

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева»**

*На правах рукописи*



**Тихомиров Александр Сергеевич**

**Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных  
производных гетероаренантрахинонов**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

**Москва – 2024**

Работа выполнена в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» и на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева».

**Научный консультант:**

Щекотихин Андрей Егорович

доктор химических наук, профессор РАН  
заведующий кафедрой органической химии  
ФГБОУ ВО «РХТУ имени Д.И. Менделеева»,  
директор, заведующий лабораторией химической  
трансформации антибиотиков  
ФГБНУ «НИИНА имени Г.Ф. Гаузе»

**Официальные оппоненты:**

Маслов Михаил Александрович

доктор химических наук, доцент  
профессор кафедры химии и технологии  
биологически активных соединений,  
медицинской и органической химии имени  
Н.А. Преображенского, директор Института  
тонких химических технологий имени  
М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА –  
Российский технологический университет»

Негребцкий Вадим Витальевич

доктор химических наук, доцент, профессор РАН  
заведующий кафедрой химии, директор  
Института фармации и медицинской химии,  
ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова»

Осянин Виталий Александрович

доктор химических наук, профессор  
профессор кафедры органической химии  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный  
технический университет»;

**Ведущая организация:**

ФГБУН «Институт органической химии имени  
Н.Д. Зелинского» Российской академии наук

Защита диссертации состоится «27» сентября 2024 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева и на официальном сайте <https://muctr.ru> федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» июля 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета РХТУ.1.4.01,  
кандидат химических наук



Чепцов Д.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Производные антрахинона (антрацен-9,10-диона) обладают высокой практической ценностью благодаря уникальным спектральным и окислительно-восстановительным свойствам, фотохромизму, а также широкому спектру биологической активности. Особое значение имеет противоопухолевое действие соединений на основе антрахинона, прежде всего, препаратов доксорубина, митоксантрона и др., применяемых для лечения онкологических заболеваний. Однако развитие лекарственной устойчивости и тенденция к созданию таргетных лекарственных средств способствуют поиску и изучению новых производных антрахинона. Аннелирование антрахинона с различными гетероциклами – одно из приоритетных направлений в разработке противоопухолевых веществ. Линейные гетероаренантрахиноны с одним гетероатомом обладают высокой антипролиферативной активностью, воздействуя на целый ряд внутриклеточных мишеней. Разработанный в ФГБНУ «НИИНА» антрафуран-3-карбоксамид ЛХТА-2034 (хемотип 1, рисунок 1) рекомендован для проведения клинических исследований как средство лечения гемобластозов и солидных опухолей. Другой пример – 4,11-ди((2-гуанидиноэтил)амино)антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (ЛХТА-1581, хемотип 2, рисунок 1) является высокоаффинным лигандом G-квадруплексных (G4) структур нуклеиновых кислот, подавляющим рост опухолевых клеток.

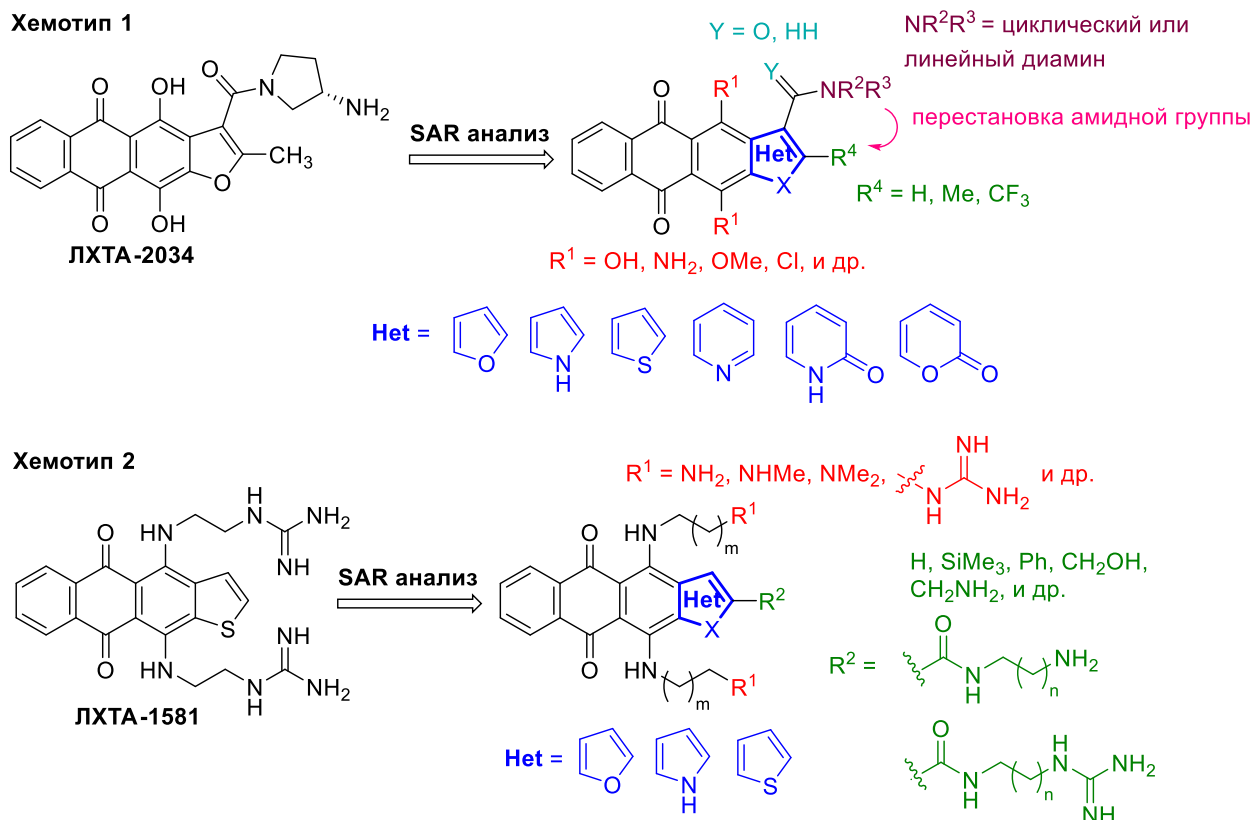


Рисунок 1 – Основные направления получения новых производных гетероаренантрахинонов, представленные в диссертационной работе

Несмотря на достижения в разработке методов получения и исследовании свойств гетероциклических производных антрахинона, существует ряд пробелов в понимании взаимосвязей между структурой и активностью, а имеющиеся синтетические подходы не позволяют их заполнить. Систематическое развитие методологии синтеза и химической модификации полифункциональных гетероаренантрахинонов, и прежде всего, производных карбоновых кислот, а также изучение их противоопухолевой активности может внести существенный вклад в создание новых химиотерапевтических препаратов. Поэтому целесообразно проведение сфокусированного анализа закономерностей между строением соединений в ряду полифункциональных производных гетероаренантрахинонов и их противоопухолевыми свойствами. Например, представляется важным оценить роль гетероцикла, положения карбоксамидного фрагмента и других заместителей в гетероциклическом ядре, структуры циклического диамина в составе амидной группы, а также заместителей в *пери*-положениях антрахинона (хемотипы 1 и 2, рисунок 1).

**Степень разработанности научной тематики.** Ранее были синтезированы некоторые производные гетероаренантрахинонов, содержащие алкильные и аминотетильные заместители в гетероциклическом ядре, а также производные 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты и эфир антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты. Разработаны подходы к получению 4,11-диаминопроизводных гетероаренантрахинонов. Исследованы противоопухолевые характеристики 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов, включая действие соединения ЛХТА-2034 на клеточные мишени. Синтез и изучение противоопухолевых свойств антрахинонов, конденсированных с пирролом, пиридином, хроменом и содержащих заместитель на основе производных карбоновой кислоты в различных положениях гетероцикла, как и производных антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты и антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты до настоящего времени не проводились.

**Цель работы** заключается в разработке методологии синтеза полифункциональных производных гетероаренантрахинонов для получения веществ с перспективными противоопухолевыми свойствами.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **основные задачи**:

- 1) разработка схем синтеза полифункциональных гетероаренантрахинонов, включая производные антра[2,3-*b*]фурана, антра[2,3-*b*]тиофена, нафто[2,3-*f*]индола, нафто[2,3-*g*]хинолина и нафто[2,3-*g*]хромена;
- 2) поиск и оптимизация путей химической модификации заместителей в гетероциклическом фрагменте, пригодных, прежде всего, для получения производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов;
- 3) разработка методов трансформации заместителей и функциональных групп в *пери*-

положениях хинонового ядра производных гетероаренантрахинонов;

4) мишень-ориентированный синтез библиотеки полифункциональных гетероаренантрахинонов, содержащих фармакофорные группы в гетероциклическом ядре и *пери*-положениях хинонового ядра, для получения потенциальных противоопухолевых веществ;

5) анализ закономерностей между строением и противоопухолевыми свойствами гетероаренантрахинонов, а также выявление роли отдельных структурных элементов в проявляемых биологических эффектах.

**Научная новизна.** Разработаны схемы синтеза производных антра[2,3-*b*]фурана, антра[2,3-*b*]тиофена и нафто[2,3-*f*]индола, содержащих сложноэфирную группу в положениях 2 или 3 гетероцикла, а также эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3- и нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновых кислот. Разработан метод получения антра[2,3-*b*]фуранов и нафто[2,3-*f*]индолов, содержащих в положении 2 различные заместители, основанный на Pd(0)-катализируемой реакции кросс-сочетания/гетероциклизации. Предложены эффективные пути химической модификации заместителей гетероциклического ядра производных гетероаренантрахинонов, в частности, гидролиз сложноэфирных групп в положениях 2 и 3; алкоголиз 2-нитрильной группы антрадиофенов; восстановление карбоксильной группы в положении 3 антрафуранов до формильной группы и карбинола; окисление формильной группы в положении 3 антрадиофенов до карбоксильной; декарбоэтоксилирование антрафуранов, трансформация карбоксильных групп в амидные и др. Разработаны новые методы модификации заместителей в *пери*-положениях гетероаренантрахинонов, такие как дезалкилирование алкоксигрупп и алкиламиногрупп. Найден способ введения заместителей по атому азота производных нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновых кислот и метод *N*-, *S*-, *O*-функционализации положения 2 эфиров 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот. Получены серии 4,11-дигидроксипроизводных гетероаренантрахинонов, содержащих в различных положениях гетероцикла карбоксамидный фрагмент на основе циклических диаминов. Синтезированы производные 4,11-диаминогетероаренантрахинонов, имеющие дополнительную боковую цепь с терминальной аминогруппой, связанную с гетероциклом через карбоксамидный спейсер. Проведен скрининг антипролиферативной активности новых производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов и анализ роли отдельных функциональных групп и заместителей в цитотоксических свойствах. Изучена связь между структурой соединений и их действием на такие внутриклеточные мишени, как дуплекс и G4 структуры ДНК, топоизомеразу 1, а также способностью индуцировать АФК и вызывать апоптоз опухолевых клеток. Показано, что цитотоксические свойства гетероаренантрахинонов могут быть связаны с ингибированием опухоли-ассоциированной NADH оксидазы (tNOX) и NAD-зависимой деацетилазы Sirtuin 1. Доказано влияние гетероцикла и остатка диамина в составе

амидной группы 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов на способность преодоления Pgr-опосредованного механизма выведения ксенобиотиков из опухолевых клеток. Экспериментально продемонстрирован рост аффинности и селективности лигандов G4 при введении в положение 2 гетероаренантрахинонов карбоксамидной группы с боковой цепью с терминальной гуанидиногруппой, валидирующей расчетную модель взаимодействия с мишенью. На примере производных антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов, конъюгированных с биотином, показано взаимодействие лигандов с G4 в условиях низких клеточных концентраций.

**Теоретическая и практическая значимость** работы состоит в разработке новых методов аннелирования различных гетероциклов к антрахинону, которые могут быть использованы для препаративной наработки полифункциональных гетероаренантрахинонов. Найдены эффективные пути трансформации заместителей и функциональных групп в гетероциклическом ядре и в фрагменте антрахинона для функционально-ориентированного дизайна и синтеза соединений с заданным строением. Получен ряд новых высокоактивных соединений, подавляющих рост опухолевых клеток, в том числе с активированными механизмами устойчивости к химиотерапевтическим препаратам. Применение компьютерного дизайна в сочетании с методами синтетической химии привело к разработке селективных лигандов G4 на основе гетероаренантрахинонов. Открытие способности соединений одновременно воздействовать на несколько перспективных мишеней противоопухолевой терапии способствует дальнейшей оптимизации структуры и разработке новых мультитаргетных лекарственных препаратов. Прикладная ценность работы подкрепляется выявлением соединений-кандидатов, показавших достоверное противоопухолевое действие *in vivo*, перспективных для углубленного доклинического изучения.

**Методология и методы исследования.** В работе использовались подходы современного органического синтеза, стандартное лабораторное оборудование и коммерчески доступные реагенты. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, перекристаллизации, колоночной и флеш-хроматографии. Строение соединений анализировалось методами ЯМР, ЭСР, ИК и масс-спектрометрии высокого разрешения. Чистота веществ, переданных на биологическое тестирование, составила  $\geq 95\%$  по данным ВЭЖХ. Биологические эксперименты проводилось по общепринятым протоколам.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

- 1,4-дигидроксиантрахинон и его 2-метильный аналог являются универсальными исходными соединениями для аннелирования большинства гетероциклов к антрахинону и получения полифункциональных производных гетероаренантрахинонов;
- превращение 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-3-карбоновых кислот в соответствующие амиды эффективнее реализуется через промежуточные

хлорангидриды, а аналогичная реакция 2-изомерных кислот хорошо протекает при использовании реагентов пептидного синтеза;

- окислительное дезалкилирование алкиламиногрупп позволяет получить гетероаренантрахиноны, содержащие первичные аминогруппы в положениях 4 и 11, при этом структура гетероциклического ядра существенно влияет на реакционную способность;

- реагенты пептидного синтеза позволяют в мягких условиях проводить *N*-, *S*-, *O*-функционализацию эфиров 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты, однако метод имеет ограничения;

- большинство 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов преодолевает Pgp-опосредованное выведение из опухолевых клеток, и данная способность зависит от структуры гетероцикла и строения карбоксамидной группы;

- введение в положение 2 4,11-диаминопроизводных гетероаренантрахинонов дополнительной боковой цепи увеличивает аффинность к теломерному G4 и повышает селективность связывания по отношению к дуплексу ДНК;

- производные гетероаренантрахинонов имеют мультитаргетное противоопухолевое действие, включая связывание с дуплексом и квадруплексами ДНК, подавление топоизомеразы 1, ингибирование tNOX и Sirtuin 1, а также индукцию АФК.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность результатов обеспечивается выполнением экспериментальных работ, спектральных исследований и изучением противоопухолевых свойств синтезированных соединений в независимых лабораториях на современном сертифицированном оборудовании с использованием универсальных общепринятых протоколов, позволяющих получать данные надлежащего качества. Структуры полученных соединений подтверждены общепринятыми современными методами физико-химического анализа, включая ЯМР, ЭСП, ИК и масс-спектрометрию, а описание характеристик приведено в тексте диссертации. Достоверность также подтверждается независимой экспертизой результатов исследования, проведенной рецензентами международных высокорейтинговых научных журналов, в которых опубликованы основные части диссертационного исследования.

**Личный вклад автора.** Автором сформулирована цель и задачи исследования, обобщены результаты и представлены выводы диссертационной работы. Автор непосредственно участвовал в планировании и проведении синтезов новых соединений, установлении их строения, интерпретации и описании полученных результатов биологических исследований. Результаты и выводы, использованные при подготовке научных статей, патентов и тезисов докладов на научных конференциях, получены автором лично или при его участии. В ходе выполнения научных исследований автор руководил выполнением четырех дипломных работ студентов и двух диссертационных работ аспирантов.

**Апробация работы.** Результаты исследований доложены на научных конференциях, включая: 6-ю и 5-ю международные конференции «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2022 и 2019 г.), Всероссийскую конференцию по молекулярной онкологии (Москва, 2023 и 2022 г.), 5-ю Российскую конференцию по медицинской химии «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022 г.), международные конгрессы FEBS (Любляна, Словения, 2021 г., Краков, Польша, 2019 г.), VI конференцию «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Нижний Новгород, 2020 г.), международный конгресс «Markovnikov Congress on Organic Chemistry» (Казань, 2019), международный симпозиум по органическому синтезу и медицинской химии «ASMC» (Афины, Греция, 2019 г.), 1-ю Всероссийскую школу по медицинской химии (Новосибирск, 2019 г.), международный молодежный симпозиум «20th JCF-Frühjahrssymposium» (Констанц, Германия, 2018 г.).

**Публикации.** Основное содержание диссертационной работы отражено в 24 статьях в журналах из перечня ВАК, индексируемых международными базами данных Web of Science/Scopus, опубликовано более 50 тезисов докладов на международных и всероссийских научных конференциях, получено 4 патента РФ на изобретения.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую благодарность и сотрудникам, принимавшим участие в исследовании: к.х.н. Литвиновой В.А., Андреевой Д.В., к.х.н. Деженковой Л.Г., д.х.н. Королеву А.М., к.х.н. Лузикову Ю.Н., к.х.н. Быкову Е.Е., Митрохову Д.А., Затонскому Г.В., Малютиной Н.М., к.х.н. Соловьевой С.Е., к.м.н. Трещалину И.Д., к.б.н. Трещалину М.И., д.б.н. Переверзевой Э.Р., д.х.н. Преображенской М.Н. (НИИНА им. Г.Ф. Гаузе); Синкевичу Ю.Б., к.х.н. Иванову И.В. (РХТУ им. Д.И. Менделеева); Володиной Ю.Л., д.м.н. Штилю А.А., (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина); к.ф.-м.н. Калюжному Д.Н. (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН); к.х.н. Цветкову В.Б. (ФНКЦ ФХМ ФМБА); проф. Schols D. (KU Leuven, Belgium); проф. Chueh P.J. (National Chung Hsing University, Taiwan); проф. Xodo L. (University of Udine, Italy), проф. Kaur P. (All India Institute of Medical Sciences, India); коллективам лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г.Ф. Гаузе и кафедры органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Отдельные этапы работы выполнены при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований 16-33-00908 и 20-33-70209, грантов Президента РФ для молодых ученых – кандидатов наук МК-2474-2018-3 и МК-222.2021.1.3, грантов Российского научного фонда 22-23-01073 и 18-73-00256.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 362 наименований. Работа изложена на 380 страницах машинописного текста, включает 154 рисунка, 12 таблиц и 1 приложение.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** представлена актуальность темы работы, сформулированы цель и задачи исследований, обоснована научная новизна и практическая значимость.

