

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

УДК 546.96

КОМПЛЕКСЫ Ru(III) ТИПА NAMI-A С ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ЛОНИДАМИНА И БЕКСАРОТЕНА КАК АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ АГЕНТЫ

© 2021 г. И. А. Шутков^a, А. А. Антонец^a, В. Ю. Тюрин^a, Е. Р. Милаева^a, А. А. Назаров^{a, *}

^aМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, 119991 Россия

*e-mail: nazarov@med.chem.msu.ru

Поступила в редакцию 11.08.2020 г.

После доработки 09.10.2020 г.

Принята к публикации 12.10.2020 г.

В настоящее время активно ведется поиск новых металлосодержащих противоопухолевых агентов. Хотя препараты платины успешно применяются в клинической практике, они не лишены недостатков, таких как высокая общая токсичность и первичная или приобретенная резистентность. Наилучший потенциал среди неплатиновых противоопухолевых агентов показали соединения рутения, два из которых, NAMI-A и KP1019 (KP1339), проходили или проходят клинические испытания. В данной работе представлен синтез полных аналогов соединения-лидера NAMI-A, содержащих фрагменты биологически активных органических молекул, а именно лонидамин и бексаротен. Изучено электрохимическое поведение комплексов Ru(III) и показана легкость восстановления, которая указывает на перспективность их использования в качестве противоопухолевых соединений, механизм действия которых, вероятно, основан на активации реакцией восстановления атома металла. Цитотоксичность полученных комплексов изучена *in vitro*, определены значения IC₅₀. Выбраны два соединения, перспективные для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: комплексы рутения, антипролиферативная активность, циклическая вольтамперометрия, лонидамин, бексаротен

DOI: 10.31857/S0044457X2103017X

ВВЕДЕНИЕ

Введение в клиническую практику цисплатина привело к развитию нового направления в поиске противоопухолевых агентов [1–7]. Препараты платины успешно применяются в клинике и используются почти в половине всех химиотерапевтических схем [8, 9]. В настоящее время ведутся исследования по поиску новых противоопухолевых металлосодержащих соединений, лишенных таких недостатков цисплатина и его аналогов, как низкая избирательность и высокая токсичность, а также наличие первичной или приобретенной резистентности. Одной из основных стратегий поиска новых противоопухолевых соединений металлов является получение комплексов рутения, золота, осмия, галлия, титана, родия и др., которые будут обладать селективностью и отличным от платиновых лекарственных средств механизмом действия [10–13].

В ряду новых комплексов наиболее перспективными являются соединения рутения, два из которых, NAMI-A и KP1019 (KP1339 – натриевая соль соединения KP1019) (рис. 1), проходили или проходят клинические испытания [14–20]. Ос-

новное отличие противоопухолевых комплексов рутения от классических соединений платины – это отсутствие кросс-резистентности к платиновым препаратам, низкий уровень общей токсичности и белковые молекулярные мишени [21, 22].

В доклинических исследованиях препарат NAMI-A на основе Ru(III) показал низкую активность по отношению к основной опухоли, но оказался эффективным при воздействии на метастазы. В I стадии клинических испытаний NAMI-A способствовал остановке прогрессирующего метастазирующего рака легких у тяжелобольного пациента на 21 неделю. Установлено, что соединение обладает низким уровнем общей токсичности [15].

Механизм действия NAMI-A до сих пор до конца не ясен. Существуют две основные гипотезы: первая заключается в связывании с биологическими мишенями, например с молекулой ДНК, по аналогии с соединениями платины; показана также возможность связывания продуктов гидролиза NAMI-A с РНК. Второй подход заключается во внутриклеточном восстановлении до активной формы – комплекса Ru(II), чем и объ-

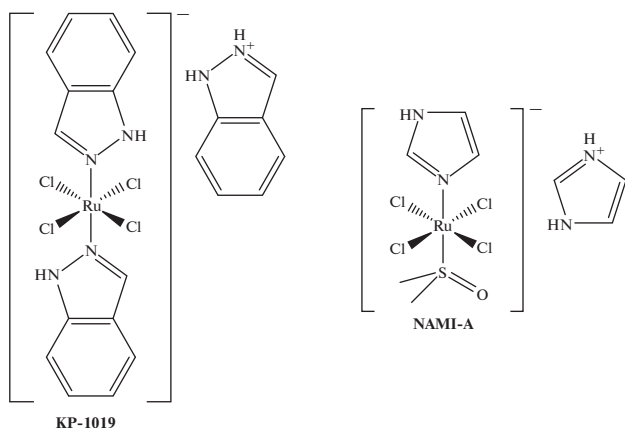


Рис. 1. Комплексы Ru(III), находящиеся в клинических испытаниях в качестве противоопухолевых агентов.

ясняется низкий уровень общей токсичности по сравнению с цисплатином [19, 23–26].

