

DOI: 10.30906/0023-1134-2019-53-1-8-16
© Коллектив авторов, 2019

А. С. Критченков^{1,2}, Я. М. Станишевский², Ю. А. Скорик^{1,3,*}

ДИЗАЙН И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ

¹ ФГБУН "Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук", Россия, 199004, Санкт-Петербург, Большой пр. В. О., д. 31.

² ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

³ ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова", Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

* факс: +7 (812) 328 68 69; e-mail: yury_skorik@mail.ru

В обзоре приведены важнейшие достижения в области дизайна противоопухолевых комплексов платины за последние 5 лет. Особое внимание уделено нетрадиционным противоопухолевым соединениям платины (комплексам *транс*-конфигурации, комплексам Pt^{IV}, комплексам с S- и P-донорными лигандами, полиядерным комплексам).

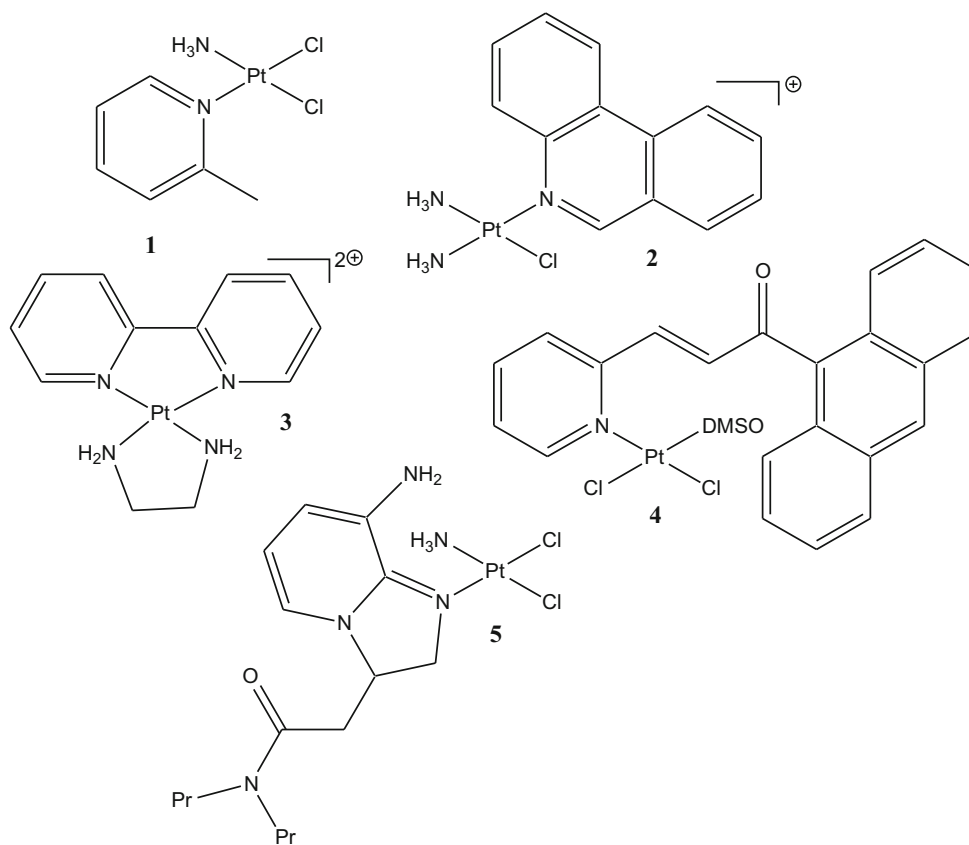
Ключевые слова: комплексы платины; противоопухолевая активность.

Современный арсенал химиопрепаратов для лечения онкологических заболеваний включает целый ряд комплексных соединений платины, к которым относятся *цис*-диамминдихлороплатина(II) (цисплатин), *цис*-дигидроксидамииндихлороплатина(II) (платин), (циклобутан-1,1-дикарбоксилато)диаминплатина(II) (карбоплатин), [(1*R*,2*R*)-1,2-циклогександиамин-*N,N'*]-[оксалато(2)-O,O']платина(II) (оксалиплатин). Серьезным ограничением при лечении злокачественных опухолей с помощью препаратов платины является их высокая нейротоксичность, нефротоксичность и ототоксичность.

Цисплатин — исторически первый и наиболее изученный из применяемых в клинической практике препаратов платины. Существует большое количество аналогов цисплатина, которые также имеют аминный лиганд, отвечающий за структуру образующегося при взаимодействии с ДНК аддукта, и уходящий галогенидный лиганд, оказывающий влияние на внутритканевое и внутриклеточное распределение комплексов платины. Аминный лиганд в таком комплексе прочно связан с металлоцентром, а уходящие лиганды связаны с платиной лабильно. Относительно высокая концентрация хлорид-ионов в цитоплазме препятствует замещению хлорида в цисплатине на воду. Однако в клеточном ядре, где концентрация хлорид-ионов существенно ниже, происходит замещение хлорида в цисплатине на воду, в результате чего образуются заряженные аквакомплексы. Далее происходит встраивание платинового комплекса в ДНК посредством координации платины через атомы N азотистых оснований. Расстояние между сшиваемыми платиной N7-смежных гуанинов или гуанина и аденина в одной нити ДНК хорошо соответствует геометрии именно *цис*-изомера, в обоих случаях это расстояние составля-

ет около 3,3 Å. Другие подходы в дизайне противоопухолевых комплексов платины заключаются в создании комплексов Pt^{IV} или использовании лигандов с отличными от N донорными атомами (например, O, S и P). В "платиновой" химиотерапии опухолевых заболеваний развиваются новые направления: фотовосстановление нетоксичных комплексов Pt^{IV} до соответствующих цитотоксичных комплексов Pt^{II} с помощью УФ или видимого света непосредственно в опухоли, а также электрохимиотерапия, которая основана на повышении проницаемости клеток для комплексов Pt^{II} с помощью импульсного электрического поля высокого напряжения [1]. Преимущества этих методов заключаются в их простоте, малой продолжительности сеансов лечения, низких дозах лекарственных средств и значительном уменьшении нежелательных эффектов [2].

Многочисленные исследования цисплатина и его аналогов показали, что они весьма схожи не только в противоопухолевой эффективности, но и в резистентности опухолевых клеток к этим соединениям. Цисплатин и его аналоги образуют практически идентичные аддукты с ДНК. Основываясь на данных о строении цисплатина и его противоопухолевой активности, исследователи стремились получить новые *цис*-комплексы Pt^{II}, которые имеют более высокую противоопухолевую активность в сравнении с *транс*-комплексами. Однако факторы, определяющие цитотоксичность, не всегда следуют соотношениям структура — активность (SAR), в которых предполагается: (i) *цис*-конфигурация N-лигандов, (ii) наличие атома водорода при координирующемся атоме N и (iii) наличие легко уходящих лигандов — хлоридных или карбоксилатных. Так, получены *транс*-комплексы Pt^{II}, многоядерные комплексы платины, обладающие выраженной противоопухолевой активностью.



