(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 038640 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.28

(21) Номер заявки
201700286

(22) Дата подачи заявки
2015.12.07

(51) Int. Cl. *C07F 9/50* (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
C07F 15/02 (2006.01)
C07D 213/22 (2006.01)
C08G 63/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/295 (2006.01)

(54) МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНОГО МЕТАЛЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) **108082**
(32) **2014.12.06**
(33) **PT**
(43) **2018.03.30**
(86) **PCT/IB2015/002312**
(87) **WO 2016/087932 2016.06.09**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФАКУЛДАДЕ ДЕ СЬЕНСИАС ДА УНИВЕРСИДАДЕ ДЕ ЛИШБОА (PT)

(72) Изобретатель:
Ансельмо Виегаш Гарсия Мария Елена, Маркес Валенте Андрейя, Феррейра Морайш Тания София, Антунеш Томаш Диниш Ана Исабел (PT)

(74) Представитель:
Микуцкая Т.Ю., Файбисович А.С. (RU)

(56) VALENTE ANDREIA ET AL.: "First polymer "ruthenium-cyclopentadienyl" complex as potential anticancer agent.", JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY OCT 2013, vol. 127, October 2013 (2013-10), pages 79-81, XP028712766, ISSN: 1873-3344 compound RuPMC

KAI CAO ET AL.: "Organometallic macromolecules with piano stool coordination repeating units: chain configuration and stimulated solution behaviour", CHEMICAL COMMUNICATIONS - CHEMCOM, vol. 50, no. 70, 10 July 2014 (2014-07-10), page 10062, XP055261330, GB ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/C4CC03064H scheme 1

YI-HSIEN LIAO ET AL.: "Ruthenium-containing organometallic dendrimers", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, no. 23, 1 January 1993 (1993-01-01), page 1774, XP055261332, GB ISSN: 0022-4936, DOI: 10.1039/c39930001774 schemes 2-4

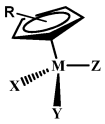
GONÇALVES ANA CRISTINA ET AL.: "Important cytotoxicity of novel iron(II) cyclopentadienyl complexes with imidazole based ligands", JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY, vol. 129, 31 July 2013 (2013-07-31), pages 1-8, XP028763086, ISSN: 0162-0134, DOI: 10.1016/J.JINORGBIO.2013.07.033 scheme 1

ELKE DAVID ET AL.: "Photoinduced Electron Transfer in Supramolecular Assemblies Composed of One-Shell and Two-Shell Dialkoxybenzene-Tethered Ru(II)-Tris(bipyridine) Derivatives and a Bipyridinium Cyclophane", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 119, no. 33, 1 August 1997 (1997-08-01), pages 7778-7790, XP055282105, US ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja9703382 page 7780; compounds 2-5

NING LIU ET AL.: "Green synthesis of fluorinated biaryl derivatives via thermoregulated 1igand/palladium-catalyzed Suzuki reaction", JOURNAL OF ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, ELSEVIER-SEQUOIA S.A. LAUSANNE, CH, vol. 696, no. 13, 8 April 2011 (2011-04-08), pages 2641-2647, XP028222014, ISSN: 0022-328X, DOI: 10.1016/J.JORGANCHEM.2011.04.007 [retrieved on 2011-04-15] table 1; compound L

CORTE-REAL LEONOR ET AL.: "The key role of coligands in novel ruthenium(II)-cyclopentadienyl bipyridine derivatives: Ranging from non-cytotoxic to highly cytotoxic compounds", JOURNAL OF INORGANIC BIOCHEMISTRY, vol. 150, 20 June 2015 (2015-06-20), pages 148-159, XP029322862, ISSN: 0162-0134, DOI: 10.1016/J.JINORGBI0.2015.06.015 the whole document

(57) Изобретение относится к макромолекулярным металлоорганическим комплексам переходных металлов, имеющим общую формулу (I)



(I),

к способу их получения, а также к их бидентатным и монодентатным макролигандам. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, обладающим противоопухолевой и антиметастатической активностью, и лекарственным средствам для лечения и/или профилактики

038640 B1

аденокарциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы яичника, глиомы или меланомы, и/или для лечения метастазов, содержащим указанные макромолекулярные комплексы переходных металлов, и к применению указанных фармацевтических композиций, лекарственных средств и макромолекулярных комплексов переходных металлов в терапии и/или профилактике рака в качестве противоопухолевого агента при лечении и/или профилактике аденокарциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы яичника, глиомы или меланомы и/или метастазов.

038640 B1

038640 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к макромолекулярным комплексам переходных металлов, к фармацевтическим композициям, их содержащим, к их применению в лекарственных средствах, в частности, в качестве противоопухолевых и противометастатических агентов, а также к способу их получения.

Предшествующий уровень техники

В настоящее время комплексы металлов признаны перспективным классом потенциально высокоэффективных средств для терапии рака.

В публикации A. Valente, M.H. Garcia, F. Marques, Y. Miao, C. Rousseau, P. Zinck, "First polymer 'ruthenium-cyclopentadienyl' complex as potential anticancer agent" (Первый полимерный комплекс рутения-циклопентадиенила в качестве потенциального противоопухолевого агента), Journal of Inorganic Biochemistry 2013, 127, 79-81 описан класс соединений рутения, синтезированных при помощи метил 2,3,4-три-O-бензил-α-D-глюкопиранозида (молекулы, представляющей биологический интерес) в качестве инициатора полимеризации лактида, катализируемого диметиламинопиридином, приводя к полилактиду, функционализированному на конце цепи, замещенной D-глюкозой; после этого данный полимер реагировал с 2,2'-бипиридин-4,4'-дикарбонилдихлоридом, давая макролиганд, содержащий сложный эфир, присоединенный к каждому из колец бипиридина, с чистотой приблизительно 75%. Конечное соединение получают в результате реакции синтеза этого макролиганда и $[Ru(\eta^5\text{-}C5H_5)(PPh_3)_2Cl]$ в присутствии трифлата серебра в дихлорметане.

В WO 2007/128158A1 (DYSON, Paul, Joseph et al.) раскрыты комплексы переходных металлов для ингибирования резистентности при терапии рака и метастазирования. Указанная патентная заявка включает в себя несколько семейств комплексов переходных металлов; однако в ней не описаны комплексы с макролигандами в своем составе.

Металлоорганические соединения для терапии рака описаны в патентной заявке ЕПВ 07101258.7; однако в ней отсутствует описание соединений, содержащих макромолекулярные лиганды.

В обзорной статье Polymer-Metal Complexes (PMC) for Cancer Therapy (Комплексы полимеров с металлами (КПМ) для терапии рака) (A. Valente, P. Zinck, Recent Research Developments in Polymer Science, 11 (2012): 99-128, опубликованные Transworld Research Network, Тривандрум, Индия (ISBN: 978-81-7895-538-4)), указаны основные семейства соединений, содержащих в своем составе полимеры. Как указано, в большинстве из них используют платину в качестве центрального металла и не используют циклопентадиенильный лиганд. Подавляющее большинство подходов являются многоядерными, то есть каждая молекула соединения имеет несколько металлических центров в своем составе.

Обзорная статья о макромолекулярных соединениях рутения Syntheses of macromolecular ruthenium compounds: a new approach to the search of anticancer drugs (Синтезы макромолекулярных соединений рутения: новый подход к поиску противоопухолевых препаратов) (A. Valente, M. H. Garcia, Inorganics 2014, 2, 96-114) касается подходов к терапии рака с использованием макромолекулярных соединений рутения. Все найденные в литературе стратегии являются многоядерными подходами, и единственным описанием, в котором предполагается циклопентадиенильный лиганд, является указанная выше статья (A. Valente, M.H. Garcia, F. Marques, Y. Miao, C. Rousseau, P. Zinck, "First polymer 'ruthenium-cyclopentadienyl' complex as potential anticancer agent", Journal of Inorganic Biochemistry 2013, 127, 79-81). В настоящем изобретении комплексы являются одноядерными (то есть содержат только один атом металла на молекулу), что является преимуществом, так как позволяет точно контролировать количество вводимого лекарства.

В статье Kai Cao et al., "Organometallic macromolecules with piano stool coordination repeating units: chain configuration and simulated solution behaviour" (Металлоорганические макромолекулы с повторяющимися звеньями в конфигурации "табурета для пианино": конфигурация цепи и имитированное поведение в растворе), Chemical Communications, vol. 50, no. 70, 2014, с. 10062, описаны теоретические расчеты, которые доказывают, что металлоорганические макромолекулы с повторяющимися звеньями Fe-ацил в геометрии "табурета для пианино" принимают линейную конфигурацию цепи со скелетом P-Fe-C, окруженным ароматическими группами.

В статье Yi-Hsien Liao et al., "Ruthenium-containing Organometallic Dendrimers" (Рутений-содержащие металлоорганические дендримеры), J. Chem. Soc, Chem Commun., 1993, 1974-1977, описан конвергентный синтез новых молекулярных архитектур на основе дендримеров рутения и железа. Описанные структуры имеют четыре, шесть и двенадцать звеньев "CpM" с алкильными цепями (R), сигма-связанными с металлическим центром.

Разработка эффективных методов, посредством которых лекарства вводят и доставляют к мишени, так же важна в борьбе с раком, как и эффективность самого лекарственного вещества.

Кроме того, необходимы соединения, которые терапевтически более эффективны и могут преодолеть побочные эффекты химиотерапии, вызываемые существующими в настоящее время лекарствами.

Проблемой некоторых подходов к терапии с использованием многоядерных макромолекулярных металлосодержащих соединений является введение приблизительного количества металла на определенное количество лекарственного средства, и, таким образом, представляется, что необходима большая точность и контроль за количеством вводимого металла.

Еще одной ощущаемой потребностью является стабильность новых соединений в водной среде.

В настоящем изобретении представлены новые металлосодержащие комплексы и новые лекарства, а также содержащие их фармацевтические композиции, которые могут быть доставлены к раковым клеткам с высокой эффективностью и точностью, благодаря включению макролигандов и/или молекул, предоставляющих биологический интерес, в сфере координации используемых металлов.

Новые комплексы по настоящему изобретению включают в себя полимерный лиганд и, следовательно, имеют высокую молекулярную массу. Эта характеристика позволяет получить преимущества лучшего проникновения и удержания в опухолевых тканях, что приводит к преимущественному накоплению комплекса в этих тканях по сравнению с возможным накоплением в здоровых тканях ("улучшенное проникновение и эффект удержания", EPR effect - J. Kopecek, P. Kopeckova, T. Minko, Z.R. Lu, "HPMA copolymer-anticancer drag conjugates: design, activity, and mechanism of action" (Конъюгаты сополимера ГПМА (гидроксипропил метакриламида) - противоракового лекарственного средства: разработка, активность и механизм действия), 2000, Eur. J. Pharm. Biopharm; Y. Matsumura, H. Maeda, "A New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of Tumoritropic Accumulation of Proteins and the Antitumor Agent Smancs" (Новая концепция макромолекулярной терапии при химиотерапии рака: Механизм опухолевотропного накопления белков и противоопухолевого агента Smancs), 1986, Cancer Res.). Это возможно, так как у опухолей с очень быстрым и аномальным ростом клеток наблюдается недостаточная васкуляризация, вследствие чего молекулы с высокой молекулярной массой могут проникать внутрь клеток, но с трудом выходят из них, так что со временем наблюдается повышенное накопление в опухолевой ткани. Таким образом, может быть обеспечено резкое уменьшение побочных эффектов по сравнению с молекулами с низким молекулярным весом, которые могут свободно проникать и выходить из опухолевых тканей (S. Parveen, R. Misra, S.K. Sahoo, "Nanoparticles: a boon to drag delivery, therapeutics, diagnostics and imaging" (Наночастицы: находка для доставки лекарственных препаратов, терапии, диагностики и визуализации), 2012, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine).

Некоторые примеры полимерных лигандов можно найти в литературе. Например, в публикации Elke David et al., "Photo induced Electron Transfer in Supramolecular assemblies Composed of One-Shell and Two-Shell Dialkoxybenzene-Tethered Ru(ll)-Tris(bipyridine) Derivatives and a Bipyridinium Cyclophane", Journal of the American Chemical Society, vol. 119, no. 22, 1997, с. 7778-7790, описаны фотоиндуцированные реакции переноса электронов в π-донорно-акцепторных супрамолекулярных ансамблях, состоящих из фото сенсибилизатора с π-донорными сайтами, а именно комплексы Ru(II)-трис(дериватизированный бипиридин) с привязанными диалкоксибензоловыми звеньями в функциональных ответвлениях, и акцептор электронов (а именно катион цикло[бис-(N,N'-п-ксилен-4,4'-бипиридиум)], BXV4+. В публикации Ning Liu et al., "Green synthesis of fluorinated biaryl derivatives via thermoregulated ligand/palladium-catalyzed Suzuki reaction", Journal of Organometallic Chemistry, vol. 696, no. 13, 2011, с. 2641-2647, сообщается о протоколе эффективности для реакции Сузуки между арилгалогенидами и фторированными арилборными кислотами над терморегулируемым полиэтилен-гликофосфин/палладиевым катализатором с использованием воды как носителя, что позволяет получить ряд фторированных биарилов с очень хорошими выходами.

Настоящее изобретение также предлагает новые методы синтеза макромолекулярных комплексов переходных металлов, включая макромолекулы и металлосодержащие лекарственные средства. Кроме того, посредством синтезов по настоящему изобретению получают молекулы соединений по изобретению с контролируемым точным количеством металла со степенью чистоты 80-95%, и, таким образом, такие соединения могут быть использованы для контролируемого введения.