В отличие от NAMI-A, комплекс KP1019 индуцирует апоптоз опухолевых клеток [27, 28], блокирует электронно-транспортную цепь и деполяризует мембрану митохондрий, вызывает активацию каспазы-3 и нарушение функции антиапоптотического фактора bcl-2 [29]. Статус апоптотического белка p53 опухолевых клеток свидетельствует о том, что действие на ДНК не является основным механизмом, однако есть вероятность нарушения структуры ДНК образующимися активными метаболитами кислорода. Соединение KP1019 оказалось активным по отношению ко многим хемотрезистентным видам рака [29, 30].

Одним из современных подходов к увеличению специфичности препаратов в неорганической медицинской химии является создание соединений двойного действия, когда с токсичным

фрагментом металла связана биологически активная молекула, которая селективно взаимодействует с молекулярными мишенями и обеспечивает действие на раковую клетку. Данный подход дает возможность одновременного влияния на несколько молекулярных особенностей злокачественных клеток с целью увеличения биологического ответа и эффективности соединений [31–43].

Ранее было показано, что введение биологически активных молекул в координационную сферу комплексов Ru(III) значительно влияет на противораковую активность. На основе этакриновой кислоты (ингибитор глутатион-S-трансферазы) получен аналог NAMI-A (рис. 2, 1), который проявляет меньшую цитотоксичность по сравнению с производным Ru(II), что характерно для комплексов Ru(III) [39, 44–46]. Модификацией бидентатного лиганда этилендиамина и имидазола в структуру был введен остаток гефитиниба (рис. 2, 2–3), который является ингибитором эпидермального фактора роста (ЭФР). Наибольшую активность в ингибировании ЭФР проявил комплекс с имидазольным фрагментом, а комплекс с этилендиамином в присутствии эндогенного ЭФР оказался более активным, чем металлоорганические соединения Ru(II) [47, 48].

Исследования показывают, что в составе комплекса органический биологически активный фрагмент сохраняет свою активность и возможность связываться с молекулярной мишенью. Следовательно, данный подход предоставляет возможность создания мультитаргетных противоопухолевых соединений.

В данном сообщении мы представляем синтетический подход к получению координационных соединений Ru(III) – аналогов NAMI-A (рис. 3) с биологически активными лигандами на основе бексаротена и лонидамина, изучение их электро-

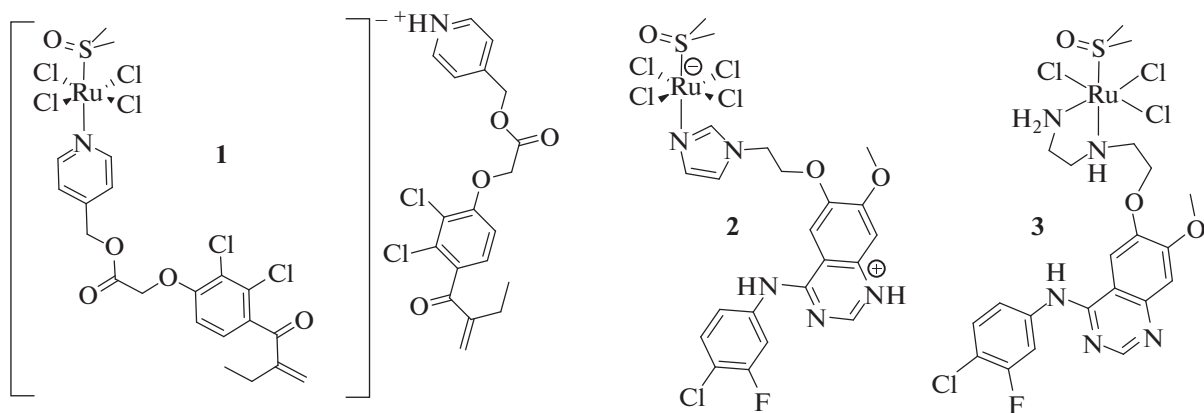


Рис. 2. Комплексы Ru(III) (аналоги NAMI-A) с биологически активными лигандами.