В данном обзоре мы сосредоточимся на традиционных и нетрадиционных с точки зрения SAR комплексах платины и проиллюстрируем стратегии, используемые в дизайне новых противоопухолевых соединений платины. Подходы к синтезу платиновых комплексов подробно освещены в недавнем обзоре [3].

Комплексы Pt^{II} с монодентатными *N*-лигандами

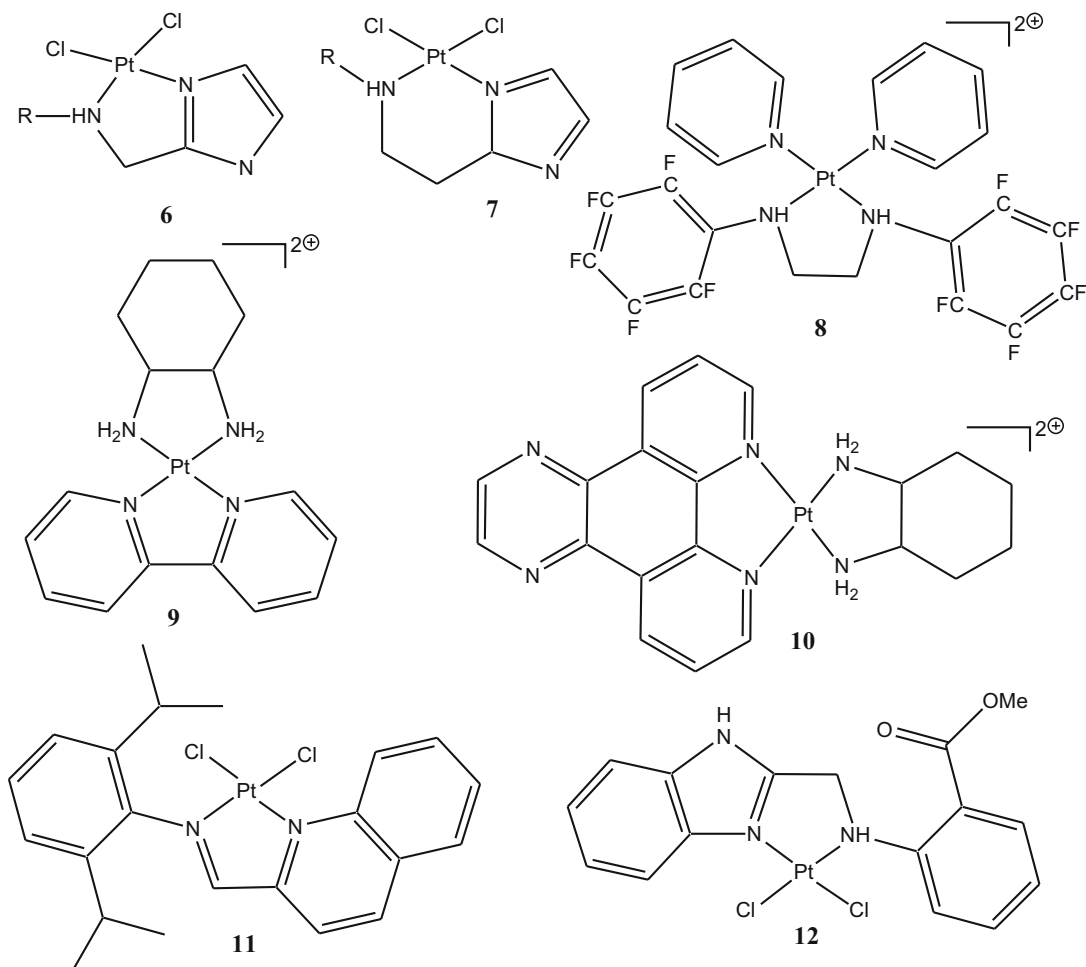
После открытия цисплатина началось интенсивное исследование платиновых комплексов в отношении их противоопухолевой активности. Первое направление в дизайне противоопухолевых соединений платины заключалось в создании аналогов цисплатина, причем данное направление до сих пор не потеряло своей актуальности [4]. Целью синтеза пространственно-затрудненных комплексов платины данного класса было получение соединений, для которых характерна значительно меньшая токсичность и высокая активность в отношении устойчивых к цисплатину опухолей. Один из таких комплексов (**1**) получен заменой одного из аммиачных лигандов в цисплатине на пиридиновый. Оказалось, что комплекс **1** обладает выраженным цитотоксическим действием по отношению к цисплатин-устойчивым линиям клеток лейкемии. Комплекс **1** связывается с ДНК монофункционально, блокируя при этом процесс транскрипции. Процесс репарации ДНК, поврежденной комплексом **1**, протекает значительно сложнее по сравнению с поврежденной цисплатином ДНК [5]. Данное направление в дизайне противоопухолевых платиновых комплексов получило широкое развитие, получен ряд структурных аналогов цисплатина с пиримидиновыми, пуриновыми, пиперидиновыми и другими гетероциклическими лигандами.

В частности, выявлены весьма перспективные комплексы **2** и **3**, обладающие высокой активностью в отношении цисплатин-устойчивых линий раковых клеток [6]. Развитие данного подхода позволило получить высокоэффективные комплексы платины с пирозинкарбоксамидным лигандом. Такие соединения проявляют высокую активность в отношении карциномы Эрлиха *in vivo* [7]. Также в рамках данного направления были получены комплексы с *N*-гетероциклическими карбенами и показана их эффективность в отношении рака яичников в экспериментах *in vivo* [8].

Ещё одно направление в дизайне аналогов цисплатина представлено комплексами с лигандами, обеспечивающими адресную доставку соединения к фармакологической мишени (например, комплексы **4**, **5**). Соединение **4** представляет собой пример *цис*-комплекса с монодентатным *N*-лигандом на основе антрацена для адресной доставки благодаря сродству лиганда к периферическому бензодиазепиновому рецептору (PBR) опухолевых клеток. Этот комплекс быстро связывается с ДНК и проявляет высокую активность в отношении цисплатин-устойчивых линий карциномы яичника человека. Комплекс **5** также проявляет высокую противоопухолевую активность; адресная доставка комплекса осуществляется благодаря лиганду, обладающему высоким сродством к транслокационному белку (TspO) PBR опухолевых клеток [9, 10].

Комплексы Pt^{II} с бидентатными *N*-лигандами

Для исключения возможности *цис-транс*-изомеризации, которая может происходить в комплексах с монодентатными лигандами, получены комплексы платины с бидентатными хелатирующими *N*-лигандами.



