

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н. НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

**СИНТЕЗ БОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ
ХОЛЕСТЕРИНА, КУРКУМИНА И АКРИДИНА
И ИХ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

1.4.3. – Органическая химия
1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

Автор: Дударова Надежда Вадимовна
Научные руководители: к.х.н. Друзина Анна Александровна
д.х.н., проф. Брегадзе Владимир Иосифович

Лаборатория алюминий- и борорганических соединений (ЛАБОС) №104

Москва 2024

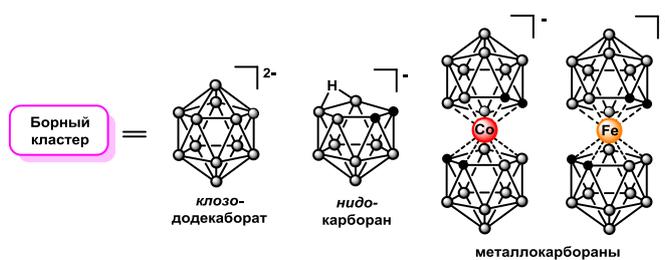


Рис.3. Примеры борных кластеров.

Для накопления бора в опухолевых клетках необходимо присоединение к борным кластерам биомолекул, которые будут служить транспортным средством в опухолевую клетку. Поэтому целью работы являлся синтез новых борсодержащих производных холестерина, куркумина и акридина и изучение их биологической активности.

Для достижения представленной цели были поставлены следующие задачи:

- Получение конъюгатов полиэдрических гидридов бора с холестерином, из которых в дальнейшем возможно образование липосом для направленного транспорта бора в опухолевые клетки, изучение их биологической активности.
- Получение борсодержащих куркуминов, изучение их антипролиферативной активности и внутриклеточного накопления, а также синтез конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта и куркумина с триазольным фрагментом в спейсере и изучение антибактериальной активности.
- Получение конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта с акридином и их йодсодержащих аналогов, изучение антипролиферативной активности полученных соединений.

Как уже было сказано, метод БНЗТ требует селективной доставки борного фрагмента в опухолевые клетки. Одним из способов решения этой проблемы является присоединение фрагмента бора к различным биологически активным молекулам, способным накапливаться в раковых клетках, либо использование эффективного средства доставки борной компоненты.

В представленной работе предлагается использовать липосомный транспорт, т.к. в последнее время липосомы находят широкое применение в медицине в качестве эффективного метода доставки терапевтических препаратов. Они полностью биodeградируемы, биосовместимы и пригодны для включения в них самых различных фармакологических агентов. Можно выделить два вида борсодержащих липосом: первый вариант предполагает нахождение борного кластера внутри липосомы, а второй – встраивание борных кластеров в фосфолипидный бислой; возможен также и комбинированный подход. Для увеличения жесткости мембраны и стерической стабильности липосом в состав фосфолипидного бислоя обычно вводят холестерин. Поэтому важно было получить конъюгаты холестерина с различными полиэдрическими гидридами бора. К моменту нашего исследования в литературе уже были описаны некоторые борсодержащие липиды на основе холестерина с различными соединяющими фрагментами, поэтому задачей являлось расширение ряда конъюгатов посредством вариации спейсера и борного кластера.

Первые из представленных конъюгатов – это производные бис(дикарболлида) кобальта и холестерина с этиленгликолевый спейсером. На первом этапе обработкой тозил-холестерина **1** этиленгликолем в диоксане получен холестерин **2**, модифицированный гидроксильной группой. Затем по реакции нуклеофильного раскрытия оксониевого цикла производных бис(дикарболлида) кобальта **3** и **4** полученным соединением **2** были синтезированы целевые конъюгаты **5** и **6** с этиленгликольным спейсером (схема 1).

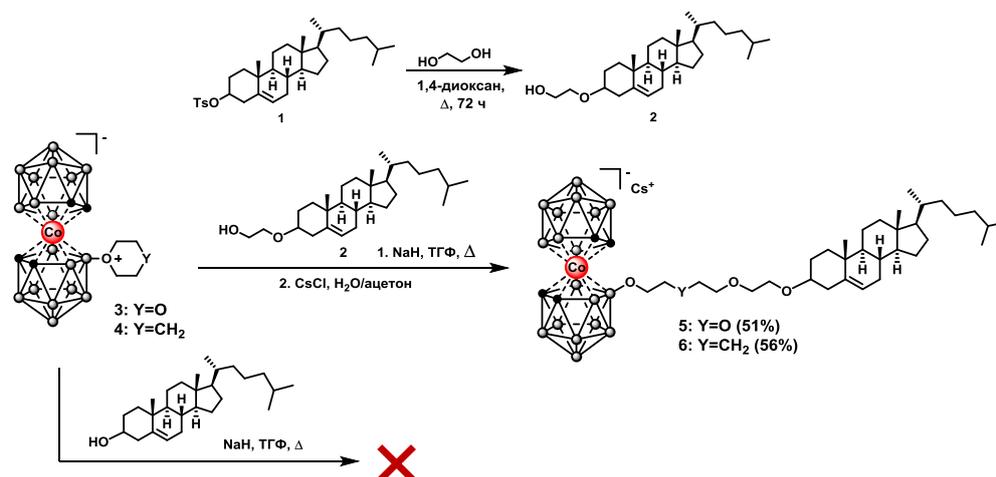


Схема 1. Получение конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта и холестерина с этиленгликолевым спейсером.