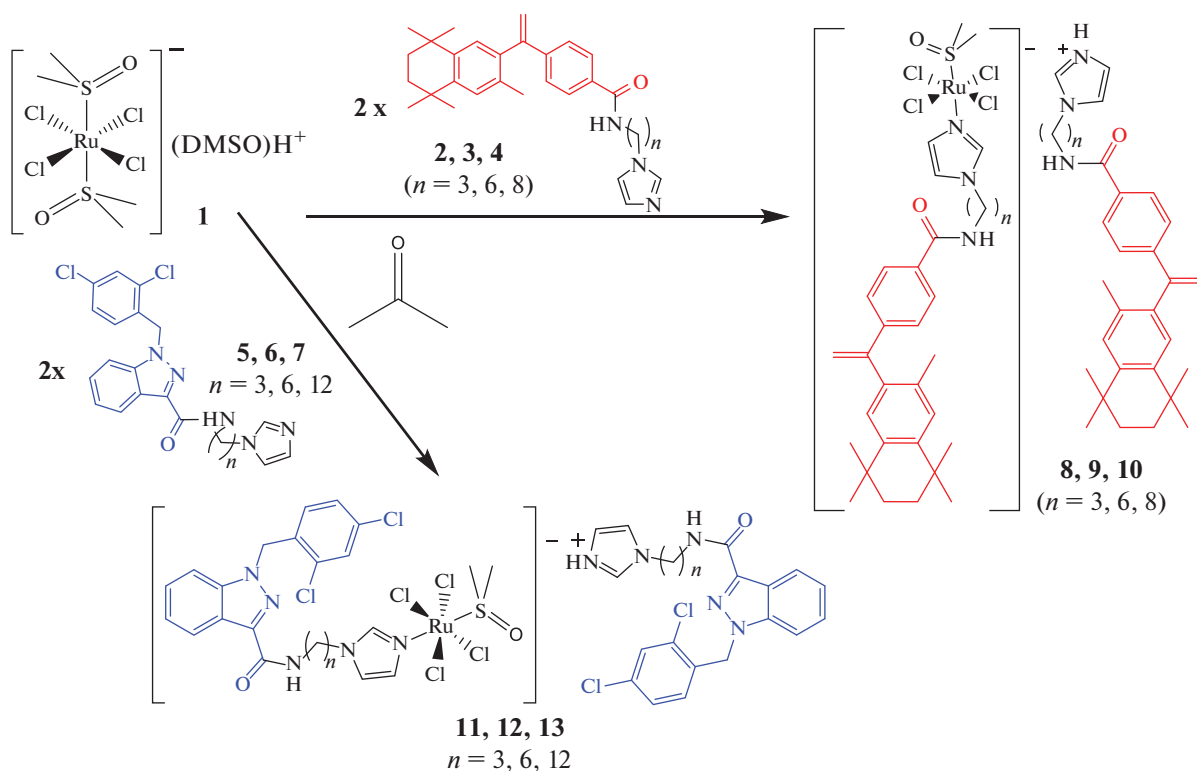


Рис. 3. Схема получения комплексов Ru(III) с биологически активными лигандами (бексаротен **8–10**, лонидамин **11–13**).

химического поведения и антипролиферативной активности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители были очищены и дегазированы перед использованием. Элементный анализ проводили в лаборатории биоэлементоорганической химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова на анализаторе MicroCube Elemental. Масс-спектры ИЭР получали на спектрометре Bruker LC/MS – Ion-trap amaZon SL.

[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)Cl₄]/(N-(3-(1H-имидазолиум-1-ил)пропил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)] (**8**)

Соединение **2** (61 мг, 0.1330 ммоль) в ~2 мл ацетона добавляли к раствору комплекса $[Ru(DMSO)_2Cl_4]-(DMSO)_2H^+$ (37 мг, 0.0665 ммоль) в ацетоне (8.0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Раствор фильтровали, растворитель упаривали в вакууме, полученный оранжевый порошок высушивали в вакууме. Вы-

ход 42 мг (51.2%), $t_{разл} > 250^\circ C$. МС-ИЭР (m/z): 777 $[M - HL^+]$, 1232 $[M - H^+]$, 456 $[HL]^+$.

	C	H	N
Найдено, %:	60.1;	6.7;	6.6.
Для $C_{62}H_{81}Cl_4N_6O_3RuS$			
вычислено, %:	60.4;	6.6;	6.8.

[Ru(ДМСО)(N-(3-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)Cl₄]/(N-(3-(1H-имидазолиум-1-ил)гексил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ил)винил)бензамид)] (**9**)

Соединение **9** получали аналогично **8** из лиганда **3** (66 мг, 0.1330 ммоль) и комплекса $[Ru(DMSO)_2Cl_4]-(DMSO)_2H^+$ (37 мг, 0.0665 ммоль) в ацетоне (10.0 мл). Выход 46 мг (52.5%), $t_{разл} > 250^\circ C$. МС-ИЭР (m/z): 817 $[M - HL^+]$, 1316 $[M - H^+]$, 498 $[HL]^+$.

	C	H	N
Найдено, %:	62.0;	7.3;	6.1.
Для $C_{68}H_{93}Cl_4N_6O_3RuS$			
вычислено, %:	62.0;	7.1;	6.4.

$[Ru(DMSO)(N-(3-(1H-имидазол-1-ил)октил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтаден-2-ил)винил)бензамид)Cl_4)](N-(3-(1H-имидазолиум-1-ил)октил)-4-(1-(3,5,5,8,8-пентаметил-5,6,7,8-тетрагидронафтаден-2-ил)винил)бензамид)]$ (10)

Соединение **10** получали аналогично **8** из лиганда **4** (120 мг, 0.2282 ммоль) и комплекса $[Ru(DMSO)_2Cl_4]-(DMSO)_2H^+$ (64 мг, 0.1141 ммоль) в ацетоне (12.0 мл). Выход 118 мг (75.3%), $t_{разл} > 250^\circ C$. МС-ИЭР (m/z): 845 $[M - HL]^+$, 1372 $[M - H^+]$, 526 $[HL]^+$.

	C	H	N
Найдено, %:	63.1;	7.5;	6.2.
Для $C_{72}H_{101}Cl_4N_6O_3RuS$			
вычислено, %:	63.0;	7.4;	6.1.

