

## Цитотоксические производные хлорина $e_6$ с одним и двумя 4,5-дихлор-1,2-тиазольными фрагментами

Д. В. Белых,<sup>a@</sup> М. В. Мальшакова,<sup>a</sup> А. В. Клецков,<sup>b</sup> Е. С. Иванова,<sup>c</sup>  
Ю. В. Дутикова,<sup>c</sup> В. И. Поткин,<sup>b</sup> А. А. Штиль<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167982 Сыктывкар, Российская Федерация

<sup>b</sup>Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, 220072 Минск, Беларусь

<sup>c</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, 115478 Москва, Российская Федерация

@E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru, belykh-dv@mail.ru

*Синтезированы производные хлорина  $e_6$  с одним и двумя фрагментами 4,5-дихлор-1,2-тиазола. Хлориновый и дихлоризотиазольный циклы конъюгированы в реакции ацилирования аминогрупп периферических заместителей хлоринового макроцикла хлорангидридом 3-карбокси-4,5-дихлор-1,2-тиазола. Новые производные вызвали темную гибель клеток линии рака толстой кишки в микромолярных концентрациях.*

**Ключевые слова:** Хлорин  $e_6$ , дихлор-1,2-тиазол, темновая цитотоксичность, ацилирование, аминогруппа.

## Cytotoxic Chlorin $e_6$ Derivatives with One or Two 4,5-Dichloro-1,2-thiazole Fragments

D. V. Belykh,<sup>a@</sup> M. V. Malshakova,<sup>a</sup> A. V. Kletskov,<sup>b</sup> E. S. Ivanova,<sup>c</sup>  
Y. V. Dutikova,<sup>c</sup> V. I. Potkin,<sup>b</sup> and A. A. Shtil<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 167982 Syktyvkar, Russian Federation

<sup>b</sup>Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, 220072 Minsk, Republic of Belarus

<sup>c</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 115478 Moscow, Russian Federation

@Corresponding author E-mail: belykh-dv@chemi.komisc.ru, belykh-dv@mail.ru

*We report the synthesis of chlorin  $e_6$  derivatives with one or two 4,5-dichloro-1,2-thiazole fragments. The chlorin and dichloroiso-thiazole cycles were conjugated by acylation of amino groups in peripheral substituents of the chlorin macrocycle with chloroanhydride of 3-carboxy-4,5-dichloro-1,2-thiazole. At micromolar concentrations the new compounds evoked dark cytotoxicity for the human colon carcinoma cell line.*

**Keywords:** Chlorin  $e_6$ , dichlorothiazole, cytotoxicity, acylation, amino group.

## Введение

Производные изотиазола проявляют противоопухолевые свойства благодаря ингибированию ряда ферментов.<sup>[1,2]</sup> Повышение эффективности противоопухолевого действия препарата возможно за счет его адресной доставки в опухоль. Порфириновые соединения накапливаются в злокачественных новообразованиях, что может быть использовано для направленного транспорта противоопухолевых агентов. У производных хлорофилла *a* низкая токсичность, что представляет интерес для синтеза противоопухолевых препаратов. В настоящей работе на основе метилфтороборида **1** синтезированы производные одного из хлоринов *a*-ряда – хлорина  $e_6$  – с одним и двумя фрагментами хлоризотиазола, и исследована их цитотоксичность для выявления влияния хлортиазольного фрагмента на способность вызывать гибель клеток.

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали в  $\text{CDCl}_3$  и  $\text{DMCO-D}_6$  на спектрометре «Bruker Avance III» (рабочая частота 300 МГц). Масс-спектры были получены на хромато-масс-спектрометре (ВЭЖХ-МС) Thermo Finnigan LSQ Fleet (ESI, прямой ввод пробы). Электронные спектры были записаны на спектрометре UV – 1700 (PharmaSpec) фирмы SHIMADZU с диапазоном длин волны 200–1100 нм. Съемку образцов проводили в кварцевых кюветках толщиной 10 мм в хлороформе. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil, элюент  $\text{CCl}_4$ -ацетон 1:4 v/v. Выделение полученных продуктов реакции проводили колоночной хроматографией на силикагеле Alfa Aesar 70–230 mesh. Тетрагидрофуран марки хч («Компонент-Реактив») для проведения реакций предварительно кипятили с 0.5 %  $\text{Cu}_2\text{Cl}_2$ , а затем высушивали над гранулами KOH и перегоняли над гидридом кальция.<sup>[3]</sup> Растворители для обработки реакционных смесей и колоночной хроматографии: хлороформ («Экос-1»), ацетон («Протон») и тетрахлорметан («Экос-1») марки хч – использовали без предварительной очистки. Триэтиламин 99 % («Sigma») использовали при проведении реакций без предварительной очистки. Для высушивания реакционных смесей использовали безводный сульфат натрия марки чда («Михайловский завод химических реактивов»). 4,5-Дихлор-1,2-изотиазол-3-карбонилхлорид получен по методике.<sup>[4]</sup> Моно- и диаминохлорины **2**, **3** получены согласно.<sup>[5]</sup> Ацильные производные хлорина  $e_6$  **6** и **7** получены согласно методике.<sup>[5]</sup>