Собранные результаты показывают, что как макромолекулярные соединения по изобретению при введении, так и их фрагменты, образующиеся в определенных условиях, выявленных в опухоли, сохраняют необходимую цитотоксическую активность.

Соединения по настоящему изобретению устойчивы на воздухе и в водной среде в течение периодов времени, достаточных для их использования в качестве лекарственных средств, и обладают повышенной цитотоксичностью по сравнению с лекарственным средством, применяемым в клинической практике в настоящее время, - цисплатином. Это важные и полезные характеристики при разработке новых лекарственных средств.

Новый класс соединений, представляющих собой предмет настоящего изобретения, применяют в терапии рака, как первичной опухоли, так и метастазов, развивающихся от такой опухоли.

Так как соединения по настоящему изобретению поглощают видимый свет, они также могут генерировать активные формы кислорода в возбужденном состоянии (синглетный кислород) и могут быть использованы в фотодинамической терапии для лечения поверхностных форм рака, таких как, например, рак кожи и гортани.

Предметом настоящего изобретения являются также фармацевтические композиции. Комплексы и композиции по изобретению могут быть использованы, например, в качестве лекарственных средств при терапии опухолей как первичной опухоли, так и метастазов такой опухоли, в том числе в фотодинамической терапии для лечения поверхностных форм опухолей, таких как рак кожи и гортани, помимо прочего.

Такие комплексы и композиции предназначены для местного, внутривенного, подкожного и внутрибрюшинного введения.

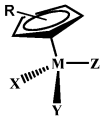
Эти и иные преимущества настоящего изобретения будут более понятны и ясны из последующего описания, формулы изобретения и прилагаемых чертежей.

Дополнительные цели, преимущества и характеристики станут очевидными для специалистов в данной области техники на основании анализа описания или практики применения изобретения.

В описании и формуле изобретения следует понимать, что слова "содержать" и "включать в себя" и их варианты не исключают наличие иных признаков или компонентов.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение было разработано для преодоления недостатков, указанных в известном уровне техники, и цель настоящего изобретения состоит в предоставлении макромолекулярных комплексов переходных металлов, характеризующихся общей формулой (I)



(I)

представленных молекулярной формулой [M(CpR)XYZ], в которой

M - рутений;

CpR - циклопентадиенил, где R представляет собой H;

один из лигандов X, Y или Z представляет собой макролиганд, который сам может быть гетероароматическим лигандом; X, Y и Z могут быть выбраны из гетероароматических лигандов, макролигандов, CO, диметилсульфоксида, биомолекулы или молекулы, представляющих биологический интерес, предпочтительно выбранной из сахаров, эстрогенов, молекул, содержащих конъюгированные π-системы, при следующих условиях:

по меньшей мере один из X, Y или Z является гетероароматическим лигандом; и

по меньшей мере один из лигандов X, Y или Z содержит или представляет собой биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес;

и выполняется одно из следующих условий:

X и Y вместе представляют собой любой подходящий бидентатный макролиганд, выбранный из макромолекулярных дифосфанов, макромолекулярных гетероароматических молекул, имеющих по меньшей мере одну функциональную метиленокси- или аминооксигруппу на гетероароматическом кольце (кольцах), макромолекулярных оксалатов или макромолекулярных глицинатов, а Z представляет собой любой подходящий монодентатный лиганд, предпочтительно выбранный из фосфанов, гетероароматических молекул, где гетероатомом выбран из O, S, P, N или Se; CO; диметилсульфоксида; ацетонитрила; нитрилов или изонитрилов; X и Y вместе представляют собой любой подходящий бидентатный лиганд, выбранный из дифосфанов, гетероароматических молекул, оксалатов, глицинатов, триметилэтилендиамина, этилендиамина, биомолекулы или молекулы, представляющей биологический интерес, а Z представляет собой любой подходящий монодентатный лиганд, предпочтительно выбранный из макромолекулярных фосфанов, макромолекулярных гетероароматических молекул, где гетероатомом выбран из O, S, P, N или Se; CO; макромолекулярных нитрилов или макромолекулярных изонитрилов,

и их фармакологически приемлемые соли.

Макролиганды, макромолекулярные монодентатные лиганды и макромолекулярные бидентатные лиганды представляют собой молекулы с молекулярным весом >1000 г/моль, природные или синтетические, имеющие линейную или разветвленную цепь, содержащие повторяющееся звено и имеющие по крайней мере на одном из концов своих цепей одну или несколько функциональных групп, обеспечивающих их координирование с металлическим центром, и необязательно имеющие на одном из концов своих цепей биомолекулы, предпочтительнее выбранные из аминокислот, пептидов, олигопептидов, белков, фрагментов белков, эстрадиола и его производных, витаминов, углеводов, воды, нуклеиновых кислот или молекул, представляющих биологический интерес. В одном варианте макролиганды представляют собой природные или синтетические полимеры, имеющие линейную или разветвленную цепь, содержащую одно или несколько повторяющихся звеньев, предпочтительно выбранных из полилактида, поликапролактона, поли-N-(2-гидроксипропил) метакриламида, поли-γ,L-глутаминовой кислоты, полилимонной кислоты, полиэтиленгликоля, полиаспарагиновой кислоты; сополимеры, предпочтительно выбранные из поли-γ,L-глутаминовой кислоты - лимонной кислоты, полиэтиленгликоль-блок-полиглутаминовой кислоты, полиэтиленгликоль -блок-полиаспарагиновой кислоты, полиэтиленгликоль - блок-полимолочной кислоты, полиэтиленгликоль-поликапролактона; или биополимеры, природные или синтетические, предпочтительно выбранные из целлюлозы, крахмала, хитина, белков, пептидов, ДНК и РНК.

Соли металлов представляют собой галогенидные, нитритные, фосфатные, перхлоратные или карбонатные соли.

Объектом настоящего изобретения также является методика синтеза комплексов по изобретению, как определено в прилагаемых пунктах формулы изобретения.

Другими объектами настоящего изобретения являются фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие фармацевтически эффективное количество по крайней мере одного макромолекулярного металлоорганического комплекса переходного металла формулы (I), (II) или (III), а также его использование в качестве лекарственного средства, в некоторых случаях с другими активными ингредиентами, и/или фармацевтически приемлемыми носителями, и/или эксципиентами, как определено в прилагаемых пунктах формулы изобретения.

Как определено в прилагаемых пунктах формулы изобретения, макромолекулярные металлоорганические комплексы переходного металла и содержащие их фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве противоопухолевых средств и/или в качестве радиосенсибилизирующих веществ для терапии рака и/или профилактики рака, в частности для использования при терапии солидных опухолей, жидкостных опухолей и/или метастазов. Препараты могут быть введены местно, внутривенно, подкожно или внутрибрюшинно.

Эти и иные преимущества настоящего изобретения будут более понятны и очевидны из нижеследующего описания, прилагаемых чертежей и формулы изобретения. Тем не менее, следующие примеры и чертежи приведены для иллюстрации идей изобретения и не ограничивают объем изобретения.

Перечень фигур

На фиг. 1a)-1f) представлены графики химической стабильности в водной среде соединений 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно.

На фиг. 2a)-2f) представлены графики результатов гельпроникающей хроматографии соединений 1, 2, 3, 4, 5 и 6 соответственно.

На фиг. 3a) и 3a) представлены графики цитотоксической активности соединений 5 и 6 в отношении опухолевых клеток аденокарциномы молочной железы человека MCF-7 через 24 и 72 ч инкубации соответственно.

На фиг. 4a) и 4b) представлены графики дозозависимого эффекта цитотоксической активности соединений 5 и 6 через 72 ч инкубации в отношении клеток карциномы яичника человека A2780 и клеток карциномы молочной железы человека MDA-MB-231 соответственно.

На фиг. 5a)-5d) представлены графики цитотоксической активности соединений 1, 2, 3, 4 в отношении клеток опухолей человека через 48 ч инкубации, в отношении линий клеток опухолей человека: опухоли яичников A2780, молочной железы MCF-7, глиомы U87 и меланомы A345 соответственно.

На фиг. 6 представлен график распределения клеток для соединений 5 и 6 в отношении клеток опухоли молочной железы человека MCF-7 через 24 ч инкубации.

На фиг. 7 представлен график результатов апоптотических процессов в клетках опухоли молочной железы человека MCF-7 после обработки и без обработки соединениями 5 и 6.

На фиг. 8 представлены графики результатов анализов для определения типа механизма гибели клеток, вызванного соединениями 5 и 6 в отношении опухолевых клеток MCF-7, через 48 ч инкубации.

На фиг. 9 представлен график результатов иммунофлюоресцентных анализов в клетках опухоли молочной железы человека MCF-7 для определения эффектов воздействия соединений 5 и 6 на цитоскелет.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Термин "макролиганд", "макромолекулярный монодентатный лиганд" и "макромолекулярный бидентатный лиганд" относится к молекуле с относительно высоким молекулярным весом (>1000 г/моль), природной или синтетической, имеющей линейную или разветвленную цепь, содержащую повторяющееся звено, и имеющей по крайней мере на одном из концов ее цепи одну или несколько функциональных групп, обеспечивающих их координирование с металлическим центром (центрами), и необязательно имеющей на одном из концов своих цепей биомолекулы или исследуемые с точки зрения биологии молекулы, определения которых указаны далее. Ниже дано определение полимеров, которые, как следует понимать, включают в себя также сополимеры или биополимеры, природные или синтетические, составляющие макролигандов.

Под "мономером, представляющим интерес" подразумевается любая небольшая молекула, которая соединяться с другими мономерами, образуя более крупные молекулы, называемые (со)полимерами.

Термин "полимеризация", который включает в себя также сополимеризацию (сополимерализации), следует понимать как химическую реакцию, в результате которой образуются (со)полимеры.

"Полимер" относится к молекуле, природной или синтетической, имеющей в своей структуре линейную или разветвленную цепь, содержащую одно или несколько повторяющихся звеньев, называемых мономерами. Предпочтительными примерами полимеров являются, помимо прочего, полилактид, поликапролактон, поли-N-(2-гидроксипропил)метакриламид, поли(γ,L-глутаминовая кислота), поли(лимонная кислота), полиэтиленгликоль, полиаспарагиновая кислота и т.п. В описании процедур синтеза и в формулах (I)-(III) по изобретению термин "полимер" включает в себя без четкого определения также сополимеры или биополимеры, природные или синтетические.

Под "сополимером" подразумевается полимер, образованный разными мономерами. Предпочти-

тельные примеры сополимеров включают, помимо прочего, поли-γ,L-глутаминовую кислоту-лимонную кислоту, полиэтиленгликоль-блок-полиглутаминовую кислоту, полиэтиленгликоль-блок-полиаспарагиновую кислоту, полиэтиленгликоль-полимолочную кислоту, полиэтиленгликоль-поликапролактон.

В контексте полимеризации "катализатор" представляет собой молекулу, которая ускоряет химическую реакцию, но сама не расходуется. Катализатор участвует в реакции, но регенерируется в конце каждого цикла реакции. Таким образом, одна каталитическая единица приводит к конверсии нескольких единиц реагентов. Катализатор необходимо отличать от "инициатора". Инициатор начинает цепь реакций, но расходуется в процессе реакции. Он не катализатор. (ИЮПАК - Руководство по символам и терминологии для физико-химических величин и единиц. Подготовлено для публикации Робертом Л. Беруэллом-младшим, Pergamon Press).

Под "биополимерами", природными или синтетическими, подразумеваются полимеры, выделенные живыми существами, или полимеры, которые имитируют биополимеры, полученные в химических процессах; предпочтительными примерами биополимеров являются, помимо прочего, целлюлоза, крахмал, хитин, белки, пептиды, ДНК и РНК.

В основах биохимии Ленинджера, 4-е изд., авторы Дэвид Л. Нельсон, Майкл М. Кокс, с. 13, W.H. Freeman and Company, Нью-Йорк, 2005 "биомолекула(ы) определены как "органические соединения с различными функциональными группами", а далее объясняется, что "связанные ковалентной связью атомы углерода в составе биомолекул могут образовывать линейные и разветвленные цепи и циклические структуры. К этим углеводородным структурам добавлены группы других атомов, называемые функциональными группами, которые придают молекуле различные химические свойства", а также что "большинство биомолекул можно рассматривать в качестве производных углеводородов, в которых атомы водорода заменены различными функциональными группами, образуя различные классы органических соединений. Типичными представителями таких классов являются спирты, которые содержат одну или несколько гидроксильных групп; амины с аминогруппами; альдегиды и кетоны с карбонильными группами и карбоновые кислоты с карбоксильными группами. Многие биомолекулы полифункциональны, т.е. содержат две или несколько разных функциональных групп, каждая из которых имеет свои химические характеристики и участвует в специфических реакциях". В контексте настоящего изобретения "биомолекулы" ограничены химическими соединениями, определенными выше и присутствующими в живых существах, или молекулами, которые имитируют биомолекулы в смысле настоящего изобретения, синтезированные в химических процессах. Предпочтительными биомолекулами являются аминокислоты, пептиды, олигопептиды, белки, фрагменты белка, эстрадиол и его производные, витамины, углеводы, вода, нуклеиновые кислоты и т.п. Некоторые биомолекулы благодаря своей химической структуре, содержащей гетероароматические атомы, могут сами рассматриваться как "гетероароматический лиганд".

