

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА КОВАЛЕНТНЫХ КОНЬЮГАТОВ ДИХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ С ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

© 2021 г. Д. Р. Базанов, Н. А. Максимова, М. Ю. Селиверстов, Н. А. Зефиоров,
С. Е. Сосонюк, Н. А. Лозинская*

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3
*e-mail: natalylozinskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 01.07.2021 г.
После доработки 14.07.2021 г.
Принята к публикации 18.07.2021 г.

Создание про-лекарств со сложноэфирной связью является классическим приемом повышения биодоступности лекарственных соединений для легко ионизируемых молекул, например кислот или фенолов. В данной работе изучено введение в молекулу фрагмента дихлоруксусной кислоты как подход к созданию противоопухолевых пролекарств. Метаболитически высвобождающийся дихлорацетат будет оказывать дополнительный полезный эффект, изменяя дыхательный цикл раковых клеток и способствуя запуску в них апоптоза. Были получены производные часто используемых в сопутствующей терапии рака: витаминов В1 и С, парацетамола и салициловой кислоты, а также изучена возможность селективной модификации других полифункциональных соединений. Впервые показано, что в случае трис(гидроксифенил)-замещенных *цис*-имидазолинов возможна избирательная модификация гидроксигрупп.

Ключевые слова: дихлорацетат, сложные эфиры фенолов, имидазолины, про-лекарство

DOI: 10.31857/S0514749221110045

ВВЕДЕНИЕ

Дихлорацетат натрия (DCA) стал объектом пристального изучения после того, как было показано, что этот препарат, известный как средство для лечения некоторых митохондриальных заболеваний и их симптомов, проявляет и противоопухолевую активность [1]. Механизм действия этой соли основан на связывании с пируватдегидрогеназой, что блокирует цикл питания клетки в условиях гипоксии и приводит к клеточной гибели. Среди основных достоинств DCA следует отметить его дешевизну, селективность по отношению к раковым тканям, доказанную в экспериментах *in vitro* [1–4], и отсутствие обычных для цитотоксических препаратов побочных эффектов в клинических испытаниях [5, 6]. Высокие значения действующих концентраций для DCA *in*

vitro (IC₅₀ от 1 до 50 мМ в зависимости от штамма опухолевых клеток), возможно, обуславливаются ограниченной способностью дихлорацетат-аниона проникать через клеточную мембрану, а также сравнительно низкой константой связывания с пируватдегидрогеназкиназой. К сожалению, высокие дозы, которые вынужденно принимают пациенты из-за низкой оральной биодоступности DCA (от 5 до 50 мг/кг/24 ч), вызывают обратимую периферическую нейропатию [7].

Для решения вышеупомянутых проблем используется подход, позволяющий перейти от солевой структуры DCA к ковалентным производным дихлоруксусной кислоты, которые в ходе метаболизма способны высвободить дихлорацетат-анион, например, к сложным эфирам [8]. Таким образом, оптимизация условий синтеза полифункциона-

нальных производных дихлоруксусной кислоты является важной задачей при синтезе пролекарств на основе дихлорацетата.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе нами осуществлен синтез новых эфиров дихлоруксусной кислоты с разнообразными полифункциональными спиртами, в том числе с производными фенольного ряда. Производные фенола, в том числе и гетероциклические, будучи легко ионизирующимися веществами, являются очень гидрофильными и, как правило, из организма выводятся быстрее, чем соединения со сбалансированным соотношением липофильность-гидрофильность. Для оптимизации условий синтеза в качестве модельных соединений нами были выбраны пара-метоксифенол и изованилиновый спирт, полифенолсодержащие *цис*-имидазолины с выраженной антиоксидантной активностью, а также соединения, которые используются при вспомогательной и поддерживающей терапии рака: салициловая кислота и парацетамол, обладающие противовоспалительной активностью, и витамины – тиамин (витамин В1) и аскорбиновая кислота (витамин С). В качестве ацилирующих агентов использовали дихлоруксусную кислоту [как с активацией дициклогексилкарбодиимидом

(ДЦК), так и без него] и дихлорацетил хлорид в присутствии оснований: 4-(диметиламино)пиридина (ДМАП) или триэтиламина (схемы 1–3).

