

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

имени М.В.Ломоносова  
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

*На правах рукописи*



**НОСОВА ЮЛИЯ НИКОЛАЕВНА**

**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ  
АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ И РУТЕНИЯ  
С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ЛОНИДАМИНА И БЕКСАРОТЕНА**

02.00.16 – медицинская химия

02.00.08 – химия элементоорганических соединений

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор Милаева Е. Р.

кандидат химических наук, с.н.с Назаров А. А.

Москва – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

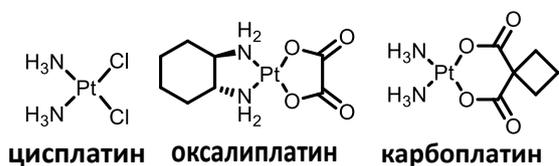
ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	9
1.1. Онкологические заболевания .....	9
1.2. Соединения платины в терапии онкологических заболеваний .....	11
1.2.1. Цисплатин и его аналоги .....	12
1.2.2. Соединения платины (IV) .....	15
1.2.3. Синтетические подходы к функционализации соединений Pt(IV) .....	17
1.2.4. Функционализация соединений Pt(IV) с использованием биологически активных органических соединений .....	19
1.3. Соединения рутения как перспективные кандидаты для терапии онкологических заболеваний .....	27
1.3.1. Координационные соединения Ru(III) .....	28
1.3.2. Металлоорганические соединения Ru(II) .....	30
1.3.3. Методы функционализации металлоорганических соединений Ru(II) .....	34
1.3.4. Методы функционализации комплексов Ru(III) .....	42
1.4. Гетерополиядерные соединения платины и рутения .....	43
1.5. Воздействие на ретиноидные X рецепторы и гликолиз как перспективные мишени для поиска новых противоопухолевых соединений .....	47
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	52
2.1. Синтез и физико-химические свойства новых соединений .....	53
2.1.1. Синтез и физико-химические характеристики комплексов Pt(IV) на основе лонидамина .....	53
2.1.2. Синтез и физико-химические характеристики комплексов Pt(IV) на основе бексаротена .....	62
2.1.3. Синтез и физико-химические свойства металлоорганических соединений Ru(II) с лигандами на основе лонидамина и бексаротена .....	69
2.1.4. Синтез и физико-химические свойства комплексов Ru(III) с лигандами на основе лонидамина и бексаротена .....	76

2.1.5.	Синтез и физико-химические свойства гетероядерных комплексов Ru-Pt.....	84
2.2.	Исследование биологической активности соединений Pt и Ru .....	87
2.2.1.	Исследование цитотоксичности комплексов Pt(IV).....	87
2.2.2.	Биохимические исследования комплекса Pt(IV) 8.....	90
2.2.3.	Исследование цитотоксичности лигандов, металлоорганических соединений Ru(II) комплексов Ru(III) на основе лонидамина и бексаротена .....	93
2.2.4.	Исследование связывания комплексов Ru(III) с альбумином и трансферрином	97
2.2.5.	Оценка острой токсичности комплексов Ru(III).....	98
2.2.6.	Биохимические исследования гетероядерных комплексов Ru(II)-Pt(IV) .....	99
2.3.	Выбор соединений лидеров .....	103
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....		104
3.1.	Оборудование и реактивы.....	104
3.2.	Синтез .....	106
3.3.	Электрохимические исследования.....	149
3.4.	Исследование стабильности.....	149
3.5.	Определение липофильности.....	150
3.6.	Определение цитотоксичности с использованием МТТ-теста.....	151
ВЫВОДЫ .....		153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		155

## ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания являются одной из важнейших и не решенных проблем современной медицины. Наряду с хирургией, фотодинамической и радиотерапией широко распространено применение химиотерапии. Направленный поиск и создание новых фармакологических препаратов, обладающих противоопухолевой активностью, одна из основных задач современной медицинской химии.

С момента открытия активности цисплатина в 1965 году и последовавших успешных клинических испытаний, цисплатин был одобрен в 1978 году как первое металлосодержащее противоопухолевое лекарственное средство. Затем тысячи соединений платины были синтезированы и исследованы в качестве агентов для терапии злокачественных новообразований. В результате в клиническую практику были введены еще два соединения платины оксалиплатин и карбоплатин. В настоящее время три комплекса платины



цисплатин

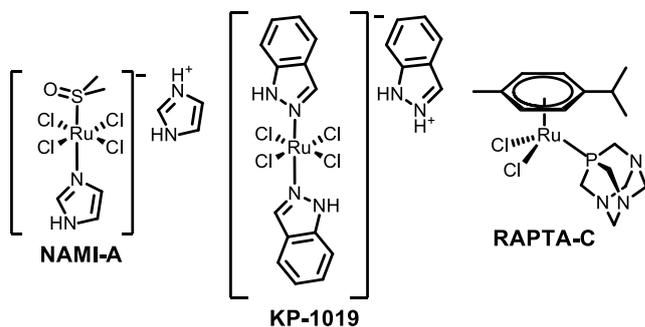
оксалиплатин

карбоплатин

(цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин) занимают особое место в терапии онкологических заболеваний и применяются в каждой второй схеме лечения [1].

### Актуальность работы

Несмотря на высокую эффективность препаратов платины их применение ограничено сопутствующими острыми побочными эффектами, а также наследственной или приобретенной устойчивостью. В связи с этим ведется поиск новых подходов к конструированию противоопухолевых платиновых препаратов, которые будут лишены этих недостатков. Помимо соединений Pt(II), комплексы Pt(IV) интенсивно изучаются как противоопухолевые соединения ввиду большей химической инертности и наличия дополнительных координационных возможностей [2, 3].



Поиск новых производных других металлов и исследование их активности в качестве противоопухолевых соединений показал, что комплексы рутения обладают наилучшим потенциалом для создания не платиновых противоопухолевых препаратов. Они менее токсичны и имеют тенденцию к снижению побочных эффектов по сравнению с платиновыми препаратами. Два комплекса Ru(III) NAMI-A и KP1019 стали первыми соединениями рутения, вошедшими в клинические испытания в качестве противоопухолевых агентов, а металлоорганические соединения Ru(II) типа RAPTA-C показывают высокую антиметастатическую активность в тестах *in vivo* [4-6].

За последние десятилетия наряду с поиском высокоэффективных соединений с противоопухолевым эффектом действия возросла необходимость направленной модификации их молекул с целью повышения селективности и, таким образом, уменьшения неспецифического токсического воздействия. Одним из подходов, широко применяемых в рамках медицинской химии является мультитаргетный подход, т.е. создание лекарств, состоящих из двух физиологически активных функциональных фрагментов, которые будут воздействовать в опухолевой клетке одновременно на различные мишени.

Соединения Pt(IV), Ru(III) и Ru(II) используются в качестве платформы для введения фрагментов биологически активных органических субстанций. Введение в металлосодержащую платформу фрагмента органического лекарственного препарата, который имеет определённую мишень в раковой клетке и обладает собственной активностью, приводит к соединениям двойного действия. Лигандное окружение влияет на противораковую и антиметастатическую активность координационных и металлоорганических соединений, а специфичность их действия может быть увеличена посредством связывания органической части молекулы с биологическими мишенями.

1-(2,4-Дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (*лонидамин*) является селективным ингибитором гликолиза в раковой клетке, а 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойная кислота (*бексаротен*) – агонист ретиноидного RXR рецептора – эффективен в борьбе с T-клеточной лимфомой. Данные соединения ввиду выраженной противоопухолевой активности выбраны в настоящей работе в качестве фармакологически активных органических субстанций для введения в структуры соединений Pt(IV), Ru(III) и Ru(II).

**Целью** настоящей работы являлась разработка методов получения соединений Pt(IV), Ru(III) и Ru(II) с фрагментами 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты и 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты, а также исследование их физико-химических свойств и противоопухолевой активности с целью отбора соединений-лидеров.

#### **Задачи работы**

- 1) Разработка синтетических подходов к получению комплексов Pt(IV), Ru(III) и металлоорганических соединений Ru(II) с лигандами на основе *лонидамина* и *бексаротена*;
- 2) Разработка синтетических подходов для получения нового типа гетероядерных соединений Pt(IV)-Ru(II);
- 3) Исследование *in vitro* и *in vivo* биологической активности новых соединений Pt(IV), Ru(III), Ru(II) и Pt(IV)-Ru(II);
- 4) Исследование зависимости «структура-активность» новых соединений Pt(IV), Ru(III), Ru(II) и Pt(IV)-Ru(II) и выбор соединений-лидеров для дальнейших расширенных испытаний.

## Научная новизна

Предложен новый подход к конструированию металлосодержащих противоопухолевых средств, заключающийся в комбинации в одной молекуле атомов Pt(IV), Ru(III) и Ru(II) и фрагментов лекарственных препаратов – *лонидамина* и *бексаротена*.

Разработаны методы получения и синтезированы серии комплексов Pt(IV) и Ru(III), а также металлоорганических соединений Ru(II), содержащих фрагменты *лонидамина* и *бексаротена*, и изучены их физико-химические характеристики.

Получена серия гетероядерных комплексов нового типа, которые содержат в одной молекуле атомы Pt(IV) и Ru(II), связанные линкерами различной длины.

Показана высокая противоопухолевая активность комплексов Pt(IV), содержащих фрагменты *лонидамина* и *бексаротена*. Впервые исследовано внутриклеточное накопление комплекса Pt(IV) с лигандом на основе *лонидамина*, изучено его воздействие на клеточный цикл и механизм гибели раковой клетки. Впервые изучена *in vivo* острая токсичность комплекса Pt(IV) с лигандом на основе *лонидамина* и его биораспределение в организме лабораторных животных.

Показана цитотоксичность комплексов Ru(III) и металлоорганических соединений Ru(II) с лигандами на основе *лонидамина* и *бексаротена* на различных клеточных линиях рака человека. Показана высокая селективность комплекса Ru(III) с фрагментом *бексаротена* по отношению к клеточной линии нейробластомы и возможность связывания комплекса с альбумином и трансферрином.

Показана зависимость цитотоксичности гетероядерных соединений Pt(IV)-Ru(II) от структуры их молекул, в частности от расстояния между атомами металлов.

## Практическая значимость

Разработаны методы получения и синтезированы экспериментальные образцы новых гибридных соединений Pt(IV), Ru(III) и Ru(II), содержащих фрагменты лекарственных препаратов *лонидамина* и *бексаротена*, и гетероядерных комплексов Pt(IV)-Ru(II).

Выявлено соединение-лидер в ряду комплексов Pt(IV) с фрагментом *лонидамина*, для которого характерны: накопление в клетках рака молочной железы MCF7, в 10 раз превышающее таковое для цисплатина, запуск раннего апоптоза в 3 раза более эффективно, чем цисплатином и *in vivo* низкая общая токсичность, что делает его перспективным кандидатом в противоопухолевые лекарственные средства.

Обнаружена избирательная активность комплекса Ru(III) с лигандом на основе *бексаротена* на клеточной линии нейробластомы человека. При этом соединение характеризуется низкой общей токсичностью, что делает его перспективным для дальнейшего исследования.

Впервые показана мультитаргетная активность гетероядерного соединения Pt(IV)-Ru(II), способного одновременно связываться в нуклеосомной частице как с геномной ДНК, так и с гистоновыми белками, что представляет перспективу для дальнейших расширенных испытаний.

**На защиту выносятся следующие положения:**

Разработка подходов к синтезу лигандов на основе 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты и 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты. Результаты изучения физико-химических свойств и биологической активности лигандов.

Разработка методов синтеза комплексов Pt(IV) с лигандами на основе 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты и 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты. Результаты изучения физико-химических свойств и биологической активности.

Разработка подходов к синтезу комплексов Ru(III), а также металлоорганических соединений Ru(II), содержащих фрагменты 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты и 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты. Результаты изучения физико-химических свойств и биологической активности.

Разработка подходов к синтезу гетероядерных соединений Pt(IV)-Ru(II). Результаты изучения физико-химических свойств и биологической активности.

**Личный вклад автора** состоял в выполнении синтетической части работы, включая синтез, выделение и анализ продуктов, а также анализ и обработка экспериментальных данных; в обсуждении и интерпретации данных исследования биологической активности; участии в постановке задачи и разработке плана исследований, обсуждении результатов, формулировании выводов и подготовке публикаций по теме диссертационной работы.

#### **Апробация работы**

Результаты работы доложены на XXV Международной конференции по координационной и бионеорганической химии, Смоленск, Словакия, 2015; 8-ом Международном симпозиуме по биометаллоорганической химии, ISBOMC16, Москва, Россия, 2016; Втором междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии, 2015, Новый Свет, Россия, 2015; Кластере конференций Оргхим-2016, Репино, Санкт-Петербург, Россия, 2016; XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии, Екатеринбург, Россия, 2016; Гордоновской исследовательской конференции Металлы в медицине, Андовер, США, 2016; 3-ей Российской конференции по медицинской химии, Казань, Россия, 2017; XXIV Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2017», Москва, Россия, 2017.

### **Публикации**

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 12 печатных работ (в журналах из списка ВАК и/или WOS): 3 статьи и 9 тезисов докладов на конференциях.

### **Объём и структура диссертационной работы**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 171 странице печатного текста, содержит 23 схемы, 28 рисунков и 19 таблиц. Список цитируемой литературы включает 176 наименований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ 14-13-00483, РФФИ 16-03-00743 и стипендии Австрийского научного фонда OeAD ICM-2014-08349.

# ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1.Онкологические заболевания

Онкологические заболевания относятся к социально значимым и представляют серьезную проблему здравоохранения во всём мире, а число пациентов с диагнозами различного типа рака непрерывно растет (Рис. 1.)

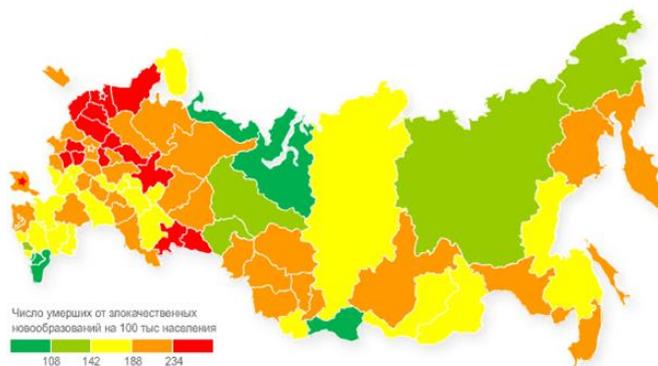


Рис. 1. Смертность от злокачественных заболеваний на 100 тыс. населения в 2014 году.

Ежегодно злокачественные новообразования диагностируются у 10 млн. представителей мирового населения. В 2013 г. в России было выявлено 535 887 новых случаев раковых заболеваний (54,2% у женщин, 45,8% у мужчин), что на 15,0% больше по сравнению с 2003 г. (455 375). Среди мужчин наиболее распространёнными являются злокачественные новообразования органов дыхания (18,4%). Рак молочной железы (20,9%) является ведущей онкологической патологией у женского населения [10].

Нормальная клетка характеризуется определенным набором возможных фазовых состояний: покой (фаза  $G_0$  в которой клетка находится в случае выхода из клеточного цикла и не готовится к делению); пролиферация (процесс при котором происходит рост и деление клеток); дифференциация (изменение клетки в результате которых она приобретает специфические свойства); контролируемая смерть клетки в результате апоптоза (Рис. 2.) [11].



Рис. 2. Клеточный цикл.

Последовательность смены стадий клеточного цикла строго контролируется специальными регуляторными механизмами, которые обеспечивают как нахождение клетки в пределах определенного периода, так и переход из одной фазы клеточного цикла в другую. Для нормальной клетки процессы роста и пролиферации хорошо организованы и регулируются внутри клеточного цикла. Клетка способна контролировать процессы, которые происходят на разных стадиях клеточного цикла (G1 начального роста, S репликации, G2 роста и М клеточного деления) посредством определенного набора контрольных точек и способна обнаруживать ошибки в процессе роста и деления клетки [12].

Нормальная клетка при повреждении ДНК способна самостоятельно удалить повреждение или приостановить развитие на стадии S; предотвратить повреждение, или запустить процесс апоптоза или некроза, чтобы удалить опасную клетку, когда повреждения необратимы [13].

В отличие от нормально функционирующей, раковая клетка характеризуется ошибками в генетическом коде и, как следствие, нарушениями процессов контроля. Для злокачественных клеток характерен аномальный рост и неконтролируемое деление, приводящее к формированию новой массы клеток, называемых опухолью.

Важными характеристиками раковой клетки являются нарушение процесса апоптоза и отсутствие процесса старения в следствие повышенной экспрессии фермента теломеразы, который ответственен за сохранность теломер. В процессе деления нормальных клеток при каждом последующем делении теломерные участки укорачиваются. В результате деятельности теломеразы длина теломерных участков хромосом клетки увеличивается или сохраняется на постоянном уровне, компенсируя таким образом концевую недорепликацию и позволяя клетке делиться неограниченно долго [13].

Активность теломеразы в раковой клетке приводит к неконтролируемому делению и, таким образом, к бессмертию клеток. Более того, раковая клетка обладает способностью распространяться, в том числе, и на отдаленные ткани и органы приводя к формированию метастаз [11].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет рак как набор различного рода заболеваний, связанных с аномальным ростом и неконтролируемым клеточным делением. В 2015 году было описано более 100 типов рака. Злокачественные опухоли различаются по типу клеток, из которых они возникают: карцинома – рак эпителиальных клеток, саркома – рак мезенхима, лейкомия – рак стволовых клеток костного мозга, лимфома – рак клеток иммунной системы, рак клеток нервной системы.

Причиной возникновения злокачественных заболеваний могут быть различные факторы. В недавнем исследовании, показано, что на развитие опухолей наибольшее влияние оказывают факторы внешней среды, нежели генетическая предрасположенность. Были оценены 30 основных клеточных мутаций, приводящих к раку (толстой кишки, легких, мочевого пузыря, щитовидной железы и пр.) и показано, что только 10 — 30 % из них вызваны наследственными факторами, в то время как 70 — 90 % мутаций напрямую связаны с воздействием факторов окружающей среды. [14]

Существуют различные методы терапии рака, однако хирургия, радиотерапия и химиотерапия наиболее часто используются при лечении раковых заболеваний. Выбор схемы лечения зависит от общего состояния пациента, и вида рака (локализация и стадия). Хирургическое лечение эффективно в случаях локализации опухоли в операбельной области. Лучевая терапия также является удобным способом борьбы с локализованной опухолью. Этот метод основан на облучении высокоэнергетическим рентгеновским излучением или гамма-лучами, которые вызывают повреждение ДНК, а как следствие – гибель клетки. К сожалению, от действия облучения так же повреждаются здоровые клетки организма, именно поэтому важна локализация опухоли. В отличие от двух предыдущих методов химиотерапия не требует локализации опухоли и может быть эффективна против первичных и вторичных опухолей. Её не редко применяют для уменьшения объёмов злокачественных образований перед операцией [12, 13].

При химиотерапии используют цитотоксичные лекарства, приводящие к гибели раковых клеток или уменьшению их роста и пролиферации. Химиотерапия является наиболее эффективным методом для терапии метастазирующих опухолей.

При разработке противоопухолевых химиотерапевтических препаратов основное внимание уделяют целевому воздействию на раковую клетку с целью предотвратить рост, деление и индуцировать апоптоз злокачественных клеток. К основным биологическим мишеням для противоопухолевых препаратов относятся ферменты, рецепторы, ДНК и другие биологические молекулы, которые участвуют в регуляции клеточного цикла [12].

В настоящий момент исследователи сосредоточили своё внимание на поиске новых подходов, таких как локализованная направленная доставка, регулируемое высвобождение и контролируемое воздействие [15].

## **1.2. Соединения платины в терапии онкологических заболеваний**

Без применения химиотерапевтических препаратов не обходится ни одна схема лечения онкологических заболеваний. Химиотерапия не требует локализации опухоли и может быть эффективна при распространении раковых клеток.

Большинство препаратов, применяемых в клинической практике, являются фармакологическими препаратами органической природы, тем не менее соединения платины (цисплатин и его аналоги) на сегодняшний день являются одними из наиболее широко используемых противоопухолевых средств и применяется в 50% всех химиотерапевтических схем при лечении онкологических заболеваний.

При разработке и оценке новых методов лечения рака исследователи используют клинически применяемые препараты платины в качестве золотого стандарта, по которому проводят оценку действия других лекарственных средств [16].

### 1.2.1. Цисплатин и его аналоги

Первым соединением платины, одобренным для клинического использования, был цис-диаминодихлороплатина (цисплатин). Это вещество было впервые синтезировано в 1844 году Мишеле Пейроне, но его противоопухолевая активность была открыта в только 1965 году Барнейтом Розенбергом, сначала в экспериментах на бактериях, а затем в экспериментах *in vivo* и в клинических испытаниях [17]. Цисплатин был одобрен как первое металлосодержащее противоопухолевое лекарственное средство в 1978 году и до сих пор показывает наибольшую эффективность для лечения рака яичек, яичников, мочевого пузыря, шейки матки, головы и шеи, и мелкоклеточного рака лёгкого [1].

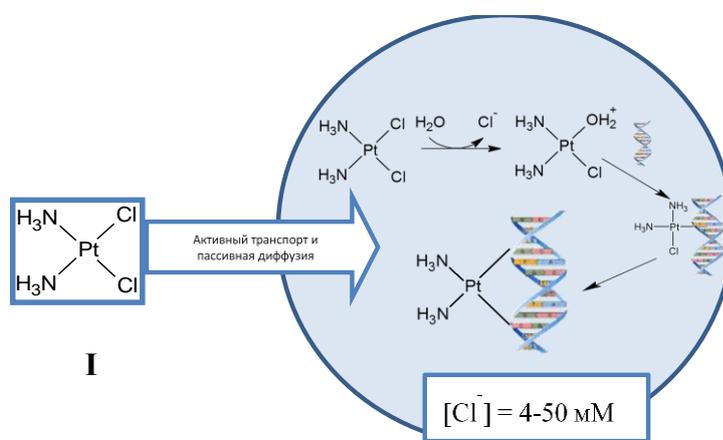


Схема 1. Принцип действия цисплатина.

Механизм действия цисплатина ( $\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2$ ) хорошо изучен (Схема 1) и включает воздействие на геномную ДНК [18, 19]. Цисплатин вводится путём внутривенной инъекции, и, полагается, остаётся нейтральным до пересечения мембраны клетки, где один или оба атома хлора замещаются на молекулу воды, образуя положительно заряженные гидратированные комплексы. Реакция гидролиза до пересечения клеточной мембраны ингибирована высокой концентрации хлорид ионов ( $\sim 100 \mu\text{M}$ ) по сравнению с внутриклеточной концентрацией находящейся в пределах  $3\text{-}20 \mu\text{M}$  [16].

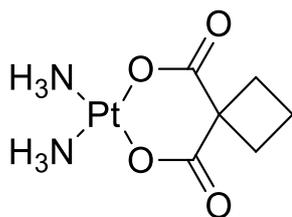
Активированный платиновый комплекс взаимодействует с азотистыми основаниями ДНК, преимущественно с N7 пуриновых оснований (предпочтительно гуанина). Бифункциональный продукт, образованный частицей  $[\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2]^{2+}$  и парой соседних оснований на одной цепи приводит к необратимому повреждению ДНК [16, 19], невозможности транскрипции и в дальнейшем к запуску апоптоза [3].

Несмотря на очевидный успех, цисплатин обладает рядом существенных недостатков, таких как высокая токсичность и ряд побочных эффектов: нефротоксичность (повреждение почек), нейротоксичность (повреждения нервной системы), ототоксичность, потеря чувствительности рук, повышенное кровяное давление, ухудшение зрения, тошнота и рвота [1, 16, 18]. Это связано с его низкой специфичностью и, как результат, с токсичностью для здоровых тканей, органов и клеток.

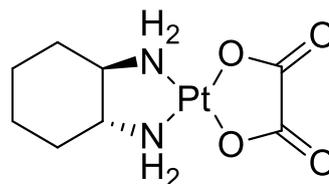
Другой проблемой, ограничивающей применение цисплатина, является резистентность. Некоторые виды рака имеют природную резистентность, другие вырабатывают приобретенную после курсов лечения цисплатином. Развитие резистентности – сложный процесс, который включает несколько механизмов: снижение клеточного захвата, репарацию ДНК или детоксификацию внутриклеточными тиолами и металлотионеинами [18, 20, 21].

Эффект резистентности ограничивает применение цисплатина при лечении широко распространённых типов опухолей, таких как, рак груди, простаты, прямой кишки, желудочно-кишечного тракта, лейкемии [1].

Клинический успех цисплатина привел к активному поиску его аналогов. Для классических противоопухолевых соединений платины выделяют несколько структурных характеристик: нейтральность (отсутствие заряда), плоскоквадратный Pt(II) центр, содержащий два *cis*-азотсодержащих лиганда и две легко уходящих группы [16]. Стратегия снижения токсичности заключалась в повышении растворимости в воде и стабильности комплекса [1]. Несколько тысяч новых соединений было синтезировано, из которых несколько десятков изучались в клинических испытаниях, но только два соединения, карбоплатин (II) и оксалиплатин (III), были одобрены FDA как лекарственные средства.



II

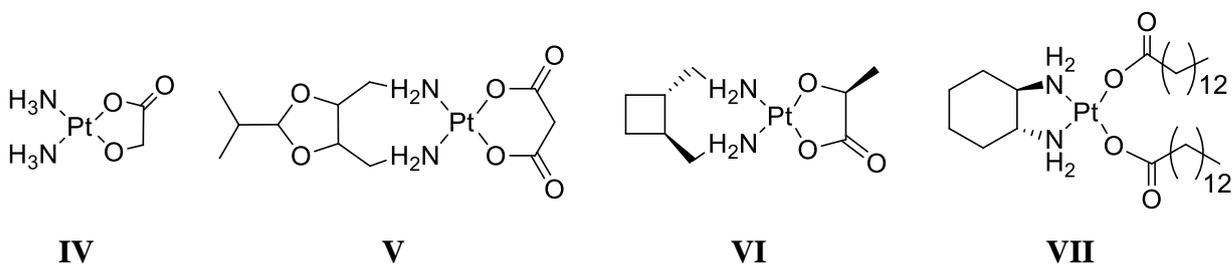


III

Карбоплатин (**II**) обладает меньшей общей токсичностью, содержит  $[\text{cis-Pt}(\text{NH}_3)_2]$  активный фрагмент и бидентатный дикарбоксилатный лиганд, в силу чего является более стабильным и более гидрофильным. Механизм действия карбоплатина аналогичен цисплатину и сопровождается образованием 1,2 аддукта с азотистыми основаниями ДНК. Карбоплатин обладает схожим спектром противоопухолевой активности и проявляет кросс-резистентность к цисплатину [3, 19, 22].

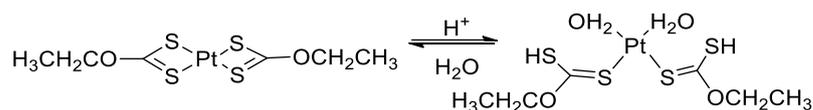
Оксалилплатин (**III**) стал третьим платиновым противораковым лекарственным средством. Преимущества оксалиплатина состоят в том, что он обладает иным спектром действия: в особенности он эффективен против рака прямой кишки, который резистентен к цисплатину. Оксалилплатин взаимодействует с ДНК по механизму, аналогичному действию цисплатина, однако наличие циклогексанового лиганда приводит к аддуктам отличного от цисплатина строения [19, 22, 23].

Кроме основных платиновых лекарственных средств несколько регионально одобренных соединений используются в клинической практике : недаплатин **IV** (Япония, рак яичников и шейки матки), гептаплатин **V** (Южная Корея, рак желудка), лобаплатин **VI** (Китай, рак груди, лейкемия и мелкоклеточный рак легких) [3, 22], мириплатин **VII** (Япония, карцинома печени)[24].

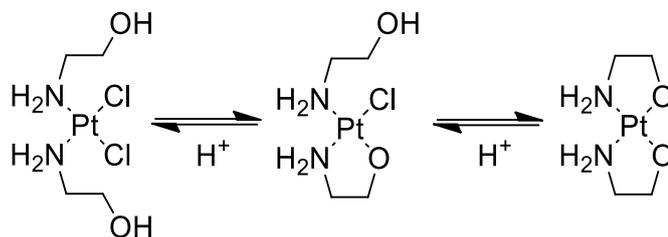


Наличие у цисплатина и его аналогов побочных эффектов и развитие процессов резистентности требует поиска новых подходов к конструированию противоопухолевых платиновых препаратов, которые будут лишены этих недостатков.

Одним из подходов стал дизайн, основанный на том что в злокачественных тканях среда более кислая. Идея заключалась в конструировании неактивного пролекарства, которое активируется только в кислой среде раковой опухоли. Соединение тиоплатин (**VIII**) подвергается рН-зависимой активации, сопровождающейся раскрытием цикла. Показано, что класс данных соединений существенно более активен при рН 6.8 чем при рН 7.4 [22]. Для другого класса хелатных комплексов на основе аминокислот также характерна рН-зависимая активность и рост токсичности с раскрытием цикла в кислой среде (Схема 2) [22].



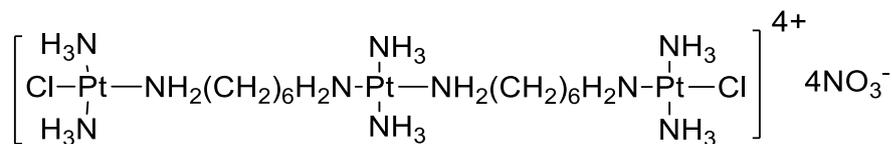
### VIII



### IX

Схема 2. pH-Зависимая активация тиоплатина (VIII) и аминоалкоголятов.

Другим подходом является получение полиядерных комплексов платины. Наиболее изученным соединением этого класса является трёхядерное соединение BBR3464 (X), которое было исследовано в клинических испытаниях против цисплатин-резистентных типов опухолей. Механизм действия комплекса заключается в образовании ковалентных связей с ДНК за счёт терминальных платиновых центров, в то время как центральный фрагмент взаимодействует с ДНК электростатически, а также за счёт образования водородных связей [25].



### X

#### 1.2.2. Соединения платины (IV)

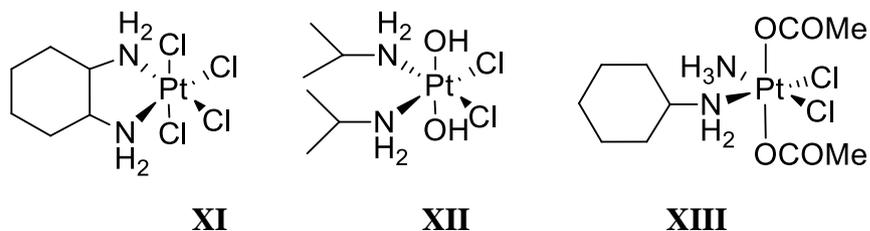
Помимо соединений Pt(II), октаэдрические комплексы Pt(IV) интенсивно изучаются как перспективные противоопухолевые средства. Комплексы Pt(IV) обладают большей химической инертностью по сравнению с их аналогами – комплексами Pt(II). Помимо этого, наличие двух дополнительных координационных возможностей могут быть использованы для улучшения фармакокинетических свойств. Таким образом, шесть координированных лигандов предоставляют возможность для структурной модификации молекул комплексов Pt(IV). Ввиду того, что атом платины характеризуется низкоспиновым  $d^6$  электронным состоянием, комплексы Pt(IV) обладают большей стабильностью в кислой среде и, таким образом устойчивы в условиях агрессивной среды гастроэнтеральной системы, что может быть использовано для получения лекарственных форм для перорального введения [2, 3].

Показано, что комплексы Pt(IV) действуют как пролекарства, так как восстанавливаются до цитотоксичных аналогов Pt(II) в условиях гипоксии опухоли при

действии биологических восстановителей, таких как аскорбат и глутатион. Обратимое двухэлектронное восстановление до Pt(II) сопровождается потерей двух аксиальных лигандов, скорость которого выше, чем скорость реакции лигандного обмена.

Интересно отметить, что соединения общей формулы Pt(en)Cl<sub>2</sub>X<sub>2</sub> с аксиальными лигандами характеризуются высоким потенциалом (–224мВ) в случае X=Cl и низким потенциалом (–884мВ) для X=ОН. Комплексы с карбоксилатными лигандами характеризуются промежуточными значениями потенциала около порядка –500мВ. Изучена зависимость скорости восстановления ряда комплексов Pt(IV) аскорбиновой кислотой. Оказалось, что скорости восстановления и потенциал восстановления зависят от электроноакцепторных и стерических свойств аксиального лиганда, которые изменяются в ряду: ОН < ОСОСН<sub>2</sub>R < Cl и хорошо коррелируют с данными цитотоксичности [2, 26-28].

Несколько соединений Pt(IV) были исследованы как потенциальные лекарственные средства в клинических испытаниях.



Однако на первой фазе клинических испытаний тетраплатин (XI) показал высокую нефротоксичность, и дальнейшие исследования были приостановлены. Высокая токсичность соединения вероятно связана с быстрым восстановлением в плазме крови ( $t_{1/2} \sim 3c$ ) [29, 30].

Ипроплатин (XII) стабилен в плазме до 48 часов и медленно восстанавливается внутри клетки. Он был исследован на разных этапах клинических испытаний и дошёл до третьей фазы, однако оказался недостаточно активен и не был одобрен. Ипроплатин не показал преимуществ по сравнению с карбоплатином [22, 31].

Итоги клинических исследований тетраплатина и ипроплатина подтвердили предположение о том, что для соединений Pt(IV) использование хлорида в качестве аксиального лиганда приводит к высоким потенциалам восстановления (тетраплатин – 90мВ), быстрому восстановлению *in vivo* и высокой общей токсичности. Для соединений с –ОН аксиальными лигандами характерны существенно меньшие значения потенциала восстановления (ипроплатин – 730мВ) и общая инертность [26, 27].

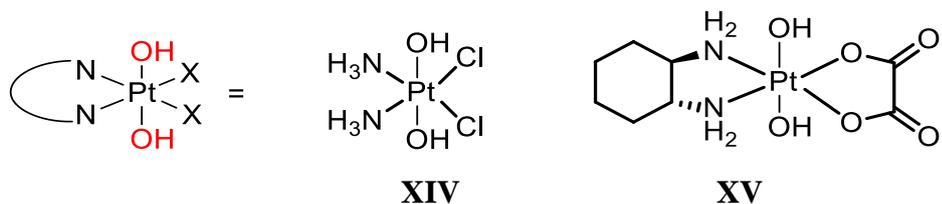
Сатраплатин (XIII) показал активность как для цисплатин-чувствительных, так и для резистентных моделей рака в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Более того *in vivo* модели на мышцах доказали сохранение активности препарата в случае перорального применения.

Сатраплатин стал первым комплексом платины для перорального применения. вошедшим в клинические испытания. В 2001 году была начата третья фаза клинических испытаний для лечения гормонзависимого рака простаты в комбинации с преднизолоном. Несмотря на положительные результаты, сатраплатин был отклонён по причине отсутствия статистически достоверных данных увеличения продолжительности жизни пациентов. В настоящий момент он находится на различных стадиях клинических испытаний в комбинации с рядом противоопухолевых препаратов [31, 32].

Основываясь на результатах клинических испытаний тетраплатина, ипроплатина и сатраплатина, можно сделать вывод о том, что бисдикарбоксии комплексы Pt(IV) являются подходящей платформой для введения в аксиальное положение лигандов, обладающих биологической активностью.

### 1.2.3. Синтетические подходы к функционализации соединений Pt(IV)

В настоящий момент существует несколько синтетических подходов для создания функционализированных комплексов Pt(IV). Стартовыми соединениями являются бисдигидроксианалоги цисплатина и оксалиплатина (XIV, XV), которые получают окислением соединений Pt(II) перекисями [30, 33, 34].



Наиболее простым способом введения заместителей в аксиальные положения гидроксокомплексов Pt(IV) является их прямое ацилирование ангидридами монокарбоновых кислот [27, 35]. Основным недостатком данного метода является необходимость получения и очистки ангидридов, что часто бывает затруднительным для сложных биологически активных карбоновых кислот. Альтернативный подход предполагает использование хлорангидридов кислот (Схема 3) [36].

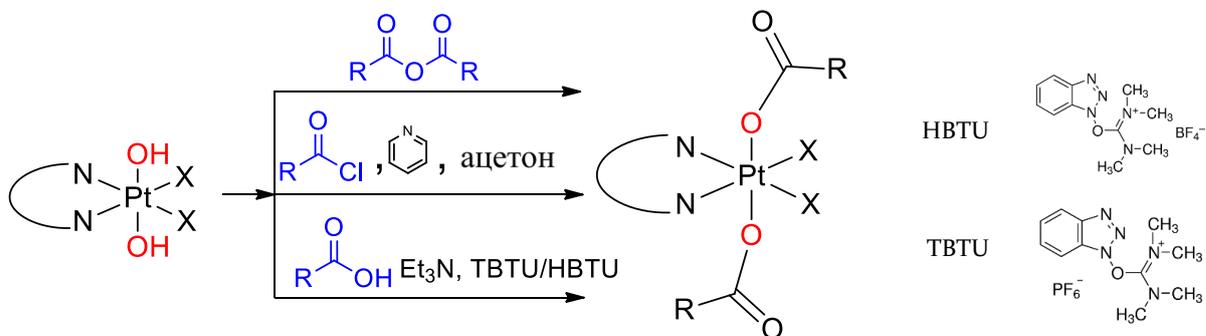


Схема 3. Методы прямого ацилирования комплексов Pt(IV).

Другим широко используемым методом получения транс-дикарбоксилатов является активация карбоновой кислоты с использованием реагента пептидного синтеза. Реакцию проводят, используя трёхкратный избыток кислоты, триэтиламин и реагента пептидного синтеза – *o*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилурионий тетрафторборат (ТВТУ) или *o*-бензотриазол-1-ил-*N,N,N',N'*-тетраметилурионий гексафторфосфат (НВТУ) [34].

Использование циклических ангидридов для ацилирования дигидроксо комплексов Pt(IV) с получением карбоксилатов Pt(IV) со свободными карбоксильными группами предоставляет возможность дополнительной модификации. Две свободные карбонильные группы карбоксилатов могут быть активированы реагентом пептидного синтеза – 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI) и введены в реакцию с аминами или спиртами (Схема 4).

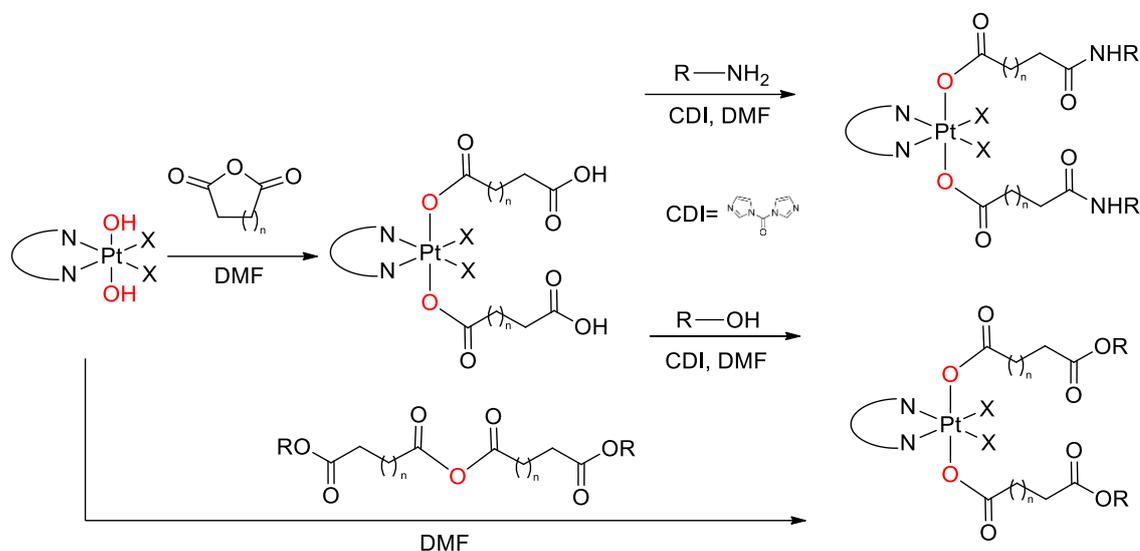


Схема 4. Методы ацилирования комплексов Pt(IV) циклическими и сложными ангидридами.

Недостатками данного подхода являются низкие выходы и необходимость выделения продукта методом колоночной хроматографии. Основываясь на методе прямого ацилирования, ангидридами был предложен модифицированный метод, который заключается в предварительном получении моноэфира соответствующей дикарбоновой кислоты, перевода его в ангидрид и введении последнего в реакцию с соответствующим дигидроксопроизводным Pt(IV) в ДМФА [37, 38].

Недавно был предложен метод функционализации соединений Pt(IV) на основе *цис,цис,транс*-диаминдихлоробис(4-формилбензоато)платины (IV) и его последующей реакцией с избытком гидразинов или гидроксиламинов. (Схема 5) [39].

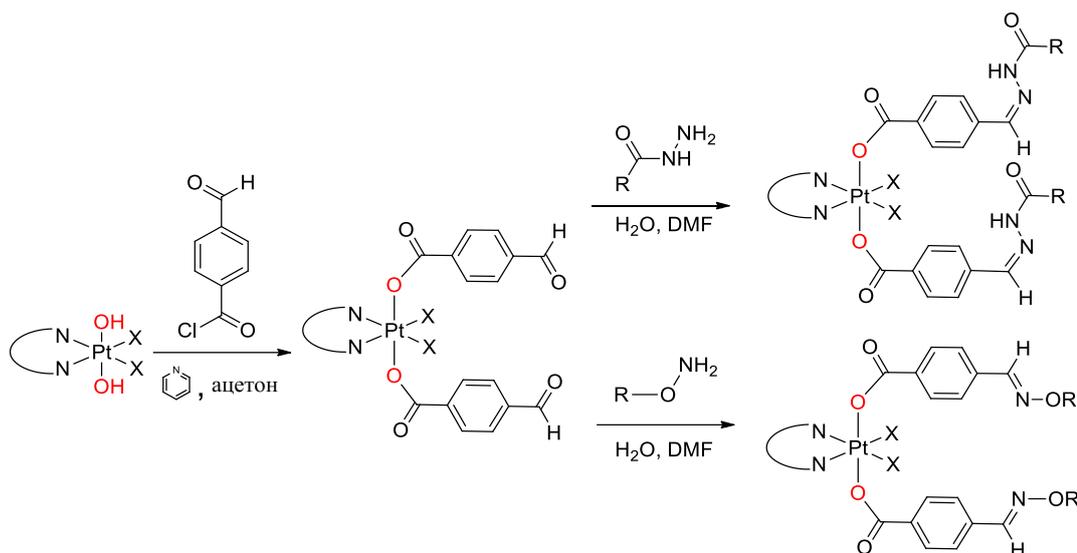


Схема 5. Функционализация формильной группы карбоксилатных лигандов в комплексах Pt(IV).

Предложен также метод функционализации изоцианатами на примере реакции оксоплатина с различными алкил- и арилизотиоцианатами в ДМФА с получением бис карбоматопроизводных Pt(IV) [2].

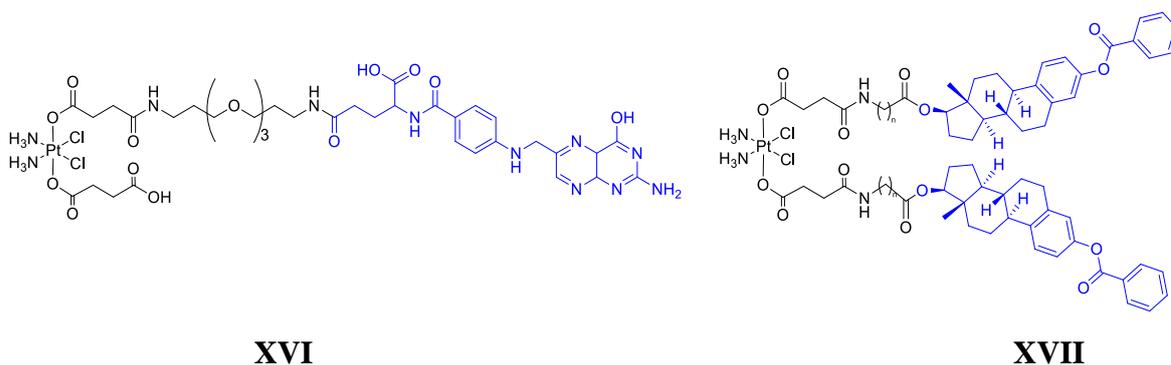
#### 1.2.4. Функционализация соединений Pt(IV) с использованием биологически активных органических соединений

Основываясь на одном из представленных синтетических подходов, в качестве лиганда в аксиальное положение может быть введено органическое соединение, обладающее известной биологической активностью. Введение биологически активного аксиального лиганда в комплекс Pt(IV) может привести к соединению двойного действия.

Введенный лиганд может обладать различной функцией: 1) играть роль переносчика в адресной доставке (фолиевая кислота, эстрадиол, соответствующие пептиды); 2) проявлять синергизм действия соответствующего соединения Pt(II), ингибируя ключевой фермент, образуя таким образом лекарство двойного действия (этакриновая кислота, действующая на глутитион-S-трансферазу, хлоруксусная кислота, действующая на пируват дегидрогеназу, вальпроевая кислота - ингибитор гистондеацетилазы, аспирин – ингибитор циклооксигеназы).

Соединения, обеспечивающие адресную доставку, имеют в своём составе объёмный органический фрагмент, отнесенный от платинового центра. Для получения такого рода молекул используют подход, основанный на предварительном ацилировании гидроксо соединений платины циклическими ангидридами и последующей функционализацией с образованием амидной связи.

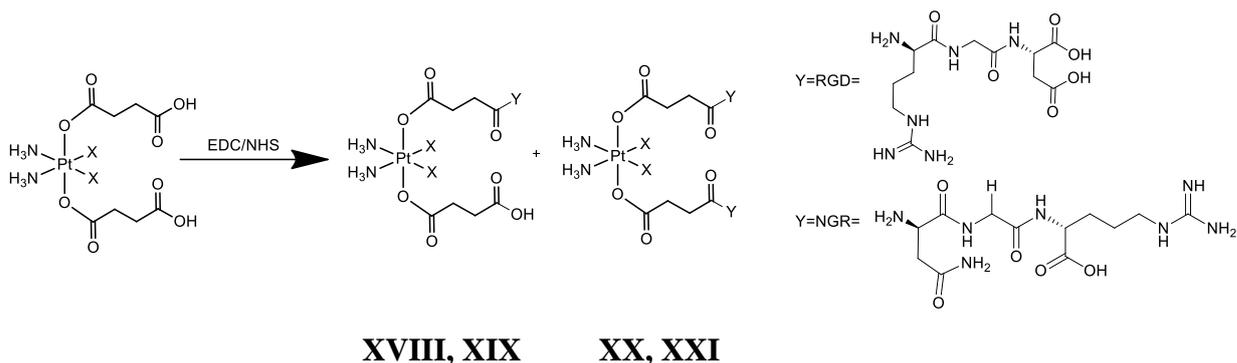
Фолатный рецептор (R-FR) является потенциальной мишенью, так как его повышенная экспрессия характерна для различных типов рака. Его субстратом является фолиевая кислота, которая реагирует с этим мембранным белком с высокой аффинностью. Модификацией структуры фолиевой кислоты было получено соединение с концевой аминогруппой, которое было введено с реакцией с (OC-6-33)-бис-амин-бис-(3-карбоксивпропаноато)дихлоро платиной(IV) в присутствии реагента пептидного синтеза. Так было получено соединение **XVI**, которое показало большую стабильность в сыворотке крови по сравнению с сатраплатином и сравнимую с цисплатином цитотоксичную активность [40].



Обнаружено, что эстроген рецептор-положительные клетки (ER(+)), инкубированные с эстрогеном, становятся чувствительными к действию цисплатина. Как известно, эстроген индуцирует повышенную экспрессию амфотерина (HMGB1), белка, который защищает аддукт цисплатин-ДНК от репарации [41]. Получена серия **XVII** эстрогенсвязанных комплексов Pt(IV) с различной длиной углеродной цепи [42]. Используемый синтетический подход включает реакцию (OC-6-33)-бис-амин-бис-(3-карбоксивпропаноато)дихлороплатины(IV) с производным фолиевой кислоты, содержащим концевую аминогруппу в присутствии реагента пептидного синтеза 1,3-диизопропилкарбодиимида и основания 4-диметиламинопиридина. Все полученные соединения селективно индуцируют повышенную экспрессию белка HMGB1 в случае эстрогенположительных клеток линии MCF-7, по сравнению с эстрогенотрицательными и в пять раз более активны, чем цисплатин [42].

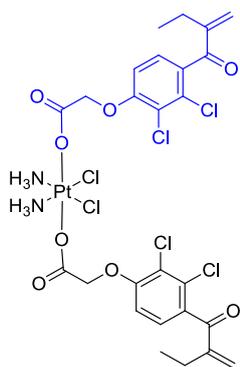
Интегрины  $\alpha_v\beta_3$  играют важную роль в адгезии и миграции клеток эндотелия. Интегрины  $\alpha_v\beta_3$  и  $\alpha_v\beta_5$  и аминопептидаза N (APN) характеризуются повышенной экспрессией в ангиогенезе опухоли. Они распознают белки, содержащие последовательности RGD (Arg-Gly-Asp) и NGR (Asn-Gly-Arg) соответственно. Белки, содержащие мотив RGD, предотвращают адгезию раковых клеток на внеклеточном матриксе, предотвращая развитие метастаз и индуцируя апоптоз. Из (OC-6-33)-бис-амин-бис-(3-карбоксивпропаноато)дихлоро платины(IV) реакцией с соответствующим пептидом в

водном растворе в присутствии реагента пептидного синтеза 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида (EDC) и активатора *N*-гидроксисукцинимид (NHS) была получена серия комплексов Pt(IV), содержащая мотивы RGD (**XVIII**, **XX**) или NGR (**XIX**, **XXI**). Активность комплексов была исследована по отношению к эндотелиальным и раковым клеткам, и соединение **XIX** показало активность сравнимую с цисплатином, в то время как неспецифичные пептидные аналоги Pt(IV) оказались не активными. Данные результаты показывают возможность селективного транспорта платинового агента к эндотелиальным опухолевым клеткам [43].

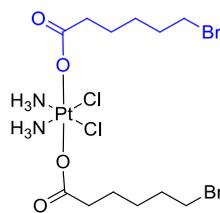


Другим перспективным подходом к конструированию лекарств двойного действия на основе Pt(IV) является введение в аксиальное положение молекулы фармацевтического препарата с известной активностью. Все комплексы сконструированы таким образом, что являются производными ингибитора определенного фермента, а их восстановление внутри клетки приводит к образованию молекулы цисплатина или оксалиплатина, мишенью для которых является ДНК. Наиболее распространённый синтетический подход для получения данного типа соединений включает прямое ацилирование дигидроксо производного Pt(IV) ангидридами или хлорангиридами кислот в различных растворителях.

Фермент глутатион-S-трансфераза (GST) ответственен за резистентность для некоторых видов рака, а его повышенная экспрессия характерна для цисплатин-резистентных клеточных линий. Этакриновая кислота - эффективный ингибитор глутатион-S-трансферазы, была введена в аксиальное положение оксиплатина, и было получено соединение этакриплатин (**XXII**). Комплекс получен прямым ацилированием хлорангидридом этакриновой кислоты, полученным *in situ*. Комплекс **XXII** является более активным *in vitro* по сравнению с цисплатином и эффективен по отношению к цисплатин-резистентным клеточными линиям [44]. Соединение характеризуется накоплением в клетке выше, чем для цсплатина, эффективно ингибирует фермент глутатион-S-трансферазу [45, 46] и снижает фактор резистентности [47].



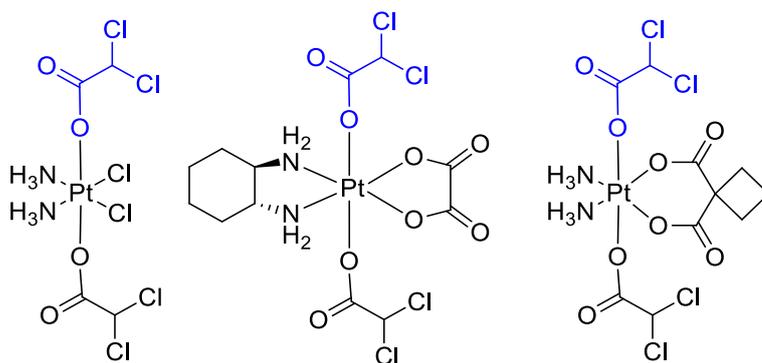
**XXII**



**XXIII**

Другим механизмом резистентности цисплатина является взаимодействие его гидролизованной формы с внутриклеточными тиолами, как спонтанно, так и при действии ферментов. Так повышенное содержание глутатиона было обнаружено в цисплатинрезистентных линиях клеток рака молочной железы и рака легкого [48]. Комбинация в одной молекуле алкилирующего агента такого как пипоброман, который может взаимодействовать с тиолами, и цисплатина была предложена при конструировании лекарств двойного действия Платина-Б (**XXIII**). Он был получен взаимодействием оксоплатина и ангидрида 6-бромгексановой кислоты. Соединение показало большую активность, чем цисплатин, как в случае чувствительных, так и цисплатинрезистентных клеточных линий [49]. Платин-Б характеризуется внутриклеточным накоплением выше, чем для цисплатина, что вероятно связано с его высокой липофильностью. Показано, что мишенью для данного соединения является не только ядерная, но и митохондриальная ДНК, что приводит к потере митохондриальной массы в резистентных клетках [49].

Другой интересный подход в создании соединений «двойного действия» был включает использование в качестве аксиального лиганда дихлороацетат [50].



**XXIV**

**XXV**

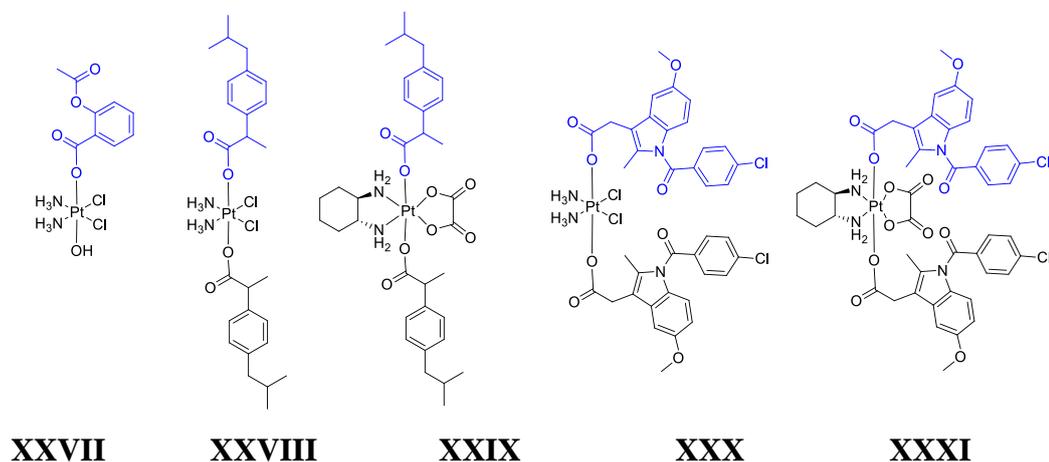
**XXVI**

Комплекс **XXIV** (митаплатин) получен методом ацилирования ангидридом. Дизайн основан на особенностях гипоксии опухолевых тканей, основным источником энергии которых является аэробный гликолиз (эффект Варбурга). Дихлороацетат (DCA) используется в клинической практике для лечения молочнокислого ацидоза, ингибирует

гликолиз, уменьшая количество лактата посредством ингибирования киназы пируватдегидрогеназы (PDK). Это приводит к нарушению функции митохондрий и индуцирует апоптоз. Таким образом предполагается, что внутриклеточное восстановление митаплатина высвобождает две молекулы дихлорацетата и одну молекулу цисплатина, реализуя одновременную атаку как по ДНК, так и на митохондрии раковой клетки. Митаплатин (**XXIV**) проявляет схожую с цисплатином цитотоксичность по отношению к ряду клеточных линий. Дальнейшие исследования показали, что митаплатин более активен чем цисплатин как в чувствительной так и в резистентной линии эпидермиальной аденокарциномы [51].

Карбоксилированием дигидроксопроизводных оксалиплатина и карбоплатина получены *бис*-комплексы Pt(IV) с двумя аксиальными дихлорацетатными лигандами (**XXV** и **XXVI**) [52]. Соединение **XXV** оказалось более активно, чем митаплатин и оксалиплатин [51]. Все полученные комплексы на основе дихлорацетата подвергаются гидролизу в водных растворах с замещением аксиальных лигандов на гидроксогруппу. Комплексы на основе цисплатина **XXIV** и оксалиплатина **XXV** гидролизуются в 4-8 раз быстрее, чем комплекс на основе карбоплатина. Однако время полупревращения всех соединений значительно больше, чем время, за которое митаплатин выводится из крови грызунов, поэтому этот процесс имеет лишь небольшое значение в *in vivo* эффективности [52, 53].

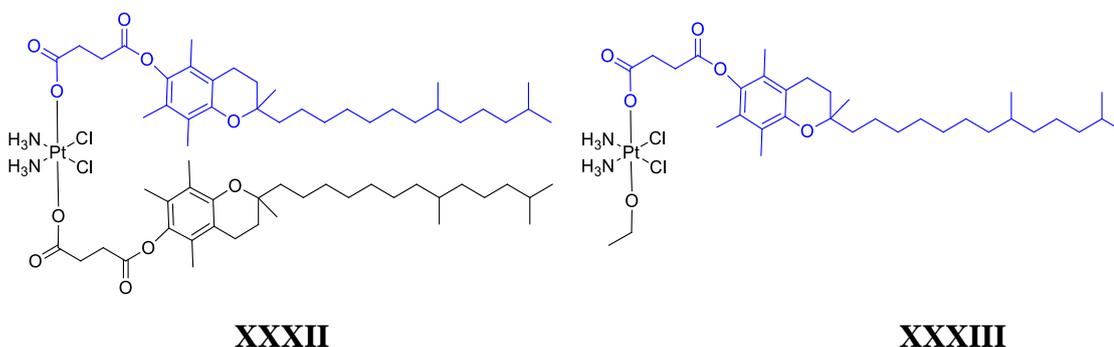
Несколько работ посвящены введению молекул ингибитора циклооксигеназы (COX) (аспирин, ибупрофен, индометацин) в структуры окисленных форм цисплатина и оксалиплатина [54-57]. Циклооксигеназа вовлечена в канцерогенез и связана с клеточной резистентностью к платиновым препаратам. Особенно повышенная экспрессия циклооксигеназы отмечена для большинства случаев рака простаты [49, 58]. Аспирин является хорошо известным ингибитором циклооксигеназы 1 и 2, поэтому на его основе был получен первый комплекс – асплатин.



Соединение **XXVII** является монозамещенным производным гидроксоцисплатина. Фрагмент аспирина был введен в *цис,цис,транс*-[Pt-(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] реакцией с ангидридом в ДМСО. Асплатин (**XXVII**) показывает цитотоксичность сравнимую с цисплатином или в комбинации с аспирином на линии клеток рака простаты PC3 [55]. Исследование активности по отношению к ряду клеточных линий рака человека показало, что комплекс показывает большую активность, чем цисплатин и эффективен по отношению к резистентным клеточным линиям. Асплатин эффективней захватывается клеткой и индуцирует апоптоз, проявляет высокую активность *in vivo* при низкой общей токсичности по сравнению с цисплатином [54].

Позднее были представлены комплексы Pt(IV) – производные цисплатина и оксалиплатина, в которых в качестве аксиальных лигандов были использованы ингибиторы циклооксигеназы – ибупрофен (**XXVIII**, **XXIX**) и индометацин (**XXX**, **XXXI**). Комплексы получали взаимодействием дигидроксо производных с соответствующим ангидридом ибупрофена или индометацина. Производные ибупрофена (**XXVIII**, **XXIX**) показали низкую способность ингибировать циклооксигеназу по сравнению с комплексами на основе индометацина (**XXX**, **XXXI**), но их цитотоксичность оказалась выше. Производное цисплатина на основе ибупрофена (**XXVIII**) является более активным, чем аналогичное производное оксалиплатина **XXIX**. Предполагается, что цитотоксичность данных соединений не связана с циклооксигеназной активностью [56, 57].

Аналог витамина E ( $\alpha$ -токоферола сукцинат) был использован в качестве аксиального лиганда для того, чтобы добиться максимального синергизма продуктов восстановления комплекса Pt(IV).  $\alpha$ -Токоферола сукцинат показывает *in vitro* активность на клеточных линиях рака простаты, молочной железы, лёгкого и прямой кишки. Механизм действия включает ингибирование регулятора апоптоза Bcl-2 и индуцирует митохондриальный путь апоптоза [59]. Синергизм действия был обнаружен на клеточной линии рака яичников при комбинации  $\alpha$ -токоферола сукцината и цисплатина.

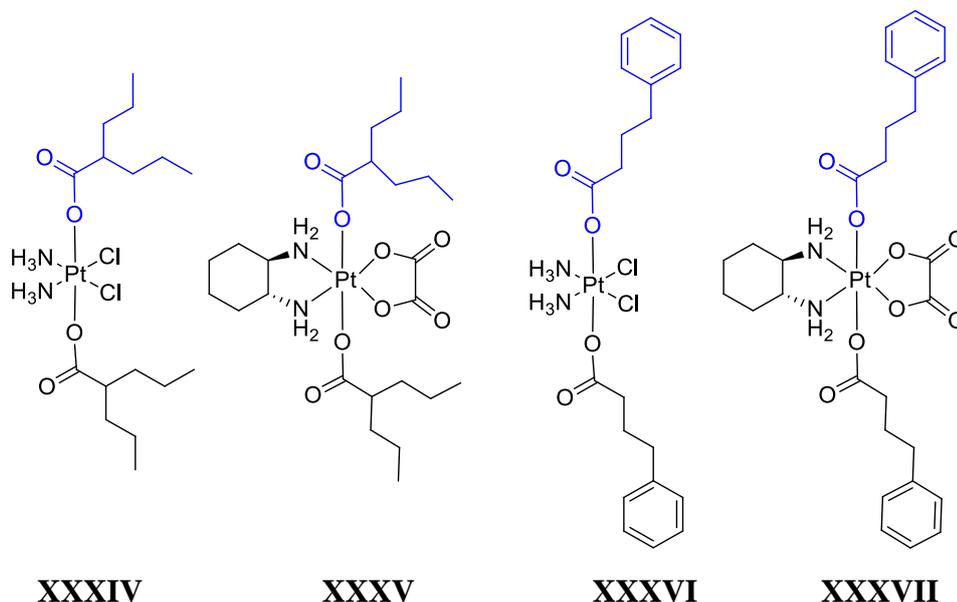


Получены два комплекса Pt(IV) – **XXXII** и **XXXIII**, содержащие один или два фрагмента витамина E, взаимодействием оксиплатина или *цис,цис,транс*-

$[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2(\text{OH})(\text{OEt})]$  с ангидридом сукцината  $\alpha$ -токоферола. Бис-комплекс характеризуется низкой токсичностью и нетоксичен по отношению к условно нормальным клеткам НЕК. Моно производное показало активность в 200 превышающую активность цисплатина. Оба соединения характеризуются активным накоплением в клетке по сравнению с цисплатином, что вероятно связано с высокими значениями липофильности [60].

