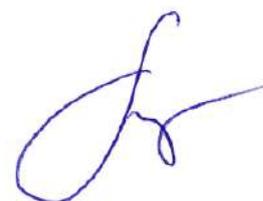


**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт по изысканию
новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»**

**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

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор
Щекотихин А.Е.

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Гидрокси-, amino- и меркаптопроизводные антрахинона	18
1.2 Производные антрахинона, аннелированные с гетероциклическим ядром	46
1.3 Антрахинон-содержащие комплексы металлов	60
1.4 Заключение	64
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	67
2.1 Синтез производных антра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-диона	68
2.2 Модификация производных антра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-диона	82
2.2 Синтез производных нафто[2,3- <i>f</i>]индол-5,10-диона	103
2.3 Синтез производных антра[2,3- <i>b</i>]тиофен-5,10-диона	125
2.4 Синтез производных нафто[2,3- <i>g</i>]хинолин-6,11-диона	136
2.5 Биологические свойства гетероциклических производных антрахинона	149
2.5.1 Антипролиферативная активность 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон- карбоксамидов	149
2.5.2 Взаимодействие 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов с внутриклеточными мишенями и механизмы индукции гибели опухолевых клеток	153
2.5.3 Противоопухолевая активность 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон- карбоксамидов	165
2.5.4 Антипролиферативная активность 4,11-диаминогетероаренантрахинонов ...	167
2.5.5 Взаимодействие 4,11-диаминогетероаренантрахинонов с внутриклеточными мишенями и механизмы индукции гибели опухолевых клеток	168
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	175
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	327
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	330
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	332
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	368

ВВЕДЕНИЕ¹

Актуальность темы. Производные антрацен-9,10-диона (антрахинона) обладают высокой практической значимостью благодаря уникальным спектральным и окислительно-восстановительным свойствам, фотохромизму, а также разнообразной биологической активности [1, 2, 3]. Антрахиноны перспективны для создания средств оптоэлектроники [4] и 3D фотопринтинга [5], проточных аккумуляторов [6], хемосенсоров на ионы металлов [7] и биополимеры [8], а также в качестве инициаторов фотополимеризации [9]. Пристальное внимание ученых привлекает биологическое действие производных антрахинона, а изучение их противоопухолевых свойств имеет особое значение [10]. Одним из первых противоопухолевых средств, содержащих в своей структуре фрагмент антрахинона, стал антибиотик антрациклинового ряда доксорубин (рисунок 1), выделенный из *Streptomyces peucetius* [11]. С семидесятых годов прошлого столетия этот препарат используется для лечения различных онкологических заболеваний, включая острый лимфобластный лейкоз, остеогенную саркому, лимфому Ходжкина и др. Механизм противоопухолевого действия антрациклинов, главным образом, связан с интеркаляцией в ДНК, ингибированием активности ферментов обмена нуклеиновых кислот и генерацией активных форм кислорода (АФК) [12]. Впоследствии арсенал онкологов был дополнен полусинтетическими антрациклинами – эпирубицином, идарубицином, валрубицином и др., а также синтетическим производным антрахинона митоксантроном (рисунок 1) и производным 7-аза-антрахинона – пиксантроном. Перечисленные препараты обладают высокой противоопухолевой эффективностью, но главное, сниженными общетоксическим и кардиотоксическим эффектами по сравнению с доксорубицином [13, 14], что говорит о целесообразности и возможности оптимизации структуры первых антрациклинов. Тем не менее, развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток в ответ на химиотерапию первой линии, а также стремление ученых к созданию таргетных противоопухолевых средств способствуют непрерывному поиску новых производных антрахинона, перспективных для разработки лекарственных препаратов.

¹ Введение, обзор литературы и обсуждение результатов имеют независимую нумерацию химических соединений и иллюстраций.

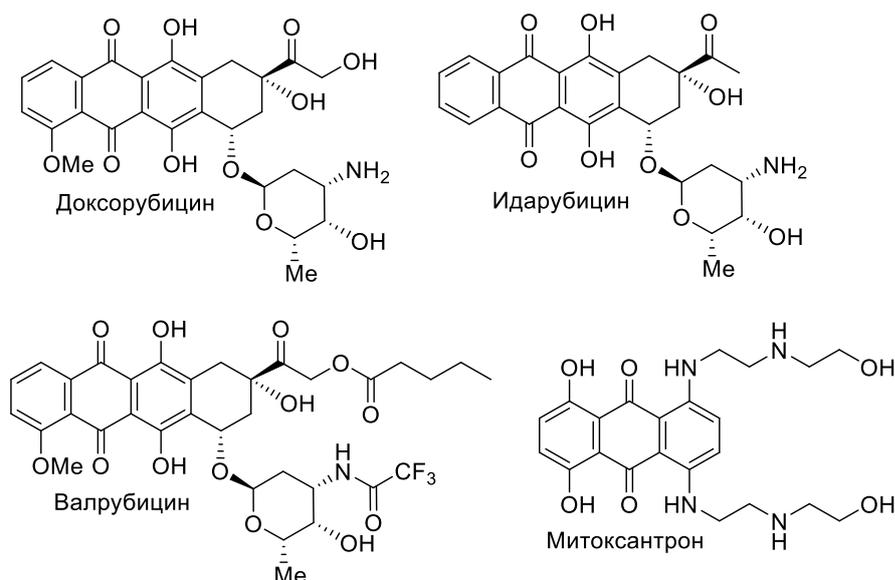


Рисунок 1 – Примеры противоопухолевых производных антрахинона, применяемых к клинической практике

К настоящему времени получено значительное количество производных антрахинона и оценены их противоопухолевые свойства. Анализ литературы, представленный в следующей главе, убедительно демонстрирует, что аннелирование к антрахинону различных гетероциклов может считаться приоритетным направлением для разработки противоопухолевых средств с улучшенными химиотерапевтическими свойствами. Ряд гетероарен-конденсированных антрацен-9,10-дионов (гетероаренантрахинонов) эффективно ингибирует рост опухолевых клеток различного происхождения, воздействуя, в том числе, на новые клеточные мишени, а отдельные соединения показали высокую противоопухолевую эффективность при изучении на лабораторных животных. Так, в результате проведенных ранее исследований по синтезу и изучению свойств линейных гетероаренантрахинонов с одним гетероатомом было идентифицировано два перспективных хемотипа (рисунок 2):

- 1) гидроксипроизводные гетероаренантрахинонов, содержащие циклический диамин в положении 3 гетероциклического ядра;
- 2) гетероаренантрахиноны, содержащие *N*-(аминоалкил)амино группы в *peri*-положениях антрахинона.

Соединения на основе 3-аминометилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (например, ЛХТА-1115, рисунок 2) были одним из первых классов гидроксипроизводных гетероаренантрахинонов, продемонстрировавших достоверно высокую

противоопухолевую эффективность на моделях лимфолейкоза мыши P-388 [15]. Последующая оптимизация его структуры привела к открытию производных 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов, показавших значительные перспективы для разработки противоопухолевых средств. Соединение-лидер антрафуран ЛХТА-2034 (рисунок 2) обладает мультитаргетным действием на опухолевые клетки, которое направлено на такие принципиально разные мишени как топоизомеразы 1 и 2 (топо1 и 2), а также протеинкиназы семейств Pim и Aurora [16]. Одновременное воздействие на несколько мишеней, важных для деления клеток, способствует преодолению механизмов МЛУ, что сделало этот хемотип одним из наиболее ценных среди гетероаренантрахинонов. Более того, по результатам доклинических испытаний антрафуран ЛХТА-2034 был рекомендован для передачи на фазу I клинических исследований в качестве средства для лечения гемобластозов.

На основе второго хемотипа – 4,11-диаминопроизводных гетероаренантрахинонов были разработаны высокоактивные цитотоксические ингибиторы топо1 и теломеразы [17, 18, 19], а также обнаружены соединения с высокой антипролиферативной активностью, в том числе в отношении резистентных опухолевых клеток. Показано, что антрафураны (например, ЛХТА-1407, рисунок 2) [17] превосходят по цитотоксичности соответствующие тиофеновые и пиррольные аналоги [15, 16], что говорит о важной роли гетероцикла в противоопухолевом потенциале гетероаренантрахинонов. С другой стороны, отмечено существенное влияние заместителя в положении 2 при переходе от метила к *трет*-бутилу на противоопухолевые свойства и способность соединений блокировать работу внутриклеточных мишеней [17], что подчеркивает необходимость оценки связи структура-активность. Направленная модификация 4,11-диаминопроизводных гетероаренантрахинонов привела к разработке новых лигандов G-квадруплексных структур нуклеиновых кислот. Так называемые G-квадруплексы (G4) представляют собой альтернативные элементы вторичной структуры нуклеиновых кислот. Важность роли G4 в процессах онкогенеза многих видов опухолей была достоверно продемонстрирована на примере фермента теломераза и таких онкогенов, как c-Myc, Bcl-2, VEGF, H-Ras, K-Ras, и др. [20]. 4,11-Ди((гуанидиноэтил)амино)антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион ЛХТА-1581 (рисунок 2) стабилизирует G-квадруплексы из промотора онкогена H-Ras, приводя к селективному

блокированию его транскрипции и последующему подавлению роста опухолевых клеток рака мочевого пузыря [21].

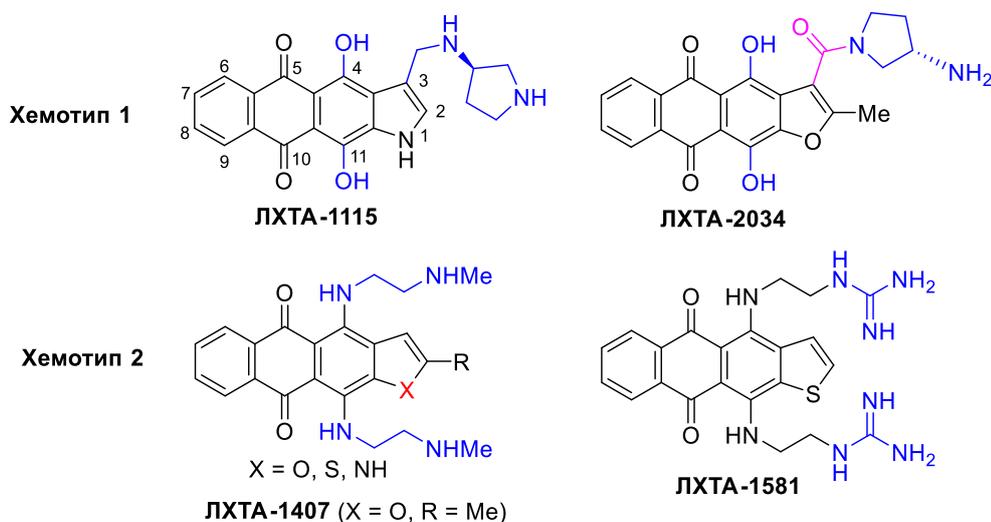


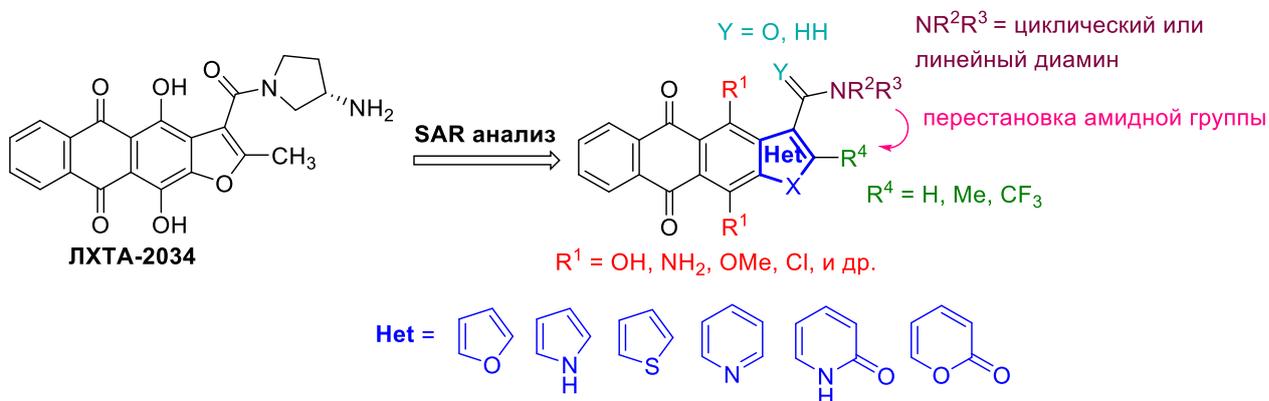
Рисунок 2 – Линейные гетероаренантрахиноны с противоопухолевыми свойствами

Перечисленные хемотипы производных гетероаренантрахинонов, содержащие заместители в положениях 2, 3, 4 и 11, представляют наибольший интерес для дальнейшего поиска противоопухолевых соединений. Несмотря на успехи в изучении свойств гетероаренантрахинонов, целенаправленного исследования в ряду полифункциональных производных гетероаренантрахинонов не проводилось. Важно отметить, что помимо антрафуран-3-карбоксамидов, другие производные линейных гетероаренантрахинонов, содержащие карбоксамидный фрагмент в гетероциклическом ядре, до настоящего времени не были описаны и изучены. 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 *peri*-положениях антрахинонового ядра (рисунок 3).

На сегодняшний день в литературе представлены значительные достижения в химии производных антрахинона, открывающие доступ к производным различной сложности, включая гетероарен-конденсированные антрахиноны. До проведения данной работы методы синтеза многих полифункциональных гетероаренантрахинонов, включая производные карбоновых кислот, практически не изучались, ограничиваясь

несколькими подходами к получению производных антрафуран-3-карбоновых кислот и эфиров антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты. Однако, очевидно, что детальное изучение связи структура-свойство в первую очередь требует развития методологии получения и химической модификации полифункциональных производных гетероаренантрахинонов с заданным строением. Поэтому разработка методов синтеза полифункциональных производных гетероаренантрахинонов, и прежде всего, производных карбоновых кислот, для систематического изучения свойств и проведения направленного поиска новых противоопухолевых соединений представляет **актуальную задачу**.

Хемотип 1



Хемотип 2

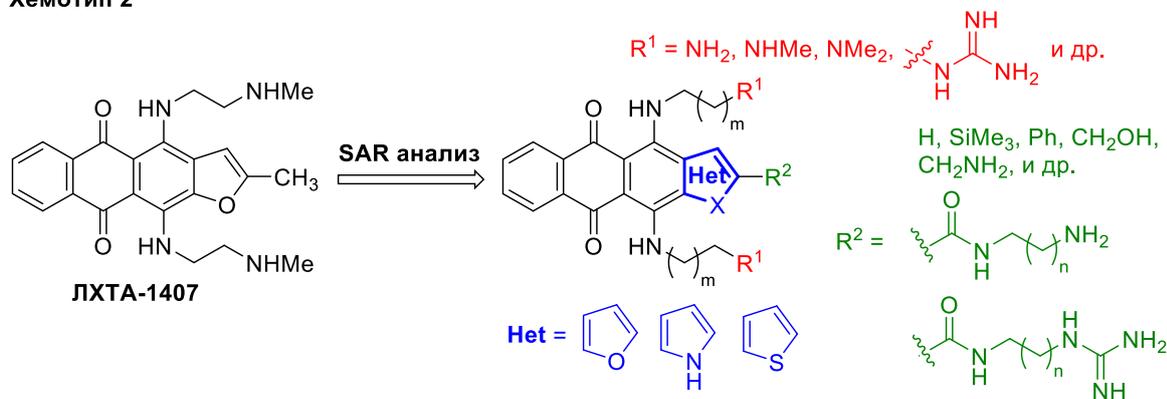


Рисунок 3 – Основные направления получения новых производных гетероаренантрахинонов, представленные в диссертационной работе

Степень разработанности научной тематики. Ранее были синтезированы некоторые производные гетероаренантрахинонов, содержащие алкильные и аминотильные 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 *peri*-положениях хинонового ядра производных гетероаренантрахинонов;
- 4) мишень-ориентированный синтез библиотеки полифункциональных гетероаренантрахинонов, содержащих фармакофорные группы в гетероциклическом ядре и *peri*-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 *peri*-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 опухолеассоциированной 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 Pgp-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, валидирующий 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, ЭСП, 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.), 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.

Структура и объем работы. 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.

Благодарность. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты экспериментальных и теоретических исследований, полученных лично автором или в соавторстве. Автор выражает искреннюю благодарность наставнику и научному консультанту проф. Щекотихину А.Е. за неустанное внимание и поддержку, ценные советы и продуктивные дискуссии, проф. Преображенской М.Н., за поддержку на начальном этапе научного пути; к.х.н. Литвиновой В.А., Андреевой Д.В., к.х.н. Омельчук О.А. (ФГБНУ «НИИНА»), Синкевичу Ю.Б. (РХТУ им. Д.И. Менделеева) за

разделенный интерес к теме исследований и совместное выполнение части экспериментальной работы; д.х.н. Королеву А.М., к.х.н. Лузикову Ю.Н., к.х.н. Иванову И.В., Митрохову Д.А., Затонскому Г.В. (ФГБНУ «НИИНА») за регистрацию ЯМР и масс-спектров, Малютиной Н.М., к.х.н. Соловьевой С.Е. (ФГБНУ «НИИНА») за проведение ВЭЖХ анализа; к.х.н. Быкову Е.Е. (ФГБНУ «НИИНА») за проведение квантово-химических расчетов, к.х.н. Деженковой Л.Г. (ФГБНУ «НИИНА»), Володиной Ю.Л., д.м.н. Штилю А.А., (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина); к.ф.-м.н. Д.Н. Калюжному (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН); проф. Balzarini J., проф. Schols D. (Rega Institute of Medical Research, Leuven, Belgium); проф. Chueh P.J. (National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan); проф. Xodo L. (University of Udine, Udine, Italy); проф. Kaur P. (All India institute of medical sciences, New Delhi, India) за исследования механизмов противоопухолевого действия соединений; к.х.н. Цветкову В.Б. (ФНКЦ ФХМ им. Ю.М. Лопухина ФМБА) за проведение компьютерного моделирования; к.м.н. Трещалину И.Д., к.б.н. Трещалину М.И., д.б.н. Переверзевой Э.Р. (ФГБНУ «НИИНА») за изучение противоопухолевой активности *in vivo*, коллективу лаборатории химической трансформации антибиотиков и другим сотрудникам ФГБНУ «НИИНА» за теплую атмосферу, всестороннюю помощь и поддержку в исследовании; коллективу кафедры органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева за помощь в педагогическом становлении.

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.

Этот результат невозможно представить без поддержки близких людей – моих родителей, жены Ксении, друзей Романа и Валентины, Максима и Таньяны, Павла и Ксении, Олега и Елены, Дарьи и Артема и др., а также Кормихина А.А. и к.х.н. Брянцевой Н.В., которые помогли с выбором научного пути.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Одним из ключевых направлений исследования производных антрахинона является разработка лекарственных средств. Несмотря на широкий спектр биологической активности антрахинонов, включающий антибактериальное [22], противовирусное [23], противовоспалительное [24], антиоксидантное [25], противодиабетическое [26] и др. действия, основное внимание ученых длительное время уделялось именно противоопухолевым свойствам таких производных [27, 28, 29]. На сегодняшний день семь препаратов на основе антрахинона одобрены в разных странах для лечения онкологических заболеваний [27, 30]. Первым и наиболее известным примером является антибиотик доксорубицин (**1**, рисунок 1.1), применяемый в химиотерапии гематологических и солидных видов онкологических заболеваний с 1974 года. Этот препарат стал основой для различных схем комбинированной противоопухолевой терапии. Внедрение доксорубицина в медицинскую практику обусловило пристальное внимание ученых к производным антрахинона и инициировало крупномасштабный синтез новых соединений и скрининг их противоопухолевых свойств. Впоследствии в арсенал средств химиотерапии были введены такие аналоги доксорубицина, как идарубицин, эпирубицин, валрубицин, а также карминомицин, выделенный Г.Ф. Гаузе и использовавшийся в СССР.

Ангуциклины – ангулярные аналоги антрациклиновых антибиотиков, к которым, например, относится хатомарубигин А (**2**, рисунок 1.1), были обнаружены и исследованы позднее [31]. В отличие от антрациклинов, большая часть ангуциклинов не воздействует на ДНК и не индуцирует образование супероксидных радикалов, которые являются основной причиной кардиотоксичности антрациклинов [32, 33]. Более того, для таких ангуциклинов, как ландомицин А и Е была показана способность преодолевать лекарственную устойчивость, связанную с работой Р-гликопротеина (Pgp) и белка устойчивости рака молочной железы [34]. Эти особенности, а также активация различных путей гибели опухолевых клеток ангуциклинами делают этот молекулярный каркас привлекательным в качестве основы для дизайна новых лекарственных веществ [35, 36]. Несмотря на перечисленные преимущества, ни одно из природных или синтетических производных ангуциклинов до сих пор не получило статус

лекарственного средства, что в основном обусловлено проблемами с токсичностью или растворимостью.

Гидрокси- и метоксигруппы в ядре антрациклинов, ангуциклинов и других природных биологически активных антрахинонов (например, эмодин (3), алоэ-эмодин (4), реин (5), рисунок 1.1, [37, 38]) играют важную роль в связывании с внутриклеточными мишенями и реализации противоопухолевого эффекта [39]. Уникальный спектр свойств, включая противоопухолевую, противовоспалительную, противомикробную активность, делает природные гидроксидантрахиноны предпочтительным скаффолдом для поиска различных классов лекарственных средств, в особенности, противоопухолевых.

Топопираны и, в частности, топопирон В (6, рисунок 1.1) представляют собой класс эффективных ингибиторов топоизомеразы I на основе конденсированных с 1,4-пираном производных гидроксидантрахинона. Эти природные соединения продемонстрировали перспективную антипролиферативную ($IC_{50} = 0.5\div 4.6$ мкМ) и противовирусную активность [40]. В дополнение к этому, что некоторые топопираны являются каталитическими ядами для топоI, а также способны образовывать тройные комплексы лиганд-ДНК-топоII и вызывать нарушения процесса репликации.

Динемидин А (7, рисунок 1.1) относится к семейству эндиинового антибиотиков, который содержит в своей структуре фрагмент тригидроксидантрахинона [41]. Исключительно высокая цитотоксическая активность этого соединения обусловлена его интеркаляцией в малую бороздку двойной спирали ДНК и дальнейшим расщеплением ДНК путем генерации свободных радикалов, образующихся в процессе циклизации эндиинового фрагмента по реакции Бергмана [42]. Динемидин А показал эффективность *in vivo* на моделях лейкемии, рака молочной железы и легких, однако его фармакологический профиль не оптимален для клинического применения. Динемидин А слишком токсичен для нормальных тканей, поэтому был предложен ряд подходов для устранения этого критического ограничения. Например, стратегия направляемой антителом ферментной пролекарственной терапии (ADEPT) является перспективным направлением для применения эндиинов [43].

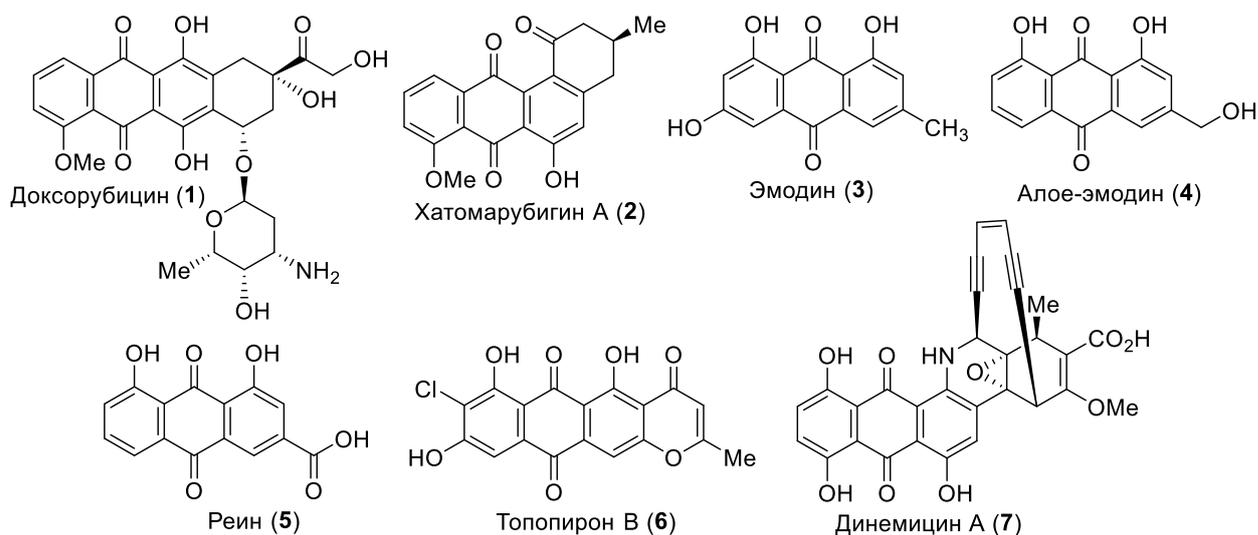


Рисунок 1.1 – Природные биологически активные производные антрахинона

Несмотря на широкое применение антрациклинов в различных схемах химиотерапии, их эффективность часто снижается возникновением МЛУ [44]. Кардиотоксичность, обусловленная генерируемыми антрациклинами АФК, представляет собой еще одно серьезное ограничение их назначения пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [45]. Таким образом, поиск новых лекарственных кандидатов с улучшенными химиотерапевтическими свойствами остается одним из главных направлений в органической и медицинской химии производных антрацен-9,10-дионов.

Попытки получить более доступные аналоги антрациклинов с высокой активностью привели к открытию синтетических препаратов – митоксантрона **8** и пиксантрона **9** (рисунок 1.2), являющихся производными 1,4-диаминоантрахинона и его 7-аза-аналога, соответственно [46, 47]. Соединения **8** и **9** продемонстрировали значительную противоопухолевую эффективность и меньшую кардиотоксичность, чем антрациклины; в частности, они одобрены для лечения метастатического рака молочной железы, острого миелоидного лейкоза и неходжкинской лимфомы [48].

На сегодняшний день общепризнано, что соединения на основе антрахинона оказывают цитотоксическое действие, главным образом, путем связывания с ДНК, ингибированием ДНК-зависимых ферментов, таких как топоизомеразы 1 и 2, и генерированием АФК. Новым направлением разработки противоопухолевых антрахинонов стало применение таких соединений в квадруплекс-опосредованном подавлении работы теломеразы и воздействии на поддержание длины теломер [49].

Neidle и соавт. получили ряд региоизомерных бис-амидоантрахинонов (соединение **10**, рисунок 1.2), которые способны ингибировать теломеразу путем связывания с 3'-одноцепочечным концом теломерной ДНК, формирующей G-квадруплекс. С другой стороны, в недавних работах сообщается о воздействии на иные, неклассические мишени и пути гибели опухолевых клеток производными антрахинона, включая протеинкиназы (CK1, TrkA, VEGFR-2 и т.д.), тубулин, β -катенин, метилтрансферазу G9 и т.д. Одним из примеров является аннелированный с пиразолом антрахинон SP600125 (**11**) – высокоэффективный ингибитор N-концевой киназы c-Jun (JNK). Это соединение считалось перспективной отправной молекулой для оптимизации структуры и разработки новых индукторов апоптоза [50, 51]. Следовательно, разработка и синтез антрахинонов с новыми механизмами противоопухолевой активности могут позволить преодолеть механизмы МЛУ и уменьшить побочные эффекты обычных антрациклинов.

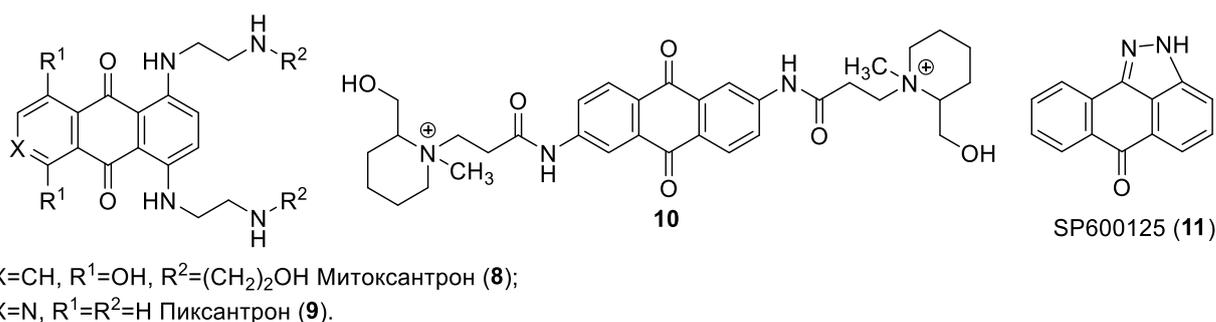


Рисунок 1.2 – Примеры синтетических антрахинонов с противоопухолевой активностью

Следует отметить, что методы синтеза и химической модификации полифункциональных антрахинонов [52, 53], и в частности, карбоновых кислот гетероарен-конденсированных антрахинонов [54] были систематизированы и рассмотрены ранее. Анализ научной литературы, регулярно проводимый в процессе собственных исследований автора показал, что количество новых подходов нецелесообразно для написания нового полноценного обзора. Поэтому фокус аналитической работы был направлен на рассмотрение и систематизацию достижений в разработке новых производных антрацен-9,10-диона и исследовании их противоопухолевых свойств, представленных за последние 20 лет. Задачами обзора ставились: выявление новых химических классов противоопухолевых производных антрахинона; анализ новых направлений в химической модификации соединений; идентификация возможных фармакофорных групп и оценка влияния отдельных

элементов структуры на активность, которые могут иметь ценность для дальнейшего рационального дизайна улучшенных противоопухолевых средств. В дополнение к анализу химических структур перечислены недавно выявленные внутриклеточные мишени противоопухолевых антрахинонов, которые могут быть использованы при разработке новых веществ. Материал изложен, ориентируясь на основные хемотипы производных антрахинона, в частности: 1) гидрокси- и аминопроизводные антрахинона; 2) производные антрахинона, аннелированные с гетероциклическим ядром и 3) металлокомплексы, содержащие антрахинон.

1.1 Гидрокси-, амино- и меркаптопроизводные антрахинона

Изучая цитотоксичность 3-бром-1-гидроксиантрахинона (**12**, рисунок 1.3), Abu и соавт. [55] обнаружили, что даже атом галогена и гидроксигруппа в ядре антрахинона обеспечивают незначительную активность ($IC_{50} = 30 \div 50$ мкМ в отношении клеточных линий рака молочной железы MDA-MB-231 и MCF-7). Будучи малотоксичным, соединение **12** ингибировало миграцию высокометастатических клеток трижды негативной аденокарциномы молочной железы линии MDA-MB-231.

Lin и коллеги представили патент, в котором продемонстрировали, что производные 1,3-дигидроксиантрахинона (ализарина) проявляют умеренную цитотоксичность ($IC_{50} = 8.9 \div 12.3$ мкМ) для клеточных линий NTUB1 и PC3 [56]. Обработка клеток NTUB1 наиболее активными соединениями **13** и **14** (рисунок 1.3) значительно повышала уровень АФК, блокировала клеточный цикл в фазе G2/M и, в конечном итоге, приводила к апоптозу опухолевых клеток [57]. И хотя антрахиноны **13** и **14** достаточно сильно отличаются по строению, оба примера демонстрируют вариативность заместителей гидроксиантрахинонов для наличия противоопухолевых свойств.

Другая простая и эффективная модификация ализарина привела к производным с еще более перспективными противоопухолевыми свойствами [58]. В частности, те же авторы провели селективное алкилирование β -гидроксигруппы 1,4-дибромбутеном с последующим замещением второго галогена серией аминов. Наибольшую активность по результатам МТТ-теста показали полупродукт **15a** и β -(4-(пиперазин-1-ил)бут-2-енил)ализарин (**15b**, рисунок 1.3) в отношении линий NTUB-1 и PC-3. Апоптоз

опухолевых клеток при действии производного аллилбромида **15a** связан с повреждениями ДНК, в то время как для соединения **15b** механизм гибели клеток сложнее и реализуется через индукцию аутофагии и/или некроза.

Группой Э. Шульц из НИОХ СО РАН был получен ряд 1-гидроксипроизводных антрахинона, содержащих арильные и гетероарильные заместители в положениях 2 и 4 [59]. Анализ связи структура-активность показал, что и строение заместителей и их положение в антрахиноне оказывают существенное влияние на антипролиферативную активность, которая также в значительной степени зависит от культуры опухолевых клеток. Например, 4-фенил-замещенный 1-гидроксиантрахинон **16a** (рисунок 1.3) демонстрирует наилучшее действие в отношении клеток рака предстательной железы DU-145. Его 2-изомер (**16b**) примерно в 15 раз менее активен для клеток той же линии, а 2,4-дифенил-1-гидроксиантрахинон **16c** вовсе не действует на клетки DU-145, однако подавляет рост клеток глиобластомы SNB-19 ($IC_{50} = 18$ мкМ). Компьютерное моделирование и экспериментальные исследования показали, что одной из мишеней 4-фенил-1-гидроксиантрахинона **16a** может являться дуплекс ДНК.

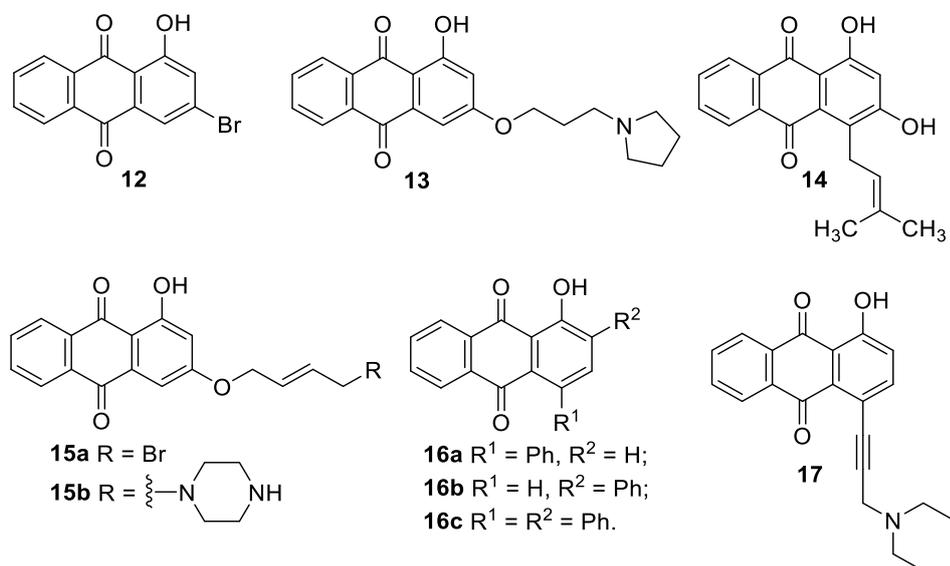


Рисунок 1.3 – Структуры противоопухолевых гидроксиантрахинонов

В другой работе той же группы была проведена функционализация 4-положения 1-гидроксиантрахинона по реакции Соногаширы с получением серии производных, содержащих различные производные пропаргиламина [60]. Большинство пропаргилантрахинонов, замещенных линейными (диэтиламин **17**, дипропиламин, и др.,

рисунок 1.3) и циклическими (пирролидин, пиперидин, морфолин, и др.) аминами, характеризуются цитотоксичностью для опухолевых клеток (линии DU-145, MCF-7, SNB-19), сопоставимой с доксорубицином. Структурное сходство, подтверждаемое компьютерными расчетами, позволило предположить, что эти соединения могут быть лигандами G-квадруплексов нуклеиновых кислот.

Поиск новых ингибиторов протеинкиназ семейства Aurora среди хинон-содержащих соединений привел к открытию 2-хлорметилхинизарина (**18**, рисунок 1.4) [61]. Этот антрахинон с довольно тривиальной структурой эффективно ингибирует рост опухолевых клеток различного тканевого происхождения в интервале величин IC₅₀ от 0.15 до 6.3 мкМ, приводя к прекращению митоза и апоптотической гибели клеток. Связывание с протеинкиназой Ауорога А подтверждено биохимическими экспериментами и методами ЯМР, а молекулярный докинг указывает на предпочтительную посадку лиганда **18** в АТФ-связывающий сайт.

Zhao и соавт. опубликовали синтез и биологическую оценку серии гидроксиантрахинонов **19** (рисунок 1.4), имеющих в структуре алкилирующий фармакофор – остаток азотистого иприта в положении 2 [62]. Наличие фрагмента бис-(β-хлорэтил)амин придает производным субмикромольную или даже наномольную цитотоксичность в отношении клеточных линий MDA-MB-231, HeLa и MCF-7. Наиболее интересное соединение (R = 4-FC₆H₄) продемонстрировало антипролиферативную активность, подобную доксорубицину для линии MCF-7, и в 10 раз превосходило хлорамбуцил. С другой стороны, почти все производные оказались существенно менее активны в отношении клеточной линии рака легкого A549, что говорит об избирательности действия в зависимости от происхождения клеток.

Реакцией Маршалка получена серия 2-(1-фенил-1-гидроксиметил)производных хинизарина, для которых исследовано их действие на опухолевые клетки [63]. Цитотоксическая активность этих веществ зависит от заместителей в фенильном кольце боковой цепи, однако величины IC₅₀ варьируются в диапазоне 10-50 мкМ, а выборка не позволяет сделать однозначные заключения о закономерностях связи структура-активность (SAR). Наиболее активный антрахинон **20** (рисунок 1.4) показал специфичность к опухолевым клеткам линий HepG2, HeLa и CNE-1, индуцируя апоптоз, по сравнению с незлокачественными клетками L02. По результатам молекулярного

докинга авторы предполагают, что соединение **20** должно хорошо связываться с каталитическим сайтом топоизомеразы 2, хотя экспериментального подтверждения этого в работе нет.

Из корней дерева *Ventilago denticulata*, распространенного в Азиатском регионе, было выделено четыре новых производных гидроксиантрахинона, которые получили названия вентиланоны L-O [64]. Соединение **21** (рисунок 1.4) ингибировало каталитическую активность деацилазы гистонов HDAC (61% в концентрации 40 мг/мл) и проявляло слабую цитотоксическую активность ($IC_{50} \geq 160$ мкМ) в отношении нескольких линий опухолевых клеток.

Люпинацидин С **22** (рисунок 1.4), новое производное 1,3,5-тригидроксиантрахинона с многообещающей антипролиферативной активностью, недавно был выделен из актиномицета *Micromonospora lupini*. Антрахинон **22** эффективно ингибировал рост опухолевых клеток ($IC_{50} = 1.5$ мкМ) и предотвращал инвазию клеток рака толстой кишки мыши 26-L5 в наномолярных концентрациях ($IC_{50} = 54$ нМ) [65].

Антибиотики на основе антрахинона – пенипурдин А и В (**23a**, **23b** соответственно, рисунок 1.4) были выделены из гриба *Aspergillus versicolor* [66]. Производное **23b** блокировало рост клеточных линий A549, HepG2 и HeLa при $IC_{50} = 74.7$ мкМ, 3.9 мкМ и 15.7 мкМ, соответственно.

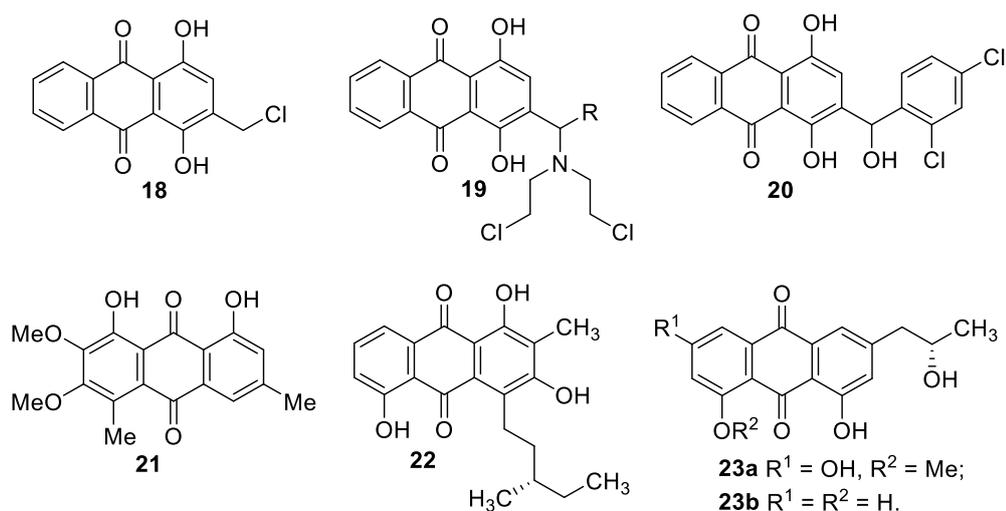


Рисунок 1.4 – Структуры противоопухолевых гидрокси- и алкоксиантрахинонов

Природные антрацен-9,10-дионы эмодин (**3**), алоэ-эмодин (**4**) или реин (**5**) (рисунок 1.1) часто используются в качестве отправной точки при разработке противоопухолевых средств. Недавно Koerner и соавт. представили SAR-анализ новых ингибиторов АТФ-цитратлиазы (ACL) на основе производных эмодина [67]. ACL играет решающую роль в выработке цитозольного ацетил-КоА, ключевого строительного блока для биосинтеза холестерина и жирных кислот. Этот фермент чрезмерно экспрессирован в ряде линий опухолевых клеток, поэтому ингибирование ACL ограничивает жизнеспособность клеток и снижает способность поражать стволовые клетки.

Природное соединение 1,3,8-тригидрокси-6-метил-2-хлор-10*H*-антрацен-9-он **24a** (рисунок 1.5) было впервые описано в качестве ингибитора ACL в середине 1990-х годов. В серии недавно синтезированных аналогов антрахинона дибромпроизводное **24b** продемонстрировало наилучшее ингибирование ACL ($IC_{50} = 2.9$ мкМ) и дозозависимое подавление пролиферации клеточной линии рака легкого A549 ($IC_{50} = 5.0$ мкМ). Большинство химических модификаций, включая введение атомов хлора и иода в положения 2 и 4, арилирование или аминометилирование Манниха этих положений, а также метилирование гидроксильных групп, приводили к потере активности.

Narender и соавт. провели модификации 2,3,6-положений эмодина и протестировали антипролиферативный потенциал полученных производных [68]. Алкилирование 3-гидроксигруппы *n*-C₆-C₂₀-алкилгалогенидами оказало незначительное влияние на ингибирование роста опухолевых клеток ($IC_{50} = 50 \div 150$ мкМ для линий HerG2, PC-3, DU-145 и MCF-7). Однако соединение **25a** (рисунок 1.5), содержащее окситерпеновый фрагмент в 3-м положении, продемонстрировало величину $IC_{50} \sim 12$ мкМ для вышеуказанных клеточных линий. Введение концевой аминогруппы в боковую цепь в 3-м положении (соединение **25b**) дополнительно увеличивало цитотоксичность ($IC_{50} = 3.5 \div 7.5$ мкМ). Более того, антрахинон **25b** был способен индуцировать остановку клеточного цикла и каспаза-зависимый апоптоз в клетках HerG2; его интеркаляция в ДНК по уровню констант связывания была аналогична доксорубину.

Аминометилирование Манниха было использовано для введения боковой аминометильной цепи в 2-положение эмодина. Структурная оптимизация привела к получению производного **26** (рисунок 1.5), антипролиферативное действие которого составляло $IC_{50} = 5 \div 10$ мкМ для клеток HerG2 и MDA-MB-231, тогда как исходный

эмодин (**3**) был менее активным ($IC_{50}=120\div 290$ мкМ) [69]. Авторы предположили, что в основе механизма гибели клеток лежит взаимодействие с ДНК и активация каспаза-3-зависимого апоптоза. Этот пример указывает на перспективность проведения химических модификаций по положению 2 эмодина. Та же исследовательская группа провела окисление 3-метильной группы эмодина в карбоксильную с ее последующей конверсией в амиды (например, соединение **27**, рисунок 1.5). Цитотоксическая активность новых соединений оказалась умеренной ($IC_{50} = 20\text{-}30$ мкМ).

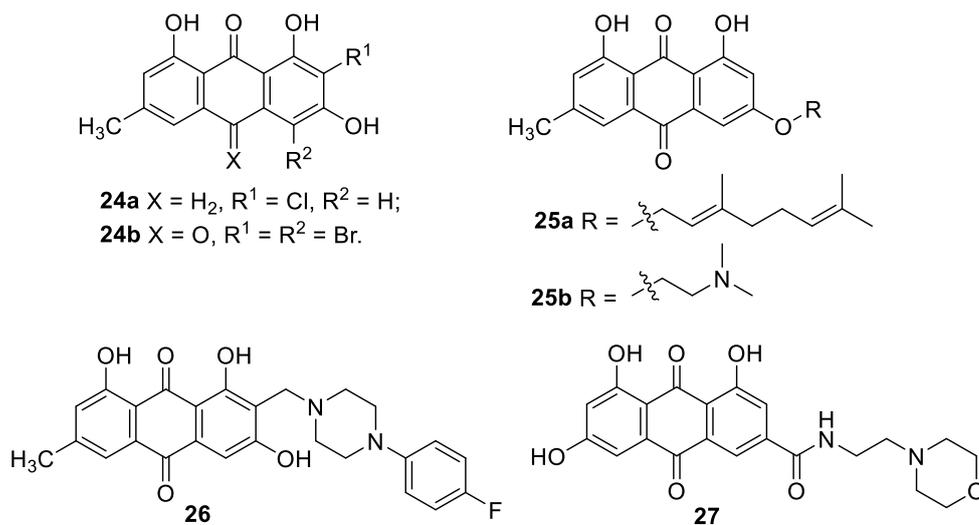


Рисунок 1.5 – Структуры противоопухолевых производных эмодина и гидроксидантрахинонов

Li и соавт. синтезировали новые производные антрахинона, которые они отнесли к аналогам эмодина, и изучили их действие на опухолевые клетки [70]. Антипролиферативные свойства всей серии вряд ли можно считать примечательными: наиболее активное соединение **28** (рисунок 1.6) демонстрирует значения $IC_{50} \geq 112$ мкМ, хотя и оказалось в 10 раз менее токсичным для неопухолевых эпителиальных клеток человека.

Morgan и соавт. провели скрининг 29 синтетических производных антрахинона, предоставленных Институтом биохимии растений Лейбница, которые были получены на основе природных антрахинонов [71]. Вещества обладали весьма разнообразным строением и широким диапазоном антипролиферативной активности в отношении опухолевых клеток РС3 ($IC_{50} = 4.65 - 100$ мкМ). Работа в основном охватывает механистические аспекты цитотоксического действия соединения-лидера **29** (рисунок 1.6), которое реализуется через апоптоз за счет активации каспаз и нарушение баланса

АФК/АФА и NO, а главное, не связано с ингибированием топo1. К сожалению, влияние отдельных заместителей на активность осталось вне фокуса исследований.

Введение в молекулу 2-гидроксиантрахинона остатков жирных кислот приводит к неожиданно высокой цитостатической активности, которая, однако, сильно зависит от культуры опухолевых клеток [72]. В отношении клеток карциномы кишки человека Colo-205 2-октаноилоксиантрахинон (**30**, рисунок 1.6) продемонстрировал феноменально высокую величину $GI_{50} = 0.2$ нМ, а увеличение длины жирной кислоты на каждые две метиленовые группы вызывает снижение активности на порядок. Такая закономерность нарушается при переходе к клеткам рака молочной железы MCF-7, где активны только производные 2-гидроксиантрахинона, ацилированные C₆- и C₁₂-кислотами. Интересно, что ни одно из полученных 2-ацилоксиантрахинонов абсолютно не действовало ($GI_{50} > 100$ мкМ) на линию клеток карциномы кишки HT-29. К сожалению, другие работы, подтверждающие или опровергающие перспективы производных 2-ацилоксиантрахинона пока не были опубликованы.

Аминопроизводное *O*-триметилэмодин **31** (рисунок 1.6) продемонстрировало примечательное действие на опухолевые клетки с МЛУ. Несмотря на отсутствие цитотоксичности для клеток линии K562/Dox в концентрации 20 мкМ соединение **31** подавляло экспрессию Pgp и генерировало нетоксичное количество АФК [73]. Кроме того, антрахинон **31** ингибировал как внеклеточную сигнал-регулируемую киназу ERK1/2, так и протеинкиназу JNK. Эта работа является одним из немногочисленных примеров потенциала создания на основе антрахинонов ингибиторов Pgp и средств, преодолевающих механизмы МЛУ.

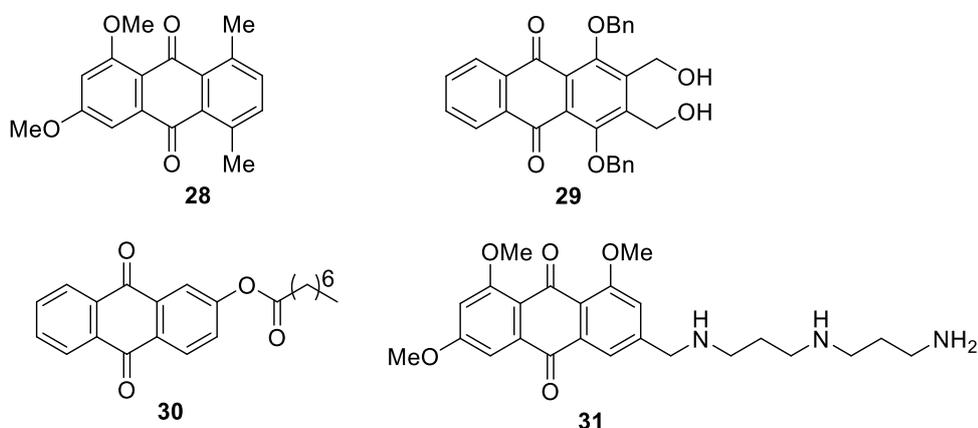


Рисунок 1.6 – Структуры противоопухолевых алкокси- и ацилоксиантрахинонов

Синтез производных алоэ-эмолина, содержащих кватернизованную аминогруппу в различных положениях ядра антрахинона – другой интересный пример поиска противоопухолевых веществ на основе этого природного антрахинона. Shao и Wang обнаружили, что введение алкильных цепей C₁-C₄ с концевыми четвертичными аммонийными группами приводит к повышению антипролиферативной активности по сравнению с исходной структурой [74, 75]. Изучение роли длины цепи алкильных заместителей при аминогруппе показало, что наилучшей активностью (IC₅₀ = 2.1÷8.0 мкМ) в отношении линий клеток HepG2, BGC, AGS обладают производные, содержащие ди(*n*-октил)метиламин, *n*-октил- и *n*-нонилметиламин, независимо от положения самой боковой цепи (антрахиноны **32-34**, рисунок 1.7). Следует отметить, что производные алоэ-эмолина, замещенные в 1- и 8-положениях, были протестированы в виде смеси **32**, которую авторы не смогли разделить [75]. Все три типа производных **32-34** продемонстрировали значительную противоопухолевую активность в дозах 10-25 мг/кг, снижая рост ксенотрансплантатов карциномы печени H22 на 46-52%. В недавней работе показано [76], что производное **33** преимущественно накапливается в митохондриях, значительно увеличивает уровень АФК и митохондриальный потенциал, а также индуцирует каспаза-3-зависимый апоптоз.

Синтезирована серия производных хинизарина, содержащих четвертичные аммониевые и фосфониевые соли, а также тиомочевинную группу, и протестировано их действие на опухолевые клетки [77]. Большинство новых соединений способно ингибировать пролиферацию клеток лейкоза, а одно из соединений-лидеров **35** (рисунок 1.7) показало хорошую активность на клетках различных линий со значениями IC₅₀ в диапазоне от 0.9 до 10.9 мкМ. Соединение **35** ингибировало рост клеток Molt-4 и Jurkat дозозависимым образом и приводило к выраженной остановке фазы G₀/G₁ клеточного цикла. Обработка опухолевых клеток антрахиноном **35** способствовала увеличению уровня АФК и вызывала каспаза-3-зависимый апоптоз.

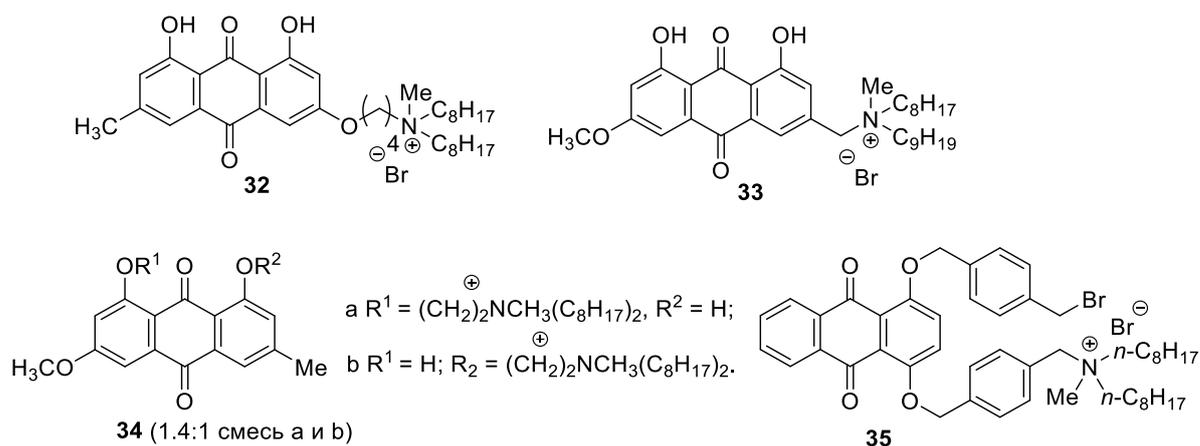


Рисунок 1.7 – Структуры кватернизованных аминопроизводных антрахинона

В 2013 году Фридман и соавторы запатентовали новые гликозилированные производные алоэ-эмодина и охарактеризовали их противоопухолевые свойства [78]. Антипролиферативный потенциал соединения **36** (рисунок 1.8), содержащего фрагмент акозамина (4-эпи-даунозамина) в 3-положении, превосходил доксорубицин в клеточных линиях OVCAR-3, MCF-7, SKOV3 и NCI/ADR-RES [79]. Ингибирование роста клеток рака яичников NCI/ADR-RES производным **36** указывает на способность преодолевать Pgp-опосредованный эффлюкс лекарственных препаратов из клеток. С другой стороны, соединение на основе хинизарина **37** оказалось менее активным в отношении линий SKOV3, DA3 и ES2, чем вещество **36**. Удивительно, но при сходстве структуры, антрахиноны **36** и **37** в отличие от доксорубицина не накапливались в цитоплазме или в ядре. Эксперименты методами конфокальной микроскопии показали, что основная часть этих соединений (67-85%) была локализована в лизосомах, добавляя еще один уровень сложности в механизм противоопухолевой активности антрахинонов [80].

L-Рамнопиранозиды антрахинонов также продемонстрировали многообещающую цитотоксическую активность [81]. В частности, производное реина **38** (рисунок 1.8), содержащее дисахаридный фрагмент в 3-положении, блокировало рост опухолевых клеточных линий A549, HepG2, OVCAR-3, HeLa, K562 и SGC-790 в низких микромолярных концентрациях. Соединение **38** вызывает дозозависимую экспрессию проапоптотических факторов и гибель клеток.

Zheng и др. выделили пять новых биологически активных димеров на основе антрахинона, продуцируемых грибом *Alternaria* sp. [82]. Производное **39** (рисунок 1.8) проявляет цитотоксический эффект на клетках карциномы простаты PC3 и карциномы толстой кишки HCT116 с величинами $IC_{50} = 6.4$ мкМ и 8.6 мкМ, соответственно.

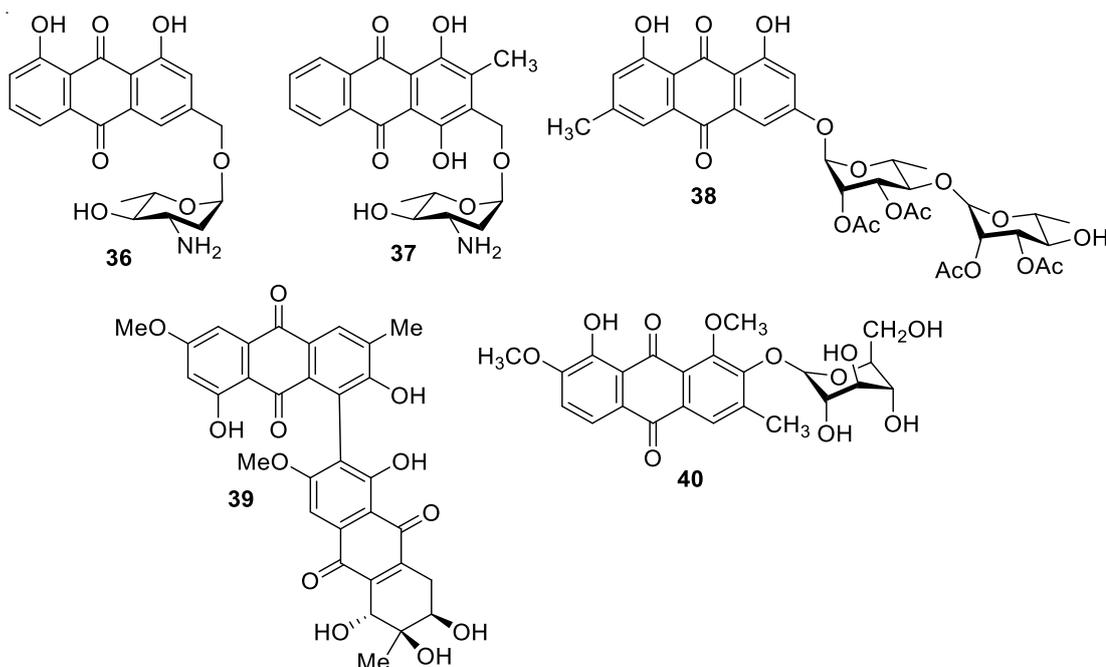


Рисунок 1.8 – Различные противоопухолевые производные гидроксIANтрахинона

Другим новым производным антрацен-9,10-диона, выделенным наряду с семью известными хинонами из семян *Cassia obtusifolia*, является 8-гидрокси-3-метил-1,7-диметоксIANтрацен-9,10-дион-2-O- β -D-глюкопИнанозид (**40**, рисунок 1.8) [83]. Это соединение продемонстрировало высокую (сравнимую с цисплатином) антипролиферативную активность против клеточных линий HCT116 и A549.

Lei и соавт. запатентовали новый класс ингибиторов ангиогенеза на основе 2-замещенных 3,5,6-триметилпИразинов, ряд из которых получен с использованием производных антрахинона [84]. Исследование эффекта конъюгации эмодаина и реина с 3,5,6-триметилпИразином на ангиогенез в опухолевых тканях показал, что соединение **41** (рисунок 1.9) в умеренной степени (29-36%) блокируют развитие кровеносных сосудов. Также в патенте содержится информация о том, что соединение **41** в концентрации 20 мкг/мл подавляет рост клеток карциномы печени Bel-7402 на 67%. Авторы также показали, что фрагмент антрахинона может быть заменен на различные производные стероидов, куркумина и др. Таким образом, представленные в патенте данные не позволяют в полной мере оценить роль антрахинона в противоопухолевых свойствах и говорить о перспективах разработки на его основе новых ингибиторов ангиогенеза.

Уао и сотр. синтезировали серию реин-содержащих α -аминофосфонатов и оценили противоопухолевые свойства нового хемотипа [85]. Гипотеза о том, что введение N-C-P фрагмента улучшает биологический профиль реина (**5**) [86] была использована в качестве отправной идеи. Однако конъюгация реина (**5**) с α -амино- α -арилфосфонатами не усилила антипролиферативную активность. Наиболее активные соединения **42a,b** (рисунок 1.9) подавляли рост клеток HCT116 при микромолярных концентрациях, тогда как IC_{50} других соединений серии составляли $30 \div 70$ мкМ (клетки HepG2, CNE, Spca-2 и HeLa). Предполагаемый механизм противоопухолевого эффекта связан с интеркаляцией в ДНК и индукцией апоптоза через активацию каспазы 3. Несмотря на умеренную цитотоксичность производного **42a**, авторы считают перспективным дальнейший SAR-анализ антрахинонов, содержащих N-C-P фрагмент.

Более удачным примером стала трансформация карбоксильной группы реина (**5**) путем перегруппировки Курциуса в аминогруппу и дальнейший синтез на ее основе ряда амидов [87]. Скрининг антипролиферативной активности показал, что производные **43a-c** (рисунок 1.9) блокируют рост клеток MOLT4 и HeLa в концентрациях $0.6 \div 6.1$ мкМ.

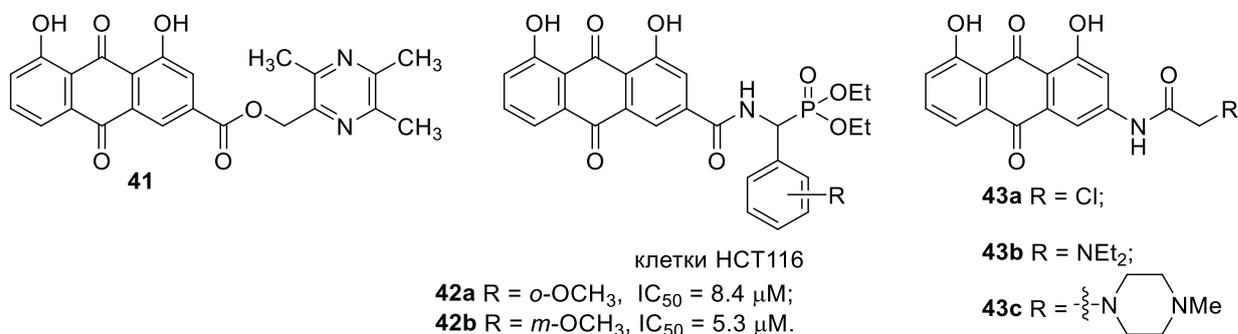


Рисунок 1.9 – Противоопухолевые производные реина

Интересные детали механизма установлены для *O,O*-добензильного производного этаноламида реина **44** (рисунок 1.10) – низкомолекулярного соединения, вызывающего гибель опухолевых клеток за счет активации параптоза [88]. Параптоз представляет собой менее распространенный тип запрограммированной гибели клеток, морфологически отличный от апоптоза и некроза. Известно, что некоторые противоопухолевые препараты не могут уничтожить злокачественные клетки с нарушенными путями апоптоза; параптоз может стать альтернативным способом индукции гибели таких клеток и обеспечить новую потенциальную стратегию

химиотерапии рака. Наличие бензильных радикалов в составе реина является критичным для индукции параптоза, в то время как этаноламин хотя и является наиболее оптимальным элементом структуры на данный момент, все-таки может быть заменен, например, на гидроксигруппу или *N*-(2-гидроксиэтил)пиперазин без существенного снижения активности.

Оптимизация свойств природного антрахинона реина привела к разработке серии мультитаргетных гибридов с хиназолином [89]. На основе структуры представленного выше дибензилреинамида **44** и противоопухолевого препарата гефитиниба получены производные, ингибирующие активность EGFR киназы и вызывающие повреждения ДНК. Соединение-лидер **45** (рисунок 1.10) превосходит по цитотоксической активности в 10-40 раз и реин и гефитиниб. Исследования механизма действия показали, что гибрид **45** подавляет экспрессию и фосфорилирование протеинкиназы EGFR, повреждает ДНК, вызывая апоптоз клеток карциномы легкого A549. Поскольку известно, что мутации гена EGFR приводят к потере эффективности лучевой терапии, интересно отметить, что гибрид **45** усиливает чувствительность клеток A549 к ионизирующему излучению.

В ряду антрахинона обнаружены ингибиторы димеризации белков MDM2-MDM4, взаимодействие которых ведет к повышению уровня т.н. «стража генома» – белка p53, который выполняет функции супрессора опухолевых клеток. Одно из соединений лидеров – 1,8-дигидрокси-3-(2-хлорацетамидо)антрахинон (**46**, рисунок 1.10) подавлял рост опухолевых клеток лейкемии в низких микромолярных и субмикромолярных концентрациях преимущественно за счет нарушения взаимодействия MDM2-MDM4 [90]. Известно, что алкилирование гидроксигрупп производных антрациклиновых антибиотиков обычно сопровождается снижением антипролиферативной активности. В данном примере, напротив, алкилирование гидроксигрупп 3-(2-хлорацетамидо)-1,8-дигидроксиантрахинона (**46**) C₁-C₃-алкильными радикалами не только не снижает, но и даже потенцирует противоопухолевые свойства [91]. Тем не менее, недостаточная растворимость таких *O*-алкилированных соединений в водных средах, затрудняющая проведение полномасштабного тестирования *in vivo*, способствовала получению пролекарственных форм соединений этого ряда [92]. Введение аминокислотных остатков по C-концу, связанных с антрахиноном с использованием этиленгликолевого линкера, позволило получить серию водорастворимых производных, которые легко

гидролизуются до исходной структуры. Так, например, производное **47** (рисунок 1.10), содержащее остатки валина в боковых цепях, относительно устойчиво при pH=7.4 ($t_{1/2}$ = 148 мин) и быстро гидролизуются при добавлении эстераз ($t_{1/2}$ = 25 мин), демонстрируя высокую цитотоксичность IC_{50} = 1.08 мкМ на клетках EU-1.

С целью развития исследований при поиске ингибиторов димеризации белков MDM2-MDM4 была синтезирована серия соединений, в которой 1,8-гидроксигруппы антрахинона **46** были трансформированы в алкилоксигруппы, а хлорацетильный фрагмент заменен на 1-оксопропильный, 1-оксопрепильный или этиленсульфонильный остаток [93]. Эксперименты с вестерн-блоттингом доказали способность производного **48** (рисунок 1.10) с наибольшей антипролиферативной активностью (IC_{50} = 0.19 мкМ, клетки EU-1) подавлять экспрессию MDM2 и активировать белок p53 в клетках EU-1 в зависимости от времени и концентрации.

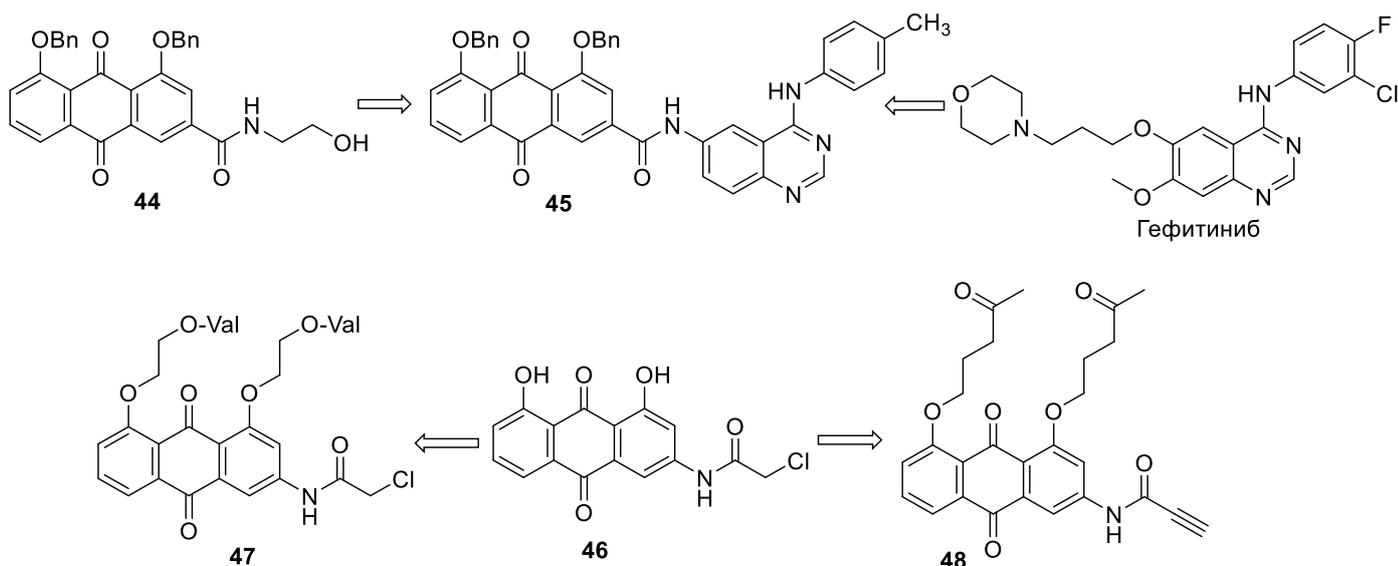


Рисунок 1.10 – Противоопухолевые алкоксипроизводные реина

Для исследования связи между структурой и цитотоксической активностью, Saha и соавт. синтезировали и изучили свойства новых производных дамнакантала (3-гидрокси-1-метокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбальдегид (**49**), рисунок 1.11) [94], который является мультикиназным ингибитором тирозин-киназ p56^{lck}, VEGFR-2, c-Met и киназы фокальной адгезии [95, 96]. МТТ тест на культурах опухолевых клеток (MCF7, MES-SA, MES-SA/DX5, DU145 и H460) показал, что практически все модификации (общая формула **50**, рисунок 1.11) существенно снижают активность исходного дамнакантала (IC_{50} = 11-26 мкМ) [97]. Исключением стало

соединение **51** (рисунок 1.11), для которого значения IC_{50} составили 2-8 мкМ. Примечательно, что действие антрахинона **51** преодолевает резистентность клеток MES-SA/DX5 ($RI = 1$). Интересно, что в другой работе исходный дамнакантал (**49**) оказался более активным, чем производное **51** (включая тесты на линии MCF7), которое, однако, среди аналогов также является наиболее перспективным [98]. К сожалению, действие новых производных дамнакантала **50** в отношении протеинкиназ в обеих работах не рассматривается. Противоопухолевая эффективность дамнакантала (**49**) была доказана на ксенографтах колоректальной аденокарциномы: в дозе 20 мг/кг при пероральном введении дамнакантал превосходил препарат сравнения 5-фторурацил [99]. Острая токсичность соединения **49** при указанном способе введения составила 2.5 г/кг, что говорит о высоком терапевтическом индексе.

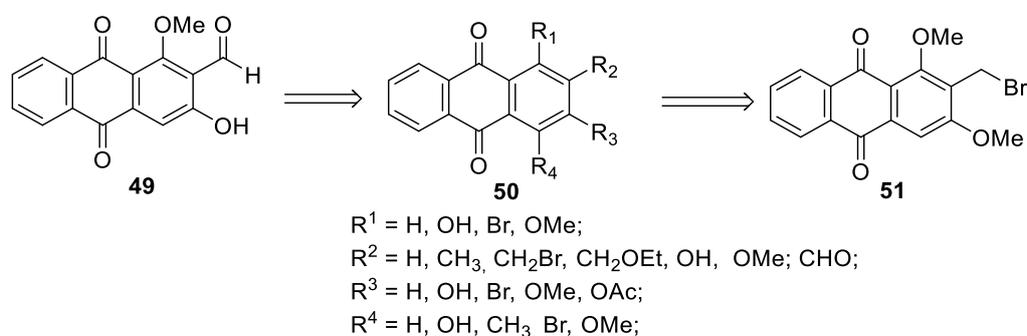


Рисунок 1.11 – Дамнакантал (**49**) и его новые производные

Производные антрахинона, содержащие помимо гидрокси- и алкоксигрупп меркапто- и/или аминогруппы, также проявляют ценные противоопухолевые свойства. Один из примеров таких соединений был обнаружен при химической модификации производных реина. Yang и соавт. показали, что введение арильных и гетероарильных заместителей в положение 3 практически не влияет на цитотоксические свойства 1,8-дигидроксиантрахинона [100]. Вместе с тем, введение фенилсульфидного фрагмента в 1,8-дигидроксиантрахинон дало соединение **52** (рисунок 1.12), способное эффективно подавлять рост опухолевых клеток ($IC_{50} = 1.4$ и 3.4 мкМ на линиях MOLT4 и HeLa) и сделало его наиболее активным среди 3-замещенных аналогов реина.

Проводя исследования возможности прямого аминирования в β -положение производных антрахинона действием алкиламинов и $PhI(OAc)_2$, ученые из Малайзии опубликовали данные о цитотоксической активности некоторых новых соединений. В частности, антрахиноны **53**, **54** (рисунок 1.12) показали высокую антипролиферативную

активность в отношении клеток рака молочной железы MFC7 и клеток карциномы печени Hep-G2 [101].

Попытки преодолеть резистентность опухолевых клеток, индуцируемую доксорубицином, привели Sangthong и соавт. к синтезу 1-амино-4-тозилоксиянтрахинонов [102]. Соединения **55a-c** (рисунок 1.12) проявили значительную активность ($IC_{50} = 0.5 \div 3.0$ мкМ) в отношении ряда линий опухолевых клеток, в том числе резистентной к доксорубицину линии NCI/ADR-RES ($IC_{50} = 0.8$ мкМ и >20 для соединения **55b** и Dox (**1**), соответственно). Механизм действия веществ не был изучен в достаточной степени, однако, показано, что цитотоксичность не связана с изменением уровня АФК.

Фермент фосфоглицератмутаза 1 (PGAM1) координирует гликолиз, пентозофосфатный путь и синтез серина, способствуя росту опухолевых клеток через регуляцию уровня субстрата (3-фосфоглицерата) и продукта (2-фосфоглицерата). Взяв за основу структуру ранее описанного ингибитора, исследователи разработали ряд производных антрахинона **56** в качестве новых аллостерических ингибиторов PGAM1 [103]. Авторы работы получили совместную кристаллическую структуру PGAM1 и ингибитора **56a** (рисунок 1.12), продемонстрировав, что ингибитор расположен в новом аллостерическом сайте. Соединение **56b**, ингибирующее PGAM1 со значениями $IC_{50} = 0.25$ и 5 мкМ в ферментативном и клеточном тестах было выбрано для дальнейшего изучения. Антрахинон **56b** в дозе 100 мг/кг показал хорошую эффективность, приведя к торможению роста опухоли (ТРО) на $\sim 60\%$ ксенотрансплантатов H1299 при подкожном введении. Впоследствии была синтезирована расширенная серия соединений, содержащих различные замещенные арилсульфамиды, большинство из которых показало величины $IC_{50} < 1$ мкМ в отношении PGAM1. Так, 4-(пирролидин-1-ил)фенилпроизводное **56c** существенно подавляло пролиферацию различных клеток аденокарциномы поджелудочной железы PDAC за счет снижения уровня гликолиза и митохондриального дыхания, которые коррелировали со снижением экспрессии PGAM1 [104]. Соединение **56c** также продемонстрировало противоопухолевый эффект *in vivo* в отношении аденокарциномы поджелудочной железы, превосходя действие гемцитабина. Параллельно было показано, что алкилирование производных этого класса (например, **56a**) по атому азота сульфамидной группы и гидроксигруппам существенно снижает активность, что говорит о важности этих структурных элементов [105]. Перечисленные

работы подтверждают, что PGAM1 может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для лечения рака, а производные антрахинона могут быть перспективной основой для дальнейшего дизайна новых противоопухолевых веществ, действующих на PGAM1.

Awasthi и соавт. получили серию соединений, в которой 1-аминоантрахинон ацилирован сульфонидами глицина или β -аланина [106]. Примечательно, что соединение **57** (рисунок 1.12), содержащее бензолсульфонамидный заместитель, превзошло по уровню антипролиферативной активности митоксантрон ($IC_{50} = 1.01$ и 2.5 мкг/мл, соответственно), вызывая накопление популяции клеток в фазе G_0/G_1 клеточного цикла. Хотя результаты этого исследования вызывают некоторые сомнения, в нем, во-первых, приведён пример новой фармакофорной группы боковых цепей антрахинонов, а во-вторых, описанные данные свидетельствуют о том, что даже одной боковой цепи у производных антрахинона может быть достаточно для высокой антипролиферативной активности.

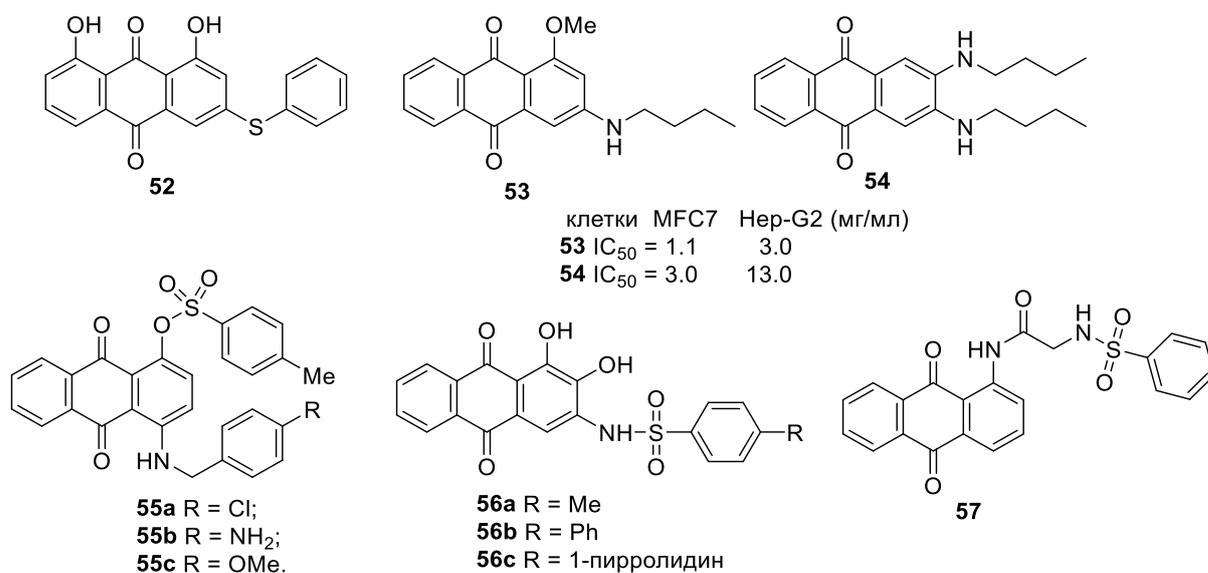


Рисунок 1.12 – Гидрокси-, amino- и меркаптозамещенные антрацен-9,10-дионы с антипролиферативным действием

Антрахиноны, содержащие в *peri*-положениях циклические амины, неожиданно проявили перспективные противоопухолевые свойства. Например, 1-(пиперидин-1-ил)антрахинон (**58**, рисунок 1.13) демонстрирует низкие микромолярные значения IC_{50} в отношении клеток лейкоза HL-60 и карциномы кишки LoVo [107]. Несмотря на то, что соединение **58** в 16 и 55 раз менее активно, чем доксорубин и митоксантрон,

соответственно, оно преодолевало резистентность опухолевых клеток, наблюдаемую к обоим перечисленным химиотерапевтическим препаратам ($RI = 0.7$). Введение второго остатка пиперидина в положение 4 и, особенно, в положения 5 и 8 антрахинона **58** снижает цитотоксическую активность.

Включение в молекулу 2-аминоантрахинона *N*-гетероциклилметильного фрагмента способно придать производным высокую антипролиферативную активность [108]. В частности, 2-(имидазол-1-ил)метиламиноантрахинон **59** (рисунок 1.13) и его триазольный аналог ингибируют рост клеток РС3 в субмикромольных концентрациях. В дальнейшем авторами предполагается синтез расширенной серии производных, содержащих иные гетероциклы, и изучение аспектов механизма действия.

Комбинация замещенного β -лактамного цикла с ядром антрахинона представляет собой сравнительно новое направление химических модификаций и положительно сказывается на антипролиферативной активности [109]. Синтез серии из 34 соединений и скрининг на различных культурах опухолевых клеток (например, MCF7, HCT116, РС3 и др.) позволил идентифицировать вещества (например, соединение **60**, рисунок 1.13), обладающие цитотоксическим действием на уровне доксорубина. Показано, что электронодонорные группы (NMe_2 , OMe) в положении 4 фенильного кольца усиливают активность, а их замена на электроноакцепторы (NO_2 , Cl), наоборот, снижает противоопухолевые свойства. Несмотря на отсутствие деталей о механизме действия, гибриды антрахинона с β -лактамами представляют несомненный интерес для дальнейшей оптимизации структуры.

Получен ряд *N*1-(антрахинон-2-ил)амидразонов пировиноградной кислоты, содержащих фрагмент пиперазина [110]. Антипролиферативная активность некоторых производных, например, соединения **61** (рисунок 1.13), сопоставима с доксорубином на клетках линии K562 и в 15 раз ниже для неопухолевых фибробластов. *N*-Гидроксиэтильный фрагмент в остатке пиперазина может быть заменен на атом водорода без потери активности, в то время как *N*-алкилирование, *N*-арилирование пиперазина, а также его замена на морфолин и тиоморфолин в разной степени снижают цитотоксические свойства этого класса производных.

Скрининг небольшой библиотеки антрахинонов на наличие способности ингибировать ДНК метилтрансферазу 1 (DNMT1) позволил идентифицировать два производных, в которых 2-аминоантрахинон ацилирован по атому азота замещенными

бензойными кислотами [111]. Известно, что нарушение нормального алгоритма метилирования ДНК метилтрансферазами играет роль в возникновении и прогрессировании многих видов рака. Соединение **62** (рисунок 1.13) имеет ДНК-конкурентный механизм действия и проявляют умеренную селективность в отношении DNMT1 по сравнению с DNMT3а, однако данные о действии веществ на опухолевые клетки не приводятся. Эта публикация представляет новую мишень производных антрахинонов и указывают на то, что антрахинон может служить молекулярным скаффолдом для разработки специфичных ингибиторов DNMT1.

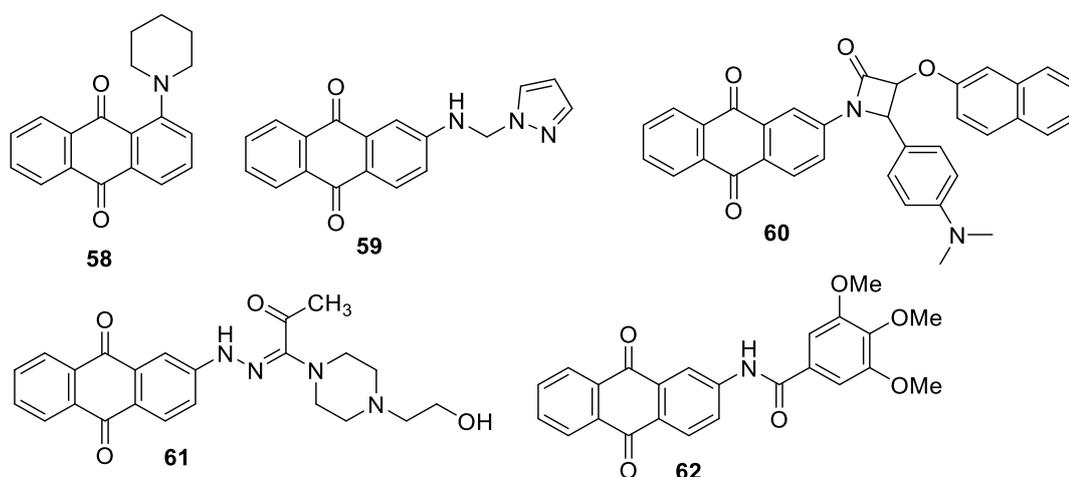


Рисунок 1.13 – Аминозамещенные антрахиноны с антипролиферативным действием

Группа H.-S. Huang внесла значительный вклад в исследование производных диаминоантрахинона в качестве потенциальных противоопухолевых соединений. В частности, они провели SAR-анализ в ряду антрахинонов, содержащих ациламинозаместители в различных положениях ядра. Получена и запатентована серия асимметричных ацильных производных 1,2-диаминоантрахинона **63** (рисунок 1.14) и исследована их цитотоксичность и способность ингибировать теломеразу [112]. Ряд соединений, перечисленных в этом патенте, продемонстрировал хороший антипролиферативный эффект: вещества **64** и **65** показали микромолярную активность в отношении большинства клеточных линий в скрининге на 60 линиях опухолевых клеток человека NCI-60 ($GI_{50} = 0.83 \div 13.2$ мкМ). Ингибирование теломеразы представленными веществами (TRAP-тест) было умеренным (>10 мкМ) [113].

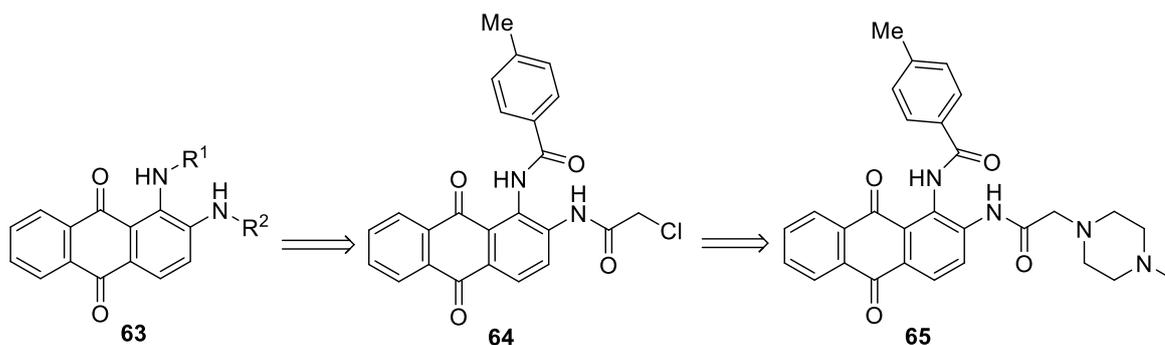


Рисунок 1.14 – Асимметричные ацильные производные 1,2-диаминоантрахинона

В дальнейшем группой Н.-S. Huang были получены серии производных 1,4-, 1,5-, 2,6-, 2,7-диаминоантрахинонов, а авторские права на все четыре хемотипа были защищены двумя патентами [114, 115]. Предварительный скрининг показал широкий диапазон цитотоксичности ($IC_{50} = 1 \div 50$ мкМ) и более значимое ингибирование теломеразы ($1 \div 10$ мкМ), по сравнению с антрахинонами **64** и **65**. На рисунке 1.15 представлены наиболее активные производные **66-69**, относящиеся к каждому классу таких соединений, которые продемонстрировали высокую активность в скрининге на панели линий опухолевых клеток человека NCI-60. Анализ структуры соединений показывает, что для потенцирования противоопухолевых свойств в боковых цепях необходимо наличие концевой алкилированной аминогруппы. Впоследствии авторы опубликовали детали исследования [116, 117].

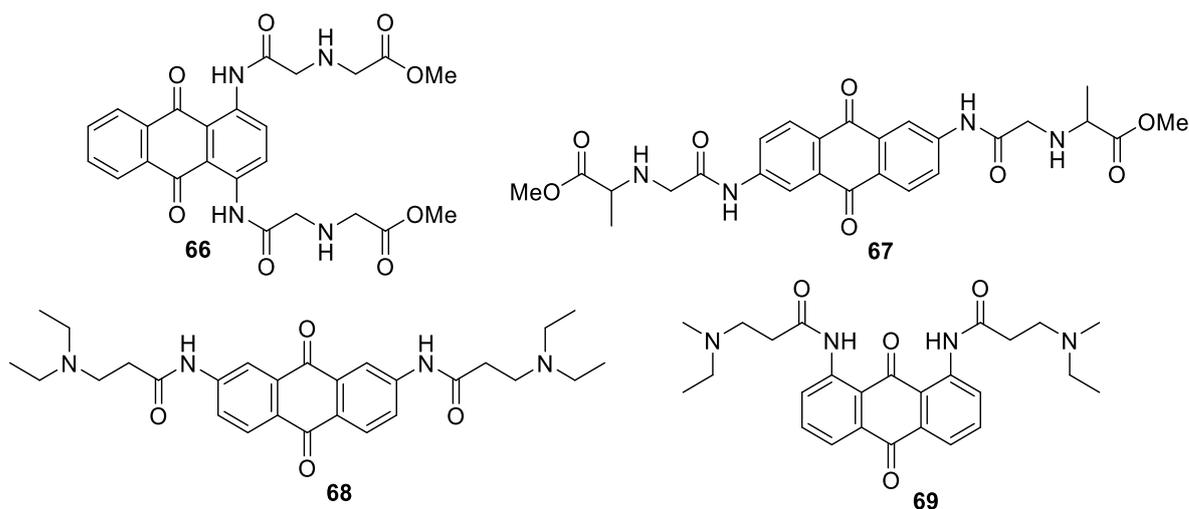


Рисунок 1.15 – Наиболее активные ацильные производные 1,4-, 1,5-, 2,6-, 2,7-диаминоантрахинона

Zagotto и соавт. разработали селективные лиганды G-квадруплексов на основе диаминоантрахинонов. Установлено, что комбинация в боковых цепях основных аминокислот (Lys) и аминокислот, содержащих гидрофобный фрагмент (Phe), придает соединениям высокое сродство к четырехцепочечным элементам ДНК. Лидерное соединение **70** (рисунок 1.16) обладает низкой цитотоксической активностью, но эффективно стимулирует старение опухолевых клеток [118]. Авторам предстоит выяснить, изменяет ли состаренный фенотип ответ клеток на химиотерапию.

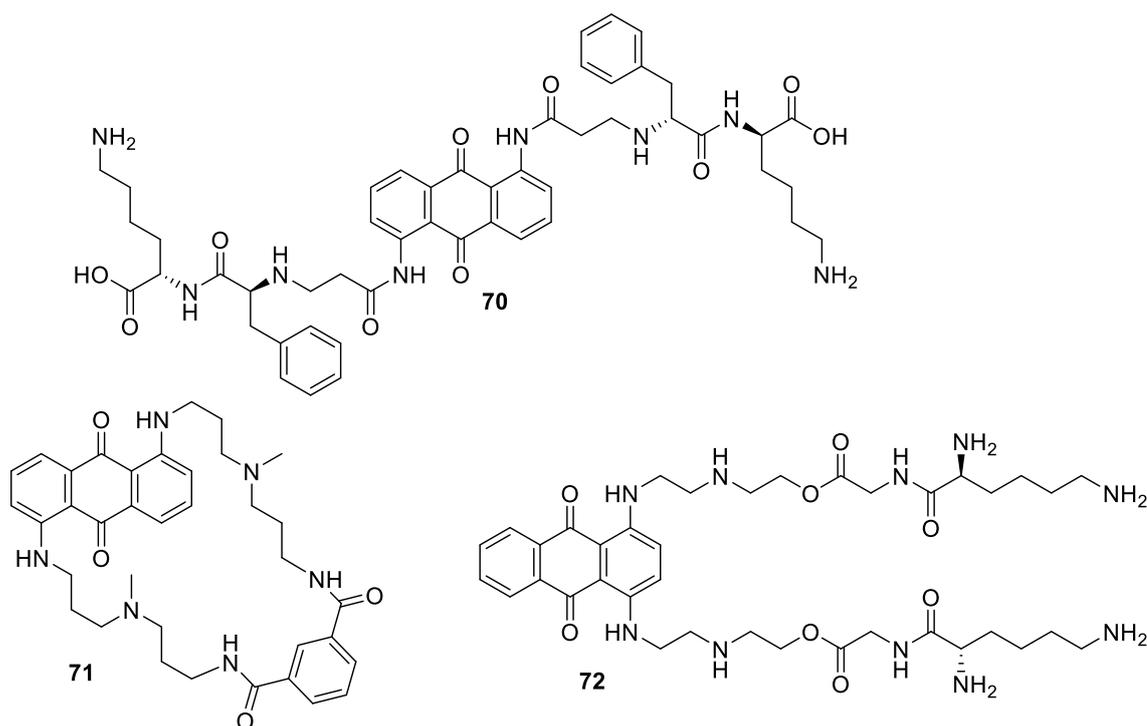


Рисунок 1.16 – Лиганды G-квадруплексов на основе 1,4- и 1,5-диаминоантрахинонов

Структура циклических производных 1,5-диаминоантрахинона была оптимизирована для создания G4-направленных противоопухолевых соединений [119]. Соединение-лидер **71** (рисунок 1.16), в котором боковые цепи в положениях 1 и 5 антрахинона связаны через фрагмент изофталевой кислоты, обладает сильнейшей в серии способностью распознавания и стабилизации теломерного G-квадруплекса *in vitro*. Было подтверждено, что антрахинон **71** избирательно связывается с G-квадруплексными структурами *in cellulo*, ингибируя пролиферацию опухолевых клеток, что коррелирует со снижением уровня экспрессии теломеразы и активацией апоптоза. В дозе 3 мкМ/кг лиганд **71** ингибировал рост ксенографтов карциномы языка SAS так же эффективно, как и препарат сравнения цисплатин в дозе 30 мкМ/кг, однако не вызывал

потери веса лабораторных животных и других явных токсических эффектов. Согласно расчетной молекулярной модели, когда лиганд **71** связывается с верхней тетрадой теломерного квадруплекса, циклическая боковая цепь служит карманом для вставки аденина боковой петли олигонуклеотида, а бензамидный фрагмент образует водородную связь с азотистым основанием, повышая аффинность связывания.

Продолжаются попытки оптимизации структуры противоопухолевых производных 1,4-диаминоантрахинона – митоксантрона и аметантрона, и в частности, их боковых цепей. Производные аметантрона, ацилированного по атомам кислорода боковых цепей аминокислотами (например, производное **72**, рисунок 1.16), продемонстрировали высокое сродство к G-богатым последовательностям ДНК, не проявляя значительного цитотоксического эффекта, которым обладает исходный аметантрон [120]. Исследование носит скорее теоретический интерес и является очередным примером, подтверждающим, что модификация боковых цепей антрахинона существенным образом влияет на селективность взаимодействия с дуплексом/G-квадруплексом нуклеиновых кислот.

Mansour и др. обнаружили, что удлинение линкерного участка боковых цепей антрацендионов приводит к большей гибкости терминального первичного амина и более высокому сродству к дуплексной ДНК [121]. Замена исходных боковых цепей в митоксантроне на *N*-(5-аминопентил)аминогруппы (антрахинон **73**, рисунок 1.17) повысила стабильность комплексов лиганд-ДНК более, чем в 100 раз по сравнению с митоксантроном. Тем не менее, антипролиферативное действие лиганда **73** резко снизилась (в 10-, 100- и 500 раз по отношению к митоксантрону) на клеточных культурах РС-3, MFC-7 и HL-60, соответственно.

Согласно гипотезе одной из научных групп введение липофильных бифункциональных заместителей усиливает противоопухолевые свойства соединений за счет их лучшего проникновения в клетку [122]. В результате синтеза и оценки серии производных 1,4-диаминоантрахинона на нескольких культурах опухолевых клеток было продемонстрировано, что большая часть веществ превосходит митоксантрон, а наилучший представитель – соединение **74** (рисунок 1.17) в 10 раз более активно. Авторы показали, что *a*) алифатические радикалы на терминальном атоме азота дают большую активность, чем ароматические и бензильные; *б*) использование аминогруппы

для связывания ядра антрахинона с боковым радикалом более выгодно, чем через атом кислорода (эфирная связь). Однако, стоит отметить, что в данной работе описаны аномально высокие значения IC_{50} для митоксантрона даже при 24 ч инкубации.

Производные 1,4,5,8-тетрааминоантрахинона (общая формула **75**, рисунок 1.17) с различной структурой линкерных фрагментов (L) и терминальных аминогрупп (R) запатентованы в качестве противоопухолевых средств [123]. В работе приведены данные МТТ-теста только для отдельных соединений, поэтому полноценная интерпретация SAR затруднена. Стоит отметить, что соединение **76** продемонстрировало высокую антипролиферативную активность, превосходящую митоксантрон (**8**) на клетках меланомы В16 и опухоли молочной железы В0Т-2.

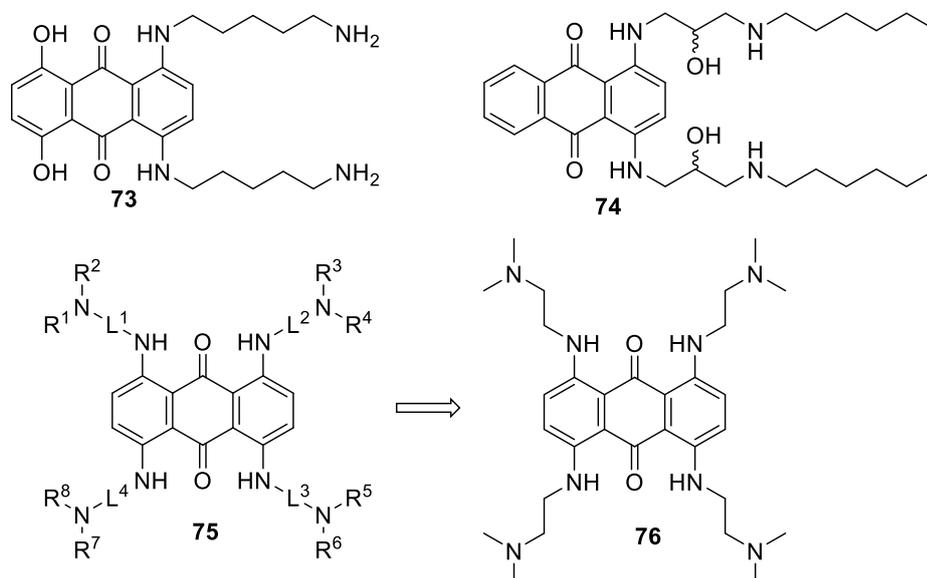


Рисунок 1.17 – Ди- и тетрааминозамещенные производные антрахинона

Jin и соавт. описали серию 2-(арил оксиметил)производных 1,4-диаминоантрахинона и их антипролиферативные свойства [124]. В зависимости от заместителя в бензольном кольце (соединения **77a-d**, рисунок 1.18) активность в отношении линии лимфолейкоза мыши P388 изменяется в интервале $ED_{50} = 0.7 \div 11.5$ мкг/мл, а наиболее активным является *para*-аминофенильное производное **77a**.

В ряду 1,4-диаминоантрахинонов обнаружены перспективные ингибиторы с-Met киназы [125]. Соединение **78** (рисунок 1.18) охарактеризовано как новый эффективный ингибитор с-Met ($IC_{50} = 9.5$ мкМ) и отобрано для дальнейшей оптимизации структуры. Родственный димер – производное **79** блокирует с-Met киназу с $IC_{50} = 1.2$ мкМ в бесклеточной тест-системе, а в концентрации 10 мкМ заметно снижает

фосфорилирование с-Met киназы в клетках A549. Интересно, что помимо соединений, представленных в этой работе, ингибирование с-Met киназы производными антрахинона описано только для дамнакантала (**49**, рисунок 1.11).

Для соединений с близкой структурой обнаружена способность блокировать работу *экто*-5'-нуклеотидазы (eN) [126]. Основная функция eN заключается в гидролизе аденозинмонофосфата до аденозина, завершающем каскад обмена нуклеотидов (таких как АТФ), которые, в свою очередь, являются внеклеточными сигнальными молекулами рецепторов P2. Фермент eN высоко экспрессируется в некоторых клеточных линиях меланомы и связан с метастазированием и возникновением МЛУ. Оптимизация структуры ингибиторов была начата с неселективного антагониста P2 рецепторов на основе антрахинона, а именно, активного синего красителя 2 (reactive blue 2). SAR анализ позволил авторам выявить антрахиноны **80** и **81** (рисунок 1.18), которые подавляли активность eN с величинами $K_i = 260$ нМ и 150 нМ, соответственно. При этом, в отличие от реактивного синего 2, производное **80** было в 150 раз более селективным для eN. Хотя полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибиторы eN не являются непосредственно цитотоксичными агентами, они могут оказывать противоопухолевое действие путем снижения выработки аденозина, тем самым активируя цитотоксические T-клетки и подавляя ангиогенез.

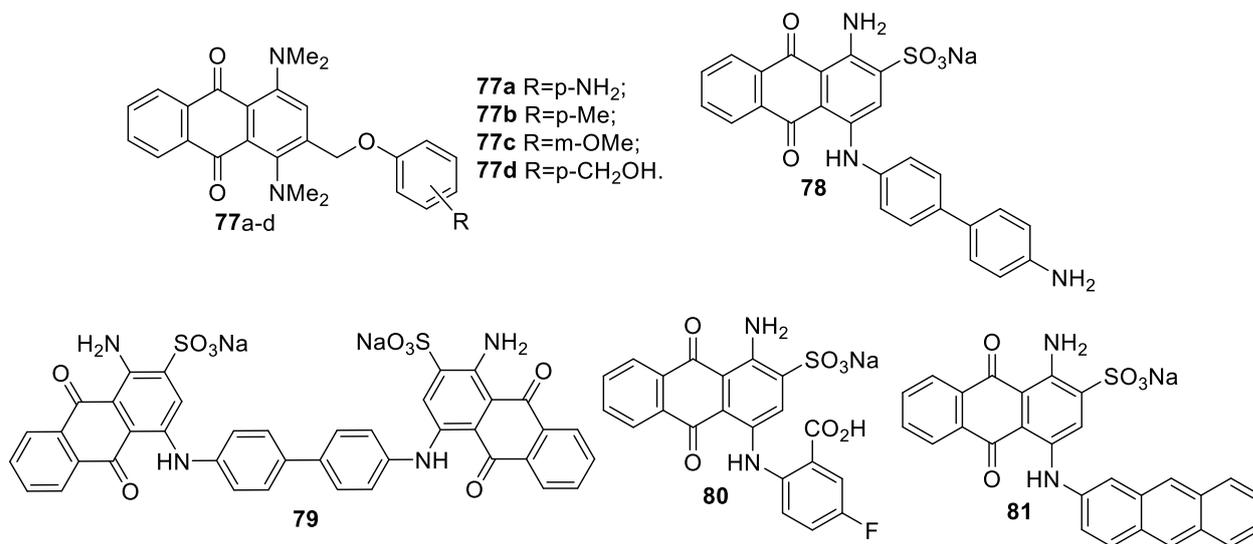


Рисунок 1.18 – 1,4-Диаминоантрахиноны – ингибиторы с-Met и *экто*-5'-нуклеотидазы

Группой Joksovic опубликован цикл работ по синтезу и исследованию цитотоксических характеристик гибридных производных 1-ацетилантрахинона **82** (рисунок 1.19) [127, 128, 129]. В ходе исследований было показано, что различные по

структуре производные, содержащие тиосемикарбазидную, иминогруппу или фрагмент дихалкона, ингибируют рост линий опухолевых клеток (HeLa, LS174, A549) в низких микромолярных концентрациях. Соединения-лидеры различных подклассов **83-85** (рисунок 1.19) оказались в среднем в 10 раз более токсичными для опухолевых клеток по сравнению с нормальными, что говорит о перспективах дальнейших исследований. Тем не менее, механизм действия на опухолевые клетки пока не выявлен: авторы полагают, что антипролиферативная активность соединений преимущественно связана действием на ДНК и активации каспаз-зависимого пути апоптоза.

Синтезирована и изучена серия из 23 новых антрахинон-халконовых гибридов, содержащих *N*-ариламидную группу [130]. Работа хорошо спланирована для поиска закономерностей SAR, что позволило выявить четкие корреляции между электронными свойствами и молекулярным объемом заместителей, равно как и их положением в арильном фрагменте. Обработка клеток K562 одним из наиболее цитотоксичных соединений (*o*-гидроксифенил-содержащий гибрид **86**, рисунок 1.19) вызывала снижение уровня экспрессии матриксных металлопротеиназ MMP2 и MMP9, а также протеинкиназы VEGF, что указывает на их антиинвазивное, антиметастатическое и антиангиогенное действие.

Получена и исследована антрахинон-2-гидроксамовая кислота **87**, которая продемонстрировала ингибирование деацилазы гистонов HDAC6 и селективность действия по отношению к другим изоформам HDAC от 16 до 1423 раз [131]. Кислота **87** (рисунок 1.19) подавляет деление клеток нейробластомы SH-SY5Y ($GI_{50} = 16$ мкМ) и на клеточном уровне блокирует деацилирующую способность HDAC6.

Проведена молекулярная гибридизация антрахинона с производными циклотрифосфазенов и исследованы цитотоксические характеристики новых соединений [132]. Продукт **88** (рисунок 1.19) взаимодействия 2-гидроксиметилантрахинона и соответствующего производного трициклотрифосфазена оказался более активным, чем исходные соединения и аналоги на основе 2-амино или 2-гидроксиантрахинона. Тем не менее, величины IC_{50} , полученные для нескольких культур опухолевых клеток, оказались умеренными (43.2, 37.4 и 98.7 мкМ для линий A549, H1299 и MeT-5A).

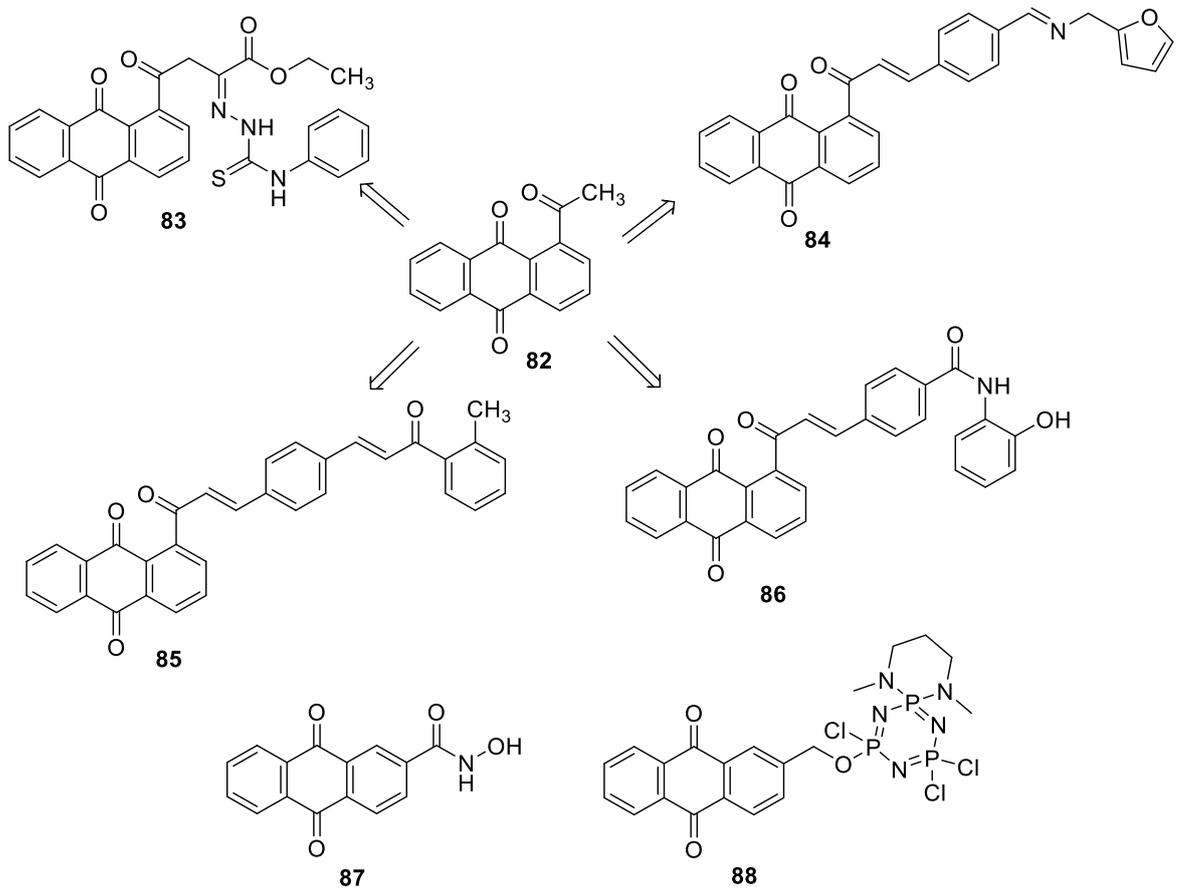


Рисунок 1.19 – Цитотоксические производные антрахинонов, содержащие фрагменты халкона, гидроксамовой кислоты и циклотрифосфазена

Mitra и соавт. разработали регио- и стереоселективный метод синтеза ангуциклин-С5-гликозидов [133], каркасная структура которых лежит в основе выделенного в 2010 году антибиотика майамицина (**89**, рисунок 1.20) [134]. Обнаружено, что майамицин (**89**) обладает перспективной цитотоксической активностью на восьми линиях опухолевых клеток, а также блокирует рост ряда резистентных штаммов бактерий. Скрининг цитотоксической активности новых производных показал, что родственные агликон **90** и гликозид **91** обладают близкой активностью и блокируют рост опухолевых клеток HT29, HeLa, MG63 в концентрациях 1-5 мкМ.