**В первой главе** изложены результаты обзора научной литературы о строении противоопухолевых производных антрахинона, их свойствах и механизмах действия.

**Во второй главе** приведено обсуждение и интерпретация полученных экспериментальных результатов по синтезу и исследованию противоопухолевых свойств новых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов.

**В третьей главе** изложены методики синтеза и биологического тестирования соединений, а также приведены их физико-химические и спектральные характеристики.

### Синтез производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона

Ранее в ФГБНУ «НИИНА» было разработано противоопухолевое соединение ЛХТА-2034 на основе 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамиды. Важным направлением поиска новых производных в ряду гетероаренантрахинонов является анализ влияния элементов структуры ЛХТА-2034 на биологическую активность. На примере 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов было обнаружено, что замена *трет*-бутильной на метильную группу в положении 2 приводит к росту антипролиферативной активности на порядок. Ввиду этого первым направлением в синтезе производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов стала разработка схемы получения эфиров 2-незамещенной антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты.

Адаптация схемы синтеза эфиров 2-метилантрафуран-3-карбоновой кислоты для получения 2-незамещенного аналога не привела к положительному результату (рисунок 2). Поэтому была изучена возможность использования альтернативной схемы, впервые предложенной для гетероциклизации 2-(2-галогенфенил)формилуксусных кислот, приводящей к эфирам бензофуран-3-карбоновых кислот (рисунок 2). Для сравнения реакционной способности и выбора оптимального пути синтеза целевой конденсированной системы представлялось целесообразным получить как хлор-, так и бромпроизводные антрахиноновых аналогов 2-(2-галогенарил)формилацетатов.

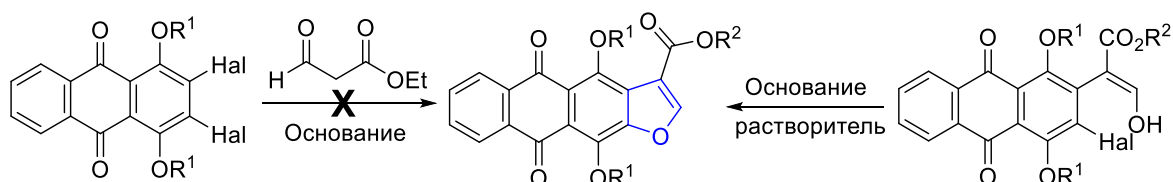


Рисунок 2 – Планируемые схемы аннелирования фурана к антрахинону

Для проведения целевой стадии аналогичной гетероциклизации получены производные 2-(антрахинон-2-ил)формилуксусных кислот **11** и **12** (рисунок 3). Взаимодействие антрахинонов **1** и **2** с диэтилмалонатом в присутствии  $K_2CO_3$  приводит к

нуклеофильному замещению атома галогена и сопровождается дальнейшей внутримолекулярной циклизацией, приводящей к ангулярным эфирам галогенантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **3** и **4**. Нагревание соединений **3**, **4** в серной кислоте вызывает расщепление гетероцикла, и в результате последующего декарбоксилирования и гидролиза карбоэтоксигруппы образуются 2-(3-хлорхинизарин-2-ил)уксусная кислота **5** и ее 3-броманалог **6**. Этерификаций кислот **5** и **6** по методу Фишера синтезированы их метиловые эфиры **7**, **8**. Формилирование эфиров (хинизарин-2-ил)уксусных кислот **7**, **8** по метиленовой группе требовало защиты ионизирующихся в основной среде гидроксигрупп. Поэтому алкилированием антрахинонов **7**, **8** метилиодидом получены их соответствующие *O,O*-диметильные производные **9**, **10**. Формилирование эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **9**, **10** эффективно протекает при добавлении к их раствору в метилформиате избытка  $\text{NaNH}$ , приводя к соединениям **11** и **12**. Гетероциклизация производных **11** и **12** при нагревании в ДМАА в присутствии мягких оснований ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ) и каталитических количеств  $\text{CuI}$  дает метил антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилат **13**. Суммарные выходы соединения **13** по схеме (рисунок 3) при получении из исходных хлор- и бромпроизводных **1** и **2** оказались близки.

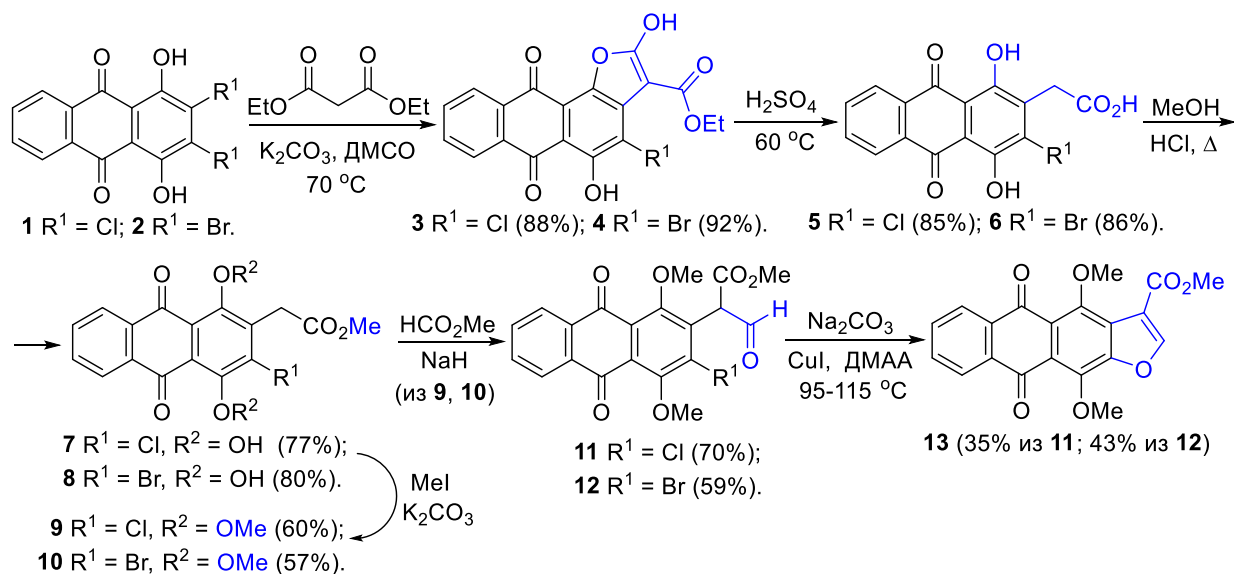


Рисунок 3 – Синтез метилового эфира антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **13**

Трифторметильная группа является одним из привилегированных структурных фрагментов в медицинской химии, поэтому ее введение в структуру антрафуран-3-карбоксамидов может оказать существенное влияние на их свойства. Взаимодействие антрахинона **2** с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром протекает значительно хуже, чем с нефторированным аналогом: нагревание с ДБУ позволило получить с низким выходом эфир 2-(трифторметил)-антрафуран-3-карбоновой кислоты **14** и продукт побочной ретро-реакции Кляйзена **15** (рисунок 4). Несмотря на скромный выход стадии гетероциклизации, антрафуран **14** синтезируется всего в две стадии из коммерчески

доступного хинизарина, что позволило провести наработку эфира **14**, изучить некоторые химические свойства и оценить влияние CF<sub>3</sub>-группы на противоопухолевую активность.

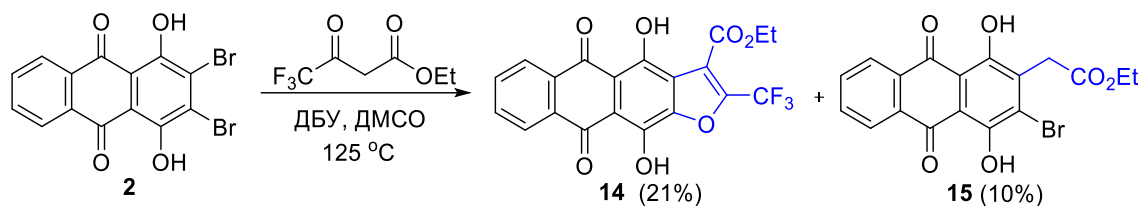


Рисунок 4 – Взаимодействие антрахинона **2** с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром

Гидрокси- и метоксигруппы в антрахиноновом ядре антрациклиновых антибиотиков играют важную роль в противоопухолевой активности. Поэтому представлялось важным синтезировать *O,O*-метилированные аналоги соединения ЛХТА-2034. Исходным соединением для аннелирования гетероциклического ядра был взят *O,O*-диметил-2,3-дибромхинизарин (**16**), полученный алкилированием соединения **2** метилиодидом в присутствии поташа (рисунок 5). Гетероциклизация дибромидов **16** нагреванием с ацетоуксусным эфиром привела к этил антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилату **17**, наибольший выход (72%) которого достигнут при проведении реакции в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМСО (рисунок 5). Примечательно, что защита гидроксигрупп субстрата позволила снизить температуру реакции и увеличила выход на стадии гетероциклизации по сравнению с дигидрокси-аналогом на 14%.

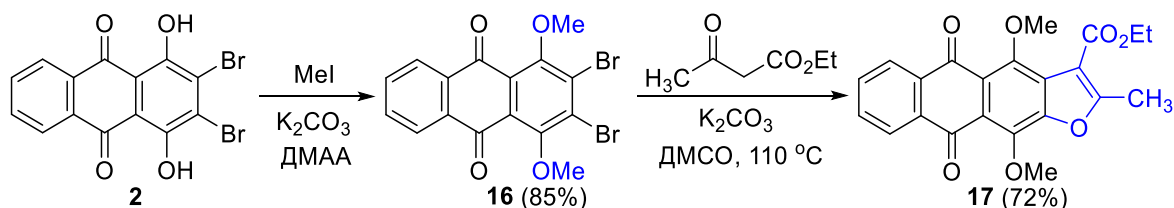


Рисунок 5 – Синтез эфира 4,11-диметоксиантрафуран-3-карбоновой кислоты **17**

Соединения-изомеры зачастую обладают принципиальными отличиями в биологической активности, растворимости и других свойствах. Для изучения роли положения карбоксамидной группы одним из направлений исследования ставился синтез 2-изомерных аналогов антрафурана ЛХТА-2034. Аннелирование гетероцикла реализовано в две стадии: *O*-алкилированием соединения **18** эфирами бромуксусной кислоты и последующим нагреванием полупродуктов **19**, **20** с ДБУ с образованием эфиров антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты **21**, **22** (рисунок 6). Все попытки проведения гетероциклизации *in one pot* давали продукты в следовых количествах.

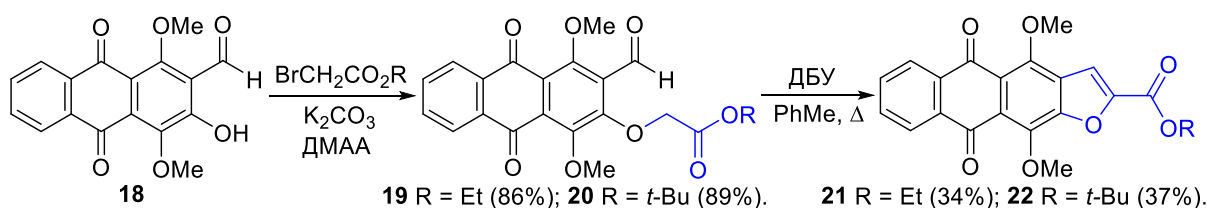


Рисунок 6 – Схема получения эфиров антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты **21** и **22**

Изучена возможность синтеза 2-замещенных антрафуранов по реакции Соногаширы. Кросс-сочетание антрахинона **16** с фенилацетиленом при катализе системой Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/CuI приводит к смеси моно- и диалкинилантрахинонов **23** и **24** с преобладанием последнего (рисунок 7). Таким образом, подобная реакция на примере антрахинона **16** не позволяет эффективно ввести один фрагмент алкина в ядро антрахинона, однако открывает путь к 2,3-ди(алкинил)антрахинонам (например, **24**), которые могут найти применение, например, в синтезе аналогов ендиновых антибиотиков на основе антрахинонов.

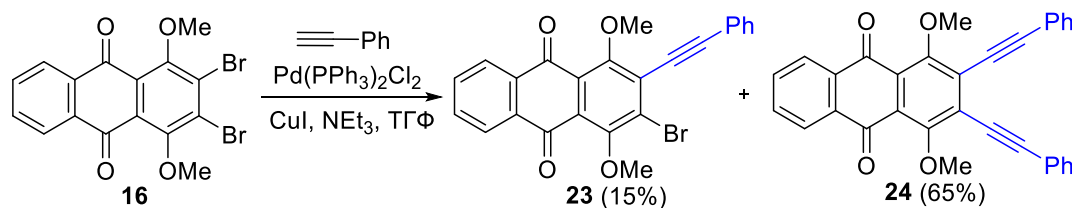


Рисунок 7 – Кросс-сочетание антрахинона **16** с фенилацетиленом

Низкий выход продукта **23** из антрахинона **16** привел к необходимости модифицировать схему аннелирования гетероцикла, а именно провести предварительное замещение одного атома брома на гидроксигруппу. Обработка дибромидом **16** анионом бензальдоксима, генерированного действием NaH, дает 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинон (**25**, рисунок 8). Продукт замещения обоих атомов галогенов не образуется из-за дезактивирующего влияния фенолят-аниона соединения **25**, образующегося в основных условиях реакции. Взаимодействием антрахинона **25** с фенилацетиленом и другими алкинами по оптимизированной методике получена серия 2-замещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **26-32** (рисунок 8). Однако у этого метода гетероциклизации были обнаружены ограничения: использование в кросс-сочетании пропаргиламина, пропиоловой кислоты и ее метилового эфира или 3,3-диэтоксипроп-1-ина не привело к соответствующим антра[2,3-*b*]фуранам.

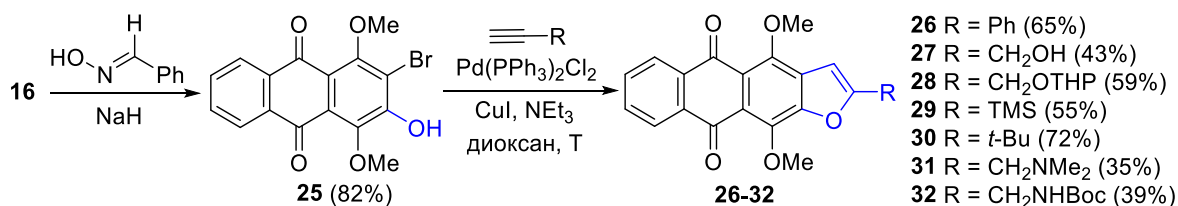


Рисунок 8 – Схема получения 2-замещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов

### Модификация производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионона

Для диверсификации структуры полученных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диононов были исследованы их некоторые химические свойства. В частности, реакции гидролиза карбоксильных групп имеют ключевое значение для получения производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов и дальнейшего синтеза амидов на их основе. Сложные эфиры **21** и **22** могут быть легко трансформированы в антрафуран-2-

карбоновую кислоту **33** основным или кислотным гидролизом (рисунок 9). Изомерный эфир антрафуран-3-карбоновой кислоты **17** также омыляется при действии щелочи, приводя к кислоте **34**.

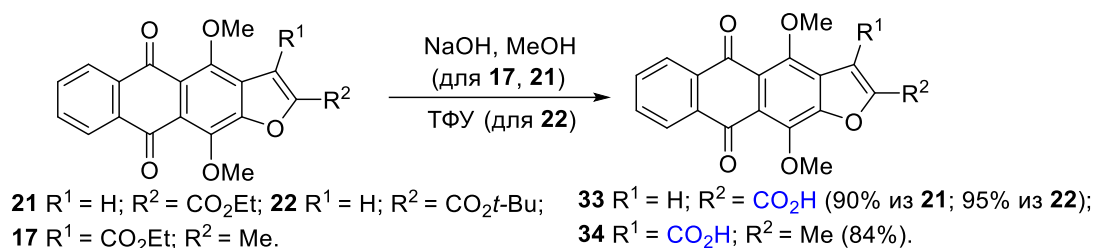


Рисунок 9 – Гидролиз эфиров антрафуран-2-и 3-карбоновых кислот

Обработка эфира 2-незамещенной антрафуран-3-карбоновой кислоты **13** щелочью в мягких условиях дает продукт раскрытия фуранового ядра **35** (рисунок 10). Тем не менее, целевую антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту **36** удалось получить кипячением эфира **13** в уксусной кислоте в присутствии HCl. Гидролиз 2-трифторметильного аналога **14** в кислоту **37** проведен нагреванием в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 100 °С.

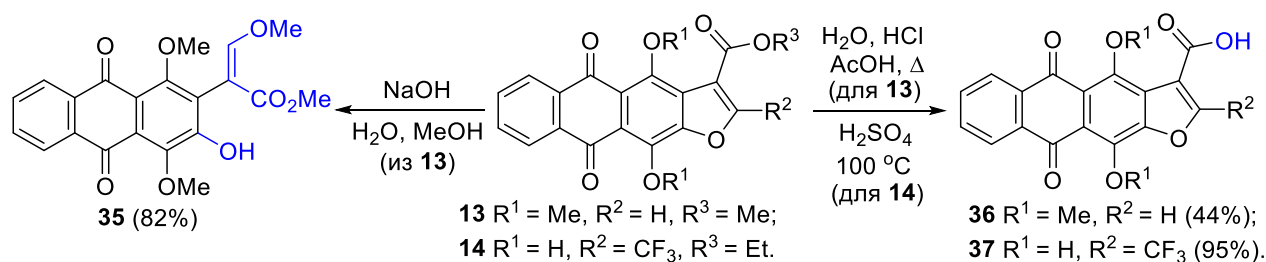


Рисунок 10 – Гидролиз эфиров антрафуран-3-карбоновых кислот **13** и **14**

Методы трансформации алкоксигрупп в гидроксигруппы важны для получения аналогов антрациклиновых антибиотиков из *O,O*-алкилированных полупродуктов. Обнаружено, что метоксигруппы антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **33**, **36** эффективно дезалкилируются при нагревании с HBr в уксусной кислоте с образованием соответствующих 4,11-дигидроксипроизводных кислот **38**, **39** (рисунок 11).