$[Ru(DMSO)(N-(2-(1H-имидазол-1-ил)пропил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl_4)](N-(2-(1H-имидазолиум-1-ил)пропил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)]$ (11)

Соединение **11** получали аналогично **8** из лиганда **5** (100 мг, 0.2335 ммоль) и комплекса $[Ru(DMSO)_2Cl_4]-(DMSO)_2H^+$ (65 мг, 0.1167 ммоль) в ацетоне (12.0 мл). Выход 89 мг (73.5%), $t_{разл} > 250^\circ C$. МС-ИЭР (m/z): 749 $[M - HL]^+$, 1178 $[M - H^+]$, 428 $[HL]^+$.

	C	H	N
Найдено, %:	44.9;	3.8;	11.7.
Для $C_{44}H_{45}Cl_3N_{10}O_3RuS$			
вычислено, %:	44.8;	3.9;	11.9.

$[Ru(DMSO)(N-(2-(1H-имидазол-1-ил)гексил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl_4)](N-(2-(1H-имидазолиум-1-ил)гексил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)]$ (12)

Соединение **12** получали аналогично **8** из лиганда **6** (150 мг, 0.3190 ммоль) и комплекса $[Ru(DMSO)_2Cl_4]-(DMSO)_2H^+$ (89 мг, 0.1595 ммоль) в ацетоне (17.0 мл). Выход 111 мг (62.1%), $t_{разл} > 250^\circ C$. МС-ИЭР (m/z): 791 $[M - HL]^+$, 1262 $[M - H^+]$, 470 $[HL]^+$.

	C	H	N
Найдено, %:	47.6;	4.4;	10.9.
Для $C_{50}H_{57}Cl_3N_{10}O_3RuS$			
вычислено, %:	47.6;	4.6;	11.1.

$[Ru(DMSO)(N-(2-(1H-имидазол-1-ил)додецил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)Cl_4)](N-(2-(1H-имидазолиум-1-ил)додецил)-1-(2,4-дихлорбензил)-1H-индазол-3-карбоксамид)]$ (13)

Соединение **13** получали аналогично **8** из лиганда **7** (81 мг, 0.1460 ммоль) и комплекса $[Ru(DMSO)_2Cl_4]-(DMSO)_2H^+$ (41 мг, 0.0730 ммоль) в ацетоне (10.0 мл). Выход 81 мг (86.1%), $t_{разл} > 250^\circ C$. МС-ИЭР (m/z): 875 $[M - HL]^+$, 1430 $[M - H^+]$, 554 $[HL]^+$.

	C	H	N
Найдено, %:	52.1;	5.7;	9.7.
Для $C_{62}H_{81}Cl_3N_{10}O_3RuS$			
вычислено, %:	52.0;	5.7;	9.8.

Электрохимические исследования

Приборы и электроды. Регистрацию циклических вольтамперограмм (ЦВА) проводили с помощью цифрового потенциостата-гальваностата IPC-Pro M. Вольтамперограммы регистрировали на фоне 0.5 М $n-Bu_4NBF_4$ в CH_3CN при $20^\circ C$ в трехэлектродной ячейке K0264 MICRO-CELL. Рабочими электродами служили платиновый и стеклоуглеродный, электродом сравнения — хлорсеребряный электрод в насыщенном растворе KCl, вспомогательный электрод платиновый. Ацетонитрил марки “ч.” предварительно перегоняли, собирая фракцию с $t_{кип} = 81-82^\circ C/760$ мм рт. ст. Концентрация растворов исследуемых соединений составляла 10^{-3} моль/л. Кислород из ячейки удаляли продуванием сухого аргона. Все образцы вносили в раствор после полного удаления кислорода из ячейки. Число переносимых электронов определяли путем сравнения с высотой пика окисления ферроцена.

Определение цитотоксичности с использованием МТТ-теста

Клетки культивировали в стандартной среде DMEM (Gibco™), содержащей 5%-ную эмбриональную сыворотку телят (Gibco™) при $37^\circ C$ и в 5%-ном CO_2 . Для определения цитотоксичности клетки рассевали в 96-луночные планшеты (“Eppendorf”, Германия) (7×10^3 клеток в 100 мкл культуральной среды) и инкубировали 24 ч. В день экспериментов готовили серийные разведения комплекса в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вносили полученные растворы в культуру клеток в концентрациях 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78 мкМ. Далее клетки инкубировали в течение 72 ч, затем добавляли 10 мкл раствора реагента МТТ (5 мг/мл) в культуральной среде и инкубировали 50 мин при $37^\circ C/CO_2$ 5% для образова-