Полученные производные **5** и **6** были исследованы на цитотоксичность в сравнении с коммерческим цитотоксическим препаратом Цисплатином на фибробластах эмбриона человека и клетках глиобластомы человека (рис.4).

Из графиков видно, что IC_{50} конъюгата **5**, полученного из диоксанового производного бис(дикарболлида) кобальта, для здоровых клеток наблюдается при концентрации 1.56 мг/мл, а для раковых – при 0.06 мг/мл. В случае с конъюгатом **6** IC_{50} для здоровых клеток обнаруживается при концентрации 39.5 мг/мл, а для раковых – при 1.56 мг/мл. Индекс селективности CC_{50} , определяющийся соотношением IC_{50} здоровых клеток и IC_{50} раковых клеток, составляет 26 и 25.3 для соединений **5** и **6**, соответственно (табл.1). Так как эти значения выше рекомендованных 6-8 для новых противоопухолевых препаратов, оба соединения могут использоваться не только в качестве потенциальных агентов для БНЗТ, но и как самостоятельные противоопухолевые агенты для дальнейших *in vivo* исследований.

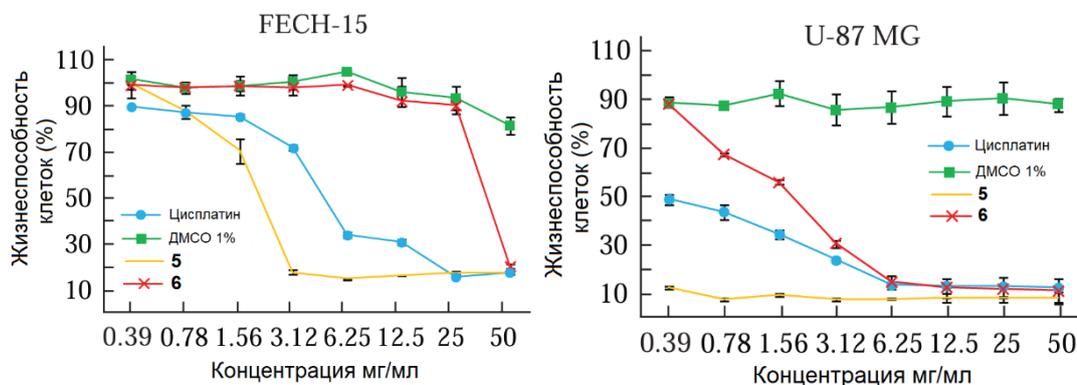


Рис.4. Исследование цитотоксичности конъюгатов **5** и **6**.

Табл. 1. IC_{50} и CC_{50} для конъюгатов **5** и **6**.

Соединение	IC_{50} , мг/мл		CC_{50}
	FECH-15	U-87 MG	
5	1.56	0.06	26
6	39.5	1.56	25.3

На следующем этапе был синтезирован конъюгат *нидо*-карборана с холестерином с триазольным фрагментом в спейсере по реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов («клик-реакция»). Сначала из хлорпроизводного **7** был синтезирован азид на основе *нидо*-карборана **8**, и проведена его «клик-реакция» с простым

фенилацетиленом в присутствии DIPEA и CuI. Синтез прошел успешно, поэтому на следующем этапе в аналогичных условиях был получен целевой конъюгат **10** (схема 2).

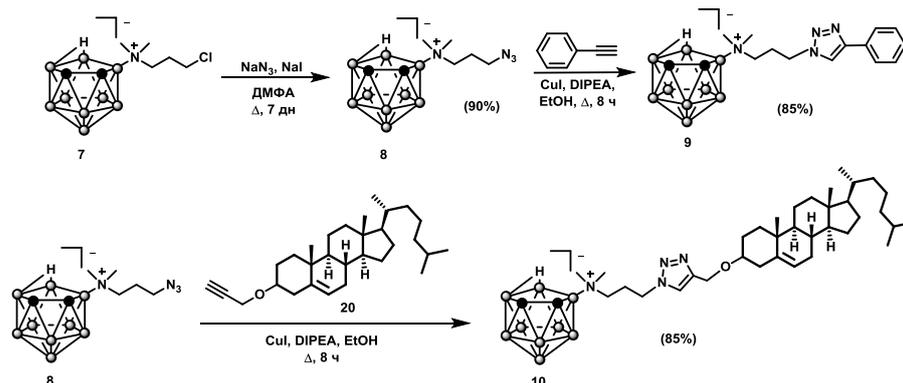


Схема 2. Получение конъюгата *нидо*-карборана и холестерина с триазольным спейсером.

Конъюгат **10** был получен также аналогичным путем с использованием ацетиленового производного на *нидо*-карборане **11** и азидохолестерина. Однако следует отметить, что синтез конъюгата с двумя аммонийными центрами в аналогичных условиях не приводит к желаемому результату. В результате, в ходе ацетилен-алленовой перегруппировки под действием DIPEA, наблюдается отщепление пропаргильного фрагмента и образование производного *нидо*-карборана с концевой диметиламиногруппой **13** (схема 3).

