Milaeva E. Organotin carboxylates with bulky substituents. Synthesis, structure, cytotoxicity and antioxidant activity // *Inorganica Chimica Acta*. — 2025. — Vol. 574. — ID. 122388.
56. Shi H., Ma J., Li Q., Du X., Meng Z., Ru J., Ma C. Four organotin(IV) complexes derived from 2,6-difluoro-3-(propylsulfonamido)benzoic acid: synthesis, structure, in vitro cytostatic activity and antifungal activity evaluation // *Inorganica Chimica Acta*. — 2023. — Vol. 551. — ID. 121485.
57. Yasmeeen T., Naz S., Younas F., Ali S., Rashid Z., Haider A., Sirajuddin M., Bassil B.S., Kortz U., Wani T.A., Rashid F., Khan I.A., Iqbal J. Heteroleptic tri- and di-organotin(IV) carboxylates: Synthesis, characterization and anticancer evaluation // *Journal of Molecular*

Structure. — 2025. — Vol. 1323. — ID. 140742.

58. Basu Baul T.S., Hlychho B., Addepalli M.R., Kundu S., de Vos D., Linden A. Synthesis and structures of polynuclear organotin(IV) complexes of a polyaromatic carboxylate ligand and cytotoxic evaluation in tumor cell lines // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2023. — Vol. 985. — ID. 122592.

59. Yu S., Li C., Fan S., Wang J., Liang L., Hong M. Three organotin(IV) Schiff-base carboxylates: synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxicity against cis-platin-resistant cancer cells // *Journal of Molecular Structure*. — 2022. — Vol. 1257. — ID. 132585.

60. Basu Baul T.S., Addepalli M.R., Singh P., Koch B., Gildenast H., Rojas-León I., Höpfl H. Triorganotin(IV) derivatives with semirigid heteroditopic hydroxo-carboxylato ligands: Synthesis, characterization, and cytotoxic properties // *Applied Organometallic Chemistry*. — 2020. — Vol. 34. — No 11. — ID. e6080.

61. Vieriu S.M., Somesan A.A., Silvestru C., Licarete E., Banciu M., Varga R.A. Synthesis, structural characterization and in vitro antiproliferative effects of novel organotin(IV) compounds with nicotinate and isonicotinate moieties on carcinoma cells // *New Journal of Chemistry*. — 2021. — Vol. 45. — P. 1020–1028.

62. Rashid F., Uddin N., Ali S., Haider A., Tirmizi S.A., Diaconescu P.L., Iqbal J. New triorganotin(IV) compounds with aromatic carboxylate ligands: synthesis and evaluation of the pro-apoptotic mechanism // *RSC Advances*. — 2021. — Vol. 11. — P. 4499–4509.

63. Xiao X., Wang Z., Zhao M., Li J., Hu M., He Y., Lai H., Feng B. A 24-membered macrocyclic triorganotin(IV) carboxylate: synthesis, characterization, crystal structure, and antitumor activity // *Journal of Molecular Structure*. — 2020. — Vol. 1216. — ID. 128255.

64. Pantelic N.Đ., Božić B., Zmejovski B.B., Banjac N.R., Dojcinovic B., Wessjohann L.A., Kaluderovic G.N. In vitro evaluation of antiproliferative properties of novel organotin(IV) carboxylate compounds with propanoic acid derivatives on a panel of human cancer cell lines // *Molecules*. — 2021. — Vol. 26. — No 11. — ID. 3199.

65. Predarska I., Saoud M., Morgan I., Lönnecke P., Kaluderovic G.N., Hey-Hawkins E. Triphenyltin(IV) carboxylates with exceptionally high cytotoxicity against different breast cancer cell lines // *Biomolecules*. — 2023. — Vol. 13. — No 4. — ID. 595.

66. Ahmad I., Zia-ur-Rehman, Waseem A., Tariq M., MacBeth C., Bacsá J., Venkataraman D., Rajakumar A., Ullah N., Tabassum S. Organotin(IV) derivatives of amide-based carboxylates: Synthesis, spectroscopic characterization, single crystal studies and antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, anti-leishmanial, hemolytic, noncancerous, anticancer activities // *Inorganica Chimica Acta*. — 2020. — Vol. 505. — ID. 119433.