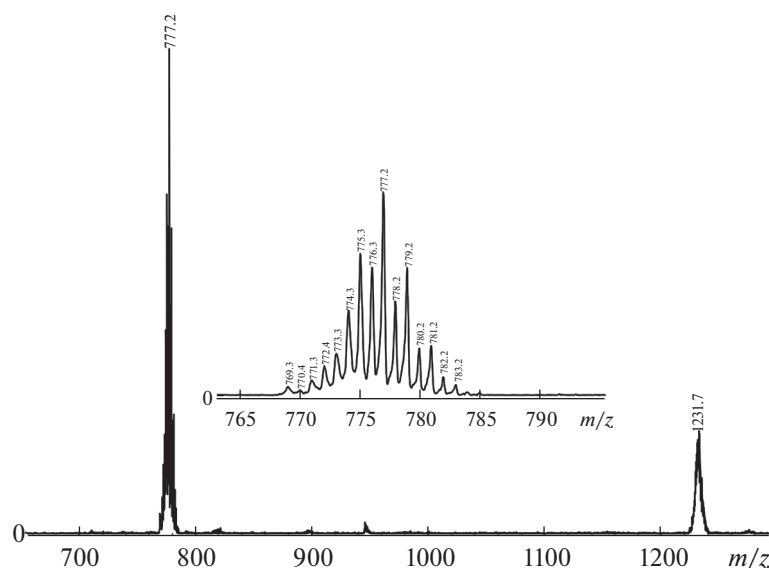


Рис. 4. Масс-спектры комплекса 8.

ния формазана. Среду удаляли, добавляли 100 мкл ДМСО и перемешивали. После полного растворения кристаллов формазана измеряли оптическую плотность содержимого лунок на мультилучном спектрофотометре Zenith 200 rt при длине волны 570 нм. Данные представляли в виде оптической плотности экспериментальных образцов относительно контроля. За 100% принимали оптическую плотность в контроле, где клетки инкубировали в отсутствие комплекса, но в присутствии растворителя (ДМСО).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Новые соединения Ru(III) получены замещением молекул ДМСО в комплексе Ru 1 на имидазольные лиганды, при этом один лиганд координируется, замещая ДМСО во внутренней сфере комплекса, а второй в результате протонирования группы имидазола замещает протонированную молекулу ДМСО во внешней сфере комплекса. Используя полученные ранее модифицированные имидазольные лиганды с различной длиной линкера [49, 50], которые обладают собственными молекулярными мишенями, получили новые полные аналоги соединения-лидера NAMI-A, в которых содержатся два биологически активных органических фрагмента и рутиневый центр (рис. 3). Комплексы выделяли в виде оранжевых порошков, состав полученных соединений подтверждали данными элементного анализа и методом масс-спектрометрии ИЭР.

В масс-спектрах соединений в режиме регистрации отрицательных ионов наблюдаются два сигнала с молекулярной массой, соответствующей предполагаемому аниону и недиссоцииро-

ванному депротонированному комплексу с характерным изотопным распределением рутения, а в режиме регистрации положительно заряженных ионов наблюдается сигнал, который можно отнести к протонированному имидазольному лиганду (рис. 4). Наблюдаемые сигналы полностью соответствуют расчетным по массе и изотопному распределению.

С целью оценить возможность внутриклеточного восстановления была проведена оценка редокс-активности новых комплексов Ru(III). Электрохимическое поведение соединений 8–10 и 11–13 в ацетонитриле было изучено методом циклической вольтамперометрии с использованием платинового и стеклоуглеродного (СУ) рабочих электродов. Показано, что лиганды не проявляют электрохимической активности, а для всех синтезированных комплексов наблюдаются редокс-переходы в анодной и катодной областях. Потенциалы переходов соединений 8–10 и 11–13 приведены в табл. 1 и 2.

Электрохимическое поведение комплексов 8–13 во многом аналогично. В анодной области на платиновом электроде регистрируются одноэлектронные пики диффузионного характера в интервале 1.17–1.28 В для соединений 8–10 и 1.18–1.53 В для 11–13 и в диапазоне 1.17–1.28 В для комплексов 11–13 на СУ-электроде. В случае соединений 8–10 на Pt- и 11–13 на СУ-электродах пики на ЦВА имеют обратимый характер (рис. 5). Очевидно, данные переходы отвечают окислению Ru(III) в Ru(IV):

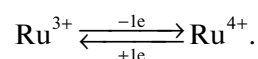


Таблица 1. Редокс-потенциалы комплексов **8–10** (скорость развертки 200 мВ/с, $C = 10^{-3}$ моль/л, Ag/AgCl, фоновый электролит 0.5 М $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$, Pt-электрод, CH_3CN)

Соединение	E^{red} , В	E_1^{ox} , В	E_2^{ox} , В	E_3^{ox} , В
8	–0.65 (необратимо)	0.09/0.1	1.28/1.17	–
9	–0.82 (необратимо)	–	1.27/1.2	1.77
10	–0.59 (необратимо)	0.17/0.1	1.280/1.19	1.9

Таблица 2. Редокс-потенциалы комплексов **11–13**, определенные с помощью стеклоуглеродного (СУ) и Pt-рабочих электродов (скорость развертки 200 мВ/с, $C = 10^{-3}$ моль/л, фоновый электролит 0.5 М $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$, Ag/AgCl)

Соединение	СУ-электрод			Pt-электрод		
	E_1^{red} , В	E_1^{ox} , В	E_2^{ox} , В	E_1^{red} , В	E_1^{ox} , В	E_2^{ox} , В
11	–0.27/–0.43	0.19/0.11	1.27/1.18	–0.12/–0.24	0.33/0.04	1.48/1.17*
12	–0.29/–0.43	0.17/0.10	1.26/1.17	–0.8/–0.32	0.26/0.10	1.33/1.18*
13	–0.33/–0.48	0.27/0.10	1.28/1.13		0.46/0.06	1.53/1.21*

* Пик на обратном скане.