Фермент гистондеацетилаза катализирует удаление ацетильной группы  $\epsilon$ -N-ацетил-лизина гистонов и играет важную роль в регуляции экспрессии генов. Ингибиторы гистондеацетилазы являются перспективными агентами, которые могут ингибировать пролиферацию, стимулировать дифференциацию и запускать апоптоз. Несколько комплексов Pt(IV) с аксиальными лигандами на основе ингибиторов гистонацетилазы (вальпроата и фенилбутирата) были получены и исследованы [61-63].

Вальпроевая кислота одобрена для лечения эпилепсии. Недавно была обнаружена противоопухолевую активность данного соединения, которая связана с ингибированием фермента гистонацетилаза и запуском дифференциации и апоптоза в раковых клетках [64].



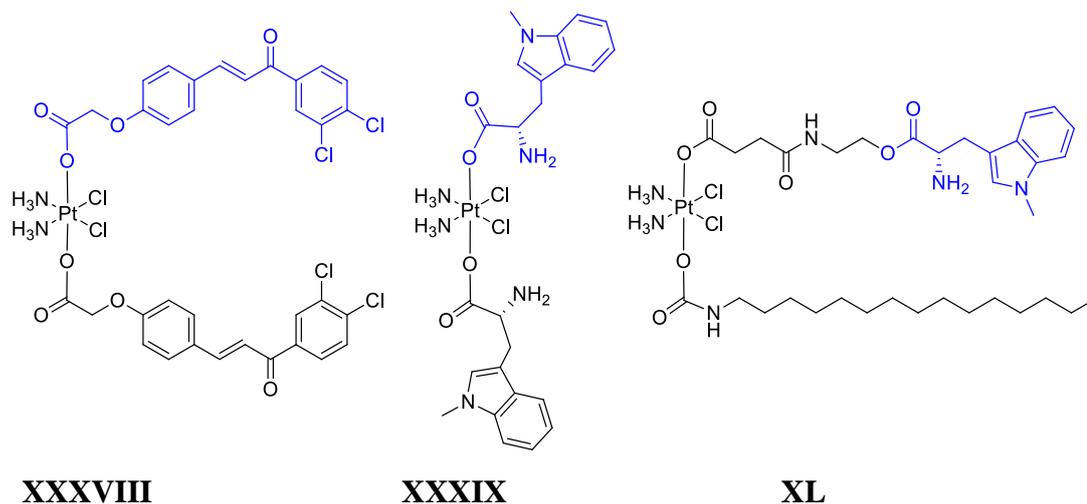
Алкилированием оксоплатина ангидридом вальпроевой кислоты было получено соединение **XXXIV**, которое при восстановлении образует молекулу цисплатина и две молекулы вальпроевой кислоты. Комплекс **XXXIV** в 50-100 раз более активен, по сравнению с цисплатином и вальпроевой кислотой на различных линиях карциномы человека. Соединение индуцирует остановку клеточного цикла на S фазе в течение 24 часов и апоптоз [61]. Дальнейшие исследования показали, что концентрации продуктов восстановления **XXXIV** на уровне цитотоксичности не достаточно для ингибирования гистонацетилазы, и активность соединения связана с липофильностью и действием

образующегося цисплатина [62]. Позднее было получено производное оксалиплатина (**XXXV**), которое проявляет сравнимую с оксалиплатином активность [63].

Аналогичным путем были синтезированы производные цисплатина и оксалиплатина на основе другого ингибитора гистонацетилазы – фенилбутирата (**XXXVI** и **XXXVII**). Комплекс **XXXVI** до 100 раз более активен чем цисплатин на ряде клеточных линий. Замена вальпроата на фенилбутират для аналога цисплатина приводит к увеличению активности в 5 раз, в то время как для производных оксалиплатина не наблюдается существенного изменения цитотоксичности. Активность согласуется с накоплением соединений в клетке [65].

Исследование активности комплексов в ингибировании гистонацетилазы показало, что производные цисплатина с такими аксиальными лигандами как вальпроат и фенилбутират, характеризуются значениями  $IC_{50}$  в микромолярном диапазоне концентраций, в то время как для исходных органических молекул эти значения лежат в милимолярном диапазоне [65].

Недавно был предложен в конструировании лекарств двойного действия на основе Pt(IV). В комплекс платины вводится лиганд халкон – активатор p53. Белок p53 называют «стражем генома», он играет неотъемлемую роль в регуляции клеточного цикла, индуцирует остановку клеточного цикла и запуск апоптоза в процессе воздействия противоопухолевых средств. Одна из стратегий для увеличения чувствительности клеток к цисплатину – активация белка p53, который обычно угнетен в раковых клетках [66].



Комплекс **XXXVIII** – халкоплатин был получен ацилированием оксиплатина хлорангидридом халькона. Он эффективно проникает в раковую клетку и останавливает клеточный цикл в фазах S и G2/M, в отличие от цисплатина который останавливает в фазе G1 и индуцирует активацию p53. Халкоплатин характеризуется микромолярными

значениями активности и в 10 раз более активен, чем цисплатин, при этом существенного увеличения активности не было обнаружено для клеток с неактивным p53 [66].

Экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), иммуноподавляющего фермента в опухолях человека, приводит к распространению опухоли и резистентности. Ингибитор D-1-метилтриптофан в настоящий момент находится на различных стадиях клинических испытаний для лечения рака груди, мозга, поджелудочной железы и меланомы. Получено два комплекса Pt(IV) с лигандами на основе D-1-метилтриптофана. Комплекс **XXXIX** синтезирован прямым ацилированием оксоплатина D-1-метилтриптофаном в присутствии реагентов пептидного синтеза. Второй комплекс **XL** содержит в качестве одного из аксиальных лигандов D-1-метилтриптофан, второго – карбонат с гексадециловым гидрофобным фрагментом. Комплекс с двумя аксиальными лигандами показал активность, сравнимую с цисплатином, но малоактивен на линии резистентной к цисплатину. Соединение **XL** показало существенную активность по отношению к гормон-зависимым цисплатин-резистентным клеткам рака яичников, посредством ингибирования индоламин-2,3-диоксигеназы. Соединение приводит к необратимым повреждениям ДНК, останавливает клеточный цикл на стадии G1 и запускает гибель клетки. Оба соединения проявляют низкую токсичность в тестах на мышах и стабильны в кровотоке [67].

### **1.3. Соединения рутения как перспективные кандидаты для терапии онкологических заболеваний**

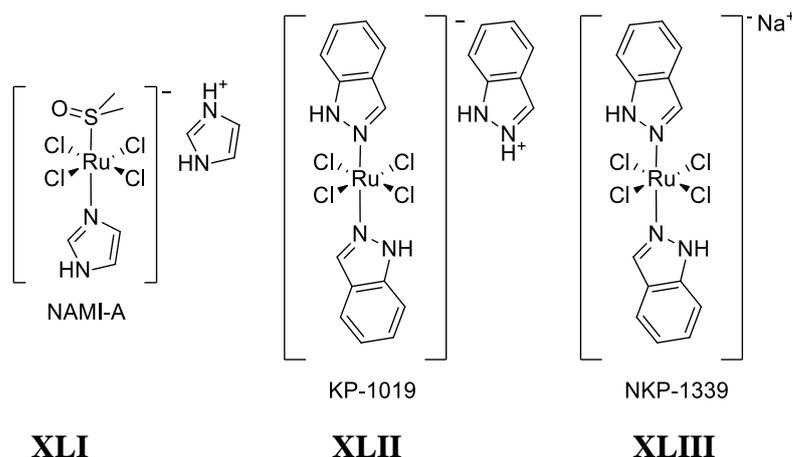
Платиновые соединения эффективны для борьбы со многими типами рака и широко используются, однако их применение связано с тяжелыми побочными эффектами и резистентностью. Чтобы преодолеть эти недостатки производные других металлов были изучены в качестве противоопухолевых соединений. Комплексы рутения показали наилучший потенциал для создания не платиновых противоопухолевых препаратов. Они обладают меньшей токсичностью и имеют тенденцию к снижению побочных эффектов по сравнению с платиновыми препаратами.

Рутений может связываться с трансферрином и альбумином, которые вовлечены в процессы транспорта железа в плазме крови. Захват и накопление комплексов Ru, как предполагается, повышен для раковых клеток по сравнению с нормальными. Для рутения характерны несколько степеней окисления, и лабильность окислительно-восстановительного состояния. Соединения Ru(III) могут рассматриваться как пролекарства, так как они малоактивны. Однако в условиях гипоксии тканей опухоли соединения Ru(III) восстанавливаются до активных соединений Ru(II). Для комплексов Ru характерны относительно низкие скорости обмена лигандов в воде – их кинетика

находится во временных масштабах клеточной репродукции (митоза), что указывает на возможность связывания с внутриклеточными компонентами в пределах времени жизни клетки. Более того, ряд соединений рутения обладает высокой антиметастатической активностью. С учетом этих свойств, рутений, как полагается, обладает противоопухолевой активностью и клинической токсичностью, отличной от соединений платины [68].

### 1.3.1. Координационные соединения Ru(III)

Два комплекса Ru(III) – NAMI-A и KP1019 стали первыми соединениями рутения, вошедшими в клинические испытания в качестве противоопухолевых агентов. Несмотря на структурную схожесть данные соединения обладают разным противоопухолевым эффектом. В доклинических испытаниях показало, что NAMI-A является селективным ингибитором образования метастаз, но не эффективен по отношению к основной опухоли. Комплекс показал высокую активность в ряде тестах на карциноме МСа и аденокарциноме TS/A молочной железы, которые относятся к опухолям метастазирующими в лёгкие [4].



Комплекс KP1019 эффективен в борьбе с первичной опухолью [69]. KP-1019 показывает активность на широком спектре опухолей человека и проявляет высокую *in vitro* и *in vivo* антипролиферативную активность в случае цисплатин-резистентной карциномы рака прямой кишки [5]. В доклинических исследованиях KP1019 на мышах показано уменьшение роста опухоли на 70-90% и отсутствие побочных эффектов [70, 71]. Его механизм действия отличается от соединений платины [71]. Хотя точный механизм, посредством которого соединение вызывает апоптоз, не установлен, он вероятно включает связывание с альбумином и трансферрином и транспорт в раковую клетку, где происходит восстановление до активных частиц Ru(II). Соединение так же индуцирует апоптоз через внутренние митохондриальные пути [69, 71].

NAMI-A получают замещением молекулы ДМСО в бис-ДМСО [(DMSO)<sub>2</sub>RuCl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>DMSOH<sup>+</sup> комплексе на имидазол. Для интерпретации механизма

связывания NAMI-A с биологическими мишенями изучают стабильность и трансформации, которые происходят с соединением в растворе. Понимание данных процессов является основным шагом к идентификации активных частиц и установления принципа их действия на ДНК и другие биологические мишени.

Изучение гидролиза NAMI-A в широком диапазоне pH (3.0 - 7.4) и концентраций Cl<sup>-</sup> (0 - 1 M) позволило оценить превращения соединения в плазме крови (pH 7.4) и в условиях гипоксии раковой клетки (pH 6.0 - 7.0). В физиологических условиях (pH 7.4) NAMI-A подвергается гидролизу с отщеплением как хлорид-ионов, так и молекулы ДМСО, образуя ряд частиц. Увеличение концентрации Cl<sup>-</sup> тормозит первую стадию гидролиза. При pH < 6.0 комплекс становится значительно более инертным. Гидролиз с заменой хлорид-ионов становится незначительным, и происходит медленный гидролиз с отщеплением молекулы ДМСО (Схема 6) [72].

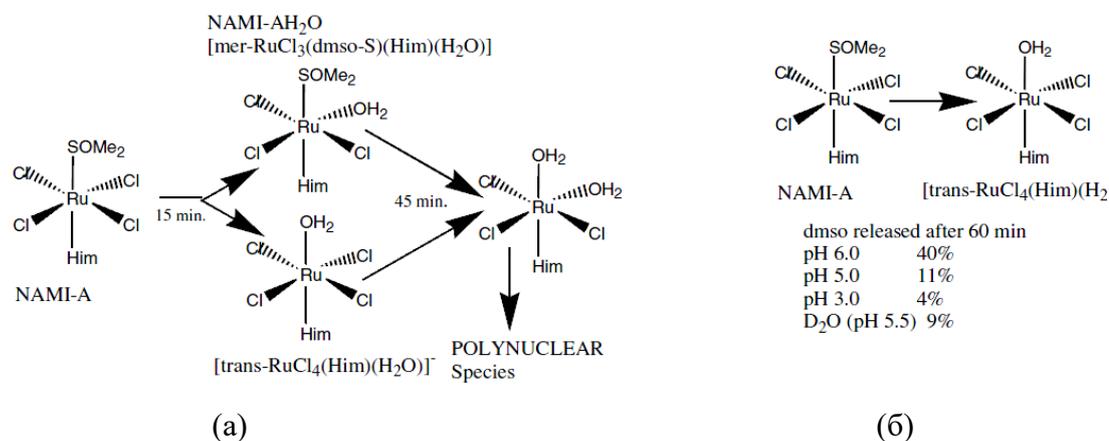


Схема 6. Гидролиз NAMI-A (а) pH 7.4, (б) pH 3.0 [72].

Показано, что добавление к раствору NAMI-A 0.5 эквивалента двухэлектронного восстановителя (аскорбиновая кислота) приводит к полному и мгновенному восстановлению комплекса. Сравнение эффективности NAMI-A и восстановленной формы против роста метастаз показывает значительно большую эффективность восстановленной формы (Схема 7) [73].

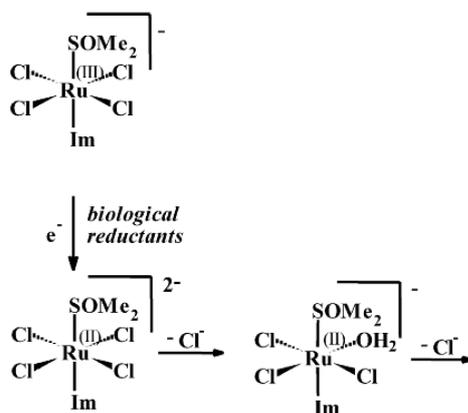


Схема 7. Восстановление NAMI-A биологическими восстановителями [73].

На первой фазе клинических испытаний NAMI-A была определена предельно допустимая доза, связанная с рядом побочных эффектов [74]. NAMI-A проявляет селективную анти-метастатическую активность в опухолях, воздействуя на метаболизм оксида азота (NO). Так как NO является важной сигнальной молекулой для стимуляции ангиогенеза, он играет важнейшую роль в росте опухоли и развитии метастаз.

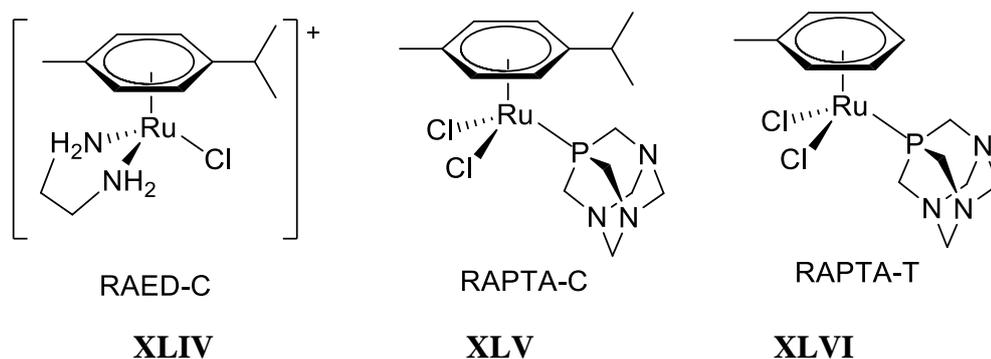
В ряде *in vitro* и *in vivo* исследований подтверждено, что NAMI-A дезактивирует свободный NO в опухоли и ингибирует пролиферацию и ангиогенез. Апоптоз, индуцируемый в данном процессе, происходит за счёт дезактивации сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК) [75].

Фазы I/II клинических исследований исследований NAMI-A в комбинации с гемцитабином для лечения пациентов с немелкоклеточным раком легких показали, что соединение умеренно переносится, однако противоопухолевая активность наблюдается лишь для 56% пациентов [76]. Несмотря на то, что NAMI-A проявляет антиметастатическую активность, его профиль токсичности и недостаток достоверных результатов его активности оставляют вопрос его применения открытым.

В фазе I клинических испытаний KP1019 увеличение дозы не показало серьёзных побочных эффектов, при этом максимально допустимая доза не была определена ввиду ограничений растворимости. Стабилизация состояния пациентов наблюдается даже при наименьшей дозе в 25 мг при внутривенной инъекции два раза в неделю в течение трёх недель [68]. Для того, чтобы преодолеть недостатки растворимости было принято решение выбрать в качестве лидера для дальнейших клинических испытаний натриевую соль NPK1339, которая обладает большей растворимостью, что позволяет увеличить дозировку. Первая стадия клинических испытаний окончена, показана высокая толерантность организма к соединению и отсутствие существенных побочных эффектов, что является важным преимуществом по сравнению с препаратами платины [77].

### 1.3.2. Металлоорганические соединения Ru(II)

Относительно недавно были предложены несколько новых соединений, дающие начало двум новым классам противораковых рутениевых агентов – RAED [78] и RAPTA [6]. Проводя параллель между NAMI-A и KP1019, RAED-C и RAPTA-C так же структурно схожи, однако первое из них является цитотоксичным агентом против первичного рака, в то время как другое соединение ингибирует образование метастаз и обладает низкой токсичностью.



Соединение **XLIV** демонстрирует схожий с цисплатином широкий спектр активности, а также эффективно по отношению к резистентным линиям *in vitro* [78]. Соединение **XLIV** подвергается гидролизу с заменой Cl<sup>-</sup> на молекулу H<sub>2</sub>O. Показано, что данное соединение способно связываться с молекулой ДНК, предпочтительно по атому N7 гуанина [79]. Исследование связывания с нуклеосомной частицей показывает предпочтительное связывание с молекулой ДНК [80].

Второй класс ареновых соединений рутения – это агенты типа RAPTA, в которых Ru(II) связан с двумя-хлорид ионами и монодентатным лигандом pta (1,3,5-триаза-7-фосфотрицикло[3.3.1.1]декан). Соединения типа RAPTA получают по общей схеме взаимодействием соответствующего димера [(η<sup>6</sup>-толуол)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> или [(η<sup>6</sup>-4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> с 1,3,5-триаза-7-фосфотрицикло[3.3.1.1]деканом (Схема 8).

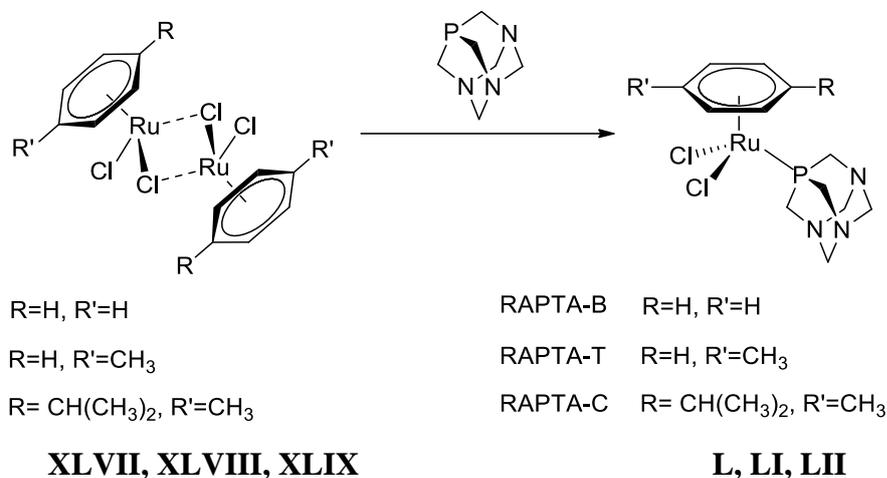


Схема 8. Синтез RAPTA-B, RAPTA-T и RAPTA-C.

Два наиболее эффективных соединения RAPTA-T (**XLV**) и RAPTA-C (**XLVI**) отличаются заместителями в бензольном кольце. Как и NAMI-A данные соединения являются неактивными *in vitro*, но проявляют *in vivo* активность против метастаз [6].

Соединения типа RAPTA *in vitro* показывают зависимость активности от pH. При pH<7 в присутствие этих соединений происходит преимущественное разрушение ДНК, в то время как при pH>7 разрушение ДНК не наблюдается (Схема 9) [6].

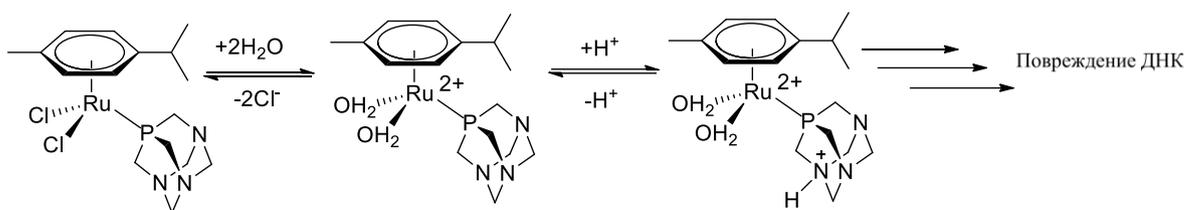


Схема 9. Протонирование pta лиганда RPTA-C, предшествующее рН зависимому разрушению ДНК [6].

Так как рН здоровой клетки составляет 7.2, а в опухолевой массе обеднённых кислородом клеток рН=6.8, предполагается, что RPTA соединения могут протонироваться по pta лиганду при пониженных рН и взаимодействовать с ДНК, однако как было установлено позднее, это не является основным механизмом действия для данного класса соединений [6].

В отличие от READ-C, RPTA-C предпочтительно связывается с гистоновыми белками хроматина [80, 81]. Попадая в клетку соединение подвергается гидролизу (один из  $\text{Cl}^-$  заменяется на молекулу  $\text{H}_2\text{O}$ ) и в незначительной степени ингибирует рост опухоли *in vivo* [82]. Соединение также проявляет ангиогенный эффект *in vivo* [83] и тормозит развитие кровяных сосудов в области опухоли в опытах с мышами [80, 81].

Антиангиогенный и антиметастатический эффект проявляется вероятно ввиду взаимодействия с клеточной мембраной. Соединение в большей степени локализуется в мембране и лишь отчасти проникает в клетку [84].

Для визуализации накопления соединений RPTA в клетке были получены аналоги, содержащие фрагмент антрацена и пирена (Схема 10). Накопление Ru в клетке исследовали методом флуоресцентной микроскопии [85].

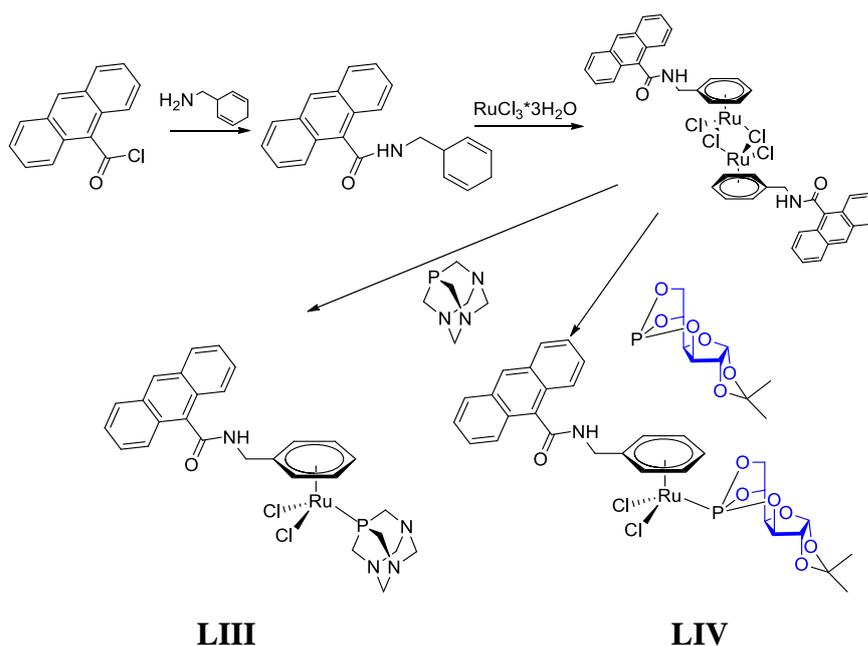


Схема 10. Синтез аналогов RPTA на основе антрацена.

Флуоресцентный аналог RAPTА и его карбогидратное производное были получены модификацией аренового фрагмента. Предварительно был получен амид взаимодействием хлорангирида антраценовой кислоты и циклогекса-2,5-диен-1-илметамин. Полученное соединение далее введено в реакцию с хлоридом Ru(III) для образования димера, который затем вводили в реакцию с рта или фосфорным аналогом глюкозы (Схема 10).

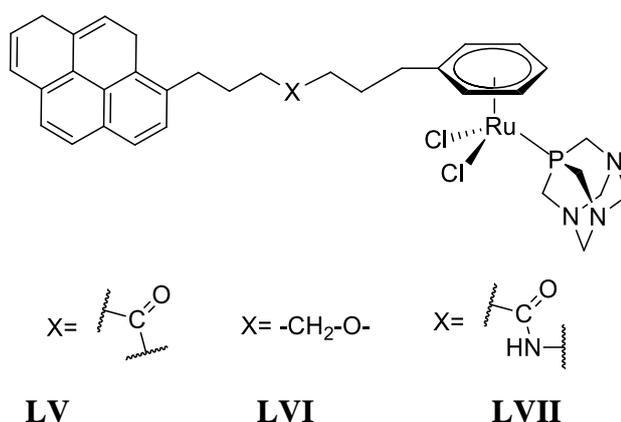
Активность полученных соединений исследована на панели клеточных линий рака человека. Оба соединения малотоксичны, однако **LIII** обладает большей активностью, при этом изменение активности возрастает несущественно при увеличении времени инкубации.

Методом флуоресцентной микроскопии исследовано накопление соединений **LIII** и **LIV** в клетках карциномы лёгкого A549. Оба соединения не локализуются в ядре клеток при ингибировании в течение 24 часов.

Для оценки влияния природы фосфорного лиганда на клеточный захват соединения инкубировали с клетками рака молочной железы A2780. Оба вещества характеризуются одинаковым клеточным захватом, сравнимым с NAMI-A и KP1019.

Как известно, пирен и пиренил интеркалируют в ДНК и влияют на возможность транскрипции. Данное свойство может быть использовано в дизайне противораковых препаратов. Пирены так же обладают флуоресцентными свойствами, что позволяет их использовать для мониторинга захвата и накопления соединения в клетке.

Ареновые комплексы, содержащие фрагмент пирена (**LV-LVII**), показали высокую активность на клетках A549 рака лёгкого, A2780 рака яичников, A2780cisR, Me300 меланомы и HeLa рака шейки матки. Соединения значительно более активны, чем исходный RAPTА-С и проявляют схожую токсичность на клетках чувствительных и с резистентностью к цисплатину [86].



Исследование накопления соединения **LVI** с помощью метода флуоресцентной микроскопии на клетках HeLa показало, что при низкой концентрации (2.5  $\mu\text{M}$ ) максимум накопления достигается за 6 часов.

### 1.3.3. Методы функционализации металлоорганических соединений Ru(II)

Комбинация RAPTA-C с другими лекарствами приводит к эффективному ингибированию роста опухоли при низких дозах и к отсутствию побочных эффектов [87]. Введение биологически активного органического фрагмента в молекулу комплекса Ru(III) и металлоорганического соединения Ru(II) представляет собой новую концепцию для создания соединений двойного действия.

Для получения аналогов RAPTA может быть использован один из следующих синтетических подходов для введения биологически активного фрагмента в структуру новых молекул (Схема 9):

- 1) модификация аренового фрагмента;
- 2) введение модифицированного имидазольного или пиридинового лиганда;
- 3) введение модифицированного фосфорорганического лиганда;
- 4) введение бидентатного лиганда.

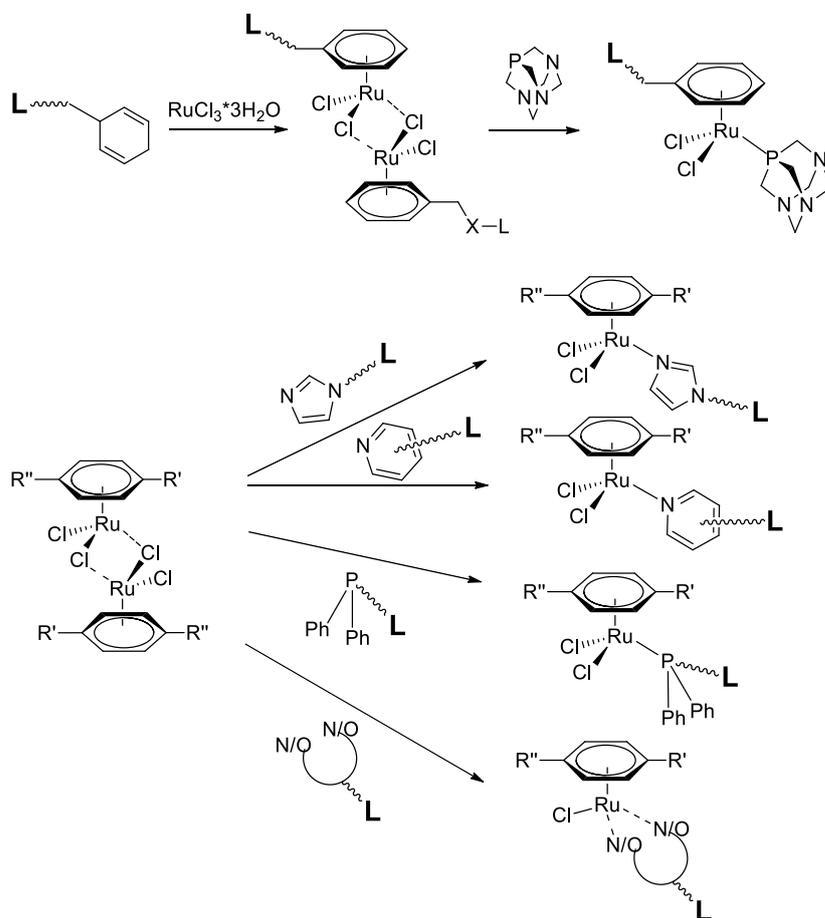
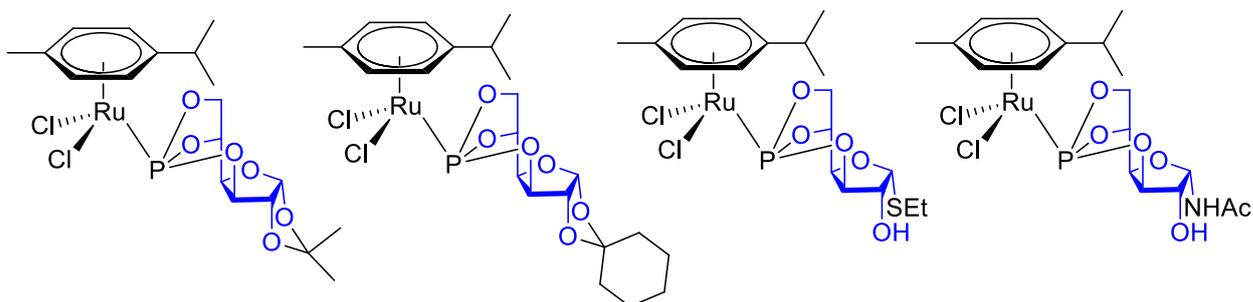


Схема 11. Методы модификации структуры RAPTA

Повышенный уровень гликолиза и повышенный захват глюкозы - важные характеристики раковой клетки. Введение фрагмента глюкозы в структуру соединений приводит к увеличению клеточного захвата.

Взаимодействием соответствующего фосфорного лиганда с димерным комплексом Ru **XLIX** был получен ряд аналогов RAPTA в которых pta заменен на фосфорные лиганды, содержащие фрагмент глюкозы (**LI-LIV**) [88].



**LVIII**

**LIX**

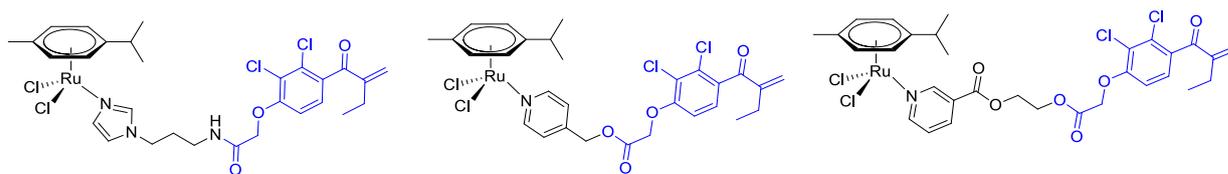
**LX**

**LXI**

Способность соединений **LVIII-LXI** связываться с альбумином и трансферрином исследована методом капиллярного электрофореза. Связывание с альбумином кинетически более предпочтительно, что также обнаружено для других аналогов RAPTA. Исследование связывания с убиквитином и цитрохором C методом масс-спектрометрии не показали образования аддуктов в течение 24 часов, в то время как связывание с трансферрином происходит уже в течение 30 минут. ДНК рассматривается как одна из мишеней для соединений класса RAPTA. В качестве модельной реакции связывание с 9-этилгуанином исследовано с использованием спектроскопии ЯМР  $^{31}\text{P}$  и показано, что все продукты гидролиза соединения **LVIII** связываются с 9-этилгуанином [88].

Данные соединения показывают умеренную антипролиферативную активность. Наиболее эффективным является липофильное соединение **LIX**. Все соединения являются менее токсичными по отношению к условно нормальным клеткам, что указывает на относительную селективность. Сравнимая активность на клетках рака молочной железы, чувствительных и с резистентностью к цисплатину, указывают на иной механизм действия, отличный от соединений платины [88].

Этакриновая кислота - эффективный ингибитор глутатион-S-трансферазы была введена в структуру соединений рутения несколькими, и таким образом был получен ряд производных Ru(II) (**LXII-LXIV**) [89-92].



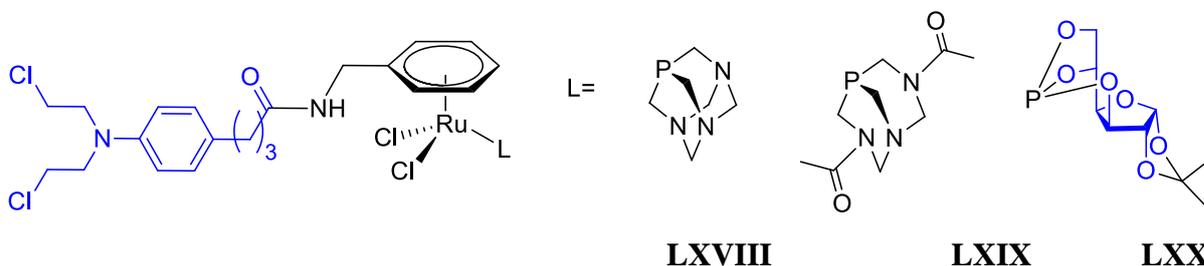
**LXII**

**LXIII**

**LXIV**

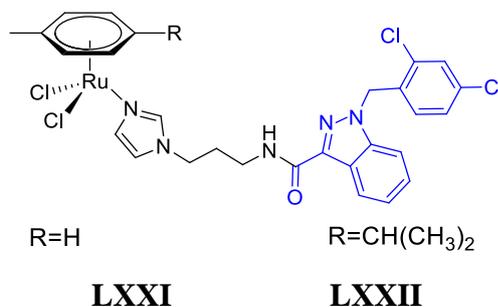


Соединения значительно активней RАРТА-Т и проявляют схожую цитотоксичность с исходным хлорамбуцилом. В то же время на резистентной к цисплатину линии показывают большую активность, чем хлорамбуцил. Замена лиганда рта на фосфорный, содержащий фрагмент глюкозы не приводит к существенному увеличению активности соединений [94].



Соединения **LXVIII-LXX** были предложены, исходя из предположения, что органический фрагмент алкилирует ДНК, а металлоорганический – способен связываться с белками. Масс-спектрометрическое исследование связывания с модельными соединениями (убиквитин и этилгуанин) показывает, что соединения являются бифункциональными агентами. Фрагмент хлорамбуцила алкилирует этилгуанин, а рутениевый способен координировать как этилгуанин, так и связываться с убиквитином [94].

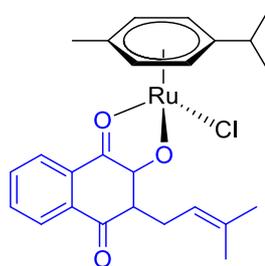
Ещё одним примером введения биологически активного лиганда в структуру RАРТА являются два производных лонидамина. Лонидамин является селективным ингибитором гликолиза в раковой клетке и ингибирует митохондриально-связанную гексокиназу. Лонидамин находится на различных стадиях клинических испытаний в качестве противоопухолевого агента в комбинации с другими препаратами.



Взаимодействием хлорангидрида с N-аминопропилимидазолом получен лиганд, который введен в реакцию с соответствующим димерным комплексом **XLIX** и **XLIX**. Два производных RАРТА, в которых фосфорный лиганд замещен на гибридный на основе лонидамина (**LXXI** и **LXXII**), показывают высокую активность *in vitro* на клетках глиобластомы человека и мало токсичны по отношению к здоровым первичным клеткам мозга [95].

Лапачол (2-гидрокси-3-(3-метилбут-2-ен-1-ил)нафтален-1,4-дион) обладает противораковыми свойствами и был исследован в клинических испытаниях для борьбы с некоторыми видами рака [96]. Его механизм действия, как предполагают, включает

образование активных метаболитов кислорода, воздействие на ДНК и запуск апоптоза. Лапачол является бидентатным анионным O,O-хелатным лигандом и образует пятичленный цикл при координации к атому металла. На его основе было получено металлоорганическое соединение **LXXIII** – аналог RAPTA-C, которое легко подвергается гидролизу с заменой хлора на молекулу воды.

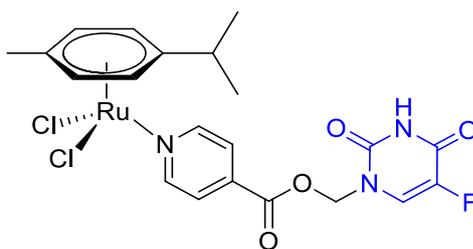


**LXXIII**

Соединение получали взаимодействием лапачола с димером **XLIX**. Соединение протестировано на ряде клеточных линий рака человека *in vitro* и показывает антипролиферативную активность в микромолярном диапазоне концентраций, сравнимую с активностью лапачола. По-видимому, органический фрагмент вносит основной вклад в цитотоксичность. Интересно, что на резистентной линии рака прямой кишки HCT-116 соединение показало большую активность, чем исходный органический лиганд, а исследования клеточного цикла регистрируют обрыв в фазе G2/M [97].

5-фторурацил - противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонистов пиримидинов, конкурентно ингибирует фермент тимидилатсинтетаза, блокирует синтез ДНК и встраивается в структуру РНК, таким образом останавливая клеточное деление. Ввиду ряда побочных эффектов действия на систему желудочно-кишечного тракта и костного мозга он имеет ограниченное применение [98].

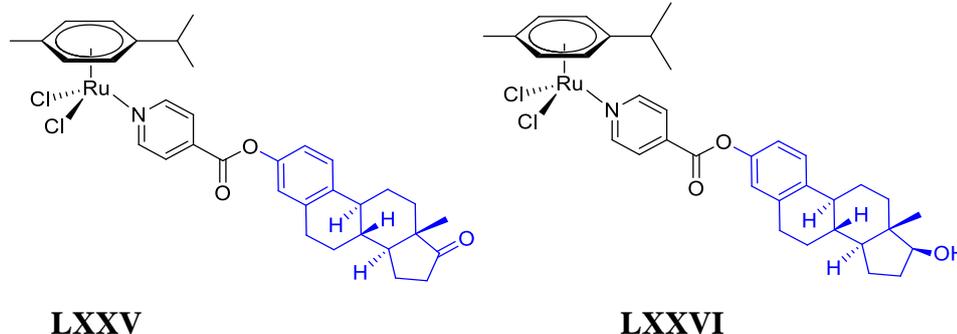
Изоникотиновую кислоту используют в качестве исходного соединения для синтеза ряда лекарственных препаратов. На основе двух соединений был получен лиганд 5-фторурацила-1-метил изоникотинат, который был введен в реакцию с димером рутения **XLIX**. Было получено соединение **LXXIV** и исследовано на антипролиферативную активность по отношению к клеткам рака человека.



**LXXIV**

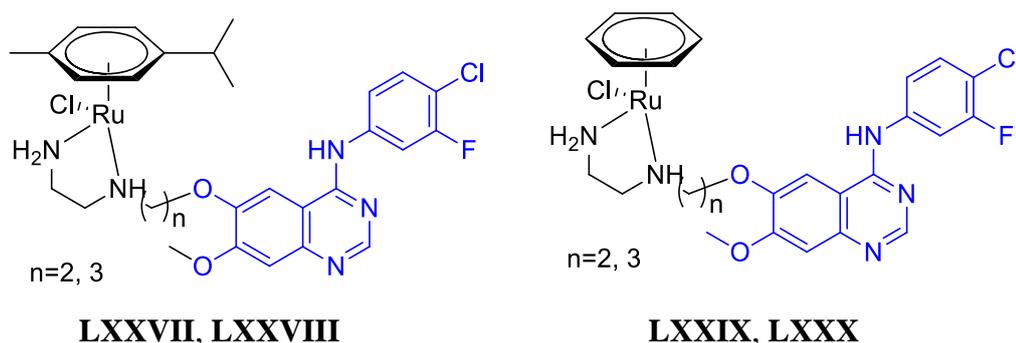
Лиганд и металлоорганическое производное **LXXIV** значительно менее токсичны, чем 5-фторурацил и не проявляют активности на клетках промиелоцитарного лейкоза. Интересно, что соединение **LXXIV** показывает большую активность по сравнению с лигандом в случае клеток рака печени [99].

Другая серия соединений-аналогов RAPTA с фрагментом изоникотиновой кислоты была получена введением фрагмента стероида (**LXXV** и **LXXVI**).



Соединения **LXXV** и **LXXVI** показали низкую аффинность к эстрогенному рецептору ER $\alpha$ . Введение рутениевого фрагмента лишь незначительно увеличивает антипролиферативную активность *in vitro* на линиях гормонзависимого рака молочной железы MCF-7 и рака шейки матки KB-VI. Соединение на основе эстрогена показывает в 3-8 раз большую активность, по сравнению с аналогом эстрадиола [100].

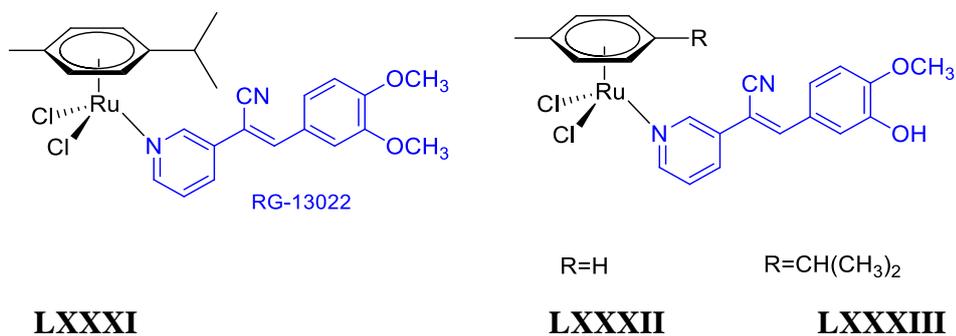
Гефитиниб – первый ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) тирозинкиназы, используется для лечения немелкоклеточного рака легкого. Металлоорганические соединения типа RAPTA с различными ареновыми фрагментами (**LXXVII**, **LXXVIII**, **LXXIX** и **LXXX**) проявляют большую по сравнению с гефитинибом активность в ингибировании EGFR [101, 102].



Соединение **LXXIX** с фрагментом бензола обладает наибольшей антипролиферативной активностью на линии клеток рака молочной железы MCF-7 и рака шейки матки HeLa. Более активно по сравнению с гефитинибом, RAED и цисплатином [101, 102].

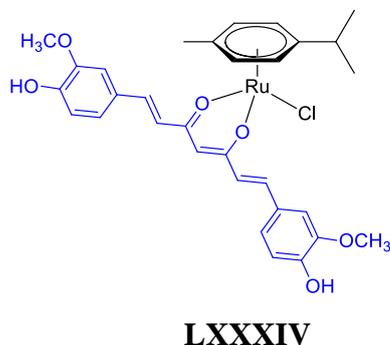
Соединение RG-13022 – нефенольный аналог тирфостина, который ингибирует рецептор эпидермального фактора роста (EGF) тирозинкиназы, эффективно ингибирует

пролиферацию, стимулируемую EGF, и рост опухоли *in vivo* [103]. Два ингибитора тирозинкиназной активности рецептора эпидермального фактора роста, содержащие в своей структуре пиридиновый фрагмент, были введены в реакцию с димерами Ru **XLIX** или **XLIX**. Диметоксипроизводное проявляет незначительную антипролиферативную активность и координация к рутениевому центру приводит к уменьшению активности **LXXXI**. Два производных **LXXXII** и **LXXXIII** с о-гидроксильным проявляют высокую антипролиферативную активность, существенно большую, чем исходный лиганд. Наибольшую активность на линии карциномы молочной железы с множественной лекарственной резистентностью и EGFR(+) MCF-7/Торо проявляет соединение **LXXXIII** [104].



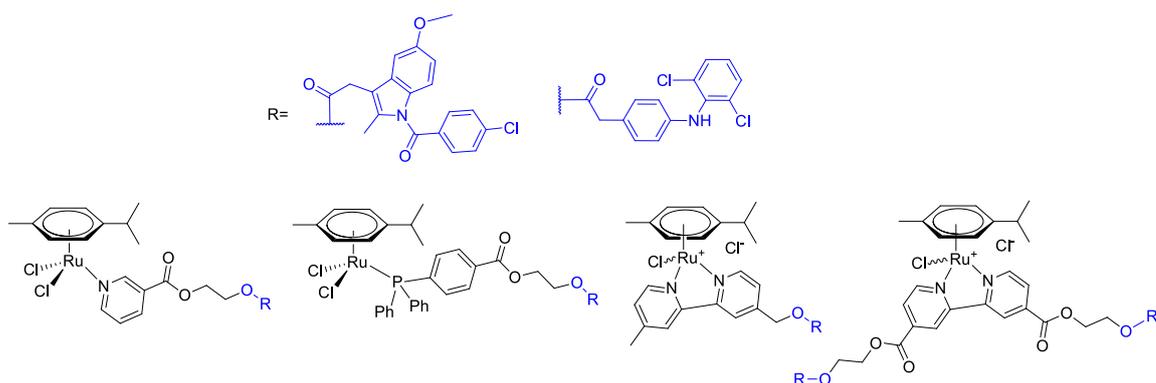
Куркумин – природное соединение, и в настоящее время интенсивно исследуется в качестве потенциального лекарственного средства, в частности, в качестве противоопухолевого препарата для терапии некоторых форм рака. Соединение способно селективно вызывать апоптоз раковых клеток *in vitro* [105].

Куркумин относится к классу β-дикетонатов, которые являются хелатирующими агентами. На его основе было получено металлоорганическое соединение **LXXXIV**, взаимодействием с димером **XLIX**, которое показало высокую активность *in vitro* на линии рака прямой кишки [106].



Показано также что нестероидные противовоспалительные препараты проявляют антипролиферативную активность и в комбинации могут усиливать действие некоторых противораковых лекарств. Их активность связана с ингибированием циклооксигеназы (COX). Индометацин и диклофенак являются ингибиторами COX-2, на их основе был

получен ряд аналогов RАРТА-С с координацией лиганда через пиридиновый (**LXXXV**, **LXXXVI**) или фосфорный фрагмент (**LXXXVII**, **LXXXVIII**) [107].



**LXXXV**, **LXXXVI**

**LXXXVII**, **LXXXVIII**

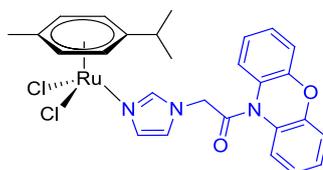
**LXXXIX**, **XC**

**XCI**, **XCII**

Были также получены бидентатные лиганды на основе N,N'-бипиридинов как с одним, так и с двумя органическими фрагментами (**LXXXIX**, **XC**, **XCI** и **XCII**). Соединения на основе индометацина с монодентатными лигандами (**LXXXV** и **LXXXVII**) проявляют активность, сравнимую с индометацином. Все полученные соединения на основе диклофенака (**LXXXVI**, **LXXXVIII**, **XC** и **XCII**) являются более активными, чем исходный лекарственный препарат.

Интересно, что в обоих случаях существенное увеличение активности наблюдается при переходе к металлоорганическим соединениям на основе бидентатных лигандов. Данные соединения (**LXXXIX**, **XC**, **XCI** и **XCII**) проявляют высокую антипролиферативную активность *in vitro* на линии рака молочной железы A2780 и являются менее токсичными по отношению к условно нормальным клеткам HEK-293. Металлоорганические соединения с двумя фрагментами ингибитора циклооксигеназы (**XCI**, **XCII**) показывают наибольшую активность и высоко эффективны по отношению к линии A2780 с резистентностью к цисплатину [107].

Для преодоления проблемы множественной лекарственной устойчивости в структуру соединения Ru(II) был введен известный ингибитор Р-гликопротеина, повышенная экспрессия которого наблюдается в ряде раковых клеток, – аналог феноксазина координацией через имидазольный линкер. Металлоорганическое соединение **XCIII** также является ингибитором Р-гликопротеина и селективно по отношению к раковым клеткам [108].



**XCIII**

### 1.3.4. Методы функционализации комплексов Ru(III)

Синтетические подходы модификации соединений Ru(III) для получения аналогов NAMI-A включают координацию органической молекулы, содержащий имидазольный или пиридиновый фрагмент, к атому металла. Однако широкий класс уже полученных соединений не содержит биологически активных молекул и лишь ограниченное количество работ посвящено комплексам с антипролиферативной активностью [109, 110].

Общий метод синтеза аналогичен синтезу NAMI-A и включает взаимодействие *бис*-ДМСО комплекса с имидазольным или пиридиновым лигандом с замещением одной молекулы ДМСО или с этилендиаминовым производным с вытеснением одного экваториального лиганда хлора (Схема 12).

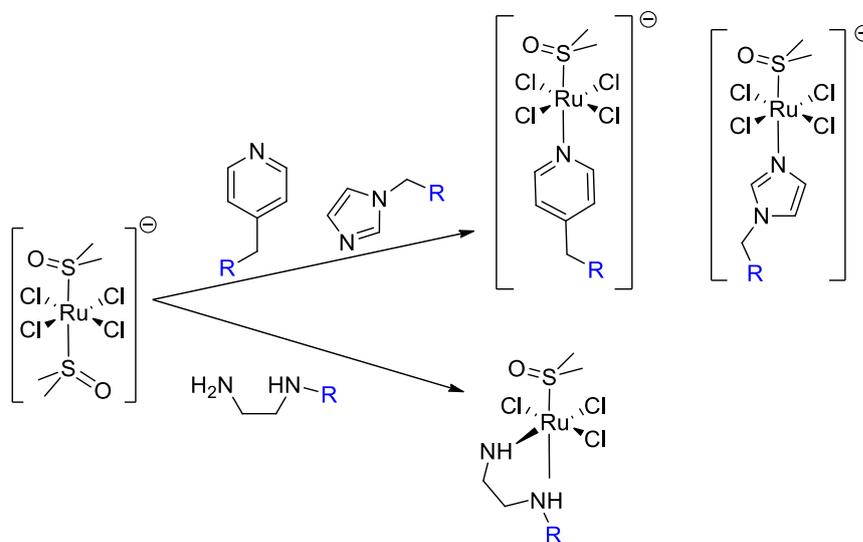
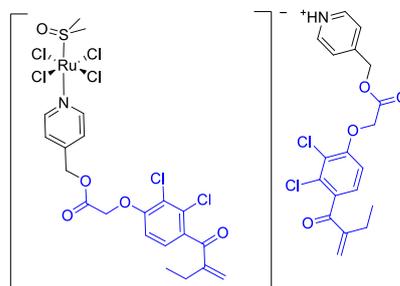


Схема 12. Синтез комплексов Ru(III).

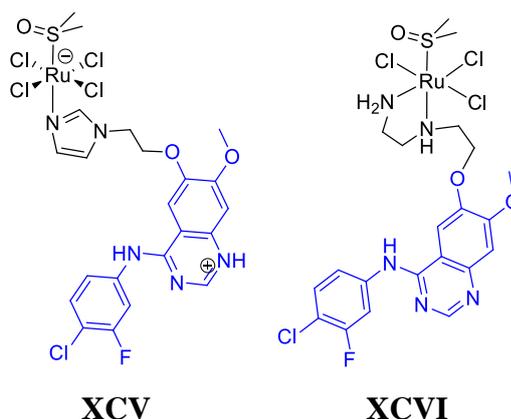
Фрагмент этакриновой кислоты был введен в комплекс Ru(III) посредством координации через пиридиновый фрагмент. Так получено соединение **XCIV** – аналог NAMI-A, которое менее активно, чем аналогичные соединения Ru(II) [89-91].



**XCIV**

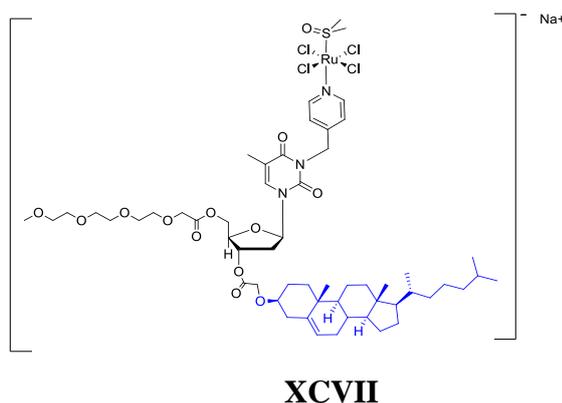
Фрагмент gefitiniba, ингибитора рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) тирозинкиназы, введен в структуру Ru(III) через имидазольный лиганд, а также модификацией бидентатного этилендиаминового лиганда. Комплекс на основе имидазола **XCv** показал наибольшую активность в ингибировании рецептора эпидермального

фактора роста (EGFR), однако он нетоксичен по отношению к линии рака молочной железы MCF-7 как в присутствии, так и в отсутствие эндогенного эпидермиального фактора роста.



Наибольшей антипролиферативной активностью обладает производное на основе этилендиаминового лиганда **XCVI**. При этом его активность зависит от эпидермиального фактора роста и в его присутствии аналогична активности gefitiniba [111, 112]. Кроме того данный комплекс проявляет активность большую, чем аналогичные производные аналоги RAPTA [101].

Фрагмент холестерина был включен в комплекс Ru(III) через нуклеозидный остаток посредством координации пиридинового линкера к атому рутения (**XCVII**). Исходный лиганд является нетоксичным. Комплекс **XCVII** был конъюгирован в двойной липидный слой и антипролиферативная активность агрегата была исследована на клетках рака человека *in vitro*. Полученный комплекс **XCVII** в 30 раз более активен, чем аналог NAMI-A с пиридином, не токсичен по отношению к условно нормальным клеткам HaCaT [113].



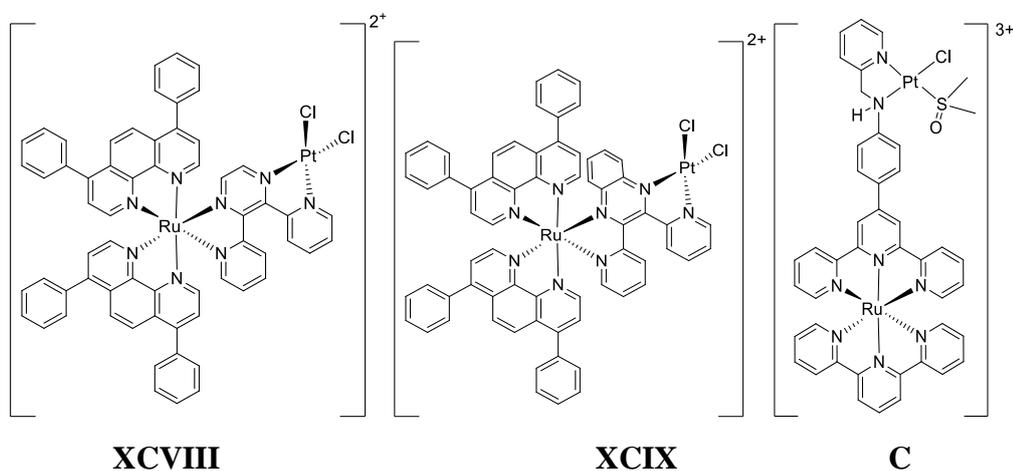
#### 1.4. Гетерополиядерные соединения платины и рутения

Чтобы преодолеть недостатки платиновых и рутениевых противоопухолевых соединений был предложен метод комбинации в одной молекуле двух или более атомов металлов. Предполагается, что полиядерные комплексы с различными металлами (гетерополиядерные) могут потенциально проявлять синергизм действия, таким образом

иметь большее воздействие на биологические мишени, чем индивидуальные комплексы отдельно.

Однако исследования в области бифункциональных гетерополиядерных соединений Pt-Ru с цитостатическими и антимагистатическими свойствами – только зарождающаяся область. Лишь небольшое количество работ посвящено данному направлению, однако уже полученные результаты являются обнадеживающими. Например, многие полиядерные платиновые соединения проявляют уникальные свойства и по иному механизму взаимодействуют с ДНК по сравнению с цисплатином [114-116].

Большинство гетерополиядерных соединений Pt(II)-Ru(II) получены на основе бипиридинов, трипиридинов и бидентантных пиридинов. Показано, что некоторые гетерополиядерные соединения Pt(II) и Ru(II) фотоиндуцируемо связываются с молекулой ДНК (**XCVIII**) [115].



Исследование соединений **XCVIII-C** показало их способность ковалентно связываться с ДНК и фотоиндуцируемо приводить к её расщеплению. Данные гелевого электрофореза в опытах с линейной ДНК показывают, что комплекс ковалентно связывается через структуру цис-PtCl<sub>2</sub>, аналогичную цисплатину. Исследования фотолиза в присутствии модельных плазмидов ДНК указывают на существенную фоточувствительность соединений, которые могут быть рассмотрены в качестве агентов для расщепления ДНК. Комплексы связываются с ДНК при комнатной температуре в отсутствие освещения, а при облучении длиной волны 455 нм в течение 1 часа происходит расщепление ДНК [117].

Комплекс **C** обратимо связывается с ДНК однако не посредством интеркаляции, а за счёт электростатических взаимодействий. При этом не происходит ковалентного связывания с гуанином, в отличие от цисплатина. Соединение **C** одинаково эффективно ингибирует пролиферацию *in vitro*, как в случае цисплатин чувствительной, так и цисплатин-резистентной линии клеток рака молочной железы. При этом аналогичные



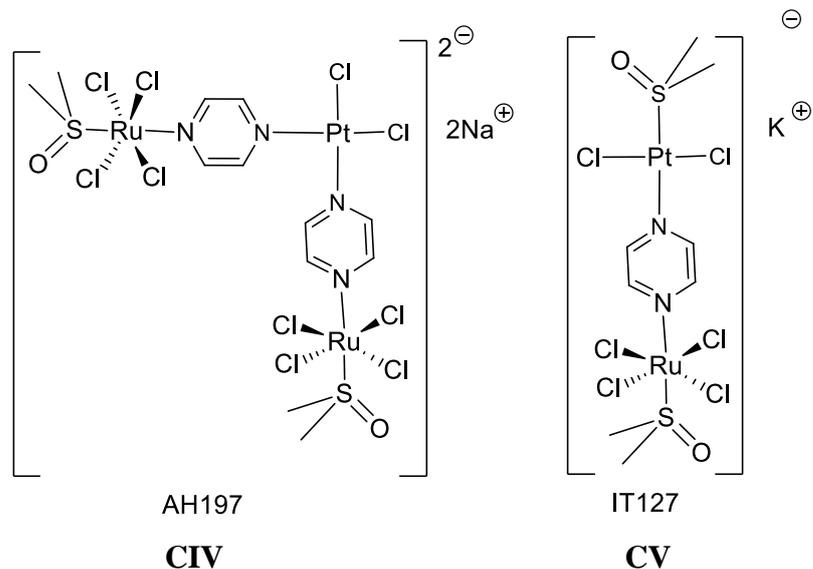
Соединения были получены взаимодействием производного оксоплатина с аксиальным лигандом 3-(пиридин-3-ил)пропионатом с соответствующим димером (Схема 13). На ряде клеточных линий соединения **СI-СIII** показывают активность до 30 раз выше, чем у цисплатина и высоко эффективны на линиях раковых клеток с резистентностью к цисплатину. Комплекс **СII** проявляет аналогичную активность как на линии клеток чувствительной, так и с резистентностью к цисплатину. Соединения показали значительно меньшую токсичность по отношению к здоровым фибробластам. Исследование подвижности клеток метастазирующего рака молочной железы показало высокую антиметастатическую активность рутплатина **СIII** [114].

Для объяснения механизма действия данного класса соединений изучено влияние изменения клеточного цикла при действии рутплатина **СIII** на клетках рака молочной железы A2780 и A2780R. Комплекс **СIII** в концентрации 0.5  $\mu\text{M}$  мгновенно останавливает клеточный цикл в фазе G<sub>2</sub>/M (59%), а при обработке 2 и 5  $\mu\text{M}$  раствором в фазе S (62 и 65% соответственно). В случае цисплатин-резистентной линии вне зависимости от концентрации обрыв цикла происходит в фазе S. Соединение **СIII** так же в большей степени воздействует на репликацию по сравнению с цисплатином, подавляя ее на 87%. Таким образом высокая активность рутплатина может быть связана с ингибированием репликации. Также комплекс **СIII** индуцирует как апоптоз, так и некроз более эффективно, чем цисплатин. Вероятно, соединение **СIII** характеризуется отличным от цисплатина механизмом действия [114].

Первый трёхядерный комплекс, совмещающий подходы платиновой и рутениевой терапии, был получен и протестирован на связывание с молекулой ДНК [116]. Данное соединение состоит из Pt(II) центра, схожего с цисплатином и двух связанных с ним через пиразол фрагментов Ru(III) структурно напоминающих NAMI-A.

Известно, что цисплатин связывается с гуаниновыми основаниями двухцепочечной ДНК, что приводит к снижению электрофоретической подвижности молекулы ДНК. Полученный трёхядерный комплекс **СIV** оказывает большее воздействие на подвижность, чем цисплатин в той же концентрации. Соединение проявляет схожую с цисплатином антипролиферативную активность *in vivo* на линиях рака молочной железы, немелкоклеточного рака лёгкого и лейкемии и более эффективно по сравнению с KP1019 [116]. Наиболее интересные результаты соединение показало на линии рака прямой кишки. Комплекс показывает активность в 10 раз превышающую активность цисплатина и KP1019 [116]. Позднее был получен биядерный комплекс **CV** схожего строения [114]. Для оценки противоопухолевых и антиметастатических свойств комплексов был изучен эффект воздействия на подвижность клеток рака человека и

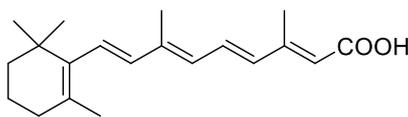
электрофоретическая подвижность ДНК. Оба соединения обладают большей активностью в ингибировании подвижности клеток, чем NAMI-A. Трёхядерный комплекс **CIV** показывает активность, в 100 раз превышающую активность NAMI-A [114].