67. Tabassum S., Mathur S., Arjmand F., Mishra K., Banerjee K. Design, synthesis,

characterization and DNA-binding studies of a triphenyltin(IV) complex of N-glycoside (GATPT), a sugar based apoptosis inducer: in vitro and in vivo assessment of induction of apoptosis by GATPT // *Metallomics*. — 2012. — Vol. 4. — P. 205–217.

68. Shpakovsky D.B., Banti C.N., Beaulieu-Houle G., Kourkoumelis N., Manoli M., Manos M.J., Tasiopoulos A.J., Hadjidakou S.K., Milaeva E.R., Charalabopoulos K., Bakas T., Butler I.S., Hadjiliadis N. Synthesis, structural characterization and in vitro inhibitory studies against human breast cancer of the bis-(2,6-di-tert-butylphenol)tin(IV) dichloride and its complexes // *Dalton Transactions*. — 2012. — Vol. 41. — P. 14568–14582.

69. Nam Q.H. Doan, Hoan N. Tran, Nhu T.M. Nguyen, Khang D.T. Nguyen, Vu M. Tao, Nhu N. Lai, Huong T.T. Tran, Phu H.T. Luu. Design, synthesis, and evaluation of anti-breast cancer activity of colchicine - combretastatin A-4 analogues containing quinoline as microtubule-targeting agents // *Journal of Molecular Structure*. — 2024. — Vol. 1312. — ID. 138465.

70. Shpakovsky D.B., Banti C.N., Mukhatova E.M., Gracheva Y.A., Osipova V.P., Berberova N.T., Albov D.V., Antonenko T.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R., Hadjidakou S.K. Synthesis, antiradical activity and in vitro cytotoxicity of novel organotin complexes based on 2,6-di-tert-butyl-4-mercaptophenol // *Dalton Transactions*. — 2014. — Vol. 43. — P. 6880-6890.

71. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Osolodkin D.I., Palyulin V.A., Shevtsov P.N., Neganova M.E., Vinogradova D.V., Shevtsova E.F. Some insight into the mode of cytotoxic action of organotin compounds with protective 2,6-di-tert-butylphenol fragments // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2015. — Vol. 782. — P. 96–102.

72. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Vorobyov M.A., Gracheva Yu.A., Kharitonashvili E.V., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Tafeenko V.A., Aslanov L.A., Iksanova A.G., Shtyrlin Yu.G., Milaeva E.R. Antioxidative vs cytotoxic activities of organotin complexes bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties // *Applied Organometallic Chemistry*. — 2018. — Vol. 32. — No 6. — ID. e4381.

73. Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Babkov D.A., Borisov A.V., Dodokhova M.A., Safronenko A.V., Kotieva I.M., Spasov A.A. Organotin compound as an inhibitor of nitric oxide formation // *Russian Chemical Bulletin*. — 2022. — Vol. 71. — No 12. — P. 2605–2611.

74. Додохова М.А., Алхусейн-Кулягинова М.С., Сафроненко А.В., Котиева И.М., Шпаковский Д.Б., Милаева Е.Р., Влияние цисплатина и гибридного оловоорганического соединения в малых дозах на рост и метастазирование эпидермоидной карциномы Lewis в эксперименте // *Экспериментальная Клиническая Фармакология*. — 2021. — Т. 84. — С. 32-35.