Кроме того, в анодной области ЦВА для всех полученных соединений наблюдаются квазиобратимые пики низкой интенсивности в области от 40 до 460 мВ (рис. 6). Согласно данным [51], этот пик может быть обусловлен редокс-переходом Ru(II) в Ru(III) с измененным лигандным окружением (возможна замена одного или двух атомов хлора на молекулу растворителя).

В катодной области потенциалов для соединений **11–13** наблюдаются одноэлектронные пики в интервале от –80 до –310 мВ при измерениях на платиновом электроде и от –135 до –410 мВ при измерениях на СУ-электроде соответственно. Данные значения потенциала, согласно литера-

турным данным, соответствуют процессу восстановления Ru(III) в Ru(II) [50–53]. Квазиобратимый характер перехода (разница потенциалов между катодным и анодным пиками составляет $\Delta E = 150\text{--}260$ мВ) свидетельствует об изменении геометрии комплексов. В случае комплексов **8–10** восстановление протекает необратимо при более отрицательных потенциалах (в интервале от –0.59 до –0.82 В), что свидетельствует о протекании быстрой химической стадии, следующей за переносом электрона.

На основании данных, полученных методом ЦВА, можно сделать вывод, что длина углеводородного спейсера в лиганде незначительно ска-

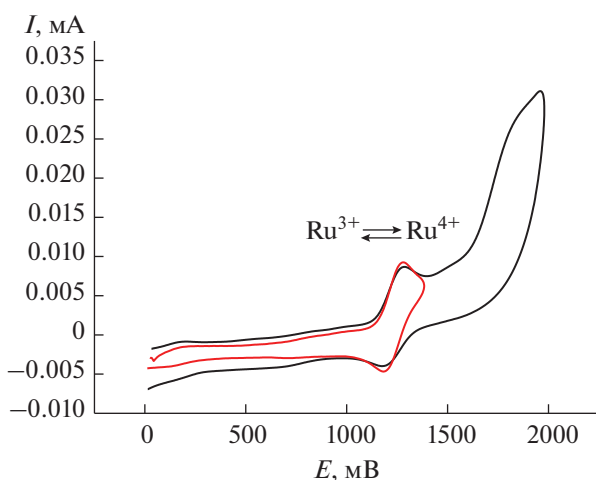
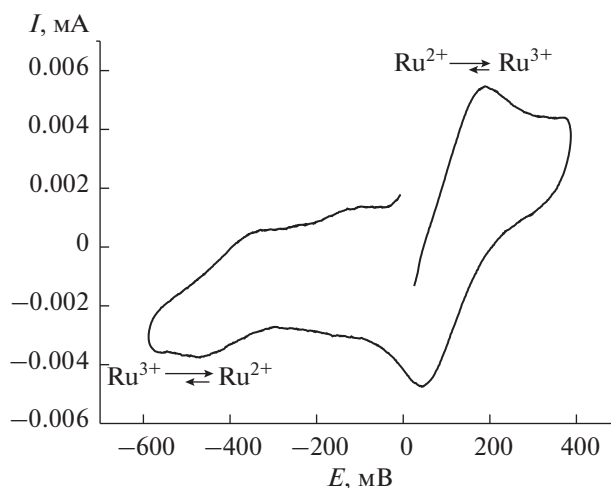
**Рис. 5.** ЦВА соединения **10** на платиновом электроде ($C = 10^{-3}$ моль/л, скорость развертки 200 мВ/с, Ag/AgCl, фон 0.5 М $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$, CH_3CN).**Рис. 6.** ЦВА комплекса **11** на СУ-электроде ($C = 10^{-3}$ моль/л, скорость развертки 200 мВ/с, Ag/AgCl, фон 0.5 М $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$, CH_3CN).

Таблица 3. Значения цитотоксичности для комплексов **8–10** и **11–13** – аналогов NAMI-A

Соединение	Линкер, <i>n</i>	IC ₅₀ , мкМ			
		A549	НСТ116	MCF7	SW480
Цисплатин		20.1 ± 1.9*	9.7 ± 4.5	15.2 ± 5*	17.6 ± 5*
Бексаротен		85 ± 9*	–	67 ± 13*	80 ± 10*
8	3	0.5 ± 0.1	27.1 ± 1.1	40.1 ± 6.1	52.8 ± 4.4
9	6	>100	>100	>100	>100
10	8	>100	>100	>100	>100
Лонидамин		>90*	–	30 ± 10*	>90*
11	3	78.6 ± 4.7	>100	39.9 ± 1.6	52.5 ± 9.8
12	6	67.4 ± 1.9	73.9 ± 10.9	32.76 ± 0.23	28.0 ± 5.5
13	12	66.9 ± 13.5	60.8 ± 3.2	16.3 ± 3.1	16.5 ± 1.7

* Данные [43].