### 1.5. Воздействие на ретиноидные X рецепторы и гликолиз как перспективные мишени для поиска новых противоопухолевых соединений

Ретиноиды – семейство сигнальных молекул, которые близки по структуре витамину А – ретинолу. Ретиноиды включают концевую циклическую группу, концевую полярную группу и связывающую их полиеновую цепь [119].

Дефицит витамина А приводит к гиперплазии, метаплазии и дисплазии тканей, в том числе, к предраковым поражениям и в конечном счете, к новообразованиям. Клинические испытания витамина А в терапии некоторых предраковых поражений показали положительный результат, однако это требовало высоких доз, что приводило к гипервитаминозу. Противораковая активность также была обнаружена для метаболита витамина А – полностью *транс*-ретиноевой кислоты **CVI** [120].

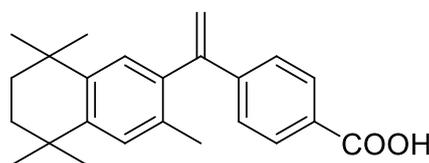


**CVI**

Изучение механизмов действия ретиноидов привело к открытию ядерных рецепторов ретиноевой кислоты. Шесть ядерных рецепторов подразделяют на два класса: ядерные рецепторы ретиноевой кислоты ( $\text{RAR}\alpha$ ,  $\text{RAR}\beta$ ,  $\text{RAR}\gamma$ ) и ядерные X рецепторы ( $\text{RXR}\alpha$ ,  $\text{RXR}\beta$ ,  $\text{RXR}\gamma$ ), каждый из которых кодируется разными генами [121]. Семейство RAR активируется как полностью *транс*-ретиноевой кислотой, так и 9-*цис*-ретиноевой кислотой, в то время как RXR активируются исключительно 9-*цис*-ретиноевой кислотой.

Ядерные рецепторы – лиганд-зависимыми транскрипционными факторы, которые связываются со специфическими регуляторными элементами ДНК в промоторе или вблизи генов мишеней приводящих к транскрипции или репрессии [122].

Наиболее удачным примером применения противораковой активности ретиноидов является лечение острого промиелоцитарного лейкоза (APL), подтипа острого миелоцитарного лейкоза. Причиной APL является хромосомальная транслокация, ведущая к соединению гена рецептора ретиноевой кислоты (RAR $\alpha$ ) с геном опухолевого супрессора PML [123]. Однако, APL – уникальный тип рака, который поддается дифференцированной терапии ретиноевой кислотой. Полностью *транс*-ретиноевая кислота **CVI** вызывает ремиссию острого промиелоцитарного лейкоза, индуцируя дифференциацию промиелоцитов [124].



**CVI**

Рексиноид бексаротен (**CVII**) – агонист RXR, является высокоэффективным терапевтически агентом и используется в клинической практике в лечении кожной T-клеточной лимфомы [8, 9].

Продолжаются клинические испытания бексаротена в комбинации с другими препаратами [125]. Во второй фазе клинических испытаний у пациентов с псориазом, бексаротин показал снижение пролиферации и воспаления и повысил дифференцировку клеток кожи [126, 127]. Показана эффективность применения бексаротена для лечения злокачественных заболеваний щитовидной железы [128].

Продолжаются исследования возможности применения бексаротина в терапии немелкоклеточного рака лёгкого (NSCLC). Хотя клинические данные и данные II фазы клинических испытаний показали, что совместное применение бексаротина с платиновой химиотерапией в лечении NSCLC может улучшить общую выживаемость [129], Фаза III клинических испытаний подобные данные не подтвердила [130].

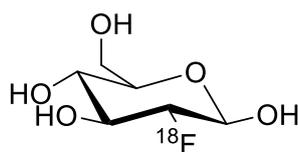
В результате злокачественной трансформации клетки приобретают ряд особенностей, которые позволяют им выживать и независимо размножаться, давая начало опухоли. Одним из важнейших признаков раковых клеток является трансформация их метаболизма, при которой происходит переход к гликолитическому способу получения энергии. Подобное явление называется аэробный гликолиз. Гликолиз – это серия метаболических процессов, посредством которых одна молекула глюкозы превращается в

две молекулы пирувата. Последовательностью из трёх реакций, катализируемых гексокиназой (HK), фосфоглюкозоизомеразой (PGI) и фосфофруктозокиназой (PFK) с затратой двух молекул АТФ глюкоза превращается в фруктозо-1,6-бисфосфат, который затем в несколько стадий превращается в пируват, с выделением четырёх молекул АТФ и двух молекул NADH [131].

В условиях недостатка кислорода,  $\text{NAD}^+$  регенерируется из NADH восстановление пирувата до молочной кислоты, катализируемым лактатдегидрогеназой (LDH). В аэробных условиях пируват может в дальнейшем быть окислен до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в митохондриях в цикле трикарбоновых кислот (ТСА) и дыхательной цепи, дающих большее количество АТФ [131].

Явление перехода к гликолитическому способу получения энергии было впервые отмечено Отто Варбургом в 30-е годы XX века и подтверждено в исследованиях различных типов опухолей. Показано, что по сравнению с нормальными клетками злокачественные клетки показывают высокую гликолитическую активность даже при наличии достаточного количества кислорода, и этот феномен считается основным метаболическим изменением в злокачественном преобразовании или «особенностью раковых клеток» [132].

Предложено несколько механизмов, которые влияют на энергетический обмен и, таким образом, вносят свой вклад в эффект Варбурга. Механизмы включают: митохондриальные дефекты, адаптацию к гипоксии среды раковых тканей, онкогенные сигналы и сбои экспрессии некоторых ферментов. Безусловно, биохимические и молекулярные механизмы, приводящие к росту анаэробного гликолиза в раковых клетках, являются комплексными и могут быть связаны с несколькими факторами.



**CVIII**

Повышенную гликолитическую активность раковых клеток исследователи используют в диагностических целях. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием 2-дезоксид-2( $^{18}\text{F}$ )-фтор-D-глюкозы (CVIII), позволяет отслеживать существенное увеличение захвата глюкозы в опухолевых клетках по сравнению с нормальными тканями [133].

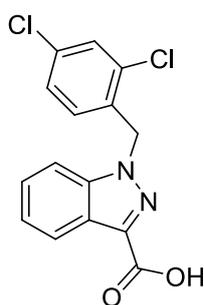
Интенсивный синтез и секреция молочной кислоты приводят к пониженной кислотности [134]. Кислая среда губительна для нормальных клеток, в то время как раковые клетки к ней приспособлены [135].

«Эффект Варбурга», проявляется и в нормальных клетках, при их интенсивной пролиферации, например у лимфоцитов и эмбриональных клеток [136]. Хотя аэробный путь более эффективен, гликолитическое расщепление глюкозы до молочной кислоты осуществляется с большей скоростью, что и является важным фактором для пролиферирующих клеток [137]. Однако, по-видимому, это не главная причина, почему пролиферирующие клетки обладают высоким уровнем аэробного гликолиза, как показывают многочисленные исследования, митохондрии – это основной источник клеточной АТФ в большинстве линий раковых клеток и тканей [138].

Таким образом, повышенный уровень гликолиза является одной из основных особенностей раковых клеток и основным источником энергии. Использование гликолиза в качестве ключевого звена для лечения рака кажется привлекательным на первый взгляд, так как ферменты, лежащие в его основе, являются потенциальными мишенями. Однако, чтобы определённый фермент стал достойным кандидатом для терапии рака, он должен обладать различными активностями в раковых и нормальных клетках.

Одним из таких ферментов является митохондриально-связанная гексокиназа НКII. НКII играет важную роль в инициации и поддержании высоких скоростей гликолиза в быстро растущих опухолях. Большинство раковых клеток показывают высокий уровень экспрессии НКII [131]. АТФ-зависимое фосфорилирование глюкозы с образованием глюкозо-6-фосфата (G-6-P) – это первая и скорость-лимитирующая стадия гликолиза, которая катализируется гексокиназой II.

Ингибиторы НКII показывают высокую активность в терапии рака [139]. Одним из эффективных ингибиторов НКII является производное индазол-3-карбоновой кислоты – лонидамин (СІХ).



**СІХ**

Лонидамин обладает антисперматогенным и противоопухолевым действием. Препарат влияет на энергетический метаболизм и подавляет потребление кислорода [7] как в нормальных, так и в злокачественных тканях. Лонидамин не индуцирует значительные изменения в цитоплазматической структуре и в ядре, в то время как митохондрии претерпевают серьёзные изменения. Он стимулирует производство лактата в обычных и

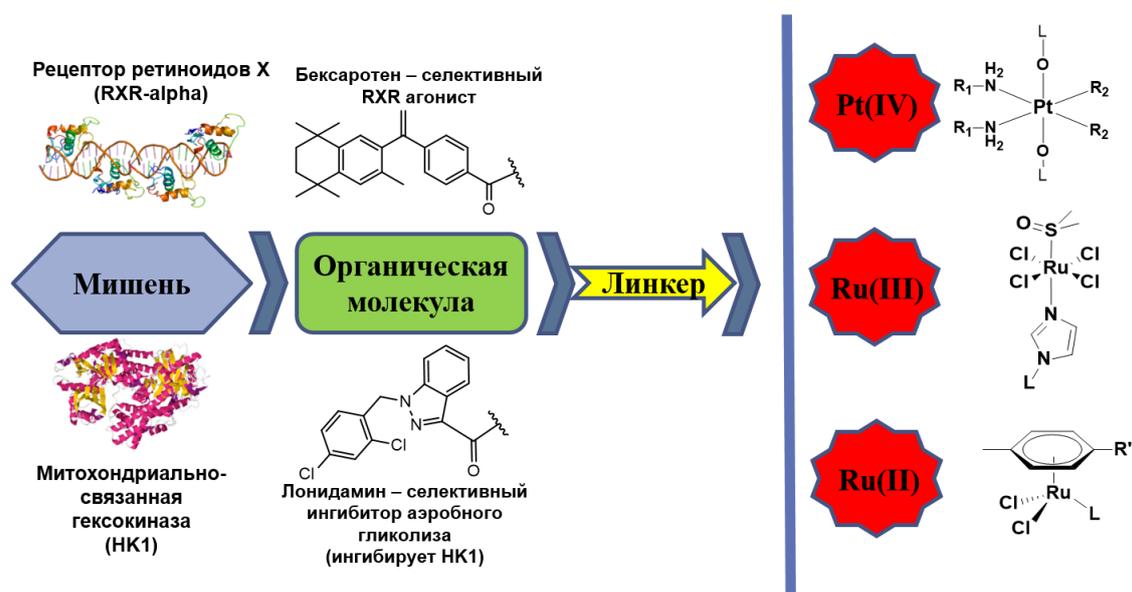
ингибирует гликолиз в опухолевых клетках. Такое избирательное действие лонидамина связано с ингибированием митохондриально-связанной гексокиназы, которая присутствует в значительном количестве в наружной мембране митохондрий опухолевых клеток [140].

В фазе I и II клинических испытаний показано, что лонидамин не оказывает токсических эффектов химиотерапевтических агентов, таких как гематологическая токсичность. Основными побочными эффектами являются миалгия, тестикулярная боль и дискомфорт в области желудка [141, 142]. Он не провоцирует нарушений неврологического характера, такие как синдром дефицита концентрации внимания и внутричерепная гипертензия [143]. Положительные результаты наблюдаются при терапии рака лёгкого, почечной карциноме, раке молочной железы и предстательной железы [144]. Лонидамин успешно прошел III фазу клинических испытаний в лечении рака молочной железы [145, 146].

В данной работе для увеличения противоопухолевой активности соединений Pt и Ru в качестве вводимых органических молекул были выбраны лонидамин и бексаротен.

## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью данной работы является получение, характеристика, изучение физико-химических характеристик и биологической активности новых комплексов Pt(IV) и Ru(III), а также новых металлоорганических соединений Ru(II) с биологически активными лигандами. Лигандное окружение непосредственно влияет на противораковую и антиметастатическую активность комплексов и металлоорганических соединений, а специфичность может быть увеличена посредством связывания с мишень-ориентированными органическими молекулами. В настоящей работе выбраны два фармакологически активных органических соединения – бексаротен и лонидамин (Схема 1).



Схема

### 1. Принцип конструирования соединений Ru и Pt.

Первая часть работы посвящена синтезу и исследованию физико-химических свойств новых соединений платины и рутения. Разработаны подходы к синтезу комплексов Pt(IV) и Ru(III) и металлоорганических производных Ru(II) с лигандами на основе лонидамина и бексаротена, а также гетерополиядерных соединений Ru(II)-Pt(IV). Исследованы важнейшие физико-химические характеристики полученных соединений, а также возможные механизмы их превращений в среде клетки.

Вторая часть работы посвящена исследованию противоопухолевой активности новых соединений и включает оценку *in vitro* цитотоксичности методом МТТ, влияние на накопление в клетке, клеточный цикл и механизм гибели клетки, а также *in vivo* исследование острой токсичности для соединений-лидеров.

Показано, что введение фрагмента фармакологически активного органического соединения в молекулу комплекса, путём непосредственного связывания с Pt(IV) центром, в большинстве случаев приводит к более активным соединениям по сравнению с

производными, в которых фрагмент биологически активной органической молекулы отнесён от Pt центра. Наиболее активными оказались соединения платины - производные лонидамина. Показана зависимость физико-химических свойств и биологической активности соединений рутения и гетероядерных соединений Ru(II)-Pt(IV) от длины линкера. Показано, что введение фрагмента бексаротена и лонидамина в структуры комплексов Ru(III) приводит к увеличению антипролиферативной активности.

## 2.1. Синтез и физико-химические свойства новых соединений

### 2.1.1. Синтез и физико-химические характеристики комплексов Pt(IV) на основе лонидамина

Основной подход, использованный в работе, основан на объединении в одной молекуле структурных единиц – ингибитора гликолиза лонидамина **1** и производных известных фармакофоров на основе Pt(IV) посредством введения органического фрагмента в аксиальное положение комплексов.

Комплексы получены по методу прямого ацилирования гидроксопроизводных Pt(IV) хлорангидридом 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты. По известным методикам получены исходные комплексы **3** [147], **4** [33], **5** [30], **6** [34]. Комплексы **7-10** получали взаимодействием избытка 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбонил хлорида **2**, полученного *in situ* кипячением в хлористом метиле с оксалилхлоридом, с комплексами **3-6** соответственно. В качестве акцептора HCl использовали пиридин. В ходе реакции комплекс **8** осаждается из реакционной смеси в виде белых хлопьев ввиду низкой растворимости в ацетоне.

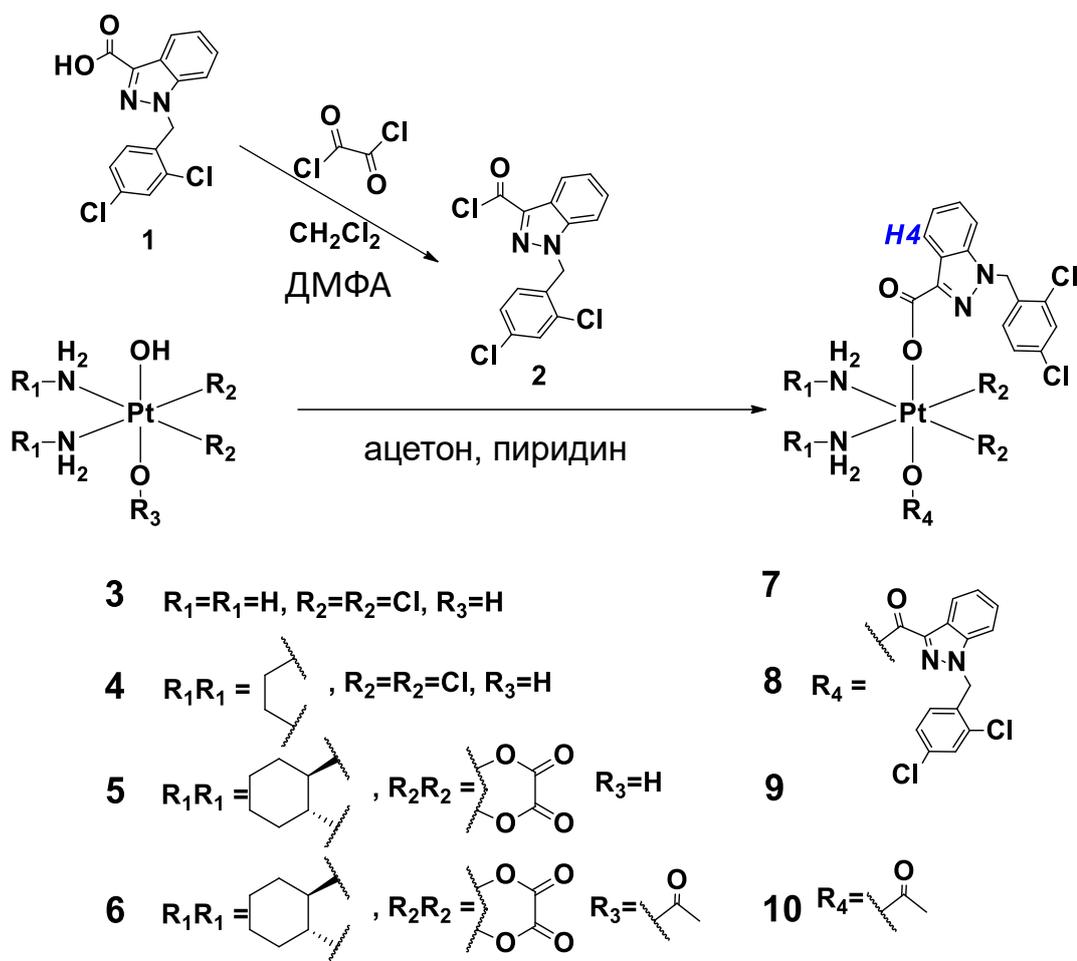


Схема 2. Синтез комплексов Pt(IV) с фрагментом лонидамина в аксиальном положении.

Соединения **7**, **9** и **10** обладают лучшей растворимостью и выпадают после упаривания реакционной смеси до минимального объёма. Полученные вещества промывали эфиром для удаления остатков хлорангидрида, а гидрохлорид пиридина удаляли промыванием водой. Все вещества получены с хорошими выходами (42-71%). Состав, чистота и строение полученных соединений **7-10** подтверждены данными элементного анализа, масс-спектрометрии ИЭР и ЯМР спектроскопии.

Строение новых комплексов платины установлена с использованием ЯМР спектроскопии  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{15}N$  и  $^{195}Pt$ . Полное соотнесение сигналов произведено с использованием корреляционной спектроскопии ЯМР  $^1H^1H$  COSY,  $^1H^{13}C$  HSQC,  $^1H^{13}C$  HMBC и  $^1H,^{15}N$  COSY комплексов **7-10** (Рис. 1).

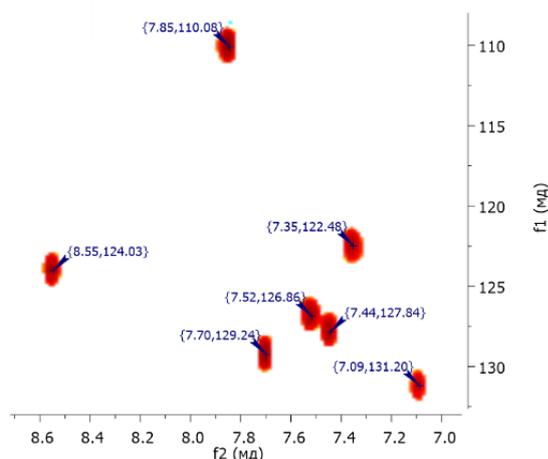


Рис. 1. ЯМР спектр  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  HSQC комплекса **8** (ароматическая область).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **7-10** наблюдается смещение сигнала протона в четвёртом положении индазольного фрагмента (8.38, 8.55, 8.07 и 8.02 м.д.) по сравнению с лонидамином (8.13 м.д.). Для остальных протонов группы лонидамина фрагмента не наблюдаются значительные изменения химических сдвигов.

Также в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **7-9** наблюдается один набор сигналов, соответствующих фрагменту лонидамина, интегрируемых с протонами экваториального центра Pt в соотношении 2:1 (Рис. 2), что подтверждает образование бис-замещенного комплекса с двумя молекулами лиганда в аксиальных положениях.

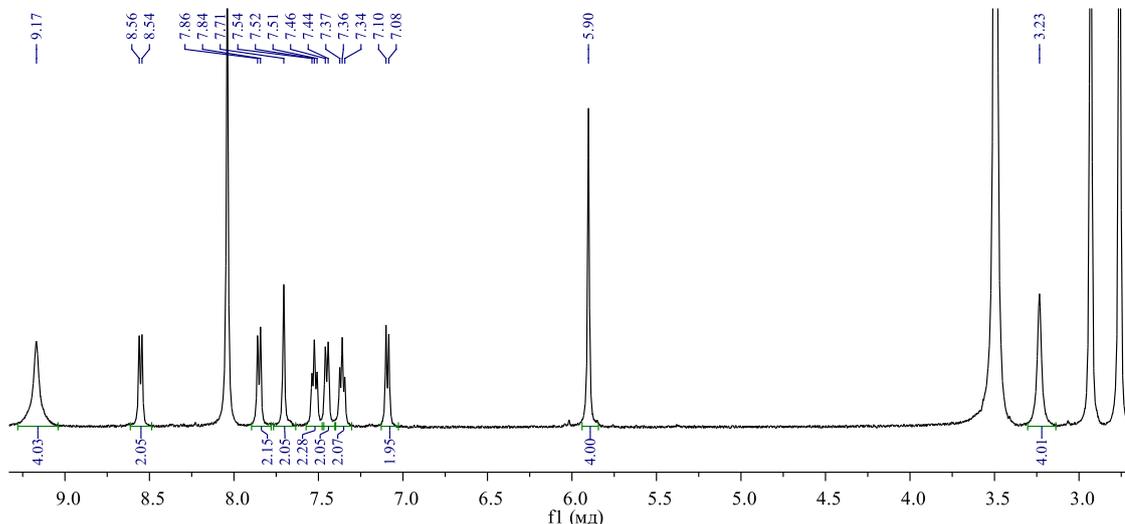


Рис. 2. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса **8**.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  комплексов **7-10** наблюдается смещение сигнала карбонильной группы (169.5, 170.7, 169.6 и 169.9 м.д.) по сравнению с лонидамином (163.7 м.д.), что свидетельствует о координации к атому платины.

Химические сдвиги в спектрах  $^{195}\text{Pt}$  чувствительны к степени окисления атома металла, природе донорных атомов и геометрии платинового центра. Исследование

координационной сферы центра Pt(IV) с использованием метода ЯМР спектроскопии на ядрах  $^{195}\text{Pt}$  хорошо описано в литературе и показано, что природа донорного атома лигандов оказывает существенное влияние на химический сдвиг в спектрах ЯМР  $^{195}\text{Pt}$ . При этом природа карбоксилата в аксиальном положении несущественно влияет на резонанс в ЯМР  $^{195}\text{Pt}$  [38, 148-151].

Для соединений **7** и **8** в спектре ЯМР  $^{195}\text{Pt}$  наблюдаются сигналы с химическим сдвигом  $\delta = 2842$  и  $2633$  м.д., что указывает на образование комплекса типа  $\text{Pt(IV)Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ , а для комплексов **9** и **10**  $\delta = 3235$  и  $3240$  м.д., что указывает на образование комплекса состава  $\text{Pt(IV)N}_2\text{O}_4$  (Рис. 3). Наличие единственного сигнала в спектре, значения химических сдвигов и их изменение по сравнению с исходными соединениями (например, для **3**  $\delta = 860$  м.д. [152], для **5**  $\delta = 1310$  м.д. [153]) указывают на образование комплексов Pt(IV) с известным лигандным окружением и подтверждают координацию лиганда в аксиальном положении.

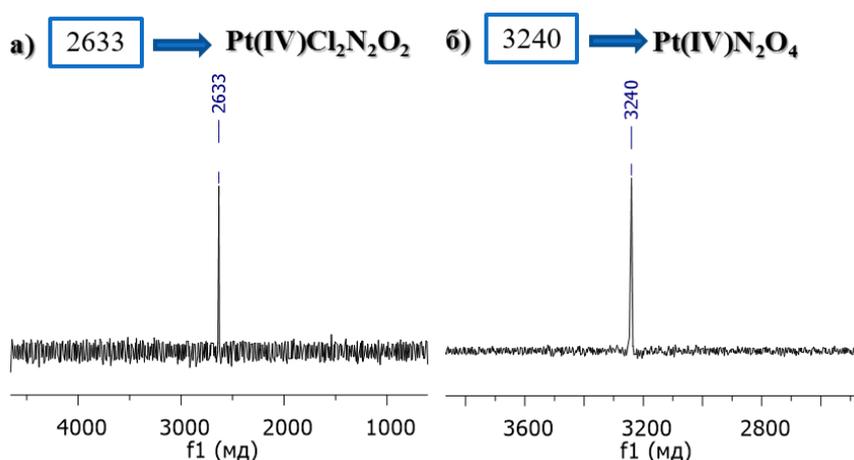


Рис. 3. Спектры ЯМР  $^{195}\text{Pt}$  комплексов **8** (а) и **10** (б).

ЯМР спектроскопия на ядрах  $^{15}\text{N}$  также является эффективным методом изучения химической структуры комплексов Pt(IV). Несмотря на низкое содержание изотопа  $^{15}\text{N}$  (спин  $\frac{1}{2}$ ) равное 0.37%, значения химических сдвигов можно определить с использованием спектров  $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$  COSY. Комплекс **7** характеризуется химическим сдвигом  $\delta = -40.6$  м.д. в ЯМР спектре  $^{15}\text{N}$  для  $\text{NH}_3$  группы, что согласуется с данными для карбоксилатов Pt(IV) аналогов цисплатина [150], а также незначительно отличается от резонанса исходного соединения **3** ( $\delta = -37.4$  м.д. [154]). Для комплексов **8-10** наблюдаются сигналы ядер атомов N аминогрупп в области от  $-7.6$  до  $-3.7$  м.д., характерные для аминов координированных к платиновому центру [150]. При этом для комплексов **9** и **10** наблюдаются два сигнала атомов азота аминогрупп, которые не являются эквивалентными (Рис. 4).

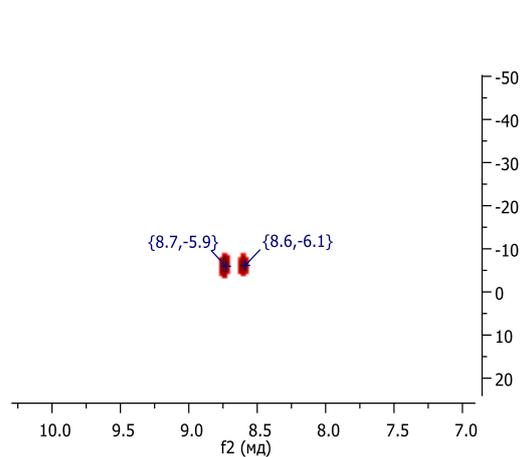


Рис. 4.  $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$  COSY комплекса **9**.

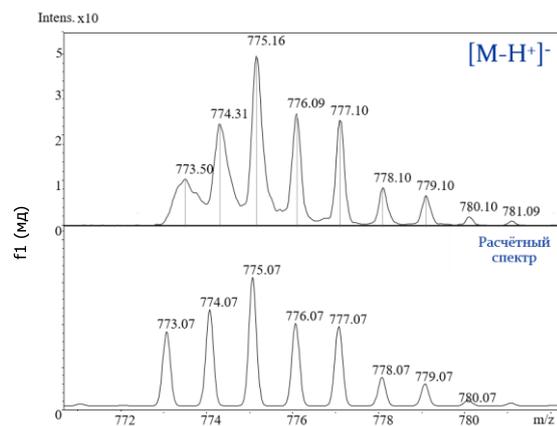


Рис. 5. Масс-спектр ИЭР комплекса **9**.

В масс-спектрах ИЭР комплексов **7-10** в метаноле наблюдаются наиболее интенсивные пики, соответствующие сигналам  $[\text{M} + \text{H}^+]^+$  (положительные ионы) и  $[\text{M} - \text{H}^+]^-$  (отрицательные ионы), и согласующиеся с предсказанным изотопным распределением, что подтверждает молекулярную формулу полученных соединений (Рис. 5).

Молекулярная структура комплекса **9** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 6). Монокристалл был получен из смеси ацетона с диэтиловым эфиром. Длины связей и углы в молекулярной структуре комплекса **9** представлены в Таблице 1. Кристаллографические данные и детали расшифровки структуры в Таблице 2.

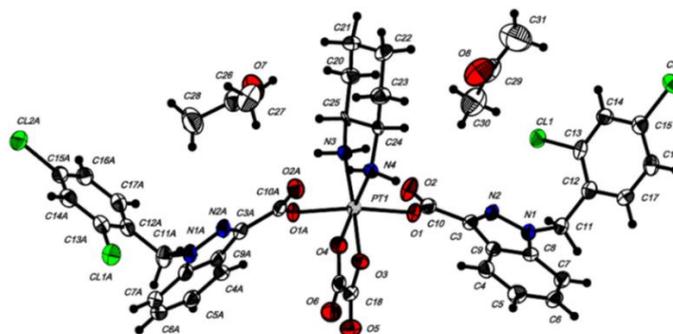


Рис. 6. Молекулярная структура комплекса **9** с номерами атомов. Эллипсоиды термальных смещений даны с 50% вероятностью\*.

В кристаллическом состоянии комплекс **9** является мономером с искаженной октаэдрической геометрией вокруг платинового центра (Рис. 6). Длина связей Pt-O и Pt-N варьируется между 2.007(3) и 2.055(4) Å. Углы связей при Pt(IV) составляют 83.29(16), 98.35(15), 171.75(14) и 177.96(17)°. Кристаллическая структура содержит две молекулы ацетона, несвязанных с комплексом, что объясняет низкую стабильность кристалла при комнатной температуре.

\* Рентгеноструктурные исследования выполнены сотрудником лаборатории структурной химии МГУ имени М.В. Ломоносова к.х.н., с.н.с. В.А.Тафеенко

Таблица 1. Значения длин связей и углов комплекса **9**.

Длина связи (Å)		Угол (°)	
Pt1–O1	2.007(3)	O1–Pt1–O3	86.06(15)
Pt1–O3	2.012(3)	O1–Pt1–O4	92.33(14)
Pt1–O4	2.013(3)	O3–Pt1–O4	84.40(14)
Pt1–O1A	2.024(3)	O1–Pt1–O1A	171.75(14)
Pt1–N4	2.037(4)	O3–Pt1–O1A	86.36(15)
Pt1–N3	2.055(4)	O4–Pt1–O1A	83.69(14)
		O1–Pt1–N4	85.64(15)
		O3–Pt1–N4	95.68(15)
		O4–Pt1–N4	177.96(17)
		O1A–Pt1–N4	98.35(15)
		O1–Pt1–N3	96.44(16)
		O3–Pt1–N3	177.21(16)
		O4–Pt1–N3	96.72(16)
		O1A–Pt1–N3	91.21(15)
		N4–Pt1–N3	83.29(16)

Таблица 2. Кристаллографические характеристики детали эксперимента и уточнение структуры соединения **9**.

Эмпирическая формула	C <sub>38</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub> Pt*2(C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O)
Fw	1153.74
Пространственная группа	<i>P</i> -1
Сингония	Триклинная
a (Å)	12.7080(10)
b (Å)	13.5260(10)
c (Å)	14.2440(10)
α (°)	101.883(6)
β (°)	93.235(6)
γ (°)	106.228(7)
V (Å <sup>3</sup> )	2283.5(3)
ρ <sub>calc.</sub> , g/cm <sup>3</sup>	1.67
Z	2
max/min (e/Å <sup>3</sup> )	2.109/-1.561
Излучение	CuKα
μ (mm <sup>-1</sup> )	8.445
R <sub>1</sub> /wR <sub>2</sub> (I ≥ 2σ(I))	0.0397/0.0875
GOOF	0.999

Для разнесения в пространстве двух фармакологически активных фрагментов Pt(IV) в работе получена серия комплексов **16-18** за счёт введения органического фрагмента 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты в структуру карбоксипропаноато производных платины **13-15**. Предварительно в ходе двухстадийного синтеза получен N-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (Схема 3).

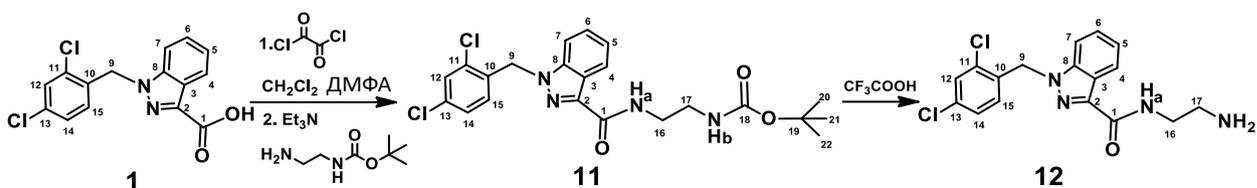


Схема 3. Синтез N-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид

На первой стадии 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбонил хлорид, полученный *in situ*, вводили в реакцию с эквимольным количеством N-(2-аминоэтил)карбамата в хлористом метиле в присутствии триэтиламина. Получали вязкое масло *трет*-бутил-2-(1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)этилкарбамата, который кристаллизовали в смеси гексан-этиловый эфир и получали белый кристаллический порошок.

На следующей стадии *трет*-бутоксикарбонильную защиту удаляли избытком трифторуксусной кислоты. Полученный амин **12** неустойчив, поэтому его быстро использовали в дальнейших реакциях без дополнительной очистки.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  амида **11** наблюдается смещение сигнала протона в четвертом положении индазольного фрагмента ( $\delta = 8.42$  м.д.) по сравнению с лонидамином ( $\delta = 8.13$  м.д. [155]). Для остальных протонов лонидамидного фрагмента наблюдается смещение на 0.2-0.5 м.д. В области 7.49-7.29 и 5.02 м.д. наблюдаются сигналы протонов NH групп (а и b соответственно), которые были однозначно идентифицированы ввиду наличия дальних протон-углеродных взаимодействий с C=O группами в спектре  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  НМВС. Образование предполагаемой структуры также подтверждается появлением в протонном спектре мультиплетов 3.66-3.58 и 3.48-3.38 м.д. метильных групп и синглета 1.42 м.д. *трет*-бутильной группы этилкарбаматного фрагмента.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается небольшое смещение сигнала C=O группы ( $\delta = 163.1$  м.д.) по сравнению с лонидамином ( $\delta = 163.7$  м.д. [155]). В двумерном спектре  $^1\text{H},^{15}\text{N}$  COSY наблюдаются сигналы атомов азота двух амидных групп, которые связаны с неэквивалентными протонами Ha и Hb.

На основе амина **12** получена серия комплексов **16-18** – аналогов цисплатина и оксалиплатина. Комплексы получены по методу предварительного ацилирования сукцининовым ангидридом [33, 149]. По известным методикам [149] получены комплексы **13-15**, которые затем были введены в реакцию с амином **12**. Свободную карбоксильную группу соединений **13-15** активировали карбонилдиимидазолом (CDI) (Схема 4).

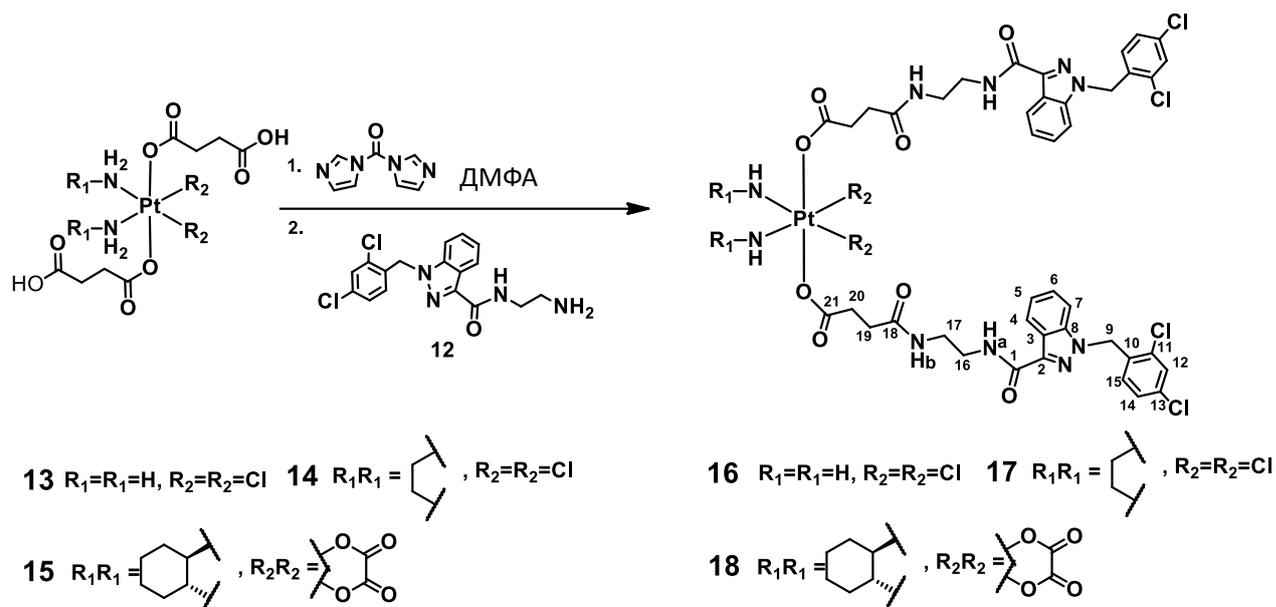


Схема 4. Синтез комплексов Pt(IV) с лигандом на основе лонидамина – производных (3-карбоксивпропаноато)платины (IV).

Реакцию проводили в безводном ДМФА в атмосфере аргона, так как исходные комплексы обладают низкой растворимостью в малополярных растворителях. Полученные комплексы **16-18** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол/хлористый метилен. Соединения **16-18** получены с умеренными выходами (22-36%), что согласуется с литературными данными для данного метода модификации соединений платины [150].

В спектрах ЯМР  $^1H$  наблюдается смещение сигналов протонов метильных групп в сильное поле для **16-18** ( $\delta \sim 2.47$  и  $2.28$  м.д.) по сравнению с исходными комплексами **13-15** ( $\delta \sim 2.70$  и  $2.66$  м.д.), что подтверждает прохождение реакции и образование амидной связи (Таблица 3).

Таблица 3. Химические сдвиги протонов метиленового фрагмента соединений **13-18** в спектрах ЯМР  $^1H$  в ДМСО.

Исходное соединение	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - Мультиплетность, $\delta$ м.д. [33, 149]	Комплекс	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - Мультиплетность, $\delta$ м.д.
<b>13</b>	м, 2.71 м, 2.63	<b>16</b>	т, 2.46 т, 2.28
<b>14</b>	м, 2.70 м, 2.67	<b>17</b>	т, 2.47 т, 2.29
<b>15</b>	м, 2.69 м, 2.66	<b>18</b>	м, 2.51-2.47 м, 2.39-2.21

Как было показано ранее для комплексов **13-15**, экваториальное окружение платинового центра не влияет на резонанс метильных групп аксиальных лигандов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  [33, 149]. Для комплексов **16-18** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  также наблюдаются идентичные друг другу химические сдвиги большинства протонов аксиальных лигандов.

Наблюдается изменение резонанса в области соответствующей лонидаминовому фрагменту по сравнению с исходным соединением **11**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **16-18** следует отметить смещение сигнала протона в четвёртом положении индазольного фрагмента ( $\delta = 8.23$ ,  $8.23$  и  $8.21-8.26$  м.д.) по сравнению с исходным соединением **11** ( $\delta = 8.42$  м.д.). Наблюдается также смещение сигналов других протонов лонидаминового фрагмента в сильное поле. Сигналы мультиплетов метильных групп этилендиаминового фрагмента также смещаются в сильное поле ( $\delta = 3.46-3.33$  и  $3.26-3.19$  м.д.) по сравнению с исходным амидом **11** ( $\delta = 3.66-3.58$  и  $3.48-3.38$  м.д.).

Для описанных в литературе комплексов платины модификация свободной карбоксильной группы соединений **13-15** с использованием аминов простого строения (алкиламины, циклоалкиламины) не приводит к существенным изменениям резонанса в спектрах ЯМР  $^{195}\text{Pt}$  [33, 149], а введение пространственно-сложных аминов приводит к изменениям резонанса [150]. В случае соединений **16-18** ( $\delta = 2843$ ,  $2654$  и  $3231$  м.д.), наблюдаются изменения в химических сдвигах по сравнению с исходными комплексами **13-15** ( $\delta = 2812$ ,  $2630$  и  $3226$  м.д. [149]). Полученные соединения **16** и **17** характеризуются резонансом, соответствующим комплексу типа  $\text{Pt(IV)Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ , а **18** – соответствующим лигандному окружению  $\text{Pt(IV)N}_2\text{O}_4$ . Наличие единственного сигнала в спектре, значения химических сдвигов и их изменение по сравнению с исходными соединениями **13-15** указывают на образование новых комплексов  $\text{Pt(IV)}$ .

Протонный резонанс NH групп соединений **16-18** наблюдается при  $\delta = 8.34\div 8.38$  и  $7.95\div 8.14$  м.д., с химическими сдвигами  $^{15}\text{N}$  при  $\delta = 85.1\div 86.0$  и  $91.0\div 92.2$  м.д. (типичная область атомов азота амидной связи  $\delta = 63-113$  м.д.). В то время как значения  $\delta = 1\div 3$  м.д. ( $^1\text{H}$ ) и  $\delta = -15\div 15$  м.д. ( $^{15}\text{N}$ ) характерны для свободных аминов отсутствуют, что подтверждает образование амидной связи и полное прохождение реакции.

С применением двумерной спектроскопии показана корреляция химических сдвигов дальнего взаимодействия модифицируемой карбоксильной группы и фрагмента вводимого амина, что так же подтверждает прохождение реакции. Более того, кросс-пики в двумерных спектрах корреляции химических сдвигов дальнего взаимодействия позволили однозначно идентифицировать  $^{13}\text{C}$  резонансы трёх C=O групп. В результате реакции наблюдается

небольшое смещение химического сдвига C(1)=O группы лонидаминового фрагмента в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  по сравнению с амидом **11**. Влияние экваториального лигандного окружения на резонанс в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается только в случае атома C21 карбонильной группы, связанной с платиновым центром, в то время как резонанс для C1 и C18 идентичен для комплексов **16-18**.

В масс-спектрах ИЭР комплексов **16-18** в метаноле наблюдаются наиболее интенсивные пики, соответствующие сигналам  $[\text{M} + \text{Na}^+]^+$  (для положительных ионов) и  $[\text{M} - \text{H}^+]^-$  (для отрицательных ионов), и согласующиеся с предсказанным изотопным распределением, что подтверждает молекулярную формулу полученных соединений.

### 2.1.2. Синтез и физико-химические характеристики комплексов Pt(IV) на основе бексаротена

Основываясь на подходе, предложенном для синтеза комплексов платины **7-10**, были получены два соединения **21** и **22**, аналоги оксалиплатина, с фрагментом бексаротена в аксиальном положении (Схема 5).

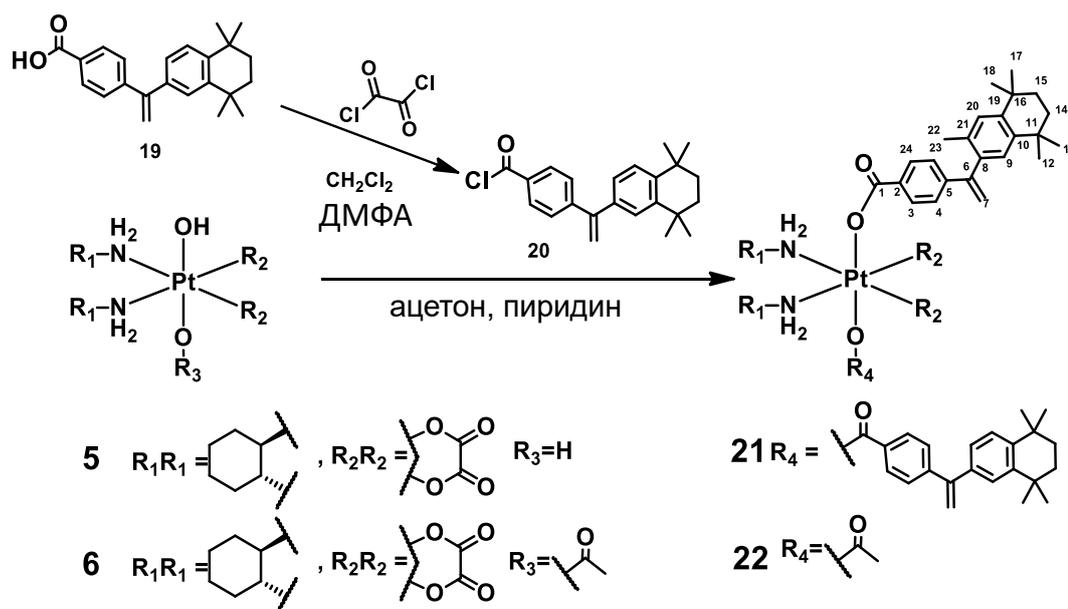


Схема 5. Синтез комплексов Pt(IV) с фрагментом бексаротена в аксиальном положении.

4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензилхлорид, полученный *in situ* кипячением 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты с оскалilhлоридом в хлористом метиле, вводили в реакцию с комплексами **5** и **6**. Синтез проводили в ацетоне, в качестве акцептора HCl использовали пиридин. Комплекс **22** осаждается из реакционной смеси в виде белого осадка. Соединение **21** обладает лучшей растворимостью и осаждается после уменьшения объема реакционной смеси. Полученные вещества промывали эфиром для удаления

остатков хлорангидрида, а гидрохлорид пиридина удаляли промыванием водой в случае комплекса **21** и фильтрованием через силикагель для соединения **22**. Комплексы получены с хорошими выходами – 55 и 36% соответственно.

Ввиду слабой растворимости и низкой реакционной способности комплексов **3** и **4**, производные на их основе получить не удалось. Смена растворителя на более полярные, такие как ДМФА и ДМСО, использование большего количества пиридина, а также использование 4-диметиламинопиридина не привело к требуемым продуктам.

Состав, чистота и строение полученных соединений **21** и **22** подтверждены данными элементного анализа, масс-спектрометрии ИЭР и ЯМР спектроскопии.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  комплексов **21** и **22** наблюдается смещение сигналов протонов ароматического кольца (7.84, 7.30 и 7.82, 7.28 м.д.) по сравнению с бексаротеном (8.03 и 7.38 м.д. [156]). Комплексы **21** и **22** характеризуются близким набором сигналов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соответствующих бексаротеновому фрагменту и отличаются наличием сигнала протонов  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  группы при  $\delta = 1.99$  м.д. в **22**, а также резонансами аминогрупп.

Для комплекса **21** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует один набор сигналов, соответствующих фрагменту бексаротена, интегрируемых с протонами экваториального платинового центра в соотношении 2:1, что подтверждает образование бис-замещенного комплекса. Для комплекса **22** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается соотношение 1:1, указывающее на моно-функционализированный продукт.

Ацилирование соединений **5** и **6** 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензилхлоридом приводит к изменениям в протонном резонансе *транс*-1R,2R-диаминциклогексанового экваториального фрагмента, что подтверждает координацию лиганда к атому платины. Наиболее заметным является смещение сигналов протонов аминогрупп в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  комплекса **21** (8.51 и 8.23 м.д.) в слабое поле по сравнению с исходным соединением **5** (7.72 и 6.93 м.д.). Для монопроизводного **22** также регистрируются изменения в резонансе протонов аминогрупп (8.44, 8.38, 8.13 м.д.) по сравнению с исходным комплексом **6** (8.59, 8.18, 7.80 и 7.10 м.д.). Незначительное смещение сигналов протонов циклогексанового кольца наблюдается для комплексов **21** и **22** по сравнению с исходными соединениями **5** и **6**.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  комплексов **21** и **22** наблюдается лишь незначительное смещение сигнала карбонильной группы (172.85 и 172.6 м.д) по сравнению с исходным бексаротеном (172.1 м.д. [156]), что свидетельствует о координации органической

молекулы к атому платины и образованию карбоксилата.

Полученные соединения **21** и **22** характеризуются резонансом в спектре ЯМР  $^{195}\text{Pt}$  при  $\delta = 3228$  и  $3233$  м.д., что указывает на образование комплекса типа  $\text{Pt(IV)N}_2\text{O}_4$  (Рис. 7). Наличие единственного сигнала в спектре, значения химических сдвигов и их изменение по сравнению с исходными соединениями (для **5**  $\delta = 1310$  м.д. [153] и для **3**  $\delta = 3033$  м.д. [150]) указывают на образование индивидуальных комплексов  $\text{Pt(IV)}$  с новыми аксиальными лигандами. Интересно отметить, что в случае комплекса **22** изменение в резонансе  $^{195}\text{Pt}$  незначительно, так как исходное соединение является монокарбоксилатом. Таким образом введение первого карбоксилатного лиганда в аксиальное положение наиболее существенно влияет на резонанс  $^{195}\text{Pt}$ .

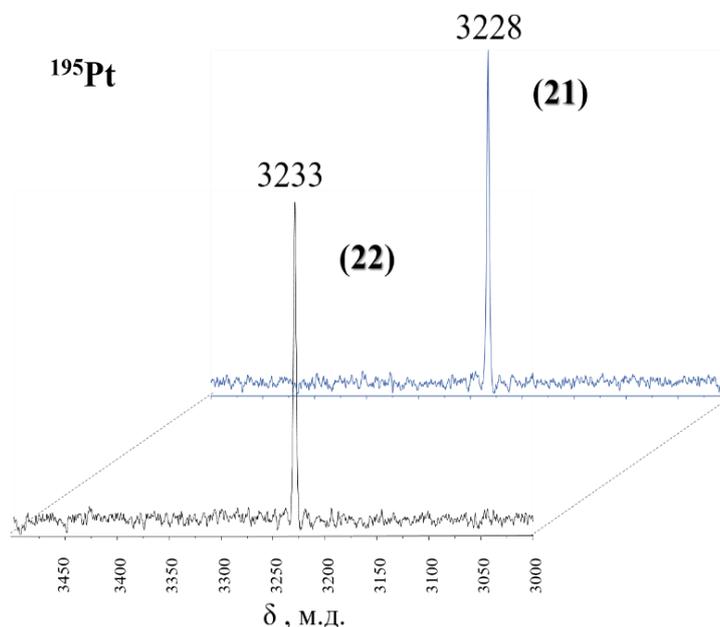


Рис. 7 Спектры ЯМР  $^{195}\text{Pt}$  комплексов **21** и **22**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$  COSY **21** и **22** наблюдаются кросс-пики, соответствующие атомам азота аминогрупп. Комплекс **21** характеризуется одним сигналом в ЯМР спектре  $^{15}\text{N}$  с химическим сдвигом  $\delta = -3.9$  м.д., а производное **22** – двумя сигналами неэквивалентных атомов азота аминогрупп при  $\delta = -5.3$  и  $-5.1$  м.д. Резонанс в ЯМР спектрах  $^{15}\text{N}$  согласуется с данными для карбоксилатов  $\text{Pt(IV)}$  аналогов оксалиплатина [150].

В масс-спектрах ИЭР комплексов **21** и **22** в метаноле наблюдается наиболее интенсивные пики, соответствующие  $[\text{M} - \text{H}^+]^-$  (для отрицательных ионов) и  $[\text{M} + \text{Na}^+]^+$  (Рис. 8) (для положительных ионов), а так же пики соответствующие  $[\text{M} + \text{H}^+]^+$  и  $[\text{M} + \text{K}^+]^+$ , согласующиеся с предсказанным изотопным распределением, что подтверждает молекулярную формулу полученных соединений.

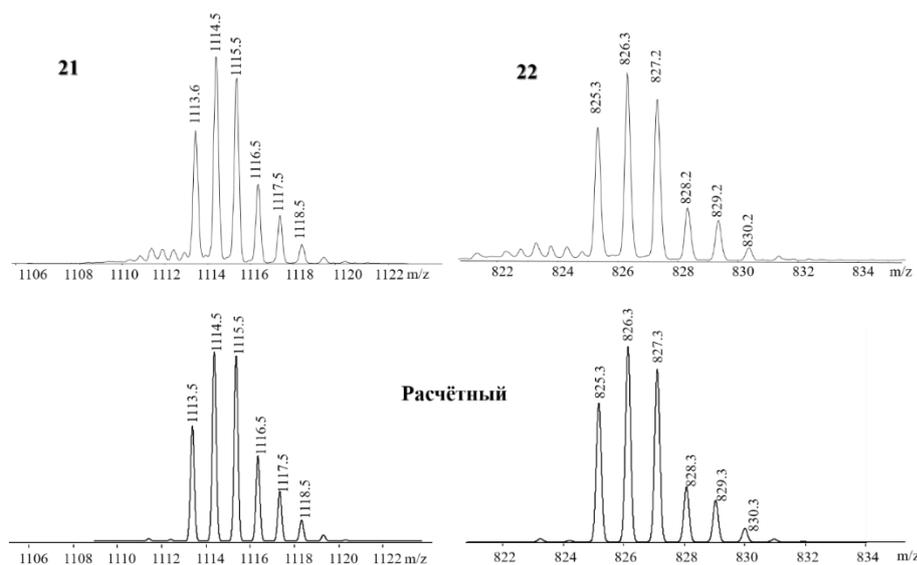


Рис. 8. Масс-спектры ИЭР комплексов **21** и **22**  $[M + Na^+]^+$ .

Для получения комплексов Pt(IV) – аналогов цисплатина с фрагментом бексаротена в аксиальном положении, применен подход, включающий предварительное ацилирование дигидроксопроизводных Pt(IV) сукциновым ангидридом. В качестве исходных соединений использовали комплексы **13-15**. Свободную карбоксильную группу модифицировали амином **24**, содержащим фрагмент бексаротена. Амин получали в две стадии и использовали сразу после получения (Схема б).

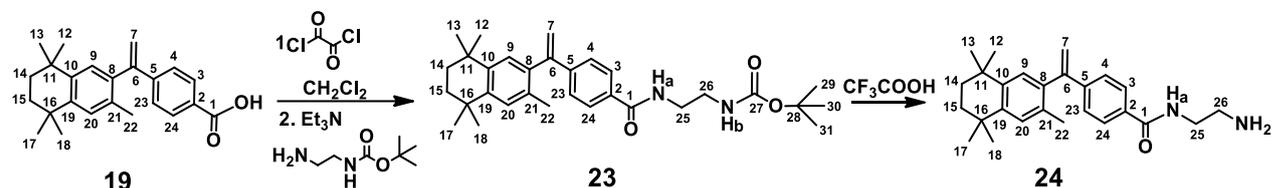


Схема б. Синтез N-(2-аминоэтил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида

На первой стадии 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензилхлорид, полученный *in situ*, вводили в реакцию с эквимолярным количеством N-(2-аминоэтил)карбамата в хлористом метиле в присутствии триэтиламина. Получали вязкое масло *трет*-бутил-2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензамид)этилкарбамата, который кристаллизовали в смеси гексан-этиловый эфир и получали белый кристаллический порошок. На следующей стадии *трет*-бутоксикарбонильную защиту удаляли в избытке трифторуксусной кислоты и получали N-(2-аминоэтил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид **24**, содержащий свободную аминогруппу.

В спектре ЯМР  $^1H$  амида **23** наблюдается смещение сигналов протонов бензольного кольца, связанного с карбоксильной группой, в сильное поле ( $\delta = 7.75$  и  $7.34$  м.д.) по

сравнению с бексаротеном ( $\delta = 8.03$  и  $7.38$  м.д. [156]). При  $\delta = 7.14$  и  $5.02$  м.д. наблюдаются сигналы протонов NH групп (а и b соответственно), которые были однозначно идентифицированы ввиду наличия дальних протон-углеродных взаимодействий с C=O группами в спектре  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  НМВС. Образование амидной связи подтверждается также появлением в протонном спектре мультиплетов  $3.66$ - $3.58$  и  $3.48$ - $3.38$  м.д. метильных групп, синглета  $1.42$  м.д. *трет*-бутильной группы этилкарбаматного фрагмента и наличием в двумерном спектре  $^1\text{H}^{13}\text{C}$  НМВС кросс-пиков их дальних протон-углеродных взаимодействий с карбонильной группой бексаротена.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  амида **23** наблюдается небольшое смещение сигнала C=O группы ( $\delta = 167.6$  м.д.) по сравнению с бексаротеном ( $\delta = 172.1$  м.д. [156]). В двумерном спектре  $^1\text{H},^{15}\text{N}$  COSY наблюдаются кросс-пики, соответствующие атомам азота двух амидных групп ( $\delta = 85.6$  и  $59.6$  м.д.), которые связана с неэквивалентными протонами Ha и Hb.

Комплексы **25-27** получали аналогично соединениям **16-18** (Схема 7). Реакции проводили в безводном ДМФА в атмосфере аргона с предварительным активированием карбонильной группы реагентом пептидного синтеза карбонилдиимидазолом (CDI) и последующим введением амина **24**. Комплексы **25-27** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол/хлористый метилен. Соединения **25-27** были получены с умеренными выходами 25-46%, что согласуется с литературными данными для данного метода модификации соединений платины [150].

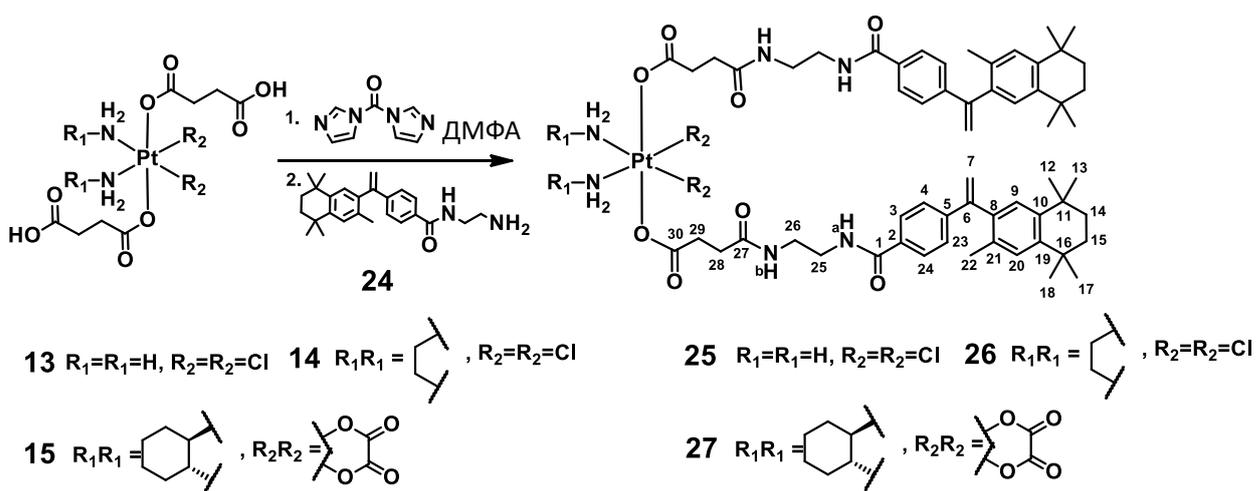


Схема 7. Синтез комплексов Pt(IV) с лигандом на основе лонидамина – производных (3-карбокситпропаноато)платины(IV).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдается смещение сигналов протонов метильных групп в сильное поле для соединений **25-27** ( $\delta \sim 2.46$  и  $2.29$  м.д.) по сравнению с исходными комплексами **13-15** ( $\delta \sim 2.70$  и  $2.66$  м.д.), что подтверждает образование амидной связи и

согласуется с данными для комплексов **16-18** (Таблица 3). Таким образом природа вводимого органического фрагмента не влияет на протонный резонанс  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  группы. Для комплексов **25-27** в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  также наблюдаются идентичные друг другу химические сдвиги большинства протонов аксиальных лигандов.

В спектрах  $^{195}\text{Pt}$  соединений **25-27** присутствуют синглетные сигналы при  $\delta = 2843$ , 2654 и 3231 м.д. соответственно, при этом наблюдается изменения в химических сдвигах по сравнению с исходными комплексами **13-15** ( $\delta = 2812$ , 2630 и 3226 м.д. [149]). Полученные соединения **25** и **26** характеризуются резонансом, соответствующим комплексу типа  $\text{Pt(IV)Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ , а **27** – соответствующим лигандному окружению  $\text{Pt(IV)N}_2\text{O}_4$ . Изменения в резонансе  $^{195}\text{Pt}$  по сравнению с исходными соединениями **13-15** указывают на образование новых комплексов  $\text{Pt(IV)}$ .

Протонный резонанс амидных групп для **25-27** наблюдается только при  $\delta = 8.35\div 8.74$  и  $7.95\div 7.99$  м.д., с химическими сдвигами  $^{15}\text{N}$  при  $\delta = 87.8\div 87.9$  и  $91.0\div 92.8$  м.д. (для  $\text{NHa}$  и  $\text{NHb}$  соответственно), что подтверждает отсутствие свободных аминов и образование амидной связи. Наличие кросс-пиков в двумерных спектрах корреляции химических сдвигов дальнего взаимодействия двух соединяемых структур подтверждают образование индивидуальной молекулы, а также позволяют однозначно идентифицировать  $^{13}\text{C}$  резонансы трёх  $\text{C}=\text{O}$  групп. Влияние экваториального лигандного окружения на резонанс в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается только в случае атома  $\text{C30}$  карбонильной группы связанной с платиновым центром, в то время как резонанс для  $\text{C1}$  и  $\text{C27}$  идентичен таковому для комплексов **25-27**.

В масс-спектрах ИЭР комплексов **25-27** в метаноле наблюдается наиболее интенсивные пики, соответствующие  $[\text{M} + \text{Na}^+]^+$  (для положительных ионов) и  $[\text{M} - \text{H}^+]^-$  (для отрицательных ионов), и согласующиеся с предсказанным изотопным распределением, что подтверждает молекулярную формулу полученных соединений.

#### *Исследование липофильности комплексов $\text{Pt(IV)}$ \**

Поиск и разработка нового лекарственного соединения включают как исследования фармакокинетического профиля вещества, так и определение физико-химических параметров, отвечающих за биоактивность и биодоступность.

Наряду с биологической активностью, липофильность является одним из важных свойств, так как характеризует способность химического соединения проникать через

---

\* Исследование липофильности выполнено совместно с к.х.н., с.н.с. лаборатории концентрирования ГЕОХИ РАН Л.С. Фотеевой.

внутренние барьеры организма, главным образом клеточные мембраны.

Общепризнанным параметром, характеризующим липофильность соединения, является коэффициент липофильности ( $\log P$ ). Экспериментальное значение коэффициента липофильности определяется как логарифм коэффициента распределения незаряженных форм анализируемого вещества в системе *n*-октанол – вода [157]:

$$\log P = \log (C_{\text{октанол}}/C_{\text{вода}})$$

Для определения липофильности комплексов использовали два метода: метод встряхивания и метод мицеллярной электрокинетической хроматографии. Метод встряхивания в системе *n*-октанол – вода использовали с детектированием масс-спектрометрии ИСП. В методе встряхивания в системе *n*-октанол – вода после достижения равновесия между компонентами системы, в одной из которых растворено анализируемое вещество, определяют его концентрацию в одной или в каждой фазе. Для определения концентрации чаще всего используют спектрофотометрию, однако в нашем случае ввиду низкой растворимости комплексов, концентрацию платины определяли методом МС-ИСП. Ограничением данного метода является то, что его применяют для значения коэффициента липофильности в диапазоне от  $-2$  до  $4$  [158].