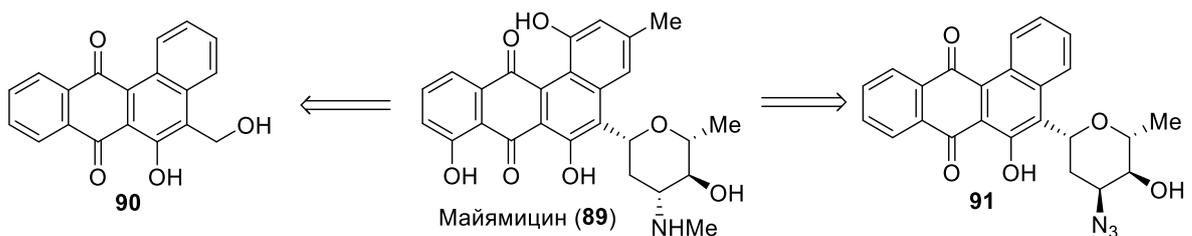


Рисунок 1.20 – Структура майамицина и его новых производных

Природные противоопухолевые эндииновые антибиотики являются одним из самых мощных классов цитотоксических агентов, известных на сегодняшний день. Структурный мотив 9- или 10-членного кольца эндиина играет главную роль в расщеплении двухцепочечной ДНК путем циклоароматизации Бергмана. Эндииновый фрагмент в составе производных антрахинона встречается в таких природных соединениях как динемидин А (**7**), унциаламидин (**92**), тианцимидин (**93**), янгпумидин А (**94**) и др. Nicolaou и соавт. разработали методы полного синтеза эндииновых антибиотиков унциаламицина, тианцимицина, янгпумидина А (рисунок 1.21) [135, 136], содержащих антрацен-9,10-дионовый фрагмент. В 2016 году группа запатентовала методы получения новых производных унциаламицина и их использования в качестве противоопухолевых агентов [137]. Анализ обеих работ показал, что введение аминотетильной группы в положения С7 или С8 значительно усиливало цитотоксичность для опухолевых клеток. В частности, соединение **95** (рисунок 1.21) ингибировало рост клеток H226, N87 и OVCAR3, а также резистентной сублинии OVCAR3/Adr в низких пикомолярных концентрациях, превосходя исходный антибиотик на 2 порядка. Другое производное **96**, содержащее атом фтора и метиламинотетильную группу в кольце, демонстрировало цитотоксичность на уровне 1 пМ. Точный механизм подобной экстремально высокой цитотоксичности этих соединений до конца не изучен. Относительно низкая химическая стабильность производных унциаламицина, содержащих С7- или С8-аминотетильный заместитель, позволяет предположить, что эта группа делает их склонными к циклоароматизации по Бергману и/или увеличивает их связывание с ДНК. Защита аминогруппы соединения **95** (например, с помощью *n*-аминобензоильной группы) привела к получению стабильного пролекарства **97**, которое может быть конъюгировано с антителами и использовано в стратегии противоопухолевого действия ADEPT. В 2023 году после более чем десятилетия исследований были впервые представлены положительные результаты разработки конъюгатов антител с антрахинон-содержащими эндиинами [138]. Конъюгаты производного тианцимицина с иммуноглобулином IgG1 продемонстрировали антиген-специфическую (анти-CD79b) цитотоксичность на уровне IC₅₀ = 2 нМ, реализующуюся через механизм расщепления ДНК.

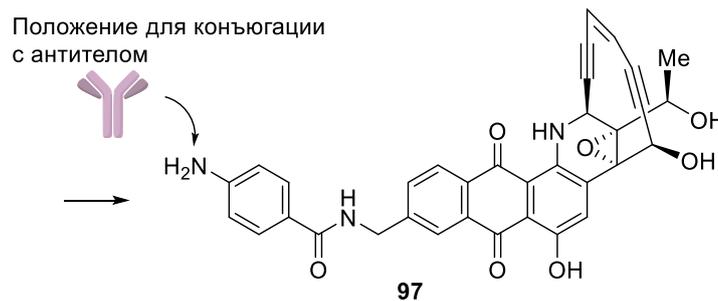
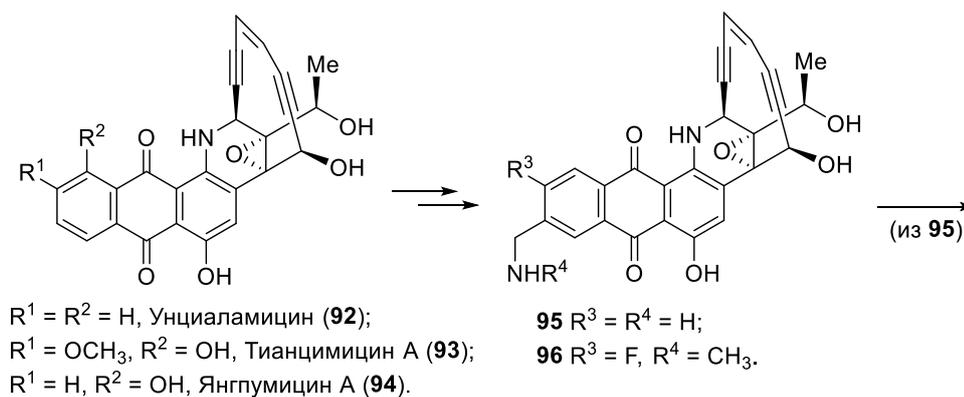


Рисунок 1.21 – Структура эндиновых антибиотиков и их новых производных

Компания Avalon Pharmaceuticals запатентовала широкий ряд полиароматических соединений, включая производные антрахинона (общая формула **98**, рисунок 1.22) в качестве противоопухолевых средств [139]. Так, ряд 2,6- и 2,7-бис(сульфамидо)производных антрахинона (например, соединение **99**) подавляет рост клеток линии HT-29 в концентрации менее 1 мкМ [140]. Аналоги, в которых карбонильные группы хинонового ядра модифицированы в оксимы, (производное **100**) также перспективны для разработки противоопухолевых препаратов, особенно для лечения колоректального рака, воздействующих на новые мишени опухолевого роста [141, 142]. В одной из последних работ [143] авторы показали, что производное диоксима антрацен-9,10-диона **100** является высокоактивным ингибитором как транскрипторной активности ($\text{IC}_{50} < 10 \text{ нМ}$), так и экспрессии β -катенина, блокируя Wnt/ β -катенин-сигнальный путь развития опухолевых клеток. Более того, соединение **100** показало ингибирование роста опухоли в дозе 10 мг/кг на ксенотрансплантатах колоректальной аденокарциномы человека Colo-205.

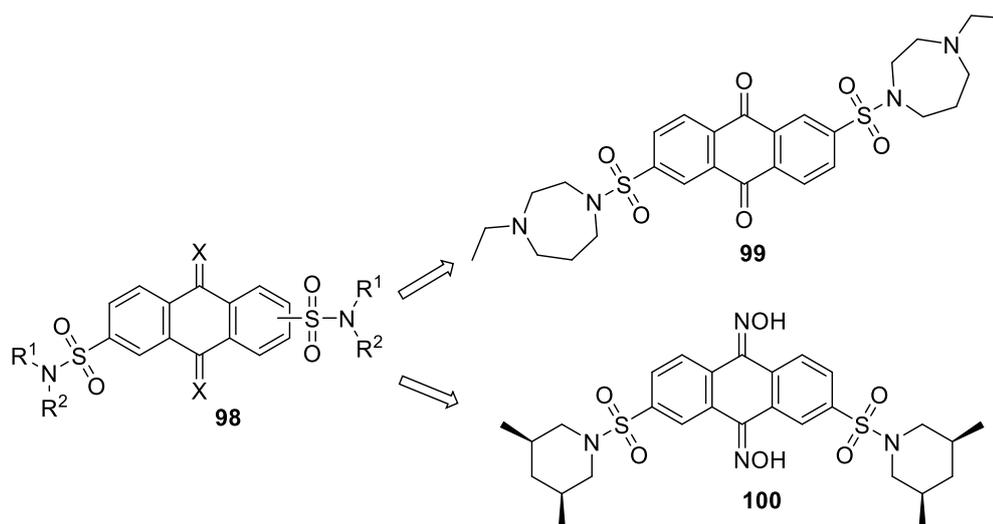


Рисунок 1.22 – Высокоактивные ингибиторы β -катенина на основе 2,6- и 2,7-бис(сульфамидо)антрахиноновых производных

Müller и соавт. разработали ингибиторы полимеризации тубулина на основе производных антрацен-9,10-диона и изучили влияние структуры на обнаруженные свойства (общая формула **101**, рисунок 1.23) [144, 145, 146, 147]. Фенилимино-10Н-антрацен-9-он **102** продемонстрировал субмикромольную цитотоксичность на панели линий опухолевых клеток, включая сублинии с МЛУ (K562, HeLa, SKOV3, L1210/VCR-res и P388/ADR-res). Более того, производное **102** обладало превосходной активностью ингибирования полимеризации тубулина ($IC_{50} = 0.44$ мкМ), в то время как близкий по структуре 9-(3-метоксифенил)гидразон антрацен-9,10-диона **103** не обладал цитотоксичностью и не нарушал динамику формирования тубулина. Введение незамещенного оксимного мотива, а также его производных, ацилированных бензойной кислотой (например, соединение **104**), в несколько раз снижало способность подавлять пролиферацию опухолевых клеток. Наоборот, алкилирование оксимов бензилхлоридом и его аналогами увеличивало цитотоксичность и эффективность действия на полимеризацию тубулина: соединения **104** и **105** показали величины $IC_{50} = 3$ мкМ и 0.11 мкМ (клетки K562) наряду со значениями ингибирования полимеризации тубулина $IC_{50} > 10$ мкМ и $IC_{50} = 1.43$ мкМ, соответственно. Замена иминового фрагмента на метилиденовую группу приводила к подавлению полимеризации тубулина и деления опухолевых клеток.

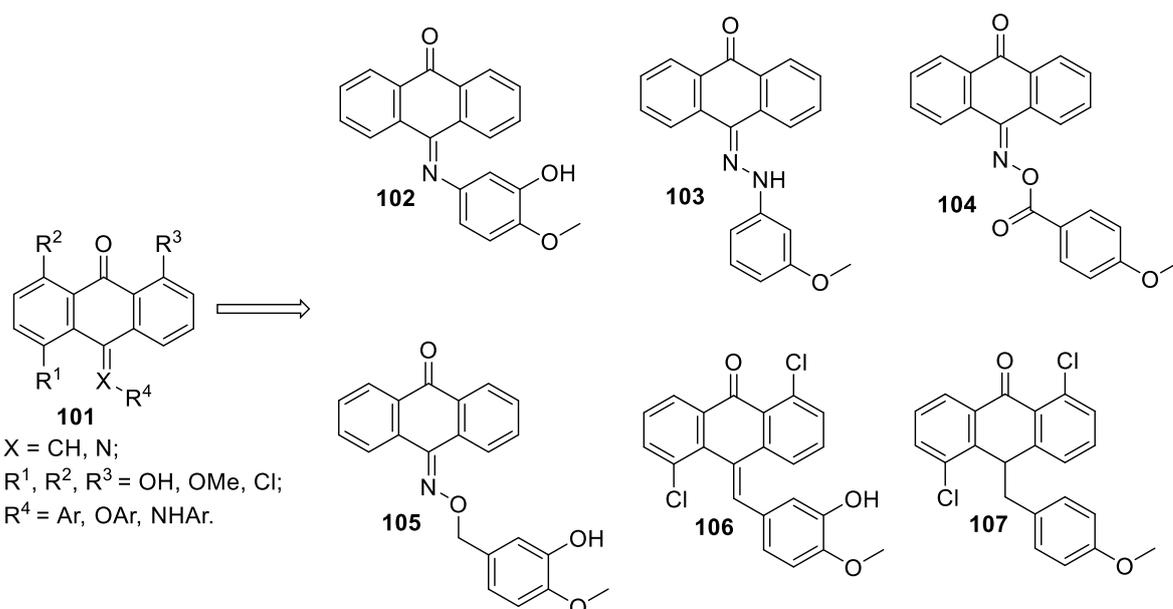


Рисунок 1.23 – Ингибиторы полимеризации тубулина на основе производных антрахинона

1,5-Дихлорзамещенные фенацилидены (например, **106**, рисунок 1.23) оказались более активными ингибиторами полимеризации тубулина и роста опухолевых клеток по сравнению с незамещенными аналогами. Добавление гидроксильной или метоксигруппы в 1,5-положения, а также восстановление двойной $\text{C}=\text{C}$ связи (производное **107**) приводило к 10-20-кратному падению активности. С другой стороны, существенное ингибирование полимеризации тубулина этими соединениями подтверждает, что метокси- или гидроксизамещенные фенильные радикалы представляют собой привилегированный фармакофор в этом классе соединений. Таким образом, серия исследований группы К. Müller убедительно демонстрирует потенциал синтетических антимитотических агентов на основе молекулярного каркаса антрацен-9,10-диона.

1.2 Производные антрахинона, аннелированные с гетероциклическим ядром

Активно развиваемым направлением поиска противоопухолевых соединений в ряду антрахинона является получение производных, аннелированных с пяти- или шестичленными гетероциклическими ядрами. Гетероциклические производные антрахинона представляют значительный интерес с точки зрения разработки новых лекарственных кандидатов с улучшенными фармакологическими свойствами.

Топопироны относятся к классу гетероциклических производных, чье действие на опухолевые клетки изучается с начала 2000 годов. Интерес к этому классу производных антрахинона вызван, в первую очередь, способностью соединений стабилизировать комплексы ДНК с топоизомеразы 1 и 2 являются основными мишенями ряда противоопухолевых препаратов (доксорубицин, топотекан, этопозид и т.д.), поэтому поиск новых эффективных ингибиторов этих ферментов является перспективным направлением для создания химиотерапевтических средств.

Zaleski и соотр. синтезировали пять новых линейных и ангулярных топопиронов [148] и исследовали зависимость их биологической активности от ориентации кольца 1,4-пирона, а также наличия и положения галогенов. Например, броманалог топопирона **108** (рисунок 1.24) показывает дозозависимую стабилизацию ковалентного комплекса ДНК-топоизомеразы 1. Метилирование гидроксигрупп соединения **108** приводит к полной потере активности. Переход от ангулярного топопирона **108** к его линейному аналогу также вызывает потерю активности и растворимости соединения. Перестановка атома хлора из положения 8 линейного топопирона в положение 10 (соединение **109**) сопровождается значительным снижением способности ингибировать топо1. В то же время линейный топопирон **109**, который малоактивен в отношении топо1, показал высокую активность для топо2. Таким образом, очевидно, что для раскрытия потенциала топопиронов в качестве ингибиторов топоизомераз необходимо дальнейшее исследование связи структура-активность соединений этого класса.

Разрабатывая схему полного синтеза природного соединения BE-26554A **110** (рисунок 1.24) с высокой противоопухолевой активностью, Rixson и соавт. получили серию новых антрапиранонов и фураноантрахинонов и оценили их цитотоксичность [149]. Ряд ключевых промежуточных продуктов, побочных веществ и референсный антрапиранон были протестированы на широкой панели линий опухолевых клеток, включая HT29, U87, MCF-7, A2780 и H460. Производное **111** продемонстрировало большую активность ($IC_{50} = 0.2-2.9$ мкМ на 11 клеточных линиях) по сравнению с природным антибиотиком **110**. Параллельно были получены биоизостерные аналоги, в которых пираноновый цикл был заменен на фуран. Примечательно, что фуран-конденсированные антрахиноны (например, **112**) показали в целом больший антипролиферативный потенциал, чем пираноны. Алкилирование гидроксигруппы заметно снижало ингибирование роста клеток (в 10-50 раз).

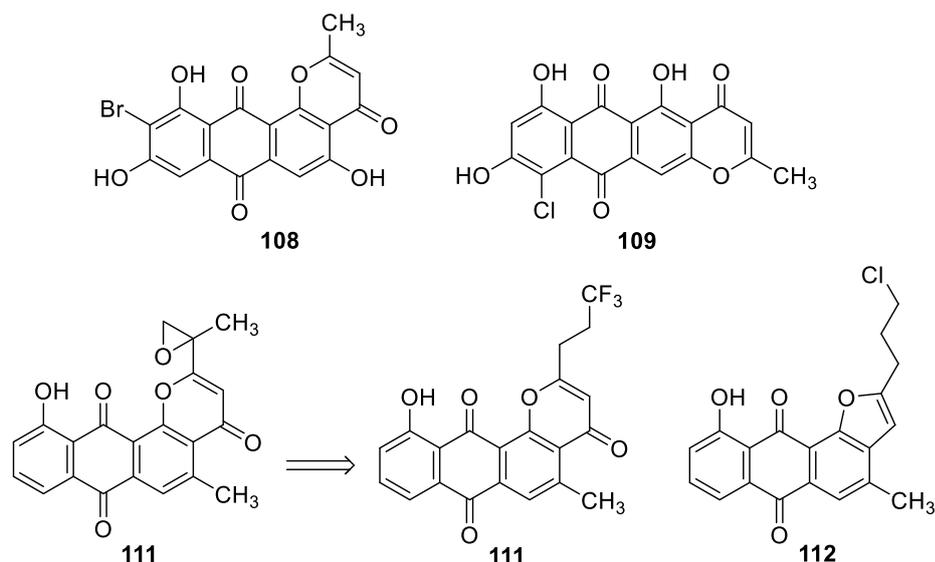


Рисунок 1.24 – Структуры антрапиранонов и фураноантрахинонов с антипролиферативными свойствами

В НИИНА им. Г.Ф. Гаузе разработаны методологии синтеза различных классов линейных гетероаренантрахинонов и выявлен ряд производных, обладающих высокой цитотоксической активностью. Так, например, среди производных 4,11-ди((2-аминоалкил)амино)нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (соединение **113**, X=NH, рисунок 1.25), и его тиофен и фуран-конденсированных аналогов были получены высокоактивные ингибиторы топоизомераз 1 и 2 с субмикромольными значениями антипролиферативной активности, в том числе в отношении резистентных линий опухолевых клеток с гиперэкспрессией Р-гликопротеина (MDR1) и инактивацией гена p53 [17, 18, 19].

Для антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона **114** (рисунок 1.25, содержащего в боковых цепях в 4,11-положениях гуанидиногруппы, обнаружено высокое сродство к G-квадруплексным структурам нуклеиновых кислот [150]. В ряде параллельных работ было показано, что бисгуанидин **114** и его аналоги способны блокировать экспрессию онкогенов (K-Ras, H-Ras, c-Myc), содержащих в промоторных участках регуляторные G-квадруплексные элементы [21, 151, 152]. Увеличение длины одной или обеих боковых цепей от C₂ до C₄ незначительно сказывается на связывании с G-квадруплексами, однако ухудшает внутриклеточное проникновение лигандов.

Замена терминальных гуанидиногрупп соединения **114** на ацетамидины и, особенно, на хлорацетамидины (соединение **115**, рисунок 1.25) сохраняет высокую аффинность к G-квадруплексам и заметно потенцирует антипролиферативные свойства

(IC₅₀ = 0.2 мкМ, клетки L1210) [153]. Соединения данного хемотипа способны одновременно блокировать ряд внутриклеточных мишеней, включая топо1 и топо2, теломеразу, G-квадруплекс онкогена H-Ras), важные для пролиферации опухолевых клеток. В дозе 1.7 мг/кг антрадиофен **115** увеличивал продолжительность жизни мышей с ксенографтами карциномы мочевого пузыря T24 на 70%.

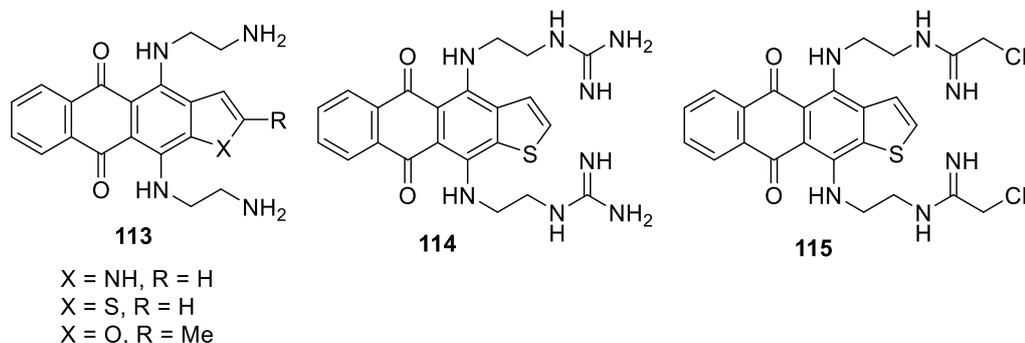


Рисунок 1.25 – Структуры производных линейных гетероаренантрахинонов с мультитаргетными свойствами

Другой перспективный хемотип – гетероциклические производные антрахинона, содержащие фармакофорную группу в положении 3 гетероцикла, запатентован в качестве противоопухолевых средств, активных в отношении опухолевых клеток с МЛУ [154]. 3-Аминотимильное производное нафто[2,3-*f*]индола **116** (рисунок 1.26) блокирует рост различных линий опухолевых клеток, а также обладает противоопухолевым эффектом *in vivo* в отношении лейкемии мыши P388 и ксенографтов карциномы молочной железы T47D [15]. Фармацевтические композиции, содержащие нафто[2,3-*f*]индол **116**, и способ их применения были запатентованы для лечения рака молочной железы [155]. Производные на основе антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона, содержащего (3-аминопирролидин-1-ил)метильный остаток в положении 3, также обладают цитотоксической активностью на клетках лейкемии K562, не уступающей нафто[2,3-*f*]индолу **116** [54].

Замена гетероциклического ядра («scaffold-hopping» approach) привела к открытию амида **117** (рисунок 1.26) на основе 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты и (*S*)-3-аминопирролидина [16]. Антрафуран **117** подавлял работу топоизомераз 1 и 2 и ингибировал протеинкиназу Aurora B. Кроме того, соединение **117** показало терапевтическую эффективность на модели лейкемии мыши

P388; введение препарата в максимально переносимых дозах вызывало увеличение продолжительности жизни (УПЖ) животных до 262%. Применение антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамида **117** в качестве противоопухолевого средства также было запатентовано [156].

Huang и сотр. опубликовали синтез и изучение цитотоксических свойств линейных производных 2-замещенных оксазолоантрахинонов, а также некоторых модифицированных соединений-полупродуктов для их синтеза [157]. Показано, что 2-меркаптоантра[2,3-*d*]оксазол-5,10-дионы обладают умеренной антипролиферативной активностью в отношении клеток рака предстательной железы PC-3 ($IC_{50} = 12$ мкМ). Для наиболее перспективного соединения **118** (рисунок 1.26) была изучена способность ингибировать топo1, которая превосходила активность камптотецина. Производные антрахинона, не содержащие гетероциклического ядра, например, соединение **119**, обладают более низкой цитотоксической активностью ($IC_{50} \geq 20$ мкМ, клетки PC-3).

В патенте [158] представлена информация о возможности использования кватернизованных имидазолов в качестве противоопухолевых и антимикробных средств. В частности, авторы запатентовали антрахинон-содержащие производные **120** и **121** (рисунок 1.26), однако информация о величинах цитотоксической активности, а также о действии на какие-либо клеточные мишени в материалах отсутствует.

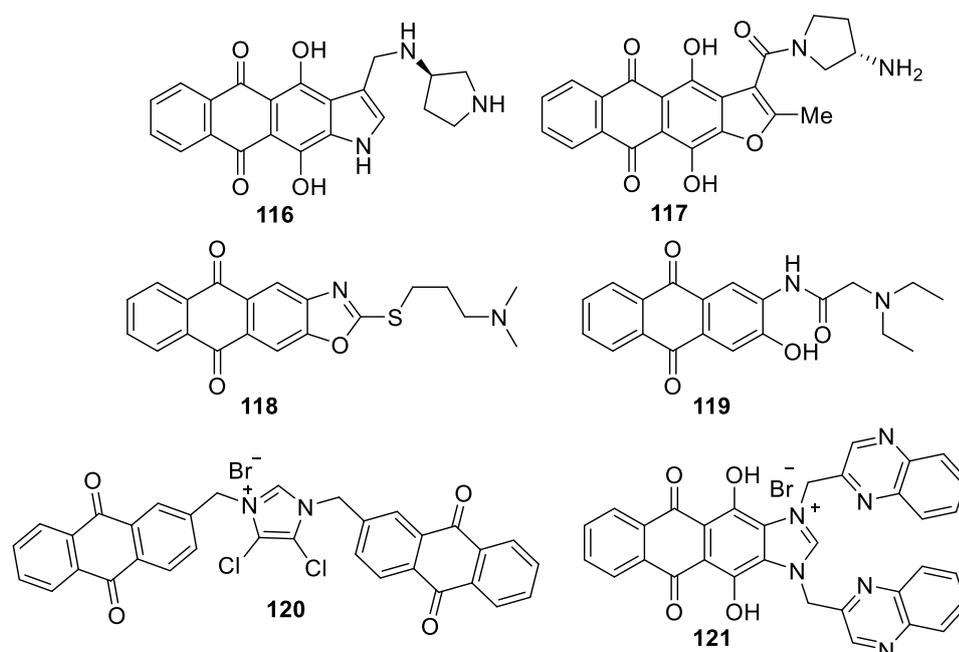


Рисунок 1.26 – Структуры различных гетероарен-конденсированных антрахинонов

Huang и соавт. опубликовали серию патентов и научных статей, в которых изучили широкое разнообразие ангулярных производных гетероциклических антрахинонов в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов [159, 160, 161, 162, 163, 164, 165]. Среди ангулярных гетероциклических производных антрахинона следует выделить антра[1,2-*c*][1,2,5]тиадиазол-6,11-дион (**122**) и нафто[2,3-*f*]хиноксалин-7,12-дион **123** (рисунок 1.27). Эти два соединения стали отправной точкой для оптимизации структуры и получения серий аналогов. Было идентифицировано несколько лидерных соединений (например, **124-126**, рисунок 1.27) с вариацией структуры боковых цепей и типа гетероциклического ядра. Тиадиазол и имидазол представляют собой наиболее перспективные гетероциклы для ангулярного аннелирования к антрахиноновому ядру [166, 167]. Так, производное имидазола **124** и *N*-, *S*-замещенные тиадиазолы **125**, **126** (рисунок 1.27) блокировали рост опухолевых клеток на панели линий NCI-60 ($IC_{50} \sim 10$ мкМ) [168, 169]. Действие 4-(*S*-изопропилтио)антратиадиазола **126** приводило к деактивации сигнальных путей ERK1/2 и p-38, а обработка клеток 4-*N*-(2-(*N*',*N*'-диметиламино)этил)антратиадиазолом **125** сопровождалась ингибированием циклина D1 и циклооксигеназы COX-2 дозозависимым образом, что приводило к накоплению популяции клеток в фазе G₀/G₁ клеточного цикла.

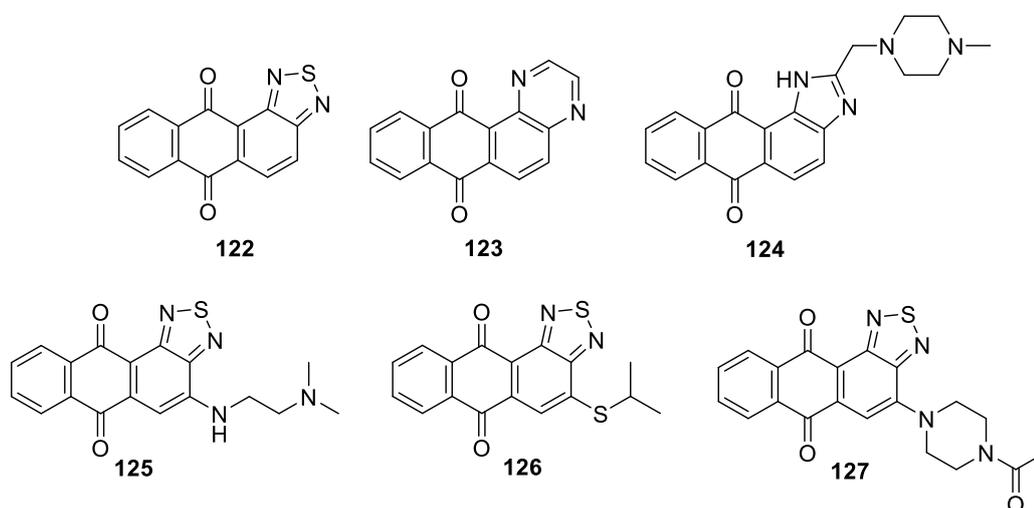


Рисунок 1.27 – Структуры ангулярных гетероарен-конденсированных антрахинонов

В независимой работе, адресованной тому же классу соединений, Dong и др. также получили ряд 4-аминоантра[1,2-*c*][1,2,5]тиадиазол-6,11-дионов и определили их потенциал ингибирования топо1 [170]. Наиболее активное соединение **127** (рисунок 1.27) продемонстрировало высокую антипролиферативную активность с $IC_{50} = 0.52$ мкМ

и 0.42 мкМ на клеточных линиях HCT116 и ZR-75-30, соответственно. Кроме того, антра[1,2-*d*]имидазол **127** блокировал топо1-опосредованную релаксацию плазмиды ДНК, что указывает на новый класс некамптотециновых ингибиторов топоизомеразы 1.

В работе [171] представлен синтез десяти новых производных 2-фенилзамещенных антра[1,2-*d*]имидазол-6,11-дионов и изучена их антипролиферативная активность. Соединения обладают умеренной цитотоксичностью в отношении клеток лейкемии HL-60, меланомы MDA-MB435, рака кишечника HCT-8 и рака центральной нервной системы SF295 с наилучшим значением $IC_{50}=13.6$ мкМ для соединения **128** (рисунок 1.28). Сообщается, что ни один из 2-фенилзамещенных антра[1,2-*d*]имидазол-6,11-дионов в концентрациях 5 мкМ не генерирует внутриклеточного уровня АФК, приводящего к апоптозу опухолевых клеток. Таким образом, механизм действия данного класса также остается не выясненным.

Представлен синтез новых производных антра[1,2-*d*]имидазол-6,11-диона, содержащих остаток пирролидина в положении 2 гетероциклического ядра [172]. Изначально эти соединения разрабатывались в качестве противовирусных средств, действующих на обратную транскриптазу ВИЧ-1. Ингибирование обратной транскриптазы ВИЧ-1 сопоставимо с препаратом сравнения азидотимидином, а длина алкильного линкера (C_2-C_8) слабо влияет на активность. С другой стороны, соединение **129** (рисунок 1.28) оказалось способным подавлять рост клеток линий HeLa и A549 в концентрациях, близких к 5-фторурацилу; другие производные не были активны.

Yang и сотр. разработали гетероциклические производные реина (**5**) и исследовали их способность подавлять рост опухолевых клеток [173]. В серии 2-замещенных 5,7-дигидроксиантра[2,1-*d*]тиазол-6,11-дионов показано, что соединения, содержащие в боковой цепи одну аминогруппу (например, **130a**, рисунок 1.28), эффективно ингибируют пролиферацию клеток A549 и HeLa ($IC_{50} = 4\div 20$ мкМ). Введение в боковую цепь дополнительной аминогруппы (соединение **130b**) приводит к полной потере цитотоксичности. Наиболее перспективное производное **130a** превосходит по активности реин (**5**) в 30 раз ($IC_{50} = 4.3$ мкМ и 123.2 мкМ, соответственно, клетки HeLa).

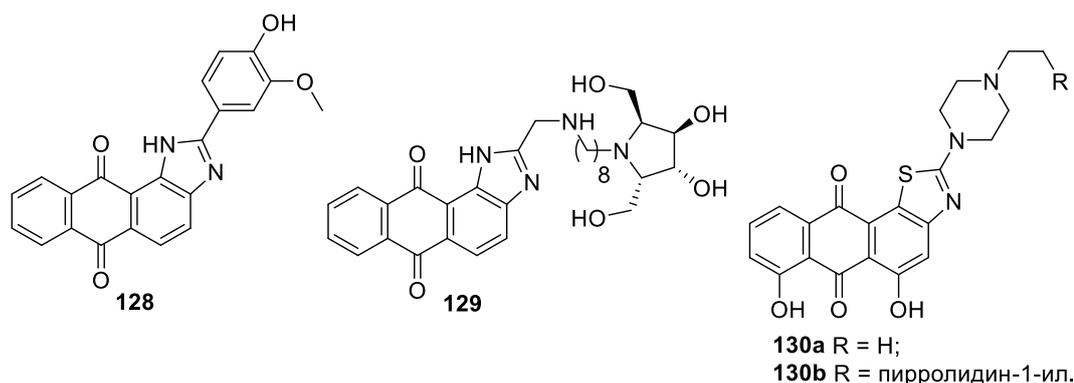


Рисунок 1.28 – Противоопухолевые ангулярные антраимидазолы и антрапиазолы

Другим значимым подклассом гетероциклических производных антрахинонов являются соединения, в которых гетероциклическое ядро аннелировано с участием одной из карбонильных групп антрахинона. Известными представителями являются ингибиторы топо2 телоксантрон (DuP-937) и лозоксантрон (DuP-941) [174, 175], а также ингибитор протеинкиназы JNK с шифром SP600125 (**11**, рисунок 1.2) на основе антра[1,9-*cd*]изоксазол-6-она и антра(1,9-*cd*)пиазол-6(2H)-она. Телоксантрон и лозоксантрон являются интеркаляторами на основе антрапиазола [176]. В середине 1990-х годов эти соединения активно изучались как потенциальные терапевтические средства для лечения метастатической меланомы, рака молочной железы или рефрактерных солидных опухолей. Несмотря на то, что оба препарата потерпели неудачу в фазе II клинических испытаний, применение антра(1,9-*cd*)пиазол-6(2H)-онов в разработке противоопухолевых средств повлекло за собой интенсивное синтетическое изучение их производных.

При использовании метода виртуального скрининга в ряду производных антра[1,9-*cd*]изоксазола были выявлены ингибиторы (общая формула **131**, рисунок 1.29) активации рецептора урокиназы (uPAR) [177]. Взаимодействие uPAR с высокоаффинным лигандом – урокиназным активатором плазминогена (uPA) играет важную роль на всех этапах метастазирования, включая клеточную адгезию, миграцию, ангиогенез и инвазию. Детальное биологическое исследование 2,5-аминозамещенного производного **132**, отобранного по результатам предварительного тестирования, показало его способность связываться напрямую с uPAR ($K_D = 0.2$ мкМ) и блокировать белок-белковое взаимодействие ($IC_{50} = 10$ мкМ). Meroueh и соавт. запатентовали новый перспективный класс соединений в качестве ингибиторов взаимодействия uPAR-uPA и способ их применения для лечения онкологических болезней [178]. Производное **132**

(рисунок 1.29) высокоактивно блокировало инвазию *in vitro*, увеличивало адгезию и замедляло миграцию агрессивных клеток карциномы молочной железы MDA-MB-231 [179]. Введение антра[1,9-*cd*]изоксазола **132** (200 мг/кг) лабораторным животным с моделью метастазирования рака груди в легкие TMD-231 (со сверхэкспрессией uPAR) не оказывало существенного влияния на рост опухоли, но эффективно блокировало метастазирование. Действие соединения **133** на метастазирование и отсутствие цитотоксичности указывают на избирательность противоопухолевого действия этого нового химического класса.

Любопытно, что антра[1,9-*cd*]изоксазол **133** (рисунок 1.29) и его фармацевтически приемлемые соли с аналогичной структурой были запатентованы компанией Vm Pharma LLC как ингибиторы рецепторных тирозинкиназ [180, 181]. Производное **133** оказалось эффективным ингибитором тропомиозин-родственной киназы A (TrkA) и, в частности, рецептора фактора роста нервов (NGF). Такие антагонисты могут быть использованы для лечения и/или профилактики многих заболеваний, включая рак. Натриевая соль соединения **133** ингибировала NGF-стимулированную активацию TrkA в низких наномолярных концентрациях ($IC_{50} \sim 50$ нМ) и проявила антипролиферативный эффект: $IC_{50} = 2 \div 5$ мкМ на клетках рака поджелудочной железы человека AsPC-1); $2 \div 8$ мкМ на линиях рака печени (SK-HEP-1, HepG2) и ~ 7 мкМ в клетках рака желудка NCI-N87 [182]. Впоследствии была подана заявка на патентование способа получения ингибитора тирозинкиназы, который описывает синтез натриевой соли **133** [183].

Sanchez и др. подали заявку на патент, касающуюся использования эфиров антра[1,9-*cd*]изоксазол-3-карбоновой кислоты для лечения NF1- или Ras-ассоциированных заболеваний [184]. Нейрофибромин 1 (NF-1) является опухолевым супрессором в сигнальном пути Ras. Нарушение функций NF-1 связано с развитием нейрофиброматоза типа I и нейрофибромой. Было обнаружено, что производные антра[1,9-*cd*]изоксазола снижают жизнеспособность клеточных линий с дефицитом NF-1 и селективно ингибируют рост или вызывают гибель клеток в дрожжевой модели дефицита NF1, не влияя на контрольные штаммы. Соединение **134** (рисунок 1.29) модулировало аутофагию в клетках глиобластомы U87-MG ($IC_{50} = 0.87$ мкМ), не индуцируя апоптоз или некроз.

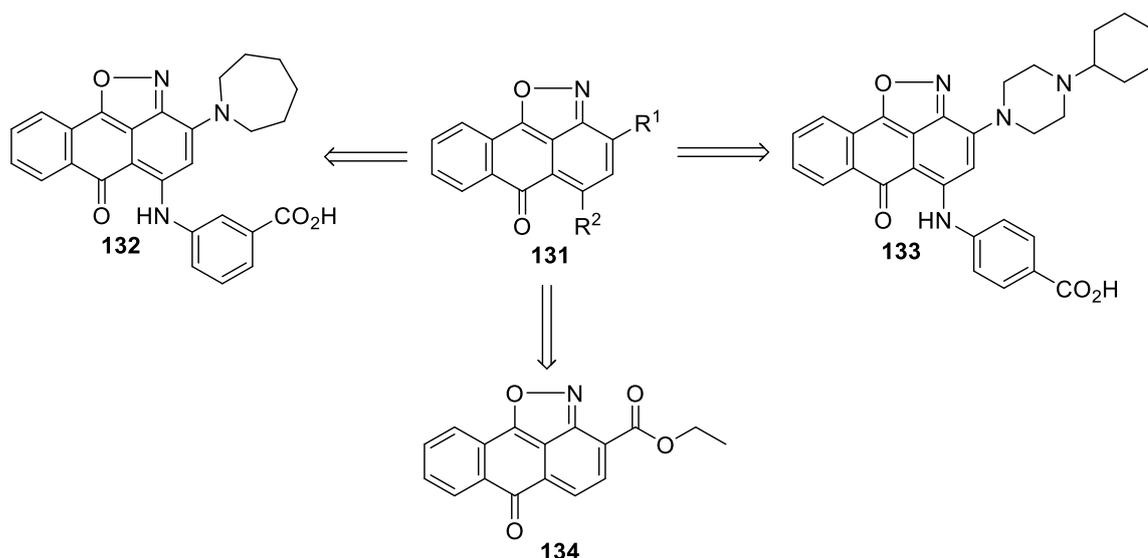


Рисунок 1.29 – Производные антра[1,9-*cd*]изоксазола с перспективным действием на клеточные мишени

Компьютерный мишень-ориентированный скрининг виртуальных библиотек соединений позволил выявить соединение **135** (рисунок 1.30), содержащее молекулярный каркас на основе антра[1,9-*cd*]изоксазол-6-она [185]. Синтез широкого ряда производных для анализа SAR позволил оптимизировать структуру и отобрать соединение-лидер **136**, обладающее значительным ингибированием активности лизин-метилтрансферазы G9a и антипролиферативной активностью. Кроме того, антра[1,9-*cd*]изоксазол **136** дозозависимым образом индуцировал апоптоз опухолевых клеток и демонстрировал значительное снижение диметилирования H3K9.

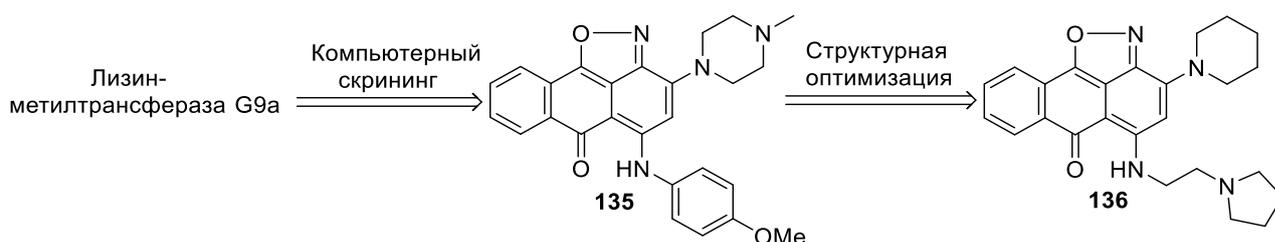


Рисунок 1.30 – Ингибиторы лизин-метилтрансферазы G9a на основе производных антра[1,9-*cd*]изоксазола

Антрапиразолы давно стали объектом противоопухолевых исследований благодаря своим ДНК-интеркалирующим свойствам. В отличие от пиразол-содержащих производных телоксантрона и лозоксантрона [174, 175] их близкий аналог SP600125 (**11**) не связывается с ДНК в той же мере, поскольку у него отсутствуют боковые цепи.

Неожиданно обнаружено, что в концентрации 0.5 мкМ антрапиразол SP600125 (**11**) вызывал >50% снижения активности 34 протеинкиназ. Это открытие положило начало целенаправленной разработке антрапиразолов в качестве ингибиторов протеинкиназ.

Pang и др. запатентовали новые селективные ингибиторы JNK киназы на основе антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2H)-она (общая формула **137**, рисунок 1.31) [186]. Низкомолекулярные модуляторы протеинкиназ JNK1-3 рассматривались в качестве потенциальных средств для лечения рака, астмы и болезни Паркинсона. В большинстве исследований, посвященных онкологическим болезням, использовались ингибиторы JNK, не специфичные для различных изоформ этой протеинкиназы. Однако подавление общей активности семейства киназ JNK может быть летальным, так как каждая изоформа имеет отдельную функцию. Первый открытый ингибитор SP600125 (**11**) связывается с АТФ-связывающим сайтом и неспецифично блокирует все три JNK. Производное **138** (рисунок 1.31) оказалось специфическим ингибитором JNK1 ($IC_{50} \leq 10$ мкМ), активность которого для JNK1, однако, не превосходит действия исходного соединения SP600125 (**11**).

В патенте [187] были описаны новые аспекты противоопухолевой эффективности *N*-метилированного соединения SP600125 (**11**). Авторы продемонстрировали, что производное **139** (рисунок 1.31) ингибирует рост клеток, экспрессирующих по крайней мере одну казеинкиназу (CK1 α 1, CK1 β , CK1 γ 1) и/или киназу ARK5/NUAK1. Удивительно, но метилирование атома азота гетероцикла антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2H)-она (соединение **139**) привело к JNK-независимой цитотоксичности. В отличие от SP600125 (**11**) пиразол **139** в концентрации 0.5 мкМ ослаблял (>50% от первоначальной активности) CK1 α 1, CK1 β , CK1 ϵ и ARK5/NUAK1. Авторы продемонстрировали, что действие вещества **139** вызывало остановку деления опухолевых клеток OVCAR5 и ptD в G1-фазе, а также повышало уровень белков p21 и p15. Кроме того, однократная доза (60 мг/кг) соединения **139** значительно уменьшила размер опухоли ксенотрансплантатов OVCAR5 (27% от контроля на 18 день).

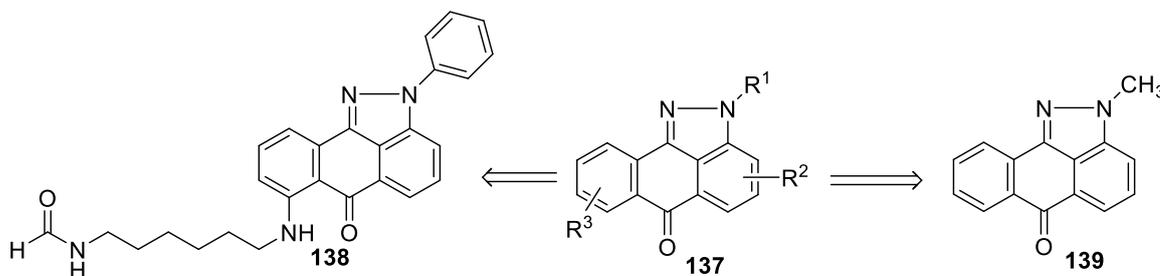


Рисунок 1.31 – Противоопухолевые антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2*H*)-оны

Группа H.S. Huang синтезировала ряд производных антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2*H*)-она и изучила их действие на опухолевые клетки [188]. Наиболее перспективное в серии соединение **140** (рисунок 1.32) продемонстрировало значительную антипролиферативную активность на панели NCI-60 (средняя чувствительность для всех клеточных линий составила 4.54 мкМ). К сожалению, авторы не раскрыли подробностей механизма гибели опухолевых клеток, индуцированной новыми веществами. Хотя наличие фрагмента антра[1,9-*cd*]пиразол-6-(2*H*)-она может свидетельствовать о действии на вышеперечисленные мишени, представленные примеры свидетельствуют, что даже незначительные изменения структуры антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2*H*)-она SP600125 (**11**) способны менять действие на пути индукции гибели клеток.

Wang и соавт. также получили серию противоопухолевых антрапиразолов. Производные, содержащие одну аминоалкильную боковую цепь, проявили высокую цитотоксичность в отношении клеток HepG2, BEL-7402, HCT116, HT-29 и линии с МЛУ SMMC-7721 [189]. Антрапиразол **141** (рисунок 1.32) показал более высокую цитотоксичность, чем митоксантрон как на клетках дикого типа, так и для клеток с МЛУ. Примечательно, что эти вещества являются слабыми ингибиторами топо2, поэтому можно предположить, что антипролиферативная активность производных антрахинона, у которых в аннелировании гетероциклического ядра участвуют карбонильные группы хинона, скорее всего, связана с модуляцией протеиновых киназ, а не с воздействием на синтез ДНК.

С другой стороны, молекулярное моделирование и компьютерный докинг позволили Zhang и соавт. разработать серию гомодимерных двойных интеркаляторов ДНК на основе антрапиразольных соединений, связанных пиперазиновыми линкерами [190]. Экспериментально установлено, что производные с линкером $R > C_3$ могут

взаимодействовать с четырьмя парами оснований ДНК за счет двойной интеркаляции обоими планарными частями молекулы. Все бисантрапиразолы ингибировали рост клеток K562 в микромолярных и субмикромолярных концентрациях. Бисантрапиразол **142** ($R = (CH_2)_6$, рисунок 1.32) значительно подавлял активность топо2 α в реакции декатенации плазмиды (100% при 20 мкМ) и релаксацию ДНК топо2. Таким образом, новый класс интеркалирующих бисантрапиразолов представляется перспективным для разработки новых противоопухолевых средств.

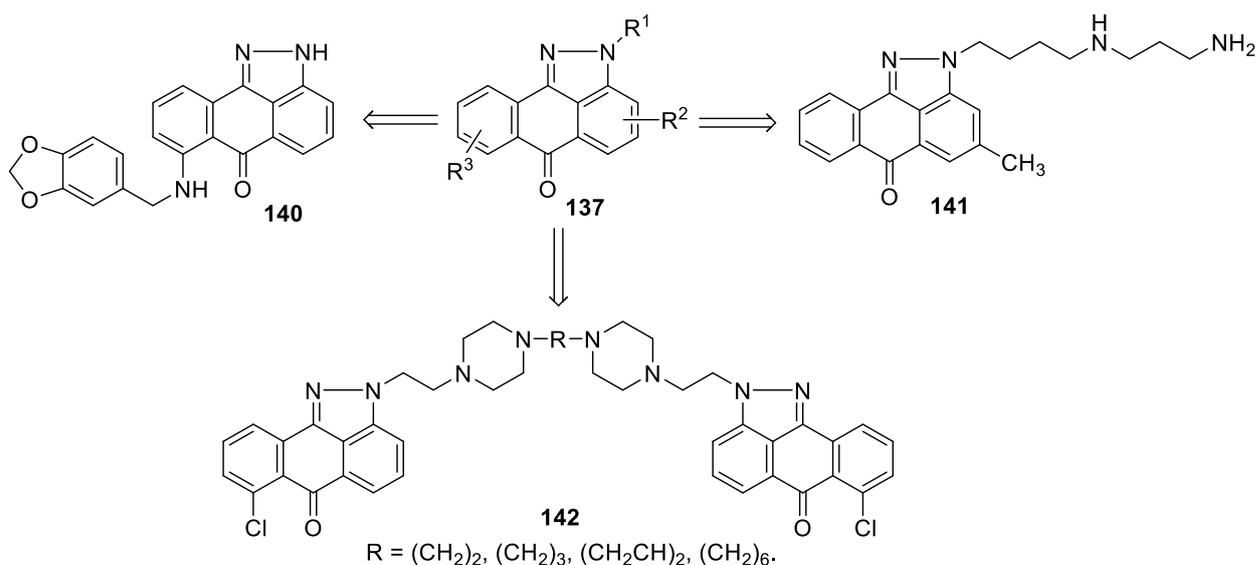


Рисунок 1.32 – Противоопухолевые аминозамещенные антра[1,9-*cd*]пиразол-6(2*H*)-оны

Гипоксия солидных опухолей представляет собой фактор, ограничивающий эффективность химио- и лучевой терапии. Руководствуясь идеей использования *N*-оксидов в качестве пролекарственных форм, El-Dakdouki и соавт. разработали моно- и бис-*N*-оксиды производного 9-аза-антрапиразола, содержащие две 2-(диметиламино)этильные группы в качестве боковых цепей [191]. Оценка антипролиферативной активности показала, что бис-*N*-оксид **144** (рисунок 1.33) блокировал рост опухолевых клеток LoVo, MCF-7 и MCF-7/Dox в гипоксических условиях ($IC_{50} = 1.3 \div 1.5$ мкМ), тогда как в нормоксии это соединение не было цитотоксичным ($IC_{50} > 25$ мкМ). Напротив исходный бисамин **143**, как и митоксантрон, обладает схожим действием в нормоксии и гипоксии. Отмечается, что в опухолевых клетках из пролекарства **144** образуется активный метаболит (структура не уточняется), способный вмешиваться в синтез ДНК и ингибировать топо2.

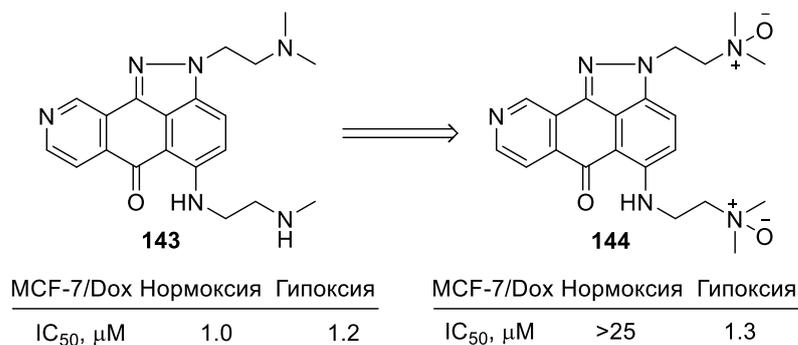


Рисунок 1.33 – Структура бис-*N*-оксидов производных 9-аза-антрапиразола

Borowski и сотр. запатентовали производные 2,7-дигидро-3Н-добензо[*de,h*]циннолин-3,7-диона (общая формула **145**, рисунок 1.34), содержащие асимметричные 2-аминоэтильные заместители, в качестве противоопухолевых средств, оказывающих действие на резистентные опухолевые клетки [192]. В результате оптимизации структуры боковых цепей в положении 5 были выявлены соединения **146-148**, показавшие высокую антипролиферативную активность.

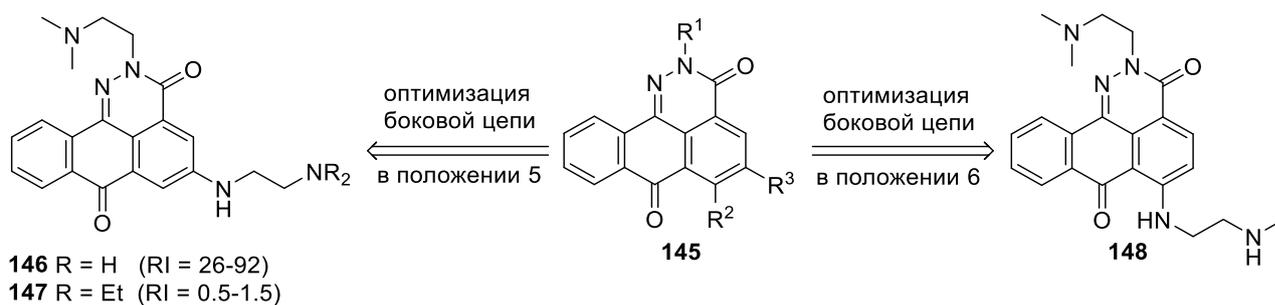


Рисунок 1.34 – Противоопухолевые производные 2,7-дигидро-3Н-добензо[*de,h*]циннолина

Авторами установлено, что замена первичной терминальной аминогруппы в соединении **146** (рисунок 1.34) на третичную позволяет соединению **147** преодолевать резистентность клеток HL-60/VIN и HL-60/DOX по сравнению с клетками HL-60 дикого типа. Интересно, что соединение **148**, содержащее одну из боковых цепей в положении 6, не показало высокой активности на резистентных линиях HL-60/VIN и HL-60/DOX, однако эффективно блокировало (IC₅₀ = 1-11 нМ) рост резистентных клеток MCF7/DX, HT29/MIT, SEM/C2, HL-60/MX2, демонстрируя низкий индекс резистентности (RI = 0.3-5.0).

1.3 Антрахинон-содержащие комплексы металлов

Полифенолы и их производные, включая их аналоги на основе антрахинона, вызывают значительный интерес с точки зрения разработки новых противоопухолевых и противовирусных веществ, однако вещества этого ряда не лишены недостатков. В попытке преодолеть ограничения, связанные с низкой растворимостью, адсорбцией и метаболизмом, Ду и сотр. синтезировали и исследовали цитотоксические свойства комплексов ванадия и 1,2-дигидроксиантрахинона [193]. Выбор ванадия в качестве координирующего металла обусловлен относительно низкой токсичностью и способностью ванадил-иона генерировать ROS *in vivo*, что способствует увеличению уровня апоптоза в клетках. В работе отмечается, что комплекс **149** (рисунок 1.35) обладает специфической антипролиферативной активностью в отношении клеток рака желудка НСТ-8, превосходя препарат сравнения 5-FU (величина ингибирования при экспозиции веществ 10 мкМ составила 88.7% и 72.6%, соответственно). Тем не менее, детали механизма действия соединения в работе не раскрыты.

В ряду антрахинон-содержащих комплексов рутения (II) обнаружены двойные ингибиторы топо1 и топо2 [194], а также индукторы АФК с перспективной активностью блокирования роста опухолевых клеток [195]. Так, комплексы Δ -[Ru(bpy)₂(ipad)]²⁺ (**150a**) и Δ -[Ru(bpy)₂(ipad)]²⁺ (**150b**, рисунок 1.35), где bpy – 2,2'-дипиридин, а ipad – 2-(антрацен-9,10-дион-2-ил)имидазо[4,5-f][1,10]фенантролин, высокоактивно ингибируют активность топо1 и топо2 (IC₅₀ = 2-4 мкМ в отношении обоих ферментов), превосходя такие препараты сравнения, как камптотецин, этопозид и Ноеchst 33258. При этом комплексы **150a**, **150b** демонстрируют микромолярный уровень цитотоксической активности (IC₅₀ = 12-73 мкМ для соединения **150a**, и IC₅₀ = 22-53 мкМ для энантиомера **150b**) в отношении линий опухолевых клеток HeLa, BEL-7402, MCF-7 и HepG2. Анализ клеточного цикла и изменений уровня маркеров апоптоза клеток, обработанных соединениями **150a**, **150b**, показал, что новые антрахинон-содержащие хиральные комплексы рутения (II) приводят к повреждениям ДНК, аресту клеточного цикла на стадии sub-G1 и/или апоптозу.

Близкий по строению комплекс **151** (рисунок 1.35) оказался наиболее активным из 6 полученных аналогов в другой работе Zeng и соавт. [196]. Установлено, что производное **151** высокоактивно (IC₅₀ = 0.5÷1.1 мкМ) в отношении линий клеток HeLa,

A549 и A549R как в условиях нормоксии, так и при гипоксии. Цитотоксический эффект соединения **151** на нормальные клетки L02 оказался в 10 раз меньше, чем на опухолевые. Комплекс **151** накапливается преимущественно в ядрах и митохондриях и индуцирует апоптоз, вызывая повреждения ДНК, дисфункции митохондрий, а также ингибируя экспрессию HIF-1 α и репликацию ДНК.

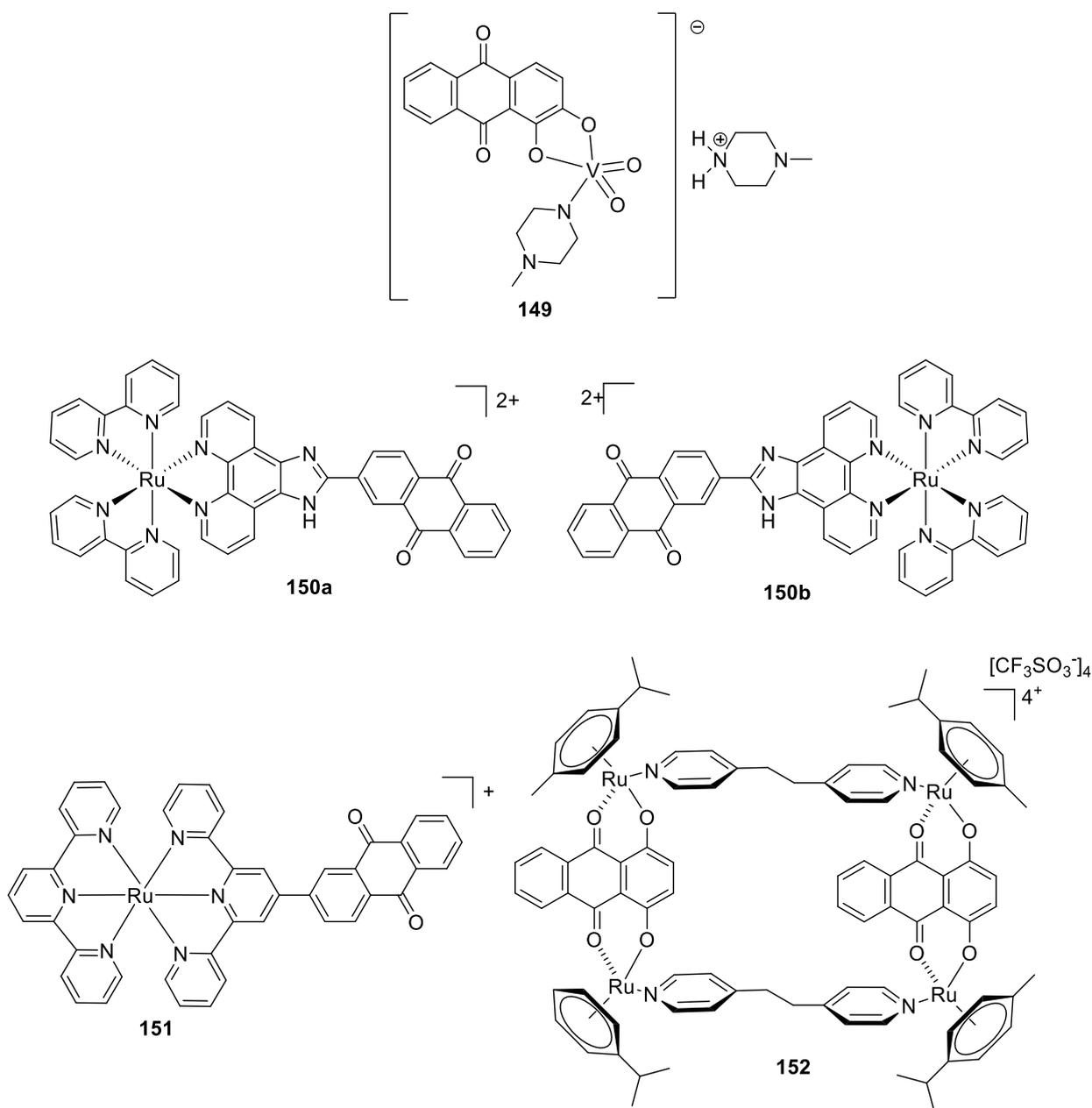


Рисунок 1.35 – Структура антрахинон-содержащих металлокомплексов на основе ванадия и рутения

Другим интересным примером комплексов рутения и антрахинона, проявляющих антипролиферативную активность, являются металлоциклы (например, соединение **152**, рисунок 1.35), содержащие в качестве лигандов 1,2-бис(4-пиридил)этан [197]. Главными преимуществами, обнаруженными при исследовании соединений этого класса, являются высокая активность как в отношении обычной линии опухоли яичника A2780 ($IC_{50}=8.3$ мкМ), так и в отношении ее цисплатин-резистентной сублинии A2780cisR ($IC_{50}=7.6$ мкМ, $RI=0.9$), а также водорастворимость соединений. Вследствие преодоления резистентности клеток к цисплатину авторы предполагают наличие иного механизма действия металлоциклов на основе рутения.

Исследования комплексов, сочетающих производные 1-азабензантрона и ионы Pt, Pd и Co, оказались чрезвычайно интересными и перспективными для разработки нового поколения противоопухолевых производных платины. В ряде работ показано, что производные **153-156** (рисунок 1.36) являются высокоаффинными лигандами G-квадруплексных структур нуклеиновых кислот из теломерных участков ДНК, а также из промоторных участков онкогенов c-Myc, Vcl-2 [198, 199, 200]. Воздействие на эти мишени индуцирует старение и апоптоз опухолевых клеток и последующую остановку клеточного цикла в S-фазе. Очевидно, что планарная структура 1-азабензантрона способствует лучшему связыванию с G-квадруплексами, однако цитотоксические свойства самих лигандов на основе 1-азабензантрона на порядок ниже, чем у соединений **153-156**, что говорит о важной роли переходного металла. Комплексы **153-156** блокируют рост широкой панели линий опухолевых клеток *in vitro*. Сравнение антипролиферативных свойств производных **154** и **155** показало близкую активность комплексов на основе платины и палладия [198, 199, 200]. Соединение **153** в дозе 3 мг/кг показало равный цисплатину противоопухолевый эффект на ксенографтах рака легкого NCI-H460 и илеоцекальной аденокарциномы HCT-8, а комплекс **156** в дозе 5 мг/кг снижает размер ксенографтов карциномы печени BEL-7402 на 62%. Важно отметить, что способность соединений **153-156** подавлять деление нормальных клеток (линия HL-7702) значительно ниже, чем у цисплатина, что говорит о селективности их действия на опухолевые клетки.

Комплексы кобальта (II), содержащие в качестве лиганда 2-(2-гидроксифенил)-1H-антра[1,2-*d*]имидазол-6,11-дион, представляют интерес для создания новых средств

фотодинамической терапии рака. В частности, соединение **157** (рисунок 1.36) продемонстрировало перспективную фотоуправляемую цитотоксичность, подавляя при облучении рост клеток HeLa и A549 в низких микромолярных концентрациях, в то время как без облучения величины IC_{50} составили >70 мкМ. Комплекс **157** связывается с дуплексом ДНК на уровне доксорубина и вызывает образование АФК при облучении видимым светом.

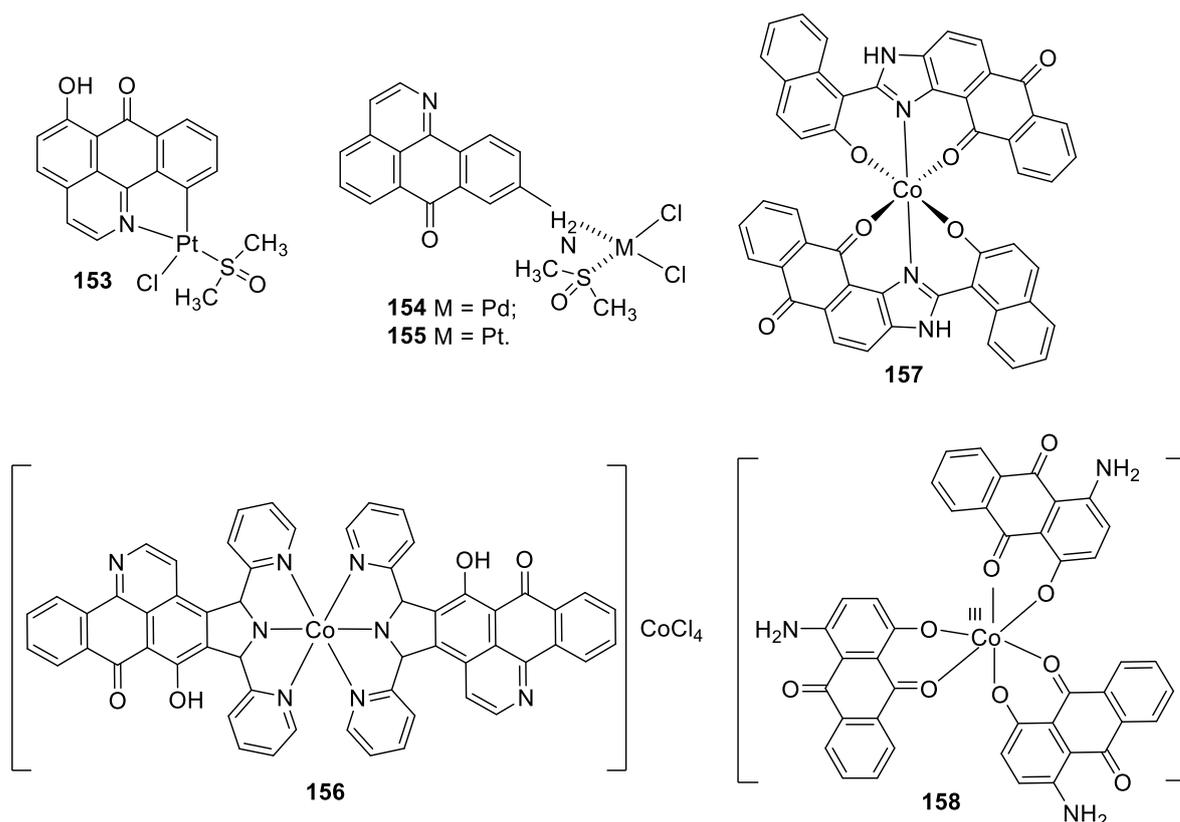


Рисунок 1.36 – Структура антрахинон-содержащих металлокомплексов на основе платины, палладия и кобальта

Получен комплекс **158** (рисунок 1.36) на основе 1-амино-4-гидроксиантрахинона и кобальта (III) в соотношении 3:1 [201]. Помимо обширного физико-химического изучения была оценена цитотоксическая активность нового комплекса **158** ($IC_{50} = 95$ мкг/мл, 24 ч инкубации), которая оказалась на порядок меньше выше перечисленных лучших представителей других комплексов. Несмотря на скромную активность, авторы показали, что комплекс вызывает апоптоз клеток MCF-7.

1.4 Заключение

Проведенный обзор литературы показывает, что спустя более пятидесяти лет с открытия противоопухолевых свойств первых представителей антрациклиновых антибиотиков, к производным антрацен-9,10-диона сохраняется значительный научный и практический интерес. Высокая противоопухолевая эффективность антрациклинов, полигидроксиантрахинонов и других производных оправдывает пристальное внимание ученых к этому классу химических веществ. Фрагмент антрахинона может быть по праву назван привилегированным фармакофором для разработки лекарственных кандидатов, что способствует интенсивному изучению их биологических свойств.

Химические модификации антрацен-9,10-диона остаются приоритетным направлением в области разработки противоопухолевых лекарств, хотя новые производные антрахинона по-прежнему выделяются из природных источников. В основе превосходной противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo* лежит способность антрахинонов воздействовать на жизненно важные мишени в опухолевых клетках, а также возможность обхода различных механизмов МЛУ. Академические коллективы ученых наряду с фармацевтическими компаниями вносят вклад в разработку новых противоопухолевых препаратов на основе антрацен-9,10-диона. За последние 15-20 лет патенты и патентные заявки составили примерно треть всех публикаций по получению новых соединений этого класса. За это время было выделено, идентифицировано и оптимизировано множество новых природных соединений, содержащих фрагмент антрахинона. В частности, производные майямицина, лупинацидина С и унциаламицина и др. продемонстрировали превосходное ингибирование роста опухолевых клеток и перспективны для углубленного изучения.

Анализируя новые направления химических модификаций, можно сделать вывод, что структурная оптимизация по-прежнему во многом проводится эмпирически. Компьютерные подходы были успешно использованы в ряде работ для объяснения биологических эффектов, вызываемых соединениями, но лишь изредка показывают эффективность для *in silico* дизайна новых производных. Химический синтез остается наиболее продуктивным методом создания лекарственных препаратов на основе антрахинонового каркаса. Однако во многих случаях разработанные превращения

релевантны для каждого конкретного хемотипа и не могут быть легко экстраполированы на производные других классов. Нередко введение известной фармакофорной группы в заданное производное антрахинона представляет нетривиальную задачу. Фактически введение боковых цепей с концевыми аминогруппами по-прежнему остается основным общим способом усиления антипролиферативной активности и придания соединениям водорастворимости. Аннелирование гетероциклического ядра к антрацен-9,10-дионам представляет собой перспективную модификацию, характеризующуюся рядом преимуществ. Формирование структуры гетероаренантрахинонов сопровождается повышением противоопухолевой активности и преодолением механизмов МЛУ, подтвержденными на моделях опухолей *in vivo*. Данная модификация расширяет разнообразие потенциально доступных внутриклеточных мишеней (например, uPA-uPAR, JNK, TrkA, CK1 и др.). Большинство линейно аннелированных гетероциклических производных и гетероциклов, сформированных с участием карбонильной группы антрахинона, демонстрируют улучшенные биологические свойства по сравнению с ангулярными аналогами. Однако противоопухолевый потенциал отдельных представителей ангулярных гетероаренантрахинонов вполне сопоставим с золотым стандартом химиотерапии – доксорубицином. Еще одним ярким примером соединений, содержащих антрахинон, с превосходным противоопухолевым потенциалом являются комплексы металлов с антрахинонами. В общем и целом, такие производные пока можно назвать малоизученными, однако высокое сродство к различным по топологии структурам нуклеиновых кислот, эффективность *in vivo* на ксенотрансплантатах опухолей человека, меньшее повреждение нормальных клеток, а также возможность преодоления резистентности к препаратам группы платины делают этот класс привлекательным для дальнейших исследований.

Анализ механизма действия и спектра мишеней показывает, что производные антрахинона проявляют свой противоопухолевый потенциал классическим действием на топо1 и топо2, генерацией АФК или комплексообразованием с ДНК. Однако, ряд новых соединений на основе антрахинона проявляет противоопухолевую эффективность через ингибирование активности протеинкиназ JNK, TrkA, CK1, Aurora, ERK, c-Met, белков β -катенина, экто-5'-нуклеотидазы и лизинметилтрансферазы G9a, нарушение

динамического равновесия тубулина и взаимодействия uPA-uPAR. Несмотря на то, что во многих случаях подробные молекулярные механизмы антипролиферативной активности, индуцированные новыми производными антрахинона, остаются недостаточно изученными, уже сейчас можно говорить о возможности исследования и создания мультитаргетных противоопухолевых соединений на их основе.

Результаты изучения синтезированных соединений показывают, что антрахинон является уникальной молекулярной платформой для создания химиотерапевтических препаратов. Совместные усилия химиков, биологов-онкологов и клиницистов позволили открыть множество лекарственных кандидатов на основе антрахинона с передовыми терапевтическими свойствами. Однако, несмотря на развитие знаний о синтетических подходах, механизмах противоопухолевого действия и клеточных мишенях, все еще трудно однозначно предсказать способ(ы) разработки новых производных антрахинона с желаемыми характеристиками. Например, модификации, увеличивающие сродство к G-квадруплексной структуре нуклеиновых кислот, способны ухудшить внутриклеточное накопление и распределение, и, в конечном счете, цитотоксичность. Однако вторичная оптимизация лигандов G4 может оказаться нецелесообразной, если гибель опухолевых клеток будет инициироваться путем воздействия на внеклеточные мембранные рецепторы. Именно эта множественность мишеней и физико-химических свойств делает антрахиноны предпочтительным классом для дизайна средств борьбы с трудноизлечимыми онкологическими заболеваниями.

Таким образом, имеющийся прогресс в области синтеза и биологического изучения производных антрахинона создает рациональную основу для разработки новых лекарственных кандидатов с улучшенной эффективностью и безопасностью. Выбранное конкретное направление диссертационной работы – разработка методологии синтеза полифункциональных производных гетероаренантрахинонов для получения соединений с перспективными противоопухолевыми свойствами занимает приоритетное место в современных мировых исследованиях производных антрахинона и создании новых лекарственных препаратов.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Получение и исследование свойств гетероциклических производных антрахинона представляется одним из наиболее перспективных направлений для разработки новых противоопухолевых лекарственных кандидатов. Особенно ценными представителями гетероаренантрахинонов считаются производные, содержащие amino- и гидроксизаместители в *peri*-положениях к карбонильным группам антрахинона. В ходе ранее проведенных исследований было показано, что амиды 4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, и, в частности, препарат Антрафуран (ЛХТА-2034, рисунок 2 главы Введение), обладают высокой противоопухолевой эффективностью *in vivo*, воздействуя одновременно на несколько мишеней в опухолевых клетках. Несмотря на наличие таких данных, оценка вклада отдельных структурных элементов ранее описанных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов, таких как гидроксигруппы в 4,11-положениях, 2-метильной группы, карбонильной группы амидного фрагмента, положения фармакофорной карбоксамидной группы и др. в способность соединений блокировать рост опухолевых клеток и изменять активность ферментов-мишеней не проводилась. Противоопухолевые свойства других классов карбоновых кислот гетероциклических производных антрахинона, например, нафтоиндолов, нафтохинолинов, антратиофенов и т.д. не изучались вовсе. Анализ методов синтеза и модификации производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов показывает, что отдельные химические изыскания проводились лишь на примере производных 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты; также был получен метиловый эфир 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты, однако его химические свойства не изучались. Принимая во внимание выдающиеся противоопухолевые свойства производных 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов и отсутствие систематических знаний о химических и биологических свойствах производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов, представлялось перспективным разработать химические подходы и методы для получения веществ с заданным строением и изучить их противоопухолевый потенциал.

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

Производные 4,11-дигидроксиантрафуран-3-карбоксамидов обладают достоверной противоопухолевой эффективностью, а также преодолевают механизмы множественной лекарственной устойчивости. Поэтому существенное внимание исследовательской работы было адресовано этому классу гетероциклических соединений. Ранее было обнаружено, что уменьшение размера заместителя, а именно замена *трет*-бутильной на метильную группу в положении 2 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов приводит к росту антипролиферативной активности на порядок [19]. 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.

Конденсация 2,3-дихлорхинизарина (**1**) с ацетоуксусным эфиром является эффективным способом синтеза эфира 4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, разработанным М.В. Гореликом [202]. Этот подход был оптимизирован и использован для получения серии амидов 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, и в частности, препарата Антрафуран (ЛХТА-2034) [16]. Однако данный метод оказался непригодным для получения 2-незамещенных аналогов в реакции 2,3-дихлорхинизарина (**1**) и его дибром-аналога **2** как с этиловым, так и с *трет*-бутиловым эфирами формилуксусной кислоты (рисунок 2.1), синтезированными по методу [203]. Поэтому была изучена возможность использования альтернативной схемы получения производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, которая основана на схожем способе аннелирования гетероцикла, первоначально предложенном для получения производных бензофуран-3-карбоновых кислот. Ключевая стадия базируется на внутримолекулярной конденсации эфиров 2-(*о*-галогенарил)формилуксусных кислот под действием оснований (рисунок 2.1) [204], а исходные 2-(*о*-галогенарил)формилуксусные эфиры получены формилированием 2-(*о*-галогенарил)ацетатов по методу Кляйзена. Таким образом, для апробации указанного метода было необходимо синтезировать производные 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот, которые могут быть получены модификацией соответствующих 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусных кислот.

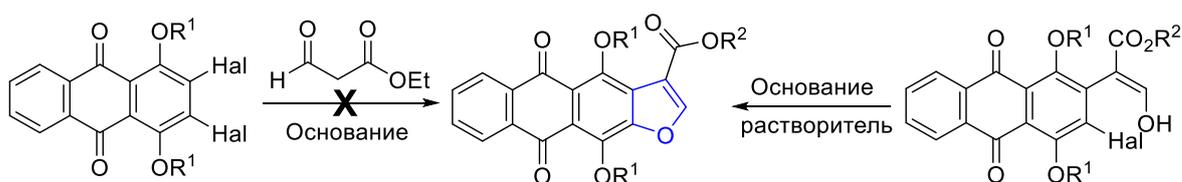


Рисунок 2.1 – Планируемые схемы аннелирования фурана к антрахинону

Исследование реакционной способности 2-(*o*-галогенарил)формацетатов показало, что бромпроизводные на стадии циклизации существенно превосходят хлораналоги как по скорости реакции, так и по выходу целевых бензофуранов [204]. Однако в реакциях прямого нуклеофильного замещения в ароматическом ядре хлор в качестве уходящей группы зачастую не только не уступает, но и даже превосходит по скорости замещения атом брома. Поэтому для сравнения реакционной способности и выбора оптимальной схемы синтеза целевой конденсированной системы представлялось целесообразным получить как хлор-, так и бромпроизводные антрахиноновых аналогов 2-(2-галогенарил)формацетатов.

Ранее М.В. Горелик опубликовал синтез 2-(3-хлорхинизанин-2-ил)уксусной кислоты, полученной им в две стадии из 2,3-дихлорхинизарина (**1**) [202]. Однако в работе [202] не уточнена структура промежуточного продукта, образующегося на первой стадии при конденсации соединения **1** с диэтилмалонатом. Оказалось, что при нагревании антрахинона **1** с диэтилмалонатом в присутствии K_2CO_3 в ДМСО происходит нуклеофильное замещение атома хлора и дальнейшая внутримолекулярная циклизация, приводящая к ранее неопisanному этиловому эфиру ангулярного 2,5-дигидрокси-6,11-диоксо-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**3**) с высоким выходом (рисунок 2.2). Аналогично, конденсацией 2,3-дибромхинизарина (**2**) с малоновым эфиром получен бром-аналог **4** с близким выходом.

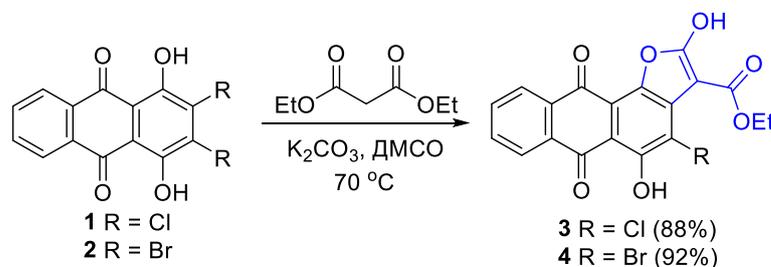


Рисунок 2.2 – Синтез ангулярных антра[1,2-*b*]фуранов **3** и **4**

Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 эфиров 4-галоген-2,5-дигидрокси-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **3**, **4** наблюдаются синглетные сигналы только одной ОН-группы, химический сдвиг которой ($\delta \sim 15$ м.д.) соответствует гидроксигруппе, находящейся в *peri*-положении к карбонильной группе хинонового цикла ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов [205] (рисунок 2.3). Отсутствие сигнала второй ОН-группы (расположенной в положении 2 гетероцикла) объясняется высокой скоростью обмена с водой, содержащейся в растворителе². Наблюдаемое различие в скорости обмена водорода ОН-групп соединений **3**, **4** объясняется, по-видимому, различной энергией внутримолекулярных водородных связей с карбоэтокси- и карбонильной группами заместителей в положениях 3 и 6. Наличие двух гидроксигрупп в соединениях **3**, **4** косвенно подтверждается спектрами ЯМР ^{13}C , в которых в области δ 160-170 м.д. наблюдаются два сигнала С-ОН групп (рисунок 2.3).

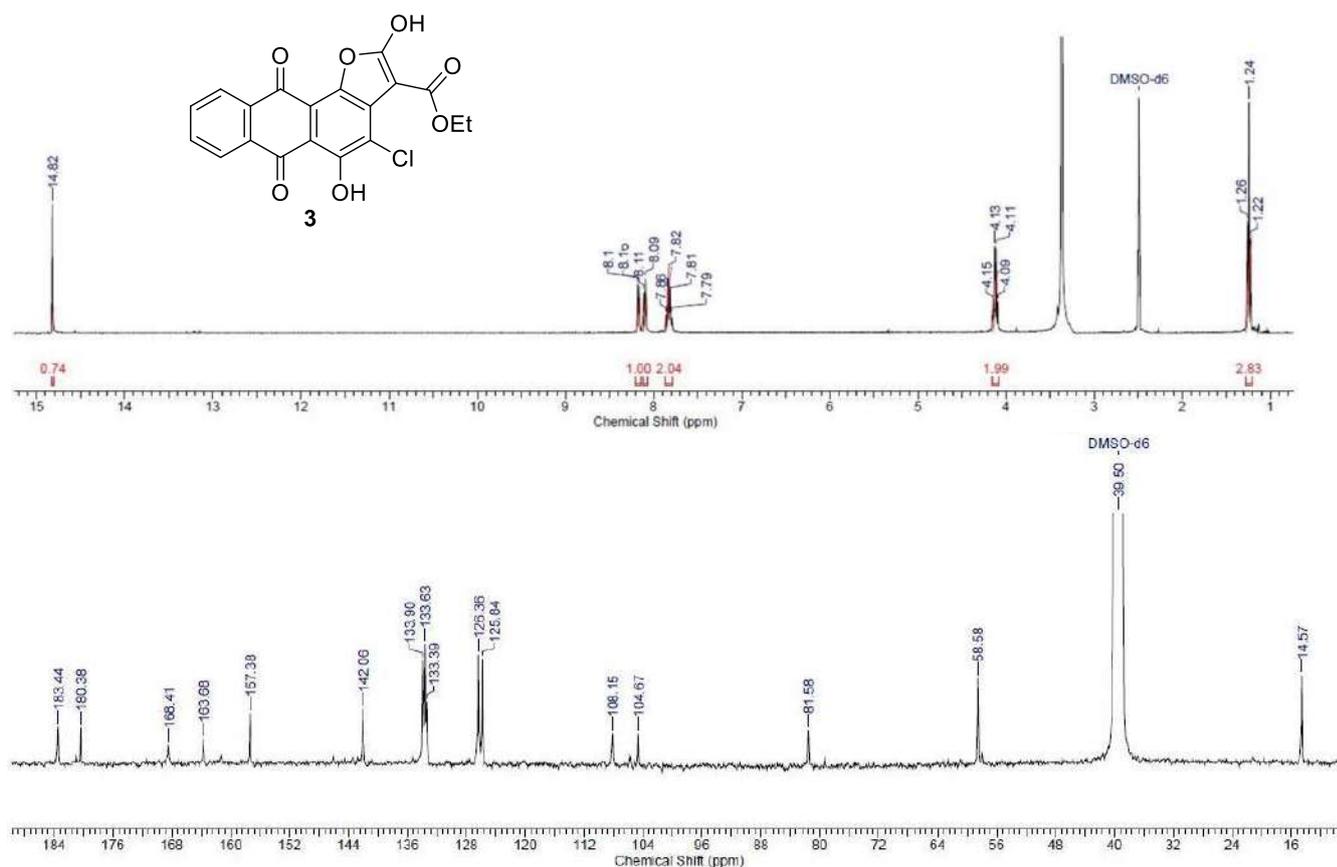


Рисунок 2.3 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры ангулярного антрафурандиона **3**

² Подобное явление объясняет уширение или полное отсутствие сигналов гидроксигрупп в *peri*-положениях к карбонильным группам хинона в описании ряда спектров ЯМР ^1H производных гетероаренантрахинонов, полученных в этой работе.

Гетероциклическое ядро ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **3** и **4**, в отличие от линейных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов [202, 206], оказалось неустойчивым к действию сильных кислот. Обработка соединений **3**, **4** серной кислотой при 60 °С по методу [202] 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** (рисунок 2.4). Этерификацией 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусных кислот **5** и **6** по методу Фишера при кипячении в метаноле, насыщенном HCl, синтезированы метиловые эфиры 2-(3-галоген-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусных кислот **7**, **8** (рисунок 2.4).

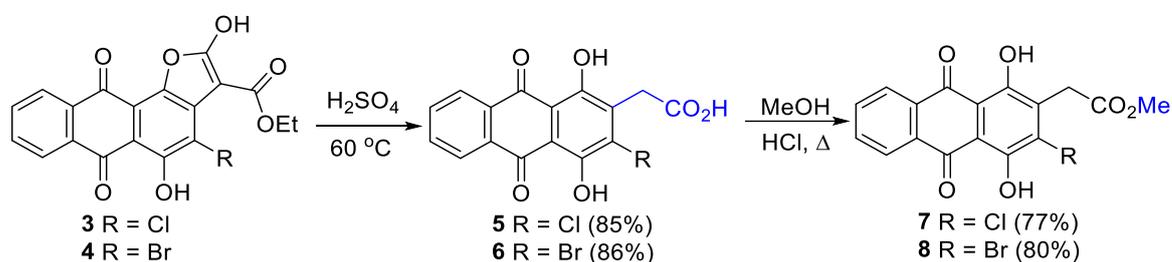


Рисунок 2.4 – Синтез эфиров 2-(3-галоген-1,4-дигидроксиантрацен-2-ил)уксусных кислот **7**, **8**

Реакция формилирования эфиров (хинизарин-2-ил)уксусных кислот **7**, **8** по метиленовой группе требует защиты легко ионизирующихся гидроксигрупп. Поэтому алкилированием антрахинонов **7**, **8** метилиодидом в присутствии K₂CO₃ в *N,N*-диметилацетамиде (ДМАА) синтезированы их соответствующие *O,O*-диметильные производные **9**, **10** с умеренными выходами (рисунок 2.5).

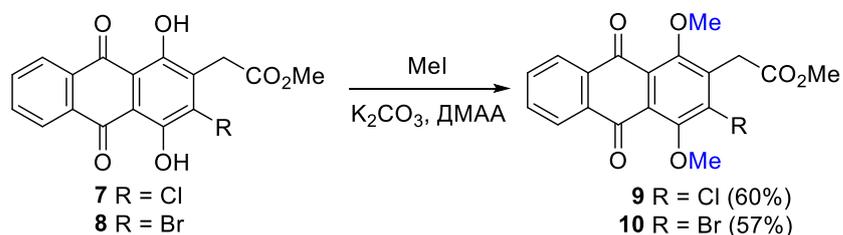


Рисунок 2.5 – Реакция *O*-алкилирования производных антрахинона **7**, **8**

Следующим этапом стало получение производных 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)-2-формилуксусных кислот – ключевых полупродуктов для гетероциклизации. Формилирование по активированной метиленовой группе эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **9**, **10** осуществлено сложноэфирной

конденсацией Кляйзена с метилформиатом [205]. Наибольший выход (70%) целевого метил 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)-3-оксопропионата (**11**) получен при постепенном добавлении к раствору эфира 2-(3-хлорантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **9** в метилформиате избытка NaH (рисунок 2.6). Любопытно, что формилирование антрахинона **9** этилформиатом в аналогичных условиях провести не удалось. Конденсация эфира 2-(*o*-бромантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **10** с метилформиатом протекает с несколько меньшим выходом целевого 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксонтрацен-2-ил)-3-оксопропионата (**12**) и требует большего времени. Наблюдаемое снижение реакционной способности бромпроизводного **10**, по сравнению с хлор-аналогом **9** в реакции формилирования может объясняться стерическим фактором.

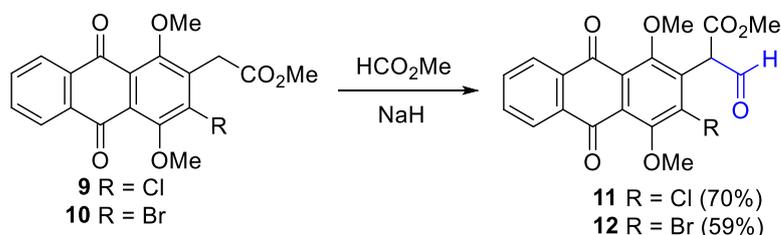


Рисунок 2.6 – Сложноэфирная конденсация Кляйзена соединений **9** и **10** с метилформиатом

Для большинства 2-(*o*-галогенарил)формилуксусных эфиров в спектрах ЯМР ^1H , описанных ранее [204], зафиксировано наличие двух или трех таутомерных форм, в то время как ^1H ЯМР спектры эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот **11**, **12** свидетельствуют о том, что эти производные в растворе CDCl_3 находятся преимущественно в альдегидной форме. Это подтверждается наличием двух дублетных сигналов с $\delta=12.1$ и 7.3 м.д. с характерной константой спин-спинового взаимодействия $J=12.7$ Гц (рисунок 2.7) [204]. В спектре хлорпроизводного **11**, помимо сигналов альдегидной формы, наблюдаются сигналы енольной формы фрагмента формилуксусного эфира (синглетные сигналы с $\delta=10.2$ и 5.2 м.д.), доля которой ~5%. Броманалог **12** в растворе в CDCl_3 полностью существует в альдегидной форме.

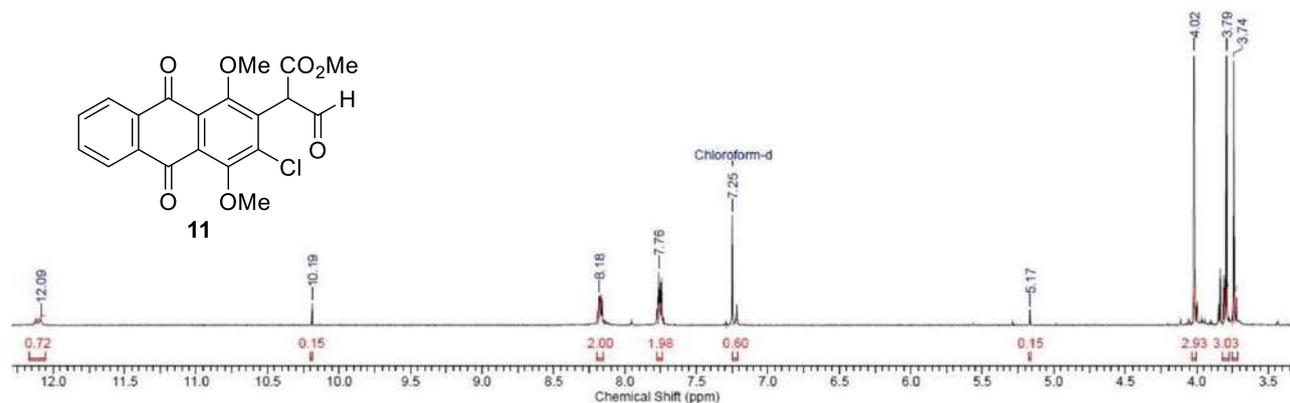


Рисунок 2.7 – ^1H ЯМР спектр эфира 2-(2-хлорантрахинон-2-ил)формилуксусной кислоты **11**.

Производные формилуксусного эфира **11**, **12** являются ключевыми полупродуктами для аннелирования фуранового ядра к антрахиноновому хромофору. Циклизация соединения **11** при нагревании в ДМАА в присутствии оснований (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4) и каталитических количеств CuI приводит к целевому метиловому эфиру 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**13**, рисунок 2.8). Реакция формирования гетероцикла сопровождается значительным осмолением реакционной массы и образованием нескольких побочных продуктов, из-за чего целевое соединение **13** получено с умеренным выходом. Наибольший выход антрафурана **13** (35% из антрахинона **11**) достигнут при использовании безводного карбоната натрия при температуре реакции 115°C . Гетероциклизация эфира 2-(2-бромантрахинон-2-ил)формилуксусной кислоты **12** протекает в немного более мягких условиях, чем хлор-аналога **11** и дает антрафурандион **13** с выходом 43%. При этом суммарные выходы целевого соединения **13** при получении из исходных хлор- и бром-аналогов **7** и **8** близки, поскольку увеличение выхода на стадии циклизации бромпроизводного **13** компенсируется снижением выхода на стадиях алкилирования и формилирования при его получении. Стоит отметить, что если в синтезе бензофуран-3-карбоксилатов *o*-бромпроизводные арилуксусных кислот существенно превосходят хлорпроизводные по выходу целевых соединений [204], то применительно к синтезу 3-карбоэтоксидиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **13** эффективность использования исходных 3-хлор- и 3-бромпроизводных (хинизарин-2-ил)уксусной кислоты практически одинакова. Таким образом, 2,3-дихлор- и 2,3-дибромхинизарин **1** и **2** могут быть конвертированы в эфир 2-незамещенной антрафуран-3-карбоновой кислоты в 6 стадий, открывая доступ к новым производным антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты.

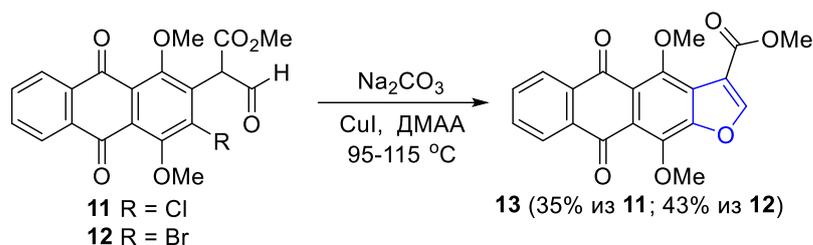


Рисунок 2.8 – Получение эфира антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **13**

Поскольку производные антрахинона широко используются в химии красителей, представлялось интересным исследовать влияние заместителей на электронные спектры поглощения полученных хромофорных систем. Электронные спектры поглощения (ЭСП) ангулярных 2,5-дигидроксиантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **3**, **4**, растворы которых имеют интенсивную темно-фиолетовую окраску, схожи со спектром описанного ранее 2,5-дигидрокси-3-пивалоил-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона [54], отличаясь лишь небольшим (~20 нм) гипсохромным смещением длинноволнового максимума поглощения (рисунок 2.9). Раскрытие фуранового цикла ангулярных антрафурандионов **3**, **4** приводит к гипсохромному сдвигу (на 50-60 нм) и снижению интенсивности длинноволновых максимумов поглощения в спектрах эфиров 2-(антрахинон-2-ил)уксусных кислот **7**, **8** в область 480 нм, в результате чего спектры этих соединений становятся близки к спектру поглощения хинизарина [54].

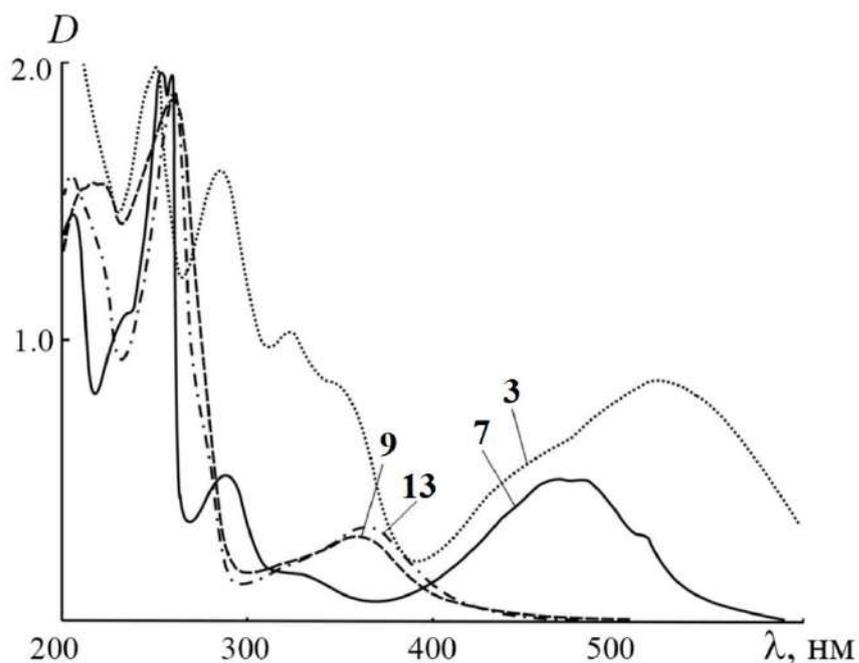


Рисунок 2.9 – Электронные спектры поглощения соединений **3**, **7**, **9**, **13** в этаноле (10^{-5} М).

Метилирование гидроксигрупп в производных хинизарина **7**, **8** вызывает дальнейшее гипсохромное смещение в область 380 нм и уменьшение интенсивности длинноволновых максимумов поглощения соединений **9**, **10**. Формилирование метиленовой группы соединений **9**, **10** и гетероциклизация слабо влияют на ЭСП хромофорной системы и, таким образом, спектр эфира 4,11-диметоксиантрафуран-3-карбоновой кислоты **13** (рисунок 2.9) близок к ЭСП исходного антрахинона **28** и слабо отличается от спектров ранее описанных аналогов [54].

Трифторметильная группа благодаря ряду уникальных свойств (например, молекулярный объем, электроноакцепторная природа, липофильность и др.), является одним из привилегированных структурных фрагментов в медицинской химии [207, 208, 209, 210]. Введение трифторметильной группы в положение 2 антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов может повлиять на растворимость и внутриклеточное проникновение соединений, а также связывание с клеточными мишенями и способность преодолевать механизмы выведения из клетки. Использование для гетероциклизации β -дикарбонильных соединений, содержащих трифторметильную группу, а именно трифторацетоуксусного эфира, представлялось наиболее простым методом получения 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, а подобный подход был успешно реализован для получения эфиров 2-(трифторметил)бензофуран-3-карбоновых кислот из пикрилхлорида [211].

Взаимодействие 2,3-дибромхинизарина (**2**) с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром протекает значительно хуже, чем с ацетоуксусным эфиром: действие 10–20-кратного избытка реагента на дибромид **2** в присутствии K_2CO_3 в ДМСО при 125 °С дает этил 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоксилат **14** с выходом 12%. Основным продуктом реакции (28%) является этиловый эфир (3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (**15**), который образуется в результате замещения атома брома и последующей ретро-реакции Кляйзена. В ходе оптимизации условий циклизации 2-(трифторметил)антрафурана **14** были опробованы различные основания (K_3PO_4 , CS_2CO_3 , ДБУ) и растворители (толуол, ДМФА, ДМАА, ДМСО). При использовании ДБУ в безводном ДМСО и шестикратного избытка трифторацетоуксусного эфира выход целевого эфира 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоновой кислоты **14** увеличился до 21% (рисунок 2.10). 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 в дальнейшем оценить влияние трифторметильной группы на противоопухолевые свойства производных.

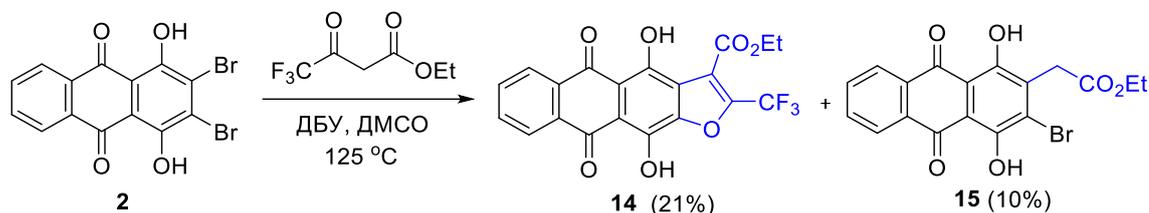


Рисунок 2.10 – Конденсация 2,3-дибромхинизарина (**2**) с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром

Гидрокси- и метоксигруппы в антрахиноновом ядре антрациклиновых антибиотиков играют важную роль в противоопухолевой активности [212]. Для анализа роли 4,11-гидроксигрупп в противоопухолевом действии антрафуран-3-карбоксамидов важным представлялось получить аналоги антрафурана ЛХТА-2034, метилированного по гидроксигруппам. В качестве исходного соединения для аннелирования гетероциклического ядра было использовано *O,O*-диметильное производное 2,3-дибромхинизарина **16**, полученное алкилированием 2,3-дибромхинизарина (**2**) метилиодидом в присутствии поташа в ДМАА (рисунок 2.11). Нагревание дибромиды **16** с ацетоуксусным эфиром сопровождалось гетероциклизацией и привело к этил 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилату (**17**), наибольший выход (72%) которого достигнут при проведении реакции в присутствии K_2CO_3 в ДМСО (рисунок 2.11). Примечательно, что защита гидроксигрупп субстрата позволяет снизить температуру реакции, даёт увеличение выхода на стадии гетероциклизации (на 14%) по сравнению с дигидрокси-аналогом [16], а также позволяет упростить выделение и очистку продукта.

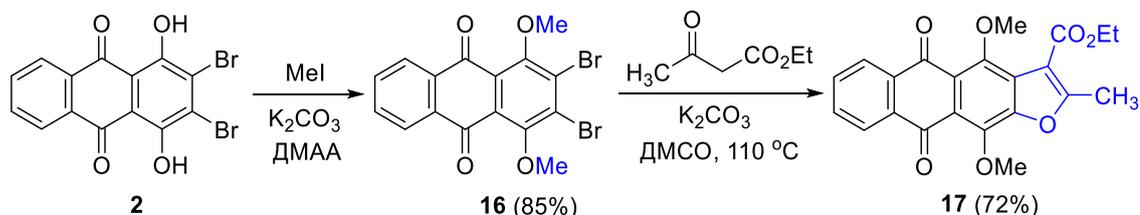


Рисунок 2.11 – Схема получения 2-метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилата **17**

Сопоставление ЭСП 1,4-диметоксиантрахинона ($\lambda_{\text{макс}}$ 428 нм [213]) и его 2,3-дибромпроизводного **16** показывает значительное (на 67 нм) гипсохромное смещение

длинноволнового максимума. Это свидетельствует о значительном стерическом влиянии атомов брома в антрахиноне **16**, приводящем к отклонению от плоскости хромофорной системы и выводу из сопряжения одной или обеих метоксигрупп. Аннелирование фуранового ядра к антрахинону **16** вызывает в ЭСП этилового эфира 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **17** батохромное смещение длинноволнового максимума поглощения на 20 нм. Сравнение спектров эфира 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **14** и его 2-метильного аналога ($\lambda_{\text{макс}}$ 481 нм [54]) показывает небольшое снижение интенсивности и гипсохромное смещение длинноволновой полосы (на 12 нм), что согласуется с электроноакцепторным влиянием трифторметильной группы.

Несмотря на близость химической структуры, соединения-изомеры зачастую обладают принципиальными отличиями в растворимости, биологических свойствах, фармакокинетическом профиле и др. Поэтому для изучения роли положения карбоксамидной группы гетероаренантрахинон-карбоксамидов одним из направлений исследования ставилось получение 2-изомерных аналогов антрафурана ЛХТА-2034.

o-Гидроксикарбонильные соединения являются удобными полупродуктами для получения конденсированных производных фурана, содержащих в положении 2 карбонильную или алкоксикарбонильную группы [214]. Аннелирование фуранового ядра на основе аналогов салицилового альдегида осуществляют последовательным алкилированием α -галогенкарбонил-содержащими соединениями с последующей циклодегидратацией в присутствии основания [215, 216], причем в некоторых случаях обе стадии удастся совместить в одну (рисунок 2.12) [217, 218].

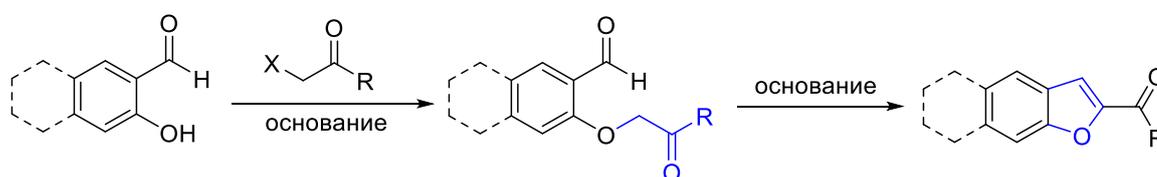


Рисунок 2.12 – Предполагаемый метод синтеза эфиров антрафуран-2-карбоновой кислоты

Ключевым полупродуктом для получения эфиров антрафуран-2-карбоновой кислоты стал 2-гидрокси-1,4-диметокси-3-формилантрахинон (**18**), синтезированный из 2-метилхинизарина по ранее разработанному методу [219]. Первоначально были предприняты попытки аннелирования фуранового цикла к аналогу салицилового альдегида **18** в одну стадию действием эфиров бромуксусной кислоты в присутствии

основания. Варьирование оснований (K_2CO_3 , *t*-BuOK, NaOEt, NaN) и растворителей (DMF, DMAA, PhH, EtOH) не позволило подобрать условия для эффективного проведения одностайной гетероциклизации. Однако гетероциклизация была реализована в две стадии с выделением промежуточного продукта. *O*-Алкилирование альдегида **18** эфирами бромуксусной кислоты при нагревании в присутствии поташа в DMAA приводит к этиловому и *трет*-бутиловому эфирам 2-((1,4-диметокси-5,10-диоксо-3-формилантрацен-2-ил)оксиуксусной кислоты (**19** и **20**, рисунок 2.13). Выделение и хроматографическая очистка эфиров **19** и **20** позволили конвертировать их в целевые производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона с существенно большим выходом, по сравнению с первоначальными попытками одностадийной гетероциклизации.

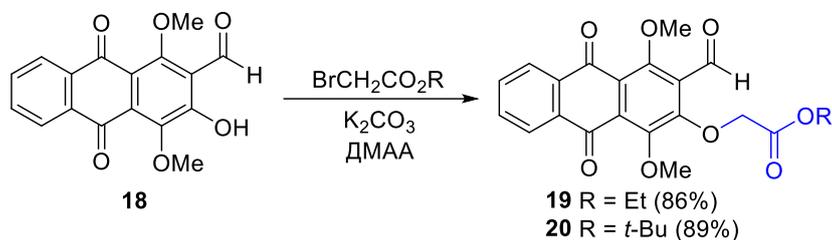


Рисунок 2.13 – *O*-алкилирование альдегида **18** эфирами бромуксусной кислоты

Для внутримолекулярной циклодегидратации антрахинонов **20** и **21** в соответствующие производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона были опробованы различные основания (NaN, *t*-BuOK, K_2CO_3 , ДБУ) и растворители (DMAA, PhMe, EtOH). Наиболее эффективно гетероциклизация протекает при нагревании соединений **19**, **20** в присутствии безводного поташа в DMAA, а также действием ДБУ в толуоле. Максимального выхода (34-37%) эфиров 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2-карбоновой кислоты **21**, **22** удалось достичь при использовании в качестве основания ДБУ, проводя реакцию при кипячении в толуоле (рисунок 2.14).

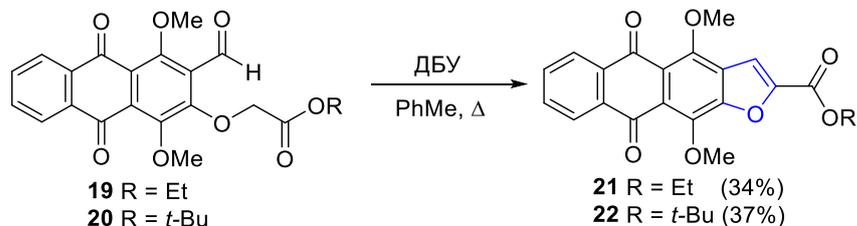


Рисунок 2.14 – Получение эфиров антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты **21**, **22**

Спектры электронного поглощения эфиров 4,11-диметоксиантрафуран-2-карбоновых кислот **21** и **22** и полупродуктов их синтеза **19** и **20**, имеющие светло-жёлтую окраску, схожи и мало отличаются положением длинноволнового максимума поглощения от спектров ранее описанных 2-алкильных аналогов [54].

Производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона относятся к другому важному хемотипу противоопухолевых гетероаренантрахинонов. Продемонстрировано, что заместители в гетероцикле играют важную роль в биологических свойствах [19]. Ввиду этого поиск новых универсальных схем аннелирования фурана к производным антрахинона является важным направлением развития исследований. В одной из попыток разработки подобных схем была исследована реакция Соногаширы [220, 221] в качестве инструмента синтеза алкинилантрахинонов – полупродуктов для формирования гетероцикла.

Для проведения кросс-сочетания был взят синтетически доступный 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинон (**16**), на примере которого изучалась возможность селективного замещения одного атома галогена фрагментом алкина. Взаимодействие антрахинона **16** с фенилацетиленом с использованием каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂/PPh₃/CuI в ТГФ [221] приводит к монозамещенному производному **23** с низким выходом (15%, рисунок 2.15). Основным продуктом кросс-сочетания является 2,3-бис(алкинил)антрахинон **24**. Этот результат может быть объяснен тем, что образующийся 2-бром-1,4-диметокси-3-(фенилэтинил)антрахинон (**23**) легче реагирует с фенилацетиленом, чем исходный дибромид **16**, давая 1,4-диметокси-2,3-ди(фенилэтинил)антрахинон (**24**) даже при использовании стехиометрических количеств реагентов и неполной конверсии исходного вещества. Таким образом, реакция Соногаширы 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**16**) не позволяет провести эффективное введение одного фрагмента алкина в ядро антрахинона. Тем не менее, данный метод открывает путь к 2,3-ди(алкинил)антрахинонам (например, **24**), которые могут найти применение, например, в синтезе аналогов эндиновых антибиотиков на основе антрахинонов [222, 223].

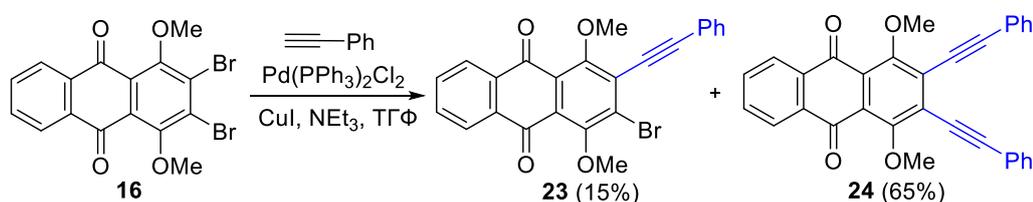
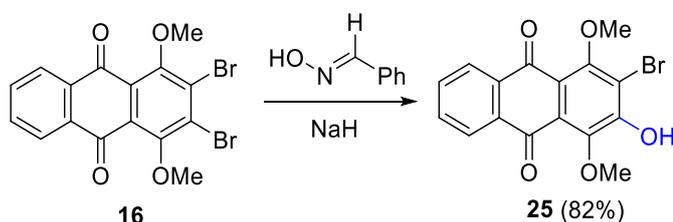


Рисунок 2.15 – Кросс-сочетание антрахинона **16** с фенилацетиленом

Низкий выход продукта **23** из антрахинона **16** привел к необходимости модифицировать схему аннелирования гетероцикла. С этой целью была изучена возможность селективного замещения одного атома галогена соединения **16** на гидроксигруппу. Ранее был описан способ синтеза 2-гидрокси-1,4-диметокси-3-формилантрахинона (**18**) из соответствующего *o*-хлоральдегида [219], в котором атом галогена легко замещается при действии *O*-нуклеофила – аниона оксима ацетона [224]. В основе лежит реакция, предложенная М. Шнайдером для нуклеофильного замещения активированных уходящих групп в ароматическом ядре на гидроксигруппу действием аниона оксима бензальдегида [225]. Обработка дибромидом **16** анионом бензальдоксима, генерированного действием NaH на оксим бензальдегида в ДМАА, дает 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинон (**25**, рисунок 2.16) с высоким выходом. Следует отметить, что продукт замещения обоих галогенов не наблюдается, по-видимому, из-за дезактивирующего влияния фенолят-аниона соединения **25**, образующегося в основных условиях реакции.

Рисунок 2.16 – Нуклеофильное замещение атома брома в дибромантрахиноне **16**

Предлагаемый механизм реакции включает ароматическое нуклеофильное замещение уходящей группы (бромид иона), последующее отщепление протона от бензилиденового фрагмента, сопровождающееся перегруппировкой аддукта в бензонитрил и β -гидроксипроизводное антрахинона (рисунок 2.17). Более детально синтетические возможности реакции β -гидроксилирования производных антрахинона были изложены в собственной работе 2019-го года [226].

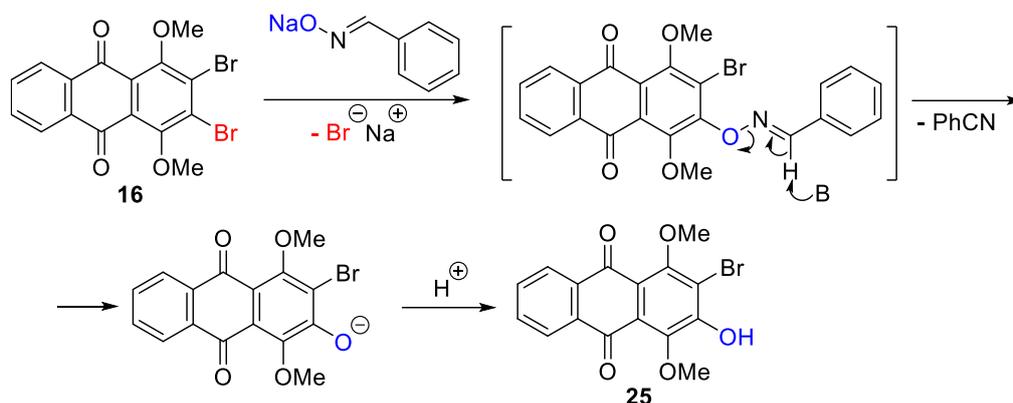


Рисунок 2.17 – Предполагаемый механизм нуклеофильного замещения атома брома дибромантрахинона **16** на гидроксигруппу

Полученный 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинон (**25**) был использован для проведения кросс-сочетания с фенилацетиленом. Оказалось, что в условиях реакции Соногаширы (Pd(0)/CuI, Py, 80-90 °C) протекает последовательное замещение галогена на фрагмент алкина и дальнейшее внутримолекулярное присоединение гидроксигруппы по тройной связи интермедиата, приводящие к 4,11-диметокси-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диону (**26**). Интересно, что промежуточный 2-алкинил-3-гидрокси-1,4-диметоксиантрахинон не был обнаружен при проведении кросс-сочетания даже при меньших температурах. Взаимодействием антрахинона **25** с фенилацетиленом в оптимизированных условиях реакции (Pd(PPh₃)₂Cl₂/PPh₃/CuI в качестве катализатора в смеси диоксан/NEt₃ (2:1) при 100 °C) целевой антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **26** удается получить с выходом 65% (рисунок 2.18). В условиях данной Pd-катализируемой домино-реакции была синтезирована серия 2-замещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **26-32** из антрахинона **25** и различных алкинов. Однако у этого метода гетероциклизации были обнаружены ограничения: использование таких производных терминальных алкинов как пропаргиламин, пропиоловая кислота и ее метиловый эфир или 3,3-диэтоксипроп-1-ин не приводило к соответствующим 2-замещенным антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионам.

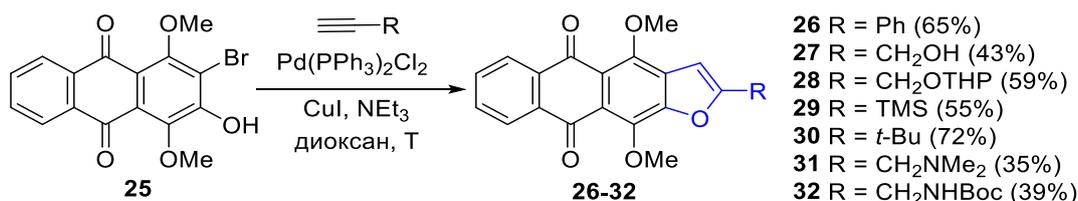


Рисунок 2.18 – Кросс-сочетание антрахинона **25** с производными терминальных алкинов

2.2 Модификация производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона

Для полученных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов были исследованы некоторые химические свойства. В частности, сложные эфиры **21** и **22** могут быть легко трансформированы в антрафуран-2-карбоновую кислоту **33**. Гидролиз этилового эфира **21** при нагревании со щелочью приводит к образованию 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**33**) с выходом 90% (рисунок 2.19). Расщепление *tert*-бутилового эфира **22** обработкой трифторуксусной кислотой (ТФУ) также дает кислоту **33** с высоким выходом (95%). Анализ схемы получения антрафурандион-2-карбоновой кислоты **33** из альдегида **18** показывает близкую суммарную эффективность как при использовании для аннелирования фуранового ядра *tert*-бутилового, так и этилового эфиров бромуксусной кислоты (см. рисунки 2.13, 2.14).

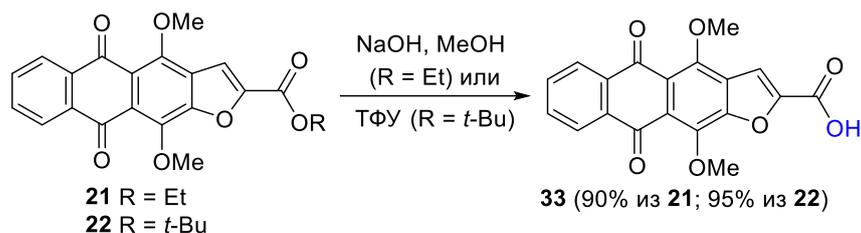


Рисунок 2.19 – Гидролиз эфиров антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты **21** и **22**

Аналогичным образом изомерный этиловый эфир 4,11-диметокси-2-метилантрафуран-3-карбоновой кислоты **17** легко омыляется при действии щелочи, давая 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту (**34**, рисунок 2.20).

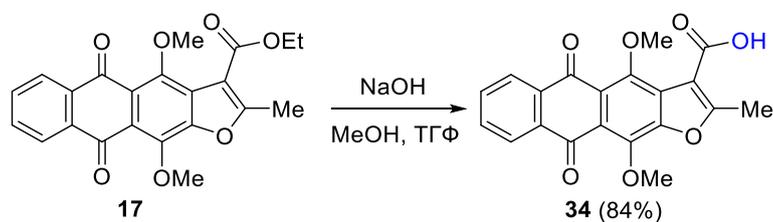


Рисунок 2.20 – Гидролиз эфира 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **17**

В отличие от 2-метильного аналога **17** и эфира изомерной кислоты **21**, сложноэфирную группу антрафурана **13** не удалось трансформировать в соответствующую кислоту в условиях щелочного гидролиза. При обработке эфира **13**

щелочью в водном метаноле в мягких условиях с высоким выходом образуется продукт раскрытия фуранового ядра **35** (рисунок 2.21). Обнаруженная низкая устойчивость гетероциклического ядра в основной среде объясняет низкий выход эфира антрафуран-3-карбоновой кислоты **13** на стадии циклизации, протекающей в присутствии оснований. 4,11-Диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту (**36**) удалось получить кислотным гидролизом, проводя кипячение эфира **13** в уксусной кислоте в присутствии HCl. Основываясь на данных LC-MS анализа, умеренный выход при кислотном гидролизе объясняется параллельной реакцией расщепления 4,11-метоксигрупп как кислоты **36**, так и эфира **13**. Однако выделить другие продукты реакции в индивидуальном виде не удалось из-за сложности разделения смеси продуктов.

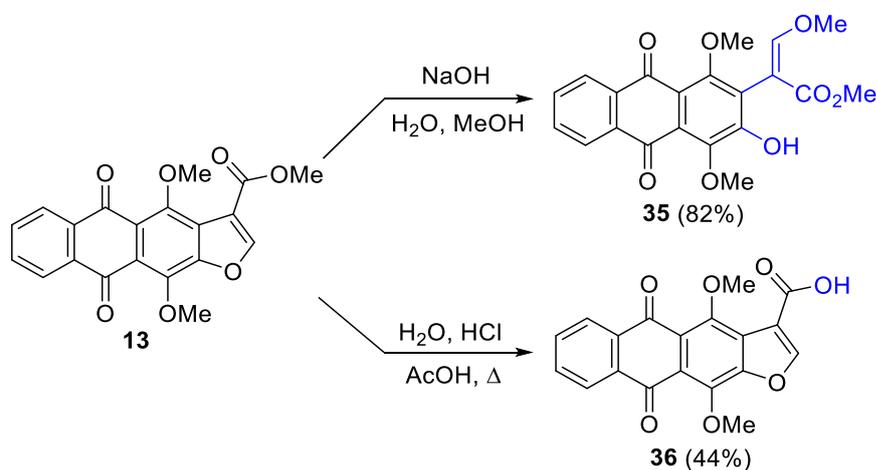


Рисунок 2.21 – Реакции гидролиза эфира антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **13**

Известно, что расщепление сложноэфирной группы 4,11-дигидроксипроизводных гетероаренантрахинонов эффективнее протекает в кислой среде, вероятно, поскольку ионизация 4,11-гидроксигрупп в присутствии щелочи оказывает дезактивирующее влияние [54]. Кроме того, низкая устойчивость эфира 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**14**) в основной среде делает щелочной гидролиз этого соединения еще менее предпочтительным. Нагревание этилового эфира 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **14** в концентрированной серной кислоте при 100 °С по методу [202] с высоким выходом дает соответствующую кислоту **37** (рисунок 2.22).

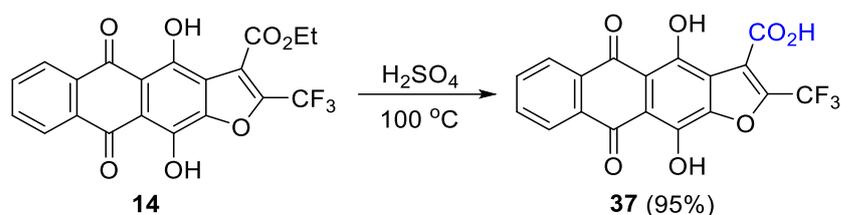


Рисунок 2.22 – Гидролиз эфира 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **13**

Как было показано ранее [227], алкоксигруппы антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов эффективно дезалкилируются при нагревании с HBr в уксусной кислоте с образованием соответствующих гидроксипроизводных. Этим способом было проведено деметилирование антра[2,3-*b*]фуран-2- и 3-карбоновых кислот **33**, **36**, которое привело к изомерным 4,11-дигидроксипроизводным антрафуранкарбоновых кислот **38**, **39** (рисунок 2.23).

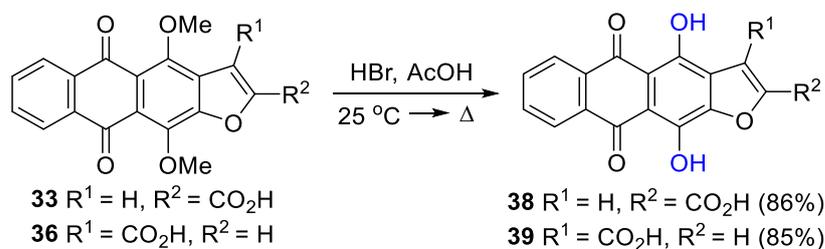


Рисунок 2.23 – Расщепление 4,11-метоксигрупп производных **33** и **36**

Далее были изучены возможности трансформации карбоксильной группы антрафуран-3-карбоновых кислот. Как известно, восстановление карбоксильной группы до карбонильной группы или карбинола может быть проведено с использованием широкого ряда реагентов, таких как LiAlH_4 , $\text{BH}_3\text{-ТГФ}$, и др. [228, 229, 230]. Однако применение сильных восстановителей, например алюмогидрида лития, ограничено наличием лабильных карбонильных групп хинонового ядра. Поэтому для селективной трансформации карбоксильной группы была апробирована методика восстановления хлорангидрида кислоты **34**, поскольку восстановление ацилхлоридов требует значительно более мягких реагентов [231, 232]. Кипячением антрафуран-3-карбоновой кислоты **34** с тионилхлоридом в бензоле был получен соответствующий хлорангидрид, который из-за низкой стабильности использовался без выделения и очистки. Первоначально для восстановления хлорангидрида кислоты **34** был апробирован диизобутилалюминий гидрид (DIBAL-H), применяемый для восстановления производных карбоновых кислот [233, 234]. Обработка хлорангидрида DIBAL-H в

безводном ТГФ в интервале температур от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ дает карбинол **40** в следовых количествах (рисунок 2.24). При этом наблюдается образование значительного числа побочных продуктов, не имеющих характерной для антрафурандионов флуоресценции, что, по всей видимости, говорит о восстановлении хинонового фрагмента. Гетерогенное каталитическое восстановление ацилхлоридов кислот на палладиевых катализаторах (Pd/C, Pd/BaSO₄) также широко используется для получения альдегидов [235, 236]. Гидрирование хлорангирида кислоты **34** на катализаторе Pd/C в безводном толуоле приводит к образованию 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбальдегида (**41**) с хорошим выходом (рисунок 2.24). Антрафурандион-3-карбальдегид **41** легко восстанавливается до карбинола **40** действием NaBH₄ в ТГФ при комнатной температуре, а высокий выход продукта свидетельствует, что кетогруппы фрагмента антрахинона устойчивы к действию этого реагента.

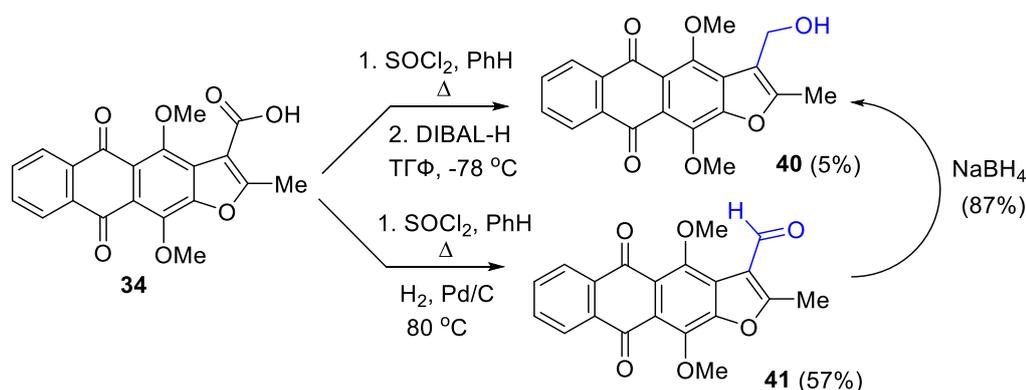


Рисунок 2.24 – Восстановление карбоксильной и формильной групп в положении 3 антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов

Ранее был разработан метод замещения гидроксигрупп в *peri*-положениях на атомы хлора [227], следуя которому был получен этиловый эфир 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**42**). Трансформация этого соединения в 4,11-дихлор-аналог антрафурана ЛХТА-2034 позволяет оценить эффект влияния замещения гидроксигрупп атомами галогена на противоопухолевый потенциал антрафуран-3-карбоксамидов. Расщепление сложноэфирной группы соединения **42** было проведено в кислотных условиях, поскольку использование щелочи приводит к замещению атомов галогена на гидроксигруппы. Кипячением эфира дихлорантрафурандион-3-карбоновой кислоты **42** в смеси соляной и уксусной кислот (1:10) удалось получить 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-

карбоновую кислоту (**43**, рисунок 2.25). В качестве альтернативы длительному гидролизу в смеси соляной и уксусной кислот была предпринята попытка расщепить сложноэфирную группу действием серной кислоты. Однако оказалось, что при непродолжительном (10-15 мин) нагревании эфира **42** в концентрированной серной кислоте с хорошим выходом в результате декарбоэтоксилирования образуется 2-метил-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**44**, рисунок 2.25). Таким образом, обнаруженная реакция дает возможность получать 3-незамещенные производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона с активированными уходящими группами в *peri*-положениях, которые наряду с 4,11-диалкоксипроизводными могут быть использованы для синтеза 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов [19, 42].

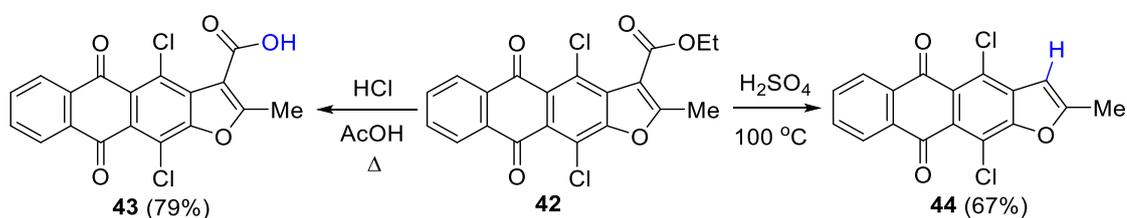


Рисунок 2.25 – Гидролиз и декарбоэтоксилирование эфира 4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **42**

На следующем этапе был проведён ряд реакций, позволяющих удалить защитные группы с заместителей в положении 2 антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, полученных в ходе кросс-сочетания/гетероциклизации (рисунок 2.26). Удаление *O*-тетрагидропиранильной (THP) защитной группы (PG – protecting group) производного **28** действием *n*-толуолсульфокислоты в метаноле [237] приводит к соответствующему 2-(гидроксиметил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диону (**27**) с количественным выходом (рисунок 2.26). Поэтому для синтеза карбинола **27** более эффективно проводить гетероциклизацию (см. рисунок 2.18) с THP-защищенным пропаргиловым спиртом с последующим снятием защитной группы. Отщепление *tert*-бутилоксикарбонильной (Boc) защитной группы с аминогруппы соединения **32** обработкой насыщенным раствором HCl в MeOH [237] также количественно дает 2-аминометил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**45**, рисунок 2.26), синтез которого не удалось провести путем кросс-сочетания 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинона (**25**) с пропаргиламином.

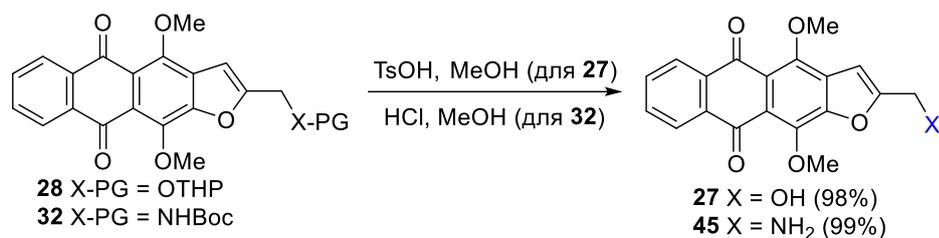


Рисунок 2.26 – Отщепление защитных групп производных **28** и **32**

Замещение TMS-группы в положении 2 антрафурана **29** на атом водорода открывает доступ к изучению биологических свойств 2,3-незамещенных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Обработка 2-(триметилсилил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **29** тетрабутиламмоний фторидом (TBAF) в ТГФ по методу [237] приводит к 2-незамещенному антрафурандиону **46** с количественным выходом (рисунок 2.27).

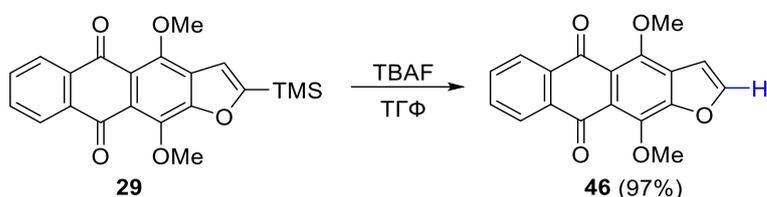


Рисунок 2.27 – Удаление триметилсилильной группы антрафурандиона **29**

Производные антрахинона, содержащие аминогруппы в *пери*-положениях к карбонильным группам, оказались востребованным классом химических соединений, прежде всего, для создания противоопухолевых веществ и красителей [27, 238]. Анализ литературы показал, что к началу данной работы было описано лишь несколько производных гетероаренантрацендионов, содержащих первичные аминогруппы, а их влияние на биологические свойства целенаправленно не изучалось. Имеющиеся методы синтеза узкоспецифичны, что затрудняет их адаптацию для диверсифицированного синтеза серий аналогов. Разработка универсальных путей получения гетероаренантрацендионов, содержащих незамещенные аминогруппы, способна расширить знания о связи структура-активность в ряду противоопухолевых гетероаренантрацендионов, поэтому может считаться обоснованной.

Алкоксигруппы в *пери*-положениях гетероаренантрацендионов могут быть замещены действием первичных и некоторых вторичных аминов с образованием соответствующих аминопроизводных при слабом нагревании [54]. Подобная реакция нуклеофильного ароматического замещения неклассической уходящей группы (OAlk) становится возможной благодаря существенному электроноакцепторному влиянию

карбонильных групп антрахинона и может быть реализована на различных полианнелированных хинонах [54]. Однако замещение алкоксигрупп аммиаком на примере 4,11-дибутоксидантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона происходит лишь при длительном выдерживании под давлением при 90 °С [152], а аналогичная реакция для пирролоантрахинона вовсе не дает целевого продукта [239]. Продолжая поиски новых методов синтеза производных гетероаренантрацендионов с первичными аминогруппами, была исследована возможность использования реакции дезалкилирования субстратов с соответствующими алкиламиногруппами. Такие случаи наблюдались ранее: обработка 1,4-ди(алкиламино)антрацен-9,10-дионов основаниями приводила к антрахинонам, содержащим первичную аминогруппу [240].

Для целенаправленного изучения элиминирования *N*-алкильного фрагмента был взят 4,11-ди(*n*-бутиламино)антрафуран **52**, полученный нагреванием 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**46**) с *n*-бутиламином (рисунок 2.28). В процессе подбора условий реакции (K₂CO₃, NEt₃, KOH, NaNH, *t*-BuOK, NaOEt в качестве оснований и ДМФА, ДМАА, EtOH в качестве растворителей) было установлено, что наиболее эффективно дезалкилирование антрафурандиона **52** протекает при обработке гидроксидом тетрабутиламмония (ТВАН) в ДМСО в течение 15 мин при комнатной температуре, давая 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**61**) с высоким выходом. Аналогичным образом двухстадийное превращение 4,11-диметоксиантрафуранов **26**, **30** приводит к 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионам **62**, **63** (рисунок 2.28, таблица 2.1). Этиловый эфир антрафуран-3-карбоновой кислоты **17** также был конвертирован в диамин **64**, но с меньшим выходом. Этот факт можно объяснить лабильностью этоксикарбонильной группы на обеих стадиях превращения. Следует подчеркнуть роль ДМСО в реакции окислительного дезалкилирования антрафурандионов: полное превращение соединения **52** в диамин **61** наблюдалось через 15 мин при комнатной температуре в ДМСО как в присутствии воздуха, так и в атмосфере инертного газа. Дезалкилирование 4,11-ди(бутиламино)антрафурандиона **52** не наблюдается при использовании ДМФА в качестве растворителя в инертной атмосфере. При этом, полная конверсия 4,11-ди(*n*-бутиламино)антрафурана **52** в соединение **61** достигается через 1 ч обработки ТВАН в ДМФА при 50 °С при аэрации реакционной смеси.

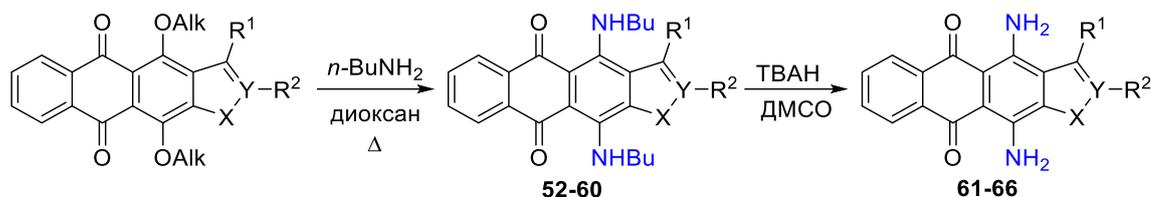
Рисунок 2.28 – Схема дезалкилирования *N*-бутиламинопроизводных гетероаренантрахинонов

Таблица 2.1 – Структура субстратов и продуктов реакции дезалкилирования, представленных на рисунке 2.28

Исходные соединения						Полупродукты		Продукты	
№	X	Y	Alk	R ¹	R ²	№	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 ₂ 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	–	–

Предполагаемый механизм окислительного дезалкилирования ди(бутиламино)гетероаренантрацендионов (рисунок 2.29) опирается на предложенный ранее для аминантрахинонов [241]. Ключевыми стадиями этого процесса являются депротонирование NH-групп, образование и таутомеризация аниона иминоантрахирина **B** в основание Шиффа **C**, гидролиз альдимины через полуаминаль **D** и заключительное окисление промежуточной дигидрохиноидной формы **E** до первичного амина **F** кислородом воздуха или ДМСО.

Изучая возможности этого метода, удалось показать, что новая схема также эффективна для синтеза 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов. Кипячение антрадиофендионов **47**, **48** [54] с бутиламино в диоксане дает 4,11-ди(бутиламино)антрадиофендионы **56**, **57**, а последующее дезалкилирование с TBAH в ДМСО приводит к 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диолам **65**, **66** с хорошими выходами (таблица 2.1). Однако этим методом не удалось синтезировать пиррол- и пиразол-содержащие аналоги. 4,11-Ди(бутиламино)производные нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диола **58**, **59** [54] и нафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диола **60** [54], полученные из соответствующих 4,11-диметоксипроизводных **49**, **50** и **51** не подвергались дезалкилированию при обработке TBAH даже при 120 °С.

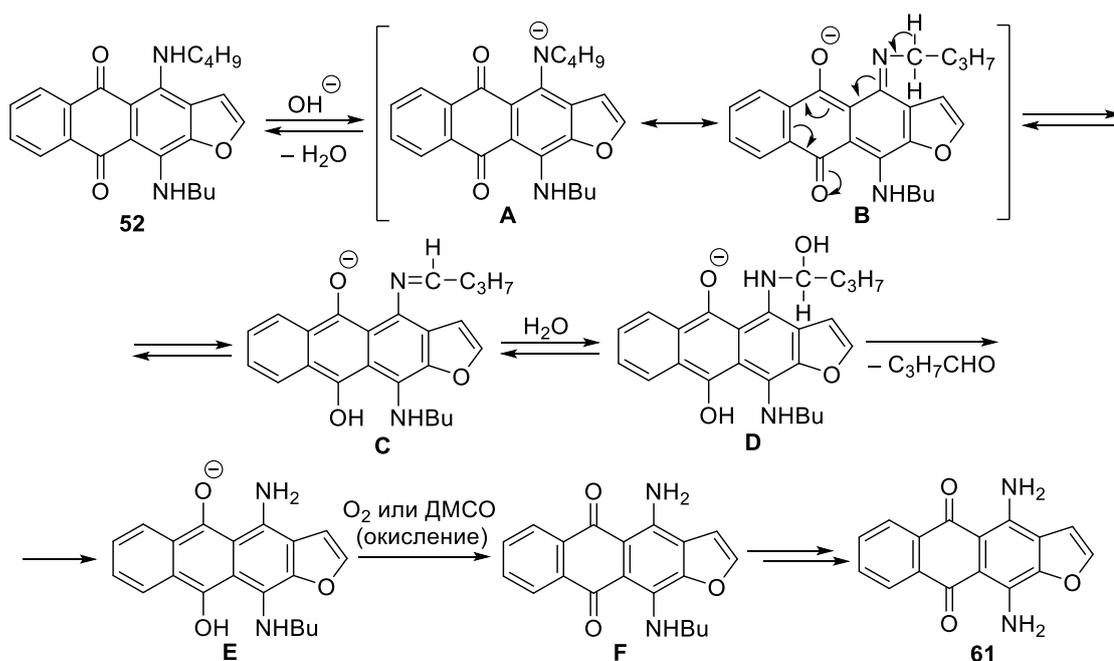


Рисунок 2.29 – Предполагаемый механизм дезалкилирования *N*-бутиламинопроизводных гетероаренантрахинонов

Полученные результаты указывают на то, что гетероциклическое ядро, аннелированное с антрахиноном, оказывает значительное влияние на отщепление алкильных цепей алкиламиногрупп в *peri*-положениях. Влияние гетероатомов на реакционную способность было оценено методами квантово-химических расчетов свободных энергий Гиббса [242, 243] ключевой стадии дезалкилирования (стадия депротонирования I на рисунке 2.30) соединений **52**, **57-60**. Фуран- и тиофен-конденсированные соединения **52**, **57** имеют незначительное различие ΔG реакций депротонирования (таблица 2.2), тогда как аннелирование *N*-метилированного пиррола **59** приводит к значительному увеличению величины ΔG , рассчитанной как в газовой фазе, так и в ДМСО. Таким образом, отсутствие продуктов дезалкилирования *N*-метилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **59** свидетельствует о том, что устойчивость к окислительному деметилированию может быть связана с изменением электронной структуры или окислительно-восстановительного потенциала, вызванного конденсацией с электроноизбыточным гетероциклом пирролом.

Наблюдаемую устойчивость пиррол- и пиразол-конденсированных ди(бутиламино)антрахинонов **58** и **60** к окислительному дезалкилированию можно объяснить, прежде всего, большей кислотностью NH-групп гетероциклов, чем NH-групп остатков аминов в *peri*-положениях этих производных. Подобная ионизация (путь II,

рисунок 2.30) приводит к образованию дезактивированных анионных форм соединений, что затрудняет элиминирование протона 4,11-бутиламиногрупп. Существенное различие между рассчитанными значениями ΔG (33,3 ккал/моль) свидетельствует о том, что отщепление протонов NH-групп пиррола, как и пиразола (путь II, рисунок 2.30), термодинамически предпочтительнее, чем ионизация 4,11-аминогрупп.

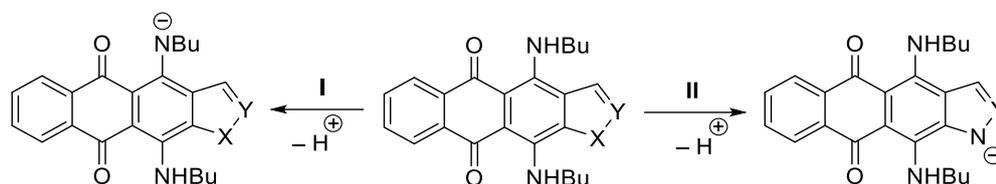


Рисунок 2.30 – Возможные направления ионизации *N*-бутиламинопроизводных гетероаренантрахинонов

Таблица 2.2 – Результаты квантово-химического расчета энергии Гиббса реакции депротонирования ди(бутиламино)гетероаренантрахинонов (рисунок 2.30)

Соединение	X	Y	$\Delta G^{298}_{\text{B3LYP/3-21G}}$ (в газовой фазе), ккал/моль	$\Delta G^{298}_{\text{B3LYP/3-21G}}$ (в ДМСО), ккал/моль
52	O	CH	371.1	327.6
56	S	CH	372.1	327.5
59	NMe	CH	376.3	330.6
58	NH (I) ^a	CH	376.9	332.2
58	NH (II)	CH	333.5	300.2
60	NH (I)	N	373.9	329.4
60	NH (II)	N	332.8	294.6

^a Депротонирование идет по пути I или II, представленных на рисунке 2.30.

Как уже отмечалось, амиды 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, и в частности, препарат ЛХТА-2034, обладают высокой противоопухолевой активностью и перспективны для разработки новых лекарственных средств [16, 154]. Чтобы оценить вклад метильной группы в биологические свойства препарата ЛХТА-2034 были получены 2-незамещенные антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамиды. В качестве аминов для конденсации использовались производные 3-аминопирролидина, 3- или 4-аминопиперидина и пиперазина. Эти биоизомеры аминсахара даунозамина – фармакофора ключевых антрациклиновых антибиотиков, более доступны и липофильны, что важно для преодоления механизмов выведения противоопухолевых соединений из клетки. Ранее для синтеза амидов 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-

карбоновой кислоты был опробован ряд методов активации карбоксильной группы действием различных активирующих агентов, включая карбонилдиимидазол (КДИ), дифенилфосфарилазид (DPPA), реагенты Кастро (BOP и PyBOP) и урониевые конденсирующие агенты (TBTU, HBTU, NATU) [16]. Однако все они оказались малоэффективны, а выход целевого амида не превышал 30-35%. Более эффективным оказалось получение амидов путем ацилирования аминов хлорангидридом антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты. Ацилхлорид, полученный при кипячении антрафуран-3-карбоновой кислоты **39** с тионилхлоридом, малоустойчив и поэтому сразу после выделения был использован для последующего ацилирования. Обработка хлорангидрида кислоты **39** первичными и вторичными моно-*N*-Boc-защищенными диаминами приводит к промежуточным продуктам, которые были очищены методом колоночной хроматографии. Для расщепления *N*-Boc-защитной группы была выбрана метансульфокислота (MsOH), поскольку в предыдущих исследованиях было показано [156], что соли на ее основе – метансульфонаты обладают большей растворимостью, по сравнению, например, с гидрохлоридами. Отщепление Boc-защитной группы полупродуктов метансульфокислотой дает серию амидов **67-75** с хорошими выходами (рисунок 2.31), выделенных в виде метансульфонатов.

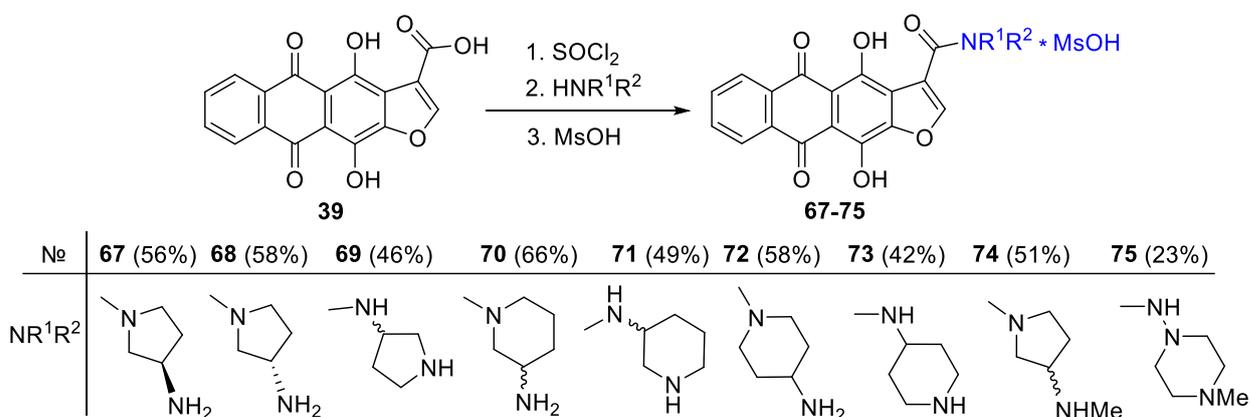


Рисунок 2.31 – Синтез антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов **67-75**

Наряду с производными 3-карбоновых кислот гетероаренантрахинонов их 2-изомерные аналоги представляют значительный интерес для оценки противоопухолевых свойств, однако остаются мало изученными [54]. Установлено, что в отличие от 3-изомерных аналогов 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновая кислота **38** легко превращается в амиды как путем предварительной трансформации в хлорангидрид, так и с помощью реагентов пептидного синтеза, которые более удобны в

экспериментальной работе. Активация кислоты **41** с помощью гексафторфосфата (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (PyBOP), последующая обработка Вос-защитными циклическими или линейными диаминами и удаление Вос-защитной группы (для соединений **76-84**) позволяют получить антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамиды **76-85** с различным строением боковой цепи (рисунок 2.32).

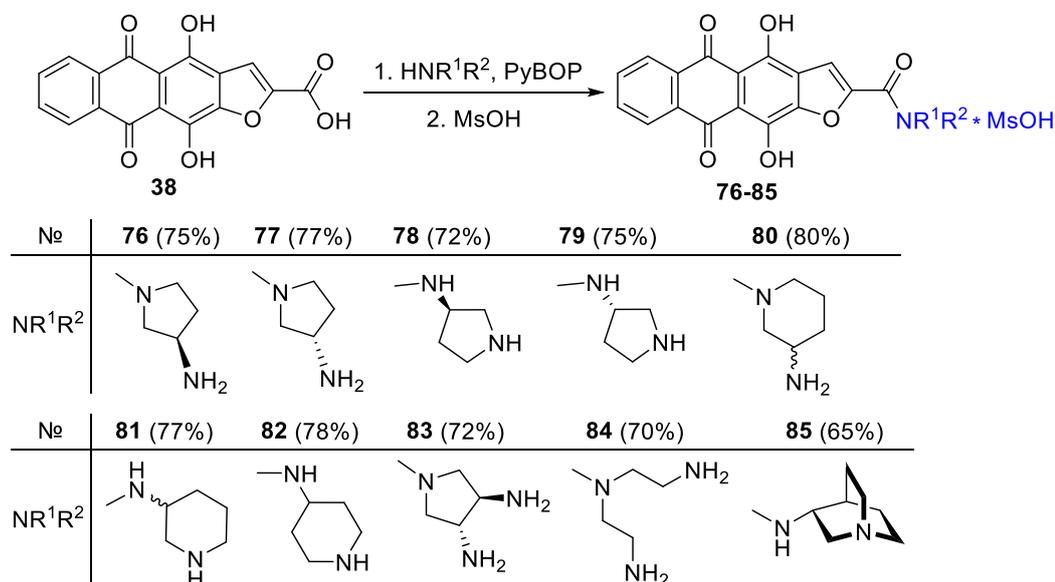


Рисунок 2.32 – Синтез антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **76-85**

Для оценки других «точечных» модификаций структуры антрафурандионов при синтезе новых производных в качестве фрагмента боковой цепи был использован только (*S*)-3-аминопирролидин, который содержится в структуре препарата ЛХТА-2034 – наилучшего по противоопухолевой активности соединения в ряду 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов. Аналогично синтезу амидов **67-75** взаимодействие хлорангирида 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоновой кислоты **37** с (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидином и последующее отщепление Вос-группы приводят к карбоксамиду **86**, содержащему CF₃-группу в положении 2 (рисунок 2.33).

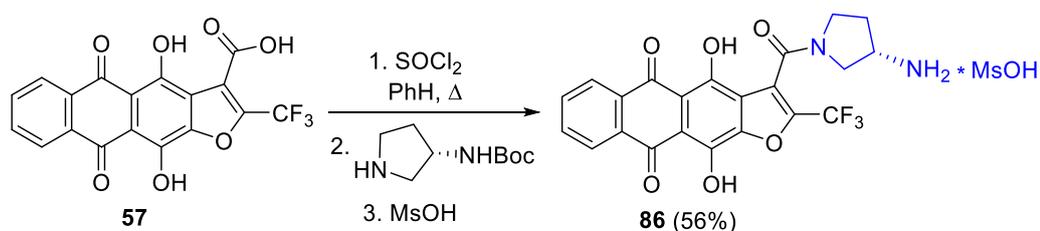


Рисунок 2.33 – Синтез 2-трифторметильного аналога препарата ЛХТА-2034

Как уже упоминалось, заместители в *перу*-положениях хинонового ядра существенно влияют на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков [212]. Поэтому для изучения роли 4,11-гидроксигрупп в биологических свойствах производных карбоксамидов антрафурана были получены соединения, содержащие метокси- и аминогруппы, а также атомы хлора 4,11-положениях. Для этих модификаций использовались антрафуран-3-карбоновые кислоты **34** и **43**. В отличие от 4,11-гидроксипроизводных антрафуран-3-карбоновых кислот их *O,O*-метилованные аналоги более эффективно дают соответствующие амиды при использовании конденсирующих агентов для активации кислоты. Так, 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид **88** был получен из 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **34** и (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина в присутствии PyBOP в ДМСО с последующим удалением Вос-защитной группы с промежуточного *N*-Вос-амида **87** (рисунок 2.34). Интересно отметить, что при расщеплении Вос-группы полупродукта **87** метансульфокислотой и выделении амида **88** в форме метансульфоната продукт выпадал в виде масла и в существенно меньшем количестве, чем при выделении в форме гидрохлорида. Высокая эффективность PyBOP в этом примере свидетельствует о том, что именно структура заместителя в положении 4, а не создаваемые им стерические препятствия, главным образом лимитируют возможности синтеза амидов антрафуран-3-карбоновых кислот с использованием реагентов пептидного синтеза.

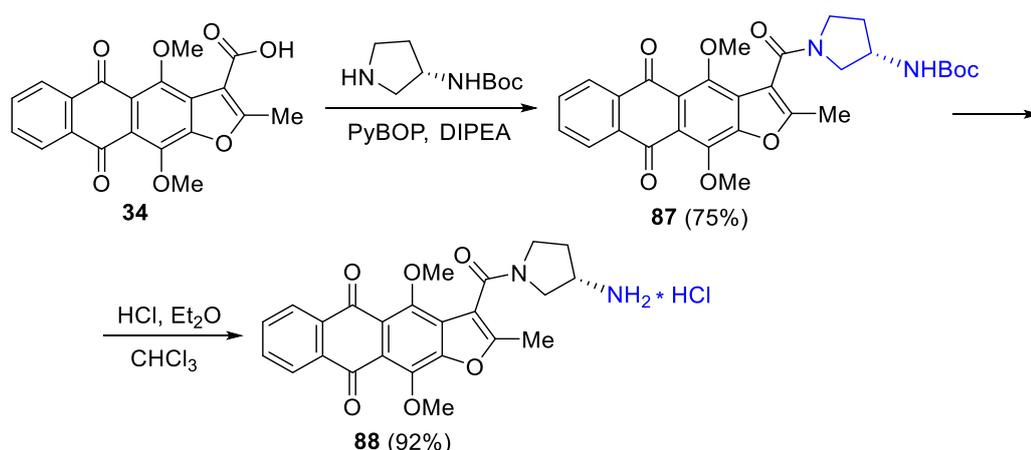


Рисунок 2.34 – Синтез 4,11-диметоксианалога препарата ЛХТА-2034

Генерация хлорангидрида 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**43**), ацилирование им (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина и удаление

защитной группы дают с удовлетворительным выходом соединение **89** – 4,11-дихлораналог препарата ЛХТА-2034 (рисунок 2.35). Следует отметить, что, как и в случае с метоксипроизводным **34**, замена гидроксигрупп в положениях 4 и 11 на атомы хлора позволяет 4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоте **43** эффективно активироваться конденсирующим агентом PyBOP и реагировать с образованием амида **89** с хорошим выходом (рисунок 2.35).

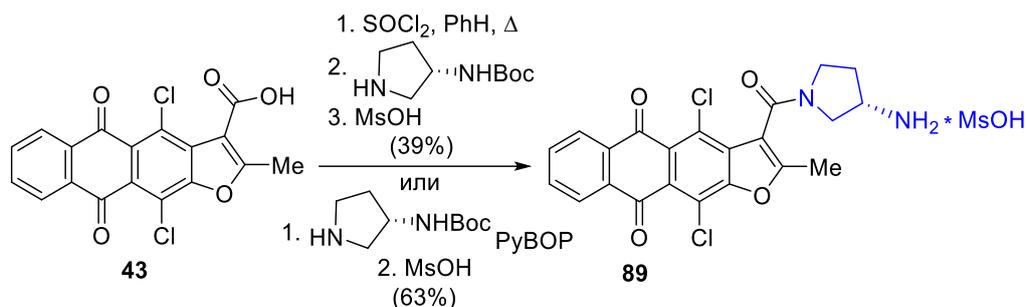


Рисунок 2.35 – Синтез 4,11-дихлораналога **89** препарата ЛХТА-2034

Для синтеза производных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов с первичными 4,11-аминогруппами была использована реакция окислительного дезалкилирования. Как и в случае эфира антрафуран-3-карбоновой кислоты **17**, метоксигруппы в *пери*-положениях карбоксамидов **87** удалось легко заместить *n*-бутиламиногруппами с образованием 4,11-бис(бутиламино)антрафурана **90** (рисунок 2.36). *N*-Дезалкилирование соединения **90** действием водного раствора ТВАН в ДМСО и последующее отщепление Boc-защитной группы дают 4,11-диамино-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид **91**.

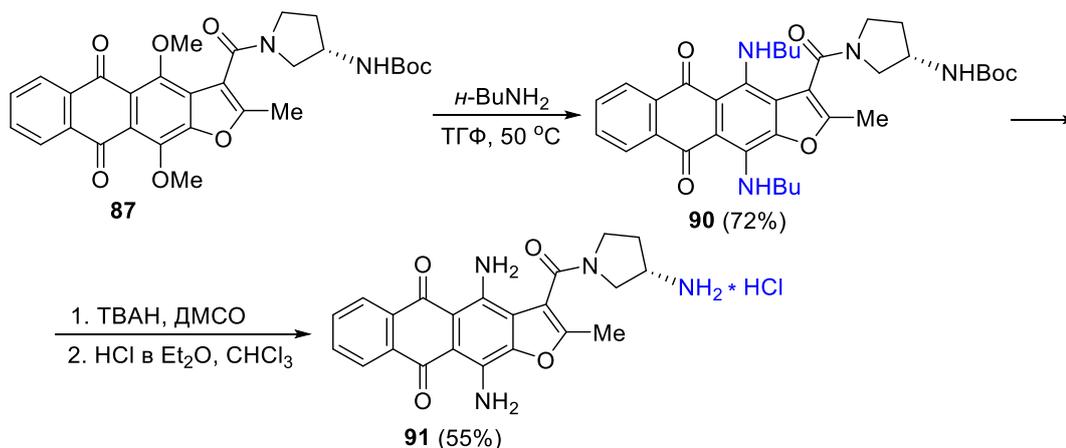


Рисунок 2.36 – Синтез 4,11-диаминоаналога **91** препарата ЛХТА-2034

Производные 3-(аминометил)нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона, как и антрафуран-3-карбоксамиды, обладают высокой противоопухолевой активностью [15]. Ввиду этого

было интересно оценить вклад как карбонильной группы карбоксамидного фрагмента антрафуран-3-карбоксамидов, так и роль гетероцикла в противоопухолевом потенциале. Для этого были синтезированы 3-аминометильные аналоги антрафурана ЛХТА-2034. Восстановительным аминированием карбальдегида **41** энантиомерно чистыми (*R*)- и (*S*)-изомерами 3-(*N*-Вос-амино)пирролидина в присутствии $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ [244] получены (*R*)- и (*S*)-изомеры 3-аминометил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **92**, **93** с хорошим выходом (рисунок 2.37).

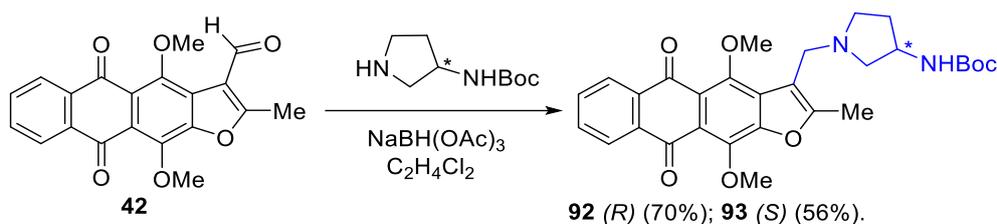


Рисунок 2.37 – Реакция восстановительного аминирования соединения **42**

Деметилирование антрафурандионов **92**, **93** кипячением в 33%-м растворе HBr в смеси AcOH и ТФУ (1:5) сопровождается отщеплением Вос-группы и приводит к аминометильным производным **94**, **95** в виде гидробромидов (рисунок 2.38). Очистка соединений **94**, **95** в данной солевой форме оказалась затруднена их высокой полярностью и низкой растворимостью. Поэтому полученные продукты были трансформированы в *N*-трет-бутоксикарбонильные производные действием Voc_2O . Защита аминогруппы упростила выделение конечных соединений и позволила провести хроматографическую очистку. Действием раствора HCl в метаноле очищенные *N*-Вос-полупродукты были трансформированы в целевые (*R*)- и (*S*)-изомеры 3-((3-аминопирролидин)метил)-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**94**, **95**), выделенные в виде дигидрохлоридов (рисунок 2.38).

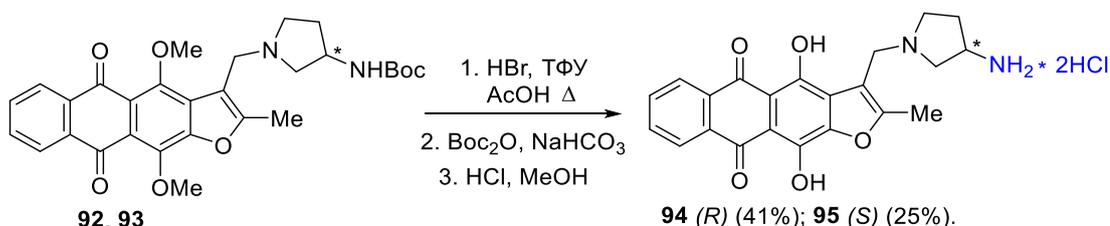


Рисунок 2.38 – Синтез 3-аминометильных производных антрафурана **94** и **95**

Производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона являются другим важным хемотипом противоопухолевых гетероаренантрахинонов. Ранее 2-

алкилантрафураны продемонстрировали высокую антипролиферативную активность *in vitro* в отношении различных типов опухолевых клеток, включая сублинии с активированными механизмами МЛУ [54]. Для дальнейшего изучения роли заместителя в положении 2 фуранового ядра в биологических свойствах диаминоантрафуранов была получена новая серия 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Взаимодействие 4,11-диалкоксипроизводных гетероаренантрахинонов и соответствующих диаминов при слабом нагревании является эффективным методом введения аминов в положения 4 и 11 [54]. Реакция 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **26**, **27**, **29**, **31**, **45** и **46** с диаминами при 50 °С в ТГФ позволила с хорошим выходом получить серию фурановых аналогов противоопухолевого препарата аметантрон **96-110** с вариацией структуры боковых цепей в положениях 4 и 11, а также заместителя в положении 2 гетероцикла (рисунок 2.39). Стоит отметить, что для некоторых 2-замещенных антрафуранов было получено по одному продукту (**104**, **109**, **110**), содержащему остатки *N*-метилэтилендиамина, поскольку производные с этими заместителями показали наибольшую активность по результатам промежуточного скрининга антипролиферативной активности.

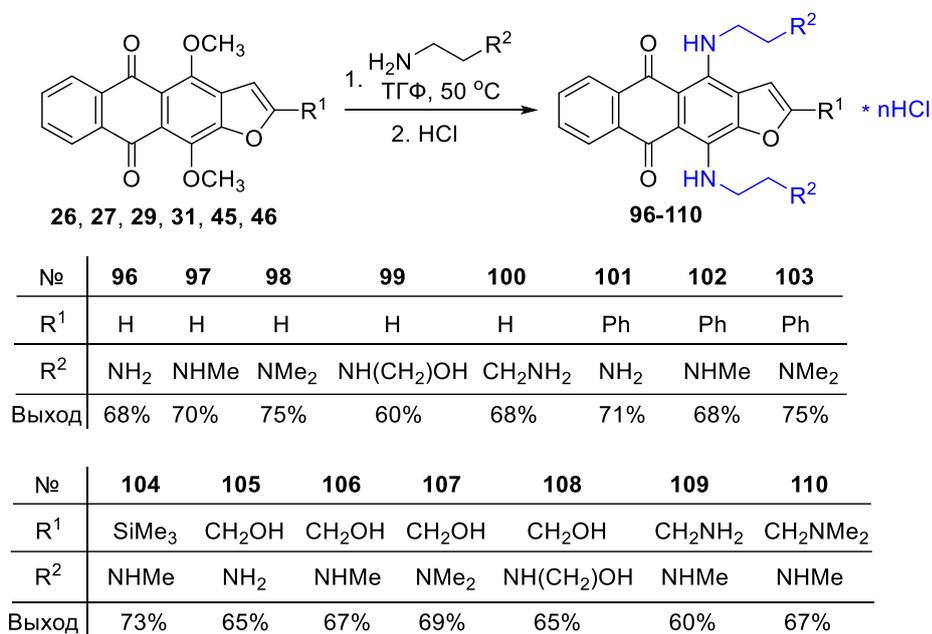


Рисунок 2.39 – Синтез 4,11-диаминопроизводных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **96-110**

Структура терминальных аминогрупп боковых цепей полиароматических соединений играет важную роль в связывании с нуклеиновыми кислотами [21]. В частности, модификация аминогрупп в гуанидиногруппы в некоторых случаях

сопровождается ростом способности веществ ингибировать топо1 [18, 19], а также повышает сродство к G-квадруплексным структурам ДНК [21]. Для проверки этой гипотезы терминальные аминогруппы 4,11-бис(2-аминоэтиламино)антрафурандиона **96** были конвертированы обработкой пиразол-1-карбоксиминамидом в ДМСО в остатки гуанидина, что привело к получению соединения **111** (рисунок 2.40).

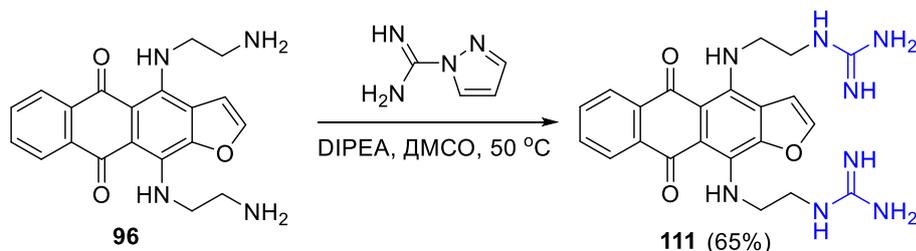


Рисунок 2.40 – Гуанидирование аминогрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **96**

G-квадруплексы (G4) – неканонические четырехцепочечные структуры нуклеиновых кислот играют важную роль в функционировании генома эукариотических клеток и являются перспективными мишенями противоопухолевой терапии [20]. Лиганды, стабилизирующие G-квадруплексы, рассматриваются в качестве кандидатов для поиска новых лекарственных средств [245]. С целью развития рационального дизайна и синтеза новых лигандов G4 была получена серия производных на основе гетероаренантрахинонов. Методами докинга и молекулярной динамики³ было выполнено компьютерное моделирование (рисунок 2.41А,Б) взаимодействия идентифицированного ранее лиганда – 4,11-бис(гуанидино)этиламиноантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (ЛХТА-1581) с теломерным G-квадруплексом (PDB 2MB3). Анализ строения комплекса позволил сформулировать и просчитать несколько направлений в химической модификации исходного лиганда ЛХТА-1581 (рисунок 2.41В). В частности, введение в положение 2 дополнительной боковой цепи с терминальной гуанидиногруппой увеличивает расчетную стабилизацию комплекса с -87.1 ккал/моль (для ЛХТА-1581) до -113.7 ккал/моль (рисунок 2.41Г), а замена 4,11-(2-гуанидиноэтильных) фрагментов на 5-аминопентильные группы повышает связывание с мишенью до -136.5 ккал/моль (рисунок 2.41Д). Поэтому на основании результатов *in silico* дизайна был выполнен синтез новых лигандов, содержащих терминальные

³ Автор выражает благодарность к.х.н. В.Б. Цветкову (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) за проведение компьютерного моделирования.

аминоалкиламино и гуанидиноалкиламино группы в положениях 2, 4 и 11 антрафурандионов.

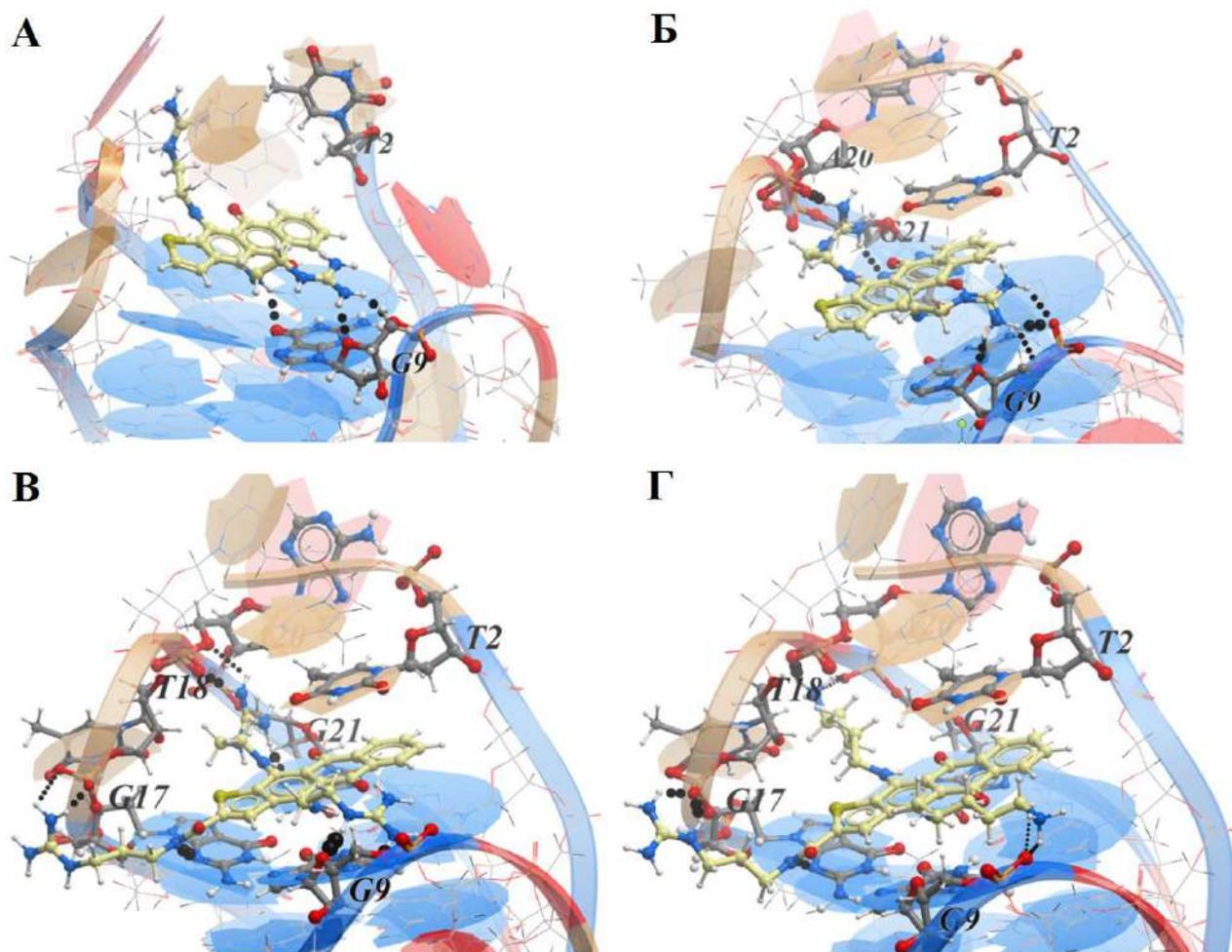


Рисунок 2.41 – Компьютерное моделирование связывания лигандов на основе антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионов с теломерным G-квадруплексом. Комплексы ЛХТА-1581-G4, полученные в результате последовательных процедур докинга (А), молекулярной динамики (Б) и заключительные комплексы G-квадруплексов с модифицированными лигандами на основе антра[2,3-*b*]тиофена (В,Г).

Для получения производных 4,11-аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона заявленного строения был проведён ряд модификаций 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты **33**, которая представлялась наиболее удобным полупродуктом для синтеза целевых соединений. Взаимодействие кислоты **33** с моно-*N*-Вос-защищенными диаминоэтаном или 1,3-диаминопропаном в присутствии конденсирующего агента РувОР и последующее удаление Вос-защитной группы действием раствора HCl в метаноле приводят к амидам **112**, **113** (рисунок 2.42). Замещение метоксигрупп в положениях 4 и 11 у соединений **112**, **113** обработкой диаминоэтаном или

диаминопропаном дает производные антрафурана **114** и **115**, содержащих три боковые аминоалкильные цепи в положениях 2, 4 и 11. Основываясь на результатах, представленных на рисунках 2.39 и 2.42, можно отметить, что в реакциях замещения 4,11-алкоксигрупп заместители в положении 2 антрафуранов не оказывают заметного влияния на реакционную способность и выходы продуктов. Действие на соединения **114** и **115**, содержащие три терминальные аминоалкильные группы, пиразол-1-карбоксамидином в ДМСО приводит к тригуанидинам **116** и **117** (рисунок 2.42), отличающихся длиной линкерного фрагмента боковых цепей.

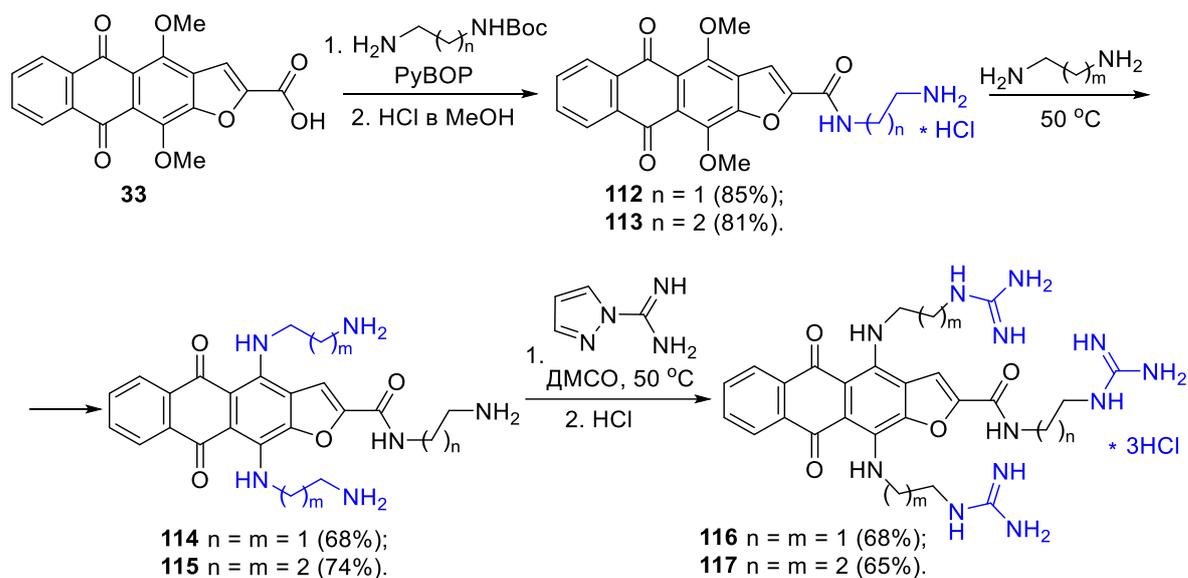


Рисунок 2.42 – Синтез лигандов G4 на основе антрафуран-2-карбоксамидов **116**, **117**

Для синтеза лигандов G4, содержащих гуанидиноалкильный фрагмент в положении 2 фурана и два аминоалкильных остатка в положениях 4, 11 антрахинона, последовательность реакций по сравнению со схемой на рисунке 2.42 была несколько изменена. Так, терминальная аминогруппа боковой цепи в положении 2 антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **112** и **113** первоначально была гуанидирована действием пиразол-1-карбоксамидина с образованием соединений **118** и **119** (рисунок 2.43). Затем метоксигруппы в положениях 4 и 11 антрафуранов **118** и **119** были замещены на фрагменты 1,5-диаминопентана, приводя к производным **120** и **121**, соответствующих второму хемотипу расчетных лигандов. С целью улучшения растворимости в водных средах при биологическом анализе амино- и гуанидинопроизводные **114-117** и **120**, **121** были переведены в солевые формы (гидрохлориды). Результаты исследования стабилизации G-квадруплексов новыми лигандами обсуждаются в главе 2.5.5.

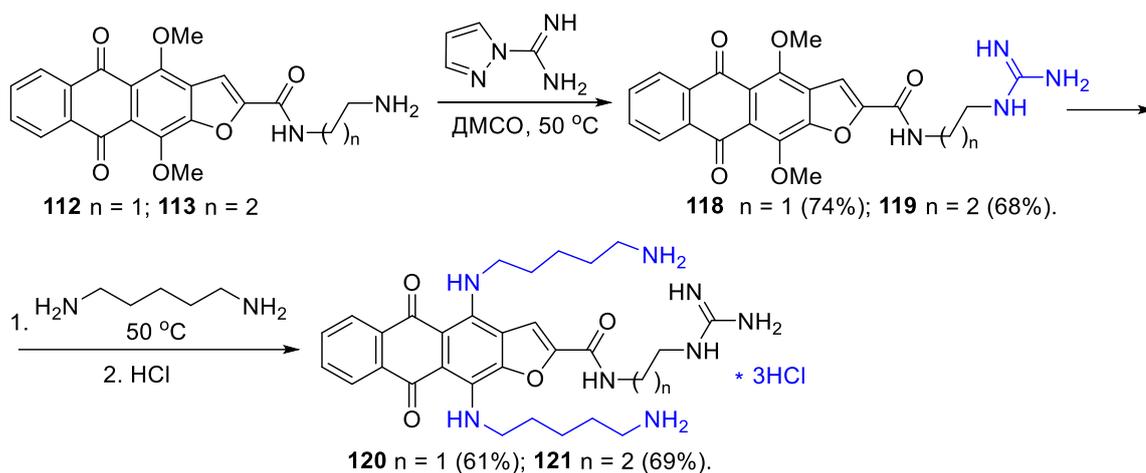


Рисунок 2.43 – Синтез лигандов G4 на основе антрафуран-2-карбоксамидов **120**, **121**

Обнаруженная высокая способность антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **96** и **111** стабилизировать G-квадруплекс в транскрипте онкогена K-Ras в экспериментах *in vitro* (обсуждается в главе 2.5.5) послужила поводом для анализа и доказательства связывания лигандов **96** и **111** с мишенью непосредственно в опухолевых клетках. В одном из подходов для проведения подобных исследований используется биотин-стрептавидиновая методика извлечения олигонуклеотидов, белков и других биополимеров [246]. Поэтому для решения возникшей задачи были синтезированы т.н. бифункциональные лиганды, один фрагмент которых способен связываться с G-квадруплексом, а другой имеет фрагмент биотина. Аналогично методологии, изложенной на предыдущих схемах, PyBOP-активируемая конъюгация антрафуран-2-карбоновой кислоты **33** с *N*-(6-аминогексил)биотинамидом [247] приводит к производному **122** с хорошим выходом (рисунок 2.44).

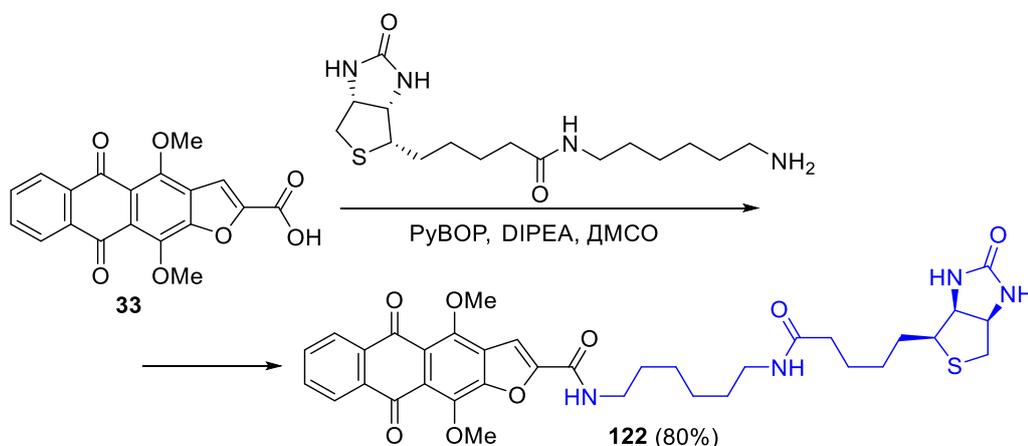


Рисунок 2.44 – Конденсация антрафуран-2-карбоновой кислоты **33** с *N*-(6-аминогексил)биотинамидом

Нуклеофильное замещение 4,11-метоксигрупп соединения **122** этилендиамином дает 4,11-ди(аминоэтиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **123**, связанный с биотином через карбоксамидную группу в положении 2 (рисунок 2.45). Последующее гуанидирование концевых аминогрупп антрафурана **123** по отработанной методике приводит к 4,11-бис(гуанидиноалкил)аналогу **124**. Оба производные **123** и **124** использовались для доказательства связывания лигандов на основе 4,11-антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов с G-квадруплексами мРНК онкогена K-Ras в условиях низкой концентрации в опухолевых клетках.

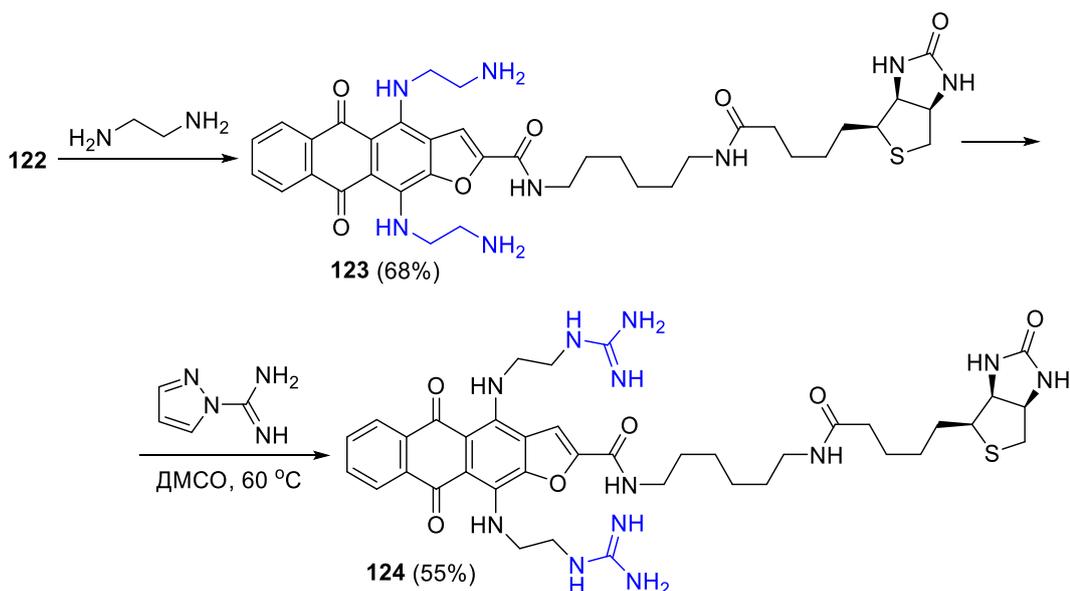


Рисунок 2.45 – Синтез бифункциональных лигандов G4 на основе антрафуранов **123** и **124**

Таким образом, в ряду фуран-конденсированных производных антрахинона были разработаны новые схемы синтеза эфиров антрафуран-2- и 3-карбоновых кислот, а также 2-замещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Изучение химических свойств эфиров антрафуран-карбоновых кислот позволило найти эффективные методы трансформации заместителей в гетероциклическом ядре и фрагменте антрахинона для направленного синтеза функциональных производных заданной структуры. В результате сфокусированных синтетических работ получено более 50 новых соединений на основе антра[2,3-*b*]фурана, содержащих фармакофорные группы в положениях 2, 3, 4 и 11, переданных для исследования противоопухолевых свойств.

2.2 Синтез производных нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона

Индольный фрагмент можно без преувеличения считать привилегированным в химии природных и лекарственных соединений [248]. Несмотря на то, что к моменту начала этой исследовательской работы среди гетероциклических производных антрахинона нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионы были наиболее изученным классом соединений [54], существовал ряд пробелов в систематическом поиске противоопухолевых соединений и анализе роли гетероцикла в биологических свойствах. В частности, получение биоизостерных аналогов амидов антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (препарат ЛХТА-2034), а именно нафто[2,3-*f*]индол-2 и 3-карбоксамидов, представляет интерес для дальнейшей разработки противоопухолевых средств и изучения взаимосвязи структура-активность. Более того, способность нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов стабилизировать вторичные структуры нуклеиновых кислот не была изучена вовсе. Обзор научной литературы показал, что производные и 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-3- и 2-карбоновой кислоты не были описаны, поэтому существенная часть представленной работы была посвящена разработке методов синтеза соответствующих соединений и изучению их биологической активности.

Первоначально для получения 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты были предприняты попытки трансформации некоторых производных нафто[2,3-*f*]индола в соответствующие кислоты (например, окисление 4,11-диметокси-3-формилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона [54] или галоформная реакция 3-ацилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона), которые оказались безуспешными. Поэтому был разработан оригинальный метод аннелирования пиррольного ядра к хинизарину, позволяющий получить нафтоиндолдионы, содержащие в положении 3 этоксикарбонильную группу, а также исследованы некоторые химические свойства производных нафтоиндол-3-карбоновой кислоты.

Известен ряд методов синтеза эфиров индол-3-карбоновых кислот [249]. При этом внутримолекулярная циклизация производных эфиров 2-(*o*-нитрофенил)ацетоуксусной кислоты, протекающая при восстановлении нитрогруппы, представляется одним из удобных способов синтеза 2-замещенных индол-3-карбоксилатов [250, 251]. Однако в литературе удалось найти всего две работы, посвященные данному типу

гетероциклизации. Авторы первой получили эфиры 1-гидроксииндол-3-карбоновых кислот, то есть продукты циклизации, образующиеся при неполном восстановлении нитрогруппы [252]. В другой публикации эфиры индол-3-карбоновых кислот были трансформированы без выделения и доказательства структуры [253], что не позволяет оценить эффективность описанной методики.

Рассмотрение химических свойств хинизарина показывает, что этот широкодоступный антрахинон способен вступать в реакцию нуклеофильного замещения атома водорода в β -положении под действием, например, *N*- и *C*-нуклеофилов. [254, 255] 1,4-Дигидрокси-2-нитроантрахинон (**125**) [52] еще более реакционноспособен в аналогичных реакциях [54], поэтому соединение **125** было использовано в качестве исходного для проведения гетероциклизации. Взаимодействие нитрохинизарина **125** с ацетоуксусным эфиром в присутствии безводного карбоната калия приводит в результате окислительного нуклеофильного замещения атома водорода (OSNH) к этиловому эфиру 2-(1,4-дигидрокси-3-нитроантрацен-5,10-дион-2-ил)-3-гидоксибут-2-еновой кислоты (**126**) с низким выходом (<10%, рисунок 2.46). Данные спектроскопии ЯМР свидетельствуют о том, что в растворе в CDCl_3 полученный эфир **126** находится в енольной форме (рисунок 2.47). Так, в спектре ЯМР ^1H появляется третий сигнал гидроксигруппы при 13 м. д., а в спектре ЯМР ^{13}C наблюдается характерный набор сигналов енольной формы ацетоуксусного фрагмента со сдвигами 176.8 и 91.8 м. д. [256] Наряду с целевым продуктом **126** из смеси продуктов выделен ангулярный антра[1,2-*b*]фуран **127**, который, по-видимому, образуется в результате внутримолекулярной циклизации соединения **126** в основной среде. Варьирование оснований (K_2CO_3 , K_3PO_4 , NEt_3 , ДБУ) и растворителей (толуол, ДМСО, ДМФА, ДМАА) позволило подобрать оптимальные условия и повысить выход производного **126** до 29% при использовании NEt_3 в ДМФА.

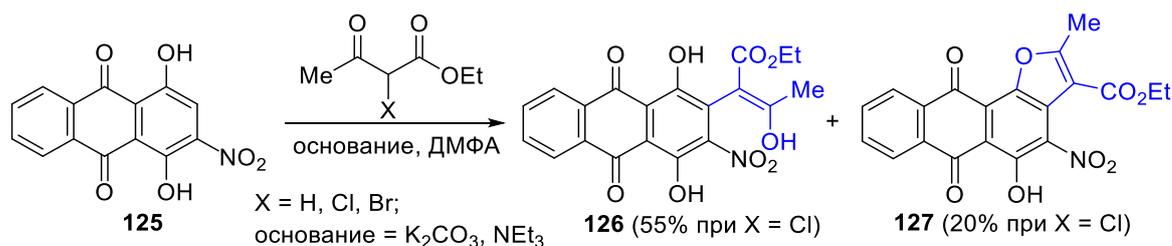


Рисунок 2.46 – Конденсация нитрохинизарина **125** с производными ацетоуксусного эфира

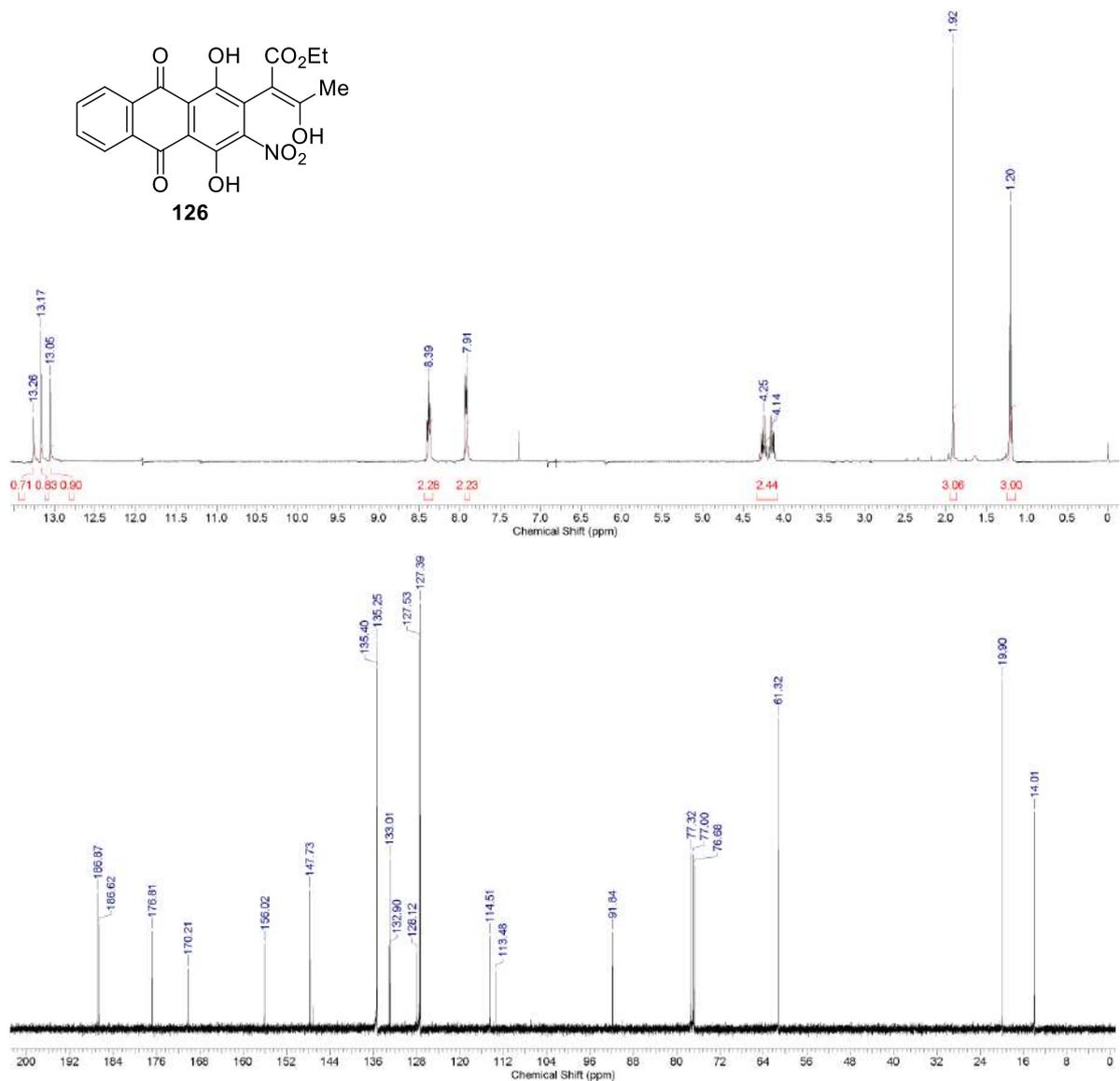


Рисунок 2.47 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры этилового эфира 2-(1,4-дигидрокси-3-нитроантрацен-5,10-дион-2-ил)-3-гидроксибут-2-еновой кислоты (**126**)

Между тем, викариозное нуклеофильное замещение водорода (VNS) в большинстве случаев оказывается удачной альтернативой окислительному нуклеофильному замещению водорода [257, 258], которое происходит в случае действия 2-хлорацетоуксусного эфира на нитрохинизарин **125** (рисунок 2.48). Взаимодействие антрахинона **125** с 2-хлорацетоуксусным эфиром в присутствии NEt_3 в ДМФА позволяет в результате VNS-реакции получить эфир 2-(3-нитроантрахинон-2-ил)-3-оксобутановой кислоты **126** с существенно большим выходом, чем OSNH-реакция с ацетоуксусным эфиром (рисунок 2.48). Следует отметить, что основная часть побочного антра[1,2-*b*]фуран-5,10-диона **127** образуется из антрахинона **126** при его очистке методом

колоночной хроматографии. Использование 2-бромацетоуксусного эфира [259] не дало увеличения выхода продукта конденсации **126**.

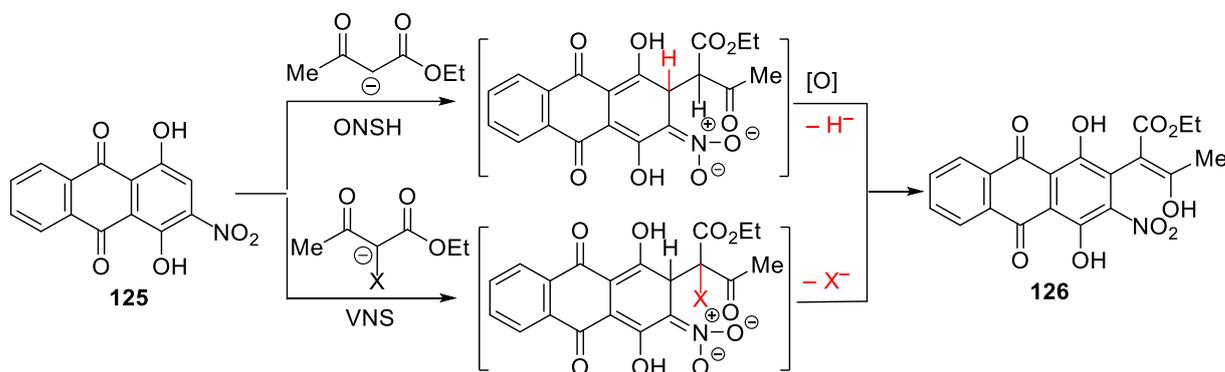


Рисунок 2.48 – Предполагаемые механизмы конденсации нитрохинизарина **125** с производными ацетоуксусного эфира

Гидрирование в присутствии катализаторов на основе палладия является важным методом восстановления нитроаренов до соответствующих анилинов [260, 261, 262], который также широко применяется в качестве одного из этапов формирования индолов [263]. Восстановление эфира 2-(3-нитроантрахинон-2-ил)-3-оксобутановой кислоты **126** водородом при катализе Pd/C в смеси толуол–MeOH (1:1) сопровождается внутримолекулярной гетероциклизацией *in situ* при комнатной температуре и приводит к этиловому эфиру 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты (**128**, рисунок 2.49) с приемлемым выходом. Таким образом, разработана оригинальная трехстадийная схема синтеза производных нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов с суммарным выходом 21% из коммерчески доступного хинизарина.

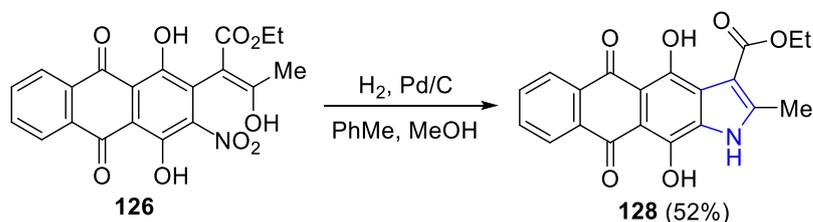


Рисунок 2.49 – Гетероциклизация эфира 2-метилнафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **128**

Для синтеза новых биологически активных веществ на основе нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты представлялось целесообразным изучить химические свойства полученного эфира **128**. В первую очередь, для разработки дивергентных схем, необходимых для эффективного поиска биологически активных соединений, были

исследованы пути трансформации эфиров нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты в соответствующую кислоту.

Подобрать условия для прямого гидролиза эфира **128** в соответствующую кислоту не удалось: сложноэфирная группа 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индола **128** оказалась устойчива к действию щелочей и нуклеофилов. Так, многочасовое кипячение соединения **128** с NaOH в этилцеллозольве не приводит к расщеплению сложноэфирной группы, а сопровождается медленным осмолением реакционной смеси. Подобная устойчивость к основаниям наблюдалась ранее для близких по строению эфиров 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот [54] и, по-видимому, связана с ионизацией гидроксигрупп, поскольку их *O,O*-диалкильные производные легко гидролизуются щелочью. Для проведения целевого превращения этилового эфира 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **128** целесообразно предварительно защитить 4,11-гидроксигруппы и NH-группу индола, поэтому были исследованы реакции его *N*- и *O*-алкилирования.

Избирательное алкилирование атома азота индольного фрагмента было апробировано с использованием метилиодида. Взаимодействие этилового эфира 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **128** с MeI в присутствии K₂CO₃ в ДМАА в течение 30 мин при комнатной температуре позволяет провести *N*-алкилирование с образованием соответствующего 1-метилнафто[2,3-*f*]индола **129** с хорошим выходом (рисунок 2.50). Однако из-за отсутствия эффективных методов дезалкилирования *N*-метильная группа неприменима для временного блокирования групп NH в индольном ряду. Известно, что для защиты азотсодержащих гетероциклов, в том числе и индолов, успешно используется бензилоксиметильная (BOM) группа [237]. Реакция эфира **128** с бензилоксиметилхлоридом (BOM-Cl) в условиях, аналогичных условиям получения производного **129**, дает 1-(бензилокси)метилнафто[2,3-*f*]индол **130** (рисунок 2.50), однако с меньшим выходом.

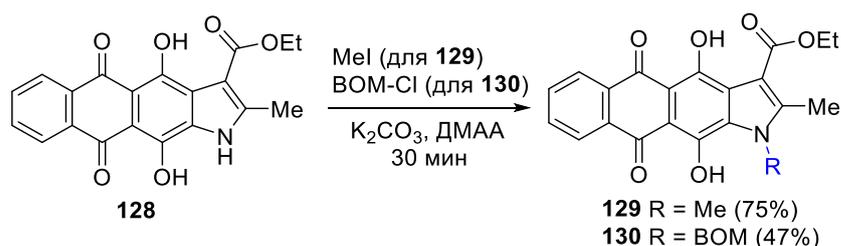


Рисунок 2.50 – *N*-алкилирование эфира нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **128**

Алкилирование 4,11-гидроксигрупп является эффективным способом защиты в ряду антрахинонов и их гетероциклических производных [54]. С другой стороны, 4,11-диалкоксипроизводные являются удобными полупродуктами и могут быть использованы для дальнейшей модификации гетероаренантрахинонов, например, в соответствующие amino- и гидроксипроизводные [54]. На следующем этапе работы было изучено *O*-алкилирование полученных производных нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона. Исчерпывающее метилирование *N*-метилнафто[2,3-*f*]индола **129** избытком MeI при 40 °С в присутствии K₂CO₃ неожиданно привело к образованию смеси двух продуктов, которые удалось разделить методом колоночной хроматографии. Анализ методом масс-спектрологии высокого разрешения показал, что соединения имеют одинаковые масс-пики, то есть являются изомерами. Исследование спектральных характеристик продуктов реакции показало, что минорным продуктом алкилирования нафтоиндола **129** является 4,11-диметоксинафтоиндол-5,10-дион **131** (выход 32%). С заметно большим выходом (58%) получен изомерный 5,10-диметоксинафтоиндол-4,11-дион **133** (рисунок 2.51), образующийся в результате метилирования таутомерной формы нафтоиндола **129**. Алкилирование *N*-BOM производного **130** MeI также дает смесь изомерных продуктов **132**, **134**, но в соотношении 1:1. Следует отметить, что триметильные производные **131**, **133** могут быть получены с близким выходом и соотношением исчерпывающим алкилированием эфира **128** в течение 10–12 ч при 40 °С. Примечательно, что образование других 5,10-диметоксипроизводных гетероаренантрахинонов при алкилировании, например, кислород- и серосодержащих аналогов к настоящему моменту не было описано [54, 264].

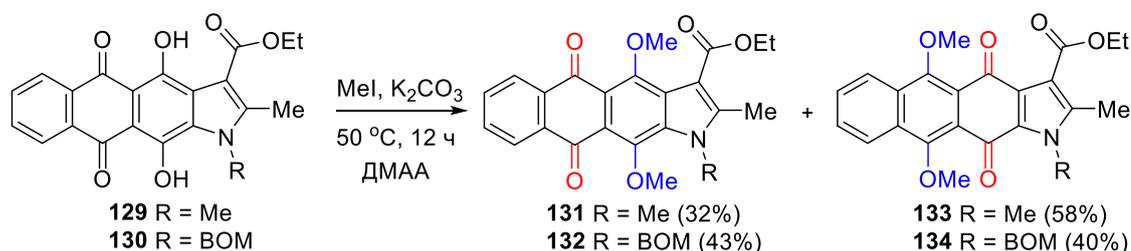


Рисунок 2.51 – *O*-алкилирование эфиров нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **129** и **130**

Вывод о строении изомерных соединений **131**, **133** и **132**, **134** был сделан на основании анализа спектров ЯМР. Так, в ¹H ЯМР спектрах производных **131** (рисунок 2.52) и **132** наблюдаются два синглетных сигнала метоксигрупп (4.05, 4.01 м. д. и 4.02,

3.97 м. д.), в то время как у их изомеров **133**, **134** (рисунок 2.53) сигналы метоксигрупп регистрируются в виде практически единого синглетного сигнала (4.08 м. д.) с интегральной интенсивностью, равной 6. В ^{13}C ЯМР спектрах соединений **131**, **132** сигналы атомов углерода карбонильных групп хинонового фрагмента имеют близкие значения химических сдвигов (182.9–183.2 м. д.), а сигналы атомов С-4 и С-11 существенно отличаются (152 и 145 м. д.), что соответствует спектрам ^{13}C ЯМР большинства других 4,11-диалкоксипроизводных гетероаренантрахинонов [54]. Для нафтоиндолов **133**, **134** отмечена обратная ситуация – сигналы карбонильных групп фиксируются со сдвигами 179 и 176 м. д., а сдвиги сигналов С-ОСН₃ находятся при 155 м. д. Различие химических сдвигов метоксигрупп в спектрах ЯМР 4,11-диметоксинафтоиндол-5,10-дионов **133**, **134** обусловлено влиянием аннелированного пиррольного цикла. Аналогично: близость пиррольного цикла объясняет разницу в химических сдвигах карбонильных групп в спектрах 5,10-диметоксинафтоиндол-4,11-дионов **133**, **134**.

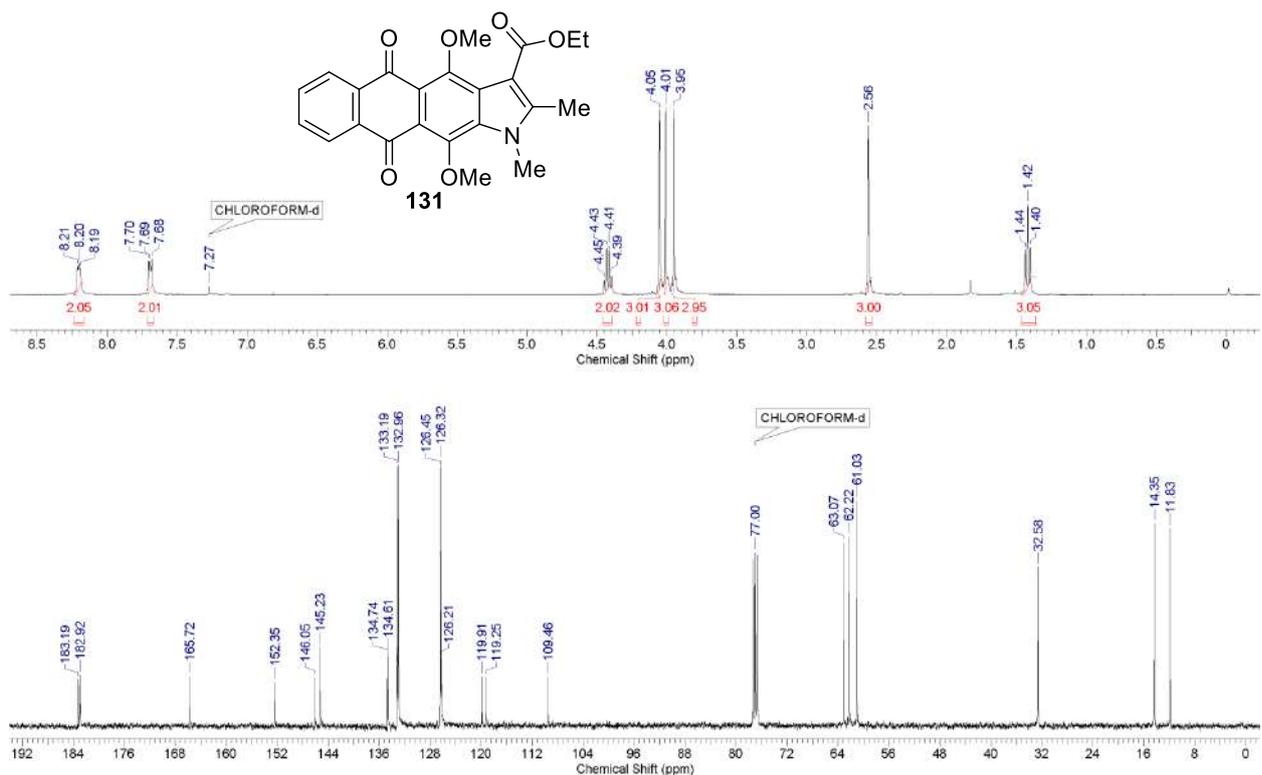


Рисунок 2.52 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры этилового эфира 1,2-диметил-4,11-диметокси-5,10-диоксонафтоиндол-3-карбоновой кислоты (**131**)

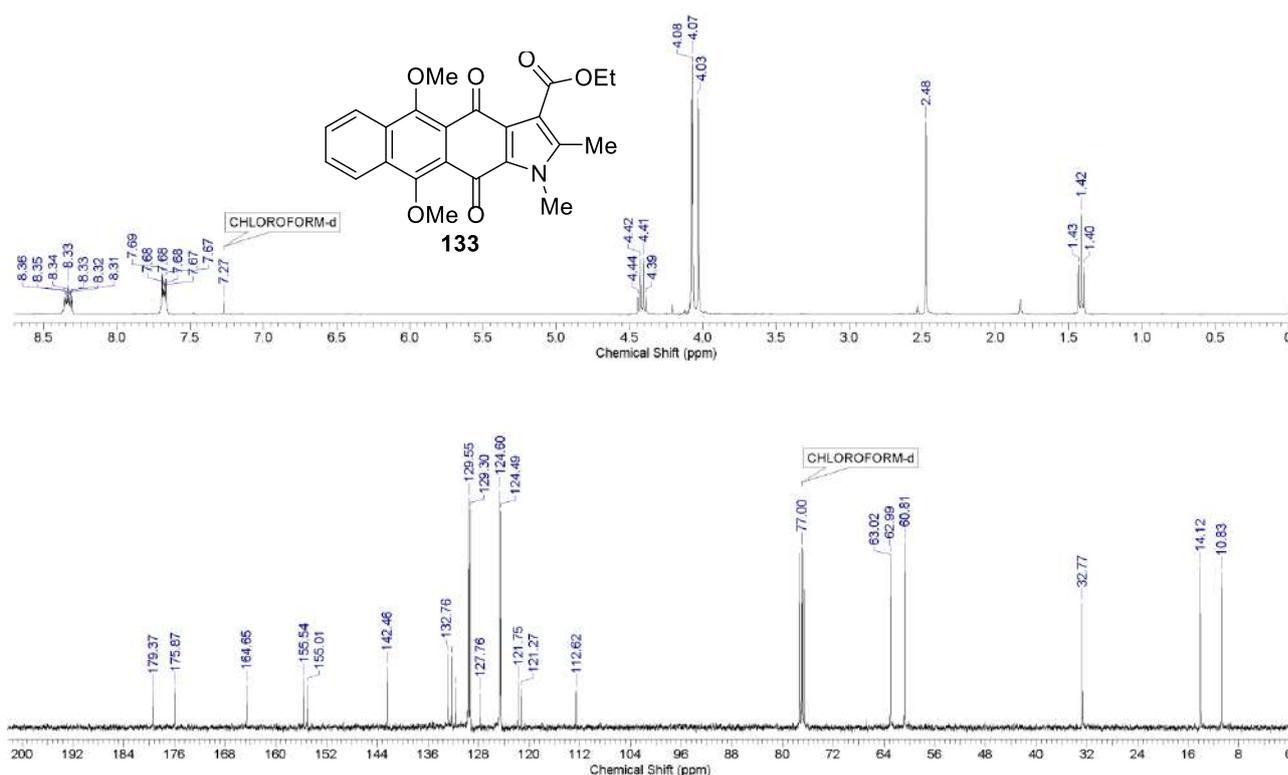


Рисунок 2.53 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры этилового эфира 1,2-диметил-5,10-диметокси-4,11-диоксонафтоиндол-3-карбоновой кислоты (**133**)

Сравнение ЭСП нитропроизводных **125** и **126** (рисунок 2.54А) показывает, что положение и интенсивность длинноволновой и коротковолновой полос поглощения этих соединений близки, то есть введение фрагмента ацетоуксусного эфира практически не влияет на поглощение хромофора. Аннелирование гетероциклического ядра приводит к батохромному сдвигу (на 15–20 нм), сопровождающемуся существенным ростом интенсивности длинноволновой полосы поглощения нафтоиндола **128** (рисунок 2.54Б), по сравнению с исходным антрахиноном **126**. Метилирование гидроксигрупп *N*-ВОМ-нафтоиндола **130** вызывает гипсохромное смещение (на 70–80 нм) и уменьшение интенсивности длинноволновых максимумов поглощения изомеров **132**, **134**, что является типичным для ЭСП 4,11-алкоксипроизводных линейных гетероаренантрахинонов [54]. Однако в коротковолновой области наблюдаются существенные различия между спектрами 4,11-диметоксипроизводного **132** и его 5,11-изомера **134**. В частности, в спектре 4,11-диметоксииндола **132** имеются две близкие по интенсивности полосы при 250 и 280 нм (рисунок 2.54Б), что соответствует ранее описанным спектрам [54]. В ЭСП 5,10-диметоксииндола **134** полоса поглощения при 233 нм заметно интенсивнее ($\log \varepsilon$ 4.78), чем максимум при 295 нм ($\log \varepsilon$ 4.58).

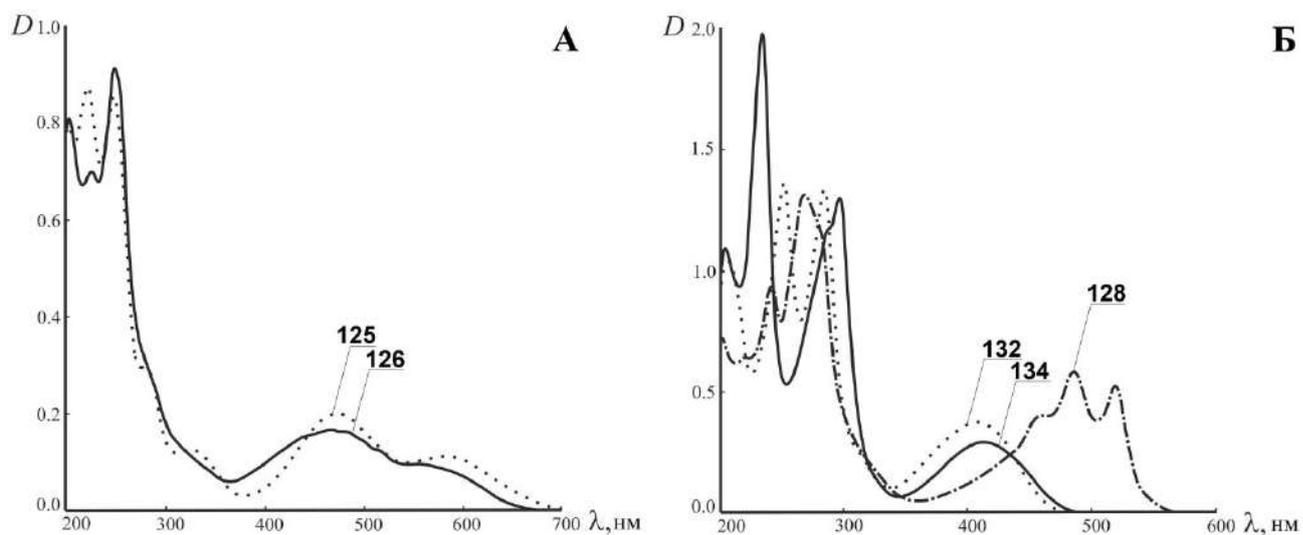


Рисунок 2.54 – Электронные спектры поглощения соединений **125**, **126** (А) и **128**, **132**, **134** (Б) в EtOH (3×10^{-5} М).

В отличие от 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индолов гидролиз сложноэфирной группы 4,11-диметоксипроизводных 1-метил- и 1-(бензилокси)метилнафто[2,3-*f*]индолов **131–134** легко протекает в щелочной среде. Нагревание эфиров **131**, **132** в присутствии NaOH в смеси H₂O-ТГФ-МеОН дает 4,11-диметоксинафтоиндол-3-карбоновые кислоты **135**, **136** (рисунок 2.55). Аналогичная реакция изомерных 5,10-диметоксипроизводных **133**, **134** приводит к соответствующим 5,10-диметоксинафтоиндол-3-карбоновым кислотам **137**, **138** с близкими выходами. Примечательно, что хроматографическая подвижность (ТСХ) кислот **137**, **138** существенно выше, чем аналогов **135**, **136**, что, по всей видимости, объясняется наличием внутримолекулярной водородной связи между 3-карбоксильной группой и карбонильной группой хинонового цикла.

Для диметоксинафто[2,3-*f*]индолов было проведено расщепление 4,11- и 5,10-алкоксигрупп методом, разработанным ранее для дезалкилирования алкоксипроизводных антрафуранов (рисунок 2.23). Действием раствора НВг в АсОН на 1-метил-4,11-диметоксипроизводное **135** получена 4,11-дигидрокси-1,2-диметил-5,10-диоксонафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (**139**, рисунок 2.55). Выдерживание изомерного 5,10-диметоксинафтоиндола **137** в аналогичных условиях также дает кислоту **139**, которая по спектральным характеристикам не отличалась от продукта, полученного из 4,11-диметоксинафтоиндола **135**. Образование одного и того же соединения **139** говорит о неустойчивости производных 5,10-дигидроксиафто[2,3-

f]индол-4,11-дионов, которые изомеризуются в 4,11-замещенные нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионы. Деметилирование 1-(бензилоксиметил)нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновых кислот **136** и **138** приводит к соответствующей 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоте **140** с близкими выходами.