Было найдено, что для большинства производных фенолов оптимальным является использование дихлорацетил хлорида, который берется в избытке 1.5–2 экв на каждую из гидроксигрупп (табл. 1, методы А–С, схема 1). Были предложены 3 варианта условий ацилирования, из которых наиболее универсальным является проведение реакции в присутствии ДМАП при комнатной температуре в подходящем растворителе – хлороформе или ДМФА (табл. 1, метод А, схемы 1, 2). На примере парацетамола, содержащего ацетамидную группу, показано, что при наличии донорных заместителей реакция требует более мягких условий и дополнительного охлаждения, аналогично методике, описанной в работе [9] для монохлорацетил хлорида (метод В), а в случае салициловой кислоты, содержащей акцепторную группу, лучшие выходы были достигнуты, наоборот, при нагревании реакционной смеси (метод С).

Полифенолзамещенные *цис*-имидазолины также были изучены нами как перспективные нейтральные молекулы-носители, обладающие низкой токсичностью [10]. Впервые показано, что из-

Схема 1

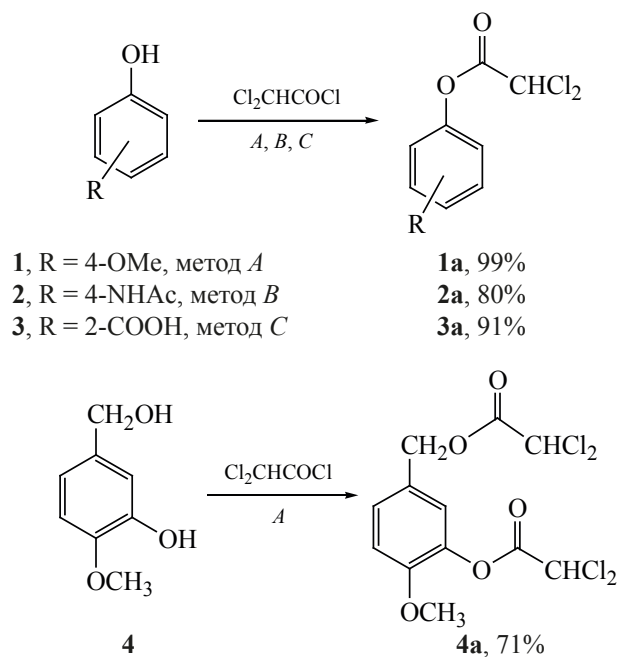


Таблица 1. Условия ацилирования производных фенолов с помощью дихлорацетил хлорида

Метод <i>A</i>	Cl_2CHCOCl	0.2 экв ДМАП, CHCl_3 , 20°C , 12 ч
Метод <i>B</i>	Cl_2CHCOCl	Et_3N , ТГФ, -10°C , 2 ч
Метод <i>C</i>	Cl_2CHCOCl	ДМАП, бензол, 80°C , 12 ч

за различной реакционной способностью фенольных колец для 4-гидроксипроизводного **5** возможна селективная модификация бензольных колец, находящихся в положениях 4 и 5 имидазолина, т.к. реакционная способность гидрокси-группы в бензольном кольце в положении 2 имидазолина ослаблена из-за акцепторных свойств имидазолинового заместителя (схема 2). В то же время в случае мета-замещенного соединения **6** было проведено исчерпывающее ацилирование всех ОН-групп (схема 2).

Основной сложностью при работе с производными дихлоруксусной кислоты являются их выделение и очистка, поскольку традиционные мето-

ды обработки, такие как промывка слабощелочными растворами и колоночная хроматография приводят к их гидролизу. Однако, в некоторых случаях возможно применение колоночной хроматографии с обязательным добавлением в элюирующую систему основания, например, триэтиламина.

После оптимизации условий синтеза и выделения на модельных соединениях, нами было изучено введение дихлорацетильного фрагмента в более сложные и лабильные структуры – витамины В1 и С, поскольку сопутствующая витаминная терапия на их основе является обязательной составляющей при лечении рака. Наличие большого количества гидрокси-групп позволяет исполь-