Хотя методология экспериментального определения  $\log P$  достаточно развита, методы капиллярного электрофореза (КЭ) позволяют проводить такие определения с большей производительностью и используя незначительные количества субстратов. Этот метод хорошо применим в том случае, когда структурные различия между соединениями незначительны.

Метод мицеллярной электрокинетической хроматографии позволяет разделять незаряженные компоненты за счет различного распределения между подвижной и псевдонеподвижной фазами [14]. Разделение происходит за счет того, что вещества с разной липофильностью по-разному распределяются в мицеллы: высоколипофильные проникают почти полностью, а слабо липофильные остаются на поверхности. Таким образом, чем менее липофильно соединение, тем быстрее оно выходит [159].

В таблице 4 представлены результаты оценки липофильности соединений **7-10** на основании значений  $\log P$  двумя методами, данные которых хорошо согласуются. Результаты показывают, что значения  $\log P$  не зависят от природы экваториального лиганда и близки для комплексов **7-10**. Наиболее липофильным является комплекс **10** с одним аксиальным лигандом на основе лонидамина.

Таблица 4. Липофильность комплексов **7-10**, выраженная значениями logP.

Соединение	logP	
	Метод встряхивания	МЭКХ
<b>1</b>	1.30	1.30
<b>7</b>	1.76	1.69
<b>8</b>	1.31	1.60
<b>9</b>	1.79	1.77
<b>10</b>	1.84	1.84

### 2.1.3. Синтез и физико-химические свойства металлоорганических соединений Ru(II) с лигандами на основе лонидамина и бексаротена

Ранее было получено соединение **35** и металлоорганическое производное рутения **46** на его основе, содержащие в своей структуре фрагмент лонидамина [95]. Они проявляют высокую активность *in vitro* на клетках глиобластомы человека и мало токсичны по отношению к здоровым первичным клеткам мозга. Соединения являются значительно более активными, чем исходный лонидамин, а два фрагмента – органический лиганд и металлоорганическая платформа – проявляют синергизм действия [95]. На основе этих данных в данной работе предложен подход, включающий синтез аналогичных производному **46** соединений с различным расстоянием между двумя активными фрагментами, исследование биологической активности и анализ зависимости цитотоксичности от длины линкера (Схема 8).

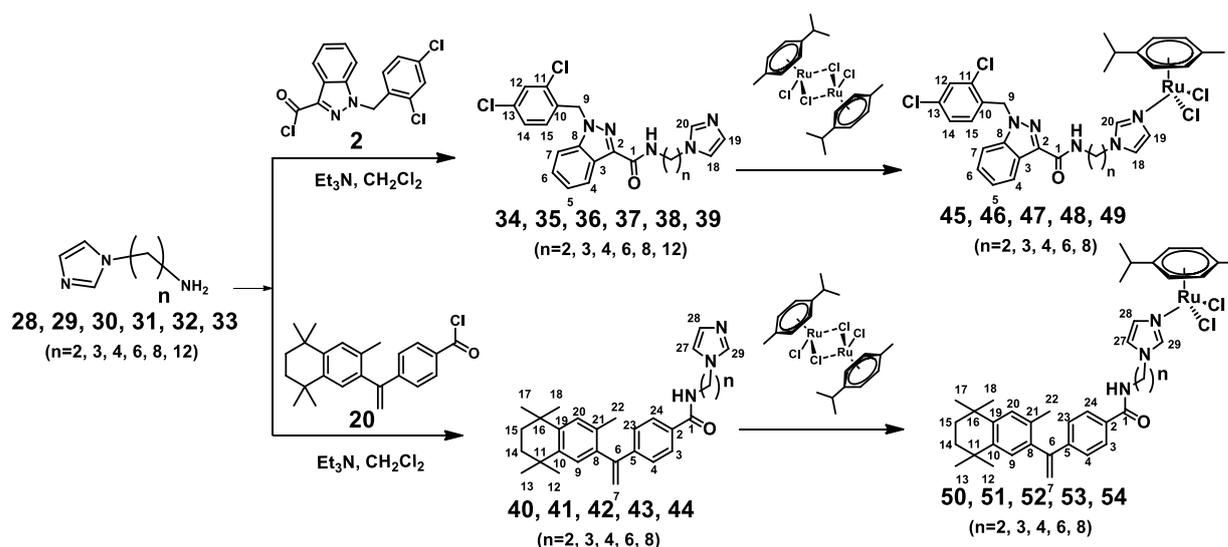


Схема 8. Синтез лигандов и металлоорганических соединений Ru(II) основе лонидамина и бексаротена.

Предварительно по известным методикам [160-162] были получены амины **28** и **30-33**, которые использовали далее без дополнительной очистки.

Соединения **34-39** получали взаимодействием 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбонилхлорида **2**, полученного *in situ*, с эквимолярным количеством соответствующего амина (**28-33**). Амин **29** является коммерчески доступным реагентом, поэтому в ранних работах [89, 95] использовали его избыток как в качестве реагента для получения амидов, так и в качестве основания для связывания выделяющегося HCl. Так как амины **28** и **30-33** не являются коммерчески доступными мы модифицировали методику (по примерам, описанным ранее [94]) и в качестве акцептора HCl использовали двукратный избыток триэтиламина. Соединения **34-39** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле в системах этанол–хлористый метилен. Соединения получены с различными выходами 25÷76 % в виде белых кристаллических веществ (**34-36, 39**), либо светло-желтого вязкого масла (**37** и **38**). Амид **35** получен по модифицированной методике с выходом 69%, что соответствует ранее представленным данным [95].

Основываясь на известной методике получения соединения **46**, амиды **34-38** вводили во взаимодействие с эквимолярным количеством димера [(4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> в хлористом метиле (Схема 8) и получали металлоорганические соединения **45-49** в виде оранжевых порошков с высокими выходами (50-82%).

В качестве другой органической молекулы для введения в структуры металлоорганических соединений Ru(II) был выбран агонист ретиноидного рецептора X – бексаротен. Амиды **40-44** на его основе получали аналогично соединениям **34-39** взаимодействием 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензил хлорида, полученного *in situ*, с соответствующим амином **28-33** в присутствии триэтиламина. Соединения **40-44** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле в системах этанол–хлористый метилен и выделяли в виде белых кристаллических веществ с различными выходами 26÷73 %. Как и для производных лонидамина наибольшие выходы характерны для соединений с длиной линкера n=3 и 4 (82 и 73% соответственно), а наименьший с n=2 (26%). По-видимому, амин **28** обладает наименьшей стабильностью, что приводит к низким выходам получения амидов на его основе.

Соединения **40-44** использованы в качестве лигандов в реакции с эквимолярным количеством димера [(4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> (Схема 8). В результате получена серия металлоорганических производных **50-54** на основе бексаротена в виде оранжевых порошков с хорошими выходами (46-80%).

Состав, чистота и строение полученных лигандов **34-44** и металлоорганических

соединений **45-54** подтверждены данными элементного анализа, масс-спектрометрии ИЭР и ЯМР спектроскопии.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **34-39** наблюдается смещение сигнала протона в четвёртом положении индазольного фрагмента (8.39, 8.38, 8.36, 8.43, 8.44 и 8.45 м.д. соответственно) по сравнению с лонидамином (8.13 м.д.). Для остальных протонов фрагмента лонидамина не наблюдается значительных изменений химических сдвигов. В области от 7.19 до 7.00 м.д. присутствуют сигналы протонов NH групп в виде триплетов или в составе мультиплетов в области ароматических протонов (Рис. 9). В длинноволновой области спектра ЯМР  $^1\text{H}$  1.9÷1.0 м.д. регистрируются мультиплеты  $\text{CH}_2$  групп линкеров, а также при  $\delta = 3.93$  и 3.48 м.д. – триплет и квадруплет  $\text{CH}_2$  групп при имидазольном кольце и при NH (Рис. 9). Мультиплетность, а также наличие кросс-пиков в двумерных спектрах корреляции химических сдвигов дальнего взаимодействия двух связанных структур подтверждают образование единой индивидуальной молекулы, а также позволяют однозначно идентифицировать большинство метильных групп линкера. В области 7.50÷7.00 м.д. наблюдаются сигналы протонов имидазольного кольца в виде синглетов или в составе мультиплетов ароматической системы (Таблица 5). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  соединений **34-39** наблюдается незначительное смещение сигнала карбонильной группы (162.3-162.8 м.д.) по сравнению с лонидамином (163.7 м.д. [155]).

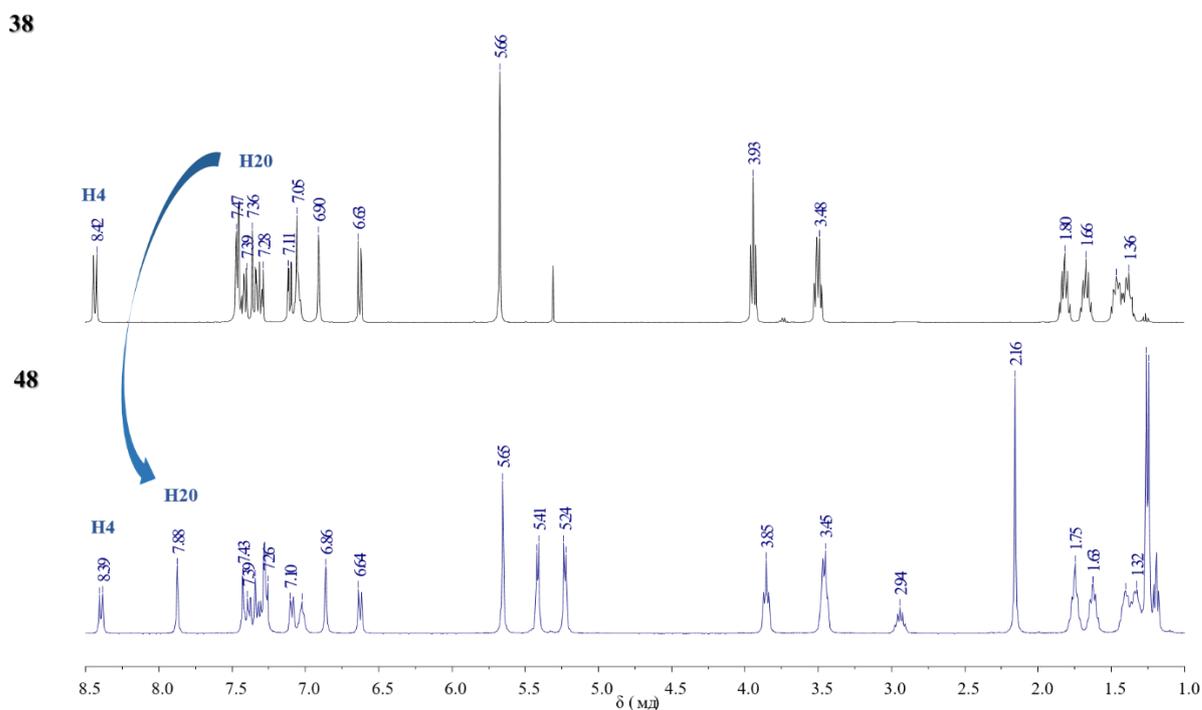


Рис. 9. ЯМР спектр  $^1\text{H}$  лиганда **38** и металлоорганического соединения **48** в  $\text{CDCl}_3$ .

При координации лигандов **34-38** наблюдаются изменения резонанса протонов имидазольного кольца. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  металлоорганических соединений **45-49** регистрируется существенное смещение сигналов, соответствующих протонам Н20 и Н19 амидов в слабое поле (Рис. 9, Таблица 5). При этом координация к атому Ru не сказывается на резонансе протона Н18 имидазольного кольца, ввиду отсутствия прямого связывания с атомом N, участвующим в образовании связи (Таблица 5). Координация к атому рутения не влияет на протонный резонанс фрагмента лонидамина и метильных групп линкера.

Таблица 5. Химические сдвиги протонов группы имидазола в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  лигандов **34-38** и металлоорганических соединений **45-49** в  $\text{CDCl}_3$ .

n	2		3 [95]		4		6		8	
	<b>34</b>	<b>45</b>	<b>35</b>	<b>46</b>	<b>36</b>	<b>47</b>	<b>37</b>	<b>48</b>	<b>38</b>	<b>49</b>
H18	6.99	6.95- 6.85	6.95	6.97	6.90	6.92	6.90	6.86	6.90	6.88
H19	7.10	7.46- 7.27	7.03	7.22	7.14- 6.99	7.49- 7.29	7.14- 7.01	7.47- 7.23	7.14- 7.00	7.49- 7.29
H20	7.53	7.97	7.51	7.96	7.61	7.93	7.50- 7.27	7.88	7.49- 7.26	7.91

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **45-49** в области 5.50÷5.10 м.д. появляются два дублета, соответствующие ароматическим протонам арренового фрагмента, мультиплет СН протона изопропильной группы при  $\delta \sim 3$  м.д. и синглеты метильных групп при  $\delta \sim 2.2$  и 1.2 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}^1\text{H}$  соединений **45-49** наблюдается смещение сигналов атомов углерода С20 имидазольного кольца (137.5÷139.8 м.д.) по сравнению с исходными лигандами **34-38** (136.9÷137.0 м.д.), что свидетельствует о координации органической молекулы к атому рутения через имидазольный фрагмент (Рис. 10).

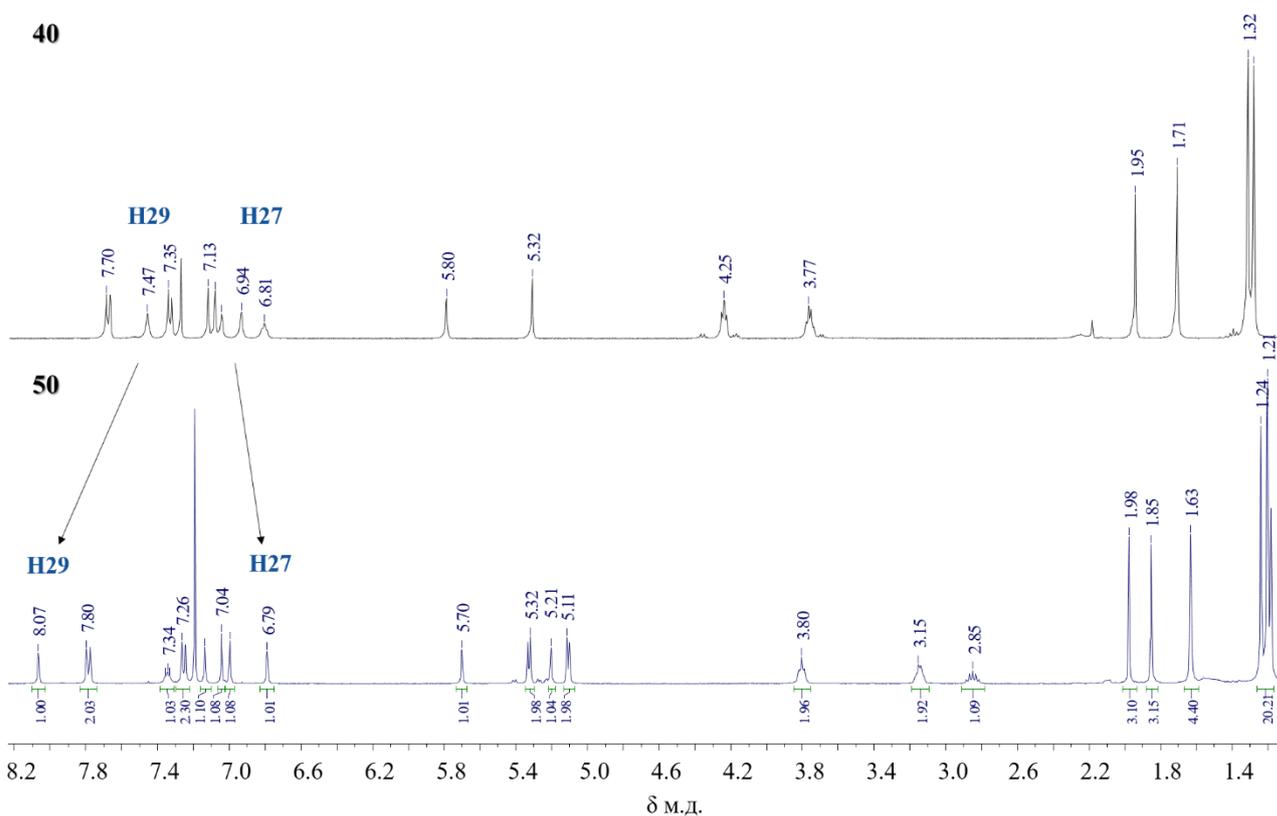


Рис. 10. ЯМР спектр <sup>1</sup>H лиганда **40** и металлоорганического соединения **50** в CDCl<sub>3</sub>.

Для соединений **40-44** в спектре ЯМР <sup>1</sup>H наблюдается смещение сигналов протонов бензольного кольца бексаротенового фрагмента в сильное поле (7.69÷7.72 и 7.29÷7.35 м.д.) по сравнению с исходным бексаротеном (8.03 и 7.38 м.д. [156]). В области 6.29÷6.81 м.д. появляются триплеты протонов NH групп с константой спин-спинового взаимодействия с протонами соседней CH<sub>2</sub> группы линкера J~5.7 Гц, что подтверждает образование амидной связи. При δ = 3.93÷4.25 и 3.44÷3.77 м.д. регистрируются триплет и квадруплет метиленовых групп фрагментов N-CH<sub>2</sub> и NH-CH<sub>2</sub> углеводородной цепи линкера, химические сдвиги которых близки таковым для амидов **41-44**. При переходе от соединения **40** к **41** изменение химических сдвигов CH<sub>2</sub> групп наиболее заметно, что вероятно связано с уменьшением взаимного влияния фрагментов N-CH<sub>2</sub> и NH-CH<sub>2</sub> в лиганде **41**. Для соединений **40-44** в области 6.91÷7.89 м.д. наблюдаются синглеты протонов H27, H28 и H29 имидазольного кольца (Рис.10, Таблица 6). Длина линкера, в целом, несущественно влияет на протонный резонанс имидазольного фрагмента, однако для соединений **42** и **43** сигналы протонов H29 смещены в слабое поле по сравнению с сигналами для других амидов. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C<sup>1</sup>H соединений **40-44** наблюдается заметное смещение сигнала карбонильной группы (167.3÷167.9 м.д) по сравнению с бексаротеном (172.1 м.д. [156]).

Таблица 6. Химические сдвиги сигналов протонов имидазола в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  лигандов **40-44** и металлоорганических соединений **50-54** в  $\text{CDCl}_3$ .

n	2		3		4		6		8	
	<b>40</b>	<b>50</b>	<b>41</b>	<b>51</b>	<b>42</b>	<b>52</b>	<b>43</b>	<b>53</b>	<b>44</b>	<b>54</b>
H27	6.94	6.79	6.99	6.87	6.93	6.83	6.96	6.83	6.91	6.88
H28	7.05	7.00	7.07	7.19	7.04	7.22	7.06	7.24	7.06	7.32
H29	7.47	8.07	7.58	7.91	7.87	7.87	7.89	7.86	7.48	7.91

При координации лигандов **40-44** наблюдаются изменения резонанса протонов имидазольного кольца. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  металлоорганических соединений **50**, **51** и **54** регистрируется смещение сигналов, соответствующих протонам H29 амидов в слабое поле (Рис.10, Таблица 6). При этом для соединений **52** и **53** наиболее заметно изменение резонанса протонов H28. Для всех соединений **50-54** наблюдается сдвиг сигнала протона H27 в сильное поле. Смещение сигналов протонов остальной органической части в **50-54** незначительно. Всё это подтверждает координацию лигандов **40-44** к атому рутения через имидазол с получением металлоорганических соединений **50-54**. Интересно отметить, что для лигандов **34-38** и **40-44**, а также для металлоорганических соединений **45-49** и **50-54** химические сдвиги протонов линкера и имидазольного фрагмента близки (Таблица 5 и Таблица 6). Таким образом, структура вводимой биологически активной молекулы (бексаротена/лонидамина) не оказывает влияния на протонный резонанс.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **50-54** в области 5.40÷5.10 м.д. появляются два дублета, соответствующие ароматическим протонам аренового фрагмента, мультиплет СН протона изопропильной группы при  $\delta = 2.86$  м.д. и сигналы метильных групп при  $\delta \sim 1.9$  и 1.2 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}^1\text{H}$  соединений **50-54** наблюдается смещение сигналов атомов углерода C29 имидазольного кольца (139.7÷140.8 м.д.) по сравнению с исходными лигандами **40-44** (136.8÷137.2 м.д.), что свидетельствует о координации органической молекулы к атому рутения через имидазольный фрагмент.

В масс-спектрах ИЭР лигандов **34-39** и **40-44** наблюдаются наиболее интенсивные пики, соответствующие протонированной форме  $[\text{M} + \text{H}^+]^+$  для положительных ионов, а в масс-спектрах металлоорганических соединений **45-49** и **50-54** пики, соответствующие иону  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  и согласующиеся с предсказанным изотопным распределением (Рис. 11).

34 [M+H]<sup>+</sup>

45 [M-Cl]<sup>+</sup>

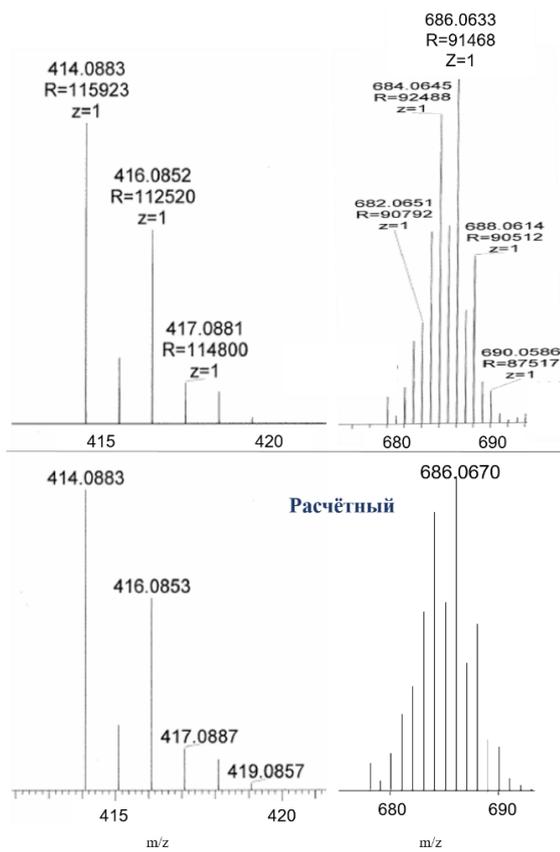


Рис. 11. Масс-спектры ИЭР соединений **34** и **45**.

### 2.1.4. Синтез и физико-химические свойства комплексов Ru(III) с лигандами на основе лонидамина и бексаротена

Лиганды **34-44** были использованы для получения комплексов Ru(III) – аналогов NAMI-A (Схема 9).

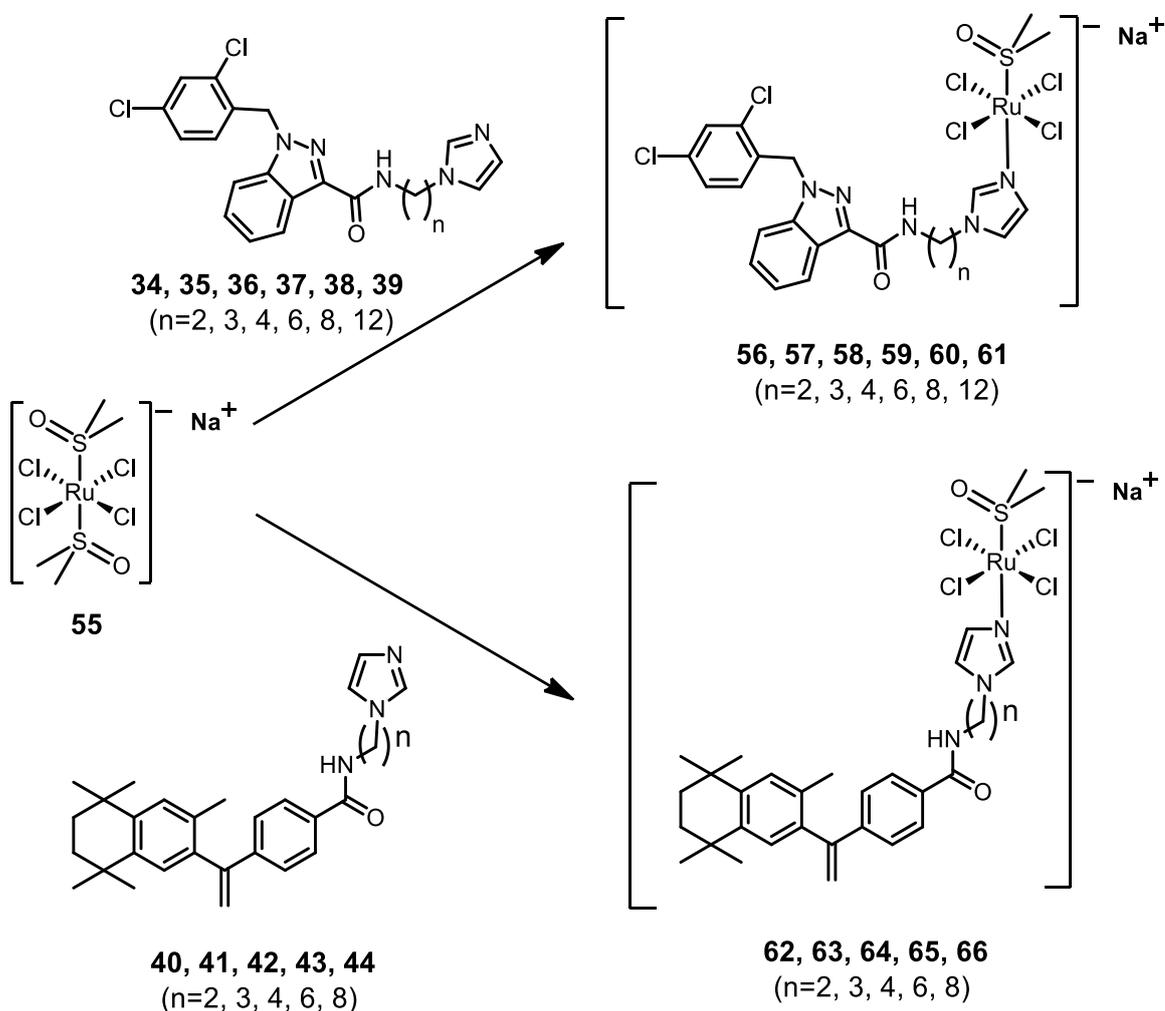


Схема 9. Синтез комплексов **56-66** Ru(III) с лигандами на основе лонидамина и бексаротена.

Соединения **34-44** вводили во взаимодействие с эквимолярным количеством комплекса **55** в ацетоне. Соединение **57** выпадет из реакционной смеси в виде желтого осадка, соединения **56, 58-66** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - ацетон). Полученные комплексы оказались гидролитически нестабильными на силикагеле и частично подвергались гидролизу с образованием сине-зеленого побочного продукта. Такое поведение комплексов снижает выход целевого продукта. Соединения **56-66** были получены в виде желтых и оранжевых порошков с выходами 41-95%.

Комплексы Ru(III) являются парамагнитными, поэтому в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  данных соединений все сигналы уширены, что делает затруднительным использование ЯМР спектроскопии для характеристики полученных соединений. Состав, чистота и строение

полученных комплексов **56-66** были подтверждены данными элементного анализа и масс-спектрометрии ИЭР.

Для комплексов **56-66** в масс-спектрах наблюдаются характерные сигналы, соответствующие  $[M-Na^+]^-$ , изотопное распределение которых хорошо согласуется с расчетным (Рис. 12).

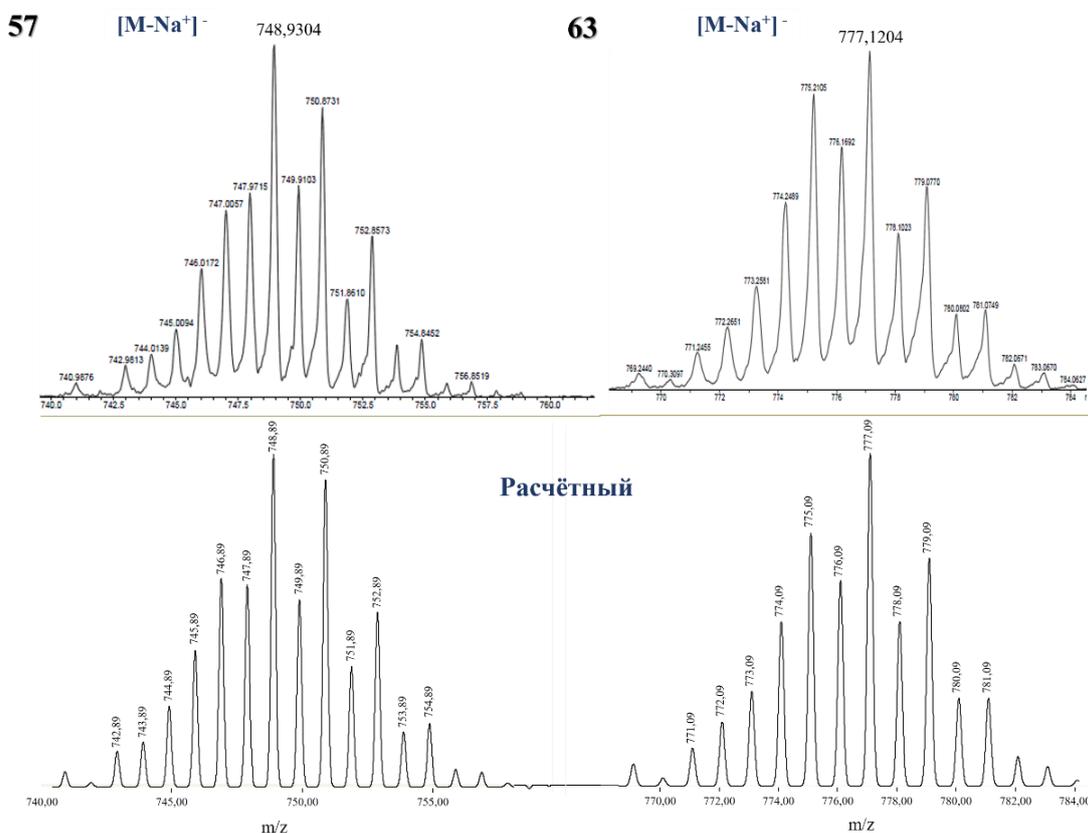


Рис. 12. Масс-спектры ИЭР комплексов **57** и **63**.

### *Исследование стабильности комплексов Ru(III) с лигандами на основе лонидамина и бексаротена*

Для понимания механизмов взаимодействия соединений Ru с биологическими мишенями, а также механизма метаболизма противораковых соединений изучают их стабильность в водных растворах.

Исследование стабильности комплексов **56-66** проводили в системе близкой к физиологическим условиям (фосфатный буфер pH 7.4, концентрация NaCl 100 мМ, 37.0°C). Стабильность изучали с использованием метода спектрофотометрии. Все комплексы **56-66** являются хорошо растворимыми окрашенными соединениями и характеризуются интенсивной полосой в видимой области спектра поглощения ( $\lambda_{max} = 380$  нм) (Таблица 7).

В ходе гидролиза наблюдается уменьшение значения оптической плотности максимума поглощения (Рис. 13). Характеристикой стабильности является время полупревращения соединения или время полугидролиза ( $t_{1/2}$ ).

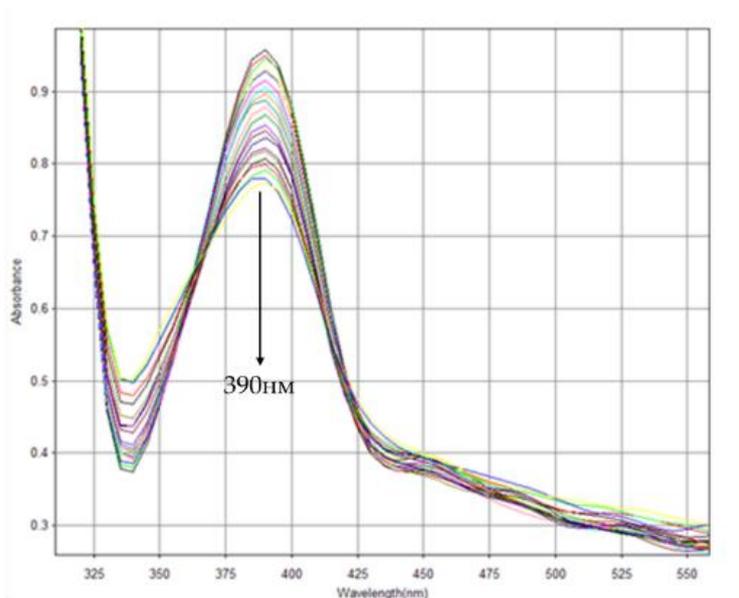


Рис. 14. Изменение электронных спектров поглощения для соединения **57** в фосфатном буфере ( $\Delta t = 2.5$  мин)

Таблица 7. Данные электронных спектров поглощения комплексов **56-66**.

Соединение	$\lambda_{max}$ , нм	Соединение	$\lambda_{max}$ , нм
<b>56</b>	390	<b>62</b>	395
<b>57</b>	390	<b>63</b>	395
<b>58</b>	390	<b>64</b>	395
<b>55</b>	395	<b>65</b>	395
<b>60</b>	395	<b>66</b>	400
<b>61</b>	395		

Для измерения времени полупревращения для каждого комплекса записывали электронный спектр поглощения через равные промежутки времени, и для  $\lambda_{max}$  строили зависимость  $\Delta A(t)$ , начальный участок аппроксимировали как линейную функцию. Время полупревращения ( $t_{1/2}$ ) определяли как значение  $t$  в точке  $A_{лин.}/2$  (Рис. 14).

Исходный раствор соединений готовили в ДМСО, так как в этом растворителе все комплексы хорошо растворимы и стабильны. Исследуемый раствор готовили непосредственно перед измерением, для этого исходный раствор добавляли к буферному раствору из расчета содержания ДМСО в полученном растворе равном 0.5% и концентрации соединения 200  $\mu\text{M}$ .

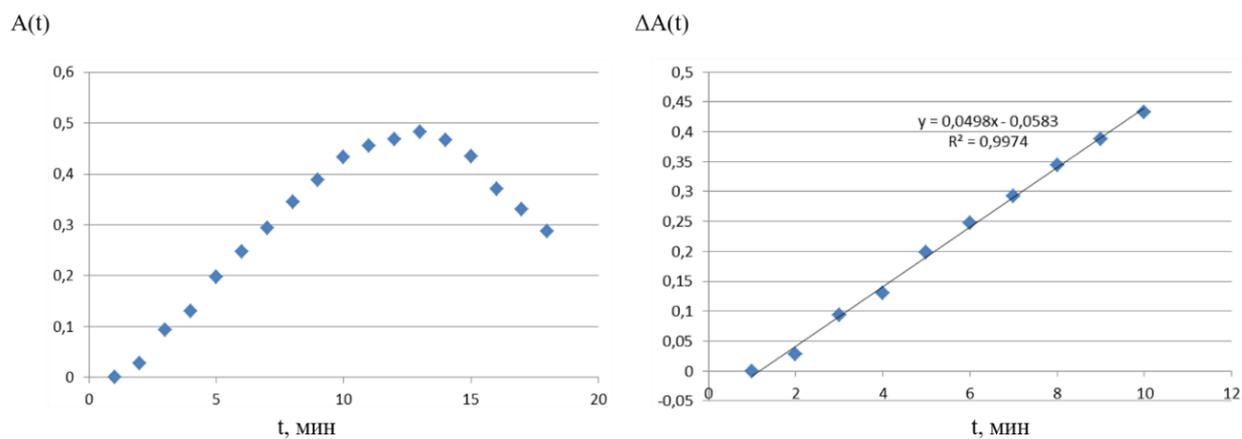


Рис. 14. Изменение оптической плотности максимума поглощения для соединения **57** в фосфатном буфере ( $\Delta t = 1$  мин) и линейный участок  $\Delta A(t)$ .

Для комплексов **62-66** с фрагментом бексаротена не наблюдается явной зависимости между длиной линкера и временем полупревращения, наиболее стабильным является комплекс **63**. Для комплексов **56-61** с фрагментом лонидамина, наблюдается выраженная зависимость увеличения стабильности комплексов с увеличением длины линкера, наиболее стабильным комплексом с временем полупревращения ~35 мин является комплекс **61** (Таблица 8).

Таблица 8. Времена полупревращения  $t_{1/2}$  для комплексов Ru(III) в фосфатном буфере.

Линкер, n	Соединение	$t_{1/2}$ , сек	Соединение	$t_{1/2}$ , сек
2	<b>56</b>	$360 \pm 20$	<b>62</b>	$660 \pm 30$
3	<b>57</b>	$330 \pm 20$	<b>63</b>	$760 \pm 40$
4	<b>58</b>	$360 \pm 20$	<b>64</b>	$300 \pm 20$
6	<b>59</b>	$650 \pm 30$	<b>65</b>	$610 \pm 30$
8	<b>60</b>	$1390 \pm 70$	<b>66</b>	$510 \pm 30$
12	<b>61</b>	$2150 \pm 110$		

### Электрохимическое исследование комплексов Ru(III)\*

Комплексы Ru(III) являются кинетически инертными по сравнению с комплексами Ru<sup>+2</sup>. Предполагается, что механизм действия комплексов Ru(III) включает восстановление до соединений Ru(II), которые более лабильны в реакциях замещения и реагируют со специфическими участками белков, изменяя их активность [163, 164].

Восстановление комплексов в физиологических условиях возможно с участием биологических восстановителей, таких как глутатион, аскорбиновая кислота и цистеин [165]. Для возможности активации восстановлением комплексы Ru(III) должны обладать биологически достигаемыми потенциалами восстановления (-0.4 - 0.9 В по отношению к хлорсеребряному электроду).

Редокс-поведение лигандов **35** и **41** и комплексов **56-66** изучено в CH<sub>3</sub>CN на платиновом и стеклоуглеродном электродах. В случае лигандов редокс-переходы отсутствуют в катодной и анодной областях, вплоть до потенциалов разряда фонового электролита n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>. На Рис. 15 приведена ЦВА лиганда **41** в анодной области.

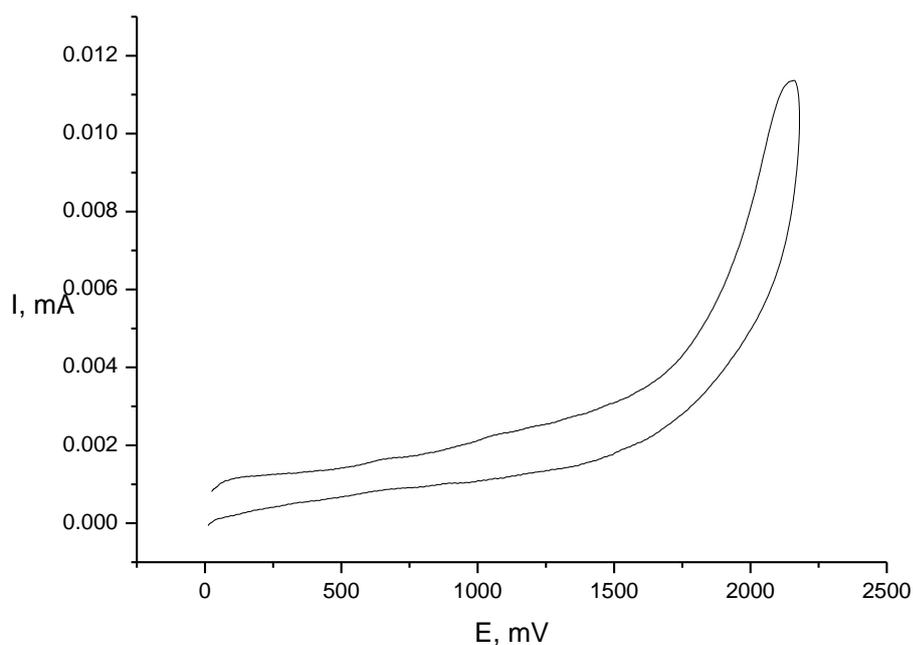


Рис. 15. Циклическая вольтамперограмма лиганда **41** в анодной области (скорость развертки 100 мВ/с, C= 1·10<sup>-3</sup> М, n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>, отн. Ag|AgCl|KCl(нас.)).

В то же время для комплексов **56-66** наблюдаются редокс-переходы как в анодной, так и в катодной областях потенциалов (Таблица 9).

\* Электрохимические исследования выполнены совместно с к.х.н., доцентом химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова В.Ю. Тюриным.

Таблица 9. Редокс потенциалы комплексов, определенные с помощью Pt электрода и с помощью стеклоуглеродного электрода (СУ-электрод) в  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Соединение	Pt электрод			СУ-электрод		
	$E^{\text{ox}}, \text{В}$		$E^{\text{red}}$	$E^{\text{ox}}, \text{В}$		$E^{\text{red}}, \text{В}$
	$E^{\text{ox}}_1$	$E^{\text{ox}}_2$		$E^{\text{ox}}_1$	$E^{\text{ox}}_2$	
<b>56</b>	1.290/1.195	1,850/1.630	-	1.290/1.195	1.850/1.630	-
<b>57</b>	1.300/1.190	1.830/1.630	-0.310/-0.090	1.290/1.191	1.970/1.620	-0.360/-0.190
<b>58</b>	1.290/1.190	1.820/1.610	-0.290/-0.080	1.300/1.196	1.870/1.640	-0.350/-0.190
<b>59</b>	1.280/1.170	1.820/1.620	-0.305/-0.095	1.310/1.192	1.860/1.600	-0.410/-0.150
<b>60</b>	1.320/1.190	1.840/1.620	-0.310/-0.105	1.308/1.200	1.950/1.620	-0.384/-0.135
<b>61</b>	-	-	-	1.498/1.137	1.873/1.609	-0.365/-0.128
<b>62</b>	1.27/1.19	1.74/1.62	-0.31/-0.18	1,278/1.150	1.742/1.632	-0.201/-0.366
<b>63</b>	1.26/1.18	1.73/1.59	-0.37/-0.21	1.308/1.169	1.719/1.613	-0.234/-0.432
<b>64</b>	1.29/1.22	1.78/1.63	-0.31/-0.22	1,286/1.151	1.760/1.696	-0.229/-0.430
<b>66</b>	1.376/1.214	1.946/1.621	-0.913/-0.489	1.312/1.176	1.738/1.583	-0.236/-0.387

Примеры вольтамперограмм для комплекса **57** представлены на Рис. 16 и 17. В анодной области на вольтамперограммах комплексов присутствуют один одноэлектронный и один двухэлектронный пики диффузионной природы. При использовании в качестве растворителя  $\text{CH}_3\text{CN}$  регистрируется обратимый пик в области 1190-1300 мВ, что соответствует процессу окисления Ru (III) в Ru (IV) (Рис. 16):

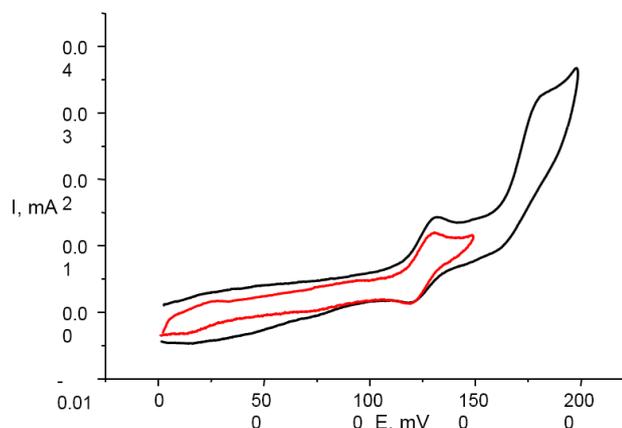


Рис. 16. Циклическая вольтамперограмма комплекса **57** в анодной области (скорость развертки 200 мВ/с, Pt электрод,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

В катодной области потенциалов комплексов **56-61** наблюдается одноэлектронный пик при значениях от  $-80$  до  $-310$  мВ при измерениях на Pt электроде и при значениях от  $-128$  до  $-410$  мВ при измерениях на СУ электроде. Данные значения потенциала, согласно литературным данным, соответствуют процессу восстановления Ru(III) в Ru(II) [164, 166-168] (Рис. 17):

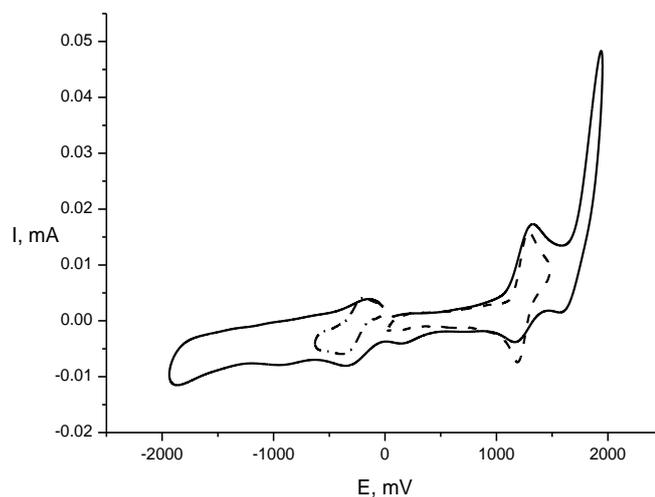


Рис. 17. Циклическая вольтамперограмма комплекса **57** в катодной области (скорость развертки 200 мВ/с, Pt электрод,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

Квазиобратимый характер пика ( $\Delta E = 150 - 260$  мВ) свидетельствует об изменении геометрии комплексов. Из полученных ЦВА можно сделать вывод, что длина углеводородного линкера в лиганде незначительно сказывается на значениях редокс-потенциалов. Величины редокс- потенциалов комплексов также слабо зависят от природы рабочего электрода.

#### ***Исследование липофильности лигандов и комплексов Ru(III) на основе бексаротена и лонидамина***

Широко используемый метод определения липофильности – обращенно-фазная ВЭЖХ с использованием неполярной колонки на основе силикагеля с привитыми фазами. Ввиду того что на обращенной фазе время выхода вещества прямо пропорционально его липофильности, используя время выхода и липофильность известных веществ (стандартов), хроматографируемых в тех же условиях, можно рассчитать значение липофильности для исследуемого соединения. Метод применим для значений коэффициента липофильности от 0 до 6 [169].

Для исходных органических лигандов липофильность была изучена методом ВЭЖХ и определены значения  $\log P_{\text{октанол/вода}}$ . В качестве мобильной фазы в обращенной ВЭЖХ использовали смесь метанола и буферного раствора MOPS (pH = 7.4). Соотношение  $\log k_w / \log P$  вычисляли с использованием известных значений  $\log P$  для *para*-метиланилина (0.95),

*para*-броманилина (2.26), нафталина (3.30) и пирена (4.5). Значения липофильности лигандов **34-44** представлены в таблице 10. Соединения на основе бексаротена **40-44** являются более липофильными по сравнению с лигандами на основе лонидамина **34-39**. Для всех соединений **34-44** прослеживается увеличение липофильности с увеличением длины линкера (Таблица 10).

Таблица 10. Значения logP для соединений **34-44**.

Линкер, n	Соединение	logP	Соединение	logP
2	<b>34</b>	3.3	<b>40</b>	2.6
3	<b>35</b>	3.0	<b>41</b>	3.7
4	<b>36</b>	4.1	<b>42</b>	5.4
6	<b>37</b>	4.3	<b>43</b>	4.9
8	<b>38</b>	4.4	<b>44</b>	5.6
12	<b>39</b>	4.8		

Другим методом для определения липофильности является метод встряхивания в системе *n*-октанол – вода со спектрофотометрическим детектированием. После достижения равновесия между компонентами системы, в одной из которых растворено анализируемое вещество, определяют его концентрацию в каждой фазе, используя электронные спектры поглощения. Ограничением данного метода является то, что его применяют для значения коэффициента липофильности в диапазоне от –2 до 4 [158].

Липофильность комплексов **56-66** изучали методом встряхивания и регистрировали спектрофотометрически (Таблица 11). Для построения градуировочной зависимости использовали серию растворов в *n*-октаноле, так как соединения обладают хорошей растворимостью и стабильностью. Для измерения значения липофильности после встряхивания регистрировали спектры поглощения для *n*-октанольной фазы, рассчитывали концентрацию комплекса в органической фазе. Для соединений **59-66** значения липофильности представлены в таблице 11. Для комплексов **56-58** липофильность рассчитать не удалось ввиду низкой стабильности в водном растворе. В ряду всех комплексов наибольшей липофильностью обладают соединения с длиной линкера *n*=8 и 12 (**61**, **65** и **66**), что коррелирует с данными о липофильности лигандов.

Таблица 11. Значения logP для соединений **56-66**.

Соединение	logP	Соединение	logP
<b>56</b>	*	<b>62</b>	0.55 ± 0.06
<b>57</b>	*	<b>63</b>	0.81 ± 0.05
<b>58</b>	*	<b>64</b>	0.66 ± 0.07
<b>59</b>	0.6 ± 0.1	<b>65</b>	1.33 ± 0.08
<b>60</b>	0.53 ± 0.08	<b>66</b>	1.1 ± 0.1
<b>61</b>	1.3 ± 0.2	*: Комплексы не стабильны в водном растворе	

### 2.1.5. Синтез и физико-химические свойства гетероядерных комплексов Ru-Pt

Комбинация платины и рутения в одной молекуле может привести к уникальной активности, поэтому целью данной части работы был синтез гетероядерных соединений Ru(II)-Pt(IV), как потенциальных противораковых агентов и исследование их биологической активности.

Для получения гетерополиядерных соединений Ru(II)-Pt(IV) предварительно синтезировали комплексы Pt(IV), на основе соединения **14** и аминов **29**, **31** и **32** с длиной цепи n=3, 6 и 8. Комплексы **67-69** получали по методике, аналогичной синтезу соединений **16-18**. Карбоксильную группу соединения **14** активировали реагентом пептидного синтеза карбонилдиимидазолом (CDI), затем вводили в реакцию с аминами в безводном ДМФА в атмосфере аргона. Полученные комплексы **67-69** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе метанол/хлористый метилен. Соединения **67-69** получены в виде желтых гигроскопичных порошков. Выходы составили 32-77%, что согласуется с литературными данными для данного метода модификации соединений платины [150].

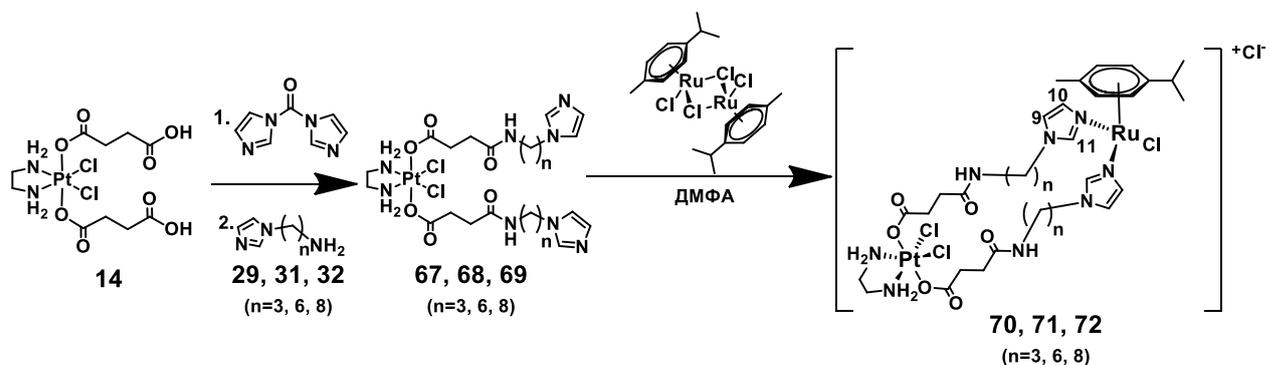


Схема 10. Синтез гетероядерных комплексов Ru(II)-Pt(IV).

Полученные комплексы **67-69** затем вводили в реакцию с димерным ареновым комплексом Ru. Для изучения возможных продуктов предварительно вводили в реакцию эквимолярные количества комплекса **67** и димера Ru из предположения, что каждый фрагмент имидазола будет координироваться к отдельному рутениевому фрагменту, и в результате может быть получено соединение с одним атомом Pt и двумя атомами Ru. Однако данные масс-спектрометрии показали наличие единственного продукта **70**, содержащего по одному атому платины и рутения. В связи с этим комплексы **67-69** вводили в реакцию с димером Ru в соотношении 2:1 и получили соединения **70-72**.

Соединения **70-72** осаждали из концентрированного раствора в ДМФА добавлением эфира. Получены гигроскопичные оранжевые порошки с высокими выходами 70-86%. Состав, чистота и строение полученных соединений **67-72** подтверждены данными элементного анализа, масс-спектрометрии ИЭР и ЯМР спектроскопии.

В ЯМР спектрах  $^1\text{H}$  наблюдается смещение в слабое поле сигналов протонов имидазольных групп при координации **67-69** (7.68, 7.14 и 6.98 м.д.) к атому Ru и получении гетерополиядерных соединений Ru(II)-Pt(IV) **70-72** (8.05-7.95, 7.26 и 7.29-7.12). Синглеты имидазольных протонов для соединений **67-69** при координации к атому рутения переходят в мультиплеты протонов H9 и H11 в спектрах комплексов **70-72** (Рис. 18). По-видимому, это связано с наличием двух имидазольных фрагментов у одного рутениевого центра и взаимодействием их протонов между собой. Наиболее ярко влияние двух фрагментов платиновго лиганда и взаимодействие также и  $\text{CH}_2$  групп наблюдается для комплекса **70**, в котором все сигналы выродились в широкие мультиплеты по сравнению с исходным соединением **67**.

Для комплексов **71** и **72** изменения в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются только для ароматических протонов имидазольных фрагментов. Изменение мультиплетности и смещение сигналов  $\text{CH}_2$  групп не наблюдается. (Рис.18). В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **70-72** в области 5.50÷6.00 м.д. появляются два дублета, соответствующие ароматическим протонам аренового фрагмента, мультиплет СН протона изопропильной группы при  $\delta$ ~2.5 м.д., который сливается с мультиплетом одной из  $\text{CH}_2$  групп, и мультиплеты  $\text{CH}_3$  групп при  $\delta$ ~1.9 и 1.2 м.д.

Мультиплетность, а также наличие кросс-пиков в двумерных спектрах корреляции химических сдвигов дальнего взаимодействия двух связанных структур подтверждают образование единой индивидуальной молекулы, а также позволяют однозначно идентифицировать большинство  $\text{CH}_2$  групп линкера.

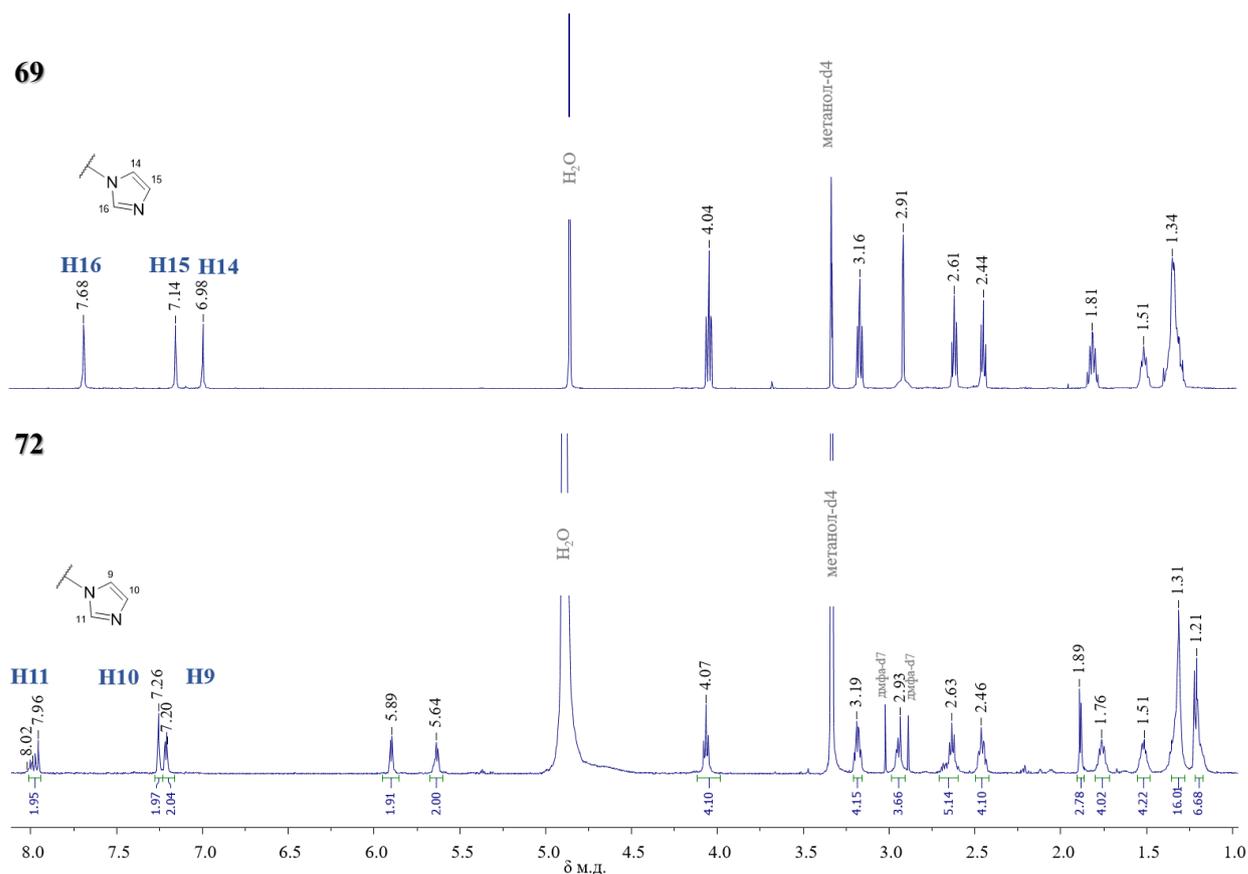


Рис. 18. ЯМР спектры  $^1\text{H}$  комплекса **69** и гетероядерного соединения **72** в  $\text{CDCl}_3$ .

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}^{15}\text{N}$  соединений **70-72** наблюдается смещение сигналов атомов углерода  $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{N}$  имидазольного кольца (140.0÷141.4 м.д.) по сравнению с исходными лигандами **67-69** (137.0÷137.8 м.д.), что свидетельствует о координации к атому рутения через имидазольный фрагмент (Рис. 18).

В масс-спектрах ИЭР лигандов **67-69** наблюдаются наиболее интенсивные пики положительных ионов, соответствующие протонированной форме  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , а в масс-спектрах соединений **70-72** соответствующие иону  $[\text{M} - \text{Cl}]^+$  и согласующиеся с предсказанным изотопным распределением (Рис. 19).

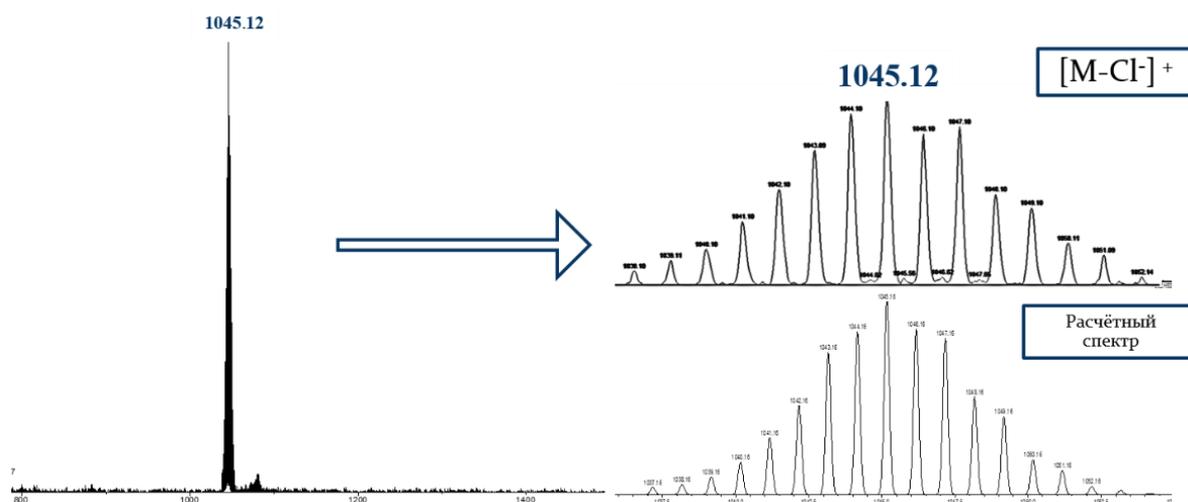


Рис. 19. Масс-спектр соединения **70**.

## 2.2. Исследование биологической активности соединений Pt и Ru

### 2.2.1. Исследование цитотоксичности комплексов Pt(IV) \*

Для соединений **7-10**, **16-18**, **21**, **22**, **25-27** определена цитотоксичность с использованием МТТ-теста и выражена в виде концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ). Исследования проводили на клетках аденокарциномы толстой кишки человека SW480, аденокарциномы молочной железы человека MCF7 и её доксорубицин-резистентного аналога MCF7D и аденокарциномы легкого человека A549. В качестве сравнения исследование цитотоксичности проводили на клетках линии HaCaT (спонтанно иммортализованные *in vitro* кератиноциты из гистологически нормального эпителия человека). Оценку цитотоксичности проводили при сравнении с исходными органическими соединениями лонидамином (**1**) и бексаротеном (**19**), и клинически используемым цисплатином, как стандартом.

Клетки культивировали в стандартной среде DMEM, содержащей 5%-ную эмбриональную сыворотку телят («РАА», Австрия) при 37°C и в 5%-ном  $CO_2$ .

МТТ-тест основан на способности митохондриальных и цитоплазматических дегидрогеназ метаболически активных клеток восстанавливать производное тетразолия (МТТ, желтый тетразол) в формазан (фиолетовый) [95]. Формазан кристаллизуется внутри клетки в виде фиолетовых кристаллов, которые растворимы в ДМСО, а раствор пригоден для спектрофотометрического исследования.

\* Исследования цитотоксичности соединений проведены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ в Институте химического канцерогенеза под руководством к.б.н. К.И. Кирсановым.

Результаты исследования цитотоксического действия комплексов **7-10, 16-18, 21, 22, 25-27**, лонидамина (**1**), бексаротена (**19**), цисплатина, оксалиплатина и Pt(en)Cl<sub>2</sub> на линиях раковых клеток человека представлены в таблице 12.

Таблица 12. Цитотоксичность комплексов Pt(IV) **7-10, 16-18, 21, 22, 25-27**, лонидамина (**1**), бексаротена (**19**) и комплексов Pt(II).