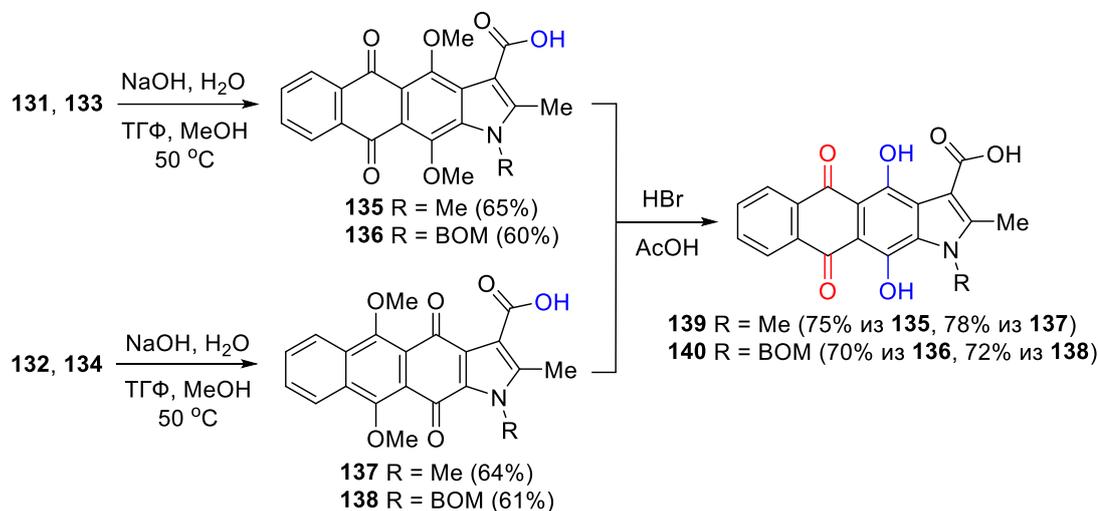


Рисунок 2.55 – Реакции гидролиза и деметилирования производных нафтоиндола

Изучена возможность удаления бензилоксиметильной группы с гетероатома индольного цикла. Несмотря на предпринятые попытки, подобрать условия селективного удаления *N*-BOM защитной группы [237] не удалось ни для алкоксинафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновых кислот **136**, **138**, ни для эфиров **132**, **134**. Однако обнаружено, что нагревание *N*-BOM-4,11-диметоксипроизводного **136** в H_2SO_4 при 60 °C дает 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксонафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновую кислоту (**141**, рисунок 2.56) с выходом 61%. Интересно, что отщепление BOM защитной группы кислот **136**, **138** не происходит даже при многодневном выдерживании с HBr. Дезалкилирование изомерного 5,10-диметоксинафтоиндола **138** в серной кислоте также приводит к кислоте **141**.

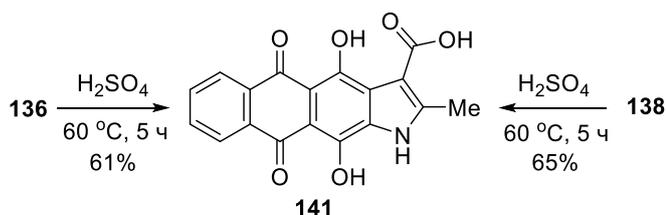


Рисунок 2.56 – Расщепление *N*-BOM- и *O*-Me-групп производных нафтоиндола

Несмотря на разработку метода получения 4,11-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **141**, синтез ее амидов по-прежнему представлял значительную трудность из-за низкого суммарного выхода (5% по шести стадиям). Для оптимизации схемы синтеза кислоты **141** этил 2-хлорацетоацетат был заменен на менее доступный, однако потенциально более выгодный *tert*-бутильный аналог [265]. В отличие от этиловых эфиров *tert*-бутилкарбоксилаты легко расщепляются в слабокислых условиях. Это позволяет избежать введения защитных групп для 4,11-дигидрокси групп и индольной NH-группы, использовавшихся на первоначальной схеме. Реакция по типу VNS 2-нитрохинизарина (**125**) с *tert*-бутил 2-хлорацетоацетатом в присутствии NEt_3 в ДМФА дает *tert*-бутил 2-(1,4-дигидрокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-3-гидроксипут-2-еноат (**142**) с более высоким выходом по сравнению с этиловым эфиром (рисунок 2.57). Гидрирование нитропроизводного **142** на катализаторе Pd/C в смеси толуол-метанол (3:2) сопровождается внутримолекулярной гетероциклизацией при комнатной температуре, приводя к *tert*-бутил-4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксилату (**143**). *tert*-Бутиловый эфир **143** легко расщепляется до соответствующей кислоты **141** трифторуксусной кислотой. Таким образом, оптимизация синтеза нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **141** привела к увеличению выхода с 5 до 45% за три стадии из 2-нитрохинизарина **125**. Кроме того, использование *tert*-бутил-2-хлорацетоацетата упростило выделение и очистку промежуточных соединений **142** и **143**.

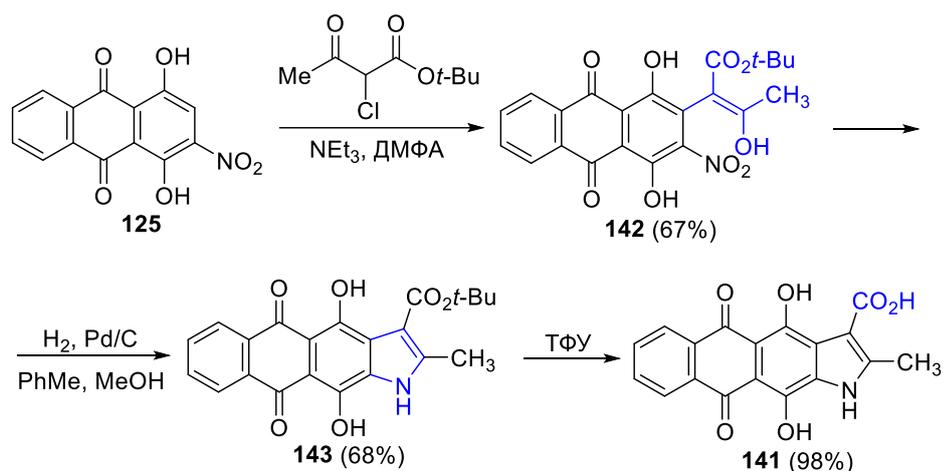


Рисунок 2.57 – Схема синтеза нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **141**

Получение изомерных нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамидов также требовало разработки схемы синтеза соответствующей 4,11-дигидрокси нафто[2,3-*f*]индол-2-

карбоновой кислоты. Анализ методов гетероциклизации с получением эфиров индол-2-карбоновой кислоты позволил отобрать несколько подходов с учётом доступности полупродуктов на основе антрахинона. Первоначально была опробована конденсация Кляйзена антрахинонового аналога 2-нитротолуола **144** с эфирами щавелевой кислоты [266] для последующей восстановительной гетероциклизации в ключевой полупродукт – эфир 3-(1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-2-оксопропаноата (рисунок 2.58). Однако использование различных оснований (NaN, *t*-BuOK, EtONa, и др.), растворителей (ТГФ, ДМАА, толуол и др.), а также метилового и этилового эфиров щавелевой кислоты либо не приводили к образованию необходимого продукта взаимодействия, либо давали смесь продуктов, среди которых не было обнаружено целевого.

Другой потенциальный подход для получения эфира нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты основан на алкилировании 1,3-дитиолан-2-карбоксилата [267] *o*-нитробромметилантрахиноном **145** с последующим снятием защитной дитиолановой группы и восстановительной гетероциклизации в ключевой полупродукт. Однако получить необходимое соединение на стадии алкилирования также не удалось (рисунок 2.58).

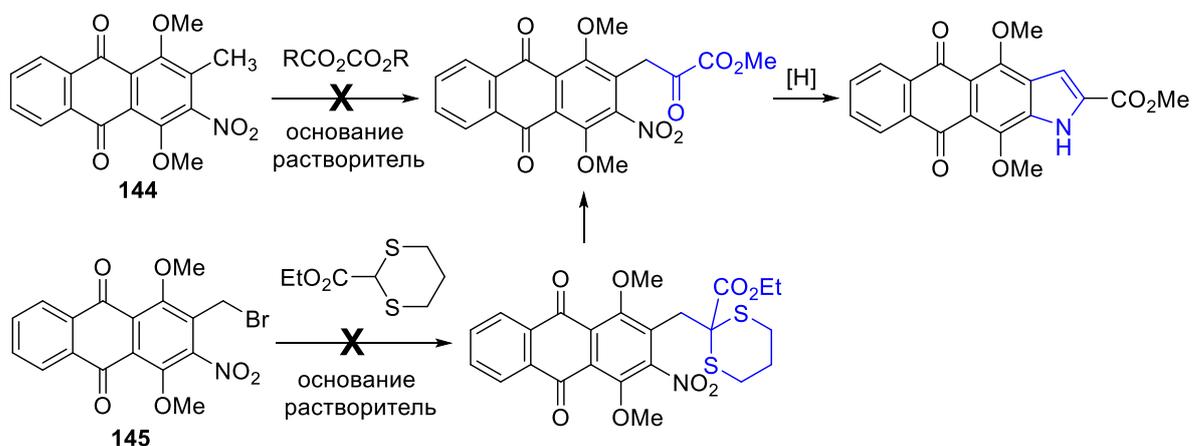


Рисунок 2.58 – Неудавшиеся схемы синтеза полупродуктов для получения эфиров нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты

Тандемная реакция кросс-сочетания Соногаширы/гетероциклизации, которая была удачно адаптирована для синтеза 2-замещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов (рисунок 2.18), также находит применение для формирования индольного фрагмента. Использование в этом процессе эфиров пропиоловой кислоты потенциально пригодно

для аннелирования 2-алкоксикарбонилпиррольного ядра к антрахинону [268, 269]. Для получения 2-амино-3-галоген-1,4-диметоксиантрахинонов исходный 1,4-дигидрокси-2-нитроантрахинон (**125**) первоначально был конвертирован в соответствующий *O,O*-диметилловый эфир **146** действием иодметана (рисунок 2.59). Можно отметить, что алкилирование нитрохинизарина **125** протекает значительно хуже и сопровождается существенным осмолением, приводя к продукту **146** с аномально низким выходом (41%), например, по сравнению с дибромхинизарином **2** (85%, рисунок 2.18).

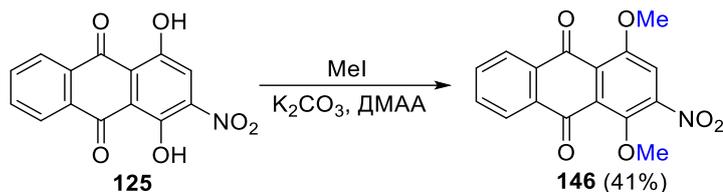


Рисунок 2.59 – Реакция получения 1,4-диметокси-2-нитроантрацен-9,10-диона (**146**)

Нитрогруппа 1,4-диметокси-2-нитроантрацен-9,10-диона (**146**) была восстановлена железом в смеси этанола и уксусной кислоты (1:1) при 70 °С с образованием 2-амино-1,4-диметоксиантрахинона (**147**, рисунок 2.60). После этого была апробирована возможность галогенирования 2-аминоантрахинона **147**. Так, бромирование соединения **147** бромом при кипячении в хлорбензоле дает 3-амино-2-бром-1,4-диметоксиантрахинон (**148**) с выходом 83% (рисунок 2.60). Ввести иод в антрахинон [270] оказалось несколько труднее: 2-амино-3-иод-1,4-диметоксиантрахинон (**149**) образуется с низким выходом (~25%) при действии на производное **147** ICl в различных растворителях ($\text{CHCl}_3\text{-H}_2\text{O}$; $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H-CH}_3\text{CO}_2\text{K}$; $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$; $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, рисунок 2.60). Приемлемого выхода продукта **149** удалось достичь при кипячении 2-аминоантрахинона **147** с иодидом и иодатом калия (1:1) в присутствии соляной кислоты в смеси диоксана с водой (рисунок 2.60).

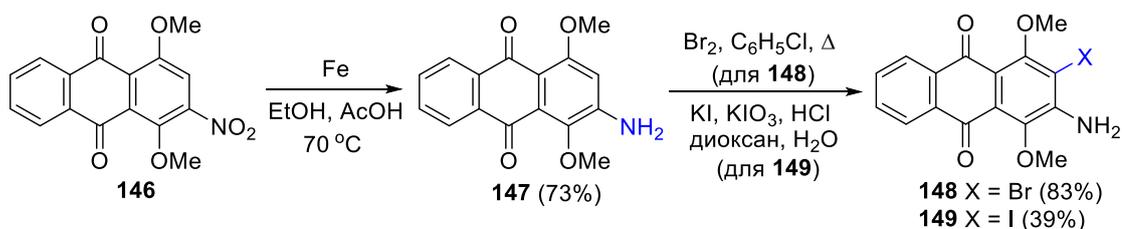


Рисунок 2.60– Схема получения 2-амино-3-галоген-1,4-диметоксиантрахинонов **148** и **149**

Аналогично методу, приведенному на рисунке 2.18, кросс-сочетание 2-амино-3-галоген-1,4-диметоксиантрахинонов **148**, **149** было первоначально апробировано с фенилацетиленом в качестве модельного реагента. Реакция соединений **148**, **149** с фенилацетиленом, катализируемая $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, приводит к целевому продукту **150** с умеренными выходами, при этом выход из бромпроизводного **148** оказался меньше (~40%) по сравнению с его иодсодержащим аналогом **149** (60%). Поэтому для дальнейшей реакции с этиловым эфиром пропаргиловой кислоты было взято иодпроизводное **149**. Кипячение 2-амино-3-алкинилантрахинона **150** сопровождается внутримолекулярной гетероциклизацией с образованием 2-фенил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**151**, рисунок 2.61) с высоким выходом.

Кросс-сочетание 2-амино-3-иодантрахинона **149** с этилпропиолатом напрямую приводит к этиловому эфиру нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152**, однако с крайне низким выходом (~5%, рисунок 2.61). К сожалению, все попытки оптимизировать синтез эфира **152** не привели к улучшению эффективности, заставляя искать иные пути гетероциклизации.

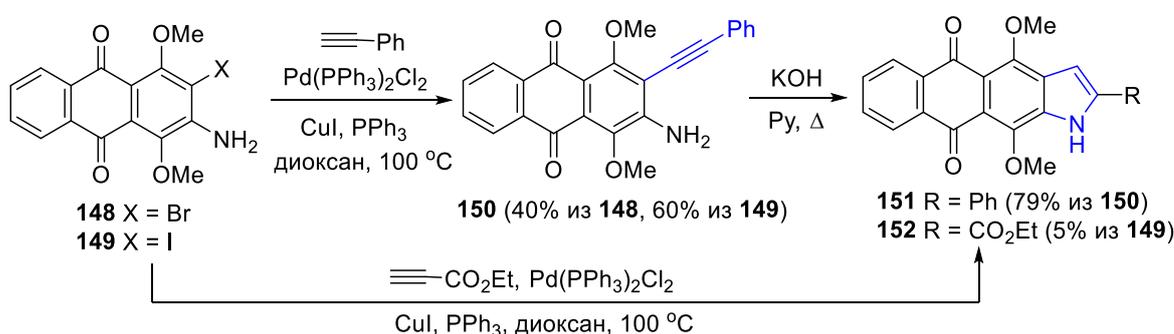


Рисунок 2.61 – Схема синтеза 2-замещенных нафто[2,3-*f*]индолов

Альтернативным стал путь на основе циклизации эфиров *o*-нитрокоричной кислоты по методу Кэдогана [271]. Для реализации такого подхода было необходимо получить производное 3-нитро-2-формилантрахинона **154**. Подходящим полупродуктом для его синтеза является 2-(2-(диметиламино)винил)-1,4-диметокси-3-нитроантрацен-9,10-дион (**153**), синтез которого из соединения **144** действием диэтилацетала *N,N*-диметилформамида был описан ранее [272]. Окислительное расщепление енамина **153** периодатом натрия дает 1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбальдегид (**154**, рисунок 2.62) с высоким выходом.

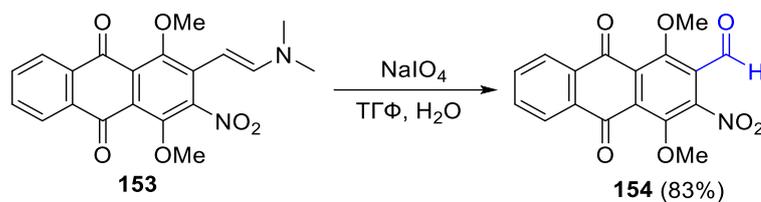


Рисунок 2.62 – Реакция окислительного расщепления производного енамина **153**

Реакция Виттига, применяемая для наращивания «углеродного скелета» с образованием двойной С-С связи [273], позволила сформировать ключевой фрагмент эфира коричной кислоты в боковой цепи производных антрахинона. Так, кипячение альдегида **154** с этил 2-(трифенилфосфанилиден)ацетатом в толуоле эффективно дает этил (*E*)-3-(1,4-диметокси-3-нитроантрахинон-2-ил)акрилат **155** (рисунок 2.63). Однако провести заключительную стадию – восстановительную внутримолекулярную гетероциклизацию кипячением эфира **155** с триэтилфосфитом вновь не удалось – антрахинон **155** не реагировал даже при длительном нагревании (рисунок 2.63).

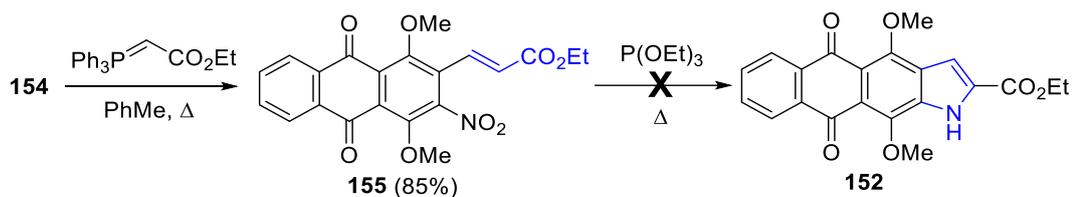


Рисунок 2.63 – Попытка гетероциклизации соединения **155** по методу Кэдогана

В результате анализа полученных результатов было предложено модифицировать последние стадии этой принципиальной схемы, заменив используемый илид фосфор на 2-бром-аналог для реализации циклизации, например, по реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения [274]. Конденсация альдегида **154** с этил 2-бром-2-(трифенилфосфанилиден)ацетатом также даёт эфир 2-бром(антрахинон-2-ил)пропеновой кислоты **156** с отличным выходом (рисунок 2.64). Как было показано, восстановление нитрогруппы до амина в производных антрахинона возможно выполнить различными реагентами, включая Fe в AcOH, SnCl_2 с HCl, H_2 на катализаторе Pd/C, $(\text{NH}_4)_2\text{S}$, NaHS, Na_2S или $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ [275, 276], однако не все они одинаково пригодны для работы с полифункциональными соединениями. Апробировав несколько методов для конверсии нитроантрахинона **156** в соответствующий амин, был выбран дитионит натрия, поскольку этот реагент оказался эффективным и удобным в экспериментальной работе. Восстановлением нитрогруппы производного **156**

дитионитом натрия было получено соответствующее аминопроизводное **157** (рисунок 2.64).

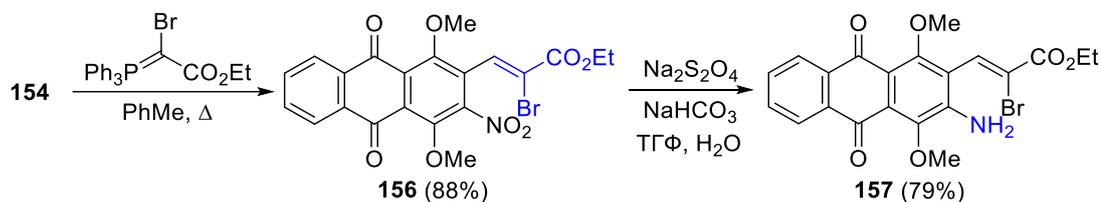


Рисунок 2.64 – Синтез эфира 2-бром(3-аминоантрахинон-2-ил)пропеновой кислоты **157**

Внутримолекулярная гетероциклизация антрахинона **157** была реализована по методу [277] с участием неклассического основания, а именно гидрата тетрабутиламмоний фторида, который показал наилучший результат в синтезе индольных аналогов. Выдерживание производного **157** с 5-ю эквивалентами ТВАФ в ДМФА при слабом нагревании приводит к этиловому эфиру нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152** с выходом 76% (рисунок 2.65). Снижение количества основания с 5 до 2.5 эквивалентов, а также времени и температуры реакции позволили обнаружить, выделить и охарактеризовать полупродукт гетероциклизации – алкин **158**, образование которого доказывает, что циклизация идёт путём *5-endo-dig*-присоединения аминогруппы по тройной связи, а не прямым нуклеофильным замещением атома брома. Так, действие ТВАФ на соединение **158** при комнатной температуре позволяет получить эфир нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152** с близким выходом (рисунок 2.65).

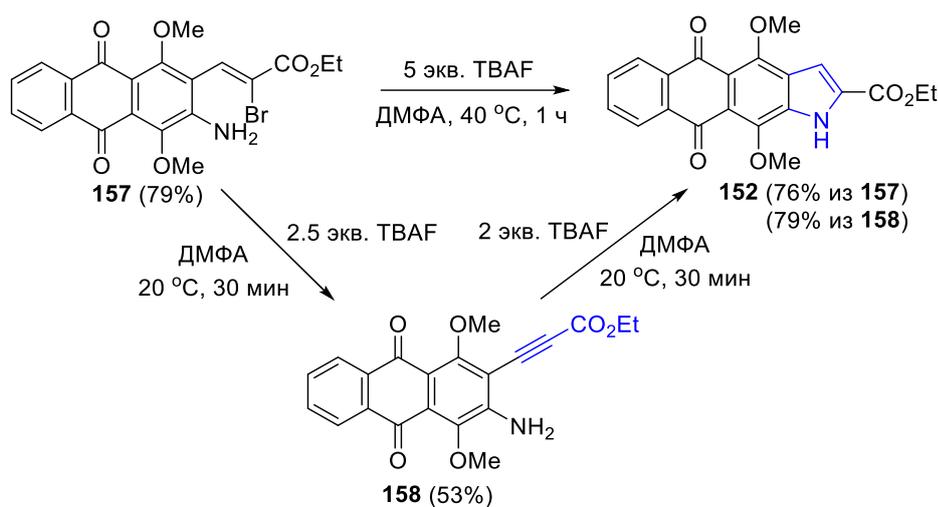


Рисунок 2.65 – Схема синтеза эфира нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152**

Формирование пиррольного цикла соединения **152** в процессах гетероциклизации эфира 2-бром-(3-аминоантрахинон-2-ил)пропеновой кислоты **157** и 3-алкилил-2-амино-1,4-диметоксиантрахинона **158** подтверждается соответствующими изменениями в ЯМР и масс-спектрах. Циклизация соединения **157** приводит в ^1H ЯМР спектрах к снижению интегральной интенсивности сигнала NH_2 -группы с 2 до 1 и его смещению в слабое поле (~ 10 м.д.), характерному для NH -группы индолов. Превращение производного **158** в **152** сопровождается аналогичным изменением в спектрах (рисунки 2.66 и 2.67), дополняющимся возникновением синглетного сигнала CH -группы в положении 3 при 7.5 м. д. (^1H ЯМР спектр) и сигнала C-3 высокой интенсивности при 109 м.д. (^{13}C ЯМР спектр), свидетельствующие о связи C-3 с атомом водорода. Анализ методом масс-спектропии высокого разрешения (ESI) показал наличие масс-пиков, соответствующих расчетным значениям. Элиминирование атома брома в производном **157** подтверждается отсутствием характерного изотопного распределения в масс-пиках соединений **152** и **158**.

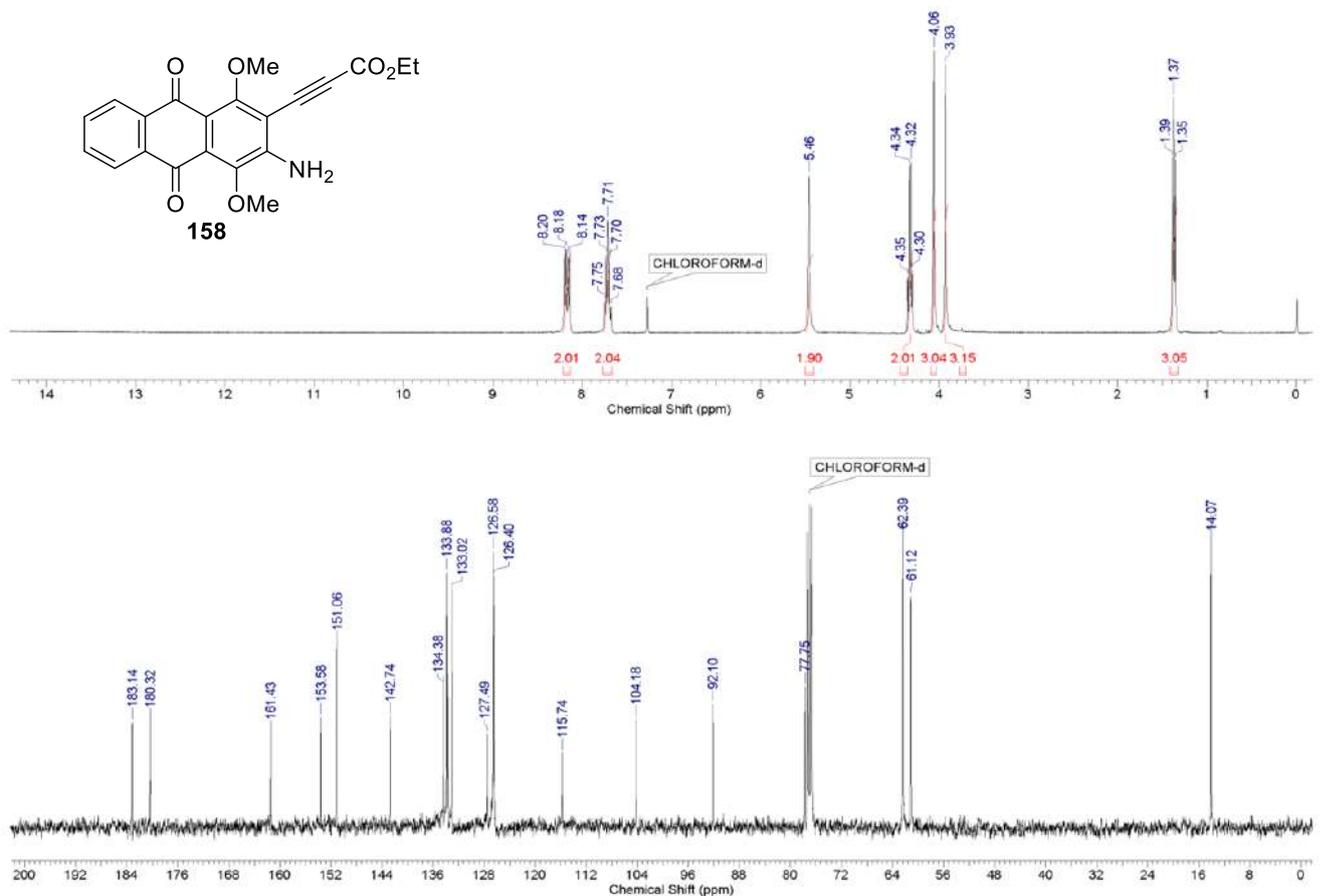


Рисунок 2.66 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры 3-алкинил-2-амино-1,4-диметоксиантрахинона **158**

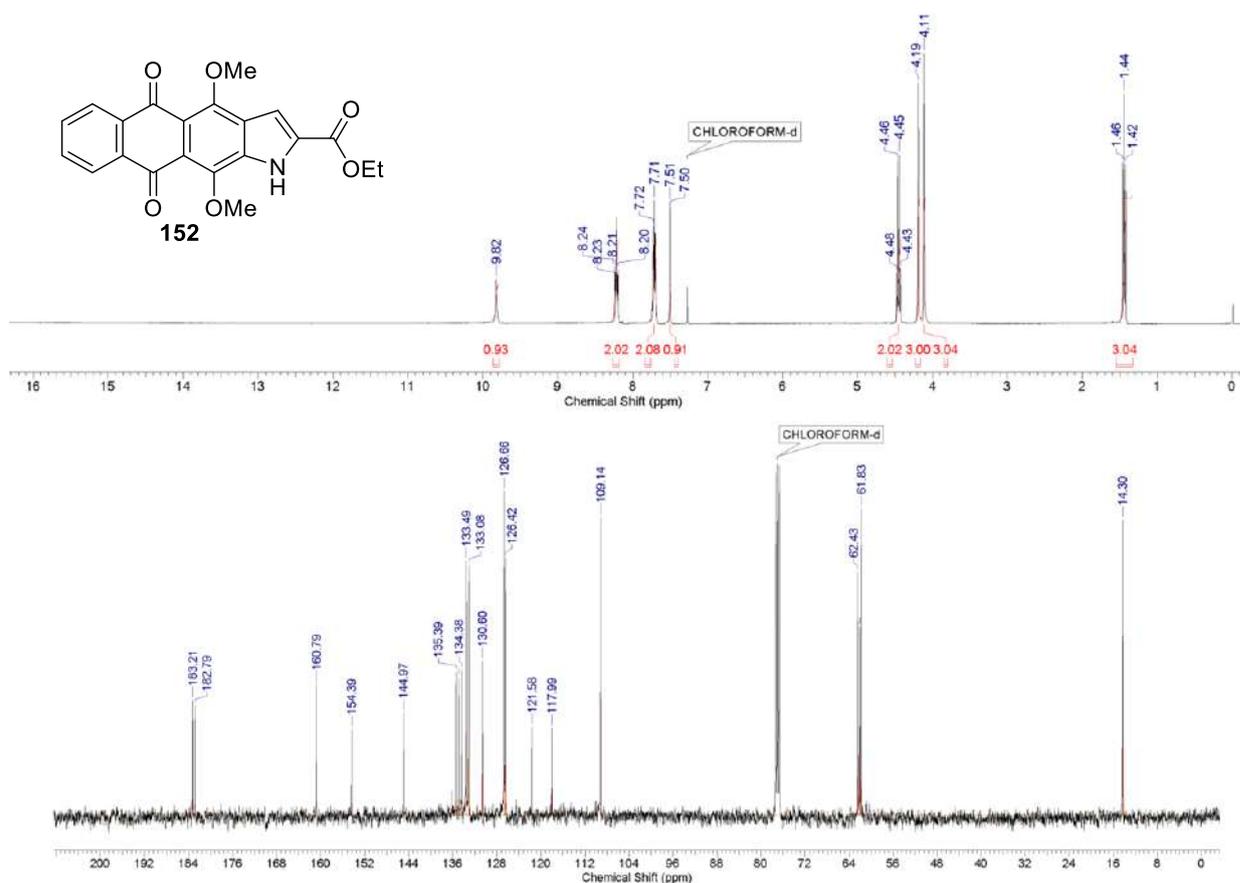


Рисунок 2.67 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры эфира нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **152**

Щелочным гидролизом сложноэфирной группы нафтоиндола **152** была получена соответствующая 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновая кислота **159**. Кипячение 4,11-диметоксипроизводного нафтоиндола **159** с HBr в AcOH привело к расщеплению двух метоксигрупп и образованию 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **160** (рисунок 2.68). Принципиального различия в реакционной способности веществ **152** и **159** и выходов продуктов в реакциях гидролиза/деметилирования по сравнению с антрафуранами не наблюдалось. Таким образом, в результате сфокусированных синтетических исследований была разработана схема получения 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **159** и ее *O,O*-деметилированного производного **160**, которые были трансформированы в биоизостерные индолные аналоги антрафуран-2-карбоксамидов и лигандов G4.

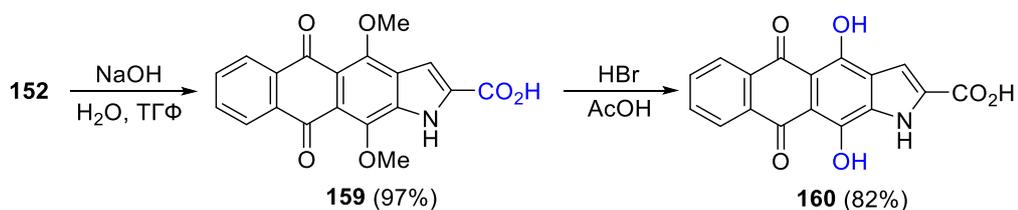


Рисунок 2.68 – Синтез 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **160**

4,11-Дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота **141** была использована для синтеза биоизостерных антрафурану ЛХТА-2034 амидов, в которых атом кислорода гетероцикла заменен на NH-фрагмент. Применением хорошо зарекомендовавшей себя последовательности реакций генерации хлорангида кислоты **141**, ацилирования Вос-защищенных аминов и расщепления защитной группы метансульфокислотой была получена серия 4,11-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамидов **161-169**, выделенных в виде метансульфонатов (рисунок 2.69).

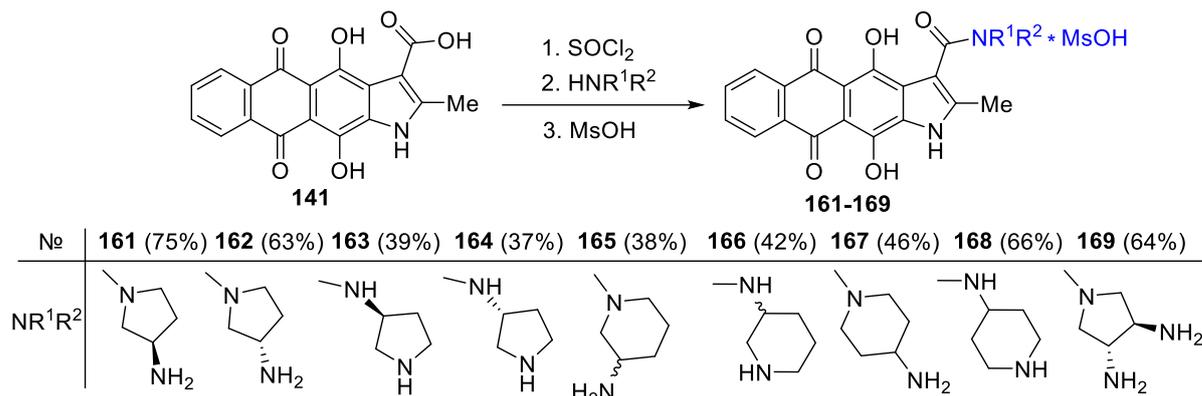


Рисунок 2.69 – Синтез нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамидов **161-169**

Как было показано (рисунок 2.50), атом азота пиррольного кольца нафтоиндол-3-карбоксамидов может быть легко алкилирован, а такая модификация способна повлиять на связывание с биомишенями и противоопухолевую активность. Активация кислоты **141** и ацилирование (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина дают амид **170**, который в отличие от производных **161-169** был выделен и охарактеризован в Вос-защищенной форме (рисунок 2.70). Алкилирование NH-фрагмента гетероциклического ядра соединения **170** различными галогеналканами, а также *tert*-бутиловым эфиром 2-бромуксусной кислоты или 2-хлорацетоном и последующее удаление *N*-Вос-защитной группы боковой цепи дало серию *N*-замещенных производных нафтоиндол-3-карбоксамидов **171-176**.

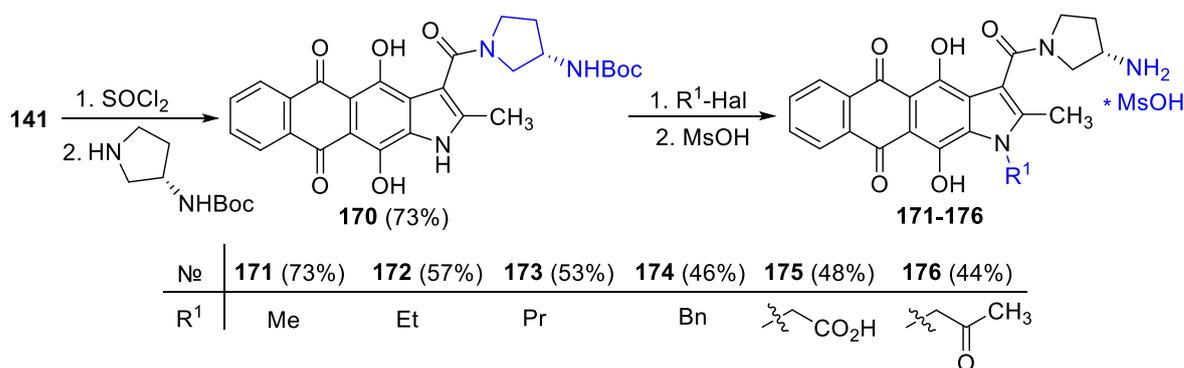


Рисунок 2.70 – Синтез *N*-замещенных нафтоиндол-3-карбоксамидов **171-176**

Амиды 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты **177-183** были синтезированы из кислоты **160** аналогично методу, разработанному для получения фурановых аналогов **76-85**, а именно с применением конденсирующего реагента PyBOP и удалением Boc-защитной группы метансульфокислотой (рисунок 2.71).

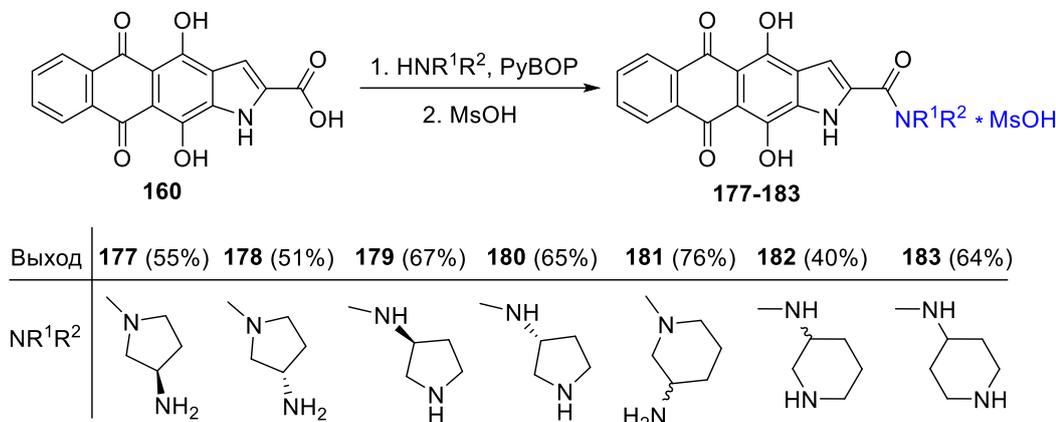


Рисунок 2.71 – Синтез нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамидов **177-183**

Сравнение ЭСП амидов 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-3 и 2-карбоновых кислот **162** и **178**, соответственно, показывает, что переход от 3-карбоксамидов к их 2-изомерам сопровождается незначительным батохромным сдвигом длинноволнового максимума (~4 нм) и существенным снижением интенсивности поглощения для соединения **178** (рисунок 2.72А). По величине Стокса сдвига и интенсивности максимума флуоресценции нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамид **162** также превосходят 2-изомер **178** (рисунок 2.72Б).

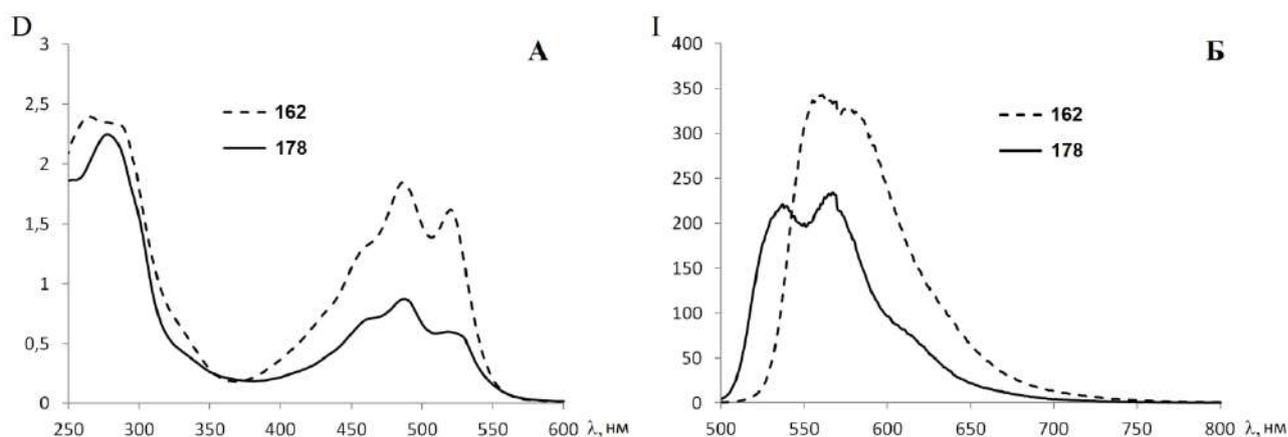


Рисунок 2.72 – (А) Электронные спектры поглощения и (Б) спектры флуоресценции (при возбуждении на $\lambda_{\text{max}} = 490$ нм) соединений **162** и **178** в воде (1×10^{-5} М)

С целью анализа роли гетероатома в связывании гетероциклических производных антрахинона с G-квадруплексами нуклеиновых кислот проведён синтез лигандов на основе 4,11-диаминонафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов, содержащих третью боковую цепь в положении 2. Основной фокус был направлен на структуры **186** и **188**, которые согласно компьютерному расчету содержат оптимальные длины боковых цепей и структуру терминальных групп. Для этого был использован подход, аналогичный представленному на рисунке 2.42: конденсация кислоты **159** с *N*-Вос-диаминопропаном в присутствии PyBOP и последующее отщепление защитной группы дают амид **184** (рисунок 2.73). Обработка соединения **184** диаминопропаном приводит к тризамещенному нафтоиндолу **185**, гуанидирование терминальных аминогрупп которого сопровождается образованием тригуанидина **186** (рисунок 2.73).

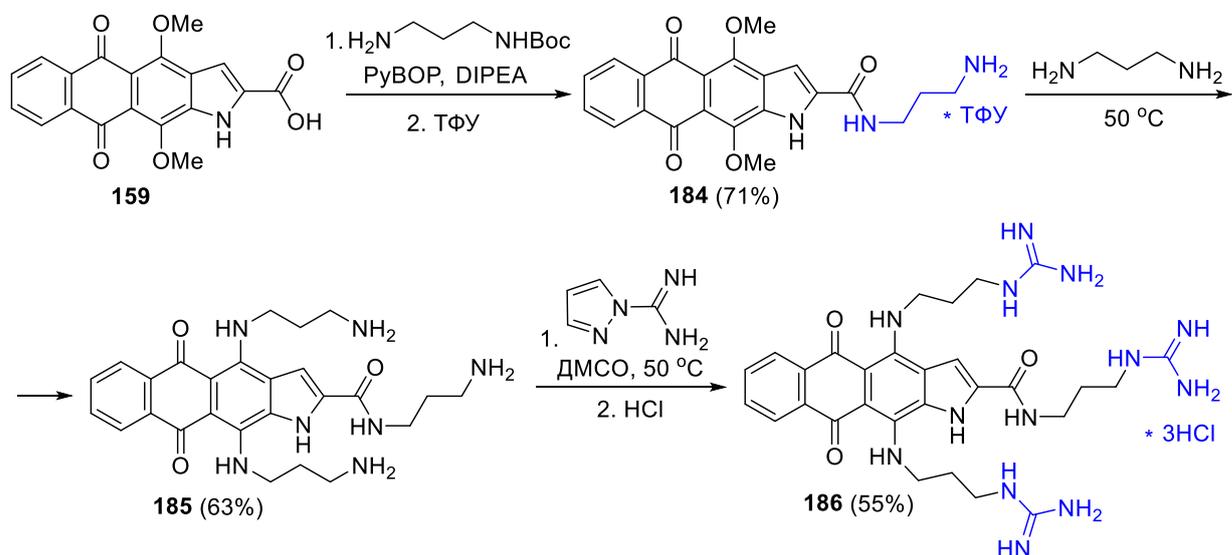


Рисунок 2.73 – Синтез лиганда G4 на основе нафтоиндол-2-карбоксамиды **186**

N-(3-Гуанидинопропил)-4,11-ди((5-аминопентил)амино)нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид (**188**) синтезирован гуанидированием концевой аминогруппы амида **184** и дальнейшим замещением 4,11-метоксигрупп на 1,5-диаминопентан в соединении **187** (рисунок 2.74). Сравнение выходов продуктов по каждой из реакций – образования амида, замещения 4,11-метоксигрупп и гуанидирования терминальной аминогруппы на рисунках 2.73 и 2.74 с их фурановыми аналогами (рисунки 2.42 и 2.43) показывает, что гетероциклическое ядро практически не влияет на эффективность перечисленных превращений. Нафтоиндолы **186** и **188**, как и лиганды на основе антрафуранов были выделены в виде гидрохлоридов для увеличения растворимости в водных средах.

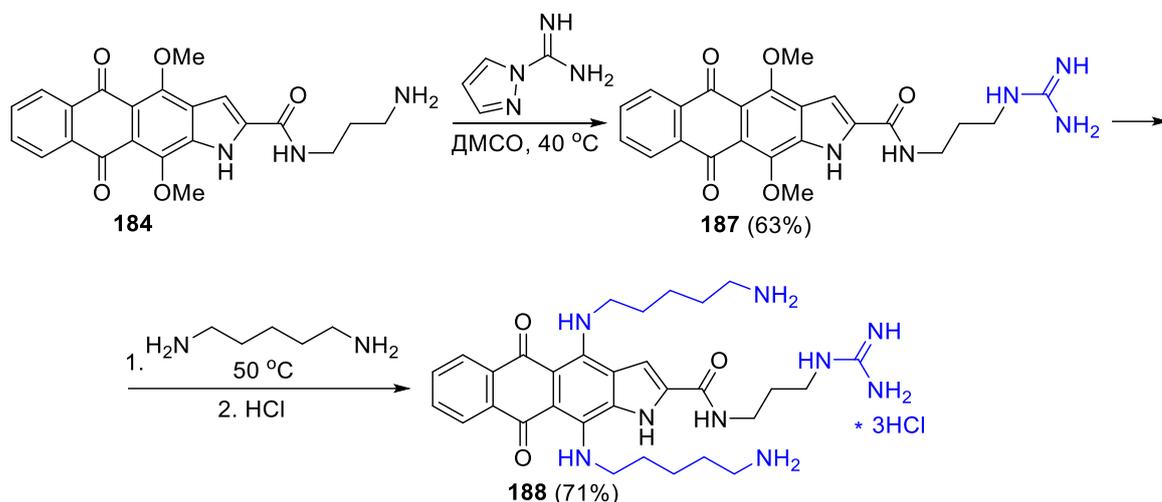


Рисунок 2.74 – Синтез лиганда G4 на основе нафтоиндол-2-карбоксамиды **188**

Интенсивные изыскания в ряду производных пирролоантрахинонов позволили впервые разработать схемы синтеза эфиров нафто[2,3-*f*]индол-3- и 2-карбоновых кислот. Показано, что реакция викариозного нуклеофильного замещения атома водорода в молекуле нитрохинизарина (**125**) может стать основой перспективной методологии для получения широкого ряда нафто[2,3-*f*]индолов, модифицированных по положениям 2 и 3 гетероцикла. Оптимизация первоначально предложенной схемы синтеза нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **141** позволила повысить её суммарный выход с 5 до 45%, синтезировать серию амидов на ее основе и провести препаративную наработку производных для исследования противоопухолевой активности *in vivo*. Другой разработанный способ аннелирования пиррола к антрахинону – реакции Соногаширы/гетероциклизации открывает возможности получения 2-замещенных производных 4,11-диалкоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов, которые могут быть конвертированы в 4,11-диаминозамещенные аналоги – второй ценный класс противоопухолевых гетероаренантрахинонов. Помимо этого изучены химические свойства карбоновых кислот 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индолов, включая возможности алкилирования гидроксигрупп и атома азота пиррола. При метилировании 4,11-дигидроксигрупп пирролоантрахинонов наблюдается образование 5,10-диметокси-изомера (например, соединения **133**, **134**), сопоставимого по количеству 4,11-диметоксипроизводному, что подчеркивает существенное влияние гетероциклического ядра на химические свойства гетероаренантрахинонов.

2.3 Синтез производных антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона

Производные антра[2,3-*b*]тиофена наряду с фурано- и пирролоантрахинонами обладают высокой антипролиферативной активностью. Биоизостерная модификация гетероциклического ядра с получением амидов антра[2,3-*b*]тиофенкарбоновых кислот представлялась перспективным направлением развития изучения связи структура-активность в ряду гетероаренантрахинонов. Аннелирование тиофена к антрахинону способно изменить липофильность/растворимость веществ, а также повлиять на способность производных вызывать оксидативный стресс в клетках за счет изменения redox-потенциала. К тому же соединения на основе поликонденсированных тиофенов представляют интерес для создания фотоуправляемых материалов и полупроводников [278, 279]. Производные антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты до этой работы не были описаны в литературе, поэтому был разработан оригинальный метод их синтеза, а также получены новые соединения на основе изомерной антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты.

4,11-Диалкокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы, получаемые из 2-бромхинизарина в 3 стадии, являются наиболее доступными производными антра[2,3-*b*]тиофенов [54]. Изучены некоторые химические свойства соединений этого подкласса и обнаружено [280], что низкая растворимость 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофенов затрудняет проведение дальнейших модификаций соединений этого ряда. Поэтому в качестве исходного соединения для синтеза антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты путем трансформации 3-метильной группы был взят 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (**189**), приемлемая растворимость которого в органических растворителях позволяет упростить выделение и очистку его производных.

Попытки прямого окисления метильной группы тиофена **189** перманганатом калия или бихроматом натрия в кислой среде до соответствующей кислоты не привели к успеху: исходное соединение **189** либо не окисляется, либо подвергается осмолению при повышении температуры реакции, что, видимо, связано с лабильностью гетероцикла к действию окислителей. В связи с этим для синтеза целевой антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты проведена трансформация 3-метильной группы тиофена **189** в формильную, окисление которой в большинстве случаев происходит в более мягких условиях [281]. Известно, что 3-метильная группа 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-

5,10-диона легко подвергается бромированию *N*-бромсукцинимидом в присутствии бензоилпероксида при облучении [280]. Этот метод был применен для синтеза *O,O*-дибутильных аналогов, при этом, в зависимости от количества использованного NBS, получены 3-бромметил- и 3-дибромметилпроизводные **190** и **191** (рисунок 2.75).



Рисунок 2.75 – Синтез моно- и дибромпроизводного 3-метилантрадиофена **190** и **191**

Трансформация 3-дибромметильной группы антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона **191** в формильную основана на реакции замещения галогенов ацетат-ионом с последующим гидролизом промежуточного диацетата, который ранее был выделен и охарактеризован на примере *O,O*-диметильного аналога [280]. Для производного **191** это превращение оказалось возможно провести *in one-pot*, без выделения промежуточного 3-(диацетоксиметил)антра[2,3-*b*]тиофена. Так, кипячение дибромиды **191** с ацетатом калия в уксусной кислоте и последующий кислотный гидролиз полупродукта приводят к образованию 4,11-дибутоксидантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегида **192** с выходом 76% (рисунок 2.76).

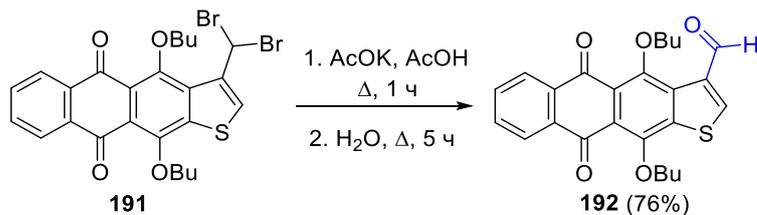


Рисунок 2.76 – Получение 4,11-дибутоксидантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегида **192**

На следующем этапе были предприняты попытки окисления 3-формилпроизводного **192** до соответствующей кислоты. В частности, апробированы различные методы окисления: гипохлорит натрия в двухфазной системе $\text{CCl}_4\text{-H}_2\text{O}$ с использованием межфазного катализатора тетрабутиламмоний бромида (ТВАВ) [282], гипохлорит натрия в уксусной кислоте [283]; перекись водорода в AcOH [284]; оксон в ацетоне [285]; которые, однако, не привели к удовлетворительному результату. Обнаружено, что антрадиофен-3-карбальдегид успешно окисляется по методу Джонса:

действие на соединение **192** раствора хромовой кислоты в ацетоне приводит к образованию 4,11-дибутокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (**193**) с выходом 92% (рисунок 2.77) [286]. Другой эффективный способ основан на окислении альдегидов молекулярным бромом [287]. Кипячение соединения **192** с Br₂ в двухфазной системе CCl₄-H₂O дает антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновую кислоту **193** с практически количественным выходом (рисунок 2.77). Важно отметить, что наличие воды в этом случае позволяет избежать расщепления буюксигрупп выделяющимся бромоводородом. Примечательно, что найденные методы окисления 3-формильной группы не удалось адаптировать для окисления пиррольного аналога альдегида **193** для получения 4,11-диметокси-5,10-диоксонафта[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты, что подчеркивает значительное влияние гетероатома на реакционную способность и устойчивость гетероаренантрахинонов в реакциях окисления. Дезалкилирование буюксигрупп в *перу*-положениях соединения **193** было проведено двумя способами, апробированными ранее на *O,O*-диметильных аналогах фуранового ряда (рисунок 2.23). Кипячение дибутоксипроизводного **193** с HBr в смеси AcOH-ТФУ, как и нагревание в H₂SO₄ при 100 °С, приводит к целевой 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоте (**194**) с выходами 88% и 76%, соответственно (рисунок 2.77).

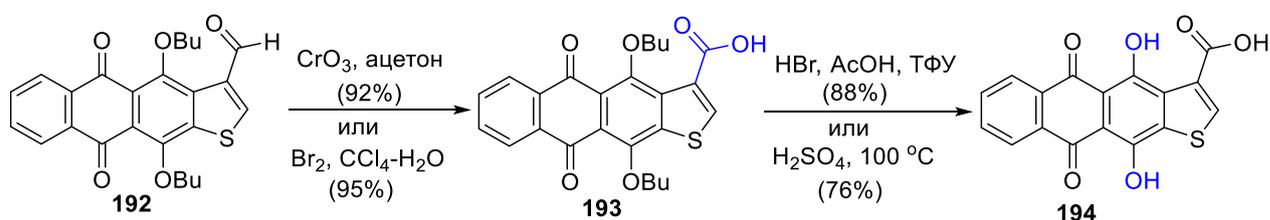


Рисунок 2.77 – Схема получения антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты **194**

В настоящее время известен один принципиальный подход, позволяющий получить производные антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты. Так, для синтеза эфиров 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (**195**) ранее была разработана схема, основанная на конденсации *o*-хлорантрахинон-2-карбальдегида или *o*-хлорантрахинон-2-карбонитрила с эфирами тиогликолевой кислоты [54]. Кислота **195** была синтезирована этим методом. Расщепление 4,11-метоксигрупп соединения **195** нагреванием в присутствии бромоводорода в уксусной кислоте или в серной кислоте дает **196** (рисунок 2.78) – ключевой полупродукт для синтеза серии амидов.

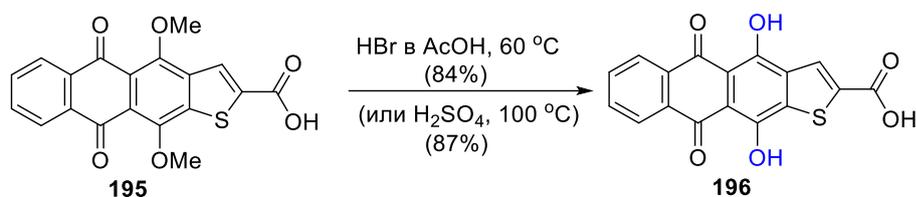


Рисунок 2.78 – Расщепление *O*-метильных групп антрациофен-2-карбоновой кислоты **195**

Следует отметить, что производные антрахинона, а именно 1,4-диметокси-3-хлорантрахинон-2-карбальдегид или 1,4-диметокси-3-хлорантрахинон-2-карбонитрил, применяемые для гетероциклизации в эфиры антрациофен-2-карбоновой кислоты, получают в семь и девять стадий [54], соответственно. Вполне очевидно, что развитие этого направления исследований затруднено из-за многостадийности схемы синтеза. В связи с этим был разработан новый способ получения производных антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты из доступного 3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона **189**.

Одним из удобных подходов для синтеза ароматических карбоновых кислот является введение нитрильной группы и её последующий гидролиз [288]. Для реализации запланированной последовательности реакций на пути к 3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты было проведено бромирование антрациофена **189** в положение 2 гетероциклического ядра. При кипячении соединения **189** с избытком брома в CCl_4 реакция электрофильного замещения протекает по гетероциклу, приводя к 2-бромпроизводному антрациофена **197** с умеренным выходом (рисунок 2.79).

Реакция Розенмунда – фон Брауна, в которой цианид меди (I) выступает и как катализатор, и как источник цианида [289], была адаптирована для цианирования антрациофенов. Действием CuCN в ДМФА в инертной атмосфере бромпроизводное **197** было трансформировано в 4,11-дибутокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрил (**198**, рисунок 2.79).

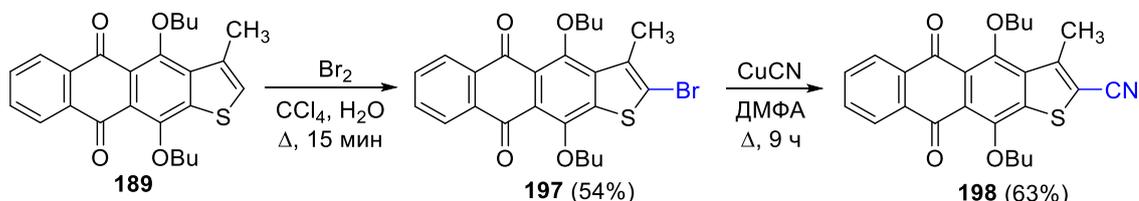


Рисунок 2.79 – Схема получения антрациофен-2-карбонитрила **198**

Подобрать условия для прямого гидролиза антрациофен-2-карбонитрила **198** в соответствующую кислоту не удалось. Нитрильная группа 4,11-дибуксиантра[2,3-

b]тиофена оказалась более устойчива к действию кислот, чем буюксигруппы. Нагревание нитрила **198** в кислой среде (HCl в AcOH или H₂SO₄) приводит к расщеплению 4,11-алкоксигрупп без образования целевой кислоты. Щелочной гидролиз антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрила **198** дает трудноразделимую смесь продуктов, что не позволило использовать данный метод для синтеза антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты. Поэтому был реализован способ получения эфира антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты по реакции кислотно-катализируемого алкоголиза нитрилов. Многочасовое кипячение карбонитрила **198** в смеси *n*-бутанол-толуол (1:1) в присутствии H₂SO₄ позволяет получить бутиловый эфир 4,11-дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (**199**, рисунок 2.80) с хорошим выходом. В отличие от нитрильной группы, кислотный гидролиз сложноэфирной группы соединения **199** протекает значительно легче. Кипячение бутилового эфира антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты **199** в смеси концентрированных серной и уксусной кислот (1:3) дает 4,11-дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту (**200**, рисунок 2.80).

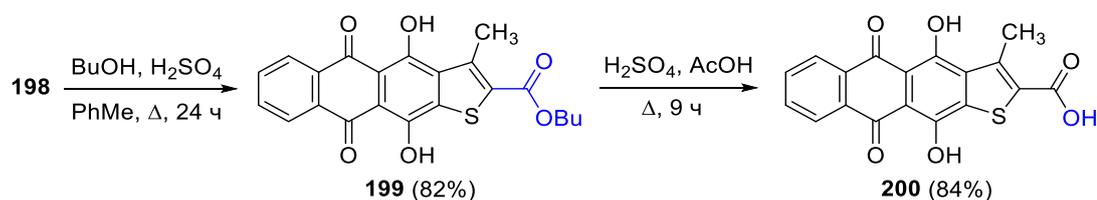


Рисунок 2.80 – Схема получения 3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты **200**

Строение новых антра[2,3-*b*]тиофенов подтверждено данными ¹H и ¹³C ЯМР-спектров и масс-спектров высокого разрешения (ESI). В частности, окисление формильной группы соединения **192** до кислоты подтверждается исчезновением синглетного сигнала атома водорода формильной группы с химическим сдвигом 10.64 м.д. в ¹H ЯМР спектре (рисунок 2.81). В спектре ¹³C ЯМР наблюдается смещение сигнала соответствующего атома углерода с 186.6 м.д. до 161.7 м.д. При замещении атома брома тиофена **197** на цианогруппу в ¹³C ЯМР спектре (рисунок 2.82) появляется дополнительный сигнал (C≡N) с химическим сдвигом 110.4 м.д. Экспериментальные величины масс-пикув в масс-спектрах высокого разрешения соответствуют расчётным значениям.

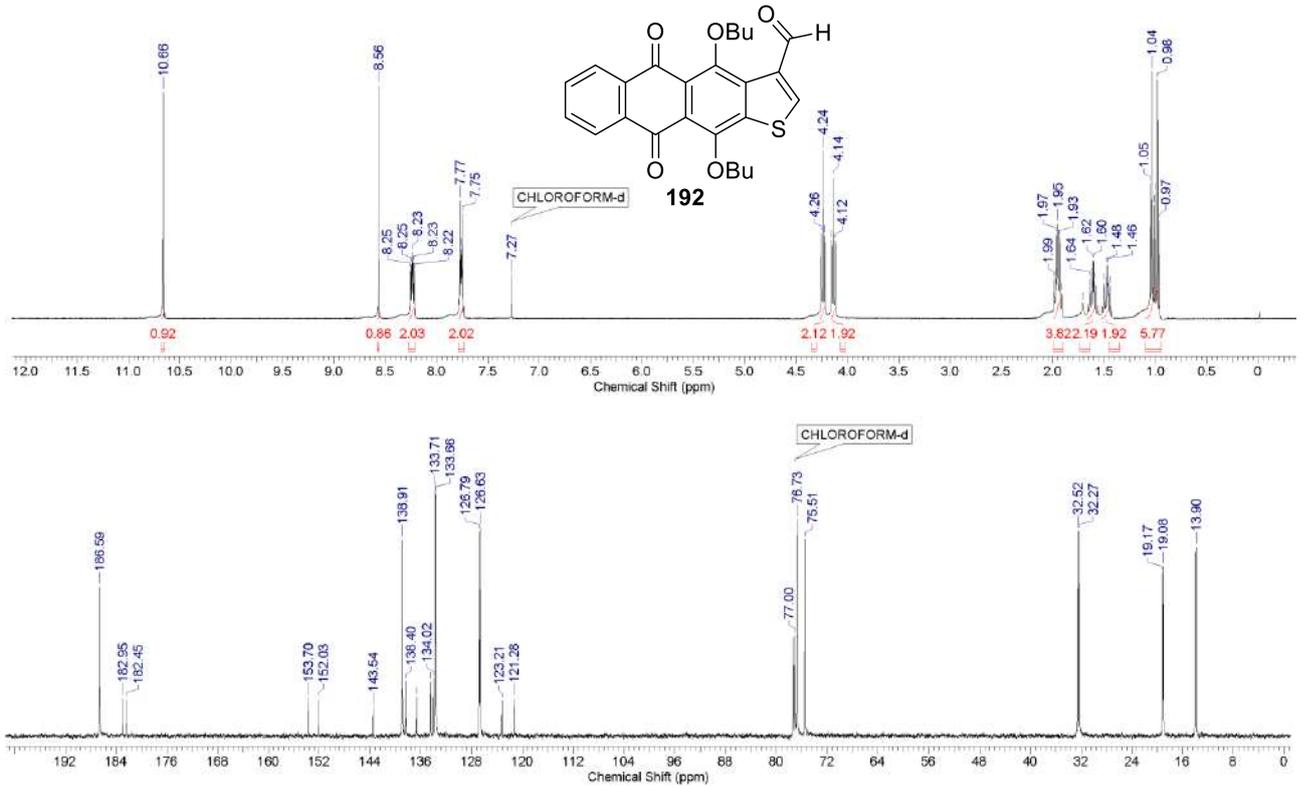


Рисунок 2.81 – ¹H и ¹³C ЯМР спектры 4,11-дибутоксипантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегида **192**

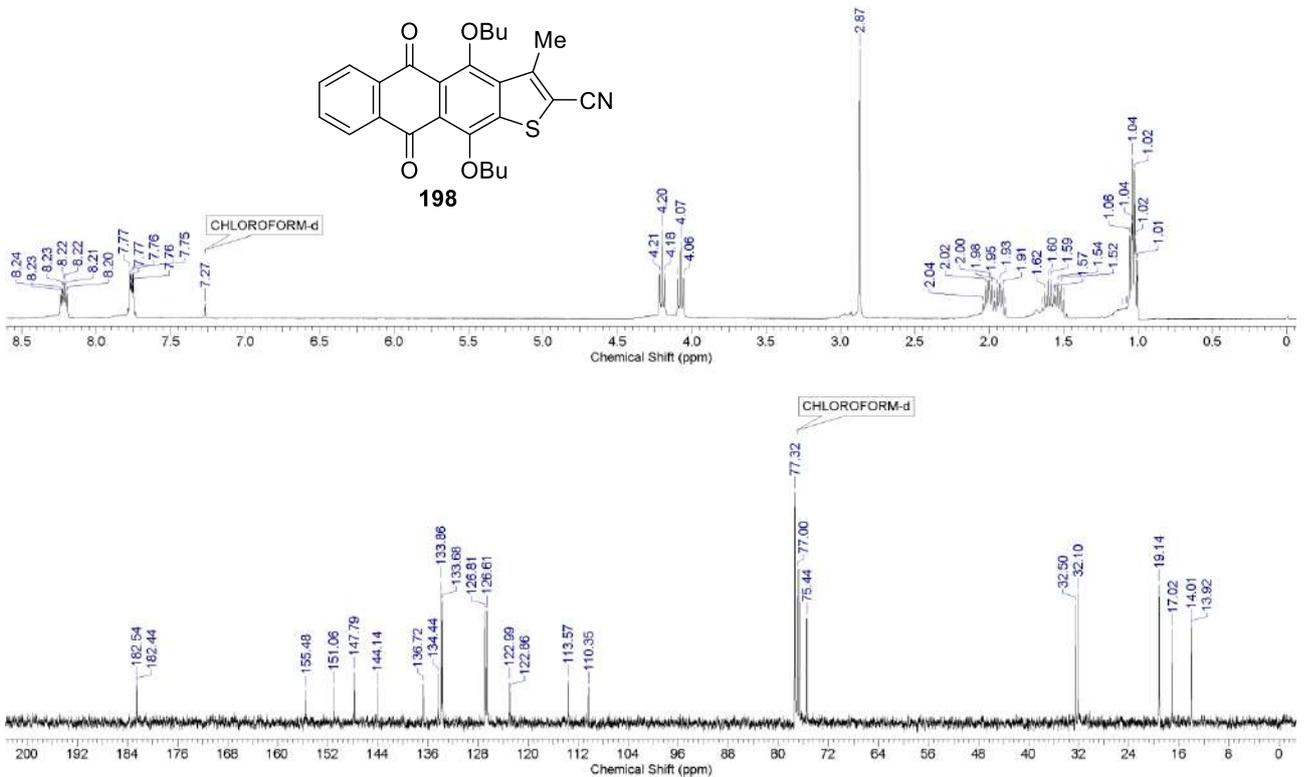


Рисунок 2.82 – ¹H и ¹³C ЯМР спектры 4,11-дибутоксипантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрила **198**

Сравнение ЭСП (рисунок 2.83) исходного 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (**189**) с 3-бромметил- (**190**) и 3-дибромметилпроизводными (**191**)

показывает, что галогенирование 3-метильной группы приводит к небольшому гипсохромному сдвигу длинноволнового максимума (на 4÷7 нм). Окисление формильной группы соединения **192** до карбоксильной сопровождается батохромным сдвигом (~25 нм) полосы поглощения при 400 нм с незначительным падением интенсивности. При расщеплении бутокси групп кислоты **193** наблюдается существенное батохромное смещение (на 90-100 нм) длинноволнового максимума, которое в случае гидролиза нитрила **198** сопровождается появлением трех интенсивных полос поглощения (соединения **199**, **200**). Следует отметить значительные различия в характере длинноволновых максимумов антра[2,3-*b*]тиофен-2- и 3-карбоновых кислот **194** и **200** (рисунок 2.83): интенсивное «трехгорбое» поглощение характерно лишь для 2-карбоновой кислоты и ее производных, в то время как полосы поглощения в длинноволновой области спектра 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты практически не разрешены.

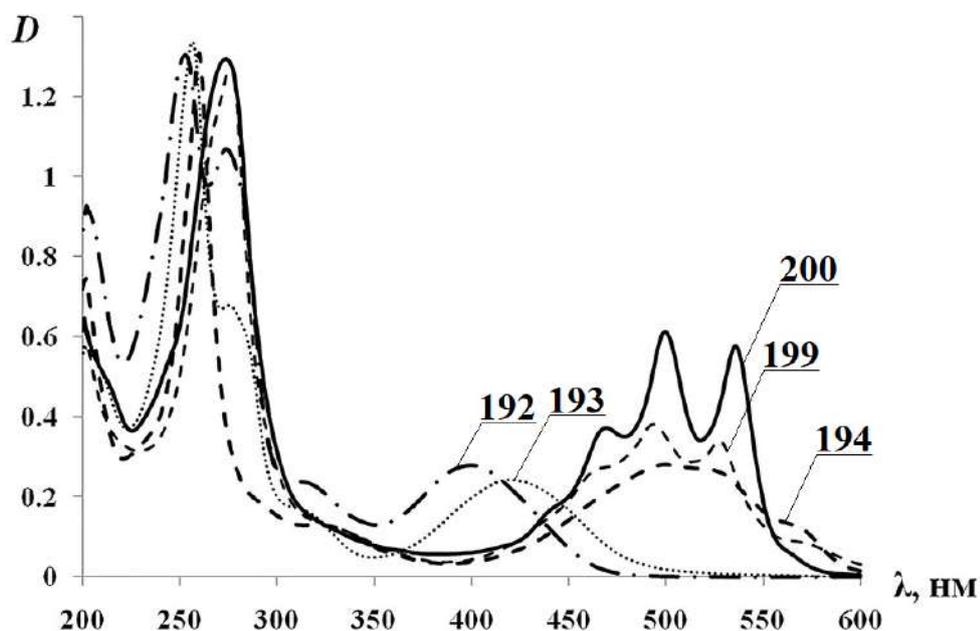
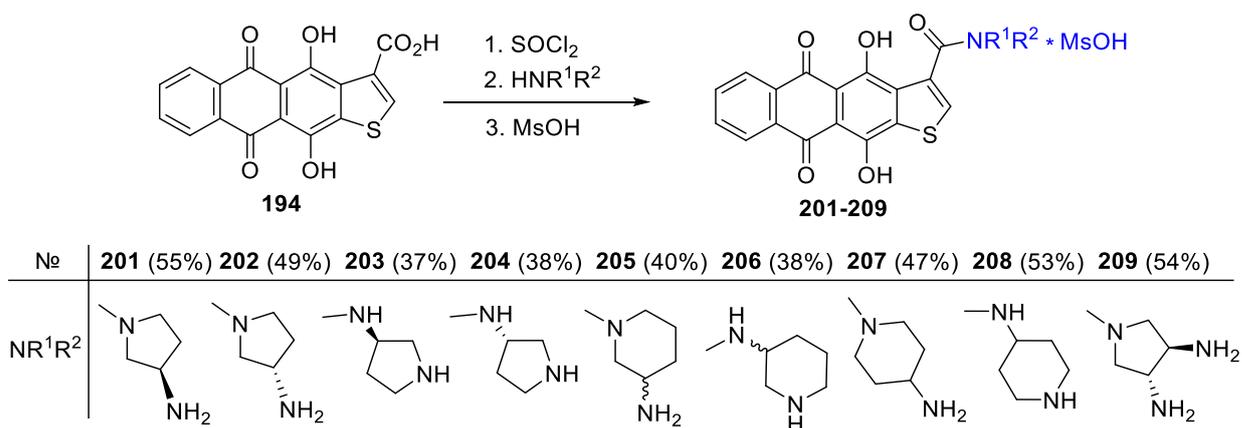
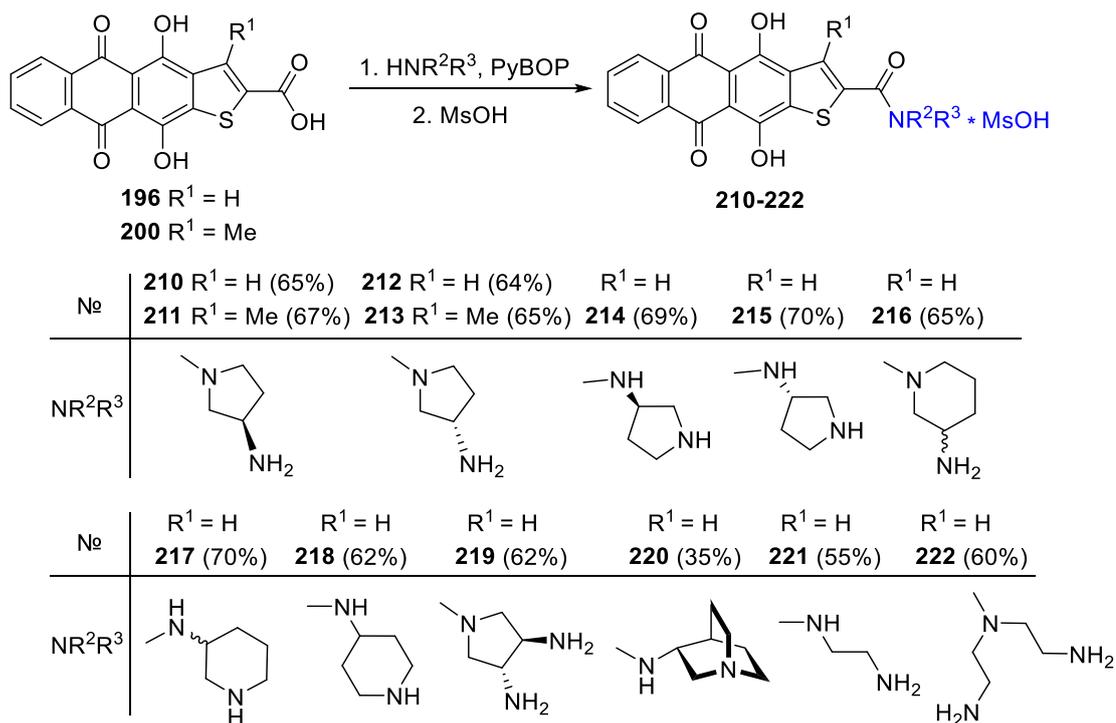


Рисунок 2.83 – Электронные спектры поглощения соединений **192**, **193**, **194**, **199**, **200** в этаноле (2×10^{-5} М).

Антра[2,3-*b*]тиофенкарбоновые кислоты **194**, **196** и **200** были трансформированы в амиды, применив те же подходы, которые использовались для синтеза пиррольных и фурановых аналогов. Генерация хлорангидрида кислоты **194**, взаимодействие с циклическими диаминами и удаление Вос-защитной группы дают серию антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамидов **201-209** (рисунок 2.84).

Рисунок 2.84 – 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 циклическими диаминами в присутствии PyBOP и отщепление Вос-защитной группы метансульфокислотой приводят к серии изомерных 2-карбоксамидов **210-222**, выделенных в виде метансульфонатов (рисунок 2.85).

Рисунок 2.85 – Синтез антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов **210-222**

Представлялось интересным оценить влияние гетероциклического кольца на электронные спектры поглощения амидов гетероарен-конденсированных антрахинонов, в частности, 4,11-дигидроксиантрафуран-3-, 4,11-дигидроксиафтоиндол-3- и 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамидов (соединения **68**, **162**, **202**, соответственно),

содержащих в амидном фрагменте остаток (*S*)-3-аминопирролидина. Длинноволновая полоса поглощения (рисунок 2.86А) для всех трех соединений представлена в виде двух максимумов и одного перегиба. При этом антрадиофен **202** и нафтоиндол **162** имеют более выраженную «двугорбую» структуру, чем антрафуран **68**. Подобный характер спектра поглощения в видимой области, вероятно, связан с наличием близких по энергии таутомерных форм, возникающих в результате кето-енольной таутомерии карбонильных групп хинонового фрагмента и гидроксигрупп в *peri*-положениях. В ряду тиофен, пиррол, фуран наблюдается гипсохромное смещение длинноволновой полосы поглощения, что соотносится с данными литературы для 4,11-дигидроксипроизводных, не содержащих карбоксамидную группу. Интенсивность длинноволновых максимумов для антрадиофена **202** и нафтоиндола **162** превосходят антрафуран **68**, в то время как интенсивность максимума в спектре флуоресценции антрафурана **68** оказывается наибольшей (рисунок 2.86Б).

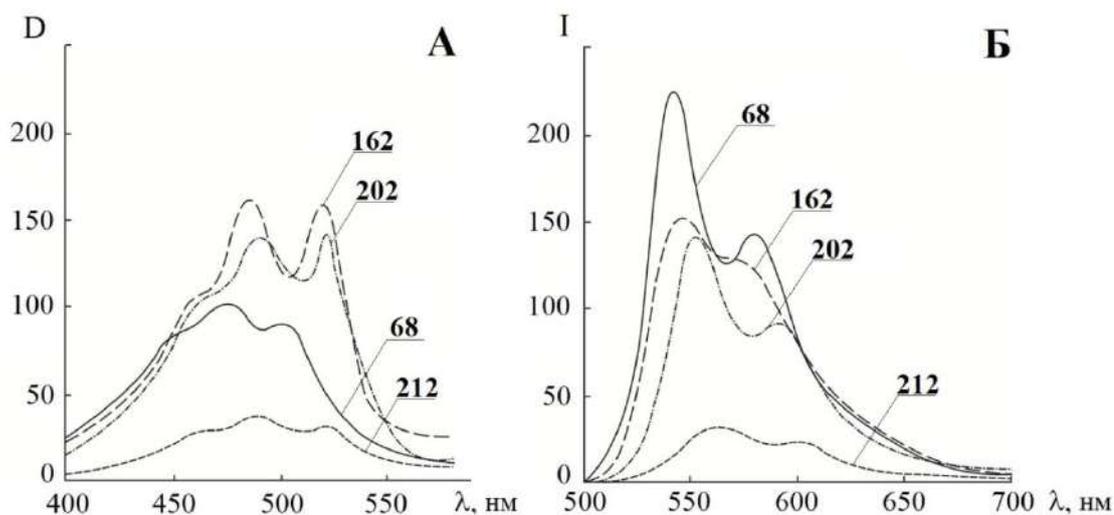


Рисунок 2.86 – (А) Электронные спектры поглощения и (Б) спектры флуоресценции (при возбуждении на $\lambda_{\text{max}} = 490$ нм) соединений **68**, **162**, **202** и **212** в воде (1×10^{-5} М)

Следует отметить, что перестановка карбоксамидной группы из положения 3 в положение 2 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофенов (соединения **202** и **212**, соответственно) сопровождается слабым гипсохромным сдвигом (3-5 нм) длинноволнового максимума поглощения и 4-х кратным падением интенсивности (рисунок 2.86Б). В совокупности с результатами, полученными для 4,11-дигидроксианафтоиндол-3-карбоксиамида **162** и его 2-изомера **178** можно утверждать, что заместители в положении 2 пятичленного гетероциклического ядра, аннелированного с

антрахиноном, оказывают существенно большее влияние на спектральные свойства гетероаренантрахинонов. Такой результат можно объяснить наличием сопряжения положения 2 гетероцикла с карбонильной группой, приводящего к резонансным структурам с разделенными зарядами с большей длинной цепи сопряжения, чем для положения 3 (рисунок 2.87).

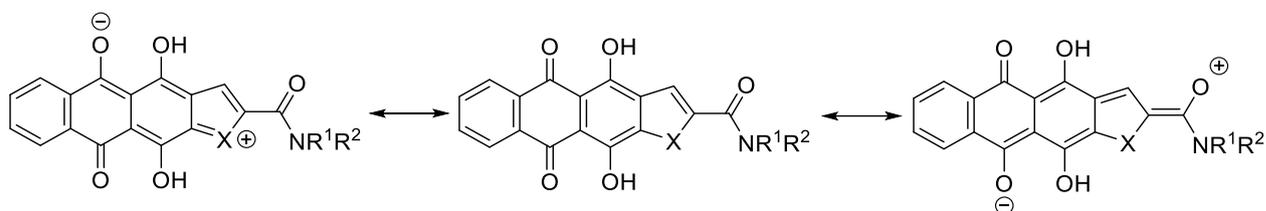


Рисунок 2.87 – Синтез антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов **210-222**

Синтез лигандов G-квадруплексов на основе тиофеноантрахинонов также проведён последовательными реакциями, аналогично методу, показанному на рисунках 2.42 и 2.43. Амидирование 4,11-диметоксидантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты **195** с *N*-Вос-диаминоэтаном и *N*-Вос-диаминопропаном при добавлении PyBOP приводит к соединениям **223**, **224** (рисунок 2.88). Нуклеофильное замещение 4,11-метоксигрупп антра[2,3-*b*]тиофенов **223**, **224** диаминами дает производные **225-228**, а действие на них пиразол-1-карбоксимидоамидом позволяет модифицировать терминальные аминогруппы, формируя тригуанидины **229-232** с вариацией длины боковых цепей (рисунок 2.88).

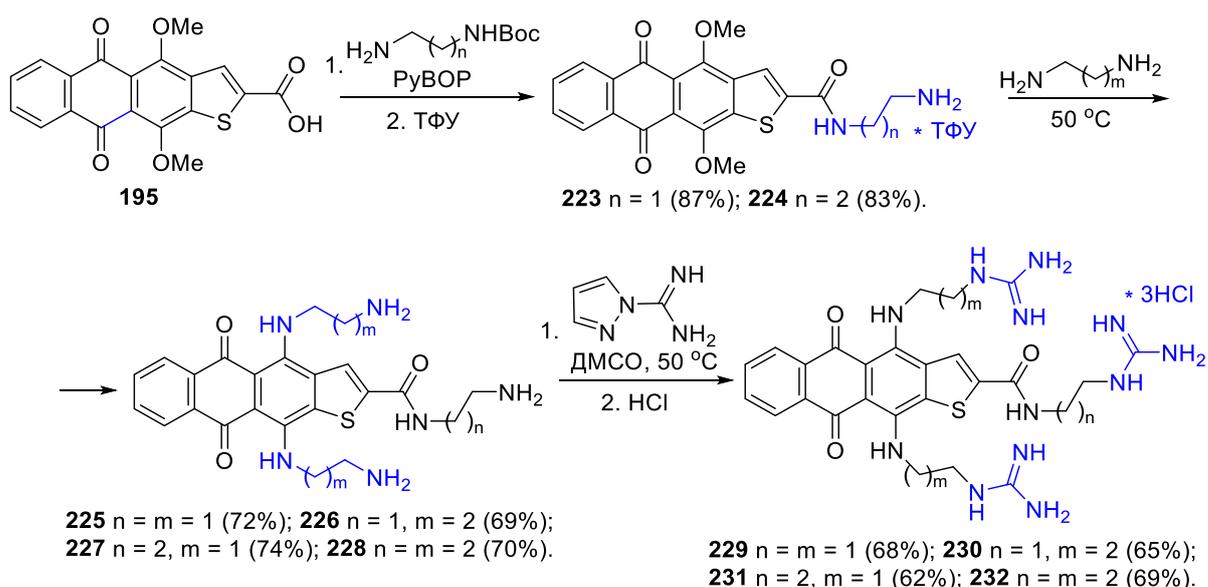


Рисунок 2.88 – Синтез лигандов G4 на основе антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов **229-232**

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)этанол амином приводят к производным **234-236**, относящимся к другому подклассу «трехруких» лигандов G4 (рисунок 2.89). Вариация длины и структуры 2,4,11-боковых цепей позволит проанализировать влияние этих структурных элементов на стабилизацию G4 и экспериментально уточнить расчетную модель связывания с мишенью.

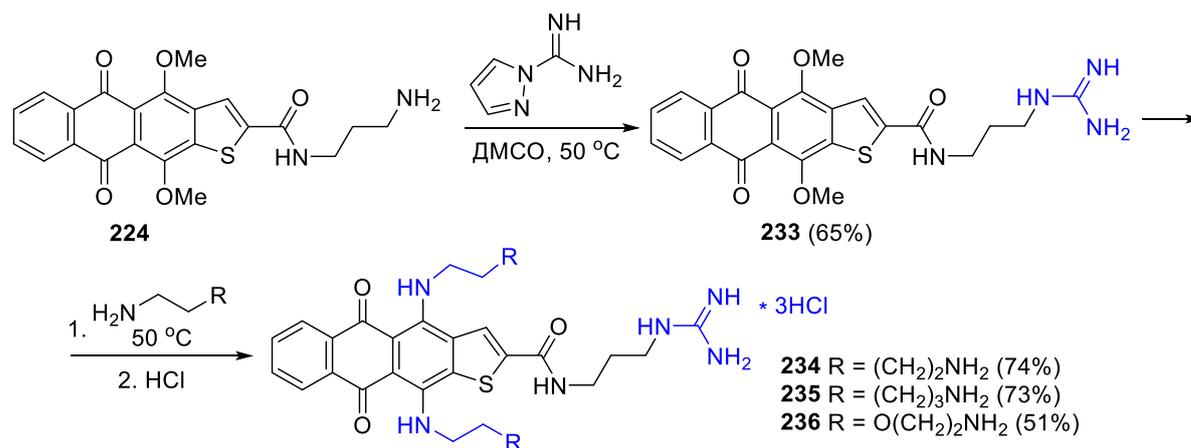


Рисунок 2.89 – Синтез лигандов G4 на основе антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов **234-236**

Таким образом, в ряду тиофен-конденсированных производных антрахинона были разработаны способы получения эфиров 4,11-диалкоксиантра[2,3-*b*]тиофен-2- и 3-карбоновых кислот на основе модификаций общего полупродукта – 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (**189**). Изучение химических свойств позволило разработать методы трансформации заместителей и функциональных групп в тиофеновом ядре и синтезировать антра[2,3-*b*]тиофен-2- и 3-карбоновые кислоты. На основе этих кислот были получены серии изомерных амидов (22 соединения), а также 11 потенциальных лигандов G-квадруплексов нуклеиновых кислот для изучения противоопухолевых свойств. Отмечено, что гетероциклическое ядро гетероаренантрахинонов, представленное пятичленными гетероциклами с одним гетероатомом, не оказывает значительного влияния на эффективность трансформаций карбоксильной группы, в то время как ее положение критично для выбора синтетических методов.

2.4 Синтез производных нафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-диона

Химические и биологические свойства производных антрахинона, аннелированных с шестичленными гетероциклами, изучены в значительно меньшей степени по сравнению с пятичленными аналогами. При этом пиридин, аннелированный к различным ароматическим и гетероароматическим фрагментам, широко распространен в структуре лекарственных средств, в том числе противоопухолевых. С целью анализа влияния расширения гетероциклического ядра (от пиррола к пиридину) на противоопухолевые свойства гетероаренантрахинонов была разработана схема синтеза 2-метилнафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты, изучен ряд химических превращений и получены амиды для оценки воздействия на опухолевые клетки.

В литературе представлено несколько основных подходов для аннелирования пиридинового ядра к антрахинону, включая реакции Фридлендера [290] и Скраупа [291], внутримолекулярную циклизацию (*o*-аминофенил)этинилкетон [292] и несколько других [293]. Фармацевтической компанией Abbott был разработан 9-и стадийный метод синтеза 5,12-дигидрокси-3-карбоксонафто[2,3-*g*]хинолин-4,6,11-триона – гибрида фторхинолоновых и антрациклиновых антибиотиков [294]. Авторы заявляют о сравнительно высоком суммарном выходе даже при использовании реактива Гриньяра на одной из стадий, хотя экспериментальные методики в статье не приводятся. Аннелирование пиридинового ядра, содержащего сложноэфирную группу в положении 3, к другим ароматическим соединениям может быть осуществлено различными способами [295, 296, 297, 298]. Однако наиболее простым и распространённым является метод Фридлендера, основанный на конденсации производных *o*-аминобензальдегида с эфирами β -кетокислот [299, 300], малоновым [301] и цианоуксусным эфирами [302]. Часто в качестве альтернативы применяют двустадийный вариант циклизации по Лоудону-Веллингсу [303].

Антрахиноны из-за наличия электронодефицитного хинонового фрагмента не вступают в классические для ароматических соединений реакции (алкилирование и ацилирование по Фриделю-Крафтсу, аминометилирование по Манниху, формилирование по Вильсмаеру и т.д.), позволяющие эффективно получать ключевые полупродукты для многих превращений. С другой стороны, особенности реакционной способности антрахинонового ядра позволяют использовать для трансформации

соединений этого ряда реакции (например, реакции Маршалка и S_NAr-H [52, 304]), не характерные для производных бензола. Проанализировав методы синтеза эфиров хинолин-3-карбоновой кислоты и доступность соответствующих полупродуктов на основе антрахинона, была разработана схема получения эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты [305], включающая алкилирование эфиров СН-кислот производными *o*-нитробензилгалогенидами, восстановительную гетероциклизацию и последующую ароматизацию (рисунок 2.90).

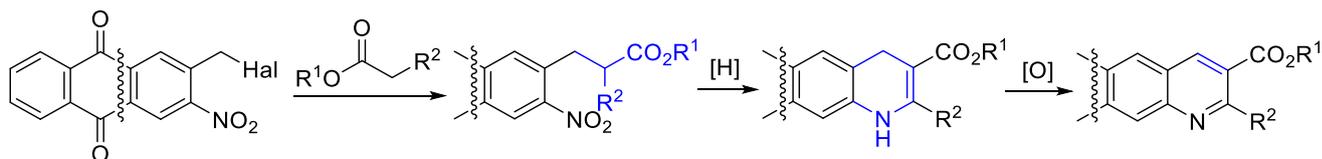


Рисунок 2.90 – Предполагаемая схема аннелирования пиридина к антрахинону

Исходное соединение, 2-(бромметил)-3-нитро-1,4-диметоксиантрахинон (**145**) получено из 2-метилхинизарина в четыре стадии [306]. Для формирования различных заместителей в положении 2 эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты использовались эфиры β -кетокислот, цианоуксусный эфир, малоновый эфир и его моно-*О*-*трет*-бутильный аналог. Взаимодействие 2-(бромметил)антрахинона **145** с перечисленными СН-кислотами в присутствии NaH при 0 °С в инертной атмосфере [307] дает соответствующие сложные эфиры 3-(β -антрахинонил)пропионовой кислоты **237-243** с хорошими выходами (рисунок 2.91, таблица 2.3).

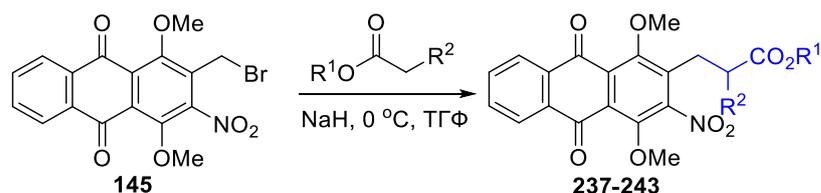


Рисунок 2.91 – Взаимодействие антрахинона **145** с различными СН-кислотами

Таблица 2.3 – Структура и выход производных **237-243**, приведенных на рисунке 2.91.

Соединение	R ¹	R ²	Выход, %
237	Et	COCH ₃	73
238	<i>t</i> -Bu	COCH ₃	73
239	Me	CO <i>t</i> -Bu	71
240	Et	COPh	68
241	Et	CN	63
242	Et	CO ₂ Et	67
243	<i>t</i> -Bu	CO ₂ Et	64

Как обсуждалось ранее, восстановление нитрогруппы до амина в производных антрахинона можно провести различными способами, включая Fe в AcOH, гидрирование на катализаторе Pd/C или действием Na₂S₂O₄. Для восстановления нитрогруппы полученных соединений был выбран дитионит натрия, поскольку этот реагент показал эффективность при получении полупродукта **157** для синтеза эфира нафтоиндол-2-карбоновой кислоты. Обработка антрахинонов **237** и **239-242** дитионитом натрия не только восстанавливает нитрогруппу, но и сопровождается внутримолекулярной циклизацией при комнатной температуре, приводя к производным дигидронафто[2,3-*g*]хинолин-6,11-диона. Так, восстановление нитрогруппы антрахинона **237** дает этиловый эфир 1,4-дигидро-2-метил-6,11-диоксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты **244** с выходом 82% (рисунок 2.92). Полученный дигидрохинолин **244** сравнительно быстро дегидрируется до нафто[2,3-*g*]хинолина **248** на воздухе, что затрудняет регистрацию ЯМР и ИК-спектров вещества **244** в индивидуальном виде. В отличие от соединения **243** восстановление производных бензоилуксусного, цианоуксусного и малонового эфиров **240-242** даёт более устойчивые к действию кислорода воздуха дигидронафто[2,3-*g*]хинолины **245-247** (рисунок 2.92).

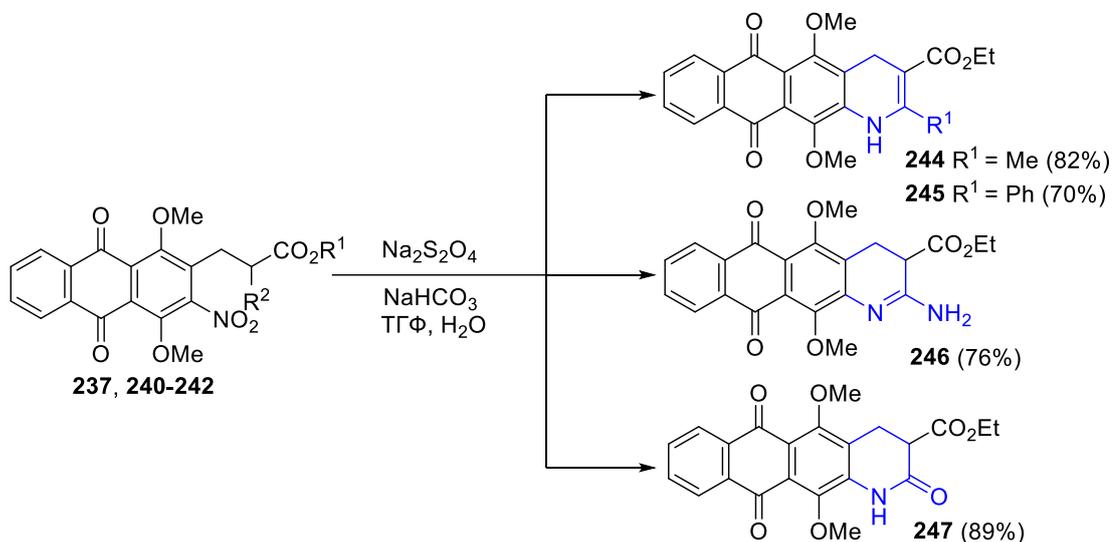


Рисунок 2.92 – Синтез производных дигидронафто[2,3-*g*]хинолина

Среди методов дегидрирования гетероциклических производных можно выделить кипячение в среде кислорода воздуха на палладии или платине, а также обработку соединений MnO₂ [308] или 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном (DDQ) [309]. Нагревание 2-метилдигидронафто[2,3-*g*]хинолина **244** с DDQ в толуоле сопровождается быстрым и эффективным окислением до этил 5,12-диметокси-2-метил-6,11-

диоксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксилата (**248**, рисунок 2.93). Альтернативно, окисление дигидронафто[2,3-*g*]хинолина **244** можно проводить кислородом воздуха при гетерогенном катализе Pd/C (5 мас. %) в кипящем *o*-ксилоле [310] с близким выходом. Кипячение дигидрохинолинов **245** и **247** с DDQ сопровождается ароматизацией гетероцикла, давая соответствующие производные 2-фенил- и **250** и 2-гидроксинафтохинолина **251** (производное **251** приводится на схемах в виде 2-гидрокси таутомерной формы для удобства изложения материала). Следует отметить, что оба метода окисления (DDQ и O₂, Pd/C) 2-амино-3,4-дигидронафто[2,3-*g*]хинолина **246** не позволили получить целевой 2-аминонафто[2,3-*g*]хинолин. Так, 3,4-дигидрохинолин **246** оказался устойчив к длительному кипячению в ксилоле при продувании воздуха в присутствии Pd/C, а нагревание с DDQ в толуоле приводит к осмолению реакционной смеси.

Низкая устойчивость к кислороду воздуха продуктов восстановления/гетероциклизации производных эфира **237-239** способствовали проведению синтеза некоторых нафто[2,3-*g*]хинолинов без выделения и характеристики промежуточных веществ. Обработка соединений **237-239** дитионитом натрия в основной среде и последующее дегидрирование при нагревании позволяет получать целевые эфиры 2-метил и 2-*трет*-бутил нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот **248-250** с хорошими выходами (рисунок 2.93).

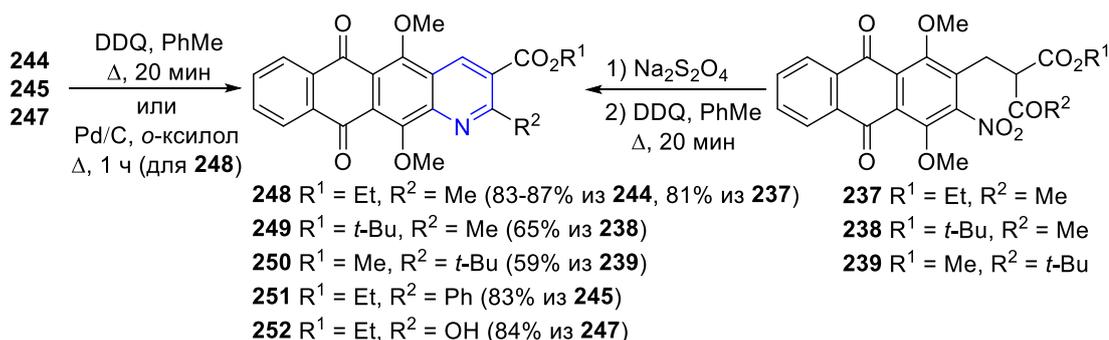


Рисунок 2.93 – Синтез эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот

Анализ ЯМР спектров показал, что все четыре эфира β-кетокислот **237-240** находятся в растворе CDCl₃ в форме кетонов, что однозначно подтверждается анализом совокупности ¹H и ¹³C ЯМР спектров (рисунок 2.94). Восстановление нитрогруппы, сопровождающееся формированием дигидропиридинового цикла, прежде всего, приводит к уменьшению интегральной интенсивности (до 1) или полному исчезновению

сигнала аминогруппы. Установлено, что 2-метил- и 2-фенилдигидронафто[2,3-*g*]хинолины **244**, **245** находятся в растворе CDCl_3 в индивидуальной форме енаминов. Это подтверждается наличием в ^1H ЯМР спектрах синглетных сигналов NH- и CH-групп в областях 6.60-6.70 и 4.00-4.20 м.д., соответственно, а также характерным сигналом C-3 с химическим сдвигом ~ 97 м.д. в ^{13}C ЯМР спектрах (рисунок 2.94). Напротив, производное **246** было зарегистрировано в виде 2-амино-3,4-дигидрохинолина [311], о чем однозначно свидетельствуют три сигнала в ^1H ЯМР спектре: уширенный синглет с интегралом 2 NH_2 -группы, а также триплет и дублет пары протонов H-3, H-4 с равной J -константой (7.4 Hz). Дегидрирование дигидронафто[2,3-*g*]хинолинов **244**, **245** сопровождается соответствующими изменениями в ЯМР спектрах: исчезают сигналы метиленовых, метиновых и NH-фрагментов, и появляется синглет H-4 в области слабого поля. В ^{13}C ЯМР спектрах при переходе от дигидронафто[2,3-*g*]хинолина **244** (рисунок 2.95) к нафто[2,3-*g*]хинолину **248** зарегистрировано смещение наиболее характерного для доказательства структуры сигнала CH_2 -группы в положение 4 из области сильного поля (~ 20 м. д.) в область сигналов ароматических атомов углерода (~ 127 м. д., рисунок 2.96).

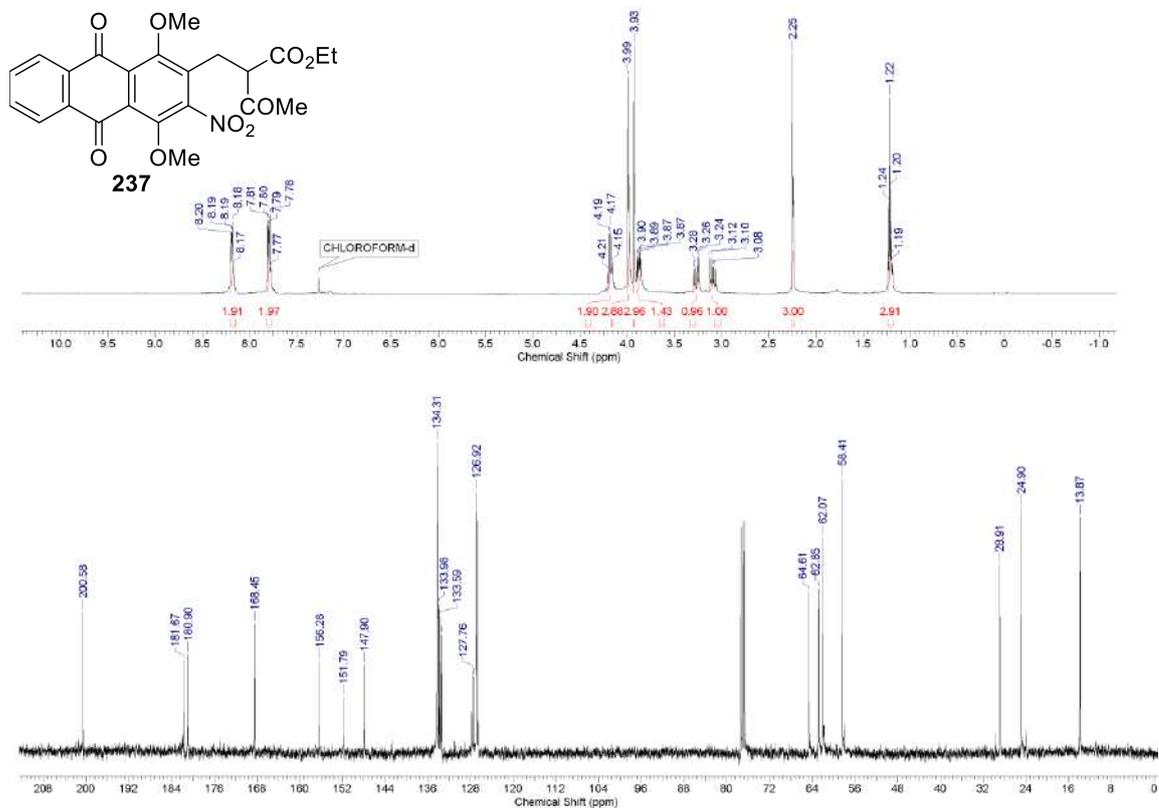


Рисунок 2.94 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры эфира 3-(β -антрахинонил)пропионовой кислоты **237**

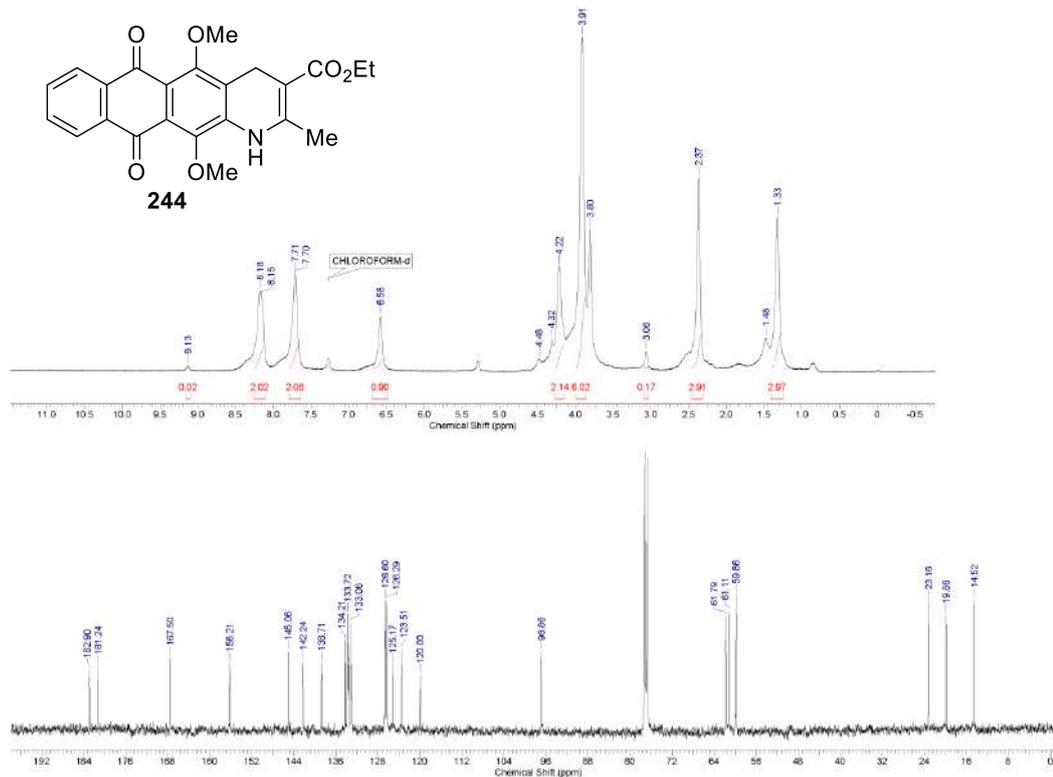


Рисунок 2.95 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры этилового эфира 1,4-дигидро-2-метил-6,11-диоксонафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (**244**)

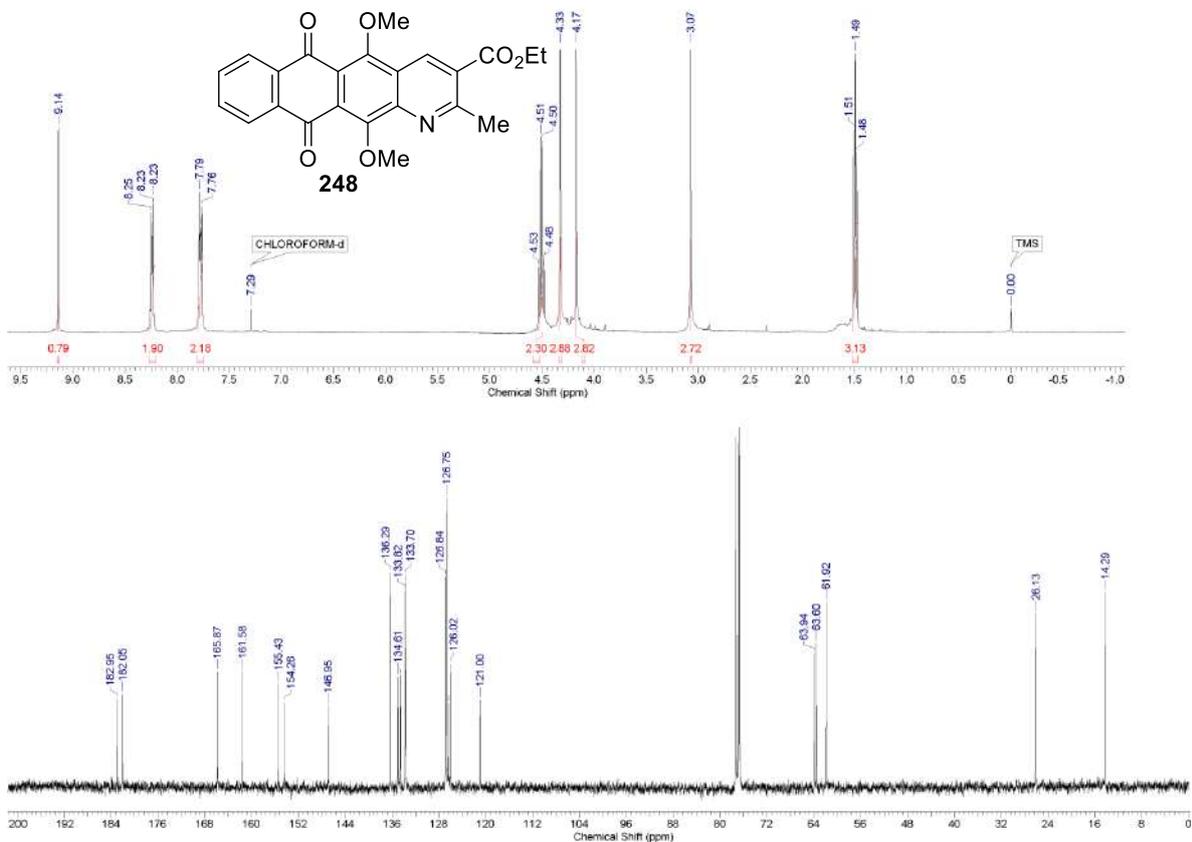


Рисунок 2.96 – ^1H и ^{13}C ЯМР спектры этилового эфира 5,12-диметокси-2-метил-6,11-диоксонафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (**248**)

Анализ структуры производного 2-гидроксихинолина **252** показывает, что это соединение может находиться в таутомерной форме 2-(1*H*)-хинолинона. При этом в ЯМР спектре, зарегистрированном в CDCl₃, наблюдаются сигналы только одной таутомерной формы. В разное время для решения этого вопроса использовались как экспериментальные (ЯМР, ИК, УФ, РСА), так и квантово-химические методы анализа, которые постулировали наибольшую распространенность формы 2-(1*H*)-хинолинона [312, 313]. Большинство авторов в своих работах указывают именно лактамную форму для производных эфиров 2-гидроксихинолин-3-карбоновых кислот [314, 315]. Анализ совокупности ЯМР и ИК спектров и их сравнение с литературными данными позволил сделать выводы о том, что соединение **252** вероятнее всего находится в форме (1*H*)-хинолин-2-она (эфир 2,6,11-триоксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты).