75. Rasli N.R., Hamid A., Awang N., Kamaludin N.F. Series of organotin(IV) compounds with

- different dithiocarbamate ligands induced cytotoxicity, apoptosis and cell cycle arrest on Jurkat E6.1, T acute lymphoblastic leukemia cells // *Molecules*. — 2023. — Vol. 28. — No 8. — ID. 3376.
76. Ariza-Roldan A., Lopez-Cardoso M., Tlahuext H., Vargas-Pineda G., Roman-Bravo P., Acevedo-Quiroz M., Alvarez-Fitz P., Cea-Olivares R. Synthesis, characterization, and biological evaluation of eight new organotin(IV) complexes derived from (1R, 2S)-ephedrinedithiocarbamate ligand // *Inorganica Chimica Acta*. — 2022. — Vol. 534. — ID. 120810.
77. Yusof E.N.M., Page A.J., Sakoff J.A., Simone M.I., Veerakumarasivam A., Tiekink E.R.T., Ravooof T.B.S.A. Tin(IV) compounds of tridentate thiosemicarbazone Schiff bases: Synthesis, characterization, in-silico analysis and in vitro cytotoxicity // *Polyhedron*. — 2020. — Vol. 189. — ID. 114729.
78. Yusof E.N.M., Latif M.A.M., Tahir M.I.M., et al. o-Vanillin Derived Schiff Bases and Their Organotin(IV) Compounds: Synthesis, Structural Characterisation, In-Silico Studies and Cytotoxicity // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — Vol. 20. — No 4. — P. 854.
79. Nikitin E.A., Shpakovsky D.B., Tyurin V.Yu., Kazak A.A., Gracheva Yu.A., Vasilichin V.A., Pavlyukov M.S., Mironova E.M., Gontcharenko V.E., Lyssenko K.A., Antonets A.A., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Shevtsova E.F., Shamraeva M.A., Shtil A.A., Milaeva E.R. Novel organotin complexes with phenol and imidazole moieties for optimized antitumor properties // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2022. — Vol. 959. — ID. 122212.
80. Stamou C., Gourdoupi C., Dechambenoit P., Papaioannou D., Piperigkou Z., Lada Z.G. Antiproliferative Activity of an Organometallic Sn(IV) Coordination Compound Based on 1-Methylbenzotriazole against Human Cancer Cell Lines // *Chemistry*. — 2024. — Vol. 6. — P. 1189–1200.
81. Basu Baul T.S., Brahma S., Tamang R., Duthie A., Koch B., Parkin S. Synthesis, structures, and cytotoxicity insights of organotin(IV) complexes with thiazole-appended pincer ligand // *Journal of Inorganic Biochemistry*. — 2025. — Vol. 262. — ID. 112750.
82. Fiorucci S., Distrutti E. The Pharmacology of Bile Acids and Their Receptors // *Handbook of Experimental Pharmacology* / Ed. by — Cham, Switzerland: Springer, 2019. — Vol. 256. — P. 3–18.
83. Navacchia M.L., Marchesi E., Perrone D. Bile Acid Conjugates with Anticancer Activity: Most Recent Research // *Molecules*. — 2021. — Vol. 26. — No 1. — ID. 25.
84. Fiorucci S., Baldoni M., Ricci P., Zampella A., Distrutti E., Biagioli M. Bile Acid-Activated Receptors and the Regulation of Macrophages Function in Metabolic Disorders // *Current Opinion in Pharmacology*. — 2020. — Vol. 53. — P. 45–54.