В частности, сообщалось о синтезе высокоактивных в отношении HeLa соединений **6** и **7**, для которых характерна *цис*-конфигурация и исключена возможность *цис-транс*-изомеризации благодаря наличию бидентатного *N*-лиганда [11]. Комплексы Pt^{II} [(Py)₂Pt{N(C₆F_{5-n}Y_n)CH₂}₂] (**8**, Y = H, I, n = 0, 1) также проявили активность *in vitro* и *in vivo* в отношении линий клеток карциномы кишечника HT 29 и BE. Эти соединения характеризуются высокой цитотоксичностью, фрагмент [Pt(Py)₂]²⁺ связывается с ДНК опухолевых клеток аналогично цисплатину [11].

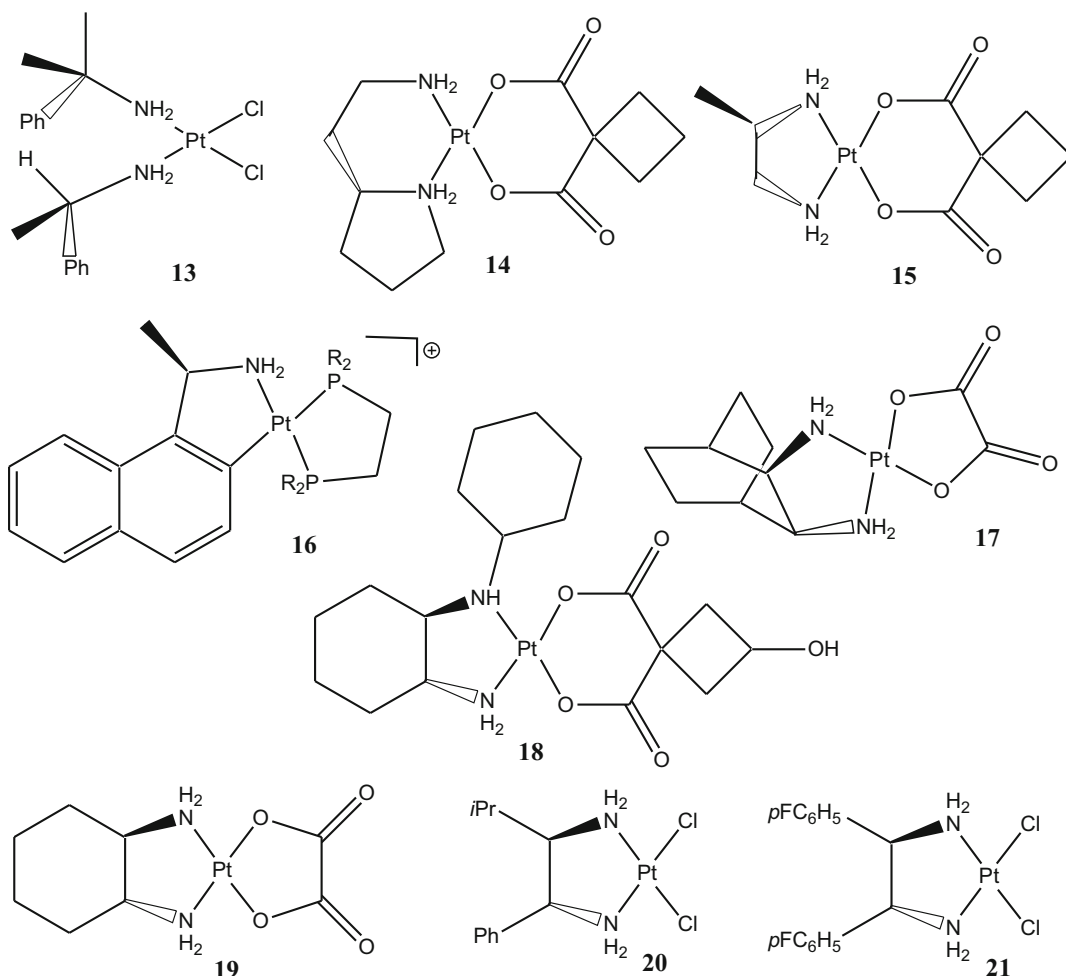
Комплексы на основе 2,2-дипиридила (**9**) и его производных (**10**), для которых невозможна *цис-транс*-изомеризация, также характеризуются высокой цитотоксичностью [6]. Комплексы типа **11** с иминохинолиновыми лигандами оказались высокоэффективными в отношении линий опухолей кишечника и молочной железы человека [13]. Высокая цитотоксичность по отношению к карциноме печени и кишечника человека обнаружена для комплекса **12** с бензимидазольным лигандом [14]. Использование такого бидентатного лиганда, как бипиридин, позволило получить новые комплексы Pt^{II}, проявившие высокую активность по отношению к раку легкого в экспериментах *in vivo* [15].

Комплексы Pt^{II} с асимметричными лигандами

Подавляющее большинство исследований противоопухолевой активности хиральных координационных

соединений платины сосредоточено на изучении комплексов с хиральными монодентатными первичными аминами. Это связано с тем, что противоопухолевая активность *цис*-комплексов платины с первичными аминами, как правило, значительно превышает активность комплексов с вторичными аминами [16]. Например, комплекс **13** с хиральным монодентатным фенилэтиламинным лигандом сравним по противоопухолевой активности с цисплатином [17].

В дизайне хиральных противоопухолевых комплексов платины также использовались различные энантимерно чистые бидентатные *N*-лиганды (соединения **6**, **14**, **15**). Зачастую энантимеры обладают различными цитотоксическими свойствами. Например, комплекс **14**, содержащий *S*-энантиомер, обладает цитотоксическим эффектом, а комплекс с энантиомером противоположной конфигурации не проявляет цитотоксической активности [17]. Циклометаллированные хиральные лиганды также использовались в дизайне противоопухолевых комплексов платины. Например, комплекс **16** с 1-(1-нафтил)этиламинным лигандом оказался на два порядка более активным в отношении линии рака кишечника HCT-116, чем цисплатин [18]. Недавно получены комплексы с хиральным бидентатным лигандом *транс*-бицикло[2.2.2]октан-7*R*,8*R*-диамином (**17**), которые оказались высокоэффективны в отношении устойчивой к цисплатину линии SGC7901/CDDP [19].