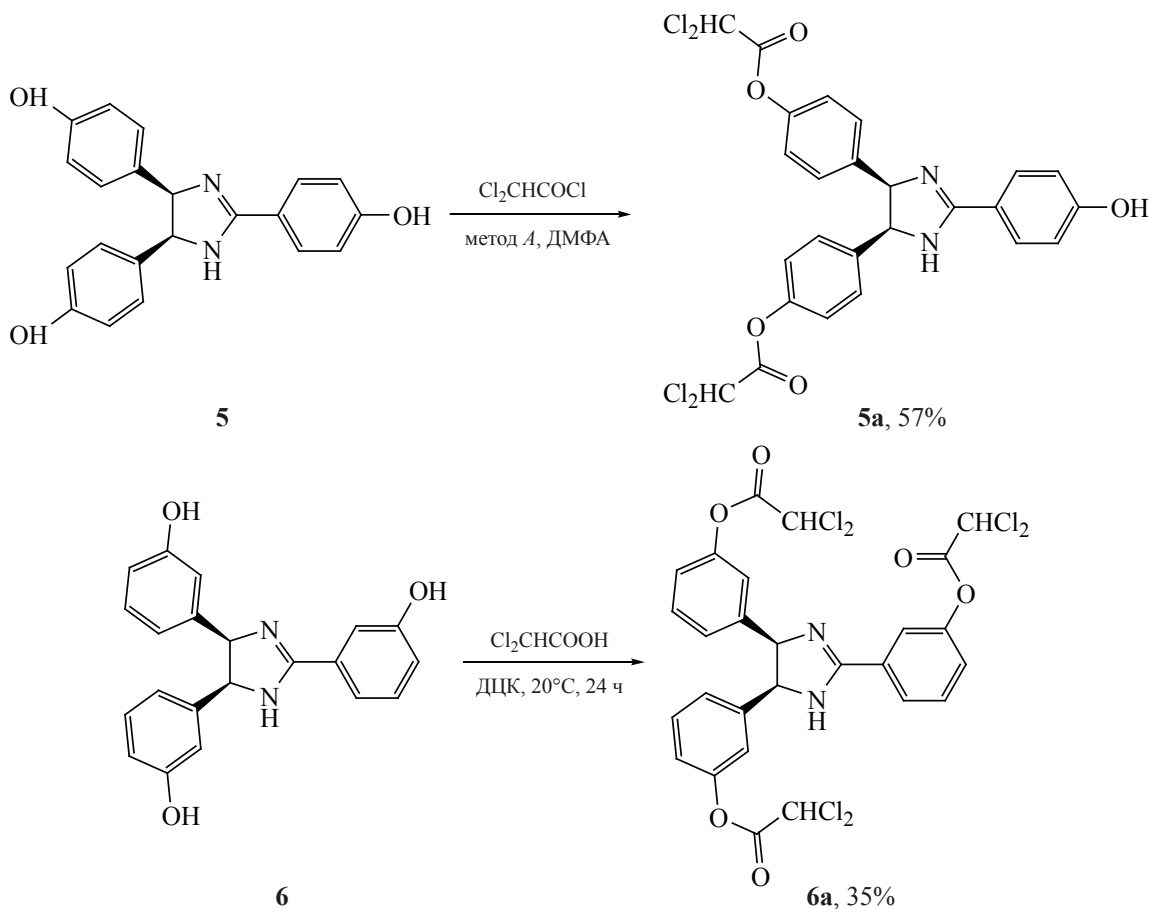
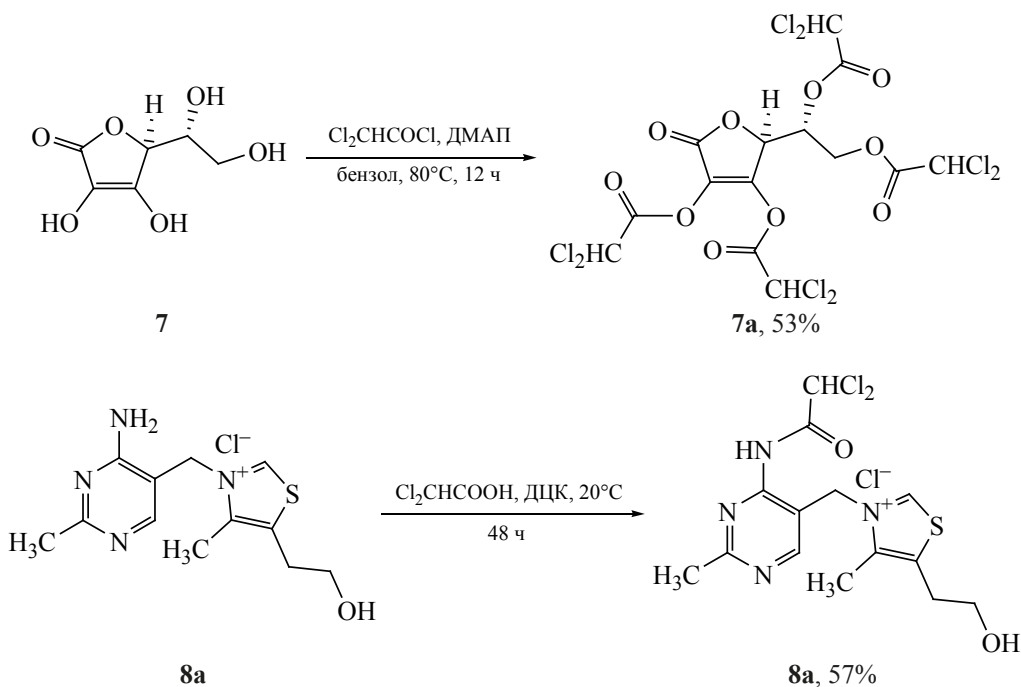
Схема 2