85. Agarwal D.S., Krishna V.S., Sriram D., Yogeewari P., Sakhuja R. Clickable Conjugates of Bile Acids and Nucleosides: Synthesis, Characterization, In Vitro Anticancer and Antituberculosis Studies // *Steroids*. — 2018. — Vol. 139. — P. 35–44.
86. Navacchia M.L., Marchesi E., Mari L., Chinaglia N., Gallerani E., Gavioli R., Capobianco M.L., Perrone D. Rational Design of Nucleoside–Bile Acid Conjugates Incorporating a Triazole Moiety for Anticancer Evaluation and SAR Exploration // *Molecules*. — 2017. — Vol. 22. — No 10. — ID. 1710.
87. Marchesi E., Chinaglia N., Capobianco M.L., Marchetti P., Huang T.-E., Weng H.-C., Guh J.-H., Hsu L.-C., Perrone D., Navacchia M.L. Dihydroartemisinin–Bile Acid Hybridization as an Effective Approach to Enhance Dihydroartemisinin Anticancer Activity // *ChemMedChem*. — 2019. — Vol. 14. — P. 779–787.
88. Letis A.S., Seo E.-J., Nikolaropoulos S.S., Efferth T., Giannis A., Foustieris M.A. Synthesis and Cytotoxic Activity of New Artemisinin Hybrid Molecules against Human Leukemia Cells // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2017. — Vol. 25. — P. 3357–3367.
89. Li X., Zhao T., Cheng D., Chu C., Tong S., Yan J., Li Q.-Y. Synthesis and Biological Activity of Some Bile Acid-Based Camptothecin Analogues // *Molecules*. — 2014. — Vol. 19. — No 4. — P. 3761–3776.
90. Mishra R., Mishra S. Updates in bile acid-bioactive molecule conjugates and their applications // *Steroids*. — 2020. — Vol. 159. — ID. 108639.
91. Tolle-Sander S., Lentz K.A., Maeda D.Y., Coop A., Polli J.E. Increased Acyclovir Oral Bioavailability via a Bile Acid Conjugate // *Molecular Pharmaceutics*. — 2004. — Vol. 1. — P. 40–48.
92. Blanchet M., Brunel J.M. Bile Acid Derivatives: From Old Molecules to a New Potent Therapeutic Use: An Overview // *Current Medicinal Chemistry*. — 2018. — Vol. 25. — No 30. — P. 3613–3636.
93. Mukhopadhyay S., Maitra U. Chemistry and biology of bile acids // *Current Science*. — 2004. — Vol. 87. — No 12. — P. 1666–1683.
94. Lampronti I., Bianchi N., Zuccato C., Medici A., Bergamini P., Gambari R. Effects on erythroid differentiation of platinum(II) complexes of synthetic bile acid derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. — 2006. — Vol. 14. — P. 5204–5210.
95. Barbara C., Orlandi P., Bocci G., Fioravanti A., Di Paolo A., Natale G., Danesi R. In vitro and in vivo antitumour effects of novel, orally active bile acid-conjugated platinum complexes on rat hepatoma // *European Journal of Pharmacology*. — 2006. — Vol. 549. — P. 27–34.
96. Auzias M., Therrien B., Süß-Fink G. $\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\text{OOCR})_2(\text{PPh}_3)_2$ sawhorse-type complexes containing μ_2 - η^2 -carboxylato ligands derived from biologically active acids // *Inorganica Chimica*

Acta. — 2006. — Vol. 359. — P. 3412–3416.

97. Cardarelli N.F., Kanakkanatt S.V. Patent №. 4634693 (US) A 19870106. (1987).

98. Saxena A., Huber F., Pellerito L., Girasolo M.A. Synthesis and structural features of organosilicon, -tin and -lead derivatives of cholesterol and desoxycholic acid // *Applied Organometallic Chemistry*. — 1987. — Vol. 1. — P. 413–421.

99. Willem R., Dalil H., Broekaert P., Biesemans M., Ghys L., Nooter K., De Vos D., Ribot F., Gielen M. Di-n-butyl-, tri-n-butyl- and triphenyltin steroidcarboxylates: synthesis, NMR characterization and in vitro antitumour activity // *Main Group Metal Chemistry*. — 1997. — Vol. 20. — P. 535–542.

100. Gielen M., Biesemans M., de Vos D., Willem R. Synthesis, characterization and in vitro antitumor activity of di- and triorganotin derivatives of polyoxa- and biologically relevant carboxylic acids // *Journal of Inorganic Biochemistry*. — 2000. — Vol. 79. — P. 139–145.

101. Stathopoulou M.E.K., Zoupanou N., Banti C.N., Douvalis A.P., Papachristodoulou C., Marousis K.D., Spyroulias G.A., Mavromoustakos T., Hadjikakou S.K. Organotin derivatives of cholic acid induce apoptosis into breast cancer cells and interfere with mitochondrion; Synthesis, characterization and biological evaluation // *Steroids*. — 2021. — Vol. 167. — ID. 108798.

102. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Y.A., Dubova L.G., Shevtsov P.N., Milaeva E.R. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids // *Journal of Organometallic Chemistry*. — 2020. — Vol. 909. — ID. 121089.