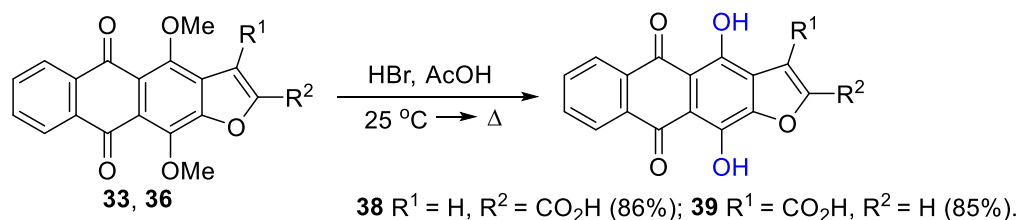
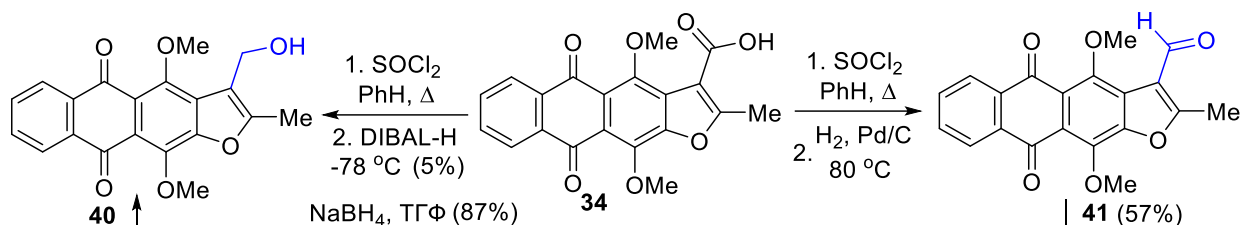
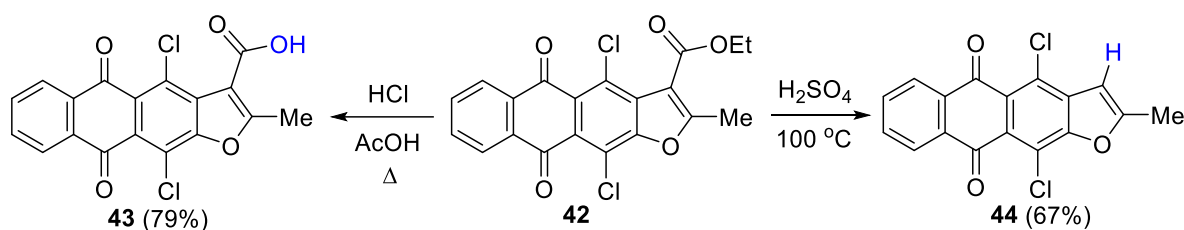


Рисунок 11 – Схема дезалкилирования 4,11-метоксигрупп антрафуранов **33** и **36**

Изучены возможности восстановления карбоксильной группы антрафуран-3-карбоновых кислот. Генерация хлорангирида кислоты **34** и его последующая обработка DIBAL-H дает следовые количества карбинола **40**, в то время как гетерогенное гидрирование приводит к образованию 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбальдегида **41** с приемлемым выходом (рисунок 12). Антрафурандион-3-карбальдегид **41** может быть восстановлен до карбинола **40** действием NaBH<sub>4</sub> в ТГФ.

Рисунок 12 – Восстановление антрафуран-3-карбоновой кислоты **34**

Для исследования влияния 4,11-гидроксигрупп на противоопухолевые свойства антрафуранов было проведено их замещение на атомы хлора. Гидролизом эфира дихлорантрафурандион-3-карбоновой кислоты **42** синтезирована кислота **43** (рисунок 13). Попытка расщепить сложноэфирную группу нагреванием в серной кислоте привела к декарбозтоксилированию до 2-метил-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**44**).

Рисунок 13 – Гидролиз и декарбозтоксилирование 4,11-дихлорантрафурана **42**

Проведён ряд реакций, позволяющих удалить защитные группы с заместителей в положении 2 антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов (рисунок 14). Расщеплением *O*-ТНР-группы производного **28** получен соответствующий 2-(гидроксиметил)антрафуран **27**. Гидролиз Вос-защитной группы соединения **32** приводит к 2-аминометил-антрафурану **45**. Обработкой 2-(триметилсилил)антрафурана **29** тетрабутиламмоний фторидом (ТВАФ) синтезирован 2-незамещенный антрафурандион **46**.

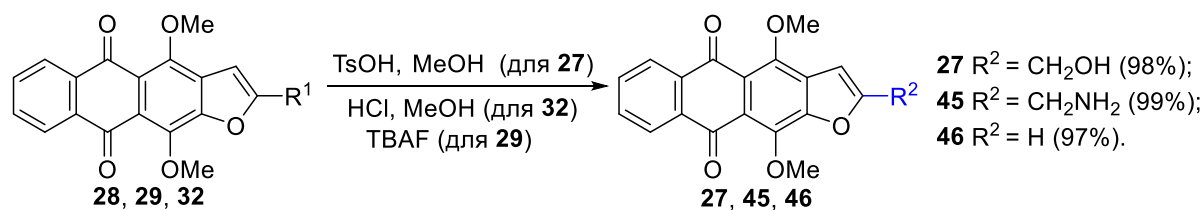


Рисунок 14 – Расщепление защитных групп в положении 2 антрафуранов

Введение первичных аминогрупп в структуру гетероаренантрахинонов представляет непростую задачу, а их влияние на биологические свойства гетероаренантрахинонов до настоящего времени не изучалось. Разработан подход (рисунок 15), включающий последовательные реакции замещения алкоксигрупп в *peri*-положениях гетаренантрацендионов *n*-бутиламиноном и окислительного дезалкилирования бутиламиногрупп. Наиболее эффективно дезалкилирование гетероаренантрахинонов **52-60** протекает при действии гидроксида тетрабутиламмония (ТВАН) в ДМСО и дает 4,11-диаминопроизводные **61-66** (рисунок 14, таблица 1). Следует подчеркнуть роль ДМСО в реакции окислительного дезалкилирования, которое не происходит при использовании в

качестве растворителя ДМФА в инертной атмосфере. Метод не удалось адаптировать для пиррол- и пирозол-содержащих аналогов, что говорит о существенном влиянии гетероциклического ядра на реакционную способность гетероаренантрахинонов.

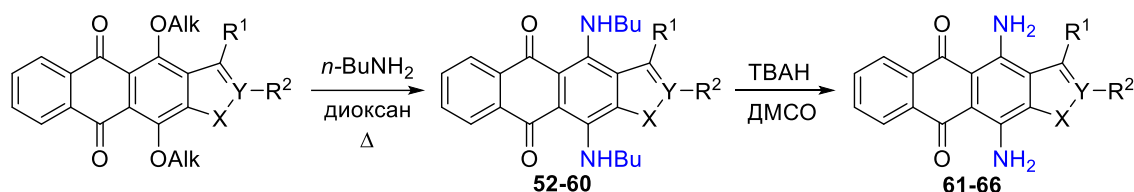


Рисунок 15 – Схема дезалкилирования *N*-бутиламинопроизводных гетероаренантрахинонов

Таблица 1 – Структура субстратов и продуктов реакции дезалкилирования на рисунке 15

Исходные соединения						Полупродукты		Продукты	
№	X	Y	Alk	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	№	Выход, %	№	Выход, %
46	O	C	Me	H	H	52	81	61	65
26	O	C	Me	H	Ph	53	74	62	60
30	O	C	Me	H	<i>t</i> -Bu	54	77	63	71
17	O	C	Me	CO <sub>2</sub> Et	Me	55	45	64	47
47	S	C	<i>n</i> -Bu	H	H	56	79	65	68
48	S	C	Me	Me	H	57	75	66	61
49	NH	C	Me	H	H	58	80	–	–
50	NMe	C	Me	H	H	59	62	–	–
51	NH	N	Me	H	–	60	79	–	–

Получена серия 2-незамещенных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов для оценки роли метильной группы антрафурана ЛХТА-2034 в антипролиферативной активности (рисунок 16). Для конденсации использовались производные 3-аминопирролидина, 3- или 4-аминопиперидина и пиперазина как более доступные и липофильные биоизостеры аминоксахара даунозамина – фармакофора ключевых антрациклиновых антибиотиков. Обработка хлорангирида, генерированного кипячением антрафуран-3-карбоновой кислоты **39** с тионилхлоридом, первичными и вторичными моно-*N*-Вос-защищенными диаминами приводит к промежуточным амидам, которые были выделены и очищены колоночной хроматографией. Последующим расщеплением Вос-защитной группы метансульфокислотой получены амиды **67-75**, выделенные в виде метансульфонатов.

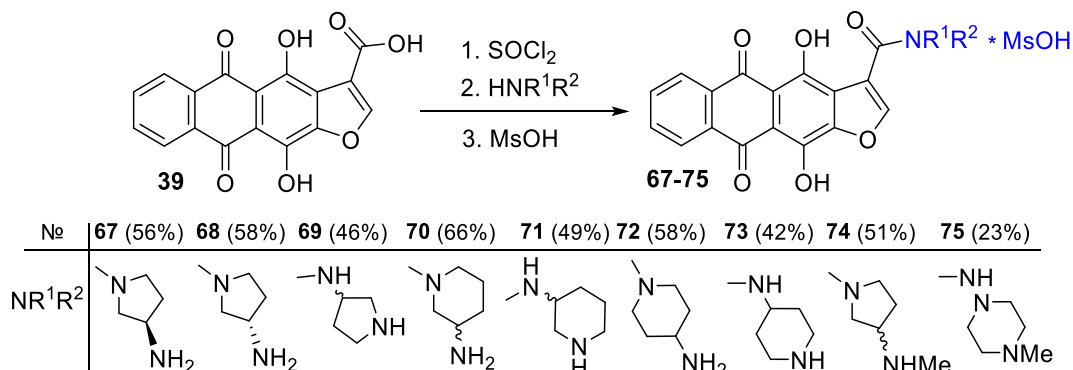


Рисунок 16 – Синтез антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов **67-75**

Изомерная 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновая кислота **38** может быть конвертирована в амиды как путем предварительного превращения в

хлорангидрид, так и активацией реагентом пептидного синтеза PyBOP, с помощью которого была получена серия антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **76-85** (рисунок 17).

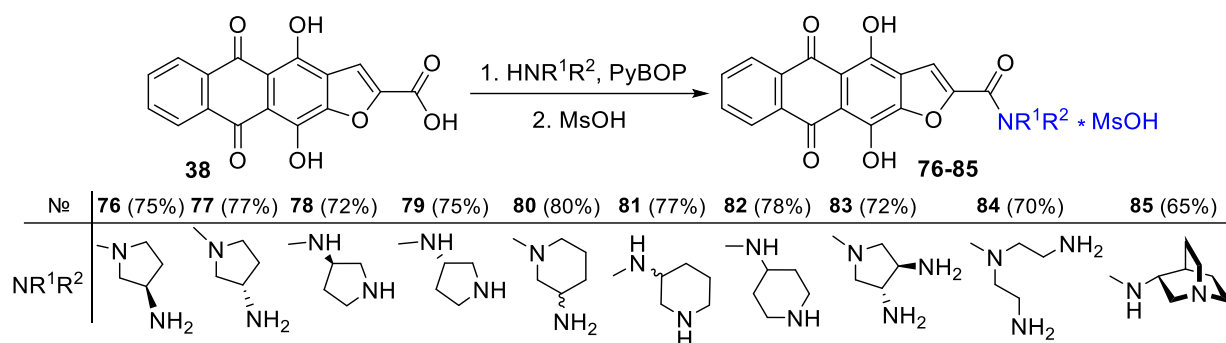


Рисунок 17 – Синтез антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **76-85**

Для оценки других «точечных» модификаций структуры антрафурандионов в качестве фрагмента боковой цепи был использован только (*S*)-3-аминопирролидин, который содержится в соединении-лидере ЛХТА-2034. Обработка хлорангидрида 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоновой кислоты **37** (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидином и последующее расщепление Вос-группы приводят к амиду **86**, содержащему CF<sub>3</sub>-группу в положении 2 (рисунок 18).

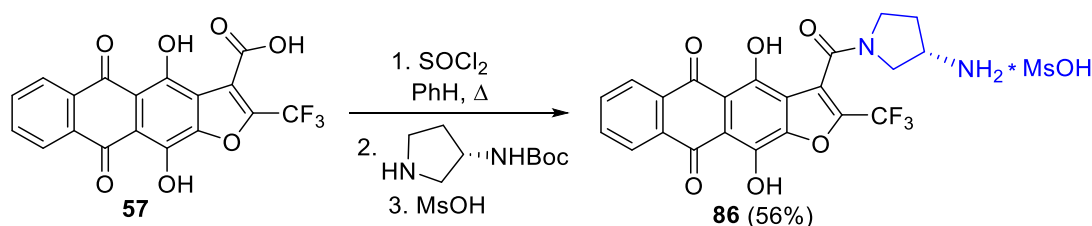


Рисунок 18 – Синтез 2-трифторметильного аналога препарата ЛХТА-2034

2-Метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид **88** был получен из кислоты **34** и (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина с использованием конденсирующего реагента PyBOP (рисунок 19) согласно подходу, представленному на рисунке 17.

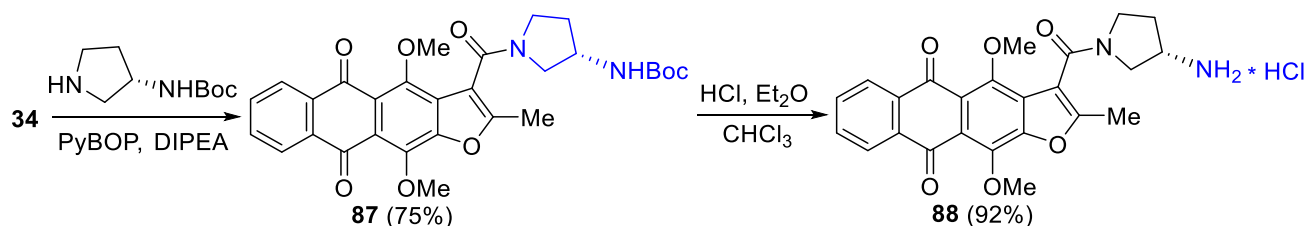


Рисунок 19 – Синтез 4,11-диметоксианалога препарата ЛХТА-2034

Генерация хлорангидрида из 4,11-дихлорантрафуран-3-карбоновой кислоты **43**, ацилирование им (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина и гидролиз Вос-группы дает 4,11-дихлораналог **89** (рисунок 20) антрафурана ЛХТА-2034. Примечательно, что по сравнению с дигидрокси-аналогами замена гидроксигрупп в положениях 4 и 11 на атомы хлора позволяет эффективно активировать кислоту **43** действием реагента PyBOP и реагировать с (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидином с образованием амида **89** (рисунок 16).



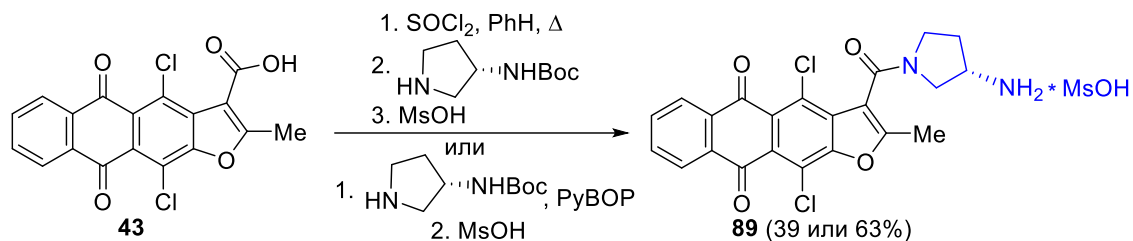


Рисунок 20 – Синтез 4,11-дихлораналога препарата ЛХТА-2034

Для синтеза 4,11-диаминоантрафуран-3-карбоксамидов метоксигруппы в *перу*-положениях карбоксамида **87** были замещены *n*-бутиламином с образованием 4,11-бис(бутиламино)производного **90**. Последующее *N*-деалкилирование и расщепление Вос-защитной группы дают 4,11-диаминоантрафуран-3-карбоксамид **91** (рисунок 21).

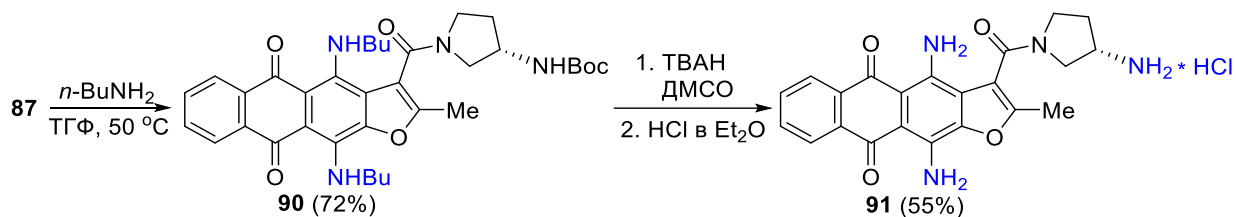


Рисунок 21 – Синтез 4,11-диаминоаналога препарата ЛХТА-2034

С целью изучения вклада карбонильной группы карбоксамидного фрагмента в противоопухолевые свойства антрафурана ЛХТА-2034 были синтезированы его 3-аминометильные аналоги (рисунок 22). Восстановительное аминирование карбальдегида **41** (*R*)- и (*S*)-изомерами 3-(*N*-Вос-амино)пирролидина приводит к (*R*)- и (*S*)-3-аминометилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионам **92**, **93**. Деметилирование антрафуранов **92**, **93** при нагревании с  $\text{HBr}$  сопровождается расщеплением Вос-группы и приводит к производным **94**, **95** в виде гидробромидов. Эти продукты были трансформированы в *N*-трет-бутоксикарбонильные производные, очищены методом колоночной хроматографии и конвертированы в целевые (*R*)- и (*S*)-изомерные производные 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фурана **94**, **95**, выделенные в виде дигидрохлоридов.

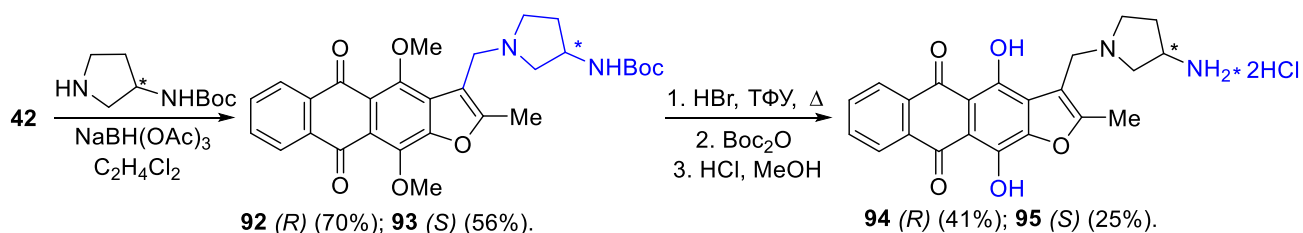


Рисунок 22 – Синтез 3-аминометильных производных антрафурана

Производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона являются другим важным хемотипом противоопухолевых гетероаренантрахинонов (см. рисунок 1). Реакция 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **26**, **27**, **29**, **31**, **45** и **46** с диаминами позволила с хорошими выходами получить серию фурановых аналогов **96-110** противоопухолевого препарата аметантрона, с вариацией структуры боковых цепей в положениях 4 и 11, а также заместителя в положении 2 гетероцикла (рисунок 23). Для

усиления связывания соединений с G4-формирующими олигонуклеотидами боковые аминогруппы антрафурана **96** были конвертированы в гуанидиногруппы обработкой пиразол-1-карбоксамидом в ДМСО с получением бисгуанидина **111**.