Представленный выше подход позволяет получить лишь эфиры нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот, содержащие в положении 2 только алкильные, арильные заместители или гидроксигруппу (таутомерная форма 2-хинолона). Для диверсификации данной гетероциклической системы и оценки реакционной способности нафтохинолинового ядра была изучена возможность введения других функциональных групп в положение 2 нафтохинолина. Традиционно, для введения заместителей в положение 2 хинолина используют трансформации хинолин-2-онов в 2-галогенопроизводные с последующим замещением атома галогена на нуклеофилы. Ключевым недостатком этого метода является необходимость использования жестких условий галогенирования: как правило, это длительное кипячение с галогенирующими реагентами (SOCl₂, POCl₃, PCl₅ и т.д.) [316]. Замещение галогена на нуклеофил также часто протекает при высоких температурах [317, 318]. Поэтому для полифункциональных молекул, содержащих лабильные к действию галогенирующих реагентов, кислот и нуклеофилов заместители, этот способ малопригоден.

Очевидно, что гидроксигруппа в этиловом эфире 2-гидроксиафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты **252** обладает сравнительно высокой кислотностью. Так, оценка величины рКа (АСD/рКа) для 2-гидроксиафто[2,3-*g*]хинолина **252** показывает, что электроноакцепторный эффект карбоэтоксигруппы и антрахинонового ядра вызывает увеличение константы кислотности на 5 порядков по сравнению с 2-гидроксихинолином (рКа=11.7 [319]). Поэтому было предположено, что 2-гидроксигруппу соединения **252** возможно трансформировать с применением конденсирующих реагентов, используемых

для активации карбоксильной группы карбоновых кислот, например, гексафторфосфатом бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (ВОР). Подобный метод ранее апробирован в ряду пуринов и пиримидинов для аминирования [320, 321], а также для введения некоторых других нуклеофилов [322, 323]. Для эффективной активации 2-гидроксинафто[2,3-*g*]хинолина **252** может быть использован менее токсичный аналог – RuВОР. Прибавление к раствору 2-гидроксинафто[2,3-*g*]хинолина **252** этилдиизопропиламина (DIPEA), RuВОР и пиперидина при комнатной температуре уже через 5 мин приводит 2-пиперидинзамещенному нафто[2,3-*g*]хинолину **253** с выходом 88% (рисунок 2.97). В отсутствие пиперидина был получен продукт взаимодействия хинолона **252** и RuВОР, который был охарактеризован как 2-(бензотриазолил-1-окси)нафто[2,3-*g*]хиолин **254** (рисунок 2.97). Обработка производного **254** пиперидином в ДМСО приводит к 2-(пиперидин-1-ил)нафто[2,3-*g*]хиолину **253**, однако из-за крайне низкой растворимости 2-(бензотриазолил-1-окси)нафто[2,3-*g*]хинолина **254**, а также потерь, связанных с выделением, одностадийное проведение этой трансформации более эффективно. Способность фосфониевых производных гидроксibenзотриазола (например, RuВОР), используемых в пептидном синтезе, активировать 2-гидроксигруппу нафто[2,3-*g*]хинолина **252** не является эксклюзивной. Конденсирующие реагенты на основе солей урония оказались не менее эффективны. Обработка нафтохинолона **252** гексафторфосфатом 2-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (НВТУ) и пиперидином так же, как и реакция с RuВОР приводит к 2-(пиперидин-1-ил)нафто[2,3-*g*]хиолину **253** с аналогичным выходом.

Найденный метод трансформации оказался также эффективным для замещения гидроксигруппы нафтохинолина **252** на первичные амины (например, бензиламин), а также для введения остатков *O*-, *S*-нуклеофилов – фенола или меркаптоэтанола. Так, из хинолона **252** с высоким выходом были получены 2-*N*-, *O*-, *S*-замещенные нафто[2,3-*g*]хиолины **255-257**, соответственно (рисунок 2.97, таблица 2.4). Варьирование нуклеофилов выявило некоторые ограничения этого метода. Нагревание хинолина **252** с анилином или хлоридом аммония в присутствии DIPEA в ДМСО не привело к каким-либо продуктам. Его активированное 2-(бензотриазолил-1-окси)-производное **254** также не вступал в реакции ни с анилином, ни с этанолом, а обработка этилатом натрия в

инертном растворителе приводит к образованию смеси продуктов, среди которых не удалось обнаружить целевой 2-этоксинафто[2,3-*g*]хинолин.

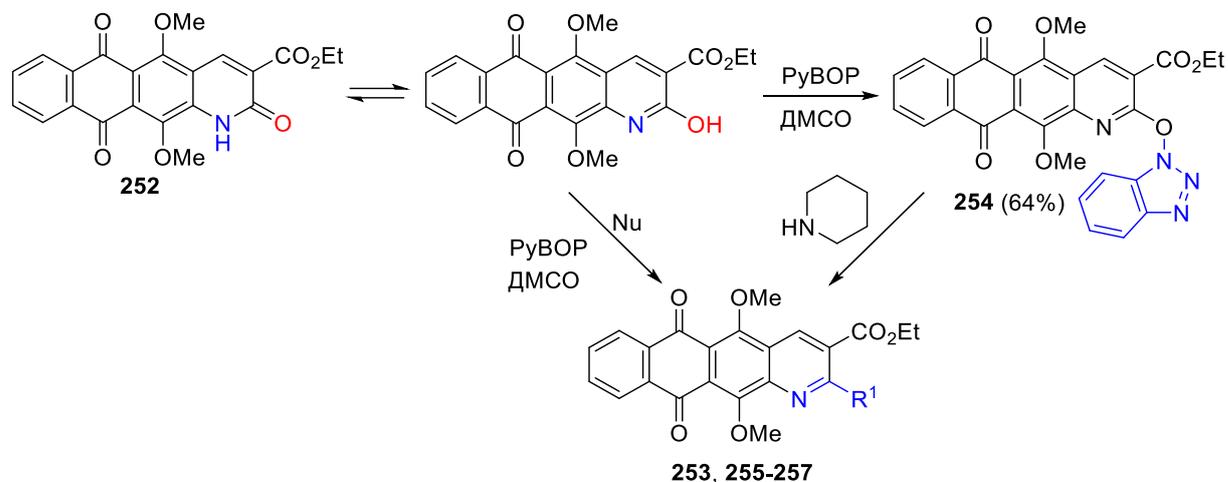


Рисунок 2.97 – *N*-, *O*-, *S*-функционализация нафто[2,3-*g*]хинолина **252**

Таблица 2.4 – Структура исходных нуклеофилов и 2-замещенных нафто[2,3-*g*]хинолинов **253**, **255-257**, представленных на рисунке 2.97.

Соединение	Нуклеофил (Nu)	R ¹	Выход, %
253			88 (из 252) 90 (из 254)
255	NH ₂ Bn		70
256			75
257			81
-		-	0
-	NH ₄ Cl	-	0
-	EtONa	-	0
-	EtOH	-	0

Для оценки различия в противоопухолевом действии при переходе от производных антрахинона, конденсированных с пятичленными гетероциклами к шестичленным, были реализованы синтезы нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот. Обработка эфира **249** трифторуксусной кислотой приводит к 5,12-диметокси-2-метилнафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоте **258** с количественным выходом (рисунок 2.98). Альтернативно, нагревание производного **259** в концентрированной серной кислоте сопровождается и гидролизом сложноэфирной группы, и расщеплением

метоксигрупп с образованием 5,12-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты **259** (рисунок 2.98).

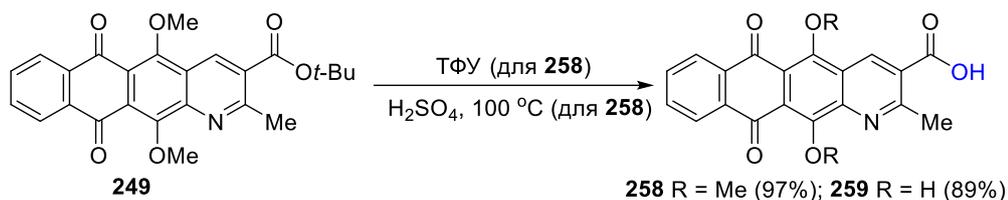


Рисунок 2.98 – Синтез 2-метилнафтохинолин-3-карбоновых кислот

Производное *tert*-бутил этилового эфира 2-(*o*-нитроантрахинон-2-ил)малоновой кислоты **243** представлялось наиболее оптимальным полупродуктом для аннелирования фрагмента 3-(*tert*-бутоксикарбонил)пиридин-2-она к антрахинону. Очевидно, что после восстановления нитрогруппы, внутримолекулярная гетероциклизация будет протекать при атаке аминогруппы по этоксикарбонильной группе, а не по *tert*-бутоксикарбонильной в силу стерических препятствий. При этом легкогидролизуемый до кислоты *tert*-бутоксикарбонильный заместитель окажется в положении 3 гетероцикла. Действие дитионита натрия на антрахинон **243** приводит к восстановлению нитрогруппы до амина **260**, который в отличие от производных 2-кетозэфиров **237**, **240-242** не циклизовался *in situ* (рисунок 2.99). Нагревание эфира 2-(*o*-аминоантрахинон-2-ил)малоновой кислоты **260** в уксусной кислоте формирует 3,4-дигидронафто[2,3-*g*]хинолин-2-он **261**, кипячение которого с DDQ в толуоле дает *tert*-бутиловый эфир **262**. Выдерживание эфира **262** в ТФУ позволило получить 5,12-диметоксинафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновую кислоту **263** (рисунок 2.99).

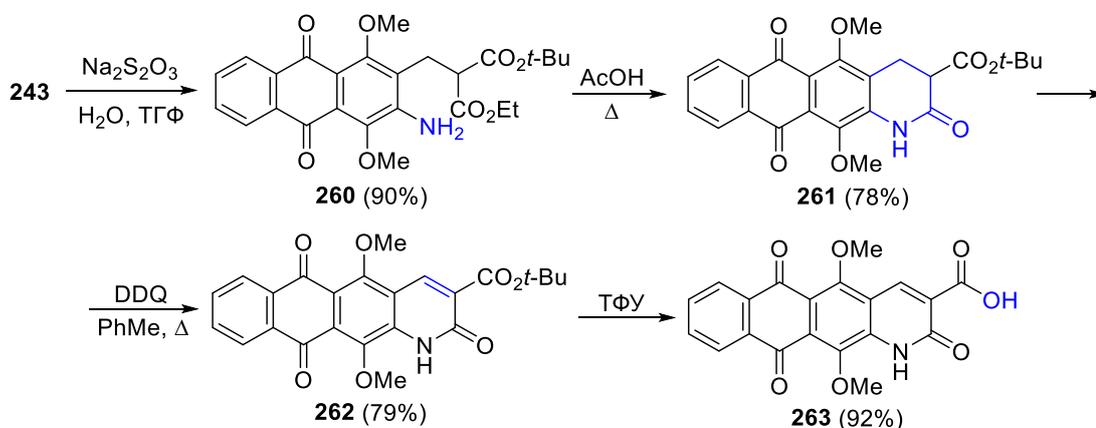


Рисунок 2.99 – Синтез нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты **263**

При изучении влияния гетероциклического ядра на противоопухолевые свойства было интересно получить иной класс шестичленных гетероциклов, конденсированных с производными антрахинона. Наиболее оптимальными для синтеза оказались производные нафто[2,3-*g*]хроменов, которые могут быть получены *in one pot* по реакции Кневенагеля [324]. Конденсация антрахинонового аналога салицилового альдегида **18** с малоновым эфиром (DEM) при катализе ацетатом пиперидина (Pip-AcOH) сопровождается гетероциклизацией в этиловый эфир 5,12-диметокси-2,6,11-триоксо-2*H*-нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновой кислоты (**264**) (рисунок 2.100). Щелочной гидролиз эфира **264** с последующим подкислением реакционной смеси приводят к нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновой кислоте **265**, на основе которой могут быть получены амиды.

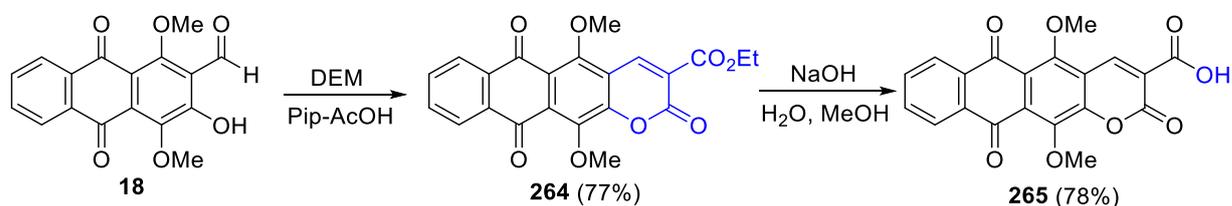


Рисунок 2.100 – Синтез нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновой кислоты **265**

Как было показано на примерах 4,11-дигидроксипроизводных фуран-, пиррол- и тиофен-конденсированных антрахинонов, превращение 3-карбоновых кислот в амиды более эффективно реализуется через образование промежуточных ацилхлоридов. В то же время, 2-карбоновые кислоты гетероаренантрахинонов могут быть трансформированы в амиды с использованием реагентов пептидного синтеза. 5,12-Дигидрокси-2-метилнафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксамиды **266-272** (рисунок 2.101) были успешно получены с помощью конденсирующего агента PyBOP из нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты **259** и циклических диаминов, аналогичных использованным ранее в синтезе пятичленных гетероциклических аналогов. Выход амидов **266-272** оказался сопоставим 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 *peri*-положении гетероцикла к фрагменту антрахинона.

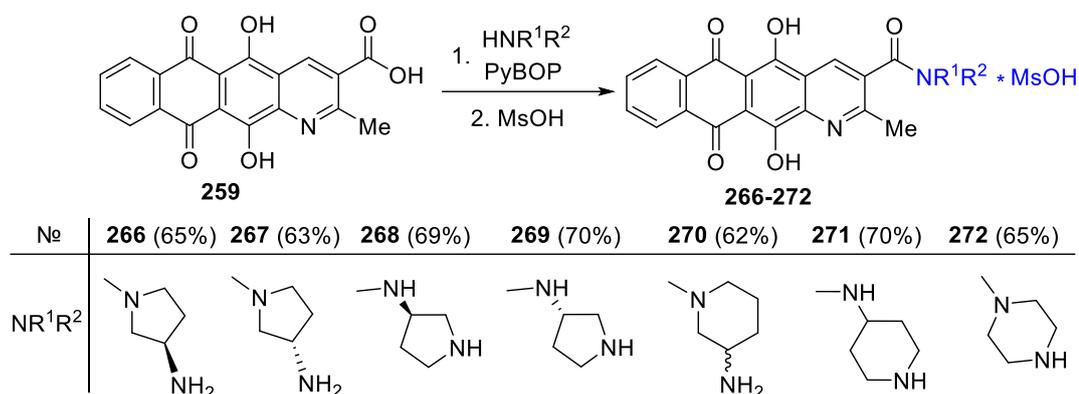


Рисунок 2.101 – Синтез нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксамидов **266-272**

Аннелирование пиридин-3-карбоксамидного фрагмента к хинизарину (соединение **267**) приводит к слабому гипсохромному смещению и снижению интенсивности максимума длинноволновой полосы поглощения в ЭСП по сравнению со спектром нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамида **162** (рисунок 2.102А). В спектрах флуоресценции наблюдается аналогичное смещение максимума, однако при замене пиррола на пиридин происходит значительное падение (в 5 раз) интенсивности флуоресценции (рисунок 2.102Б).

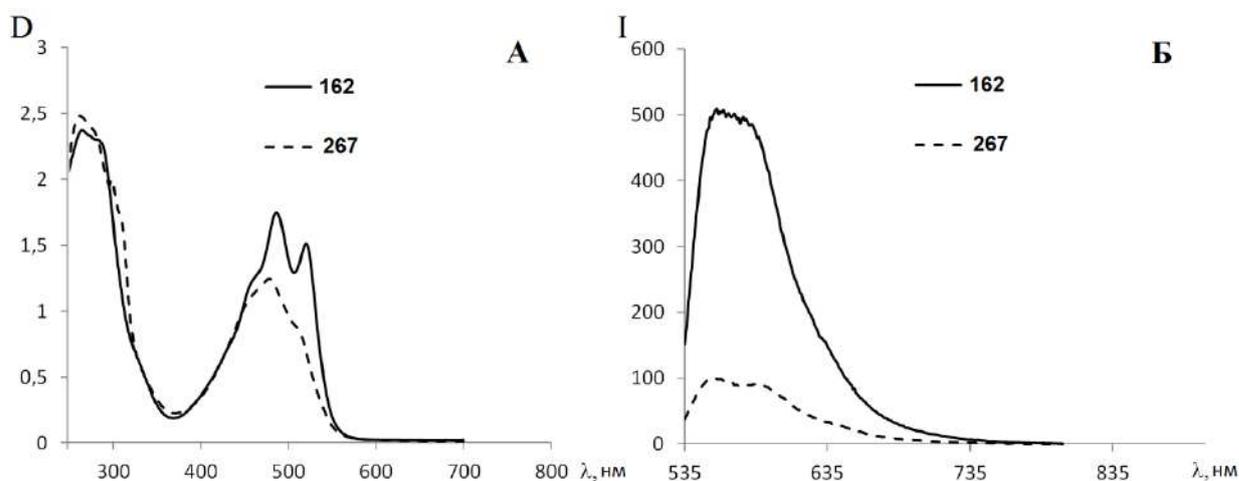


Рисунок 2.102 – (А) Электронные спектры поглощения и (Б) спектры флуоресценции (при возбуждении на $\lambda_{\text{max}} = 490$ нм) соединений **162** и **267** в воде (1×10^{-5} М)

Примечательно, что подобрать условия для расщепления метоксигрупп нафто[2,3-*g*]хромен- и 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновых кислот **263**, **264** не удалось. Нагревание в серной кислоте приводит к осмолению реакционной массы, по-видимому, за счет низкой стабильности гетероциклических фрагментов. Нагревание в растворе НВг в уксусной кислоте или в смеси с ТФУ позволяет расщепить одну метоксигруппу

(данные масс-спектропии), делая этот полупродукт настолько малорастворимым, что завершить реакцию не удастся даже при многочасовом выдерживании. Поэтому целевые амиды **273** и **274** были получены в результате серии реакций, апробированных ранее (рисунок 2.38). Взаимодействие 5,12-диметоксипроизводных кислот **263**, **264** с (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидином при активации PyBOP, последующие расщепление алкоксигрупп с HBr в AcOH, ацилирование аминогруппы боковой цепи Вос₂O для упрощения хроматографической очистки и, наконец, удаление Вос-защитной группы метансульфокислотой приводят к амидам **263** и **264** с суммарными выходами 18% и 15%, соответственно (рисунок 2.103).

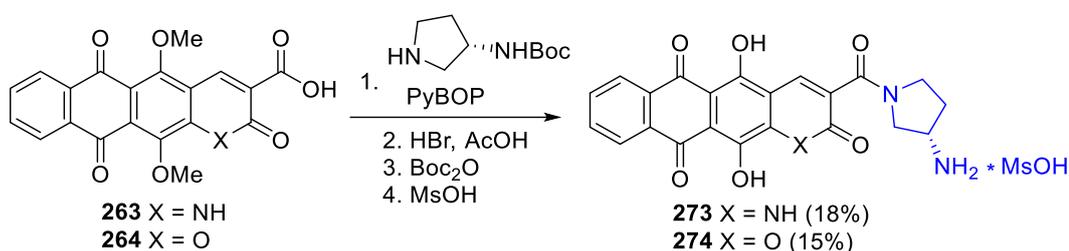


Рисунок 2.103 – Синтез нафто[2,3-*g*]хромен- и 2-оксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоксамидов

Разработка схемы синтеза нафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой и нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновой кислот и получение амидов на их основе сделали возможным анализ изменений противоопухолевых свойств гетероаренантрахинонов при расширении гетероциклического ядра. С другой стороны, вопрос об оптимальном положении карбоксамидной группы, содержащей циклический диамин, в ряду антрахинонов, конденсированных с шестичленными гетероциклами, по-прежнему остается открытым, поскольку даунозамин – аминсахар в составе большинства противоопухолевых антибиотиков, расположен именно в *пери*-положении к гидроксигруппам антрахинона. Изучение химических свойств нафто[2,3-*g*]хинолинов позволило обнаружить интересную реакцию PyBOP-опосредованного замещения 2-оксогруппы нафто[2,3-*g*]хинолинов *N*-, *O*-, *S*-нуклеофилами, которая позволяет в мягких условиях функционализировать гетероциклическое ядро. Представляется интересным оценить синтетический потенциал разработанного метода для модификации других оксо-содержащих аза-гетероциклических систем, включая производные имидазол-2-она, пиримидин-4-она, хинаксалин-2,4-диона и др.

2.5 Биологические свойства гетероциклических производных антрахинона

2.5.1 Антипролиферативная активность 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов

Антипролиферативная активность новых гетероциклических производных антрахинона исследовалась на широкой панели линий опухолевых клеток⁴, включающей клетки лейкемии мыши L1210, лимфолейкоза человека СЕМ, аденокарциномы шейки матки HeLa, хронического миелоидного лейкоза человека K562 и ее резистентной сублинии K562/4 с гиперэкспрессией Р-гликопротеина, карциномы кишки человека HCT116 и ее сублинии HCT116p53KO с делецией гена p53, аденокарциномы поджелудочной железы Саран-1, карциномы легкого NCI-H460, острого миелоидного лейкоза HL-60, острого лимфобластного лейкоза DND-41, карциномы легкого A549, аденокарциномы молочной железы MCF-7, а также неопухолевые иммортализованные клетки пигментного эпителия сетчатки глаза hTERT-RPE-1, эндотелиальные клетки HMEC-1 и постнатальные фибробласты человека (ПФЧ). При тестировании веществ (МТТ-тест, 72 ч, [325]) для каждой линии клеток определялась величина IC₅₀ (мкМ) – концентрация, ингибирующая пролиферацию клеток на 50%. Результаты скрининга соединений представлены в приложении 1.

Сравнение свойств 2-незамещенных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов и их 2-метильных аналогов показало, что соединения **67-75** обладают близкой к препарату сравнения антрафурану ЛХТА-2034 антипролиферативной активностью на линиях L1210, СЕМ и HeLa (приложение 1: таблица 1). (*S*)-Изомер 3-аминопирролидин-замещенного карбоксамида **68**, как и в случае 2-метильных производных, оказался в 2-4 раза более активным, чем (*R*)-аналог **67**. Метилирование аминогруппы (*S*)-3-аминопирролидина – бокового фрагмента наиболее активных соединений, включая ЛХТА-2034, сопровождается снижением активности соединения **74**. В целом строение циклического диамина слабо влияет на цитотоксичность амидов **67-75** без строгой связи между структурой и активностью.

⁴ Автор выражает благодарность к.х.н. Л.Г. Деженковой (НИИНА им. Г.Ф. Гаузе), д.м.н. А.А. Штилю, Ю.В. Володиной (НИИ канцерогенеза НМИЦ им. Н.Н. Блохина), проф. J. Balzarini и проф. D. Schols (Институт медицинских исследований Католического Университета г. Левен, Бельгия) за изучение антипролиферативных свойств новых соединений.

Введение в положение 2 антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов трифторметильной группы (соединение **86**) в 2-4 раза ослабляет цитотоксические свойства, однако способствует увеличению растворимости вещества по сравнению с 2-метильным и 2-незамещенным аналогами. Замещение 4,11-гидроксигрупп антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов на атомы хлора (производное **89**) заметно снижает активность, а алкилирование 4,11-гидроксигрупп с образованием *O,O*-диметильного производного антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов ЛХТА-2034 (соединение **88**) приводит к полной потере способности соединений блокировать рост опухолевых клеток. Трансформация 4,11-гидроксигрупп в аминогруппы (антрафуран **91**) также снижает цитотоксическое действие в 3-10 раз по сравнению с ЛХТА-2034. Полученные результаты соотносятся с закономерностями в ряду природных и полусинтетических антрациклинов и подтверждают высокую значимость 4,11-гидроксигрупп для противоопухолевых свойств антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов [212]. С другой стороны, вариация заместителя в положении 2 и структуры циклического диамина менее критично отражаются на цитотоксичности веществ.

Оценка влияния карбонильной группы карбоксамидного фрагмента антрафурана ЛХТА-2034 показывает, что этот элемент структуры так же, как и 4,11-гидроксигруппы, важен для антипролиферативных свойств антрафуранов. Восстановление карбоксамидной группы производного ЛХТА-2034 до аминотетильной (*R*- и *S*-изомеры **94**, **95**) характеризуется снижением значений IC_{50} в 5-7 раз в отношении линий L1210 и СЕМ (приложение 1: таблица 1).

Замена гетероциклического ядра антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов на тиофен и пиррол сохраняет способность соединений блокировать пролиферацию опухолевых клеток в низких микромолярных или субмикромолярных концентрациях (приложение 1: таблица 2). Значения IC_{50} отдельных производных (например, соединения **161**, **162**, **168** и т.д.) близки к препарату сравнения доксорубину. Стоит отметить, что соединения **161–169** на основе нафто[2,3-*f*]индола проявили несколько бóльшую цитотоксичность, чем тиофены **201–209**, и схожи по активности с фурановым аналогом ЛХТА-2034. Интересно, что оба (*R*)- и (*S*)-энантиомеры в парах индол- и тиофен-конденсированных производных **161**, **162** и **201**, **202**, соответственно, показали равную активность, тогда как (*S*)-изомер биоизостерного антрафурана ЛХТА-2034 в 2-4 раза превосходил (*R*)-аналог [16]. Вариация структуры циклического диамина в 3-карбоксамидной боковой

цепи не сильно изменяет цитотоксическую активность, однако введение дополнительной аминогруппы в 3-аминопирролидиновом фрагменте соединения **161** значительно увеличивает величины IC_{50} (соединение **169**, приложение 1: таблица 2).

Важно отметить, что амиды гетероциклических производных антрахинона обладают приемлемым терапевтическим индексом в отношении неопухолевых клеток hTERT RPE-1. Обнаружено, что значения индекса селективности на различных клеточных культурах (SI; рассчитано как отношение $IC_{50}^{\text{неопухолевые клетки}}/IC_{50}^{\text{злокачественные клетки}}$) для нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамид **162** (SI = 18-32) и антрафурана **68** (SI = 9-37) превосходят значения для антратиофена **202** и доксорубицина (SI = 2-8 и 0.6-10, соответственно).

Известно, что резистентность опухолевых клеток является одной из основных причин низкой эффективности химиотерапевтических препаратов при рецидивах онкологических заболеваний [326]. Поэтому была оценена антипролиферативная активность карбоксамидов гетероциклических производных антрахинона в отношении линий опухолевых клеток с измененным ответом к действию химиотерапевтических препаратов, а именно на устойчивых к доксорубину клетках K562/4 (с повышенной экспрессией Р-гликопротеина) и клетках НСТ116р53КО с делецией гена p53 [327, 328]. Практически все производные антрафуран-3- и антратиофен-3-карбоксамидов эффективно подавляли рост резистентных опухолевых клеток, в то время как индекс резистентности ($RI = IC_{50}^{K562/4} / IC_{50}^{K562}$) для доксорубицина составил ~80 (приложение 1: таблицы 3 и 4). В отличие от фуран- и тиофен-конденсированных аналогов, нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамид **162** продемонстрировал неожиданно низкую антипролиферативную активность в отношении резистентных клеток K562/4 по сравнению с клетками дикого типа K562 (значение $RI > 60$). Алкилирование атома азота индольного ядра карбоксамид **162** линейными C₁-C₃-алкильными и бензильными радикалами практически не изменяет цитотоксичность в отношении клеток K562 и НСТ116 по сравнению с исходным *N*-незамещенным индолом **162**. Однако введение остатков 2-оксопропила (**176**) и особенно уксусной кислоты (**175**) значительно снижает рост-ингибирующую способность. Напротив, алкилирование индольного фрагмента соединения **162** способствовало росту активности против Pgp-положительных клеток лейкемии K562/4. В частности, удлинение *N*-алкильной цепи (метил < этил < *n*-пропил ≈ бензил) снизило индекс устойчивости (RI) с ~60 до 6 (приложение 1: таблица 4).

Подобная закономерность преодоления Pgp-опосредованной устойчивости клеток *N*-алкилнафтоиндолами может быть обусловлена ростом липофильности веществ и аффинности к Pgp, что снижает выведение веществ этим трансмембранным белком из клетки.

Важно отметить, что все три класса амидов гетероциклических производных антрахинона одинаково активны в отношении клеток НСТ116 дикого типа и сублинии НСТ116p53КО с делецией гена p53. Этот результат свидетельствует о том, что соединения данного класса способны инициировать гибель опухолевых клеток по p53-независимому пути, что является ценным свойством для противоопухолевых веществ.

Изменение положения фармакофора (карбоксамидной группы) в гетероциклическом ядре амидов гетероаренантрахинонов сохраняет высокий противоопухолевый потенциал соединений (приложение 1: таблицы 5-8) в отношении нескольких линий опухолевых клеток. Неожиданное наблюдение было сделано в ряду производных антрафурана: перемещение (3-аминопирролидин-1-ил)карбонильной группы из положения 3 в положение 2 гетероцикла (как в случае *R*-, так и *S*-изомера, **76** и **77**) приводит к полной потере активности (>50 мкМ) в отношении линии клеток колоректальной карциномы НСТ116, но сохраняет высокую активность (IC₅₀ = 0.5-1.0 мкМ) в отношении клеток лейкемии K562 (приложение 1: таблица 5). Детальный скрининг цитотоксических свойств антрафуран-2-карбоксамидов **76**, **77** на широкой панели опухолевых клеток (HeLa, В16, HL60, Jurkat и др., приложение 1: таблица 6) позволил выявить воспроизводимую избирательность антипролиферативной активности в отношении клеток гематологических видов онкологических заболеваний по сравнению солидными вариантами опухолей. Примечательно, что многие амиды антрафуран-2-карбоновых кислот, содержащие другие циклические диамины, как и аналоги на основе антрахиофен-2- или нафтоиндол-2-карбоксамидов также подавляют рост опухолевых клеток, однако столь четкой селективности не наблюдалось. К сожалению, найти удовлетворительное объяснение этого феномена пока не удалось, однако подобная избирательность указывает на перспективы дальнейшей разработки препаратов на основе антрафуран-2-карбоксамидов **76**, **77** для лечения гемобластозов.

Другое важное наблюдение в закономерностях структура-активность заключается в появлении способности нафтоиндолов преодолевать Pgp-опосредованную резистентность опухолевых клеток при перестановке карбоксамидной группы из

положения 3 в положение 2. Как упоминалось, нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамид **162**, содержащий (*S*)-3-аминопирролидин, характеризуется индексом резистентности >60; в то же время как его 2-изомерный аналог **178** эффективно подавляет рост клеток K562/4 ($IC_{50} = 1.2$ мкМ, $RI = 2.4$).

Сравнение антипролиферативного действия карбоксамидов гетероаренантрахинонов при переходе от пятичленных гетероциклических производных с одним гетероатомом (пиррол, фуран, тиофен) к шестичленным аналогам (пиридин, пиридин-2-он, хромен) было проведено на клетках карциномы молочной железы MCF-7 и лейкемии K562. Установлено, что нафтохиолин-3-карбоксамид **267**, содержащий (*S*)-3-аминопирролидин в боковой цепи, слегка превосходит по активности пиррол-, фуран- и тиофен-конденсированные аналоги (приложение 1: таблица 9). Введение в положение 2 пиридиноантрахинона оксогруппы (соединение **273**), как и переход к производному хроменоантрахинона **274** сопровождалось потерей антипролиферативных свойств ($IC_{50} > 25$ мкМ), а также существенным снижением растворимости производных. Примечательно, что расширение гетероциклического ядра от пиррола к пиридину, как и перемещение карбоксамидной группы из положения 3 в положение 2 пиррольного кольца, сопровождаются потенцированием цитотоксического эффекта в отношении Pgp-резистентных клеток K562/4: величина IC_{50} для нафтохиолина **267** составила 1.0 мкМ, а $RI = 2$.

Высокий противоопухолевый потенциал амидов гетероциклических производных антрахинона, а также ряд особенностей зависимости цитотоксической активности от строения, включая разницу в действии отдельных соединений на резистентные клетки, способствовали изучению молекулярно-биологических процессов, лежащих в основе механизма индукции гибели клеток.

2.5.2 Взаимодействие 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов с внутриклеточными мишенями и механизмы индукции гибели опухолевых клеток

Примечательно, что (*S*)-3-аминопирролидин в составе амидного фрагмента новых соединений, взятый из прототипа – антрафурана ЛХТА-2034, в большинстве случаев придавал гетероциклическим производным антрахинона наибольшую противоопухолевую активность. Валидация на примерах пиррол-, тиофен-, фуран- и

пиридин-конденсированных производных делает (*S*)-3-аминопирролидин привилегированным фармакофором в составе гетероаренантрахинонов. По этой причине в исследованиях механизма действия амидов 4,11-дигидроксигетероаренантрахинонов преимущественно использовались соединения, содержащие указанный циклический диамин. С другой стороны, «фиксация» строения амидной группы позволяет точно оценить влияние гетероциклического ядра в проявляемых биологических эффектах гетероаренантрахинонов.

Из данных литературы известно, что производные антрахинона взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами, а дуплекс ДНК является одной из наиболее изученных мишеней антрациклиновых антибиотиков [12]. Методом флуоресцентного титрования было продемонстрировано⁵, что амиды гетероциклических производных антрахинона взаимодействуют с дуплексом ДНК (dsДНК). Анализ констант связывания (K_b) веществ **68**, **162** и **202** с двухцепочечной ДНК из тимуса теленка показал, что в ряду 4,11-дигидроксипроизводных гетероаренантрахинон-3-карбоксамидов пиррол-содержащее производное **162** превосходит по аффинности аналоги на основе тиофена и фурана в 7 и 14 раз, соответственно (таблица 2.5). Анализ спектров кругового дихроизма соединений **68**, **162** и **202** в комплексе с dsДНК позволил охарактеризовать их взаимодействие: перечисленные вещества интеркалируют в ДНК, вызывая раскручивание дуплекса при комплексообразовании. Замена пиррольного ядра (соединение **162**) на пиридин (соединение **267**) также привела к снижению сродства к дуплексу, указывая на важность пиррольного ядра во взаимодействии. Можно предположить, что NH-группа индольного фрагмента способна стабилизировать комплекс лиганд-ДНК посредством образования дополнительной водородной связи с мишенью. Эта гипотеза подтверждается меньшим сродством *N*-метилированного аналога 4,11-дигидроксиафтаиндол-3-карбоксамиды **162** (соединение **171**) к дуплексу ДНК.

Интересно, что перестановка карбоксамидного заместителя из положения 3 в положение 2 гетероаренантрахинонов существенно ослабляет связывание ДНК: так, для антрафуран-2-карбоксамиды **77** константа связывания оказалась в 10 раз меньше, чем у

⁵ Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Д.Н. Калюжному (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН) за проведение экспериментов по связыванию с дуплексом ДНК.

3-изомера **68**, а для антрахиофен- и нафтоиндол-2-карбоксамидов **212** и **178** величины K_b вовсе не удалось определить достоверно.

Таблица 2.5 – Связывание (K_b) 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов **68**, **162**, **171**, **202** и **267** с тимусной ДНК.

Соединение	$K_b \times 10^5 \text{ M}^{-1}$
162	14 ± 1
171	7.5 ± 0.7
202	2.0 ± 0.2
68	0.9 ± 0.2
267	1.5 ± 0.2

Методы молекулярного докинга (AutoDock 4.2) и молекулярной динамики (Sybyl-X)⁶ позволили смоделировать взаимодействие амидов гетероциклических производных антрахинона с дуплексной ДНК (PDB:2DES). Рисунок 2.104 демонстрирует структуры наиболее выгодных по энергии комплексов соединений **68**, **162**, **171** и **202** с дуплексом (таблица 2.6). При взаимодействии с ДНК полициклический фрагмент всех лигандов **68**, **162**, **171** и **202** располагается параллельно парам оснований, стабилизируя комплекс π - π стекинг-взаимодействиями. 4,11-Гидроксильные группы докируемых лигандов формируют водородные связи с атомами кислорода остатков сахаров дуплекса. Аминогруппа боковой цепи 3-аминопирролидина, располагаясь в малой бороздке ДНК, вступает в ионные взаимодействия с близлежащей фосфатной группой сахарофосфатного остова и образует сеть водородных связей. При связывании пиррольного производного наблюдается формирование дополнительной водородной связи NH-фрагмента индольного кольца с кислородом соседнего углеводного фрагмента остова ДНК, что усиливает связывание и фиксирует ориентацию хромофора. Таким образом, наименьшее значение расчетной энергии связывания нафтоиндола **162** коррелирует с экспериментальными данными в таблице 2.5. Метилирование NH-группы нафтоиндола **162** (соединение **171**) приводит к снижению расчетной энергии связывания с дуплексом из-за отсутствия дополнительной водородной связи в комплексе.

⁶ Автор выражает благодарность к.х.н. В.Б. Цветкову (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) за проведение компьютерного моделирования.

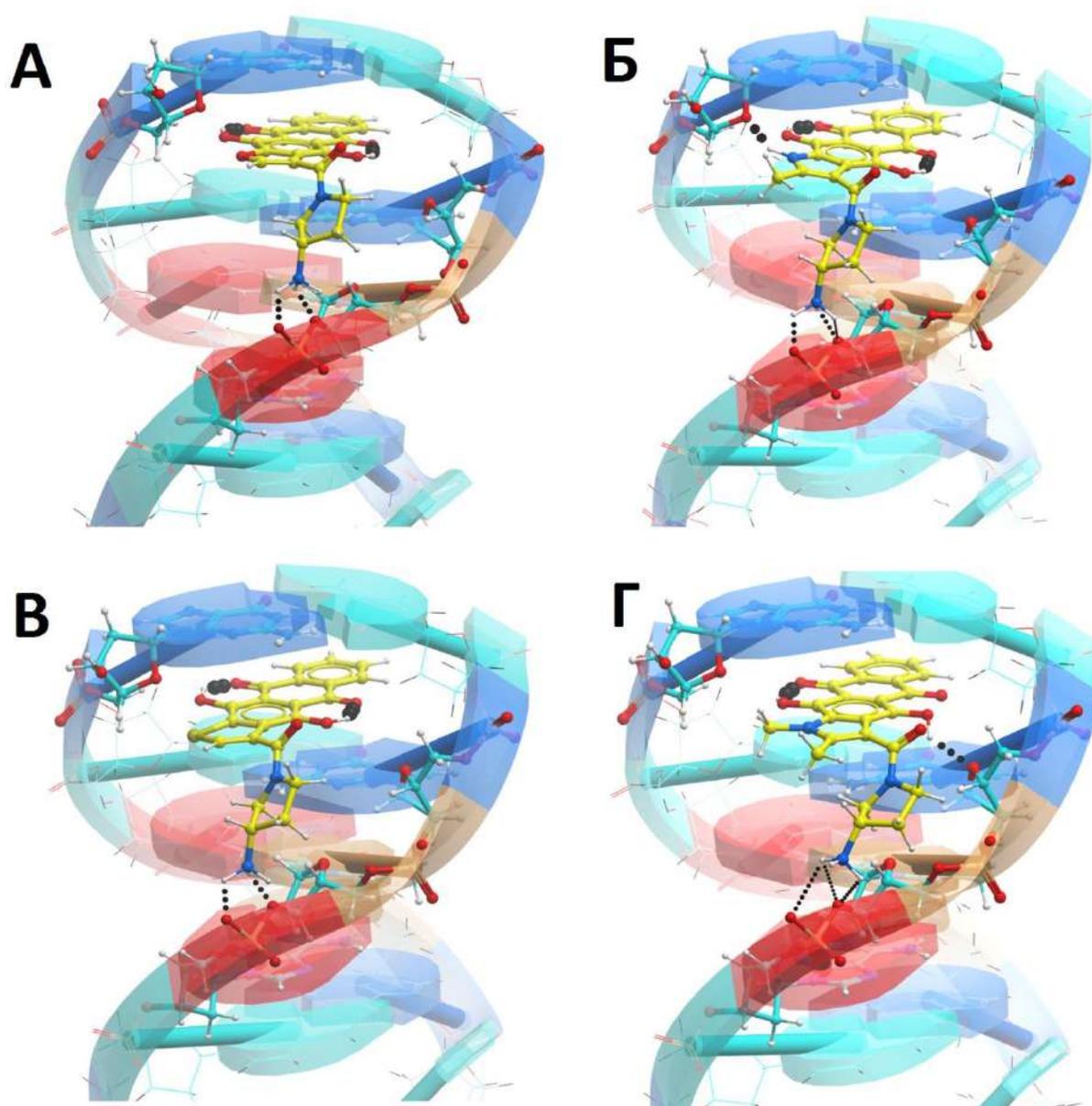


Рисунок 2.104 – Наиболее выгодные конформации комплексов лигандов **68** (А), **162** (Б), **202** (В) и **171** (Г) с дуплексом ДНК (PDB: 2DES), полученные методом молекулярного докинга

Таблица 2.6 – Вклады в энергию связи (ккал/моль) для комплексов лиганд-ДНК с наиболее выгодной энергией связывания для соединений **68**, **162**, **171** и **202**.

Соединение	ΔG_{bind}	ΔG_{eq}	ΔG_{solv}	ΔG_{vdw}	ΔG_{Hbond}	$-T\Delta S$
162	-27.19	-27.06	42.02	-38.52	-4.82	1.19
171	-25.43	-27.23	41.3	-38.92	-1.77	1.19
202	-23.02	-27.67	41.25	-34.82	-2.97	1.19
68	-20.70	-28.01	42.62	-34.52	-1.98	1.19

Топоизомеразы 1 и 2 являются ключевыми мишенями противоопухолевого действия антрациклинов и производных антрахинона в целом [12]. Для развития исследований механизма антипролиферативного действия было протестировано⁷ действие 4,11-дигидроксипроизводных гетероаренантрахинон-3-карбоксамидов на способность соединений ингибировать топо1. Соединения **68**, **162** и **202** в концентрации 40 мкМ подавляют топо1-опосредованную релаксацию суперскрученной плазмиды (рисунок 2.105), однако значимого различия в активности какого-либо из гетероциклических производных не наблюдалось. Как и в случае связывания с дуплексом, изменение положения карбоксамидного заместителя в гетероцикле приводит к снижению действия на топо1. Переход от пиррол- к пиридин-конденсированным производным антрахинона не изменяет активности, указывая на то, что топо1 может быть мишенью цитотоксического действия гетероаренантрахинон-3-карбоксамидов, но не их 2-изомеров.

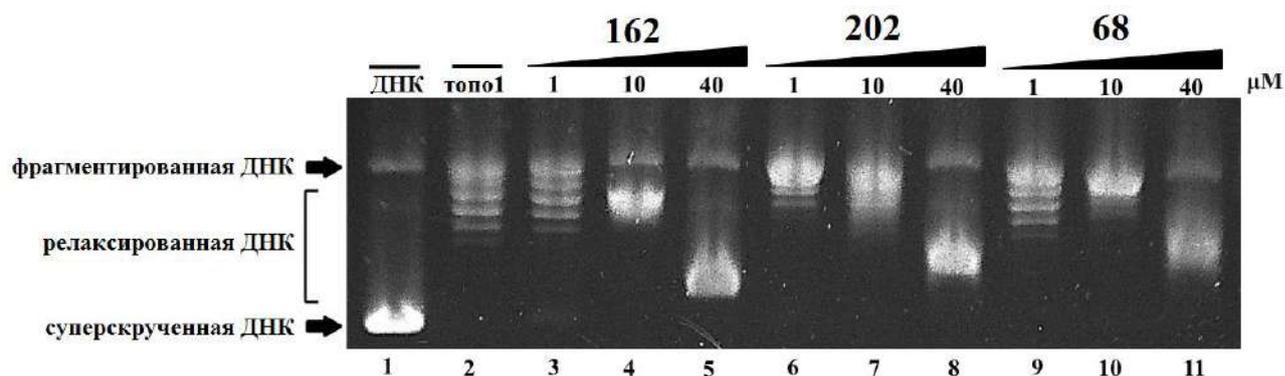


Рисунок 2.105 – Влияние соединений **68**, **162** и **202** на топо1-опосредованную релаксацию суперскрученной ДНК. Линия 1: суперскрученная форма плазмиды (pBR322); линия 2: плазида, обработанная топо1; линии 3-11: плазида с топо1 в присутствии 1, 10, 40 мкМ соединений **162** (3-5), **202** (6-8) и **68** (9-11).

Известно, что липофильные антрациклины (например, карминомицин [329]) хуже подвергаются выведению Р-гликопротеином из резистентных опухолевых клеток, а повышение липофильности является одной из стратегий улучшения эффективности для лечения опухолей с МЛУ [330]. С целью установления причин различного действия амидов 4,11-дигидрокси-гетероаренантрахинонов на резистентные клетки лейкоза линии K562/4, лекарственная устойчивость которых обусловлена гиперэкспрессией

⁷ Автор выражает благодарность к.х.н. Л.Г. Деженковой (НИИНА им. Г.Ф. Гаузе) за проведение экспериментов по ингибированию топоизомеразы 1.

мембранного транспортера Pgp, была оценена липофильность (коэффициент распределения P_{ow} [331]) некоторых полученных производных. Таблица 2.7 показывает, что величины $\text{Log}P_{ow}$ нафтоиндола **162** и нафтохинолина **267** близки к значению $\text{Log}P_{ow}$ для доксорубина, являющегося хорошим субстратом Pgp. В то же время, значения $\text{Log}P_{ow}$ для антрафуран- и антрахиофен-3-карбоксамидов **68** и **202** сопоставимы с карминомицином, преодолевающим Pgp-опосредованную резистентность. Переход от нафтоиндол-3-карбоксамида **162** к 2-изомеру **178** характеризуется ростом липофильности, что, вероятно, является причиной его заметно большей антипролиферативной активности в отношении клеток K562/4 (RI = 0.9). Анализируя полученные данные в совокупности можно прийти к интересному выводу – хотя высокая липофильность способствует преодолению Pgp-опосредованной устойчивости, она не является необходимым условием для преодоления производными антрахинона Pgp-опосредованной устойчивости.

Таблица 2.7 – Экспериментальные значения $\text{Log}P_{ow}$ [332] соединений **68**, **162**, **178** и **267**.

Соединения	$\text{Log} P_{ow}$
Доксорубин	0.30
162	0.45
267	0.54
178	0.80
68	0.88
Карминоцин	0.95

Внутриклеточное содержание нафтоиндола **162** и нафтохинолина **267** в резистентных клетках лейкемии человека K562/4 было оценено⁸ в сравнении с клетками дикого типа, используя собственную флуоресценцию соединений. Показано, что нафтоиндол **162** (RI = 27, приложение 1: таблица 4) значительно хуже накапливается в Pgp-положительных клетках K562/4 по сравнению с клетками K562. Предварительная обработка клеток K562/4 ингибитором Pgp верапамилем (Vp) в 2-3 раза увеличивала внутриклеточное содержание индола **162**, подтверждая, что это соединение выводится Р-гликопротеином. Напротив, нафтохинолин-3-карбоксамид **267** накапливался в клетках K562/4 существенно лучше, а добавление Vp не меняло его внутриклеточного уровня.

⁸ Автор выражает благодарность Ю.В. Володиной (НИИ канцерогенеза НМИЦ им. Н.Н. Блохина) за проведение экспериментов по изучению внутриклеточного накопления соединений.

Динамика накопления во времени показала, что оба соединения **162** и **267** хорошо проникают как в обычные (K562), так и в резистентные клетки лейкемии (K562/4), достигая плато по концентрации менее чем за 15 мин. Эксперименты на резистентных клетках были подтверждены использованием генетически детерминированной культуры клеток лейкоза K562i/S9, с гиперэкспрессией Pgp [333]. Как и в случае с культурой K562/4, клетки K562i/S9 накапливали меньшее количество нафтоиндола **162** по сравнению с линией K562 (рисунок 2.106, тонкие линии), тогда как нафтохинолин-3-карбоксамид **267** аккумулировался значительно лучше. Совокупность этих результатов свидетельствует о том, что замена пиррольного кольца пиридином делает гетероаренантрахиноны менее предпочтительными субстратами для Р-гликопротеина и, как следствие, более эффективными против Pgp-положительных опухолевых клеток.

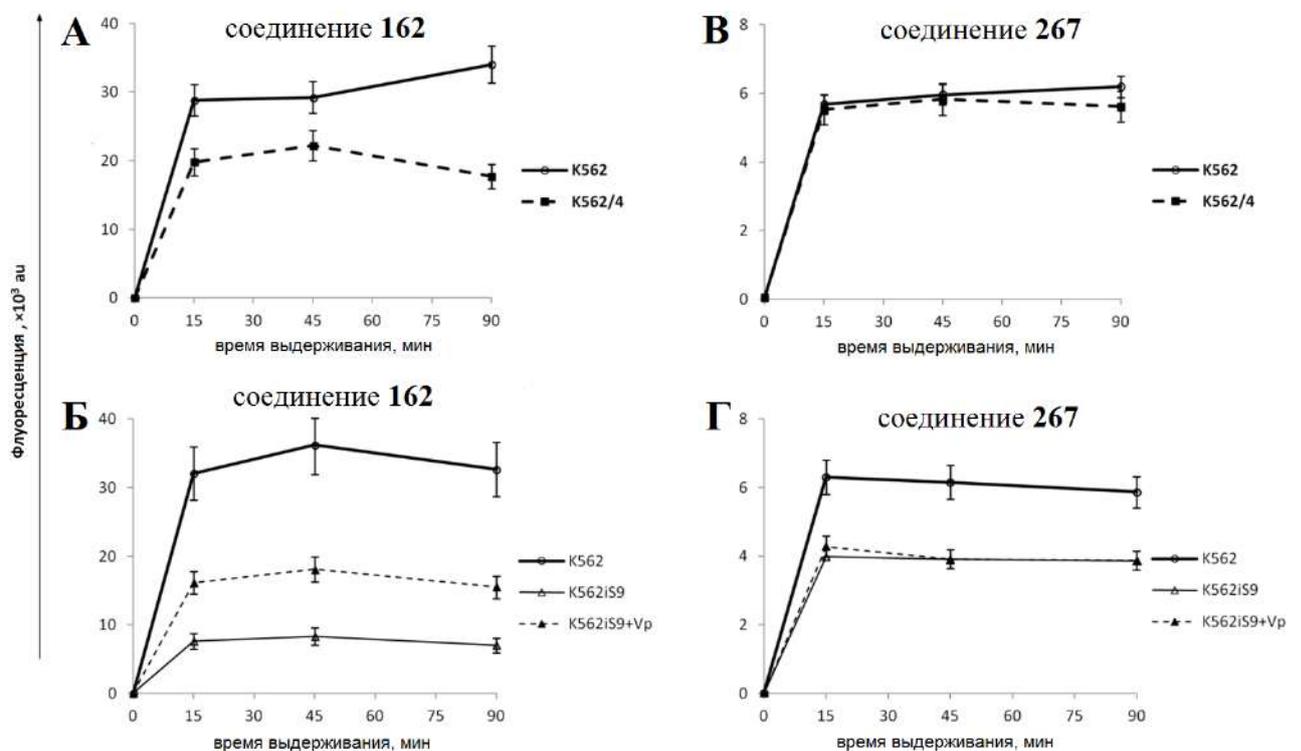


Рисунок 2.106 – Динамика внутриклеточного накопления соединений **162** (А, Б) и **267** (В, Г) в клетках лейкемии K562 и ее Pgp-резистентных вариантах K562/4 и K562i/S9. Ингибитор Р-гликопротеина верапамил (Vp) использовался в контрольных экспериментах.

Принципиально разный уровень выведения нафтоиндол-3-карбоксамиды **162** и его пиридинового аналога **267** из опухолевых клеток Р-гликопротеином при близкой величине их липофильности может быть обусловлен различным связыванием соединений с самим трансмембранным белком [334]. Поэтому для оценки

взаимодействия соединений с моделью Pgp человека (PDB:7A69) был использован молекулярный докинг⁹. Минимальные по энергии комплексы Pgp-лиганд и положения гетероаренантрахинонов **162** и **267** вместе с аминокислотными остатками, расположенными < 5 Å от лигандов, представлены на рисунке 2.107. Нафтоиндол **162** занимает гидрофобный карман, образованный аминокислотами L236, W232, L299, F303, I306, F303, F770, V991 и F994 с энергией связывания $E_{\text{score}} = -7.16$ ккал/моль. Комплекс Pgp-**162** стабилизирован двумя водородными связями, а крайнее бензольное кольцо нафтоиндола **162** слабо взаимодействует с F994 и V991, не давая полноценного π - π -стэкинга. Нафтохинолин **267** также располагался близко к гидрофобным остаткам в связывающем кармане, хотя его ориентация отличается. Расчетная модель показала, что пиридиновое кольцо нафтохинолина **267** образует стэкинг с фенильным фрагментом F343, а сам лиганд формирует три водородные связи с аминокислотами Pgp. Все эти взаимодействия привели к значительной стабилизации комплекса Pgp-**267** ($E_{\text{score}} = -14.43$ ккал/моль). Препараты сравнения доксорубицин (субстрат Pgp) и тариквидар (ингибитор Pgp) были также докированы в карман связывания модели Pgp. Анализ характера взаимодействий в комплексе Pgp:Dox показал, что ароматическое ядро лиганда не участвует в прямых π - π стэкинг-взаимодействиях, а значение E_{score} составило лишь -4.29 ккал/моль. Соответственно, существенное различие в сродстве возникает из-за более слабых ван-дер-ваальсовых взаимодействий нафтоиндола **162** и доксорубицина с Pgp по сравнению с нафтохинолином **267**. Тариквидар при связывании имеет U-образную конформацию, типичную для этого класса ингибиторов [334]. Расположение молекулы тариквидара в наилучшей по энергии конформации комплекса сходно с ее положением в сокристалле с Pgp, а значение E_{score} составило -14.96 ккал/моль. Подобное ранжирование расчетных энергий связывания для субстратов и ингибиторов Pgp недавно описано с использованием той же структуры Pgp [335]. Таким образом, молекулярный докинг показал, что нафтохинолин **267** обладает значительно большей аффинностью к Pgp, чем нафтоиндол **162**. Способность амида **267** преодолевать выведение из Pgp-положительных клеток K562/4 или K562iS9 соответствует более сильному связыванию этого соединения с Pgp.

⁹ Автор выражает благодарность к.х.н. В.Б. Цветкову (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) за проведение компьютерного моделирования.

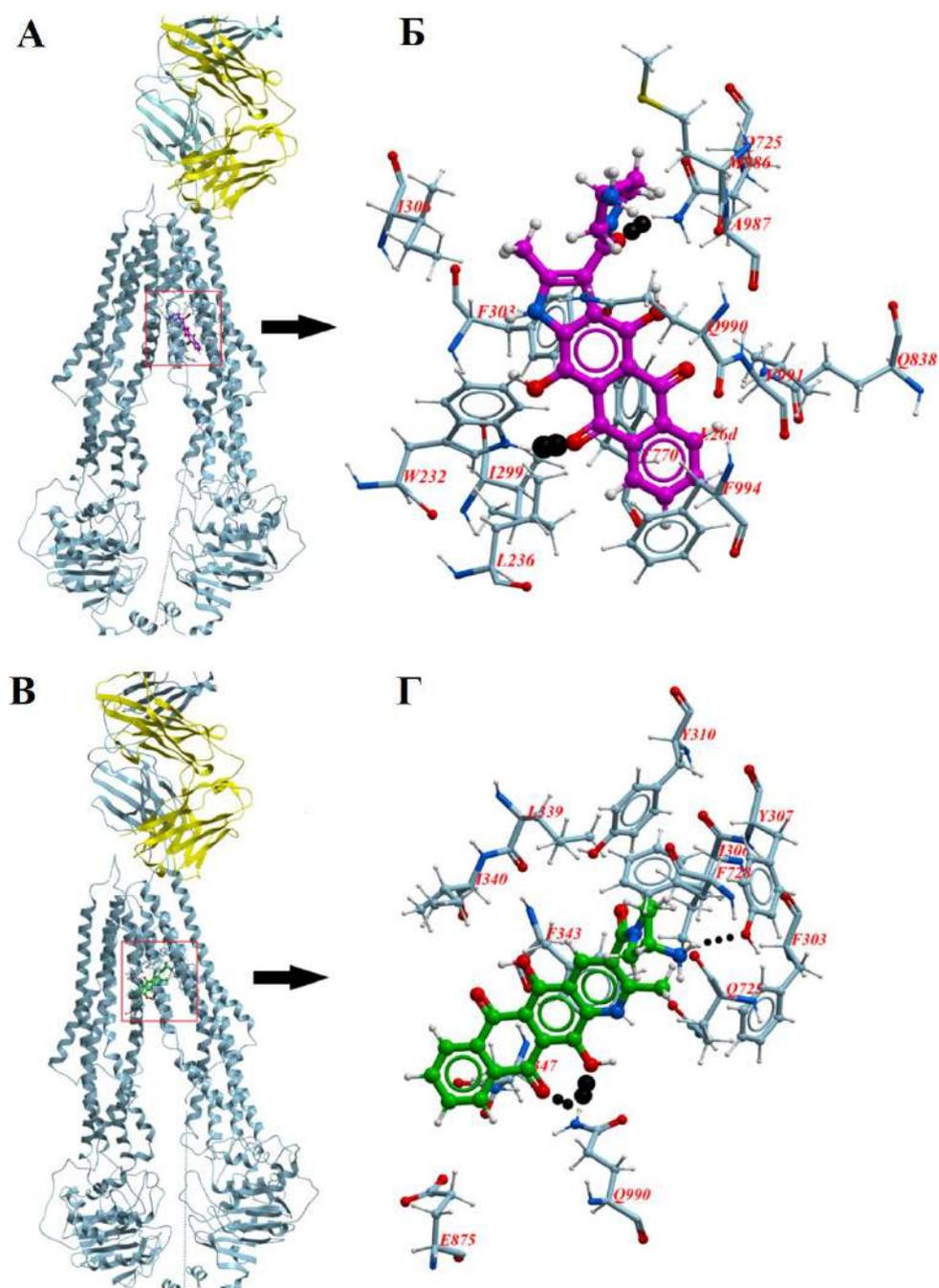


Рисунок 2.107 – Докинг соединений **161** (А, Б) и **267** (В, Г) в модель Pgr (PDB:7A69). Представлены минимальные по энергии комплексы и расположения лигандов.

Апоптоз является хорошо изученным механизмом клеточной гибели, который регулирует гомеостаз клеток эукариот [336]. Нарушение сигнальных путей индукции апоптоза зачастую способствует иммортализации клеток и приводит к возникновению резистентности [326]. Количественная характеристика проапоптотической активности амидов 4,11-дигидроксигетаренантахинонов **68**, **162** и **202** была изучена методом

двойного окрашивания APC-Annexin V/PI¹⁰. Обработка клеток лейкемии K562 соединениями **68**, **162** и **202** в концентрациях 2.5 мкМ приводит к накоплению значительного количества клеток с апоптозом через 24 ч (рисунок 2.108), которое также увеличивается к 48 ч инкубации. Следует отметить, что гетероциклическое кольцо гетероарен-конденсированных производных антрахинона, как и перестановка карбоксамидной группы из положения 3 в положение 2, не влияет на высокую способность индуцировать апоптоз опухолевых клеток.

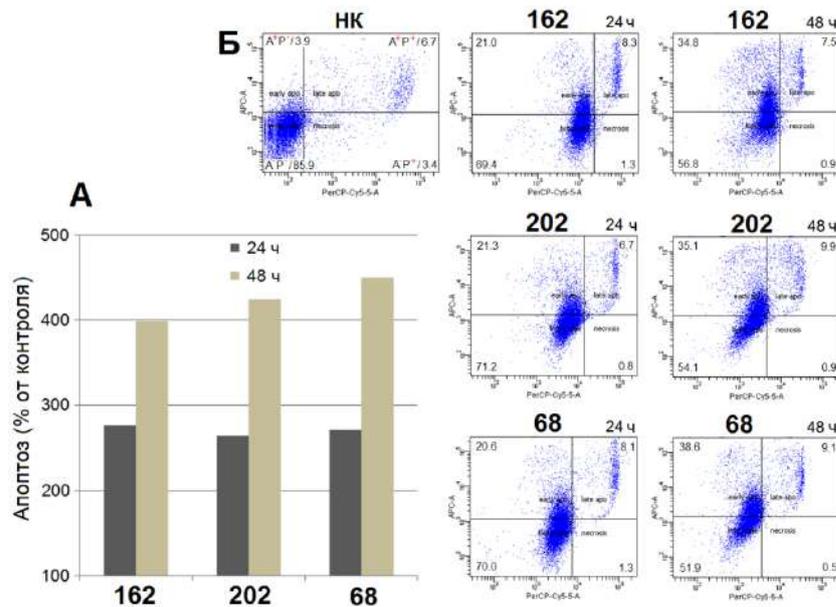


Рисунок 2.108 – Индукция апоптоза в клетках K562, обработанных соединениями **68**, **162** и **202** (2.5 мкМ) через 24 или 48 ч, изученная методом двойного окрашивания APC-Annexin V/PI с помощью проточной цитофлуориметрии. НК – необработанные клетки

Образование активных форм кислорода является атрибутом цитотоксического действия многих соединений, включая производные антрахинона [12]. Установлено, что инкубация клеток K562 с антрадиофен-3-карбоксамидом **202** и антрафуран-3-карбоксамидом **68** приводит к генерации существенного количества АФК уже через 40 мин после добавления веществ (рисунок 2.109). В отличие от этого, нафтоиндол **162** не вызывает оксидативный стресс, что возможно объясняется способностью индольного ядра выступать в качестве ловушки для АФК, ведь многие производные индола проявляют подобные свойства [337]. Таким образом, механизм действия нафтоиндола

¹⁰ Автор выражает благодарность Ю.В. Володиной (НИИ канцерогенеза НМИЦ им. Н.Н. Блохина) за проведение экспериментов по изучению клеточного цикла, индукции апоптоза и генерации АФК.

162 реализуется по АФК-независимому пути, в отличие от кислород- и серусодержащих аналогов.

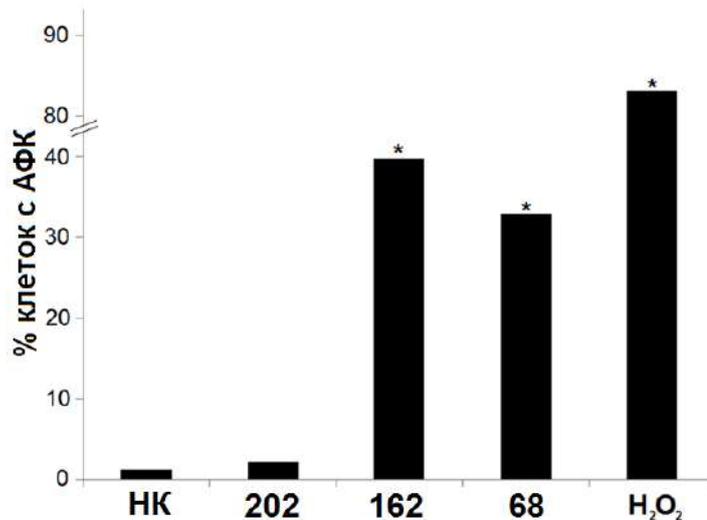


Рисунок 2.109 – Генерация активных форм кислорода соединениями **68** (1.6 мкМ), **162** (1.6 мкМ) и **202** (3.2 мкМ) в клетках K562 после 40 мин инкубации, * $p < 0,05$. НК – необработанные клетки

Протеинкиназы семейства Aurora (AurA, AurB) являются доказанной мишенью таргетной противоопухолевой терапии [338]. Экспериментально доказано, что ряд опухолей человека, включая карциному молочной железы, легких, толстой кишки, и т.д. характеризуется гиперэкспрессией как AurA, так и AurB. Ранее было обнаружено, что антрафуран ЛХТА-2034 способен ингибировать протеинкиназу AurB [16], указывая на мультитаргетный механизм противоопухолевой активности, который может отличаться от классического для антрациклинов действия на ДНК и ферменты полинуклеотидного обмена. Виртуальный скрининг серии аналогов антрафурана ЛХТА-2034 позволил идентифицировать ряд производных гетероаренантрахинонов¹¹, включая нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамид **168**, обладающих потенциально высоким сродством к активному сайту протеинкиназ AurA и AurB (рисунок 1.110). Экспериментальная оценка *in vitro* комплексообразования нафтоиндола **168** с AurA и AurB, проведенная методами биослойной интерферометрии (BLI) и флуоресцентного титрования (FT), показала (таблица 2.8), что константы связывания (K_D , мкМ) для лиганда **168** в случаях обеих протеинкиназ примерно в два раза превосходят величины K_D антрафурана ЛХТА-2034.

¹¹ Автор выражает благодарность проф. Р. Каур (Всеиндийский институт медицинских наук, Нью-Дели, Индия) за проведение экспериментов по молекулярному моделированию и изучению противокиназной активности.

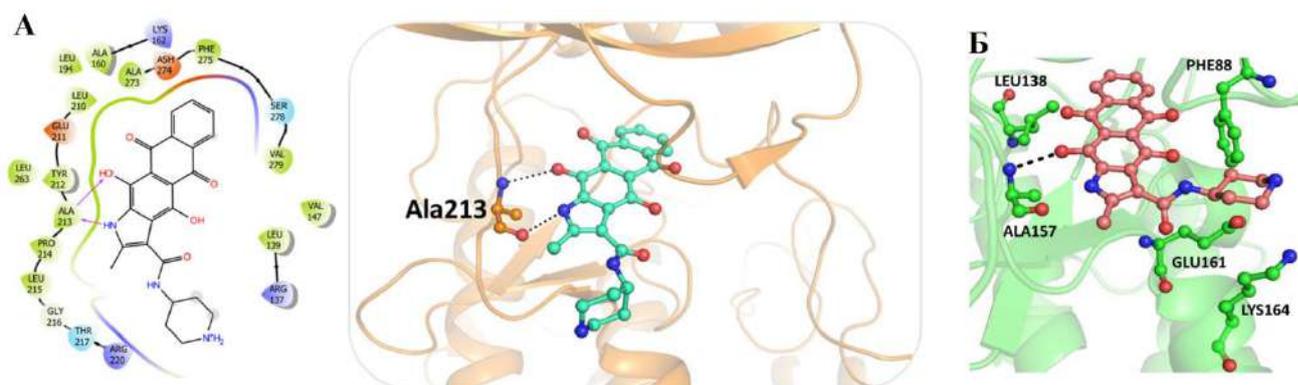


Рисунок 2.110 – Комплексы с минимальной энергией, формируемые при связывании нафтоиндола **168** в активном сайте протеинкиназ Aurora A (А) и Aurora B (Б)

Таблица 2.8 – Экспериментальные параметры связывания (K_D , мкМ) нафтоиндола **168** и препарата сравнения ЛХТА-2034 с протеинкиназами Aurora A и B.

Соединение	K_D , мкМ			
	AurA		AurB	
	BLI	FT	BLI	FT
ЛХТА-2034	55.7 ± 4.2	61.0 ± 13.7	29.0 ± 0.6	24.0 ± 3.2
168	32.4 ± 3.6	35.6 ± 4.4	14.3 ± 0.3	14.5 ± 2.3

Цитотоксичность веществ была изучена в отношении линий опухолевых клеток MDA-MB-453 (рак молочной железы), Saos-2 (остеогенная саркома), содержащих гиперэкспрессированную киназу AurB и неопухолевой линии клеток НЕК 293Т (таблица 2.9). Оказалось, действие нафтоиндола **168** в отношении MDA-MB-453 и НЕК 293Т сопоставимо с активностью ЛХТА-2034, однако величина IC_{50} лиганда **168** для клеток линии Saos-2 оказалась в 7 раз меньше, чем у антрафурана.

Таблица 2.9 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC_{50} , мкМ) нафтоиндола **168** и препарата сравнения ЛХТА-2034 в отношении опухолевых клеток линий MDA-MB-453 и Saos-2, и неопухолевой линии клеток НЕК 293Т

Соединение	IC_{50} , мкМ		
	MDA-MB-453	Saos-2	НЕК 293Т
ЛХТА-2034	>100	>100	>100
168	>100	15	>100

Таким образом, механизм гибели опухолевых клеток, индуцируемый 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидами, может реализовываться как за счет

связывания с дуплексом ДНК, ингибирования топо1 и генерации АФК, так и за счет воздействия на альтернативные мишени, включая протеинкиназы Auroga. Вероятно, мультитаргетный характер антипролиферативного действия наряду с возможностью прямого связывания с Р-гликопротеином позволяют этому классу гетероаренантрахинонов эффективно подавлять рост резистентных опухолевых клеток и делают его перспективным для разработки новых лекарственных средств.

2.5.3 Противоопухолевая активность 4,11-дигидроксигетероаренантрахинон-карбоксамидов

Противоопухолевые свойства 4,11-дигидроксипроизводных гетероаренантрахинон-карбоксамидов подтверждены исследованиями специфической активности соединений-лидеров **162** и **267** на моделях опухолей лабораторных животных¹². Нафтоиндол-3-карбоксамид **162** при пятикратном ежедневном внутрибрюшинном введении в дозе 20 мг/кг мышам с внутрибрюшинно перевитым лимфолейкозом Р388 вызывал увеличение продолжительности жизни (УПЖ) животных на 53±6% (таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Противоопухолевая эффективность (УПЖ, %) метансульфоната нафтоиндол-3-карбоксамиды **162** на мышах с внутрибрюшинно перевитым лимфолейкозом Р388.

Эксперимент ^а	Доза препарата, мг/кг ^б		СПЖ ^в , дни	УПЖ, % ^г
	Разовая	Общая		
Группа 1 (контроль, 5% р-р глюкозы)	0	0	11.5 ± 0.9	0
Группа 2 (лечение)	20	100	17.6 ± 1.1	53.0 ± 6.3

^а число животных в группе, n = 10; ^б препараты вводили внутрибрюшинно пятикратно ежедневно в 1-5 дни после трансплантации клеток лейкемии Р388; ^в СПЖ, средняя продолжительность жизни животных; ^г УПЖ, отношение СПЖ леченных животных к отношению СПЖ животных, не получавших лечение.

Аналогичный режим введения производного **162** в дозе 20 мг/кг мышам с подкожно перевитым лимфолейкозом Р388 приводил к торможению роста опухоли (ТРО) на 14-е сутки после трансплантации опухоли, равному 67%, а в дозе 60 мг/кг ТРО = 94% (таблица 2.11). Полученные величины УПЖ и ТРО удовлетворяют критериям

¹² Автор выражает благодарность к.м.н. И.Д. Трещалину, к.б.н. М.И. Трещалину и д.б.н. Э.Р. Переверзевой (НИИНА им. Г.Ф. Гаузе) за изучение противоопухолевой активности.

отбора соединений для углубленных доклинических исследований в качестве противоопухолевых средств [339]. Важно отметить, что нафтоиндол-3-карбоксамид **162** обладает меньшей токсичностью по сравнению антрафураном ЛХТА-2034. Так, при ежедневном пятикратном внутривнутрибрюшинном введении нафтоиндол-3-карбоксамид **162** в дозе 60 мг/кг ни одно животное из 10 не пало от токсичности, в то время как величина LD₅₀ антрафурана ЛХТА-2034 составляет 52 мг/кг [16]. Таким образом, нафтоиндол-3-карбоксамид **162** обладает достоверным противоопухолевым эффектом.

Таблица 2.11 – Противоопухолевая эффективность (ТРО, %) метансульфоната нафтоиндол-3-карбоксамид **162** на мышах с подкожно перевитым лимфолейкозом Р-388.

Эксперимент ^а	Средний размер опухоли на 14 сутки, мм ³	Средний размер опухоли на 18 сутки, мм ³
Группа 1 (контроль, 5% р-р глюкозы)	864.0	5394.3
Группа 2 (лечение, 20 мг/кг × 5/24)	289.4 (ТРО ^{а,б} = 67%)	1896.9 (ТРО = 65%)
Группа 3 (лечение, 60 мг/кг × 5/24)	50.7 (ТРО ^б = 94%)	615.0 (ТРО = 89%)

^а число животных в группе, n = 10; ^б ТРО, торможение роста опухоли

Тестирование противоопухолевой активности нафтохинолин-3-карбоксамид **267** на мышах с внутривнутрибрюшинно перевитым лимфолейкозом Р388 показало хорошую терапевтическую эффективность отобранного соединения. Ведение **267** в аналогичном режиме в дозах 30 и 50 мг/кг приводило к дозозависимому увеличению продолжительности жизни животных на 35 и 56% (таблица 2.12), соответственно.

Таблица 2.12 – Противоопухолевая эффективность нафтохинолина **267** на мышах с внутривнутрибрюшинно перевитым лимфолейкозом Р-388.

Обработка ^а	Доза, мг/кг ^б		СПЖ ^в , дни	УПЖ, % ^г
	Разовая	Общая		
Физ. раствор	0	0	13.0 ± 1.2	0
76	30	150	17.5 ± 1.0	35
	50	250	20.3 ± 0.7	56

^а число животных в группе, n = 10; ^б препараты вводили внутривнутрибрюшинно пятикратно ежедневно в 1-5 дни после трансплантации клеток лейкемии Р388; ^в СПЖ, средняя продолжительность жизни животных; ^г УПЖ, отношение СПЖ леченных животных к отношению СПЖ животных, не получавших лечение.

2.5.4 Антипролиферативная активность 4,11-диаминогетероаренантрахинонов

Производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона так же, как и 4,11-дигидропроизводные, эффективно подавляют деление опухолевых клеток (приложение 1: таблица 10) и имеют перспективы для разработки новых противоопухолевых средств. В частности, в ряду фурановых аналогов противоопухолевого препарата аметантрон соединения **96-98**, содержащие в боковых цепях в 4,11-положениях фрагменты этилендиамина, а также *N*-метил- и *N,N*-диметилэтилендиамина, подавляли рост клеток L1210 и K562 в интервале $IC_{50} = 0.1-0.3$ мкМ, а также преодолевали Pgp-опосредованную резистентность ($RI = 0.7-1.8$). Гуанидирование терминальной аминогруппы антрафурана **96** (соединение **111**), как и замена в боковых цепях этилендиамина на диаминопропан (соединение **100**), приводили к снижению антипролиферативной активности. Введение остатка *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина (соединение **99**), т.е. заместителя, содержащегося в боковых цепях противоопухолевого препарата митоксантрон, сопровождается значительным падением цитотоксических свойств в отношении Pgp-резистентной линии K562/4.

Добавление в положение 2 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона фенильного, триметилсилильного, *N,N*-диметиламинометильного заместителей незначительно снижает антипролиферативные свойства соединений (приложение 1: таблица 11), но в целом сохраняет высокую активность. Производные антрафурана, замещенные по положению 2 гидроксиметильной, аминметильной или *N,N*-(диметиламино)метильной группами, практически полностью теряют способность подавлять деление Pgp-резистентных опухолевых клеток K562/4. Этот факт согласуется с полученными ранее результатами – введение дополнительных гидрофильных фрагментов в структуру производных антрациклинового ряда способствует Pgp-опосредованному выведению соединений из опухолевых клеток [330]. Интересно, что на нескольких линиях опухолевых клеток (L1210, СЕМ, HeLa,) прослеживается тенденция роста цитотоксического действия при метилировании терминальной аминогруппы фрагментов боковых цепей ($NH_2 < NHMe < NMe_2$). С другой стороны, подобная модификация структуры приводит к усилению действия на резистентные клетки K562/4: величины $RI = 13.4, 2.8, 1.5$ при $NH_2, NHMe$ и NMe_2 , соответственно. Действие 2-замещенных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов на неопухолевые

клетки НМЕС-1 оказалось примерно в 10 раз слабее 2-незамещенного аналога **97**, а лучший индекс селективности ($SI = 10$) наблюдался для 2-триметилсилильного производного **104**.

Введение в положение 2 фуран-, тиофен- и пиррол-конденсированных антрахинонов дополнительной боковой цепи с терминальной гуанидиногруппой, а также гуанидирование концевых аминогрупп 4,11-боковых цепей приводит к снижению антипролиферативной активности в отношении различных культур опухолевых клеток ($IC_{50} = 10-20$ мкМ, приложение 1: таблица 12) по сравнению с незамещенными по гетероциклическому ядру 4,11-ди(аминоалкиламино)производными. При этом строгих корреляций между строением веществ (структура гетероцикла и терминальных основных групп, длина боковых цепей) и цитотоксичностью лигандов на клетки не выявлено.

2.5.5 Взаимодействие 4,11-диаминогетероаренантрахинонов с внутриклеточными мишенями и механизмы индукции гибели опухолевых клеток

Как и в случае с гидроксипроизводными гетероаренантрахинонов, исследование действия 4,11-диаминоантрафурандионов на внутриклеточные мишени было начато с анализа связывания со вторичными структурами нуклеиновых кислот. Тестирование¹³ способности антрафурандионов взаимодействовать с дуплексом ДНК методом вытеснения флуоресцентного красителя тиазолового оранжевого (ТО) показало, что 2-незамещенный антрафуран **97** и его 2-фенильный аналог **102** характеризуются наномолярными значениями EC_{50} (концентрация вытеснения 50% связанного ТО, таблица 2.13). Введение в положение 2 аминотетильной и особенно триметилсилильной групп ослабляют интеркалирующие свойства, снижая величину EC_{50} в 5 и 20 раз, соответственно, по сравнению с 2-незамещенным антрафураном **97**.

Таблица 2.13 – Эффективные концентрации (EC_{50} , нМ) вытеснения ТО при действии производных антрафурандиона **97**, **102**, **104** и **109**.

Соединение	97	102	109	104
EC_{50} , нМ	25 ± 4	49 ± 1	126 ± 4	463 ± 7

¹³ Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Д.Н. Калюжному (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН) за проведение экспериментов по связыванию с ДНК.

Высокое сродство 4,11-диаминоантрафурандионов к дуплексу согласуется со способностью соединений блокировать действие топоизомеразы 1¹⁴: полное отсутствие релаксированной плазмиды достигается добавлением лигандов в концентрации 5 мкМ (рисунок 2.111). Наиболее активными ингибиторами топо1 среди 4,11-диаминоантрафурандионов оказались 2-незамещенный антрафуран **97**, а также его 2-фенильное и 2-аминометильное производные **102** и **109**, соответственно. Более того, в концентрации 5 мкМ соединения **97** и **102** останавливали работу топоизомеразы 2, демонстрируя комплексное действие на процессы, критические для синтеза ДНК.

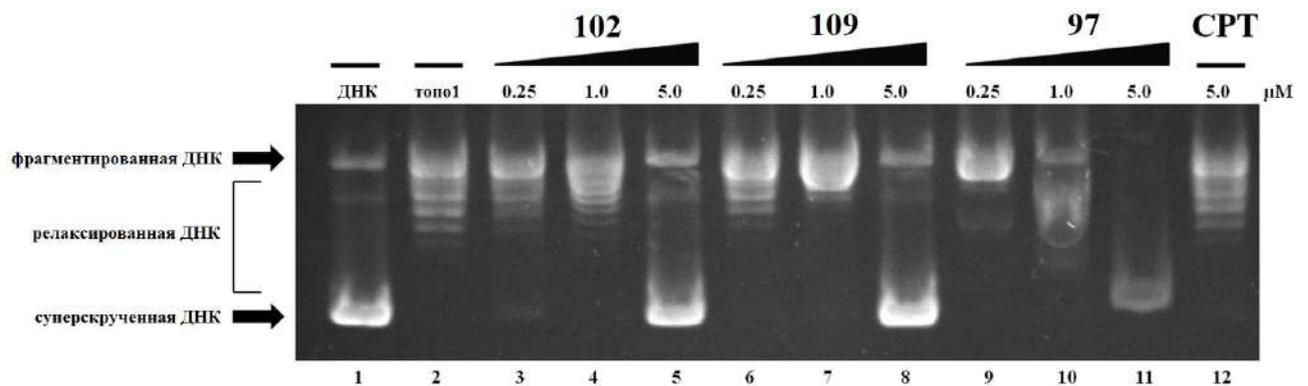


Рисунок 2.111 – Влияние соединений **97**, **102**, **109** и препарата сравнения камптотецина (СРТ) на топо1-опосредованную релаксацию суперскрученной ДНК. Линия 1: суперскрученная форма плазмиды (pBR322); линия 2: плазида, обработанная топо1; линии 3-1: плазида с топо1 в присутствии 0.25, 1.0, 5.0 мкМ соединений **102** (3-5), **109** (6-8), **97** (9-11) и СРТ (12).

Высокая аффинность некоторых 4,11-диаминоантрафурандионов к двухцепочечной ДНК обусловила интерес к углубленному исследованию связывания лигандов с различными по топологии структурами нуклеиновых кислот. Скрининг серии аналогов ранее полученного бисгуанидина ЛХТА-1581 позволил идентифицировать новый перспективный лиганд G-квадруплексов: 4,11-бис((2-аминоэтил)амино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**96**) обладает высокой аффинностью к G4 мРНК гена K-Ras¹⁵, мутации которого встречаются в ~95% опухолей поджелудочной железы [340]. Обнаружено, что лиганд **96** стабилизирует все три G4-элемента (*utr-1*, *utr-4* и *utr-z*, рисунок , расположенных в 5'-нетранслируемом участке мРНК K-Ras ($K_D = 75-251$ нМ, $\Delta T_m > 30^\circ\text{C}$, рисунок 2.112), в то время как другие лиганды, включая ди- и

¹⁴ Автор выражает благодарность к.х.н. Л.Г. Деженковой (НИИНА им. Г.Ф. Гаузе) за проведение экспериментов по ингибированию топоизомераз.

¹⁵ Автор выражает благодарность проф. L. Xodo (Университет Удине, Италия) за проведение экспериментов по связыванию соединений с G4 мРНК K-Ras

тригуанидины имеют меньшую аффинность к G4 РНК. Кроме того, лиганд **96** на 1-2 порядка лучше накапливается в опухолевых клетках (в сравнении с аналогичными антрадиофендионами).

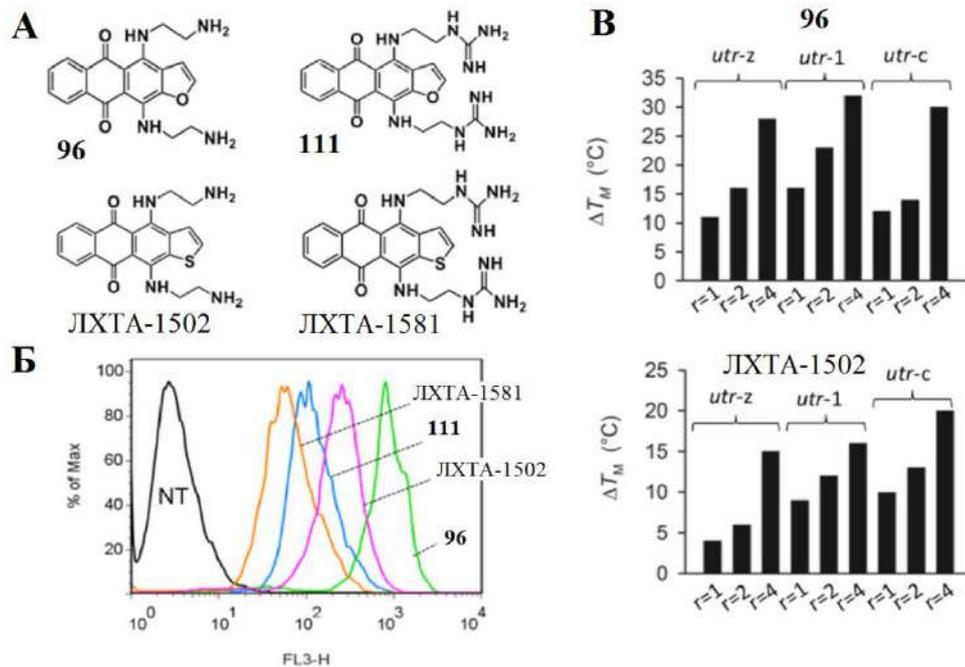


Рисунок 2.112 – (А) Структуры производных 4,11-диаминогетероаренантрахинонов; (Б) Гистограммы внутриклеточного накопления (4 ч) антрафуранов **96** (3 мкМ каждого), **111** и соединений сравнения антрадиофенов LXTA-1502 и LXTA-1581 (3 мкМ каждого) в клетках Panc-1; (В) Стабилизационные сдвиги плавления РНК квадруплексов *utr-z*, *utr-1*, и *utr-c* в различном соотношении (r) лиганд-олигонуклеотид.

Биотин-стрептавидиновая методика извлечения биополимеров из клетки [246], основанная на применении бифункциональных молекул, была использована для доказательства связывания низкомолекулярных соединений с G-квадруплексами мРНК K-Ras в условиях низкой клеточной концентрации. Согласно концепции один фрагмент бифункциональной молекулы специфично связывается с интересующей мишенью в клетке, а другой фрагмент – биотин, давая комплекс со стрептавидином, позволяет выделить нужный биополимер из клеточного лизата. Увеличение концентрации целевого биополимера в экстракте свидетельствует о связывании лиганда с мишенью на клеточном уровне. Производное **123**, представляющее собой антрафуран **96**, конъюгированный за счет 2-карбоксамидной группы в фуране с биотином через 1,6-диаминогексановый линкер, позволило экспериментально доказать связывание с G-квадруплексом мРНК KRas в условиях низких внутриклеточных концентраций.

Стабилизация лигандом **96** G4 *utr-1*, *utr-4* и *utr-z* препятствует связыванию транскрипта K-Ras с рибосомой и вызывает селективное блокирование трансляции этого онкогена и дозозависимое снижение уровня белка p21^{KRAS} в клетках рака поджелудочной железы Panc-1. Антрафуран **96** в субмикромольных концентрациях вызывает активацию каспазы 3, что приводит к расщеплению фермента PARP и индукции апоптоза в клетках аденокарциномы поджелудочной железы Panc-1 с высокой экспрессией онкогена K-Ras.

Для оценки параметров связывания новых гетероаренантрахинонов, содержащих третью боковую цепь в положении 2 гетероцикла, с теломерным G-квадруплексом использовался метод FRET-плавления¹⁶. Обнаружено, что новые лиганды на основе 4,11-диаминопроизводных антрафурана **116**, **117**, **120**, **121** и антрадиофена **229-232** и **234-236**, содержащих дополнительную боковую цепь в положении 2 гетероцикла, намного эффективнее связываются с теломерным G4, чем исходный 2-незамещенный бисгуанидин ЛХТА-1581. Так, введение третьей боковой цепи увеличивает аффинность в 4-15 раз (приложение 1: таблица 13). Длина линкерного фрагмента, как и структура гетероциклического ядра, влияют на стабилизацию G4: 3-гуанидинопропильный фрагмент в положении 2 и фурановый цикл являются наиболее предпочтительными элементами структуры лигандов. Таким образом, экспериментальные данные в целом хорошо согласуются с результатами молекулярного моделирования, которое было положено в основу дизайна лигандов. Тем не менее, экспериментальные значения параметров связывания (K_b G4) для серии веществ, содержащих три гуанидиноалкильные группы, довольно близки к производным, замещенным одной гуанидиноалкильной и двумя аминопентильными остатками, в то время как расчёты предсказали значительно лучшее взаимодействие с теломерным G4 производных именно второго типа. Расхождение энергий может объясняться как неточностью в оценке зарядов боковых основных групп, так и погрешностью метода FRET-плавления, в котором используется олигонуклеотид, модифицированный по 3'- и 5'-концам, что может вносить изменения в структуру сформированного G4 [341]. Важно отметить улучшенную селективность новых веществ к G4 по сравнению с дуплексом ДНК. Так, константы связывания для лидерного лиганда **117** с dsДНК на три порядка меньше, чем для теломерного G4. Таким образом, оптимизация структуры исходного лиганда ЛХТА-1581 позволила повысить

¹⁶ Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Д.Н. Калюжному (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН) за проведение экспериментов по связыванию соединений с олигонуклеотидами.

связывание с G4 в 4-15 раз и селективность по отношению к дуплексу до 75 раз, что подтверждает успешность использования методов компьютерного дизайна.

Несмотря на высокую аффинность и селективность к G-квадруплексам, антипролиферативная активность новых тризамещенных лигандов оказалась неожиданно умеренной. Поскольку квадруплексы в основном локализованы внутри ядер клеток, снижение цитотоксических свойств может быть связано с недостаточным внутриклеточным проникновением лигандов. Для оценки внутриклеточного уровня веществ клетки K562 обрабатывали антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диолами **231** и **235** и соединением сравнения ЛХТА-1581, с последующим анализом методом проточной цитометрии (рисунок 2.113). Все тестируемые соединения проникали в клетки в течение первых 15 мин инкубации, а их суммарный уровень практически не изменялся со временем. Как и предполагалось, внутриклеточное содержание соединений, содержащих дополнительную боковую цепь в положении 2 (например, **231** или **235**), было значительно меньше, чем для 4,11-бис(гуанидиноалкил)замещенного производного ЛХТА-1581. Модификация концевых аминогрупп в гуанидины в положениях 4,11 антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамиды оказала незначительное влияние на накопление¹⁷, как видно из суммарного уровня веществ **231** и **235**. Это указывает на то, что добавление третьей боковой цепи к гетероциклическому ядру ЛХТА-1581 может существенно улучшить аффинность к мишени G4; однако эта модификация также значительно снижает внутриклеточное накопление представителей обеих серий лигандов. Аналогичные результаты были получены для нескольких классов хорошо известных лигандов (например, катионных порфиринов, комплексов металлов и т. д.), которые продемонстрировали отличное связывание с теломерным G4, но низкую активность *in vitro* и *in vivo* из-за низкой клеточной проницаемости или биодоступности [342, 343]. Тем не менее, новые лиганды можно рассматривать в качестве G-квадруплексных зондов из-за их высокой селективности в отношении G4 по сравнению с двухцепочечной ДНК и их интенсивной флуоресценции [344].

¹⁷ Автор выражает благодарность Ю.В. Володиной (НИИ канцерогенеза НМИЦ им. Н.Н. Блохина) за проведение экспериментов по изучению внутриклеточного накопления соединений.

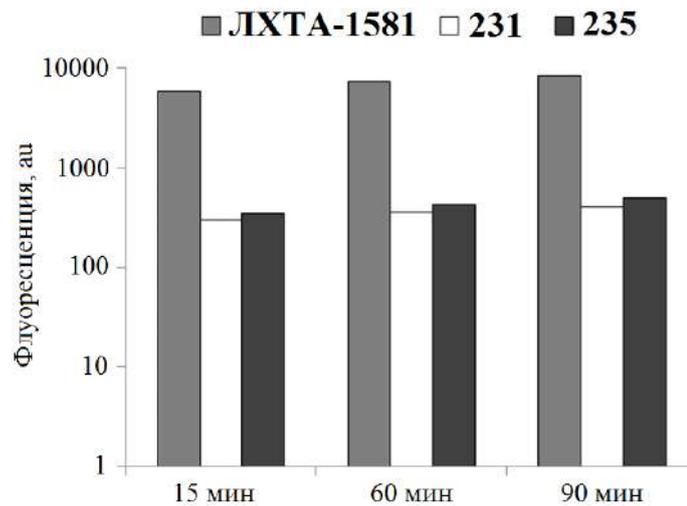


Рисунок 2.113 – Внутриклеточное накопление антрациенов **231** и **235** и соединения сравнения ЛХТА-1581 (1 мкМ каждого лиганда) в клетках K562

Опухоль-ассоциированная NADH оксидаза (tNOX), роль которой состоит в превращении NADH в окисленную форму NAD⁺ [345], рассматривается в качестве одной из мишеней противоопухолевой терапии. Ранее была продемонстрирована связь между ингибированием tNOX и индукцией апоптоза опухолевых клеток [346], а также показано, что противоопухолевые антрациклины способны воздействовать на активность tNOX [347]. Исследования¹⁸ показали, что 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **96-99** в концентрации 0.5-5 мкМ подавляют экспрессию белка tNOX (рисунок 2.114), при этом наиболее активным ингибитором оказался антрафуран **97**, обладающий наибольшей антипролиферативной активностью. Важно отметить, что ингибирование экспрессии белка tNOX также коррелирует со способностью соединений **96-99** индуцировать апоптоз опухолевых клеток.

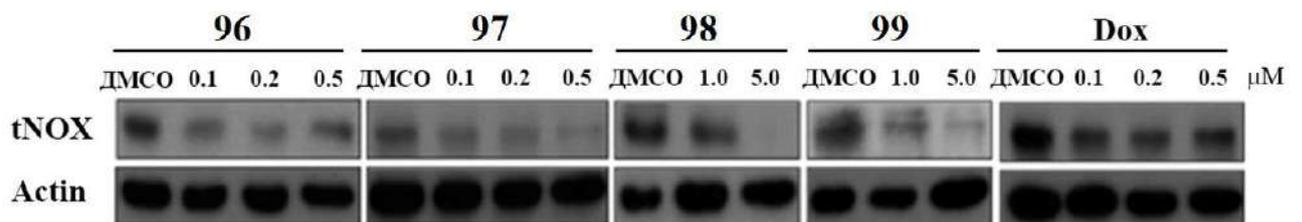


Рисунок 2.114 – Влияние антрафуранов **96-99** и препарата сравнения доксорубина (**Dox**) на уровень экспрессии белка tNOX клеток AGS через 24 ч после обработки соединениями. β -Актин использован в качестве внешнего стандарта.

¹⁸ Автор выражает благодарность проф. P.J. Chueh (Национальный университет Чунг Синг, Тайчжун, Тайвань) за изучение действия соединений на Sirt1 и tNOX

Одним из следствий ингибирования белка tNOX антра[2,3-*b*]фуранами **96-99** является изменение внутриклеточного соотношения NAD^+/NADH , которое способно влиять на NAD^+ -зависимую деацетилазу Sirtuin 1 (Sirt1). Важно отметить, что этот белок как в связке с tNOX, так и сам по себе является потенциальной мишенью противоопухолевой терапии [348]. В частности, ингибирование Sirt1 приводит к увеличению ацилирования опухолевого супрессора p53 и активации апоптоза опухолевых клеток [349, 350]. Тестирование показало, что 2-незамещенные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **96, 97, 99** эффективно снижают деацетилазную активность белка Sirt1 в концентрации 5 мкМ. С другой стороны, наблюдается рост уровня ацилированного белка Ac-p53 (рисунок 2.115), который активирует апоптоз. Для соединения-лидера **97** определена *in vitro* величина ингибирования IC_{50} фермента Sirt1, равная 3.9 ± 1.1 мкМ, в то время как для хорошо изученного ингибитора Sirt1 – сиртинола величина IC_{50} составила 44.9 ± 8.9 мкМ (рисунок 2.115). Таким образом, впервые показано, что антипролиферативная активность производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов связана с воздействием на оксидазу tNOX и NAD^+ -зависимую деацетилазу Sirtuin 1 и последующим увеличением уровня ацетилирования белка p53 и апоптозом опухолевых клеток.

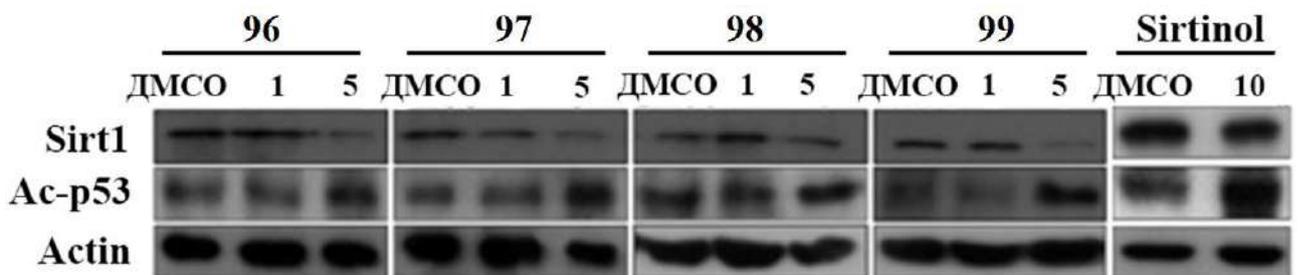


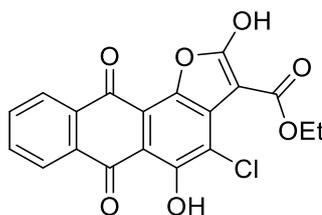
Рисунок 2.115 – Влияние антрафуранов **96-99** и соединения сравнения Sirtinol на уровень экспрессии белков Sirt1 и Ac-p53 клеток AGS через 24 ч после обработки соединениями. β -Актин использован в качестве внешнего стандарта

Подводя итог изучения механизмов противоопухолевого действия 4,11-диаминогетероаренантрахинонов, как и в случае с 4,11-дигидроксиантрахинонами, можно констатировать множество молекулярных мишеней. Важно отметить, что действие на конкретные клеточные мишени возможно модулировать точечными изменениями структуры соединений, что подчеркивает важность проведенной разработки методов синтеза и химической модификации карбоновых кислот гетероаренантрахинонов.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР зарегистрированы на спектрометрах Varian Mercury-400 Plus (400 и 100 МГц, соответственно) и Bruker AVANCE III 500 (500 и 125 МГц, соответственно) в CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$ или D_2O , используя внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов ряда спектров проводилось с помощью методов $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ HSQC, $^1\text{H}\{^{13}\text{C}\}$ HMBC, COSY, 1D-NOE и 2D ROESY ЯМР. Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией методом электроспрея (HRMS ESI) зарегистрированы на спектрометре micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics GmbH). ЭСП записаны на спектрометре Hitachi-U2000 в воде, этаноле. ИК-спектры получены на спектрометре Nicolet-iS10 Fourier transform (Thermo scientific, USA) с DTGS-детектором, сплиттером из KBr и модулем Smart Performer с ZnSe-кристаллом (ATR). Контроль над ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck). Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки Merck 60 (SiO_2) и нейтральном оксиде алюминия марки Merck 90 (Al_2O_3). Анализ методом ВЭЖХ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20 AD, колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 колонка (4.6×250 мм), LW=260 нм, используя элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В приведен в описании конкретного соединения.

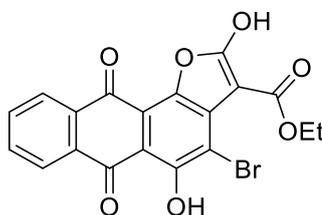
Этиловый эфир 2,5-дигидрокси-6,11-диоксо-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (3)



Смесь дихлорхинизарина **1** (2.00 г, 6.4 ммоль) [202], безводного поташа (6.80 г, 50.0 ммоль) и диэтилмалоната (3.6 мл, 24.0 ммоль) в ДМСО (30 мл) выдерживают при перемешивании 1 ч при 70 °С. Темно-фиолетовую реакционную массу выливают в воду и осторожно нейтрализуют эквивалентным количеством раствора (5%) соляной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×50 мл) и сушат. Осадок промывают теплым CH_2Cl_2 (2×10 мл). Выход 2.20 г (88%), темно-коричневый порошок. Т. пл. >255 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), lg(ϵ): 267 (4.62); 296 (4.76); 324

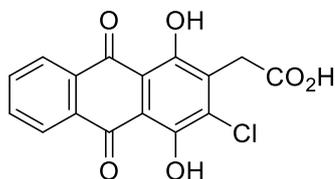
(4.17); 531 (4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 14.82 (1H, с, OH); 8.15-8.13 (2H, м, H-7,10); 7.84-7.82 (2H, м, H-8,9); 4.11 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 183.4 (C=O); 180.4 (C=O); 168.4 (C-O); 163.7 (C-O); 157.4 (O-C=O); 142.1 (C); 142.1 (C); 133.9 (CH); 133.6 (C); 133.5 (C); 133.4 (CH); 126.3 (CH); 125.8 (CH); 108.2 (C); 108.1 (C); 104.7 (C); 81.6 (C); 58.6 (CH_2); 14.6 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClO}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 385.0121; найдено: 385.0133.

Этиловый эфир 4-бром-2,5-дигидрокси-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (4)



Соединение **4** получают из 2,3-дибромхинизарина (**2**) [351] аналогично соединению **3**. Выход 92%, темно-коричневый порошок. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 15.02 (1H, с, OH); 8.14-8.12 (1H, м, H-7,10); 7.81-7.78 (2H, м, H-8,9); 4.13 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 1.26 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 183.0 (C=O); 180.5 (C=O); 168.4 (C-O); 163.8 (C-O); 158.32 (O-C=O); 143.9 (C); 142.0 (C); 133.9 (CH); 133.6 (C); 133.5 (C); 133.4 (CH); 126.3 (CH); 125.89 (CH); 108.5 (C); 104.4 (C); 97.9 (C); 82.8 (C); 58.75 (CH_2); 14.60 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{BrO}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 428.9615; найдено: 428.9623.

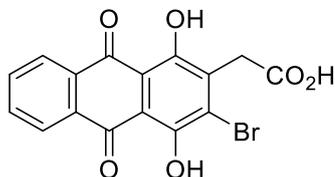
2-(1,4-Дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусная кислота (5)



Раствор антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **3** (2.20 г, 5.6 ммоль) в концентрированной серной кислоте (40 мл) перемешивают 30 мин при 60 °С. Реакционную массу охлаждают и выливают в лед (50 г), выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3×30 мл) и сушат. Выход 1.60 г (85%), красные кристаллы. Т. пл. >255 °С (Т. пл. 231-232 °С (из уксусной кислоты) [202]). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 13.24

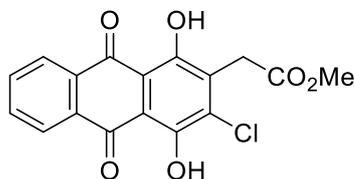
(1H, с, OH); 13.18 (1H, с, OH); 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9); 7.97-7.95 (2H, м, H-7,8); 3.84 (2H, с, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₈ClO₆ [M-H]⁻: 331.0015; найдено: 331.0023.

2-(3-Бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусная кислота (6)



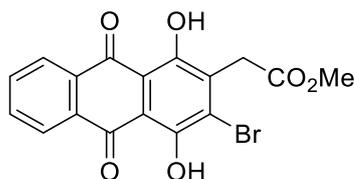
Соединение **6** синтезировано из эфира 4-бром-2,5-дигидрокси-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**4**) аналогично соединению **5**. Выход 86%, красные кристаллы. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.43 (1H, с, OH); 13.23 (1H, с, OH); 8.27-8.25 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.97 (2H, м, H-7,8); 3.89 (2H, с, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₈BrO₆ [M-H]⁻: 374.9510; найдено: 374.9523.

Метилвый эфир 2-(1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусной кислоты (7)



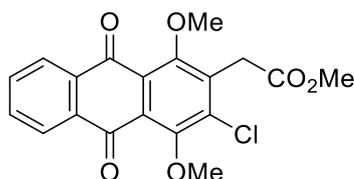
К суспензии 2-(3-хлорантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **5** (1.20 г, 3.6 ммоль) в метаноле (50 мл) прибавляют раствор HCl в метаноле (20 мл, 15 мас. %) и кипятят смесь при перемешивании 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (30 мл), промывают водой (2×15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол) и перекристаллизовывают из CH₂Cl₂. Выход 0.96 г (77%), красные кристаллы. Т. пл. 178-180 °С. УФ спектр (EtOH) λ, (нм), lg(ε): 207 (4.63); 270 (4.77); 291 (4.19); 479 (4.16). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.69 (1H, с, OH); 13.45 (1H, с, OH); 8.35-8.33 (2H, м, H-6,9); 7.86-7.83 (2H, м, H-7,8); 4.09 (2H, с, CH₂); 3.75 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₂ClO₆ [M+H]⁺: 347.0317; найдено: 347.0322.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусной кислоты (8)



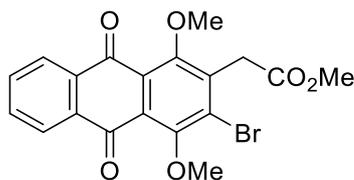
Соединение **8** синтезировано из 2-(3-бромантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **6** аналогично соединению **7**. Выход 80%, красные кристаллы. Т. пл. 203-205 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 13.70 (1H, с, OH); 13.45 (1H, с, OH); 8.35-8.33 (2H, м, H-6,9); 7.85-7.83 (2H, м, H-7,8); 4.10 (2H, с, CH_2); 3.75 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.9812; найдено: 390.9797.

Метилловый эфир 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусной кислоты (9)



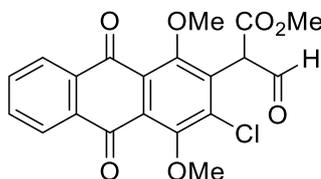
Смесь эфира 2-(1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусной кислоты (**7**, 1.00 г, 2.9 ммоль), метилиодида (1.0 мл, 16.0 ммоль) и безводного поташа (0.90 г, 6.5 ммоль) в ДМАА (30 мл) перемешивают 2 ч при 40 °С. Реакционную массу выливают в воду и прибавляют раствор (5%) соляной кислоты до pH=5. Продукт экстрагируют этилацетатом (2×20 мл), объединенный экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→4:1). Выход 0.65 г (60%), желтые кристаллы. Т. пл. 164-166 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 217 (4.54); 275 (4.62); 365 (3.74). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.77-7.75 (2H, м, H-7,8); 4.03 (6H, с, 2OCH₃); 3.93 (2H, с, CH_2); 3.75 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.0630; найдено: 375.0532.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусной кислоты (10)



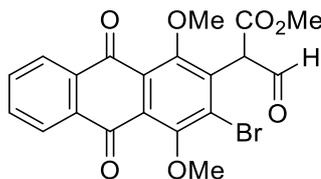
Соединение **10** синтезировано из эфира 2-(3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусной кислоты **8** аналогично соединению **9**. Выход 57%, желтые кристаллы. Т. пл. 167-169 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-6,9); 7.77-7.74 (2H, м, H-7,8); 4.09 (3H, с, CH_3); 4.01 (3H, с, CH_3); 3.93 (2H, с, CH_2); 3.75 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 182.08 (C=O); 181.87 (C=O); 169.9 (O-C=O); 155.8 (C-O); 153.7 (C-O); 138.9 (C); 133.8 (2CH); 133.5 (C); 133.5 (C); 131.4 (C); 127.5 (C); 125.6 (C); 126.5 (2CH); 62.7 (OCH_3); 61.9 (OCH_3); 52.4 (CH_2); 36.5 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.0125; найдено: 419.0132.