103. Xanthopoulou M.N., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N., Milaeva E.R., Gracheva J.A., Tyurin V.Yu., Kourkoumelis N., Christoforidis K.C., Metsios A.K., Karkabounas S., Charalabopoulos K. Biological studies of new organotin(IV) complexes of thioamide ligands // *European Journal of Medicinal Chemistry*. — 2008. — Vol. 43. — P. 327–335.

104. Kalinina M.A., Skvortsov D.A., Rubtsova M.P., Komarova E.S., Dontsova O.A. Cytotoxicity Test Based on Human Cells Labeled with Fluorescent Proteins: Fluorimetry, Photography, and Scanning for High-Throughput Assay // *Molecular Imaging and Biology*. — 2018. — Vol. 20. — P. 368–377.

105. Davidson T., Ke Q., Costa M. Selected Molecular Mechanisms of Metal Toxicity and Carcinogenicity In *Handbook on the Toxicology of Metals (Third Edition)* / Eds. G.F. Nordberg, B.A. Fowler, M. Nordberg, L.T. Friberg. Elsevier. 2007. — P. 79–100.

106. Swami U., McFarland R., Nussenzveig T., Agarwal N. Novel Organotin Complexes with Abiraterone Acetate and Abiraterone: Synthesis and Biological Activity // *Trends in Cancer*. — 2020. — Vol. 6. — P. 702–715.

107. Nevedomskaya E., Baumgart S.J., Haendler B. Recent Advances in Prostate Cancer

Treatment and Drug Discovery // International Journal of Molecular Sciences. — 2018. — Vol. 19. — No 5. — ID. 1359.

108. Ferroni C., Del Rio A., Martini C., Manoni E., Varchi G. Light-Induced Therapies for Prostate Cancer Treatment // *Frontiers in Chemistry*. — 2019. — Vol. 7. — ID. 719.

109. Fizazi K., Tran N., Fein L., Matsubara N., Rodriguez-Antolin A., Alekseev B.Y., Özgüroğlu M., Ye D., Feyerabend S., Protheroe A., De Porre P., Kheoh T., Park Y.C., Todd M.B., Chi K.N. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2017. — Vol. 377. — P. 352–360.

110. Attard G., Reid A.H.M., Auchus R.J., Hughes B.A., Cassidy A.M., Thompson E., Oommen N.B., Folkard E., Dowsett M., Arlt W., de Bono J.S. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 2012. — Vol. 97. — P. 507–516.

111. Antonenko T.A., Gracheva Yu A., Zazdravnykh A.V., Mazur D.M., Shpakovsky D.B., Lyssenko K.A., Milaeva E.R. Synthesis and antiproliferative activity of new copper, cobalt, and zinc complexes with abiraterone acetate. // *Russian Journal of Coordination Chemistry/Koordinatsionnaya Khimiya*. — 2023. — Vol. 49. — P. 612-621.

112. Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu.A., Antonenko T.A., Oprunenko Yu.F., Britikov V.V., Britikova E.V., Milaeva E.R. Synthesis and antiproliferative activity of novel organotin complexes bearing abiraterone drug moiety // *Mendeleev Communications*. — 2024. — Vol. 34. — P. 22–24.

113. Hunter B.K., Reeves L.W. Chemical shifts for compounds of the group IV elements silicon and tin // *Canadian Journal of Chemistry*. — 1968. — Vol. 46. — P. 1399–1414.

114. Chandrasekar S., Krishnamoorthy B.S., Sridevi V.S., Panchanatheswaran K. Ligation to tin(IV) organometallics: crystal structure of tribenzyl(chloro)(4-N,N'-dimethylaminopyridine)tin(IV) // *Journal of Coordination Chemistry*. — 2005. — Vol. 58. — P. 295–300.

115. Ali A., Flora S.J.S., Saxena G., Kolehmainen E., Mahieu B., Rao C.P. Synthesis and characterization of Sn(IV) complexes of lower rim 1,3-diacid derivative of calix[4]arene and their protective effects on tissue oxidative stress and essential metal concentration in lead exposed male Wistar rats // *Journal of Inorganic Biochemistry*. — 2006. — Vol. 100. — P. 206–213.