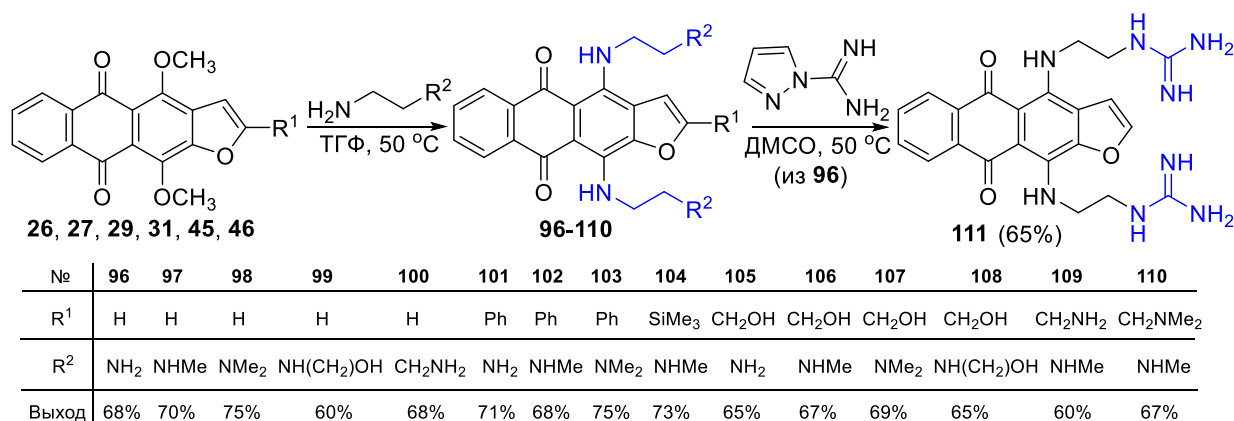


Рисунок 23 – Синтез 4,11-диаминопроизводных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона

Методами компьютерного моделирования был проведен *in silico* дизайн новых направлений в химической модификации ранее открытого лиганда G4 ЛХТА-1581 (рисунок 1). Введение в положение 2 соединения ЛХТА-1581 карбоксамидной группы с дополнительной боковой цепью с терминальной гуанидиногруппой увеличивает расчетную энергию образования комплекса ( $\Delta G_{\text{bind}}$ ) с теломерным G4 с -87.1 ккал/моль до -113.7 ккал/моль, а замена двух (2-гуанидиноэтил)амино фрагментов на 1,5-диаминопентильные изменяет  $\Delta G_{\text{bind}}$  до -136.5 ккал/моль. На основании результатов расчетов был выполнен синтез указанных соединений. Взаимодействие антрафуран-2-карбоновой кислоты **33** с моно-*N*-Вос-защищенными диаминоэтаном или 1,3-диаминопропаном в присутствии PyBOP и последующее расщепление Вос-защитной группы приводят к амидам **112**, **113** (рисунок 24). Замещение метоксигрупп у соединений **112**, **113** обработкой диаминоэтаном или диаминопропаном дает производные антрафурана **114** и **115**. Гуанидирование терминальных аминогрупп веществ **114** и **115** пиразол-1-карбоксамидом приводит к тригуанидинам **116** и **117**.

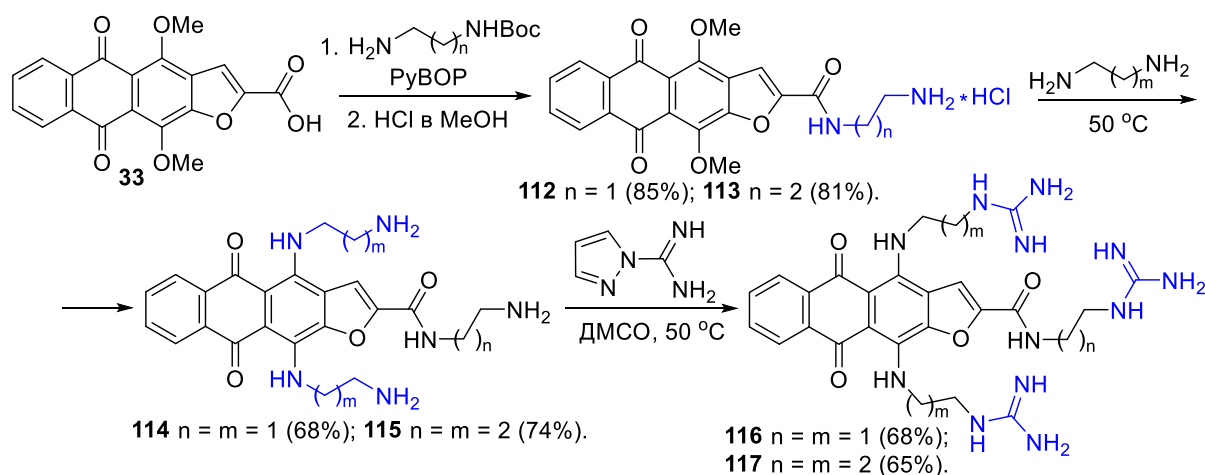


Рисунок 24 – Синтез лигандов **116**, **117** G4 на основе антрафуран-2-карбоксамидов

Для синтеза второй серии лигандов G4 сначала была гуанидирована терминальная аминогруппа антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **112** и **113**, а затем замещены метоксигруппы антрафуранов **118** и **119** на 1,5-диаминопентан, в результате чего получены производные **120** и **121** (рисунок 25).

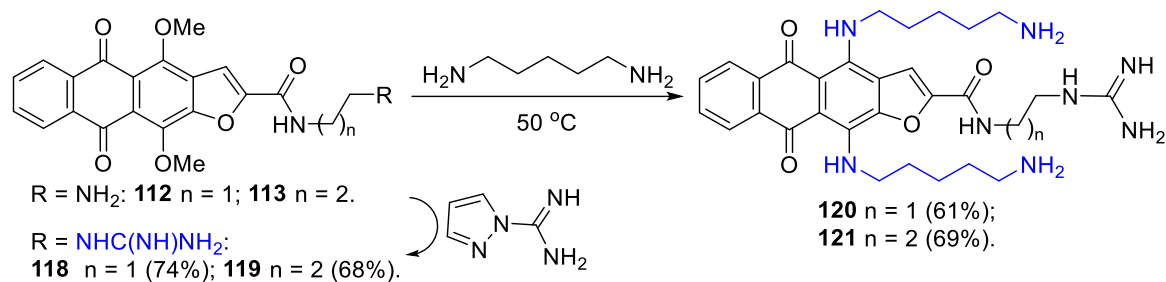


Рисунок 25 – Синтез лигандов **120**, **121** G4 на основе антрафуран-2-карбоксамидов

Синтезированы т.н. бифункциональные лиганды, один фрагмент из которых способен связываться с G4, а другой содержит биотин, используемый в биотин-стрептавидиновой технике для извлечения биомишеней из клетки. Конъюгация антрафуран-2-карбоновой кислоты **33** с *N*-(6-аминогексил)биотинамидом приводит к производному **122**. Нуклеофильным замещением 4,11-метоксигрупп соединения **122** этилендиамином и последующим гуанидированием концевых аминогрупп антрафурана **123** получен 4,11-бис(гуанидиноалкил)аналог **124**. Оба производные **123** и **124** (рисунок 26) использовались для доказательства связывания лигандов с G4 мРНК онкогена K-Ras в условиях низкой концентрации в опухолевых клетках.

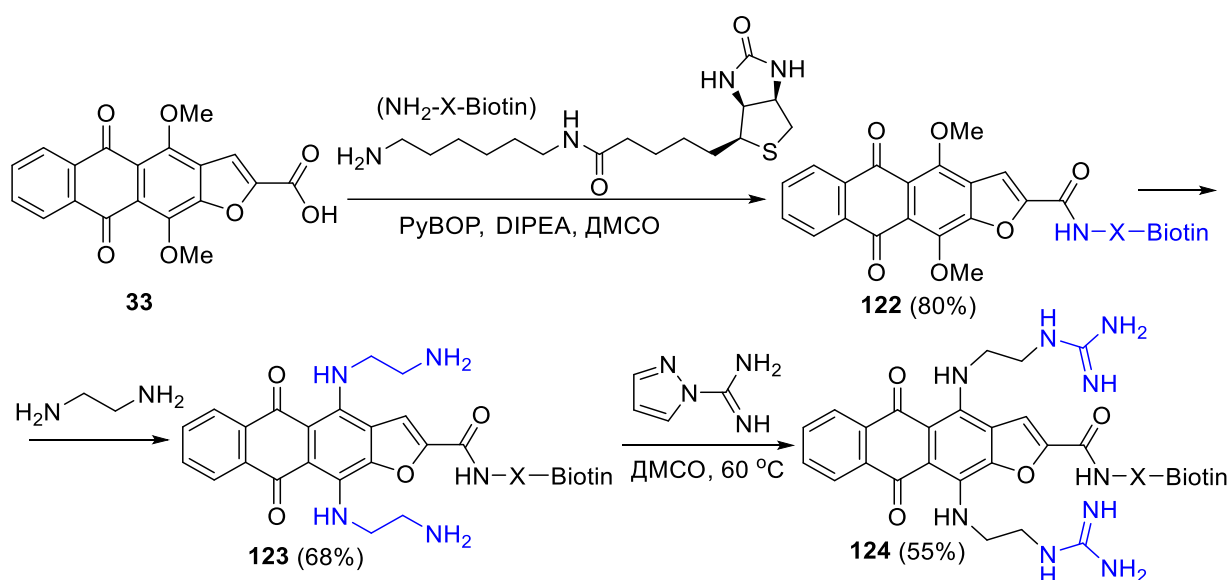


Рисунок 26 – Синтез бифункциональных лигандов G4 на основе антрафуранов

### Синтез и модификация нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов

Несмотря на достижения в химии нафто[2,3-*f*]индолов, существовал ряд пробелов в систематическом исследовании противоопухолевых свойств соединений этого ряда. В частности, получение биоизостерных аналогов антрафурана ЛХТА-2034, а также лигандов G4 на основе нафто[2,3-*f*]индолов представляло значительный интерес.

Поэтому существенная часть исследований была посвящена разработке методов синтеза нафто[2,3-*f*]индол-3- и 2-карбоновой кислот и их производных.

Для получения нафтоиндол-3-карбоновой кислоты разработан оригинальный подход, основанный на реакции викариозного нуклеофильного замещения атома водорода. Конденсация нитрохинизарина **125** с ацетоуксусным эфиром в присутствии основания приводит к соединению **126** в смеси с продуктом его внутримолекулярной циклизации **127** (рисунок 27). Замена ацетоуксусного эфира на 2-хлораналог позволила повысить выход антрахинона **126** за счет изменения механизма реакции с окислительного замещения водорода на викариозное нуклеофильное замещение. Использование 2-бромацетоуксусного эфира не дало увеличения выхода продукта **126**.

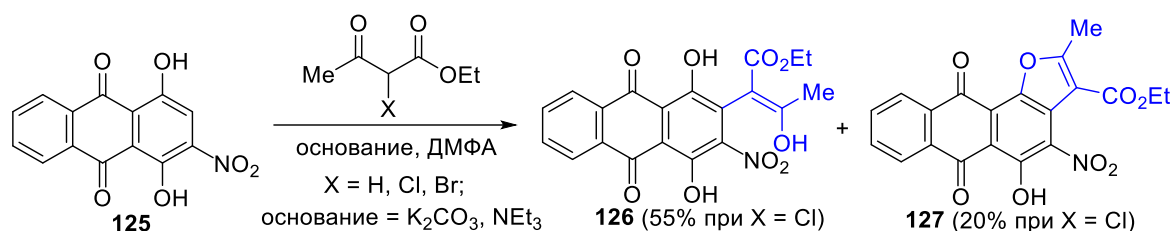


Рисунок 27 – Конденсация нитрохинизарина **125** с ацетоуксусными эфирами

Гидрирование эфира 2-(3-нитроантрахинон-2-ил)-3-оксобутановой кислоты **126** при катализе Pd/C сопровождается внутримолекулярной гетероциклизацией *in situ* и приводит к эфиру нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **128**. Подобрать условия прямого гидролиза эфира **128** в соответствующую кислоту не удалось, вероятно, из-за ионизации гидроксигрупп или NH-фрагмента индола, поэтому для проведения гидролиза были использованы защитные группы. Взаимодействие эфира **128** с MeI или бензилоксиметилхлоридом (BOM-Cl) позволяет провести *N*-алкилирование с образованием 1-метил и 1-BOM-нафто[2,3-*f*]индолов **129** и **130** (рисунок 28).

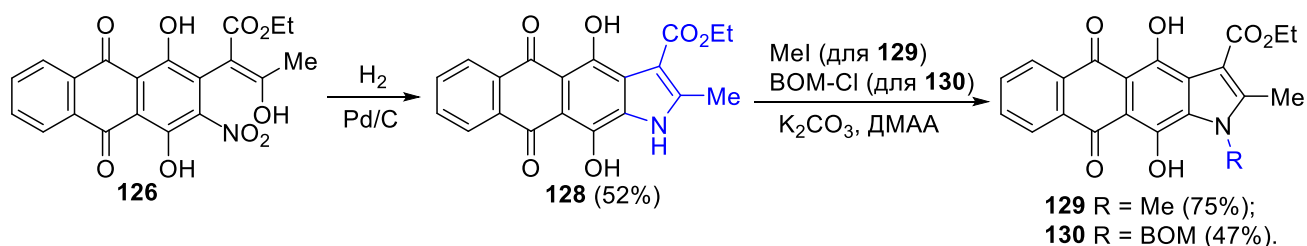


Рисунок 28 – Синтез эфира нафтоиндол-3-карбоновой кислоты и защита NH-группы

Алкилирование является эффективным способом защиты гидроксигрупп антрахинонов и их гетероциклических производных. В отличие от ранее исследованных антрафурандионов, исчерпывающее метилирование *N*-метилнафто[2,3-*f*]индола **129** избытком MeI приводит к образованию смеси двух изомеров **131** и **133** в соотношении 1:2; а алкилирование *N*-BOM производного **130** дает смесь изомерных продуктов **132** и **134** в соотношении 1:1 (рисунок 29).

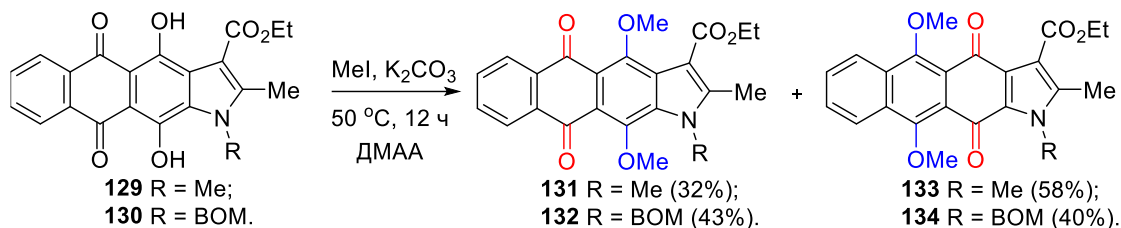


Рисунок 29 – Схема и продукты алкилирования 4,11-дигидроксиафтоиндолов

Омыление сложноэфирной группы 4,11-диметоксиафтоиндолов **131-134**, в отличие от дигидроксианалогов, приводит к афтоиндол-3-карбоновым кислотам **135-138** с близкими выходами (рисунок 30). *O,O*-Дезалкилированием 4,11-диметоксипроизводного **135** и его изомера **137** получена 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота **139**. Деметилирование *N*-BOM-афтоиндолов **136** и **138** приводит к 4,11-дигидроксипроизводному **140**.