Весьма активными в отношении клеточных линий MCF-7 и A549 оказались комплексы с *N*-моноалкил-1*R*,2*R*-диаминоциклогексановым лигандом. Одним из наиболее перспективных оказался комплекс **18**, для которого характерна крайне низкая нефротоксичность и отсутствие перекрестной резистентности с цисплатином [20]. В целом, комплексы платины на основе диаминоциклогексана занимают ведущую позицию по числу синтезированных соединений среди комплексов платины с хиральными лигандами и зарекомендовали себя как высокоэффективные противоопухолевые соединения [21, 22]. О важности изучения хиральных комплексов платины говорит тот факт, что один из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов, использующихся в клинической практике, — оксалиплатин (**19**) — представляет собой оксалатный комплекс Pt^{II} с хиральным диаминоциклогексановым лигандом.

Недавно полученные комплексы **20** и **21** на основе замещенного хирального этилендиамина в экспериментах *in vivo* продемонстрировали более выраженную противоопухолевую активность, чем цисплатин [23]. Комплексы на основе хирального 1,2-диаминоциклопентана также обладают цитотоксичностью в отношении линии клеток лейкемии L1210 [24]. Дальнейшая разработка этой тематики привела к получению высокоэффективного в отношении аденокарциномы толстого кишечника *in vivo* комплекса Pt^{II} с хираль-

ным лигандом (1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-*N*-1,*N*'-(1,4-фенилен-бис(метиле))дициклогексан-1,2-диамином [25].

транс-Комплексы Pt^{II}

Открытие некоторых *транс*-комплексов платины с выраженной цитотоксичностью вступило в некоторое противоречие с устоявшимися правилами SAR. Цитотоксичность платиновых *транс*-комплексов не подчиняется закономерностям, которые характерны для цисплатина и его аналогов. Изомеризация *транс*-соединения в активный *цис*-изомер *in vivo* могла бы объяснить наблюдаемую активность *транс*-изомера, однако во многих случаях *цис*-изомеры оказались значительно менее активны, чем соответствующие *транс*-изомеры. Кроме того, зачастую *транс*-изомеры эффективны в отношении цисплатин-устойчивых опухолевых клеток. Например, комплекс **22** с 4-гидроксиметилпиридиновым лигандом и аммиаком в *транс*-конфигурации образует больше сшивок с ДНК, чем соответствующий *цис*-изомер [26].

Синтезирован ряд *транс*-комплексов с диметилсульфоксидом и оценена их противоопухолевая активность. Наиболее эффективным в отношении устойчивых к цисплатину линий оказался комплекс **23** [27]. Комплексы *транс*-конфигурации с тиазольным лигандом (например, **24**) также характеризуются высокой противоопухолевой активностью [28]. Используя реакции диполярного циклоприсоединения нитронов к нитрилам в комплексах Pt^{II}, получен ряд *транс*-ком-

плексов **25** с оксадиазолиновыми и дигидропиразолопятиазольными лигандами [29 – 32], некоторые из которых характеризуются высокой противоопухолевой активностью, которая значительно превышает активность цисплатина. В дизайне *транс*-комплексов Pt^{II} также были использованы *N*-гетероциклические карбены [33], циклические пептиды [34] и гидроксалилпиридиновые лиганды [35, 36].

Следует отметить, что сложная структура лиганда не обязательно является важным фактором в противоопухолевой активности. Например, были получены весьма простые в структурном отношении *транс*-комплексы [PtCl₂(3-гидроксиэтилпиридин)₂], проявившие в отношении рака яичника в 5 раз большую эффективность *in vivo*, чем цисплатин [37].

Таким образом, стратегия дизайна цитотоксических соединений платины, основанная на синтезе *транс*-комплексов, получила в последние годы широкое развитие и стала ведущей в направлении синтеза нетрадиционных противоопухолевых комплексов платины, что вызвало определенную переоценку правил SAR [26].

Водорастворимые комплексы Pt^{IV}

Низкая растворимость и низкая биодоступность не позволяют использовать цисплатин *per os*. К настоящему времени получен ряд водорастворимых соединений Pt^{IV}, обладающий противоопухолевой активностью. Такие вещества имеют важное клиническое преимущество, связанное с возможностью лечения в амбулаторных условиях, что значительно снижает финансовые расходы на госпитализацию.

Комплексы Pt^{IV} кинетически более инертны в реакциях лигандного замещения, чем соответствующие комплексы Pt^{II}. Для активации противоопухолевого действия комплексов Pt^{IV} необходимо их восстановление в соответствующие комплексы Pt^{II} [38]. Поэтому для рационального дизайна новых комплексов Pt^{IV} необходимо знание взаимосвязи между структурой комплексов и их способностью к восстановлению. Для комплексов Pt^{IV} на основе этилендиамина показано, что их способность к восстановлению в комплексы Pt^{II} зависит от природы аксиального лиганда. Скорость восстановления комплексов Pt^{IV} коррелирует с электроакцепторным влиянием аксиального лиганда и увеличивается в ряду OH < ОСОСН₃ < Cl < ОСОСF₃ [39].

Важнейшим направлением в дизайне противоопухолевых комплексов Pt^{IV} является создание и исследование комплексов, содержащих карбоксилатные и аминные лиганды. Например, комплекс **26** с малонатной уходящей группой и 1,4-диаминобутановым лигандом, образующим семичленный хелатный цикл с металлоцентром, проявляет высокую активность по отношению к линиям раковых клеток HL-60, НСТ 116, НСТ 15, SK-BR-3, MCF7, MDA-MB231, L1210. Этот комплекс хорошо растворяется в воде, а его противоопухолевой эффект в 2 – 4 раза выше, чем у цисплатина [40]. Введение в координационную сферу малонатного лиганда, амминных лигандов и 2 монодентатных

карбоксильных лигандов привело к созданию новых активных соединений. Например, комплекс **27** оказался высокоэффективным по отношению к раку яичника CH1, легкого A549 и карциноме кишечника SW480 [41].

Несмотря на то, что дикарбоксилатные комплексы Pt^{IV} общей формулы *цис, транс, цис*-[(OCOR¹)-(NH₃)(RNH₂)PtCl₂] значительно более активны *in vitro* по отношению к линиям HeLa, чем цисплатин, однако они оказались менее активны, чем цисплатин в экспериментах на мышах Balb/c *in vivo* [42]. Восстановление этих комплексов Pt^{IV} с потерей аксиальных лигандов происходит слишком быстро *in vivo* и влечет за собой потерю липофильности.