Под "молекулой, представляющей биологический интерес" подразумевается любая природная или синтетическая молекула с потенциальной биологической активностью согласно базе данных Химические Объекты Биологического Интереса (ХОБИ) (Chemical Entities of Biological Interest database, ChEBI), Paula de Matos, Rafael Alcantara, Adriano Dekker, Marcus Ennis, Janna Hastings, Kenneth Haug, Inmaculada Spiteri, Steve Turner и Christoph Steinbeck, Nucleic Acids Research, 2010, Vol. 38, Database issue D249-D254. doi:10.1093/nar/gkp886) доступная онлайн. Согласно определению ХОБИ, "рассматриваемые молекулярные объекты являются либо природными, либо синтетическими продуктами, используемыми для вмешательства в процессы живых организмов". Таким образом, соединение считается "биологически активным", если оно может взаимодействовать или воздействовать на любую клеточную живую ткань.

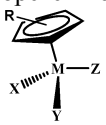
Под "гетероароматическим лигандом" подразумевается любая молекула с системой с одним кольцом или несколькими кольцами, в которой по меньшей мере одно из колец имеет по меньшей мере один гетероатом, например N, O, S, Se, P и т.п.

Под "монодентатным лигандом" подразумевается любая молекула, имеющая один атом со свободными электронами, доступными для образования координационных связей с переходным металлом; фосфаны, гетероароматические молекулы (гетероатомом которых может быть O, S, P, N, Se и т.п.), CO, диметилсульфоксид, ацетонитрил, нитрилы, изонитрилы.

Под "бидентатным лигандом" подразумевается любая молекула, имеющая два атома со свободными электронами, доступными для образования координационных связей с одним металлическим центром; предпочтительными бидентатными лигандами являются, помимо прочего, дифосфаны, гетероароматические молекулы, оксалаты, глицинат, триметилэтилендиамин, этилендиамин и т.п.

Под солями металлов (MX_3) подразумеваются галогенидные, нитритные, фосфатные, перхлоратные или карбонатные соли, указанные буквой X, и рутения, указанного буквой M.

Было установлено, что наилучшие результаты получают при использовании в качестве противоопухолевых средств соединений по настоящему изобретению, имеющих общую структурную формулу (I)



(I)

представленных молекулярной формулой [M(CpR)XYZ],

в которой

M - рутений;

CpR - циклопентадиенил, где R представляет собой H;

один из лигандов X, Y или Z представляет собой макролиганд, который сам может быть гетероароматическим лигандом; X, Y и Z могут быть выбраны из гетероароматических лигандов, макролигандов, CO, диметилсульфоксида, биомолекулы или молекулы, представляющей биологический интерес, предпочтительно выбранной из сахаров, эстрогена, молекул, содержащих конъюгированные π-системы, при следующих условиях:

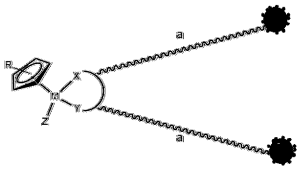
по меньшей мере один из X, Y или Z является гетероароматическим лигандом; и

по меньшей мере один из лигандов X, Y или Z содержит или представляет собой биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес;

и выполняется одно из следующих условий:

X и Y вместе представляют собой любой подходящий бидентатный макролиганд, выбранный из макромолекулярных дифосфанов, макромолекулярных гетероароматических молекул, имеющих по меньшей мере одну функциональную метиленокси- или аминооксигруппу на гетероароматическом кольце (кольцах), макромолекулярных оксалатов или макромолекулярных глицинатов, а Z представляет собой любой подходящий монодентатный лиганд, выбранный из фосфанов, гетероароматических молекул, где гетероатом выбран из O, S, P, N или Se; CO; диметилсульфоксида; ацетонитрила; нитрилов или изонитрилов;

X и Y вместе представляют собой любой подходящий бидентатный лиганд, выбранный из дифосфанов, гетероароматических молекул, оксалатов, глицинатов, триметилэтилендиамина, этилендиамина, биомолекулы или молекулы, представляющей биологический интерес, а Z представляет собой любой подходящий монодентатный лиганд, выбранный из макромолекулярных фосфанов, макромолекулярных гетероароматических молекул, где гетероатом выбран из O, S, P, N или Se; CO; макромолекулярных нитрилов или макромолекулярных изонитрилов. Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения группой особенно предпочтительных соединений с формулой (I) является группа, представленная общей формулой (II)



Формула (II)

в которой

R - H;

M - рутений;

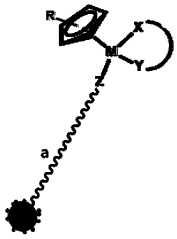
X и Y вместе представляют собой бидентатный макролиганд, имеющий по меньшей мере одну функциональную метиленокси- или аминооксигруппу на гетероароматическом кольце (кольцах), которая может предпочтительно содержать на конце своей цепи одну или несколько молекул, представляющих биологический интерес, или биомолекулу;

Z представляет собой фосфан, CO, диметилсульфоксид, гетероароматический монодентатный лиганд, молекулу, представляющую биологический интерес, или лиганд, включающий в себя молекулу, представляющую биологический интерес, или биомолекулу;

a) представляет собой полимер; а

b) представляет собой молекулу, представляющую биологический интерес.

Еще одной группой особенно предпочтительных соединений с формулой (I) является группа, представленная общей формулой (III)



(III)

в которой

R - H;

M - рутений;

X и Y вместе представляют собой бидентатный гетероароматический лиганд, молекулу, представляющую биологический интерес, или биомолекулу;

Z представляет собой макромолекулярный монодентатный фосфановый лиганд, который может содержать на конце своей цепи молекулу, представляющую биологический интерес, или биомолекулу;

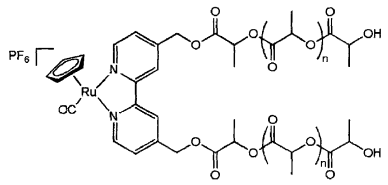
a) представляет собой полимер; а

b) представляет собой молекулу, представляющую биологический интерес.

Соединения с формулой (I) могут быть катионными или нейтральными и могут быть представлены в форме соли, анионы которой могут быть, например, галогенидами, фосфатами, трифлатами, фенилборатами, гексафторфосфатами и т.п.

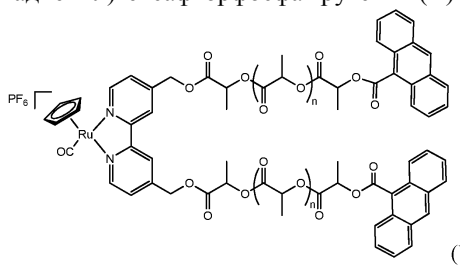
Согласно настоящему изобретению особенно предпочтительными являются следующие соединения:

(2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N')(карбонил) (η^5-циклопентадиенил)гексафторфосфат рутения (II) (соединение 1) формулы (IV)



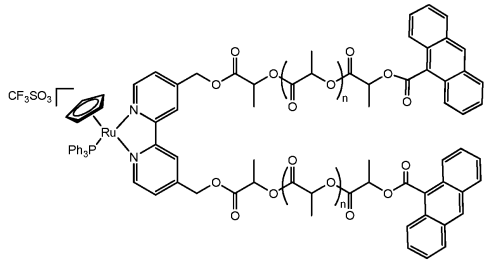
(IV)

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](карбонил) (η^5-циклопентадиенил)гексафторфосфат рутения (II) (соединение 2) формулы (V)



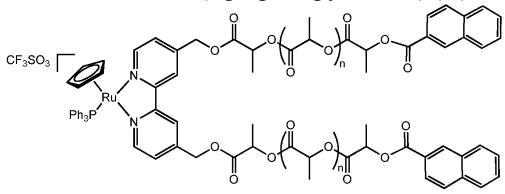
(V)

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан) (η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 3) формулы (VI)



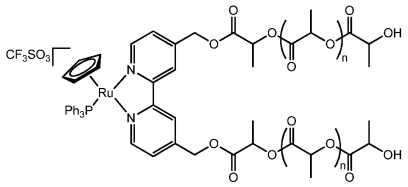
(VI)

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)динафталин-2-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан) (η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 4) формулы (VII)



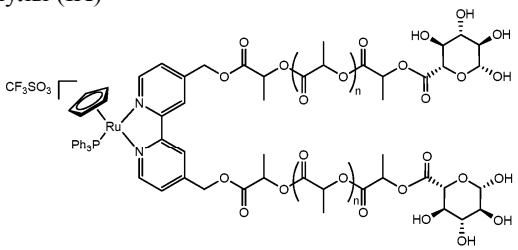
(VII)

(2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноил окси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N')(трифенилфосфан) (η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 5) формулы (VIII)



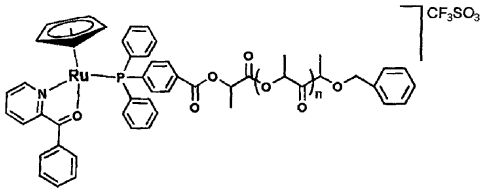
(VIII)

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил))бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)ди(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидроксиоксан-2-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 6) формулы (IX)



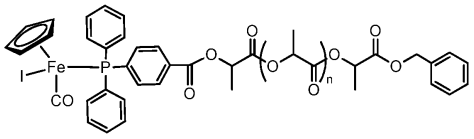
(IX)

[(1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил)-4-(дифенилфосфино)бензоат-k^1P](2-бензоилпиридин)-k^2N,O)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 7) формулы (X)



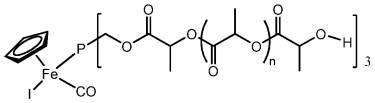
(X)

[1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил-4-(дифенилфосфино)бензоат-k^1P](карбонил) (иодид) (η^5-циклопентадиенил)железа (II) (соединение 8) формулы (XI)



(XI)

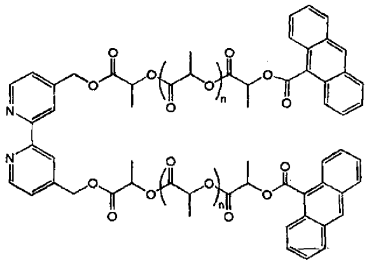
[Трис(1-{1-(1-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)фосфан-k^1P](карбонил)-(иодид)(η^5-циклопентадиенил)железа (II) (соединение 9) формулы (XII)



(XII)

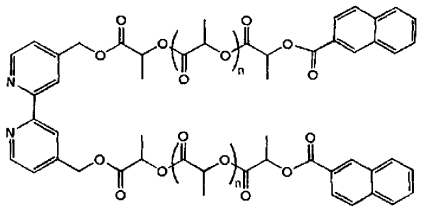
Предпочтительные макромолекулярные бидентатные гетероароматические лиганды по настоящему изобретению:

а) 1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат формулы (XIII)



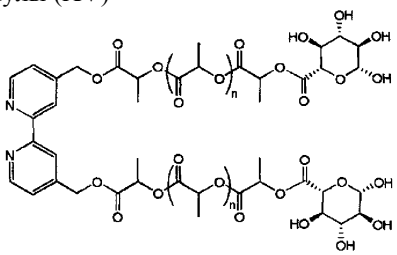
(XIII)

b) 1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)динафталин-2-карбоксилат формулы (XIV)



(XIV)

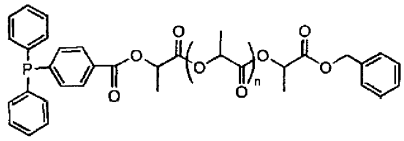
c) 1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)ди(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидроскиоксан-2-карбоксилат формулы (XV)



(XV)

Предпочтительные макромолекулярные монодентатные фосфановые лиганды по настоящему изобретению:

d) 1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил-4-(дифенилфосфино)бензоат формулы (XVI)



(XVI)

В еще одном аспекте предмет настоящего изобретения состоит в представлении процедуры синтеза новых металлоорганических соединений.