Метилловый эфир 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)-3-оксопропионовой кислоты (11)



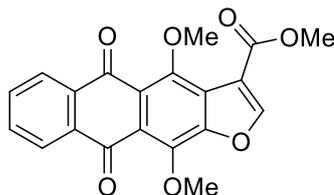
К раствору эфира (антрахинон-2-ил)уксусной кислоты **9** (1.00 г, 2.7 ммоль) в метилформиате (200 мл) при перемешивании порциями в течение 4 ч прибавляют NaH (10.00 г, 0.25 моль, 60% суспензия в вазелиновом масле). Реакционную массу осторожно выливают в воду со льдом и подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=6. Продукт экстрагируют этилацетатом (2×30 мл), экстракт промывают водой (2×15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→3:1). Выход 0.76 г (70%), желтые кристаллы. Т. пл. 176-178 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 12.10 (1H, д, $J = 12.7$, HCO); 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.77-7.75 (2H, м, H-7,8); 7.31 (1H, д, $J = 12.7$, CH); 4.02 (3H, с, OCH_3); 3.79 (3H, с, OCH_3); 3.74 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403.0579; найдено: 403.0552.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)-3-оксопропиононой кислоты (12)



Соединение **12** синтезировано из эфира **10** аналогично соединению **11**. Выход 59%, желтые кристаллы. Т. пл. 151-153 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 12.10 (1H, д, $J = 12.9$, HCO); 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.79-7.76 (2H, м, H-7,8); 7.22 (1H, д, $J = 12.9$, CH); 4.03 (3H, с, CH_3); 3.81 (3H, с, CH_3); 3.76 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{BrO}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 444.9928; найдено: 444.9949.

Метилловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (13)

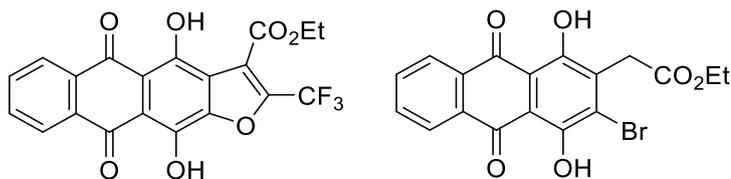


Метод А. Смесь метил 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)-3-оксопропионоата (**11**, 0.40 г, 1.0 ммоль), безводного Na_2CO_3 (0.12 г, 1.2 ммоль), CuI (20 мг, 0.12 ммоль) и порошка меди (12 мг, 0.10 ммоль) в ДМАА (12 мл) перемешивают в токе аргона 1 ч при 115 °С. Реакционную массу выливают в воду и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→3:1). Выход 130 мг (35%), желтые кристаллы. Т. пл. 211-213 °С.

Метод Б. Соединение **13** синтезировано из эфира **12** аналогично методу А, температура проведения реакции 95 °С. Выход 43%, желтые кристаллы. Т. пл. 211-213 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 204 (4.53); 274 (4.62); 370 (3.77). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.35 (1H, с, H-2); 8.21-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.73-7.71 (2H, м, H-7,8); 4.23 (3H, с, OCH_3); 4.06 (3H, с, OCH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 183.1 (C=O); 182.6 (C=O); 161.7 (O-C=O); 153.6 (CH); 152.4

(C-O); 152.2 (C-O); 143.8 (C); 134.6 (C); 134.5 (C); 133.7 (CH); 133.5 (CH); 126.8 (CH); 126.5 (CH); 125.8 (C); 123.8 (C); 116.4 (C); 97.7 (C); 62.5 (OCH₃); 62.3 (OCH₃); 52.4 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₅O₇ [M+H]⁺: 367.0812; найдено: 367.0800.

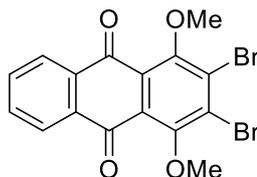
Этиловый эфир 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (14) и этиловый эфир (3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (15)



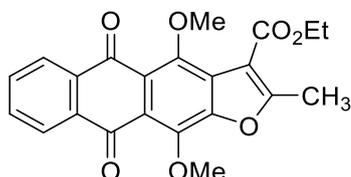
Смесь дибромхинизарина **2** (2.00 г, 5.0 ммоль), ДБУ (2.24 мл, 15.0 ммоль) и 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира (4.42 мл, 30.0 ммоль) в ДМСО (30 мл) перемешивают 30 мин при 125 °С. Тёмно-фиолетовую реакционную смесь выливают в воду и осторожно нейтрализуют прибавлением раствора (5%) соляной кислоты до pH=4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×20 мл) и сушат. Смесь продуктов разделяют методом колоночной хроматографии (элюент PhMe-EtOAc, 10:0→6:1), последовательно элюируя соединения **14** и **15** ($R_f=0.65$ и $R_f=0.55$ соответственно, элюент PhMe-EtOAc, 6:1). Полученные соединения перекристаллизовывают из толуола.

Соединение **14**. Выход 0.44 г (21%), светло-оранжевый порошок. Т. пл. 193-195 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 14.19 (1H, с, OH); 13.70 (1H, с, OH); 8.35-8.31 (2H, м, H-6,9); 7.86-7.83 (2H, м, H-7,8); 4.51 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 1.45 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₀F₃O₇ [M-H]⁻: 419.0384; найдено: 419.0402.

Соединение **15**. Выход 0.21 г (10%), красный порошок. Т. пл. 198-201 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 13.71 (1H, с, OH); 13.44 (1H, с, OH); 8.34-8.31 (2H, м, H-6,9); 7.84-7.81 (2H, м, H-7,8); 4.20 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 4.11 (2H, с, CH₂COO); 1.29 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₈H₁₄BrO₆ [M+H]⁺: 404.9968; найдено: 404.9982.

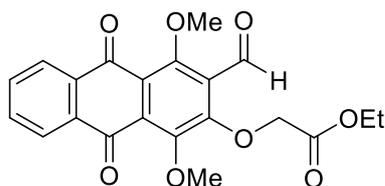
2,3-Дибром-1,4-диметоксиантрацен-9,10-дион (16)

Смесь 2,3-дибромхинизарина (**2**, 2.00 г, 5.0 ммоль [351]), MeI (1.6 мл, 25.0 ммоль) и безводного K_2CO_3 (3.46 г, 25.0 ммоль) в ДМАА (60 мл) перемешивают 6 ч при 40 °С. Реакционную смесь выливают в воду и прибавляют раствор (5%) соляной кислоты до pH=5. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3×30) мл и сушат. Остаток перекристаллизовывают из смеси PhMe-гексан = 5:1. Выход 1.81 г (85%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 231-233 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), lg(ϵ): 271 (4.62); 361 (3.89). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-5,8); 7.77-7.75 (2H, м, H-6,7); 4.00 (6H, с, 2OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 181.8 (2C=O); 154.8 (2C-O); 134.0 (2CH); 133.7 (2C); 131.9 (2C); 126.8 (2CH); 126.7 (2C); 62.1 (2OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{11}Br_2O_4$ [M+H]⁺: 424.9019; найдено: 424.9018.

Этиловый эфир 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (17)

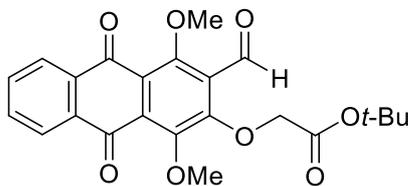
Смесь 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**16**, 0.20 г, 0.45 ммоль), безводного K_2CO_3 (0.13 г, 0.9 ммоль) и ацетоуксусного эфира (0.12 мл, 0.9 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивают 15 мин при 110 °С. Реакционную смесь выливают в воду, прибавляют раствор (5%) соляной кислоты до pH=6, экстрагируют продукт теплым толуолом (3×30 мл), экстракт промывают H_2O (2×30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент PhMe-EtOAc, 10:0→6:1) и перекристаллизовывают из смеси PhMe-гексан, 3:1. Выход 128 мг (72%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 110-112 °С (т. пл. 110-112 °С (PhMe) [54]). HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{19}O_7$ [M+H]⁺: 395.1125; найдено 395.1104.

Этиловый эфир 2-(1,4-диметокси-5,10-диоксо-3-формилантрацен-2-илокси)уксусной кислоты (19)



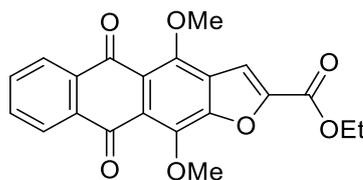
2-Гидрокси-1,4-диметокси-3-формилантрахинон (**18**, 0.10 г, 0.30 ммоль) растворяют в ДМАА (2 мл), прибавляют этиловый эфир бромуксусной кислоты (0.2 мл, 1.6 ммоль), безводный поташ (0.70 г, 5.0 ммоль) и безводный иодид натрия (15 мг, 0.10 ммоль). Полученную темно-красную смесь перемешивают 2.5 ч при 80 °С в токе аргона. Реакционную массу выливают в воду и при перемешивании осторожно нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты. Продукт экстрагируют этилацетатом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (Al₂O₃, толуол - диэтиловый эфир, 10:0→3:1). Выход 0.11 г (86%), оранжевое медленно кристаллизующееся масло. Т. пл. 82-84 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 10.54 (1H, с, CHO); 8.17-8.14 (2H, м, H-5,8); 7.78-7.76 (2H, м, H-6,7); 4.97 (2H, с, CH₂); 4.24 (2H, к, J = 7.1, CH₂); 4.04 (3H, с, OCH₃); 3.99 (3H, с, OCH₃); 1.28 (3H, т, J = 7.1, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉O₈: 399.1074 [M+H]⁺; найдено: 399.1055.

трет-Бутиловый эфир 2-(1,4-диметокси-5,10-диоксо-3-формилантрацен-2-илокси)уксусной кислоты (20)



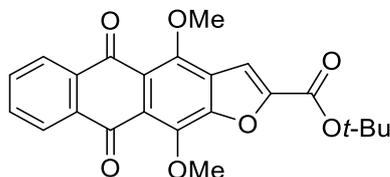
Соединение **20** синтезировано из 1,4-диметокси-2-гидрокси-3-формилантрахинона (**18**) и трет-бутилового эфира 2-бромуксусной кислоты, аналогично соединению **19**. Выход 89%, оранжевое медленно кристаллизующееся масло. Т. пл. 65-67 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 10.53 (1H, с, CHO); 8.18-8.16 (2H, м, H-5,8); 7.76-7.73 (2H, м, H-6,9); 4.84 (2H, с, CH₂); 4.02 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃); 1.44 (9H, с, C(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₃O₈ [M+H]⁺: 427.1387; найдено: 427.1343.

Этиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (21)



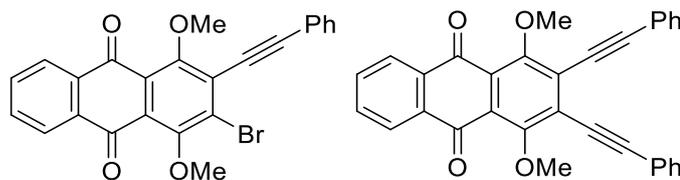
К раствору этилового эфира **19** (0.10 г, 0.25 ммоль) в толуоле (5.0 мл) прибавляют 1,8-диазабигидро[5.4.0]ундец-7-ен (0.4 мл, 0.50 ммоль) и кипятят смесь в токе аргона 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают раствором (5%) соляной кислоты, водой (2×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (Al₂O₃, толуол – диэтиловый эфир, 10:0→3:1) и перекристаллизовывают из *n*-гексана. Выход 32 мг (34%), желтые кристаллы. Т. пл. 190-192 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.77 (1H, с, H-3); 7.73-7.71 (2H, м, H-7,8); 4.97 (2H, с, CH₂); 4.47 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 4.32 (3H, с, OCH₃); 4.17 (3H, с, OCH₃); 1.46 (3H, т, *J* = 7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.9 (C=O); 182.5 (C=O); 158.2 (O-C=O); 152.1 (C); 151.3 (C); 148.1 (C); 143.7 (C); 134.5 (C); 134.3 (C); 133.5 (2CH); 127.8 (C); 126.5 (2CH); 124.2 (C); 121.4 (C); 112.4 (CH); 62.1 (CH₂); 62.4 (OCH₃); 62.1 (OCH₃); 14.2 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇O₇ [M+H]⁺: 381.0969; найдено: 381.0996.

***трет*-Бутиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (22)**



Соединение **22** синтезировано из *трет*-бутилового эфира **20**, аналогично соединению **21**. Выход 37%, желтые кристаллы. Т. пл. 120-122 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.21-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.75-7.73 (2H, м, H-7,8); 7.64 (1H, с, H-3); 4.32 (3H, с, OCH₃); 4.14 (3H, с, OCH₃); 1.63 (9H, с, C(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₁O₇ [M+H]⁺: 409.1282; найдено: 409.1303.

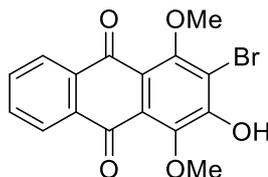
2-Бром-1,4-диметокси-3-(фенилэтинил)антрацен-9,10-дион (23) и 1,4-диметокси-2,3-бис(фенилэтинил)антрацен-9,10-дион (24)



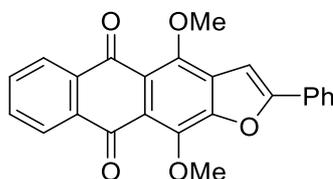
Раствор 2,3-дибромантрахинона **16** (0.25 г, 0.59 ммоль), фенилацетилена (0.13 мл, 1.20 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42.1 мг, 0.06 ммоль), PPh₃ (31.5 мг, 0.12 ммоль) и Et₃N (2.0 мл, 14.33 ммоль) в ТГФ (4.0 мл) в колбе Шленка тщательно дегазируют аргоном и прибавляют CuI (1.1 мг, 6 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают 3 ч при 60 °С, затем разбавляют водой (10 мл), нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5 и экстрагируют продукт этилацетатом (2×15 мл). Экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол-этилацетат 1:0→5:1), получая соединение **23** (выход 40 мг, 15%, *R_f*=0.7) и соединение **24** (выход 0.18 г, 65%, *R_f*=0.6).

Соединение **23**, желтые кристаллы, Т. пл. 153-155 °С, ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3372, 2211 (C≡C), 1676 (C=O), 1593, 1542, 1511, 1455, 1370, 1333, 1302, 1263 (C-O-C), 1103, 1030 (C-O-C), 975, 739, 675. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.19-8.16 (2H, м, H-5,8), 7.77-7.74 (2H, м, H-6,7), 7.66-7.63 (2H, м, Ph), 7.43-7.38 (3H, м, Ph), 4.13 (3H, с, OCH₃), 4.02 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 182.2 (C=O), 181.8 (C=O), 158.1 (C), 154.2 (C), 133.9 (C), 133.8 (C), 133.8 (2CH), 132.0 (CH), 130.9 (C), 130.1 (C), 129.6 (2CH), 128.8 (2CH), 126.7 (CH), 126.7, 126.6 (CH), 122.2 (C), 122.2 (C), 102.9 (C), 84.1 (C), 62.2 (OCH₃), 62.0 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₁₆BrO₄ [M+H]⁺: 447.0226; найдено: 447.0212.

Соединение **24**, желтые кристаллы, Т. пл. 175-176 °С. ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3364, 1671 (C=O), 1592, 1537, 1325, 1254 (C-O-C), 1026 (C-O-C), 984, 750, 682. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-5,8), 7.74-7.72 (2H, м, H-6,7), 7.63-7.61 (4H, м, Ph), 7.41-7.36 (6H, м, Ph), 4.14 (6H, с, 2OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 182.1 (C=O), 157.5 (C), 134.1 (C), 133.7 (CH), 131.9 (CH), 129.3 (2CH), 129.2 (C), 128.5 (2CH), 126.7 (C), 126.6 (CH), 122.5 (C), 102.3 (C), 83.8 (C), 62.0 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₃₂H₂₁O₄ [M+H]⁺: 469.1434; найдено: 469.1426.

2-Бром-3-гидрокси-1,4-диметоксиантрацен-9,10-дион (25)

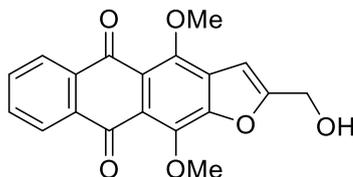
Смесь NaH (0.40 г, 10.0 ммоль, 60% суспензия в вазелиновом масле) и бензальдоксима (1.40 г, 11.0 ммоль) в ДМАА (20 мл) перемешивают 30 мин при 30-35 °С в атмосфере аргона. 2,3-Дибромантрахинон **16** (2.34 г, 5.5 ммоль) растворяют в ТГФ (50 мл) и прибавляют к охлажденному до 5 °С раствору аниона бензальдоксима. Реакционную массу перемешивают 1 ч, разбавляют водой со льдом, нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5 и отфильтровывают желтый осадок. Фильтрат промывают водой (2×20 мл), сушат и промывают гексаном (2×10 мл). Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 1.64 г (82%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 223-225 °С. ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3369 (ОН), 1665 (C=O), 1594, 1526, 1455, 1395, 1353, 1312, 1239 (C-O-C), 1128, 1060, 1027 (C-O-C), 849, 797, 744, 694. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д., *J* (Гц): 11.26 (1H, уш с, ОН), 8.05-8.02 (2H, м, H-5,8), 7.84-7.78 (2H, м, H-6,7), 3.82 (3H, с, OCH₃), 3.80 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 182.0 (C=O), 180.2 (C=O), 155.6 (C), 155.1 (C), 144.9 (C), 134.0 (C), 133.6 (C), 133.5 (CH), 133.3 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (C), 125.8 (C), 118.5 (C), 114.0 (C), 61.6 (OCH₃), 61.1 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₂BrO₅ [M+H]⁺: 362.9863; найдено: 362.9857.

4,11-Диметокси-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (26)

Раствор 2-бром-3-гидроксиантрахинона **25** (0.25 г, 0.69 ммоль), фенилацетилена (0.23 мл, 2.1 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49.1 мг, 0.07 ммоль), PPh₃ (36.8 мг, 0.14 ммоль) и Et₃N (2.00 мл, 14.33 ммоль) в диоксане (4.0 мл) в колбе Шленка тщательно дегазируют аргоном и прибавляют CuI (1.3 мг, 7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают 1.5 ч при 100 °С, затем разбавляют водой, нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5 и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл). Экстракт промывают водой

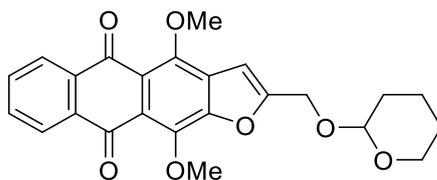
(2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол-этилацетат 1:0→5:1). Выход 0.17 г (65%), желтые кристаллы. Т. пл. 250-251 °С. ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3372, 1662 (C=O), 1356, 1296, 1263 (C-O-C), 1106, 1043, 1027 (C-O-C), 1005, 849, 744, 683. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9), 7.93-7.91 (2H, м, Ph), 7.74-7.72 (2H, м, H-7,8), 7.53-7.43 (3H, м, Ph), 7.30 (1H, с, H-3), 4.37 (3H, с, OCH₃), 4.16 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 183.1 (2C=O), 159.2 (C), 150.9 (C), 150.4 (C), 143.5 (C), 134.8 (C), 134.4 (C), 133.3 (2CH), 130.8 (C), 130.0 (CH), 129.1 (2CH), 128.8 (C), 126.5 (2CH), 125.5 (2CH), 122.0 (C), 121.6 (C), 100.3 (CH), 62.1 (OCH₃), 62.0 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₁₇O₅ [M+H]⁺: 385.1071; найдено: 385.1084.

2-(Гидроксиметил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (27)



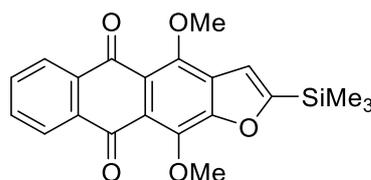
Метод А. Соединение **27** синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **25** и пропаргилового спирта аналогично соединению **26**. Выход 43%. Метод Б. Раствор соединения **28** (50 мг, 0.12 ммоль) и *n*-толуолсульфокислоты (23 мг, 0.12 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Раствор разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Выход 45 мг (90%), желтые кристаллы. Т. пл. 187-189 °С. ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3448 (O-H), 1657 (C-O), 1437, 1360, 1338, 1287, 1255 (C-O-C), 1119, 1039, 1027 (C-O-C), 979, 867, 795, 740, 722, 694. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.20-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.72-7.70 (2H, м, H-7,8), 6.96 (1H, с, H-3), 4.85 (2H, с, CH₂OH), 4.22 (3H, с, OCH₃), 4.07 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 183.2 (C=O), 183.1 (C=O), 160.4 (C), 151.2 (C), 151.0 (C), 143.3 (C), 134.6 (C), 134.4 (C), 133.4 (2CH), 129.3 (C), 126.5 (2CH), 122.2 (C), 121.3 (C), 103.4 (CH), 62.0 (2OCH₃), 57.9 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₅O₆ [M+H]⁺: 339.0863; найдено: 339.0857.

4,11-Диметокси-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (28)



Соединение **28** синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **25** и 2-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пирана аналогично соединению **26**. Выход 59%, желтые кристаллы. Т. пл. 93-95 °С. ИК спектр, ν_{\max} , cm^{-1} : 3363, 1666 (C=O), 1358, 1338, 1291, 1259 (C-O-C), 1114, 1028 (C-O-C), 798, 736, 679. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.71-7.69 (2H, м, H-7,8), 6.99 (1H, с, H-3), 4.81 (1H, т, $J = 13.6$, OCH₂), 4.87 (1H, д, $J = 13.6$, CHNOTHP), 4.69 (1H, д, $J = 13.6$, CHNOTHP), 4.24 (3H, с, OCH₃), 4.10 (3H, с, OCH₃), 3.94-3.88 (1H, м, OCH₂CH), 3.60-3.55 (1H, м, OCH₂CH), 1.87-1.54 (6H, м, 3CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 183.2 (C=O), 183.0 (C=O), 158.3 (C), 151.1 (2C), 143.4 (C), 134.6 (C), 134.5 (C), 133.3 (2CH), 129.4 (C), 126.5 (2CH), 122.1 (C), 121.2 (C), 104.6 (CH), 98.1 (CH), 62.1 (OCH₃), 62.0 (CH₂O), 61.9 (OCH₂), 61.0 (OCH₃), 30.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 19.0 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.1438; найдено: 423.1447.

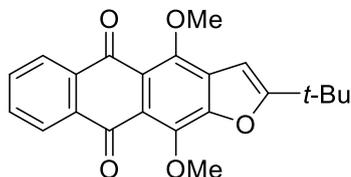
4,11-Диметокси-2-(триметилсилил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (29)



Соединение **29** синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **25** и этинилтриметилсилана аналогично соединению **26**. Выход 55%, желтые кристаллы. Т. пл. 57-59 °С. ИК спектр, ν_{\max} , cm^{-1} : 1665 (C=O), 1588, 1362, 1326, 1290, 1249 (C-O-C), 1109, 1091, 1035 (C-O-C), 977, 911, 843 (Si-CH₃), 798, 759, 692. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 7.21 (1H, с, H-3), 4.28 (3H, с, OCH₃), 4.11 (3H, с, OCH₃), 0.39 (9H, с, Si(CH₃)₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 183.4 (C=O), 183.1 (C=O), 168.3 (C), 154.1 (C), 151.2 (C), 143.6 (C), 134.8 (C), 134.7 (C), 133.2 (2CH), 129.3 (C), 126.4 (2CH), 121.8 (C), 120.8 (C), 114.9 (CH),

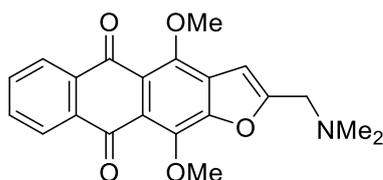
62.0 (OCH₃), 61.6 (OCH₃), 2.0 (Si(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₂₁O₅Si [M+H]⁺: 381.1153; найдено: 381.1145.

2-трет-Бутил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (30)



Соединение **30** синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **25** и 3,3-диметилбутина аналогично соединению **26**. Выход 72%, желтые кристаллы. Т. пл. 179-181 °С. ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3396, 1664 (C=O), 1363, 1328, 1297, 1259 (C-O-C), 1185, 1111, 1035 (C-O-C), 930, 798, 734, 672. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 6.65 (1H, с, H-3), 4.26 (3H, с, OCH₃), 4.08 (3H, с, OCH₃), 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 183.3 (C=O), 183.2 (C=O), 171.1 (C), 150.6 (C), 150.3 (C), 143.3 (C), 134.7 (C), 134.4 (C), 133.2 (2CH), 130.3 (C), 126.4 (2CH), 121.1 (C), 121.0 (C), 98.7 (CH), 61.8 (OCH₃), 61.6 (OCH₃), 33.4 (C), 28.6 (3CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁O₅ [M+H]⁺: 365.1384; найдено: 365.1386.

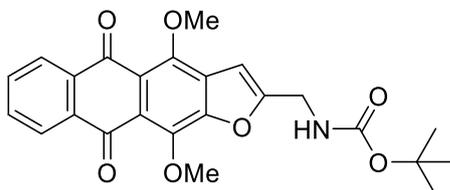
2-(*N,N*-Диметиламино)метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (31)



Соединение **31** синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **25** и *N,N*-диметилпропаргиламина аналогично соединению **26**. Выход 35%, желтые кристаллы. Т. пл. 106-108 °С. ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 1666 (C=O), 1590, 1468, 1358, 1292, 1260 (C-O-C), 1039 (C-O-C), 978, 801, 740, 687. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 6.92 (1H, с, H-3), 4.23 (3H, с, OCH₃), 4.09 (3H, с, OCH₃), 3.71 (2H, с, CH₂), 2.38 (6H, с, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 183.2 (C=O), 183.1 (C=O), 159.0 (C), 150.9 (C), 150.8 (C), 143.4 (C), 134.6 (C), 134.4 (C), 133.3 (2CH), 129.5 (C), 126.5 (2CH), 121.9 (C), 121.2 (C), 104.6 (CH), 61.8 (2OCH₃),

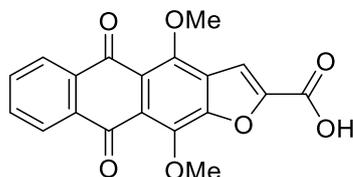
55.9 (CH₂), 45.2 (2CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₂₀NO₅ [M+H]⁺: 366.1336; найдено: 366.1331.

трет-Бутил (4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-ил)метилкарбамат (32)



Соединение **32** синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **25** и трет-бутил проп-2-инилкарбамата аналогично соединению **26**. Выход 39%, желтые кристаллы. Т. пл. 96-97 °С (разл). ИК спектр, ν_{\max} , см⁻¹: 3353 (N-H), 2976, 1693 (C=O), 1665 (C=O), 1515 (N-H), 1366, 1328, 1246 (C-O-C), 1161, 1047 (C-O-C), 862. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.17-8.15 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 7.19 (1H, уш с, NH), 6.87 (1H, с, H-3), 4.50 (2H, д, *J* = 5.9, CH₂), 4.20 (3H, с, OCH₃), 4.05 (3H, с, OCH₃), 1.45 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 183.2 (C=O), 183.0 (C=O), 159.0 (C), 155.8 (C), 151.0 (C), 150.8 (C), 143.2 (C), 134.6 (C), 134.5 (C), 133.3 (2CH), 129.5 (C), 126.4 (2CH), 121.3 (C), 121.2 (C), 102.9 (CH), 80.3 (C), 61.9 (2OCH₃), 38.1 (CH₂), 28.3 (3CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₄NO₇ [M+H]⁺: 438.1547; найдено: 438.1553.

4,11-Диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновая кислота (33)

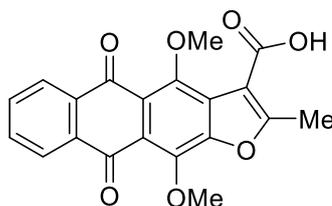


Метод А. К раствору этилового эфира **21** (0.10 г, 0.26 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавляют раствор NaOH (0.20 г, 5.0 ммоль) в смеси MeOH (5 мл) и воды (5 мл), перемешивают 1.5 ч при 50 °С. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5. Продукт экстрагируют теплым этилацетатом (2×15 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в

вакууме. Остаток перекристаллизовывают из CHCl_3 . Выход 83 мг (90%), желтые кристаллы. Т. пл. $>280^\circ\text{C}$ (разл.).

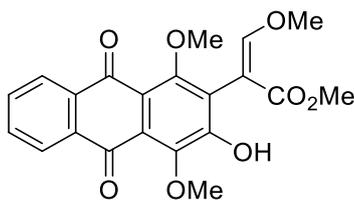
Метод Б. К раствору *трет*-бутилового эфира **22** (0.35 г, 0.86 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл), прибавляют трифторуксусную кислоту (2.0 мл) и выдерживают смесь 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и перекристаллизовывают остаток из CHCl_3 . Выход 0.30 г (95%), желтые кристаллы. Т. пл. $>280^\circ\text{C}$ (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.05-8.03 (2H, м, H-6,9); 7.95 (1H, с, H-3); 7.79-7.77 (2H, м, H-7,8); 4.08 (3H, с, OCH_3); 4.06 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 182.1 (C=O); 181.6 (C=O); 159.2 (O-C=O); 152.1 (C); 151.3 (C); 148.7 (C); 142.4 (C); 134.0 (C); 134.0 (C); 126.7 (C); 124.0 (C); 120.2 (C); 133.9 (CH); 133.7 (CH); 126.1 (CH); 126.0 (CH); 112.7 (CH); 61.8 (OCH_3); 61.7 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 375.0475; найдено: 375.0461.

2-Метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (**34**)



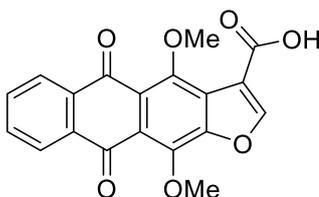
К раствору эфира **17** (0.52 г, 1.32 ммоль) в ТГФ (15 мл) прибавляют раствор NaOH (0.50 г, 12.5 ммоль) в смеси MeOH (15 мл) и воды (10 мл), перемешивают 1.5 ч при 45°C . Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до $\text{pH}=5$. Продукт экстрагируют теплым этилацетатом (2×50 мл), экстракт промывают водой (2×20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.41 г (84 %), желтые кристаллы. Т. пл. $240\text{--}242^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.08-8.04 (2H, м, H-6,9); 7.74-7.71 (2H, м, H-7,8); 4.04 (3H, с, OCH_3); 3.85 (3H, с, OCH_3); 2.68 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 182.0 (C=O); 181.9 (C=O); 163.8 (COOH); 163.5 (C); 150.8 (C); 149.7 (C); 142.4 (C); 134.1 (C); 134.0 (C); 133.9 (CH); 133.8 (CH); 133.7 (C); 127.0 (C); 126.2 (CH); 125.9 (CH); 122.4 (C); 111.9 (C); 62.42 (OCH_3); 61.76 (OCH_3); 14.02 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.0812; найдено: 367.0837.

Метилловый эфир 2-(1,4-диметокси-3-гидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)-3-метоксиакриловой кислоты (35)



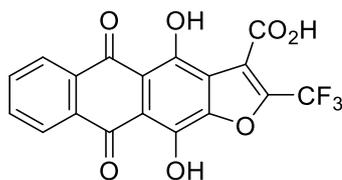
К раствору антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **13** (50 мг, 0.27 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавляют раствор NaOH (100 мг, 2.50 ммоль) в смеси MeOH (5 мл) и воды (1 мл) и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5, продукт экстрагируют тёплым этилацетатом (2×15 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси *n*-гексан–CH₂Cl₂ (5:1). Выход 44 мг (82%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 189-191 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.21-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.74-7.72 (2H, м, H-7,8); 7.65 (1H, с, CH); 6.83 (1H, уш с, OH); 4.01 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.70 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉O [M+H]⁺: 399.1074; найдено: 399.1063.

4,11-Диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (36)



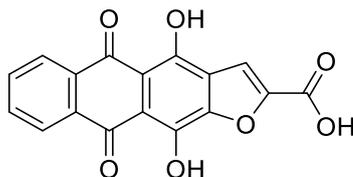
В горячей уксусной кислоте (10 мл) растворяют эфир **13** (0.20 г, 0.5 ммоль) и прибавляют концентрированную соляную кислоту (2 мл). Раствор перемешивают 5-6 ч, постепенно увеличивая температуру до кипения реакционной смеси. После полной конверсии исходного вещества (контроль методом ТСХ) реакционную смесь охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃–MeOH, 10:0→3:1). Выход 64 мг (44%), оранжевые кристаллы. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.78 (1H, с, H-2); 8.13-8.11 (2H, м, H-6,9); 7.88-7.86 (2H, м, H-7,8); 4.09 (3H, с, OCH₃); 3.92 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₁O₇ [M-H]⁻: 351.0510; найдено: 351.0491.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (37)



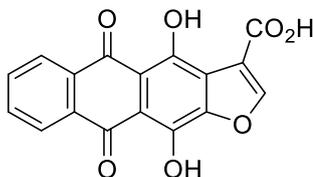
Эфир **14** (0.20 г, 0.48 ммоль) растворяют в концентрированной H_2SO_4 (2 мл) и перемешивают 1 ч при 100 °С. Раствор охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3×20 мл) и сушат. Выход 0.18 г (95%), красные кристаллы. Т. пл. >270 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 223 (4.41); 265 (4.62); 481 (4.00). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.32-8.28 (2H, м, H-6,9); 7.96-7.92 (2H, м, H-7,8). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_6\text{F}_3\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^-$: 391.0071; найдено: 391.0034.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновая кислота (38)



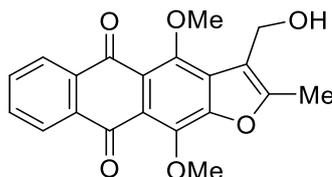
К раствору кислоты **33** (0.20 г, 0.57 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) прибавляют раствор NBr (33 мас. %) в ледяной уксусной кислоте (5 мл). Смесь перемешивают 4 ч, постепенно нагревая до кипения и кипятят 2 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой (2×5 мл), водой (15 мл) и сушат. Выход 0.16 г (86%), красные кристаллы. Т. пл. >260 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, 70 °С), δ , м. д., J (Гц): 8.28-8.26 (2H, м, H-7,8); 7.97-7.95 (2H, м, H-6,9); 7.82 (1H, с, H-3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{O}_7$ $[\text{M-H}]^-$: 323.0197; найдено: 323.0210.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (39)



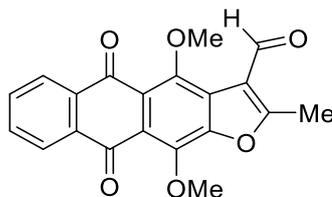
Соединение **39** синтезировано из 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**36**) аналогично соединению **38**. Выход 85%, красные кристаллы. Т. пл. >260 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д., *J* (Гц): 13.57 (2H, уш с, 2OH); 8.83 (1H, с, H-2); 8.24-8.15 (2H, м, H-7,8); 7.99-7.92 (2H, м, H-6,9). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₇O₇ [M-H]⁻: 323.0197; найдено: 323.0192.

2-Метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбинол (**40**)

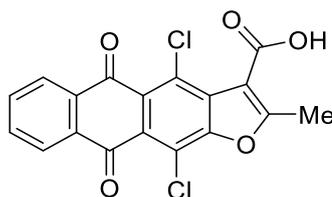


Метод А. Суспензию кислоты **34** (0.20 г, 0.55 ммоль) в смеси бензола (6 мл) и SOCl₂ (1 мл, 13.89 ммоль) кипятят 1 ч, после чего реакционную массу концентрируют в вакууме. Полупродукт растворяют в безводном ТГФ (5 мл), в токе аргона охлаждают в бане с жидким азотом до -70 °С, прибавляют раствор DIBAL-H в толуоле (0.7 мл, 1.2 М), убирают охлаждение и перемешивают 30 мин. Реакционную массу разбавляют толуолом (20 мл), промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (PhMe-EtOAc, 10:0→3:1) и перекристаллизовывают из смеси PhMe-петролейный эфир, 3:1. Выход 10 мг (5%).

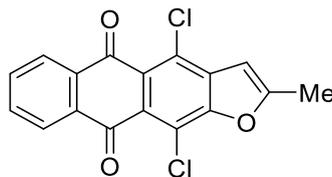
Метод Б. Раствор карбальдегида **41** (50 мг, 0.14 ммоль) и NaBH₄ (6.4 мг, 0.17 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивают 4 ч при комнатной температуре, контролируя ход реакции методом ТСХ. Раствор разбавляют этилацетатом (15 мл), промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (PhMe-EtOAc, 10:0→3:1). Выход 43 мг (87%), желтые кристаллы. Т. пл. 160-162 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9); 7.74-7.72 (2H, м, H-7,8); 4.74 (2H, с, CH₂); 4.24 (3H, с, OCH₃); 4.11 (3H, с, OCH₃); 2.94 (1H, с, OH); 2.54 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₇O₆ [M+H]⁺: 353.1020; найдено 353.1014.

2-Метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбальдегид (41)

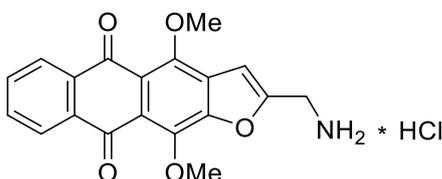
Суспензию кислоты **34** (0.10 г, 0.27 ммоль) в смеси бензола (4 мл) и SOCl_2 (1 мл, 13.89 ммоль) кипятят 1 ч, после чего реакционную массу концентрируют в вакууме. Полупродукт растворяют в толуоле (15 мл), прибавляют Pd/C (5 мас. %, 0.12 г, 0.06 ммоль) и гидрируют при избыточном давлении водорода 0.75 атм. 3 ч при 90-100 °С. Катализатор отфильтровывают и концентрируют раствор в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (PhMe-EtOAc 10:0→6:1) и перекристаллизовывают продукт из смеси PhMe-петролейный эфир, 3:1. Выход 54 мг (39%), желтые кристаллы. Т. пл. 238-240 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 10.58 (1H, с, CHO); 8.22-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.75-7.73 (2H, м, H-7,8); 4.24 (3H, с, OCH₃); 4.04 (3H, с, OCH₃); 2.87 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 187.1 (H-C=O); 182.9 (C=O); 182.8 (C=O); 166.2 (C); 151.4 (C); 149.5 (C); 143.6 (C); 134.4 (C); 134.1 (C); 133.7 (CH); 133.6 (CH); 127.4 (C); 126.7 (2CH); 122.9 (C); 122.8 (C); 117.6 (C); 62.4 (OCH₃); 62.2 (OCH₃); 15.2 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 373.0683; найдено: 373.0648.

2-Метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (43)

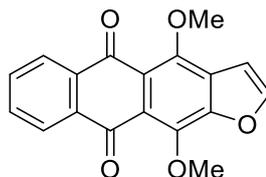
Эфир 4,11-дихлорантрафуран-3-карбоновой кислоты **42** (0.11 г, 0.27 ммоль) [227] растворяют в смеси концентрированных соляной (1 мл) и уксусной (6 мл) кислот и кипятят 24 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой (10 мл) и сушат. Выход 80 мг (79%), оранжевые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.06-8.04 (2H, м, H-6,9), 7.87-7.85 (2H, м, H-7,8), 2.65 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.9822; найдено: 374.9807.

2-Метил-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (44)

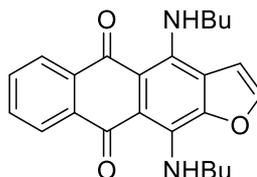
Эфир 4,11-дихлорантрафуран-3-карбоновой кислоты **42** (0.40 г, 0.99 ммоль [227]) растворяют в концентрированной H_2SO_4 (5 мл) и перемешивают 1 ч при 100 °С. Раствор охлаждают и осторожно выливают в лед (20 г), осадок отфильтровывают, промывают водой (2×20 мл) и сушат. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (PhMe-EtOAc 10:0→6:1) и кристаллизуют из толуола. Выход 0.22 г (67%), желтые кристаллы. Т. пл. 243-245 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9), 7.76-7.74 (2H, м, H-7,8), 6.78 (1H, с, CH), 2.59 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 182.1 (2C=O); 161.9 (C); 152.7 (C); 134.9 (C); 133.9 (CH); 133.8 (CH); 127.1 (C); 126.7 (2CH); 126.1 (C); 117.7 (C); 104.3 (CH); 14.5 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.9923; найдено: 330.9942.

2-(Аминометил)-4,11-диметоксидантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион гидрохлорид (45)

К раствору соединения **32** (50 мг, 0.11 ммоль) в хлористом метиле (5 мл) прибавляют раствор HCl в MeOH (1.0 мл, 15 мас. %) и перемешивают 6 ч. Смесь концентрируют в вакууме, прибавляют хлористый метил (10 мл) и концентрируют вновь, повторяя процедуру несколько раз для полного удаления HCl . Выход 38 мг (99%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 196-200 (разл.) °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.74 (3H, с, NH_3); 8.11-8.08 (2H, м, H-6,9), 7.87-7.85 (2H, м, H-7,8), 7.45 (1H, с, H-3), 4.38 (2H, с, CH_2), 4.12 (3H, с, OCH_3), 4.04 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1023; найдено: 337.0998.

4,11-Диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (46)

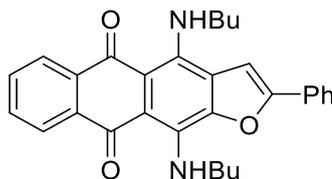
Раствор соединения **29** (0.10 г, 0.26 ммоль) и тетрабутиламмония фторида (95 мг, 0.30 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивают 15 мин. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток пересаждают из толуола петролейным эфиром. Выход 78 мг (97%), желтые кристаллы. Т. пл. 148-150 °С. УФ спектр (EtOH) λ_{max}, (нм), lg(ε): 241 (4.58); 275 (4.62); 391 (3.64). ИК спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3361, 1661 (C=O), 1345, 1362, 1305, 1289, 1252 (C-O-C), 1204, 1078, 1041 (C-O-C), 1009, 974. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.78 (1H, д, *J* = 2.2, H-2); 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8); 7.08 (1H, д, *J* = 2.2, H-3); 4.25 (3H, с, OCH₃); 4.11 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.3 (C=O); 183.0 (C=O); 151.4 (C); 147.8 (C); 143.7 (C); 134.6 (C); 134.4 (C); 128.6 (C); 122.2 (C); 121.3 (C); 150.9 (CH); 133.3 (2CH); 126.5 (2CH); 106.3 (CH); 62.0 (OCH₃); 61.9 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₈H₁₃O₅ [M+H]⁺: 309.0757; найдено: 309.0729.

4,11-Ди(*n*-бутиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (52)

Смесь 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**46**, 62 мг, 0.2 ммоль) и *n*-бутиламина (1 мл, 9.5 ммоль) в диоксане (3 мл) кипятят 3 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (20 мл) и промывают раствором (5%) соляной кислоты (3×5 мл), водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–диэтиловый эфир, 10:0 → 4:1) в качестве элюента. Выход 63 мг (81%), темно-синие кристаллы. Т. пл. 131-132 °С. УФ спектр (EtOH) λ_{max}, (нм), lg(ε): 261 (4.77), 288 (4.14), 517 (4.07), 556 (4.37), 599 (4.54). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 12.44 (1H, с, NH), 11.91 (1H, с, NH), 8.40-8.36 (2H, м, H-6,9), 7.72 (1H, д, *J* = 2.1, H-2), 7.66-7.64 (2H, м, H-

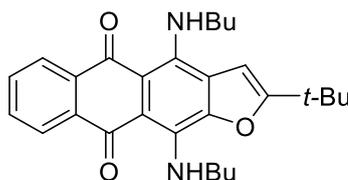
7,8), 7.16 (1H, д, $J = 2.1$, H-3), 3.95-3.90 (2H, м, CH₂), 3.76-3.70 (2H, м, CH₂), 1.87-1.80 (2H, м, CH₂), 1.79-1.73 (2H, м, CH₂), 1.63-1.49 (4H, м, 2CH₂), 1.01 (3H, т, $J = 7.5$, CH₃), 0.99 (3H, т, $J = 7.5$, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 391.2016; найдено: 391.2045.

4,11-Ди(*n*-бутиламино)-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (53)



Соединение **53** получают из 4,11-диметокси-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**26**) аналогично соединению **52**. Выход 74%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 180-182 °С. УФ спектр, (EtOH) λ_{max} , (нм), lg (ϵ): 265 (4.63), 289 (4.71), 529 (4.09), 564 (4.41), 608 (4.53). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 12.41 (1H, с, NH), 11.88 (1H, с, NH), 8.33-8.29 (2H, м, H-6,9), 7.70 (2H, д, $J = 7.0$, Ph), 7.59-7.55 (2H, м, H-7,8), 7.45 (2H, т, $J = 7.0$, Ph), 7.39 (1H, т, $J = 7.0$, Ph), 7.22 (1H, с, H-3), 3.98 (2H, уш с, CH₂), 3.73 (2H, уш с, CH₂), 1.88-1.79 (4H, м, 2CH₂), 1.63-1.56 (4H, м, 2CH₂), 1.04 (3H, т, $J = 7.3$, CH₃), 1.02 (3H, т, $J = 7.3$, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₃₀H₃₁N₂O₃ [M+H]⁺: 467.2329; найдено: 467.2317.

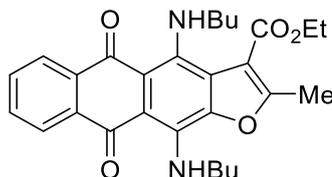
4,11-Ди(*n*-бутиламино)-2-*tert*-бутилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (54)



Соединение **54** получают из 4,11-диметокси-2-*tert*-бутилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**30**) аналогично соединению **52**. Выход 77%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 153-155 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 12.46 (1H, с, NH), 11.96 (1H, с, NH), 8.40-8.36 (2H, м, H-6,9), 7.66-7.63 (2H, м, H-7,8), 6.74 (1H, с, H-3), 3.92-3.88 (2H, м, CH₂), 3.75-3.71 (2H, м, CH₂), 1.88-1.75 (4H, м, 2CH₂), 1.65-1.50 (4H, м, 2CH₂), 1.42 (9H, с, *t*-Bu), 1.02 (3H, т, $J = 7.5$, CH₃), 0.99 (3H, т, $J = 7.5$, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 180.6 (C=O), 179.9 (C=O), 168.2 (C), 148.3 (C), 145.9 (C), 138.4 (C), 135.0 (C), 134.8 (C), 131.4 (CH), 131.2 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH), 123.2, 107.2 (CH), 105.9

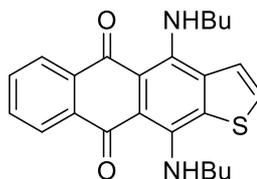
(C), 102.3 (C), 45.6 (2NHCH₂), 33.2 (C), 33.1 (CH₂), 32.3 (CH₂), 28.8 (3CH₃), 20.3 (2CH₂), 13.9 (2CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₃₅N₂O₃ [M+H]⁺: 447.2642; найдено: 447.2602.

Этиловый эфир 4,11-ди(*n*-бутиламино)-2-метил-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (55)

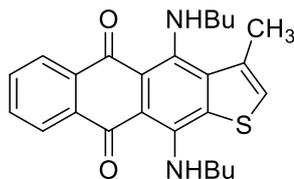


Соединение **55** получают из антрафурана **17** аналогично соединению **52**. Выход 45%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 134-135 °С. ¹H Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 11.51 (1H, с, NH), 10.85 (1H, с, NH), 8.36-8.32 (2H, м, H-6,9), 7.68-7.65 (2H, м, H-7,8), 4.40 (2H, к, *J* = 7.3, OCH₂), 3.90-3.85 (2H, м, CH₂), 3.22-3.18 (2H, м, CH₂), 2.68 (3H, с, CH₃), 1.80-1.72 (2H, м, CH₂), 1.61-1.51 (4H, м, 2CH₂), 1.40 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃), 1.35-1.29 (2H, м, CH₂), 0.99 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃), 0.84 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺: 477.2384; найдено: 477.2361.

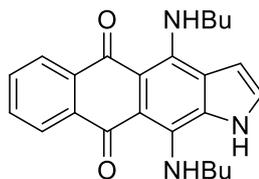
4,11-Ди(*n*-бутиламино)антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (56)



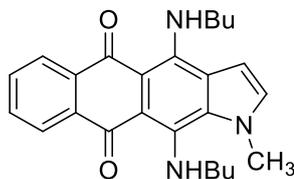
Соединение **56** получают из 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (**47**) [280] аналогично соединению **52**. Выход 79%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 137-139 °С. УФ спектр, (EtOH) λ_{max}, (нм), lg (ε): 263 (4.78), 292 (4.23), 536 (3.94), 571 (4.36), 616 (4.50). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 12.56 (1H, с, NH), 12.44 (1H, с, NH), 8.41-8.38 (2H, м, H-6,9), 7.88 (1H, д, *J* = 5.8, H-2), 7.68-7.66 (2H, м, H-7,8), 7.61 (1H, д, *J* = 5.8, H-3), 3.96-3.89 (2H, м, CH₂), 3.79-3.71 (2H, м, CH₂), 1.90-1.80 (4H, м, 2CH₂), 1.64-1.52 (4H, м, 2CH₂), 1.02 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃), 1.00 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₇N₂O₂S [M+H]⁺: 407.1788; найдено: 407.1794.

4,11-Ди(*n*-бутиламино)-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (57)

Соединение **57** получают из 3-метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (**48**) [Ошибка! Закладка не определена.] аналогично соединению **52**. Выход 75%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 89-91 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 12.19 (1H, с, NH), 10.13 (1H, с, NH), 8.37-8.35 (2H, м, H-6,9), 7.69-7.66 (2H, м, H-7,8), 7.29 (1H, с, H-2), 3.95-3.91 (2H, м, CH_2), 3.26-3.22 (2H, м, CH_2), 2.67 (3H, с, CH_3), 1.88-1.81 (2H, м, CH_2), 1.61-1.51 (4H, м, 2CH_2), 1.34-1.25 (2H, м, CH_2), 1.02 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3), 0.84 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.1944; найдено: 421.1937.

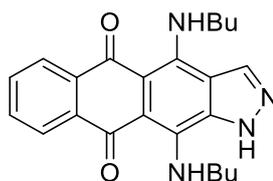
4,11-Ди(*n*-бутиламино)нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (58)

Соединение **58** получают из 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**49**) [352] аналогично соединению **52**. Выход 80%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 210-212 °С. УФ спектр, (EtOH) λ_{max} , (нм), lg (ϵ): 228 (4.52), 263 (4.78), 505 (3.92), 539 (4.42), 580 (4.64), 580 (4.64). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 13.26 (1H, т, $J = 4.4$, NH), 12.87 (1H, т, $J = 4.4$, NH), 11.85 (1H, с, NH), 8.30-8.26 (2H, м, H-6,9), 7.69-7.66 (2H, м, H-7,8), 7.49 (1H, д, $J = 3.1$, H-2), 7.10 (1H, д, $J = 3.1$, H-3), 3.89-3.81 (4H, м, 2CH_2), 1.79-1.70 (4H, м, 2CH_2), 1.59-1.48 (4H, м, 2CH_2), 0.97 (6H, т, $J = 7.3$, 2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.2176; найдено: 390.2208.

4,11-Ди(*n*-бутиламино)-1-метилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (59)

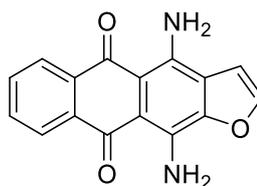
Соединение **59** получают из 4,11-диметокси-1-метилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**50**) [352] аналогично соединению **52**. Выход 62%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 128-130 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 12.54 (1H, т, $J = 4.4$, NH), 9.68 (1H, с, NH), 8.40-8.38 (1H, м, H-6), 8.35-8.32 (1H, м, H-9), 7.70-7.66 (1H, м, H-7), 7.64-7.60 (1H, м, H-8), 6.99 (1H, д, $J = 3.3$, H-2), 6.90 (1H, д, $J = 3.3$, H-3), 4.09 (3H, с, CH_3), 3.80 (2H, дд, $J^1 = 7.0$, $J^2 = 5.0$, CH_2), 3.17 (2H, дд, $J^1 = 6.4$, $J^2 = 5.2$, CH_2), 1.89-1.82 (4H, м, CH_2), 1.63-1.55 (4H, м, 2CH_2), 1.38-1.29 (2H, м, CH_2), 1.02 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3), 0.87 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 184.3 (C=O), 179.2 (C=O), 148.9 (C), 141.5 (C), 135.8 (C), 134.5 (C), 133.3 (C), 132.2 (CH), 131.7 (CH), 130.9 (CH), 126.1 (CH), 125.9 (CH), 121.5 (C), 114.1 (C), 107.6 (CH), 103.7 (C), 51.0 (NHCH_2), 46.0 (NHCH_2), 35.9 (CH_3), 33.1 (CH_2), 32.3 (CH_2), 20.3 (CH_2), 20.3 (CH_2), 13.9 (CH_3), 13.8 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.2333; найдено: 404.2347.

4,11-Ди(*n*-бутиламино)нафто[2,3-*f*]индазол-5,10-дион (**60**)



Соединение **60** получают из 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диона (**51**) [353] аналогично соединению **52**. Выход 79%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 255-257 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 14.59 (1H, уш с, NH); 13.79 (1H, с, NH), 13.56 (1H, с, NH), 8.94 (1H, с, H-3); 8.33-8.31 (2H, м, H-6,9), 7.71-7.68 (2H, м, H-7,8), 4.20 (2H, дд, $J^1 = 7.3$, $J^2 = 6.4$, CH_2), 3.78 (2H, дд, $J^1 = 6.4$, $J^2 = 5.2$, CH_2), 1.82-1.70 (4H, м, 2CH_2), 1.63-1.47 (4H, м, 2CH_2), 1.00 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3), 0.97 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 391.2129; найдено: 391.2150.

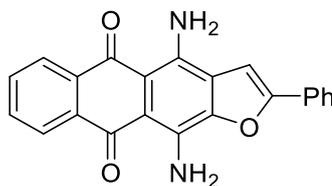
4,11-Диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**61**)



Смесь 4,11-бис(*n*-бутиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**52**, 78 мг, 0.2 ммоль) и водного раствора *n*- Bu_4NOH (20 мас. %, 1 мл, 0.8 ммоль) в DMSO (5 мл)

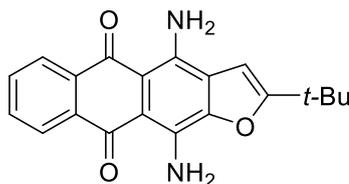
перемешивают 20 мин при комнатной температуре. Раствор разбавляют этилацетатом (20 мл) и промывают раствором (5%) соляной кислоты (5 мл), водой (3×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол-этилацетат, 10:0 → 4:1) и перекристаллизовывают из дихлорметана. Выход 36 мг (65%), темно-коричневые кристаллы. Т. пл. 262-264 °С. УФ спектр, (EtOH) λ_{max}, (нм), lg (ε): 227 (4.41), 259 (4.78), 489 (4.04), 523 (4.32), 560 (4.34). ИК спектр, ν_{max}, см⁻¹: 3408 (N-H), 1563 (C=O), 1461, 1310, 893, 780, 727, 668. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.61 (4H, уш с, 2NH₂), 8.27-8.23 (2H, м, H-6,9), 8.24 (1H, д, *J* = 1.9, H-2), 7.79-7.76 (2H, м, H-7,8), 7.51 (1H, д, *J* = 1.9, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 181.8 (C=O), 180.9 (C=O), 147.9 (CH), 147.4 (C), 143.0 (C), 135.6 (C), 134.6 (C), 134.3 (C), 132.4 (CH), 132.1 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 122.6 (C), 107.4 (CH), 106.2 (C), 104.3 (C). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₁N₂O₃ [M+H]⁺: 279.0764; найдено: 279.0805.

4,11-Диамино-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (62)



Соединение **62** получают из антрафурана **53** аналогично соединению **61**. Выход 60%, темно-коричневые кристаллы. Т. пл. 273-274 °С. УФ спектр, (EtOH) λ_{max}, (нм), lg (ε): 203 (4.80), 250 (4.61), 298 (4.79), 492 (4.05), 529 (4.34), 567 (4.35). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.27-8.23 (2H, м, H-6,9), 7.99 (2H, д, *J* = 7.5, Ph), 7.79-7.76 (2H, м, H-7,8), 7.84 (1H, с, H-3), 7.57 (2H, т, *J* = 7.5, Ph), 7.47 (1H, т, *J* = 7.5, Ph). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺: 355.1077; найдено: 355.1087.

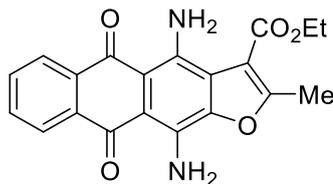
4,11-Диамино-2-*tert*-бутилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (63)



Соединение **63** получают из антрафурана **54** аналогично соединению **61**. Выход 71%, темно-коричневые кристаллы. Т. пл. 268-270 °С. УФ спектр, (EtOH) λ_{max}, (нм), lg

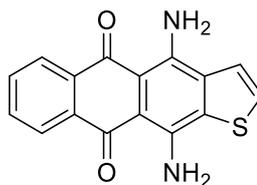
(ϵ): 227 (4.55), 264 (4.77), 493 (4.03), 525 (4.31), 563 (4.34). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.26-8.22 (2H, м, H-6,9), 7.79-7.76 (2H, м, H-7,8), 7.13 (1H, с, H-3), 1.39 (9H, с, *t*-Bu). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335.1390; найдено: 335.1404.

Этиловый эфир 4,11-диамино-2-метил-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (64)

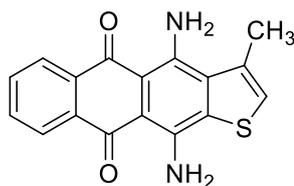


Соединение **64** получают из антрафурана **55** аналогично соединению **61**. Выход 47%, темно-коричневые кристаллы. Т. пл. 256-257 °С. УФ спектр, (EtOH) λ_{max} , (нм), lg (ϵ): 230 (4.51), 258 (4.79), 307 (4.05), 498 (4.06), 530 (4.35), 568 (4.38). ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3316 (N-H), 2925, 1699 (O-C=O), 1574 (C=O), 1440, 1297, 1117, 734. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.27-8.20 (2H, м, H-6,9); 7.80-7.77 (2H, м, H-7,8); 4.37 (2H, к, $J = 7.3$, OCH $_2$); 2.75 (3H, с, CH $_3$); 1.36 (3H, т, $J = 7.3$, CH $_3$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365.1132; найдено: 365.1146.

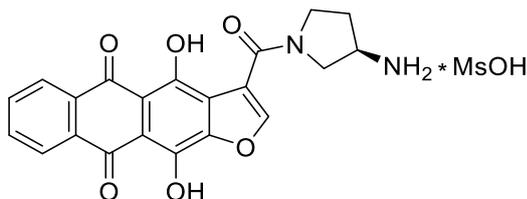
4,11-Диаминоантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (65)



Соединение **65** получают из антрафурана **56** аналогично соединению **61**. Выход 68%, темно-коричневые кристаллы. Т. пл. 279-281 °С (Т. пл. 278-280 °С) [152]. УФ спектр, (EtOH) λ_{max} , (нм), lg (ϵ): 233 (4.34), 262 (4.77), 505 (4.02), 535 (4.32), 575 (4.40). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.91 (4H, уш с, 2NH $_2$), 8.27-8.24 (2H, м, H-6,9), 8.09 (2H, с, H-2,3), 7.79-7.76 (2H, м, H-7,8). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 181.5 (C=O), 181.0 (C=O), 144.2 (C), 142.9 (C), 136.0 (C), 135.5 (C), 134.6 (C), 134.3 (C), 104.9 (C), 104.7 (C), 132.3 (CH), 132.2 (CH), 131.3 (CH), 125.8 (2CH), 124.2 (CH). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.0536; найдено 295.0548.

4,11-Диамино-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (66)

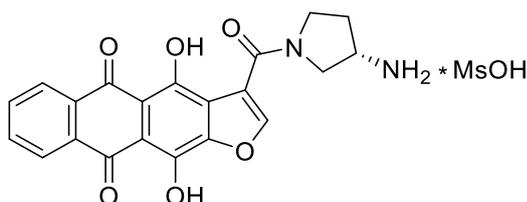
Соединение **66** получают из антрафурана **57** аналогично соединению **61**. Выход 61%, темно-коричневые кристаллы. Т. пл. 262-264 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.28-8.25 (2H, м, H-6,9), 7.82-7.79 (2H, м, H-7,8), 7.52 (1H, с, H-2), 2.64 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₃N₂O₂S [M+H]⁺: 309.0692; найдено: 309.0680.

(*R*)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (67)

Суспензию 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **39** (50 мг, 0.15 ммоль) и тетрабутиламмоний бромида (2.5 мг, 0.008 ммоль) в смеси бензола (10 мл) и SOCl₂ (0.1 мл, 1.4 ммоль) интенсивно перемешивают при кипении до полного растворения осадка, дополнительно выдерживают 5 мин, после чего концентрируют раствор в вакууме. Остаток растворяют в горячем хлористом метиле (5 мл) и прибавляют раствор (*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина (60 мг, 0.33 ммоль) и пиридина (0.1 мл) в хлористом метиле (2 мл). Реакционную массу кипятят 10 мин, разбавляют хлористым метилом (20 мл), промывают раствором (5%) соляной кислоты (2×10 мл), водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 10:1 → 5:1), полученный красный порошок растворяют в горячем хлороформе (2 мл) и прибавляют метансульфокислоту (20 мкл, 0.31 ммоль). Смесь перемешивают 12 ч и отфильтровывают красный осадок. Остаток растворяют в горячей воде (1 мл), осаждают продукт смесью ацетон-диэтиловый эфир (2:1), отфильтровывают продукт и сушат. Выход 41 мг (56%), красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30

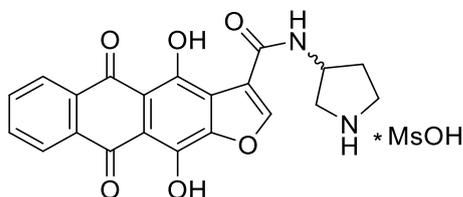
мин) $t_R = 16.8$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 14.82 (1H, уш с, OH); 13.87 (1H, уш с, OH); 8.61 (1H, с, H-2); 8.27-8.23 (2H, м, H-6,9); 7.97-7.93 (2H, м, H-7,8); 3.96-3.90 (1H, м, NCH₂); 3.87-3.79 (1H, м, NCH₂); 3.68-3.51 (3H, м, NCH₂, CH); 2.31 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.07-1.91 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1107.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (68)



Соединение **68** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 58%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 16.7$ мин, чистота 100%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.60 (1H, с, H-2); 8.31-8.26 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.96 (2H, м, H-7,8); 3.95-3.88 (1H, м, NCH₂); 3.87-3.79 (1H, м, NCH₂); 3.68-3.51 (3H, м, NCH₂, CH); 2.31 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.07-1.93 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1087.

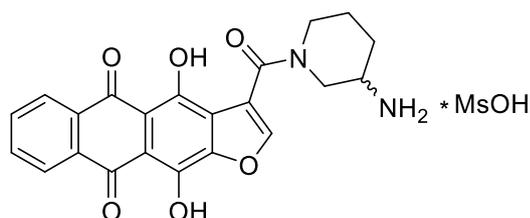
(R,S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (69)



Соединение **69** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и (*R,S*)-*трет*-бутил 3-амино-1-пирролидинкарбоксилата аналогично соединению **67**. Выход 46%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.8$ мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 14.34 (1H, уш с, OH); 13.60 (1H, уш с, OH); 9.01 (1H, д, $J = 6.0$,

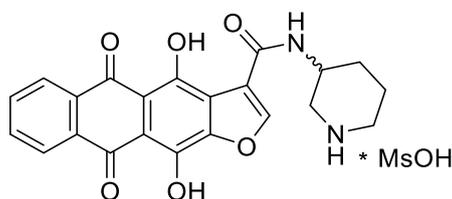
NH); 8.85 (2H, уш с, NH₂); 8.80 (1H, с, H-2); 8.26-8.22 (2H, м, H-6,9); 7.96-7.93 (2H, м, H-7,8); 4.61-4.51 (1H, м, CH); 3.57-3.46 (2H, м, CH₂); 3.41-3.25 (1H, м, CH₂); 3.25-3.16 (1H, м, CH₂); 2.32 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.32-2.18 (1H, м, *J* = 7.3, CH₂CH₂CH), 2.13-2.01 (1H, м, *J* = 8.4, CH₂CH₂CH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1103.

(*R,S*)-3-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (70)



Соединение **70** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и (*R,S*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамата аналогично соединению **67**. Выход 66%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 17.9 мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) основного конформера, δ, м. д., *J* (Гц): 13.98 (1H, с, OH); 13.66 (1H, с, OH); 8.55 (1H, с, H-2); 8.39-8.36 (2H, м, H-6,9); 8.05 (3H, уш с, NH₃); 7.96-7.92 (2H, м, H-7,8); 3.53-3.47 (1H, м, CH); 3.35-3.31 (2H, м, CH₂); 3.14-3.02 (2H, м, CH₂); 2.34 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.05-1.97 (1H, м, CH₂); 1.87-1.79 (1H, м, CH₂); 1.59-1.41 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238; найдено: 407.1243.

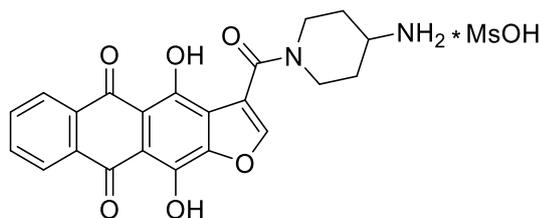
(*R,S*)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-*N*-(пиперидин-3-ил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (71)



Соединение **71** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и (*R,S*)-*трет*-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата аналогично соединению **67**. Выход 49%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 20.3 мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

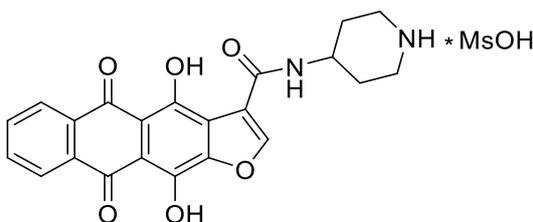
ДМСО-*d*₆), δ , м. д., J (Гц): 14.56 (1H, уш с, OH); 13.64 (1H, уш с, OH); 8.86 (1H, д, $J = 6.0$, NH); 8.82 (1H, с, H-2); 8.66 (2H, уш с, NH₂); 8.28-8.25 (2H, м, H-6,9); 8.02-7.99 (2H, м, H-7,8); 4.23-4.15 (1H, м, CH); 3.45-3.40 (1H, м, CH₂); 3.30-3.21 (1H, м, CH₂); 3.04-2.86 (2H, м, CH₂); 2.34 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.06-1.87 (2H, м, CH₂) 1.68-1.61 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238; найдено: 407.1235.

3-(4-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (72)



Соединение **72** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и *трет*-бутил пиперидин-4-ил-карбамата аналогично соединению **67**. Выход 58%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 16.5$ мин, чистота 95%. ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д., J (Гц): 13.95 (1H, с, OH); 13.66 (1H, уш с, OH); 8.57 (1H, с, H-2); 8.32-8.29 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.94 (2H, м, H-7,8); 7.91 (3H, уш с, NH₃); 4.68-4.59 (1H, м, NCH₂); 3.69-3.62 (1H, м, NCH₂); 3.39-3.33 (1H, м, CH); 3.17 (1H, т, $J = 12.0$, NCH₂); 2.91 (1H, т, $J = 12.0$, NCH₂); 2.33 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.07-2.01 (1H, м, CH₂); 1.84-1.77 (1H, д, $J = 11.5$, CH₂); 1.61-1.46 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238; найдено: 407.1224.

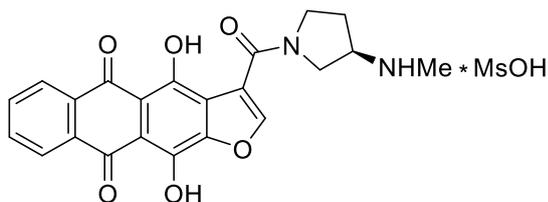
4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пиперидин-4-ил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (73)



Соединение **73** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата аналогично соединению **67**. Выход 42%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 →

60%, 30 мин) $t_R = 18.8$ мин, чистота 98%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 13.72 (2H, уш с, 2OH); 8.80 (1H, с, Н-2); 8.60-8.52 (2H, м, NH₂); 8.30-8.27 (2H, м, Н-6,9); 8.01-7.98 (2H, м, Н-7,8); 4.16-4.06 (1H, м, CH); 3.19-2.97 (3H, м, CH₂); 2.33 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.15-2.05 (3H, м, CH₂); 1.85-1.70 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238; найдено: 407.1229.

(*R,S*)-4,11-Дигидрокси-3-(3-(*N*-метиламино)пирролидин-1-карбонил)-антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (74)



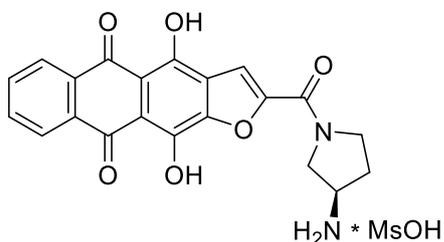
Соединение **74** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и (*R,S*)-3-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 51%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 16.5$ мин, чистота 95%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) основного конформера, δ , м. д., J (Гц): 14.00 (1H, с, OH); 13.67 (1H, с, OH); 8.77 (2H, уш с, NH₂CH₃); 8.62 (1H, с, Н-2); 8.29-8.26 (2H, м, Н-6,9); 7.98-7.95 (2H, м, Н-7,8); 3.92-3.87 (2H, м, CH₂); 3.79-3.72 (2H, м, CH₂); 3.69-3.59 (3H, м, CH₂, CH); 2.68 (3H, с, NH₂CH₃); 2.33 (3H, с, CH₃SO₃H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 184.9 (C=O); 184.0 (C=O); 160.2 (N-C=O); 155.1 (C); 149.2 (C); 147.7 (C); 147.2 (C); 134.6 (CH); 134.8 (C); 132.8 (C); 132.5 (C); 126.4 (CH); 126.3 (CH); 123.1 (C); 119.1 (C); 109.6 (C); 108.2 (C); 57.4 (CH); 49.4 (CH₂); 45.8 (CH₂); 39.7 (SCH₃); 31.3 (CH₃); 27.9 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238; найдено: 407.1221.

4,11-Дигидрокси-*N*-(4-метилпиперазин-1-ил)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (75)



Соединение **75** получают из 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**39**) и 1-амино-4-метилпиперазина аналогично соединению **67**. После кипячения реакцию массу подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=7, продукт экстрагируют теплым 1-бутанолом (2×20 мл), промывают водой (2×10 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол–НСО₂Н, 10:1:0 → 5:1.5:0.1), полученный красный порошок растворяют в горячем хлороформе (2 мл) и прибавляют метансульфокислоту (20 мкл, 0.31 ммоль). Смесь перемешивают 3 ч и отфильтровывают красный осадок. Выход 23%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 17.4$ мин, чистота 96%. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 14.08 (1Н, уш с, ОН); 13.63 (1Н, уш с, ОН); 9.97 (1Н, с, NH); 9.60 (1Н, уш с, NHCH₃); 8.76 (1Н, с, Н-2); 8.30-8.26 (2Н, м, Н-6,9); 8.00-7.97 (2Н, м, Н-7,8); 3.45-3.35 (4Н, м, 2CH₂); 3.26-3.11 (4Н, м, 2CH₂); 2.84 (3Н, с, CH₃); 2.31 (6Н, с, 2CH₃SO₃H). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₆ [M+H]⁺: 422.1347; найдено: 422.1352.

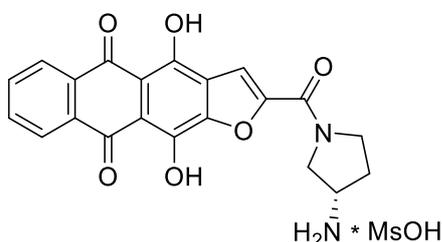
(R)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (76)



К раствору 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**38**, 0.10 г, 0.31 ммоль) и DIPEA (54 мкл, 0.31 ммоль) в ДМСО (5 мл) прибавляют (*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидин (60 мг, 0.33 ммоль), PyBOP (0.20 г, 0.38 ммоль) и перемешивают 1 ч. Реакционную массу выливают в раствор (5%) соляной кислоты (10 мл), продукт экстрагируют теплым этилацетатом (2×20 мл), промывают экстракт водой (2×15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH, 1:0→5:1). Полученный красный порошок растворяют в горячем хлороформе (2 мл) и прибавляют метансульфокислоту (30 мкл, 0.46 ммоль). Смесь перемешивают 6 ч и отфильтровывают красный осадок. Остаток растворяют в горячей воде (2 мл), осаждают продукт смесью

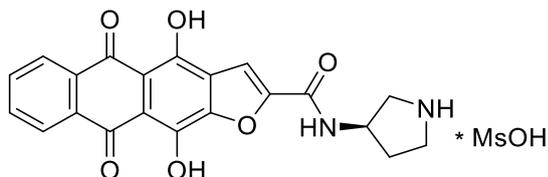
ацетон-диэтиловый эфир (2:1), отфильтровывают продукт и сушат. Выход 113 мг (75%), красные кристаллы. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 18.1$ мин, чистота 100%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.31-8.28 (2H, м, H-6,9); 7.98-7.96 (2H, м, H-7,8); 7.74 (1H, с, H-3); 4.21-4.16 (1H, м, NCH_2); 4.09-4.01 (1H, м, NCH_2); 3.98-3.94 (1H, м, NCH_2); 3.92-3.87 (1H, м, CH); 3.75-3.70 (1H, м, NCH_2); 2.29 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 2.10 (1H, уш с, CH_2); 2.05 (1H, уш с, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1081; найдено: 393.1103.

(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (77)



Соединение **77** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и (S)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 77%, красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 18.1$ мин, чистота 100%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.32-8.29 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.97 (2H, м, H-7,8); 7.75 (1H, с, H-3); 4.21-4.16 (1H, м, NCH_2); 4.08-4.01 (1H, м, NCH_2); 3.99-3.97 (1H, м, NCH_2); 3.92-3.87 (1H, м, CH); 3.77-3.73 (1H, м, NCH_2); 2.29 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 2.14 (1H, уш с, CH_2); 2.03 (1H, уш с, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1081; найдено: 393.1111.

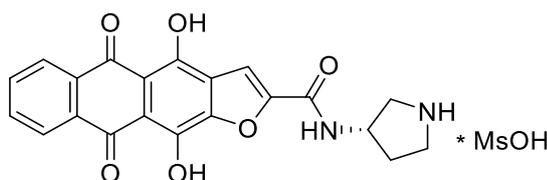
(R)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид метансульфонат (78)



Соединение **78** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и (R)-*трет*-бутил 3-амино-1-пирролидинкарбоксилата аналогично соединению **76**. Выход 72%, красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.7$

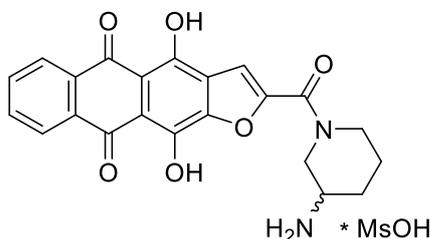
мин, чистота 99 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 9.13-9.10 (1H, м, NH); 8.32-8.28 (2H, м, H-6,9); 8.00-7.97 (2H, м, H-7,8); 7.86 (1H, с, H-3); 4.61-4.55 (1H, м, CH); 3.51-3.45 (1H, м, CH₂); 3.41-3.37 (1H, м, CH₂); 3.30-3.22 (2H, м, CH₂); 2.32 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.27-2.21 (1H, м, CH₂CH₂CH), 2.09-2.02 (1H, м, CH₂CH₂CH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081, найдено 393.1119.

(S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид метансульфонат (79)



Соединение **79** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и (*S*)-*трет*-бутил 3-амино-1-пирролидинкарбоксилата аналогично соединению **76**. Выход 75%, красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 20.0 мин, чистота 95 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 9.11 (1H, д, J = 6.0, NH); 8.29-8.27 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.96 (2H, м, H-7,8); 7.84 (1H, с, H-3); 4.60-4.55 (1H, м, CH); 3.50-3.45 (1H, м, CH₂); 3.42-3.38 (1H, м, CH₂); 3.28-3.22 (2H, м, CH₂); 2.31 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.28-2.22 (1H, м, CH₂CH₂CH), 2.11-2.05 (1H, м, CH₂CH₂CH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081, найдено 393.1097.

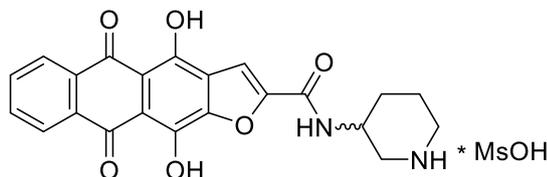
(R,S)-2-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (80)



Соединение **80** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и (*R,S*)-*трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамата аналогично соединению **76**. Выход 80%, красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 19.6 мин, чистота 95 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 13.95 (1H, с, OH); 13.60 (1H, с, OH); 8.29 (3H, уш с, NH₃); 8.24-8.22 (2H, м, H-6,9); 7.96-7.92 (2H, м, H-7,8); 7.65 (1H, с,

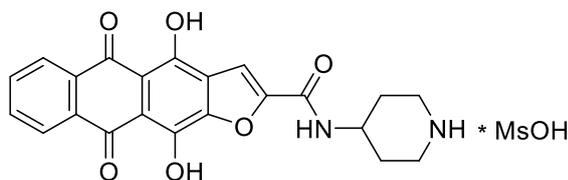
H-3); 4.29-4.26 (1H, м, CH); 4.04-3.94 (2H, м, CH₂); 3.40-3.31 (2H, м, CH₂); 2.32 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.09-2.06 (1H, м, CH₂), 1.89-1.86 (1H, м, CH₂); 1.75-1.60 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238, найдено 407.1215.

(R,S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пиперидин-3-ил)антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид метансульфонат (81)



Соединение **81** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и (*R,S*)-*трет*-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата аналогично соединению **76**. Выход 77%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 20.0 мин, чистота 99 %. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.87 (1H, уш с, OH); 13.62 (1H, с, OH); 8.99 (1H, д, *J* = 6.0, NH); 8.75 (2H, уш с, NH₂); 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.93-7.91 (2H, м, H-7,8); 7.79 (1H, с, H-3); 4.23-4.17 (1H, м, CH); 3.42-3.39 (1H, м, CH₂); 3.26-3.23 (1H, м, CH₂); 2.95-2.84 (2H, м, CH₂); 2.34 (3H, с, CH₃SO₃H); 1.98-1.92 (2H, м, CH₂), 1.75-1.67 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238, найдено 407.1243.

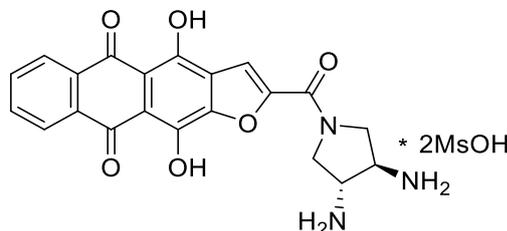
4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пиперидин-4-ил)антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид метансульфонат (82)



Соединение **82** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата аналогично соединению **76**. Выход 78%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 20.5 мин, чистота 96 %. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.87 (2H, уш с, 2OH); 9.00 (1H, д, *J* = 5.6, NH); 8.33-8.29 (2H, м, H-6,9); 8.01-7.98 (2H, м, H-7,8); 7.90 (1H, с, H-3); 4.15-4.08 (2H, м, CH); 3.08-3.02 (3H, м, 2CH₂); 2.31 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.04-

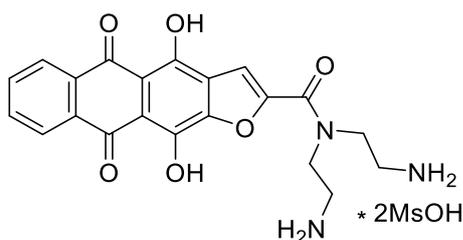
1.98 (3H, м, 2CH₂); 1.82-1.77 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238, найдено 407.1260.

2-((3R,4R)-3,4-Диаминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион диметансульфонат (83)



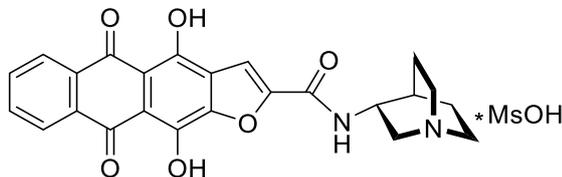
Соединение **83** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и (3*R*,4*R*)-3,4-(*N,N'*-ди-Вос-диамино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 72%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 11.5 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.66 (1H, с, OH); 13.48 (1H, с, OH); 8.51 (6H, уш с, 2NH₃); 8.04-8.00 (2H, м, H-6,9); 7.84-7.81 (2H, м, H-7,8); 7.59 (1H, с, H-3); 4.50-4.46 (1H, м, CH); 4.16-4.08 (4H, м, 2CH₂); 3.85-3.81 (1H, м, CH); 2.45 (6H, с, 2CH₃SO₃H). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈N₃O₆ [M+H]⁺: 408.1190, найдено 408.1190.

***N,N*-Бис(2-аминоэтил)-4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид диметансульфонат (84)**



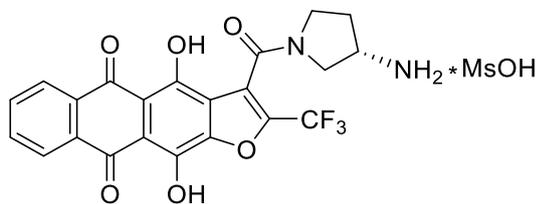
Соединение **84** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **38** и бис(2-*N*-Вос-аминоэтил)амина аналогично соединению **76**. Выход 70%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 9.6 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.97 (1H, с, OH); 13.60 (1H, с, OH); 8.22-8.20 (2H, м, H-6,9); 7.94-7.90 (8H, м, H-7,8, 2NH₃); 7.68 (1H, с, H-3); 3.85-3.75 (4H, м, 2CH₂); 3.19-3.12 (4H, м, 2CH₂); 2.39 (6H, с, 2CH₃SO₃H). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₂₀N₃O₆ [M+H]⁺: 410.1347, найдено 410.1362.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(хиноклидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (85)



К раствору 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**38**, 0.10 г, 0.31 ммоль) и DIPEA (0.12 мл, 0.71 ммоль) в ДМСО (5.0 мл) прибавляют 3-аминохиноклидин гидрохлорид (80 мг, 0.40 ммоль), PyBOP (0.20 г, 0.38 ммоль) и перемешивают 1 ч. Реакционную массу разбавляют смесью ацетона и диэтилового эфира (1:1, 10 мл) и отфильтровывают выпавший осадок. Остаток растворяют в горячей воде (2 мл) и прибавляют метансульфокислоту (30 мкл, 0.46 ммоль), осаждают продукт смесью ацетона и диэтилового эфира (2:1) и отфильтровывают осадок. Выход 101 мг (65%), красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 21.7 мин, чистота 95 %. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 9.11 (1H, уш с, NH); 8.31-8.29 (2H, м, H-6,9); 8.00-7.98 (2H, м, H-7,8); 7.94 (1H, с, H-3); 4.36 (1H, м, NCH); 3.71 (1H, т, $J = 11.4$, $(\text{CH}_2)_3\text{N}$); 3.30-3.25 (5H, м, $(\text{CH}_2)_3\text{N}$); 2.31 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 2.24-2.21 (1H, м, CH); 2.13-2.08 (1H, м, CH_2); 1.95-1.91 (2H, м, CH_2); 1.78-1.72 (1H, м, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 433.1394, найдено 433.1372.

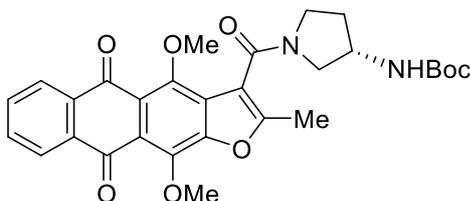
(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-трифторметилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (86)



Соединение **86** получают из 4,11-дигидрокси-2-трифторметилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **37** и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 56%, красный порошок. Т. пл. >260°С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 21.2 мин, чистота 100%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

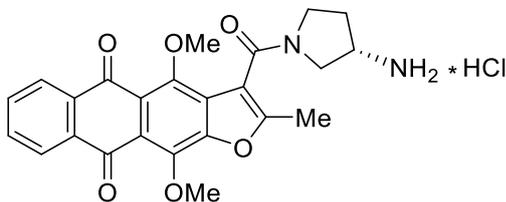
ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 13.81 (1H, с, OH); 13.39 (1H, с, OH); 8.35-8.30 (2H, м, H-6,9); 8.11 (3H, уш с, NH₃); 8.04-8.00 (2H, м, H-7,8); 3.95-3.92 (1H, м, NCH₂); 3.85-3.75 (1H, м, NCH₂); 3.68-3.64 (1H, м, CH); 3.57-3.51 (2H, м, NCH₂); 2.29 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.02-1.91 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 461.0955; найдено: 461.1015.

трет-Бутил (S)-(1-(2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамат (87)



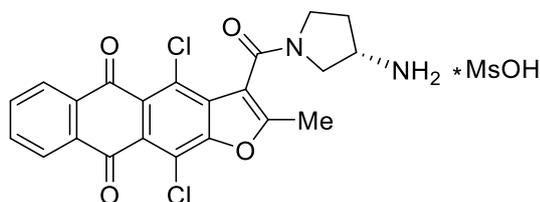
К раствору 4,11-диметокси-2-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**34**, 113 мг, 0.31 ммоль) и DIPEA (54 мкл, 0.31 ммоль) в ДМСО (5 мл) прибавляют (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидин (60 мг, 0.33 ммоль), PyBOP (0.20 г, 0.38 ммоль) и перемешивают 1 ч. Реакционную массу выливают в раствор (5%) соляной кислоты, экстрагируют продукт теплым этилацетатом (2×20 мл), промывают экстракт водой (2×15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH, 1:0→5:1) и пересаждают продукт из хлористого метилена гексаном. Выход 124 мг (75%), желтые кристаллы. Т. пл. 195-198 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 8.23-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.75-7.73 (2H, м, H-7,8); 5.19 (1H, д, J = 6.0, NH); 4.27 (3H, с, OCH₃); 4.21-4.15 (1H, м, NCH₂CH₂); 3.99 (3H, с, OCH₃); 3.88-3.83 (1H, м, NCH₂CH₂); 3.72-3.67 (1H, м, CH); 3.55-3.49 (1H, м, NCH₂CH₂); 3.26-3.20 (1H, м, NCH₂CH); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.29-2.23 (1H, м, CH₂CH₂CH); 1.89-1.83 (1H, м, CH₂CH₂CH); 1.41 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 182.9 (C=O); 182.6 (C=O); 162.7 (N-C=O); 157.8 (C); 155.3 (O-C=O); 149.5 (C); 143.7 (C); 134.6 (C); 134.2 (C); 133.5 (CH); 133.4 (C); 133.4 (CH); 128.1 (C); 126.5 (2CH); 122.5 (C); 122.3 (C); 114.4 (C); 79.9 (C(CH₃)₃); 63.0 (OCH₃); 62.0 (OCH₃); 53.7 (NCH₂CH); 50.2 (CHNH); 45.7 (NCH₂CH₂); 31.8 (CH₂CH₂CH); 28.3 (C(CH₃)₃); 13.2 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₁N₂O₈ [M+H]⁺: 535.2075, найдено 535.2113.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-3-метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион гидрохлорид (88)



К раствору антрафурана **87** (0.10 г, 0.2 ммоль) в горячем хлороформе (10 мл) прибавляют раствор HCl в Et₂O (2 мл, 10 мас. %) и перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Смесь концентрируют в вакууме, остаток растворяют в воде (1 мл) и осаждают смесью ацетон-диэтиловый эфир (3:1). Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и эфиром и сушат в вакууме. Выход 87 мг (92%), желтые кристаллы. Т. пл. 225-228 °С (разл.). ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 20 мин) $t_R = 12.8$ мин, чистота 95 %. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.41 (3H, уш с, NH₃); 8.09-8.07 (2H, м, 6,9-H); 7.86-7.84 (2H, м, 7,8-H); 4.08 (3H, с, OCH₃); 3.80 (3H, с, OCH₃); 3.85-3.80 (1H, м, NCH₂CH₂); 3.78-3.72 (1H, м, NCH₂CH₂); 3.69-3.66 (1H, м, CH); 3.59-3.51 (2H, м, NCH₂); 2.56 (3H, с, CH₃); 2.21-2.17 (1H, м, CH₂CH₂CH); 2.01-1.95 (1H, м, CH₂CH₂CH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₃N₂O₆ [M+H]⁺: 435.1551, найдено 435.1542.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-2-метил-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (89)



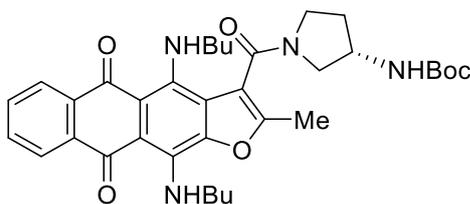
Метод А. Соединение **89** получают из 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**43**) и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 39%, оранжевые кристаллы.

Метод Б. Соединение **72** получают из 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**43**) и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 63%, оранжевые кристаллы. Т. пл. 235-237 °С.

ВЭЖХ (градиент В 10 → 50%, 20 мин) $t_R = 17.7$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.10-8.07 (2H, м, H-6,9); 7.89-7.87 (2H, м, H-7,8); 3.97-3.90 (1H, м, NCHHCH_2); 3.83-3.80 (1H, м, NCHHCH_2); 3.64-3.61 (3H, м, NCH_2 , CH); 2.58 (3H, с, CH_3); 2.32 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 2.22-2.19 (1H, м, CH_2CHHCH); 1.98-1.95 (1H, м, CH_2CHHCH). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443.0560; найдено: 443.0581.

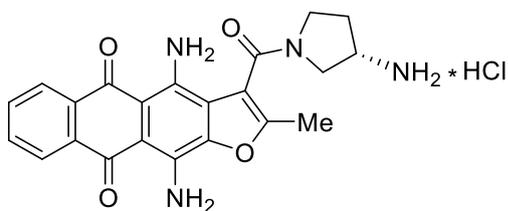
трет-Бутил

(S)-(1-(4,11-бис(бутиламино)-2-метил-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамат (90)



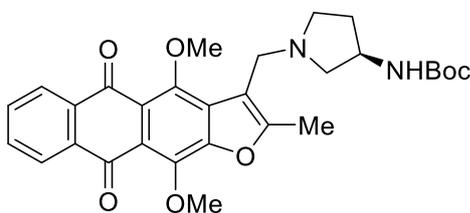
Раствор 4,11-диметоксиантрафурана **87** (0.11 г, 0.2 ммоль) и *n*-бутиламина (1.0 мл, 9.53 ммоль) в диоксане (3 мл) кипятят 2 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают водным раствором (5%) соляной кислоты (2×10 мл), водой (2×10 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ-метанол, 10:0→9:1). Выход 89 мг (72%), фиолетовые кристаллы. Т. пл. 105-107 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): δ 11.47-11.42 (1H, м, NHCH_2); 10.41 (1H, уш с, NHCH_2); 8.33-8.30 (2H, м, H-6,9); 7.68-7.65 (2H, м, H-7,8); 5.67 (1H, д, $J = 5.8$, NH); 3.91-3.85 (3H, м, CH_2 , NCH_2); 3.73-3.68 (2H, м, CH, NCH_2); 3.26-3.20 (4H, м, CH_2 , NCH_2); 2.55 (3H, с, CH_3); 2.20-2.15 (1H, м, CH_2); 2.07-2.02 (1H, м, CH_2); 1.80-1.72 (2H, м, CH_2); 1.59-1.50 (4H, м, 2CH_2); 1.42 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.36-1.30 (2H, м, CH_2); 0.99 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 0.86 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 617.3334, найдено 617.3343.

(S)-4,11-Диамино-3-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион гидрохлорид (91)



К раствору антрафурана **90** (0.12 г, 0.20 ммоль) в ДМСО (5 мл) прибавляют водный раствор *n*-Bu₄NOH (20 мас. %, 1.0 мл, 0.77 ммоль) и перемешивают 20 мин при комнатной температуре. Смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают водным раствором (5%) соляной кислоты (2×10 мл), водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ-метанол, 10:0→7:1). Полученное *N*-Вос-производное растворяют в хлороформе (10 мл), прибавляют раствор HCl в Et₂O (1 мл, 10 мас. %) и перемешивают 12 ч при комнатной температуре. Смесь концентрируют в вакууме, остаток растворяют в теплой воде (1 мл) и осаждают смесью ацетон-диэтиловый эфир (3:1). Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и эфиром и сушат в вакууме. Выход 49 мг (55%), коричневые кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 14.0 мин, чистота 95 %. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.25-8.22 (2H, м, H-6,9); 8.12 (2H, уш с, NH₂); 8.02 (2H, уш с, NH₂); 7.79-7.77 (2H, м, H-7,8); 3.96-3.86 (1H, м, NCH₂); 3.78-3.72 (1H, м, NCH₂); 3.67-3.62 (1H, м, NCH₂); 3.61-3.61 (1H, м, CH); 3.49-3.45 (1H, м, NCH₂); 2.59 (3H, с, CH₃); 2.36 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.30-2.19 (1H, м, CH₂); 2.07-1.96 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺: 405.1557, найдено 405.1550.

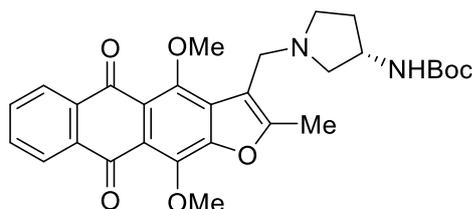
(*R*)-3-(((*трет*-Бутоксикарбониламино)пирролидин)метил)-2-метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (92**)**



К раствору соединения **42** (0.12 г, 0.34 ммоль) в дихлорэтано (14 мл) прибавляют (*R*)-3-((*трет*-бутоксикарбониламино)-пирролидин) (96 мг, 0.51 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0.15 г, 0.68 ммоль) и перемешивают 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (10 мл), продукт экстрагируют

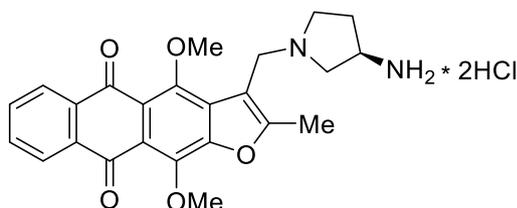
хлористым метиленом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент – EtOAc, затем CHCl₃-MeOH 10:0→6:1) и перекристаллизовывают продукт из смеси PhMe-петролейный эфир, 3:1. Выход 0.12 г (70%), желтые кристаллы. Т. пл. 139-141 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.21-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.72-7.70 (2H, м, H-7,8); 4.84-4.80 (1H, м, NH); 4.22 (3H, с, OCH₃); 4.20-4.16 (1H, м, CH); 4.03 (3H, с, OCH₃); 3.84 (2H, дд, *J*²= 13.0, *J*³= 10.0, CH₂); 2.90-2.86 (1H, м, NCHHCH); 2.76-2.72 (1H, м, NCHHCH); 2.63-2.58 (2H, м, NCH₂CH₂); 2.53 (3H, с, CH₃); 2.50-2.46 (1H, м, CH₂CHHCH); 2.29-2.21 (1H, м, CH₂CHHCH); 1.39 (9H, с, C(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₃N₂O₇ [M+H]⁺: 521.2282; найдено: 521.2326.

(*S*)-3-(((*трет*-Бутоксикарбониламино)пирролидин)метил)-2-метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (93)



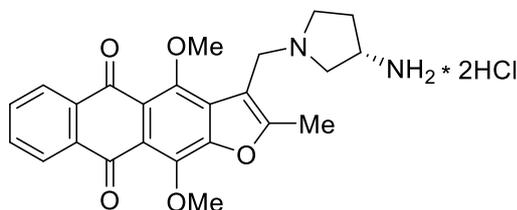
Соединение **93** получено из карбальдегида **42** и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **92**. Выход 0.10 г (56%), желтые кристаллы. Т. пл. 140-141 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.21-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.71-7.69 (2H, м, H-7,8); 4.74-4.72 (1H, м, NH); 4.21 (3H, с, OCH₃); 4.16-4.11 (1H, м, CH); 4.03 (3H, с, OCH₃); 3.80 (2H, дд, *J*² = 13.0, *J*³ = 10.0 CH₂); 2.85-2.80 (1H, м, NCHHCH); 2.72-2.68 (1H, м, NCHHCH); 2.57-2.53 (2H, м, NCH₂CH₂); 2.51 (3H, с, CH₃); 2.46-2.40 (1H, м, CH₂CHHCH); 2.29-2.20 (1H, м, CH₂CHHCH); 1.38 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.0 (2C=O); 157.2 (C); 155.3 (O-C=O); 155.3 (C); 150.3 (C); 143.3 (C); 134.6 (C); 133.3 (2CH, C); 130.3 (C); 126.6 (CH); 126.4 (CH); 121.9 (C); 121.6 (C); 114.0 (C); 79.3 (C); 62.5 (OCH₃); 61.9 (OCH₃); 60.7 (CH₂); 52.5 (CH₂); 49.8 (CH); 48.0 (CH₂); 32.6 (CH₂), 28.4 (3CH₃); 12.6 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₃N₂O₇ [M+H]⁺: 521.2282; найдено: 521.2306.

(*R*)-3-((3-Аминопирролидин)метил)-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (94)



Раствор антрафурана **92** (0.10 г, 0.19 ммоль) кипятят в смеси раствора НВг в АсОН (33 мас. %, 1 мл) и ТФУ (5 мл) 5 ч, после чего концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в теплой воде (10 мл), прибавляют ТГФ (10 мл), Wos_2O (63 мг, 0.29 ммоль) и NaHCO_3 (32 мг, 0.39 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Вос-производное экстрагируют этилацетатом (2×15 мл), экстракт промывают водой (2×15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (элюент $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 10:0→8:1). Вос-производное растворяют в CHCl_3 (5 мл), прибавляют раствор HCl в метаноле (1 мл, 15 мас. %) и перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Полученный осадок отфильтровывают, переосаждают продукт из теплой воды ацетоном, промывают ацетоном и сушат. Выход 60 мг (41%), красный порошок. Т. пл. 226-228 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 12.2$ мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O), δ , м. д., J , (Гц): 7.63 (1H, д, $J = 7.5$, H-9); 7.55 (1H, д, $J = 7.5$, H-6); 7.51 (1H, т, $J = 7.5$, H-8); 7.50 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 4.31 (2H, с, CH_2N); 4.24-4.21 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.85-3.80 (1H, м, NCHHCH); 3.66-3.62 (1H, м, NCHHCH); 3.60-3.59 (1H, м, NCHHCH_2); 3.49-3.46 (1H, м, NCHHCH_2); 2.68-2.61 (1H, м, CH_2CHHCH); 2.35 (3H, с, CH_3); 2.27-2.20 (1H, м, CH_2CHHCH). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1445; найдено: 393.1420.

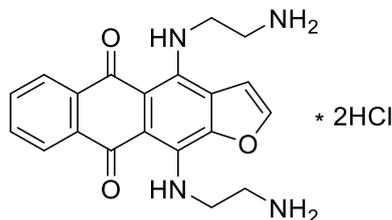
(S)-3-((3-Аминопирролидин)метил)-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (95)



Соединение **95** получают из антрафурандиона **93** аналогично соединению **94**. Выход 25%, красный порошок. Т. пл. 225-227 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 12.2$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O), δ , м. д., J , (Гц): 7.65 (1H, д, $J = 7.5$, H-9); 7.57 (1H, д, $J = 7.5$, H-6); 7.50 (1H, т, $J = 7.5$, H-8); 7.48 (1H, т, $J = 7.5$, H-7); 4.28 (2H, с, CH_2N); 4.24-4.19 (1H, м, CH_2CHCH_2); 3.85-3.78 (1H, м, NCHHCH); 3.64-3.61

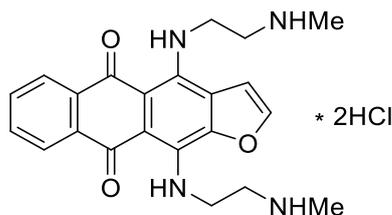
(1H, м, NCHNCH); 3.59-3.57 (1H, м, NCHNCH₂); 3.46-3.42 (1H, м, NCHNCH₂); 2.67-2.60 (1H, м, CH₂CHNCH); 2.34 (3H, с, CH₃); 2.25-2.19 (1H, м, CH₂CHNCH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 393.1445; найдено: 393.1422.

4,11-Ди(2-аминоэтиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (96)



К раствору антрафурандиона **46** (0.12 г, 0.40 ммоль) в ТГФ (5 мл) прибавляют этилендиамин (1.2 мл, 20 ммоль) и выдерживают реакционную смесь 2-3 ч при 50 °С. После завершения реакции (контролируют методом ТСХ) реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют избыток амина раствором (1%) соляной кислоты до pH=8, насыщают NaCl и экстрагируют продукт теплым *n*-бутанолом (3×25 мл). Экстракт дважды промывают насыщенным раствором NaCl, водой (2×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH-NH₄OH, 10:2:0→10:4:1). Очищенный продукт растворяют в теплом растворе соляной кислоты (5%, 1 мл), осаждают ацетоном и отфильтровывают осадок. Выход 98 мг (68%), темно-синие кристаллы гидрохлорида **96**. Т. пл. 250-252 °С (разл.). ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) *t_R* = 11.7 мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.39 (1H, т, *J* = 4.8, NH); 11.83 (1H, т, *J* = 5.0, NH); 8.23-8.19 (2H, м, H-6,9); 8.20 (1H, д, *J* = 2.2, H-2); 7.74-7.71 (2H, м, H-7,8); 7.41 (1H, д, *J* = 2.2, H-3); 3.85 (2H, дд, *J*¹ = 4.8, *J*² = 5.8, HNCH₂); 3.69 (2H, дд, *J*¹ = 5.0, *J*² = 5.5, HNCH₂); 2.91-2.87 (4H, м, CH₂NH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₂₁N₄O₃ [M+H]⁺: 365.1614; найдено: 365.1601.

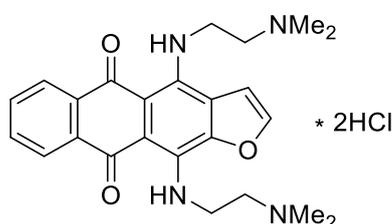
4,11-Ди(2-(метиламино)этиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (97)



Соединение **97** получают из антрафурандиона **46** и *N*-метилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 70%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 288-290 °С

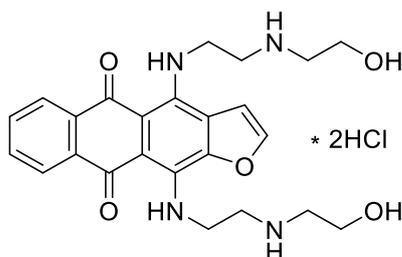
(разл.). УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 260 (4.62); 515 перегиб (3.84); 551 (4.14); 595 (4.30). ВЭЖХ (градиент В 10 \rightarrow 60%, 30 мин) t_R = 12.2 мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.38 (1H, т, J = 5.0, NH); 11.86 (1H, т, J = 5.6, NH); 8.37-8.35 (2H, м, H-6,9); 7.69 (1H, д, J = 2.1, H-2); 7.68-7.65 (2H, м, H-7,8); 7.18 (1H, д, J = 2.1, H-3); 4.09 (2H, дд, J^1 = 5.6, J^2 = 6.1, HNCH_2); 3.86 (2H, дд, J^1 = 5.0, J^2 = 6.0, HNCH_2); 3.06 (2H, т, J = 6.1, CH_2N); 3.01 (2H, т, J = 6.0, CH_2N); 2.56 (6H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1927; найдено: 393.1921.

4,11-Ди(2-(диметиламино)этиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (98)



Соединение **98** получают из антрафурандиона **46** и *N,N*-диметилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 75%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 265-267 °С (разл.). ВЭЖХ (градиент В 10 \rightarrow 60%, 30 мин) t_R = 12.8 мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.33 (1H, т, J = 5.0, NH); 11.79 (1H, т, J = 5.6, NH); 8.41-8.38 (2H, м, H-6,9); 7.74 (1H, д, J = 2.2, H-2); 7.63-7.69 (2H, м, H-7,8); 7.27 (1H, д, J = 2.2, H-3); 4.09 (1H, дд, J^1 = 5.6, J^2 = 6.8, HNCH_2); 3.86 (1H, дд, J^1 = 5.0, J^2 = 6.5, HNCH_2); 2.77 (2H, т, J = 6.8, CH_2N); 2.74 (2H, т, J = 6.5, CH_2N); 2.40 (12H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.2127; найдено: 421.2129.

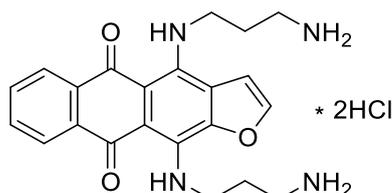
4,11-Ди(2-(2-гидроксиэтиламино)этиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (99)



Соединение **82** получают из антрафурандиона **50** и *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 60%, темно-синие

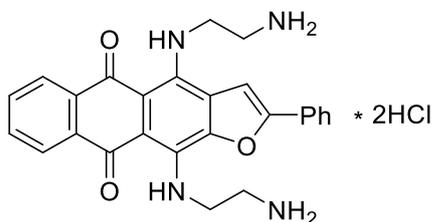
кристаллы. Т. пл. 304-306 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 11.9$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O), δ , м. д., J (Гц): 8.05-8.01 (2H, м, H-6,9); 7.56 (1H, д, $J = 2.0$, H-2); 7.50-7.47 (2H, м, H-7,8); 6.92 (1H, д, $J = 2.0$, H-3); 3.93 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2OH); 3.82 (4H, т, $J = 5.2$, 2HNCH_2); 3.71 (2H, т, $J = 6.0$, CH_2OH); 3.08-3.03 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$); 2.96-2.92 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.2128; найдено: 453.2107.

4,11-Ди((3-аминопропил)амино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (100).



Соединение **100** получают из антрафурандиона **46** и 1,3-диаминопропана аналогично соединению **96**. Выход 68%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 261-262 °С (разл.). ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 11.1$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.33 (1H, т, $J = 4.6$, NH); 11.76 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 8.33 (1H, д, $J = 2.0$, H-2); 8.25-8.21 (2H, м, H-6,9); 8.17 (3H, уш с, NH_3), 8.09 (3H, уш с, NH_3), 7.76-7.74 (2H, м, 7,8-H); 7.61 (1H, д, 1H, $J = 2.0$, 2-H); 4.94 (2H, дд $J^1 = 5.6$, $J^2 = 6.2$, NCH_2); 3.95 (2H, дд $J^1 = 5.1$, $J^2 = 6.0$, NCH_2); 3.01 (2H, дд $J^1 = 5.6$, $J^2 = 6.2$, CH_2N); 2.97 (2H, дд $J^1 = 5.1$, $J^2 = 6.0$, CH_2N); 2.10-1.97 (4H, м, 2CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1921; найдено: 393.1927.