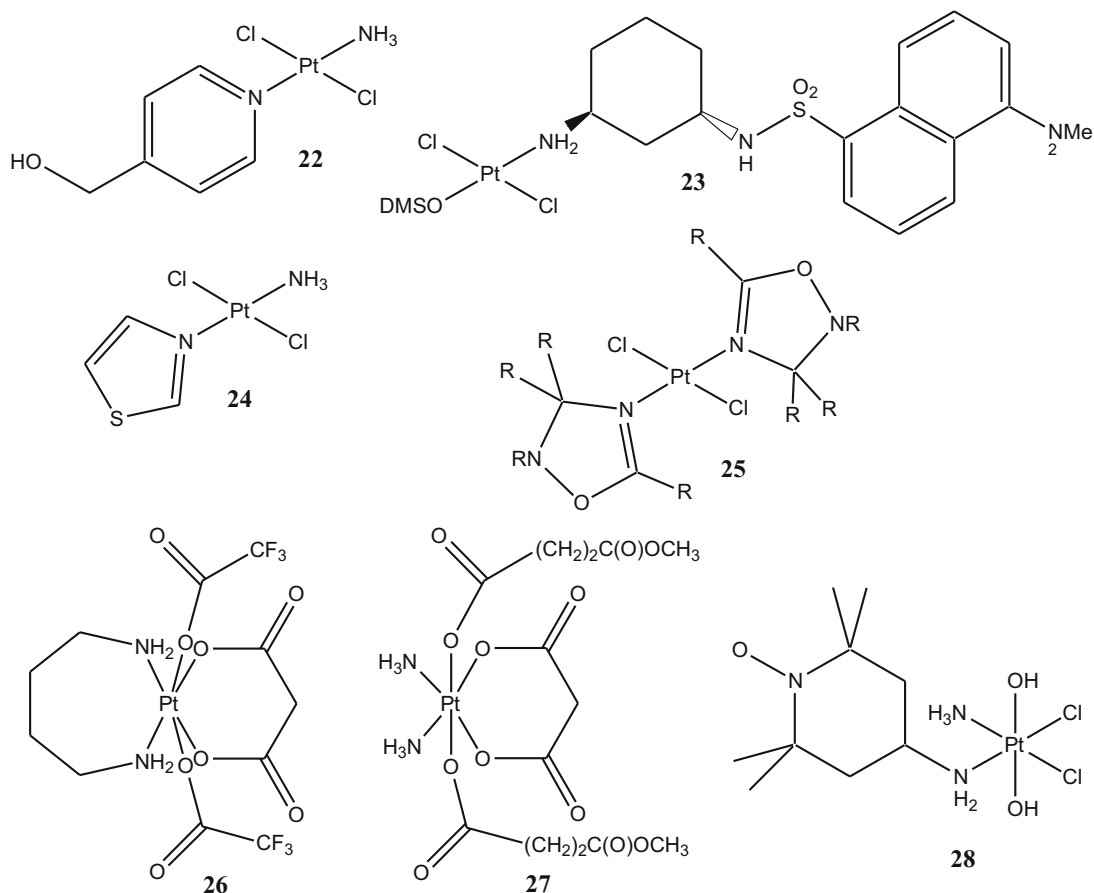
В последнее время развивается дизайн комплексов Pt^{IV}, которые могут быть фотовосстановлены облучением видимым светом в цитотоксичные комплексы Pt^{II} внутри опухоли. К таким высокоактивным *in vivo* комплексам относятся *цис, транс, цис*-[Pt(N₃)₂(OH)₂-(NH₃)₂], *цис, транс*-[Pt(en)(N₃)₂(OH)₂], *транс, транс, транс*-[Pt(N₃)₂(OH)₂(NH₃)(Py)] и родственные им диазокомплексы, содержащие метиламин, этиламин, пиколин и тиазол, которые восстанавливаются облучением светом в соответствующие комплексы Pt^{II} с потерей 2 азидных лигандов, после чего происходит их связывание с ДНК [43].

Новым весьма перспективным направлением в дизайне противоопухолевых комплексов Pt^{IV} является создание комплексов с аминитроксильными лигандами, которые стоят особняком от классических платиновых комплексов с алкиламинами. Аминитроксильные комплексы активны по отношению к линиям HeLa, H1299 и MCF7. В частности, скорость развития резистентности лейкемии P388 к комплексу **28** в 2,5 раза ниже аналогичного показателя для цисплатина [44]. Кроме того, описано усиление противоопухолевой активности при одновременном применении низких доз цисплатина и аминитроксильных комплексов Pt^{IV}, что объясняется антиоксидантными свойствами нитроксильного фармакофора и способностью этих комплексов вызывать р53-независимую гибель опухолевых клеток [44]. В последнее время также были синтезированы высокоактивные комплексы шестикоординационной Pt^{IV} с 2-(2-пропенил)октаноатным лигандом [45], а также оригинальной структуры гибридные индометацин-биотиновые комплексы Pt^{IV} [46].

Несмотря на то, что дизайну противоопухолевых соединений на основе Pt^{IV} посвящено относительно небольшое количество работ, развитие этого направления в последние годы позволило открыть новые высокоэффективные водорастворимые комплексы Pt^{IV} и подтвердить противоопухолевый эффект комплексов Pt^{II}, в которые восстанавливаются соответствующие соединения Pt^{IV}.

Комплексы Pt^{II} с P- и S-лигандами

Замещение лигандов в цисплатине на аминофосфорные приводит к созданию комплексов, эффективно взаимодействующих с тимином ДНК и образующих прочные шивки. Фосфиновые комплексы обычно хо-



рошо растворимы в воде, несмотря на наличие фенольных групп. Главным направлением в разработке таких нетрадиционных противоопухолевых соединений платины явилось создание комплексов, содержащих вместе N- и P-лиганды. Например, выраженная цитотоксичность в отношении линии раковых клеток K562 характерна для комплекса **29**, содержащего трифенилфосфиновые и *N*-метилтиминовый лиганды [47], а соединение **30** и ряд его структурных аналогов проявляют высокую активность по отношению к устойчивым к цисплатину линиям [48].

Многие платиновые комплексы, содержащие фосфонаты, проявили высокую противоопухолевую, противовирусную и антибактериальную активность [49]. Комплексы типа **31** с аминифосфонатными эфирами хорошо растворимы в воде и характеризуются высокой активностью в отношении линий опухолевых клеток MG-63, SK-OV-3, HepG2, BEL-7404 [50]. Исследования платиновых комплексов с аминобисфосфонатами подтвердили их активность *in vivo* в отношении костных опухолей и других форм опухолей, сопряженных с аномальным балансом ионов кальция и устойчивых к цисплатину [49, 51].