зывается на значениях редокс-потенциалов. Легкость восстановления комплексов указывает на перспективность их использования в качестве противоопухолевых соединений, механизм действия которых основан на активации реакцией восстановления атома металла.

Оценка антипролиферативной активности изучена методом МТТ в экспериментах *in vitro*. Для соединений **8–13** определена концентрация полумаксимального ингибирования (IC₅₀) на клетках аденокарциномы толстой кишки человека SW480, аденокарциномы молочной железы человека MCF7, аденокарциномы легкого человека A549 и рака толстой кишки человека НСТ116 (табл. 3). Оценку цитотоксичности проводили при сравнении с исходными органическими соединениями: бексаротеном, лонидамином, а также с клинически используемым цисплатином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе получены новые координационные соединения рутения с двумя биологически активными органическими фрагментами (полные аналоги противоопухолевого соединения NAMI-A), изучены их редокс-свойства и определены значения *in vitro* цитотоксичности соединений на клеточных линиях рака человека. Показано, что соединение **8**, в состав которого входит фрагмент бексаротена, перспективно для химиотерапии аденокарциномы легкого, а соединение **13**, содержащее лонидамин, – для химиотерапии аденокарциномы толстой кишки и аденокарциномы молочной железы человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 19-33-90069) и РНФ (№ 19-13-00084, электрохимические исследования).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Siddik Z.H. // *Oncogene*. 2003. V. 22. № 47. P. 7265. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206933>
2. Wang D., Lippard S.J. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2005. V. 4. № 4. P. 307. <https://doi.org/10.1038/nrd1691>
3. Whiteside M.A., Piyathilake C.J., Bushell T.M. et al. // *Nutrition and Cancer*. 2006. V. 54. № 2. P. 274. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5402_14
4. Abu-Surrah A S., Kettunen M. // *Curr. Med. Chem.* 2006. V. 13. № 11. P. 1337. <https://doi.org/10.2174/092986706776872970>
5. Hannon M.J. // *Pure Appl. Chem.* 2007. V. 79. № 12. P. 2243. <https://doi.org/10.1351/pac200779122243>
6. Florea A.-M., Büsselberg D. // *Cancers*. 2011. V. 3. № 1. P. 1351. <https://doi.org/10.3390/cancers3011351>
7. Wilson J.J., Lippard S.J. // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. № 8. P. 4470. <https://doi.org/10.1021/cr4004314>
8. Giacchetti S., Perpoint B., Zidani R. et al. // *J. Clin. Oncol.* 2000. V. 18. № 1. P. 136. <https://doi.org/10.1200/jco.2000.18.1.136>
9. Galanski M., Jakupec M.A., Keppler B.K. // *Curr. Med. Chem.* 2005. V. 12. № 18. P. 2075. <https://doi.org/10.2174/0929867054637626>
10. Shpakovsky D.B., Shtil A.A., Kharitonashvili E.V. et al. // *Metallomics*. 2018. V. 10. № 3. P. 406. <https://doi.org/10.1039/C7MT00286F>
11. Simpson P.V., Desai N.M., Casari I. et al. // *Future Med. Chem.* 2019. V. 11. № 2. P. 119. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0248>
12. Gonchar M.R., Matnurov E.M., Burdina T.A. et al. // *J. Organomet. Chem.* 2020. V. 919. P. 121312. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121312>