Соединение	IC <sub>50</sub> , μM (72 ч)				
	SW480	A549	MCF7	MCF7D	HaCat
<b>Комплексы Pt(IV) на основе лонидамина</b>					
	SW480	A549	MCF7	MCF7D	HaCat
цисплатин	14±4.4	29.0±10	14±7	75±5.8	30±10
оксалиплатин	0.9±0.3[170]	11.5±3.9[170]	43.8[171]		
Pt(en)Cl <sub>2</sub>		20.6±4.1[172]			
<b>1</b>	>90	>90	30±10	60±5	25±10
<b>7</b>	1±0.5	2.1±0.7	0.45±0.3	0.6±0.15	2.5±1.1
<b>8</b>	0.13±0.06	1.5±0.9	0.03±0.008	0.07±0.024	0.04±0.015
<b>9</b>	0.7±0.2	1.2±0.4	0.5±0.25	0.33±0.01	1.2±0.5
<b>10</b>	2.1±1.0	3.9±2.4	0.5±0.2	0.5±0.1	0.21±0.06
<b>16</b>	48±6	>100	27±4	53±7	>100
<b>17</b>	43±1	>100	3,4±0,5	5,9±0,1	42±8
<b>18</b>	>100	>100	56±12	>100	>100
<b>Комплексы Pt(IV) на основе бексаротена</b>					
	SW480	A549	MCF7	MCF7D	HaCat
цисплатин	14±4.4	29.0±10	14±7	75±5.8	30±10
<b>19</b>	80±10	85±9	67±13	71±21	>90
<b>22</b>	11±1.6	10±1	0.47±0.07	4.8±0.5	8±1.3
<b>21</b>	>100	83±16	>100	>100	>100
<b>25</b>	24±0,8	>100	50±6	>100	48±10
<b>26</b>	0.8±0.1	1±0,01	0.75±0.1	0.85±0,1	0,7±0,01
<b>27</b>	35±0,6	52±5	23±5	24±3,2	23±2,5

В ряду всех серий соединений платины (**7-10**, **16-18**, **21**, **22**, **25-27**) наиболее активными оказались комплексы **7-10**, в которых платиновый центр связан непосредственно с карбоксилатной группой. Данные соединения на порядок активнее лонидамина и цисплатина. Все соединения обладают наибольшей активностью на клетках рака молочной железы MCF7. Несмотря на то, что для лонидамина и цисплатина значения IC<sub>50</sub> на доксорубицин/цисплатин-резистентной линии MCF7D в 3-5 раз выше, чем на MCF7, соединения **7-10** одинаково эффективны на двух клеточных линиях.

Аналоги соединений **7-9** с дополнительным линкером – комплексы **16-18**, обладают в 50-100 раз меньшей активностью. Наиболее интересным из данной серии веществ является комплекс **17**, который обладает высокой специфичностью по отношению к клеткам рака молочной железы MCF7 и MCF7D. Это соединение в 50 раз более токсично при действии на данные линии клеток рака человека, чем на линии HaCat нормального эпителия.

В сериях комплексов на основе бексаротена **21**, **22** и **25-27** наибольшей цитотоксичностью обладают соединения **22** и **26**. В отличие от производных лонидамина, для данных комплексов активность не зависит от типа связи платинового и бексаротенового фрагмента.

Интересно отметить, что комплекс **22** с одним фрагментом бексаротена в 100-200 раз более активен, чем аналогичное бис производное **21**. Вероятно, это связано с процессами проникновения и накопления соединения в клетке. Соединение **22** также проявляет селективность при действии на клеточную линию рака молочной железы MCF7 по сравнению с клетками нормального эпителия HaCat. Комплекс **26** показывает цитотоксичность в 50-100 большую, чем у аналогов **25** и **27**. Соединение **26** одинаково эффективно на всех исследуемых клеточных линиях со значением IC<sub>50</sub> ~ 1 мМ.

Наибольшей цитотоксичностью в ряду всех полученных соединений платины обладает производное лонидамина комплекс **8**, показывающее активность в низких наномолярных концентрациях на всех клеточных линиях. Комплекс **8** в 1000 раз более активен, чем исходные лонидамин и цисплатин. Для понимания механизма действия данный комплекс был выбран для дальнейшего исследования в *in vitro* и *in vivo* тестах.

## 2.2.2. Биохимические исследования комплекса Pt(IV) **8**\*

### *Исследование накопления комплекса Pt(IV) в клетках рака человека*

Соединение **8** показало наибольшую активность в тестах на цитотоксичность, в связи с чем было исследовано дополнительно его накопление в клетках линии рака молочной железы MCF7, как наиболее чувствительной к действию данного комплекса.

Показано, что накопление соединения **8** в клетках рака молочной железы MCF7 в десять раз больше по сравнению с цисплатином (Рис. 21), что согласуется с данными по цитотоксичности в которых соединение существенно более активно, чем цисплатин.

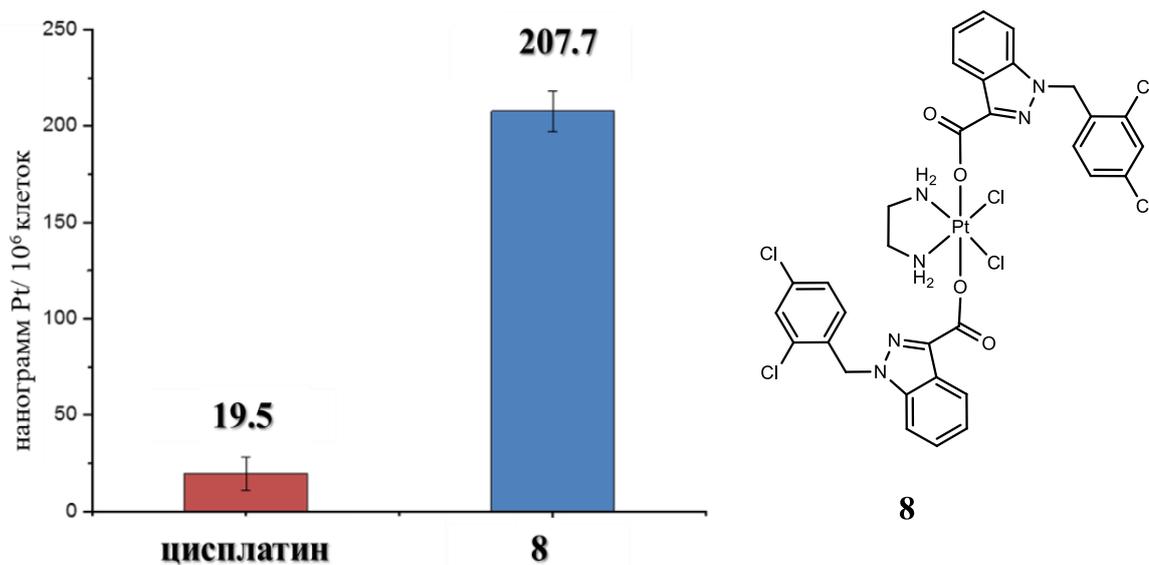


Рис. 20. Накопление платины в клетках линии MCF7 после обработки соединением **8** и цисплатином.

### *Исследование механизма гибели клетки при действии комплекса Pt(IV) и изменения клеточного цикла*

Для соединения **8** изучена способность вызывать апоптоз раковых клеток. Комплекс **8** индуцирует 7.46% раннего апоптоза при концентрации 0.25  $\mu\text{M}$  и 10.64% при 0.5  $\mu\text{M}$  соответственно. Комплекс **8** вызывает сравнимую с цисплатином степень позднего некроза и позднего апоптоза. И вызывает ранний апоптоз в 3 раза более эффективно, чем цисплатин при одинаковой концентрации активного соединения (Рис. 21).

\* Биохимические исследования комплекса платины проведены на факультете биологии и химии Университета Гонконга под руководством профессора Гуангу Жу.

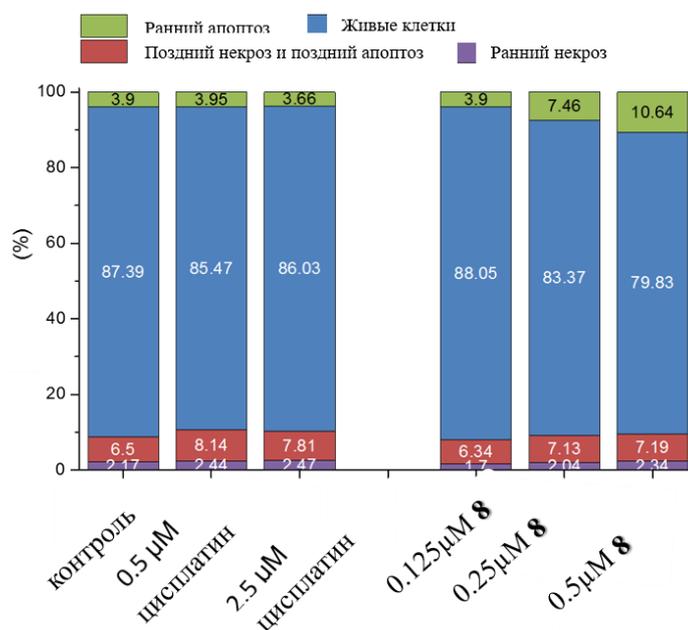


Рис. 21. Изучение механизма гибели раковых клеток (клеточная линия MCF7) при обработке соединением **8** и цисплатином.

Дополнительно изучено изменение клеточного цикла клеток линии MCF7 при действии соединения **8**. Показано, что комплекс оказывает влияние на клеточный цикл. На рисунке 22 показано процентное распределение клеток по фазам цикла после 24 ч инкубирования с цисплатином или комплексом **8** в разных концентрациях. Как и цисплатин, соединение **8** действует в фазе G0. Наибольшее влияние комплекс **8** оказывает на фазу S, однако зависимость от концентрации не установлена. Соединение блокирует переход из фазы S в фазу G2.

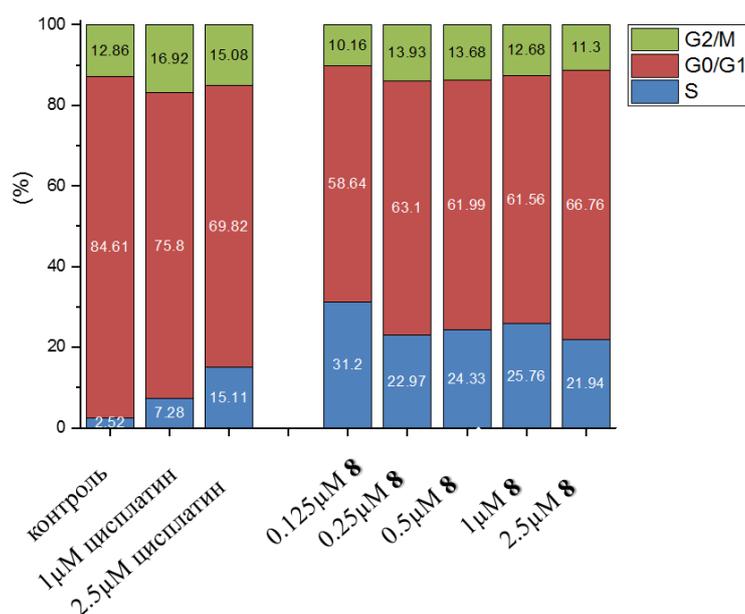


Рис. 22. Влияние комплекса **8** и цисплатина на клеточный цикл (клеточная линия MCF7).

**Исследование острой токсичности *in vivo* и распределение платины по  
органам мыши при введении комплекса Pt(IV) **8** \***

Проведена оценка острой общерезорбтивной токсичности наиболее активного соединения **8**. Мышам линии Balb/c вводили исследуемое соединение внутривнутрибрюшинно в возрастающих концентрациях; наблюдали животных на протяжении 21 суток. В каждой экспериментальной группе было по 6 мышей обоего пола. Аналогичным по численности группы контрольных животных тем же способом вводили эквивалентные объемы воды для инъекций. Регистрировали следующие показатели: летальность, симптоматика токсичности, ежедневное наблюдение общего состояния и поведения, потребление корма и воды, вскрытие и макроскопическое описание погибавших животных в конце исследования. Выявлены летальные и переносимые дозы.

Таблица 13. Выживаемость мышей Balb/c при внутривнутрибрюшинном введении соединения **8**.

Соединение	Доза (пало животных/всего животных в группе), мг/кг				
	70	80	90	100	125
<b>8</b>	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
пало животных/всего животных в группе					

Максимально переносимая дозы для мышей Balb/c при внутривнутрибрюшинном введении для соединения **8** составила >125 мг/кг. Шерстный покров опытных животных имел опрятный вид, без очагов выпадения шерсти. Раздражения кожи, отеков или инфильтратов в месте введения не отмечалось. При макроскопическом исследовании внутренних органов погибших животных во время вскрытия каких-либо особенностей не выявлено. Внутренние органы расположены правильно, свободной жидкости в грудной и брюшной полостях не обнаружено. Мышца сердца без изменений. Просвет трахеи свободен. Ткань легких имеет розовый цвет, физиологическую воздушность. Слизистые покровы желудка и тонкого кишечника без изъязвлений и кровоизлияний, имеют серо-розовый цвет. Печень, селезенка, почки естественной окраски и размера. Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 21 дня после однократного в/б введения, а также данные некропсии позволяют отнести соединения **8** к IV классу малотоксичных веществ.

\* Исследования общерезорбтивной токсичности проведены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ под руководством д.м.н. А.А. Штиля

Первичные данные фармакокинетики получены при изучении распределения Pt (соединение **8**) по органам мышей Balb/c при однократном введении в дозе 75 мг/кг. Распределение определяли, как концентрацию платины в органе методом ИСП-МС через различные промежутки времени после введения, так чтобы проследить процесс накопления и оценить возможность выведения (Таблица 14).

Таблица 14. Распределение Pt по органам мыши после введения соединения **8**.

орган	Pt нг /г		
	30 мин	4 ч	24 ч
печень	64.446964	425.4977	394.20616
почка	376.16561	73.938321	69.973031
легкое	39.289778	16.638237	21.47893
мозг	0.1879609	0.354025	0.3652313
клетки крови	25.236341	2.3737952	8.1521175
плазма	15.675334	4.5967081	4.9327637

В начальный момент наблюдается максимальное содержание Pt в почках, с резким уменьшением через 4 ч. В печени содержание со временем увеличивается, однако при переходе к 24 ч заметна тенденция к снижению концентрации Pt из-за выведения её из организма. Таким образом, наблюдается очевидное накопление платины в органах выведения и легких, что делает вещество перспективным для дальнейших исследований.

### 2.2.3. Исследование цитотоксичности лигандов, металлоорганических соединений Ru(II) комплексов Ru(III) на основе лонидамина и бексаротена\*

Для соединений **34-44**, **45-54** и **56-66** определена цитотоксичность с использованием МТТ теста и выражена в виде концентрации полумаксимального ингибирования (IC<sub>50</sub>). Исследования проводили на клетках аденокарциномы толстой кишки человека SW480, аденокарциномы молочной железы человека MCF7, аденокарциномы легкого человека A549. Для соединений **56-66** также проводили исследование на клетках нейробластомы человека SH-SY5Y. Оценку цитотоксичности проводили в сравнении с исходными органическими соединениями лонидамином (**1**) и бексаротеном (**19**), и клинически используемым цисплатином. Результаты исследования цитотоксичности соединений **34-44**, **45-54** и **56-66** представлены в Таблице 15-17.

\* Исследования цитотоксичности лигандов и соединений Ru(II) проведены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ в Институте химического канцерогенеза под руководством к.б.н. К.И. Кирсановым. Исследования цитотоксичности комплексов Ru(III) проведены в ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН научной группой под руководством к.х.н. Е.Ф. Шевцовой.

Лиганды на основе лонидамина **34-39** обладают большей цитотоксичностью, чем исходный лонидамин. При этом соединение **35** показало низкую активнсть. В целом для соединений **34-39** наблюдается увеличение значений цитотоксичности IC<sub>50</sub> с увеличением длины линкера. Наиболее активными являются соединения **38** и **39**.

Лиганды на основе бексаротена **40-44** обладают цитотоксичностью близкой к исходному органическому соединению. Исключение составляет соединение **40**, которое приблизительно в 4 раза более токсично, чем бексаротен.

Таблица 15. Значения IC<sub>50</sub> для лигандов на основе бексаротена и лонидамина (инкубация 72ч).

Соединение	Линкер, n	IC <sub>50</sub> , μM		
		A549	MCF7	SW480
<b>1</b> (лонидамин)		>90	>90	30±10
<b>34</b>	2	50 ± 16	35 ± 6	48 ± 10
<b>35</b>	3	>90	>90	>90
<b>36</b>	4	25 ± 7	22 ± 6	28 ± 8
<b>37</b>	6	24 ± 10	17 ± 2.5	16 ± 6
<b>38</b>	8	15 ± 6	10 ± 2	>90
<b>39</b>	12	15.0± 2.2	20.8± 4.7	8.4± 1.6
<b>19</b> (бексаротен)		85 ± 9	67 ± 13	80± 10
<b>40</b>	2	16 ± 5	11.0 ± 1.2	18 ± 7
<b>41</b>	3	>90	>90	>90
<b>42</b>	4	>90	>90	>90
<b>43</b>	6	>90	35 ± 5	>90
<b>44</b>	8	>90	>90	65 ± 12

Металлоорганические соединения рутения **45-54**, полученные на основе соответствующих лигандов, являются более цитотоксичными, чем исходные лонидамин и бексаротен. При этом соединения **50-54** с фрагментов бексаротена являются более активными, чем аналогичные соединения с лонидамином **45-49**.

Наиболее активными металлоорганическими производными с фрагментом лонидамина являются соединения **45-47** с длиной линкера n=2, 3 и 4. При переходе к соединениям **47** и **48** с большей длиной линкера наблюдается уменьшение активности.

Интересно отметить, что исходные лиганды **34**, **36-38** являются более активными, чем конечные соединения рутения **45**, **47-49**. А координация неактивного лиганда **35** к атому Ru(II) приводит к увеличению активности в 3-4 раза для вещества **46**, которое

является одним из наиболее эффективных в данном ряду. Соединение **46** также характеризуется некоторой специфичностью по отношению к клеточной линии рака молочной железы MCF7.

Для лигандов **41-44** на основе бексаротена координация к атому Ru(II) приводит к более активным металлоорганическим соединениям **51-54**. Таким образом наблюдается синергизм действия двух биологически активных фрагментов (бексаротенового и рутениевого). Соединения **50-54** также проявляют селективность по отношению к линии клеток рака молочной железы MCF7, по отношению к которой они в два раза более активны.

Таблица 16. Значения IC<sub>50</sub> металлоорганических соединений на основе бексаротена и лонидамина (инкубация 72ч).

Соединение	Линкер, n	IC <sub>50</sub> , μM		
		A549	MCF7	SW480
<b>1</b> (лонидамин)		>90	>90	30±10
<b>45</b>	2	39±2.3	41±1.8	34±4
<b>46</b>	3	37±4.4	18±2.8	30±7
<b>47</b>	4	29±6	20±3.1	25±0.3
<b>48</b>	6	55±3	48±1.1	41±2
<b>49</b>	8	74±4	65±3	45±4
<b>19</b> (бексаротен)		85 ± 9	67 ± 13	80± 10
<b>50</b>	2	52±6	23±4	49±0.1
<b>51</b>	3	22±1.6	22±1.6	24±1.3
<b>52</b>	4	23±3	10±1.7	12±2.2
<b>53</b>	6	20±1.2	15±4	23±1.3
<b>54</b>	8	40±3.7	10±0.8	26±3

Комплексы Ru(III) обладают большей цитотоксичностью, чем исходные лонидамин, бексаротен и большинство лигандов **34-44**. В случае комплексов **56-61**, как и у лигандов **34-39**, наблюдается увеличение активности с увеличением длины линкера. Наибольшую активность проявляют комплексы **60** и **61**, которые также являются более активными, чем применяемый в клинической практике цисплатин.

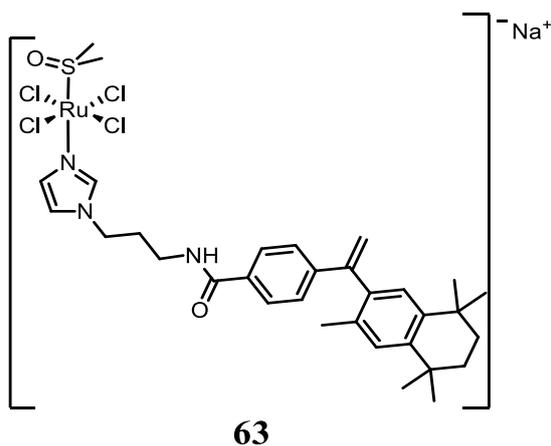
Все комплексы на основе бексаротена **62-66** являются более активными, чем цисплатин. Однако наиболее интересные результаты были получены для клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y. Комплекс **63** с длиной линкера n=3 проявляет избирательную активность на данной линии в области наномолярных концентраций. При этом аналоги, отличающиеся на одну CH<sub>2</sub> группу (**62** и **64**), на несколько порядков менее активны, чем **63**. Таким образом данное соединение было выбрано в качестве соединения-лидера и для него были проведены дополнительные исследования.

Таблица 17. Значения IC<sub>50</sub> для комплексов Ru(III) с фрагментом лонидамина и бексаротена (инкубация 72ч).

Соединение	Линкер, n	IC <sub>50</sub> , μM			
		A549	MCF7	SH-SY5Y	SW480
цисплатин		23 ± 6.5	>30	9.5 ± 0.1	21.7 ± 0.5
<b>1</b> (лонидамин)		>90	30±10	>30	>90
<b>56</b>	2	>30	20.39±0.04	25.8 ± 4.5	21.4 ± 1.8
<b>57</b>	3	>30	23.05±0.51	26.1 ± 5.5	25 ± 7.1
<b>58</b>	4	>30	>30	27.7 ± 3.3	21 ± 1.8
<b>59</b>	6	12.94 ± 0.97	22.01 ± 0.7	5.12 ± 2.5	19.57 ± 3.91
<b>60</b>	8	5.95 ± 2.57	17.06 ± 0.3	2.64 ± 1.5	9.28 ± 0.09
<b>61</b>	12	8.1 ± 1.1	9.2 ± 0.1	6.1 ± 0.3	9.6 ± 1.3
<b>19</b> (бексаротен)		85 ± 9	67 ± 13	24.8 ± 7.3	80 ± 10
<b>62</b>	2	10.1 ± 2	7.2 ± 0.1	6.7 ± 0.1	7.9 ± 0.2
<b>63</b>	3	13.4 ± 0.7	18.3 ± 1.2	<b>0.02859 ± 0.0007</b>	10 ± 3
<b>64</b>	4	18.4 ± 2.3	18.9 ± 8.4	10.9 ± 9.8	18 ± 9.3
<b>65</b>	6	18.1 ± 1.4	19.9 ± 11.5	10 ± 7.3	21.2 ± 11.7
<b>66</b>	8	20.9 ± 4.1	25 ± 7.1	11.6 ± 8.1	27 ± 4.2

## 2.2.4. Исследование связывания комплексов Ru(III) с альбумином и трансферрином\*

Для исследования связывания с транспортными белками было выбрано соединение **63**, которое проявляет наибольшую активность ряду комплексов Ru(III) на основе бексаротена. Соединение **63** также менее гидрофобно, чем соединения **64** и **65**, которые могут неспецифично связываться с мембраной и пластиком, что может привести к снижению точности метода.



Исследование проводили с использованием метода регистрации масс-спектрометрии ИСП (10 мМ фосфатный буфер, pH 7.4, концентрация NaCl 100 мМ, 37°C, концентрация соединения **38**  $2.5 \cdot 10^{-5}$  М). В исследуемом растворе поддерживали постоянную концентрацию  $5 \cdot 10^{-4}$  и  $3 \cdot 10^{-5}$  М альбумина и трансферрина соответственно (в соотношении 20:1 и 1.2:1, как в условиях потока крови). Аликвоту центрифугировали через фильтр с пропусканием больше 30 кДа в течении 15 мин при 20°C.

Степень связывания считали, исходя из концентрации связанного соединения по отношению к концентрации свободного комплекса:  $((C_0 - C_{\text{своб.}}) / C_{\text{своб.}}) \times 100\%$ . Строили зависимость степени связывания от времени (Рис. 23). Эксперименты повторяли три раза.

Уровень связывания с двумя транспортными белками довольно высокий, через 20-40 мин инкубации комплекса в свободном виде не оставалось. На рисунке 23 видно, что наклон кинетической кривой для альбумина более резкий, что свидетельствует о быстром связывании по сравнению с трансферрином. Вероятно, это связано с большей концентрацией альбумина, а не с кинетическими параметрами.

\* Исследование связывания комплексов с альбумином и трансферрином выполнено совместно с к.х.н., с.н.с. лаборатории концентрирования ГЕОХИ РАН Л.С. Фотеевой.

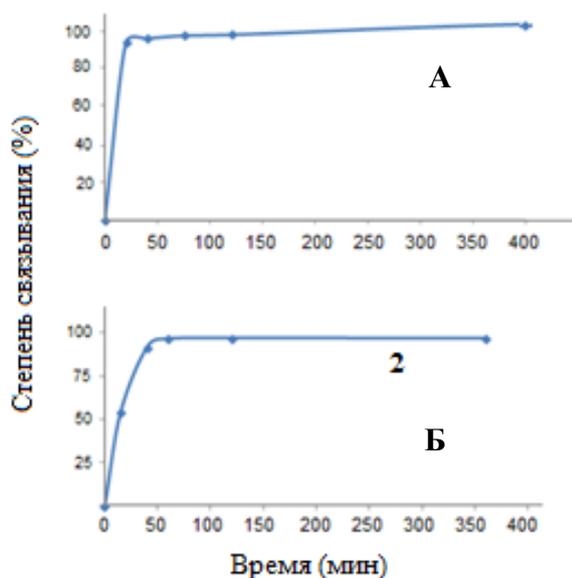


Рис. 23. Зависимость степени связывания соединения **38** с альбумином (**А**) и трансферрином (**Б**) от времени.

Таким образом комплекс **63**, как и большинство комплексов Ru(III), в потоке крови может связываться преимущественно с альбумином.

### 2.2.5. Оценка острой токсичности комплексов Ru(III)\*

Проведена оценка острой общерезорбтивной токсичности наиболее активного соединения **63** с фрагментом бексаротена и его структурного аналога **57** на основе лонидамина. Мышам линии Balb/c вводили раствор соединения **63** внутривнутрино в возрастающих концентрациях и наблюдали животных на протяжении 21 суток. Выявлены летальные и переносимые дозы.

Таблица 18. Выживаемость мышей Balb/c при внутривнутринном введении соединений

Соединение	Летальная доза, мг/кг					Максимальная переносимая доза, мг/кг
	70	80	90	100	110	
<b>63</b>	0/6	0/6	3/6	5/6	5/6	80
<b>57</b>	0/6	0/6	2/6	2/6	4/6	80
пало животных/всего животных в группе						

Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 21 дня после однократного в/б введения, а также данные некропсии позволяют отнести соединения **63** и **57** к IV классу малотоксичных веществ. Важно отметить, что соединение **63** показывающее высокую токсичность на клетках рака человека показало низкую общую токсичность в опытах *in vivo*.

\* Исследования общерезорбтивной токсичности проведены в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ под руководством д.м.н. А.А. Штиля

## 2.2.6. Биохимические исследования гетероядерных комплексов Ru(II)-Pt(IV)

### Цитотоксичность гетероядерных комплексов Ru(II)-Pt(IV)\*

Для соединений **67-72** была определена цитотоксичность с использованием МТТ-теста и выражена в виде концентрации полумаксимального ингибирования ( $IC_{50}$ ). Исследования проводили на клетках немелкоклеточного рака легкого A549, прямой кишки SW480 и рака яичников CH1. Оценку цитотоксичности проводили в сравнении со структурным аналогом – соединением RAPTA-C (Таблица 19).

Таблица 19. Цитотоксичность комплексов **67-69** и гетероядерных соединений **70-72**.

Линкер, n	Соединение	$IC_{50}$ , $\mu M$		
		A549	SW480	CH1
3	<b>67</b>	105.43 $\pm$ 25.56	69.17 $\pm$ 8.18	3.27 $\pm$ 0.55
3	<b>70</b>	98.12 $\pm$ 30.02	59.25 $\pm$ 14.76	2.05 $\pm$ 0.26
6	<b>68</b>	37.00 $\pm$ 4.08	39.29 $\pm$ 12.23	1.51 $\pm$ 0.32
6	<b>71</b>	60.30 $\pm$ 6.26	43.70 $\pm$ 10.53	1.78 $\pm$ 0.28
8	<b>69</b>	132.35 $\pm$ 52.40	30.59 $\pm$ 9.50	0.594 $\pm$ 0.11
8	<b>72</b>	46.28 $\pm$ 14.97	19.89 $\pm$ 5.08	0.99 $\pm$ 0.36
	RAPTA-C[95]	>500	170 $\pm$ 60	65 $\pm$ 15

Все соединения **67-72** существенно более активны, чем RAPTA-C. Для гетероядерных соединений **70-72** наблюдается увеличение активности с увеличением длины линкера. Наибольшей цитотоксичностью обладает комплекс **72** с длиной линкера n=8. При переходе от комплексов **67** и **68** к гетероядерным соединениям **70** и **71** не наблюдается существенного изменения активности при координации к рутениевому фрагменту. А при переходе от **69** к **72** наблюдается увеличение цитотоксичности на клетках немелкоклеточного рака легкого A549 и прямой кишки SW480.

\* Исследования цитотоксичности комплексов проведены в Институте Неорганической Химии Университета Вены, Австрия под руководством профессора Б.К. Кешлера.

## Изучение связывания гетероядерных комплексов Ru-Pt с белками и ДНК\*

Для изучения связывания полученных соединений **70-72** с белками и ДНК был использован метод масс-спектрометрии. В качестве модельных соединений использовали убиквитин (ub) и гуанозинтрифосфат (GTP).

Взаимодействие соединения **70** с убиквитином приводит к сигналу в масс-спектре, соответствующему  $[\text{ub} + \text{Ru}(\eta^6\text{-4-изопропилтолуол}) - 2\text{H}]^+$  (Рис. 24). Аддукты, соответствующие взаимодействию Pt с убиквитином, обнаружены не были. Добавление гуанозинтрифосфата приводит к появлению сигнала, соответствующего частице  $[\text{Pt}(\text{en})\text{GTP} - 3\text{H}]^-$  (Рис. 24).

Таким образом, можно предположить, что для данных соединений характерен мультитаргетный тип взаимодействия (с белками и ДНК).

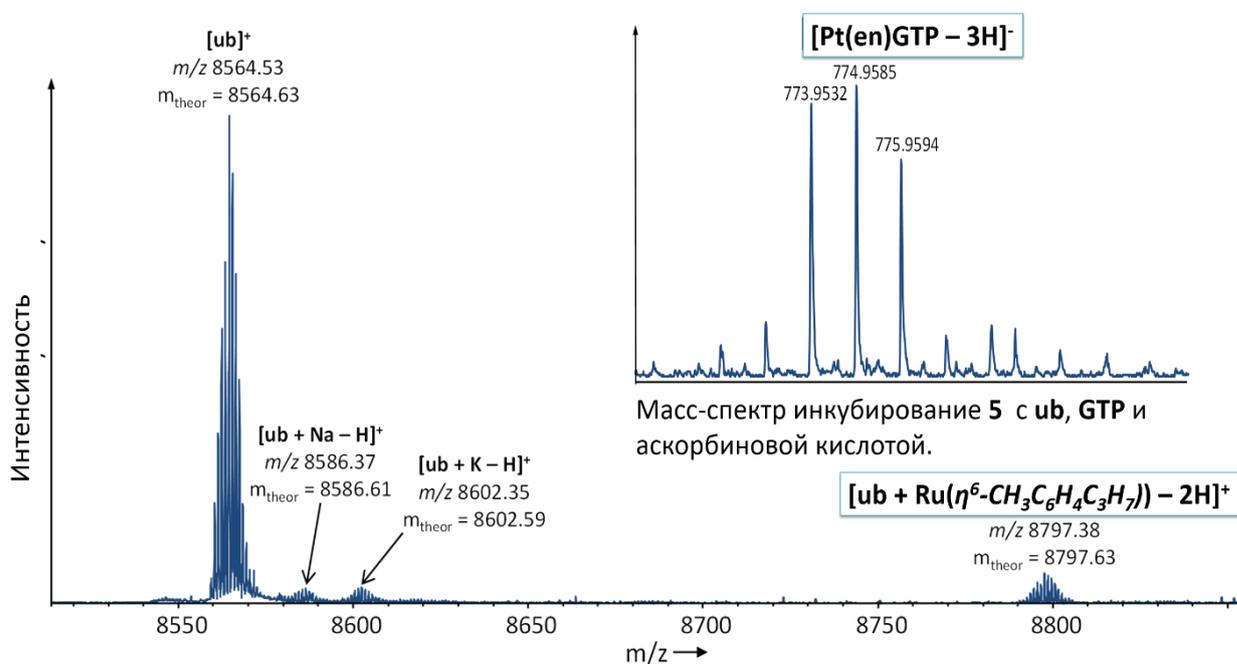


Рис. 24. Масс-спектр после 24 ч инкубирования соединения **70** с убиквитином в ацетатном буфере (pH 7.4).

\* Исследования связывания гетероядерных комплексов с модельными соединениями проведены в Институте Аналитической Химии Университета Вены (Австрия) под руководством профессора С.М. Майера.

### Связывание с нуклеосомной частицей\*

Известно, что мишенью для соединений платины является молекула ДНК [18, 19]. В то же время для соединений рутения в большей степени характерно связывание с белками [80, 81]. В качестве мишени, содержащей молекулу ДНК и гистоновые белки, является нуклеосомная частица. Для соединения RАРТА-С ранее было показано предпочтительное связывание с гистоновыми белками нуклеосомной частицы [80, 81].

Ввиду того, что полученные гетероядерные соединения **70-72** включают фрагмент, структурно схожий RАРТА-С, а также платиновый центр, мы предположили, что возможно связывание каждого фрагмента со своей мишенью (ДНК или белки). В качестве модели была выбрана нуклеосомная частица, которая представляет собой совместную упаковку нити ДНК с гистоновыми белками.

Для соединений **70** и **72** с наименьшей и наибольшей длиной линкера ( $n=3$ ,  $n=8$  соответственно), отличающиеся активностями в тестах на цитотоксичность, исследована возможность связывания с нуклеосомной частицей.

Методом рентгеноструктурного анализа для соединений **70** и **72** показано специфичное связывание с нуклеосомной частицей (Рис. 25 и Рис 26).

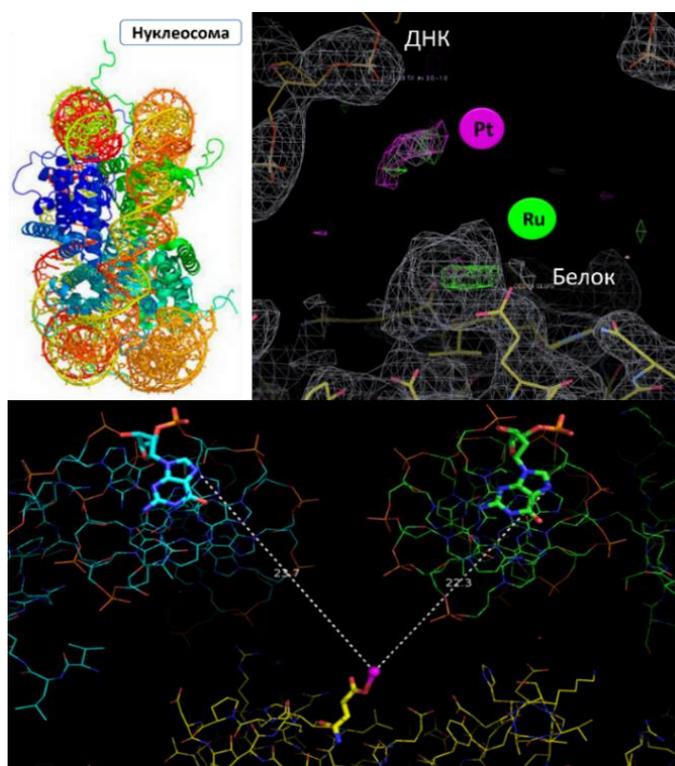


Рис. 25. Связывание соединения **70** с нуклеосомной частицей.

\* Исследования связывания гетероядерных комплексов с нуклеосомной частицей проведены в Институте Пауля Шеррера, Швейцария на синхротроне Swiss Light Source сотрудником технологического университета Наньянг, Сингапур профессором К.А. Дейви.

На рисунке 25 видно, что Ru фрагмент связан с белковой частью, в то время как Pt сайт молекулы направлен в сторону ДНК. Однако длины линкера соединения **70** недостаточно для двойного связывания.

Для соединения **72** (Рис.26) повышенная положительная электронная плотность около фрагмента E64 гистона указывает на наличие катиона  $Ru^{2+}$ , аренового и имидазольного фрагментов. А сигнал, соответствующий тяжелому Pt центру, находится вблизи молекулы ДНК. Наблюдается взаимодействие с фосфатными группами нуклеосомной ДНК.

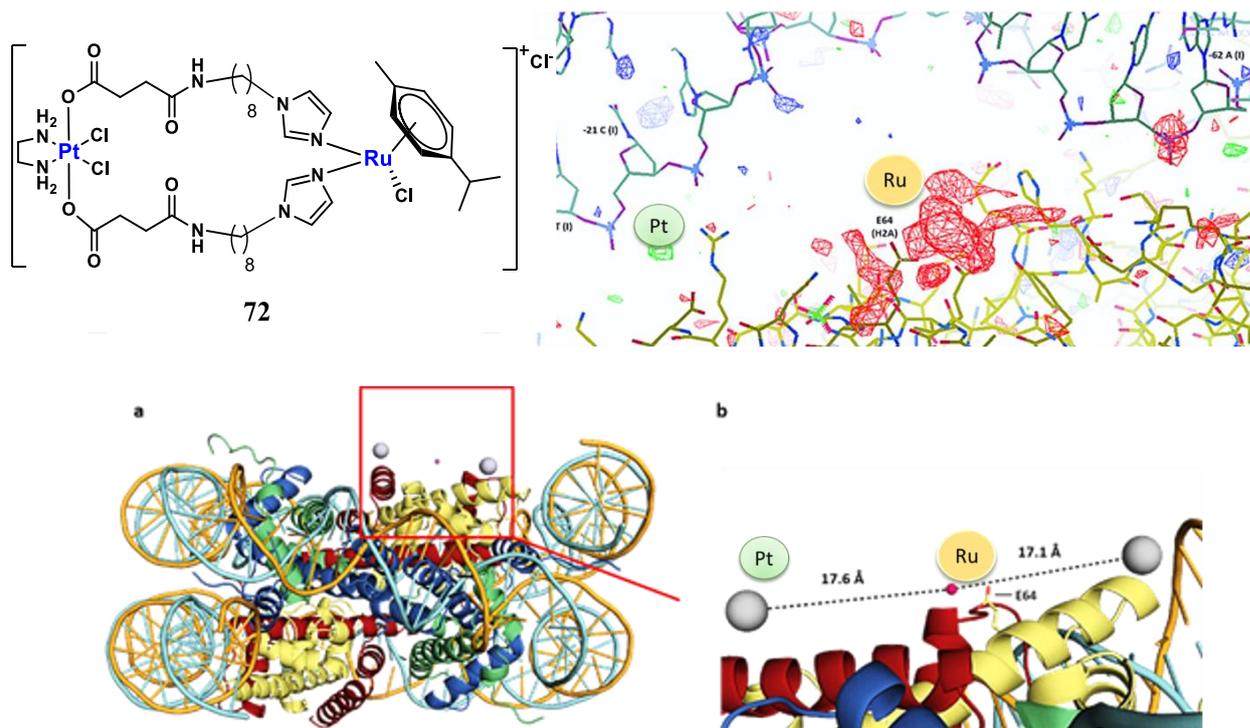
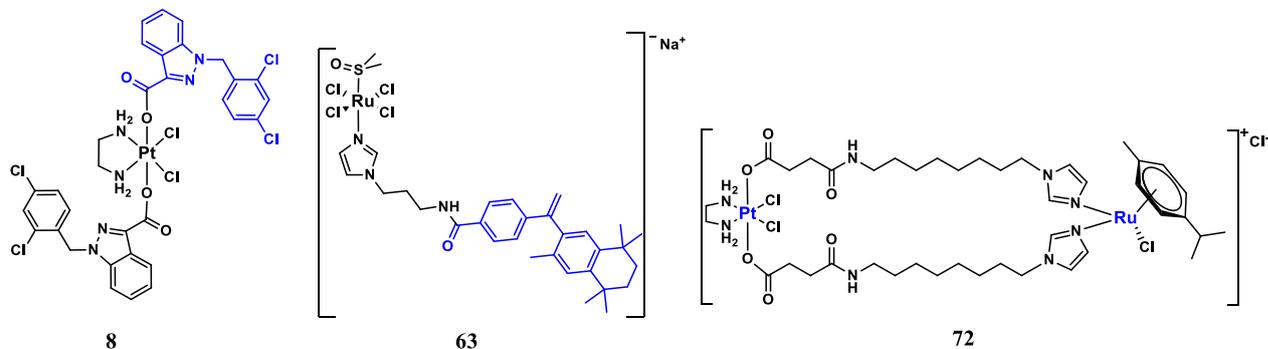


Рис. 26. Связывание соединения **72** с нуклеосомной частицей.

Таким образом, увеличение длины линкера и увеличение расстояния между двумя атомами металлов приводит к возможности двойного связывания. Полученные данные согласуются с исследованием цитотоксичности, в которых комплекс **72** показывает наибольшую активность.

### 2.3. Выбор соединений лидеров

В ряду полученных соединений каждого класса выбрано соединение-лидер. Наибольшую активность *in vitro* в серии соединений платины показал комплекс Pt(IV) **8**, который также оказался мало токсичен в тестах *in vivo* и показал хорошие результаты по накоплению в клетках и распределению в органах мышей.



В ряду производных Ru наибольший интерес представляет комплекс **63**, который проявляет избирательную активность в области наномолярных концентраций в тестах *in vitro* на клеточной линии нейробластомы SH-SY5Y и существенно более активен, чем его структурные аналоги. Комплекс характеризуется высокой скоростью связывания с транспортными белками альбумином и трансферрином. Высокий уровень активности **63** в тестах *in vitro* сопряжен с низкой токсичностью в тестах *in vivo*. Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными, а также данные некропсии позволяют отнести соединение **63** к IV классу малотоксичных веществ.

Для гетероядерных соединений Pt-Ru обнаружено влияние длины линкера на активность и способность связываться с биологическими мишенями. Наиболее перспективным является комплекс **72**, показавший высокую активность в тестах *in vitro* на клетках рака человека и характеризующийся специфическим двойным связыванием в нуклеосомной частице (как с геномной ДНК, так и с гистоновыми белками).

Таким образом, на основании комплекса исследований, соединения **8**, **63** и **72** выбраны в качестве соединений-лидеров и представляют интерес для дальнейших расширенных доклинических испытаний.

## ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 3.1. Оборудование и реактивы

В работе использованы следующие растворители: хлористый метилен ос.ч., ацетон ос.ч., метанол, ДМФА ос.ч., этанол, диэтиловый эфир, гексан, н-октанол, ацетонитрил, метанол (HPLC grade, Fisher) МС-ИЭР, вода миллипор (18.2 МΩ; Millipore, Molsheim, France) МЭКХ. Растворители перед использованием перегоняли и при необходимости абсолютировали согласно методикам, описанным в литературе [173].

В работе использованы следующие коммерчески доступные реагенты: 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амин (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), триэтиламин (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), оксалилхлорид (Fluka, St. Louis, USA), сукциновый ангидрид (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), карбонилдиимидазол (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), *трет*-бутил-N-(2-аминоэтил)карбамат (Acros, USA), 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), додецил сульфат натрия (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA), натрия гидроксид, натрия тетраборат декагидрат (Sigma-Aldrich, Германия), натрия дигидрофосфат (Merck, Германия), натрия гидрофосфат (Merck, Германия); Судан III (Karlsruhe, Германия).

В работе использованы следующие вещества, полученные по известным методикам: 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-имидазол-3-карбоновая кислота [155], 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-амин [160, 161], 4-(1H-имидазол-1-ил)бутан-1-амин [160, 161], 6-(1H-имидазол-1-ил)гексан-1-амин [160, 161], 8-(1H-имидазол-1-ил)октан-1-амин [161, 162], (OC-6-33)-(транс-1R,2R-диаминоциклогексан)дигидроксидо (оксалато)платины(IV) [30], (OC-6-44)-ацетато(транс-1R,2R-диаминоциклогексан)гидроксидо(оксалато)платины(IV) [34], (OC-6-33)-(диамин) (дихлоридо)(дигидроксидо) платины(IV)[147], (OC-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)(дигидроксидо) платина(IV) [33], (OC-6-33)-бис(3-карбоксивпропаноато)дихлоро(этан-1,2-диамин) платины (IV) [33], (OC-6-33)-(диамин)бис(3-карбоксивпропаноато)(дихлоро)платины(IV) [149], (OC-6-33)-бис(3-карбоксивпропаноато)(транс-1R,2R-диаминоциклогексан)(оксалато) платины(IV) [149],  $\text{Na}^+[\text{транс-Ru}(\text{DMSO})_2\text{Cl}_4]^-$  [174],  $((\eta^6\text{-4-изопропилтолуол})\text{RuCl}_2)_2$  [175], 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойная кислота [176].

Спектры соединений регистрировали на химическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова на спектрометре Bruker AMX-400 ( $^1\text{H}$ , 400.13 МГц;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , 100.61 МГц) и Agilent 400MR ( $^1\text{H}$ , 400.13 МГц;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , 100.61 МГц), а также в Институте Неорганической химии Университета Вены (Австрия) на спектрометре Bruker FT-NMR Avance III 500 MHz ( $^1\text{H}$ , 500.32 МГц;  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  125.81,  $^{15}\text{N}$  50.70 МГц;  $^{195}\text{Pt}$  107.57 МГц). Двумерные спектры были получены с использованием стандартных импульсных программ.

В качестве растворителей использовали хлороформ-d, метанол-d<sub>4</sub>, ДМСО-d<sub>6</sub> и ДМФА-d<sub>7</sub>. В качестве внутреннего стандарта использовали значения химических сдвигов дейтерированных растворителей для спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и NH<sub>4</sub>Cl и K<sub>2</sub>[PtCl<sub>4</sub>] для спектров ЯМР <sup>15</sup>N и <sup>195</sup>Pt соответственно.

Чистота всех новых соединений подтверждали данными элементного анализа. Элементные анализы проведены в лаборатории биоэлементоорганической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова на анализаторе MicroCube Elementar и в Микроаналитической Лаборатории Университета Вены с использованием анализатора 2400 CHN Elemental analyzer (Perkin–Elmer).

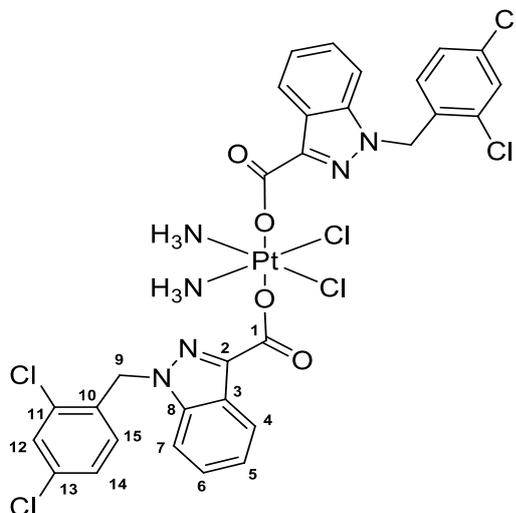
Масс-спектры ИЭР получали на спектрометрах Bruker LC/MS - Ion-trap amaZon SL (в Институте энергетических проблем химической физики РАН) и Bruker LC/MS - Ion-trap amaZon SL (Институт Неорганической химии Университета Вены). Масс-спектры ИСП измерения получены с использованием X-7 квадруполь масс-спектрометра ICP-MS (Thermo Elemental, USA). Температуры плавления определены в блоке Melting Point Stuart SMP10, UK.

Для электрохимических исследований использовали потенциостат IPC-Pro M. В качестве фонового электролита использовали 0.05 М раствор n-Bu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub> в безводных органических растворителях CH<sub>3</sub>CN и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 20°C. Измерения проводили в трехэлектродной микроячейке K0264 MICRO-CELL. Рабочими электродами служили платиновый или стеклоуглеродный, электродом сравнения - хлорсеребряный электрод в насыщенном растворе KCl, вспомогательный электрод - платиновый. Вольтамперные кривые регистрировали методом циклической вольтамперометрии на стационарном платиновом электроде.

Прибор для капиллярного электрофореза: Капель 105M (Люмекс, Санкт-Петербург), снабженный фотометрическим детектором с переменной длиной волны (190-380 нм), источником высокого напряжения (до 30 кВ) и термостатом (от -10 до +30°C). Электрофореграммы обрабатывали в программе Эльфоран (Люмекс, Санкт-Петербург). Для разделения веществ применяли кварцевые капилляры (внутренний диаметр - 75 мкм, длина – 60 см, эффективная длина – 50,5 см) производства BGB Analytik (Германия).

### 3.2. Синтез

#### (ОС-6-33)-(диамин)(дихлоро)бис(1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксилат) платина (IV) (7)



Оксалил хлорид (1.2 мл, 14 ммоль) и каталитические количества ДМФА добавляли к суспензии 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (321 мг, 1 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл). Реакционную смесь кипятили в течение часа до получения прозрачного раствора. Растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме и полученный светло-желтый хлорангидрид использовали без дополнительной очистки. Раствор 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбонил хлорида в ацетоне (10 мл) добавляли к суспензии (ОС-6-33)-(диамин)(дихлоро)(дигидроксидо)платины(IV) (65 мг, 0.2 ммоль) и пиридина (120 мкл, 1.5 ммоль) в ацетоне (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, концентрировали до ~3 мл. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2 x 5 мл), водой (3 x 3 мл) и сушили в вакууме. Выход: 78 мг, (42%),  $T_{\text{разл.}}$  210–212 °C

**Найдено (%)**: С 38.21, Н 2.91, N 9.03.

**Вычислено (%)**: С 38.32, Н 2.57, N 8.94.  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{Pt}$ .

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (500.32 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 8.38 (д, 2H, J = 8.2 Гц, H4), 7.75 (д, 2H, J = 8.6 Гц, H7), 7.71 (д, 2H, J = 2.1 Гц, H12), 7.47 (т, 2H, J = 7.3 Гц, H6), 7.40 (дд, 2H, J = 2.1, 8.4 Гц, H14), 7.31 (т, 2H, J = 7.6 Гц, H5), 6.90 (уш. с, 6H,  $\text{NH}_3$ ), 6.86 (д, 2H, J = 8.4 Гц, H15), 5.83 (с, 4H, H9) м.д.

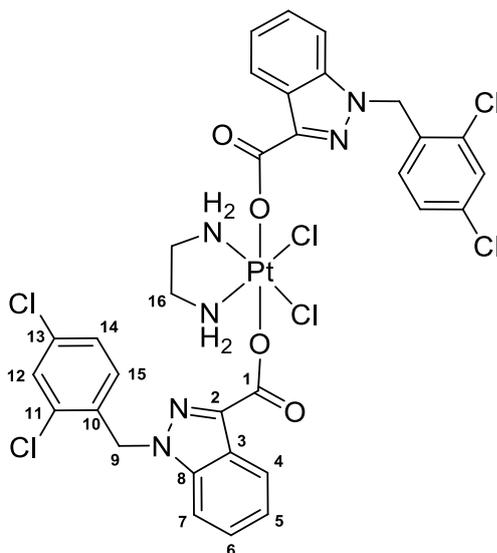
**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 169.5 (C1), 141.2 (C8), 137.3 (C2), 134.1 (C10), 133.7 (C11/C13), 133.6 (C11/C13), 131.1 (C15), 129.6 (C12), 128.2 (C14), 127.0 (C6), 124.1 (C4), 123.6 (C3), 122.8 (C5), 110.5 (C7), 50.0 (C9) м.д.

**ЯМР  $^{15}\text{N}$**  (50.70 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : -40.6 ( $\text{NH}_2$ ) м.д.

**ЯМР  $^{195}\text{Pt}$**  (107.57 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 2842 м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 963 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] $^+$ .

**(ОС-6-33)-дихлоро-бис-(1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксилато)(этан-1,2-диамин)платина(IV) (8)**



Комплекс **8** получали аналогично **7** из 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (635 мг, 2 ммоль), оксалил хлорида (2.5 мл, 29 ммоль), (ОС-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)(дигидроксидо)платина(IV) (144 мг, 0.4 ммоль) и пиридина (254 мкл, 3.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 часов при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали ацетоном (2 x 5мл), диэтиловым эфиром (2 x 5мл) и сушили в вакууме. Выход: 147 мг, (38%),  $T_{\text{разл.}}$  215–217°C.

**Найдено (%)**: С 39.80, Н 3.03, N 8.31.

**Вычислено (%)**: С 39.77, Н 2.71, N 8.70.  $C_{32}H_{26}Cl_6N_6O_4Pt$ .

**ЯМР  $^1H$**  (500.32 МГц, [d7]-ДМФА)  $\delta$ : 9.17 (уш. с, 1H,  $NH_2$ ), 8.55 (д, 2H,  $J = 8.1$  Гц, H4), 7.85 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H7), 7.71 (д, 2H,  $J = 2.1$  Гц, H12), 7.52 (т, 2H,  $J = 7.6$  Гц, H6), 7.45 (дд, 2H,  $J = 2.1, 8.5$  Гц, H14), 7.36 (т, 2H,  $J = 7.54$  Гц, H5), 7.09 (д, 2H,  $J = 8.3$  Гц, H15), 5.90 (с, 4H, H9), 3.23 (с, 4H, H16) м.д.

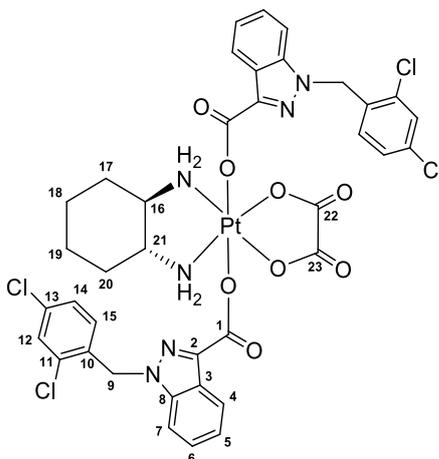
**ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$**  (125.81 МГц, [d7]-ДМФА)  $\delta$ : 170.7 (C1), 141.3 (C8), 137.3 (C2), 133.9 (C10), 133.8 (C11/C13), 133.7 (C11/C13), 131.2 (C15), 129.3 (C12), 127.9 (C14), 126.9 (C6), 124.0 (C4), 123.7 (C3), 122.5 (C5), 110.1 (C7), 50.0 (C16), 49.9 (C9) м.д.

**ЯМР  $^{15}N$**  (50.70 МГц, [d7]- ДМФА)  $\delta$ : -3.7 ( $NH_2$ ) м.д.

**ЯМР  $^{195}Pt$**  (107.57 МГц, [d7]- ДМФА)  $\delta$ : 2633 м.д.

**ИЭР-МС**:  $m/z$ : 967  $[M + H]^+$

**(OC-6-33)-(транс-1R,2R-диаминциклогексан)бис(1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксилат)(оксалато)платина(IV) (9)**



Комплекс **9** получали аналогично **7** из 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (789 мг, 2.46 ммоль), оксалил хлорида (3.5 мл, 40.8 ммоль), (OC-6-33)-(транс-1R,2R-диаминоциклогексан)дигидрокси(оксалато)платины(IV) (240 мг, 0.56 ммоль) и пиридина (50 мкл, 0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч при комнатной температуре, концентрировали до ~3 мл. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2 x 5 мл), водой (3 x 3 мл) и сушили в вакууме. Выход: 410 мг, (71%),  $T_{\text{разл.}}$  170–172 °C.

**Найдено (%)**: С 43.86, Н 3.28, N 7.92.

**Вычислено (%)**: С 43.99, Н 3.11, N 8.10.  $C_{38}H_{32}Cl_4N_6O_8Pt$ .

**ЯМР  $^1H$**  (500.32 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 8.74 (д, 2H,  $J = 7.5$  Гц,  $NH_2$ ), 8.60 (т, 2H,  $J = 10.0$ ,  $NH_2$ ), 8.07 (д, 2H, 8.2, H4), 7.82 (д, 2H,  $J = 8.6$  Гц, H7), 7.71 (д, 2H,  $J = 2.1$  Гц, H12), 7.51-7.47 (м, 2H, H6), 7.41 (дд, 2H,  $J = 2.2, 8.4$  Гц, H14), 7.33-7.28 (м, 2H, H5), 7.02 (д, 2H,  $J = 8.4$  Гц, H15), 5.82 (с, 4H, H9), 2.89 (уш.с., 2H, H16, H21), 2.18 (д, 2H,  $J = 10.5$  Гц, H17, H20), 1.53 (д, 4H,  $J = 6.2$  Гц, H17, H18, H19, H20), 1.16 (т, 2H,  $J = 11.7$  Гц, H18, H19) м.д.

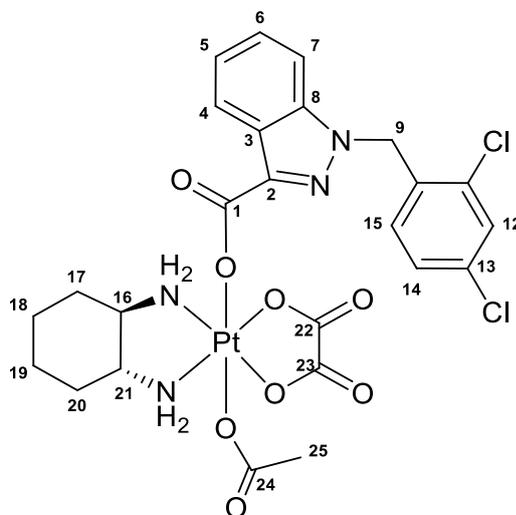
**ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$**  (125.81 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 169.6 (C1), 163.9 (C22, C23), 141.2 (C8), 136.6 (C2), 133.9 (C10), 133.9 (C11/13), 133.8 (C11/13), 131.7 (C15), 129.6 (C12), 128.2 (C14), 127.4 (C6), 123.2 (C3), 123.2 (C5), 122.8 (C4), 110.9 (C7), 61.8 (C16, C21), 50.1 (C9), 31.4 (C17, C20), 24.1 (C18, C19) м.д.

**ЯМР  $^{15}N$**  (50.70 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : -5.9 ( $NH_2$ ), -6.1 ( $NH_2$ ) м.д.

**ЯМР  $^{195}Pt$**  (107.57 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 3235 м.д.

**ИЭР-МС**:  $m/z$ : 1037  $[M + H]^+$ .

**(OC-6-44)-ацетато(транс-1R,2R-диаминциклогексан)(1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксилат)(оксолато)платина(IV) (10)**



Комплекс **10** получали аналогично **7** из 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (220 мг, 0.69 ммоль), оксалил хлорида (1.0 мл, 11.7 ммоль), (OC-6-44)-ацетато(транс-1R, 2R--диаминоциклогексан)гидроксидо(оксолато)платины(IV) (156 мг, 0.33 ммоль) и пиридина (57 мкл, 3.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч при комнатной температуре, концентрировали до ~3 мл. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2 x 5 мл), водой (3 x 3 мл) и сушили в вакууме. Выход: 120 мг, (47%),  $T_{\text{разл.}}$  195-200°C.

**Найдено (%)**: С 38.32, Н 3.71, N 7.15.

**Вычислено (%)**: С 38.67, Н 3.38, N 7.22.  $C_{25}H_{26}Cl_2N_4O_8Pt$ .

**ЯМР  $^1H$**  (500.32 МГц, [d6]-DMCO)  $\delta$ : 8.53 (уш. с, 3H, NH<sub>2</sub>), 8.35 (уш.с., 1H, NH<sub>2</sub>), 8.02 (д, 1H,  $J = 8.2$  Гц, H4), 7.78 (д, 1H,  $J = 8.6$  Гц, H7), 7.68 (д, 1H,  $J = 2.0$  Гц, H12), 7.47 (т, 1H,  $J = 7.8$  Гц, H6), 7.39(д, 1H,  $J = 2.0$ , 8.3 Гц, H14), 7.28 (т, 1H,  $J = 7.6$  Гц, H5), 6.99 (д, 1H,  $J = 8.4$  Гц, H15), 5.80 (с, 2H, H9), 2.83-2.74 (м, 1H, H16/H21), 2.69-2.61 (м, 1H, H16/H21), 2.19-2.11 (м, 2H, H17, H20), 2.00 (с, 1H, H25), 1.54-1.46 (м, 4H, H17, H18, H19, H20), 1.25-1.15 (м, 2H, H18, H19) м.д.

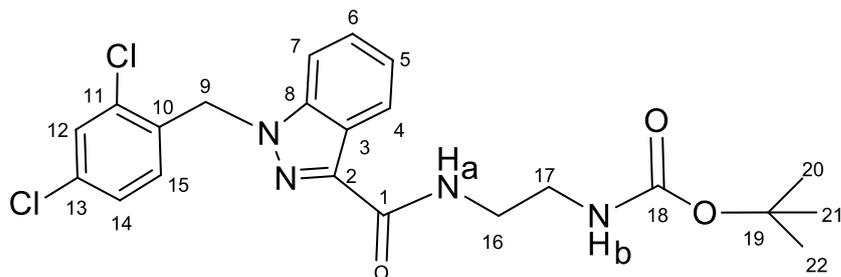
**ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$**  (125.81 МГц, [d6]-DMCO)  $\delta$ : 178.6 (C24), 169.9 (C1), 163.9 (C22/C23), 163.9 (C22/C23), 141.2 (C8), 136.8 (C2), 133.9 (C10), 133.8 (C11/C13), 133.7 (C11/C13), 131.65 (C15), 129.53 (C12), 128.20 (C14), 127.35 (C6), 123.3 (C3), 123.09 (C5), 122.8 (C4), 110.9 (C7), 61.9 (C16/21), 61.5 (C16/C21), 50.1 (C9), 31.4 (C17/C20), 31.3 (C17/C20), 24.0 (C18, C19), 23.4 (C25) м.д.

**ЯМР  $^{15}N$**  (50.70 МГц, [d6]-DMCO)  $\delta$ : -7.4 (NH<sub>2</sub>), -7.6 (NH<sub>2</sub>) м.д.

**ЯМР  $^{195}Pt$**  (107.57 МГц, [d6]-DMCO)  $\delta$ : 3240 м.д.

**ИЭР-МС**:  $m/z$ : 775 [M - H<sup>+</sup>].

**Трет-бутил-2-(1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)этилкарбамат (11)**



Оксалилхлорид (2.0 мл, 23.3 ммоль) и каталитические количества ДМФА добавляли к суспензии 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (500 мг, 1.55 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл). Реакционную смесь кипятили в течение часа до получения прозрачного раствора. Растворитель и избыток оксалил хлорида удаляли в вакууме и полученный светло-желтый 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбонил хлорид использовали без дополнительной очистки. Раствор трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (248 мг, 1.54 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) добавили к смеси 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбонил хлорида и триэтиламина (433 мкл, 3.12 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) и перемешивали 12 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. К полученному маслянистому остатку приливали н-гексан (20 мл) и диэтиловый эфир (5 мл), выпавший белый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход: 415 мг (57%).