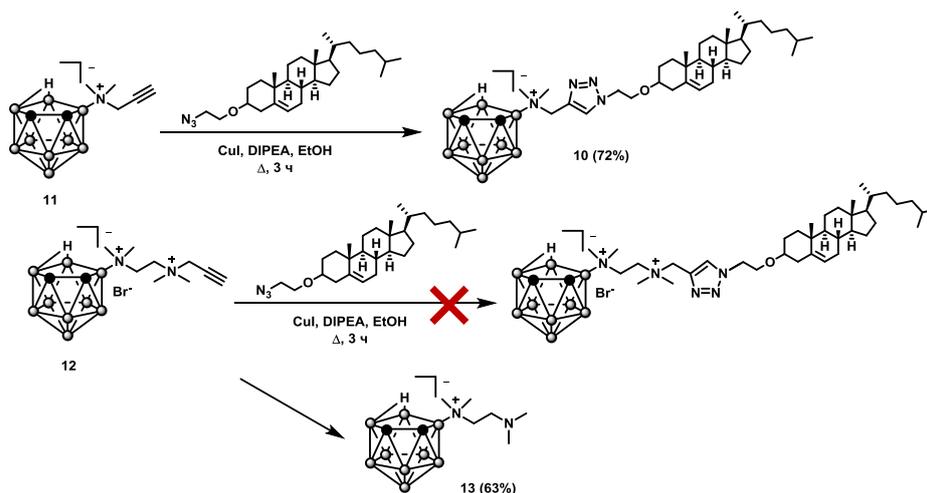


Схема 3. Синтез цвиттер-ионных конъюгатов.

Как уже говорилось, одним из требований, предъявляемых к соединениям для БНЗТ, является высокое содержание бора в молекуле. Поэтому одной из задач было объединение в одном соединении два борных кластера для получения молекулы с бóльшим содержанием бора. В качестве исходных субстратов использовалось азидопроизводное *нидо*-карборана **8** и борсодержащие ацетилены **14-16**, полученные из оксониевых производных бис(дикарболлида) кобальта и железа. Далее методом «клик»-химии в присутствии DIPEA и CuI при кипячении в C₂H₅OH с хорошими выходами синтезированы боробогатенные системы **17-19** (схема 4).

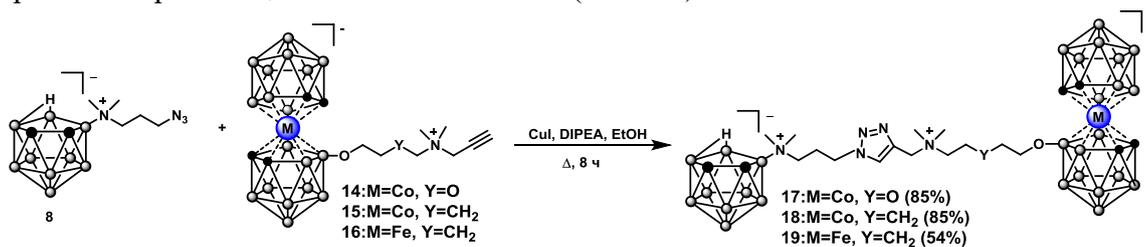


Схема 4. Получение боробогатенных систем.

Следует отметить, что борную компоненту можно доставлять также присоединением бора к различным молекулам, способным накапливаться в раковых клетках, и примером такого соединения может служить куркумин (рис.5).

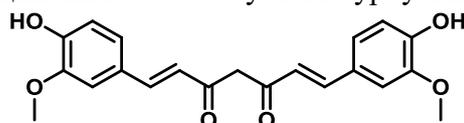


Рис.5. Куркумин.

Известно, что куркумин проявляет широкий спектр фармакологической активности, включая противоопухолевую, противовоспалительную, противовирусную и антибактериальную. На момент нашего исследования в литературе отсутствовали примеры конъюгатов полиэдрических гидридов бора с куркумином. Борсодержащие куркумины были представлены лишь немногочисленными примерами, а именно, его спириборатным эфиром, который позиционируется в качестве перспективного агента для БНЗТ. Однако, это производное куркумина содержит всего один атом бора и его использование предлагается в конъюгации с гадолиниевыми наночастицами. Также был представлен пример борсодержащего куркумина, в котором атом бора связан с двумя фенильными группами.

Для достижения поставленной цели нами был синтезирован ряд подобных борсодержащих куркуминов путем присоединения различных фенилбороновых кислот по кето-енольному участку куркумина при кипячении в 1,4-диоксане в присутствии K_3PO_4 (схема 5).

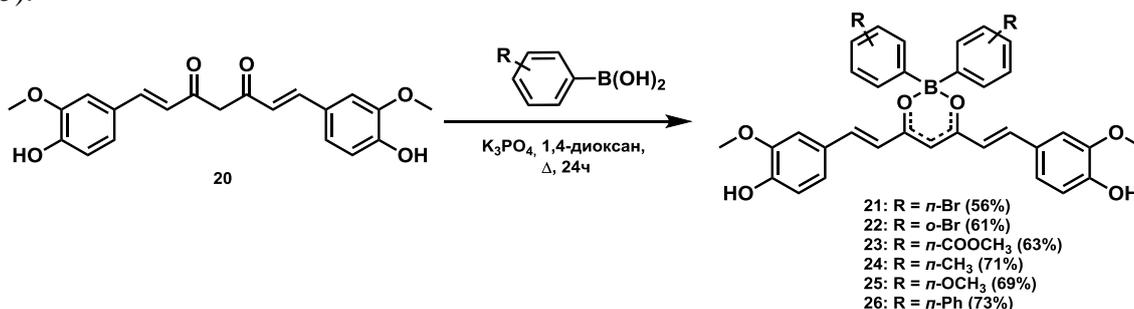


Схема 5. Синтез борсодержащих куркуминов с одним атомом бора.