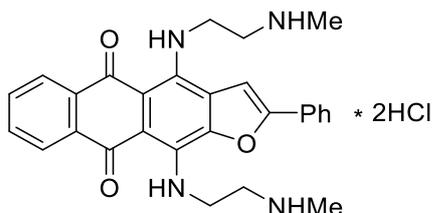
4,11-Ди((2-аминоэтил)амино)-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (101)



Соединение **101** получают из антрафурандиона **26** и этилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 71%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >300 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 10.7$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMFSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.21 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 11.56 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 8.45 (3H, уш с, NH_3);

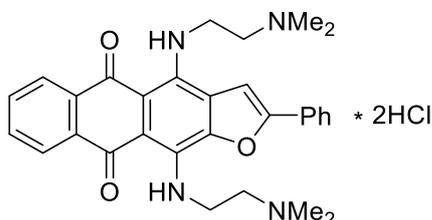
8.29 (3H, уш с, NH₃); 8.21-8.19 (2H, м, H-6,9); 8.11 (2H, д, $J = 7.5$, H^{Ph}); 8.03 (1H, с, H-3); 7.72-7.69 (2H, м, H-7,8); 7.55-7.52 (2H, м, H^{Ph}); 7.49-7.45 (2H, м, H^{Ph}); 4.24-4.19 (2H, м, CH₂); 4.16-4.11 (2H, м, CH₂); 3.31-3.27 (2H, м, CH₂); 3.22-3.17 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₂₅N₄O₃ [M+H]⁺: 441.1921, найдено 441.1899.

4,11-Ди(2-(метиламино)этиламино)-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (102)



Соединение **102** получают из антрафурандиона **26** и *N*-метилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 68%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 50%, 20 мин) $t_R = 11.4$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., J (Гц): 12.22 (1H, т, $J = 5.4$, NH); 11.62 (1H, т, $J = 6.0$, NH); 9.30 (2H, уш с, NH₂Me); 9.04 (2H, уш с, NH₂Me); 8.30-8.26 (2H, м, H-6,9); 8.16 (2H, д, $J = 7.0$, H^{Ph}); 8.13 (1H, с, H-3); 7.82-7.79 (2H, м, H-7,8); 7.57 (2H, т, $J = 7.0$, H^{Ph}); 7.52 (1H, д, $J = 7.2$, H^{Ph}); 4.31 (2H, дд, $J^1 = 6.0$, $J^2 = 6.5$, HNCH₂); 4.23 (2H, дд, $J^1 = 6.0$, $J^2 = 7.2$, HNCH₂); 3.31-3.21 (4H, м, CH₂N); 2.65 (6H, с, 2CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₉N₄O₃ [M+H]⁺: 469.2234; найдено: 469.2234.

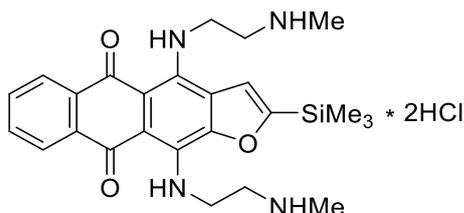
4,11-Ди(2-(диметиламино)этиламино)-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (103)



Соединение **103** получают из антрафурандиона **26** и *N,N*-диметилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 75%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >300 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 12.1$ мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., J (Гц): 12.21 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 11.62 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 10.61 (1H, уш с, NH(CH₃)₂); 10.12 (1H, уш с, NH(CH₃)₂); 8.32-8.28 (2H, м, H-6,9); 8.14 (2H, д, $J = 7.2$,

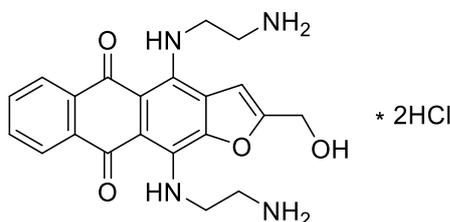
H^{Ph}); 8.11 (1H, с, H-3); 7.84-7.81 (2H, м, H-7,8); 7.61-7.58 (2H, м, H^{Ph}); 7.55-7.51 (2H, м, H^{Ph}); 4.45-4.40 (2H, м, CH₂); 4.32-4.28 (2H, м, CH₂); 3.62-4.58 (2H, м, CH₂); 3.53-4.49 (2H, м, CH₂); 2.90 (12H, с, 2N(CH₃)₂). HRMS (ESI) вычислено для C₃₀H₃₃N₄O₃ [M+H]⁺: 497.2547, найдено 497.2554.

4,11-Ди(2-(метиламино)этиламино)-2-(триметилсилил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (104)



Соединение **104** получают из антрафурандиона **29** и *N*-метилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 73%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >300 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 25 мин) *t*_R = 11.1 мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.44 (1H, т, *J* = 4.2, NH); 11.83 (1H, т, *J* = 5.3, NH); 8.26-8.21 (2H, м, H-6,9); 7.72-7.70 (2H, м, H-7,8); 7.66 (1H, с, H-3); 4.01-3.95 (2H, м, CH₂); 3.85-3.81 (2H, м, CH₂); 2.89-2.83 (4H, м, 2CH₂); 2.38 (3H, с, NHCH₃); 2.36 (3H, с, NHCH₃); 0.39 (9H, с, Si(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₃₃N₄O₃Si [M+H]⁺: 465.2316, найдено 465.2297.

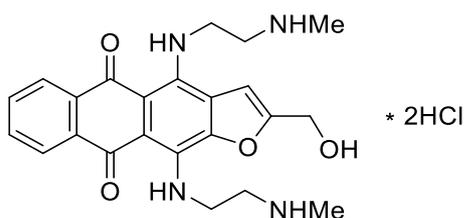
4,11-Ди((2-аминоэтил)амино)-2-(гидроксиметил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (105)



Соединение **105** получают из антрафурандиона **27** и этилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 65%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >300 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 20%, 5 мин; 20 → 60%, 25 мин) *t*_R = 15.6 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.15 (1H, т, *J* = 5.9, NH); 11.54 (1H, т, *J* = 6.4 Hz, NH); 8.32 (3H, уш с, NH₃); 8.26-8.23 (5H, м, H-6,9, NH₃); 7.80-7.78 (2H, м, H-7,8); 7.44 (1H, с, H-3); 5.90 (1H, уш с, OH); 4.68 (2H, с, CH₂OH); 4.14-4.10 (2H, м, CH₂); 4.04-3.99 (2H, м,

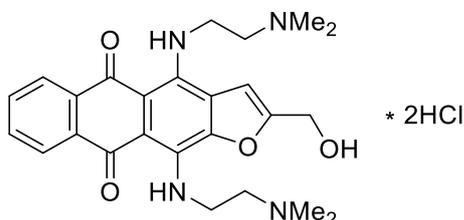
CH₂); 3.20-3.16 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 180.7 (C=O); 180.0 (C=O); 160.8 (C); 160.8 (C); 147.5 (C); 144.3 (C); 136.6 (C); 134.1 (C); 133.8 (C); 132.4 (CH); 132.2 (CH); 125.8 (CH); 125.6 (CH); 122.3 (C); 107.5 (C); 105.9 (CH); 55.6 (CH₂OH); 42.3 (CH₂); 41.8 (CH₂); 39.9 (CH₂); 38.8 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₂₃N₄O₄ [M+H]⁺: 395.1714, найдено 395.1722.

2-(Гидроксиметил)-4,11-ди(2-(метиламино)этиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (106)



Соединение **106** получают из антрафурандиона **27** и *N*-метилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 67%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >300 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t*_R = 16.1 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.13 (1H, т, *J* = 5.8, NH); 11.53 (1H, т, *J* = 6.2, NH); 9.13 (2H, уш с, NH₂CH₃); 9.02 (2H, уш с, NH₂CH₃); 8.28-8.24 (2H, м, H-6,9); 7.82-7.79 (2H, м, H-7,8); 7.47 (1H, с, H-3); 4.68 (2H, с, CH₂OH); 4.20-4.15 (2H, м, CH₂); 4.10-4.05 (2H, м, CH₂); 3.30-3.26 (4H, м, 2CH₂); 2.64-2.60 (6H, м, 2NH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₇N₄O₄ [M+H]⁺: 423.2027, найдено 423.2014.

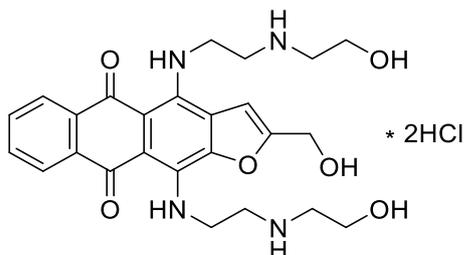
2-(Гидроксиметил)-4,11-ди(2-(диметиламино)этиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (107)



Соединение **107** получают из антрафурандиона **27** и *N,N*-диметилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 69%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >300 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t*_R = 17.0 мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.09 (1H, т, *J* = 5.5, NH); 11.49 (1H, т, *J* = 6.6, NH); 11.06 (1H, уш с, NH(CH₃)₂); 10.77 (1H, уш с, NH(CH₃)₂); 8.25-8.21 (2H, м, H-6,9); 7.80-7.78 (2H, м,

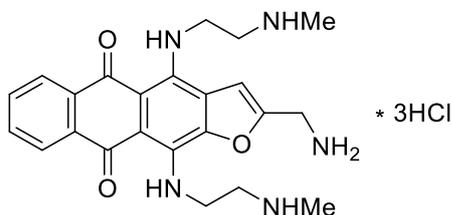
H-7,8); 7.53 (1H, с, H-3); 4.68 (2H, с, CH₂OH); 4.29-4.24 (2H, м, CH₂); 4.19-4.14 (2H, м, CH₂); 3.47-3.42 (4H, м, 2CH₂); 2.86 (12H, с, 2NH(CH₃)₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₃₁N₄O₄ [M+H]⁺: 451.2340, найдено 451.2335.

2-(Гидроксиметил)-4,11-ди(2-(2-гидроксиэтиламино)этиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (108)



Соединение **108** получают из антрафурандиона **27** и *N*-(2-гидроксиэтил)этилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 65%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >300 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 15.8 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.16 (1H, т, *J* = 5.4, NH); 11.55 (1H, т, *J* = 6.4, NH); 9.20 (1H, уш с, NH₂); 9.07 (1H, уш с, NH₂); 8.26-8.22 (2H, м, H-6,9); 7.81-7.79 (2H, м, H-7,8); 7.47 (1H, с, H-3); 5.89 (1H, уш с, OH); 5.36 (1H, уш с, OH); 5.34 (1H, уш с, OH); 4.68 (2H, с, CH₂OH); 4.21-4.18 (2H, м, CH₂); 4.12-4.09 (2H, м, CH₂); 3.72-3.69 (4H, м, 2CH₂); 3.34-3.30 (4H, м, 2CH₂); 3.12-3.09 (4H, м, 2CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₃₁N₄O₆ [M+H]⁺: 483.2238, найдено 483.2218.

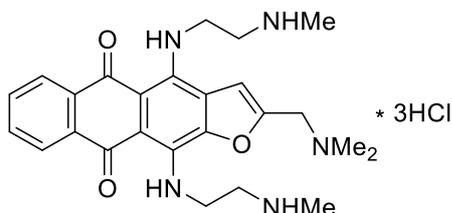
2-(Аминометил)-4,11-ди(2-(метиламино)этиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион тригидрохлорид (109)



Соединение **109** получают из антрафурандиона **45** и *N*-метилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 60%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 50%, 30 мин) *t_R* = 9.1 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.04 (1H, т, *J* = 6.0, NH); 11.48 (1H, т, *J* = 6.6, NH); 9.35 (2H, уш с, NH₂CH₃); 9.17 (1H, уш с, NH₂CH₃); 9.00 (3H, уш с, NH₃); 8.24-8.21 (2H, м, H-6,9);

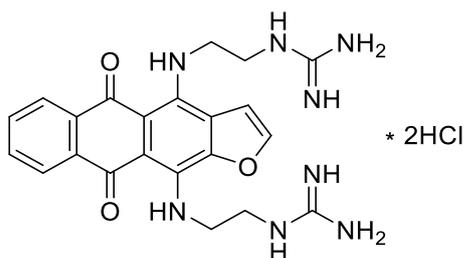
7.89 (1H, с, H-3); 7.80-7.78 (2H, м, H-7,8); 4.44-4.40 (2H, м, CH_2NH_3); 4.26-4.21 (2H, м, CH_2); 4.08-4.03 (2H, м, CH_2); 3.29-3.25 (4H, м, $2CH_2$); 2.64-2.60 (6H, м, $2NH_2CH_3$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{23}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 422.2187, найдено 422.2175.

4,11-Ди(2-(метиламино)этиламино)-2-(диметиламинометил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион тригидрохлорид (110)



Соединение **110** получают из антрафурандиона **31** и *N*-метилэтилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 67%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 50%, 30 мин) t_R = 9.5 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.03 (1H, т, J = 6.0, NH); 11.43 (2H, т, J = 6.6, NH, $NH(CH_3)_2$); 9.45 (2H, уш с, NH_2CH_3); 9.31 (1H, уш с, NH_2CH_3); 8.20-8.17 (2H, м, H-6,9); 8.00 (1H, с, H-3); 7.78-7.76 (2H, м, H-7,8); 4.78 (2H, с, $CH_2NH(CH_3)_2$); 4.23-4.17 (2H, м, CH_2NH_3); 4.09-4.04 (2H, м, CH_2); 3.30-3.26 (4H, м, $2CH_2$); 2.89 (6H, с, $NH(CH_3)_2$); 2.64-2.60 (6H, м, $2NH_2CH_3$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{25}H_{32}N_5O_3$ $[M+H]^+$: 450.2500, найдено 450.2513.

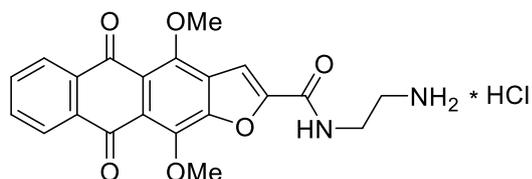
4,11-Ди((2-гуанидиноэтил)амино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион дигидрохлорид (111)



К раствору соединения **96** (50 мг, 0.12 ммоль) в ДМСО (5.0 мл) при перемешивании прибавляют DIPEA (0.30 мл, 1.70 ммоль) и гидрохлорид пиразол-1-карбоксамидина (0.25 г, 1.70 ммоль). Реакционную массу выдерживают 5 ч при 50 °С и охлаждают. Продукт осаждают смесью диэтилового эфира и ацетона (1:1) и фильтруют. Темно-синий продукт переосаждают дважды из теплой воды ацетоном, промывают ацетоном и сушат. Выход 41 мг (65%), темно-синие кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 50%, 20 мин) t_R = 10.0 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР 1H (400 МГц,

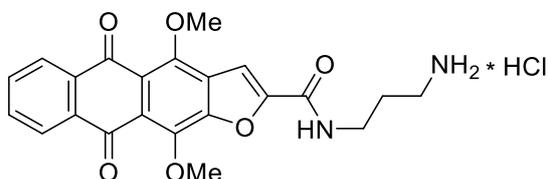
ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.25 (1H, т, *J* = 5.5, NH); 11.69 (1H, т, *J* = 6.2, NH); 8.34 (1H, д, *J* = 2.2, H-2); 8.26-8.23 (2H, м, H-6,9); 8.06 (1H, т, *J* = 5.5, NH); 7.99 (1H, т, *J* = 6.2, NH); 7.81-7.79 (2H, м, H-7,8); 7.65 (4H, уш с, 2NH₂); 7.51 (2H, д, *J* = 2.2, H-3); 7.15 (2H, уш с, 2NH); 4.02 (2H, дд, *J*¹ = 5.5, *J*² = 6.2, HNCH₂); 3.90 (2H, дд, *J*¹ = 6.2, *J*² = 6.4, HNCH₂); 3.55-3.50 (4H, м, 2CH₂NH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₅N₈O₃ [M+H]⁺: 449.2021; найдено: 449.2044.

***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид гидрохлорид (112)**



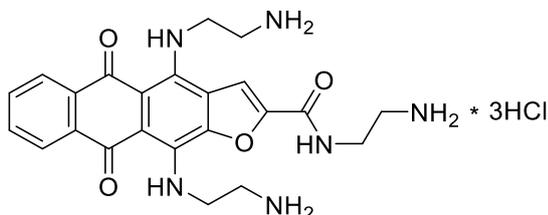
К раствору 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**33**, 0.20 г, 0.54 ммоль) в ДМСО (10 мл) прибавляют *N*-Вос-этилендиамин (0.32 г, 2.00 ммоль), РуВОР (0.31 г, 0.60 ммоль) и перемешивают 1 ч. Реакционную массу выливают в раствор (5%) соляной кислоты, экстрагируют продукт этилацетатом (2×25 мл), промывают экстракт водой (2×15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH, 1:0→3:1). Полученное оранжевое масло растворяют в ТГФ (10 мл), прибавляют раствор HCl в MeOH (2 мл, 15 мас. %) и перемешивают 12 ч, после чего концентрируют в вакууме. Выход 197 мг (85%), желтые кристаллы. Т. пл. 225 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 9.20 (1H, т, *J* = 6, NH), 8.08 (3H, уш с, NH₃), 8.07-8.05 (2H, м, H-6,9), 8.06 (1H, с, H-3), 7.85-7.83 (2H, м, H-7,8), 4.13 (3H, с, OCH₃), 4.09 (3H, с, OCH₃), 3.58 (2H, к, *J* = 6.0, CH₂), 3.03 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 395.1238; найдено: 395.1207.

***N*-(3-Аминопропил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид гидрохлорид (113)**



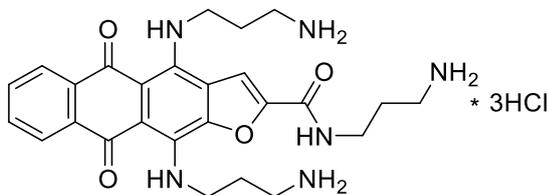
Соединение **113** получают аналогично гидрохлориду **112** из кислоты **33** и *N*-Вос-1,3-диаминопропана. Выход 81%, желтые кристаллы. Т. пл. 251-253 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 9.17 (1H, т, $J = 6.0$, NH), 8.07-8.04 (2H, м, H-6,9), 8.01 (1H, с, H-3), 7.98 (3H, уш с, NH $_3$), 7.84-7.82 (2H, м, H-7,8) 4.12 (3H, с, CH $_3$), 4.08 (3H, с, CH $_3$), 3.40-3.35 (2H, м, CH $_2$), 2.86-2.82 (2H, м, CH $_2$), 1.86-1.80 (2H, м, CH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 182.1 (C=O), 181.6 (C=O), 157.3, 151.7, 151.3, 150.5, 142.6, 134.0, 133.9, 133.8, 133.7, 127.2, 126.1, 126.0, 123.4, 120.4, 108.9, 61.9 (OCH $_3$), 61.7 (OCH $_3$), 36.8, 36.2, 27.2. HRMS (ESI) вычислено для C $_{22}$ H $_{21}$ N $_2$ O $_6$ [M+H] $^+$: 409.1394; найдено: 409.1368.

***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-ди(2-аминоэтиламино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (114)**



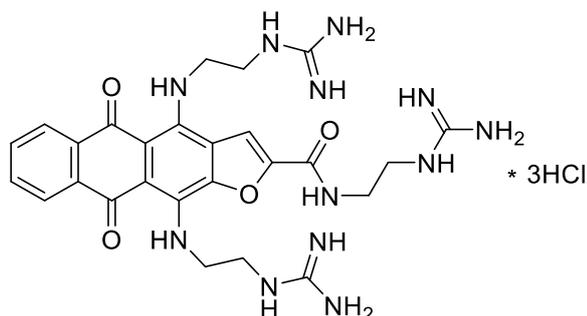
Соединение **114** получают из антрафурандиона **112** и этилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 68%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 11.5$ мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.12 (1H, т, $J = 6.4$, NH); 11.34 (1H, т, $J = 6.4$, NH); 9.43 (1H, т, $J = 5.5$, NH); 8.45 (1H, с, H-3); 8.30 (9H, уш с, 3NH $_3$); 8.22-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.78-7.76 (2H, м, H-7,8); 4.15 (2H, дд, $J^1 = 6.0$, $J^2 = 6.4$, HNCH $_2$); 4.04 (2H, дд, $J^1 = 6.0$, $J^2 = 6.4$, HNCH $_2$); 3.63 (2H, дд, $J^1 = 6.0$, $J^2 = 6.4$, HNCH $_2$); 3.26-3.18 (4H, м, 2CH $_2$ N); 3.08 (2H, т, $J = 6.4$, CH $_2$ N). HRMS (ESI) вычислено для C $_{23}$ H $_{27}$ N $_6$ O $_4$ [M+H] $^+$: 451.2088; найдено: 451.2087.

***N*-(3-Аминопропил)-4,11-ди(3-аминопропиламино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (115)**



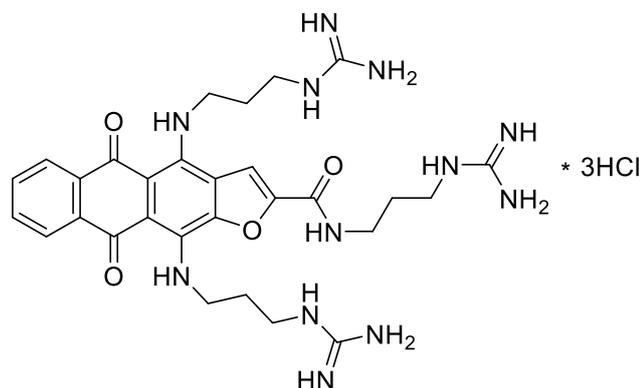
Соединение **115** получают из антрафурандиона **113** и 1,3-диаминопропана аналогично соединению **96**. Выход 74%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 11.4$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.24 (1H, т, $J = 5.9$, NH); 11.63 (1H, т, $J = 6.0$, NH); 9.34 (1H, т, $J = 5.8$, NH); 8.56 (1H, с, Н-3); 8.26 (3H, уш с, NH_3); 8.23-8.20 (2H, м, Н-6,9); 8.11 (6H, уш с, 2NH_3); 7.76-7.74 (2H, м, Н-7,8); 4.02 (2H, дд, $J^1 = 6.0$, $J^2 = 6.7$, HNCH_2); 3.87 (2H, дд, $J^1 = 6.0$, $J^2 = 6.4$, HNCH_2); 3.42 (2H, дд, $J^1 = 5.8$, $J^2 = 6.1$, HNCH_2); 3.10-3.05 (2H, м, CH_2N); 3.03-2.98 (2H, м, CH_2N); 2.94-2.89 (2H, м, CH_2N); 2.16-2.09 (2H, м, CH_2); 2.07-2.00 (2H, м, CH_2); 1.95-1.88 (2H, м, CH_2). ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 180.5, 179.4, 157.3, 145.0, 148.4, 144.8, 136.8, 134.1, 133.7, 132.4, 132.1, 125.8, 125.7, 121.8, 112.0, 108.0, 105.1, 42.8, 42.1, 36.8, 36.8, 36.6, 28.7, 27.5, 27.1. HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.2558; найдено: 493.2524.

***N*-(2-Гуанидиноэтил)-4,11-ди(2-гуанидиноэтиламино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]-фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (**116**)**



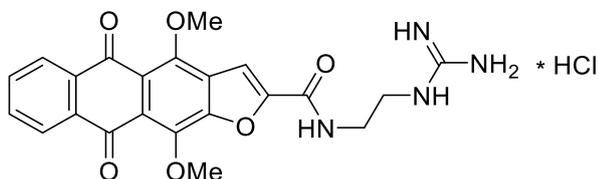
Соединение **116** получают из антрафурандиона **114** аналогично соединению **111**. Выход 68%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 20%, 5 мин, 20 → 60%, 20 мин) $t_R = 11.4$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.23 (1H, т, $J = 5.0$, NH); 11.56 (1H, т, $J = 5.2$, NH); 9.19 (1H, т, $J = 5.3$, NH); 8.30-8.20 (3H, м, Н-3,6,9); 8.15 (1H, т, $J = 5.0$, NH); 7.94-7.90 (2H, м, 2NH); 7.83-7.73 (2H, м, Н-7,8); 7.54 (6H, уш с, 3NH_2); 7.22 (6H, уш с, 3NH_2); 4.10-4.03 (2H, м, CH_2); 3.92-3.81 (2H, м, CH_2); 3.50-3.40 (8H, м, 4CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 180.9; 179.8; 157.4; 157.2 (3C); 150.0; 148.6; 144.8; 136.7; 134.1; 133.8; 132.7; 132.4; 125.9; 125.8; 121.8; 111.8; 108.5; 105.6; 44.4; 44.1; 41.8; 40.9; 38.4. HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_{12}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 577.2748; найдено: 577.2761.

***N*-(3-Гуанидинопропил)-4,11-ди((3-гуанидинопропил)амино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (117)**



Соединение **117** получают из антрафурандиона **115** аналогично соединению **111**. Выход 65%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 50%, 20 мин) $t_R = 12.3$ мин, чистота 87%. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.17 (1H, с, NH); 11.61 (1H, с, NH); 9.26 (1H, т, $J = 6.2$, NH); 8.39 (1H, с, H-3); 8.22 (1H, т, $J = 6.4$, NH); 8.14-8.11 (2H, м, H-6,9); 7.96 (1H, т, $J = 5.1$, NH); 7.93 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 7.69-7.67 (2H, м, H-7,8); 7.52 (6H, уш с, 3NH₂); 7.05 (6H, уш с, 3NH₂); 3.87-3.74 (6H, м, 3NCH₂); 3.40-3.28 (6H, м, 3CH₂N); 1.95-1.92 (4H, м, 2CH₂); 1.86-1.82 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 180.2; 179.0; 157.4; 157.0 (3C); 149.8; 148.4; 144.9; 136.9; 134.1; 133.7; 132.3; 132.0; 125.8; 125.7; 121.8; 111.9; 107.8; 105.0; 43.1; 42.4; 38.7 (2C); 38.5; 36.6; 30.1; 29.2; 28.5. HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₉N₁₂O₄ [M+H]⁺: 619.3212; найдено: 619.3208.

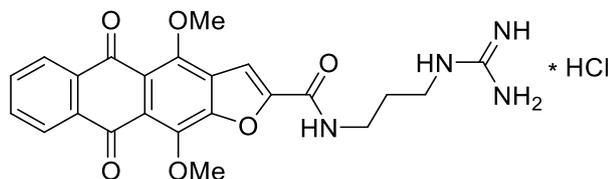
***N*-(2-Гуанидиноэтил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид гидрохлорид (118)**



Антрафурандион **112** (73 мг, 0.17 ммоль) растворяют в ДМСО (5.0 мл) и при перемешивании прибавляют DIPEA (0.17 мл, 1.00 ммоль) и гидрохлорид пиразол-1-карбоксамидина (0.15 г, 1.00 ммоль). Реакционную массу выдерживают 5 ч при 50 °С и охлаждают. Продукт осаждают избытком ацетона, отфильтровывают, промывают ацетоном (2×10 мл) и сушат. Выход 60 мг (74%), желтые кристаллы. Т. пл. 186-188 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 9.15 (1H, т, $J = 6.0$, NH),

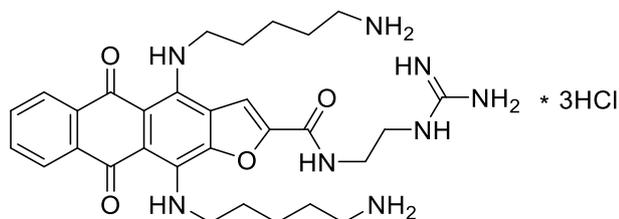
8.06-8.04 (2H, м, H-6,9), 8.05 (1H, с, H-3), 7.84-7.81 (2H, м, H-7,8), 7.79 (1H, т, $J = 6.1$, NH), 7.40 (2H, уш с, NH₂), 7.17 (2H, уш с, NH₂), 4.12 (3H, с, CH₃), 4.08 (3H, с, CH₃), 3.44-3.40 (2H, м, CH₂), 3.30-3.24 (2H, м, CH₂). ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 182.1; 181.7; 157.5; 157.1; 151.7; 151.2; 150.5; 142.6; 134.0; 134.0; 133.9; 133.7; 127.1; 126.1; 126.0; 123.5; 120.5; 109.1; 61.9; 61.8; 38.9; 38.3. HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₄O₆ [M+H]⁺: 437.1456; найдено: 437.1421.

***N*-(2-Гуанидинопропил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид гидрохлорид (119)**



Соединение **119** получают из антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид **113** аналогично гуанидинопроизводному **118**. Выход 68%, желтые кристаллы. Т. пл. 151-153 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., J (Гц): 9.07 (1H, т, $J = 6.2$, NH), 8.07-8.05 (2H, м, H-6,9), 8.02 (1H, с, H-3), 7.85-7.83 (2H, м, H-7,8), 7.75 (1H, т, $J = 6.2$, NH), 7.35 (2H, уш с, NH₂), 7.05 (2H, уш с, NH₂), 4.12 (3H, с, CH₃), 4.08 (3H, с, CH₃), 3.40-3.35 (2H, м, CH₂), 3.20-3.15 (2H, м, CH₂), 1.77-1.72 (2H, м, CH₂). ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 182.7, 182.3, 157.8, 157.3 (2C), 152.2, 152.0, 151.1, 143.2, 134.6, 134.5, 134.3, 127.8, 126.7, 126.6, 124.1, 121.1, 109.3, 62.4, 62.3, 39.0, 36.9, 29.1. HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₃N₄O₆ [M+H]⁺: 451.1612; найдено: 451.1570.

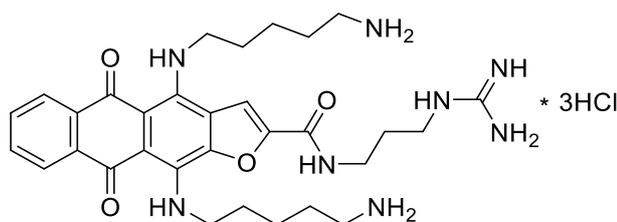
4,11-Ди((5-аминопентил)амино)-*N*-(2-гуанидиноэтил)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (120)



Соединение **120** получают из антрафурандиона **118** и 1,5-диаминопентана аналогично соединению **96**. Выход 61%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 203-205 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 13.2$ мин, чистота 97 %. УФ спектр (H₂O)

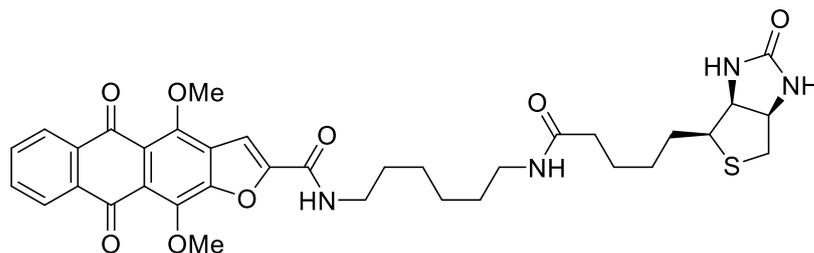
λ_{\max} , (нм), $\lg(\epsilon)$: 267 (4.66), 339 (3.86), 564 (4.25), 603 (4.22). ИК спектр ν_{\max} , cm^{-1} : 3428, 2935, 2863, 2039, 1659, 1556, 1462, 1314, 1217, 734. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.20 (1H, уш с, NH), 11.58 (1H, уш с, NH), 9.22 (1H, с, NH), 8.24 (1H, с, H-3), 8.15-8.08 (5H, м, H-6,9, NH₃), 8.07-8.01 (4H, м, NH, NH₃), 7.68-7.66 (2H, м, H-7,8), 7.45 (2H, уш с, NH₂), 7.20 (2H, уш с, NH₂), 3.86-3.81 (2H, м, CH₂), 3.47-3.45 (4H, м, 2CH₂), 2.86-2.79 (4H, м, 2CH₂), 1.73-1.67 (8H, м, 4CH₂), 1.59-1.52 (4H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 179.8, 178.6, 157.4, 157.3, 149.5, 148.5, 144.8, 137.0, 134.1, 133.7, 132.0, 131.7, 125.7, 125.5, 121.7, 112.0, 107.5, 104.7, 45.2, 38.7 (3C), 38.4, 29.8, 28.9, 26.7, 26.6, 23.4 (2C). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 577.3245; найдено: 577.3235.

4,11-Ди((5-аминопентил)амино)-N-(3-гуанидинопропил)-5,10-диоксо-5,10-дигидро-антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (121)



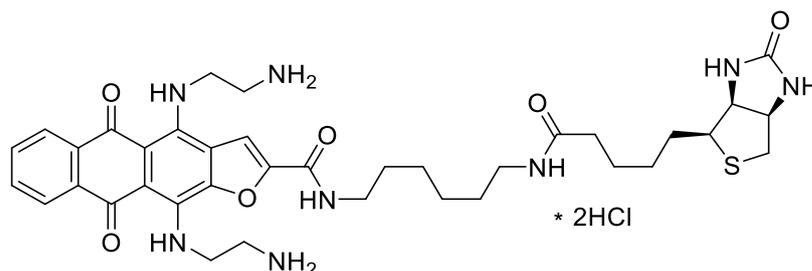
Соединение **121** получают из антрафурандиона **119** и 1,5-диаминопентана аналогично соединению **96**. Выход 69%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 189-191 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) t_R = 13.6 мин, чистота 95 %. УФ спектр (H₂O) λ_{\max} , (нм), $\lg(\epsilon)$: 268 (4.62), 340 (3.81), 564 (4.22), 603 (4.19). ИК спектр ν_{\max} , cm^{-1} : 3409, 2046, 1659, 1555, 1311, 1216, 736. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.24 (1H, с, NH), 11.64 (1H, с, NH), 9.17 (1H, с, NH), 8.29 (1H, с, H-3), 8.16-8.12 (2H, м, H-6,9), 8.07 (3H, с, NH₃) 8.03-7.99 (4H, м, NH, NH₃), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 7.51 (2H, уш с, NH₂), 7.13 (2H, уш с, NH₂), 3.86-3.83 (2H, м, CH₂), 3.68-3.63 (2H, м, CH₂), 3.30-3.25 (4H, м, 2CH₂), 2.84-2.77 (4H, м, 2CH₂), 1.82-1.79 (2H, м, CH₂), 1.74-1.64 (8H, м, 4CH₂), 1.58-1.49 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 179.7; 178.7; 157.2; 157.1; 149.9; 148.5; 145.0; 137.1; 134.2; 133.8; 132.1; 131.7; 125.7; 125.6; 121.8; 111.7; 107.5; 104.7; 45.2; 44.9; 38.7 (2C); 38.7; 36.5; 29.9; 28.9; 28.6; 26.8; 26.6; 23.4 (2C). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 591.3402; найдено: 591.3321.

***N*-[6-(Биотиноиламино)гексил]-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид (122)**



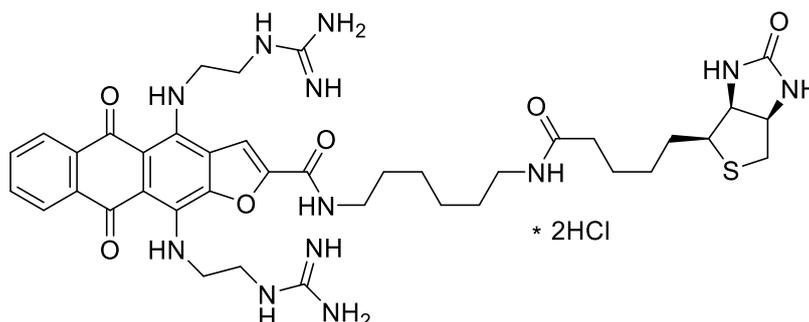
Смесь антрафуран-2-карбоновой кислоты **33** (0.30 г, 0.85 ммоль), DIPEA (0.5 мл, 3.00 ммоль), 6-(*N*-биотиноиламино)гексиламина трифторацетата (0.39 г, 0.85 ммоль) [247] и PyBOP (0.52 г, 1.00 ммоль) в ДМСО (15 мл) перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Реакционную массу разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл). Органический слой промывают водой (3×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ-метанол, 1:0→3:1). Выход 0.46 г (80%), желтые кристаллы. Т.пл. 132-134 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.87 (1H, т, *J* = 5.9, NH); 8.05–8.03 (2H, м, H-6,9); 7.88 (1H, с, H-3); 7.82–7.80 (2H, м, H-7,8); 7.76 (1H, т, *J* = 5.3, NH); 6.44 (1H, уш с, NH-Биотин); 6.37 (1H, уш с, NH-Биотин); 4.31-4.27 (1H, м, CH); 4.12 (3H, с, OMe); 4.07 (3H, с, OMe); 4.13-4.12-4.10 (1H, м, CH); 3.28 (2H, дд, *J*¹ = 6.2, *J*² = 6.8, NCH₂); 3.10-3.06 (1H, м, SCHCH₂); 3.02 (2H, дд, *J*¹ = 6.0, *J*² = 7.0, NCH₂); 2.81 (1H, дд, *J*¹ = 4.9, *J*² = 7.5, SCHH); 2.56 (1H, д, *J* = 12.3, SCHH); 2.04 (2H, т, *J* = 7.1, COCH₂CH₂); 1.59-1.25 (14H, т, 7CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 182.1 (C=O); 181.7 (C=O); 171.9 (N-C=O); 162.8 (N-CO-N); 156.9 (N-C=O); 151.6 (C); 150.5 (2C); 142.6 (C); 133.9 (C); 133.8 (C); 133.6 (C); 127.3 (C); 123.3 (C); 120.4 (C); 133.9 (CH); 126.10 (CH); 126.0 (CH); 108.4 (CH); 61.8 (CH); 61.7 (CH); 61.1 (OCH₃); 59.2 (OCH₃); 55.5 (CH); 39.9 (CH₂); 38.9 (CH₂); 38.3 (CH₂); 35.3 (CH₂); 29.3 (CH₂); 29.0 (CH₂); 28.2 (CH₂); 28.1 (CH₂); 26.2 (CH₂); 26.1 (CH₂); 25.4 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₃₅H₄₁N₄O₈S⁺ [M+H]⁺: 677.2640; найдено: 677.2612.

4,11-Ди((2-аминоэтил)амино)-*N*-((6-биотиноиламино)гексил)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид дигидрохлорид (123)



Соединение **123** получают из антрафурандиона **122** и этилендиамина аналогично соединению **96**. Выход 68%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 204-206 °С (разл.). ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 9.4$ мин, чистота 96 %. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.18 (1H, т, $J = 5.0$, NH); 11.36 (1H, т, $J = 5.5$, NH); 9.32 (1H, т, $J = 5.4$, NH); 8.55 (1H, с, H-3); 8.41 (3H, уш с, NH_3); 8.25–8.22 (2H, м, H-6,9); 8.18 (3H, уш с, NH_3); 7.82 (1H, уш с, NH); 7.80–7.78 (2H, м, H-7,8); 6.44 (1H, уш с, NH-Биотин); 6.39 (1H, уш с, NH-Биотин); 4.31-4.28 (1H, м, CH); 4.13-4.10 (3H, м, CH, NCH_2); 4.08-4.06 (2H, м, 2NCH_2); 3.29-3.26 (4H, м, 2NCH_2); 3.10-3.06 (1H, м, SCHCH_2); 3.05-3.00 (2H, м, NCH_2); 2.81 (1H, дд, $J^1 = 5.1$, $J^2 = 7.3$, SCHH); 2.57 (1H, д, $J = 12.4$, SCHH); 2.05 (2H, т, $J = 7.3$, COCH_2CH_2); 1.60-1.30 (14H, м, 7CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 733.3490; найдено 733.3494.

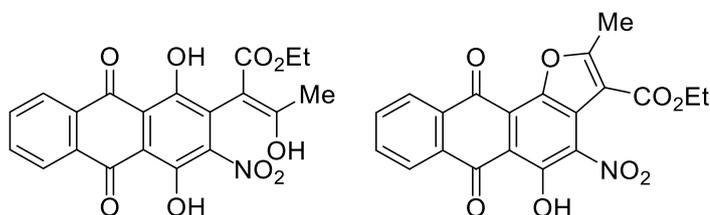
***N*-((6-Биотиноиламино)гексил)-4,11-бис((2-гуанидиноэтил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид дигидрохлорид (124)**



Соединение **124** получают из антрафурандиона **123** аналогично соединению **111**. Выход 55%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 187-189 °С (разл.). ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 11.2$ мин, чистота 96 %. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.24 (1H, уш с, NH); 11.56 (1H, уш с, NH); 9.10 (1H, т, $J = 5.6$, NH); 8.28 (1H, с, 3-H); 8.25–8.22 (2H, м, 6,9-H); 8.20 (1H, уш с, NH); 7.86-7.83 (2H, м, 2NH); 7.78–7.76 (2H,

м, 7,8-Н); 7.53 (4Н, уш с, 2NH₂); 7.09 (4Н, уш с, 2NH₂); 6.45 (1Н, уш с, NH-Биотин); 6.39 (1Н, уш с, NH-Биотин); 4.31-4.28 (1Н, м, CH); 4.13-4.10 (1Н, м, CH); 4.09-4.06 (2Н, м, HNCH₂); 3.93-3.90 (2Н, м, HNCH₂); 3.58-3.52 (4Н, м, HNCH₂); 3.34-3.29 (2Н, м, HNCH₂); 3.10-3.06 (1Н, м, SCHCH₂); 3.05-3.00 (2Н, м, CH₂); 2.80 (1Н, дд, $J^1 = 5.1, J^2 = 7.3$, SCHH); 2.57 (1Н, д, $J = 12.4$, SCHH); 2.05 (2Н, т, $J = 7.3$, COCH₂CH₂); 1.60-1.27 (14Н, м, 7CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₃₉H₅₃N₁₂O₆S⁺ [M+H]⁺: 817.3926; найдено: 817.3899.

Этиловый эфир (2E)-2-(1,4-дигидрокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-3-гидроксипут-2-еноновой кислоты (126) и этиловый эфир 5-гидрокси-2-метил-4-нитро-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (127)

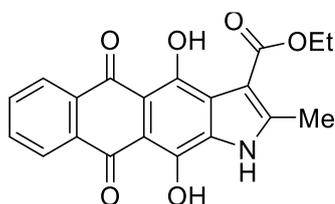


К раствору 1,4-дигидрокси-2-нитроантрахинона (**125**, 2.50 г, 8.77 ммоль) в ДМФА (25 мл) прибавляют NEt₃ (3.7 мл, 26.7 ммоль), перемешивают 1–2 мин и прибавляют этиловый эфир 2-хлор-3-оксобутановой кислоты (2.9 мл, 33.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 10 мин при комнатной температуре, выливают в воду и подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5. Продукт экстрагируют EtOAc (2×50 мл), экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), затем водой (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Смесь продуктов **126** и **127** разделяют методом колоночной хроматографии (толуол–EtOAc, 19:1).

Соединение **126**. Выход 2.0 г (55%), темно-красные кристаллы. Т. пл. 239–241 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 13.26 (1Н, с, OH); 13.17 (1Н, с, OH); 13.05 (1Н, с, OH); 8.40–8.36 (2Н, м, H-5,8); 7.93–7.91 (2Н, м, H-6,7); 4.25 (2Н, к, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 1.92 (3Н, с, CH₃); 1.20 (3Н, т, $J = 7.3$, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 186.7 (C=O); 186.6 (C=O); 176.8 (C=C(CH₃)OH, C–NO₂); 170.2 (O=C–O); 156.0 (C–OH); 147.7 (C–OH); 135.4 (CH); 135.3 (CH); 133.0 (C); 132.9 (C); 128.1 (C); 127.5 (CH); 127.4 (CH); 114.5 (C); 113.5 (C); 91.8 (C=C(CH₃)OH); 61.3 (OCH₂CH₃); 19.9 ((C=CCH₃)–OH); 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₆NO₉ [M]⁺: 413.0820; найдено: 413.0797.

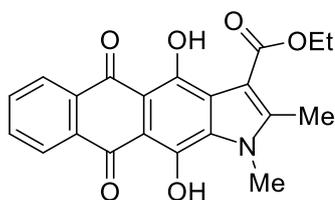
Соединение **127**. Выход 0.70 г (20%), желтые кристаллы. Т. пл. 219–221 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 13.26 (1H, с, OH); 8.33–8.31 (2H, м, H-7,10); 7.88–7.85 (2H, м, H-8,9); 4.34 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 2.90 (3H, с, CH_3); 1.38 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 188.0 (C=O); 180.1 (C=O); 172.4 (O=C–O); 161.7 (C); 151.2 (C); 145.1 (C); 135.5 (C); 134.7 (C); 133.2 (CH); 132.4 (CH); 127.5 (C, CH); 127.3 (CH); 126.8 (C); 117.3 (C); 113.2 (C); 108.7 (C); 61.7 (OCH_2CH_3); 15.2 (CH_3); 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NO}_8$ $[\text{M}]^+$: 395.0641; найдено: 395.0620.

Этиловый эфир 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1H-нафто[2,3-f]индол-3-карбоновой кислоты (128)



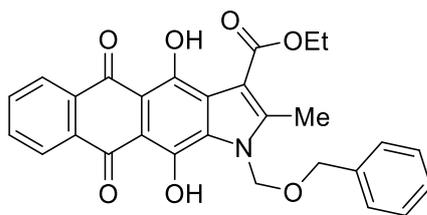
В раствор соединения **126** (1.00 г, 2.40 ммоль) в смеси толуола (20 мл), MeOH (20 мл) и ТГФ (20 мл) вносят суспензию Pd/C (5 мас. %, 0.50 г) в H_2O (0.5 мл). Гидрирование проводят при избыточном давлении H_2 (0.6 атм.) 1 ч при 55 °С. Катализатор отфильтровывают, осадок промывают горячим диоксаном (2×15 мл) и концентрируют фильтрат в вакууме. Продукт перекристаллизовывают из смеси диоксан–петролейный эфир (3:1). Выход 0.40 г (52%), бордовые кристаллы. Т. пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 15.20 (1H, уш с, OH); 14.62 (1H, уш с, OH); 13.16 (1H, уш с, NH); 8.25–8.21 (2H, м, H-6,9); 7.86–7.84 (2H, м, H-7,8); 4.31 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 2.56 (3H, с, CH_3); 1.39 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.0889; найдено: 366.0872.

Этиловый эфир 4,11-дигидрокси-1,2-диметил-5,10-диоксо-1H-нафто[2,3-f]индол-3-карбоновой кислоты (129)



К смеси эфира **128** (0.25 г, 0.68 ммоль) и K_2CO_3 (0.48 г, 3.48 ммоль) в ДМАА (10 мл) добавляют MeI (0.5 мл, 8 ммоль) и перемешивают 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду, подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5 и экстрагируют продукт смесью толуол–EtOAc, 2:1 (3×15 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), водой (15 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 19:1). Продукт перекристаллизовывают из смеси CH_2Cl_2 –петролейный эфир. Выход 0.19 г (75%), бордовые кристаллы. Т. пл. 201–203 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. J (Гц): 15.23 (1H, с, OH); 15.07 (1H, с, OH); 8.33–8.31 (1H, м, H-6); 8.22–8.20 (1H, м, H-9); 7.70–7.62 (2H, м, H-7,8); 4.41 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 4.01 (3H, с, N- CH_3); 2.44 (3H, с, CH_3); 1.42 (3H, т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 171.3 (C=O); 170.3 (C=O, C); 166.7 (O–C=O); 164.5 (C–OH); 143.7 (C–OH); 131.9 (C, CH); 131.7 (CH); 131.4 (C); 130.1 (C); 125.6 (CH); 125.4 (CH); 124.2 (C); 112.6 (C); 106.9 (C); 106.3 (C); 61.0 (CH_2CH_3); 33.2 (N– CH_3); 11.2 (CH_2CH_3); 11.2 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $C_{21}H_{17}NO_6$ $[M+H]^+$: 380.1129; найдено: 380.1100.

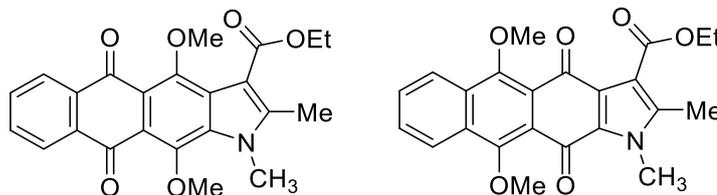
Этиловый эфир 1-((бензилокси)метил)-4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1H-нафто[2,3-f]индол-3-карбоновой кислоты (130)



К смеси эфира **128** (0.50 г, 1.40 ммоль) и K_2CO_3 (0.79 г, 5.50 ммоль) в ДМАА (7 мл) прибавляют бензилоксиметилхлорид (0.88 г, 5.60 ммоль) и перемешивают 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду, подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5 и экстрагируют продукт смесью толуол–этилацетат (3×15 мл, 2:1). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), водой (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 19:1). Продукт переосаждают из CH_2Cl_2 петролейным эфиром (1:4). Выход 0.32 г (47%), темно-красные кристаллы. Т. пл. 123–125 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д., J , (Гц): 15.32 (1H, с, OH);

15.13 (1H, с, OH); 8.39–8.32 (2H, м, H-6,9); 7.75–7.72 (2H, м, H-7,8); 7.31–7.25 (5H, м, Ph); 6.12 (2H, с, NCH₂O); 4.64 (2H, с, OCH₂); 4.46 (2H, к, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 2.60 (3H, с, CH₃); 1.44 (3H, т, $J = 7.3$, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 174.1 (C=O); 173.8 (C=O); 167.9 (O–C=O); 164.5 (C–OH); 163.0 (C–OH); 144.6 (C); 136.9 (C); 132.5 (CH); 132.5 (C); 132.2 (CH); 131.9 (C); 129.8 (C); 128.4 (2CH); 127.9 (CH); 127.5 (2CH); 126.0 (CH); 125.7 (CH); 124.4 (C); 113.5 (C); 107.3 (C); 106.3 (C); 74.3 (NCH₂O); 70.8 (OCH₂); 61.7 (OCH₂CH₃); 14.2 (OCH₂CH₃); 11.2 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₄NO₇ [M+H]⁺: 486.1547; найдено: 486.1599.

Этиловый эфир 1,2-диметил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты (**131**) и этиловый эфир 1,2-диметил-5,10-диметокси-4,11-диоксо-4,11-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты (**133**)



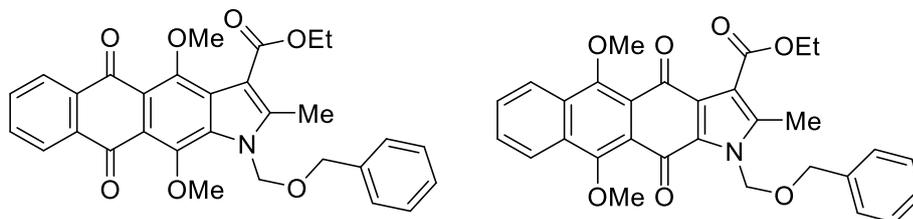
К смеси 4,11-дигидроксинафтоиндола **129** (0.5 г, 1.31 ммоль) и K₂CO₃ (1.0 г, 7.24 ммоль) в ДМАА (15 мл) добавляют MeI (0.9 мл, 14.45 ммоль) и перемешивают 12 ч при 50 °С (контроль методом ТСХ, элюент толуол–этилацетат, 4:1). Реакционную смесь выливают в воду, подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH 5 и экстрагируют продукт этилацетатом (3×15 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), H₂O (15 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 19:1→3:1). Продукты переосаждают из CH₂Cl₂ петролейным эфиром, получая 0.18 г (32%) соединения **131** ($R_f = 0.6$) и 0.31 г (58%) соединения **133** ($R_f = 0.5$).

Соединение **131**. Желтые кристаллы, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 8.23–8.22 (2H, м, H-6,9); 7.72–7.70 (2H, м, H-7,8), 4.44 (2H, к, $J = 7.3$, OCH₂CH₃); 4.07 (3H, с, OCH₃); 4.03 (3H, с, OCH₃); 3.97 (3H, с, NCH₃); 2.58 (3H, с, CH₃); 1.44 (3H, т, $J = 7.3$, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.2 (C=O); 182.9 (C=O); 165.7 (O–C=O); 152.4 (C–OCH₃); 146.1 (C–OCH₃); 145.2 (C); 134.7 (C); 134.6 (C); 133.2 (CH), 133.1 (C); 133.0 (CH); 126.5 (CH); 126.3 (CH); 126.2 (C); 119.9 (C); 119.3 (C); 109.5 (C); 63.1 (OCH₃); 62.2 (OCH₃); 61.0 (OCH₂CH₃); 32.6 (NCH₃); 14.3

(OCH₂CH₃); 11.8 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₁NO₆ [M+H]⁺: 408.1442; найдено: 408.1414.

Соединение **133**. Желтые кристаллы, т. пл. 164–166 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.37–8.32 (2H, м, H-6,9); 7.71–7.67 (2H, м, H-7,8), 4.42 (2H, к, *J* = 7.3, OCH₂CH₃); 4.08 (6H, с, 2OCH₃); 4.04 (3H, с, NCH₃); 2.49 (3H, с, CH₃); 1.42 (3H, т, *J* = 7.3, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 179.4 (C=O); 175.9 (C=O); 164.7 (O–C=O); 155.5 (C–OCH₃); 155.0 (C–OCH₃); 142.5 (C); 132.8 (C); 132.3 (C); 131.6 (C); 129.6 (CH), 129.3 (CH); 127.8 (C); 124.6 (CH); 124.5 (CH); 121.8 (C); 121.3 (C); 111.6 (C); 63.1 (OCH₃); 63.0 (OCH₃); 60.8 (OCH₂CH₃); 32.8 (NCH₃); 14.1 (OCH₂CH₃); 10.8 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₁NO₆ [M+H]⁺: 408.1442; найдено: 408.1420.

Этиловый эфир 1-((бензилокси)метил)-2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты (**132**); этиловый эфир 1-((бензилокси)метил)-2-метил-5,10-диметокси-4,11-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты (**134**)



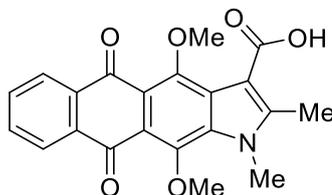
К смеси 4,11-дигидросинаптоиндола **130** (0.50 г, 1.03 ммоль) и K₂CO₃ (0.95 г, 6.17 ммоль) в ДМАА (20 мл) прибавляют MeI (0.9 мл, 14.45 ммоль) и перемешивают 12 ч при 50 °С. Реакционную массу выливают в воду, подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5 и экстрагируют продукт этилацетатом (3×15 мл). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (2×15 мл), водой (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Смесь продуктов разделяют методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 19:1→3:1). Продукты переосаждают из CH₂Cl₂ петролейным эфиром (1:4), получая соединения **132** 0.29 г (43%) и **134** 0.27 г (40%).

Соединение **132**, оранжевое масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.24–8.22 (2H, м, H-6,9); 7.74–7.71 (2H, м, H-7,8); 7.31–7.27 (5H, м, Ph); 5.95 (2H, с, NCH₂O); 4.63 (2H, с, OCH₂); 4.44 (2H, к, *J* = 7.3, OCH₂CH₃); 4.02 (3H, с, OCH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 2.60 (3H, с, CH₃); 1.44 (3H, т, *J* = 7.3, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.1 (C=O); 182.9 (C=O); 165.6 (O–C=O); 152.1 (C–OCH₃); 146.0

(C–OCH₃); 145.0 (C); 136.7 (C); 134.6 (C); 133.3 (CH); 133.1 (CH); 132.7 (C); 128.4 (2CH); 127.9 (CH); 127.5 (2CH); 126.7 (C); 126.5 (CH); 126.4 (CH); 120.5 (C); 119.8 (C); 111.0 (C); 97.6 (C); 74.0 (NCH₂O); 70.7 (OCH₂); 62.6 (OCH₃); 62.6 (OCH₃); 61.2 (OCH₂CH₃); 14.4 (CH₃); 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₃₀H₂₈NO₇ [M+H]⁺: 514.1860; найдено: 514.1850.

Соединение **134**, оранжевые кристаллы. Т. пл. 107–110 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.36–8.33 (2H, м, H-6,9); 7.71–7.69 (2H, м, H-7,8); 7.28–7.25 (5H, м, Ph); 6.13 (2H, с, NCH₂O); 4.69 (2H, с, OCH₂); 4.43 (2H, к, *J* = 7.3, OCH₂CH₃); 4.08 (6H, с, 2OCH₃); 2.57 (3H, с, CH₃); 1.43 (3H, т, *J* = 7.3, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 179.4 (C=O); 176.9 (C=O); 164.4 (O–C=O); 155.8 (C–OCH₃); 155.1 (C–OCH₃); 143.4 (C); 137.0 (C); 132.7 (C); 132.3 (C); 131.4 (C); 129.7 (CH); 129.5 (CH); 128.4 (C); 128.3 (2CH); 127.8 (CH); 127.6 (2CH); 124.6 (CH); 124.7 (CH); 121.3 (C); 121.1 (C); 113.6 (C); 73.8 (NCH₂O); 71.0 (OCH₂); 63.0 (OCH₃); 63.0 (OCH₃); 61.0 (OCH₂CH₃); 14.1 (OCH₂CH₃); 10.9 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₃₀H₂₈NO₇ [M+H]⁺: 514.1860; найдено: 514.1874.

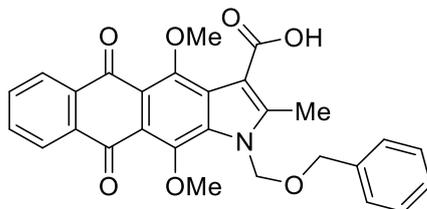
1,2-Диметил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (**135**)



К раствору эфира **131** (0.20 г, 0.49 ммоль) в смеси ТГФ (5 мл) MeOH (и 5 мл) прибавляют раствор NaOH (0.20 г, 2.00 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивают 12 ч при 50 °С и подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH 5. Продукт экстрагируют EtOAc (2×20 мл), экстракт промывают водой (3×10 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃–MeOH, 10:0→9:1). Перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.12 г (65%), оранжевые кристаллы, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 12.22 (COOH); 8.25–8.22 (2H, м, H-6,9); 7.77–7.75 (2H, м, H-7,8); 4.15 (3H, с, OCH₃); 4.12 (3H, с, NCH₃); 4.06 (3H, с, OCH₃); 2.91 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.6 (2C=O); 163.5 (O–C=O); 153.2 (C–OCH₃); 148.4 (C–OCH₃); 147.0 (C); 134.4

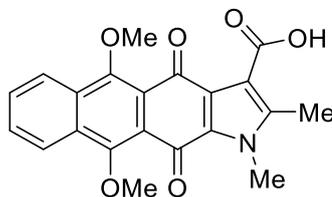
(C); 134.3 (C); 133.6 (CH); 133.6 (CH); 133.4 (C); 126.7 (CH); 126.6 (CH); 124.7 (C); 120.3 (C); 119.0 (C); 106.7 (C); 64.3 (OCH₃); 63.5 (OCH₃); 32.9 (NCH₃); 12.7 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇NO [M+H]⁺: 380.1129; найдено: 380.1126.

1-((Бензилокси)метил)-2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (136)



Соединение **136** получают из нафтоиндола **133** аналогично соединению **135**. Выход 0.26 г (60%), желтые кристаллы. Т. пл. 161–164 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 12.87 (1H, с, COOH); 8.09–8.07 (2H, м, H-6,9); 7.81–7.79 (2H, м, H-7,8); 7.30–7.23 (5H, м, Ph); 5.90 (2H, с, OCH₂N); 4.61 (2H, с, OCH₂); 3.90 (3H, с, OCH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 2.56 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.1 (C=O); 182.0 (C=O); 166.3 (O=C–O); 151.3 (C–OCH₃); 145.7 (C–OCH₃); 144.5 (C); 137.3 (C); 134.2 (C); 134.1 (C); 133.6 (CH); 133.5 (CH); 132.1 (C); 132.1 (C); 128.3 (2CH); 127.7 (CH); 127.6 (2CH); 126.1 (CH); 126.0 (CH); 119.8 (C); 118.9 (C); 111.4 (C); 74.0 (NCH₂O); 69.8 (OCH₂); 62.3 (OCH₃); 61.9 (OCH₃); 11.2 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₄NO₇ [M+H]⁺: 486.1547; найдено: 486.1568.

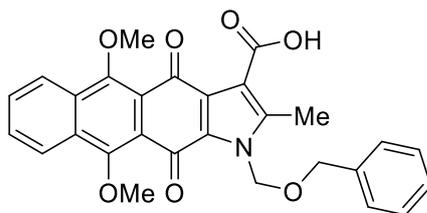
1,2-Диметил-5,10-диметокси-4,11-диоксо-4,11-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (137)



Соединение **137** получают из нафтоиндола **132** аналогично соединению **135**. Выход 97 мг (64%), желтые кристаллы, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 14.79 (1H, с, COOH); 8.36–8.35 (2H, м, H-6,9); 7.78–7.75 (2H, м, H-7,8); 4.12 (3H, с, NCH₃); 4.11 (3H, с, OCH₃); 4.09 (3H, с, OCH₃); 2.77 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.8 (C=O); 175.3 (C=O); 163.7 (O–C=O);

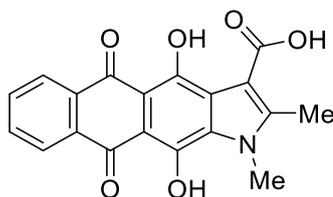
158.2 (\underline{C} -OCH₃); 156.8 (\underline{C} -OCH₃); 148.3 (C); 133.4 (C); 132.8 (C); 132.3 (C); 131.8 (CH); 130.4 (CH); 125.3 (CH); 124.9 (CH); 124.4 (C); 120.0 (C); 119.5 (C); 112.2 (C); 63.4 (OCH₃); 63.1 (OCH₃); 33.1 (NCH₃); 11.5 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇NO [M+H]⁺: 380.1129; найдено: 380.1129.

1-((Бензилокси)метил)-2-метил-5,10-диметокси-4,11-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (138)



Соединение **138** синтезировано из эфира **134**, аналогично соединению **136**. Выход 0.27 г (61%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 179–180 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 14.05 (1H, с, COOH); 8.38–8.34 (2H, м, H-6,9); 7.80–7.75 (2H, м, H-7,8); 7.26–7.23 (5H, м, Ph); 6.19 (2H, с, OCH₂N); 4.71 (2H, с, OCH₂); 4.10 (3H, с, OCH₃); 4.08 (3H, с, OCH₃); 2.83 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.0 (C=O); 175.2 (C=O); 163.5 (HO-C=O); 158.3 (C-OCH₃) 157.0 (C-OCH₃); 149.4 (C); 136.8 (CH); 133.4 (C); 132.8 (C); 132.1 (C); 130.0 (CH); 130.6 (CH); 128.4 (2CH); 128.0 (CH); 127.5 (2CH); 125.3 (CH); 124.9 (C); 125.0 (C); 119.8 (C); 119.2 (C); 112.8 (C); 73.8 (NCH₂O); 71.5 (OCH₂); 63.3 (OCH₃); 63.1 (OCH₃); 11.7 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₄NO₇ [M+H]⁺: 486.1547; найдено: 486.1555.

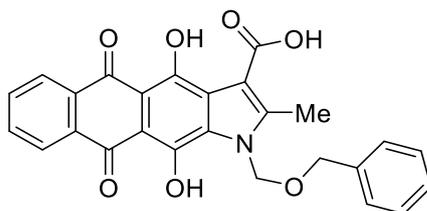
4,11-Дигидрокси-1,2-диметил-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (139)



К раствору кислоты **135** или **137** (0.53 ммоль) в AcOH (10 мл) прибавляют раствор HBr в AcOH (33 мас. %, 1.5 мл). Смесь интенсивно перемешивают, постепенно увеличивая температуру реакции на 10 °С в течение 20 мин, доводят до кипения и кипятят 1 ч. Раствор охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок, промывают AcOH

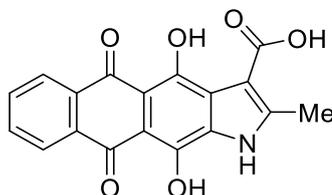
(2×10 мл) и MeOH (10 мл). Выход продукта **139** из кислоты **135** 0.14 г (75%), выход из **137** 0.15 г (78%), бордовые кристаллы, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСO-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 15.40 (1H, с, OH); 14.42 (1H, с, OH); 8.50–8.46 (2H, м, H-6,9); 7.84–7.81 (2H, м, H-7,8); 4.21 (3H, с, CH₃); 2.90 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₂NO₆ [M+H]⁺: 350.0670; найдено: 350.0682.

1-((Бензилокси)метил)-4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1H-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (140)



Соединение **140** получают из соединений **136** или **138** аналогично соединению **139**. Выход продукта **140** 0.13 г (70%) из соединения **136**, 0.14 г (72%) из соединения **138**, темно-красные кристаллы, т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСO-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 15.45 (1H, с, OH); 14.50 (1H, с, OH); 8.51–8.48 (2H, м, H-6,9); 7.86–7.83 (2H, м, H-7,8); 7.36 (2H, с, H-2,6 Ph); 7.29 (2H, с, H-3,5 Ph); 7.26 (1H, с, H-4 Ph); 6.25 (2H, с, OCH₂N); 4.71 (2H, с, OCH₂); 2.90 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₁₉NO₇ [M+H]⁺: 458.1234; найдено: 458.1208.

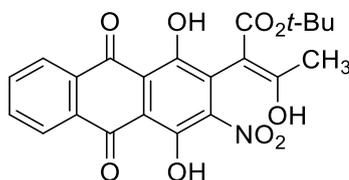
4,11-Дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1H-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновая кислота (141)



Метод А. Нафтоиндолы **136** или **138** (0.56 г, 1.16 ммоль) растворяют в концентрированной H₂SO₄ (2 мл) и выдерживают 5 ч при 60 °С. Раствор охлаждают до комнатной температуры и выливают в лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×20 мл) и MeOH (10 мл). Выход 0.39 г (61%, из соединения **136**), 0.42 г (65%, из соединения **138**).

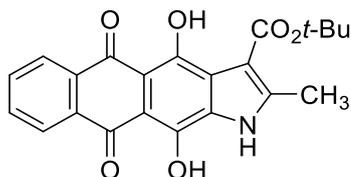
Метод Б. К раствору нафтоиндола **143** (0.13 г, 0.34 ммоль) в хлороформе (3 мл) прибавляют трифторуксусную кислоту (0.26 мл, 3.40 ммоль) и выдерживают 12 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают CHCl_3 (2×10 мл). Выход 0.11 г (98%) бордовые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, 80 °С), δ , м. д., J (Гц): 14.82 (1H, с, OH); 13.36 (1H, с, OH); 8.32–8.30 (2H, м, H-6,9); 7.87–7.86 (2H, м, H-7,8); 2.58 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{NO}_6$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 486.1547; найдено: 336.0538.

трет-Бутиловый эфир (2*E*)-2-(1,4-дигидрокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-3-гидроксибут-2-еновой кислоты (**142**)



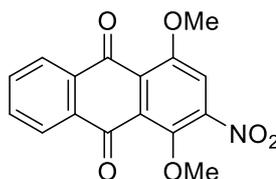
К раствору 1,4-дигидрокси-2-нитроантрацен-9,10-диона (**125**, 0.60 г, 2.11 ммоль) в ДМФА (8 мл) прибавляют NEt_3 (1 мл, 7.21 ммоль), перемешивают 1-2 мин и прибавляют *трет*-бутиловый эфир 2-хлор-3-оксобутановой кислоты (0.80 г, 4.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 10 мин при комнатной температуре, выливают в воду и подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до $\text{pH}=5$. Продукт экстрагируют EtOAc (2×50 мл), экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), водой (20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 19:1). Выход 0.62 г (67%), красные кристаллы. Т. пл. 156–157 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 13.38 (1H, уш с, OH); 13.18 (1H, уш с, OH); 13.08 (1H, с, OH); 8.41–8.37 (2H, м, H-6,9); 7.93–7.88 (2H, м, H-7,8); 1.92 (3H, с, CH_3); 1.44 (9H, с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 186.9 (C=O); 186.6 (C=O); 176.1 (C=C(CH_3)OH); 169.9 (O=C–O); 156.1 (C–OH); 147.7 (C–OH, C– NO_2); 135.4 (C); 135.2 (C); 133.1 (CH); 133.0 (CH); 129.0 (C); 127.5 (CH); 127.4 (CH); 114.2 (C); 113.2 (C); 93.0 (C=C(CH_3)OH); 82.9 (O–C(CH_3) $_3$); 27.9 (O–C(CH_3) $_3$); 19.9 ((C=C CH_3)–OH). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{KNO}_9$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 480.0691; найдено: 480.0726.

трет-Бутиловый эфир 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1H-нафто[2,3-f]индол-3-карбоновой кислоты (143)



В раствор соединения **142** (0.50 г, 1.13 ммоль) в смеси толуола (10 мл) и MeOH (15 мл) вносят суспензию Pd/C (5 мас. %, 0.25 г) в воде (0.5 мл). Гидрирование проводят при избыточном давлении H₂ (0.6 атм.) 30 мин при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывают, осадок промывают горячим диоксаном (2×15 мл) и концентрируют фильтрат в вакууме. Продукт перекристаллизовывают из смеси диоксан–петролейный эфир (3:1). Выход 0.30 г (68%), бордовые кристаллы. Т. пл. 248–249 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 15.25 (1H, уш с, OH); 14.66 (1H, уш с, OH); 13.18 (1H, с, NH); 8.30–8.24 (2H, м, H-6,9); 7.89–7.85 (2H, м, H-7,8); 2.47 (3H, с, CH₃); 1.57 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 172.8 (C=O); 168.4 (C=O); 163.0 (O=C–O); 161.4 (C–OH); 144.2 (C–OH); 133.1 (C); 132.8 (C); 132.0 (2CH); 131.3 (C); 130.1 (CH); 125.6 (C); 125.4 (C); 123.3 (CH); 113.0 (C); 106.3 (C); 80.5 (C); 66.4 C(CH₃)₃; 27.9 (3C(CH₃)₃); 12.8 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₈NO₆ [M–H][–]: 392.1140; найдено: 392.1219.

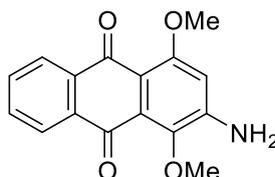
1,4-Диметокси-2-нитроантрахинон (146)



Суспензию 1,4-дигидрокси-2-нитроантрахинона (**125**, 1.00 г, 3.50 ммоль), K₂CO₃ (2.94 г, 21.02 ммоль) и иодметана (1.24 мл, 20.00 ммоль) в диметилацетамиде (25 мл) перемешивают 12 ч при 40 °С. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и осторожно прибавляют раствор (5%) соляной кислоты до pH=5. Органический слой промывают насыщенным раствором NaCl (3×30 мл), водой (30 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 1:0→5:1) и перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.45 г (41%),

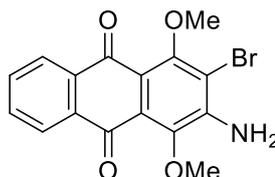
желтые кристаллы. Т. пл. 207–210 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.07–8.05 (2H, м, H-5,8); 8.02–8.00 (1H, м, H-3); 7.86–7.84 (2H, м, H-6,7); 3.95 (3H, с, OCH₃); 3.89 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 181.0 (C=O); 180.8 (C=O); 155.9 (C); 149.8 (C); 144.0 (C); 134.1 (CH); 133.7 (CH); 133.6 (C); 133.1 (C); 128.9 (C); 126.0 (2CH); 124.6 (C); 113.8 (CH); 63.7 (OCH₃); 57.3 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₂NO₆ [M+H]⁺: 314.0659; найдено: 314.0624.

2-Амино-1,4-диметоксиантрахинон (147)



К раствору 1,4-диметокси-2-нитроантрацен-9,10-диона (**146**, 0.50 г, 1.60 ммоль) в смеси уксусной кислоты (15 мл) и этанола (15 мл) прибавляют порошок железа (0.22 г, 4.00 ммоль). Суспензию перемешивают 30 мин при 70 °С и отфильтровывают осадок. Фильтрат разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают водой (3×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Полученный остаток перекристаллизовывают из диоксана. Выход 0.33 г (73%), коричневый порошок. Т. пл. 250 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.00–7.98 (2H, м, H-5,8); 7.78–7.72 (2H, м, H-6,7); 6.70 (1H, с, H-3); 6.54 (2H, с, NH₂); 3.80 (3H, с, OCH₃), 3.72 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 183.5 (C=O); 178.7 (C=O); 158.9 (C); 150.6 (C); 140.0 (C); 134.7 (C); 133.7 (CH); 133.2 (C); 132.4 (CH); 126.6 (C); 125.7 (CH); 125.6 (CH); 109.2 (C); 101.2 (CH); 60.0 (OCH₃); 55.8 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₄NO₄ [M+H]⁺: 284.0917; найдено: 284.0928.

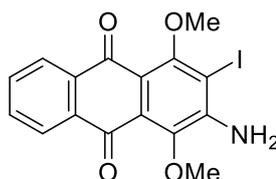
2-Амино-3-бром-1,4-диметоксиантрахинон (148)



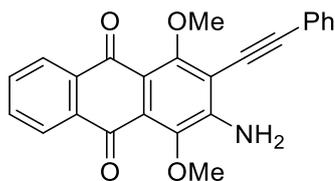
К раствору 2-амино-1,4-диметоксиантрахинона (**147**, 0.20 г, 0.71 ммоль) в четыреххлористом углероде (25 мл) прибавляют Br₂ (0.11 мл, 2.13 ммоль) и кипятят

смесь 30 мин. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют избыток брома водным раствором Na_2SO_3 . Продукт экстрагируют хлороформом (2×20 мл), экстракт промывают водой (20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 1:0→3:1) и перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.21 г (83%), коричневые кристаллы. Т. пл. 199–203 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.05–8.01 (2H, м, H-5,8); 7.83–7.75 (2H, м, H-6,7); 6.62 (2H, с, NH_2); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.78 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 182.4 (C=O); 179.2 (C=O); 155.4 (C); 148.2 (C); 142.7 (C); 133.9 (CH); 133.8 (C); 133.3 (C); 133.1 (CH); 126.0 (CH); 125.9 (CH); 125.1 (C); 113.8 (C); 108.7 (C); 60.8 (OCH_3); 60.5 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362.0022; найдено: 362.0035.

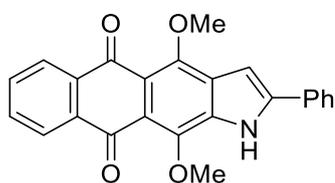
2-Амино-3-иод-1,4-диметоксиантрахинон (149)



К раствору 2-амино-1,4-диметоксиантрахинона (**147**, 0.10 г, 0.35 ммоль) в смеси диоксана (20 мл), метанола (10 мл) и воды (20 мл) прибавляют раствор KI (0.19 г, 1.16 ммоль) и KIO_3 (0.12 г, 0.58 ммоль) в воде (3 мл). К полученной смеси прибавляют концентрированную соляную кислоту (0.2 мл) и кипятят 2 ч, затем раствор охлаждают и концентрируют в вакууме. К остатку прибавляют толуол (20 мл), промывают водным раствором Na_2SO_3 (20 мл) и водой (2×20 мл). Растворитель концентрируют в вакууме, а полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 30:1→25:2). Продукт пересаждают из CH_2Cl_2 петролейным эфиром. Выход 57 мг (39%), коричневые кристаллы. Т. пл. 202–203 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.21–8.15 (2H, м, H-5,8); 7.75–7.67 (2H, м, H-6,7); 5.12 (2H, с, NH_2); 3.99 (3H, с, OCH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 183.0 (C=O); 180.8 (C=O); 154.9 (C); 145.4 (C); 143.3 (C); 134.2 (C); 133.7 (CH); 133.6 (C); 133.0 (CH); 126.5 (CH); 126.3 (CH); 124.9 (C); 119.1 (C); 116.5 (C); 64.5 (OCH_3); 61.0 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{INO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.9884; найдено: 409.9850.

2-Амино-1,4-диметокси-3-(фенилэтинил)антрахинон (150)

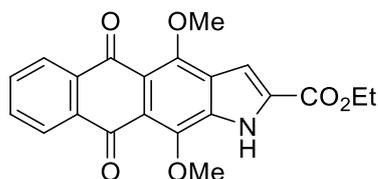
Раствор 2-амино-3-бром-1,4-диметоксиантрахинона (**148**, 50 мг, 0.14 ммоль) или 2-амино-3-иод-1,4-диметоксиантрахинона (**149**, 50 мг, 0.12 ммоль), фенилацетилена (26 мкл, 0.24 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 мг, 0.01 ммоль), PPh₃ (6 мг, 0.02 ммоль) и Et₃N (1.0 мл, 7.19 ммоль) в диоксане (4 мл) в колбе Шленка тщательно дегазируют аргоном и прибавляют CuI (1 мг, 0.005 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 3 ч при 90 °С, затем разбавляют водой (10 мл), нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5 и экстрагируют продукт этилацетатом (2×15 мл). Экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат 1:0→5:0.5). Выход 21 мг (40% из соединения **147**) и 28 мг (60% из соединения **148**), оранжевые кристаллы. Т. пл. 185–187 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.22–8.16 (2H, м, H-5,8); 7.75–7.68 (2H, м, H-6,7); 7.59–7.58 (2H, м, *o*-Ph); 7.41–7.33 (3H, м, *m*-Ph, *n*-Ph); 5.32 (2H, с, NH₂); 4.11 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.3 (C=O); 180.9 (C=O); 159.7 (C–OCH₃); 149.1 (C–NH₂); 142.8 (C–OCH₃); 134.5 (C); 133.8 (C); 133.7 (CH); 132.9 (CH); 131.6 (2CH); 129.1 (CH); 128.5 (2CH); 126.5 (CH); 126.3 (CH); 125.9 (C); 122.3 (C); 116.3 (C); 108.7 (C); 102.1 (C); 80.7 (C); 61.7 (OCH₃); 60.9 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₁₈NO₄ [M+H]⁺: 384.1230; найдено: 384.1235.

4,11-Диметокси-2-фенил-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (151)

К раствору алкина **150** (50 мг, 0.13 ммоль) в пиридине (3 мл) прибавляют KOH (73 мг, 1.3 ммоль) и кипятят при перемешивании 45 мин. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5. Продукт экстрагируют толуолом (2×15 мл), экстракт промывают водой (2×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии

(толуол–этилацетат 1:0→5:1). Продукт переосаждают из CH_2Cl_2 петролейным эфиром. Выход 40 мг (79%), желтые кристаллы. Т. пл. 133–135 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 9.25 (1H, с, NH); 8.26–8.24 (2H, м, H-6,9); 7.76–7.72 (2H, м, H-7,8, *o*-Ph); 7.51–7.48 (2H, м, *m*-Ph); 7.43–7.39 (1H, м, *n*-Ph); 7.15 (1H, с, H-3); 4.20 (3H, с, OCH_3); 4.17 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.1230; найдено: 384.1203.

Этиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксо-1H-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты (152)



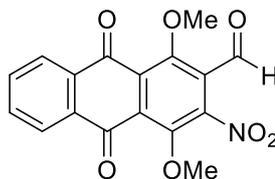
Метод А. Соединение **152** получают из антрахинона **149** и этилового эфира пропиоловой кислоты аналогично соединению **150**. Выход 3 мг (5%).

Метод Б. Соединение **157** (0.45 г, 0.97 ммоль) растворяют в ДМФА (15 мл), прибавляют $\text{TBAF} \times 3\text{H}_2\text{O}$ (1.47 г, 4.85 ммоль) и перемешивают 1 ч при 40 °С. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до $\text{pH}=5$. Продукт экстрагируют хлороформом (2×20 мл), экстракт промывают водой (3×20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→9:1) и переосаждают из CH_2Cl_2 петролейным эфиром. Выход 28 мг (76%).

Метод В. Соединение **158** (0.1 г, 0.26 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл), прибавляют $\text{TBAF} \times 3\text{H}_2\text{O}$ (0.25 г, 0.65 ммоль) и перемешивают 30 мин при 20 °С. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до $\text{pH}=5$. Продукт экстрагируют хлороформом (2×20 мл), экстракт промывают водой (3×20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→9:1) и переосаждают из CH_2Cl_2 петролейным эфиром. Выход 78 мг (79%), желтые кристаллы. Т. пл. 196–200 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 9.82 (1H, с, NH); 8.24–8.20 (2H, м, H-6,9); 7.73–7.70 (2H, м, H-7,8); 7.51 (1H, с, H-3); 4.45 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.19 (3H, с, OCH_3); 4.11 (3H, с, OCH_3); 1.44 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 183.2 (C=O); 182.8 (C=O); 160.8 (O–C=O); 159.4 (C– OCH_3); 145.0

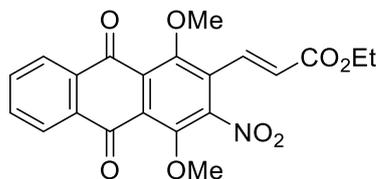
(C–OCH₃); 135.4 (C); 134.9 (C); 134.4 (C); 133.5 (CH); 133.1 (CH); 130.6 (C); 126.7 (C, CH); 126.4 (CH); 121.6 (C); 118.0 (C); 109.1 (CH); 62.4 (OCH₂CH₃); 62.1 (OCH₃); 62.8 (OCH₃); 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈NO₆ [M+H]⁺: 380.1129; найдено: 380.1130.

1,4-Диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбальдегид (154)



К раствору енамина **153** (1.46 г, 3.82 ммоль) [54] в смеси ТГФ (200 мл) и воды (200 мл) прибавляют NaIO₄ (3.27 г, 15.30 ммоль) и перемешивают 72 ч. Неорганический осадок отфильтровывают, промывая его кипящим этилацетатом (3×50 мл). Органический слой отделяют, промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл), водой (100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 1.08 г (83%), желтые кристаллы. Т. пл. 225–227 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 10.30 (1H, с, CHO); 8.15–8.12 (2H, м, H-5,8); 7.94–7.92 (2H, м, H-6,7); 4.04 (3H, с, OCH₃); 3.88 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 186.8 (CHO); 180.7 (C=O); 180.6 (C=O); 158.7 (C–OCH₃); 146.5 (C–NO₂); 146.2 (C–OCH₃); 134.6 (CH); 134.4 (CH); 133.4 (C); 133.2 (C); 133.0 (C); 129.9 (C); 126.4 (2CH); 125.1 (C); 54.9 (OCH₃); 64.3 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₂NO₇ [M+H]⁺: 342.0608; найдено: 342.0605.

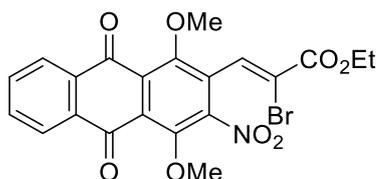
Этиловый эфир (*E*)-3-(1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)проп-2-еновой кислоты (155)



Раствор альдегида **154** (50 мг, 0.15 ммоль) и 2-(трифенил-λ⁵-фосфаниден)ацетата (56 мг, 0.16 ммоль) [354] в толуоле (5 мл) кипятят 5 мин и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 25:1). Продукт переосаждают из CH₂Cl₂ петролейным эфиром (1:4).

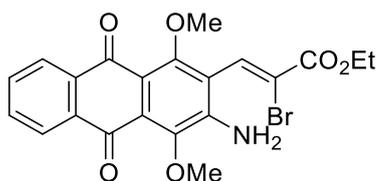
Выход 53 мг (85%), желтые кристаллы. Т. пл. 184–186 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.20–8.17 (2H, м, H-5,8); 7.81–7.78 (2H, м, H-6,7); 7.58 (1H, д, $J = 16.2$, HC=CH); 5.59 (1H, д, $J = 16.2$, HC=CH); 4.28 (2H, к, $J = 7.4$, OCH_2CH_3); 4.02 (3H, с, OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3); 1.34 (3H, т, $J = 7.4$, OCH_2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412.1017; найдено: 412.1027.

Этиловый эфир (Z)-2-бром-3-(1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)пропеновой кислоты (156)



Соединение **156** получают из альдегида **154** и 2-бром-2-(трифенил- λ^5 -фосфанилиден)ацетата [355] аналогично соединению **155**. Выход 1.30 г (88%), желтые кристаллы. Т. пл. 144–146 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.20–8.18 (2H, м, H-5,8); 8.02 (1H, с, CH); 7.82–7.80 (2H, м, H-6,7); 4.37 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.07 (3H, с, OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3); 1.40 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 181.4 (C=O); 180.8 (C=O); 160.9 (O=C=O); 154.3 (C– OCH_3); 149.3 (C– OCH_3); 148.3 (C– NO_2); 134.4 (CH); 134.3 (CH); 133.6 (C); 133.5 (C); 132.4 (CH); 131.5 (C); 129.3 (C); 128.9 (C); 126.9 (CH); 126.9 (CH); 123.3 (C); 64.9 (OCH_2CH_3); 63.5 (OCH_3); 63.2 (OCH_3); 14.0 (OCH_2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrNO}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 490.0132; найдено: 490.0104.

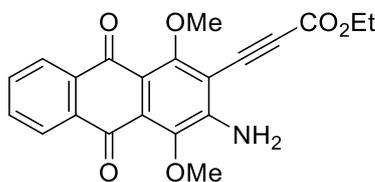
Этиловый эфир (Z)-3-(3-амино-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-2-бромакриловой кислоты (157)



К раствору антрахинона **156** (0.52 г, 1.10 ммоль) в смеси ТГФ (30 мл) и воды (30 мл) прибавляют $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.56 г, 3.20 ммоль), NaHCO_3 (0.26 г, 3.20 ммоль) и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Продукт экстрагируют этилацетатом

(2×30 мл), экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), водой (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 15:2) и пересаждают из CH₂Cl₂ петролейным эфиром (1:4). Выход 0.40 г (79%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 195–197 °С Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.23 (1H, с, CH); 8.21–8.16 (2H, м, H-5,8); 7.75–7.70 (2H, м, H-6,7); 4.89 (2H, с, NH₂); 4.39 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 3.95 (3H, с, OCH₃); 3.86 (3H, с, OCH₃); 1.41 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 181.4 (C=O); 180.8 (C=O); 161.8 (O–C=O); 156.8 (C–OCH₃); 144.8 (C–OCH₃); 149.5 (C–NH₂); 136.6 (CH); 134.5 (C); 133.7 (C); 133.7 (CH); 133.7 (CH); 132.9 (CH); 126.5 (CH, C); 126.3 (CH); 120.8 (C); 119.6 (C); 115.6 (C); 63.2 (OCH₂CH₃); 61.9 (OCH₃); 61.0 (OCH₃); 14.1 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉BrNO₆ [M+H]⁺: 460.0390; найдено: 460.0354.

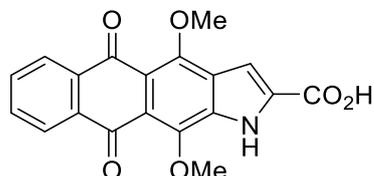
Этиловый эфир 3-(3-амино-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)пропиоловой кислоты (158)



Соединение **157** (0.10 г, 0.22 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл), прибавляют TBAF×3H₂O (0.22 г, 0.55 ммоль) и перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5. Продукт экстрагируют хлороформом (2×20 мл), экстракт промывают водой (3×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→9:1) и пересаждают из CH₂Cl₂ петролейным эфиром. Выход 44 мг (53%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 189–191 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.20–8.14 (2H, м, H-5,8); 7.75–7.68 (2H, м, H-6,7); 5.46 (2H, с, NH₂); 4.33 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.06 (3H, с, OCH₃); 3.93 (3H, с, OCH₃); 1.37 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 181.1 (C=O); 180.3 (C=O); 161.4 (O–C=O); 153.6 (C–OCH₃); 151.1 (C–OCH₃); 142.7 (C–NH₂); 134.4 (C); 133.9 (CH); 133.7 (C); 133.0 (CH); 127.5 (C); 126.6 (CH); 126.4 (CH);

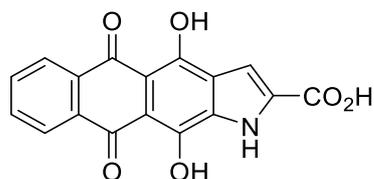
115.7 (C); 104.2 (C); 92.1 (C); 77.8 (C); 62.4 (2OCH₃) 61.1 (OCH₂CH₃); 14.1 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈NO₆ [M+H]⁺: 380.1129; найдено: 380.1116.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновая кислота (**159**)



К раствору этилового эфира нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **152** (0.24 г, 0.63 ммоль) в ТГФ (30 мл) прибавляют раствор NaOH (0.25 г, 6.30 ммоль) в воде (5 мл) и кипятят реакционную смесь 1 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=2 и отфильтровывают выпавший осадок, промывают его водой (2×20 мл) и сушат. Выход 0.21 г (97%), желтые кристаллы. Т. пл. > 250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.96 (1H, с, NH); 8.09–8.07 (2H, м, H-6,9); 7.80–7.78 (2H, м, H-7,8); 7.41 (1H, с, H-3); 4.05 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 182.2 (C=O); 181.7 (C=O); 161.8 (O–C=O); 153.5 (C–OCH₃); 145.4 (C–OCH₃); 135.8 (C); 134.5 (C); 134.2 (C); 133.6 (CH); 133.3 (CH); 132.9 (C); 126.3 (C); 126.1 (CH); 126.0 (CH); 120.7 (C); 116.8 (C); 108.4 (CH); 62.1 (OCH₃); 61.7 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₄NO₆ [M+H]⁺: 352.0816; найдено: 380.1129.

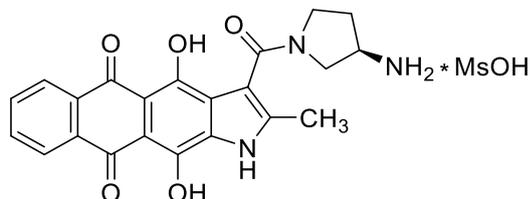
4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновая кислота (**160**)



4,11-Диметокси-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновую кислоту **159** (0.27 г, 0.77 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (20 мл), прибавляют раствор HBr в AcOH (33 мас. %, 1 мл) и кипятят 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывая уксусной кислотой (10 мл), водой (2×10 мл) и метанолом (10 мл). Выход 0.20 г (82%), бордовые кристаллы. Т. пл. > 250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 15.04 (1H, с, OH); 14.76 (1H, с, OH); 13.65 (1H, с, NH); 8.31–8.29 (2H, м, H-6,9); 7.89–7.87 (2H, м, H-7,8); 7.23 (1H, с, H-3). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 174.2 (C=O); 168.2

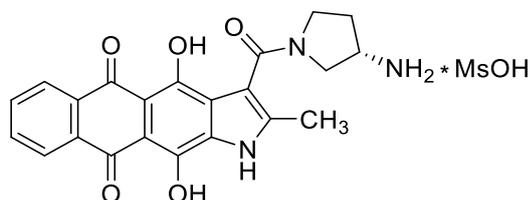
(C=O); 168.1 (O-C=O); 167.6 (C-OCH₃); 161.0 (C-OCH₃); 133.6 (C); 132.8 (CH); 132.6 (CH); 132.5 (C); 130.9 (C); 130.6 (C); 126.1 (C); 125.2 (2CH); 111.0 (CH); 107.2 (C); 105.8 (C). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₀NO₆ [M-H]⁻: 322.0352; найдено: 322.0300.

(R)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (161)



Соединение **161** получают из кислоты **141** и (R)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 75%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 14.9 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 15.01–14.98 (1H, м, OH); 14.72 (1H, уш с, OH); 13.17–13.12 (1H, м, NH); 8.26–8.20 (2H, м, H-6,9); 8.16 (1H, уш с, NH₃); 8.02 (2H, уш с, NH₃); 7.82–7.79 (2H, м, H-7,8); 3.92–3.90 (1H, м, CH); 3.79–3.73 (2H, м, CH₂NCH₂); 3.63–3.59 (1H, м, CH₂NCH₂); 3.24–3.19 (1H, м, CH₂NCH₂); 2.36 (3H, с, CH₃); 2.33 (3H, с, SCH₃); 2.22–2.18 (1H, м, NCH₂CH₂); 1.97–1.92 (1H, м, NCH₂CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1397; найдено: 406.1372.

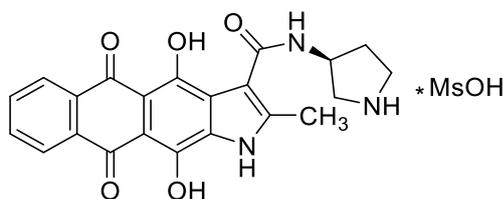
(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (162)



Соединение **162** получают из кислоты **141** и (S)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 63%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 14.9 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 15.05 (1H, с, OH); 14.81 (1H, с, OH); 13.28–13.23 (1H, м, NH); 8.33–8.31 (2H, м, H-6,9); 8.13 (1H, уш с, NH₃); 7.98 (2H, уш с, NH₃); 7.91–7.89 (2H, м, H-7,8); 3.93–3.91 (1H, м, NCH); 3.80–3.71 (2H, м, CH₂NCH₂); 3.61–3.59 (1H, м, CH₂NCH₂);

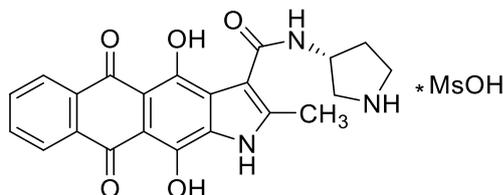
3.21–3.17 (1H, м, CH₂NCH₂); 2.35 (6H, с, SCH₃, CH₃); 2.07–2.01 (1H, м, NCH₂CH₂); 1.95–1.91 (1H, м, NCH₂CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 172.5 (C=O); 168.2 (N–C=O); 168.0 (C=O); 165.9 (C); 163.2 (C); 139.0 (C); 132.1 (2CH); 130.8 (C); 130.6 (C); 129.7 (C); 124.9 (CH); 124.8 (CH); 122.9 (C); 116.1 (C); 115.9 (C); 105.8 (C); 50.3 (NCH₂); 48.5 (NCH₂); 44.9 (CNH₃); 39.6 (SCH₃); 29.4 (CH₂); 11.2 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1397; найдено: 406.1388.

(R)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (163)



Соединение **163** получают из кислоты **141** и (R)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 39%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t*_R = 18.4 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 15.01–14.98 (1H, м, OH); 14.72 (1H, уш с, OH); 13.17–13.12 (1H, м, NH); 8.26–8.20 (2H, м, H-6,9); 8.16 (1H, уш с, NH₃); 8.02 (2H, уш с, NH₃); 7.82–7.79 (2H, м, H-7,8); 3.92–3.90 (1H, м, CH); 3.79–3.73 (2H, м, CH₂NCH₂); 3.63–3.59 (1H, м, CH₂NCH₂); 3.24–3.19 (1H, м, CH₂NCH₂); 2.36 (3H, с, CH₃); 2.33 (3H, с, SCH₃); 2.22–2.18 (1H, м, NCH₂CH₂); 1.97–1.92 (1H, м, NCH₂CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1397; найдено: 406.1372.

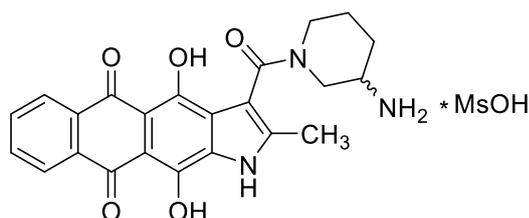
(S)-4,11-Дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)-1H-нафто[2,3-f]индол-3-карбоксамид метансульфонат (164)



Соединение **164** получают из кислоты **141** и (S)-3-амино-1-Вос-пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 37%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t*_R = 18.3 мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

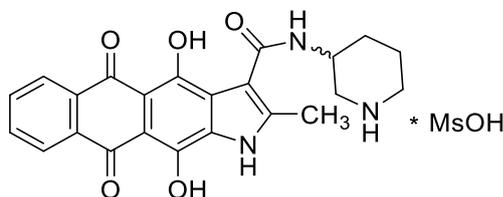
ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 14.94 (1H, с, OH); 14.78 (1H, уш с, OH); 13.30 (1H, с, NH); 9.67 (1H, д, $J = 6.2$, CONH); 8.90–8.84 (2H, м, NH₂); 8.25–8.20 (2H, м, H-6,9); 7.86–8.84 (2H, м, H-7,8); 4.48–4.45 (1H, м, CH); 3.53–3.47 (2H, м, NCH₂); 3.19–3.14 (2H, м, NCH₂); 2.33 (6H, с, SCH₃, CH₃); 2.31–2.28 (1H, м, CH₂); 2.04–1.99 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1397; найдено: 406.1384.

(*R,S*)-3-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион метансульфонат (165)



Соединение **165** получают из кислоты **141** и (*R,S*)-3-Вос-аминопиперидина аналогично соединению **67**. Выход 38%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 16.1$ мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 15.03 (1H, уш с, OH); 14.81 (1H, уш с, OH); 13.24 (1H, уш с, NH); 8.33–8.32 (2H, м, H-6,9); 8.05 (2H, уш с, NH₃); 7.91–7.89 (2H, м, H-7,8); 7.74 (1H, уш с, NH₃); 3.52–3.47 (3H, м, CH, CH₂); 3.08–2.93 (3H, м, 2CH₂); 2.33 (6H, с, SCH₃, CH₃); 2.05–2.01 (1H, м, CH₂); 1.61–1.47 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 420.1554; найдено: 420.1532.

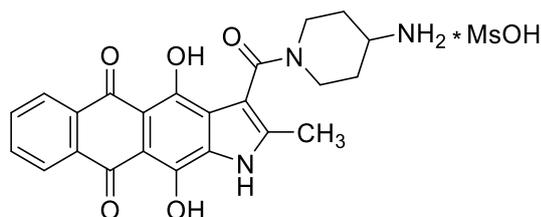
(*R,S*)-4,11-Дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-*N*-(пиперидин-3-ил)-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамид метансульфонат (166)



Соединение **166** получают из кислоты **141** и (*R,S*)-3-амино-1-Вос-пиперидина аналогично соединению **67**. Выход 42%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 20.4$ мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 14.89 (1H, уш с, OH); 14.71 (1H, уш с, OH); 13.13 (1H, уш с, NH); 9.40 (1H, д, $J = 7.0$, CONH); 8.68 (2H, уш с, NH₂); 8.11–8.07 (2H, м, H-6,9);

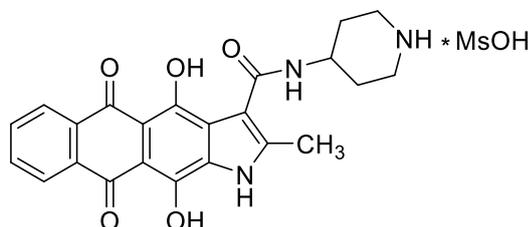
7.76–7.72 (2H, м, H-7,8); 4.02–3.99 (1H, м CH); 3.24–3.21 (1H, м, CH₂NH); 2.94–2.82 (2H, м, NHCH₂); 2.41–2.38 (2H, с, NHCH₂, CH₂); 2.36 (6H, с, CH₃, SCH₃); 2.02–1.93 (1H, м, CH₂); 1.81–1.72 (1H, м, CH₂); 1.64–1.58 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 420.1554; найдено: 420.1517.

3-(4-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион метансульфонат (167)



Соединение **167** получают из кислоты **141** и 4-*N*-Вос-аминопиперидина аналогично соединению **67**. Выход 46%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 15.0 мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 15.01 (1H, с, OH); 14.80 (1H, с, OH); 13.22–13.16 (1H, м, NH); 8.31–8.30 (2H, м, H-6,9); 7.93 (2H, уш с, NH₃); 7.88–7.87 (2H, м, H-7,8); 7.74 (1H, уш с, NH₃); 4.64–4.61 (1H, м, CH); 3.64–3.61 (1H, м, NCH₂); 3.50–3.46 (2H, м, NCH₂); 3.16–3.06 (1H, м, NCH₂); 2.90–2.84 (1H, м, CH₂); 2.33 (6H, с, SCH₃, CH₃); 2.03–2.00 (1H, м, CH₂); 1.83–1.72 (1H, м, CH₂); 1.65–1.59 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 420.1554; найдено: 420.1508.

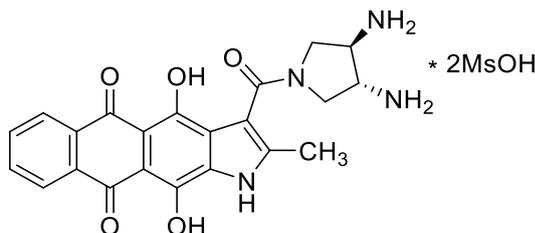
4,11-Дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-*N*-(пиперидин-4-ил)-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамид метансульфонат (168)



Соединение **168** получают из кислоты **141** и 4-амино-1-*N*-Вос-пиперидина аналогично соединению **67**. Выход 66%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 17.6 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.91 (1H, с, OH); 14.75 (1H, с, OH); 13.12 (1H, с, NH); 9.41 (1H, д, *J* = 7.0, CONH); 8.60–8.59 (1H, м, NH₂); 8.40–8.37 (1H, уш с, NH₂); 8.12–8.10 (2H,

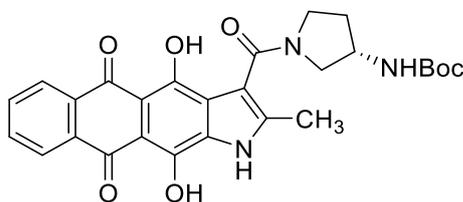
м, H-6,9); 7.79–7.77 (2H, м, H-7,8); 4.03–4.00 (1H, м, CH); 3.35–3.33 (2H, м (CH₂)₂NH); 3.17–3.12 (2H, м, (CH₂)₂NH); 2.42 (3H, с, CH₃); 2.36 (3H, с, SCH₃); 2.13–2.10 (2H, м, CH₂); 1.79–1.74 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 420.1554; найдено: 420.1530.

3-((3R,4R)-3,4-Диаминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион диметансульфонат (169)



Соединение **169** получают из кислоты **141** и (3R,4R)-пирролидин-3,4-диилдикарбамата аналогично соединению **67**. Выход 64%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 8.5 мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 15.06 (1H, уш с, OH); 14.79 (1H, уш с, OH); 13.32 (1H, уш с, NH); 8.34–8.29 (8H, м, H-6,9, 2NH₃); 7.92–7.90 (2H, м, H-7,8); 4.06–3.97 (1H, м, CH); 3.92–3.88 (1H, м, CH); 3.78–3.74 (1H, м, CH₂); 3.55–3.52 (3H, м, 2CH₂); 2.37 (9H, с, 2SCH₃, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₄O₅ [M+H]⁺: 421.1506; найдено: 421.1489.

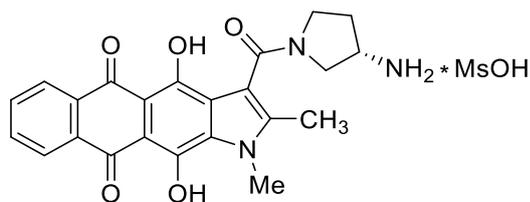
трет-Бутил (S)-(1-(4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1H-нафто[2,3-f]индол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)карбамат (170)



Суспензию кислоты **141** (0.50 г, 1.50 ммоль) и тетрабутиламмоний бромид (6 мг, 0.02 ммоль) в смеси бензола (30 мл) и тионилхлорида (1 мл, 14.0 ммоль) в кипят 30 мин, охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в хлороформе (20 мл) и прибавляют раствор (S)-1-Вос-3-аминопирролидина (0.38 г, 2.0 ммоль) и пиридина (0.5 мл, 6.0 ммоль) в хлороформе (5 мл). Смесь кипятят 5 мин, разбавляют хлороформом

(100 мл), промывают раствором (5%) соляной кислоты (30 мл), водой (30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 10:0→10:1), пересаждают из смеси CH_2Cl_2 –*n*-гексан (1:4) и фильтруют. Выход 0.55 г (73%), красный порошок. Т. пл. 212–213 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д., J (Гц): 14.96 (1H, с, OH); 14.67 (1H, с, OH); 13.03 (1H, с, OH); 8.13–8.11 (2H, м, H-6,9); 7.75–7.74 (2H, м, H-7,8); 7.21–7.15 (1H, м, NHCO); 3.93–3.72 (1H, м, CH); 3.70–3.65 (1H, м, CH_2N); 3.53–3.49 (1H, м, CH_2N); 3.32–3.28 (1H, м, NCH_2); 3.16–3.04 (1H, м, NCH_2); 2.31 (3H, с, CH_3); 2.10–2.00 (1H, м, CH_2); 1.87–1.85 (1H, м, CH_2); 1.43–1.25 (9H, м, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 506.1922; найдено: 506.1912.

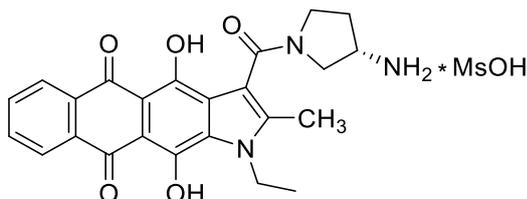
(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-1,2-диметил-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион метансульфонат (171)



К смеси *N*-Вос-амида **170** (0.10 г, 0.20 ммоль) и K_2CO_3 (50 мг, 0.40 ммоль) в ДМАА (7 мл) прибавляют иодметан (37 мкл, 0.60 ммоль) и перемешивают 20 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду, подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до $\text{pH}=5$, и экстрагируют продукт смесью толуол–этилацетат (3×15 мл, 2:1). Экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (3×15 мл), водой (15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 10:1→5:1). *N*-Вос-производное растворяют в горячем хлороформе (10 мл), прибавляют метансульфокислоту (39 мкл, 0.60 ммоль), перемешивают смесь 24 ч при комнатной температуре и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в горячей воде (3 мл), осаждают смесью ацетон–эфир (4:1), фильтруют, промывают осадок ацетоном (10 мл), Et_2O (10 мл), и сушат в вакууме. Выход 60 мг (73%), красные кристаллы. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 30 → 70%, 30 мин) $t_R = 21.2$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д., J (Гц): 15.04 (2H, уш с, 2OH); 8.24–8.11 (5H, м, H-6,9, NH_3); 7.80–7.75 (2H, м, H-7,8); 3.97–3.95

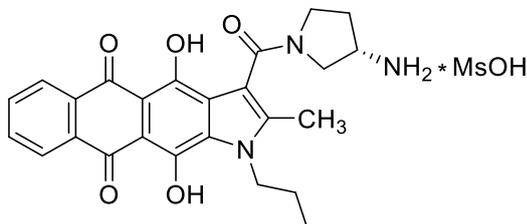
(3H, c, NCH₃); 3.82–3.75 (2H, м, CH, NCH₂); 3.62–3.56 (1H, м, NCH₂); 3.22–3.18 (1H, м, NCH₂); 2.32 (3H, c, SCH₃); 2.31–2.29 (3H, м, CH₃); 2.23–2.19 (1H, м, NCH₂); 2.02–1.93 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1391; найдено: 406.1388.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1-этил-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (172)



Соединение **172** получают из *N*-Вос-амида **170** и этилиодида аналогично соединению **171**. Выход 57%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 30 → 70%, 30 мин) t_R = 13.2 мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 15.21–15.19 (1H, м, OH); 15.06–15.03 (1H, м, OH); 8.28–8.26 (2H, H-6,9); 8.13–8.07 (3H, м, NH₃); 7.86–7.82 (2H, м, H-7,8); 4.52–4.45 (2H, м, NCH₂CH₃); 4.02–3.95 (1H, м, CH); 3.83–3.75 (1H, м, NCH₂); 3.66–3.62 (1H, м, CH₂N); 3.30–3.25 (1H, м, NCH₂); 3.22–3.15 (1H, м, CH₂N); 2.38–2.35 (6H, м, SCH₃, CH₃); 2.22–2.19 (1H, м, CH₂); 1.98–1.91 (1H, м, CH₂); 1.37 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₄N₃O₅ [M+H]⁺: 434.1710; найдено: 434.1684.