*Хлорин  $e_6$  13-N-(2-(N'-4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-аминоэтил)амид 15,17-диметилловый эфир 4.* 100 мг (0.15 ммоль) аминоклорина **2** растворили в 20 мл тетрагидрофурана, к полученному раствору добавили 35 мг (0.15 ммоль) 4,5-дихлор-1,2-тиазол-3-карбонилхлорида и 0.1 мл триэтиламина. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 100 мл хлороформа и полученный раствор промывали водой для удаления триэтиламина, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле (элюент: тетрахлорметан-ацетон, 5:1). Элюат, содержащий основной продукт, упаривали. Остаток после упаривания пересаждали из смеси хлороформ/пентан. Выход: 57 мг (45 %) **4** в виде темного сине-зеленого порошка. *m/z* (ESI) (1 % в кластере): 846.3 (100)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{35})\text{H}]^+$ , 847.3 (45)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 848.3 (85)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 849.3 (35)  $[(\text{MCl}^{37}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 850.1 (25)  $[(\text{MCl}^{37}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ . ЭСП ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  нм: 664 (31 %), 608 (3 %),

530 (3 %), 501 (9 %), 403 (100 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: 9.66 (1H, с, H<sup>10</sup>), 9.58 (1H, с, H<sup>5</sup>), 8.81 (1H, с, H<sup>20</sup>), 8.17 (1H, м, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 8.04 (1H, дд  $J=16.6$  и 12.7 Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 6.78 (1H, м, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 6.30 (1H, д  $J=16.8$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 6.10 (1H, д  $J=11.8$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 5.47 (1H, д  $J=18.7$  Гц, 15-CH<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.22 (1H, д  $J=18.7$  Гц, 15-CH<sub>B</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.49 (1H, H<sup>18</sup>, к  $J=6.2$  Гц), 4.40 (1H, H<sup>17</sup>, уш.д  $J=8.8$  Гц), 3.84–3.66 (6H, м, 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 3.73 (3H, с, 15-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.62 (3H, с, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.47 (3H, с, 12-CH<sub>3</sub>), 3.42 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>), 3.21 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>), 2.67–2.50 (1H, м) и 2.35–2.12 (3H, м, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.77–1.67 (6H, м, 18-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -1.56 (1H, с, III-NH), -1.77 (1H, с, I-NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-D}_6$ , 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: 9.81 (1H, с, H<sup>10</sup>), 9.76 (1H, с, H<sup>5</sup>), 9.28 (1H, уш.т  $J=5.0$  Гц, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 9.14 (1H, с, H<sup>20</sup>), 9.07 (1H, уш.т  $J=5.1$  Гц, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 8.32 (1H, дд  $J=18.0$  и 11.7 Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 6.46 (1H, д  $J=18.0$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 6.18 (1H, д  $J=11.7$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 5.54 (1H, д  $J=19.1$  Гц, 15-CH<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.35 (1H, д  $J=19.1$  Гц, 15-CH<sub>B</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.64 (1H, к  $J=6.9$  Гц, H<sup>18</sup>), 4.44 (1H, уш.д  $J=9.5$  Гц, H<sup>17</sup>), 3.90–3.84 (6H, м, 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 3.71 (3H, с, 15-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.59 (3H, с, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 3.53 (6H, с, 12-CH<sub>3</sub>, 2-CH<sub>3</sub>), 3.32 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>), 2.80–2.65 (м, 1H) и 2.46–2.09 (м, 3H, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), 1.68 (3H, т  $J=7.9$  Гц, 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.66 (3H, д  $J=7.0$  Гц, 18-CH<sub>3</sub>), -1.80 (1H, с, III-NH), -2.06 (1H, с, I-NH).