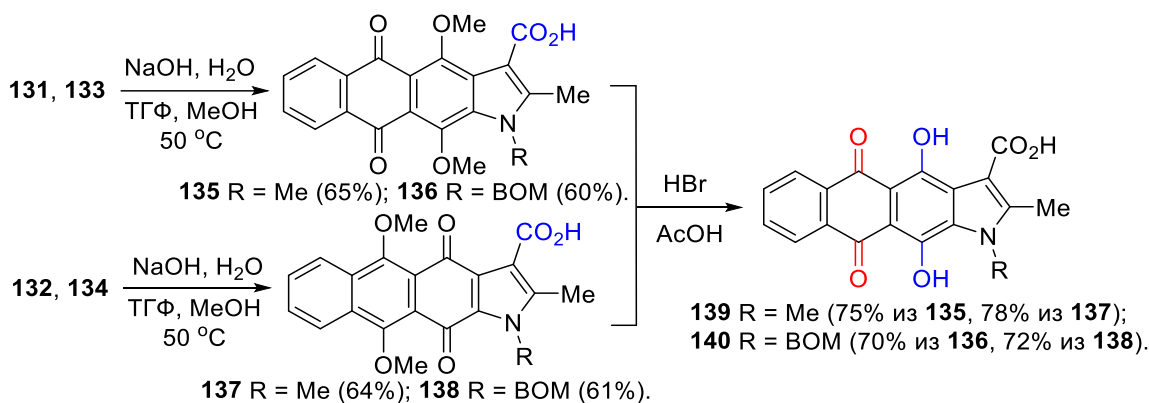
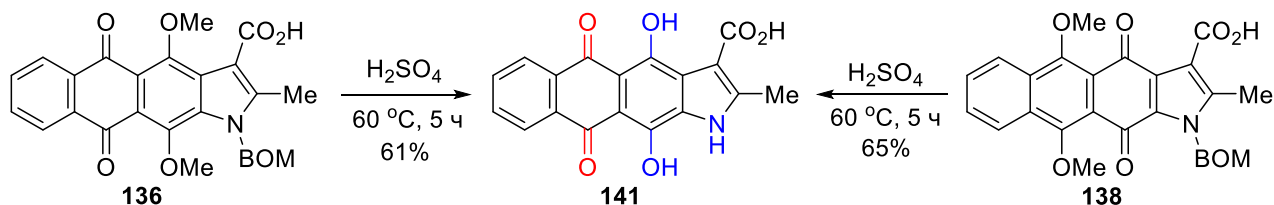
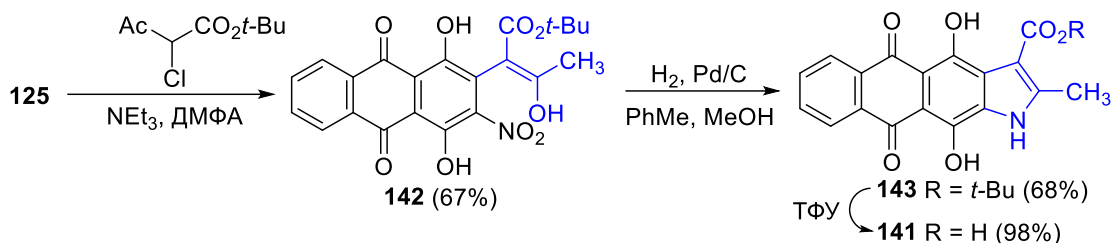


Рисунок 30 – Схема гидролиза и дезалкилирования производных афтоиндолов

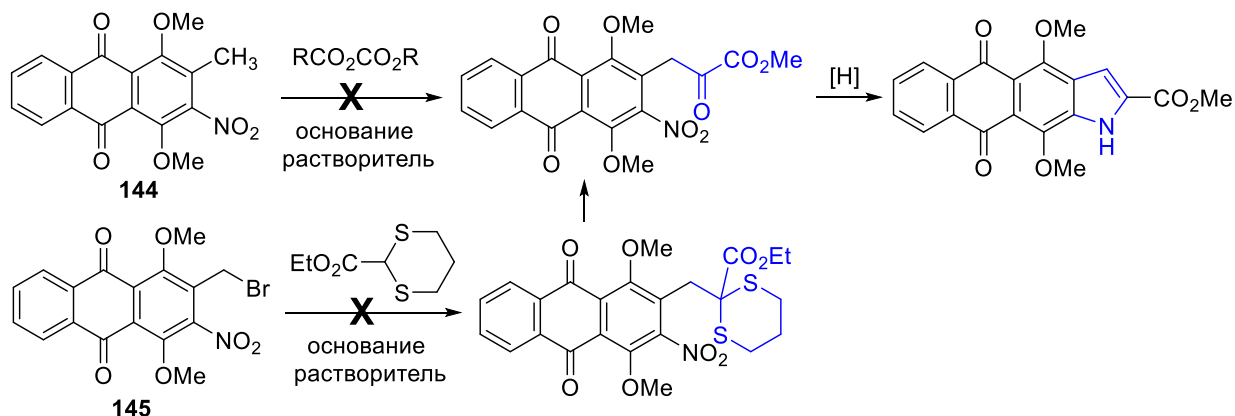
Расщепление BOM-защитной группы кислот **136**, **138** не происходит даже при многодневном выдерживании с HBr, однако нагревание *N*-BOM-4,11-диметоксипроизводного **136** в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> позволяет получить незамещенную 2-метилнафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновую кислоту **141** (рисунок 31). Дезалкилирование изомерного соединения **138** в серной кислоте также дает кислоту **141**.

Рисунок 31 – Синтез 4,11-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **141**

Для оптимизации схемы синтеза кислоты **141** этил 2-хлорацетоацетат был заменен на *трет*-бутильный аналог. Конденсация 2-нитрохинизарина (**125**) с *трет*-бутил 2-хлорацетоацетатом в присутствии NEt<sub>3</sub> дает антрахинон **142** с хорошим выходом (рисунок 32). Гетерогенное гидрирование нитропроизводного **142** и последующий кислотный гидролиз *трет*-бутилового эфира **143** приводят к афто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоте **141** с выходом 45% за три стадии из 2-нитрохинизарина (**125**).

Рисунок 32 – Оптимизированная схема синтеза кислоты **141**

Получение нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты также требовало разработки схемы синтеза. Первоначально была опробована конденсация Кляйзена антрахинона **144** с эфирами щавелевой кислоты для последующей восстановительной гетероциклизации (рисунок 33). Однако подобрать условия для проведения данной реакции так и не удалось. Другой подход был основан на алкилировании 1,3-дитиолан-2-карбоксилата *o*-нитробромметилантрахиноном **145** с последующим снятием защитной дитиолановой группы и восстановительной гетероциклизацией в ключевой полупродукт. Получить целевой продукт на стадии алкилирования также не удалось (рисунок 33).

Рисунок 33 – Неудавшиеся схемы синтеза эфиров нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты

Тандемная реакция кросс-сочетания Соногаширы/гетероциклизации, помимо синтеза 2-замещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, оказалась применима для аннелирования пиррольного фрагмента к антрахинону (рисунок 34). Для апробирования этого подхода гидроксигруппы 2-нитрохинизарина (**125**) были метилированы, что дало соединение **146**, восстановлением нитрогруппы которого получен 2-амино-1,4-диметоксиантрахинон (**147**). Электрофильное бромирование соединения **147** легко приводит к бромпроизводному **148**, в то время как оптимизированная методика иодирования смесью иодида и иодата калия (1:1) в присутствии соляной кислоты дает целевой иодид **149** с выходом 39%. Кросс-сочетание 2-амино-3-бром-1,4-диметоксиантрахинона (**148**) с фенилацетиленом в качестве модельного реагента приводит к алкинилантрахинону **150**, а его выход из иодпроизводного **149** оказался на 20% выше. Кипячение 2-амино-3-алкинилантрахинона **150** с  $\text{KOH}$  в пиридине сопровождается внутримолекулярной циклизацией в 2-фенилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион **151**. Аналогичная реакция 2-амино-3-иодантрахинона **149** с этилпропиолатом

приводит напрямую к эфиру нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152** в следовых количествах. Попытки увеличить выход эфира **152** по данному методу не привели к повышению эффективности синтеза.

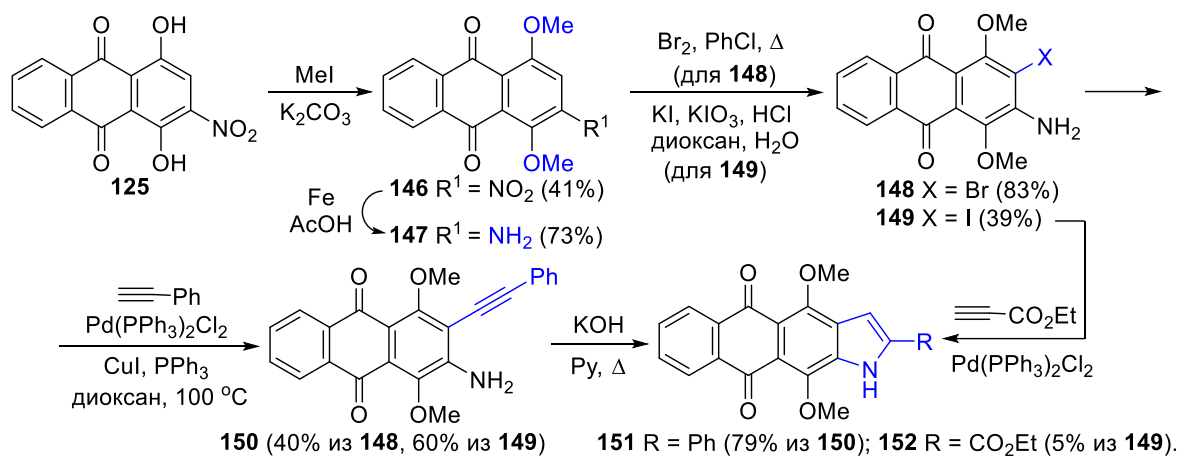


Рисунок 34 – Схема синтеза 2-замещенных нафто[2,3-*f*]индолов

Альтернативным вариантом стал путь на основе циклизации индолов по методу Кэдогана, а подходящим полупродуктом выбран антрахинон-2-карбальдегид **154**, полученный с высоким выходом в результате окислительного расщепления енамина **153**. Кипячение альдегида **154** с этил 2-(трифенилфосфанилиден)ацетатом по реакции Виттига дает этил (*E*)-3-(антрахинон-2-ил)акрилат **155**. Однако провести восстановительную гетероциклизацию эфира **155** кипячением в P(OEt)<sub>3</sub> не удалось – антрахинон **155** не реагировал даже при многочасовом выдерживании (рисунок 35).

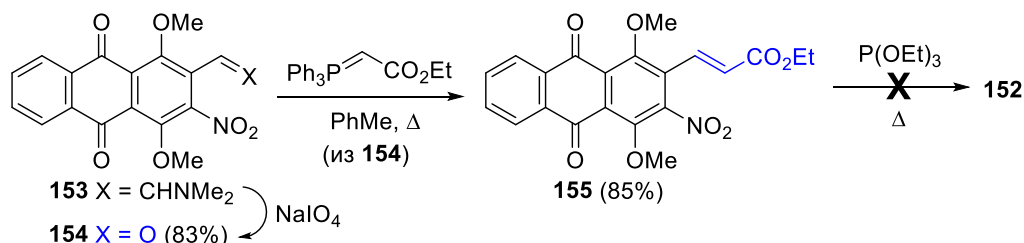


Рисунок 35 – Попытка гетероциклизации по методу Кэдогана

Последние стадии этой принципиальной схемы были модифицированы заменой используемого иллада фосфора на 2-бром-аналог для циклизации по реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения (рисунок 36). Конденсация альдегида **154** с этил 2-бром-2-(трифенилфосфанилиден)ацетатом приводит к эфиру 2-бром(антрахинон-2-ил)пропеновой кислоты **156**. Восстановление нитрогруппы производного **156** в аминопроизводное **157** проведено дитионитом натрия, поскольку этот реагент оказался эффективным и более удобным в экспериментальной работе. Для гетероциклизации антрахинона **157** применен тетрабутиламмоний фторид, который показал наилучший результат в синтезе индольных аналогов. Выдерживание производного **157** с 5-ю экв. TBAF при слабом нагревании приводит к эфиру нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152**. Снижение количества основания, а также времени и

температуры реакции позволили выделить и охарактеризовать полупродукт гетероциклизации – алкин **158**, который доказывает, что присоединение аминогруппы по тройной связи приводит к 5-эндо-диг-циклизации с образованием пиррола.

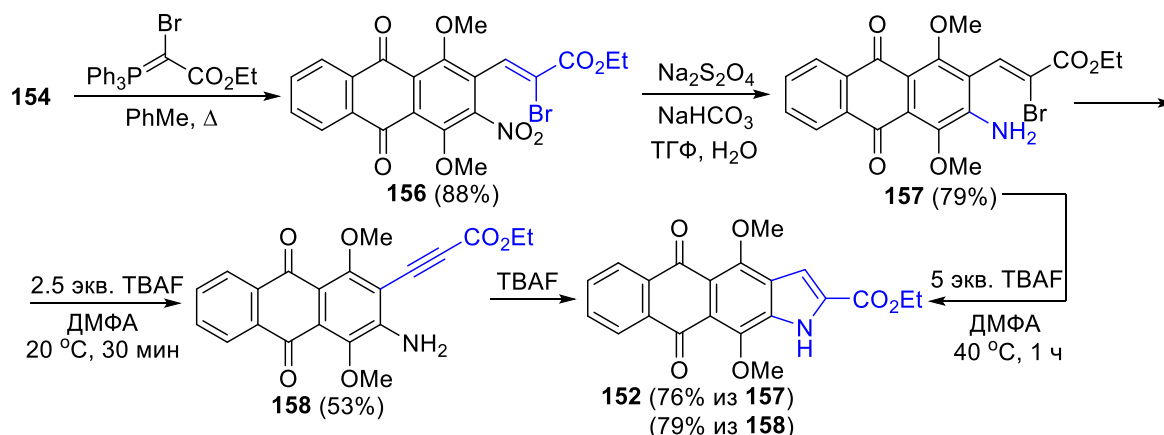


Рисунок 36 – Схема синтеза эфира нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152**

Щелочным гидролизом сложноэфирной группы нафтоиндола **152** была получена 4,11-диметокси-5,10-диоксонафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновая кислота (**159**). Кипячение 4,11-диметоксипроизводного нафтоиндола **159** с  $\text{HBr}$  в  $\text{AcOH}$  привело к образованию 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **160** (рисунок 37).

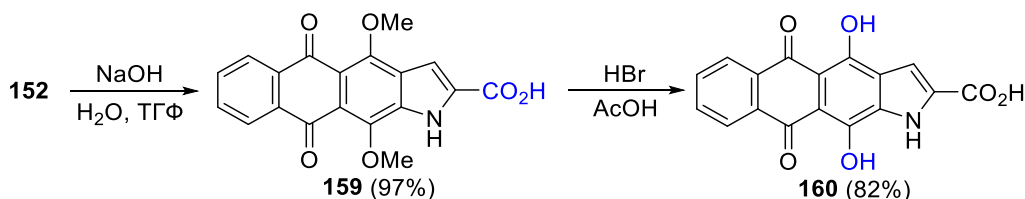


Рисунок 37 – Синтез 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **160**

Нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота **141** использована для синтеза амидов, биоизостерных антрафурану ЛХТА-2034. Генерация хлорангидрида кислоты **141**, ацилирование Вос-производных диаминов и расщепление защитной группы метансульфокислотой дали серию 4,11-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамидов **161-169**, выделенных в виде метансульфонатов (рисунок 38).

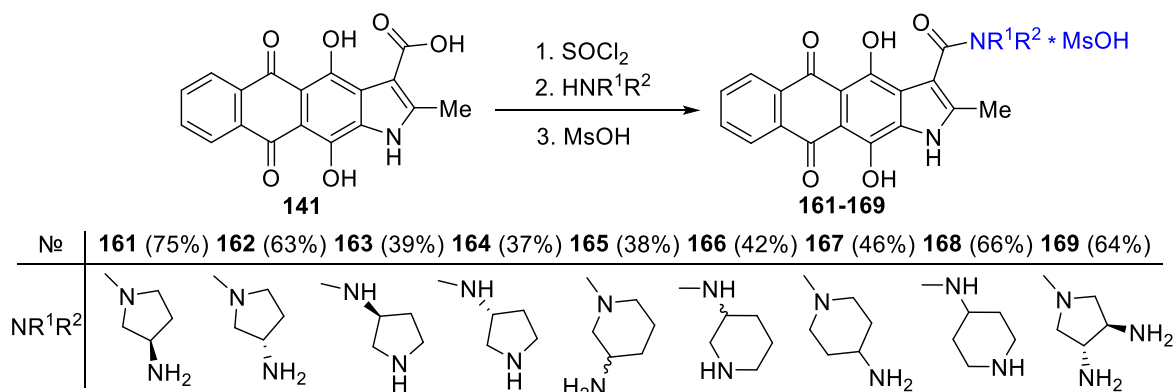


Рисунок 38 – Синтез нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамидов **161-169**

Модификация атома азота пиррольного кольца нафтоиндолов может повлиять на



связывание с биоминералами и противоопухолевую активность. Активацией кислоты **141** и ацилированием (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина получен амид **170**. Алкилирование гетероциклического ядра соединения **170** различными галоген-производными дало серию *N*-замещенных нафтоиндол-3-карбоксамидов **171-176** (рисунок 39).

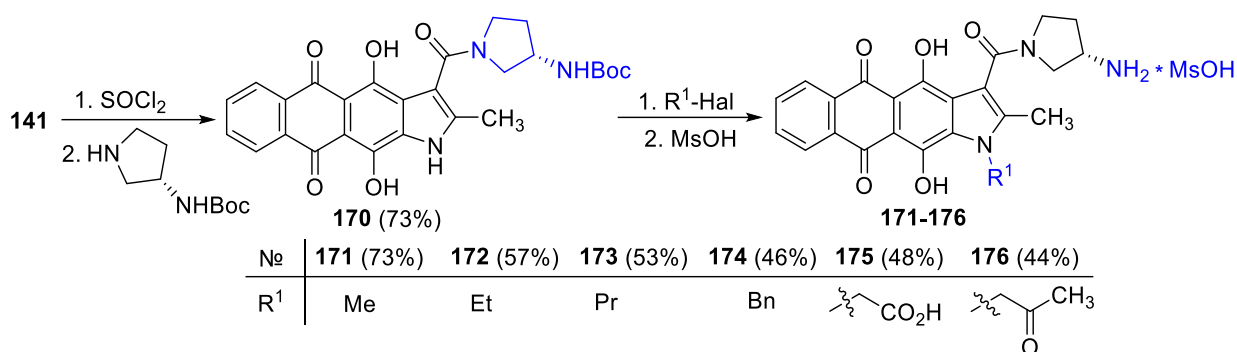


Рисунок 39 – Синтез *N*-замещенных нафтоиндол-3-карбоксамидов **171-176**

Амиды 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **177-183** (рисунок 40) были синтезированы из кислоты **160** подобно фурановым аналогам **76-85**.

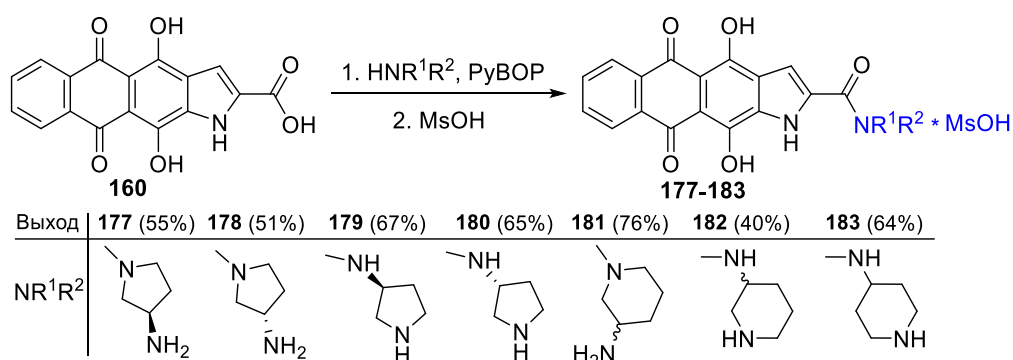


Рисунок 40 – Синтез нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамидов **177-183**

Для определения роли гетероатома в связывании гетероаренантрахинонов с G4 модификацией 4,11-метоксигрупп получены лиганды **186** и **188** (рисунок 41) на основе 4,11-диаминоафто[2,3-*f*]индолов. Синтез лигандов G4 на основе амидов нафтоиндол-2-карбоновой кислоты **159** осуществлялся с использованием подходов, разработанных для получения лигандов-аналогов на основе антрафуранов (рисунки 24, 25).