Этап 1. Синтез макромолекулярных металлорганических комплексов переходных металлов:

i) Для синтеза комплексов по настоящему изобретению с общей формулой (I), в которых

X и Y вместе представляют собой макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой гетероароматический монодентатный лиганд, CO, диметилсульфоксид, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес; или

X представляет собой макромолекулярный монодентатный фосфановый лиганд, Y и Z вместе представляют собой гетероароматический бидентатный лиганд, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес,

проводят реакцию между соединением формулы [M(CpR)(PP)L], где PP - два макромолекулярных монодентатных фосфановых лиганда или макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, L - галогенид, например хлорид или иодид, и гетероароматический моно- или бидентатный лиганд L1, CO, диметилсульфоксид, биомолекула или молекула, представляющая биологический интерес.

ii) Для синтеза комплексов по настоящему изобретению с общей формулой (I), в которой

X и Y вместе представляют собой бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой макромолекулярный монодентатный гетероароматический лиганд; или

X представляет собой монодентатный фосфановый лиганд, Y и Z вместе представляют собой макромолекулярный гетероароматический бидентатный лиганд, имеющий по меньшей мере одну функциональную метиленокси- или аминооксигруппу на гетероароматическом кольце (кольцах),

проводят реакцию между макромолекулярным гетероароматическим лигандом и комплексом [M(CpR)(PP)L], где PP - два монодентатных фосфановых лиганда или бидентатный фосфановый лиганд, L - галогенид, например хлорид или иодид.

iii) Для синтеза комплексов по настоящему изобретению с общей формулой (I), в которой

X и Y вместе представляют собой макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой гетероароматический монодентатный лиганд, CO, диметилсульфоксид, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес; или

X представляет собой макромолекулярный монодентатный фосфановый лиганд, Y и Z вместе пред-

ставляют собой гетероароматический бидентатный лиганд, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес,

проводят прямую реакцию между солью металла (MX_3), гидратированной или не гидратированной, и производным циклопентадиенила (CpR) и избытком макромолекулярного фосфана. После очистки полученного соединения общей формулы [M(CpR)(PP)L] (где PP - два макромолекулярных монодентатных фосфановых лиганда или макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд; L - галогенид, например хлорид или иодид) проводят реакцию замещения галогенида (и, в результате, одного макромолекулярного фосфана) гетероароматическим моно- или бидентатным лигандом, CO, диметилсульфоксидом, биомолекулой или молекулой, представляющей биологический интерес, с получением конечного соединения с формулой [M(CpR)XYZ].

iv) Для синтеза комплексов по настоящему изобретению с общей формулой (I), в которой

X и Y вместе представляют собой макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой гетероароматический монодентатный лиганд, CO, диметилсульфоксид, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес; или

X представляет собой макромолекулярный монодентатный фосфановый лиганд, а Y и Z вместе представляют собой гетероароматический бидентатный лиганд, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес,

проводят прямую реакцию между солью металла (MX_3), гидратированной или негидратированной, и производным циклопентадиенила (CpR) и избытком фосфана, содержащего функциональную группу, позволяющую осуществлять последующую функционализацию, например получение карбоксильной группы. После очистки полученного соединения с общей формулой [M(CpR)(PP)L] (где PP - два монодентатных фосфановых лиганда, содержащих функциональную группу, или бидентатный фосфановый лиганд, содержащий функциональную группу; L - галогенид, например хлорид или иодид) проводят реакцию замещения галогенида (и, в результате, одного фосфана, содержащего функциональную группу) гетероароматическим моно- или бидентатным лигандом, CO, диметилсульфоксидом, биомолекулой или молекулой, представляющей биологический интерес. Затем проводят реакцию полученного соединения с предварительно произведенным или закупленным на рынке полимером посредством реакций конденсации, замещения, присоединения, элиминации, перегруппировки, окислительно-восстановительной реакции или перициклической реакции с получением конечного соединения с формулой [M(CpR)XYZ].

v) Для синтеза комплексов по настоящему изобретению с общей формулой (I), в которой

X и Y вместе представляют собой один макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой гетероароматический монодентатный лиганд, CO, диметилсульфоксид, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес; или

X представляет собой макромолекулярный монодентатный фосфановый лиганд, а Y и Z вместе представляют собой гетероароматический бидентатный лиганд, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес; или

X и Y вместе представляют собой бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой макромолекулярный монодентатный гетероароматический лиганд; или

X представляет собой монодентатный фосфановый лиганд, а Y и Z вместе представляют собой макромолекулярный гетероароматический бидентатный лиганд, имеющий по меньшей мере одну функциональную метиленокси- или аминооксигруппу на гетероароматическом кольце (кольцах),

проводят реакцию между макромолекулярным лигандом и комплексом $[M(CpR)(NCMe)_3]^+[W]^-$ с замещением 1 или 2 ацетонитрилов в соответствии с вариантами, указанными выше. Затем, не выделяя данное соединение, проводят реакцию с другим представляющим интерес лигандом (лигандами) (гетероароматическим моно- или бидентатным лигандом, моно- или бидентатным фосфаном, биомолекулой или молекулой, представляющей биологический интерес), с получением соединения с желаемой формулой $[M(CpR)XYZ]^+[W]^-$ (где W - анион, предпочтительно выбранный из PF_6, CF_3SO_3, Cl, I, BPh_4 и т.п.).

vi) Для синтеза комплексов по настоящему изобретению с общей формулой (I), в которой

X и Y вместе представляют собой макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой гетероароматический монодентатный лиганд, CO, диметилсульфоксид, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес,

проводят реакцию между $[Ru(PPh_3)_3Cl_n]$, где n равно 2 или 3, и макромолекулярным бидентатным фосфаном с получением соединения [Ru(макромолекулярный бидентатный фосфан)$_2$Cl$_n$] (n равно 2 или 3). Затем проводят реакцию данного соединения с (CpR)Na или (CpR) в присутствии KOBut с получением соединения [M(CpR)(PP)L] (PP - макромолекулярный бидентатный фосфан; L - галогенид). После выделения L замещают гетероароматическим монодентатным лигандом, CO, диметилсульфоксидом, биомолекулой или молекулой, представляющей биологический интерес, с получением конечного соединения с формулой [M(CpR)XYZ].

vii) Для синтеза комплексов по настоящему изобретению с общей формулой (I), в которой

X и Y вместе представляют собой макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, Z представляет собой гетероароматический монодентатный лиганд, CO, галогенид, диметилсульфоксид, биомолекулу или молекулу, представляющую биологический интерес,

проводят реакцию между $[M(CpR)(CO)_2L]$, где L - галогенид, и макромолекулярным бидентатным фосфаном для получения комплекса типа [M(CpR)XYL], где X и Y вместе представляют собой макромолекулярный бидентатный фосфановый лиганд, а L - галогенид). Затем L замещают гетероароматическим монодентатным лигандом, CO, диметилсульфоксидом, биомолекулой или молекулой, представляющей биологический интерес.

Эти соединения, имеющие одинаковую общую структуру и один и тот же фрагмент M(CpR), позволяют выполнить достаточный критериальный синтез полимеров и молекул, представляющих биологический интерес, в максимальном соответствии с назначением, так как выполненные процедуры синтеза обеспечивают высокий выход (70-90%), и в большинстве случаев дополнительная очистка не требуется. Получают продукты со степенью чистоты от 80 до 95%, пригодные для использования в качестве фармацевтических препаратов, что подтверждается мономодальным характером хроматограмм, полученных гельпроникающей хроматографией (фиг. 2a)-2f)), и значениями дисперсности 1,1-1,4 (также рассчитанными на основании этих хроматограмм). Ядерный магнитный резонанс позволяет рассчитать процент функционализации, равный 80-95%, как указано выше.

Реакционная среда для всех описанных выше процедур синтеза неорганических/металлоорганических соединений включает в себя растворитель или смесь растворителей, выбранных из воды, этанола, метанола, этилацетата, изопропанола, трет-бутанола, этиленгликоля, диметилглиоксима, диэтилового эфира, хлороформа, дихлорметана, бензола, толуола, ацетона, тетрагидрофурана, диметилсульфоксида, диоксана, диметилформамида или ацетонитрила.

Описанные выше процедуры могут протекать при температуре от -80 до 300°C и при давлении от 10^{-3} до 100 атмосфер с перемешиванием или без него, при необходимости с УФ-облучением, и с добавлением соли, где требуется.

Комплексы по настоящему изобретению устойчивы на воздухе и устойчивы в водных средах в течение периода, необходимого для медицинских целей, и обладают очень важными противоопухолевыми и противометастатическими свойствами.

Таким образом, в еще одном аспекте целью настоящего изобретения является создание фармацевтических композиций и лекарственных средств, содержащих фармацевтически эффективное количество по крайней мере одного макромолекулярного комплекса переходного металла по настоящему изобретению и его соли, по выбору в сочетании с другими активными ингредиентами и/или фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

Макромолекулярные металлоорганические комплексы переходных металлов с формулами (I), (II) или (III), определенные выше, и композиции и лекарственные средства по изобретению могут быть использованы в качестве лекарственных средств, например, для терапии опухолей, как первичной опухоли, так и метастазов, развившихся из нее. Примерами опухолей являются карциномы молочной железы, яичника, простаты, поджелудочной железы, глиома, лейкемия и меланома и т.п. Также они могут быть использованы в фотодинамической терапии для лечения поверхностных раков, например рака кожи и гортани, среди прочих.

В еще одном аспекте объектом настоящего изобретения является применение соединений формулы (I) в лекарственном средстве, а именно в терапии и/или профилактике рака, включая терапию солидных опухолей, жидкостных опухолей и/или метастазов. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в фармацевтических композициях или лекарственных средствах в качестве противоопухолевых агентов и/или в качестве радиосенсибилизирующих агентов для терапии рака.

Конкретные примеры, представленные ниже, приведены исключительно для иллюстрации настоящего изобретения и не должны толковаться как ограничение настоящего изобретения.

Описание вариантов осуществления

Примеры.

I. Синтез.

Пример 1. Синтез металлоорганического комплекса рутения, содержащего гетероароматический макролиганд: (2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N')(карбонил)(η^5-циклопентадиенил)гексафторфосфат рутения (II) - соединение 1.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота, растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. 15 мг $[Ru(Cp)(NCMe)_3][PF_6]$ растворяли в безводном дихлорметане. Полученный раствор охлаждали до 0°C при помощи льда. После достижения температуры 0°C добавили 170 мг 2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочной кислоты)-ил}пропаноата). Через 5 мин раствор сняли со льда и оставили для протекания реакции приблизительно на 30 мин при комнатной температуре. По окончании этого периода через раствор продували поток CO в течение приблизительно 15 мин. Затем раствор фильтровали с помощью целита и фильтрат выпаривали до предела осаждения соединения. Для усиления осаждения добавили около 15 мл безводного гексана. Раствор декантировали, а осадок высушивали под вакуумом. Продукт перекристаллизовывали из безводного дихлорметана/гексана с получением 150 мг указанного в заголовке соединения (2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)по-

ли(молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N')(карбонил)(η^5-циклопентадиенил) гексафторфосфат рутения (II) в виде соли коричневатого цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 9,28 [d, $H_{мета}$бипиридин], 8,49 [s, $H_{орто}$бипиридин], 7,69 $H_{пара}$бипиридин], 5,51 [s, η^5-циклопентадиенил], 5,30 [m, основная цепь -CH- полилактида + -CH_2O бипиридин], [q, концевая группа -CH- полилактида], 1,55 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,39 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 2. Альтернативный синтез металлоорганического комплекса рутения, содержащего гетероароматический макролиганд: [(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](η^5-циклопентадиенил)гексафторфосфат рутения (II) - соединение 2.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота, растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. 15 мг [Ru(Cp)$(NCMe)_3$][PF_6] растворяли в безводном дихлорметане. Полученный раствор охлаждали до 0°C при помощи льда. После достижения температуры 0°C добавили 170 мг 1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилата. Через 5 мин раствор сняли со льда и оставили для протекания реакции приблизительно на 30 мин при комнатной температуре. По окончании этого периода через раствор продували поток CO в течение приблизительно 15 мин. Затем раствор фильтровали с помощью целита и фильтрат выпаривали до предела осаждения соединения. Для усиления осаждения добавили около 15 мл безводного гексана. Раствор декантировали, а осадок высушивали под вакуумом. Продукт перекристаллизовывали из безводного дихлорметана/гексана с получением приблизительно 150 мг соединения [(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](η^5-циклопентадиенил)гексафторфосфат рутения (II) в форме соли коричневатого цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 8,71 [d, $H_{мета}$бипиридин], 8,62 [s, $H_{пара}$антрацен], 8,49 [s, $H_{орто}$бипиридин], 8,22 [d, H-ароматический антрацен], 8,11 [d, H-ароматический антрацен], 7,55 [m, H-ароматический антрацен], 7,45 [d, $H_{пара}$бипиридин], 5,38 [s, η^5-циклопентадиенил], 5,21 [m, основная цепь -CH- полилактида+-CH_2O бипиридин], 4,31 [q, концевая группа -CH-полилактида], 1,55 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,39 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 3. Альтернативный синтез металлоорганического комплекса рутения, содержащего гетероароматический макролиганд: [(1,1'-(1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) - соединение 3.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота, растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. 70 мг [RuCp$(PPh_3)_2$Cl] растворили в безводном дихлорметане. Затем добавляли 450 мг 1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилата, и 24,6 мг $AgCF_3SO_3$. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч при перемешивании. Ее оставили для отстаивания, и раствор отфильтровывали для удаления осажденного AgCl. Затем продукт высушивали в вакууме, промывали гексаном и перекристаллизовывали из безводного дихлорметана/гексана с получением приблизительно 430 мг указанного в заголовке соединения [(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) в виде соли оранжевого цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 9,51 [d, $H_{мета}$бипиридин], 8,49 [m, H-ароматический антрацен+$H_{орто}$бипиридин], 7,70 [m, H-ароматический антрацен], 7,57 [[m, H-ароматический фосфан], 7,57 [d, $H_{пара}$бипиридин], 7,43 [m, H-ароматический фосфан], 7,13 [m, H-ароматический фосфан], 5,35 [s, -CH_2O-бипиридин], 5,21 [m, основная цепь -CH- полилактида], 4,94 [s, η^5-циклопентадиенил], 4,31 [m, концевая группа -CH-полилактида], 1,55 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,39 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 4. Альтернативный синтез металлоорганического комплекса рутения, содержащего гетероароматический макролиганд: [(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)динафталин-2-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) - соединение 4.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота, растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. 70 мг [RuCp$(PPh_3)_2$Cl] растворяли в безводном дихлорметане. Затем добавили 450 мг 1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(мети-