Схема 3



зовать аскорбиновую кислоту в качестве молекулы-носителя для доставки дихлорацетата в организм [11]. Витамины группы В часто применяют в медицинской практике при симптомах обратимой периферической нейропатии, вызванных приемом дихлорацетата натрия [12], поэтому целесообразным являлось создание препарата, представляющего собой ковалентное соединение витамина В1 и дихлорацетата в одной молекуле. Это позволило бы не только решить проблему проникновения дихлорацетат-аниона в клетку, но и снизить вероятность возникновения побочных эффектов при противоопухолевой терапии.

Получение ацилированного производного аскорбиновой кислоты **7** по четырем гидроксильным группам осложняется образованием продуктов разной степени ацилирования. При использовании метода *C* при кипячении с дихлорацетилхлоридом в бензоле с каталитическими количе-

ствами ДМАП получен не требующий очистки продукт с выходом 53% (схема 3). Применение же дихлоруксусной кислоты в присутствии ДЦК и ДМАП приводило к целевому продукту лишь с выходом 29%.

Модификация же тиамин **8** потребовала очередного подбора условий реакции, и в результате для получения искомого продукта использована реакция с использованием дихлоруксусной кислоты в большом избытке и без дополнительной активации (схема 3).

Пилотный эксперимент *in vitro* на клетках рака молочной железы MCF-7 не продемонстрировал значительного увеличения цитотоксической активности для полученных ковалентных соединений в сравнении с дихлорацетатом натрия (DCA), за исключением **6a**. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2. Данные по цитотоксичности полученных соединений по отношению к клеткам аденокарциномы протоков молочной железы MCF-7

IC ₅₀ , мкМ								
DCA	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a
> 1000	538	> 1000	> 1000	436	779	195	> 1000	> 1000

Таблица 3. Рассчитанные значения $\log P$ для синтезированных соединений

Соединение	$\log P$	Соединение	$\log P$	Соединение	$\log P$
1a	2.52	5a	4.54	DCA	-1.97
2a	1.68	6a	5.48		
3a	2.41	7a	5.32		
4a	3.07	8a	-1.77		

В случае дихлорацетата из-за специфичности механизма его действия более показательными являются данные *in vivo* на опухолевых моделях. Поэтому для полученных соединений был произведен расчет липофильности ($\log P$) в программе расчета свойств молекул Molinspiration. Показано, что значения липофильности для большинства структур лежат в фармакологически приемлемой области.

Как видно из табл. 3, расчетное значение липофильности для DCA представляет собой отрицательное число, что характерно для гидрофильных ионизирующихся соединений. Для соединений, в которых дихлорацетатный фрагмент связан ковалентно через сложноэфирную связь с молекулой-носителем, значения липофильности во всех случаях увеличиваются. Незначительное увеличение наблюдается только для соединения **8a**, представляющего собой производное витамина B₁, что может быть объяснено тем, что в структуре тиамина есть фрагмент катиона триазолия.