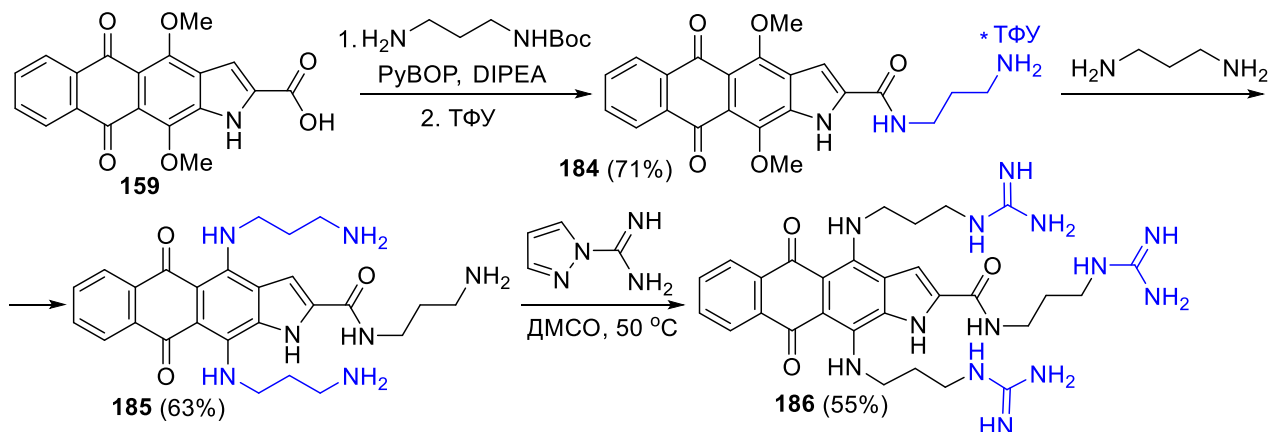


Рисунок 41 – Синтез лиганда **186** G4 на основе нафтоиндол-2-карбоксамидов

Лиганд **188** на основе 4,11-диаминонафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксиамида синтезирован гаундированием концевой аминогруппы производного **184** и дальнейшим замещением метоксигрупп на 1,5-диаминопентан в соединении **187** (рисунок 42).

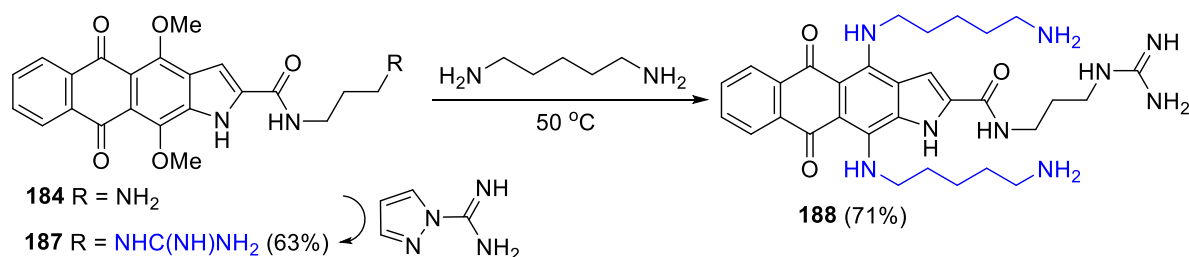


Рисунок 42 – Синтез лиганда **188** G4 на основе нафтоиндол-2-карбоксиамида

### Синтез и модификация антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов

Производные антра[2,3-*b*]тиофена наряду с фурано- и пирролоантрахинонами обладают высокой антипролиферативной активностью. Биоизостерная модификация гетероциклического ядра с получением антра[2,3-*b*]тиофенкарбоксамидов представлялась перспективным направлением развития исследований гетероаренантрахинонов. Разработано трехстадийное превращение 3-метилантраптиофена **189** в антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновую кислоту. Бромирование 3-метильной группы антраптиофена **189**, в зависимости от количества NBS, дает 3-бромметил- и 3-(дибромметил)-производные **190** и **191**. Замещением галогенов соединения **191** ацетат-ионом с последующим гидролизом промежуточного диацетата *in one-pot* получен антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегид **192**, окисление которого до карбоновой кислоты **193** проведено по методу Джонса или кипячением с молекулярным бромом (рисунок 43).

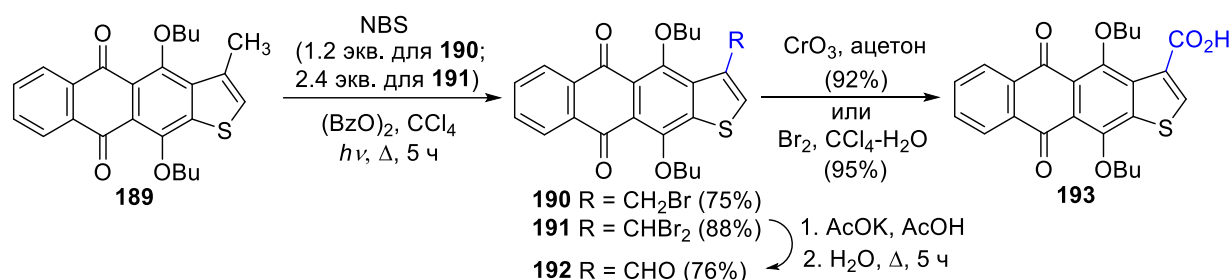


Рисунок 43 – Синтез антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты **193**

Дезалкилирование алкоксигрупп в *пери*-положениях антраптиофен-2-карбоновых кислот **193** и **195** в 4,11-дигидроксипроизводные **194**, **196** проведено двумя способами: нагреванием с HBr в смеси AcOH-ТФУ или в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> при 100 °С (рисунок 44).

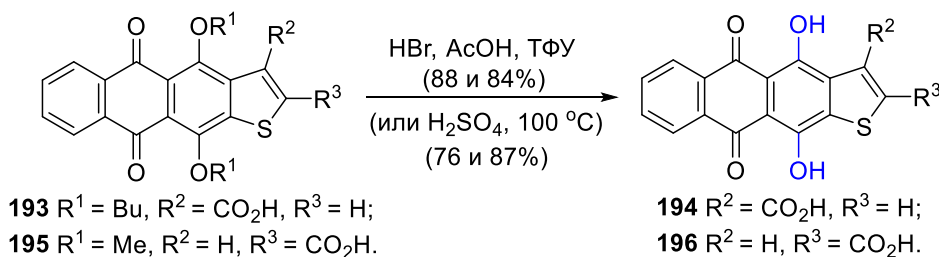


Рисунок 44 – Реакция дезалкилирования 4,11-диалкоксиантраптиофенов

Разработан новый способ получения производных антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты из 3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона **189**. Электрофильное бромирование антра[2,3-*b*]тиофена **189** в положение 2 гетероциклического ядра приводит к 2-бромпроизводному антра[2,3-*b*]тиофена **197**. Цианирование антра[2,3-*b*]тиофена **197** по реакции Розенмунда – фон Брауна дает 3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрил **198** (рисунок 45). Подобрать условия для прямого гидролиза антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрила **198** в соответствующую кислоту не удалось. Поэтому был реализован способ получения эфира антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты **199** по реакции кислотного катализируемого алкоголиза карбонитрила **198** кипячением в смеси *n*-бутанол-толуол (1:1) в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, сопровождающегося дезаликилированием буюксигрупп. Дальнейший гидролиз эфира **199** дает 4,11-дигидрокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту **200**.

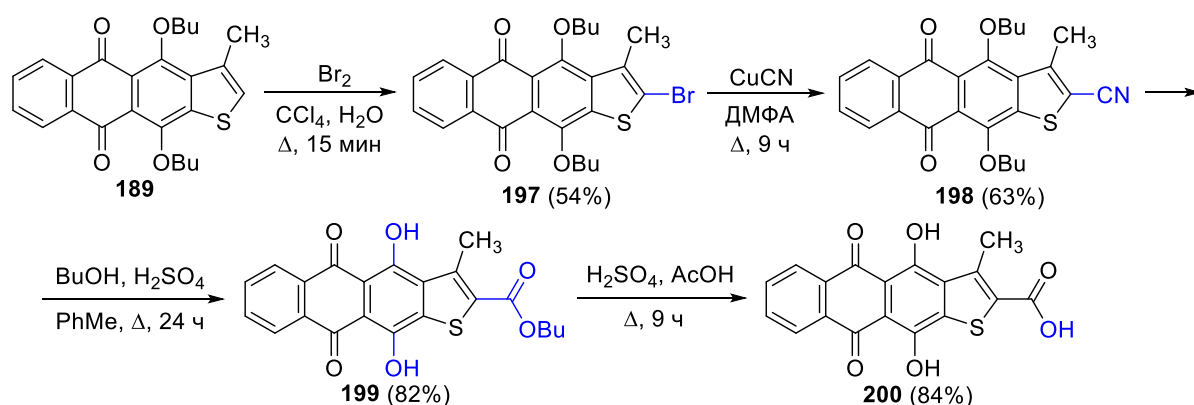


Рисунок 45 – Синтез 3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты **200**

Аналогично антрафуранам и нафтоиндолам, генерация хлорангидрида кислоты **194**, его последующее взаимодействие с производными циклических диаминов и расщепление Вос-группы приводят к серии антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамидов **201-209** (рисунок 46), выделенных в виде метансульфонатов.

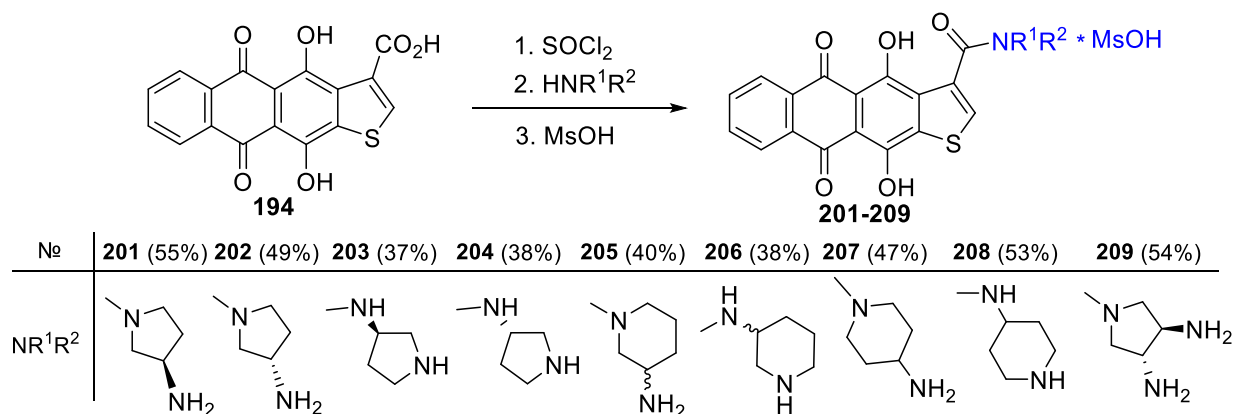
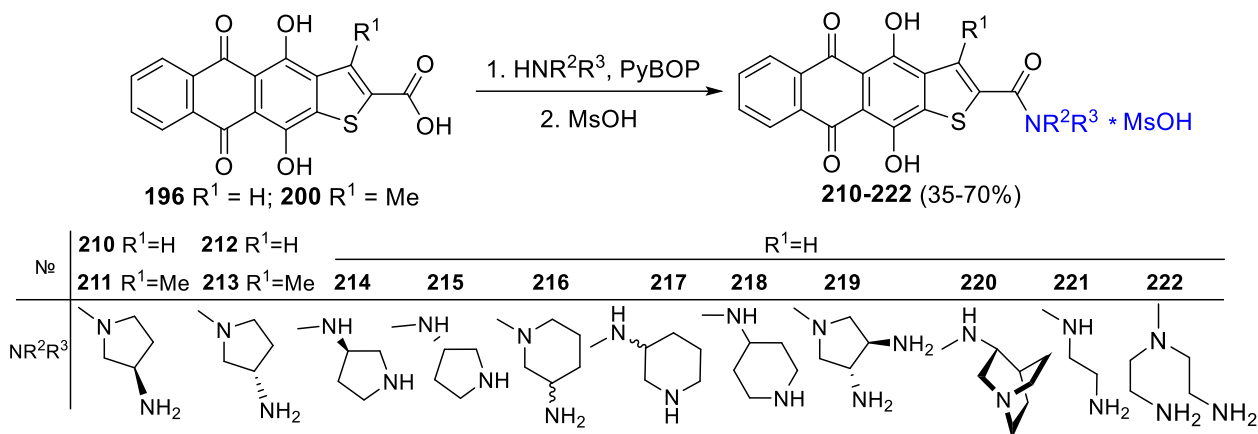
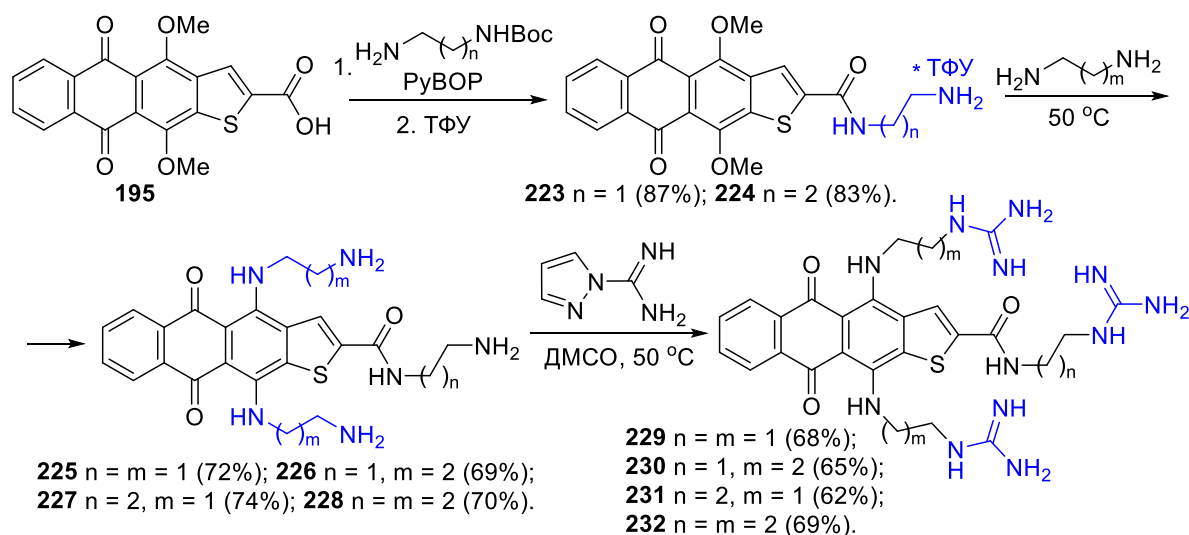


Рисунок 46 – Синтез антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамидов **201-209**

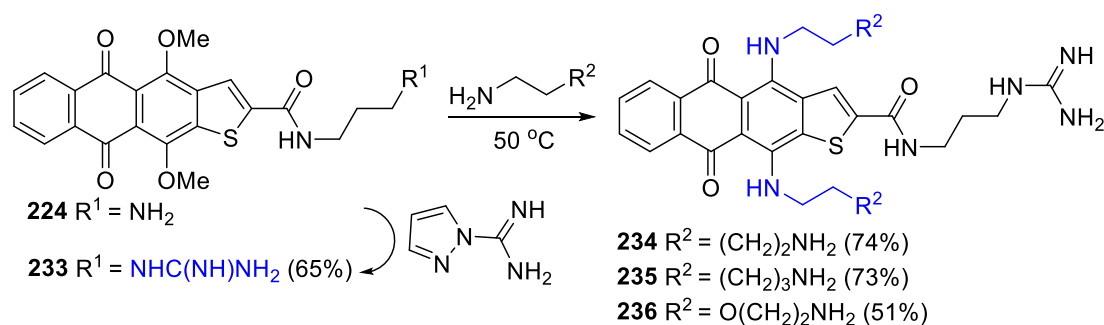
Взаимодействие 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновых кислот **196** и **200** с Вос-производными циклических диаминов в присутствии RuBOP и расщепление Вос-группы метансульфоной кислотой приводит к изомерным антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидам **210-222** (рисунок 47).

Рисунок 47 – Синтез антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов **210-222**

Синтез лигандов G4 **229-232** (рисунок 48) на основе антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты **195** был проведен в три стадии аналогично синтезу антрафуранов и нафтоиндолов, представленных на рисунках 24 и 41.

Рисунок 48 – Синтез лигандов **229-232** G4 на основе антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов

Гуанидирование *N*-(3-аминопропил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамида **224** и дальнейшее замещение алкоксигрупп в соединении **233** 1,4-диаминобутаном, 1,5-диаминопентаном или *O*-(2-аминоэтил)этанолмином приводят к производным антра[2,3-*b*]тиофена **234-236** (рисунок 49), относящихся к другому подклассу «трехруких» лигандов G4.

Рисунок 49 – Синтез лигандов **234-236** G4 на основе антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов

## Синтез и модификация нафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-дионов

Химические и биологические свойства производных антрахинона, аннелированных с шестичленными гетероциклами, изучены в значительно меньшей степени по сравнению с пятичленными аналогами. Для синтеза эфиров хинолин-3-карбоновой кислоты была разработана схема (рисунок 50), включающая алкилирование эфиров СН-кислот производными *o*-нитробензилгалогенидами, восстановительную гетероциклизацию полупродуктов и последующую ароматизацию.

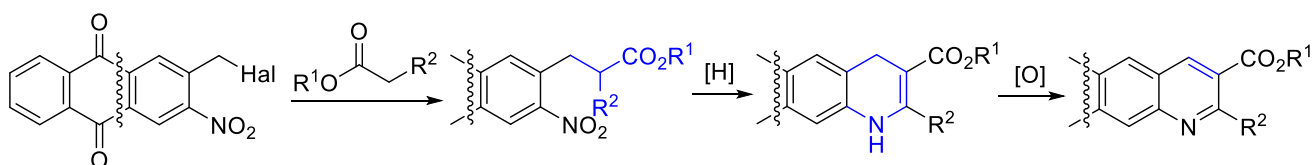


Рисунок 50 – Предполагаемая схема аннелирования пиридина к антрахинону

Взаимодействие 2-(бромметил)антрахинона **145** с различными СН-кислотами в присутствии NaH дает соответствующие сложные эфиры 3-( $\beta$ -антрахинонил)пропионовой кислоты **237-243** (рисунок 51).