Полученные соединения были исследованы на антипролиферативную активность в сравнении с цисплатином. Два производных **23** и **26**, с (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой и [1,1'-бифенил]-4-илбороновой кислотами, обладают низкой токсичностью и могут быть использованы для дальнейших биологических исследований в качестве потенциальных БНЗТ-агентов. Четыре оставшихся соединений проявили активность в отношении раковых и здоровых клеток, поэтому их возможно использовать для дальнейших исследований в качестве самостоятельных противоопухолевых препаратов (табл.2).

Табл.2. Антипролиферативная активность соединений **21-26**.

W138 – фибробласты человека

A549 – аденокарцинома легкого человека

HCT-116 – аденокарцинома толстой кишки человека

MCF7 – аденокарцинома протоков молочной железы человека

Соединение	IC ₅₀ , μM			
	W138	A549	HCT-116	MCF7
21	13 ± 2	17 ± 5	6.3 ± 1.0	10.9 ± 1.2
22	14 ± 2	26.6 ± 0.6	8.4 ± 0.6	19 ± 2

23	>100	>100	>100	>100
24	33 ± 4	34.6 ± 0.1	14.9 ± 0.9	34 ± 5
25	14.8±1.9	15.4±0.8	14.3±1.9	10±2
26	>100	>100	>100	>100
Цисплатин	8±3	13±3	13±4	30±9

Для увеличения количества бора в молекуле были синтезированы конъюгаты куркумина с полиэдрическими гидридами бора. Первый способ их получения был основан на реакции нуклеофильного раскрытия циклических оксониевых производных бис(дикарболлида) кобальта одной или двумя гидроксильными группами куркумина в присутствии K_2CO_3 при кипячении в CH_3CN . В зависимости от соотношения используемых реагентов борный субстрат/куркумин образуются продукты как с одним, так и с двумя борными кластерами (схема 6).

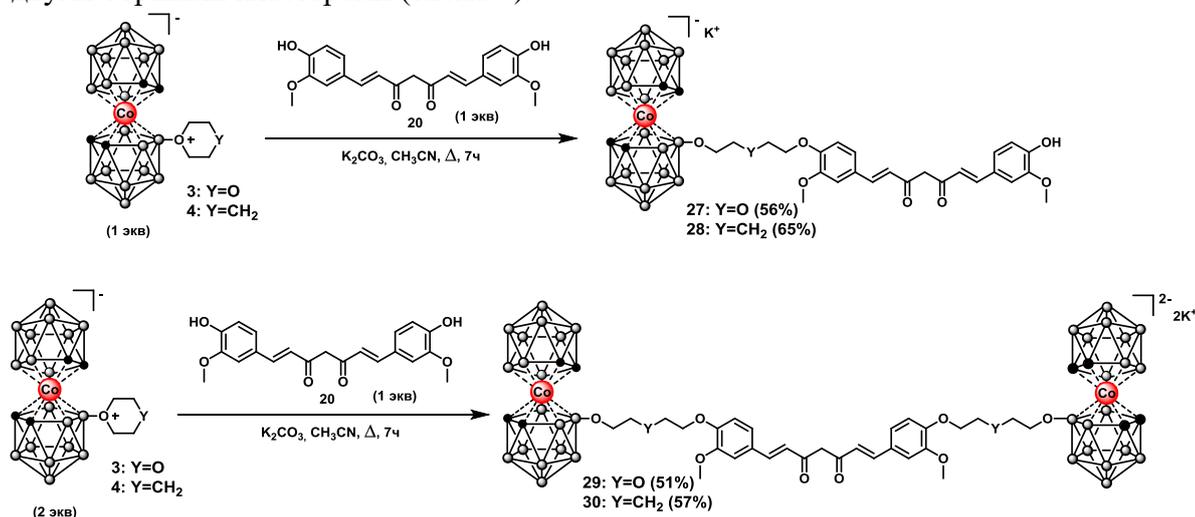


Схема 6. Синтез конъюгатов нуклеофильным раскрытием циклических оксониевых производных.

Для полученных конъюгатов **27-30** и исходного куркумина была исследована антипролиферативная активность на нескольких клеточных линиях. Все конъюгаты показали низкую антипролиферативную активность, превзойдя, как исходный куркумин, так и коммерческий цитотоксический препарат доксорубин, взятые для сравнения (табл.2).

Табл.3. Антипролиферативная активность соединений **27-30**.

ПФЧ - постнатальные фибробласты человека

К-562 – лейкоциты человека (при лейкозе)

НСТ-116 - аденокарцинома толстой кишки человека

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	ПФЧ	К-562	НСТ-116
27	>50	>50	>50

28	>50	>50	>50
29	>50	>50	>50
30	>50	>50	>50
Куркумин	17,0 ± 2,0	23,0 ± 2,5	11,5 ± 1,4
Доксорубин	0,20 ± 0,02	0,30 ± 0,04	0,40 ± 0,05

Полученные конъюгаты и сам куркумин обладают собственной флуоресценцией, на основании которой было исследовано внутриклеточное накопление соединений, путем инкубирования клеток с изучаемыми соединениями в течение определенного времени. Использовались НСТ116 - клетки аденокарциномы толстой кишки человека.

Накопление соединений оценивается по двум параметрам: по количеству флуоресцентных событий (клеток, флуоресценция которых выше порогового значения – клеток, накопивших соединение, т.н. «позитивных клеток») в процентах от всей популяции и по среднему значению флуоресценции в канале (*mean fluorescence channel, MFC*), которое соответствует степени накопления вещества. При окрашивании клеток флуоресцирующими веществами пик на гистограмме флуоресценции, соответствующий клеточной популяции, смещается вправо. Чем сильнее сдвиг пика, тем лучше накопилось соединение.