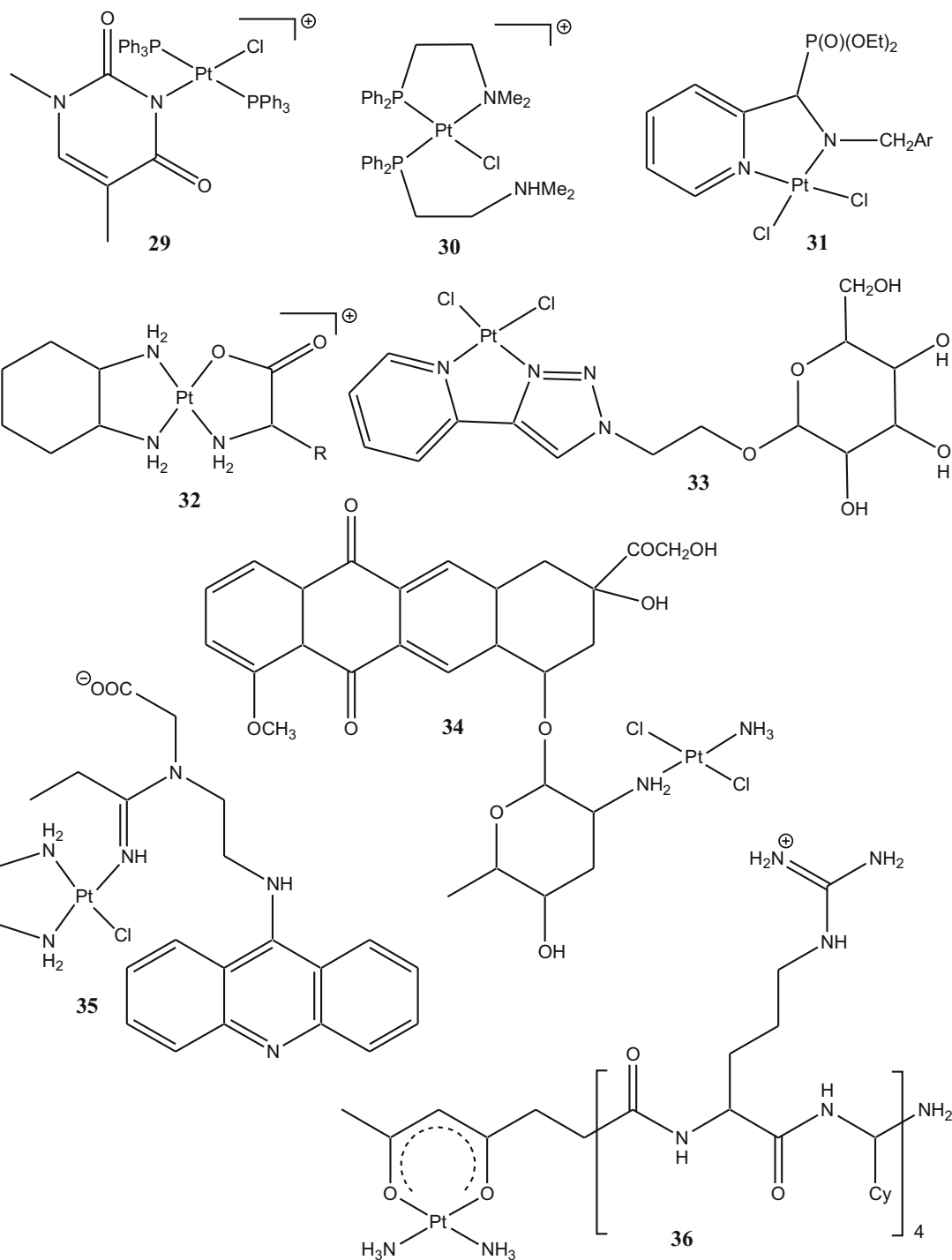
Комплексы платины с биологически активными лигандами

Биологически активные лиганды способны увеличить противоопухолевую активность комплекса. Например, введение аминокислот во внутреннюю сферу комплекса (комплекс **32**; R = H₂N-CO-CH₂, NH₂C(=NH)-NH-(CH₂)₃, HOOC-CH₂-CH₂), приводит к

увеличению цитотоксичности в отношении многих цисплатин-устойчивых линий [52]. Комплексы платины с сахарами (например, **33**), конъюгированными с тетразолами, характеризуются высокой активностью в отношении многих устойчивых к цисплатину опухолевых линий [53].

При разработке противоопухолевых комплексов платины используют также стратегию, основанную на химической модификации лигандов, например, их конъюгации с биологически активными соединениями или введении во внутреннюю сферу комплекса биологически активного вещества, способного к распознаванию определенных структур на мембранах опухолевых клеток, что обеспечивает адресную доставку комплекса непосредственно в раковые клетки. Например, получен комплекс **34** с доксорубицином, который сочетает 2 противоопухолевых соединения, часто применяющихся в комбинированной химиотерапии. Данный комплекс активен в отношении доксорубицин-устойчивых (P388) и цисплатин-устойчивых (L1210) линий. В комплексе **35** адресную доставку комплекса в опухолевую клетку обеспечивает лиганд с акридиновым фрагментом [54].

Аналог трансплатина **36** содержит лиганд, который конъюгирован с проникающим в митохондрию пептидом, хорошо растворим в воде и проявляет высокую противоопухолевую активность. Данное соединение характеризуется другим механизмом действия нежели цисплатин, оно индуцирует апоптоз раковой клетки



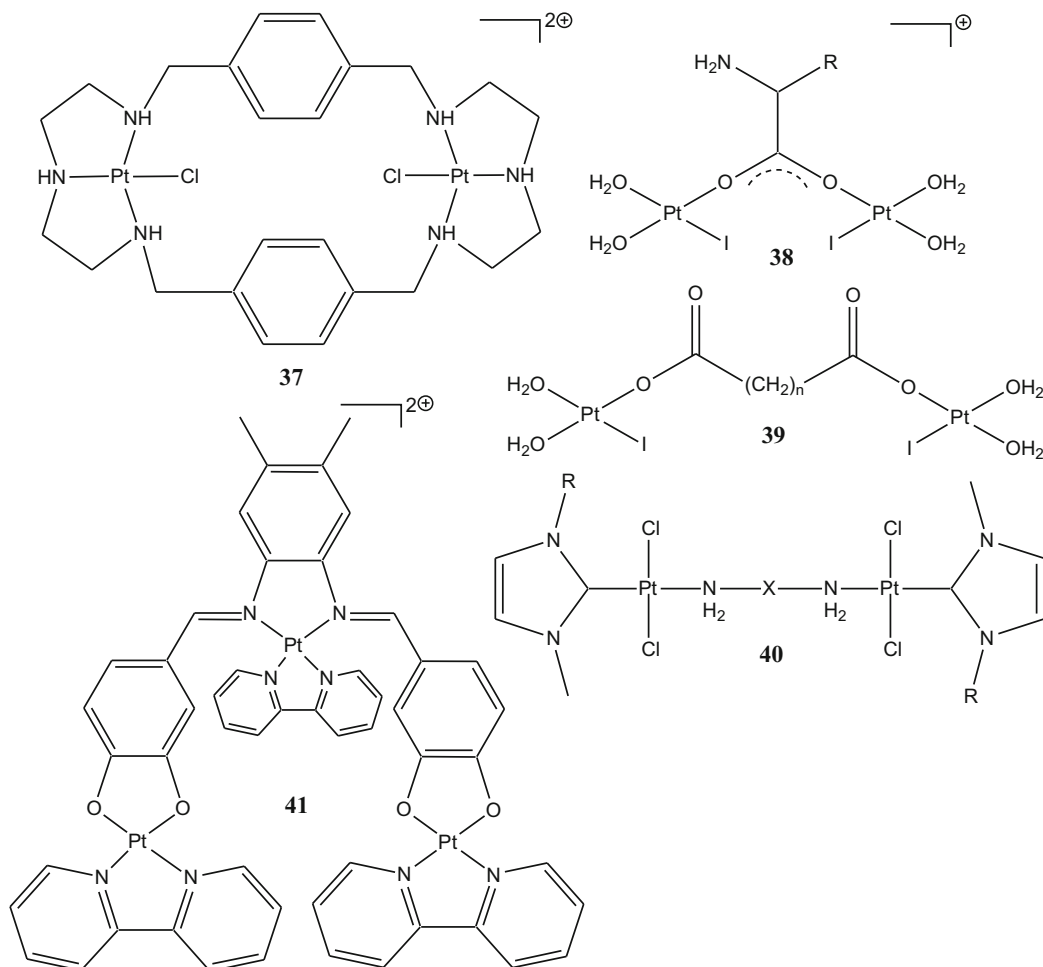
без повреждения ДНК, проникая в митохондрии опухолевой клетки [55].