*Хлорин  $e_6$  13,17-N,N'-бис(2-(N'-4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-аминоэтил)диамид 15-метилловый эфир 5.* 70 мг (0.1 ммоль) диаминохлорина **3** растворили в 10 мл ТГФ, к полученному раствору добавили 44 мг (0.2 ммоль) 4,5-дихлор-1,2-тиазол-3-карбонилхлорида и 0.2 мл триэтиламина. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли 100 мл хлороформа и полученный раствор промывали водой для удаления триэтиламина, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Остаток после упаривания хроматографировали на силикагеле (элюент: тетрахлорметан-ацетон, 5:1). Элюат, содержащий основной продукт, упарили. Остаток после упаривания пересаждали из смеси хлороформ/пентан. Получили 25 мг (23 %) **5** в виде темного сине-зеленого порошка. *m/z* (ESI) (1 % в кластере): 1053.3 (60)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{35})\text{H}]^+$ , 1054.0 (40)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 1055.2 (100)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 1056.1 (50)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 1057.1 (65)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 1058.0 (30)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 1059.1 (25)  $[(\text{MCl}^{35}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 1060.0 (10)  $[(\text{MCl}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ , 1061.1 (5)  $[(\text{MCl}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37}\text{Cl}^{37})\text{H}]^+$ . ЭСП ( $\text{CHCl}_3$ )  $\lambda_{\text{max}}$  нм: 664 (30 %), 608 (2 %), 529 (2 %), 501 (8 %), 403 (100 %).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: 9.62 (1H, с, H<sup>10</sup>), 9.59 (1H, с, H<sup>5</sup>), 8.79 (1H, с, H<sup>20</sup>), 8.09 (1H, м, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 8.04 (1H, дд  $J=18.0$  и 11.7 Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 6.97 (1H, м, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 6.33 (1H, д  $J=18.0$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 6.13 (1H, д  $J=12.0$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 5.47–5.30 (2H, м, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол, 15-CH<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.26 (1H, д  $J=19.1$  Гц, 15-CH<sub>B</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.55–4.30 (3H, м, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол, H<sup>17</sup>, H<sup>18</sup>), 3.94–3.60 (10H, м, 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 3.63 (3H, с, 15-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.47 (3H, с, 12-CH<sub>3</sub>), 3.49 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>), 3.26 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>), 2.78–2.00 (4H, м, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 1.77–1.65 (6H, м, 18-CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -1.61 (1H, с, III-NH), -1.87 (1H, с, I-NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-D}_6$ , 300 МГц)  $\delta_{\text{H}}$  м.д.: 9.80 (1H, с, H<sup>10</sup>), 9.77 (1H, с, H<sup>5</sup>), 9.26 (1H, м, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 9.13 (1H, с, H<sup>20</sup>), 9.07 (1H, м, 13-CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 8.76 (1H, м, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 8.36 (1H, дд  $J=17.6$  и 12.1 Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 8.03 (1H, м, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO-тиазол), 6.48 (1H, д  $J=18.0$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 6.21 (1H, д  $J=12.1$  Гц, 3-(CH=CH<sub>2</sub>)), 5.54 (1H, д  $J=19.5$  Гц, 15-CH<sub>A</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.30 (1H, д  $J=19.5$  Гц,

15- $\text{CHH}_B\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.60 (1H,  $\kappa J=7.3$  Гц,  $\text{H}^{18}$ ), 4.38 (1H, уш.д.  $J=9.5$  Гц,  $\text{H}^{17}$ ), 3.94–3.60 (10H, м, 8- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , 13- $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ -тиазол, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ -тиазол), 3.68 (3H, с, 15- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.55 (3H, с, 12- $\text{CH}_3$ ), 3.51 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ), 3.34 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ), 2.78–2.00 (4H, м, 17- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}$ -тиазол), 1.69 (3H, т  $J=7.4$  Гц, 8- $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.65 (3H, д  $J=7.4$  Гц, 18- $\text{CH}_3$ ), -1.79 (1H, с, III-NH), -2.08 (1H, с, I-NH).