лен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)динафталин-2-карбоксилат) и 24,6 мг $AgCF_3SO_3$. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч при перемешивании. Ее оставили для отстаивания, и раствор отфильтровывали для удаления осажденного AgCl. Затем продукт высушивали под вакуумом, промывали гексаном и перекристаллизовывали из безводного дихлорметана/гексана с получением приблизительно 420 мг указанного в заголовке соединения [(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)динафталин-2-карбоксилат)-k^2N,N')](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)-трифлат рутения (II) в виде соли оранжевого цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 9,51 [d, $H_{мета}$бипиридин], 8,66 [m, H-ароматический нафталин+$H_{орто}$бипиридин], 8,09 [m, $H_{пара}$бипиридин], 7,97 [d, H-ароматический нафталин], 7,77 [d, H-ароматический нафталин], 7,57 [m, H-ароматический нафталин], 7,45 [t, H-ароматический фосфан], 7,34, [t, H-ароматический фосфан], 7,16 [m, H-ароматический нафталин], 5,22 [m, -CH_2O-бипиридин+основная цепь -CH-полилактида], 4,95 [s, η^5-циклопентадиенил], 4,30 [m, концевая группа -CH-полилактида], 1,55 [m, основная цепь -CH_3 полилактида+концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 5. Альтернативный синтез металлоорганического комплекса рутения, содержащего гетероароматический макролиганд: (2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноил-окси) поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N')(трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) - соединение 5.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота, растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. 70 мг [$RuCp(PPh_3)_2Cl$] растворяли в безводном дихлорметане. Затем добавили 450 мг 2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочной кислоты)-ил}пропаноата) и 24,6 мг $AgCF_3SO_3$. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч при перемешивании. Ее оставили для отстаивания, и раствор отфильтровывали для удаления осажденного AgCl. Затем продукт высушивали в вакууме, промывали гексаном и перекристаллизовывали из безводного дихлорметана/гексана с получением 430 мг соединения (2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли (молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N')(трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) в виде соли оранжевого цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 9,53 [d, $H_{мета}$бипиридин], 8,11 [s, $H_{орто}$бипиридин], 7,69 [d, $H_{пара}$бипиридин], 7,60-7,10 [m, H-ароматический фосфан], 5,48 [s, -CH_2O-бипиридин], 5,20 [m, основная цепь -CH- полилактида], 4,97 [s, η^5-циклопентадиенил], 4,32 [m, концевая группа -CH- полилактида], 1,57 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,40 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 6. Альтернативный синтез металлоорганического комплекса рутения, содержащего гетероароматический макролиганд: [(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил))бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)ди(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидроксиоксан-2-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) - соединение 6.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота, растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. 70 мг [$RuCp(PPh_3)_2Cl$] растворяли в безводном дихлорметане. Затем добавили 450 мг 1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли (молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис(1-оксопропан-2,1-диил)ди(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидроксиоксан-2-карбоксилат) и 24,6 мг $AgCF_3SO_3$. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч при перемешивании. Ее оставили для отстаивания и раствор отфильтровывали для удаления осажденного AgCl. Затем продукт высушивали под вакуумом, промывали гексаном и перекристаллизовывали из безводного дихлорметана/гексана с получением приблизительно 400 мг указанного в заголовке соединения [(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли (молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)ди(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидроксиоксан-2-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) в виде соли оранжевого цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 9,53 [d, $H_{мета}$бипиридин], 8,10 [s, $H_{орто}$бипиридин], 7,67-7,11 [m, H-ароматический фосфан+$H_{пара}$бипиридин], 5,49-5,31 [m, H-глюкуроновый сложный эфир], 5,20 [m, - CH_2O- бипиридин+основная цепь -CH-полилактида], 4,96 [s, η^5-циклопентадиенил], 4,30 [m, концевая группа -CH-полилактида+H- глюкуроновый сложный эфир], 3,47-3,29 [m, H-глюкуроновый сложный эфир], 1,55 [m, основная цель -CH_3 полилактида], 1,39 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 7. Альтернативный синтез металлоорганического комплекса рутения, содержащего макромолекулярный фосфан: [1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил)-4-(дифенилфосфино)бензоат-k^1P](2-бензоилпиридин)-k^2N,O)(η^5-циклопентадиенил)-трифлат рутения (II) - соединение 7.

137 мг ({1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил) растворяли в приблизительно 50 мл безводного ТГФ и добавили 50 мкл триэтиламина. Реакцию проводили в течение 1 ч. По истечении этого периода к раствору добавили 68 мг [(2-бензоилпиридин)-k^2N,O][(4-(дифенилфосфинобензоат))-k^1P](η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) и реакцию продолжали при температуре кипения ТГФ до полного удаления воды, образующейся во время реакции, с использованием аппарата Дина-Старка. Продукт высушивали в вакууме с получением 93 мг указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества фиолетового цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 9,89 [d, $H_{орто}$пиридин], 8,30 [d, $H_{мета}$пиридин], 8,05 [t, $H_{пара}$пиридин], 7,95 [d, H-ароматический фосфан], 7,68 [m, $H_{мета}$пиридин], 7,60-7,20 [m, H-ароматический фосфан+H-ароматический бензил], 5,20 [m, концевая группа -CH_2- бензил полилактида, основная цепь -CH- полилактида], 4,88 [s, η^5-циклопентадиенил], 4,32 [m, концевая группа -CH- полилактида], 1,55 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,47 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Мономодальный характер распределения макромолекул, представленный на фиг. 2a)-2f), показывает дисперсность 1,1 для соединения 6; 1,2 - для соединений 2, 3 и 5; 1,3 - для соединения 4 и 1,4 -для соединения 1, что отражает наличие единой популяции/вида соединения (мономодальный характер) с очень близкими значениями молекулярной массы (дисперсность около 1).

Пример 8. Синтез металлоорганического комплекса железа, содержащего макромолекулярный фосфан: [1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил-4-(дифенилфосфино)бензоат-k^1P](карбонил)(иодид)(η^5-циклопентадиенил)железа(II) - соединение 8.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота и растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. Растворили 810 мг [$FeCp(CO)_2I$] в безводном ацетоне. Затем добавляли 900 мг 4-(дифенилфосфан)бензойной кислоты (БЗК). Смесь облучали ультрафиолетовым излучением (лампы 230 В, 300 Вт) в течение 3 ч при перемешивании. Ее оставили для отстаивания, и раствор отфильтровали; затем растворитель фильтрата выпарили. Полученное соединение промыли гексаном и перекристаллизовали из безводного дихлорметана/гексана с получением желаемого соединения [$FeCp(P(Ph_2)(BZA))(CO)I$]. Затем 95 мг этого соединения растворили в приблизительно 50 мл безводного ТГФ и добавили 50 мкл триэтиламина. Реакцию проводили в течение 1 ч. По истечении этого периода к раствору добавили 420 мг желаемого полимера и реакцию продолжали при температуре кипения ТГФ до полного удаления воды, образующейся во время реакции, при помощи аппарата Дина-Старка. В конце продукт высушили в вакууме с получением 390 мг указанного в заголовке соединения [1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил-4-(дифенилфосфино) бензоат-k^1P](карбонил)(иодид)(η^5-циклопентадиенил)железа (II) в виде нейтрального твердого соединения коричневато-зеленого цвета.

^{1}H ЯМР [ацетон-d_6, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 7,90-7,30 [m, H-ароматический фосфан+H-ароматический бензил], 5,1 [m, η^5-циклопентадиенил+основная цепь -CH- полилактида+ -CH_2O бензил], 4,63 [q, концевая группа -CH- полилактида], 1,24 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,24 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 9. Синтез макромолекулярного фосфана: трис(1-{1-(1-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат) фосфан.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота и растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. Смесь 1 г (3S)-цис-3,6-диметил-1,4-диоксан-2,5-диона, 56,5 мг диметиламинопиридина и 30 мг трис(гидроксиметил)фосфина нагревали при 120°C на масляной бане при перемешивании. После расплавления (3S)-цис-3,6-диметил-1,4-диоксан-2,5-диона реактивную смесь оставили на 5 мин, и после этого периода реакционную смесь резко охладили посредством добавления избытка смеси метанола с водой. Затем продукт осадили примерно в 50 мл смеси метанола с водой. Растворитель выпарили в вакууме, полученный продукт промыли диэтиловым эфиром и высушили в вакууме с получением около 900 мг указанного в заголовке соединения в виде белого продукта.

^{1}H ЯМР [$CDCl_3$, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 5,16 [m, основная цепь -CH- полилактида], 4,58 [s, -CH_2O фосфин], 4,36 [q, концевая группа -CH- полилактида], 1,58 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,50 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

Пример 10. Синтез металлоорганического комплекса железа, содержащего макромолекулярный фосфан: [трис(1-{1-(1-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)фосфан-k^1P](карбонил)-(иодид)(η^5-никлопентадиенил)железа (II) - соединение 9.

Синтез проводили с использованием методов Шленка в инертной атмосфере азота и растворители предварительно высушивали и перегоняли в атмосфере азота. Растворили 40 мг [$FeCp(CO)_2I$] в безводном ацетоне. Затем добавили 445 мг трис(1-{1-(1-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)фосфан, полученный в вышеуказанном примере. Полученную смесь облучали ультрафиолетовым излучением (лампы 230 В, 300 Вт) в течение 8 ч при перемешивании и в атмосфере азота. Раствор оставили для отстаивания и отфильтровали; затем растворитель фильтрата выпарили. Полученное соединение промыли гексаном и перекристаллизовали с использованием безводного ацетона/ н-гексана с

получением около 450 мг указанного в заголовке соединения в виде нейтрального твердого соединения коричневато-зеленого цвета.

^{1}H ЯМР [$CDCl_3$, Me_4Si, δ/м.д. (мультиплетность, отнесение)]: 5,16 [m, -CH_2O- фосфин, основная цепь -CH- полилактида], 4,63 [s, η^5-циклопентадиенил], 4,31 [m, концевая группа -CH- полилактида], 1,57 [m, основная цепь -CH_3 полилактида], 1,50 [m, концевая группа -CH_3 полилактида].

II. Биологическая активность.

Пример 11. Анализы ингибирования жизнеспособности клеток in vitro.

В качестве примера цитотоксическую активность исследовали для соединений 1- 6 путем определения концентрации, необходимой для 50%-го ингибирования жизнеспособности клеток ($ИК_{50}$) - параметра, используемого для оценки ингибирования активности in vitro на линиях опухолей человека для некоторых соединений по настоящему изобретению.

a) Цитотоксическую активность соединений 5 и 6 оценивали на человеческих опухолевых клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7 следующим образом для каждого испытываемого соединения:

Культуру линии клеток карциномы молочной железы человека (MCF-7, Американская коллекция типовых культур) помещали в среду DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) (Gibco), содержащую GlutaMax I, к ней добавляли 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 1% пенициллина-стрептомицина и выдерживали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2.

Культуру клеток получали в колбах, содержащих среду, подходящую для пролиферации клеток и обеспечивающую возможность адгезии клеток.

После достижения необходимой конфлюентности клетки собирали добавлением 0,05%-го раствора трипсин-ЭДТА (Gibco®). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью теста МТТ, основанного на измерении восстановления жизнеспособными клетками 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромида (МТТ) до синего формазана. Для этого клетки высеивали в 200 мкл полной клеточной среды в 96-луночные планшеты. Плотность клеток составляла 2×10^4 жизнеспособных клеток (MCF-7) на лунку.

Клетки оставили для адгезии на 24 ч, затем добавили различные разведения в среды (200 мкл) испытываемого соединения. Испытываемое соединение сначала растворяли в ДМСО, затем в клеточной среде и добавили к клеткам в концентрациях 1-100 мкМ. Конечные концентрации ДМСО в среде составляли менее 0,5%. После инкубации в течение 24 и 72 ч при 37°C/ 5% CO_2 среду заменили на 200 мкл раствора МТТ (0,5 мг/мл в физиологическом растворе с фосфатным буфером - ФСБ). После инкубации в течение 3-4 ч раствор МТТ удаляли и кристаллы формазана, образованные жизнеспособными клетками, растворяли в ДМСО (200 мкл). Жизнеспособность клеток оценивали посредством измерения оптической плотности на длине волны 570 нм при помощи планшетного спектрофотометра. Цитотоксичность испытываемого соединения определяли количественно путем расчета концентрации лекарства, которая ингибирует рост 50% клеток ($ИК_{50}$) (программное обеспечение GraphPad Prism). Оценку выполняли с помощью не менее двух независимых экспериментов, каждый из которых включал в себя шесть параллельных анализов на каждую концентрацию. Кривые зависимости "доза-эффект" жизнеспособности клеток после инкубации в течении 24 и 72 ч соответственно представлены на графиках фиг. 3a) и 3b). Полученные результаты ясно показывают, что оба соединения 5 и 6 цитотоксичны для линии клеток MCF-7 в микромолярном диапазоне. Кроме того, существует отчетливая зависимость "доза-эффект".

b) Цитотоксическую активность соединений 5 и 6 оценивали на клетках карциномы яичников человека A2780 и клетках карциномы молочной железы человека MDA-MB-231 следующим образом для каждого испытываемого соединения:

Культуры линий клеток карциномы молочной железы человека (MDA-MB-231, Американская коллекция типовых культур) и яичников (A2780, Американская коллекция типовых культур) содержали в среде DMEM (Gibco), содержащей GlutaMax I (MDA-MB-231) или RPMI-раствор (A2780), к ним добавили 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 1% пенициллина-стрептомицина и выдерживали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2.

Культуру клеток получали в колбах, содержащих среду, подходящую для пролиферации клеток и обеспечивающую возможность адгезии клеток.

После достижения необходимой конфлюентности клетки собирали добавлением 0,05%-го раствора трипсин-ЭДТА (Gibco®). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью теста МТТ, основанного на измерении восстановления жизнеспособными клетками 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромида (МТТ) до синего формазана. Для этого клетки высеивали в 200 мкл полной клеточной среды в 96-луночные планшеты. Плотность клеток составляла 2×10^4 жизнеспособных клеток (MDA-MB-231 и A2780) на лунку.