116. Petrosyan V.S., Milaeva E.R., Gracheva Y.A., Grigoriev E.V., Tyurin V.Y., Pimenov Y.T., Berberova N.T. The promoting effect of organotin compounds upon peroxidation of oleic acid // *Applied Organometallic Chemistry*. — 2002. — Vol. 16. — P. 655–659.

117. Apak R., Güçlü K., Özyürek M., Karademir S.E. Novel total antioxidant capacity index for

- dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2004. — Vol. 52. — P. 7970–7981.
118. Antonenko T.A., Gracheva Yu.A., Shpakovsky D.B., Vorobyev M.A., Mazur D.M., Tafeenko V.A., Oprunenko Yu.F., Shevtsova E., Shevtsov P.N., Nazarov A., Milaeva E.R. Biological Activity of Novel Organotin Compounds with a Schiff Base Containing an Antioxidant Fragment // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2023. — Vol. 24. — No 2. — ID. 2024.
119. Matta C.F., Boyd R.J. *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: from Solid State to DNA and Drug Design*. — Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2007.
120. Espinosa E., Molins E., Lecomte C. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities // *Chemical Physics Letters*. — 1998. — Vol. 285. — P. 170–173.
121. Abdulaeva I.A., Birin K.P., Sinelshchikova A.A., Grigoriev M.S., Lyssenko K.A., Gorbunova Yu.G., Tsivadze A., Bessmertnykh-Lemeune A. Imidazoporphyrins as supramolecular tectons: synthesis and self-assembly of zinc 2-(4-pyridyl)-1H-imidazo[4,5-b]porphyrinate // *CrystEngComm*. — 2019. — Vol. 21. — P. 1488–1498.
122. Lyssenko K.A. Analysis of supramolecular architectures: beyond molecular packing diagrams // *Mendeleev Communications*. — 2012. — Vol. 22. — P. 1–7.
123. Xanthopoulou M.N., Hadjikakou S.K., Hadjiliadis N., Kubicki M., Skoulika S., Bakas T., Baril M., Butler I.S. Synthesis, structural characterization, and biological studies of six and five-coordinate organotin(IV) complexes with the thioamides 2-mercaptobenzothiazole, 5-chloro-2-mercaptobenzothiazole, and 2-mercaptobenzoxazole // *Inorganic Chemistry*. — 2007. — Vol. 46. — P. 1187–1195.
124. Ghosh J., Myers C.E. Arachidonic acid stimulates prostate cancer cell growth: critical role of 5-lipoxygenase // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. — 1997. — Vol. 235. — P. 418–423.
125. Ghosh J., Myers C.E. Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 1998. — Vol. 95. — P. 13182–13187.
126. Werz O., Steinhilber D. Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors // *Pharmacology & Therapeutics*. — 2006. — Vol. 112. — P. 701–718.
127. Downing K.H., Nogales E. Tubulin Structure: Insights into Microtubule Properties and Functions // *Current Opinion in Structural Biology*. — 1998. — Vol. 8. — P. 785–791.
128. Ludueña R.F. *A Hypothesis on the Origin and Evolution of Tubulin* // *International Review of Cell and Molecular Biology* / Ed. by Jeon K.W. — San Diego: Academic Press, 2013. — P. 41–

185.

129. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P. // *Molecular Biology of the Cell*. 7th Edition. New York: Norton & Company. 2022. — 1552 p.

130. Tan L.P., Ng M.L., Kumar Das V.G. The effect of trialkyltin compounds on tubulin polymerization // *Journal of Neurochemistry*. — 1978. — Vol. 31. — P. 1035–1041.

131. Jensen K.G., Onfelt A., Wallin M., Lidums V., Andersen O. Effects of organotin compounds on mitosis, spindle structure, toxicity and in vitro microtubule assembly // *Mutagenesis*. — 1991. — Vol. 6. — P. 409–416.

132. Dumontet C., Jordan M.A. Microtubule-binding agents: a dynamic field of cancer therapeutics // *Nature Reviews Drug Discovery*. — 2010. — Vol. 9. — P. 790–803.