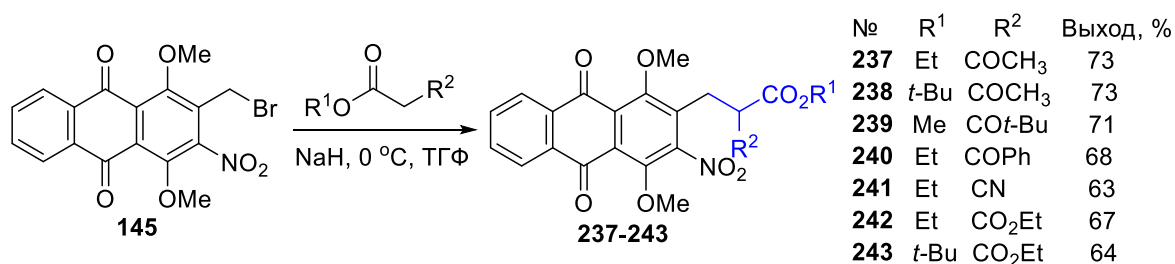


Рисунок 51 – Взаимодействие антрахинона **145** с различными СН-кислотами

Обработка антрахинонов **237** и **239-242** дитионитом натрия приводит к восстановлению нитрогруппы, и в результате дальнейшей внутримолекулярной циклизации получают производные дигидронафто[2,3-*g*]хинолина **244-247** (рисунок 52). Соединения представлены на рисунке 52 в таутомерной форме, определенной методами ЯМР спектроскопии в растворе в CDCl<sub>3</sub>.

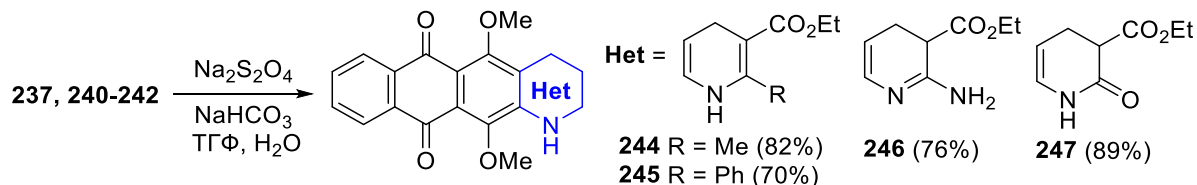
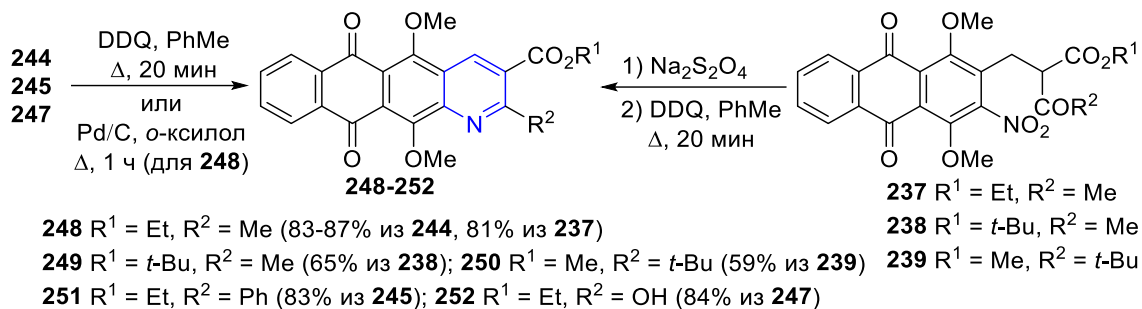
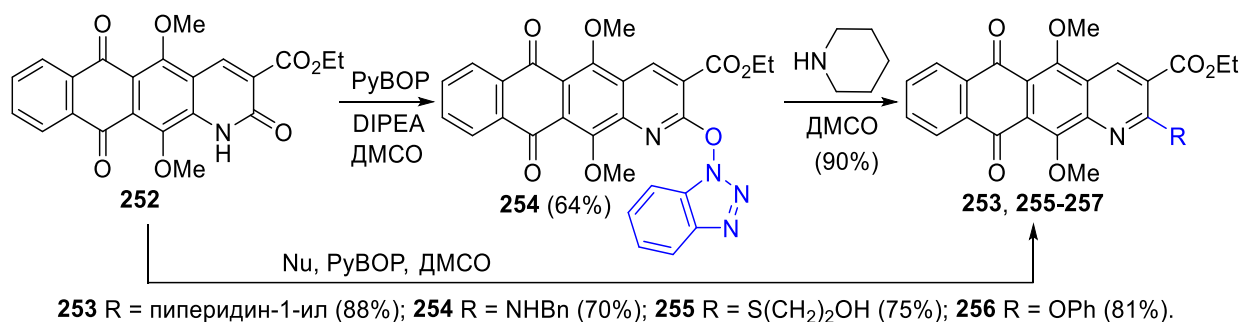


Рисунок 52 – Синтез производных дигидронафто[2,3-*g*]хинолина

Дегидрирование дигидронафто[2,3-*g*]хинолинов **244**, **245**, **247** проведено как кипячением с DDQ в толуоле, так и кислородом воздуха при гетерогенном катализе Pd/C (5 мас. %) в кипящем *o*-ксилоле. Из-за низкой устойчивости к кислороду воздуха продуктов восстановления/гетероциклизации дигидронафто[2,3-*g*]хинолинов **244**, **245**, синтез некоторых нафто[2,3-*g*]хинолинов из эфиров **237-239** проведен без выделения и характеристики промежуточных веществ (рисунок 53).

Рисунок 53 – Синтез эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот

Для диверсификации полученных нафтохинолинов разработан метод замещения 2-оксогруппы соединения **252** на *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилы с применением реагентов пептидного синтеза. Обработка 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолина **252** пиперидином в присутствии PyBOP приводит к 2-(пиперидин-1-ил)нафто[2,3-*g*]хинолину **253** (рисунок 54). В отсутствие амина образуется продукт взаимодействия хинолона **252** и PyBOP, выделенный и охарактеризованный как 2-(бензотриазолил-1-окси)нафто[2,3-*g*]хинолин **254**. Обработка соединения **254** пиперидином приводит к продукту **253**. Метод оказался эффективным для введения первичных аминов и некоторых *O*-, *S*-нуклеофилов – фенола или меркаптоэтанола. Тем не менее, выявлены ограничения этого метода: использование NH<sub>4</sub>Cl, анилина или этанола не приводит к образованию соответствующих 2-замещенных нафтохинолинов.

Рисунок 54 – *N*-, *O*-, *S*-функционализация нафто[2,3-*g*]хинолина **252**

Обработка эфира **249** ТФУ приводит к 5,12-диметокси-2-метилнафтохинолин-3-карбоновой кислоте **258**. Нагревание производного **249** в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> сопровождается гидролизом сложноэфирной группы и расщеплением метоксигрупп с образованием 5,12-дигидроксиафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (**259**, рисунок 55).

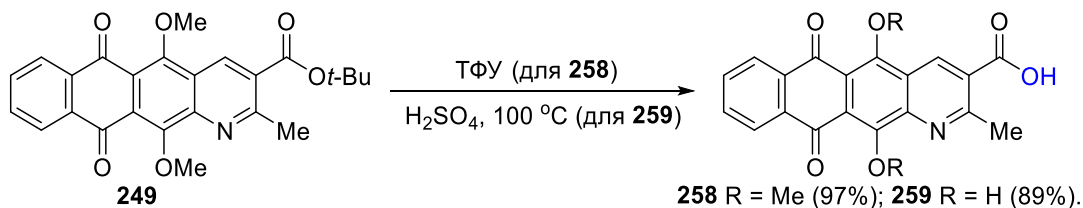


Рисунок 55 – Синтез 2-метилнафтохинолин-3-карбоновых кислот

Восстановление нитрогруппы *tert*-бутил этилового эфира 2-(*o*-нитроантрахинон-2-ил)малоновой кислоты **243** дитионитом натрия приводит к амину

**260**, а при его нагревании в уксусной кислоте образуется 3,4-дигидронафто[2,3-*g*]хинолин-2-он **261**. Дегидрированием соединения **261** DDQ получен *трет*-бутиловый эфир **262**, последующий гидролиз которого дает целевую кислоту **263** (рисунок 56).

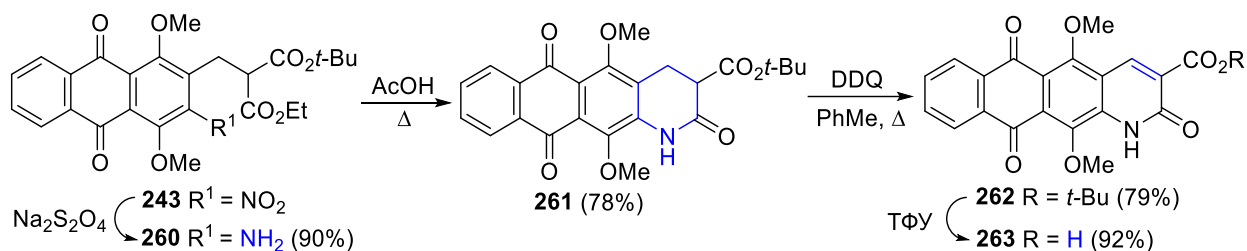


Рисунок 56 – Синтез 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты **263**

С целью изучения влияния гетероциклического ядра на противоопухолевые свойства гетероаренантрахинон-карбоксамидов была синтезирована нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновая кислота. Конденсация альдегида **18** с малоновым эфиром (DEM) по реакции Кневенагеля сопровождается гетероциклизацией в этиловый эфир нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновой кислоты **264**. Щелочной гидролиз этил нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоксилата кислота **264** и последующее подкисление реакционной смеси приводят к соответствующей кислоте **265** (рисунок 57).

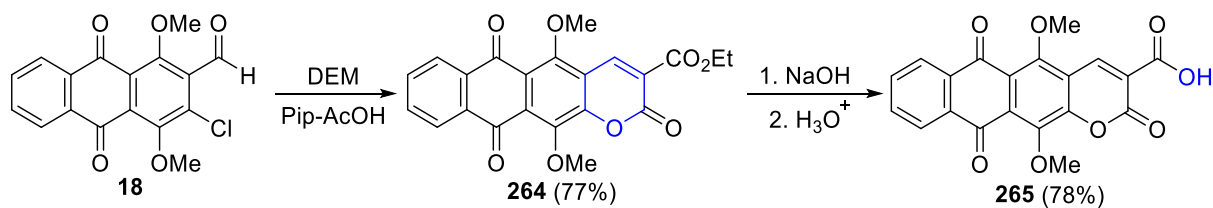


Рисунок 57 – Синтез нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновой кислоты **265**

Для синтеза 5,12-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксамидов **266-272** из кислоты **259** был применен конденсирующий реагент PyBOP и ранее использованные Вос-производные циклических диаминов (рисунок 58). Выходы амидов **266-272** оказались сопоставимы с выходами гетероаренантрахинон-2-карбоксамидов (например, **76-85**, **177-183** и **210-222**), полученных аналогичным путем. Таким образом, использование конденсирующих реагентов целесообразно для синтеза амидов гетероаренантрахинонов, в которых карбоксильная группа находится не в *перу*-положении к гидроксигруппам в антрахиноновом ядре.

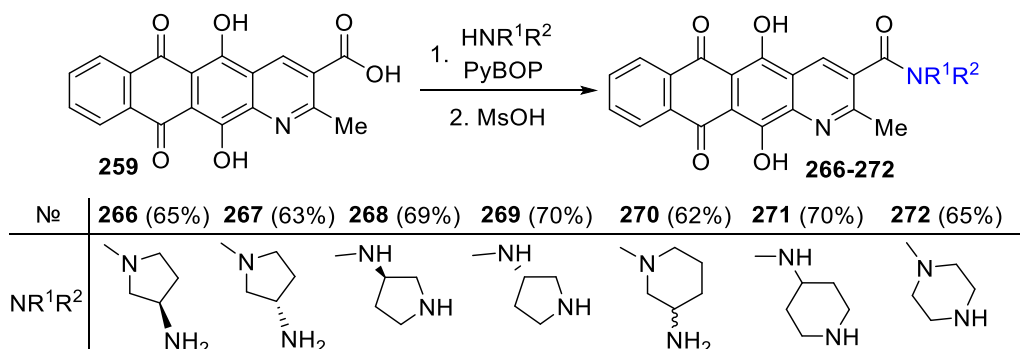


Рисунок 58 – Синтез нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксамидов **266-272**

Подобрать условия для расщепления метоксигрупп нафто[2,3-*g*]хромен- и 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот **263**, **264** не удалось. Целевые дигидроксипроизводные гетероаренантрахинон-3-карбоксамидов **273** и **274** были получены в результате последовательных реакций взаимодействия 5,11-диметоксипроизводных кислот **263**, **264** с (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидином при активации PyBOP, расщепления алкоксигрупп, защиты аминогруппы боковой цепи Вос<sub>2</sub>O, очистки полупродуктов и удаления Вос-защитной группы метансульфо кислотой (рисунок 59).

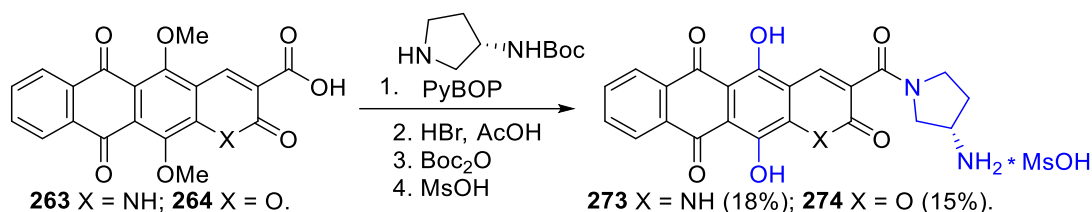


Рисунок 59 – Синтез нафто[2,3-*g*]хромен- и 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксамидов

### Противоопухолевые свойства полученных соединений

Большинство 4,11-дигидроксипроизводных гетероаренантрахинон-3-карбоксамидов подавляют рост опухолевых клеток человека различного гистогенеза (например, НСТ116, К562, HeLa и др.) с величинами IC<sub>50</sub> в диапазоне концентраций 0.5-5.0 мкМ. Фуран-, пиррол- и пиридин-конденсированные антрахиноны (соединения **67-75**, **161-169**, **266-272**, соответственно) несколько превосходят по цитотоксичности антрадиофен-3-карбоксамиды **201-209**. Переход к аналогам на основе хинолин-2-она и кумарина **273**, **274** приводит к полной потере активности и снижению растворимости производных.

Строение остатка циклического диамина умеренно влияет на противоопухолевые свойства гетероаренантрахинон-3-карбоксамидов, не давая строгой корреляции между структурой и активностью. Тем не менее, (*S*)-3-аминопирролидин в составе амидного фрагмента новых соединений, взятый из прототипа – антрафурана ЛХТА-2034, в большинстве случаев придавал гетероциклическим производным антрахинона наибольшую антипролиферативную активность. Валидация на примерах пиррол-, тиофен, фуран- и пиридин-конденсированных производных делает (*S*)-3-аминопирролидин привилегированным фармакофором в составе гетероаренантрахинонов.

Замена 4,11-гидроксигрупп антрафуран-3-карбоксамидов на атомы хлора, метокси- и аминогруппы, а также 3-карбоксамидного фрагмента на метиленовый в целом снижают активность, в то время как вариация заместителя в положении 2 менее критично отражается на цитотоксичности веществ.

Переход от гетероаренантрахинон-3-карбоксамидов к 2-изомерам (соединения **76-85**, **177-183**, **210-222**) сохраняет высокий противоопухолевый потенциал веществ этого



класса, однако изменяет некоторые аспекты механизма гибели клеток, в частности, приводит к появлению специфичности действия антрафуран-2-карбоксамидов **76**, **77** в отношении линий клеток, связанных с онкологическими заболеваниями крови.

Производные гетероаренантрахинон-2- и 3-карбоксамидов, за исключением нафтоиндол-3-карбоксамидов (соединение **162** и др.), эффективно подавляют рост резистентных опухолевых клеток с гиперэкспрессией Pgp или делецией гена p53. Введение второй аминогруппы в структуру диамина (соединения **209**, **219**, **222** и др.) существенно снижает цитотоксическое действие на клетки лимфолейкоза K562/4 с гиперэкспрессией Pgp, что связано с повышением гидрофильности молекул и лучшему выведению из клетки. Алкилирование индольного фрагмента соединения **162** по атому азота способствует преодолению Pgp-опосредованной резистентности, а увеличение длины *N*-алкильного фрагмента (нафтоиндолы **171-174**) соответствовало росту активности в отношении устойчивых клеток K562/4. Важно отметить, что переход от пиррол- к пиридин-конденсированным антрахинонам (соединения **162** и **267**) также потенцирует действие на Pgp-положительные клетки K562/4 за счет большей аффинности соединения **267** к Р-гликопротеину и большему внутриклеточному накоплению.

Гетероаренантрахинон-3-карбоксамиды в разной степени воздействуют на дуплекс ДНК, топоизомеразы 1 и 2 и генерацию АФК, вызывая апоптоз опухолевых клеток. Более того, соединения этого хемотипа имеют потенциал для разработки в качестве ингибиторов онкогенных протеинкиназ. Константы связывания ( $K_D$ ) нафтоиндол-3-карбоксамиды **168** с протеинкиназами Аутог А и В примерно в два раза превосходят величины  $K_D$  антрафурана ЛХТА-2034.

Противоопухолевые свойства 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов подтверждены на моделях лимфолейкоза мыши P388: нафтоиндол-3-карбоксамид **162** в дозе 20 мг/кг при внутрибрюшинном введении увеличивал продолжительность жизни животных на  $53 \pm 6\%$  или приводил к торможению роста опухоли при подкожной перевивке на 67% на 14-е сутки.

Введение в положение 2 4,11-диаминогетероаренантрахинонов дополнительной боковой цепи с терминальной гуанидиногруппой (соединения **229-232**, **234-236** и др.) увеличивает в 4-15 раз аффинность к теломерному G4 и селективность по отношению к дуплексу ДНК до 75 раз. На примере производных антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **123** и **124**, конъюгированных с биотином, доказано взаимодействие лигандов с G4, расположенными в 5'-нетранслируемом участке мРНК K-Ras, в условиях низких внутриклеточных концентраций. Помимо этого, для 4,11-диаминопроизводных гетероаренантрахинонов обнаружены новые независимые внутриклеточные мишени – деацетилаза Sirt1 и опухоль-зависимая NADH-оксидаза tNOX, воздействие на которые позволяет говорить о мультитаргетном механизме противоопухолевого действия.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты диссертационной работы вносят существенный фундаментальный и прикладной вклад в разработку новых противоопухолевых соединений на основе антрахинона. Прежде всего разработана методология синтеза и путей химической модификации полифункциональных производных гетероаренантрахинонов, существенно расширивших возможности направленного дизайна соединений с заданными биологическими свойствами. Изучены химические и спектральные свойства целого ряда полифункциональных производных антрахинона, аннелированных с ключевыми гетероциклами, включая пиррол, фуран, тиофен и пиридин. Предложены новые синтетические подходы для трансформации производных антрахинона, открывшие доступ к веществам-полупродуктам этого ряда. Получены серии новых соединений с перспективными противоопухолевыми свойствами, на основе которых систематизированы знания о роли гетероциклического ядра, а также отдельных функциональных групп и заместителей в структуре производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов в проявляемом биологическом действии. Выявлены соединения-лидеры, обладающие высокой противоопухолевой активностью, позволяющие рассматривать их в качестве потенциальных лекарственных кандидатов для проведения доклинических испытаний.