Клетки оставили для адгезии на 24 ч, затем добавили различные разведения в среды (200 мкл) испытываемого соединения. Испытываемое соединение сначала растворяли в ДМСО, затем в клеточной среде и добавили к клеткам в концентрациях 1-100 мкМ. Конечные концентрации ДМСО в среде составляли менее 0,5%. После инкубации в течение 24 и 72 ч при 37°C/5% CO_2 среду заменили на 200 мкл раствора МТТ (0,5 мг/мл в физиологическом растворе с фосфатным буфером - ФСБ). После инкубации в

течение 3-4 ч раствор МТТ удалили и кристаллы формазана, образованные жизнеспособными клетками, растворили в ДМСО (200 мкл). Жизнеспособность клеток оценивали измерением оптической плотности на длине волны 570 нм при помощи планшетного спектрофотометра.

Цитотоксичность испытываемого соединения определяли количественно путем расчета концентрации лекарства, которая ингибирует рост 50% клеток ($ИК_{50}$) (программное обеспечение GraphPad Prism). Оценку выполняли с помощью не менее двух независимых экспериментов, каждый из которых включал в себя шесть параллельных анализов на концентрацию. Кривые зависимости "доза-эффект" жизнеспособности клеток после инкубации в течении 72 ч представлены на графиках фиг. 4a) и 4b). Полученные результаты ясно показывают, что оба соединения 5 и 6 цитотоксичны для линии клеток MDA-MB-231 и A2780 в микромолярном диапазоне. Кроме того, существует отчетливая зависимость "доза-эффект".

c) Цитотоксическую активность соединений 1, 2, 3 и 4 оценивали на опухолевых клетках опухолевых линий карциномы яичников человека A2780, клетках карциномы молочной железы человека MCF-7, глиомы U87 и меланомы A345 следующим образом для каждого испытываемого соединения:

Культуры линий клеток карциномы молочной железы человека (MCF-7, Американская коллекция типовых культур), глиомы (U87, Американская коллекция типовых культур) и меланомы (A345, Американская коллекция типовых культур) содержали в среде DMEM (Gibco®), содержащей GlutaMax I (MCF-7; U87; A345) или RPMI-раствор (A2780), к ним добавили 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 1% пенициллина-стрептомицина и выдерживали при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO_2. Культуру клеток получали в колбах, содержащих среду, подходящую для пролиферации клеток и обеспечивающую возможность адгезии клеток. После достижения необходимой конфлюентности клетки собирали добавлением 0,05%-го раствора трипсин-ЭДТА (Gibco®). Жизнеспособность клеток оценивали с помощью теста МТТ, которым измеряют восстановление жизнеспособными клетками 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия бромида (МТТ) до синего формазана. Для этого клетки высеивали в 200 мкл полной клеточной среды в 96-луночные планшеты. Плотность клеток составляла 2×10^4 жизнеспособных клеток (MCF-7) на лунку. Клетки оставили для адгезии на 24 ч, затем добавляли различные разведения в среды (200 мкл) испытываемого соединения. Испытываемое соединение сначала растворяли в ДМСО, затем в клеточной среде и добавили к клеткам в концентрациях 1-100 мкМ. Конечные концентрации ДМСО в среде составляли менее 0,5%. После инкубации в течение 24 и 72 ч при 37°C/5% CO_2 среду заменили на 200 мкл раствора МТТ (0,5 мг/мл в физиологическом растворе с фосфатным буфером - ФСБ). После инкубации в течение 3-4 ч раствор МТТ удалили и кристаллы формазана, образованные жизнеспособными клетками, растворяли в ДМСО (200 мкл). Жизнеспособность клеток оценивали измерением оптической плотности на длине волны 570 нм с помощью планшетного спектрофотометра. Цитотоксичность испытываемого соединения определяли количественно расчетом концентрации лекарства, которая ингибирует рост 50% клеток ($ИК_{50}$) (программное обеспечение GraphPad Prism). Оценку выполняли с помощью не менее двух независимых экспериментов, каждый из которых включал в себя шесть параллельных анализов на концентрацию. Результаты, полученные после инкубации в течении 48 ч, показаны на графиках фиг. 5a)-5d) соответственно, которые показывают, что все соединения цитотоксичны для всех четырех линий клеток. Соединения 3 и 4 (содержащие трифенилфосфановый лиганд) являются наиболее активными (относительно соединений 1 и 2, которые содержат лиганд CO). Следует отметить, что особенно примечательны значения, полученные для характеризующейся высокой смертельностью линии глиомы (значение, обнаруженное в литературе для цисплатина, составляет 130±53 мкМ (O. Patapova, A. Haghighi, F. Bost, C. Liu, M.J. Birrer, R. Gjerset, D. Mercota, J. Biol. Chem. 1997, 272:14041-14044).

Как показано на фиг. 1a)-1f), относительное изменение (%) абсорбции на установленной длине волны в течение времени (>24 ч) для соединений 1-6 соответственно в смеси с 5% ДМСО: 95% клеточной среды показывают соответствующую химическую устойчивость в водной среде соединений.

Результаты относятся к более низким значениям цитотоксичности для соединений типа "табурет пианиста" (например, P.C.A. Bruijnincx, P.J. Sadler, B: R. Van Eldik, C.D. Hubbard (Eds), Advances in Inorganic Chemistry, 61, Academic Press, London, 2009, с. 1-61), и соединения демонстрируют активность в диапазоне микромолярных концентраций и в большинстве случаев показывают лучшую эффективность, чем контрольное соединение, цисплатин, как показано в табл. 1 ниже. В табл. 1 приведены значения $ИК_{50}$, концентрации, необходимой для 50%-го ингибирования жизнеспособности клеток в клетках MCF-7, A2780 и MDA-MB-231, что соответствует двум новым соединениям, соединениям 5 и 6, кривые зависимости доза-реакция жизнеспособности клеток которых представлены на фиг. 3b), 4a) и 4b).

Таблица 1

	$ИК_{50}$ после инкубации в течение 72 часов		
	MCF-7(мкМ)	A2780 (мкМ)	MDA-MB-231(мкМ)
Соединение 5	4,09 ± 1,97	3,4 ± 1,3	2,7 ± 0,55
Соединение 6	4,62 ± 1,15	2,20 ± 0,85	5,96 ± 3,25
Цисплатин	28 ± 6,0	2,0 ± 0,10	39 ± 5,0

В табл. 2 ниже показаны значения $ИК_{50}$ в клетках MCF-7, соответствующие соединениям 5 и 6, кривые зависимости доза-эффект жизнеспособности клеток которых представлены на фиг. 3а).

Таблица 2

	$ИК_{50}$ после инкубации в течение 24 часов
	MCF-7 (мкМ)
Соединение 5	4,25 ± 1,15
Соединение 6	5,00 ± 1,65

После попадания в опухолевую ткань и вследствие улучшенного эффекта проницаемости и удерживания (ЭПУ) соединения могут накапливаться в опухолевых тканях, что повышает эффективность лекарственного средства и, тем самым, позволяет уменьшить количество терапевтических доз и период времени, что обеспечивает важное преимущество в химиотерапии.

Исследования распределения этих соединений в опухолевых клетках показывают, что они преимущественно расположены на цитоскелете, в ядре и/или цитоплазме этих клеток, что означает, что они накапливаются внутри клетки, что открывает отличные перспективы для их использования в прицельной терапии, а именно в отношении внутриклеточных мишеней. На графике на фиг. 6 показано распределение соединений 5 и 6 в клетках опухоли молочной железы человека MCF-7 после инкубации в течение 24 ч, это распределение имеет различия, обусловленные различными молекулами, представляющими биологический интерес (-OH в соединении 5 против сахара в соединении 6), используемыми в каждом из этих соединений.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что лекарственные средства по настоящему изобретению, включая молекулы, распознаваемые опухолевой мишенью, могут попасть в опухолевые клетки с высокой точностью. Эффективность этих лекарственных средств также увеличена вследствие остаточного продукта биологического разложения полимера, который содержит металлоорганическую единицу, также демонстрирующую цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. Эта особенность соединений по настоящему изобретению также может быть важным фактором в процессе нейтрализации неблагоприятных побочных эффектов химиотерапии, вызванных применяемыми в настоящее время лекарственными средствами.

Способность оказывать воздействие на уровне метастазов имеет решающее значение, так как подавляющее большинство летальных исходов, вызванных раком, связано с метастазами, а не с первичной опухолью. Ожидается, что соединения по настоящему изобретению также продемонстрируют благоприятные свойства в отношении борьбы с метастазами дополнительно к действию на уровне первичной опухоли с учетом, в первую очередь, превосходных результатов, полученных in vitro в высокометастатических линиях клеток, например MDA-MB-231, и во-вторых, результаты исследований in vivo у голых мышей с использованием низкомолекулярных соединений (т.е. не содержащих в своем составе полимеров), уже синтезированных нами. Результаты, полученные у голых мышей N:NIH(S)II-nu/nu, у которых индуцировали опухоль (MDA-MB-231) в молочной железе, показали, что инъекция 2,5 мг/кг в день испытываемого лекарственного средства в течение 10 суток индуцирует подавление опухоли примерно у 50% по сравнению с контрольными мышами. Наиболее важным результатом является отсутствие метастазов в основных органах (легких, почках, печени и сердце) после терапии, при этом у всех контрольных мышей были выявлены метастазы. Эти результаты позволяют предположить, что данное лекарственное средство может оказывать воздействие не только на первичную опухоль, но также ингибировать развитие метастазов, вероятно, посредством воздействия на ангиогенез опухоли.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению вызывают гибель клеток вследствие апоптоза, который представляет собой контролируемый механизм клеточной смерти, который предотвращает лизис пораженной клетки в окружающие ткани, по-видимому, митохондриальным путем, что подтверждено исследованиями апоптоза, описанными ниже.

Пример 12. Исследование апоптоза.

Для исследования апоптоза, индуцированного соединениями 5 и 6 в клетках рака молочной железы человека MCF-7, по сравнению с клетками, на которых терапию не проводили, использовали комплект для определения апоптотического процесса Human Apoptosis Array, который представляет собой быстрый и чувствительный способ одновременного определения относительных уровней экспрессии 35 протеинов, связанных с процессом апоптоза (контрольные клетки показывают 100%-й уровень экспрессии), выполняемый в соответствии с инструкциями производителя.

После инкубации в течение 24 ч с соединениями 5 и 6 наблюдалось уменьшение экспрессии исследуемой каталазы и белков SMAC/diablo, что указывало на то, что процесс апоптоза индуцируется через внутренний митохондриальный путь. Внутренний путь запускается внутриклеточным или внеклеточным стрессом. Сигналы, которые трансдуцируются в ответ на данные стимулы, направляются главным образом на митохондрии. Эта органелла объединяет стимулы смерти клеток, индуцируя митохондриальную пермеабилизацию и последующее высвобождение проапоптотических молекул, присутствующих в митохондрии. Эти результаты также позволяют предположить, что комплексы индуцируют высокие уровни

окислительного стресса в опухолевых клетках. Полученные результаты показаны на графике фиг. 7.

Пример 13. Определение механизма гибели клеток, вызванной соединениями 5и 6.

Тип гибели клеток, вызванной соединениями 5 и 6 в линии клеток рака MCF-7 после инкубации в течение 48 ч при концентрации 10 мкМ, определяли с помощью цитометрического анализа на основе окрашивания аннексином V/иодидом пропидиума (ИП). Этот анализ широко используют для определения того, являются ли клетки жизнеспособными, апоптозными или некротическими, на основании различий в целостности и проницаемости клеточных мембран. В целом, окрашивание аннексином V/ПИ является широко используемым подходом для исследования гибели клеток (Rieger et al. 2011).

Результаты показали, что после инкубации с соединениями 5 и 6 увеличился процент клеток, окрашенных аннексином V (фиг. 8), по сравнению с контролем. Аннексин V является маркером раннего апоптоза, что указывает на то, что в этом случае тип гибели клеток, вызванной этими соединениями, является апоптозом. Что касается двойного окрашивания обоими маркерами, то оно позволяет предположить поздний апоптоз. Цисплатин использовали как положительный контроль, поскольку известно, что он индуцирует апоптоз.

Пример 14. Воздействие соединений 5 и 6 на цитоскелет.

С учетом предыдущих результатов, которые позволяют сделать вывод о том, что оба соединения 5 и 6 взаимодействуют с цитоскелетом (фиг. 9), на линии раковых клеток MCF-7 применяли способ иммунофлуоресценции.