133. Gracheva I.A., Shchegravina E.S., Schmalz H.-G., Beletskaya I.P., Fedorov A.Yu. Colchicine alkaloids and synthetic analogues: current progress and perspectives // *Journal of Medicinal Chemistry*. — 2020. — Vol. 63. — No 19. — P. 10618–10651.

134. Fong A., Durkin A., Lee H. The potential of combining tubulin-targeting anticancer therapeutics and immune therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2019. — Vol. 20. — No 3. — P. 586.

135. DeVore N.M., Scott E.E. Structures of cytochrome P450 17A1 with prostate cancer drugs abiraterone and TOK-001 // *Nature*. — 2012. — Vol. 482. — P. 116–119.

136. Muller E., Stegman H.B., Scheffler K. Untersuchungen an schwefelhaltigen aroxylen mittels der elektronenresonanz // *Liebigs Annalen der Chemie*. — 1961. — Vol. 645. — P. 79–91.

137. Shaheen, F., Ali, S., Rosario, S., Shah, N.A., Synthesis and structural elucidation of bioactive triorganotin(IV) derivatives of sodium deoxycholate // *J. Coord. Chem.*, 2014, Vol. 67, №10, P. 1851–1861.

138. Ma S., Li J., Tang H., Xu F. Synthesis, Antifungal Activity and QSAR of Novel Pyrazole Amides as Succinate Dehydrogenase Inhibitors // *Heterocycles*. — 2018. — Vol. 96. — No 1. — P. 74–85.

139. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination // *Journal of Applied Crystallography*. — 2015. — Vol. 48. — P. 3–10.

140. Sheldrick G.M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances*. — 2015. — Vol. 71. — P. 3–8.

141. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B. Gaussian 09, Revision D.01 — Wallingford, CT, USA : Gaussian, Inc., 2016. — 456 p.

142. Perdew J., Ernzerhof M., Burke K. Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations // *The Journal of Chemical Physics*. — 1996. — Vol. 105. — ID. 9982.

143. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu // *The Journal of Chemical Physics*. — 2010. — Vol. 132. — ID. 154104.
144. Keith T. AIMAll (Version 16.08.17). TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2016. URL: <http://aim.tkgristmill.com> (дата обращения: 05.10.2020).
145. Niks M., Otto M. Towards an optimized MTT assay. // *Journal of Immunological Methods*. — 1990. — Vol. 130. — P. 149-151.
146. Merck Millipore. Muse Annexin V & Dead Cell Assay Kit. URL: http://www.merckmillipore.com/RU/ru/product/Muse-Annexin-V-and-Dead-Cell-Assay-Kit,MM_NF-MCH100105 (дата обращения: 14.10.2022).
147. Merck Millipore. Muse Cell Cycle Assay Kit. URL: http://www.merckmillipore.com/RU/ru/product/Muse-Cell-Cycle-Assay-Kit,MM_NF-MCH100106 (дата обращения: 25.10.2022).
148. Bachurin S.O., Makhaeva G.F., Shevtsova E.F., Aksinenko A.Y., Grigoriev V.V., Shevtsov P.N., Goreva T.V., Epishina T.A., Kovaleva N.V., Pushkareva E.A., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Gabrelyan A.V., Zamoyski V.L., Dubova L.G., Rudakova E.V., Fisenko V.P., Bovina E.V., Richardson R.J. Conjugation of Aminoadamantane and γ -Carboline Pharmacophores Gives Rise to Unexpected Properties of Multifunctional Ligands. // *Molecules*. — 2021. — Vol. 26. — ID. 5527.
149. Sadovnikov K.S., Vasilenko D.A., Gracheva Yu.A., Zefirov N.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Grishin Yu.K., Vasilichin V.A., Shtil A.A., Shevtsov P.N., Shevtsova E.F., Kuznetsova T.S., Kuznetsov S.A., Bunev A.S., Zefirova O.N., Milaeva E.R. Averina E.B. Novel substituted 5-methyl-4-acylaminoisoxazoles as antimitotic agents: Evaluation of selectivity to LNCaP cancer cells. // *Archiv der Pharmazie*. — 2022. — Vol. 355. — ID. e2100425.