Таким образом, введение биологически активного фрагмента в координационную сферу комплексов платины является перспективным направлением и получает интенсивное развитие в последнее время, особенно в связи с возрастающим интересом к адресной доставке лекарственных средств.

Полиядерные комплексы платины

Многоядерные комплексы платины представляют собой особый в структурном отношении класс противоопухолевых агентов. Такие комплексы зачастую способны преодолеть резистентность многих линий раковых клеток человека к карбоплатину и дисплати-

ну. Получены биядерные 3*N*-хелатные комплексы платины, в которых металлоцентры связаны 3,6,9,16,19,22-гексаазатрицикло[22.2.2.2^{11,14}]триаконта-11,13,24,26(1),27,29-гексановым спейсером, выступающим в качестве полидентатного лиганда. Примером такого комплекса является соединение **37**, проявляющее высокую активность в отношении линии HeLa [56]. В биядерных комплексах **38** и **39**, обладающих высокой активностью в отношении линий раковых клеток HL-60, BGC-823, Bel-7402, KB, MCF-7, HCT-8 и HeLa, металлоцентры связаны аминокарбоксилатными (**38**) и дикарбоксилатными (**39**) мостиковыми лигандами [51].



Получены биядерные комплексы платины с диаминокарбеновыми лигандами, некоторые из них (например, **40**) характеризуются высокой цитотоксичностью [29]. Высокая активность в отношении раковых клеток линий MCF-7 и HT29 характерна для биядерных комплексов платины с бис(иминохинолиновыми) лигандами [57].

Для многих триядерных комплексов платины характерна высокая цитотоксичность. Например, комплекс **41** и его структурные аналоги проявляют высокую активность по отношению к линиям карциномы легкого H460, карциномы простаты DU145, карциномы молочной железы MCF-7, меланомы M-14, аденокарциномы кишечника HT-29 и лейкемии K562 [58]. Кроме того, ряд полиядерных комплексов Pt^{II} с пирозоло[1,5-*a*]пиримидиновыми лигандами высокоэффективны по отношению к аденокарциноме толстого кишечника [59].

Заключение

Дизайн цитотоксических комплексов платины развивается в 2 ведущих направлениях: получение традиционных *цис*-комплексов платины (аналогов цисплатина с *N*-лигандами) и разработка нетрадиционных платиновых комплексов. В рамках последнего направления исследования концентрируются на платиновых *транс*-комплексах, комплексах Pt^{IV}, комплексах с *S*- и *R*-лигандами, соединениях платины с биологически

активными лигандами, полиядерных комплексах платины. Детальное изучение нетрадиционных комплексов платины вызвало переоценку существующих правил SAR и привело к открытию ряда координационных соединений, эффективных в отношении цисплатин-устойчивых опухолей и созданию комплексов нового поколения.

Как видно из представленных данных, возможность модификации лигандного окружения и степени окисления металлоцентра открывает пути для создания новых комплексов платины, а изучение их биологической активности и механизмов противоопухолевого действия, несомненно, способствует прогрессу в медицинской химии, фармакологии, онкологии и смежных областях науки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ по программе повышения конкурентоспособности РУДН “5-100” среди ведущих мировых научно-образовательных центров на 2016 – 2020 гг. (соглашение № 02.a03.21.0008).

ЛИТЕРАТУРА

1. M. Cemazar, V. Todorovic, J. Scancar, et al., *Radiol. Oncol.*, **49**(1), 32 – 40 (2015).
2. E. Shaili, *Sci. Prog.*, **97**(1), 20 – 40 (2014).
3. J. J. Wilson and S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **114**(8), 4470 – 4495 (2014).
4. S. Dilruba and G. V. Kalayda, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **77**(6), 1103 – 1124 (2016).