В этом иммунофлуоресцентном анализе использовали фаллоидин Alexa Fluor 488®, который представляет собой высокоаффинный зонд филаментного актина (Ф-актина), конъюгированный с зеленым флуоресцентным красителем Alexa Fluor® 488. Для выполнения окрашивания ядер использовали флуоресцентный краситель DAPI (синий) (фиг. 9). В контрольных клетках можно было наблюдать целостность филаментов Ф-актина, где наблюдается четкое разграничение клеток. Наоборот, в клетках, инкубированных с соединениями 5 и 6, организация цитоскелета нарушается. Кроме того, также может быть обнаружено появление некоторых пунктирообразных структур внутри ядер клеток, обработанных обоими соединениями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Макромолекулярный металлоорганический комплекс переходного металла, представляющий собой

(2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N')(карбонил) (η^5-циклопентадиенил)гексафторфосфат рутения (II) (соединение 1);

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](карбонил)(η^5-циклопентадиенил)гексафторфосфат рутения (II) (соединение 2);

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан) (η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 3);

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)динафталин-2-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан) (η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 4);

(2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)-k^2N,N') (трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 5);

[(1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил))бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)ди(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидроксиоксан-2-карбоксилат)-k^2N,N'](трифенилфосфан)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 6);

[1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота)}-1-оксопропан-2-ил)-4-(дифенилфосфино)бензоат-k^1P](2-бензоилпиридин)-k^2N,O)(η^5-циклопентадиенил)трифлат рутения (II) (соединение 7);

[1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота)}-1-оксопропан-2-ил)-4-(дифенилфосфино)бензоат-k^1P](карбонил)(йодид))(η^5-циклопентадиенил)железа (II) (соединение 8) или

[трис(1-{1-(1-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)фосфан-k^1P](карбонил)-(иодид)(η^5-циклопентадиенил)железа (II) (соединение 9).

2. Макромолекулярный бидентатный гетероароматический лиганд, представляющий собой

1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)диантрацен-9-карбоксилат;

1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)бис-

(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)динафталин-2-карбоксилат или

1,1'-{1,1'-(1,1'-{2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-(метилен)}бис-(окси)бис(1-оксопропан-2,1-диил)бис-(поли(молочная кислота)-ил))}бис-(окси)бис-(1-оксопропан-2,1-диил)ди(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-тетрагидроксиоксан-2-карбоксилат.

3. Макромолекулярный монодентатный фосфановый лиганд, представляющий собой

[1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота))}-1-оксопропан-2-ил 4-(дифенилфосфино)бензоат или

трис(1-{1-(1-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат)фосфан.

4. Способ синтеза макромолекулярных металлоорганических комплексов переходных металлов, представляющих собой соединения 1 и 2 по п.1, в котором проводят реакцию между бидентатным лигандом по п.2 или бидентатным лигандом 2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат и комплексом $[M(Cp)(NCMe)_3]^+[W]^-$ в реакционной среде, включающей в себя растворитель или смесь растворителей, где M представляет собой рутений, Cp - производное циклопентадиенила, W - анион, выбранный из PF_6 и CF_3SO_3, с замещением 1 или 2 ацетонитрилов, а затем без выделения данного соединения реакцию с PPh_3 или CO.

5. Способ синтеза макромолекулярных металлоорганических комплексов переходных металлов, представляющих собой соединения 3-6 по п.1, в котором проводят реакцию между бидентатным лигандом по п.2 или бидентатным лигандом 2,2'-бипиридин-4,4'-диилбис-{метилен}бис-(2-{2-(2-гидроксипропаноилокси)поли(молочная кислота)-ил}пропаноат и комплексом [M(Cp)(PP)L] и $AgCF_3SO_3$ в реакционной среде, включающей в себя растворитель или смесь растворителей, где M представляет собой рутений, Cp - производное циклопентадиенила, PP представляет собой две группы PPh_3, L представляет собой галогенид, выбранный из хлорида и иодида.

6. Способ синтеза макромолекулярных металлоорганических комплексов переходных металлов, представляющих собой соединения 8 и 9 по п.1, в котором проводят реакцию между макромолекулярным монодентатным фосфановым лигандом по п.3 с комплексом $[M(Cp)(CO)_2L]$ в реакционной среде, включающей в себя растворитель или смесь растворителей, где M представляет собой железо, Cp представляет собой циклопентадиенил; L представляет собой иодид.

7. Способ синтеза макромолекулярных металлоорганических комплексов переходных металлов, представляющих собой соединение 7 по п.1, в котором проводят реакцию между 1-({1-({1-(бензилокси)-1-оксопропан-2-ил}окси)-1-(поли(молочная кислота)}-1-оксопропан-2-ил) и [(2-бензоилпиридин)-k^2N,O)](4-дифенилфосфинобензоат-k^1P](η^5-циклопентадиенил)трифлатом рутения (II) в реакционной среде, включающей в себя растворитель или смесь растворителей.

8. Способ по любому из пп.4-7, в котором реакционная среда включает в себя растворитель или смесь растворителей, выбранных из воды, этанола, метанола, этилацетата, изопропанола, трет-бутанола, этиленгликоля, диметилглиоксима, диэтилового эфира, хлороформа, дихлорметана, бензола, толуола, ацетона, тетрагидрофурана, диметилсульфоксида, диоксана, диметилформамида или ацетонитрила.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая противоопухолевой и антиметастатической активностью, отличающаяся тем, что она содержит фармацевтически эффективное количество по меньшей мере одного макромолекулярного металлоорганического комплекса переходного металла по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, предназначенная для применения в качестве противоопухолевого и антиметастатического агента при лечении аденокарциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы яичника, глиомы или меланомы и/или метастазов.

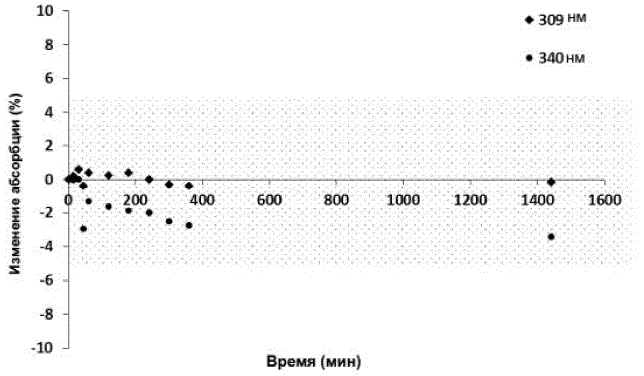
11. Фармацевтическая композиция по п.9 или 10, предназначенная для местного, внутривенного, подкожного или внутрибрюшинного введения.

12. Лекарственное средство для лечения и/или профилактики аденокарциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы яичника, глиомы или меланомы и/или для лечения метастазов, отличающееся тем, что оно содержит фармацевтически эффективное количество по меньшей мере одного макромолекулярного металлоорганического комплекса переходного металла по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями и/или эксципиентами.

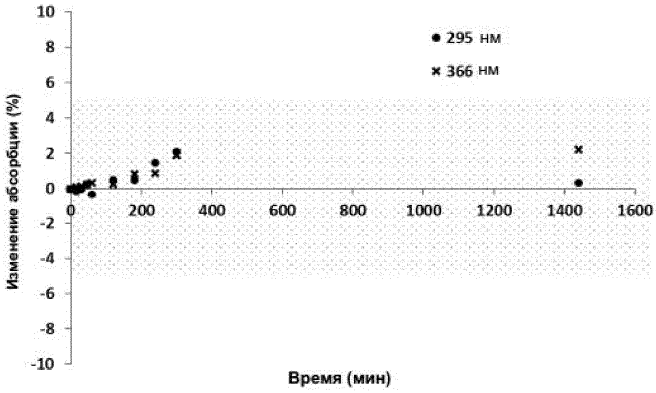
13. Лекарственное средство по п.12, выполненное с возможностью местного, внутривенного, подкожного или внутрибрюшинного введения.

14. Применение макромолекулярного металлоорганического комплекса переходного металла по п.1 в качестве противоопухолевого агента при лечении и/или профилактике аденокарциномы молочной железы, карциномы молочной железы, карциномы яичника, глиомы или меланомы и/или метастазов.

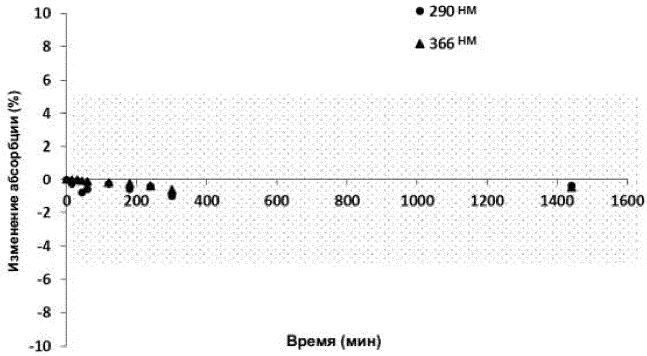
15. Применение по п.14, в котором макромолекулярный металлоорганический комплекс переходного металла предназначен для местного, внутривенного, подкожного или внутрибрюшинного введения.



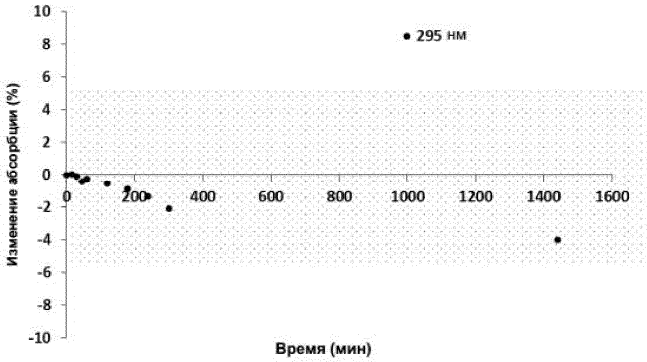
Фиг. 1a)



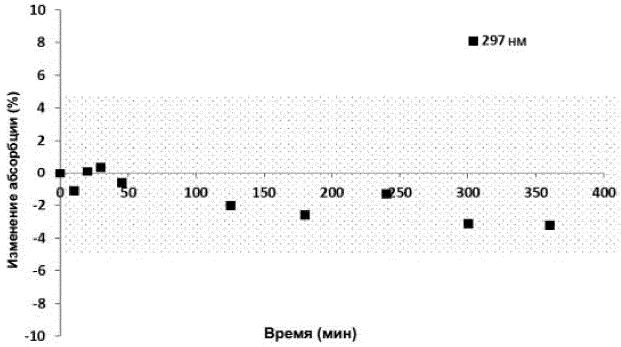
Фиг. 1b)



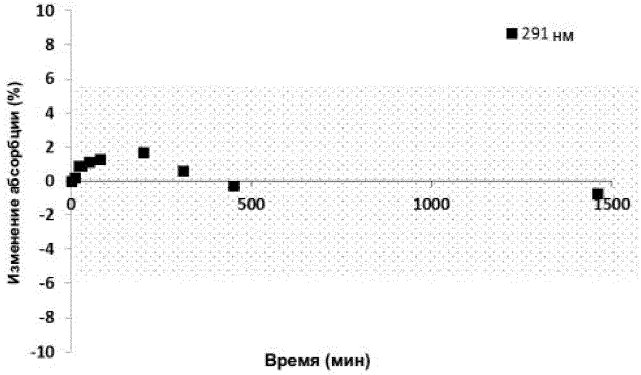
Фиг. 1c)



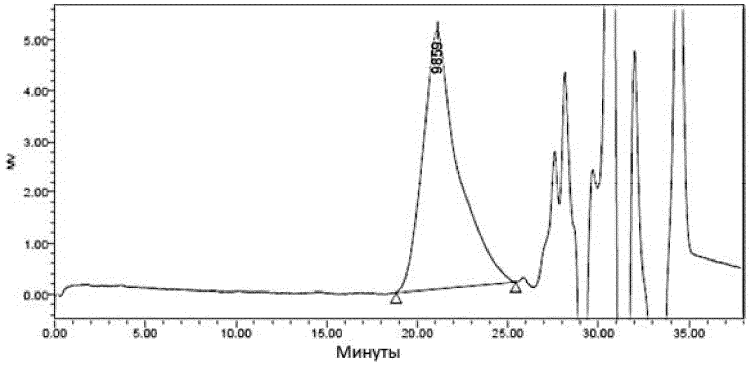
Фиг. 1d)



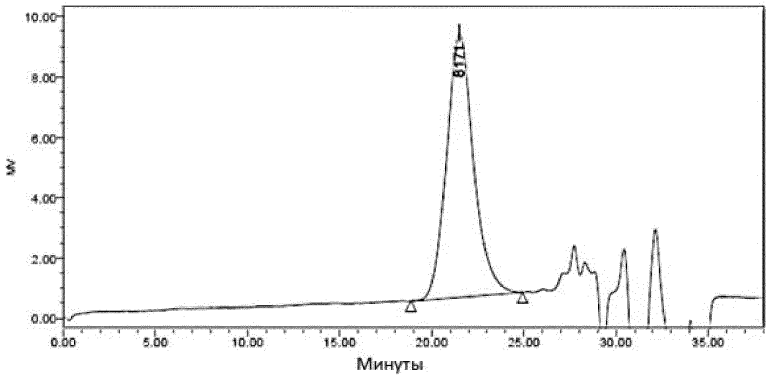
Фиг. 1e)



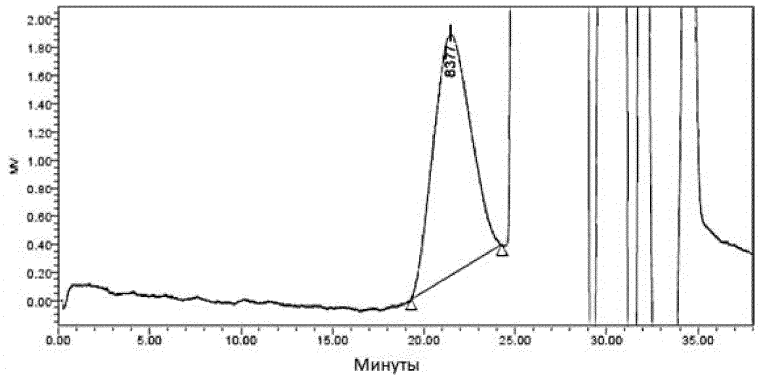
Фиг. 1f)