**Биологические исследования.** Цитотоксичность соединений для линии клеток рака кишки человека НСТ116 определяли по восстановлению 1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-3,5-дифенилтетразолия бромид в формазан (МТТ-тест).<sup>[6]</sup>

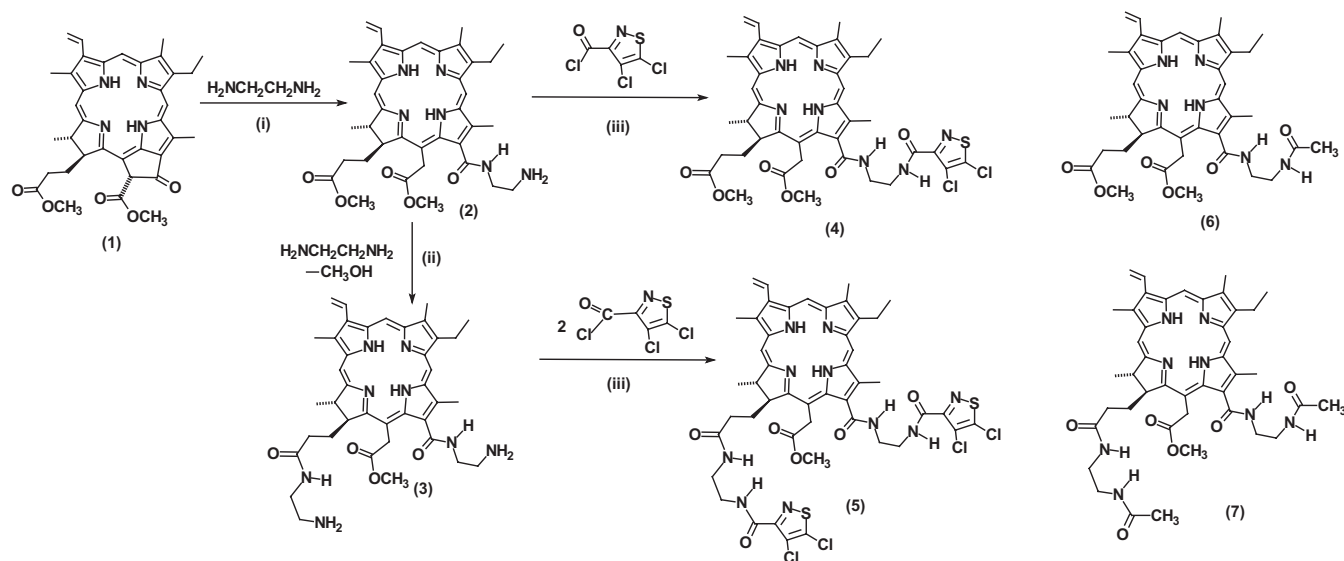
## Результаты и обсуждение

Для введения дихлоризотиазольного фрагмента на периферию хлоринового макроцикла использована реакция ацилирования аминогрупп амидных производных хлорина **2** и **3**, полученных при действии этилендиамина на метилфеофорбид **a** согласно разработанной нами методике<sup>[5]</sup> (моноаминохлорин **2** получен при размыкании экзоцикла метилфеофорбида **a** этилендиамин в хлороформе в течение 4 ч при комнатной температуре, диаминохлорин **3** получен при действии этилендиамина на хлорин **2** в течение 24 ч при комнатной температуре). В качестве ацилирующего агента использовался 4,5-дихлор-1,2-тиазол-3-карбонилхлорид (эквимолярное количество при ацилировании аминохлорина **2** и двухкратный мольный избыток по отношению к диаминохлорину **3**). Структура хлоризотиазольных производных подтверждена данными спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  производных **4** и **5**, по сравнению со спектром исходных аминохлоринов, появляются дополнительные уширенные триплеты протонов амидных групп (дополнительный триплет в спектре соединения **4** по сравнению со спектром аминохлорина **2** и два триплета в спектре **5** по сравнению со спектром диаминохлорина **3**). В масс-спектрах (ESI)

полученных соединений наблюдаются кластеры пиков молекулярных ионов **4** и **5**, в которых соотношение интенсивностей изотопных составляющих подтверждает наличие соответственно двух и четырех атомов хлора.<sup>[7,8]</sup>

Соединения **4** и **5** вызывали гибель клеток рака толстой кишки. Оказалось, что токсичность производного **4** с одним фрагментом дихлортиазола на периферии макроцикла несколько выше токсичности **5**, в молекуле которого содержатся два фрагмента дихлортиазола ( $\text{IC}_{50}=1.3$  мкМ для **4** против 4.7 мкМ для **5**; инкубация 72 ч). Полученные данные позволяют предположить, что в клетке гидролиз амидной связи не происходит, и токсичен сам конъюгат.