Следует отметить конъюгат **27**, который, в отличие от других конъюгатов, уже через 2 ч накопился почти во всей популяции клеток, а через 48 часов уровень его флуоресценции не снизился, в отличие от куркумина (Рис. 6). Таким образом, данное соединение не только быстро проникает в клетки, но и задерживается в них, позволяя накопить необходимую концентрацию бора в клетке.

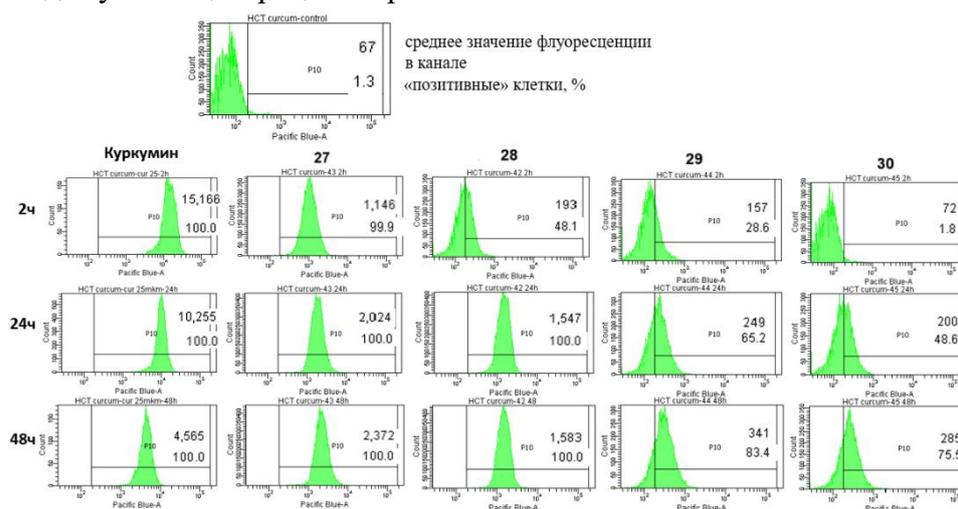


Рис.6. Исследование накопления конъюгатов **27-30** и куркумина.

Аналогично можно получить еще один тип боробогатенных систем на основе куркумина. Нетоксичные по результатам исследований соединения **23** и **26**, содержащие один атом бора были введены в реакцию нуклеофильного раскрытия оксоенивых циклов производных бис(дикарболлида) кобальта **3** и **4** при кипячении в CH_3CN в присутствии K_2CO_3 (схема 7).

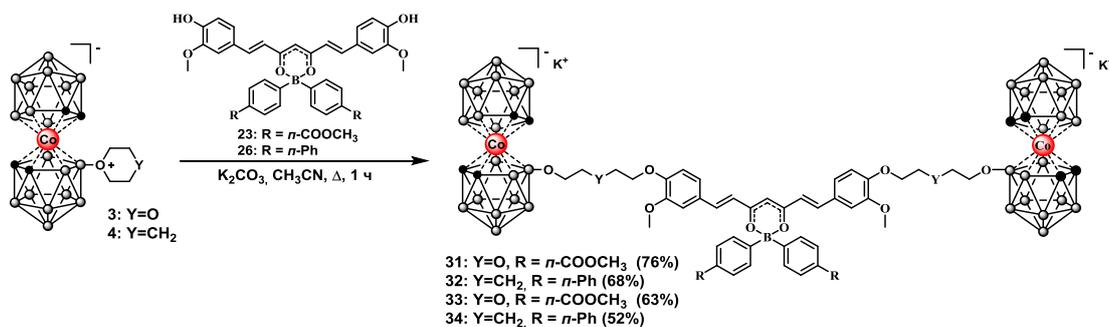


Схема 7. Синтез боробогатенных систем на основе куркумина.

Полученные соединения **31-34** были исследованы на антипролиферативную активность на клеточной линии рака яичника человека и ее производной с резистентностью к цисплатину. Все четыре соединения показали себя нетоксичными к исследуемым линиям (табл.4), что позволяет использовать их в дальнейших *in vivo* исследованиях как потенциальных БНЗТ-агентов, что особенно важно в условиях резистентности к цитотоксическим препаратам.

Табл.4. Антипролиферативная активность соединений **31-34**.

A2780 – клетки карциномы яичника человека

A2780cis – клетки рака карциномы человека с резистентностью к цисплатину

Соединение	IC ₅₀ , μM	
	A2780	A2780cis
31	>25	>25
32	>25	>25
33	>25	>25
34	>25	>25

В последнее время увеличилось число работ, в которых сообщается о наличии антибактериальной активности как у производных полиэдрических гидридов бора, так и у их конъюгатов с биомолекулами. Учитывая также тот факт, что куркумин сам обладает антибактериальными свойствами, следующей задачей исследования было получение новых конъюгатов полиэдрических гидридов бора с куркумином с триазольным фрагментом в спейсере и проверка их антибактериальных свойств.

На первом этапе по описанным методикам были получены азидные производные бис(дикарболлида) кобальта **35**, **36** и клозо-додекаборатного аниона **40-42** из соответствующих циклических оксониевых производных **3,4** и **37-39** (схема 8).