В соответствии с одним из правил Липински, которое относится к допустимым значениям липофильности соединений, рассматриваемых на предмет доведения его до лекарства (drug-likeness), значения $\log P$ должны находиться в интервале от 2 до 5. Под этот критерий попадают дихлорацетат-замещенные *para*-метоксифенол **1a**, изованилин **4a**, трис(4-гидроксифенил)имидазолин **5a**, салициловая кислота **3a**. Для продуктов полного ацилирования трис(3-гидроксифенил)имидазолина (**6a**), аскорбиновой кислоты **7a** значения липофильности несколько превышают заданный порог. На практике это коррелирует с тем, что растворимость в воде у этих соединений несколько хуже, чем у соединений с рассчитанными значениями $\log P < 5$.

В целом, можно сказать, что при синтезе дихлорацетил-содержащих про-лекарств из соединений,

имеющих более одной гидроксильной группы, лучшей стратегией с точки зрения фармакокинетических свойств является неполное ацилирование. Таким образом, целесообразным выглядит использование гидрокси-имидазолинов, позволяющих подобные селективные модификации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль над ходом реакции и чистотой веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на закрепленном слое силикагеля пластинки «Silufol». Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker AC-400 и Agilent 400-MR. Химические сдвиги приведены в шкале δ (м.д.) относительно ТМС как внутреннего стандарта. Константы спин-спиновой взаимодействия (J) приведены в Гц. Спектры HRMS регистрировали на масс-спектрометре марки microTOF методом ESI.

4-Метоксифенил дихлорацетат (1a). К раствору 100 мг (0.806 ммоль) 4-метоксифенола и 20 мг (0.163 ммоль) ДМАП в хлороформе прибавляли по каплям 0.12 мл (1.25 ммоль) дихлорацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме роторного испарителя, сухой остаток экстрагировали диэтиловым эфиром. Не растворившийся остаток (ДМАП) отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Остаток промывали петролейным эфиром. Выход 187 мг (99%), светло-желтые кристаллы, т.пл. 53.8°C (лит. 53.5–54.5°C [13]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.83 с (3H, CH₃), 6.16 с (1H, CHCl₂), 6.94 д (2H, CH_{фенил}, J 9.1 Гц), 7.11 д (2H, CH_{фенил}, J 9.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 55.87, 64.21, 114.68, 121.59, 143.66, 157.89, 163.49.

4-Ацетамидо-фенил-2,2-дихлорацетат (2a). Раствор 1.96 г (13 ммоль) *N*-(4-гидроксифенил)-ацетамида в 45 мл ТГФ охлаждали до -10°C, до-

бавляли 2.74 мл Et₃N (19.8 ммоль). К раствору по каплям добавляли 1.91 мл (19.8 ммоль) дихлор-ацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали при –10°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате и промывали последовательно водой и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из бензола. Выход 2.69 г (79%), т.пл. 147.1°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.93 с (3H, CH₃), 6.11 с (1H, CHCl₂), 6.87 д (2H, CH_{фенил}, J 8.7 Гц), 7.46 д (2H, CH_{фенил}, J 7.2 Гц), 9.32 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 24.08, 64.23, 120.53, 120.70, 137.54, 145.35, 163.16, 168.97. Масс-спектр (ESI), m/z: 262.0028 [M + nH]. C₁₀H₉Cl₂NO₃. M 262.0032.

2-[(Дихлорацетил)окси]бензойная кислота (3а). При нагревании в 25 мл бензола растворяли 500 мг (3.62 ммоль) салициловой кислоты. К раствору добавляли 100 мг ДМАП, 0.42 мл (4.35 ммоль) дихлорацетил хлорида. Реакционную смесь кипятили в течение 12 ч. Растворитель удаляли, остаток промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат упаривали. Выход 818 мг (91%), т.пл. 129.4°C (лит. 126–127°C [14]). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 6.26 с (1H, CHCl₂), 7.24 д.д (1H, CH_{фенил}, J 0.9, 8.1 Гц), 7.46 т.д (1H, CH_{фенил}, J 1.0, 7.7 Гц), 7.71 т.д (1H, CH_{фенил}, J 1.6, 7.8 Гц), 8.19 д.д (1H, CH_{фенил}, J 1.8, 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 64.05, 121.45, 123.31, 127.32, 132.91, 135.57, 150.37, 163.07, 169.97.