Для выяснения влияния хлоризотиазольного фрагмента на токсичность молекулы в целом была исследована цитотоксичность соединений **6** и **7** (синтезированы согласно<sup>[5]</sup> при действии уксусного ангидрида на аминопроизводные **2** и **3** в присутствии пиридина в течение 2-х часов при комнатной температуре), полностью аналогичных соединениям **4** и **5** по строению хлориновой части, но не содержащих хлоризотиазольных заместителей. Оказалось, что  $\text{IC}_{50}$  этих соединений примерно в 4 раза меньше, чем для соответствующих хлоризотиазольных производных **4** и **5** ( $\text{IC}_{50}=0.3$  мкМ для **6** и 1.2 мкМ для **7**), причем, как и в случае производных с хлоризотиазольным фрагментом, более токсичным оказывается соединение с одним фрагментом ацилированного этилендиамина. Сопоставление величин  $\text{IC}_{50}$  соединений **4–7** свидетельствует о том, что токсичность обусловлена в основном хлориновым макроциклом, и введение хлоризотиазольного фрагмента не усиливает цитотоксический эффект. Полученные данные позволяют заключить, что, во-первых, внедрение хлоризотиазольного фрагмента снижает цитотоксичность соединения. Способность вызывать гибель клеток обусловлена, главным образом, хлориновым макроциклом.



*i*: хлороформ, комн. темп., 2 ч; *ii*: без растворителя, комн. темп., 24 ч; *iii*: ТГФ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , комн. темп., 30 мин.

**Схема 1.** Синтез производных хлорина  $e_6$  с одним и двумя фрагментами хлоризотиазола.

## Заключение

Синтезированы производные хлорина  $e_6$  с одним и двумя 4,5-дихлор-1,2-тиазольными фрагментами на периферии хлоринового макроцикла. Новые соединения проявляют высокую темную цитотоксичность для линии рака кишки НСТ116, однако сопоставление величин  $IC_{50}$  для хлоризотиазольных производных **4** и **5** и аналогичных соединений без хлоризотиазольного фрагмента **6** и **7** свидетельствует о том, что эффект обусловлен, главным образом, хлориновым макроциклом, и присоединение хлоризотиазольного фрагмента не повышает цитотоксичность соединения.

**Благодарность.** Спектральные исследования выполнены с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН.

## References

### Литература

1. Beebe J.S., Jani J.P., Knauth E., Goodwin P., Higdon C., Rossi A.M., Emerson E., Finkelstein M., Floyd E., Harriman S., Atherton J., Hillerman S., Soderstrom C., Kou K., Gant T., Noe M.C., Foster B., Rastinejad F., Marx M.A., Schaeffer T., Whalen P.M., Roberts W.G. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7301–7309.
2. Barawkar D., El Abdellaoui H., Chakravarty S., Allan M., Chen H., Zhang W., Wu J.Z., Tam R., Hamatake R., Lang S., Hong Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3975–3980.
3. Gordon A., Ford R. *The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References* (Russ. transl.). Moscow: Mir, **1976**. 443 p. (in Russ.) [Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. Москва: Мир, **1976**. 443 с.]
4. Potkin V.I., Petkevich S.K., Kleckov A.V., Dikumar E.A., Zubenko Yu.S., Zhukovskaya N.A., Kazbanov V.V., Pashkevich S.G. *Zh. Org. Khim.* **2013**, *49*, 1543–1553 (in Russ.).
5. Belyh D.V., Mal'shakova M.V. *Butlerov Commun.* **2014**, *39*(10), 35–42 (in Russ.).
6. Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Tsvetkov V.B., Luzikov Y.N., Volodina Y.L., Tatarskiy Jr. V.V., Kalinina A.A., Treshalin M.I., Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Kubbutat M., Schols D., Pommier Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 114–129.
7. Takhistov V.V. *Practical Mass Spectrometry of Organic Compounds*. Leningrad: Izd LGU, **1977**. 268 p. (in Russ.) [Тахистов В.В. *Практическая масс-спектрометрия органических соединений*. Ленинград: Изд-во ЛГУ, **1977**. 268 с.]
8. Takhistov V.V., Rodin A.A., Maksimova B.N. *Uspekhi Khimii* **1991**, *60*, 2143–2166 (in Russ.).

Received 18.07.2017

Accepted 30.05.2018