13. Milaeva E.R., Tyurin V.Y. // *Pure Appl. Chem.* 2017. V. 89. № 8. P. 1065.
<https://doi.org/10.1515/pac-2016-1130>
14. Jakupec M.A., Arion V.B., Kapitzka S. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005. V. 43. № 12. P. 595.
<https://doi.org/10.5414/cpp43595>
15. Rademaker-Lakhai J.M., van den Bongard D., Pluim D. et al. // *Clin. Cancer Res.* 2004. V. 10. № 11. P. 3717.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-03-0746>
16. Lentz F., Drescher A., Lindauer A. et al. // *Anti-Cancer Drugs.* 2009. V. 20. № 2. P. 97.
<https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e328322fbc5>
17. Henke M.M., Richly H., Drescher A. et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. V. 47. № 1. P. 58.
<https://doi.org/10.5414/cpp47058>
18. Vadori M., Pacor S., Vita F. et al. // *J. Inorg. Biochem.* 2013. V. 118. P. 21.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2012.09.018>
19. Bergamo A., Gagliardi R., Scarcia V. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. V. 289. № 1. P. 559.
20. Hartinger C.G., Jakupec M.A., Zorbas-Seifried S. et al. // *Chem. Biodiversity.* 2008. V. 5. № 10. P. 2140.
<https://doi.org/10.1002/cbdv.200890195>
21. Pieper T., Borsky K., Keppler B.K. // *Metallopharmaceuticals I: DNA Interactions* / Eds. Clarke M.J., Sadler P.J. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999. 199 p.
https://doi.org/10.1007/978-3-662-03815-4_7
22. Nazarov A.A., Hartinger C.G., Dyson P.J. // *J. Organomet. Chem.* 2014. V. 751. P. 251.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.09.016>
23. Sava G., Gagliardi R., Bergamo A. et al. // *Anticancer Res.* 1999. V. 19. № 2a. P. 969.
24. Zorzet S., Bergamo A., Cocchietto M. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000. V. 295. № 3. P. 927.
25. Vacca A., Bruno M., Bocciarelli A. et al. // *Br. J. Cancer* 2002. V. 86. № 6. P. 993.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600176>
26. Pluim D., van Waardenburg R.C.A.M., Beijnen J.H. et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2004. V. 54. № 1. P. 71.
<https://doi.org/10.1007/s00280-004-0773-6>
27. Kapitzka S., Pongratz M., Jakupec M.A. et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2005. V. 131. № 2. P. 101.
<https://doi.org/10.1007/s00432-004-0617-0>
28. Galanski M., Arion V.B., Jakupec M.A. et al. // *Curr. Pharm. Des.* 2003. V. 9. № 25. P. 2078.
<https://doi.org/10.2174/1381612033454180>
29. Kapitzka S., Jakupec M.A., Uhl M. et al. // *Cancer Letters.* 2005. V. 226. № 2. P. 115.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.01.002>
30. Heffeter P., Pongratz M., Steiner E. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005. V. 312. № 1. P. 281.
<https://doi.org/10.1124/jpet.104.073395>
31. Barnes K.R., Kutikov A., Lippard S. J. // *Chem. Biol.* 2004. V. 11. № 4. P. 557.
<https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2004.03.024>
32. Ang W.H., Khalaila I., Allardyce C.S. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. V. 127. № 5. P. 1382.
<https://doi.org/10.1021/ja0432618>
33. Dhar S., Liu Z., Thomale J. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 2008. V. 130. № 34. P. 11467.
<https://doi.org/10.1021/ja803036e>
34. Mukhopadhyay S., Barnés C.M., Haskell A. et al. // *Bioconjug. Chem.* 2008. V. 19. № 1. P. 39.
<https://doi.org/10.1021/bc070031k>
35. Pathak R.K., Marrache S., Choi J.H. et al. // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014. V. 53. № 7. P. 1963.
<https://doi.org/10.1002/anie.201308899>
36. Neumann W., Crews B.C., Sárosi M.B. et al. // *ChemMedChem.* 2015. V. 10. № 1. P. 183.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201402353>
37. Awuah S.G., Zheng Y.-R., Bruno P.M. et al. // *J. Am. Chem. Soc.* 2015. V. 137. № 47. P. 14854.
<https://doi.org/10.1021/jacs.5b10182>
38. Suntharalingam K., Song Y., Lippard S.J. // *Chem. Commun.* 2014. V. 50. № 19. P. 2465.
<https://doi.org/10.1039/C3CC48740G>
39. Agonigi G., Riedel T., Zacchini S. et al. // *Inorg. Chem.* 2015. V. 54. № 13. P. 6504.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b00802>
40. Raveendran R., Braude J.P., Wexselblatt E. et al. // *Chem. Sci.* 2016. V. 7. № 3. P. 2381.
<https://doi.org/10.1039/C5SC04205D>
41. Nosova Y.N., Foteeva L.S., Zenin I.V. et al. // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2017. V. 2017. № 12. P. 1785.
<https://doi.org/10.1002/ajic.201600857>
42. Kenny R.G., Marmion C. // *Chem. Rev.* 2019. V. 119. № 2. P. 1058.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00271>
43. Okulova Y.N., Zenin I.V., Shutkov I.A. et al. // *Inorg. Chim. Acta.* 2019. V. 495. P. 119010.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119010>
44. Ang W.H., De Luca A., Chapuis-Bernasconi C. et al. // *ChemMedChem.* 2007. V. 2. № 12. P. 1799.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.200700209>
45. Ang W.H., Parker L.J., De Luca A. et al. // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009. V. 48. № 21. P. 3854.
<https://doi.org/10.1002/anie.200900185>
46. Nazarov A.A., Gardini D., Baquie M. et al. // *Dalton Trans.* 2013. V. 42. № 7. P. 2347.
<https://doi.org/10.1039/C2DT31936E>
47. Ji L., Zheng W., Lin Y. et al. // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. V. 77. P. 110.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.062>
48. Zheng W., Zhao Y., Luo Q. et al. // *Sci. China: Chem.* 2016. V. 59. № 10. P. 1240.
<https://doi.org/10.1007/s11426-016-0178-7>
49. Nosova Y.N., Karlov D.S., Pisarev S.A. et al. // *J. Organomet. Chem.* 2017. V. 839. P. 91.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.03.031>
50. Носова Ю.Н. Дис. ... канд. хим. наук. М., 2017. 171 с.
51. Reisner E., Arion V.B., Guedes da Silva M.F.C. et al. // *Inorg. Chem.* 2004. V. 43. № 22. P. 7083.
<https://doi.org/10.1021/ic049479c>
52. Schluga P., Hartinger C.G., Egger A. et al. // *Dalton Trans.* 2006. № 14. P. 1796.
<https://doi.org/10.1039/B511792E>
53. Reisner E., Arion V.B., Keppler B.K. et al. // *Inorg. Chim. Acta.* 2008. V. 361. № 6. P. 1569.
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2006.12.005>