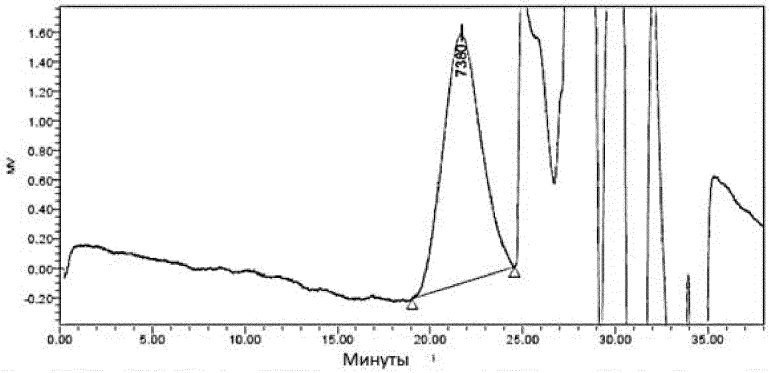
Фиг. 2a)



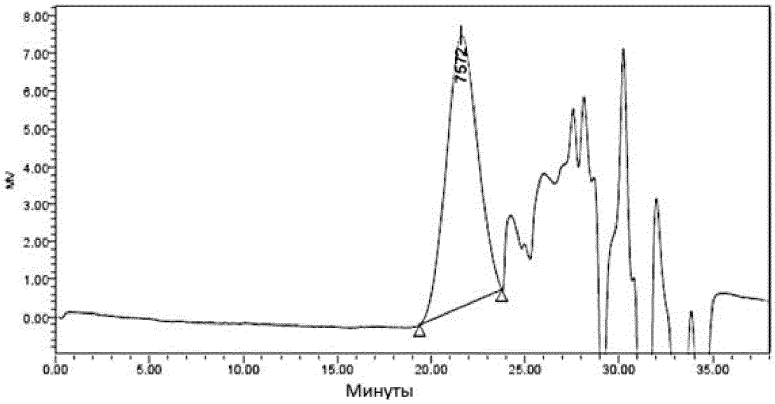
Фиг. 2b)



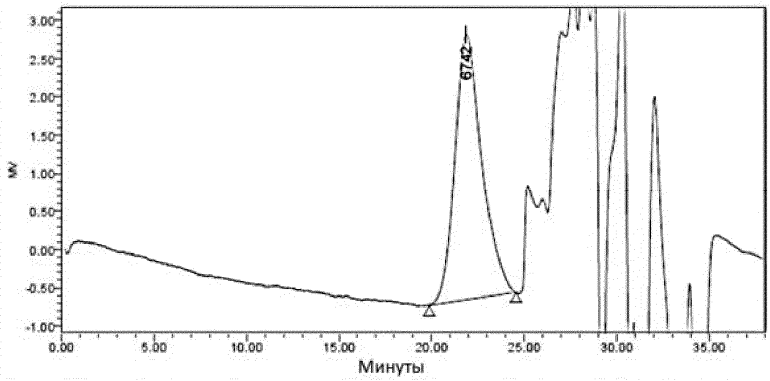
Фиг. 2c)



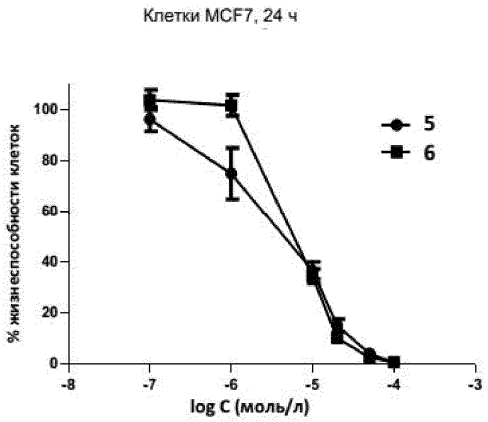
Фиг. 2d)



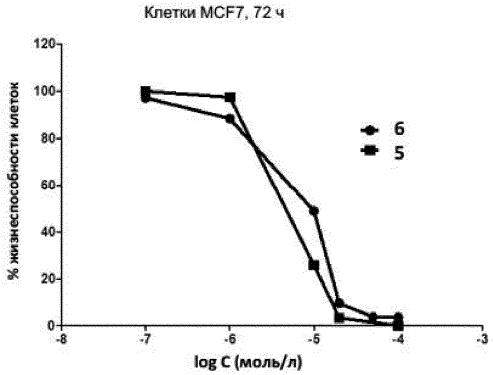
Фиг. 2e)



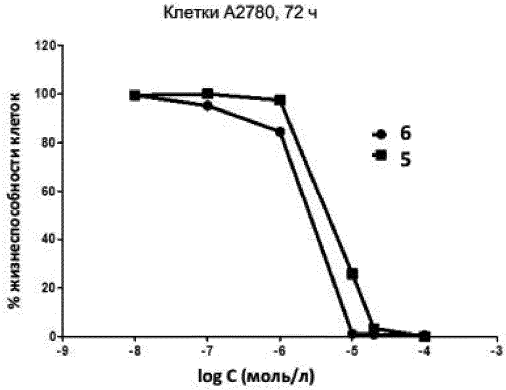
Фиг. 2f)



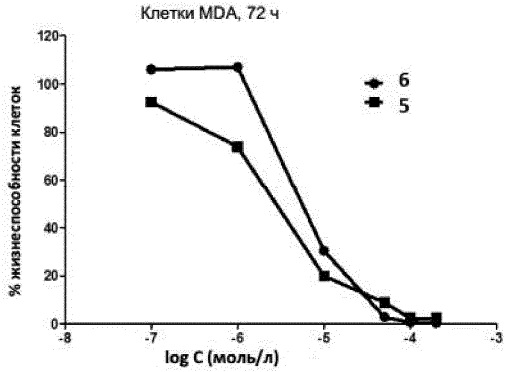
Фиг. 3a)



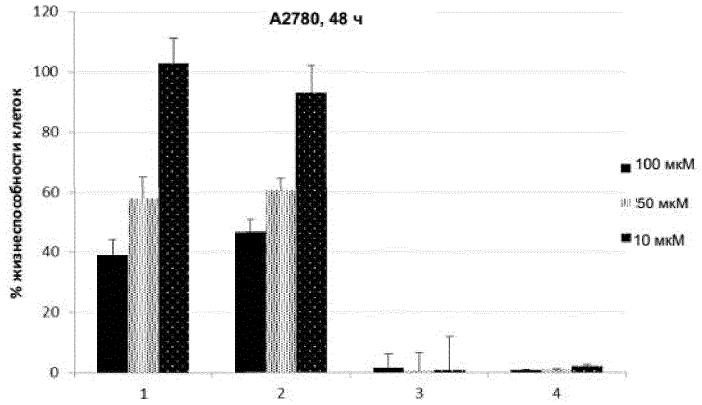
Фиг. 3b)



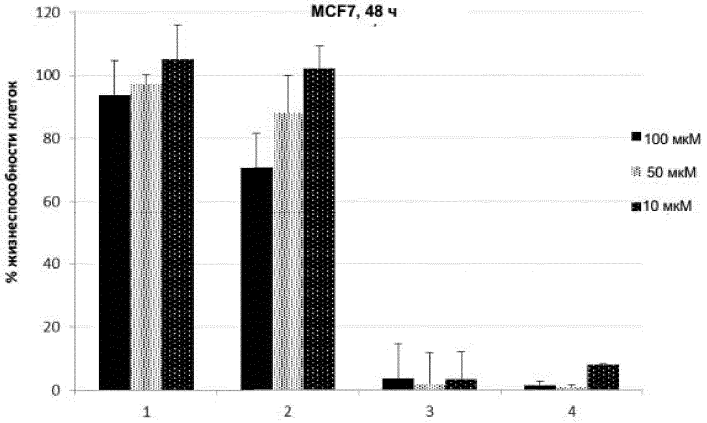
Фиг. 4a)



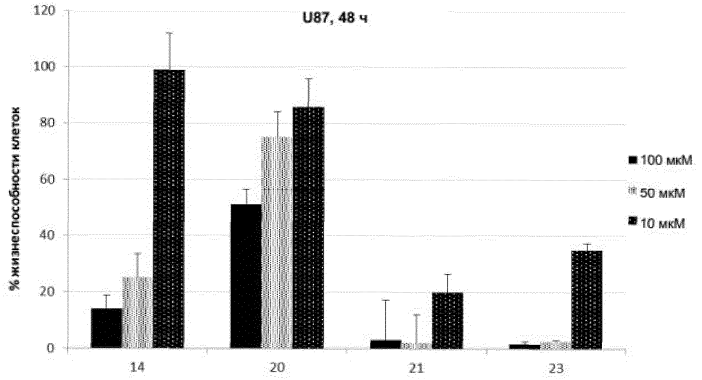
Фиг. 4b)



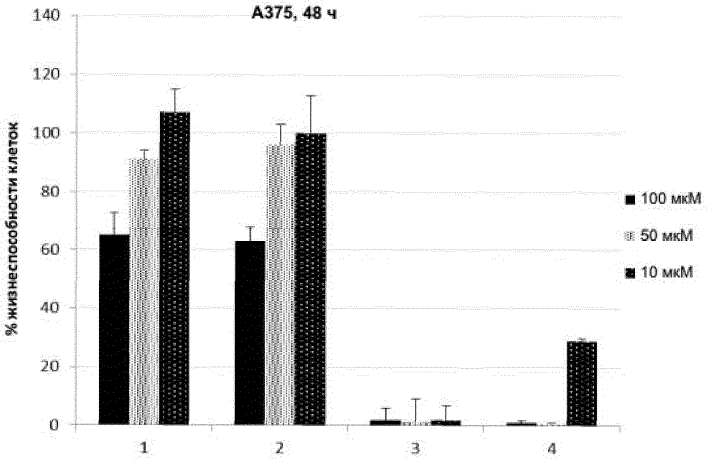
Фиг. 5a)



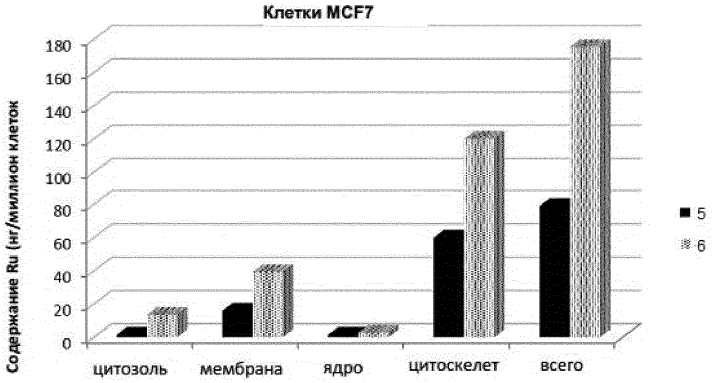
Фиг. 5b)



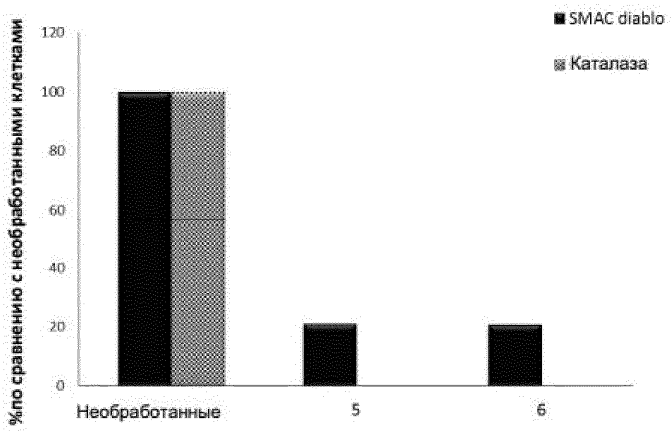
Фиг. 5c)



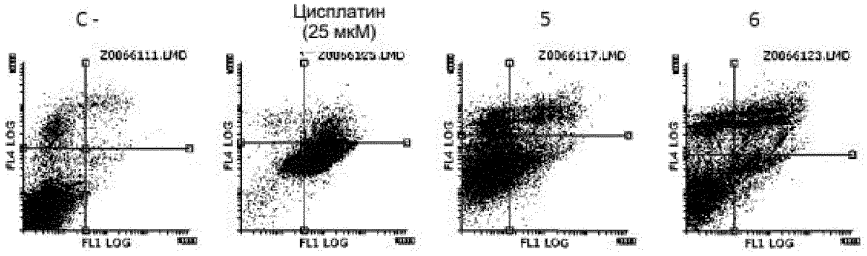
Фиг. 5d)



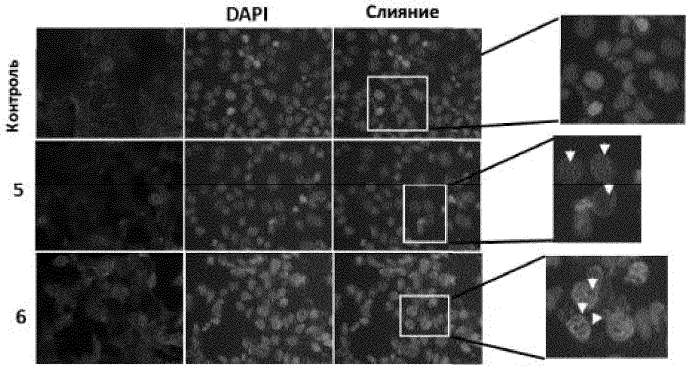
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9