5. R. Mezencev, *Cur. Cancer Drug Targets*, **14**(9), 794 – 816 (2014).
6. B. J. Pages, Y. Zhang, F. Li, et al., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2015**(25), 4167 – 4175 (2015).
7. A. Nourelddeen, S. Qusti, J. Safaa, et al., *Int. J. Pharm. Phytopharm. Res.*, **7**(6), 1 – 10 (2017).
8. N. Chekkat, G. Dahm, E. Chardon, et al., *Bioconjugate Chem.*, **27**(8), 1942 – 1948 (2017).
9. N. Denora, R. M. Iacobazzi, G. Natile, et al., *Coord. Chem. Rev.*, **341**, 1 – 18 (2017).
10. T. Johnstone, S. Kogularamanan, S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **116**(5), 3436 – 3486 (2016).
11. Патент Китая CN103554188A (2014).
12. K. M. Deo, D. L. Ang, B. McGhie, et al., *Coord. Chem. Rev.*, **375**, 148 – 163 (2018).
13. W. M. Motswainyana, M. O. Onani, A. M. Madieche, et al., *Inorg. Chim. Acta*, **400**, 197 – 202 (2013).
14. N. T. Abdel-Ghani and A. M. Mansour, *J. Coord. Chem.*, **65**(5), 763 – 779 (2012).
15. M. Babak, K. M. Pfaffeneder, S. Meier-Menches, et al., *Inorg. Chem.*, **57**(5), 2851 – 2864 (2018).
16. L. Bai, C. Gao, Q. Liu, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **140**, 349 – 382 (2017).
17. F. Arnesano, A. Pannunzio, M. Coluccia, et al., *Coord. Chem. Rev.*, **284**, 286 – 297 (2015).
18. J. Albert, R. Bosque, M. Crespo, et al., *Dalton Trans.*, **44**(30), 13602 – 13614 (2015).
19. F. Liu, S. Gou, F. Chen, et al., *J. Med. Chem.*, **58**(16), 6368 – 6377 (2015).
20. L. Fang, S. Gou, J. Zhao, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **69**, 842 – 847 (2013).
21. G. He, J. Kuang, J. Koomen, et al., *Br. J. Cancer*, **109**(9), 2378 – 2388 (2013).
22. G. Xu, J. Zhao, S. Gou, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**(2), 221 – 224 (2015).
23. C. Zhang, H. Liu, Q. Yang, et al., *Chin. J. Chem.*, **31**(1), 154 – 158 (2013).
24. K. B. Garbutcheon-Singh, P. Leverett, S. Myers, et al., *Dalton Trans.*, **42**(4), 918 – 926 (2013).
25. C. Yu, C. Gao, L. Bai, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27**(4), 963 – 966 (2017).
26. A. G. Quiroga, *J. Inorg. Biochem.*, **114**, 106 – 112 (2012).
27. C. Perez, C. V. Diaz-Garcia, A. Agudo-Lopez, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **76**, 360 – 368 (2014).
28. Z. Du, Q. Luo, L. Yang, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **136**(8), 2948 – 2951 (2014).
29. D. S. Bolotin, N. A. Bokach, A. S. Kritchenkov, et al., *Inorg. Chem.*, **52**(11), 6378 – 6389 (2013).
30. A. S. Kritchenkov, V. V. Gurzhiy, N. A. Bokach, et al., *Acta Crystallogr. E*, **69**(8), m446 – m447 (2013).
31. A. S. Kritchenkov, L. V. Lavnevich, G. L. Starova, et al., *Acta Crystallogr. E*, **69**(8), m435 – m436 (2013).
32. A. S. Smirnov, A. S. Kritchenkov, N. A. Bokach, et al., *Inorg. Chem.*, **54**(22), 11018 – 11030 (2015).
33. M. Chtchigrovsky, L. Eloy, H. Jullien, et al., *J. Med. Chem.*, **56**(5), 2074 – 2086 (2013).
34. M. A. Medrano, M. Morais, V. F. C. Ferreira, et al., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**(12), 1835 – 1840 (2017).
35. N. Aztopal, D. Karakas, B. Cevatemre, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, **25**(1), 269 – 276 (2017).
36. S. Grabner, B. Modec, N. Bukovec, et al., *J. Inorg. Biochem.*, **161**, 40 – 51 (2016).
37. S. Kranjc, M. Cemazar, G. Sersa, Gregor, et al., *Radiol. Oncol.*, **51**(3), 295 – 306 (2017).
38. T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard, *Chem. Rev.*, **116**(5), 3436 – 3486 (2016).
39. M. C. McCormick, K. Keijzer, A. Polavarapu, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **136**(25), 8992 – 9000 (2014).
40. C. Linxiang, Y. Congtao, B. Linkui, *Appl. Organomet. Chem.*, e4228 (2018).
41. B. R. Hoffmeister, M. S. Adib-Razavi, M. A. Jakupec, et al., *Chem. Biodiversity*, **9**(9), 1840 – 1848 (2012).
42. D. Barras, M. Heulot, M. T. Kaczmarek, et al., *New-Generation Bioinorganic Complexes*, De Gruyter (2016).
43. A. M. Pizarro, R. J. McQuitty, F. S. Mackay, et al., *Chem. Med. Chem.*, **9**(6), 1169 – 1175 (2014).
44. Н. В. Филагова, Е. О. Зазнобина, М. А. Лапшина и др., *Рос. биотер. ж.*, **16**, 79 (2017).
45. E. Gabano, M. Ravera, I. Zanellato, et al., *Dalton Trans.*, **46**(41), 14174 – 14185 (2017).
46. W. Hu, L. Fang, W. Hua, et al., *J. Inorg. Biochem.*, **175**, 47 – 57 (2017).
47. R. Jastrzab, K. Malgorzata, M. Nowak, et al., *Coord. Chem. Rev.*, **51**, 32 – 34 (2017).
48. T. Reznicek, L. Dostal, A. Ruzicka, et al., *Appl. Organomet. Chem.*, **26**(5), 237 – 245 (2012).
49. V. Mitova, S. Slavcheva, P. Shestakova, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **72**, 127 – 136 (2014).
50. K.-B. Huang, Z.-F. Chen, Y.-C. Liu, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **64**, 554 – 561 (2013).
51. L. Tusek-Bozic, *Cur. Med. Chem.*, **20**(16), 2096 – 2117 (2013).
52. P. Karmakar, S. Ray, A. Mandal, et al., *Synth. React. Inorg. Met.-Org., Nano-Met. Chem.*, **43**(10), 1563 – 1570 (2013).
53. S. Yano, H. Ohi, M. Ashizaki, et al., *Chem. Biodiversity*, **9**(9), 1903 – 1915 (2012).
54. Международный патент WO2013033430A1 (2013).
55. S. P. Wisnovsky, J. J. Wilson, R. J. Radford, et al., *Chem. Biol. (Oxford, U. K.)*, **20**(11), 1323 – 1328 (2013).
56. A. Chylewska, A. Biedulska, P. Sumczynski, et al., *Cur. Med. Chem.*, **25**(15), 1729 – 1791 (2018).
57. W. M. Motswainyana, M. O. Onani, A. M. Madieche, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**(7), 1692 – 1694 (2014).
58. W. H. Hegazy, *J. Mol. Struct.*, **1075**, 103 – 112 (2014).
59. M. Lunagariya, K. Thakor, B. Waghela, et al., *Appl. Organomet. Chem.*, **32**(4), e4222 (2018).

Поступила 07.07.17

DESIGN AND ANTITUMOR ACTIVITY OF PLATINUM COMPLEXES (A REVIEW)

A. S. Kritchenkov^{1,2}, Ya. M. Stanishevskii², and Yu. A. Skorik^{1,3*}

¹ Institute of Macromolecular Compounds, Russian Academy of Sciences. St. Petersburg, 199004 Russia

² People's Friendship University of Russia, Moscow, 117198 Russia

³ V. A. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, 197341 Russia

* e-mail: yury.skorik@mail.ru

This review summarizes the most important advances in the design of platinum antitumor complexes over the last 5 years. Particular attention is given to so-called non-conventional (in terms of SAR) platinum antitumor compounds, including trans-complexes, platinum(IV) complexes, complexes with the S- and P-donor ligands, and polynuclear complexes.

Keywords: platinum complexes; antitumor activity.