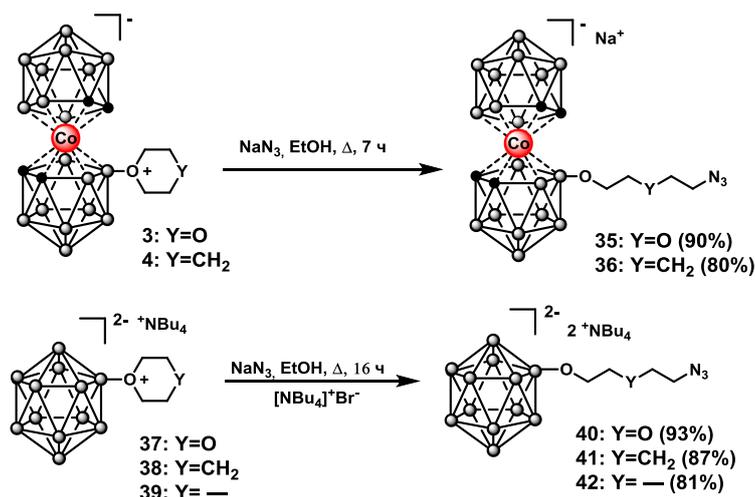


Схема 8. Синтез азидопроизводных бис(дикарболлида) кобальта и клозо-додекабората.

Далее полученные борсодержащие азиды на основе бис(дикарболлида) кобальта **36**, **37** и клозо-додекаборатного аниона **38-40** были введены в «клик»-реакцию с ацетиленовым производным куркумина в присутствии DIPEA и CuI при кипячении в C₂H₅OH. Таким образом, с хорошими выходами синтезированы пять целевых конъюгатов борных кластеров и куркумина с триазольным фрагментом в спейсере **44-48** (схема 9).

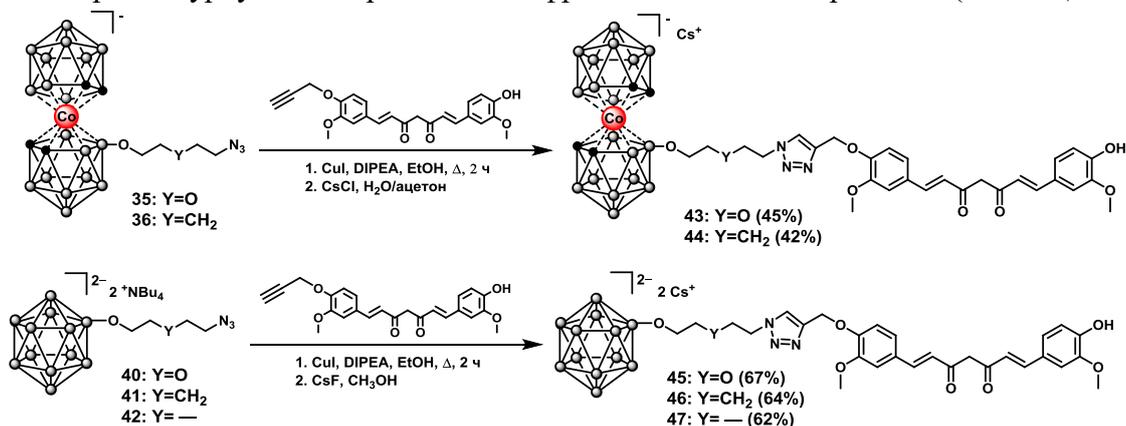


Схема 9. Синтез конъюгатов полиэдрических гидридов бора с куркумином с триазольным фрагментом в спейсере.

Полученные соединения были исследованы на антибактериальную активность, в сравнении также использовался исходный куркумин. Активность соединений изучали в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов и ряда грибов. В отношении грамотрицательных тест-микроорганизмов ни одно из соединений не проявляет активности. Однако выявлены различия значений МИК в отношении грамположительных бактерий. Все штаммы проявили наибольшую чувствительность к производному **44**. Такой же эффект наблюдается в отношении одной из грибных культур.

Таким образом, можно сделать вывод, что наиболее активным и перспективным с точки зрения антибактериальной активности является конъюгат **44** (табл.5).

Табл.5. Исследование антибактериальной и противогрибковой активности **43-47**.

Тест-микроорганизм	МИК (мкг/мл)					
	Куркумин (20)	43	44	45	46	47
Грамотрицательные						
Escherichia coli ATCC 25922	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Acinetobacter baumannii 73	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Грамположительные						
Staphylococcus aureus ATCC 29213	62,5	1000	31,25	>1000	>1000	>1000
Staphylococcus aureus (MRSA) 17	125	1000	31,25	>1000	>1000	>1000
Bacillus cereus ATCC 10231	125	500	62,5	500	250	250
Enterococcus faecalis ATCC 29212	>1000	>1000	250	>1000	>1000	>1000
Грибы						
Candida albicans 604M	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Candida albicans 8P	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
Aspergillus fumigatus ATCC 46645	>1000	>1000	125	>1000	>1000	>1000

Следует отметить, что для обеспечения высокой эффективности БНЗТ рака требуется не только проникновение борсодержащих соединений через мембраны и накопление в клетках опухоли, но и достижение необходимой терапевтической концентрации. Максимальный эффект достигается при локализации борсодержащего агента непосредственно в ядре клетки, где облучение имеет большую вероятность повреждения ДНК, что позволяет снизить терапевтическую концентрацию. Это обуславливает интерес к ДНК-связывающим агентам, а именно к акридинам. За счет π -сопряженной структуры эти соединения интеркалируются между двумя парами оснований ДНК, тем самым «расплетая» ее, т.е. ингибируют репликацию ДНК в быстро растущих раковых клетках.