3-[(Дихлорацетил)окси]-4-метоксибензил дихлорацетат (4а). В хлороформе растворяли 100 мг (0.65 ммоль) 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенола (4) и 15 мг (0.13 ммоль) 4-диметиламинопиридина. К раствору по каплям добавляли 0.38 мл (3.9 ммоль) дихлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, растворитель удаляли. К остатку добавляли диэтиловый эфир, выпавший белый осадок (ДМАП гидрохлорид) отфильтровывали. Фильтрат упаривали, промывали гексаном. Выход 173 мг (71%). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.87 с (3H, CH₃), 5.23 с (2H, CH₂), 6.01 с (1H, CHCl₂), 6.21 с (1H, CHCl₂), 7.01 д (1H, CH_{фенил}, J 8.4 Гц), 7.19 д (1H, CH_{фенил}, J 2.1 Гц), 7.19 д. д (1H, CH_{фенил}, J 2.1, 8.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 54.99, 64.17,

64.76, 66.56, 113.39, 127.37, 127.75, 131.99, 140.61, 149.86, 183.52, 184.83. Масс-спектр (ESI), m/z: 373.9285 [M + nH]. C₁₂H₁₀Cl₄O₅. M 373.9282.

цис-4,5-Бис[4-(дихлорметилкарбонилокси)-фенил]-2-(4-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (5а). В 2 мл (24.2 ммоль) дихлоруксусной кислоты растворяли 100 мг (0.289 ммоль) цис-2,4,5-трис(4-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазола (5). Добавляли 176 мг ДЦК (0.867 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, после чего выливали в 5% водный раствор NaHCO₃. Выпавший осадок дициклогексилмочевины (ДЦМ) отфильтровывали. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (3 раза по 15 мл), органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, оставляли на несколько часов при температуре 4°C, осадок (Na₂SO₄ и ДЦМ) отфильтровывали. Фильтрат упаривали. Выход 94 мг (57%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 5.83 уш.с (2H, 2CH), 5.89 с (2H, 2CHCl₂), 6.52 д (4H, CH_{фенил}, J 8.3 Гц), 6.77 д (4H, CH_{фенил}, J 8.3 Гц), 7.03 д (2H, CH_{фенил}, J 8.4 Гц), 8.04 д (2H, CH_{фенил}, J 8.4 Гц), 9.57 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 60.22, 69.15, 115.24, 116.75, 125.67, 129.17, 131.72, 139.17, 148.10, 157.41, 164.58, 165.86. Масс-спектр (ESI), m/z: 567.0021 [M + nH]. C₂₅H₁₈Cl₄N₂O₅. M 567.0043.

цис-2,4,5-Трис[3-(дихлорметилкарбонилокси)фенил]-4,5-дигидро-1H-имидазол (6а). В 7 мл ДМФА растворяли 50 мг (0.145 ммоль) цис-2,4,5-трис(3-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазола (6) и 10 мг (0.082 ммоль) 4-диметиламинопиридина. К раствору по каплям прибавляли 0.08 мл (0.85 ммоль) дихлорацетил хлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, растворитель удаляли в вакууме. К маслообразному остатку приливали 10 мл 5% водного раствора NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом (3 раза по 10 мл). Органическую вытяжку сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли в вакууме. Выход 34 мг (35%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 5.78 с (2H, 2CH), 6.35 с (3H, 3CHCl₂), 6.48–6.47 м (3H, 3CH_{фенил}), 6.50–6.53 м (3H, 3CH_{фенил}), 6.94 т (2H, 2CH_{фенил}, J 7.9 Гц), 7.25 д (1H, CH_{фенил}, J 7.8 Гц), 7.47–7.57 м (4H, 4CH_{фенил}). Масс-спектр (ESI), m/z: 676.9285 [M + nH]. C₂₇H₁₈Cl₆N₂O₆. M 676.9296.