**Найдено (%):** С 56.68, Н 4.92, N 11.79, О 10.64.

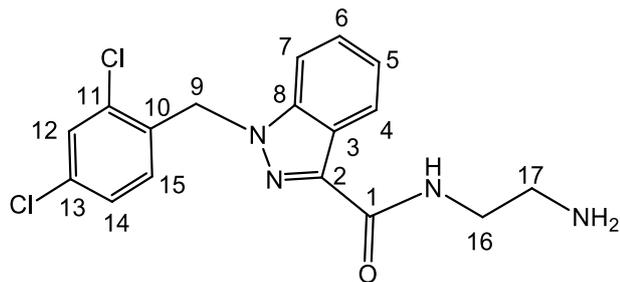
**Вычислено (%):** С 57.13, Н 5.23, N 12.12, О 10.38.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (500.32 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.42 (дт, 1H, J=8.1, 1.0 Гц, H4), 7.49-7.29 (м, 4H, H5, H6, H7, H12, NHa), 7.13 (дд, 1H, J=8.4, 2.1 Гц, H14), 6.70 (д, 1H, J=8.1 Гц, H15), 5.68 (с, 2H, H9), 5.02 (уш.с, 1H, NHb), 3.66-3.58 (м, 2H, H16), 3.48-3.38 (м, 2H, H17), 1.42 (с, 9H, H20, H21, H22) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц, [d6]- $\text{DMCO}$ )  $\delta$ : 163.1 (C1), 156.4 (C18), 141.1 (C8), 138.2 (C2), 134.5 (C10), 133.2 (C11, C13), 132.3 (C3), 129.5 (C12, C15), 127.6 (C14), 127.4 (C6), 123.0 (C4, C5), 109.3 (C7), 79.9 (C19), 50.0 (C9), 40.7 (C17), 39.7 (C16), 28.3 (C20, C21, C22) м.д.

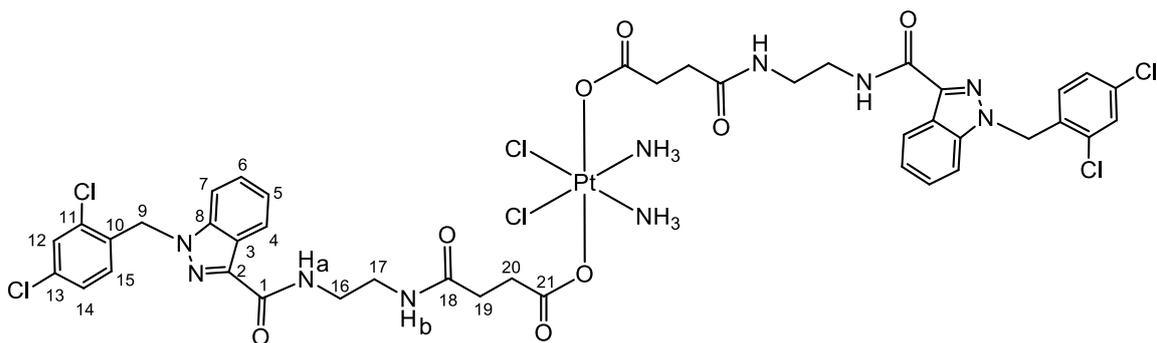
**ЯМР  $^{15}\text{N}$**  (50.70 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 81.7 (NHa), 57.4 (NHb) м.д.

## N-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (12)



Трифторуксусную кислоту (7 мл) добавляли к *tert*-бутил 2-(1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)этилкарбамату (380 мг, 0.82 ммоль) и перемешивали 20 мин. Трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме, полученный маслянистый остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл), промыли насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2x30 мл), органическую фазу отделяли и осушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли и белый порошок амина сушили в вакууме. Амин использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

## (ОС-6-33)-(диамин)дихлорид(бис(4-(2-(1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)этиламино)-4-оксобутаноато))платина(IV) (16)



Карбонилдиимдазол (CDI) (89 мг, 0.55 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (10 мл) и добавляли к суспензии (ОС-6-33)-(диамин)бис(3-карбоксивпропаноато)(дихлоро)платины(IV) (150 мг, 0.28 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выдерживали 5 мин в токе аргона, добавляли N-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид **12** (218 мг, 0.60 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 12 ч. Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:6). Получили порошок белого цвета. Выход: 74 мг (22%). T<sub>разл.</sub> 92–94 °С.

**Найдено (%)**: С 39.90, Н 3.78, N 11.17.

**Вычислено (%)**: С 40.01, Н 3.84, N 11.11. C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>Pt·2H<sub>2</sub>O.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (500.32 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 8.38 (т, 2H, J=5.4 Гц, NH<sub>a</sub>), 8.23 (д, 2H, J=7.9 Гц, H<sub>4</sub>), 7.98 (т, 2H, J=5.6 Гц, NH<sub>b</sub>), 7.74 (д, 2H, J=8.4 Гц, H<sub>7</sub>), 7.71 (с, 2H, H<sub>12</sub>), 7.48 (т, 2H, J=7.3 Гц,

H6), 7.37 (д, 2H, J=7.8 Гц, H14), 7.31 (т, 2H, J=7.2 Гц, H5), 6.82 (д, 2H, J=8.2 Гц, H15), 6.51 (уш. с, 6H, NH<sub>3</sub>), 5.83 (с, 4H, H9), 3.46-3.33 (заслон. м, 4H, H16), 3.26-3.19 (м, 4H, H17), 2,46 (т, 4H, J=6.5 Гц, H19/H20), 2.28 (т, 4H, J=6.7 Гц, H19/H20) м.д.

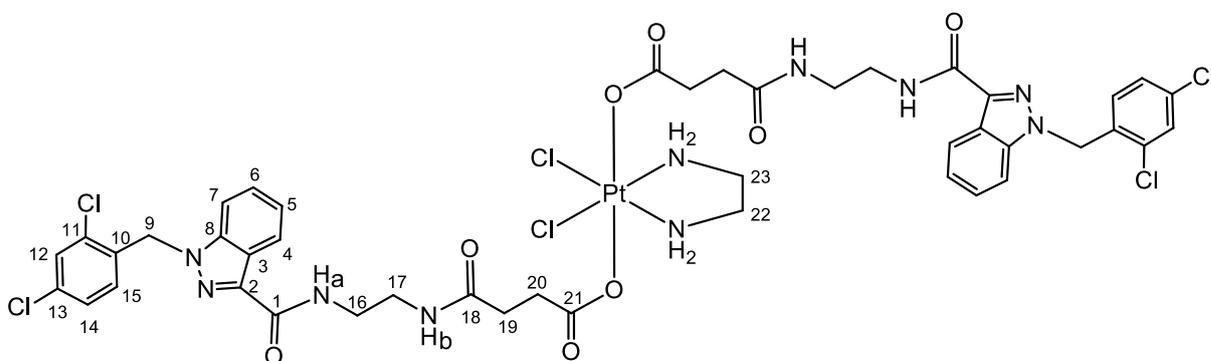
**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (125.81 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 180.5 (C21), 172.1 (C18), 162.3 (C1), 141.5 (C8), 138.7 (C2), 133.9 (C10), 133.7 (C11/C13), 133.4 (C11/C13), 130.8 (C15), 129.5 (C12), 128.3 (C14), 127.6 (C6), 123.1 (C5), 122.7 (C3), 122.6 (C4), 110.8 (C7), 50.0 (C9), 39.0 (C16/C17), 38.8 (C16/C17), 31.9 (C19/C20), 31.8 (C19/C20) м.д.

**ЯМР <sup>15</sup>N** (50.70 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: -40.2 (NH<sub>3</sub>), 86.0 (NH<sub>a</sub>), 92.2 (NH<sub>b</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>195</sup>Pt** (107.57 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 2843 м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 1223 [M - H<sup>+</sup>].

**(ОС-6-33)-дихлорид(бис(4-(2-(1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)этиламино)-4-оксобутаноато))(этан-1,2-диамин)платина(IV) (17)**



Карбонилдиимидазол (CDI) (105 мг, 0.65 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (15 мл) и добавляли к суспензии (ОС-6-33)-бис(3-карбоксипропаноато)дихлоро(этан-1,2-диамин)платины (IV) (173 мг, 0.31 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) и перемешивали 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выдерживали 5 минут в токе аргона, N-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксамид **12** (260 мг, 0.72 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 12 ч. Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:6). Получили порошок белого цвета. Выход: 140 мг (36%). T<sub>разл.</sub> 175–177 °С.

**Найдено (%):** С 41.86, Н 3.62, N 10.96.

**Вычислено (%):** С 42.25, Н 3.71, N 11.20. C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>Pt

**ЯМР <sup>1</sup>H** (500.32 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 8.43 (уш.с, 4H, NH<sub>2</sub>), 8.36 (т, 2H, J=5.90 Гц, NH<sub>a</sub>), 8.23 (д, 2H, J=8.2 Гц, H4), 7.95 (т, 2H, J=5.6 Гц, NH<sub>b</sub>), 7.74 (д, 2H, J=8.6 Гц, H7), 7.70 (д, 2H, J=2.1 Гц, H12), 7.50-7.45 (м, 2H, H6), 7.37 (дд, 2H, J=8.4, 2.2 Гц, H14), 7.33-7.28 (м, 2H, H5), 6.82 (д, 2H, J=8.4 Гц, H15), 5.82 (с, 4H, H9), 3.38-3.32 (м, 4H, H16), 3.26-3.19 (м, 4H, H17),

2,68 (уш.с., 4H, H22, H23), 2,47 (т, 4H, J=7.4 Гц, H19/H20), 2,29 (т, 4H, J=7.3 Гц, H19/H20) м.д.

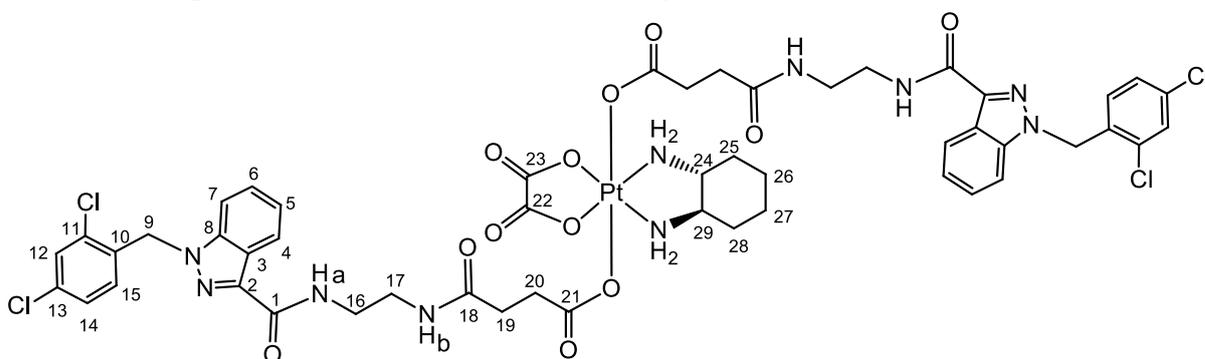
**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 181.7 (C21), 171.9 (C18), 162.3 (C1), 141.5 (C8), 138.7 (C2), 133.9 (C10), 133.7 (C11/C13), 133.4 (C11/C13), 130.8 (C15), 129.5 (C12), 128.3 (C14), 127.6 (C6), 123.1 (C5), 122.7 (C3), 122.6 (C5), 110.8 (C7), 50.0 (C9), 49.1 (C22/C23), 39.1 (C16/C17), 38.8 (C16/C17), 32.2 (C19/C20), 31.8 (C19/C20) м.д.

**ЯМР  $^{15}\text{N}$**  (50.70 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : -5.1 (NH<sub>2</sub>), 85.1 (NH<sub>a</sub>), 91.0 (NH<sub>b</sub>) м.д.

**ЯМР  $^{195}\text{Pt}$**  (107.57 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 2654 м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 1249 [M - H<sup>+</sup>].

**(ОС-6-33)-(транс-1R,2R-диаминциклогексан)(бис(4-(2-(1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)этиламино)-4-оксобутаноато))оксалатоплатина(IV) (18)**



Карбонилдиимидазол (CDI) 88 мг (0.54 ммоль) растворили в 10 мл безводного ДМФА и добавили к суспензии (ОС-6-33)-бис(3-карбокситпропаноато)(транс-1R,2R-диаминоциклогексан)(оксалато)платины(IV) (170 мг, 0.27 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) и перемешивали 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выдерживали 5 мин в токе аргона, добавляли N-(2-аминоэтил)-1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоксамид **12** (210 мг, 0.58 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 12 ч. Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:10). Получили порошок белого цвета. Выход: 80 мг (22%). T<sub>разл.</sub> 109–110 °С.

**Найдено (%)**: С 44.95, Н 3.99, N 10.85.

**Вычислено (%)**: С 45.43, Н 3.96, N 10.60. C<sub>50</sub>H<sub>52</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>Pt.

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (500.32 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 8.38 (т, 2H, J=5.9 Гц, NH<sub>2</sub>), 8.34 (уш.с, 2H, NH<sub>a</sub>), 8.26-8.21 (м, 2H, H4), 8.14 (т, 2H, J=9.0 Гц, NH<sub>b</sub>), 7.99 (т, 2H, J=5.6 Гц, NH<sub>2</sub>), 7.75 (м, 2H, H7), 7.71 (д, 2H, J=2.2 Гц, H12), 7.52-7.44 (м, 2H, H6), 7.37 (дд, 2H, J=8.4, 2.2 Гц, H14), 7.34-7.27 (м, 2H, H5), 6.81 (д, 2H, J=8.4 Гц, H15), 5.83 (с, 4H, H9), 3.37-3.32 (заслон. м, 4H, H16), 3.25-3.18 (м, 4H, H17), 2.68 (уш.с, 2H, H24, H29), 2.51-2.47 (м, 4H, H19/H20), 2.39-2.21 (м, 4H, H19/H20), 2.09 (д, 2H, J=11.9 Гц, H25, H28), 1.50-1.33 (м, 4H, H25, H26, H27, H28), 1.16 (т, 2H, J=9.6 Гц, H26, H27) м.д.

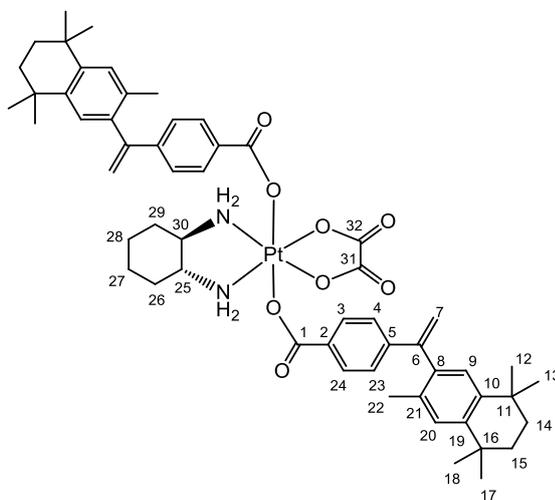
**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 180.7 (C21), 171.9 (C18), 163.8 (C22, C23), 162.3 (C1), 141.5 (C8), 138.7 (C2), 133.9 (C10), 133.7 (C11/C13), 133.4 (C11/C13), 130.8 (C15), 129.5 (C12), 128.3 (C14), 127.6 (C6), 123.1 (C5), 122.7 (C3), 122.5 (C4), 110.8 (C7), 61.2 (C24, C29), 50.0 (C9), 39.1 (C16/C17), 38.8 (C16/C17), 31.6 (C19/C20), 31.5 (C19/C20), 31.4 (C25, C28), 23.9 (C26, C27) м.д.

**ЯМР  $^{15}\text{N}$**  (50.70 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : -6.7 ( $\text{NH}_2$ ), -6.6 ( $\text{NH}_2$ ), 85.8 ( $\text{NH}_a$ ), 91.1 ( $\text{NH}_b$ ) м.д.

**ЯМР  $^{195}\text{Pt}$**  (107.57 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 3231 м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 1345  $[\text{M} + \text{Na}^+]^+$ .

**(OC-6-33)-(транс-1R,2R-диаминциклогексан)(бис(4-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоато)оксалато)платина (IV) (21)**



Оксалилхлорид (2.56 мл, 30.0 ммоль) и каталитические количества ДМФА добавляли к суспензии 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (413 мг, 1.19 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл). Реакционную смесь кипятили в течение часа до получения прозрачного раствора. Растворитель и избыток оксалил хлорида удаляли в вакууме и полученный светло-желтый хлорангидрид использовали без дополнительной очистки. Раствор 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензил хлорида в ацетоне (40 мл) добавляли к суспензии (OC-6-33)-(транс-1R,2R-диаминоциклогексан)дигидроксидо(оксалато)платины (IV) (100 мг, 0.23 ммоль) и пиридина (193 мкл, 2.4 ммоль) в ацетоне (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, концентрировали до ~3 мл. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2 x 5 мл). Вещество выделили методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – ацетон. Выход: 135 мг (53%),  $T_{\text{разл.}}$  213-214°C.

**Найдено (%):** С 61.25, Н 5.89, N 2.42.

**Вычислено (%):** С 61.58, Н 6.28, N 2.56.  $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_8\text{Pt}$ .

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (500.32 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 8.51 (д, 2Н, J=6.2 Гц,  $\text{NH}_2$ ), 8.23 (т, 2Н, J=9.1 Гц,  $\text{NH}_2$ ), 7.84 (д, 4Н, J=8.5 Гц, Н3, Н24), 7.30 (д, 4Н, J=8.5 Гц, Н4, Н23), 7.15 (с, 2Н, Н20), 7.08 (с, 2Н, Н9), 5.90 (с, 2Н, Н7), 5.25 (с, 2Н, Н7), 2.82-2.74 (м, 2Н, Н25, Н30), 2.17 (д, 2Н, J=10.7 Гц, Н26, Н29), 1.89 (с, 6Н, Н22), 1.66 (с, 8Н, Н14, Н15), 1.58-1.48 (м, 4Н, Н26, Н27, Н28, Н29), 1.27 (с, 12Н, Н17, Н18), 1.25-1.18 (м, 14Н, Н12, Н13, Н27, Н28) м.д.

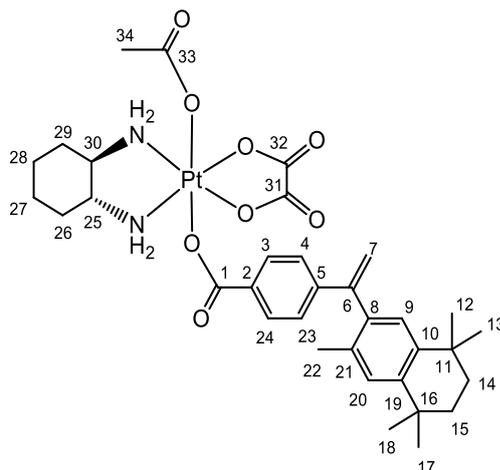
**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 172.8 (C1), 164.5 (C31, C32), 148.8 (C6), 144.2 (C19), 144.2 (C5), 142.3 (C10), 138.4 (C8), 132.5 (C21), 132.1 (C2), 130.2 (C3, C24), 128.3 (C20), 127.8 (C9), 126.4 (C4, C23), 117.4 (C7), 61.6 (C25, C30), 35.1 (C14/C15), 35.1 (C14/C15), 34.1 (C11/C16), 34.0 (C11/C16), 32.1 (C12, C13/C17, C18), 32.1 (C12, C13/C17, C18), 31.2 (C26, C29), 24.0 (C27, C28), 20.0 (C22) м.д.

**ЯМР  $^{15}\text{N}$**  (50.70 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : -3.93 ( $\text{NH}_2$ ) м.д.

**ЯМР  $^{195}\text{Pt}$**  (107.57 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 3228 м.д.

**ИЭР-МС**:  $m/z = 1115$  [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] $^+$ .

**(ОС-6-44)-ацетато(транс-1R,2R-диаминциклогексан)бис(4-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоато)оксалато)платина(IV) (22)**



Оксалилхлорид (1.32 мл, 15.4 ммоль) и каталитические количества ДМФА добавляли к суспензии 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (214 мг, 0.62 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл). Реакционную смесь кипятили в течение часа до получения прозрачного раствора. Растворитель и избыток оксалил хлорида удаляли в вакууме и полученный светло-желтый хлорангидрид использовали без дополнительной очистки. Раствор 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензил хлорида в ацетоне (20 мл) добавляли к суспензии (ОС-6-44)-ацетато(транс-1R, 2R--диаминоциклогексан)гидроксидо(оксалато)платины(IV) (115 мг, 0.24 ммоль) и пиридина (100 мкл, 1.24 ммоль) в ацетоне (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали

диэтиловым эфиром (3 x 5 мл), водой (3 x 5 мл) и сушили в вакууме. Выход: 70 мг (36%).

$T_{\text{разл.}}$  215-216°C.

**Найдено (%)**: С 50.55, Н 4.97, N 3.48.

**Вычислено (%)**: С 50.80, Н 5.52, N 3.49.  $C_{34}H_{44}N_2O_8Pt$ .

**ЯМР  $^1H$**  (500.32 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 8.44 (уш. с, 2H,  $NH_2$ ), 8.38 (т, 1H,  $J=9.7$  Гц,  $NH_2$ ), 8.13 (т, 1H,  $J=9.7$  Гц,  $NH_2$ ), 7.82 (д, 2H,  $J=8.5$  Гц, H3, H24), 7.28 (д, 2H,  $J=8.5$  Гц, H4, H23), 7.14 (с, 1H, H20), 7.07 (с, 1H, H9), 5.89 (с, 1H, H7), 5.24 (с, 1H, H7), 2.77-2.65 (м, 1H, H25/30), 2.66-2.57 (м, 1H, H25/30), 2.16-2.10 (м, 2H, H26, H29), 1.99 (с, 3H, H34) 1.88 (с, 3H, H22), 1.65 (с, 4H, H14, H15), 1.55-1.41 (м, 4H, H26, H27, H28, H29), 1.26 (с, 6H, H17, H18), 1.23 (с, 6H, H12, H13), 1.22-1.14 (м, 2H, H27, H28) м.д.

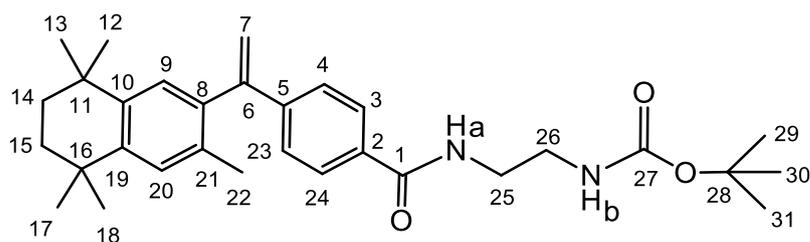
**ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$**  (125.81 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 179.0 (C33), 172.6 (C1), 164.2 (C31, C32), 148.8 (C6), 144.2 (C19), 144.1 (C5), 142.3 (C10), 138.4 (C8), 132.5 (C21), 132.2 (C2), 130.2 (C3, C24), 128.3 (C20), 127.8 (C9), 126.3 (C4, C23), 117.3 (C7), 61.8 (C25/30), 61.3 (C25/30), 35.1 (C14/C15), 35.1 (C14/C15), 34.1 (C11/C16), 34.0 (C11/C16), 32.1 (C12, C13/C17, C18), 32.1 (C12, C13/C17, C18), 31.3 (C26, C29), 24.0 (C27,28), 23.5 (C34), 19.9 (C22) м.д.

**ЯМР  $^{15}N$**  (50.70 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : -5.26 ( $NH_2$ ), -5.12 ( $NH_2$ ) м.д.

**ЯМР  $^{195}Pt$**  (107.57 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 3233 м.д.

**ИЭР-МС**:  $m/z = 826 [M + Na^+]^+$ .

**Трет-бутил-2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензамид)этилкарбамат (23)**



Оксалилхлорид (4 мл, 45.6 ммоль) и каталитические количества ДМФА добавляли к суспензии 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (1 г, 2.87 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (40 мл). Реакционную смесь кипятили в течение часа до получения прозрачного раствора. Растворитель и избыток оксалилхлорида удаляли в вакууме и полученный светло-желтый порошок 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил хлорида использовали без дополнительной очистки. Раствор трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (448 мг, 2.8 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) добавили к смеси 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензил хлорида и

триэтиламина (776 мкл, 5.6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и перемешивали 12 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. К полученному маслянистому остатку приливали *n*-гексан (20 мл) и диэтиловый эфир (5 мл), выпавший белый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Выход: 890 мг (63%).

**Найдено (%)**: C 75.58, H 9.03, N 5.27

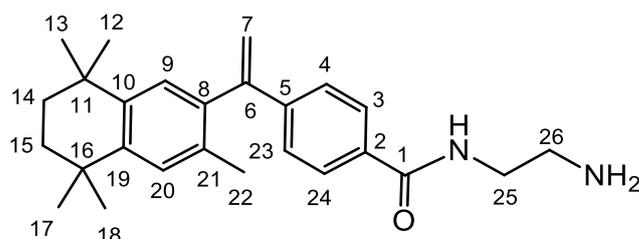
**Вычислено (%)**: C 75.88, H 8.63, N 5.71.  $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (500.32 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.75 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, H3, H24), 7.34 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, H4, H23), 7.14 (с, 2H, H20, NHa), 7.09 (с, 1H, H9), 5.80 (с, 1H, H7), 5.31 (с, 1H, H7), 5.02 (т, 1H,  $J=5.0$  Гц, NHb), 3.64-3.54 (м, 2H, H25), 3.46-3.37 (м, 2H, H26), 1.95 (с, 3H, C22), 1.72 (с, 4H, H14, H15), 1.43 (с, 9H, H29, H30, H31), 1.32 (с, 6H, H12, H13, H17, H18), 1.29 (с, 6H, H12, H13, H17, H18) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.6 (C1), 157.5 (C27), 149.1 (C6), 144.3 (C19), 144.2 (C5), 142.3 (C10), 138.1 (C8), 132.9 (C2), 132.8 (C21), 128.0 (C9, C20), 127.0 (C3, C24), 126.7 (C4, C23), 116.3 (C7), 79.9 (C28), 42.0 (C25), 40.1 (C26), 35.2 (C14, C15), 34.0 (C11/C16), 34.0 (C11/C16), 31.9 (C12, C13/C17, C18), 31.8 (C12, C13, C17, C18), 28.3 (C29, C30, C31), 19.9 (C22) м.д.

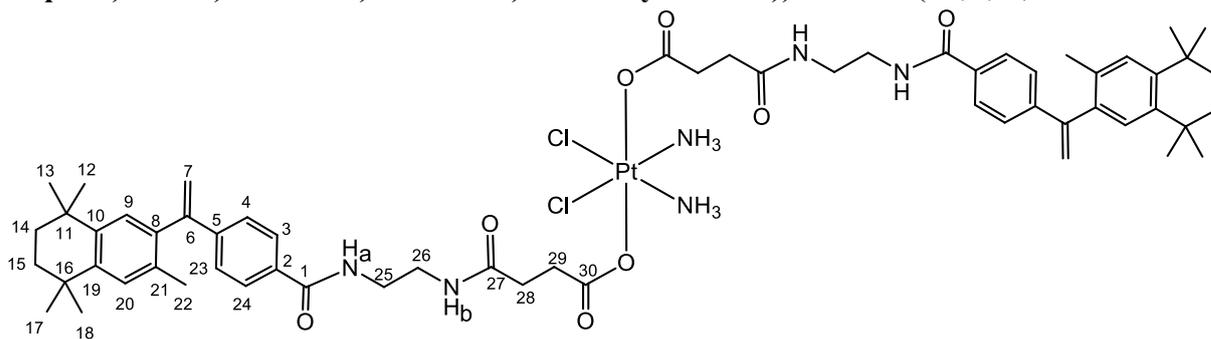
**ЯМР  $^{15}\text{N}$**  (50.70 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 85.6 (NHa), 59.6 (NHb) м.д.

**N-(2-аминоэтил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (24)**



Трифторуксусную кислоту (7 мл) добавляли к *трет*-бутил-2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензамид)этилкарбамату (370 мг, 0,755 ммоль) и перемешивали 20 мин. Трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме, полученный маслянистый остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл), промыли насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x30 мл), органическую фазу отделяли и осушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли и белый порошок амина сушили в вакууме. Амин использовали в дальнейшем без дополнительной очистки.

**(ОС-6-33)-(диамин)дихлорид(бис(4-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензамид)этиламин)-4-оксобутаноато))платина(IV) (25)**



Карбонилдиимидазол (CDI) (94 мг, 0.58 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (15 мл) и добавляли к суспензии (ОС-6-33)-(диамин)бис(3-карбоксивпропаноато)(дихлоро)платины(IV) (150 мг, 0.28 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) и перемешивали 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выдерживали 5 минут в токе аргона, добавляли N-(2-аминоэтил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид **24** (226 мг, 0.58 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 12 ч. Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:7). Растворитель удаляли, сухой остаток промывали водой (15 мл), полученное белое вещество сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и в вакууме. Выход: 91 мг (25.5%). T<sub>разл.</sub> 151-153°С.

**Найдено (%):** С 55.52, Н 6.51, N 6.84.

**Вычислено (%):** С 55.55, Н 6.37, N 6.48. C<sub>60</sub>H<sub>80</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Pt·H<sub>2</sub>O.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (500.32 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 8.47 (т, 2H, J=5.5 Гц, NH<sub>a</sub>), 7.97 (с, 2H, J=5.6 Гц, NH<sub>b</sub>), 7.79 (д, 4H, J=8.57 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.30 (д, 4H, J=8.4 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.15 (с, 2H, H<sub>20</sub>), 7.08 (с, 2H, H<sub>9</sub>), 6.50 (уш.с, 6H, NH<sub>3</sub>), 5.89 (с, 2H, H<sub>7</sub>), 5.23 (с, 2H, H<sub>7</sub>), 3.33-3.26 (м, 4H, H<sub>25</sub>), 3.24-3.16 (м, 4H, H<sub>26</sub>), 2.46 (т, 4H, J=7.5 Гц, H<sub>28</sub>, H<sub>29</sub>), 2.29 (т, 4H, J=7.5 Гц, H<sub>28</sub>, H<sub>29</sub>), 1.90 (с, 6H, H<sub>22</sub>), 1.65 (с, 8H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>), 1.26 (с, 12H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 1.23 (с, 12H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>) м.д.

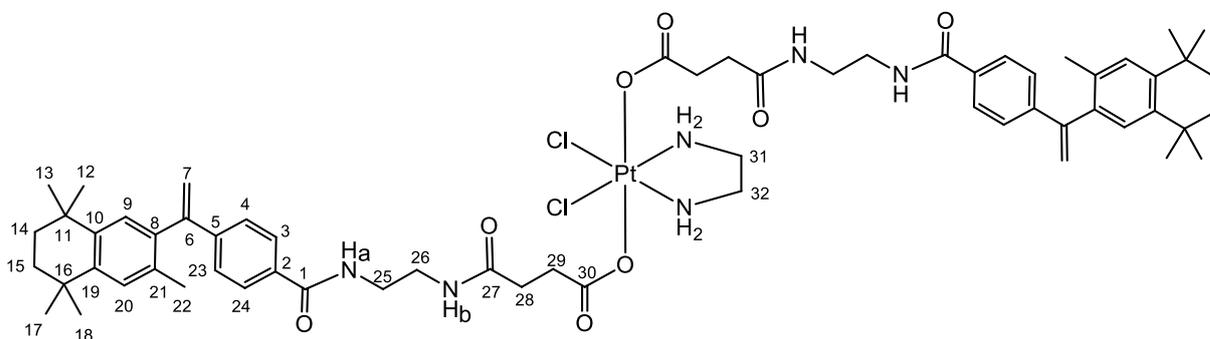
**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (125.81 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 180.4 (C<sub>30</sub>), 172.1 (C<sub>27</sub>), 166.5 (C<sub>1</sub>), 148.7 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>19</sub>), 143.2 (C<sub>5</sub>), 142.3 (C<sub>10</sub>), 138.4 (C<sub>8</sub>), 134.0 (C<sub>2</sub>), 132.6 (C<sub>21</sub>), 128.3 (C<sub>20</sub>), 127.9 (C<sub>9</sub>), 127.7 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.4 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 117.0 (C<sub>7</sub>), 39.5 (C<sub>25</sub>), 38.8 (C<sub>26</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.1 (C<sub>11</sub>/ C<sub>16</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/ C<sub>16</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 32.0 (C<sub>28</sub>/C<sub>29</sub>), 31.8 (C<sub>28</sub>/C<sub>29</sub>), 20.0 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>15</sup>N** (50.70 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: -41.4 (NH<sub>3</sub>), 87.3 (NH<sub>a</sub>), 91.6 (NH<sub>b</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>195</sup>Pt** (107.57 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 2843 м.д.

ИЭР-МС:  $m/z$ : 1277 [M - H<sup>+</sup>].

(ОС-6-33)-дихлорид(бис(4-(2-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензамид)этиламин)-4-оксобутаноато))(этан-1,2-диамин)платина(IV) (26)



Карбонилдиимидазол (CDI) (75 мг, 0.46 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (15 мл) и добавляли к суспензии (ОС-6-33)-бис(3-карбоксыпропаноато)дихлоро(этан-1,2-диамин)платины (IV) (128 мг, 0.23 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выдерживали 5 мин в токе аргона, добавляли N-(2-аминоэтил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид **24** (188 мг, 0.48 ммоль в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 12 ч. Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:6). Получили порошок белого цвета. Выход: 74 мг (25%). T<sub>разл.</sub> 120–123 °С.

**Найдено (%)**: С 55.95, Н 6.54, N 6.41.

**Вычислено (%)**: С 56.27, Н 6.40, N 6.34. C<sub>62</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>Pt·H<sub>2</sub>O.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (500.32 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 8.56-8.35 (м, 6H, NH<sub>a</sub>, NH<sub>2</sub>), 7.95 (т, 2H, J=5.7 Гц, NH<sub>b</sub>), 7.79 (д, 4H, J=8.5 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.30 (д, 4H, J=8.5 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.15 (с, 2H, H<sub>20</sub>), 7.07 (с, 2H, H<sub>9</sub>), 5.89 (с, 2H, H<sub>7</sub>), 5.23 (с, 2H, H<sub>7</sub>), 3.32-3.24 (м, 4H, H<sub>25</sub>), 3.24-3.16 (м, 4H, H<sub>26</sub>), 2.67 (уш.с, 4H, H<sub>31</sub>, H<sub>32</sub>), 2.47 (т, 4H, J=7,4 Гц, H<sub>28</sub>, H<sub>29</sub>), 2.29 (т, 4H, J=7,3 Гц, H<sub>28</sub>, H<sub>29</sub>), 1.91 (с, 6H, H<sub>22</sub>), 1.66 (с, 8H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>), 1.27 (с, 12H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 1.23 (с, 12H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>) м.д.

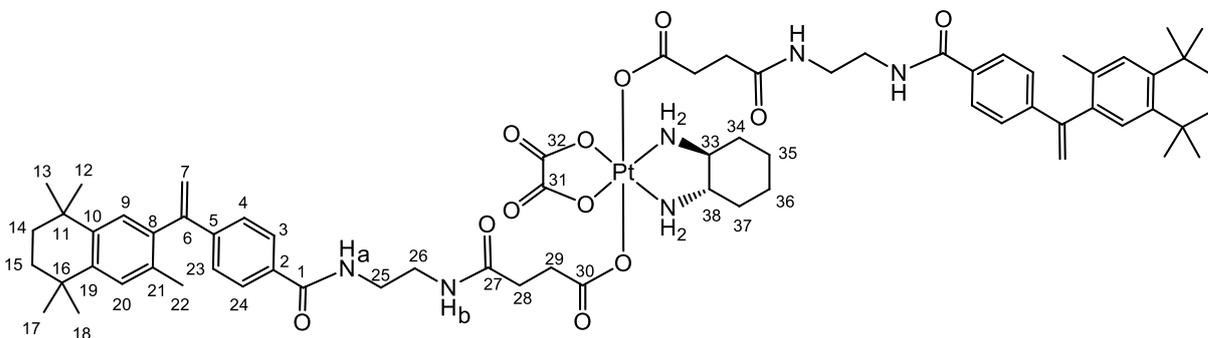
**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (125.81 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 181.7 (C<sub>30</sub>), 172.0 (C<sub>27</sub>), 166.5 (C<sub>1</sub>), 148.7 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>19</sub>), 143.3 (C<sub>5</sub>), 142.3 (C<sub>10</sub>), 138.4 (C<sub>8</sub>), 134.0 (C<sub>2</sub>), 132.6 (C<sub>21</sub>), 128.3 (C<sub>20</sub>), 127.9 (C<sub>9</sub>), 127.7 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.4 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 117.0 (C<sub>7</sub>), 49.2 (C<sub>31</sub>, C<sub>32</sub>), 39.5 (C<sub>25</sub>), 38.9 (C<sub>26</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.1 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 32.2 (C<sub>28</sub>/C<sub>29</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.8 (C<sub>28</sub>/C<sub>29</sub>), 20.0 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>15</sup>N** (50.70 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: -6.6 (NH<sub>2</sub>), 87.9 (NH<sub>a</sub>), 92.8 (NH<sub>b</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>195</sup>Pt** (107.57 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 2655 м.д.

ИЭР-МС:  $m/z$ : 1303.5  $[M - H^+]$ .

(ОС-6-33)-(транс-1R,2R-диаминциклогексан)бис(4-(4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензамид)этиламин)-4-оксобутаноато))оксалатоплатина(IV) (27)



Карбонилдиимидазол (CDI) (66.8 мг, 0.41 ммоль) растворили в 20 мл безводного ДМФА и добавили к суспензии (ОС-6-33)-бис(3-карбоксивпропаноато)(транс-1R,2R-диаминоциклогексан)(оксалато) платины(IV) (130 мг, 0.21 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) и перемешивали 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выдерживали 5 минут в токе аргона, добавлял N-(2-аминоэтил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид **24** (270 мг, 0.69 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) и перемешивали 12 ч. Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе этанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:10). Получили порошок белого цвета. Выход: 130 мг (46 %). T<sub>разл.</sub> 153-155°С.

**Найдено (%)**: С 59.08, Н 6.74, N 6.39.

**Вычислено (%)**: С 59.33, Н 6.44, N 6.11. C<sub>68</sub>H<sub>88</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>Pt.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (500.32 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 8.74 (т, 2H, J=5.6 Гц, NH<sub>a</sub>), 8.35 (д, 2H, J=6.2 Гц, NH<sub>2</sub>), 8.13 (т, 2H, J=9.9 Гц, NH<sub>2</sub>), 7.99 (т, 2H, J=5.7 Гц, NH<sub>b</sub>), 7.79 (д, 4H, J=8.6 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.30 (д, 4H, J=8.5 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.15 (с, 2H, H<sub>20</sub>), 7.07 (с, 2H, H<sub>9</sub>), 5.89 (с, 2H, H<sub>7</sub>), 5.23 (с, 2H, H<sub>7</sub>), 3.33-3.25 (м, 4H, H<sub>25</sub>), 3.23-3.17 (м, 4H, H<sub>26</sub>), 2.71-2.60 (м, 2H, H<sub>33</sub>, H<sub>38</sub>), 2.54-2.46 (заслон. м, 4H, H<sub>28</sub>, H<sub>29</sub>), 2.34-2.25 (м, 4H, H<sub>28</sub>, H<sub>29</sub>), 2.09 (д, 2H, J=11.2 Гц, H<sub>34</sub>, H<sub>37</sub>), 1.90 (с, 6H, H<sub>22</sub>), 1.65 (с, 8H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>), 1.49-1.35 (м, 4H, H<sub>34</sub>, H<sub>35</sub>, H<sub>36</sub>, H<sub>37</sub>), 1.26 (с, 12H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 1.23 (с, 12H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 1.19-1.11 (м, 2H, H<sub>35</sub>, H<sub>36</sub>) м.д.

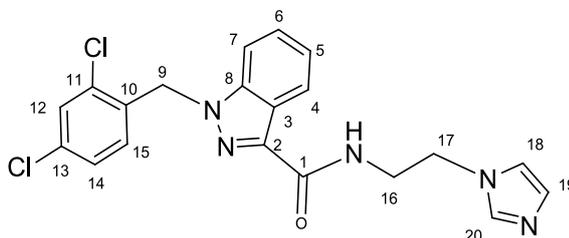
**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (125.81 МГц, [d<sub>6</sub>]-ДМСО) δ: 180.6 (C<sub>30</sub>), 172.0 (C<sub>27</sub>), 166.5 (C<sub>1</sub>), 163.9 (C<sub>31</sub>, C<sub>32</sub>), 148.7 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>19</sub>), 143.2 (C<sub>5</sub>), 142.3 (C<sub>10</sub>), 138.4 (C<sub>8</sub>), 134.0 (C<sub>2</sub>), 132.6 (C<sub>21</sub>), 128.3 (C<sub>20</sub>), 127.9 (C<sub>9</sub>), 127.7 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.4 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 117.0 (C<sub>7</sub>), 61.2 (C<sub>33</sub>, C<sub>38</sub>), 39.5 (C<sub>25</sub>), 38.8 (C<sub>26</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.1 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 32.1 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.6 (C<sub>28</sub>/C<sub>29</sub>), 31.5 (C<sub>28</sub>/C<sub>29</sub>), 31.4 (C<sub>34</sub>, C<sub>37</sub>), 23.9 (C<sub>35</sub>, C<sub>36</sub>), 20.0 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ЯМР  $^{15}\text{N}$**  (50.70 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : -6.5 ( $\text{NH}_2$ ), -6.4 ( $\text{NH}_2$ ), 87.0 ( $\text{NH}_a$ ), 91.0 ( $\text{NH}_b$ ) м.д.

**ЯМР  $^{195}\text{Pt}$**  (107.57 МГц, [d6]-ДМСО)  $\delta$ : 3232 м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 1400 [ $\text{M} + \text{Na}^+$ ] $^+$ .

**N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (34)**



Оксалилхлорид (4.5 мл, 52.8 ммоль) и каталитические количества ДМФА добавляли к суспензии 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (893 мг, 2.78 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Реакционную смесь кипятили в течение часа до получения прозрачного раствора. Растворитель и избыток оксалил хлорида удаляли в вакууме и полученный светло-желтый порошок 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбонил хлорида использовали без дополнительной очистки. Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-амин (300 мг, 2.7 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавили к смеси 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензил хлорида и триэтиламина (774 мкл, 5.56 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) и перемешивали 12 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}=15/1$ ). Получали порошок белого цвета.

Выход 387 мг (35 %),  $T_{\text{пл}}=120-121^\circ\text{C}$ .

**Найдено (%)**: С 58.19, Н 4.14, N 16.58.

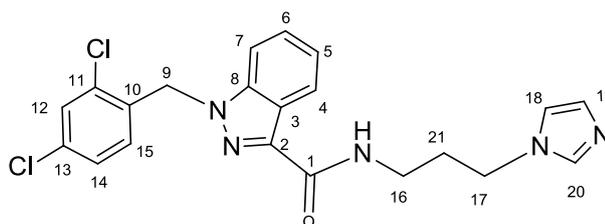
**Вычислено (%)**: С 57.98, Н 4.14, N 16.90.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ .

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (д, 1H,  $J=8.2$  Гц, H4), 7.53 (с, 1H, H20), 7.48-7.30 (м, 4H, H5, H6, H7, H12), 7.19 (т, 1H,  $J=5.7$  Гц, NH), 7.13 (д, 1H,  $J=8.4$  Гц, H14), 7.10 (с, 1H, H19), 6.99 (с, 1H, H18), 6.69 (д, 1H,  $J=8.3$  Гц, H15), 5.65 (с, 2H, H9), 4.26 (т, 2H,  $J=5.8$  Гц, H17), 3.82 (кв, 2H,  $J=5.9$  Гц, H16) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.8 (C1), 141.2 (C2), 137.7 (C8), 137.4 (C20), 134.6 (C10), 133.3 (C11/C13), 133.3 (C11/C13), 132.1 (C15), 129.9 (C19), 129.5 (C12), 127.6 (C14), 127.5 (C6), 123.3 (C4), 122.9 (C3), 122.8 (C5), 119.0 (C18), 109.4 (C7), 50.1 (C9), 46.5 (C17), 40.3 (C16) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 414 [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] $^+$ .

**N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (35) [95]**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **34** из оксалилхлорида (1.6 мл, 18.9 ммоль), каталитического количества ДМФА, 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (300 мг, 0.94 ммоль), триэтиламина (261 мкл, 1.88 ммоль) и 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амина (114 мг, 0.91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH=10/1). Получали порошок белого цвета. Выход 270 мг (69 %), T<sub>пл</sub>=121-122°C.

**Найдено (%):** С 58.55, Н 4.57, N 16.06.

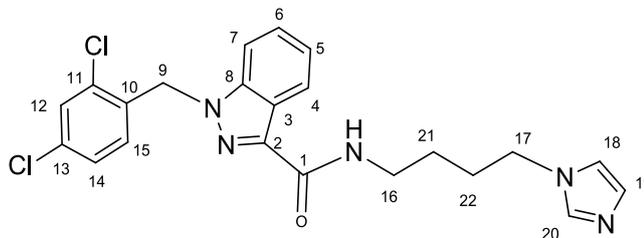
**Вычислено (%):** С 58.89, Н 4.47, N 16.35. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.38 (д, 1H, J=7.9 Гц, H4), 7.51 (с, 1H, H20), 7.40-7.27 (м, 4H, H5, H6, H7, H12), 7.17-7.05 (м, 2H, NH, H14), 7.03 (с, 1H, H19), 6.95 (с, 1H, H18), 6.62 (д, 1H, J=8.5 Гц, H15), 5.61 (с, 2H, H9), 4.04 (т, 2H, J=7.0 Гц, H17), 3.52 (кв, 2H, J=6.6 Гц, NH-CH<sub>2</sub>), 2.15-2.08 (м, 2H, H16) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.8 (C1), 141.2 (C2), 138.1 (C8), 137.1 (C20), 134.5 (C10), 133.2 (C11, C13), 132.3 (C15), 129.7 (C19), 129.5 (C12), 129.3 (C14), 127.6 (C4/C6), 127.5 (C4/C6), 123.1 (C3/C5), 122.9 (C3/C5), 118.9 (C18), 109.3 (C7), 50.0 (C9), 44.6 (C17), 36.2 (C16), 31.5 (C21) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 428 [M + H]<sup>+</sup>.

**N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (36)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **34** из оксалилхлорида (4.5 мл, 52.8 ммоль), каталитического количества ДМФА, 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (829 мг, 2.58 ммоль), триэтиламина (718 мкл, 5.16 ммоль) и 4-(1H-

имидазол-1-ил)бутан-1-амина (348 мг, 2.50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали порошок белого цвета. Выход 841 мг (76 %)  $T_{\text{пл}}=98-100^\circ\text{C}$ .

**Найдено (%)**: С 60.13, Н 4.91, N 15.66.

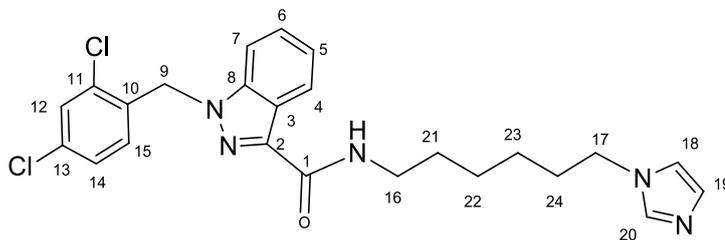
**Вычислено (%)**: С 59.74, Н 4.79, N 15.83.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ .

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.36 (д, 1Н,  $J=8.0$  Гц, Н4), 7.61 (с, 1Н, Н20), 7.43-7.22 (м, 4Н, Н5, Н6, Н7, Н12), 7.14-6.99 (м, 1Н, NH, Н14, Н19), 6.90 (с, 1Н, Н18), 6.59 (д, 1Н,  $J=8.3$  Гц, Н15), 5.60 (с, 2Н, Н9), 3.99 (т, 2Н,  $J=6.9$  Гц, Н17), 3.47 (кв, 2Н,  $J=6.3$  Гц, Н16), 1.93-1.79 (м, 2Н, Н21/Н22), 1.65-1.53 (м, 2Н, Н21/Н22).

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.5 (С1), 141.1 (С2), 138.2 (С8), 136.9 (С20), 134.4 (С10), 133.1 (С11/С13), 132.3 (С15), 129.4 (С12/С19), 129.3 (С12/С19), 128.7 (С14), 127.6 (С6), 127.4 (С4), 123.0 (С3/С5), 122.9 (С3/С5), 118.9 (С18), 109.2 (С7), 50.0 (С9), 46.7 (С17), 38.0 (С16), 28.3 (С21/С22), 26.9 (С21/С22).

**ИЭР-МС**:  $m/z$ : 442  $[\text{M} + \text{H}^+]^+$ .

**Н-(6-(1Н-имидазол-1-ил)гексил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (37)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **34** из оксалилхлорида (4.0 мл, 47.3 ммоль), каталитического количества ДМФА, 1-(2,4-дихлоробензил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (700 мг, 2.18 ммоль), триэтиламина (607 мкл, 4.36 ммоль) и 6-(1Н-имидазол-1-ил)гексан-1-амина (355 мг, 2.12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}=15/1$ ). Получали вязкое масло желтого цвета. Выход 247 мг (24.8 %).

**Найдено (%)**: С 60.48, Н 5.09, N 14.32.

**Вычислено (%)**: С 60.44, Н 5.30, N 14.62.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O} \cdot 0.1\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

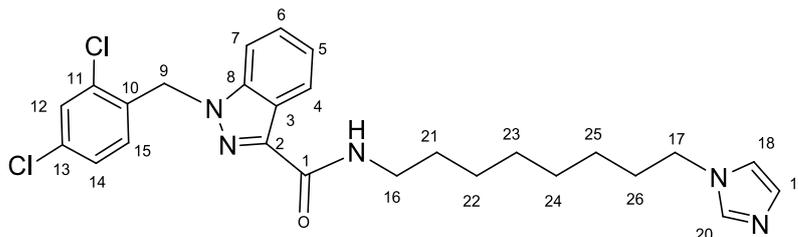
**ЯМР  $^1\text{H}$**  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (д, 1Н,  $J=8.2$  Гц, Н4), 7.50-7.27 (м, 5Н, Н5, Н6, Н7, Н12, Н20), 7.14-7.01 (м, 3Н, NH, Н14, Н19), 6.90(с, 1Н, Н18), 6.62(д, 1Н,  $J=8.4$  Гц, Н15), 5.66(с,

2H, H9), 3.93(т, 2H, J=7.1 Гц, H17), 3.49(кв, 2H, J=6.9 Гц, H16), 1.87-1.74(м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.59(м, 2H, H21/H24), 1.52-1.30(м, 4H, H22, H23).

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.4 (C1), 141.2 (C2), 138.5 (C8), 137.0 (C20), 134.5 (C10), 133.2 (C11/C13), 132.4 (C15), 129.5 (C19/C12), 129.4 (C19/C12), 129.3 (C14), 127.6 (C6), 127.4 (C4), 123.1 (C3/C5), 123.0 (C3/C5), 118.7 (C18), 109.2 (C7), 50.0 (C9), 46.9 (C17), 38.8 (C16), 31.0 (C21-C24), 29.7 (C21-C24), 26.4 (C21-C24), 26.3 (C21-C24).

**ИЭР-МС:** m/z: 470 [M + H]<sup>+</sup>.

**N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (38)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **34** из оксалилхлорида (3.5 мл, 41.4 ммоль), каталитического количества ДМФА, 1-(2,4-дихлоробензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (678 мг, 2.11 ммоль), триэтиламина (607 мкл, 4.36 ммоль) и 8-(1H-имидазол-1-ил)октан-1-амина (400 мг, 2.02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH=15/1). Получали вязкое масло желтого цвета. Выход 419 мг (41.0 %).

**Найдено (%):** С 61.22, Н 5.49, N 13.23.

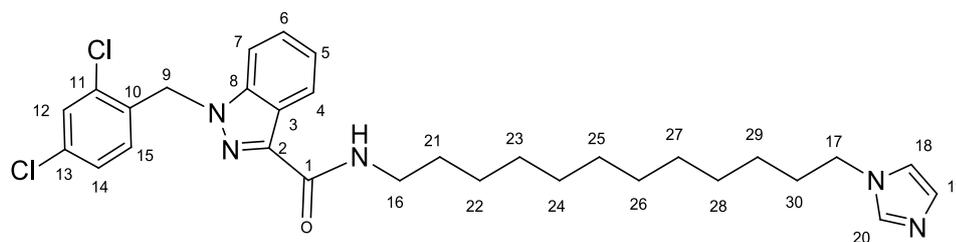
**Вычислено (%):** С 61.05, Н 5.75, N 13.59. C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O·0.2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.44(д, 1H, J=8.1 Гц, H4), 7.49-7.26(м, 5H, H20, H5, H6, H7, H12), 7.14-7.00(м, 3H, NH, H14, H19), 6.90(с, 1H, H18), 6.61(д, 1H, J=8.4 Гц, H15), 5.66(с, 2H, H9), 3.91(т, 2H, J=7.1 Гц, H17), 3.48(кв, 2H, J=6.8 Гц, H16), 1.82-1.71(м, 2H, H21/H26), 1.70-1.59(м, 2H, H21/H26), 1.45-1.25(м, 8H, H22-H25).

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.3 (C1), 141.2 (C2), 138.6 (C8), 137.0 (C20), 134.4 (C10), 133.1 (C11/C13), 132.4 (C15), 129.4 (C12/C14/C18/C19), 129.3 (C12/C14/C19), 129.3 (C12/C14/C19), 127.6 (C6), 127.4 (C4), 123.2 (C3/C5), 122.9 (C3/C5), 118.7 (C18), 109.2 (C7), 50.0 (C9), 47.0 (C17), 39.0 (C16), 31.0 (C21-C26), 29.8 (C21-C26), 29.0 (C21-C26), 28.9 (C21-C26), 26.8 (C21-C26), 26.5 (C21-C26).

**ИЭР-МС:** m/z: 498 [M + H]<sup>+</sup>.

**N-(12-(1H-имидазол-1-ил)додецил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (39)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **34** из оксалилхлорида (1.8 мл, 21.3 ммоль), каталитического количества ДМФА, 1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (396 мг, 1.24 ммоль), триэтиламина (345 мкл, 2.48 ммоль) и 12-(1H-имидазол-1-ил)додекан-1-амина (302 мг, 1.20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}=15/1$ ). Получали порошок белого цвета. Выход 665 мг (47.9 %,  $T_{\text{пл}}=86-88^\circ\text{C}$ ).

**Найдено (%)**: С 65.02, Н 6.72, N 12.85.

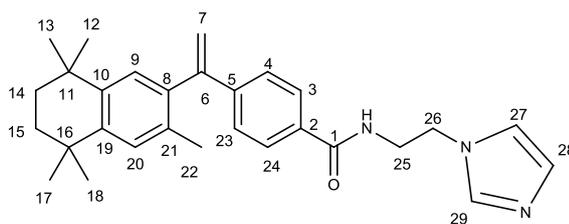
**Вычислено (%)**: С 64.97, Н 6.71, N 12.62.  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ .

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45(д, 1H,  $J=8.2$  Гц, H4), 7.50-7.30(м, 1H, H5, H6, H7, H12, H20), 7.12(дд, 1H,  $J=8.3, 2.1$  Гц, H14), 7.07(с, 1H, H19), 7.03(т, 1H,  $J=5.6$  Гц, NH), 6.92(с, 1H, H18), 6.62(д, 1H,  $J=8.3$  Гц, H15), 5.69(с, 2H, H9), 3.94(т, 2H,  $J=7.1$  Гц, H17), 3.50(кв, 2H,  $J=6.9$  Гц, H16), 1.78(м, 2H, H21/H30), 1.67(м, 2H, H21/H30), 1.46-1.23(м, 16H, H22-29).

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.3(C1), 141.2(C2), 138.6(C8), 137.1(C20), 134.4(C10), 133.1(C11/C13), 132.5(C15), 129.5(C12/C14/C19), 129.4(C12/C14/C19), 129.2(C12/C14/C18/C19), 127.6(C6), 127.4(C4), 123.2(C3/C5), 123.0(C3/C5), 118.8(C18), 109.2(C7), 50.0(C9), 47.0(C17), 39.1(C16), 31.1(C21-C30), 29.8(C21-C30), 29.5(C21-C30), 29.4(C21-C30), 29.3(C21-C30), 29.1(C21-C30), 27.0(C21-C30), 26.5(C21-C30).

**ИЭР-МС**:  $m/z$ : 554  $[\text{M} + \text{H}^+]^+$ .

**N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (40)**



Оксалилхлорид (7.5 мл, 88.0 ммоль) и каталитические количества ДМФА добавляли к суспензии 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (1.48 г, 4.24 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл). Реакционную смесь кипятили в течение часа до получения прозрачного раствора. Растворитель и избыток оксалил хлорида удаляли в вакууме и полученный светло-желтый порошок 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензоил хлорида использовали без дополнительной очистки. Раствор 2-(1H-имидазол-1-ил)этан-1-амин (448 мг, 2.8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) добавили к смеси 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензил хлорида и триэтиламина (1.18 мл, 8.48 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) и перемешивали 12 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}=10/1$ ). Получали порошок белого цвета. Выход 471 мг (26 %),  $T_{\text{пл}}=202-204^\circ\text{C}$ .

**Найдено (%)**: С 78.45, Н 3.03, N 9.41.

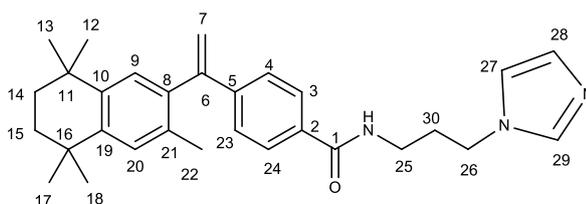
**Вычислено (%)**: С 78.87, Н 7.85, N 9.52.  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}$ .

**ЯМР  $^1\text{H}$**  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.69 (д, 2H,  $J=8.2$  Гц, H3, H24), 7.47 (с, 1H, H29), 7.34 (д, 2H,  $J=8.1$  Гц, H4, H23), 7.13 (с, 1H, H9/H20), 7.09 (с, 1H, H9/H20), 7.05 (с, 1H, H28), 6.94 (с, 1H, H27), 6.81 (т, 1H,  $J=5.7$  Гц, NH), 5.80 (с, 1H, H7), 5.32 (с, 1H, H7), 4.25 (т, 2H,  $J=5.5$  Гц, H26), 3.77 (кв, 2H,  $J=5.7$  Гц, H25), 1.95 (с, 3H, H22), 1.71 (с, 4H, H14, H15), 1.32 (с, 6H, H12, H13/H17, H18), 1.29 (с, 6H, H12, H13/H17, H18) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.9 (C1), 149.0 (C6), 144.4 (C5/C19), 144.3 (C5/C19), 142.3 (C10), 138.0 (C8), 136.9 (C29), 132.7 (C2/C21), 132.7 (C2/C21), 129.0 (C28), 129.5 (C20), 128.0 (C9), 127.3 (C3, C24), 126.7 (C4, C23), 119.5 (C27), 116.4 (C7), 46.3 (C26), 41.4 (C25), 35.2 (C14, C15), 34.0 (C11/C16), 33.9 (C11/C16), 31.9 (C12, C13/C17, C18), 31.9 (C12, C13/C17, C18), 19.9 (C22) м.д.

**ИЭР-МС**:  $m/z$ : 442  $[\text{M} + \text{H}^+]^+$ .

**N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (41)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **40** из оксалилхлорида (5.0 мл, 59.0 ммоль), каталитического количества ДМФА, 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (1.00 г, 2.87 ммоль), триэтиламина

(798 мкл, 5.74 ммоль) и 3-(1H-имидазол-1-ил)пропан-1-амина (349 мг, 2.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH=10/1). Получали порошок белого цвета. Выход 1.04 г (82 %), T<sub>пл</sub>=167-169°C.

**Найдено (%)**: С 78.87, Н 8.37, N 9.17.

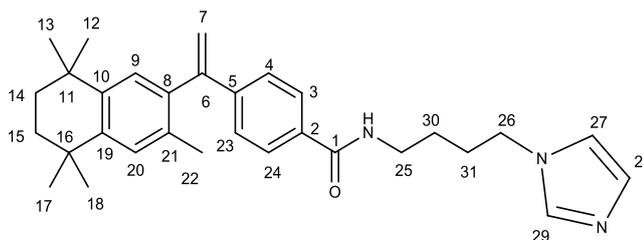
**Вычислено (%)**: С 79.08, Н 8.19, N 9.22. C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.70 (д, 2H, J=8.5 Гц, H3, H24), 7.58 (с, 1H, H29), 7.35 (д, 2H, J=8.5 Гц, H4, H23), 7.14 (с, 1H, H9/H20), 7.09 (с, 1H, H9/H20), 7.07 (с, 1H, H28), 6.99 (с, 1H, H27), 6.49 (т, 1H, J=5.7 Гц, NH), 5.80 (д, 1H, J=0.9 Гц, H7), 5.32 (д, 1H, J=0.9 Гц, H7), 4.08 (т, 2H, J=6.9 Гц, H26), 3.49 (кв, 2H, J=6.5 Гц, H25), 2.11-2.18 (м, 2H, H30), 1.95 (с, 3H, H22), 1.72 (с, 4H, H14, H15), 1.32 (с, 6H, H12, H13/H17, H18), 1.29 (с, 6H, H12, H13/H17, H18) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.7 (C1), 149.1(C6), 144.3(C5/C19), 144.2(C5/C19), 142.3(C10), 138.1(C8), 137.2(C29), 133.0(C2/C21), 132.7(C2/C21), 129.7(C28), 129.3(C20), 128.0(C9), 127.2(C3, C24), 126.7(C4, C23), 119.1(C27), 116.4(C7), 44.6(C26), 37.2(C25), 35.2(C14, C15), 34.0(C11/C16), 33.9(C11/C16), 32.0(C12, C13/C17, C18), 31.9(C12, C13/C17, C18), 31.1(C30), 20.0(C22) м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 456 [M + H]<sup>+</sup>.

**N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (42)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **40** из оксалилхлорида (5.0 мл, 59.0 ммоль), каталитического количества ДМФА, 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (1.00 г, 2.87 ммоль), триэтиламина (798 мкл, 5.74 ммоль) и 4-(1H-имидазол-1-ил)бутан-1-амина (388 мг, 2.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH=10/1). Получали порошок белого цвета. Выход 956 мг (73 %), T<sub>пл</sub>=140-142°C.