Известно, что модификация акридина в положение N⁹ (Рис. 7) снижает токсичность производных. Также такие соединения окрашивают только ДНК и РНК, содержащиеся в клетках позвоночных, таким образом, они могут селективно накапливаться в ядрах клеток и других клеточных органоидах, содержащих нуклеиновые кислоты.

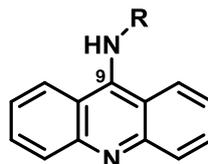


Рис.7. 9-аминозамещенный акридин.

К моменту нашего исследования в литературе борсодержащие акридины были представлены в основном в виде конъюгатов на основе *para*-карборана, которые также позиционируются в качестве потенциальных агентов для бор-нейтронозахватной терапии рака.

Таким образом, на первом этапе работы был синтезирован азидакридин **49** из исходного 9-метоксиакридина **48**. Полученное соединение **49** было введено в «клик»-реакцию с различными ацетиленовыми производными на основе бис(дикарболлида) кобальта **50-53** в присутствии DIPEA и CuI при кипячении в C₂H₅OH с образованием четырех целевых конъюгатов **54-57** (схема 10).

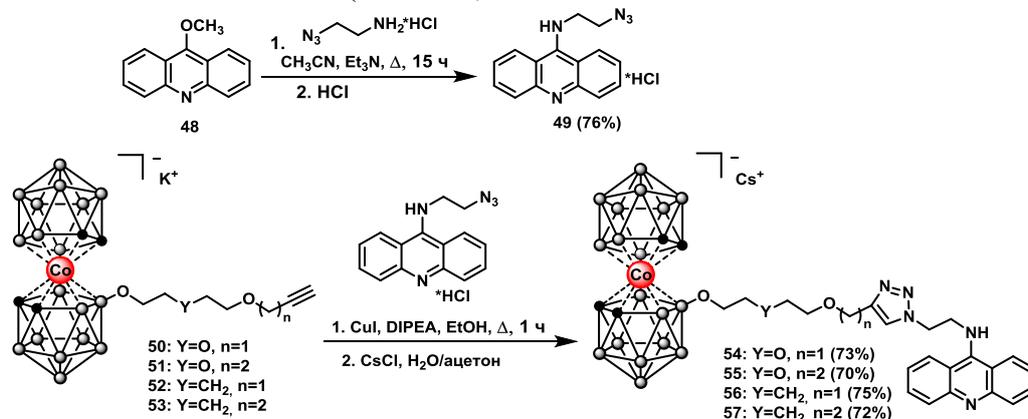


Схема 10. Синтез конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта и акридина с триазольным фрагментом в спейсере.

Известно, что введение йода в бис(дикарболлид) кобальта меняет его стерическое и электронное строение, что облегчает проникновение кластера через мембраны, а также может снижать цитотоксичность его производных. Поэтому следующей задачей было получение йодсодержащих аналогов конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта с акридином. Четыре предыдущих синтезированных соединения **55-58** были обработаны избытком йода для получения их йодсодержащих аналогов **59-62** (схема 11).

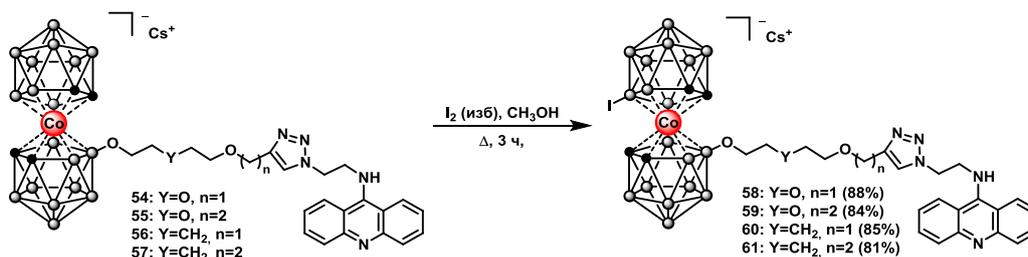


Схема 11. Синтез йодсодержащих конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта с акридином.

Для расширения библиотеки подобных соединений также были получены йодсодержащие конъюгаты бис(дикарболлида) кобальта и акридина с коротким спейсером. Раскрытием йодониевого мостика бис(дикарболлида) кобальта пропаргиловым спиртом и бутинолом по описанной методике синтезированы ацетиленовые производные бис(дикарболлида) кобальта **62** и **63**, которые ввели в «клик»-реакцию с азидакридином в присутствии DIPEA и CuI при кипячении в C₂H₅OH с образованием целевых йодированных конюгатов **64** и **65** с коротким спейсером (схема 12).

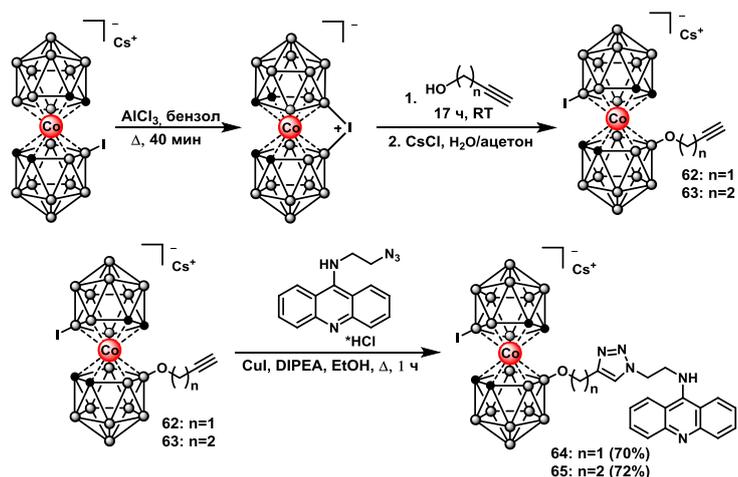


Схема 12. Синтез йодсодержащих конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта с акридином через йодониевый мостик.