(2S)-2-[(1R)-1,2-Бис[(дихлорацетил)окси]этил]-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3,4-диил]бис(дихлорацетат) (7a). При нагревании в 30 мл бензола растворяли 0.5 г (2.84 ммоль) L-аскорбиновой кислоты. К раствору добавляли 70 мг (0.568 ммоль) ДМАП и 1.09 мл (11.36 ммоль) дихлорацетил хлорида, кипятили в течение 12 ч. Растворитель удаляли в вакууме, к остатку добавляли диэтиловый эфир, ДМАП отделяли фильтрованием. Фильтрат упаривали. Выход 928 мг (53%), светло-желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.62–4.72 м (2H, CH_2), 5.17 д (1H, CH , J 2.0 Гц), 5.72–5.75 м (1H, CH), 6.00 с (1H, CHCl_2), 6.01 с (1H, CHCl_2), 6.03 с (1H, CHCl_2), 6.23 с (1H, CHCl_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 63.80, 64.22, 64.63, 65.13, 66.30, 67.73, 73.11, 119.52, 150.69, 163.45, 163.94, 164.30, 166.25, 170.53. Масс-спектр (ESI), m/z : 616.7629 [$M + n\text{H}$]. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{Cl}_8\text{O}_{10}$. M 616.7626.

3-[(4-Дихлорацетиламино-2-метилпиримидин-5-ил)метил]-5-[2-(2-гидроксиэтил)-4-метил-1,3-тиазол-3-ил] гидроклорид (8a). При нагревании до 50°C 0.5 г (3 ммоль) гидроклорида тиамин растворяли в 0.86 мл дихлоруксусной кислоты, перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Добавляли 10 мл диэтилового эфира. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали хлористым метилом. Остаток перекристаллизовывали из изопропанола. Выход 640 мг (57%), белый порошок, т.пл. 154.2°C. Спектр ЯМР ^1H (D_2O), δ , м.д.: 2.35 с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 3.00 т (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 3.69 т (2H, CH_2 , J 5.9 Гц), 5.37 с (2H, CH_2), 5.91 с (1H, CHCl_2), 7.82 с (1H, CH), 8.36 уш.с (1H, NH), 9.47 уш.с (1H, CH). Масс-спектр (ESI), m/z : 375.0434 [M]. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. M 375.0444.

Измерение цитотоксичности *in vitro* на культуре клеток MCF-7. Культуры клеток рака молочной железы MCF-7 выращивали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамин и 1% гентамицин в качестве антибиотика при 37°C и 5% CO_2 во влажной атмосфере.

Цитотоксичность синтезированных соединений была определена с использованием МТТ. Клетки были посеяны в концентрации 60000 клеток/мл в 96-луночный планшет и культивировались при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO_2 . После 24 ч инкубации к культурам кле-

ток были добавлены различные концентрации тестируемых соединений (от 100 до 0.195 мкМ для дихлорацетата натрия (DCA), от 500 до 0.977 мкМ для соединений **1a**, **3a**, **7a**; от 1000 до 1.953 мкМ для соединений **2a**, **5a**, **6b**, **8a**) и далее клетки культивировались в тех же условиях 72 ч. Каждая концентрация была выполнена в четырех повторностях. Испытуемые вещества были исходно растворены в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0.1% и не была токсична для клеток. Контрольными лунками выступали лунки, в которые добавляли растворитель в конечной концентрации 0.1%. После инкубации в каждую лунку было добавлено 100 мкл раствора МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид), который готовили 10-кратным разведением 5 мг/мл раствора МТТ в DMEM, и планшеты инкубировались еще 50 мин. Далее из планшетов была удалена среда и в каждую лунку добавлено 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного анализатора (Zenyth 200rt) определяли оптическую плотность при 570 нм. Значение концентрации, вызывающее 50% ингибирование роста популяции клеток (IC_{50}), было определено на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

ВЫВОДЫ

Выявлены особенности синтеза сложных эфиров дихлоруксусной кислоты для полифункциональных молекул. Впервые получены эфиры дихлоруксусной кислоты для ряда нетоксичных молекул-носителей, содержащих несколько гидроксигрупп. Для цис-2,4,5-три(гидрокси-арил)имидазолинов впервые показана возможность селективного ацилирования гидроксигрупп. Изучена цитотоксичность полученных ковалентных соединений в сравнении с ионным дихлорацетатом на 2-х штаммах раковых клеток. Были синтезированы дихлорацетат-содержащие производные витаминов С и В1, которые потенциально могут быть использованы при сопутствующей терапии рака. Для полученных соединений был произведен расчет липофильности ($\log P$) в программе расчета свойств молекул Molinspiration. Показано, что значения липофильности для большинства структур лежат в фармакологически приемлемой области.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность за помощь в исследовании цитотоксичности полученных соединений Е.В. Харитонашвили.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания тема №121021000105-7 и при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований проект 20-03-00915 А.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Базанов Даниил Романович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9525-3275>