**Найдено (%)**: С 78.98, Н 8.47, N 8.75.

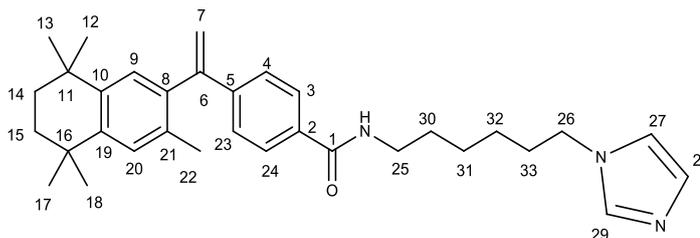
**Вычислено (%):** С 79.28, Н 8.37, N 8.95. C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.87 (с, 1H, H<sub>29</sub>), 7.72 (д, 2H, J=8.5 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.29 (д, 2H, J=8.6 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.09 (с, 1H, H<sub>9</sub>/H<sub>20</sub>), 7.04 (с, 2H, H<sub>9</sub>/H<sub>20</sub>, H<sub>28</sub>), 6.93 (с, 1H, H<sub>27</sub>), 6.87 (т, 1H, J=5.9 Гц, NH), 5.74 (д, 1H, J=1.3 Гц, H<sub>7</sub>), 5.26 (д, 1H, J=1.3 Гц, H<sub>7</sub>), 4.03 (т, 2H, J=7.1 Гц, H<sub>26</sub>), 3.44 (кв, 2H, J=6.8 Гц, H<sub>25</sub>), 1.90 (с, 3H, H<sub>22</sub>), 1.89-1.80 (м, 2H, H<sub>30</sub>/H<sub>31</sub>), 1.67 (с, 4H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C), 1.58 (м, 2H, H<sub>30</sub>/H<sub>31</sub>), 1.27 (с, 6H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>/H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>), 1.24 (с, 6H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>/H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 167.5 (C<sub>1</sub>), 149.1 (C<sub>6</sub>), 144.3 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 144.2 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 142.3 (C<sub>10</sub>), 138.1 (C<sub>8</sub>), 136.8 (C<sub>29</sub>), 133.1 (C<sub>2</sub>/C<sub>21</sub>), 132.7 (C<sub>2</sub>/C<sub>21</sub>), 128.0 (C<sub>28</sub>), 127.7 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 127.1 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.7 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 119.2 (C<sub>27</sub>), 116.3 (C<sub>7</sub>), 46.9 (C<sub>26</sub>), 38.9 (C<sub>25</sub>), 35.2 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 33.9 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 28.2 (C<sub>31</sub>), 26.7 (C<sub>30</sub>), 19.9 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 470 [M + H]<sup>+</sup>.

**N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (43)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **40** из оксалилхлорида (3.5 мл, 41.3 ммоль), каталитического количества ДМФА, 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (645 мг, 1.88 ммоль), триэтиламина (515 мкл, 3.70 ммоль) и 6-(1H-имидазол-1-ил)гексан-1-амина (300 мг, 1.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH=15/1). Получали порошок белого цвета. Выход 506 мг (57 %), T<sub>пл</sub>=100-101°C.

**Найдено (%):** С 79.55, Н 9.04, N 8.22.

**Вычислено (%):** С 79.63, Н 8.71, N 8.44. C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O.

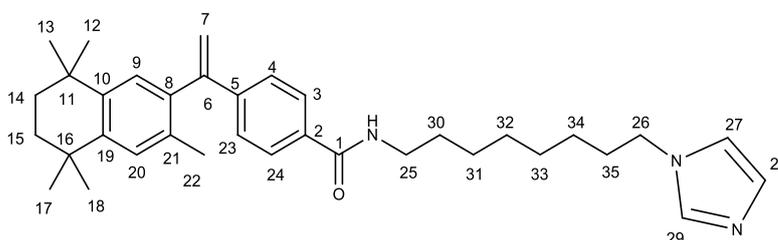
**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (с, 1H, H<sub>29</sub>), 7.72 (д, 2H, J=8.3 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.35 (д, 2H, J=8.3 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.17-7.06 (м, 3H, H<sub>9</sub>, H<sub>20</sub>, H<sub>28</sub>), 6.96 (с, 1H, H<sub>27</sub>), 6.32 (т, 1H, J=5.7 Гц, NH), 5.79 (д, 1H, J=1.0 Гц, H<sub>7</sub>), 5.31 (д, 1H, J=1.0 Гц, H<sub>7</sub>), 4.01 (т, 2H, J=7.0 Гц, H<sub>26</sub>), 3.45 (кв, 2H, J=6.7 Гц, H<sub>25</sub>), 1.95 (с, 3H, H<sub>22</sub>), 1.87-1.77 (м, 2H, H<sub>30</sub>/H<sub>33</sub>), 1.71 (с, 4H, H<sub>14</sub>,

H15), 1.65-1.57 (м, 2H, H30/H33), 1.48-1.35 (м, 4H, H31, H32), 1.32 (с, 6H, H12, H13/H17, H18), 1.29 (с, 6H, H12, H13/H17, H18) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.3 (C1), 149.0 (C6), 144.3 (C5/C19), 144.0 (C5/C19), 142.2 (C10), 138.0 (C8), 136.9 (C29), 133.4 (C2/C21), 132.7 (C2/C21), 128.9 (C28), 128.0 (C20), 128.0 (C9), 126.9 (C3, C24), 126.7 (C4, C23), 118.8 (C27), 116.3 (C7), 47.0 (C26), 39.7 (C25), 35.1 (C14, C15), 34.0 (C11/C16), 33.9 (C11/C16), 31.9 (C12, C13/C17, C18), 31.8 (C12, C13/C17, C18), 30.9 (C30-C33), 29.5 (C30-C33), 26.3 (C30-C33), 26.2 (C30-C33), 19.9 (C22) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 498  $[\text{M} + \text{H}^+]^+$ .

**N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (44)**



Соединение получали по методике аналогичной соединению **40** из оксалилхлорида (4.2 мл, 49.6 ммоль), каталитического количества ДМФА, 4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтил)винил)бензойной кислоты (810 мг, 2.33 ммоль), триэтиламина (648 мкл, 4.66 ммоль) и 8-(1H-имидазол-1-ил)октан-1-амин (441 мг, 2.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (2x20 мл), органическую фракцию отделяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали порошок белого цвета. Выход 347 мг (29 %),  $T_{\text{пл}}=105-107^\circ\text{C}$ .

**Найдено (%):** C 80.09, H 9.22, N 8.31.

**Вычислено (%):** C 79.95, H 9.01, N 7.99.  $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}$ .

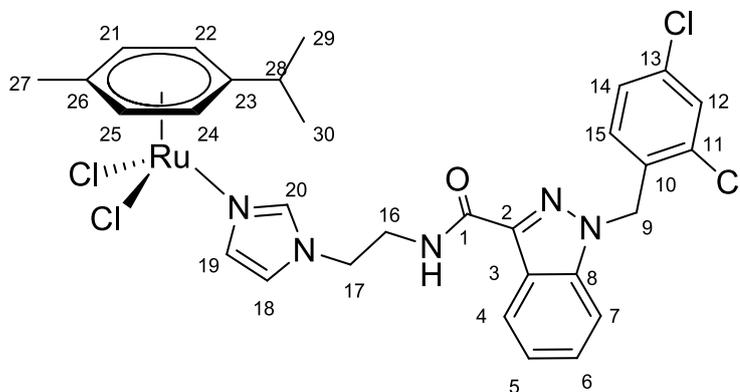
**ЯМР  $^1\text{H}$**  (400.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71 (д, 2H, J=8.3 Гц, H3, H24), 7.48 (с, 1H, H29), 7.34 (д, 2H, J=8.3 Гц, H4, H23), 7.14 (с, 1H, H9/H20), 7.09 (с, 1H, H9/H20), 7.06 (с, 1H, H28), 6.91 (с, 1H, H27), 6.29 (т, 1H, J=5.3 Гц, NH), 5.79 (с, 1H, H7), 5.30 (с, 1H, H7), 3.93 (т, 2H, J=7.1 Гц, H26), 3.44 (кв, 2H, J=7.0 Гц, H25), 1.95 (с, 3H, H22), 1.82-1.73 (м, 2H, H30/H35), 1.71 (с, 4H, H14, H15), 1.65-1.55 (м, 2H, H30/H35), 1.41-1.28 (м, 20H, H12, H13, H17, H18, H31-34) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (100.61 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 167.3 (C1), 149.1 (C6), 144.3 (C5/C19), 143.9 (C5/C19), 142.2 (C10), 138.1 (C8), 137.0 (C29), 133.6 (C2/C21), 132.7 (C2/C21), 129.2 (C28), 128.0 (C9, C20), 127.0 (C3, C24), 126.6 (C4, C23), 118.8 (C27), 116.2 (C7), 47.0 (C26), 39.9 (C25), 35.2 (C14, C15), 34.0 (C11/C16), 33.9 (C11/C16), 31.9 (C12, C13/C17, C18),

31.9 (C12, C13/C17, C18), 31.0 (C30-C35), 29.6 (C30-C35), 29.0 (C30-C35), 28.9 (C30-C35), 26.8 (C30-C35), 26.4 (C30-C35), 20.0 (C22) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 526 [M + H]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид) (45)**



N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (80 мг, 0.193 ммоль) в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли к раствору димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (59 мг, 0.096 ммоль) в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл, приливали 10 мл эфира и 15 мл гексана. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 70 мг (50 %), T<sub>разл.</sub>=103-105°C.

**Найдено (%)**: С 49.64, Н 4.22, N 9.61.

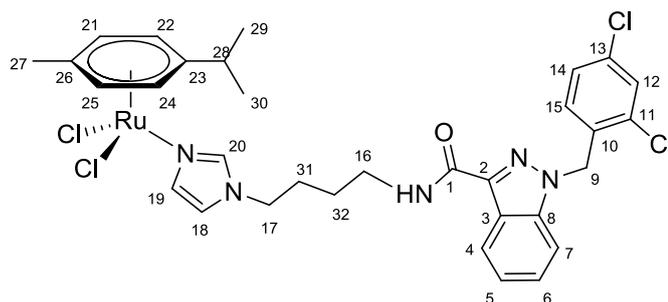
**Вычислено (%)**: С 50.01, Н 4.34, N 9.72. C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>5</sub>ORu.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.33 (д, 1H, J=8.2 Гц, H4), 7.97 (с, 1H, H20), 7.46-7.27 (м, 6H, H5, H6, H7, H12, H19, NH), 7.19 (дд, 1H, J=8.2, 1.6 Гц, H14), 6.95-6.85 (м, 2H, H18, H15), 5.67 (с, 2H, H9), 5.37 (д, 2H, J=5.8 Гц, H22, H24), 5.18 (д, 2H, J=5.8 Гц, H21, H25), 4.14 (т, 2H, J=4.4 Гц, H17), 3.73 (кв, 2H, J=4.3 Гц, H16), 2.98-2.85 (м, 1H, H28), 2.08 (с, 3H, H27), 1.21 (д, J=6.9 Гц, 6H, H29, H30) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 162.9 (C1), 141.1 (C2), 140.0 (C8), 137.5 (C20), 134.7 (C10), 133.3 (C13), 132.2 (C11), 132.1 (C12), 130.3 (C15), 129.5 (C19), 127.9 (C14), 127.5 (C6), 123.2 (C4), 122.9 (C3), 122.6 (C5), 120.1 (C18), 109.6 (C7), 102.8 (C23), 97.1 (C26), 82.4 (C22, C24), 81.5 (C21, C25), 50.1 (C9), 47.9 (C17), 39.8 (C16), 30.7 (C28), 22.2 (C29, C30), 18.4 (C27) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 686 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-имдазол-3-карбоксамид) (47)**



Соединение **47** получали аналогично соединению **45** из N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-имдазол-3-карбоксамид (100 мг, 0.22 ммоль) и димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (69 мг, 0.11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл, приливали 10 мл эфира и 15 мл гексана. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 70 мг (41 %), T<sub>разл.</sub>=62-64°C.

**Найдено (%)**: С 51.16, Н 4.86, N 8.99.

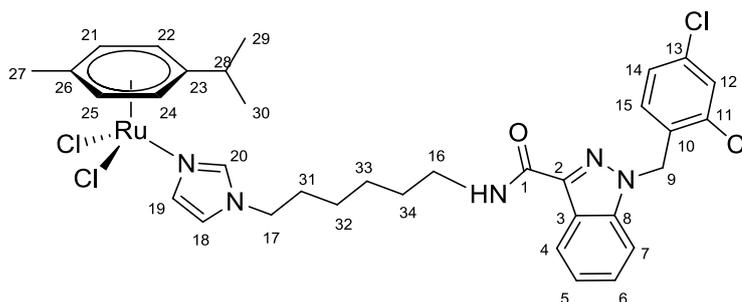
**Вычислено (%)**: С 51.35, Н 4.71, N 9.35. C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>5</sub>ORu.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.41 (д, 1H, J=8.1 Гц, H4), 7.93 (с, 1H, H20), 7.49-7.29 (м, 5H, H5, H6, H7, H12, H19), 7.18-7.08 (м, 2H, H14, NH), 6.92 (с, 1H, H18), 6.71 (д, 1H, J=8.3 Гц, H15), 5.69 (с, 2H, H9), 5.44 (д, 2H, J=5.7 Гц, H22, H24), 5.26 (д, 2H, J=5.7 Гц, H21, H25), 3.99 (т, 2H, J=7.1 Гц, H17), 3.56-3.46 (м, 2H, H16), 3.02-2.92 (м, 1H, H28), 1.96-1.82 (м, 2H, H32), 1.72-1.56 (м, 5H, H31, H27), 1.27 (д, J=6.9 Гц, 6H, H29, H30) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.7 (C1), 141.2 (C2), 139.7 (C20), 138.2 (C8), 134.6 (C10), 133.2 (C11/C13), 132.3 (C11/C13), 132.2 (C12), 129.6 (C15), 129.5 (C19), 127.7 (C14), 127.5 (C6), 123.1 (C4), 123.0 (C3/C5), 123.0 (C3/C5), 119.5 (C18), 109.3 (C7), 102.6 (C23), 97.3 (C26), 82.5 (C22, C24), 81.4 (C21, C25), 50.0 (C9), 47.8 (C17), 38.0 (C16), 30.7 (C28), 28.0 (C32), 27.0 (C31), 22.2 (C29, C30), 18.5 (C27) м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 714 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид) (48)**



Соединение **48** получали аналогично соединению **45** из N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (80 мг, 0.17 ммоль) и димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (52 мг, 0.085 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл, приливали 10 мл эфира и 15 мл гексана. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 90 мг (68 %), T<sub>разл.</sub>=82-83°C.

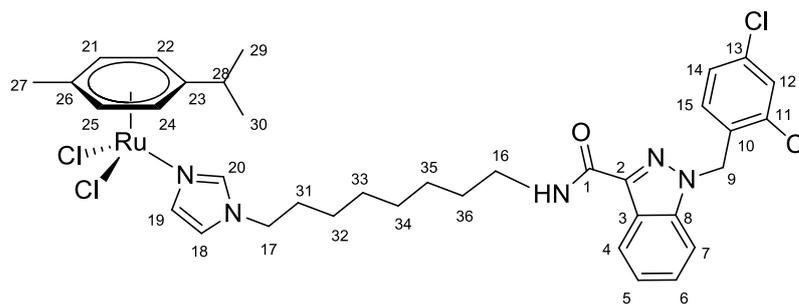
**Найдено (%)**: С 52.29, Н 5.16, N 8.57

**Вычислено (%)**: С 52.58, Н 5.06, N 9.01. C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>5</sub>ORu.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.40 (д, 1H, J=8.1 Гц, H4), 7.88 (с, 1H, H20), 7.47-7.23 (м, 5H, H5, H6, H7, H12, H19), 7.14-6.97 (м, 2H, H14, NH), 6.86 (с, 1H, H18), 6.63 (д, 1H, J=8.3 Гц, H15), 5.65 (с, 2H, H9), 5.42 (д, 2H, J=5.6 Гц, H22, H24), 5.23 (д, 2H, J=5.6 Гц, H21, H25), 3.85 (т, 2H, J=7.1 Гц, H17), 3.52-3.40 (м, 2H, H16), 3.02-2.87 (м, 1H, H28), 2.16 (с, 3H, H27), 1.82-1.70 (м, 2H, H34), 1.69-1.55 (м, 2H, H31), 1.47-1.17 (м, 10H, H29, H30, H32, H33) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.5 (C1), 141.2 (C2), 139.7 (C20), 138.5 (C8), 134.5 (C10), 133.2 (C11/C13), 132.4 (C11/C13), 132.1 (C12), 129.5 (C15), 129.4 (C19), 127.6 (C14), 127.4 (C6), 123.1 (C4), 123.0 (C3/C5), 119.4 (C18), 109.2 (C7), 102.5 (C23), 97.3 (C26), 82.6 (C22, C24), 81.4 (C21, C25), 50.1 (C9), 48.2 (C17), 38.7 (C16), 30.7 (C28), 30.4 (C34), 29.6 (C31), 26.3 (C32/C33), 26.1 (C32/C33), 22.2 (C29, C30), 18.5 (C27) м.д. **ИЭР-МС**: m/z: 742 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид) (49)**



Соединение **49** получали аналогично соединению **45** из N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0.2 ммоль) и димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (61 мг, 0.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл, приливали 10 мл эфира и 15 мл гексана. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 133 мг (82 %), T<sub>разл.</sub>=63-65°C.

**Найдено (%)**: С 53.04, Н 5.45, N 8.32.

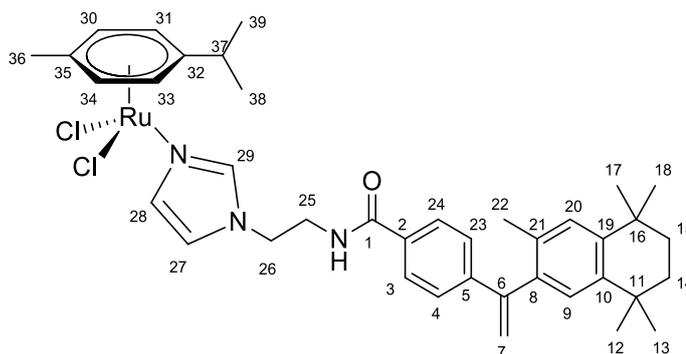
**Вычислено (%)**: С 53.32, Н 5.35, N 8.61. C<sub>36</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>5</sub>ORu·0.1CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.44 (д, 1H, J=8.1 Гц, H4), 7.91 (с, 1H, H20), 7.49-7.29 (м, 5H, H5, H6, H7, H12, H19), 7.13 (дд, 1H, J=8.3, 2.0 Гц, H14), 7.02 (т, 1H, J=6.4 Гц, NH), 6.88 (с, 1H, H18), 6.64 (д, 1H, J=8.3 Гц, H15), 5.69 (с, 2H, H9), 5.45 (д, 2H, J=5.9 Гц, H22, H24), 5.25 (д, 2H, J=5.9 Гц, H21, H25), 3.88 (т, 2H, J=7.4 Гц, H17), 3.50 (кв, 2H, J=6.8 Гц, H16), 3.03-2.93 (м, 1H, H28), 2.19 (с, 3H, H27), 1.82-1.71 (м, 2H, H36), 1.70-1.61 (м, 2H, H31), 1.46-1.24 (м, 10H, H29, H30, H32, H33, H34, H35) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.5 (C1), 141.3 (C2), 139.8 (C20), 138.7 (C8), 134.6 (C10), 133.3 (C11/C13), 132.6 (C11/C13), 132.3 (C12), 129.6 (C15), 129.4 (C19), 127.6 (C14), 127.6 (C6), 123.3 (C4), 123.2 (C3/C5), 123.1 (C3/C5), 119.5 (C18), 109.3 (C7), 102.6 (C23), 97.5 (C26), 82.8 (C22, C24), 81.5 (C21, C25), 50.2 (C9), 48.4 (C17), 39.1 (C16), 30.8 (C28), 30.6 (C36), 29.9 (C31), 29.2 (C32-C36), 29.0 (C32-C36), 26.9 (C32-C36), 26.5 (C32-C36), 22.4 (C29, C30), 18.7 (C27) м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 770 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид) (50)**



N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (100 мг, 0.23 ммоль) в 4 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли к раствору димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (69 мг, 0.11 ммоль) в 4 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл, приливали 10 мл эфира и 15 мл гексана. Выпавший темно оранжевый осадок отфильтровывали, промывали гексаном и сушили в вакууме. Выход 94 мг (71.3 %), T<sub>разл.</sub>=203-205°C.

**Найдено (%):** С 62.30, Н 6.35, N 5.46.

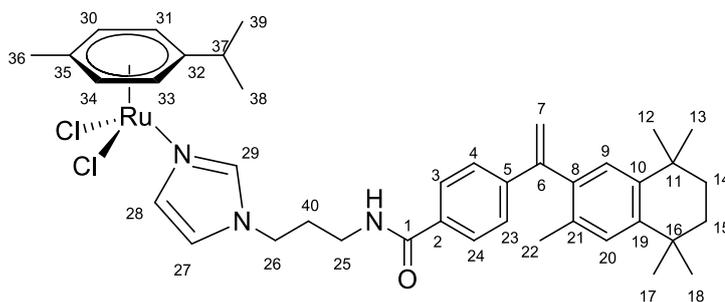
**Вычислено (%):** С 62.64, Н 6.60, N 5.62. C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>ORu.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.07 (с, 1H, H<sub>29</sub>), 7.79 (д, 2H, J=8.3 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.35 (т, 1H, J=5.5 Гц, NH), 7.25 (д, 2H, J=8.2 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.14 (с, 1H, H<sub>9</sub>), 7.04 (с, 1H, H<sub>20</sub>), 7.00 (с, 1H, H<sub>28</sub>), 6.79 (с, 1H, H<sub>27</sub>), 5.70 (с, 1H, H<sub>7</sub>), 5.33 (д, 2H, J=5.9 Гц, H<sub>31</sub>, H<sub>33</sub>), 5.21 (с, 1H, H<sub>7</sub>), 5.11 (д, 2H, J=5.8 Гц, H<sub>30</sub>, H<sub>34</sub>), 3.80 (т, 2H, J=6.3 Гц, H<sub>26</sub>), 3.15 (кв, 2H, J=5.7 Гц, H<sub>25</sub>), 2.96-2.86 (м, 1H, H<sub>37</sub>), 1.98 (с, 3H, H<sub>22</sub>), 1.85 (с, 3H, H<sub>36</sub>), 1.63 (с, 4H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>), 1.34-1.11 (м, 18H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>38</sub>, H<sub>39</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.1 (C<sub>1</sub>), 149.3 (C<sub>6</sub>), 144.1 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 144.0 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 142.2 (C<sub>10</sub>), 140.8 (C<sub>29</sub>), 138.2 (C<sub>8</sub>), 132.7 (C<sub>21</sub>), 132.3 (C<sub>2</sub>), 131.4 (C<sub>28</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 127.7 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.5 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 120.0 (C<sub>27</sub>), 116.0 (C<sub>7</sub>), 103.0 (C<sub>32</sub>), 97.0 (C<sub>35</sub>), 82.6 (C<sub>31</sub>, C<sub>33</sub>), 81.3 (C<sub>30</sub>, C<sub>34</sub>), 46.3 (C<sub>26</sub>), 39.5 (C<sub>25</sub>), 35.2 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 33.9 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 30.6 (C<sub>37</sub>), 22.3 (C<sub>38</sub>, C<sub>39</sub>), 20.0 (C<sub>36</sub>), 18.3 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 712 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид) (51)**



Соединение **51** получали аналогично соединению **50** из N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (500 мг, 1.1 ммоль) и димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (320 мг, 0.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 3 мл и приливали 10 мл эфира. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Выход 384 мг (45.8 %), T<sub>разл.</sub>=177-178°C.

**Найдено (%)**: С 63.22, Н 6.77, N 5.39.

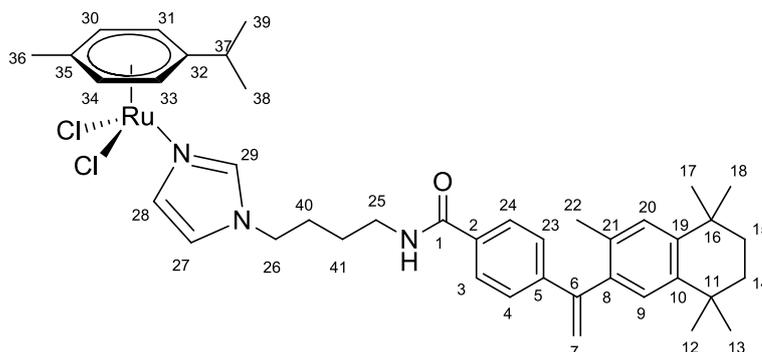
**Вычислено (%)**: С 63.06, Н 6.75, N 5.52. C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>ORu.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.91 (с, 1H, H<sub>29</sub>), 7.87 (д, 2H, J=8.0 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.36 (д, 2H, J=8.0 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.19 (с, 1H, H<sub>28</sub>), 7.16 (с, 1H, H<sub>9</sub>), 7.10 (с, 1H, H<sub>20</sub>), 7.05 (уш.с, 1H, NH), 6.87 (с, 1H, H<sub>27</sub>), 5.81 (с, 1H, H<sub>7</sub>), 5.45 (д, 2H, J=5.6 Гц, H<sub>31</sub>, H<sub>33</sub>), 5.31 (с, 1H, H<sub>7</sub>), 5.25 (д, 2H, J=5.6 Гц, H<sub>30</sub>, H<sub>34</sub>), 3.79 (т, 2H, J=6.9 Гц, H<sub>26</sub>), 3.29 (кв, 2H, J=5.9 Гц, H<sub>25</sub>), 2.99-2.89 (м, 1H, H<sub>37</sub>), 2.12 (с, 3H, H<sub>22</sub>), 1.97 (с, 3H, H<sub>36</sub>), 1.86-1.76 (м, 2H, H<sub>40</sub>), 1.72 (с, 4H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>), 1.36-1.21 (м, 18H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>38</sub>, H<sub>39</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.4 (C<sub>1</sub>), 149.3 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 143.9 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 142.2 (C<sub>10</sub>), 140.2 (C<sub>29</sub>), 138.3 (C<sub>8</sub>), 132.9 (C<sub>21</sub>), 132.8 (C<sub>2</sub>), 131.5 (C<sub>28</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 127.7 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.5 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 119.8 (C<sub>27</sub>), 116.2 (C<sub>7</sub>), 102.7 (C<sub>32</sub>), 97.2 (C<sub>35</sub>), 82.7 (C<sub>31</sub>, C<sub>33</sub>), 81.3 (C<sub>30</sub>, C<sub>34</sub>), 45.7 (C<sub>26</sub>), 36.5 (C<sub>25</sub>), 35.2 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 33.9 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 32.0 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 30.7 (C<sub>40</sub>), 30.5 (C<sub>37</sub>), 22.3 (C<sub>38</sub>, C<sub>39</sub>), 20.0 (C<sub>36</sub>), 18.4 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 726 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид) (52)**



Соединение **52** получали аналогично соединению **50** из N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (100 мг, 0.21 ммоль) и димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (65 мг, 0.10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл и приливали 10 мл эфира. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Выход 118 мг (71.6 %), T<sub>разл.</sub>=175-177°C.

**Найдено (%)**: С 63.42, Н 6.85, N 5.50.

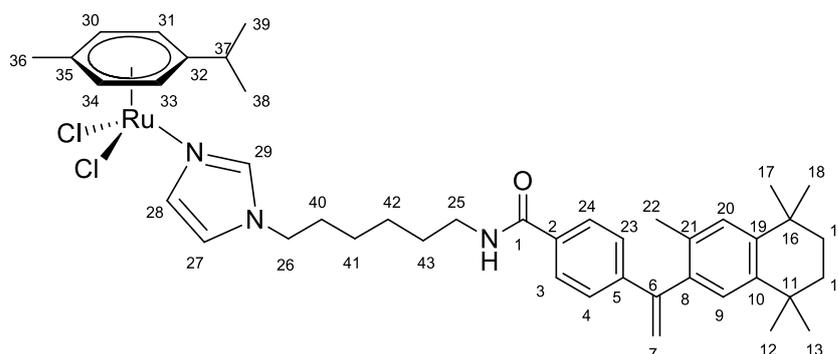
**Вычислено (%)**: С 63.47, Н 6.89, N 5.42. C<sub>41</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>ORu.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.87 (с, 1H, H<sub>29</sub>), 7.76 (д, 2H, J=8.4 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.30 (д, 2H, J=8.3 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.22 (с, 1H, H<sub>28</sub>), 7.10 (с, 1H, H<sub>9</sub>), 7.05 (с, 1H, H<sub>20</sub>), 6.83 (с, 1H, H<sub>27</sub>), 6.77 (т, 1H, J=6.4 Гц, NH), 5.76 (д, 1H, J=1.3 Гц, H<sub>7</sub>), 5.41 (д, 2H, J=6.0 Гц, H<sub>31</sub>, H<sub>33</sub>), 5.26 (д, 1H, J=1.3 Гц, H<sub>7</sub>), 5.21 (д, 2H, J=5.9 Гц, H<sub>30</sub>, H<sub>34</sub>), 3.85 (т, 2H, J=6.8 Гц, H<sub>26</sub>), 3.26 (кв, 2H, J=6.7 Гц, H<sub>25</sub>), 2.96-2.86 (м, 1H, H<sub>37</sub>), 2.11 (с, 3H, H<sub>22</sub>), 1.91 (с, 3H, H<sub>36</sub>), 1.72-1.64 (м, 6H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>41</sub>), 1.52-1.42 (м, 2H, H<sub>40</sub>), 1.32-1.17 (м, 18H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>38</sub>, H<sub>39</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.3 (C<sub>1</sub>), 149.1 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 144.0 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 142.2 (C<sub>10</sub>), 139.9 (C<sub>29</sub>), 138.1 (C<sub>8</sub>), 133.0 (C<sub>21</sub>), 132.7 (C<sub>2</sub>), 132.0 (C<sub>28</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 127.3 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.6 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 119.5 (C<sub>27</sub>), 116.2 (C<sub>7</sub>), 102.5 (C<sub>32</sub>), 97.2 (C<sub>35</sub>), 82.6 (C<sub>31</sub>, C<sub>33</sub>), 81.3 (C<sub>30</sub>, C<sub>34</sub>), 47.7 (C<sub>26</sub>), 38.7 (C<sub>25</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 33.9 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 30.7 (C<sub>37</sub>), 27.6 (C<sub>41</sub>), 26.3 (C<sub>40</sub>), 22.2 (C<sub>38</sub>, C<sub>39</sub>), 20.0 (C<sub>36</sub>), 18.5 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 740 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид) (53)**



Соединение **53** получали аналогично соединению **50** из N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (100 мг, 0.2 ммоль) и димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (61 мг, 0.1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл и приливали 10 мл эфира и 15 мл гексана. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Выход 128 мг (79.4 %), T<sub>разл.</sub>=83-85°C.

**Найдено (%):** С 64.34, Н 7.16, N 5.16.

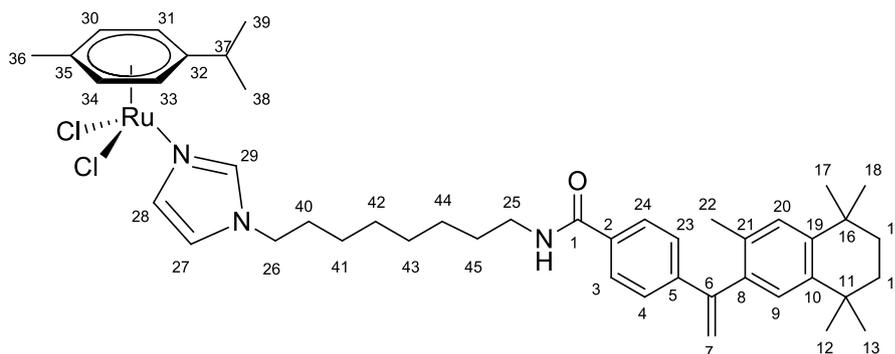
**Вычислено (%):** С 64.24, Н 7.15, N 5.23. C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>ORu.

**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.86 (с, 1H, H<sub>29</sub>), 7.72 (д, 2H, J=8.3 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.30 (д, 2H, J=8.3 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.24 (с, 1H, H<sub>28</sub>), 7.10 (с, 1H, H<sub>9</sub>), 7.04 (с, 1H, H<sub>20</sub>), 6.83 (с, 1H, H<sub>27</sub>), 6.52 (т, 1H, J=5.6 Гц, NH), 5.75 (с, 1H, H<sub>7</sub>), 5.40 (д, 2H, J=5.9 Гц, H<sub>31</sub>, H<sub>33</sub>), 5.26 (с, 1H, H<sub>7</sub>), 5.21 (д, 2H, J=5.9 Гц, H<sub>30</sub>, H<sub>34</sub>), 3.83 (т, 2H, J=7.0 Гц, H<sub>26</sub>), 3.35 (кв, 2H, J=6.7 Гц, H<sub>25</sub>), 2.96-2.86 (м, 1H, H<sub>37</sub>), 2.12 (с, 3H, H<sub>22</sub>), 1.91 (с, 3H, H<sub>36</sub>), 1.74-1.64 (м, 6H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>43</sub>), 1.58-1.47 (м, 2H, H<sub>40</sub>), 1.33-1.18 (м, 22H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>38</sub>, H<sub>39</sub>, H<sub>41</sub>, H<sub>42</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.2 (C<sub>1</sub>), 149.1 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 143.9 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 142.2 (C<sub>10</sub>), 139.7 (C<sub>29</sub>), 138.1 (C<sub>8</sub>), 133.4 (C<sub>21</sub>), 132.7 (C<sub>2</sub>), 131.9 (C<sub>28</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 127.1 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.6 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 119.5 (C<sub>27</sub>), 116.1 (C<sub>7</sub>), 102.4 (C<sub>32</sub>), 97.2 (C<sub>35</sub>), 82.6 (C<sub>31</sub>, C<sub>33</sub>), 81.3 (C<sub>30</sub>, C<sub>34</sub>), 48.1 (C<sub>26</sub>), 39.6 (C<sub>25</sub>), 35.2 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 33.9 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 30.7 (C<sub>37</sub>), 30.2 (C<sub>41</sub>/C<sub>42</sub>), 29.2 (C<sub>41</sub>/C<sub>42</sub>), 26.0 (C<sub>43</sub>), 25.9 (C<sub>40</sub>), 22.2 (C<sub>38</sub>, C<sub>39</sub>), 19.9 (C<sub>36</sub>), 18.5 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 768 [M - Cl]<sup>+</sup>.

**( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>(N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид) (54)**



Соединение **54** получали аналогично соединению **50** из N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (100 мг, 0.19 ммоль) и димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (58 мг, 0.095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор упаривали до 1 мл и приливали 10 мл эфира и 15 мл гексана. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Выход 106 мг (71.6 %), T<sub>разл.</sub>=84-82°C.

**Найдено (%)**: С 64.89, Н 7.23, N 5.12.

**Вычислено (%)**: С 64.97, Н 7.39, N 5.05. C<sub>45</sub>H<sub>61</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>ORu.

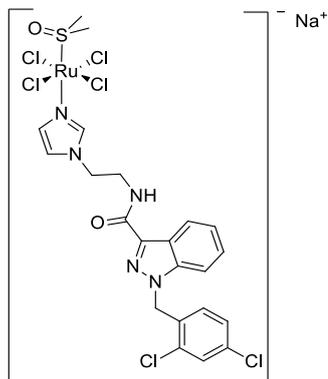
**ЯМР <sup>1</sup>H** (400.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.91 (с, 1H, H<sub>29</sub>), 7.74 (д, 2H, J=8.5 Гц, H<sub>3</sub>, H<sub>24</sub>), 7.35 (д, 2H, J=8.3 Гц, H<sub>4</sub>, H<sub>23</sub>), 7.32 (с, 1H, H<sub>28</sub>), 7.14 (с, 1H, H<sub>9</sub>), 7.09 (с, 1H, H<sub>20</sub>), 6.88 (с, 1H, H<sub>27</sub>), 6.33 (т, 1H, J=6.4 Гц, NH), 5.80 (д, 1H, J=1.3 Гц, H<sub>7</sub>), 5.44 (д, 2H, J=5.6 Гц, H<sub>31</sub>, H<sub>33</sub>), 5.31 (д, 1H, J=1.3 Гц, H<sub>7</sub>), 5.25 (д, 2H, J=6.0 Гц, H<sub>30</sub>, H<sub>34</sub>), 3.89 (т, 2H, J=7.1 Гц, H<sub>26</sub>), 3.45 (кв, 2H, J=6.9 Гц, H<sub>25</sub>), 3.05-2.89 (м, 1H, H<sub>37</sub>), 2.18 (с, 3H, H<sub>22</sub>), 1.96 (с, 3H, H<sub>36</sub>), 1.82-1.66 (м, 6H, H<sub>14</sub>, H<sub>15</sub>, H<sub>45</sub>), 1.65-1.53 (м, 2H, H<sub>40</sub>), 1.41-1.19 (м, 26H, H<sub>12</sub>, H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, H<sub>18</sub>, H<sub>41</sub>, H<sub>42</sub>, H<sub>43</sub>, H<sub>44</sub>) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (100.61 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 167.2 (C<sub>1</sub>), 149.1 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 143.9 (C<sub>5</sub>/C<sub>19</sub>), 142.2 (C<sub>10</sub>), 139.7 (C<sub>29</sub>), 138.1 (C<sub>8</sub>), 133.4 (C<sub>21</sub>), 132.7 (C<sub>2</sub>), 132.0 (C<sub>28</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 128.0 (C<sub>9</sub>/C<sub>20</sub>), 127.0 (C<sub>3</sub>, C<sub>24</sub>), 126.6 (C<sub>4</sub>, C<sub>23</sub>), 119.5 (C<sub>27</sub>), 116.2 (C<sub>7</sub>), 102.4 (C<sub>32</sub>), 97.3 (C<sub>35</sub>), 82.6 (C<sub>31</sub>, C<sub>33</sub>), 81.3 (C<sub>30</sub>, C<sub>34</sub>), 48.1 (C<sub>26</sub>), 39.6 (C<sub>25</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 35.1 (C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>), 34.0 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 33.9 (C<sub>11</sub>/C<sub>16</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 31.9 (C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>/C<sub>17</sub>, C<sub>18</sub>), 30.7 (C<sub>37</sub>), 30.2 (C<sub>41</sub>-C<sub>44</sub>), 29.2 (C<sub>41</sub>-C<sub>44</sub>), 26.0 (C<sub>45</sub>), 25.9 (C<sub>40</sub>), 22.2 (C<sub>38</sub>, C<sub>39</sub>), 20.0 (C<sub>36</sub>), 18.5 (C<sub>22</sub>) м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 796 [M - Cl]<sup>+</sup>.

## Синтез комплексов Ru(III)

### [Ru(ДМСО)(N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (56)



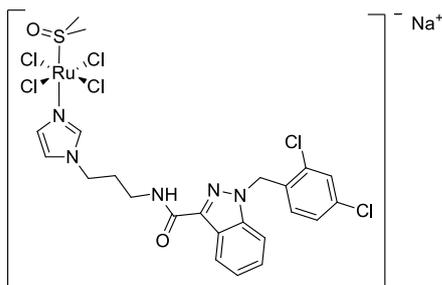
N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0.24 ммоль) в 3 мл ацетона добавляли к раствору комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (102 мг, 0.24 ммоль) в 40.0 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 107 мг (58.5 %), T<sub>разл.</sub>=181-183°C.

Найдено (%): С 35.07, Н 3.38, N 8.99, S 4.36.

Вычислено (%): С 34.85, Н 3.06, N 9.24, S 4.23. C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

ИЭР-МС: m/z: 758 [M - Na<sup>+</sup>].

### [Ru(ДМСО)(N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (57)



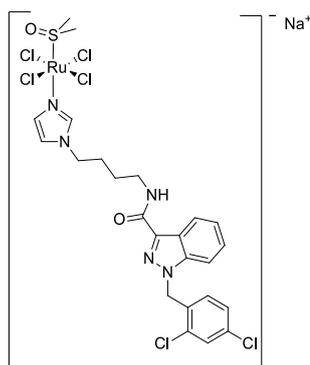
Комплекс **57** получали аналогично соединению **56** из N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0.23 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (98 мг, 0.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов. Образовавшийся желтый осадок отфильтровывали, промывали холодным ацетоном и эфиром. Получали желтый порошок. Выход 125 мг (69.4 %), T<sub>разл.</sub>=203-206°C.

Найдено (%): С 35.60, Н 3.65, N 8.97, S 3.90.

Вычислено (%): С 35.77, Н 3.26, N 9.07, S 4.15. C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

ИЭР-МС: m/z: 749 [M - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(DMSO)(N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (58)**



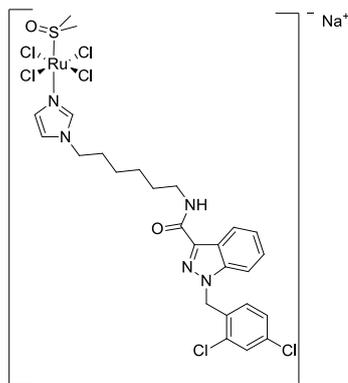
Комплекс **58** получали аналогично соединению **56** из N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0.23 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (98 мг, 0.23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 74 мг (41.6 %), T<sub>разл.</sub>=157-159°C.

**Найдено (%)**: С 36.86, Н 3.62, N 8.59, S 3.84.

**Вычислено (%)**: С 36.66, Н 3.46, N 8.91, S 4.08. C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

**ИЭР-МС**: m/z: 763 [M - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(DMSO)(N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (59)**



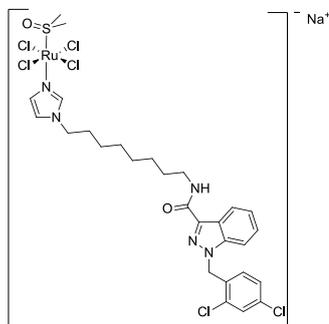
Комплекс **59** получали аналогично соединению **56** из N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0.21 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (90 мг, 0.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 113 мг (65.3 %), T<sub>разл.</sub>=90-92°C.

**Найдено (%)**: С 40.07, Н 4.36, N 7.76, S 3.29.

**Вычислено (%):** C 39.92, H 4.27, N 8.03, S 3.68. C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>RuS·C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O.

**ИЭР-МС:** m/z: 791 [M - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(ДМСО)(N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (60)**



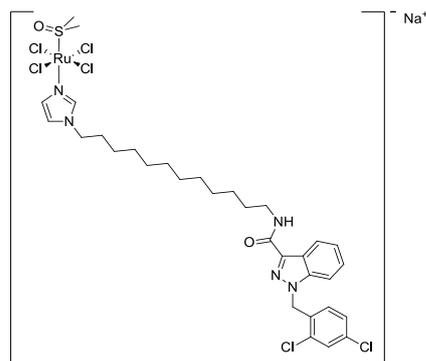
Комплекс **60** получали аналогично соединению **56** из N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (100 мг, 0.2 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (85 мг, 0.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 121 мг (71.6 %), T<sub>разл.</sub>=78-80°C.

**Найдено (%):** C 40.62, H 4.54, N 7.67, S 3.43.

**Вычислено (%):** C 40.65, H 4.39, N 8.04, S 3.68. C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>RuS·0.5C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O.

**ИЭР-МС:** m/z: 819 [M - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(ДМСО)(N-(12-(1H-имидазол-1-ил)додecil)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (61)**



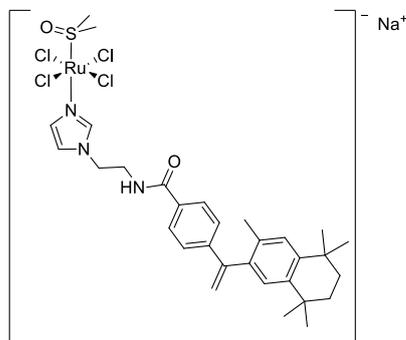
Комплекс **61** получали аналогично соединению **56** из N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид (70 мг, 0.13 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (53 мг, 0.13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 70 мг (59.8 %), T<sub>разл.</sub>=120-122°C).

**Найдено (%):** C 43.04, H 5.23, N 8.01, S 3.34.

**Вычислено (%):** C 42.77, H 4.82, N 7.79, S 3.57. C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>6</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

**ИЭР-МС:** m/z: 875 [M - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(ДМСО)(N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (62)**



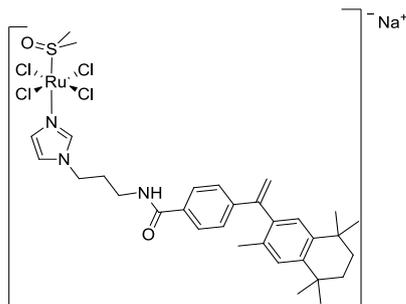
N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид (100 мг, 0.23 ммоль) в 3 мл ацетона добавляли к раствору комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (96 мг, 0.23 ммоль) в 40 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 127 мг (71.3 %), T<sub>разл.</sub>=203-2051 °C.

**Найдено (%):** C 47.65, H 5.45, N 4.87, S 3.68.

**Вычислено (%):** C 47.39, H 5.26, N 5.35, S 4.08. C<sub>31</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

**ИЭР-МС:** m/z: 763 [M - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(ДМСО)(N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (63)**



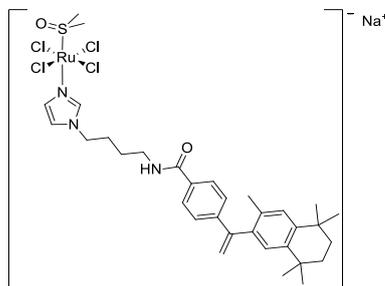
Комплекс **63** получали аналогично соединению **62** из N-(3-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (100 мг, 0.22 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (93 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 168 мг (95.4 %), T<sub>разл.</sub>=189-191 °C.

**Найдено (%):** C 47.80, H 5.62, N 5.13, S 3.87.

**Вычислено (%):** С 48.06, Н 5.42, N 5.25, S 4.01. C<sub>32</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

**ИЭР-МС:** m/z: 777 [М - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(ДМСО)(N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (64)**



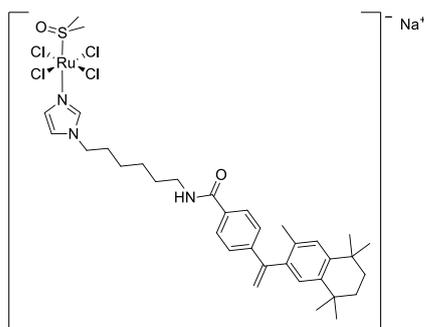
Комплекс **64** получали аналогично соединению **62** из N-(4-(1H-имидазол-1-ил)бутил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (100 мг, 0.21 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (90 мг, 0.21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 119 мг (68.8 %), T<sub>разл.</sub>=171-172°C.

**Найдено (%):** С 48.69, Н 5.61, N 4.80, S 4.09.

**Вычислено (%):** С 48.71, Н 5.57, N 5.16, S 3.94. C<sub>33</sub>H<sub>45</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

**ИЭР-МС:** m/z: 791 [М - Na<sup>+</sup>].

**[Ru(ДМСО)(N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (65)**



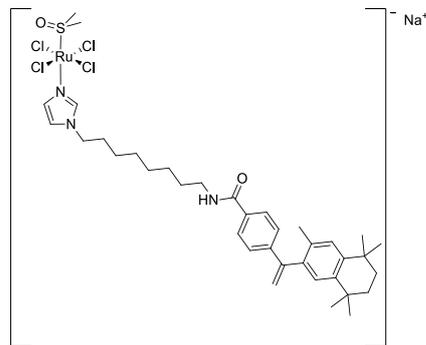
Комплекс **65** получали аналогично соединению **62** из N-(6-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (40 мг, 0.08 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (34 мг, 0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 58 мг (85.3 %), T<sub>разл.</sub>=85-87°C.

**Найдено (%):** С 50.05, Н 6.05, N 4.89, S 3.53.

**Вычислено (%):** С 49.94, Н 5.87, N 4.99, S 3.81. C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

ИЭР-МС: m/z: 819 [M - Na<sup>+</sup>].

[Ru(DMSO)(N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (66)



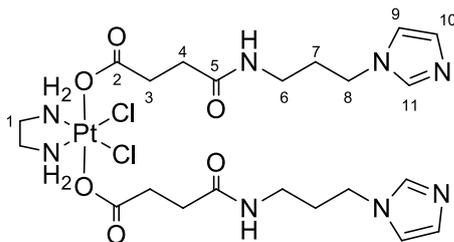
Комплекс **66** получали аналогично соединению **62** из N-(8-(1H-имидазол-1-ил)октил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамида (100 мг, 0.19 ммоль) и комплекса [Ru(DMSO)<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> (80 мг, 0.19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор фильтровали, фильтрат упаривали до минимального объема. Продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ацетон). Получали оранжевый порошок. Выход 75 мг (45.4 %), T<sub>разл.</sub>=149-151 °С.

Найдено (%): С 51.12, Н 5.77, N 4.56, S 3.45.

Вычислено (%): С 51.09, Н 6.14, N 4.83, S 3.69. C<sub>37</sub>H<sub>53</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>RuS.

ИЭР-МС: m/z: 847 [M - Na<sup>+</sup>].

(ОС-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(3-имидазол-1-ил)-пропиламино-4-оксо-бутаноато)платина(IV) (67)



Карбонилдиимидазол (CDI) (104 мг, 0.64 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (5 мл) и добавляли к суспензии (ОС-6-33)-(диамин)бис(3-карбоксивпропаноато)(дихлоро)платины(IV) (180 мг, 0.32 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) и перемешивали 20 мин при 60 °С. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем выдерживали 5 мин в токе аргона, добавляли N-(3-аминопропил)имидазол (76 мкл, 0.64 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл) и перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе метанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:3). Растворитель удаляли, к полученному маслу приливали диэтиловый эфир (15 мл), полученный светло-

жёлтый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (15 мл) и в вакууме. Получали светло-жёлтый гигроскопичный порошок. Выход: 107 мг (77%).

**Найдено (%)**: С 33.34, Н 4.89, N 13.31.

**Вычислено (%)**: С 33.07, Н 4.56, N 13.02.  $C_{22}H_{36}N_8O_6PtCl_2 \cdot 0.5CH_2Cl_2$ .

**ЯМР  $^1H$**  (500.32 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 7.72 (с, 2H, H11), 7.19 (с, 2H, H10), 6.69 (с, 2H, H9), 4.09 (т, 4H, J=6.9 Гц, H8), 3.20 (т, 4H, J=6.5 Гц, H6), 2.88 (уш.с, 4H, H1), 2.68-2.63 (м, 4H, H3/H4), 2.49-2.45 (м, 4H, H3/H4), 2.06-1.97 (м, 4H, H7) м.д.

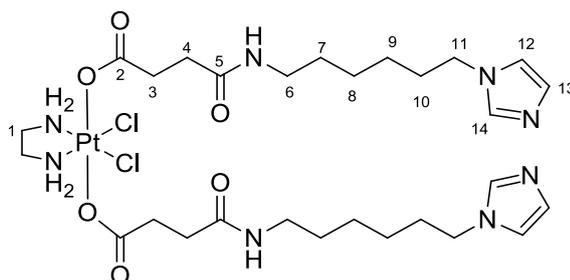
**ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$**  (125.81 МГц, [d6]-DMCO)  $\delta$ : 181.7 (C2), 171.8 (C5), 137.8 (C11), 128.8 (C10), 119.8 (C9), 49.1 (C1), 44.0 (C8), 36.1 (C6), 32.2 (C3/C4), 31.7 (C3/C4), 31.2 (C7) м.д.

**ЯМР  $^{15}N$**  (50.70 МГц, [d6]-DMCO)  $\delta$ : -5.0 (NH<sub>2</sub>), 93.0 (NH) м.д.

**ЯМР  $^{195}Pt$**  (107.57 МГц, [d6]-DMCO)  $\delta$ : 2656 м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 775 [M + H]<sup>+</sup>.

**(OC-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(6-имидазол-1-ил)-гексиламино-4-оксо-бутаноато)платина(IV) (68)**



Комплекс **68** получали аналогично **67** из карбонилдиимидазола (CDI) (144 мг, 0.89 ммоль), (OC-6-33)-(диамин)бис(3-карбоксивпропаноато)(дихлоро)платины(IV) (250 мг, 0.45 ммоль) и N-(6-аминогексил)имидазола (147 мг, 0.88 ммоль). Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе метанол-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:2). Растворитель удаляли, к полученному маслу приливали диэтиловый эфир (15 мл), полученный светло-жёлтый осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (15 мл) и в вакууме. Получали светло-жёлтый гигроскопичный порошок. Выход: 204 мг (54%).

**Найдено (%)**: С 37.28, Н 5.93, N 12.41.

**Вычислено (%)**: С 37.59, Н 5.86, N 12.52.  $C_{28}H_{48}N_8O_6PtCl_2 \cdot 2H_2O$ .

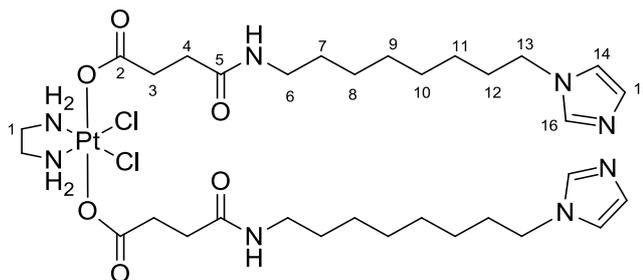
**ЯМР  $^1H$**  (500.32 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 7.70 (с, 2H, H14), 7.16 (с, 2H, H13), 6.99 (с, 2H, H12), 4.05 (т, 4H, J=7.1 Гц, H11), 3.17 (т, 4H, J=7.0 Гц, H6), 2.91 (уш.с, 4H, H1), 2.58-2.65 (м, 4H, H3/H4), 2.48-2.41 (м, 4H, H3/H4), 1.87-1.77 (м, 4H, H10), 1.57-1.47 (м, 4H, H7), 1.40-1.27 (м, 8H, H8, H9) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 182.2 (C2), 173.7 (C5), 137.0 (C14), 127.3 (C13), 119.3 (C12), 48.7 (C1), 46.6 (C11), 38.9 (C6), 31.8 (C3/C4), 31.3 (C3/C4), 30.6 (C10), 28.7 (C7), 26.0 (C8/C9), 25.8 (C8/C9) м.д.

**ЯМР  $^{195}\text{Pt}$**  (107.57 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 2555 м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 859 [M + H]<sup>+</sup>.

**(ОС-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(8-имидазол-1-ил)-октиламино-4-оксо-бутаноато)платина(IV) (69)**



Комплекс **69** получали аналогично **67** из карбонилдиимидазола (CDI) (136 мг, 0.84 ммоль), (ОС-6-33)-(диамин)бис(3-карбоксипропаноато)(дихлоро)платины(IV) (235 мг, 0.42 ммоль) и N-(6-аминооктил)имидазола (155 мг, 0.80 ммоль). Растворитель удаляли, вещество выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле в системе метанол- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:5). Растворитель удаляли и полученное желтое масло сушили в вакууме. Получали светло-жёлтый гигроскопичный порошок. Выход: 117 мг (32%).

**Найдено (%)**: С 40.13, Н 6.31, N 11.31.

**Вычислено (%)**: С 40.04, Н 6.41, N 11.67.  $\text{C}_{32}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_6\text{PtCl}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ .

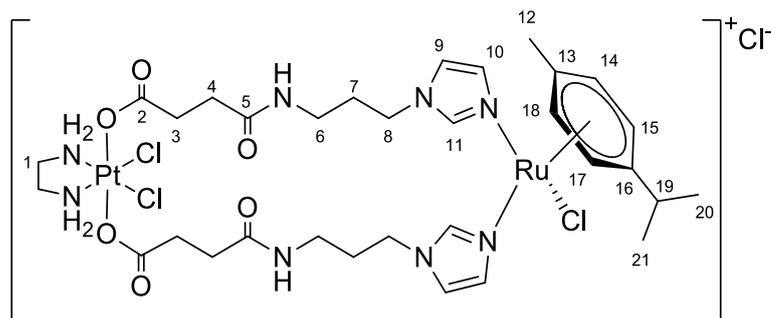
**ЯМР  $^1\text{H}$**  (500.32 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 7.68 (с, 2Н, Н16), 7.14 (с, 2Н, Н15), 6.98 (с, 2Н, Н14), 4.04 (т, 4Н, J=7.1 Гц, Н13), 3.16 (т, 4Н, J=7.1 Гц, Н6), 2.91 (уш.с, 4Н, Н1), 2.61 (т, 4Н, J=6.7 Гц, Н3/Н4), 2.45 (т, 4Н, J=6.7 Гц, Н3/Н4), 1.84-1.76 (м, 4Н, Н12), 1.55-1.47 (м, 4Н, Н7), 1.40-1.27 (м, 16Н, Н8, Н9, Н10, Н11) м.д.

**ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$**  (125.81 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 182.2 (C2), 173.6 (C5), 137.3 (C16), 127.4 (C15), 119.2 (C14), 48.7 (C1), 46.5 (C13), 39.0 (C6), 31.8 (C3/C4), 31.3 (C3/C4), 30.7 (C12), 28.9 (C7), 28.8 (C9/C10), 28.6 (C9/C10), 26.4 (C8/C11), 26.0 (C8/C11) м.д.

**ЯМР  $^{195}\text{Pt}$**  (107.57 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 2556 м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 915 [M + H]<sup>+</sup>.

**Хлоридо ( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол) ((ОС-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(3-имидазол-1-ил)-пропиламино-4-оксо-бутаноато)платина(IV)) рутений (II) хлорид (70)**



(ОС-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(3-имидазол-1-ил)-пропиламино-4-оксо-бутаноато)платину(IV) (150 мг, 0.195 ммоль) в 15 мл ДМФА добавляли к раствору димера (( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (59 мг, 0.096 ммоль) в 6 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор упаривали до 1 мл и приливали 10 мл эфира. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Получали оранжевый гигроскопичный порошок. Выход: 166 мг (79%).

**Найдено (%):** С 35.35, Н 4.92, N 10.14.

**Вычислено (%):** С 35.56, Н 4.66, N 10.37. C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>PtCl<sub>4</sub>Ru.

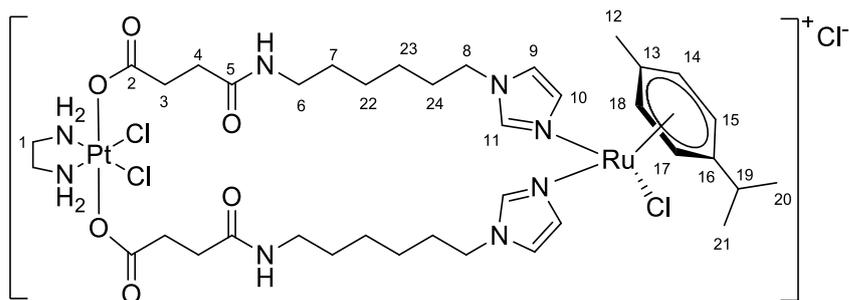
**ЯМР <sup>1</sup>H** (500.32 МГц, [d<sub>4</sub>]-MeOH) δ: 8.06 (с, 2Н, Н11), 7.22-7.18 (м, 4Н, Н9, Н10), 6.10 (д, 2Н, J=6.2 Гц, Н15, Н17), 5.66 (д, 2Н, J=6.2 Гц, Н14, Н18), 3.98-4.21 (м, 4Н, Н8), 3.17-3.09 (м, 4Н, Н6), 2.85 (уш.с, 4Н, Н1), 2.73-2.66 (м, 5Н, Н3/Н4, Н19), 2.55-2.41 (м, 4Н, Н3/Н4), 1.90-2.04 (м, 4Н, Н7), 1.86 (с, 3Н, Н12), 1.20-1.18 (м, 6Н, Н20, Н21) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (125.81 МГц, [d<sub>4</sub>]-MeOH) δ: 181.7 (С2), 173.9 (С5), 141.4 (С11), 130.0 (С10), 119.6 (С9), 102.1 (С16), 101.1 (С13), 87.3 (С15/С17), 80.3 (С14/С18), 48.8 (С1), 44.9 (С8), 34.9 (С6), 31.6 (С3/С4), 31.2 (С3/С4), 30.8 (С7), 30.7 (С19), 21.4 (С20, С21), 16.8 (С12) м.д.

**ЯМР <sup>195</sup>Pt** (107.57 МГц, [d<sub>4</sub>]-MeOH) δ: 2563 м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 1045 [M – Cl].

**Хлоридо ( $\eta^6$ -4-изопропилтолуол) ((ОС-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(6-имидазол-1-ил)-гексиламино-4-оксо-бутаноато)платина(IV)) рутений (II) хлорид (71)**



Комплекс **71** получали аналогично **70** из (OC-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(6-имидазол-1-ил)-гексиламино-4-оксо-бутаноато)платины(IV) (40 мг, 0.046 ммоль) и димера ((η<sup>6</sup>-4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (14.3 мг, 0.023 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор упаривали до 1 мл и приливали 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 5 мл эфира. Выпавший оранжевый осадок центрифугировали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Получали оранжевый гигроскопичный порошок. Выход: 47 мг (86%).

**Найдено (%)**: С 38.27, Н 5.73, N 9.53.

**Вычислено (%)**: С 38.64, Н 5.48, N 9.53. C<sub>38</sub>H<sub>62</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>PtCl<sub>4</sub>Ru\*0.1C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO·H<sub>2</sub>O.

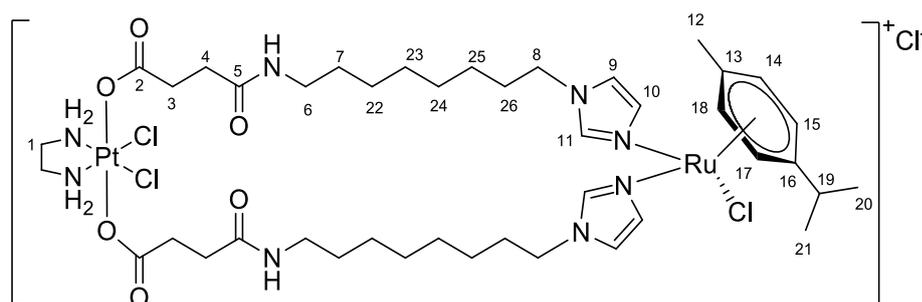
**ЯМР <sup>1</sup>H** (500.32 МГц, [d<sub>4</sub>]-MeOH) δ: 8.02-7.97 (м, 2H, H11), 7.28-7.18 (м, 4H, H9, H10), 5.90 (д, 2H, J=6.2 Гц, H15, H17), 5.64 (д, 2H, J=6.1 Гц, H14, H18), 4.06 (т, 4H, J=6.8 Гц, H8), 3.21-3.12 (м, 4H, H6), 2.91 (уш.с, 4H, H1), 2.68-2.61 (м, 5H, H3/H4, H19), 2.49-2.43 (м, 4H, H3/H4), 1.88 (с, 3H, H12), 1.81-1.73 (м, 4H, H24), 1.54-1.46 (м, 4H, C7), 1.39-1.25 (м, 8H, H22, H23), 1.22-1.19 (м, 6H, H20, H21) м.д.

**ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}** (125.81 МГц, [d<sub>4</sub>]-MeOH) δ: 181.9 (C2), 173.8 (C5), 140.0 (C11), 130.7 (C10), 120.6 (C9), 102.7 (C16), 100.3 (C13), 86.2 (C15/C17), 81.1 (C14/C18), 48.8 (C1), 47.5 (C8), 38.5 (C6), 31.6 (C3/C4), 31.5 (C3/C4), 30.8 (C19), 30.0 (C24), 28.6 (C7), 25.6 (C22, C23), 21.2 (C20, C21), 16.9 (C12) м.д.

**ЯМР <sup>195</sup>Pt** (107.57 МГц, [d<sub>4</sub>]-MeOH) δ: 2564 м.д.

**ИЭР-МС**: m/z: 1129 [M – Cl]<sup>+</sup>.

**Хлорид (η<sup>6</sup>-4-изопропилтолуол) ((OC-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(8-имидазол-1-ил)-октиламино-4-оксо-бутаноато)платина(IV)) рутений (II) хлорид (72)**



Комплекс **72** получали аналогично **70** из (OC-6-33)-дихлоридо(этан-1,2-диамин)бис(4-(6-имидазол-1-ил)-октиламино-4-оксо-бутаноато)платины(IV) (57 мг, 0.062 ммоль) и димера ((η<sup>6</sup>-4-изопропилтолуол)RuCl<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (19 мг, 0.031 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 ч. Раствор упаривали до 1 мл и приливали 5 мл эфира. Выпавший оранжевый осадок центрифугировали, промывали эфиром и сушили в вакууме. Получали оранжевый гигроскопичный порошок. Выход: 53 мг (70%).