Все полученные конъюгаты были исследованы на антипролиферативную активность на различных клеточных линиях. Как видно из таблицы, конъюгат **58** не является токсичным для всех исследуемых клеточных линий, также йодсодержащие конъюгаты **58-61** нетоксичны для линии здоровых клеток и все конъюгаты не являются токсичными по отношению клеточной линии аденокарциномы легкого человека (табл.5), что позволяет использовать некоторые из полученных соединений в качестве потенциальных агентов для БНЗТ в дальнейших исследованиях.

Табл.5. Антипролиферативная активность соединений **54-61**, **64**, **65**.

WI38 – фибробласты человека

A549 – аденокарцинома легкого человека

HCT-116 – аденокарцинома толстой кишки человека

MCF7 – аденокарцинома протоков молочной железы человека

Соединение	IC50, μM			
	WI38	A549	HCT-116	MCF7
54	21 \pm 4	>200	49 \pm 20	15 \pm 3
55	21 \pm 5	>200	61 \pm 25	25 \pm 6
56	33 \pm 3	>200	43 \pm 18	28 \pm 3
57	34 \pm 8	>200	41 \pm 1	13 \pm 3
58	>100	>100	>100	>100
59	>100	>100	21 \pm 9	44 \pm 8
60	>100	>100	63 \pm 6	45 \pm 4
61	>100	>100	53 \pm 4	22 \pm 4
64	36 \pm 2	>100	22 \pm 2	32 \pm 1

65	68 ± 9	>100	24 ± 2	22 ± 1
----	--------	------	--------	--------

Выводы:

1. С целью получения борсодержащих биологически активных соединений проведен ряд реакций бис(дикарболлида) кобальта, *нидо*-карборана и *клозо*-додекабората с холестерином, куркумином и акридином. Для полученных конъюгатов изучены их биологические свойства и оценена возможность использования их в качестве потенциальных противоопухолевых агентов и препаратов для БНЗТ.
2. По реакции нуклеофильного раскрытия 1,4-диоксанового и пиранового производного бис(дикарболлида) кобальта ОН-группой модифицированного холестерина получены новые борсодержащие липиды. Исследование их цитотоксичности показало, что оба конъюгата обладают высокой активностью по отношению к раковым клеточным линиям, однако в отношении здоровых клеточных линий этой активности не наблюдалось. Таким образом, наличие у конъюгатов высокого индекса селективности позволяет рассматривать синтезированные производные для дальнейших биологических исследований не только в качестве потенциальных препаратов для БНЗТ, но и как самостоятельные противоопухолевые агенты.
3. По Cu(I)-катализируемой реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения алкинов к азидам («клик»-реакции) получены новые заряд-компенсированные конъюгаты холестерина с *нидо*-карбораном, содержащие триазольный фрагмент в спейсере и боробогатенные системы, содержащие в структуре два борных кластера.
4. Взаимодействием различных бороновых кислот с куркумином борсодержащие куркумины с одним атомом бора. В результате исследования их антипролиферативной активности выявлено, что два производных, полученных из (4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой и [1,1'-бифенил]-4-илбороновой кислот, не обладают активностью в отношении раковых и здоровых клеточных линий и могут быть использованы для дальнейших биологических исследований в качестве потенциальных БНЗТ-агентов.
5. Реакцией нуклеофильного раскрытия циклических оксониевых производных бис(дикарболлида) кобальта ОН-групп(ой)/ами куркумина синтезированы конъюгаты, содержащие один и два борных кластера. Исследования антипролиферативной активности показало, что конъюгаты не обладают активностью по отношению к здоровым и раковым клеточным линиям, в отличие от самого куркумина. В исследованиях внутриклеточного накопления наилучший результат показал конъюгат, полученный из 1,4-диоксанового производного бис(дикарболлида) кобальта с куркумином, который не только быстро проникает в клетки, но и задерживается в них, позволяя накопить необходимую концентрацию бора в клетке, что является необходимым требованием для БНЗТ.
6. По «клик»-реакции получены новые конъюгаты бис(дикарболлида) кобальта и *клозо*-додекабората с куркумином и исследованы на антибактериальные свойства. Наиболее активным является конъюгат пиранового производного бис(дикарболлида) кобальта с куркумином с триазольным фрагментом в спейсере, который показал наилучшие значения МИК для всех тест-штаммов грамположительных бактерий, а также в случае грибного штамма *Aspergillus fumigatus* ATCC 46645.

7. По «клик»-реакции синтезированы новые конъюгаты бис(дикарболлида) кобальта с акридином. Обработкой полученных производных йодом получены йодсодержащие аналоги конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта и акридина с длинным спейсером. Также по «клик»-реакции синтезированы йодсодержащие конъюгаты бис(дикарболлида) кобальта и акридина с коротким спейсером. Исследование антипролиферативной активности показало, что производные с длинным спейсером не показали активности по отношению к здоровой клеточной линии WI38 (фибробласты человека), а также по отношению к раковой клеточной линии (A549 – аденокарцинома легкого человека), что позволяет использовать эти соединения в дальнейших исследованиях в качестве потенциальных агентов для БНЗТ.