Максимова Наталья Анатольевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4736-5632>

Селиверстов Михаил Юрьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1388-5592>

Зефиоров Николай Алексеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4915-2529>

Сосонюк Сергей Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9930-5944>

Лозинская Наталья Александровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2518-3694>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bonnet S., Archer S.L., Allalunis-Turner J., Haromy A., Beaulieu C., Thompson R., Lee C.T., Lopaschuk G.D., Puttagunta L., Bonnet S., Harry G., Hashimoto K., Porter C.J., Andrade M.A., Thebaud B., Michelakis E.D. *Cancer Cell*. **2007**, *11*, 37–51. doi 10.1016/j.ccr.2006.10.020
- Sutendra G., Dromparis P., Kinnaird A., Stenson T.H., Haromy A., Parker J. M.R., McMurtry M.S., Michelakis E.D. *Oncogene*. **2013**, *32*, 1638–1650. doi 10.1038/onc.2012.198
- Sun R.C., Fadia M., Dahlstrom J.E., Parish C.R., Board P.G., Blackburn A.C. *Breast Cancer Res. Treat.* **2010**. doi 10.1007/s10549-009-0435-9
- Madhok B.M., Yeluri S., Perry S.L., Hughes T.A., Jayne D.G. *Br. J. Cancer*. **2010**, *102*, 1746–1752. doi 10.1038/sj.bjc.6605701
- Michelakis E.D., Sutendra G., Dromparis P., Webster L., Haromy A., Niven E., Maguire C., Gammer T.L., Mackey J.R., Fulton D., Abdulkarim B., McMurtry M.S., Petruk K.C. *Sci. Transl. Med.* **2010**, *2*. doi 10.1126/scitranslmed.3000677
- Dunbar E.M., Coats B.S., Shroads A.L., Langae T., Lew A., Forder J.R., Shuster J. J., Wagner D.A., Stacpoole P. W. *Invest. New Drugs*. **2014**. doi 10.1007/s10637-013-0047-4
- Saghir S.A., Schultz I.R. *Environ. Health Perspect.* **2002**, *110*, 757–763. doi 10.1289/ehp.02110757
- Lozinskaya N.A., Maximova N.A., Bazanov D.R., Sosonyuk S.E., Wobith B., Zefirov N.A., Kharitonashvili E.V., Zefirova O.N., Kuznetsov S.A. Proskurnina M.V. *Mendeleev. Commun.* **2020**, *30*, 7–9. doi 10.1016/j.mencom.2020.01.002
- Murie V.E., Marques L.M.M., Souza G.E.P., Oliveira A.R.M., Lopes N.P., Clososkic G.C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1121–1128. doi 10.5935/0103-5053.20160005
- Bazanov D.R., Pervushin N.V., Savitskaya V.Y., Anikina, L.V., Proskurnina M.V., Lozinskaya N.A., Kopeina G.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 2364–2368. doi 10.1016/j.bmcl.2019.06.007
- Chen Q., Espey M.G., Krishna M.C., Mitchell J.B., Corpe C.P., Buettner G.R., Shaded E., Levine M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **2005**, *102*, 13604–13609. doi 10.1073/pnas.0506390102
- Шавловская О.А. *Медицинский совет*. **2013**, *12*, 38–42.
- Neuvone H., Neuvonen K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1999**, *7*, 1497–1502. doi 10.1007/s11771-011-0699-1
- Bergmann F., Haskelberg L. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1437–1439. doi: 10.1021/ja01850a084

Synthesis of Covalent Conjugates of Dichloroacetic Acid with Polyfunctional Compounds

**D. R. Bazanov, N. A. Maximova, M. Yu. Seliverstov, N. A. Zefirov,
S. E. Sosonyuk, and N. A. Lozinskaya***

Lomonosov Moscow State University, Leninskie gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

**e-mail: natalylozinskaya@mail.ru*

Received July 1, 2021; revised July 14, 2021; accepted July 18, 2021

The interaction of dichloroacetyl chloride or dichloroacetic acid with the corresponding alcohols and phenols produced a number of dichloroacetate esters with cytotoxicity in the millimolar range. The dependence of the reaction conditions on the nature of the reagents is shown.

Keywords: dichloroacetate, phenol esters, imidazolines, prodrugs