**Найдено (%)**: С 40.44, Н 6.20, N 8.71.

**Вычислено (%):** C 40.76, H 5.88, N 9.10.  $C_{42}H_{70}N_8O_6PtCl_4Ru \cdot 0.1C_3H_7NO \cdot H_2O$ .

**ЯМР  $^1H$**  (500.32 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 8.05-7.95 (м, 2H, H11), 7.26 (с, 2H, H10), 7.23-7.12 (м, 2H, H9), 5.90 (д, 2H, J=6.0 Гц, H15, H17), 5.63 (д, 2H, J=6.1 Гц, H14, H18), 4.07 (т, 4H, J=6.8 Гц, H8), 3.21-3.15 (м, 4H, H6), 2.95 (уш.с, 4H, H1), 2.66-2.59 (м, 5H, H3/H4, H19), 2.49-2.41 (м, 4H, H3/H4), 1.89 (с, 3H, H12), 1.81-1.70 (м, 4H, H26), 1.56-1.46 (м, 4H, C7), 1.38-1.25 (м, 16H, H22, H23, H24, H25), 1.24-1.16 (м, 6H, H20, H21) м.д.

**ЯМР  $^{13}C\{^1H\}$**  (125.81 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 181.9 (C2), 173.7 (C5), 140.0 (C11), 130.7 (C10), 120.5 (C9), 102.7 (C16), 100.3 (C13), 86.2 (C15/C17), 81.1 (C14/C18), 48.7 (C1), 47.7 (C8), 38.9 (C6), 32.1 (C3/C4), 31.6 (C3/C4), 30.8 (C19), 30.0 (C26), 28.7 (C7), 28.5 (C23/C24), 28.2 (C23/C24). 26.1 (C22/C25), 25.5 (C22/C25), 21.3 (C20, C21), 21.2 (C20, C21), 16.9 (C12) м.д.

**ЯМР  $^{195}Pt$**  (107.57 МГц, [d4]-MeOH)  $\delta$ : 2555 м.д.

**ИЭР-МС:** m/z: 1185 [M – Cl].

### 3.3. Электрохимические исследования

Для электрохимических исследований использовали потенциостат IPC-Pro M. В качестве фонового электролита использовали 0.05 М раствор  $n-Bu_4NBF_4$  в безводных органических растворителях  $CH_3CN$  и  $CH_2Cl_2$  при 20°C. Измерения проводили в трехэлектродной микро-ячейке K0264 MICRO-CELL. Рабочие электроды - платиновый или стеклоуглеродный, электрод сравнения - хлорсеребряный электрод в насыщенном растворе KCl, вспомогательный электрод - платиновый.

Ацетонитрил марки “ч” очищали перегонкой в вакууме ( $t_{кип.} = 81.82^\circ C / 760 \text{ мм.рт.ст.}$ ). Продувку рабочего раствора для удаления следов растворённого кислорода осуществляли аргоном в течение 10 мин. Соединения вносили в раствор после полного удаления кислорода из ячейки. Вольтамперные кривые регистрировали методом циклической вольтамперометрии на стационарном платиновом электроде.

Электрохимические измерения проводились в ячейке объемом 3 мл. Концентрация растворов исследуемых соединений составляла  $10^{-3}$  моль/л. Приготовление фонового раствора осуществлялось путем добавления 225 мг фона –  $n-Bu_4NBF_4$  к 15 мл растворителя. Число переносимых электронов определяли путем сравнения с высотой пика окисления ферроцена.

### 3.4. Исследование стабильности

Устойчивость комплексов Ru(III) изучали методом электронной спектроскопии поглощения в фосфатном буфере (20 мМ) при pH 7.4 с концентрацией NaCl 100 мМ. Предварительно готовили стоковый раствор комплекса в ДМСО концентрацией 40 мМ. Рабочий раствор объёмом 2 мл (концентрация комплекса 200 мМ) готовили разведением 10 мкл исходного 40 мМ раствора 1.99 мл

фосфатного буфера. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре (Evolution 300, Thermo Fisher Scientifics, USA) каждую минуту в диапазоне 280-600 нм при 37°C.

Характеристикой устойчивости соединений является время полупревращения  $t_{1/2}$ . Для максимума спектра поглощения  $\lambda_{\max}$  строили зависимость изменения оптической плотности от времени  $\Delta A(t)$ , где  $\Delta A = A_0 - A_t$ , начальный участок аппроксимировали линейной функцией. В точке  $\Delta A_{\text{лин.}}/2$  рассчитывали время полупревращения  $t = t_{1/2}$ .

### 3.5. Определение липофильности

#### Метод встряхивания

Для определения липофильности методом встряхивания готовили н-октанол насыщенный водой и воду, насыщенную н-октанолом. Смесь 400 мл н-октанола (воды) и 100 мл воды (н-октанола) перемешивали сутки, а затем разделяли фракции.

Навеску комплекса рутения растворяли в н-октаноле и готовили серию растворов с концентрацией 300, 250, 200, 150, 100, 50  $\mu\text{M}$ . Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре (Evolution 300, Thermo Fisher Scientifics, USA) и строили градуировочную зависимость оптической плотности в максимуме поглощения от концентрации. Из исследуемых растворов с концентрацией 200  $\mu\text{M}$  готовили смеси с водой в соотношении 1:1, 1:2, 2:1 и встряхивали 15 минут. Затем органическую фазу отделяли центрифугированием и по градуировочной зависимости определяли концентрацию комплекса в н-октаноле, рассчитывали значения липофильности как распределение в системе октанол/вода.

$$\log P = \log [C_{\text{н-октанол}} / (C_0 - C_{\text{н-октанол}})]$$

Для комплексов платины навеску растворяли в н-октаноле и серию растворов встряхивали с равным по объёму количеством воды в течение 2 ч, используя механический шейкер. Концентрацию платины в водном растворе  $C_{\text{вода}}$  после разделения фаз и исходную концентрацию  $C_0$  определяли с использованием МС-ИСП.

#### Метод мицеллярная электрокинетической хроматографии

На основании спектров поглощения соединений в УФ- и видимой областях, в качестве оптимальной длины волны детектирования было выбрано 200 нм.

Перед началом измерений капилляр промывали: 10 мин 0.75 М раствором NaOH, 5 мин водой и 15 мин рабочим раствором электролита. Между анализами: 2 мин 0.1 М раствором NaOH, 1 мин водой и 3 мин электролитным раствором. По завершении работы капилляр промывали 10 мин 0.1 М раствором NaOH и 10 мин водой, концы капилляра оставляли в сосудах с водой.

Готовили боратный буферный раствор (20 мМ) и стоковый раствор додецилсульфата натрия (200 мМ). Для приготовления рабочих растворов додецилсульфата натрия с концентрацией 10, 20, 30, 40 мМ исходный 200 мМ раствор разбавляли боратным буферным

раствором в соответствующих соотношениях. Комплексы растворяли в ацетоне до получения концентрации  $6 \times 10^{-4}$  М.

Раствор каждого комплекса, включенного в капилляр в мицеллах электролита (30 мМ ДДСН в 20 мМ растворе тетрабората натрия) и разделён под действием высокого напряжения. Ацетон использовали в качестве маркера ЭОП. Маркер мицелл - Судан-III ( $\log P = 7.47$ ). Время выхода каждого аналита и маркера были использованы для вычисления коэффициента удерживания:

$$k = \frac{t - t_0}{t_0 \left(1 - \frac{t_R}{t_{mc}}\right)}$$

( $t_0$ ,  $t_{mc}$  и  $t_R$  время выхода маркера ЭОП, мицелл и комплекса) Значения  $\log P$  был рассчитаны с использованием зависимости между  $\log P$  и  $\log k$ .

### Метод ВЭЖХ

В качестве мобильной фазы ВЭЖХ использовали смесь метанола и буферного раствора MOPS (рН=7.4). Времена удерживания использовали для подсчёта фактора удерживания  $k'$ :

$$k' = t_R - t_0$$

На первом этапе определяли отношение фактора удерживания и содержания метанола ( $\phi_{MeOH}$ ) в водном буферном растворе:

$$\log k' = A + B \cdot \phi_{MeOH}$$

Фактор  $A$  коррелирует с  $\log P_{octanol/water}$  в соответствии с:

$$\log P_{o/w} = C + D \cdot \log A$$

Для калибровки использовали значения  $\log P$  для *para*-метиланилина (0.95), *para*-броманилина (2.26), нафталина (3.30) и пирена (4.5)

Подвижную фазу готовили из 0.02 М MOPS и 1-додеканамина, доводя до рН = 7.4. В метанол добавляли 0.25% 1-октанола. Все растворы дегазировали. Растворы исследуемых соединений готовили в метаноле концентрацией 1 мг/мл. За время удерживания  $t_0$  принимали пик урацила (100  $\mu$ л раствора в метаноле концентрацией 1 мг/мл добавляли в каждый образец).

### 3.6. Определение цитотоксичности с использованием МТТ-теста

Клетки линий MCF7, MCF7D, HaCat, A549 и SW480 культивировали в среде ДМЕМ (PanEco, Россия) с бычьим сывороточным альбумином (10 %, HyClone, USA) и антибиотиком (PanEco, Россия) в присутствии  $CO_2$  (5 %) при 37°C. Для каждого соединения был приготовлен стоковый раствор (20 мМ) в ДМСО и добавлен к раствору среды для получения заданных концентраций. Максимальное содержание ДМСО 0.5 v/v-%. При таких концентрациях ДМСО не оказывает влияние на жизнедеятельность клеток.

Для определения цитотоксичности клетки рассеивали в 96-луночные планшеты («Eppendorf», Германия) ( $7 \times 10^3$  клеток в 200  $\mu$ л культуральной среды) и инкубировали 24 ч. Готовили серийные разведения соединений в ДМСО и вносили полученные растворы к культуре клеток в необходимых концентрациях. Клетки, обработанные веществом, инкубировали в течение 72 ч при 37°C. Выживаемость клеток определяли методом МТТ, который позволяет оценить митохондриальную активность. Для этого добавляли 20  $\mu$ л раствора МТТ (5 мг/мл) (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) в воде и инкубировали 4 ч при 37°C до развития фиолетовой окраски. Раствор был удалён, а кристаллы формазана растворяли 150  $\mu$ л ДМСО и выдерживали при 37°C. Оптическую плотность раствора измеряли на планшетном спектрофотометре (Multiskan FC, Thermo Fisher Scientifics, USA) при длине волны 570 нм. Процент выживаемости определяли в виде оптической плотности относительно обработанных чистым ДМСО клеток. Каждый эксперимент повторяли минимум три раза в трёх повторностях для каждой концентрации.

## ВЫВОДЫ

1. Предложен общий подход к конструированию физиологически активных соединений с противоопухолевым эффектом действия, в состав молекул которых входят как атомы платины или рутения, так и фрагменты лекарственных препаратов – *бексаротена* или *лонидамина*.
2. Разработаны методы получения и синтезированы серии комплексов Pt(IV), Ru(II) и Ru(III) с лигандами на основе *бексаротена* и *лонидамина*.
3. Получена серия гетероядерных комплексов нового типа, которые содержат в одной молекуле атомы Pt(IV) и Ru(II), связанные линкерами различной длины.
4. Изучены физико-химические характеристики полученных соединений (химическая реакционная способность в реакциях гидролиза и восстановления в условиях, близких к физиологическим; липофильность; способность связываться с транспортными белками и нуклеосомной частицей).
5. Проведено комплексное исследование противоопухолевой активности новых соединений: цитотоксичность, накопление в клетках, влияние на клеточный цикл, механизм гибели раковых клеток, *in vivo* острая токсичность и биораспределение в органах лабораторных животных.
6. На основании результатов скрининга получены данные о соотношении «структура–активность» для комплексов Pt(IV), Ru(II), Ru(III) и Pt(IV)-Ru(II). Определены ключевые структурные фрагменты молекул, влияющие на активность: природа металла, аксиальных и экваториальных лигандов и длина линкера.
7. Отобраны соединения-лидеры – кандидаты для расширенных доклинических испытаний: комплекс Pt(IV), содержащий два непосредственно связанных фрагмента *лонидамина* (**8**), комплекс Ru(III) с *бексаротеном* - аналог NAMI-A (**63**), и гетероядерный комплекс Pt(IV)-Ru(II) с  $-(CH_2)_8$ - линкером (**72**).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

**ДМСО** – диметилсульфоксид

**ДМФА** – диметилформаид

**МЭКХ** – мицеллярная электрокинетическая хроматография

**МС-ИЭР** – масс-спектрометрия ионизации электрораспылением

**МС-ИСП** – масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой

**CDI** – карбонилдиимидазол

**МТТ** – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид

**Д** - дублет

**Т** - триплет

**М** - мультиплет

**С** - синглет

**J** – константа спин-спинового взаимодействия

**m/z** – отношение массы иона к заряду

**ДДСН** – додецил сульфат натрия

**ЭОП** – электроосмотический поток

**MOPS**- 3-[N-Морфолино]пропансульфоная кислота

**Ub** – убиквитин

**GTP** - гуанозинтрифосфат

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abu-Surrah A.S., Kettunen M. Platinum group antitumor chemistry: design and development of new anticancer drugs complementary to cisplatin // *Curr. Med. Chem.* - 2006. - V. 13. - P. 1337-1357.
2. Wilson J.J., Lippard S.J. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of platinum(IV) carbamate complexes // *Inorg. Chem.* - 2011. - V. 50. - P. 3103-3115.
3. Wilson J.J., Lippard S.J. Synthetic methods for the preparation of platinum anticancer complexes // *Chem. Rev.* - 2014. - V. 114. - P. 4470-4495.
4. Sava G., Pacor S., Mestroni G., Alessio E. Na[trans-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)Im], a metal complex of ruthenium with antimetastatic properties // *Clin. Exp. Metastasis.* - 1992. - V. 10. - P. 273-280.
5. Kapitza S., Pongratz M., Jakupec M.A., Heffeter P., Berger W., Lackinger L., Keppler B.K., Marian B. Heterocyclic complexes of ruthenium(III) induce apoptosis in colorectal carcinoma cells // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 2005. - V. 131. - P. 101-110.
6. Scolaro C., Bergamo A., Brescacin L., Delfino R., Cocchietto M., Laurency G., Geldbach T.J., Sava G., Dyson P.J. In vitro and in vivo evaluation of ruthenium(II)-arene PTA complexes // *J. Med. Chem.* - 2005. - V. 48. - P. 4161-4171.
7. Floridi A., Lehninger A.L. Action of the antitumor and antispermatogenic agent lonidamine on electron transport in Ehrlich ascites tumor mitochondria // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1983. - V. 226. - P. 73-83.
8. Duvic M., Martin A.G., Kim Y., Olsen E., Wood G.S., Crowley C.A., Yocum R.C. Phase 2 and 3 clinical trial of oral bexarotene (Targretin capsules) for the treatment of refractory or persistent early-stage cutaneous T-cell lymphoma // *Arch. Dermatol.* - 2001. - V. 137. - P. 581-593.
9. Kempf W., Kettelhack N., Duvic M., Burg G. Topical and systemic retinoid therapy for cutaneous T-cell lymphoma // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* - 2003. - V. 17. - P. 1405-1419.
10. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. - 250 с.
11. Weinberg R.A. *The Biology of Cancer.* - Oxford: Garland Science, 2007. - 796 p.
12. Knowles M., Selby P. *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer.* - Oxford: Oxford University Press, 2005. - 554 p.

13. Brown C.K. Manual of Cancer Medicine. - Hamilton: BC Decker Inc, 2005. - 652 p.
14. Wu S., Powers S., Zhu W., Hannun Y.A. Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development // Nature. - 2016. - V. 529. - P. 43-47.
15. Kim C.K., Lim S.J. Recent progress in drug delivery systems for anticancer agents // Arch. Pharmacol Res. - 2002. - V. 25. - P. 229-239.
16. Hannon M.J. Metal-based anticancer drugs : From a past anchored in platinum chemistry to a post-genomic future of diverse chemistry and biology // Pure Appl. Chem. - 2007. - V. 79. - P. 19.
17. Alderden R.A., Hall M.D., Hambley T.W. The Discovery and Development of Cisplatin // J. Chem. Educ. - 2006. - V. 83. - P. 728.
18. Florea A.-M., Büsselberg D. Cisplatin as an Anti-Tumor Drug: Cellular Mechanisms of Activity, Drug Resistance and Induced Side Effects // Cancers. - 2011. - V. 3. - P. 1351-1371.
19. Wang D., Lippard S.J. Cellular processing of platinum anticancer drugs // Nat. Rev. Drug Discov. - 2005. - V. 4. - P. 307-320.
20. Whiteside M.A., Piyathilake C.J., Bushell T.M., Johanning G.L. Intrinsic cisplatin resistance in lung and ovarian cancer cells propagating in medium acutely depleted of folate // Nutr. Cancer. - 2006. - V. 54. - P. 274-284.
21. Siddik Z.H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance // Oncogene. - 2003. - V. 22. - P. 7265-7279.
22. Galanski M., Jakupec M.A., Keppler B.K. Update of the preclinical situation of anticancer platinum complexes: novel design strategies and innovative analytical approaches // Curr. Med. Chem. - 2005. - V. 12. - P. 2075-2094.
23. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R., Le Bail N., Faggiuolo R., Focan C., Chollet P., Llory J.F., Letourneau Y., Coudert B., Bertheaut-Cvitkovic F., Larregain-Fournier D., Le Rol A., Walter S., Adam R., Misset J.L., Levi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer // J. Clin. Oncol. - 2000. - V. 18. - P. 136-147.
24. Iwazawa J., Hashimoto N., Ohue S., Mitani T. Initial safety and outcomes of miriplatin plus low-dose epirubicin for transarterial chemoembolisation of hepatocellular carcinoma // Anticancer Res. - 2012. - V. 32. - P. 5039-5044.
25. Manzotti C., Pratesi G., Menta E., Di Domenico R., Cavalletti E., Fiebig H.H., Kelland L.R., Farrell N., Polizzi D., Supino R., Pezzoni G., Zunino F. BBR 3464: a novel triplatinum complex, exhibiting a preclinical profile of antitumor efficacy different from cisplatin // Clin. Cancer Res. - 2000. - V. 6. - P. 2626-2634.

26. Choi S., Filotto C., Bisanzo M., Delaney S., Lagasee D., Whitworth J.L., Jusko A., Li C., Wood N.A., Willingham J., Schwenker A., Spaulding K. Reduction and Anticancer Activity of Platinum(IV) Complexes // *Inorg. Chem.* - 1998. - V. 37. - P. 2500-2504.
27. Ellis L., Er H., Hambley T. The Influence of the Axial Ligands of a Series of Platinum(IV) Anti-Cancer Complexes on Their Reduction to Platinum(II) and Reaction With DNA // *Aust. J. Chem.* - 1995. - V. 48. - P. 793-806.
28. Pouryasin Z., Yousefi R., Nabavizadeh S.M., Rashidi M., Hamidizadeh P., Alavianmehr M.M., Moosavi-Movahedi A.A. Anticancer and DNA binding activities of platinum (IV) complexes; importance of leaving group departure rate // *Appl. Biochem. Biotechnol.* - 2014. - V. 172. - P. 2604-2617.
29. Schilder R.J., LaCreta F.P., Perez R.P., Johnson S.W., Brennan J.M., Rogatko A., Nash S., McAleer C., Hamilton T.C., Roby D., et al. Phase I and pharmacokinetic study of ormaplatin (tetraplatin, NSC 363812) administered on a day 1 and day 8 schedule // *Cancer Res.* - 1994. - V. 54. - P. 709-717.
30. Siddik Z.H., Al-Baker S., Thai G., Khokhar A.R. Antitumor activity of isomeric 1,2-diaminocyclohexane platinum(IV) complexes // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* - 1994. - V. 120. - P. 409-414.
31. Wheate N.J., Walker S., Craig G.E., Oun R. The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials // *Dalton Trans.* - 2010. - V. 39. - P. 8113-8127.
32. Doshi G., Sonpavde G., Sternberg C.N. Clinical and pharmacokinetic evaluation of satraplatin // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* - 2012. - V. 8. - P. 103-111.
33. Reithofer M., Galanski M., Roller A., Keppler B.K. An Entry to Novel Platinum Complexes: Carboxylation of Dihydroxoplatinum(IV) Complexes with Succinic Anhydride and Subsequent Derivatization // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 2006. - V. 2006. - P. 2612-2617.
34. Zhang J.Z., Bonnitche P., Wexselblatt E., Klein A.V., Najajreh Y., Gibson D., Hambley T.W. Facile Preparation of Mono-, Di- and Mixed-Carboxylato Platinum(IV) Complexes for Versatile Anticancer Prodrug Design // *Chem. - Eur. J.* - 2013. - V. 19. - P. 1672-1676.
35. Giandomenico C.M., Abrams M.J., Murrer B.A., Vollano J.F., Rheinheimer M.I., Wyer S.B., Bossard G.E., Higgins J.D. Carboxylation of Kinetically Inert Platinum(IV) Hydroxy Complexes. An Entrance into Orally Active Platinum(IV) Antitumor Agents // *Inorg. Chem.* - 1995. - V. 34. - P. 1015-1021.
36. Galanski M., Keppler B.K. Carboxylation of Dihydroxoplatinum(IV) Complexes via a New Synthetic Pathway // *Inorg. Chem.* - 1996. - V. 35. - P. 1709-1711.

37. Göschl S., Varbanov H.P., Theiner S., Jakupec M.A., Galanski M., Keppler B.K. The role of the equatorial ligands for the redox behavior, mode of cellular accumulation and cytotoxicity of platinum(IV) prodrugs // *J. Inorg. Biochem.* - 2016. - V. 160. - P. 264-274.
38. Höfer D., Varbanov H.P., Legin A., Jakupec M.A., Roller A., Galanski M., Keppler B.K. Tetracarboxylatoplatinum(IV) complexes featuring monodentate leaving groups — A rational approach toward exploiting the platinum(IV) prodrug strategy // *J. Inorg. Biochem.* - 2015. - V. 153. - P. 259-271.
39. Wong D.Y.Q., Lau J.Y., Ang W.H. Harnessing chemoselective imine ligation for tethering bioactive molecules to platinum(IV) prodrugs // *Dalton Trans.* - 2012. - V. 41. - P. 6104-6111.
40. Dhar S., Liu Z., Thomale J., Dai H., Lippard S.J. Targeted Single-Wall Carbon Nanotube-Mediated Pt(IV) Prodrug Delivery Using Folate as a Homing Device // *J. Am. Chem. Soc.* - 2008. - V. 130. - P. 11467-11476.
41. He Q., Liang C.H., Lippard S.J. Steroid hormones induce HMG1 overexpression and sensitize breast cancer cells to cisplatin and carboplatin // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* - 2000. - V. 97. - P. 5768-5772.
42. Barnes K.R., Kutikov A., Lippard S.J. Synthesis, characterization, and cytotoxicity of a series of estrogen-tethered platinum(IV) complexes // *Chem. Biol.* - 2004. - V. 11. - P. 557-564.
43. Mukhopadhyay S., Barnes C.M., Haskel A., Short S.M., Barnes K.R., Lippard S.J. Conjugated platinum(IV)-peptide complexes for targeting angiogenic tumor vasculature // *Bioconjug. Chem.* - 2008. - V. 19. - P. 39-49.
44. Ang W.H., Khalaila I., Allardyce C.S., Juillerat-Jeanneret L., Dyson P.J. Rational design of platinum(IV) compounds to overcome glutathione-S-transferase mediated drug resistance // *J. Am. Chem. Soc.* - 2005. - V. 127. - P. 1382-1383.
45. Parker L.J., Italiano L.C., Morton C.J., Hancock N.C., Ascher D.B., Aitken J.B., Harris H.H., Campomanes P., Rothlisberger U., De Luca A., Lo Bello M., Ang W.H., Dyson P.J., Parker M.W. Studies of glutathione transferase P1-1 bound to a platinum(IV)-based anticancer compound reveal the molecular basis of its activation // *Chemistry.* - 2011. - V. 17. - P. 7806-7816.
46. Johansson K., Ito M., Schophuizen C.M.S., Mathew Thengumtharayil S., Heuser V.D., Zhang J., Shimoji M., Vahter M., Ang W.H., Dyson P.J., Shibata A., Shuto S., Ito Y., Abe H., Morgenstern R. Characterization of New Potential Anticancer Drugs Designed To Overcome Glutathione Transferase Mediated Resistance // *Mol. Pharm.* - 2011. - V. 8. - P. 1698-1708.

47. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases // *Nature*. - 2000. - V. 407. - P. 249-257.
48. Goto S., Iida T., Cho S., Oka M., Kohno S., Kondo T. Overexpression of glutathione S-transferase  $\pi$  enhances the adduct formation of cisplatin with glutathione in human cancer cells // *Free Radical Res.* - 1999. - V. 31. - P. 549-558.
49. Pathak R.K., Dhar S. Unique Use of Alkylation for Chemo-Redox Activity by a Pt(IV) Prodrug // *Chemistry*. - 2016. - V. 22. - P. 3029-3036.
50. Dhar S., Lippard S.J. Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate // *Proc. Natl. Acad. Sci.* - 2009. - V. 106. - P. 22199-22204.
51. Zajac J., Kosthunova H., Novohradsky V., Vrana O., Raveendran R., Gibson D., Kasparkova J., Brabec V. Potentiation of mitochondrial dysfunction in tumor cells by conjugates of metabolic modulator dichloroacetate with a Pt(IV) derivative of oxaliplatin // *J. Inorg. Biochem.* - 2016. - V. 156. - P. 89-97.
52. Wexselblatt E., Raveendran R., Salameh S., Friedman-Ezra A., Yavin E., Gibson D. On the Stability of PtIV Pro-Drugs with Haloacetato Ligands in the Axial Positions // *Chem. - Eur. J.* - 2015. - V. 21. - P. 3108-3114.
53. Johnstone T.C., Kulak N., Pridgen E.M., Farokhzad O.C., Langer R., Lippard S.J. Nanoparticle Encapsulation of Mitaplatin and the Effect Thereof on In Vivo Properties // *ACS Nano*. - 2013. - V. 7. - P. 5675-5683.
54. Cheng Q., Shi H., Wang H., Min Y., Wang J., Liu Y. The ligation of aspirin to cisplatin demonstrates significant synergistic effects on tumor cells // *Chem. Commun.* - 2014. - V. 50. - P. 7427-7430.
55. Pathak R.K., Marrache S., Choi J.H., Berding T.B., Dhar S. The prodrug platin-A: simultaneous release of cisplatin and aspirin // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* - 2014. - V. 53. - P. 1963-1967.
56. Neumann W., Crews B.C., Sarosi M.B., Daniel C.M., Ghebreselasie K., Scholz M.S., Marnett L.J., Hey-Hawkins E. Conjugation of cisplatin analogues and cyclooxygenase inhibitors to overcome cisplatin resistance // *ChemMedChem*. - 2015. - V. 10. - P. 183-192.
57. Neumann W., Crews B.C., Marnett L.J., Hey-Hawkins E. Conjugates of cisplatin and cyclooxygenase inhibitors as potent antitumor agents overcoming cisplatin resistance // *ChemMedChem*. - 2014. - V. 9. - P. 1150-1153.
58. Hussain T., Gupta S., Mukhtar H. Cyclooxygenase-2 and prostate carcinogenesis // *Cancer Lett.* - 2003. - V. 191. - P. 125-135.

59. Shiau C.W., Huang J.W., Wang D.S., Weng J.R., Yang C.C., Lin C.H., Li C., Chen C.S. alpha-Tocopheryl succinate induces apoptosis in prostate cancer cells in part through inhibition of Bcl-xL/Bcl-2 function // *J. Biol. Chem.* - 2006. - V. 281. - P. 11819-11825.
60. Suntharalingam K., Song Y., Lippard S.J. Conjugation of vitamin E analog [small alpha]-TOS to Pt(IV) complexes for dual-targeting anticancer therapy // *Chem. Commun.* - 2014. - V. 50. - P. 2465-2468.
61. Yang J., Sun X., Mao W., Sui M., Tang J., Shen Y. Conjugate of Pt(IV)-histone deacetylase inhibitor as a prodrug for cancer chemotherapy // *Mol. Pharmacol.* - 2012. - V. 9. - P. 2793-2800.
62. Alessio M., Zanellato I., Bonarrigo I., Gabano E., Ravera M., Osella D. Antiproliferative activity of Pt(IV)-bis(carboxylato) conjugates on malignant pleural mesothelioma cells // *J. Inorg. Biochem.* - 2013. - V. 129. - P. 52-57.
63. Novohradsky V., Zerzankova L., Stepankova J., Vrana O., Raveendran R., Gibson D., Kasparikova J., Brabec V. Antitumor platinum(IV) derivatives of oxaliplatin with axial valproate ligands // *J. Inorg. Biochem.* - 2014. - V. 140. - P. 72-79.
64. Duenas-Gonzalez A., Candelaria M., Perez-Plascencia C., Perez-Cardenas E., de la Cruz-Hernandez E., Herrera L.A. Valproic acid as epigenetic cancer drug: preclinical, clinical and transcriptional effects on solid tumors // *Cancer Treat. Rev.* - 2008. - V. 34. - P. 206-222.
65. Raveendran R., Braude J.P., Wexselblatt E., Novohradsky V., Stuchlikova O., Brabec V., Gandin V., Gibson D. Pt(IV) derivatives of cisplatin and oxaliplatin with phenylbutyrate axial ligands are potent cytotoxic agents that act by several mechanisms of action // *Chem. Sci.* - 2016. - V. 7. - P. 2381-2391.
66. Ma L., Ma R., Wang Y., Zhu X., Zhang J., Chan H.C., Chen X., Zhang W., Chiu S.-K., Zhu G. Chalcoplatin, a dual-targeting and p53 activator-containing anticancer platinum(IV) prodrug with unique mode of action // *Chem. Commun.* - 2015. - V. 51. - P. 6301-6304.
67. Awuah S.G., Zheng Y.R., Bruno P.M., Hemann M.T., Lippard S.J. A Pt(IV) Pro-drug Preferentially Targets Indoleamine-2,3-dioxygenase, Providing Enhanced Ovarian Cancer Immuno-Chemotherapy // *J. Am. Chem. Soc.* - 2015. - V. 137. - P. 14854-14857.
68. Antonarakis E.S., Emadi A. Ruthenium-based chemotherapeutics: are they ready for prime time? // *Cancer Chemother. Pharmacol.* - 2010. - V. 66. - P. 1-9.
69. Peti W., Pieper T., Sommer M., Keppler B.K., Giester G. Synthesis of Tumor-Inhibiting Complex Salts Containing the Anion trans-Tetrachlorobis(indazole)ruthenate(III) and Crystal Structure of the Tetraphenylphosphonium Salt // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 1999. - V. 1999. - P. 1551-1555.

70. Jakupec M.A., Arion V.B., Kapitza S., Reisner E., Eichinger A., Pongratz M., Marian B., Graf von Keyserlingk N., Keppler B.K. KP1019 (FFC14A) from bench to bedside: preclinical and early clinical development--an overview // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* - 2005. - V. 43. - P. 595-596.
71. Hartinger C.G., Jakupec M.A., Zorbas-Seifried S., Groessl M., Egger A., Berger W., Zorbas H., Dyson P.J., Keppler B.K. KP1019, a new redox-active anticancer agent--preclinical development and results of a clinical phase I study in tumor patients // *Chem. Biodiversity.* - 2008. - V. 5. - P. 2140-2155.
72. Bacac M., Hotze A.C., van der Schilden K., Haasnoot J.G., Pacor S., Alessio E., Sava G., Reedijk J. The hydrolysis of the anti-cancer ruthenium complex NAMI-A affects its DNA binding and antimetastatic activity: an NMR evaluation // *J. Inorg. Biochem.* - 2004. - V. 98. - P. 402-412.
73. Sava G., Bergamo A., Zorzet S., Gava B., Casarsa C., Cocchietto M., Furlani A., Scarcia V., Serli B., Iengo E., Alessio E., Mestroni G. Influence of chemical stability on the activity of the antimetastasis ruthenium compound NAMI-A // *Eur. J. Cancer.* - 2002. - V. 38. - P. 427-435.
74. Rademaker-Lakhai J.M., van den Bongard D., Pluim D., Beijnen J.H., Schellens J.H. A Phase I and pharmacological study with imidazolium-trans-DMSO-imidazole-tetrachlororuthenate, a novel ruthenium anticancer agent // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - V. 10. - P. 3717-3727.
75. Morbidelli L., Donnini S., Filippi S., Messori L., Piccioli F., Orioli P., Sava G., Ziche M. Antiangiogenic properties of selected ruthenium(III) complexes that are nitric oxide scavengers // *Br. J. Cancer.* - 2003. - V. 88. - P. 1484-1491.
76. Leijen S., Burgers S.A., Baas P., Pluim D., Tibben M., van Werkhoven E., Alessio E., Sava G., Beijnen J.H., Schellens J.H. Phase I/II study with ruthenium compound NAMI-A and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer after first line therapy // *Invest. New Drugs.* - 2015. - V. 33. - P. 201-214.
77. Trondl R., Heffeter P., Kowol C.R., Jakupec M.A., Berger W., Keppler B.K. NKP-1339, the first ruthenium-based anticancer drug on the edge to clinical application // *Chem. Sci.* - 2014. - V. 5. - P. 2925-2932.
78. Aird R.E., Cummings J., Ritchie A.A., Muir M., Morris R.E., Chen H., Sadler P.J., Jodrell D.I. In vitro and in vivo activity and cross resistance profiles of novel ruthenium (II) organometallic arene complexes in human ovarian cancer // *Br. J. Cancer.* - 2002. - V. 86. - P. 1652-1657.

79. Morris R.E., Aird R.E., Murdoch Pdel S., Chen H., Cummings J., Hughes N.D., Parsons S., Parkin A., Boyd G., Jodrell D.I., Sadler P.J. Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes // *J. Med. Chem.* - 2001. - V. 44. - P. 3616-3621.
80. Adhireksan Z., Davey G.E., Campomanes P., Groessl M., Clavel C.M., Yu H., Nazarov A.A., Yeo C.H.F., Ang W.H., Dröge P., Rothlisberger U., Dyson P.J., Davey C.A. Ligand substitutions between ruthenium–cymene compounds can control protein versus DNA targeting and anticancer activity // *Nat. Commun.* - 2014. - V. 5. - P. 3462.
81. Wu B., Ong M.S., Groessl M., Adhireksan Z., Hartinger C.G., Dyson P.J., Davey C.A. A ruthenium antimetastasis agent forms specific histone protein adducts in the nucleosome core // *Chemistry.* - 2011. - V. 17. - P. 3562-3566.
82. Weiss A., Berndsen R.H., Dubois M., Muller C., Schibli R., Griffioen A.W., Dyson P.J., Nowak-Sliwinska P. In vivo anti-tumor activity of the organometallic ruthenium(ii)-arene complex [Ru( $\eta^6$ -p-cymene)Cl<sub>2</sub>(pta)] (RAPTA-C) in human ovarian and colorectal carcinomas // *Chem. Sci.* - 2014. - V. 5. - P. 4742-4748.
83. Nowak-Sliwinska P., van Beijnum J.R., Casini A., Nazarov A.A., Wagnières G., van den Bergh H., Dyson P.J., Griffioen A.W. Organometallic Ruthenium(II) Arene Compounds with Antiangiogenic Activity // *J. Med. Chem.* - 2011. - V. 54. - P. 3895-3902.
84. Lee R.F., Escrig S., Croisier M., Clerc-Rosset S., Knott G.W., Meibom A., Davey C.A., Johnsson K., Dyson P.J. NanoSIMS analysis of an isotopically labelled organometallic ruthenium(II) drug to probe its distribution and state in vitro // *Chem. Commun.* - 2015. - V. 51. - P. 16486-16489.
85. Nazarov A.A., Risse J., Ang W.H., Schmitt F., Zava O., Ruggi A., Groessl M., Scopelitti R., Juillerat-Jeanneret L., Hartinger C.G., Dyson P.J. Anthracene-tethered ruthenium(II) arene complexes as tools to visualize the cellular localization of putative organometallic anticancer compounds // *Inorg. Chem.* - 2012. - V. 51. - P. 3633-3639.
86. Furrer M.A., Schmitt F., Wiederkehr M., Juillerat-Jeanneret L., Therrien B. Cellular delivery of pyrenyl-arene ruthenium complexes by a water-soluble arene ruthenium metalla-cage // *Dalton Trans.* - 2012. - V. 41. - P. 7201-7211.
87. Weiss A., Ding X., van Beijnum J.R., Wong I., Wong T.J., Berndsen R.H., Dormond O., Dallinga M., Shen L., Schlingemann R.O., Pili R., Ho C.M., Dyson P.J., van den Bergh H., Griffioen A.W., Nowak-Sliwinska P. Rapid optimization of drug combinations for the optimal angiostatic treatment of cancer // *Angiogenesis.* - 2015. - V. 18. - P. 233-244.
88. Berger I., Hanif M., Nazarov A.A., Hartinger C.G., John R.O., Kuznetsov M.L., Groessl M., Schmitt F., Zava O., Biba F., Arion V.B., Galanski M., Jakupec M.A., Juillerat-Jeanneret L., Dyson P.J., Keppler B.K. In vitro anticancer activity and biologically relevant

- metabolization of organometallic ruthenium complexes with carbohydrate-based ligands // *Chemistry*. - 2008. - V. 14. - P. 9046-9057.
89. Ang W.H., De Luca A., Chapuis-Bernasconi C., Juillerat-Jeanneret L., Lo Bello M., Dyson P.J. Organometallic ruthenium inhibitors of glutathione-S-transferase P1-1 as anticancer drugs // *ChemMedChem*. - 2007. - V. 2. - P. 1799-1806.
  90. Agonigi G., Riedel T., Zacchini S., Păunescu E., Pampaloni G., Bartalucci N., Dyson P.J., Marchetti F. Synthesis and Antiproliferative Activity of New Ruthenium Complexes with Ethacrynic-Acid-Modified Pyridine and Triphenylphosphine Ligands // *Inorg. Chem.* - 2015. - V. 54. - P. 6504-6512.
  91. Ang W.H., Parker L.J., De Luca A., Juillerat-Jeanneret L., Morton C.J., Lo Bello M., Parker M.W., Dyson P.J. Rational design of an organometallic glutathione transferase inhibitor // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* - 2009. - V. 48. - P. 3854-3857.
  92. Chakree K., Ovatlarnporn C., Dyson P., Ratanaphan A. Altered DNA Binding and Amplification of Human Breast Cancer Suppressor Gene BRCA1 Induced by a Novel Antitumor Compound, [Ru( $\eta$ -6-p-phenylethacrylate)Cl<sub>2</sub>(pta)] // *Int. J. Mol. Sci.* - 2012. - V. 13. - P. 13183.
  93. Chatterjee S., Biondi I., Dyson P.J., Bhattacharyya A. A bifunctional organometallic ruthenium drug with multiple modes of inducing apoptosis // *J. Biol. Inorg. Chem.* - 2011. - V. 16. - P. 715-724.
  94. Nazarov A.A., Meier S.M., Zava O., Nosova Y.N., Milaeva E.R., Hartinger C.G., Dyson P.J. Protein ruthenation and DNA alkylation: chlorambucil-functionalized RAPTA complexes and their anticancer activity // *Dalton Trans.* - 2015. - V. 44. - P. 3614-3623.
  95. Nazarov A.A., Gardini D., Baquie M., Juillerat-Jeanneret L., Serkova T.P., Shevtsova E.P., Scopelliti R., Dyson P.J. Organometallic anticancer agents that interfere with cellular energy processes: a subtle approach to inducing cancer cell death // *Dalton Trans.* - 2013. - V. 42. - P. 2347-2350.
  96. Block J.B., Serpick A.A., Miller W., Wiernik P.H. Early clinical studies with lapachol (NSC-11905) // *Cancer Chemother. Rep.* - 1974. - V. 4. - P. 27-28.
  97. Kandioller W., Balsano E., Meier S.M., Jungwirth U., Goschl S., Roller A., Jakupec M.A., Berger W., Keppler B.K., Hartinger C.G. Organometallic anticancer complexes of lapachol: metal centre-dependent formation of reactive oxygen species and correlation with cytotoxicity // *Chem. Commun.* - 2013. - V. 49. - P. 3348-3350.
  98. Hamam R., Ali D., Vishnubalaji R., Alsaaran Z.F., Chalisserry E.P., Alfayez M., Aldahmash A., Alajez N.M. Enhanced efficacy of 5-fluorouracil in combination with a

- dual histone deacetylase and phosphatidylinositide 3-kinase inhibitor (CUDC-907) in colorectal cancer cells // *Saudi J. Gastroenterol.* - 2017. - V. 23. - P. 34-38.
99. Liu K.-G., Cai X.-Q., Li X.-C., Qin D.-A., Hu M.-L. Arene-ruthenium(II) complexes containing 5-fluorouracil-1-methyl isonicotinate: Synthesis and characterization of their anticancer activity // *Inorg. Chim. Acta.* - 2012. - V. 388. - P. 78-83.
  100. Schobert R., Seibt S., Effenberger-Neidnicht K., Underhill C., Biersack B., Hammond G.L. (Arene)Cl<sub>2</sub>Ru(II) complexes with N-coordinated estrogen and androgen isonicotinates: Interaction with sex hormone binding globulin and anticancer activity // *Steroids.* - 2011. - V. 76. - P. 393-399.
  101. Zheng W., Luo Q., Lin Y., Zhao Y., Wang X., Du Z., Hao X., Yu Y., Lu S., Ji L., Li X., Yang L., Wang F. Complexation with organometallic ruthenium pharmacophores enhances the ability of 4-anilinoquinazolines inducing apoptosis // *Chem. Commun.* - 2013. - V. 49. - P. 10224-10226.
  102. Zhang Y., Zheng W., Luo Q., Zhao Y., Zhang E., Liu S., Wang F. Dual-targeting organometallic ruthenium(II) anticancer complexes bearing EGFR-inhibiting 4-anilinoquinazoline ligands // *Dalton Trans.* - 2015. - V. 44. - P. 13100-13111.
  103. McLaughlin M., Brunton V., Morrison V., Rae A., Cooke T., Bartlett J. Growth inhibition of gastric cancer cell lines by the tyrphostin RG13022 and its effects on intracellular signalling // *Int. J. Oncol.* - 1996. - V. 8. - P. 589-596.
  104. Biersack B., Zoldakova M., Effenberger K., Schobert R. (Arene)Ru(II) complexes of epidermal growth factor receptor inhibiting tyrphostins with enhanced selectivity and cytotoxicity in cancer cells // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - V. 45. - P. 1972-1975.
  105. Patel V.B., Misra S., Patel B.B., Majumdar A.P.N. Colorectal Cancer: Chemopreventive Role of Curcumin and Resveratrol // *Nutr. Cancer.* - 2010. - V. 62. - P. 958-967.
  106. Caruso F., Rossi M., Benson A., Opazo C., Freedman D., Monti E., Gariboldi M.B., Shaulky J., Marchetti F., Pettinari R., Pettinari C. Ruthenium–Arene Complexes of Curcumin: X-Ray and Density Functional Theory Structure, Synthesis, and Spectroscopic Characterization, in Vitro Antitumor Activity, and DNA Docking Studies of (p-Cymene)Ru(curcuminato)chloro // *J. Med. Chem.* - 2012. - V. 55. - P. 1072-1081.
  107. Păunescu E., McArthur S., Soudani M., Scopelliti R., Dyson P.J. Nonsteroidal Anti-inflammatory—Organometallic Anticancer Compounds // *Inorg. Chem.* - 2016. - V. 55. - P. 1788-1808.
  108. Vock C.A., Ang W.H., Scolaro C., Phillips A.D., Lagopoulos L., Juillerat-Jeanneret L., Sava G., Scopelliti R., Dyson P.J. Development of ruthenium antitumor drugs that

- overcome multidrug resistance mechanisms // *J. Med. Chem.* - 2007. - V. 50. - P. 2166-2175.
109. Groessl M., Reisner E., Hartinger C.G., Eichinger R., Semenova O., Timerbaev A.R., Jakupec M.A., Arion V.B., Keppler B.K. Structure–Activity Relationships for NAMI-A-type Complexes (HL)[trans-RuCl<sub>4</sub>L(S-dmso)ruthenate(III)] (L = Imidazole, Indazole, 1,2,4-Triazole, 4-Amino-1,2,4-triazole, and 1-Methyl-1,2,4-triazole): Aquation, Redox Properties, Protein Binding, and Antiproliferative Activity // *J. Med. Chem.* - 2007. - V. 50. - P. 2185-2193.
  110. Webb M.I., Chard R.A., Al-Jobory Y.M., Jones M.R., Wong E.W., Walsby C.J. Pyridine analogues of the antimetastatic Ru(III) complex NAMI-A targeting non-covalent interactions with albumin // *Inorg. Chem.* - 2012. - V. 51. - P. 954-966.
  111. Ji L., Zheng W., Lin Y., Wang X., Lü S., Hao X., Luo Q., Li X., Yang L., Wang F. Novel ruthenium complexes ligated with 4-anilinoquinazoline derivatives: Synthesis, characterisation and preliminary evaluation of biological activity // *Eur. J. Med. Chem.* - 2014. - V. 77. - P. 110-120.
  112. Zheng W., Zhao Y., Luo Q., Zhang Y., Wu K., Wang F. Rational design of multi-targeting ruthenium- and platinum-based anticancer complexes // *Sci. China: Chem.* - 2016. - V. 59. - P. 1240-1249.
  113. Riccardi C., Musumeci D., Irace C., Paduano L., Montesarchio D. Ru(III) Complexes for Anticancer Therapy: The Importance of Being Nucleolipidic // *Eur. J. Org. Chem.* - 2017. - V. 2017. - P. 1100-1119.
  114. Anderson C.M., Taylor I.R., Tibbetts M.F., Philpott J., Hu Y., Tanski J.M. Hetero-multinuclear Ruthenium(III)/Platinum(II) Complexes That Potentially Exhibit Both Antimetastatic and Antineoplastic Properties // *Inorg. Chem.* - 2012. - V. 51. - P. 12917-12924.
  115. Higgins S.L., Tucker A.J., Winkel B.S., Brewer K.J. Metal to ligand charge transfer induced DNA photobinding in a Ru(II)-Pt(II) supramolecule using red light in the therapeutic window: a new mechanism for DNA modification // *Chem. Commun.* - 2012. - V. 48. - P. 67-69.
  116. Herman A., Tanski J.M., Tibbetts M.F., Anderson C.M. Synthesis, characterization, and in vitro evaluation of a potentially selective anticancer, mixed-metal [ruthenium(III)-platinum(II)] trinuclear complex // *Inorg. Chem.* - 2008. - V. 47. - P. 274-280.
  117. Higgins S.L.H., White T.A., Winkel B.S.J., Brewer K.J. Redox, Spectroscopic, and Photophysical Properties of Ru–Pt Mixed-Metal Complexes Incorporating 4,7-Diphenyl-

- 1,10-phenanthroline as Efficient DNA Binding and Photocleaving Agents // *Inorg. Chem.* - 2011. - V. 50. - P. 463-470.
118. Ramu V., Gill M.R., Jarman P.J., Turton D., Thomas J.A., Das A., Smythe C. A Cytostatic Ruthenium(II)-Platinum(II) Bis(terpyridyl) Anticancer Complex That Blocks Entry into S Phase by Up-regulating p27(KIP1) // *Chemistry.* - 2015. - V. 21. - P. 9185-9197.
  119. Tang X.H., Gudas L.J. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer // *Annu. Rev. Phytopathol.* - 2011. - V. 6. - P. 345-364.
  120. Bollag W., Holdener E.E. Retinoids in cancer prevention and therapy // *Ann. Oncol.* - 1992. - V. 3. - P. 513-526.
  121. Altucci L., Leibowitz M.D., Ogilvie K.M., de Lera A.R., Gronemeyer H. RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease // *Nat. Rev. Drug Discov.* - 2007. - V. 6. - P. 793-810.
  122. Allenby G., Bocquel M.T., Saunders M., Kazmer S., Speck J., Rosenberger M., Lovey A., Kastner P., Grippo J.F., Chambon P., et al. Retinoic acid receptors and retinoid X receptors: interactions with endogenous retinoic acids // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* - 1993. - V. 90. - P. 30-34.
  123. de The H., Chomienne C., Lanotte M., Degos L., Dejean A. The t(15;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus // *Nature.* - 1990. - V. 347. - P. 558-561.
  124. Hansen L.A., Sigman C.C., Andreola F., Ross S.A., Kelloff G.J., De Luca L.M. Retinoids in chemoprevention and differentiation therapy // *Carcinogenesis.* - 2000. - V. 21. - P. 1271-1279.
  125. Duvic M., Kim Y.H., Zinzani P.L., Horwitz S. Results from a Phase I/II Open-Label, Dose-Finding Study of Pralatrexate and Oral Bexarotene in Patients with Relapsed/Refractory Cutaneous T-cell Lymphoma // *Clin. Cancer Res.* - 2017. - V. 6. - P. 1078-0432.
  126. Smit J.V., Franssen M.E., de Jong E.M., Lambert J., Roseeuw D.I., De Weert J., Yocum R.C., Stevens V.J., van De Kerkhof P.C. A phase II multicenter clinical trial of systemic bexarotene in psoriasis // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2004. - V. 51. - P. 249-256.
  127. Breneman D., Sheth P., Berger V., Naini V., Stevens V. Phase II clinical trial of bexarotene gel 1% in psoriasis // *J. Drugs Dermatol.* - 2007. - V. 6. - P. 501-506.
  128. Klopper J., Kane M., Jimeno A., Sams S., French J., Pike L., Tompkins K., Haugen B. A Phase II Trial of Bexarotene for Advanced Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid.* - 2015. - V. 25. - P. 563-564.

129. Edelman M.J., Smith R., Hausner P., Doyle L.A., Kalra K., Kendall J., Bedor M., Bisaccia S. Phase II trial of the novel retinoid, bexarotene, and gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - V. 23. - P. 5774-5778.
130. Blumenschein G.R., Jr., Khuri F.R., von Pawel J., Gatzemeier U., Miller W.H., Jr., Jotte R.M., Le Treut J., Sun S.L., Zhang J.K., Dziewanowska Z.E., Negro-Vilar A. Phase III trial comparing carboplatin, paclitaxel, and bexarotene with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naive patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: SPIRIT II // *J. Clin. Oncol.* - 2008. - V. 26. - P. 1879-1885.
131. Pelicano H., Martin D.S., Xu R.H., Huang P. Glycolysis inhibition for anticancer treatment // *Oncogene.* - 2006. - V. 25. - P. 4633-4646.
132. Warburg O. On the origin of cancer cells // *Science.* - 1956. - V. 123. - P. 309-314.
133. Gambhir S.S. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography // *Nat. Rev. Cancer* - 2002. - V. 2. - P. 683-693.
134. Gillies R.J. The tumour microenvironment: causes and consequences of hypoxia and acidity. Introduction // *Novartis Found. Symp.* - 2001. - V. 240. - P. 1-6.
135. Gillies R.J., Gatenby R.A. Adaptive landscapes and emergent phenotypes: why do cancers have high glycolysis? // *J. Bioenerg. Biomembr.* - 2007. - V. 39. - P. 251-257.
136. DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation // *Cell Metab.* - 2008. - V. 7. - P. 11-20.
137. Pfeiffer T., Schuster S., Bonhoeffer S. Cooperation and competition in the evolution of ATP-producing pathways // *Science.* - 2001. - V. 292. - P. 504-507.
138. Zu X.L., Guppy M. Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2004. - V. 313. - P. 459-465.
139. Kim W., Yoon J.H., Jeong J.M., Cheon G.J., Lee T.S., Yang J.I., Park S.C., Lee H.S. Apoptosis-inducing antitumor efficacy of hexokinase II inhibitor in hepatocellular carcinoma // *Mol. Cancer Ther.* - 2007. - V. 6. - P. 2554-2562.
140. Floridi A., Paggi M.G., D'Atri S., De Martino C., Marcante M.L., Silvestrini B., Caputo A. Effect of lonidamine on the energy metabolism of Ehrlich ascites tumor cells // *Cancer Res.* - 1981. - V. 41. - P. 4661-4666.
141. Band P.R., Deschamps M., Besner J.G., Leclaire R., Gervais P., De Sanctis A. Phase I toxicologic study of Lonidamine in cancer patients // *Oncology.* - 1984. - V. 1. - P. 56-59.
142. Di Cosimo S., Ferretti G., Papaldo P., Carlini P., Fabi A., Cognetti F. Lonidamine: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of solid tumors // *Drugs Today.* - 2003. - V. 39. - P. 157-174.

143. Carapella C.M., Iandolo B., Delle Chiaie S., Riccio A. Lonidamine in primary malignant brain tumors. Preliminary report // *Oncology*. - 1984. - V. 1. - P. 82-85.
144. Kokron O., Maca S., De Gregorio M., Ciottoli G.B. Phase II study of lonidamine in non-small cell lung cancer: final report // *Br. J. Cancer*. - 1990. - V. 61. - P. 316-318.
145. Berruti A., Bitossi R., Gorzegno G., Bottini A., Alquati P., De Matteis A., Nuzzo F., Giardina G., Danese S., De Lena M., Lorusso V., Farris A., Sarobba M.G., DeFabiani E., Bonazzi G., Castiglione F., Bumma C., Moro G., Bruzzi P., Dogliotti L. Time to progression in metastatic breast cancer patients treated with epirubicin is not improved by the addition of either cisplatin or lonidamine: final results of a phase III study with a factorial design // *J. Clin. Oncol.* - 2002. - V. 20. - P. 4150-4159.
146. Nath K., Guo L., Nancolas B., Nelson D.S., Shestov A.A., Lee S.C., Roman J., Zhou R., Leeper D.B., Halestrap A.P., Blair I.A., Glickson J.D. Mechanism of antineoplastic activity of lonidamine // *Biochim. Biophys. Acta*. - 2016. - V. 2. - P. 151-162.
147. Hall M.D., Dillon C.T., Zhang M., Beale P., Cai Z., Lai B., Stampfl A.P.J., Hambley T.W. The cellular distribution and oxidation state of platinum(II) and platinum(IV) antitumour complexes in cancer cells // *J. Biol. Inorg. Chem.* - 2003. - V. 8. - P. 726-732.
148. Hoffmeister B.R., Hejl M., Adib-Razavi M.S., Jakupec M.A., Galanski M., Keppler B.K. Bis- and Tetrakis(carboxylato)platinum(IV) Complexes with Mixed Axial Ligands – Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity // *Chem. Biodiversity*. - 2015. - V. 12. - P. 559-574.
149. Reithofer M.R., Valiahdi S.M., Jakupec M.A., Arion V.B., Egger A., Galanski M., Keppler B.K. Novel Di- and Tetracarboxylatoplatinum(IV) Complexes. Synthesis, Characterization, Cytotoxic Activity, and DNA Platination // *J. Med. Chem.* - 2007. - V. 50. - P. 6692-6699.
150. Banfić J., Legin A.A., Jakupec M.A., Galanski M., Keppler B.K. Platinum(IV) Complexes Featuring One or Two Axial Ferrocene Bearing Ligands – Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity // *Eur. J. Inorg. Chem.* - 2014. - V. 2014. - P. 484-492.
151. Chen Y., Guo Z., Sadler P.J. *195Pt- and 15N-NMR Spectroscopic Studies of Cisplatin Reactions with Biomolecules*. Cisplatin (Ed. by. - Verlag Helvetica Chimica Acta, 2006. 293-318 p.
152. Still B.M., Kumar P.G.A., Aldrich-Wright J.R., Price W.S. *195Pt NMR-theory and application* // *Chem. Soc. Rev.* - 2007. - V. 36. - P. 665-686.
153. Zou T., Sadler P.J. Speciation of precious metal anti-cancer complexes by NMR spectroscopy // *Drug Discovery Today: Technol.* - 2015. - V. 16. - P. 7-15.

154. Appleton T.G., Hall J.R., Ralph S.F. Nitrogen-15 and platinum-195 NMR spectra of platinum ammine complexes: trans- and cis-influence series based on platinum-195-nitrogen-15 coupling constants and nitrogen-15 chemical shifts // *Inorg. Chem.* - 1985. - V. 24. - P. 4685-4693.
155. Duan J.-X. Method for synthesis of lonidamine and related indazole derivatives. WO2005120498A2, 2005.
156. Boehm M.F., Zhang L., Badea B.A., White S.K., Mais D.E., Berger E., Suto C.M., Goldman M.E., Heyman R.A. Synthesis and structure-activity relationships of novel retinoid X receptor-selective retinoids // *J. Med. Chem.* - 1994. - V. 37. - P. 2930-2941.
157. Liu X., Testa B., Fahr A. Lipophilicity and Its Relationship with Passive Drug Permeation // *Pharm. Res.* - 2011. - V. 28. - P. 962-977.
158. Guidelines for Testing of Chemicals. - Paris: OECD, 1997. - 107 p.
159. Matczuk M., Foteeva L.S., Jarosz M., Galanski M., Keppler B.K., Hirokawa T., Timerbaev A.R. Can neutral analytes be concentrated by transient isotachopheresis in micellar electrokinetic chromatography and how much? // *J. Chromatogr. A.* - 2014. - V. 1345. - P. 212-218.
160. Kong X., He Z., Zhang Y., Mu L., Liang C., Chen B., Jing X., Cammidge A.N. A Mesogenic Triphenylene–Perylene–Triphenylene Triad // *Org. Lett.* - 2011. - V. 13. - P. 764-767.
161. Wright W.B., Press J.B., Chan P.S., Marsico J.W., Haug M.F., Lucas J., Tauber J., Tomcufo A.S. Thromboxane synthetase inhibitors and antihypertensive agents. 1. N-[(1H-imidazol-1-yl)alkyl]aryl amides and N-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)alkyl]aryl amides // *J. Med. Chem.* - 1986. - V. 29. - P. 523-530.
162. Nguyen Y.H.L., Winkler J.R., Gray H.B. Probing Heme Coordination States of Inducible Nitric Oxide Synthase with a Re(I)(imidazole-alkyl-nitroarginine) Sensitizer-Wire // *J. Phys. Chem. B.* - 2007. - V. 111. - P. 6628-6633.
163. Hartinger C.G., Zorbas-Seifried S., Jakupec M.A., Kynast B., Zorbas H., Keppler B.K. From bench to bedside – preclinical and early clinical development of the anticancer agent indazolium trans-[tetrachlorobis(1H-indazole)ruthenate(III)] (KP1019 or FFC14A) // *J. Inorg. Biochem.* - 2006. - V. 100. - P. 891-904.
164. Schluga P., Hartinger C.G., Egger A., Reisner E., Galanski M., Jakupec M.A., Keppler B.K. Redox behavior of tumor-inhibiting ruthenium(iii) complexes and effects of physiological reductants on their binding to GMP // *Dalton Trans.* - 2006. - V. - P. 1796-1802.

165. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // *Semin. Oncol.* - 2002. - V. 29. - P. 15-18.
166. Alessio E., Balducci G., Lutman A., Mestroni G., Calligaris M., Attia W.M. Synthesis and characterization of two new classes of ruthenium(III)-sulfoxide complexes with nitrogen donor ligands (L): Na[trans-RuCl<sub>4</sub>(R<sub>2</sub>SO)(L)] and mer, cis-RuCl<sub>3</sub>(R<sub>2</sub>SO)(R<sub>2</sub>SO)(L). The crystal structure of Na[trans-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)(NH<sub>3</sub>)]·2DMSO, Na[trans-RuCl<sub>4</sub>(DMSO)(Im)]·H<sub>2</sub>O, Me<sub>2</sub>CO (Im = imidazole) and mer, cis-RuCl<sub>3</sub>(DMSO)(DMSO)(NH<sub>3</sub>) // *Inorg. Chim. Acta.* - 1993. - V. 203. - P. 205-217.
167. Ravera M., Baracco S., Cassino C., Zanello P., Osella D. Appraisal of the redox behaviour of the antimetastatic ruthenium(III) complex [ImH][RuCl<sub>4</sub>(DMSO)(Im)], NAMI-A // *Dalton Trans.* - 2004. - V. - P. 2347-2351.
168. Reisner E., Arion V.B., Keppler B.K., Pombeiro A.J.L. Electron-transfer activated metal-based anticancer drugs // *Inorg. Chim. Acta.* - 2008. - V. 361. - P. 1569-1583.
169. Minick D.J., Frenz J.H., Patrick M.A., Brent D.A. A comprehensive method for determining hydrophobicity constants by reversed-phase high-performance liquid chromatography // *J. Med. Chem.* - 1988. - V. 31. - P. 1923-1933.
170. Jungwirth U., Xanthos D.N., Gojo J., Bytzek A.K., Körner W., Heffeter P., Abramkin S.A., Jakupec M.A., Hartinger C.G., Windberger U., Galanski M., Keppler B.K., Berger W. Anticancer Activity of Methyl-Substituted Oxaliplatin Analogs // *Mol. Pharmacol.* - 2012. - V. 81. - P. 719-728.
171. Xiao H., Zhou D., Liu S., Qi R., Zheng Y., Huang Y., Jing X. Delivery of Active DACH-Pt Anticancer Species by Biodegradable Amphiphilic Polymers Using Thiol-Ene Radical Addition // *Macromol. Biosci.* - 2012. - V. 12. - P. 367-373.
172. Qiu L., Lv G., Cao Y., Chen L., Yang H., Luo S., Zou M., Lin J. Synthesis and biological evaluation of novel platinum complexes of imidazolyl-containing bisphosphonates as potential anticancer agents // *J. Biol. Inorg. Chem.* - 2015. - V. 20. - P. 1263-1275.
173. Armarego W.L.F., Chai C.L.L. Chapter 4 - Purification of Organic Chemicals. Purification of Laboratory Chemicals (Fifth Edition) (Ed. by. - Burlington: Butterworth-Heinemann, 2003. 80-388 p.
174. Alessio E., Balducci G., Calligaris M., Costa G., Attia W.M., Mestroni G. Synthesis, molecular structure, and chemical behavior of hydrogen trans-bis(dimethyl sulfoxide)tetrachlororuthenate(III) and mer-trichlorotris(dimethyl sulfoxide)ruthenium(III): the first fully characterized chloride-dimethyl sulfoxide-ruthenium(III) complexes // *Inorg. Chem.* - 1991. - V. 30. - P. 609-618.

175. Bennett M.A., Smith A.K. Arene ruthenium(II) complexes formed by dehydrogenation of cyclohexadienes with ruthenium(III) trichloride // J. Chem. Soc. - 1974. - V. - P. 233-241.
176. Wagner C.E., Jurutka P.W., Marshall P.A., Groy T.L., van der Vaart A., Ziller J.W., Furmick J.K., Graeber M.E., Matro E., Miguel B.V., Tran I.T., Kwon J., Tedeschi J.N., Moosavi S., Danishyar A., Philp J.S., Khamees R.O., Jackson J.N., Grupe D.K., Badshah S.L., Hart J.W. Modeling, Synthesis and Biological Evaluation of Potential Retinoid X Receptor (RXR) Selective Agonists: Novel Analogues of 4-[1-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naphthyl)ethynyl]benzoic Acid (Bexarotene) // J. Med. Chem. - 2009. - V. 52. - P. 5950-5966.