Перспективы дальнейшего развития научной тематики предполагают, прежде всего, использование полученных знаний о влиянии структуры на противоопухолевые свойства соединений для последующей оптимизации соединений-лидеров на основе гетероаренантрахинонов. Разработанные синтетические подходы могут быть адаптированы для синтеза других гетероциклических и карбоциклических производных антрахинона, а также их аналогов на основе иных классов поликонденсированных хинонов. Исследования по разработке улучшенных лигандов G4-элементов нуклеиновых кислот представляют несомненный интерес для создания мишень-направленных противоопухолевых веществ, а также валидации биологической роли G4 структур и создания новых стратегий борьбы с онкологическими, бактериальными и вирусными заболеваниями.

## Выводы

1. Разработанная методология синтеза гетероаренантрахинонов, позволяет получать широкий ряд полифункциональных производных, содержащих заместители в гетероциклическом ядре и фрагменте антрахинона.
2. Предложенные схемы пригодны для препаративного получения производных карбоновых кислот антра[2,3-*b*]фурана, антра[2,3-*b*]тиофена, нафто[2,3-*f*]индола, нафто[2,3-*g*]хинолина и нафто[2,3-*g*]хромена; при этом 1,4-дигидроксиантрахинон и его 2-метильный аналог являются универсальными исходными соединениями для

проведения гетероциклизации.

3. Реализованы оригинальные способы аннелирования пиррольного и фуранового ядра к антрахинону, основанные на реакциях Pd(0)-катализируемого кросс-сочетания/гетероциклизации и викариозного нуклеофильного замещения атома водорода в антрахиноне, применимые для получения широкого ряда производных антра[2,3-*b*]фурана и нафто[2,3-*f*]индола, включая производные карбоновых кислот.

4. Найденные методы модификации карбоксильной группы в зависимости от ее положения в гетероциклическом ядре открывают возможности для целенаправленного эффективного синтеза функциональных производных карбоновых кислот.

5. Разработанные методы трансформации заместителей в *пери*-положениях хинонового ядра производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов, включая реакции дезалкилирования алкокси- и алкиламиногрупп, позволили синтезировать ряд новых производных гетероаренантрахинонов и расширить данные о взаимосвязи структура-активность.

6. Синтезирована библиотека гетероаренантрахинонов, содержащих замещенную карбоксамидную и другие функциональные группы в различных положениях гетероциклического ядра, а также заместители в *пери*-положениях хинонового ядра, обладающих высокой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток.

7. Выявлена зависимость противоопухолевых свойств от строения гетероцикла, карбоксамидной группы и заместителей в *пери*-положениях; структура гетероциклического ядра и циклического диамина в составе карбоксамидной группы гетероаренантрахинонов наиболее критичны для преодоления Pgp-опосредованной резистентности опухолевых клеток.

8. Мишень-ориентированный дизайн с применением методов молекулярного моделирования позволил на основе 4,11-диаминогетероаренантрахинон-2-карбоксамидов, содержащих дополнительную боковую цепь, разработать высокоаффинные и селективные лиганды G-квадруплексных структур нуклеиновых кислот.

9. Отобранные высокоактивные соединения-лидеры, действующие на ряд внутриклеточных мишеней, включая нуклеиновые кислоты, топоизомеразы 1 и 2, Sirt1 и tNOX, протеинкиназы Auroга А и В, перспективны для разработки новых мультитаргетных противоопухолевых средств. Наличие высокой противоопухолевой эффективности у производных нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамидов и нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксамидов на моделях *in vivo* доказывает высокий потенциал разработки новых химиотерапевтических препаратов на основе производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов.

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации**

**Статьи в рецензируемых журналах (ВАК, Scopus, WoS)**

1. **Tikhomirov A.S.** Heterocyclic ring expansion yields anthraquinone derivatives potent against multidrug resistant tumor cells / A.S. Tikhomirov, V.B. Tsvetkov, Y.L. Volodina, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, L.G. Dezhenkova, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Bioorganic Chemistry*. – 2022. – V. 127. – 105925. DOI:10.1016/j.bioorg.2022.105925. (*Scopus, Web of Science*)
2. Chang J.S. Bis(chloroacetamido)-derived heteroarene-fused anthraquinones bind to and cause proteasomal degradation of tNOX, leading to c-Flip downregulation and apoptosis in oral cancer cells / J.S. Chang, C.-Y. Chen, **A.S. Tikhomirov**, A. Islam, R-H. Liang, C.-W. Weng, W.-H. Wu, A.E. Shchekotikhin, P.J Chueh // *Cancers*. – 2022. – V. 14. – 4719. DOI:10.3390/cancers14194719. (*Scopus, Web of Science*)
3. **Tikhomirov A.S.** Reductive elimination of alkoxy group in anthraquinone derivatives / A.S. Tikhomirov, D.V. Andreeva, A.E. Shchekotikhin // *Tetrahedron*. – 2022. – V. 122. – 132957.
4. Singh M. Computational and biophysical characterization of heterocyclic derivatives of anthraquinone against human Aurora kinase A / M. Singh, Md.A. Haque, **A.S. Tikhomirov**, A.E. Shchekotikhin, U. Das, P. Kaur // *ACS Omega*. – 2022. – V. 7. – P. 39603–39618. DOI:10.1021/acsomega.2c00740. (*Scopus, Web of Science*)
5. Volodina Y.L. Thiophene-2-carboxamide derivatives of anthraquinone: A new potent antitumor chemotype / Y.L. Volodina, **A.S. Tikhomirov**, L.G. Dezhenkova, A.A. Ramonova, A.V. Kononova, D.V. Andreeva, D.N. Kaluzhny, D. Schols, M.M. Moisenovich, A.E. Shchekotikhin, A.A. Shtil // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 221. – 113521. DOI:10.1016/j.ejmech.2021.113521. (*Scopus, Web of Science*)
6. Singh M. Heteroarene-fused anthraquinone derivatives as potential modulators for human aurora kinase B / M. Singh, L. Malhotra, M.A. Haque, M. Kumar, **A. Tikhomirov**, V. Litvinova, A.M. Korolev, A.S. Ethayathulla, U. Das, A.E. Shchekotikhin, P. Kaur // *Biochimie*. – 2021. – V. 182. – P. 152–165. DOI:10.1016/j.biochi.2020.12.024. (*Scopus, Web of Science*)
7. Андреева Д.В. Лиганды G-квадруплексов нуклеиновых кислот / Д.В. Андреева, **А.С. Тихомиров**, А.Е. Щекотихин // *Успехи химии*. – 2021. – Т. 90. – С. 1–38.
8. **Tikhomirov A.S.** Amides of pyrrole- and thiophene-fused anthraquinone derivatives: A role of the heterocyclic core in antitumor properties / A.S. Tikhomirov, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, V.B. Tsvetkov, L.G. Dezhenkova, Y.L. Volodina, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, D. Schols, A.A. Ramonova, M.M. Moisenovich, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 199. – 112294. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112294. (*Scopus, Web of Science*)
9. Shchekotikhin A.E. Experimental evaluation of anticancer efficiency and acute toxicity of anthrafuran for oral administration / A.E. Shchekotikhin, H.M. Treshalina, M.I. Treshchalin, E.R. Pereverzeva, H.B. Isakova, **A.S. Tikhomirov** // *Pharmaceuticals*. – 2020. – V. 13. – 81.

DOI:10.3390/ph13050081. (*Scopus, Web of Science*)

10. Litvinova V.A. A facile access to 2-substituted naphtho[2,3-g]quinoline-3-carboxylic acid esters via intramolecular cyclization and PyBOP-promoted functionalization / V.A. Litvinova, **A.S. Tikhomirov**, I.V. Ivanov, S.E. Solovieva, A.E. Shchekotikhin // *Tetrahedron*. – 2020. – V. 76. – 131418. DOI:10.3390/ph13050081. (*Scopus, Web of Science*)

11. Volodina Y.L. New anthra[2,3-b]furancarboxamides: A role of positioning of the carboxamide moiety in antitumor properties / Y.L. Volodina, L.G. Dezhenkova, **A.S. Tikhomirov**, V.V. Tatarskiy, D.N. Kaluzhny, A.M. Moisenovich, M.M. Moisenovich, A.K. Isagulieva, A.A. Shtil, V.B. Tsvetkov, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 165. – P. 31–45. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.12.068. (*Scopus, Web of Science*)

12. Lin C.-Y. Engagement with tNOX (ENOX2) to inhibit SIRT1 and activate p53-dependent and -independent apoptotic pathways by novel 4,11-diaminoanthra[2,3-b]furan-5,10-diones in hepatocellular carcinoma cells / C.-Y. Lin, A. Islam, C.J. Su, **A.S. Tikhomirov**, A.E. Shchekotikhin, S.-M. Chuang, P.J. Chueh, Y.L. Chen // *Cancers*. – 2019. – V. 11. – 420. DOI:10.3390/cancers11030420. (*Scopus, Web of Science*)

13. **Tikhomirov A.S.**  $\beta$ -Hydroxylation of anthraquinone derivatives with benzaldehyde oxime as a source of hydroxyl group / A.S. Tikhomirov, I.V. Ivanov, A.M. Korolev, A.E. Shchekotikhin // *Tetrahedron*. – 2019. – V. 75. – 130623. DOI:10.1016/j.tet.2019.130623. (*Scopus, Web of Science*)

14. **Tikhomirov A.S.** New antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: Synthesis and structure-activity relationship / A.S. Tikhomirov, C.-Y. Lin, Y.L. Volodina, L.G. Dezhenkova, V.V. Tatarskiy, D. Schols, A.A. Shtil, P. Kaur, P.J. Chueh, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 148. – P. 128-139. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.02.027. (*Scopus, Web of Science*)

15. **Tikhomirov A.S.** Advances in the discovery of anthraquinone-based anticancer agents / A.S. Tikhomirov, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov.* – 2018. – V. 13. – P. 159–183. DOI:10.2174/1574892813666171206123114. (*Scopus, Web of Science*)

16. **Tikhomirov A.S.** Tri-armed ligands of G-quadruplex on heteroarene-fused anthraquinone scaffolds: design, synthesis and pre-screening of biological properties / A.S. Tikhomirov, V.B. Tsvetkov, D.N. Kaluzhny, Y.L. Volodina, G.V. Zatonsky, D. Schols, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 159. – P. 59–73. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.09.054. (*Scopus, Web of Science*)

17. Андреева Д.В. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 15. Синтез новых антра[2,3-*b*]тиофен-3(2)-карбоновых кислот / Д.В. Андреева, Ю.Б. Синькевич, **А.С. Тихомиров**, Ю.Н. Лузиков, А.М. Королев, А.Е. Щекотихин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2018. – Т. 54. – С. 612–617.

18. Miglietta J. RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (KRAS) oncogene as targets for small

molecules inhibiting translation / G. Miglietta, S. Cogoi, J. Marinello, G. Capranico, **A.S. Tikhomirov**, A. Shchekotikhin, L.E. Xodo // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – P. 9448–9461. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00622. (*Scopus, Web of Science*)

19. Treshalina H.M. Development and pharmaceutical evaluation of the anticancer Anthrafurane/Cavitron complex, a prototypic parenteral drug formulation / H.M. Treshalina, V.I. Romanenko, D.N. Kaluzhny, M.I. Treshalin, A.A. Nikitin, **A.S. Tikhomirov**, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2017. – V. 109. – P. 631–637. DOI:10.1016/j.ejps.2017.09.025. (*Scopus, Web of Science*)

20. **Тихомиров А.С.** Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 14. Синтез производных нафто[2,3-f]индол-3-карбоновой кислоты / А.С. Тихомиров, В.А. Литвинова, Ю.Б. Синькевич, Ю.Н. Лузиков, А.М. Королев, А.Е. Щекотихин // *Химия гетероцикл. соед.* – 2017. – Т. 53. – С. 1072–1079.

21. **Tikhomirov A.S.** Heterocyclic analogs of 5,12-naphthacenequinone 13. Synthesis of 4,11-diaminoanthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones and sulfur-containing analogs / A.S. Tikhomirov, E.E. Bykov, Y.N. Luzikov, A.M. Korolev, A.E. Shchekotikhin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2016. – V. 52. – P. 797–802. DOI:10.1007/s10593-016-1968-6. (*Scopus, Web of Science*)

22. Омельчук О.А. Методы аннелирования фуранового ядра к аренам / О.А. Омельчук, **А.С. Тихомиров**, А.Е. Щекотихин // *Успехи химии.* – 2016. – Т. 85. – С. 817–835.

23. **Tikhomirov A.S.** Synthesis and characterization of 4,11-diaminoanthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones: tumor cell apoptosis through tNOX-modulated NAD<sup>+</sup>/NADH ratio and SIRT1 // A.S. Tikhomirov, A.E. Shchekotikhin, Y.H. Lee, Y.A. Chen, C.A. Yeh, V.V. Tatarskiy, L.G. Dezhenkova, V.A. Glazunova, J. Balzarini, A.A. Shtil, M.N. Preobrazhenskaya, P.J. Chueh. // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 9522–9534. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b00859. (*Scopus, Web of Science*)

24. **Tikhomirov A.S.** Pd-catalyzed cross-coupling/heterocyclization domino reaction: facile access to anthra[2,3-*b*]furan-5,10-dione scaffold / A.S. Tikhomirov, A.E. Shchekotikhin, Yu.N. Luzikov, A.M. Korolev, M.N. Preobrazhenskaya // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – P. 8062–8066. DOI:10.1016/j.tet.2014.08.033. (*Scopus, Web of Science*)

### Патенты

1. Патент РФ № 2712191, Противоопухолевое производное нафтоиндол-3-карбоксамидов / Щекотихин А.Е., **Тихомиров А.С.**, Литвинова В.А., Трещалин И.Д. – Оpubл. 24.01.2020.

2. Патент РФ № 2631100, Новые производные гетероаренантрацен-2-карбоксамидов, ингибирующие опухолевых рост / Щекотихин А.Е., **Тихомиров А.С.**, Деженкова Л.Г., Володина Ю.Л., Штиль А.А. – Оpubл. 18.09.2017.

3. Патент РФ № 2527459, Селективные лиганды G-квадруплексных структур нуклеиновых кислот / Щекотихин А.Е., **Тихомиров А.С.**, Ильинский Н.С., Калюжный Д.Н., Цветков В.Б. – Оpubл. 02.06.2016.

4. Патент РФ № 2554937, Способ получения 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-метил-

антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты / Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Бычкова Е.Н., Преображенская М.Н. – Оpubл. 03.06.2015.

### Избранные тезисы докладов конференций

1. **Тихомиров А.С.** Лиганды G-квадруплексов на основе антрахиноназолов: особенности структуры и механизмы цитотоксичности. А.С. Тихомиров, Д.В. Андреева, Т.С. Ведехина, А.С. Гостев, Л.Г. Деженкова, Ю.Л. Володина, А.А. Маркова, А.М. Варижук, А.Е. Щекотихин // VIII Всероссийская конференция по молекулярной онкологии. Москва. Сборник тезисов. – 2023. – 140.
2. Володина Ю.Л. Амиды пиррол- и тиофен-конденсированных производных антрахинона: роль гетероцикла в противоопухолевых свойствах / Ю.Л. Володина, **А.С. Тихомиров**, Л.Г. Деженкова, А.А. Рамонова, В.Б. Цветков, Д.Н. Калюжный, М.М. Мойсенович, А.Е. Щекотихин, А.А. Штиль. 5-я Российская конференция МедХимРоссия. Волгоград. Сборник тезисов. – 2022. – С. 104.
3. Литвинова В.А. Лиганды G-квадруплексов на основе тризамещенных производных нафто[2,3-*f*]индола и нафто[2,3-*g*]хинолина / В.А. Литвинова, В.А. Долгушева, В.А. Дудина, А.М. Варижук, **А.С. Тихомиров**, А.Е. Щекотихин // 5-я Российская конференция МедХимРоссия. Волгоград. Сборник тезисов. – 2022. – С. 36.
4. Gostev A.S. Synthesis of azole-fused anthraquinone derivatives / A.S. Gostev, **A.S. Tikhomirov**, А.Е. Shchekotikhin // 6<sup>th</sup> International scientific conference “Advances in Synthesis and Complexing”, Moscow, Abstract book. – 2022. – P. 173.
5. **Tikhomirov A.** Improving the selectivity of G-quadruplexligands based on heteroarene-fusedanthraquinones / A. Tikhomirov, D. Kaluzhny, A. Shchekotikhin, // 45<sup>th</sup> FEBS Congress, Ljublyana, Slovenia, Open Bio (Suppl. 1), doi:10.1002/2211-5463.13205. – 2021. – P. 305.
6. Андреева Д.В. Синтез и антипролиферативная активность нафто[2,3-*g*]хромен- и нафто[2,3-*g*]хинолон-3-карбоксамидов / Д.В. Андреева, В.А. Литвинова, **А.С. Тихомиров**, Л.Г. Деженкова, А.Е. Щекотихин // VI конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии», Нижний Новгород. – 2020. – С. 131.
7. **Tikhomirov A.S.** New anticancer carboxamides of heteroarene-fused anthraquinones / A.S. Tikhomirov, V.A. Litvinova, Andreeva D.V., P. Kaur, А.Е. Shchekotikhin, А.М. Korolev // Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Kazan (Russia). – 2019. – С. 230.
8. **Tikhomirov A.S.** Ligands of G-quadruplexes on heteroarene-fused anthraquinones / A.S. Tikhomirov, D.N. Kaluzhny, А.Е. Shchekotikhin // International Symposium «Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry», Athens, Greece, Abstract book. – 2019. – С. 285.
9. **Tikhomirov A.S.** Identification of new secretory glycoprotein SPX-40 ligands / A.S. Tikhomirov, А.М. Korolev, M. Kumar, M. Haque, S. Sharma, P. Kaur, А.Е. Shchekotikhin // 44th FEBS Congress, Krakow, Poland, FEBS Open Bio (Suppl. 1). – 2019. – P. 351.