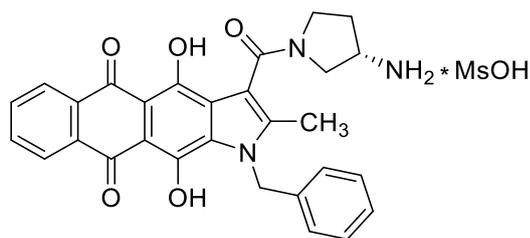
(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1-пропил-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (173)



Соединение **173** получают из *N*-Вос-амида **170** и пропилиодида аналогично соединению **171**. Выход 53%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 30 → 70%, 30 мин) t_R = 15.5 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 15.26 (1H, уш с, OH); 15.06 (1H, уш с, OH); 8.32–8.30 (2H, м, H-6,9); 8.08–8.00 (3H, м, NH₃); 7.88–7.87 (2H, м, H-7,8); 4.43 (2H, т, *J* = 8.0, NCH₂CH₂CH₃); 3.94–3.88 (1H,

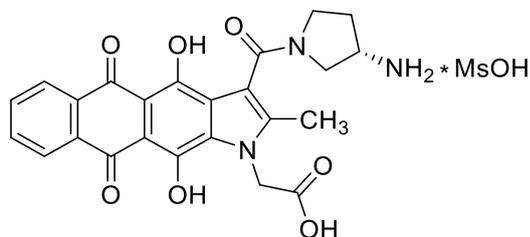
м, CH); 3.75–3.71 (1H, м, NCH₂); 3.61–3.55 (1H, м, NCH₂); 3.31–3.27 (1H, м, CH₂N); 3.19–3.10 (1H, м, CH₂N); 2.36–2.31 (3H, м, SCH₃); 2.30 (3H, с, CH₃); 2.19–2.13 (1H, м, CH₂); 1.92–1.88 (1H, м, CH₂); 1.80–1.76 (2H, м, NCH₂CH₂CH₃); 0.92 (3H, т, $J = 8.2$, NCH₂CH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺: 448.1867; найдено: 448.1821.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-1-бензил-4,11-дигидрокси-2-метил-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (174)



Соединение **174** получают из *N*-Вос-амида **170** и бензилбромида аналогично соединению **171**. Выход 46%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 30 → 70%, 30 мин) $t_R = 17.3$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., J (Гц): 15.14 (1H, уш с, OH); 15.07–15.05 (1H, м, OH); 8.34–8.32 (2H, м, H-6,9); 8.08–7.95 (3H, м, NH₃); 7.90–7.88 (2H, м, H-7,8); 7.35–7.33 (2H, м, *m*-Ph); 7.30–7.28 (1H, м, *n*-Ph); 7.14–7.12 (2H, м, *o*-Ph); 5.87 (2H, с, NCH₂Ph); 3.95–3.90 (1H, м, CH); 3.79–3.63 (1H, м, CH₂); 3.63–3.59 (2H, м, CH₂); 3.17–3.07 (1H, м, CH₂); 2.30 (6H, с, SCH₃, CH₃); 2.26–2.20 (1H, м, CH₂) 1.99–1.89 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺: 496.1867; найдено: 496.1844.

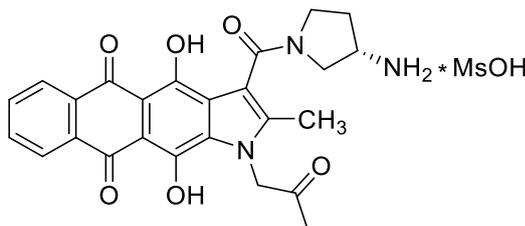
(S)-2-(3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1H-нафто[2,3-f]индол-1-ил)уксусной кислоты метансульфонат (175)



Соединение **175** получают из *N*-Вос-амида **170** и *tert*-бутилового эфира 2-бромуксусной кислоты аналогично соединению **171**. Выход 48%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 30 → 70%, 30 мин) $t_R = 7.1$ мин, чистота 97%. Спектр

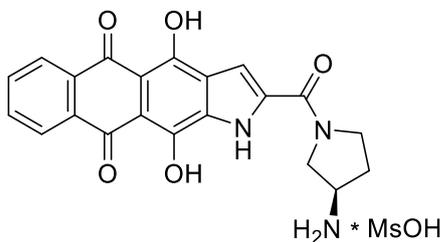
ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.97 (2H, уш с, 2OH); 8.32–8.30 (2H, м, H-6,9); 8.05–7.97 (3H, м, NH₃); 7.89–7.87 (2H, м, H-7,8); 5.32 (2H, с, CH₂CO₂H); 3.92–3.88 (1H, м, CH); 3.83–3.73 (2H, м, NCH₂); 3.65–3.59 (2H, м, CH₂N); 2.31–2.26 (6H, м, SCH₃, CH₃); 2.03–1.92 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₂N₃O₇ [M+H]⁺: 464.1452; найдено: 464.1424.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-метил-1-(2-оксопропил)-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (176)



Соединение **176** получают из *N*-Вос-амида **170** и 1-хлорпропан-2-она аналогично соединению **171**. Выход 44%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 30 → 70%, 30 мин) t_R = 10.0 мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 15.04–15.01 (1H, м, OH); 14.95 (1H, с, OH); 8.31–8.28 (2H, м, H-6,9); 8.12–7.99 (3H, м, NH₃); 7.88–7.86 (2H, м, H-7,8); 5.50 (2H, с, CH₂COCH₃); 3.97–3.92 (1H, м, CH); 3.82–3.75 (2H, м, NCH₂); 3.65–3.59 (1H, м, NCH₂); 3.50–3.46 (1H, м, NCH₂); 2.33 (6H, с, SCH₃, CH₃); 2.25–2.21 (4H, м, CH₂, COCH₃); 2.04–1.95 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₄N₃O₆ [M+H]⁺: 462.1660; найдено: 462.1639.

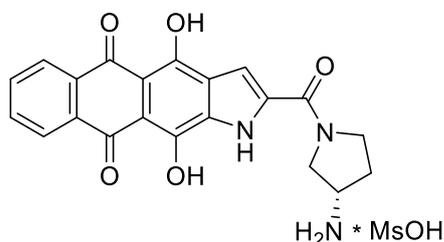
(R)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион метансульфонат (177)



Соединение **177** получают из кислоты **160** и (*R*)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 55%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 18.0 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

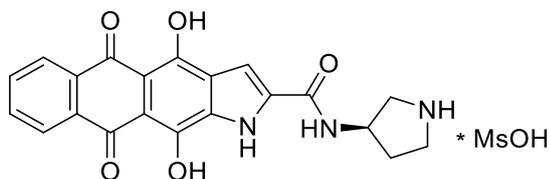
ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 14.97 (1H, уш с, OH); 14.71 (1H, уш с, OH); 13.36 (1H, уш с, NH); 8.20–8.19 (2H, м, H-6,9); 8.14 (3H, уш с, NH₃); 7.80–7.78 (2H, м, H-7,8); 7.07 (1H, д, $J = 12.2$, H-3); 4.13–4.11 (1H, м, CH); 3.97–3.92 (2H, м, CH₂); 3.77–3.64 (2H, м, CH₂); 2.36 (3H, с, SCH₃); 2.27–2.25 (1H, м, CH₂); 2.15–2.06 (1H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д.: 174.3 (C=O); 168.0 (C=O); 167.7 (C); 167.6 (C); 158.8 (C); 134.4 (C); 132.6 (CH); 132.4 (CH); 132.2 (CH); 130.7 (C); 130.5 (C); 126.0 (C); 125.1 (2CH); 108.3 (C); 106.9 (C); 175.7 (C); 50.3 (CH); 48.1 (CH₂); 45.7 (CH₂); 39.1 (SCH₃); 30.0 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈N₃O₅ [M+H]⁺: 392.1241; найдено: 392.1172.

(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-1H-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион метансульфонат (178)



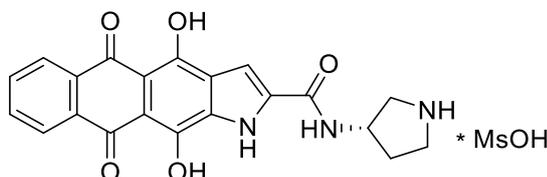
Соединение **178** получают из кислоты **160** и (*S*)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 51%, красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 18.1$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 15.01 (1H, уш с, OH); 14.74 (1H, уш с, OH); 13.44 (1H, уш с, NH); 8.23–8.19 (2H, м, H-6,9); 8.09 (2H, уш с, NH₂); 7.82–7.80 (2H, м, H-7,8); 8.09 (1H, д, $J = 12.7$, H-3); 4.11–4.09 (1H, м, CH); 3.95–3.93 (2H, м, CH₂); 3.81–3.62 (2H, м, CH₂); 2.33 (3H, с, SCH₃); 2.27–2.25 (1H, м, CH₂); 2.14–2.02 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈N₃O₅ [M+H]⁺: 392.1241; найдено: 392.1222.

(R)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)-5,10-дигидро-1H-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид метансульфонат (179)



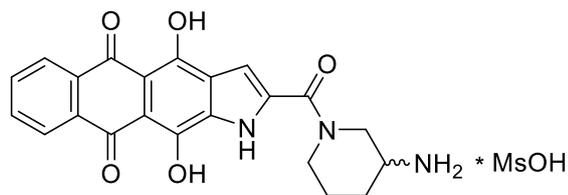
Соединение **179** получают из кислоты **160** и (*R*)-1-Вос-3-аминопирролидина аналогично соединению **76**. Выход 67%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.4$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.88 (1H, уш с, OH); 14.61 (1H, уш с, OH); 13.18 (1H, уш с, NH); 8.88 (2H, уш с, NH₂); 8.64 (1H, д, $J = 5.9$, NH); 8.12–8.11 (2H, м, H-6,9); 7.76–7.74 (2H, м, H-7,8); 7.26 (1H, с, H-3); 4.54–4.49 (1H, м, CH); 3.52–3.51 (1H, м, CH₂); 3.43–3.41 (2H, м, CH₂); 3.23–3.21 (1H, м, CH₂); 2.10 (3H, с, CH₃); 2.29–2.22 (1H, м, CH₂); 2.08–2.02 (1H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 174.2 (C=O); 168.0 (C=O); 167.5 (C); 167.2 (C); 159.0 (C); 134.5 (C); 132.5 (CH); 132.4 (CH); 132.2 (CH); 130.5 (C); 130.2 (C); 126.0 (C); 125.0 (2CH); 108.3 (C); 106.8 (C); 105.6 (C); 49.4 (CH); 48.8 (CH₂); 44.0 (CH₂); 39.1 (SCH₃); 29.6 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈N₃O₅ [M+H]⁺: 392.1241; найдено: 392.1226.

(S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)-5,10-дигидро-1H-нафто[2,3-f]индол-2-карбоксамид метансульфонат (180)



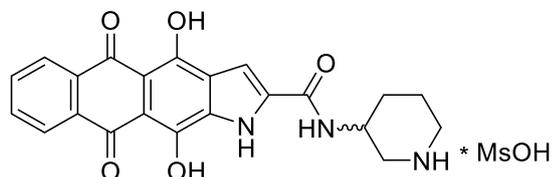
Соединение **180** получают из кислоты **160** и (*S*)-1-Вос-3-аминопирролидина аналогично соединению **76**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.4$ мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.88 (1H, уш с, OH); 14.61 (1H, уш с, OH); 13.18 (1H, уш с, NH); 8.88 (2H, уш с, NH₂); 8.64 (1H, д, $J = 5.9$, NH); 8.12–8.11 (2H, м, H-6,9); 7.76–7.73 (2H, м, H-7,8); 7.26 (1H, с, H-3); 4.54–4.49 (1H, м, CH); 3.53–3.50 (1H, м, CH₂); 3.42–3.39 (2H, м, CH₂); 3.23–3.21 (1H, м, CH₂); 2.42 (3H, с, CH₃); 2.29–2.24 (1H, м, CH₂); 2.07–2.02 (1H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 174.3 (C=O); 168.1 (C=O); 167.4 (C); 167.1 (C); 159.1 (C); 134.5 (C); 132.5 (CH); 132.4 (CH); 132.2 (CH); 130.5 (C); 130.2 (C); 126.0 (C); 125.0 (2CH); 108.4 (C); 106.8 (C); 105.6 (C); 49.4 (CH); 48.8 (CH₂); 44.1 (CH₂); 39.1 (SCH₃); 29.6 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈N₃O₅ [M+H]⁺: 392.1241; найдено: 392.1249.

(*R,S*)-2-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион метансульфонат (181)



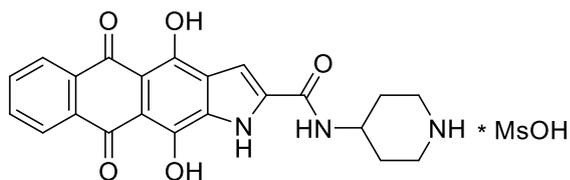
Соединение **181** получают из кислоты **160** и (*R,S*)-3-(Вос-амино)пиперидина аналогично соединению **76**. Выход 76%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.7$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 15.01 (1H, уш с, OH); 14.68 (1H, уш с, OH); 13.41 (1H, уш с, NH); 8.23–8.22 (2H, м, H-6,9); 8.03 (2H, уш с, NH₂); 7.84–7.82 (2H, м, H-7,8); 7.01 (1H, с, H-3); 4.24–4.23 (1H, м, CH); 4.02–3.81 (1H, м, CH₂); 3.28–3.26 (3H, м, CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 2.08–2.06 (1H, м, CH₂); 1.86–1.83 (1H, м, CH₂); 1.67–1.57 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1397; найдено: 406.1354.

(*R,S*)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-*N*-(пиперидин-3-ил)-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид метансульфонат (182)



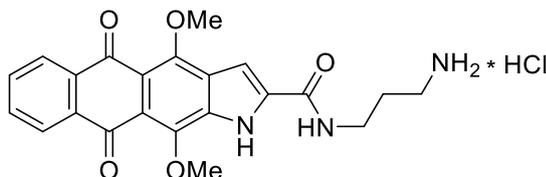
Соединение **182** получают из кислоты **160** и (*R,S*)-3-амино-1-Вос-пиперидина аналогично соединению **76**. Выход 40%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 20.2$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.95 (1H, уш с, OH); 14.68 (1H, уш с, OH); 13.33 (1H, уш с, NH); 8.71 (2H, уш с, NH₂); 8.54 (1H, д, $J = 7.3$, NH); 8.19–8.17 (2H, м, H-6,9); 7.81–7.79 (2H, м, H-7,8); 7.31 (1H, с, H-3); 4.14–4.13 (1H, м, CH); 3.39–3.38 (1H, м, CH₂); 3.25–3.22 (1H, м, CH₂); 2.87–2.81 (2H, м, CH₂); 2.38 (3H, с, CH₃); 1.99–1.93 (2H, м, CH₂); 1.75–1.68 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 174.3 (C=O); 168.2 (C=O); 167.6 (C); 167.3 (C); 158.6 (C); 134.7 (C); 132.7 (CH); 132.6 (CH); 132.4 (C); 130.7 (C); 130.4 (C); 126.0 (C); 125.1 (2CH); 108.5 (CH); 107.0 (C); 105.8 (C); 46.2 (CH); 43.6 (CH₂); 43.1 (CH₂); 39.1 (SCH₃); 27.8 (CH); 20.7 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1397; найдено: 406.1394.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-*N*-(пиперидин-4-ил)-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид метансульфонат (183)



Соединение **183** получают из кислоты **160** и 4-амино-1-вос-пиперидина аналогично соединению **76**. Выход 64%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.9$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 15.02 (1H, уш с, OH); 14.73 (1H, уш с, OH); 13.32 (1H, уш с, NH); 8.57 (2H, уш с, NH₂); 8.53 (д, 1H, $J = 7.4$, NH); 8.28–8.27 (2H, м, H-6,9); 7.87–7.84 (2H, м, H-7,8); 7.39 (1H, с, H-3); 4.09–4.06 (1H, м, CH); 3.45–3.43 (2H, м, CH₂); 3.11–3.03 (2H, м, CH₂); 2.35 (3H, с, CH₃); 2.06–2.03 (2H, м, CH₂); 1.78–1.70 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 174.2 (C=O); 168.0 (C=O); 167.8 (C); 167.5 (C); 153.3 (C); 134.1 (C); 132.6 (2CH); 132.4 (C); 130.7 (C); 130.5 (C); 126.0 (C); 125.1 (2CH); 108.3 (CH); 106.9 (C); 105.8 (C); 44.1 (CH); 42.2 (2CH₂); 39.1 (SCH₃); 28.1 (2CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 406.1397; найдено: 406.1321.

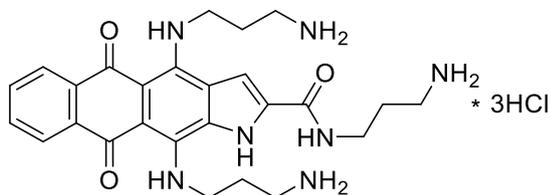
***N*-(3-Аминопропил)-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид гидрохлорид (184)**



Соединение **184** получают из кислоты **159** и *N*-вос-1,3-диаминопропана аналогично соединению **112**. Выход 71%, желтый порошок. Т. пл. 200 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 8.96 (1H, уш с, NH); 8.12–8.10 (2H, м, H-6,9); 7.82–7.80 (2H, м, H-7,8); 7.53 (1H, с, H-3); 4.05 (3H, с, OCH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃); 3.42–3.39 (2H, м, CH₂); 2.93–2.89 (2H, м, CH₂); 1.90–1.86 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 182.2 (C=O); 181.9 (C=O); 160.0 (N-C=O); 153.2 (C); 145.4 (C); 135.9 (C); 135.0 (C); 134.5 (C); 134.2 (C); 133.6 (CH); 133.4 (CH); 126.5 (C); 126.1 (CH); 126.0 (CH); 120.1 (C); 116.8 (C); 104.8 (CH); 62.0 (OCH₃); 61.5 (OCH₃); 36.9 (CH₂);

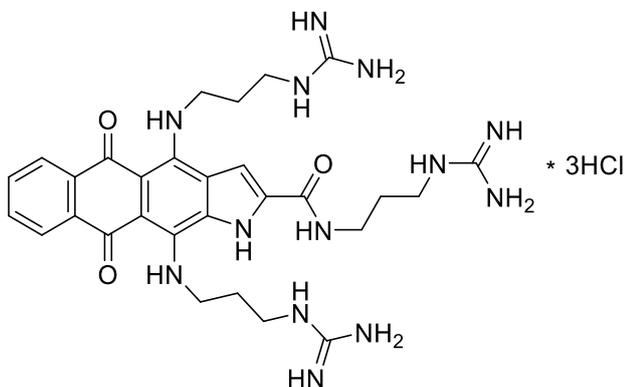
36.2 (CH₂); 27.4 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 408.1554; найдено: 408.1548.

***N*-(3-Аминопропил)-4,11-ди((3-аминопропил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид тригидрохлорид (185)**



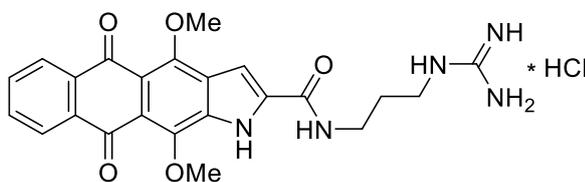
Соединение **185** получают из амида **184** и 1,3-диаминопропана аналогично соединению **114**. Выход 63%, темно-синий порошок. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 13.04 (1H, уш с, NH); 11.49 (1H, уш с, NH); 9.19 (1H, уш с, NH); 8.28-8.25 (2H, м, H-6,9); 8.12 (3H, уш с, NH₃); 8.00 (6H, уш с, 2NH₃); 7.92 (1H, с, H-3); 7.76-7.72 (2H, м, H-7,8); 3.98-3.95 (4H, м, 2CH₂); 3.43-3.39 (2H, м, CH₂); 3.11-3.06 (2H, м, CH₂); 2.99-2.95 (2H, м, CH₂); 2.93-2.89 (2H, м, CH₂); 2.15-2.11 (2H, м, CH₂); 2.02-1.98 (2H, м, CH₂); 1.90-1.87 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 179.4 (C=O); 177.5 (C=O); 159.7 (N-C=O); 147.9 (C); 141.0 (C); 134.7 (C); 134.2 (C); 133.5 (C); 131.9 (CH); 131.4 (CH); 125.7 (2CH, C); 120.7 (C); 109.6 (CH); 107.2 (C); 103.0 (C), 42.9 (CH₂); 42.7 (CH₂); 37.0 (CH₂); 36.9 (CH₂); 36.7 (CH₂); 36.2 (CH₂); 28.1 (CH₂); 27.7 (CH₂); 27.5 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₃₄N₇O₃ [M+H]⁺: 492.2718; найдено: 492.2693.

***N*-(3-Гуанидинопропил)-4,11-ди((3-гуанидинопропил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид тригидрохлорид (186)**



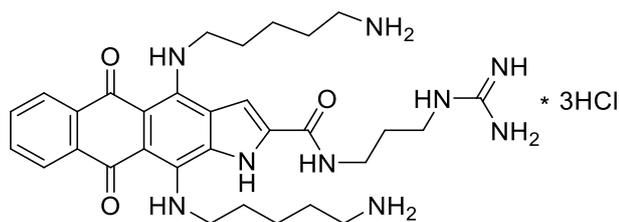
Соединение **186** получают из производного **185** аналогично соединению **117**. Выход 55%, темно-синий порошок. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 13.04 (1H, уш с, NH); 11.60 (1H, уш с, NH); 9.40 (1H, уш с, NH); 8.30-8.27 (2H, м, H-6,9); 8.17 (1H, уш с, NH); 8.14 (1H, с, H-3); 7.86 (2H, уш с, 2NH); 7.76-7.73 (2H, м, H-7,8); 7.24 (12H, уш с, 6NH₂); 4.00-3.96 (4H, м, 2CH₂); 3.46-3.42 (2H, м, CH₂); 3.41-3.37 (2H, м, CH₂); 3.35-3.29 (4H, м, 2CH₂); 2.05-1.99 (2H, м, CH₂); 1.96-1.90 (2H, м, CH₂); 1.85-1.79 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 179.8 (C=O); 177.8 (C=O); 160.0 (N-C=O); 157.3 (3N-C=N); 148.4 (C); 141.1 (C); 135.2 (C); 134.6 (C); 134.0 (C); 132.3 (CH); 131.8 (CH); 130.3 (C); 126.1 (2CH); 121.1 (C); 110.3 (CH); 107.5 (C); 103.4 (C); 43.8 (CH₂); 43.6 (CH₂); 39.1 (CH₂); 38.9 (2CH₂); 36.9 (CH₂); 30.1 (CH₂); 29.7 (CH₂); 29.3 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₄₀N₁₃O₃ [M+H]⁺: 618.3372; найдено: 618.3336.

***N*-(3-Гуанидинопропил)-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид (187)**



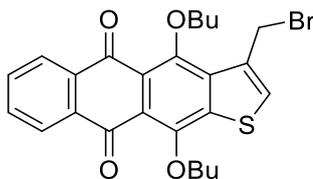
Соединение **187** получают из амина **184** аналогично соединению **118**. Выход 70 мг (63%), оранжевый порошок. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д., J (Гц): 11.57 (1H, с, NH); 10.23 (1H, уш с, NH); 8.66-8.62 (2H, м, 2NH); 8.24-8.21 (2H, м, H-6,9); 7.73-7.71 (2H, м, H-7,8); 7.50 (1H, с, H-3); 4.17 (3H, с, OCH₃); 4.11 (3H, с, OCH₃); 3.55-3.49 (4H, м, 2CH₂); 1.84-1.80 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl₃) δ , м. д.: 183.3 (C=O); 183.1 (C=O); 157.3 (N-C=N); 154.3 (O-C-N); 153.2 (C); 145.4 (C); 135.0 (C); 134.7 (C); 134.6 (C); 134.5 (C); 133.4 (CH); 133.1 (CH); 127.6 (C); 126.7 (CH); 126.4 (CH); 120.9 (C); 118.4 (C); 104.0 (CH); 83.6 (C); 80.3 (C); 62.3 (OCH₃); 62.1 (OCH₃); 37.0 (CH₂); 35.9 (CH₂); 30.4 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₄N₅O₅ [M+H]⁺: 450.1772; найдено: 450.1786.

4,11-Ди((5-аминопентил)амино)-*N*-(3-гуанидинопропил)-5,10-диоксо-5,10-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамид тригидрохлорид (188)



Соединение **188** получают из гаунидина **187** аналогично соединению **120**. Выход 45 мг (71%), темно-синие кристаллы тригидрохлорида **187**. Т. пл. 250-252 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 13.13 (1H, с, NH); 12.32 (1H, уш с, NH); 11.50 (1H, с, NH); 9.40 (1H, с, NH); 8.31-8.27 (2H, м, H-6,9); 8.02 (1H, с, H-3); 7.95 (6H, уш с, 2NH₃); 7.74-7.71 (2H, м, H-7,8); 7.37 (2H, уш с, NH₂); 7.11 (2H, уш с, NH₂); 3.98-3.95 (2H, м, CH₂); 3.93-3.88 (2H, м, CH₂); 3.41-3.37 (2H, м, CH₂); 3.28-3.24 (2H, м, CH₂); 2.86-2.78 (4H, м, 2CH₂); 1.87-1.49 (14H, м, 7CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 178.6 (C=O); 176.9 (C=O); 159.5 (N-C=O); 157.1 (N-C=N); 148.0 (C); 141.1 (C); 134.7 (C); 134.2 (C); 134.0 (C); 131.6 (CH); 131.1 (CH); 129.5 (C); 125.6 (2CH); 120.7 (C); 109.9 (C); 106.4 (C); 102.8 (CH); 45.6 (CH₂); 45.4 (CH₂); 38.6 (3CH₂); 36.4 (CH₂); 29.4 (CH₂); 28.9 (CH₂); 28.6 (CH₂); 26.6 (CH₂); 26.5 (CH₂); 23.4 (CH₂); 23.3 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₃₁H₄₄N₉O₃ [M+H]⁺: 590.3562; найдено: 590.3640.

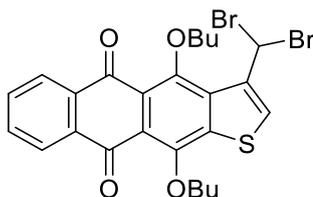
3-Бромметил-4,11-дибутоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (190)



Смесь 3-метилантрахиофендиона **189** (0.25 г, 0.5 ммоль) [280], *N*-бромсукцинимид (0.11 г, 0.6 ммоль) и бензоилпероксида (24 мг, 0.1 ммоль) в CCl₄ (17 мл) кипятят 5 ч при перемешивании и облучении лампой 500 W (контроль методом ТСХ, элюент PhMe). Реакционную массу охлаждают, отфильтровывают осадок и промывают CCl₄ (5 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол). Выход 0.22 г (75%), желтые кристаллы. Т. пл. 143-145 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃) δ , м. д., J (Гц): 8.26-8.22 (2H, м, H-6,9), 7.76-7.74 (3H, м, H-7,8, H-2), 5.04 (2H, с, CH₂Br), 4.24-4.16 (4H, м, 2OCH₂), 2.11-2.03 (2H, м,

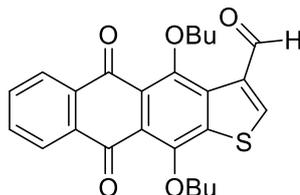
CH₂), 1.99-1.92 (2H, м, CH₂), 1.64-1.54 (4H, м, CH₂), 1.04 (6H, т, $J = 7.3$, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.1 (C=O), 182.8 (C=O), 154.2 (C–O), 151.8 (C–O), 144.0 (C), 136.3 (C), 135.7 (C), 134.7 (C), 134.0 (C), 133.6 (CH), 133.5 (CH), 132.6 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 122.6 (C), 121.2 (C), 75.2 (2OCH₂), 32.5 (CH₂), 32.2 (CH₂), 27.3 (CH₂Br), 19.2 (CH₂), 19.0 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₆BrO₄S [M+H]⁺: 503.0709; найдено: 503.0692.

3-Дибромметил-4,11-дибутоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (191)



Соединение **191** получают аналогично соединению **190** из 3-метилантраптиофендиона **189** и *N*-бромсукцинимиды (2.4 экв.). Выход 9.68 г (88%), оранжевое масло. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 258 (4.80), 410 (4.13). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 8.35 (1H, с, CHBr₂), 8.26-8.22 (2H, м, H-6,9), 7.77-7.75 (2H, м, H-7,8), 7.73 (1H, с, H-2), 4.24-4.17 (4H, м, 2OCH₂), 2.13-2.05 (2H, м, CH₂), 2.00-1.93 (2H, м, CH₂), 1.65-1.56 (4H, м, 2CH₂), 1.07 (3H, т, $J = 7.5$, CH₃), 1.04 (3H, т, $J = 7.5$, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.0 (C=O), 182.6 (C=O), 153.7 (C–O), 151.8 (C–O), 143.1 (C), 140.7 (C), 135.6 (CH), 134.6 (C), 134.0 (C), 133.7 (CH), 133.6 (CH), 133.1 (C), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 122.9 (C), 121.2 (C), 77.4 (OCH₂), 75.4 (OCH₂), 32.5 (CH₂), 32.4 (CH₂), 32.3 (CH), 19.2 (CH₂), 19.0 (CH₂), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₅Br₂O₄S [M+H]⁺: 580.9814; найдено: 580.9829.

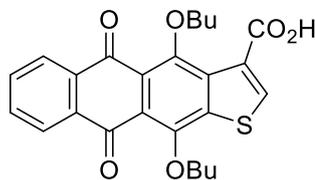
4,11-Дибутокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегид (192)



К раствору дибромпроизводного **191** (9.04 г, 15.6 ммоль) в AcOH (115 мл) небольшими порциями прибавляют безводный K₂CO₃ (10.78 г, 78.0 ммоль) и кипятят при перемешивании 1 ч, контролируя окончание реакции методом ТСХ (элюент PhMe).

К смеси прибавляют воду (22 мл) и кипятят при перемешивании 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в воду (220 мл), продукт экстрагируют толуолом (3×45 мл), экстракт промывают водой (40 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (2×40 мл), водой (30 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают дважды из смеси этанол-толуол (4:1), промывая этанолом и гексаном. Выход 5.18 г (76%), желтые кристаллы. Т. пл. 130-134 °С. УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 255 (4.81), 277 (4.72), 403 (4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 10.64 (1H, с, CHO), 8.54 (1H, с, H-2), 8.23-8.21 (2H, м, H-6,9), 7.75-7.73 (2H, м, H-7,8), 4.22 (2H, т, $J = 6.4$, OCH_2), 4.12 (2H, т, $J = 7.0$, OCH_2), 1.97-1.90 (4H, м, 2CH_2), 1.62-1.56 (2H, м, CH_2), 1.48-1.43 (2H, м, CH_2), 1.02 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3), 0.96 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 186.6 (CHO), 183.0 (C=O), 182.5 (C=O), 153.7 (C–O), 152.0 (C–O), 143.5 (C), 138.9 (CH), 138.4 (C), 136.7 (C), 134.5 (C), 134.0 (C), 133.7 (CH), 133.6 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 123.2 (C), 121.3 (C), 76.7 (OCH_2), 75.5 (OCH_2), 32.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 19.2 (CH_2), 19.1 (CH_2), 13.9 (2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.1417; найдено: 437.1441.

4,11-Дибутокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (**193**)

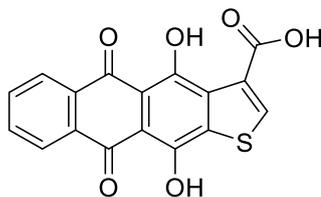


Метод А. К раствору альдегида **192** (0.10 г, 0.23 ммоль) в ацетоне (20 мл) прибавляют раствор хромовой кислоты (0.5 мл), приготовленный из $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (1.0 г, 3.4 ммоль) в H_2O (5 мл) и 98% H_2SO_4 (0.7 мл, 13.1 ммоль), и перемешивают при комнатной температуре 4 ч. После завершения реакции (ТСХ, система PhMe–EtOAc, 10:1) смесь выливают в воду (10 мл), продукт экстрагируют CHCl_3 (40 мл), промывают водой (2×10 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из CCl_4 , отфильтровывают продукт, промывают гексаном и сушат на воздухе. Выход 96 мг (92%).

Метод Б. К раствору альдегида **192** (5.18 г, 11.87 ммоль) в CCl_4 (250 мл) прибавляют воду (140 мл) и бром (1.1 мл, 20.78 ммоль). Реакционную смесь кипятят при перемешивании 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют остаток брома раствором сульфита натрия и отгоняют CCl_4 в вакууме. Продукт экстрагируют

дихлорметаном (2×100 мл), экстракт промывают насыщенным раствором NaCl (50 мл), водой (2×100 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из CCl₄, промывают продукт гексаном и сушат на воздухе. Выход 5.14 г (95%), желтые кристаллы. Т. пл. 129-133 °С. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 258 (4.82), 279 (4.52), 424 (4.08). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 8.80 (1H, с, Н-2), 8.24-8.21 (2H, м, Н-6,9), 7.79-7.76 (2H, м, Н-7,8), 4.25-4.21 (4H, м, 2OCH₂), 2.07-2.00 (2H, м, CH₂), 1.99-1.91 (2H, м, CH₂), 1.66-1.56 (2H, м, CH₂), 1.50-1.40 (2H, м, CH₂), 1.05 (3H, т, J = 7.3, CH₃), 0.99 (3H, т, J = 7.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 182.5 (C=O), 182.0 (C=O), 161.7 (COOH), 152.6 (C–O), 149.6 (C–O), 144.5 (2C), 134.3 (C), 134.2 (C), 133.9 (2CH), 133.8 (C), 130.5 (CH), 126.9 (CH), 126.7 (CH), 123.1 (C), 121.3 (C), 79.4 (OCH₂), 75.8 (OCH₂), 32.5 (CH₂), 31.0 (CH₂), 19.1 (CH₂), 18.6 (CH₂), 13.9 (CH₃), 13.8 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₄O₆S [M+H]⁺: 453.1366; найдено: 453.1333.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (**194**)

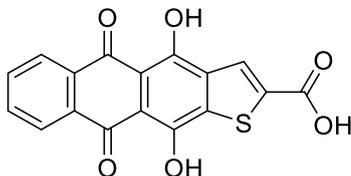


Метод А. К раствору кислоты **193** (0.80 г, 1.77 ммоль) в трифторуксусной кислоте (15 мл) прибавляют раствор HBr в уксусной кислоте (33 мас. %, 5 мл). Смесь перемешивают 4 ч, постепенно нагревая до кипения и кипятят 2 ч. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой (5 мл), водой (15 мл) и сушат. Выход 0.53 г (88%).

Метод Б. Кислоту **193** (0.10 г, 0.22 ммоль) растворяют в концентрированной H₂SO₄ (2 мл) и перемешивают 1 ч при 100 °С. Реакционную массу охлаждают и выливают в лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3×15 мл) и сушат. Выход 57 мг (76%), красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 261 (4.82), 506 (4.14). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., J (Гц): 14.92 (1H, уш с, OH); 13.93 (1H, с, OH), 8.54 (1H, с, Н-2), 8.28-8.23 (2H, м, Н-6,9), 7.94-

7.92 (2H, м, H-7,8). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_8O_6S$ $[M-H]^-$: 338.9969; найдено: 339.0005.

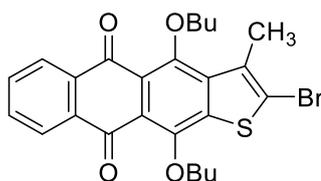
4,11-Дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота (**196**)



Метод А. Раствор 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты **195** (1.50 г, 4.1 ммоль) [54] в концентрированной серной кислоте (30 мл) перемешивают 1 ч при 100 °С. Реакционную массу охлаждают и выливают в лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 1.16 г (80%).

Метод Б. Соединение **196** получают из кислоты **195** аналогично соединению **194** по методу Б. Выход 87%, красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д., *J* (Гц): 14.13 (1H, уш с, OH); 13.82 (1H, уш с, OH); 8.32 (2H, м, H-6,9); 8.19 (1H, с, H-3); 8.01 (2H, м, H-7,8). HRMS (ESI) вычислено для $C_{17}H_7O_6S$ $[M-H]^-$: 338.9969, найдено 338.9945.

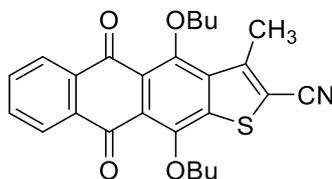
2-Бром-4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (**197**)



К раствору 3-метилантра[2,3-*b*]тиофена **189** (7.10 г, 16.80 ммоль) в CCl_4 (100 мл) прибавляют воду (230 мл) и бром (3.33 мл, 67.20 ммоль). Смесь кипятят при перемешивании 15 мин, контролируя ход реакции методом ТСХ (элюент PhMe). После завершения реакции к смеси прибавляют Na_2SO_3 (8.5 г, 67.2 ммоль) и перемешивают 10 мин. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом флеш-хроматографии на Al_2O_3 (толуол) и перекристаллизовывают из смеси циклогексан-толуол. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают циклогексаном и сушат на воздухе. Выход 4.58 г (54%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 137-139 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д., *J*

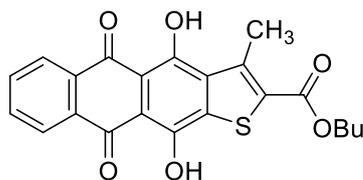
(Гц): 8.24-8.21 (2H, м, H-6,9), 7.75-7.70 (2H, м, H-7,8), 4.21 (2H, т, $J = 6.6$, OCH₂), 4.05 (2H, т, $J = 7.1$, OCH₂), 2.66 (3H, с, CH₃), 2.05-1.91 (4H, м, 2CH₂), 1.64-1.53 (4H, м, 2CH₂), 1.06-1.01 (6H, м, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.1 (C=O), 182.7 (C=O), 153.4 (C–O), 150.7 (C–O), 142.9 (C), 138.4 (C), 134.8 (C), 134.7 (C), 134.1 (C), 133.5 (CH), 133.4 (CH), 126.7 (CH), 126.5 (CH), 122.6 (C), 120.8 (C), 118.7 (C-Br), 76.9 (OCH₂), 75.1 (OCH₂), 32.6 (CH₂), 32.1 (CH₂), 19.2 (CH₂), 19.1 (CH₂), 16.0 (CH₃), 14.1 (CH₃), 14.0 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₅BrO₄S [M+H]⁺: 503.0709, найдено 503.0711.

4,11-Дибутокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрил (198)



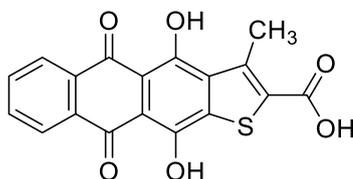
К раствору 2-бромантрадиофена **197** (1.50 г, 3.0 ммоль) в ДМФА (30 мл) прибавляют CuCN (0.40 г, 4.49 ммоль) и кипятят в токе аргона 9 ч. Реакционную массу охлаждают, разбавляют толуолом (90 мл) и фильтруют. Фильтрат промывают насыщенным раствором NaCl (2×30 мл), водой (2×25 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Технический продукт очищают методом флеш-хроматографии (толуол) и перекристаллизовывают из толуола. Осадок отфильтровывают, промывают циклогексаном и сушат. Выход 0.84 г (63%), желтые нитевидные кристаллы. Т. пл. 186-187 °С. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 268 (4.81), 412 (4.09). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 8.26-8.20 (2H, м, H-6,9), 7.79-7.73 (2H, м, H-7,8), 4.23 (2H, т, $J = 6.7$, OCH₂), 4.10 (2H, т, $J = 6.7$, OCH₂), 2.89 (3H, с, CH₃), 2.05-1.92 (4H, м, 2CH₂), 1.66-1.50 (4H, м, 2CH₂), 1.07-1.02 (6H, м, 2CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.5 (C=O), 182.4 (C=O), 155.5 (C–O), 151.1 (C–O), 147.8 (C), 144.1 (C), 136.7 (C), 134.4 (C), 133.9 (CH), 133.8 (C), 133.7 (CH), 126.8 (CH), 126.6 (CH), 123.0 (C), 122.9 (C), 113.6 (CN), 110.4 (C-CN), 77.3 (OCH₂), 75.4 (OCH₂), 32.5 (CH₂), 32.1 (CH₂), 19.2 (CH₂), 19.1 (CH₂), 17.0 (CH₃), 14.0 (CH₃), 13.9 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₂₆NO₄S [M+H]⁺: 448.1577, найдено 448.1590.

Бутиловый эфир 4,11-дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (199)



К раствору нитрила **198** (0.30 г, 0.63 ммоль) в смеси *n*-бутанола (7 мл) и толуола (7 мл) прибавляют концентрированную H₂SO₄ (2 мл) и кипятят с насадкой Дина-Старка 24 ч. Реакционную смесь разбавляют толуолом (20 мл), промывают водой (20 мл), раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (30 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси *n*-бутанол-толуол, продукт отфильтровывают, промывают этанолом и сушат на воздухе. Выход 0.23 г (82%), красные кристаллы. Т. пл. 172-174 °С. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 278 (4.80), 500 (4.24), 532 (4.18). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 14.96 (1H, с, OH), 14.01 (1H, с, OH), 8.33-8.28 (2H, м, H-6,9), 7.79-7.76 (2H, м, H-7,8), 4.36 (2H, т, *J* = 6.4, CO₂CH₂), 3.00 (3H, с, CH₃), 1.82-1.75 (2H, м, CH₂), 1.55-1.48 (2H, м, CH₂), 1.03 (3H, т, *J* = 7.5, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.8 (C=O), 182.4 (C=O), 162.9 (C–O), 162.1 (C–O), 157.7 (COO), 145.4 (C), 140.4 (C), 136.7 (C), 134.0 (CH), 133.7 (CH), 133.4 (C), 132.8 (C), 132.4 (C), 126.7 (CH), 126.6 (CH), 108.1 (C), 107.9 (C), 65.6 (COOCH₂), 30.6 (CH₂), 19.3 (CH₂), 15.4 (CH₃), 13.7 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉O₆S [M+H]⁺: 411.0897, найдено 411.0876.

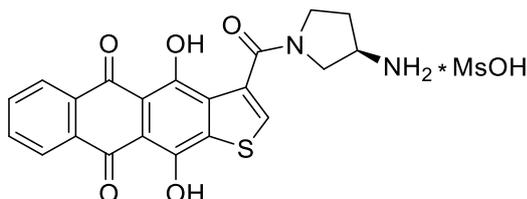
4,11-Дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота (200)



Раствор эфира **199** (0.10 г, 0.24 ммоль) кипятят в смеси концентрированной серной (3 мл) и уксусной (9 мл) кислот 9 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 72 мг (84%), красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 278 (4.80),

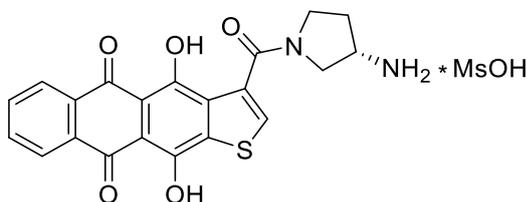
476 (4.25), 504 (4.46), 539 (4.43). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 14.74 (1H, с, OH); 13.68 (1H, с, OH); 8.11-8.07 (2H, м, H-6,9); 7.85-7.83 (2H, м, H-7,8); 2.74 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₈H₉O₆S [M+H]⁺: 353.0125, найдено 353.0148.

(R)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион метансульфонат (201)



Соединение **201** получают из кислоты **194** и (*R*)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 55%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 17.1 мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.15 (1H, уш с, OH); 13.80 (1H, уш с, OH); 8.25 (1H, с, H-2); 8.17-8.08 (5H, м, H-6,9, NH₃); 7.86-7.81 (2H, м, H-7,8); 3.95-3.74 (2H, м, CH₂); 3.67-3.59 (1H, м, CH₂); 3.50-3.43 (1H, м, CH₂); 3.29-3.18 (1H, м, CH); 2.35 (3H, с, SCH₃); 2.32-2.21 (1H, м, CH₂); 2.07-1.95 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆S [M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0844.

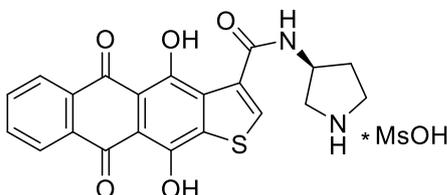
(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион метансульфонат (202)



Соединение **202** получают из кислоты **194** и (*S*)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 49%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) t_R = 17.1 мин, чистота 100%. УФ спектр λ_{max} . (нм), H₂O (lgε): 262 (5.7), 470 (5.1), 489 (5.1), 523 (5.1). ИК спектр (см⁻¹): 3367, 2876, 2889, 1645, 1384, 1272, 1087, 1044, 879. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.14

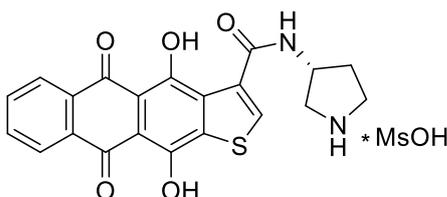
(1H, уш с, OH); 13.79 (1H, уш с, OH); 8.26 (1H, с, H-2); 8.16-8.07 (5H, м, H-6,9, NH₃); 7.85-7.81 (2H, м, H-7,8); 3.94-3.73 (2H, м, CH₂); 3.66-3.59 (1H, м, CH₂); 3.49-3.43 (1H, м, CH₂); 3.28-3.21 (1H, м, CH); 2.36 (3H, с, SCH₃); 2.31-2.22 (1H, м, CH₂); 2.07-1.99 (1H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 182.8 (C=O); 182.7 (C=O); 163.0 (N-C=O); 158.1 (C); 156.8 (C); 138.2 (C); 135.1 (C); 134.6 (2CH); 133.8 (C); 133.0 (C); 132.5 (C); 132.2 (C); 126.2 (2CH); 108.2 (C); 107.0 (C); 50.8 (NCH₂); 49.0 (NCH₂); 45.4 (CNH₃); 39.3 (SCH₃); 29.5 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆S [M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0844.

(R)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]-тиофен-3-карбоксамид метансульфонат (203)



Соединение **203** получают из кислоты **194** и (*R*)-3-амино-1-вос-пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 37%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 18.4 мин, чистота 100 %. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.39 (1H, уш с, OH); 13.98 (1H, уш с, OH); 8.92 (1H, д, *J* = 6.6, NH); 8.83 (2H, уш с, NH₂); 8.40 (1H, с, H-2); 8.32-8.28 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.96 (2H, м, H-7,8); 4.56-4.51 (1H, м, CH); 3.57-3.49 (2H, м, NCH₂); 3.55-3.28 (1H, м, NCH₂) 3.25-3.21 (1H, м, NCH₂); 2.32 (3H, с, SCH₃); 2.26-2.17 (1H, м, CH₂), 2.05-1.99 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆S [M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0863.

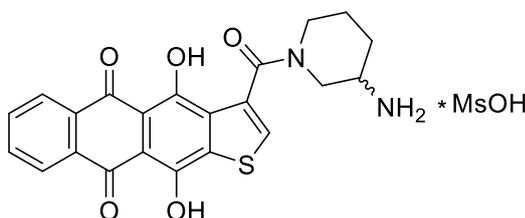
(S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамид метансульфонат (204)



Соединение **204** получают из кислоты **194** и (*S*)-3-амино-1-вос-пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 38%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ

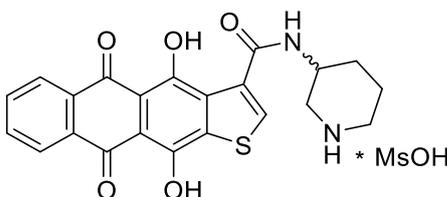
(градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 18.5$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.38 (1H, с, OH); 13.97 (1H, с, OH); 8.91 (1H, д, $J = 6.2$, NH); 8.83 (2H, уш с, NH_2); 8.39 (1H, с, H-2); 8.32-8.28 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.97 (2H, м, H-7,8); 4.56-4.51 (1H, м, CH); 3.57-3.49 (2H, м, CH_2); 3.33-3.30 (1H, м, CH_2) 3.26-3.21 (1H, м, CH_2); 2.32 (3H, с, SCH_3); 2.24-2.19 (1H, м, CH_2), 2.04-1.99 (1H, м, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.0853, найдено 409.0889.

(*R,S*)-3-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион метансульфонат (205)



Соединение **205** получают из кислоты **194** и (*R,S*)-3-(*N*-Вос-амино)пиперидина аналогично соединению **67**. Выход 40%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.0$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.28 (1H, с, OH); 13.98 (1H, уш с, OH); 8.34-8.31 (2H, м, H-6,9); 8.05 (3H, уш с, NH_3); 8.00-7.98 (2H, м, H-7,8); 7.71 (1H, с, H-2); 3.72-3.69 (4H, м, 2CH_2); 3.29-3.25 (1H, м, CH_2); 3.12-3.09 (1H, м, CH); 2.33 (3H, с, SCH_3); 2.06-2.00 (1H, м, CH_2), 1.63-1.55 (2H, м, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.1009, найдено 423.0991.

(*R,S*)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-*N*-(пиперидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамид метансульфонат (206)



Соединение **206** получают из кислоты **194** и (*R,S*)-3-амино-1-Вос-пиперидина аналогично соединению **67**. Выход 38%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 19.6$ мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

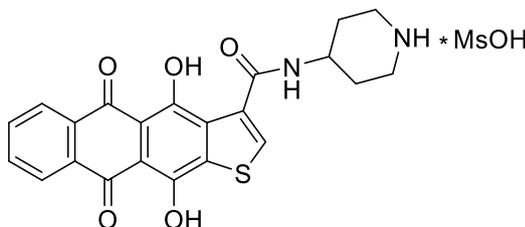
ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.47 (1H, с, OH); 13.98 (1H, уш с, OH); 8.74 (1H, д, $J = 7.5$, NH); 8.73 (2H, уш с, NH₂); 8.38 (1H, с, H-2); 8.30-8.29 (2H, м, H-6,9); 7.98-7.96 (2H, м, H-7,8); 4.18-4.14 (1H, м, CH); 3.56-3.52 (1H, м, CH₂); 3.25-3.22 (1H, м, CH₂); 2.89-2.83 (1H, м, CH₂); 2.83-2.78 (1H, м, CH₂); 2.34 (3H, с, SCH₃); 2.01-1.97 (1H, м, CH₂); 1.93-1.88 (1H, м, CH₂); 1.73-1.69 (1H, м, CH₂); 1.58-1.54 (1H, с, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆S [M+H]⁺: 423.1009, найдено 423.0997.

3-(4-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион метансульфонат (207)



Соединение **207** получают из кислоты **194** и 4-(*N*-Вос-амино)пиперидина аналогично соединению **67**. Выход 47%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 17.3$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.23 (1H, уш с, OH); 13.98 (1H, с, OH); 8.33-8.30 (2H, м, H-6,9); 8.23 (1H, с, H-2); 8.00-7.98 (2H, м, H-7,8); 7.90 (3H, уш с, NH₃); 4.65-4.60 (1H, м, CH); 3.53-3.50 (2H, м, CH₂); 3.13-3.08 (1H, м, CH₂); 2.93-2.88 (1H, м, CH₂); 2.31 (3H, с, SCH₃); 2.04-2.00 (1H, м, CH₂); 1.76-1.73 (1H, м, CH₂); 1.61-1.57 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆S [M+H]⁺: 423.1009, найдено 423.1013.

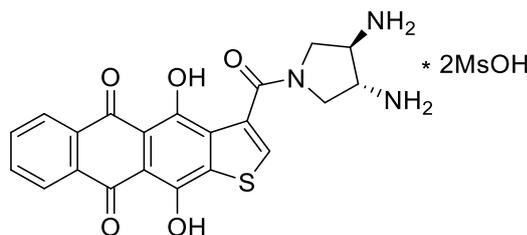
4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-*N*-(пиперидин-4-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамид метансульфонат (208)



Соединение **208** получают из кислоты **194** и 4-амино-1-Вос-пиперидина аналогично соединению **67**. Выход 53%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 18.5$ мин, чистота 96%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

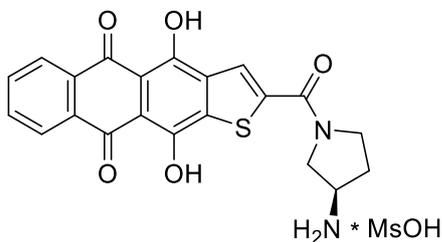
ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.51 (1H, уш с, OH); 14.01 (1H, уш с, OH); 8.71 (1H, д, $J = 7.5$, NH); 8.52 (2H, уш с, NH₂); 8.36 (1H, с, H-2); 8.32-8.30 (2H, м, H-6,9); 8.00-7.98 (2H, м, 7,8-H); 4.13-4.09 (1H, м, CH); 3.50-3.44 (2H, м, CH₂); 3.11-3.06 (2H, м, CH₂) 2.31 (3H, с, SCH₃); 2.10-2.05 (2H, м, CH₂); 1.76-1.68 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆S [M+H]⁺: 423.1009, найдено 423.1006.

3-((3R,4R)-3,4-Диаминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]-тиофен-5,10-дион диметансульфонат (209)



Соединение **209** получают из кислоты **194** и (3R,4R)-3,4-ди(*N*-Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **67**. Выход 54%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 10.7$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.21 (1H, уш с, OH); 13.94 (1H, уш с, OH); 8.39 (3H, уш с, NH₃); 8.34-8.33 (2H, м, H-6,9); 8.32 (1H, с, H-2); 8.24 (3H, уш с, NH₃); 8.02-7.97 (2H, м, H-7,8); 4.14-4.09 (1H, м, CH); 4.00-3.98 (1H, м, CH₂); 3.90-3.88 (1H, м, CH₂); 3.72-3.66 (2H, м, CH₂); 3.33-3.29 (1H, м, CH); 2.37 (6H, с, 2SCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₈N₃O₅S [M+H]⁺: 424.0962, найдено 424.0940.

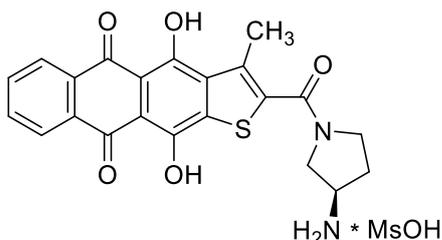
(R)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион метансульфонат (210)



Соединение **210** получают из кислоты **196** и (*R*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 21.1$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.07 (1H, уш с, OH); 13.78 (1H, уш с, OH); 8.23-8.21 (2H, м, H-

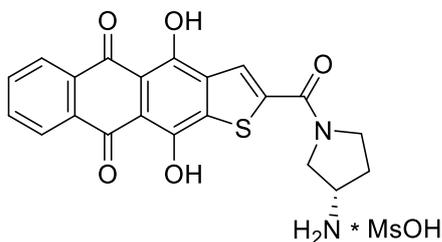
6,9); 8.05 (3H, уш с, NH₃); 8.00 (1H, с, H-3); 7.94-7.92 (2H, м, H-7,8); 4.21-4.18 (1H, м, CH); 4.05-3.91 (2H, м, CH₂); 3.78-3.64 (2H, м, CH₂); 2.31 (3H, с, SCH₃); 2.19-2.14 (1H, м, CH₂); 2.08-2.02 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₅S [M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0868.

(R)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-3-метилантра[2,3-*b*]-тиофен-5,10-дион метансульфонат (211)



Соединение **211** получают из кислоты **200** и (*R*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 67%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 23.1$ мин, чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 8.22-8.17 (2H, м, H-6,9); 8.07 (3H, уш с, NH₃); 7.92-7.90 (2H, м, H-7,8); 3.94-3.90 (1H, м, CH); 3.84-3.80 (2H, м, CH₂); 3.70-3.55 (3H, м, CH₂, CH₂); 2.56 (3H, с, CH₃); 2.31 (3H, с, SCH₃); 2.09-1.98 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺: 423.1009, найдено 423.1028.

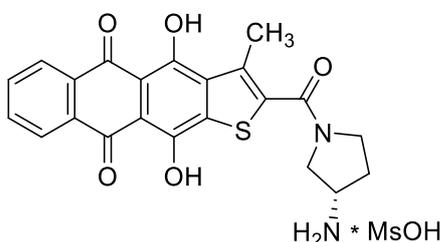
(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион метансульфонат (212)



Соединение **212** получают из кислоты **196** и (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 64%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. УФ спектр λ_{\max} , нм (lg ε): 242 (4.55), 263 (4.52), 453 (3.89). ИК спектр ν_{\max} 3422 (NH₃); 1618 (C=O); 1600 (NC=O); 1582 (C=O), см⁻¹. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 20.9$ мин, чистота 100%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.09 (1H, уш с, OH); 13.78 (1H, уш с, OH); 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9); 8.08 (3H, уш с, NH₃); 8.00 (1H, с, H-3);

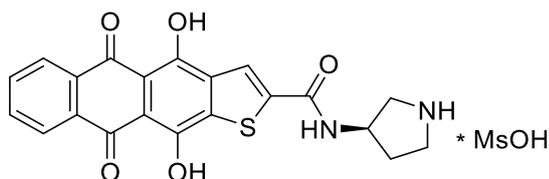
7.96-7.92 (2H, м, H-7,8); 4.24-4.20 (1H, м, CH₂); 4.09-4.02 (1H, м, CH₂); 3.99-3.89 (2H, м, CH₂); 3.80-3.74 (1H, м, CH); 2.32 (3H, с, SCH₃); 2.20-2.15 (1H, м, CH₂); 2.08-2.03 (1H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 184.3 (C=O); 184.1 (C=O); 160.0 (C); 157.7 (C); 155.6 (C); 146.1 (C); 138.3 (C); 137.3 (C); 135.2 (CH); 135.1 (CH); 133.0 (C); 132.9 (C); 126.8 (2CH); 124.3 (CH); 108.6 (C); 108.3 (C); 51.4 (CH₂); 48.6 (CH₂); 46.6 (CH); 40.3 (SCH₃); 30.6 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₅S [M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0856.

(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-3-метилантра[2,3-*b*]-тиофен-5,10-дион метансульфонат (213)



Соединение **213** получают из кислоты **200** и (S)-3-(N-Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. УФ спектр λ_{max}, нм (lg ε): 266 (4.45), 495 (3.93). ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t*_R = 23.1 мин, чистота 100%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.54 (1H, уш с, OH); 13.77 (1H, уш с, OH); 8.17-8.12 (2H, м, H-6,9); 8.09 (3H, уш с, NH₃); 7.88-7.85 (2H, м, H-7,8); 3.94-3.50 (5H, м, 2CH₂, CH); 2.54 (3H, с, CH₃); 2.32 (3H, с, SCH₃); 2.29-2.25 (1H, м, CH₂); 2.06-1.99 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺: 423.1009, найдено 423.1001.

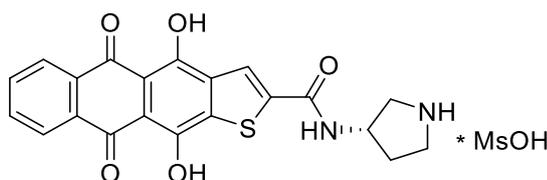
(R)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]-тиофен-2-карбоксамид метансульфонат (214)



Соединение **214** получают из кислоты **196** и (R)-3-амино-1-Вос-пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 69%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t*_R = 24.5 мин, чистота 100%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

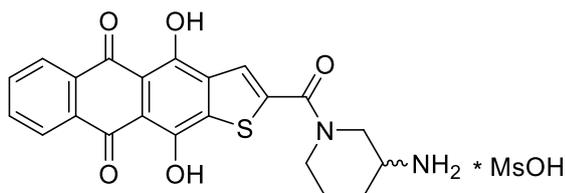
ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.00 (1H, уш с, OH); 13.73 (1H, уш с, OH); 9.04 (1H, д, $J = 6.2$, NH); 8.82 (2H, уш с, NH₂); 8.29 (1H, с, H-3); 8.15-8.10 (2H, м, H-6,9); 7.89-7.84 (2H, м, H-7,8); 4.52-4.45 (1H, м, CH); 3.52-3.48 (1H, м, CH₂); 3.41-3.36 (2H, м, CH₂); 3.24-3.20 (1H, м, CH₂); 2.35 (3H, с, SCH₃); 2.29-2.20 (1H, м, CH₂); 2.09-2.01 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₅S [M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0831.

(S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]-тиофен-2-карбоксамид метансульфонат (215)



Соединение **215** получают из кислоты **196** и (*S*)-3-амино-1-вос-пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 70%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 24.7$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 13.87 (1H, уш с, OH); 13.61 (1H, уш с, OH); 8.98 (1H, д, $J = 6.2$, NH); 8.88 (2H, уш с, NH₂); 8.12 (1H, с, H-3); 8.01-7.95 (2H, м, H-6,9); 7.78-7.76 (2H, м, H-7,8); 4.49-4.44 (1H, м, CH); 3.54-3.49 (1H, м, CH₂); 3.44-3.38 (2H, м, CH₂); 3.23-3.18 (1H, м, CH₂); 2.39 (3H, с, SCH₃); 2.28-2.23 (1H, м, CH₂); 2.08-2.02 (1H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 183.9 (C=O); 183.8 (C=O); 160.5 (C); 157.6 (C); 155.7 (C); 146.0 (C); 138.6 (C); 137.4 (C); 135.1 (CH); 135.0 (CH); 132.8 (C); 132.6 (C); 126.7 (CH); 126.6 (CH); 123.8 (CH); 108.2 (C); 107.9 (C); 49.6 (2CH₂); 44.5 (CH); 40.2 (SCH₃); 30.0 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₅S [M+H]⁺: 409.0853, найдено 409.0856.

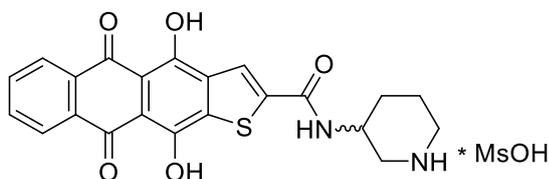
(R,S)-2-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион метансульфонат (216)



Соединение **216** получают из кислоты **196** и (*R,S*)-3-(*N*-вос-амино)пиперидина аналогично соединению **76**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ

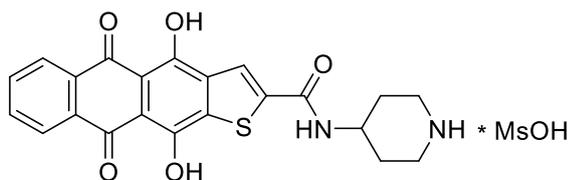
(градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 23.5$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.09 (1H, уш с, OH); 13.82 (1H, уш с, OH); 8.25-8.22 (2H, м, H-6,9); 8.00-7.93 (6H, м, H-3, H-7,8, NH₃); 4.14-4.11 (1H, м, CH); 3.85-3.82 (2H, м, CH₂); 3.44-3.42 (2H, м, CH₂); 2.30 (3H, с, SCH₃); 2.05-2.00 (1H, м, CH₂); 1.87-1.81 (1H, м, CH₂); 1.65-1.62 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺: 423.1009, найдено 423.1015.

(R,S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пиперидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-b]тиофен-2-карбоксамид метансульфонат (217)



Соединение **217** получают из кислоты **196** и (R,S)-3-амино-1-Вос-пиперидина аналогично соединению **76**. Выход 70%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 25.1$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 13.77 (1H, уш с, OH); 13.53 (1H, уш с, OH); 8.81 (1H, д, $J = 7.4$, NH); 8.71 (2H, уш с, NH₂); 8.02 (1H, с, H-3); 7.92-7.84 (2H, м, H-6,9); 7.75-7.68 (2H, м, H-7,8); 4.10-4.06 (1H, м, CH); 3.31-3.23 (2H, м, CH₂); 2.92-2.81 (2H, м, CH₂); 2.39 (3H, с, SCH₃); 1.98-1.92 (2H, м, CH₂); 1.74-1.60 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 183.8 (C=O); 183.6 (C=O); 159.8 (C); 157.4 (C); 155.5 (C); 146.1 (C); 138.4 (C); 137.2 (C); 135.0 (2CH); 132.6 (C); 132.4 (C); 126.6 (CH); 126.5 (CH); 123.6 (CH); 108.0 (C); 107.6 (C); 46.5 (CH₂); 44.5 (CH₂); 43.5 (CH); 40.2 (SCH₃); 28.2 (CH₂); 21.2 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺: 423.1009, найдено 423.1035.

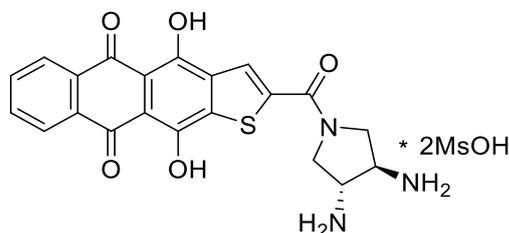
4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пиперидин-4-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-b]тиофен-2-карбоксамид метансульфонат (218)



Соединение **218** получают из кислоты **196** и 4-амино-1-Вос-пиперидина аналогично соединению **76**. Выход 62%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ

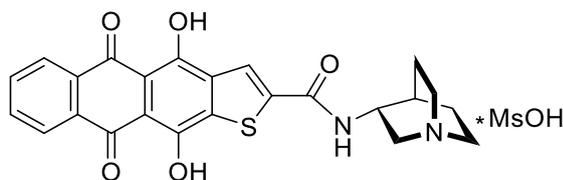
(градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 23.2$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.06 (1H, уш с, OH); 13.81 (1H, уш с, OH); 9.04 (1H, д, $J = 7.5$, NH); 8.87 (2H, уш с, NH $_2$); 8.45 (1H, с, H-3); 8.20-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.92-7.90 (2H, м, H-7,8); 4.08-4.02 (1H, м, CH); 3.40-3.35 (2H, м, CH $_2$); 3.07-3.01 (2H, м, CH $_2$); 2.32 (3H, с, SCH $_3$); 2.05-2.01 (2H, м, CH $_2$); 1.86-1.78 (2H, м, CH $_2$). HRMS (ESI) вычислено для C $_{22}$ H $_{19}$ N $_2$ O $_5$ S [M+H] $^+$: 423.1009, найдено 423.1017.

2-((3R,4R)-3,4-Диаминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]-тиофен-5,10-дион диметансульфонат (219)



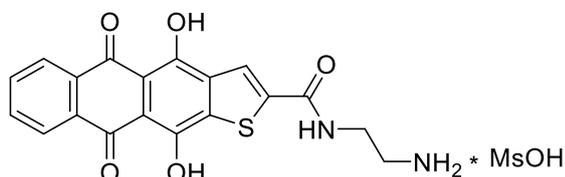
Соединение **219** получают из кислоты **196** и (3R,4R)-3,4-ди(*N*-восамино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 62%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 13.8$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 13.81 (1H, уш с, OH); 13.47 (1H, уш с, OH); 8.48 (6H, уш с, 2NH $_3$); 7.99-7.96 (2H, м, H-6,9); 7.81-7.78 (2H, м, H-7,8); 7.78 (1H, с, H-3); 4.43-4.41 (1H, м, CH); 4.13-4.00 (4H, м, 2CH $_2$); 3.80-3.77 (1H, м, CH); 2.44 (6H, с, 2SCH $_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 184.0 (C=O); 183.8 (C=O); 160.1 (C); 157.5 (C); 155.4 (C); 145.0 (C); 138.2 (C); 137.0 (C); 135.2 (CH); 135.1 (CH); 132.7 (C); 132.5 (C); 126.6 (2CH); 124.4 (CH); 108.4 (C); 108.1 (C); 53.4 (CH $_2$); 51.2 (CH $_2$); 50.6 (CH); 49.6 (CH); 40.2 (2SCH $_3$). HRMS (ESI) вычислено для C $_{21}$ H $_{18}$ N $_3$ O $_5$ S [M+H] $^+$: 424.0962, найдено 424.0975.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-*N*-(хиноклидин-3-ил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид метансульфонат (220)



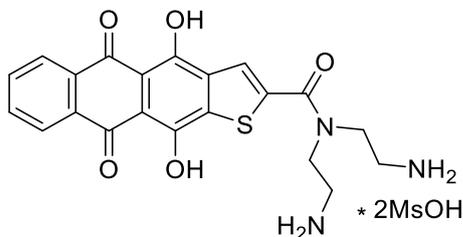
Соединение **220** получают из кислоты **196** и 3-аминохинуклидин гидрохлорида аналогично соединению **85**. Выход 35%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 26.8$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 9.01 (1H, д, $J = 5.7$, NH); 8.42 (1H, с, Н-3); 8.18-8.15 (2H, м, Н-6,9); 7.91-7.88 (2H, м, Н-7,8); 4.31-4.29 (1H, м, CH); 3.75-3.69 (1H, м, CH₂); 3.35-3.30 (2H, м, CH₂); 3.17-3.12 (3H, м, 2CH₂); 2.33 (3H, с, SCH₃); 2.24-2.22 (1H, м, CH); 2.15-2.13 (1H, м, CH₂); 1.95-1.92 (2H, м, CH₂); 1.81-1.76 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₁N₂O₅S [M+H]⁺: 449.1166, найдено 449.1171.

***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид метансульфонат (221)**



Соединение **221** получают из кислоты **196** и *N*-Вос-этилендиамина аналогично соединению **76**. Выход 55%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 20.8$ мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.11 (1H, уш с, OH); 13.84 (1H, уш с, OH); 9.20-9.17 (1H, м, NH); 8.41 (1H, с, Н-3); 8.27-8.25 (2H, м, Н-6,9); 7.97-7.95 (2H, м, Н-7,8); 7.84 (3H, уш с, NH₃); 3.57-3.53 (2H, м, CH₂); 3.07-3.02 (2H, м, CH₂); 2.32 (3H, с, SCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₅N₂O₅S [M+H]⁺: 383.0696, найдено 383.0668.

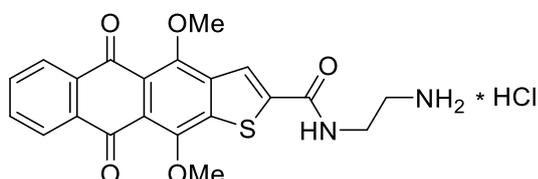
***N,N*-Ди(2-аминоэтил)-4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид диметансульфонат (222)**



Соединение **222** получают из кислоты **196** и ди(2-(*N*-Вос-амино)этил)амина аналогично соединению **76**. Выход 60%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 12.1$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

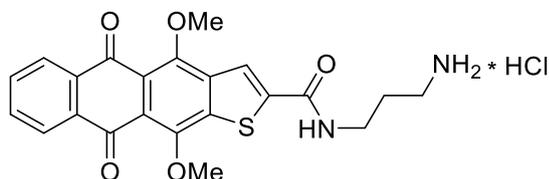
ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.10 (1H, уш с, OH); 13.81 (1H, уш с, OH); 8.22-8.20 (2H, м, H-6,9); 8.04 (1H, с, H-3); 7.93-7.90 (2H, м, H-7,8); 7.86 (6H, уш с, 2NH₃); 3.80-3.76 (4H, м, 2CH₂); 3.58 (2H, уш с, CH₂); 3.10 (2H, уш с, CH₂); 2.38 (6H, с, 2SCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 184.4 (2C=O); 164.3 (C); 157.6 (C); 155.8 (C); 143.2 (C); 138.1 (C); 137.0 (C); 135.3 (2CH); 133.2 (C); 133.0 (C); 126.9 (2CH); 124.5 (CH); 108.7 (C); 108.1 (C); 44.5 (CH₂); 43.4 (CH₂); 40.1 (2SCH₃); 37.2 (2CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₂₀N₃O₅S [M+H]⁺: 426.1118, найдено 426.1145.

***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид (223)**



Соединение **223** получают из кислоты **195** и *N*-Вос-этилендиамина аналогично соединению **112**. Выход 87%, желтый порошок. Т. пл. 200-202 °С (разл.). УФ спектр (MeOH) λ_{max}, нм (lg ε): 277 (4.58), 401 (4.02). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 9.29 (1H, т, *J* = 6.2, NH), 8.43 (1H, с, H-3), 8.15-8.13 (2H, м, H-6,9), 7.85 (3H, уш с, NH₃), 7.91-7.89 (2H, м, H-7,8), 4.05 (3H, с, OCH₃), 4.00 (3H, с, OCH₃), 3.57-3.52 (2H, м, CH₂), 3.10 (2H, т, *J* = 6.1, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉N₂O₅S [M+H]⁺ 411.1009, найдено 411.0975.

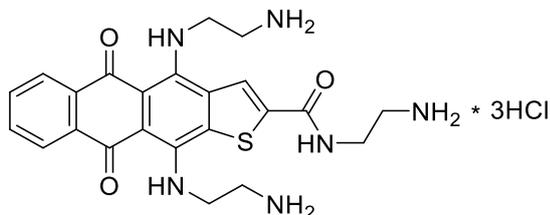
***N*-(3-Аминопропил)-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид (224)**



Соединение **224** получают из кислоты **195** и *N*-Вос-1,3-диаминопропана аналогично соединению **112**. Выход 83%, желтый порошок. Т. пл. 208-210 °С (разл.). УФ спектр (MeOH) λ_{max}, нм (lg ε): 278 (4.61), 400 (4.00). ИК спектр ν_{max}, см⁻¹: 3542, 3233, 2045, 1667, 1632, 1543, 1458, 1366, 1257, 1022, 974, 741. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): δ 9.33 (1H, т, *J* = 6.1, NH), 8.50 (1H, с, H-3), 8.13-8.11 (2H, м, H-

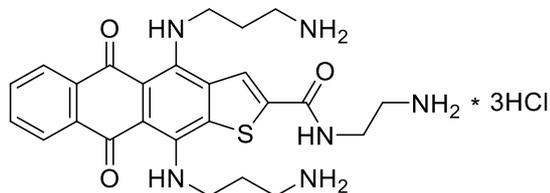
6,9), 7.93 (3H, уш с, NH₃), 7.89-7.86 (2H, м, H-7,8), 4.04 (3H, с, OCH₃), 4.01 (3H, с, OCH₃), 3.39-3.32 (2H, м, CH₂), 2.89-2.86 (2H, м, CH₂), 1.89-1.82 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₂O₅S [M+H]⁺ 425.1166, найдено 425.1154.

***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-ди((2-аминоэтил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (225)**



Соединение **225** получают из амида **223** и этилендиамина аналогично соединению **114**. Выход 72%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 10.5$ мин, чистота 98%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 274 (4.64), 327 (3.83), 572 (4.11), 610 (4.10). ИК спектр ν_{max} , см⁻¹: 3453, 2924, 2007, 1645, 1551, 1451, 1287, 1165, 962, 734. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., *J* (Гц): 11.68 (1H, т, *J* = 6.6, NH), 11.62 (1H, т, *J* = 6.2, NH), 9.88 (1H, т, *J* = 5.4, NH), 8.76 (1H, с, H-3), 8.39 (3H, уш с, NH₃), 8.33 (3H, уш с, NH₃), 8.24-8.21 (5H, м, H-6,9, NH₃), 7.82-7.80 (2H, м, H-7,8), 4.12 (4H, дд, *J*¹ = 6.0, *J*² = 6.2, NCH₂), 3.62 (2H, дд, *J*¹ = 5.8, *J*² = 6.0, CH₂), 3.28-3.19 (4H, м, 2CH₂); 3.12-3.07 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₇N₆O₃S [M+H]⁺ 467.1860, найдено 467.1872.

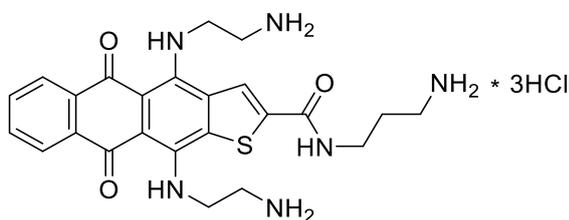
***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-ди((3-аминопропил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (226)**



Соединение **226** получают из амида **223** и 1,3-диаминопропана аналогично соединению **114**. Выход 69%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 9.7$ мин, чистота 98%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 272 (4.67), 333 (3.90), 581 (4.24), 621 (4.20). ИК спектр ν_{max} , см⁻¹: 3443 (N-H), 2919, 1634, 1550, 1286, 753. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., *J* (Гц): 12.61 (1H, т, *J* = 5.6, NH), 12.25

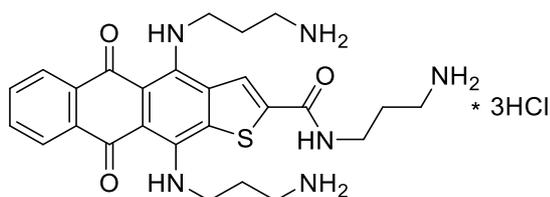
(1H, т, $J = 5.4$, NH), 9.89 (1H, т, $J = 5.4$, NH), 8.93 (1H, с, H-3), 8.26-8.21 (8H, м, 2NH₃, H-6,9), 8.09 (3H, уш с, NH₃), 7.78-7.76 (2H, м, H-7,8), 4.08-4.05 (2H, м, CH₂), 4.02-3.98 (2H, м, CH₂), 3.64-3.59 (2H, м, CH₂), 3.12-3.07 (4H, м, 2CH₂), 3.05-3.00 (2H, м, CH₂), 2.16-2.07 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 179.9 (C=O); 179.0 (C=O); 160.8; 146.5; 144.6; 142.3; 137.2; 134.4; 133.9; 133.5; 132.1; 131.9; 126.3; 125.6 (2C); 106.5; 106.1; 45.2; 42.8; 38.5; 37.3; 36.9; 36.6; 28.2 (2C). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₃₁N₆O₃S [M+H]⁺ 495.2173, найдено 495.2165.

***N*-(3-Аминопропил)-4,11-ди((2-аминоэтил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (227)**



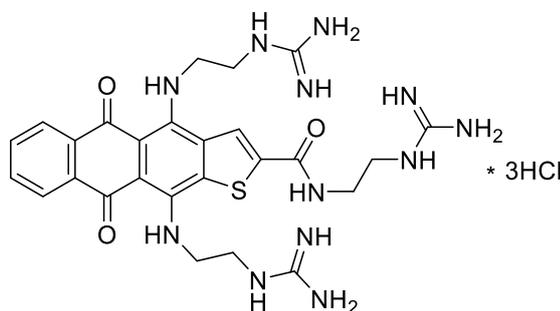
Соединение **227** получают из амида **224** и этилендиамина аналогично соединению **114**. Выход 74%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 10.4$ мин, чистота 95%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ε): 274 (4.65), 331 (3.84), 572 (4.14), 610 (4.10). ИК спектр ν_{max} , см⁻¹: 3441, 2921, 2038, 1621, 1550, 1454, 1339, 1289, 736. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., J (Гц): 11.67 (1H, т, $J = 6.2$, NH), 11.62 (1H, т, $J = 5.8$, NH), 9.88 (1H, т, $J = 5.4$, NH), 8.72 (1H, с, H-3), 8.44 (3H, уш с, NH₃), 8.34 (3H, уш с, NH₃), 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9), 8.07 (3H, уш с, NH₃), 7.80-7.78 (2H, м, H-7,8), 4.14-4.08 (4H, м, 2CH₂), 3.42-3.38 (2H, м, CH₂), 3.25-3.19 (4H, м, 2CH₂), 2.93-2.89 (2H, м, CH₂), 1.96-1.88 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₉N₆O₃S [M+H]⁺ 481.2016, найдено 481.2032.

***N*-(3-Аминопропил)-4,11-ди((3-аминопропил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (228)**



Соединение **228** получают из амида **224** и 1,3-диаминопропана аналогично соединению **114**. Выход 70%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 60%, 30 мин) $t_R = 9.1$ мин, чистота 98%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 271 (4.67), 339 (3.86), 580 (4.22), 620 (4.19). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., *J* (Гц): 12.61 (1H, уш с, NH), 12.24 (1H, уш с, NH), 9.87 (1H, т, *J* = 5.2, NH), 8.86 (1H, с, Н-3), 8.32 (3H, уш с, NH₃), 8.22-8.20 (2H, м, Н-6,9), 8.15 (3H, уш с, NH₃), 8.09 (3H, уш с, NH₃), 7.75-7.72 (2H, м, Н-7,8), 4.03 (2H, уш с, CH₂), 3.96 (2H, уш с, CH₂), 3.10-3.06 (2H, м, CH₂), 3.04-2.99 (2H, м, CH₂), 2.96-2.85 (4H, м, 2CH₂), 2.17-2.05 (4H, м, 2CH₂), 1.96-1.88 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д.: 180.4 (C=O); 179.6 (C=O); 160.9; 146.6; 144.6; 142.6; 137.4; 134.8; 134.2; 133.8; 132.6; 132.4; 126.1; 125.9 (2C); 106.9; 106.6; 45.2; 42.9; 37.0 (2C); 36.7 (2C); 28.3 (2C); 27.4. HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₃₃N₆O₃S [M+H]⁺ 509.2329, найдено 509.2320.

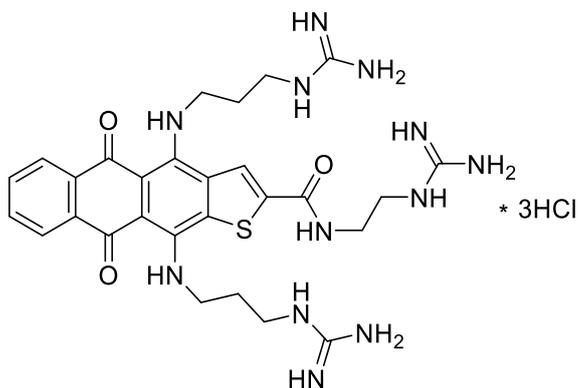
***N*-(2-Гуанидиноэтил)-4,11-ди((2-гуанидиноэтил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидро-антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (**229**)**



Соединение **229** получают из антрадиофена **225** аналогично соединению **116**. Выход 68%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 10.7$ мин, чистота 95%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 274 (4.70), 328 (3.88), 577 (4.19), 614 (4.15). ИК спектр ν_{max} , см⁻¹: 3322, 3163, 2851, 2095, 1667, 1546, 1454, 1360, 1285, 1184, 1026, 742. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., *J* (Гц): 12.03 (1H, т, *J* = 5.1, 4-NH); 11.94 (1H, т, *J* = 5.1, 11-NH); 9.72 (1H, т, *J* = 5.3, CONH); 8.79 (1H, с, Н-3); 8.27-8.24 (2H, м, Н-6,9); 8.00 (1H, т, *J* = 5.3, 4-CH₂-NH); 7.96 (1H, т, *J* = 5.5, 11-CH₂-NH); 7.90 (1H, т, *J* = 5.0, 2-CH₂-NH); 7.81-7.79 (2H, м, Н-7,8); 7.53 (6H, уш с, 3NH₂); 7.15 (6H, уш с, 3NH₂); 4.07-4.01 (4H, м, 4,11-NH-CH₂); 3.60-3.52 (4H, м, 4,11-CH₂-CH₂); 3.49-3.42 (4H, м, 2-CH₂CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д.: 181.2 (C-10), 180.6 (C-

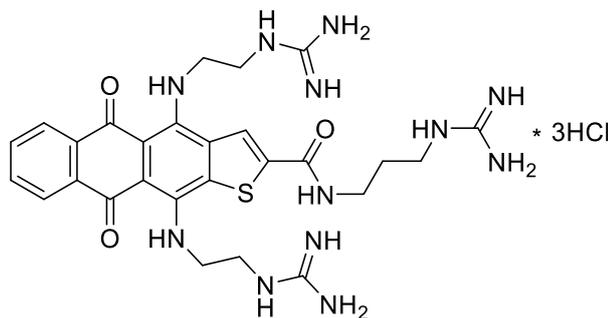
5), 160.7 (O=C-N), 157.3 (4-NH-C-NH₂), 157.2 (11-NH-C-NH₂), 157.2 (2-NH-C-NH₂), 146.9 (C-4), 144.6 (C-11), 142.4 (C-2), 136.9 (C-11'), 135.2 (C-3'), 134.0 (C-5'), 133.8 (C-9'). 132.7 (C-8), 132.6 (C-7), 126.2 (C-6), 125.9 (C-9), 107.9 (C-4'), 107.6 (C-10'), 46.7 (4-NH-CH₂-CH₂), 44.7 (11-NH-CH₂-CH₂), 41.4 (2C, 4,11-CH₂-CH₂-NH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₃₃N₁₂O₃S [M+H]⁺ 593.2514, найдено 593.2519.

***N*-(2-Гуанидиноэтил)-4,11-ди((3-гуанидинопропил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидро-антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (230)**



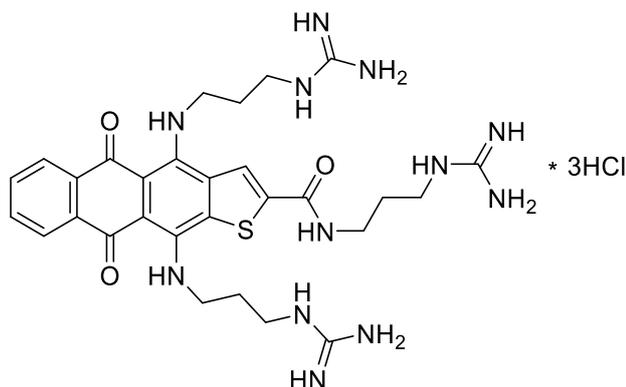
Соединение **230** получают из антрадиофена **226** аналогично соединению **116**. Выход 65%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 12.0$ мин, чистота 95%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 271 (4.61), 338 (3.80), 583 (4.16), 618 (4.05). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., *J* (Гц): 12.49 (1H, уш с, NH); 12.22 (1H, уш с, NH); 9.71 (1H, т, *J* = 5.3, NH); 8.74 (1H, с, H-3); 8.19-8.16 (2H, м, H-6,9); 8.13 (1H, т, *J* = 5.4, NH); 8.01 (1H, т, *J* = 5.4, NH); 7.89 (1H, уш с, NH); 7.71-7.69 (2H, м, H-7,8); 7.50 (6H, уш с, 3NH₂); 7.11 (6H, уш с, 3NH₂); 3.95-3.89 (4H, м, 2CH₂); 3.48-3.40 (4H, м, 2CH₂); 3.36-3.31 (2H, м, CH₂); 1.97-1.93 (4H, м, 2CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д.: 180.2 (C=O); 179.5 (C=O); 160.8; 157.2; 157.0 (2C); 156.9; 147.0; 145.0; 142.6; 137.2; 134.9; 134.1; 133.8; 132.4; 132.3; 126.3; 126.0; 125.8; 106.5; 45.1 (2CH₂); 43.1 (2CH₂); 38.4 (2C); 29.9; 29.8. HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₃₇N₁₂O₃S [M+H]⁺ 621.2827, найдено 621.2841.

***N*-(3-Гуанидинопропил)-4,11-ди((2-гуанидиноэтил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (231)**



Соединение **231** получают из антрадиофена **227** аналогично соединению **116**. Выход 62%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 11.2$ мин, чистота 96%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 276 (4.67), 330 (3.87), 576 (4.17), 614 (4.13). ИК спектр ν_{max} , см⁻¹: 3345, 3153, 1673, 1614, 1539, 1453, 1359, 1284, 739. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 12.05 (1H, т, $J = 4.8$, NH); 11.99 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 9.66 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 8.79 (1H, с, H-3); 8.27-8.24 (2H, м, H-6,9); 8.00 (1H, т, $J = 4.9$, NH); 7.97 (1H, т, $J = 5.0$, NH); 7.89 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 7.81-7.79 (2H, м, H-7,8); 7.53 (6H, уш с, 3NH₂); 7.12 (6H, уш с, 3NH₂); 4.07-4.02 (4H, м, 2CH₂); 3.60-3.55 (4H, м, 2CH₂); 3.41-3.35 (2H, м, CH₂); 3.28-3.23 (2H, м, CH₂); 1.85-1.80 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₇H₃₅N₁₂O₃S [M+H]⁺ 607.2670, найдено 607.2682.

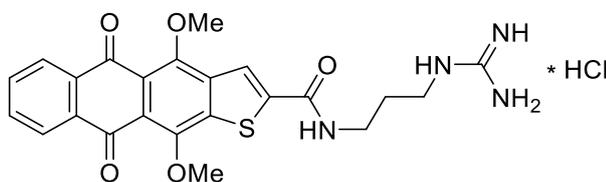
***N*-(3-Гуанидинопропил)-4,11-ди((3-гуанидинопропил)амино)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (232)**



Соединение **232** получают из антрадиофена **228** аналогично соединению **116**. Выход 69%, темно-синий порошок. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 12.3$ мин, чистота 95%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 272 (4.68), 341 (3.87), 582 (4.22), 620 (4.14). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 12.50 (1H, уш

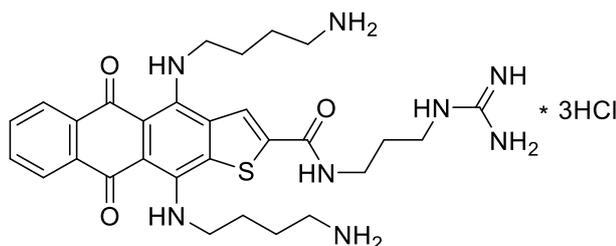
с, NH); 12.23 (1H, уш с, NH); 9.67 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 8.92 (1H, с, H-3); 8.21-8.18 (3H, м, H-6,9, NH); 8.00 (1H, т, $J = 5.5$, NH); 7.87 (1H, т, $J = 5.7$, NH); 7.73-7.70 (2H, м, H-7,8); 7.48 (6H, уш с, 3NH₂); 7.09 (6H, уш с, 3NH₂); 3.94-3.90 (4H, м, 2CH₂); 3.41-3.37 (4H, м, 2CH₂); 3.35-3.31 (2H, м, CH₂); 3.28-3.23 (2H, м, CH₂); 1.97-1.93 (4H, м, 2CH₂); 1.85-1.82 (2H, м, CH₂); HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₉N₁₂O₃S [M+H]⁺ 635.2983, найдено 635.2967.

***N*-(3-Гуанидинопропил)-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид (233)**



Соединение **233** получают из амида **224** аналогично соединению **118**. Выход 65%, оранжевый порошок. Т. пл. 191-193 °С. УФ спектр (MeOH) λ_{max} , нм (lg ϵ): 272 (4.63), 401 (4.01). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., J (Гц): 9.23 (1H, т, $J = 5.7$, NH), 8.50 (1H, с, H-3), 8.13-8.11 (2H, м, H-6,9), 7.88-7.86 (2H, м, H-7,8), 7.73 (1H, т, $J = 5.5$, NH), 7.37 (2H, уш с, NH₂), 7.05 (2H, уш с, NH₂), 4.04 (3H, с, OCH₃), 4.01 (3H, с, OCH₃), 3.40-3.38 (2H, м, CH₂), 3.23-3.18 (2H, м, CH₂), 1.81-1.74 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д.: 182.0 (C=O), 182.0 (C=O), 160.7, 156.9 (2C), 153.7, 151.9, 145.1, 141.7, 140.3, 134.1, 134.1, 133.9, 126.3 (2C), 123.2, 122.5, 121.8, 62.8 (OCH₃), 61.8 (OCH₃), 38.6, 36.9, 28.5. HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₃N₄O₅S [M+H]⁺ 467.1384, найдено 467.1343.

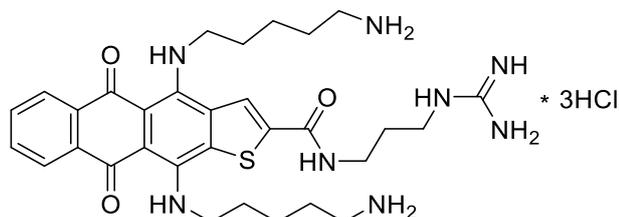
4,11-Ди((4-аминобутил)амино)-*N*-(3-гуанидинопропил)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (234)



Соединение **234** получают из антра[2,3-*b*]тиофена **233** и 1,4-диаминобутана аналогично соединению **120**. Выход 74%, темно-синий порошок. Т. пл. 233-236 °С. ВЭЖХ (градиент

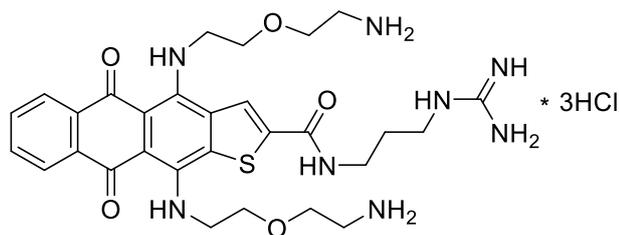
В 10 → 40%, 20 мин) $t_R = 15.7$ мин, чистота 96%. УФ спектр (H_2O) λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 272 (4.70), 346 (3.90), 585 (4.27), 624 (4.26). ИК спектр ν_{max} , cm^{-1} : 3381, 2924, 2060, 1668, 1612, 1545, 1457, 1366, 1286, 1024, 756. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 12.45 (1H, с, NH), 12.19 (1H, с, NH), 9.64 (1H, уш с, NH), 8.62 (1H, с, H-3), 8.15 (6H, уш с, 2NH₃), 8.11-8.08 (2H, м, H-6,9), 8.01 (1H, т, $J = 6.0$, NH), 7.77-7.74 (2H, м, H-7,8), 7.53 (2H, уш с, NH₂), 7.17 (2H, уш с, NH₂), 3.80-3.75 (2H, м, CH₂), 3.67-3.64 (2H, м, CH₂), 3.39-3.35 (2H, м, CH₂), 3.32-3.27 (2H, м, CH₂), 2.93-2.88 (2H, м, CH₂), 2.86-2.81 (2H, м, CH₂), 1.84-1.81 (4H, м, 2CH₂), 1.75-1.71 (4H, м, 2CH₂), 1.67-1.62 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д.: 179.2 (C=O), 178.5 (C=O), 160.5, 157.2, 146.6, 144.6, 142.5, 136.7, 134.6, 134.0, 133.6, 131.8, 131.6, 126.0, 125.5 (2C), 106.0, 105.8, 46.9, 45.1, 38.6, 38.5, 38.4, 36.9, 28.6, 27.2, 27.1, 24.6, 24.5. HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₉N₈O₃S [M+H]⁺ 579.2860, найдено 579.2842.

4,11-Ди((5-аминопентил)амино)-N-(3-гуанидинопропил)-5,10-диоксо-5,10-дигидро-антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (235)



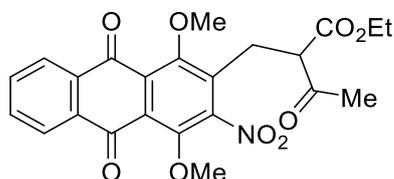
Соединение **235** получают из антраптиофена **233** и 1,5-диаминопентана аналогично соединению **120**. Выход 73%, темно-синий порошок. Т. пл. 269-271 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 40%, 30 мин) $t_R = 18.2$ мин, чистота 98%. УФ спектр (H_2O) λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 274 (4.66), 347 (3.87), 587 (4.24), 625 (4.18). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 12.57 (1H, с, NH), 12.35 (1H, с, NH), 9.64 (1H, с, NH), 8.75 (1H, с, H-3), 8.26-8.21 (2H, м, H-6,9), 8.03-7.94 (7H, м, NH, 2NH₃), 7.76-7.74 (2H, м, H-7,8), 7.52 (2H, уш с, NH₂), 7.13 (2H, уш с, NH₂), 3.90-3.87 (2H, м, CH₂), 3.84-3.80 (2H, м, CH₂), 3.30-3.25 (4H, м, 2CH₂), 2.85-2.80 (4H, м, 2CH₂), 1.84-1.81 (2H, м, CH₂), 1.78-1.65 (8H, м, 4CH₂), 1.61-1.50 (4H, м, 2CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₃₁H₄₃N₈O₃S [M+H]⁺ 607.3173, найдено 607.3062.

4,11-Ди((2-(2-аминоэтокси)этил)амино)-*N*-(3-гуанидинопропил)-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамид тригидрохлорид (236)



Соединение **236** получают из антрадиофена **233** и *O*-(2-аминоэтил)этанолamina аналогично соединению **120**. Выход 51%, темно-синий порошок. Т. пл. 200-203 °С. ВЭЖХ (градиент В 10 → 40%, 30 мин) $t_R = 14.2$ мин, чистота 96%. УФ спектр (H₂O) λ_{max} , нм (lg ϵ): 274 (4.66), 339 (3.87), 580 (4.20), 621 (4.24). ИК спектр ν_{max} , см⁻¹: 3353, 3164, 2037, 1614, 1551, 1453, 1290, 1112, 735. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., *J* (Гц): 12.58 (1H, с, NH), 12.35 (1H, с, NH), 9.69 (1H, с, NH), 8.81 (1H, с, H-3), 8.23-8.16 (8H, м, H-6,9, 2NH₃), 7.99 (1H, с, NH), 7.73-7.71 (2H, м, H-7,8), 7.52 (2H, уш с, NH₂) 7.16 (2H, уш с, NH₂), 4.11 (2H, уш с, CH₂), 4.04 (2H, уш с, CH₂), 3.80-3.75 (8H, м, 4CH₂), 3.39-3.35 (2H, м, CH₂), 3.30-3.25 (2H, м, CH₂), 3.12-3.05 (4H, м, 2CH₂), 1.85-1.78 (2H, м, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д.: 179.6 (C=O), 178.9 (C=O), 160.4, 157.1, 147.0, 144.9, 142.9, 137.0, 134.9, 134.0, 133.7, 132.0, 131.9, 126.1, 125.8 (2C), 106.5, 106.3, 69.3, 69.1, 66.6, 66.6, 47.1, 45.2, 38.6 (2C), 38.5, 36.9, 28.5. HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₉N₈O₅S [M+H]⁺ 611.2759, найдено 611.2748.

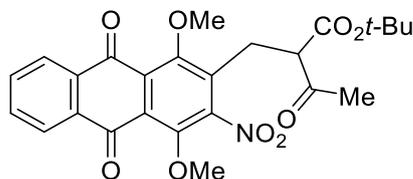
Этиловый эфир 2-((1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)метил)-3-оксобутановой кислоты (237)



К суспензии NaN (0.12 г, 1.80 ммоль, 60 мас. % суспензия в вазелиновом масле) в ТГФ (10 мл) при 0 °С прибавляют ацетоуксусный эфир (0.18 мл, 1.40 ммоль) и перемешивают 15 мин в атмосфере аргона, после чего прибавляют раствор антрахинона **145** (0.50 г, 1.20 ммоль) [303] в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 0-5 °С, выливают в воду и подкисляют раствором (5%) соляной кислоты до pH=5. Продукт экстрагируют EtOAc (2×20 мл), экстракт промывают насыщенным водным

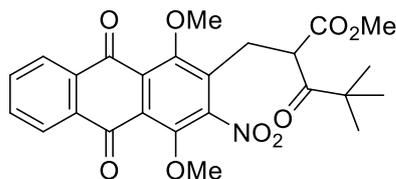
раствором NaCl (2×10 мл), водой (10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 15:0→15:1), продукт переосаждают из диэтилового эфира петролейным эфиром (2:3). Выход 0.41 г (73%), желтые кристаллы. Т. пл. 95-96 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. *J* (Гц): 8.20–8.17 (2H, м, H-6,9); 7.81–7.77 (2H, м, H-7,8); 4.18 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 3.99 (3H, с, OCH₃); 3.93 (3H, с, OCH₃); 3.90–3.87 (1H, м, CH); 3.27 (1H, дд, ²*J* = 14.5, ³*J* = 5.3, CH₂); 3.09 (1H, дд, ²*J* = 14.5, ³*J* = 8.4, CH₂CH); 2.25 (3H, с, CH₃); 1.22 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 200.6 (CH₃–CO); 181.7 (C=O); 180.9 (C=O); 168.5 (O–C=O); 156.3 (C–OCH₃); 151.8 (C–OCH₃); 147.9 (C–NO₂); 134.3 (CH); 134.2 (CH); 134.0 (C); 133.6 (C); 133.5 (C); 127.7 (C); 127.4 (C); 126.9 (CH); 126.8 (CH); 64.6 (OCH₃); 62.9 (OCH₃); 62.1 (OCH₂CH₃); 58.4 (CH); 28.9 (CH₃–CO); 24.9 (CH₂); 13.9 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₂NO₉ [M+H]⁺ 473.1555, найдено 473.1530.

трет-Бутиловый эфир 2-((1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)метил)-3-оксобутановой кислоты (238)



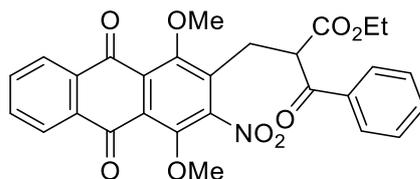
Соединение **238** получают из антрахинона **145** и трет-бутилового эфира ацетоуксусной кислоты аналогично соединению **237**. Выход 0.43 г (73%), желтые кристаллы. Т. пл. 131-133 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. *J* (Гц): 8.17-8.15 (2H, м, H-5,8); 7.78-7.76 (2H, м, H-6,7); 3.97 (3H, с, OCH₃); 3.91 (3H, с, OCH₃); 3.78 (1H, дд, ³*J* = 6.3, ³*J* = 7.0, CH); 3.24 (1H, дд, ²*J* = 14.5, ³*J* = 6.3, CH₂); 3.11 (1H, дд, ²*J* = 14.5, ³*J* = 7.0, CH₂); 2.22 (3H, с, CH₃); 1.41 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 200.9 (CH₃–CO); 181.6 (C=O); 180.8 (C=O); 167.4 (O–C=O); 156.3 (C–OCH₃); 151.7 (C–OCH₃); 147.8 (C–NO₂); 134.3 (C); 134.2 (CH); 134.1 (CH); 133.5 (C); 133.4 (C); 127.6 (C); 127.2 (C); 126.8 (CH); 126.7 (CH); 82.8 (C(CH₃)₃); 64.5 (OCH₃); 62.7 (OCH₃); 59.3 (CH); 28.9 (CH₃–CO); 27.7 (C(CH₃)₃); 24.5 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₅NO₉ [M+NH₄]⁺: 501.1867, найдено 501.1801.

Метилый эфир 2-((1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)метил)-4,4-диметил-3-оксопентановой кислоты (239)



Соединение **239** получают из антрахинона **145** и метилового эфира 4,4-диметил-3-оксопентановой кислоты аналогично соединению **237**. Выход 0.42 г (71%), желтые кристаллы. Т. пл. 135–136 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. J (Гц): 8.18–8.16 (2H, м, H-6,9); 7.80–7.77 (2H, м, H-7,8); 4.32–4.28 (1H, м, CH); 3.97 (3H, с, OCH_3); 3.92 (3H, с, OCH_3); 3.64 (3H, с, CO_2CH_3); 3.25 (1H, дд, $^2J = 14.5$, $^3J = 9.4$, CH_2); 2.94 (1H, дд, $^2J = 14.5$, $^3J = 4.7$, CH_2); 1.11 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 208.6 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CO}$); 181.6 ($\text{C}=\text{O}$); 180.9 ($\text{C}=\text{O}$); 168.8 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$); 156.4 ($\text{C}-\text{OCH}_3$); 151.8 ($\text{C}-\text{OCH}_3$); 147.9 ($\text{C}-\text{NO}_2$); 134.3 (2CH); 133.8 (C); 133.6 (C); 133.4 (C); 127.7 (C); 127.5 (C); 126.9 (CH); 126.8 (CH); 64.6 (OCH_3); 62.9 (OCH_3); 52.7 (CO_2CH_3); 51.6 (CH); 45.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 27.2 (CH_2); 26.0 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.1608, найдено 484.1640.

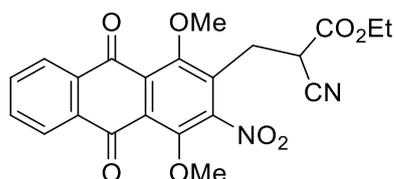
Этиловый эфир 2-((1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)метил)-3-оксо-3-фенилпропановой кислоты (240)



Соединение **240** получают из антрахинона **145** и этилового эфира 3-оксо-3-фенилпропановой кислоты аналогично соединению **237**. Выход 0.43 г (68%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 8.22–8.19 (2H, м, H-6,9); 7.94 (2H, д, $J = 7.4$, $o\text{-Ph}$); 7.82–7.80 (2H, м, H-7,8); 7.52 (1H, т, $J = 7.4$, $n\text{-Ph}$); 7.42 (2H, т, $J = 7.4$, $m\text{-Ph}$); 4.77–4.74 (1H, м, CH); 4.10 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.00 (3H, с, OCH_3); 3.94 (3H, с, OCH_3); 3.38 (1H, дд, $^2J = 14.5$, $^3J = 5.5$, CH_2); 3.31 (1H, дд, $^2J = 14.5$, $^3J = 8.2$, CH_2); 1.07 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 193.4 (COPh); 181.6 ($\text{C}=\text{O}$); 180.9 ($\text{C}=\text{O}$); 168.7 ($\text{O}-\text{C}=\text{O}$); 156.4 ($\text{C}-\text{NO}_2$); 151.9 (C); 147.9 (C); 135.6 (C);

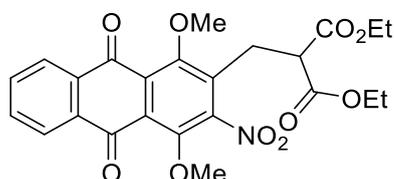
134.3 (2CH); 133.7 (CH, 2C); 128.6 (4CH); 128.6 (2CH); 127.7 (C); 127.4 (C); 126.9 (CH); 64.6 (OCH₃); 63.0 (OCH₃); 62.0 (OCH₂CH₃); 53.3 (CH); 26.1 (CH₂); 13.7 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₄NO₇ [M+H]⁺ 518.1446, найдено 518.1464.

Этиловый эфир 3-(1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-2-цианопропановой кислоты (241)



Соединение **241** получают из антрахинона **145** и этил 2-цианоацетата аналогично соединению **237**. Выход 0.34 г (63%), желтые кристаллы. Т. пл. 103–105 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 8.21–8.17 (2H, м, H-6,9); 7.82–7.79 (2H, м, H-7,8); 4.29 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.10 (1H, т, *J* = 7.9, CH); 4.01 (6H, с, 2OCH₃); 3.28–3.26 (2H, м, CH₂); 1.32 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 181.5 (C=O); 180.7 (C=O); 164.6 (O–C=O); 156.3 (C–NO₂); 134.4 (CH); 134.3 (CH); 134.0 (2C); 133.5 (C); 133.4 (C); 129.9 (C); 127.0 (CH); 126.9 (CH); 126.7 (C); 126.6 (C); 115.1 (CN); 64.7 (OCH₃); 63.6 (OCH₃); 63.5 (OCH₂); 36.4 (CH); 26.9 (CH₂); 13.9 (CH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₈ [M+H]⁺ 456.1391, найдено 456.1395.

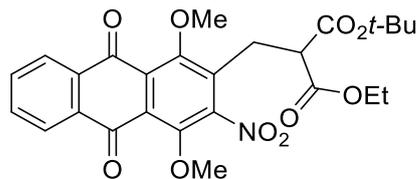
Диэтиловый эфир 2-((1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)метил)малоновой кислоты (242)



Соединение **242** получают из антрахинона **145** и малонового эфира аналогично соединению **237**. Выход 0.40 г (67%), желтые кристаллы. Т. пл. 105–106 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.20–8.18 (2H, м, H-6,9); 7.81–7.79 (2H, м, H-7,8); 4.19 (4H, к, *J* = 7.0, 2OCH₂CH₃); 3.99 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃); 3.80 (1H, т, *J* = 7.4, CH); 3.23 (2H, д, *J* = 7.4, CH₂); 1.22 (6H, т, *J* = 7.0, 2CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 181.6 (C=O); 180.9 (C=O); 168.0 (2O–C=O); 156.4 (C–OCH₃); 151.8

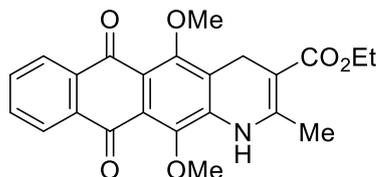
(C–OCH₃); 147.8 (C); 134.3 (CH); 134.2 (CH); 133.6 (C); 133.4 (C); 133.1 (C); 127.6 (C); 127.5 (C); 126.9 (CH); 126.8 (CH); 64.6 (OCH₃); 62.9 (OCH₃); 61.9 (2OCH₂CH₃); 50.9 (CH); 26.1 (CH₂); 13.9 (2OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₄NO₁₀ [M+H]⁺ 508.1214, найдено 508.1198.

трет-Бутил этиловый эфир 2-((1,4-диметокси-3-нитро-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)метил)малоновой кислоты (243)



Соединение **243** получают из антрахинона **145** и *трет*-бутил этилового эфира малоновой кислоты аналогично соединению **237**. Выход 0.40 г (64%), желтые кристаллы. Т. пл. 110–111 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.21–8.18 (2H, м, H-5,8); 7.81–7.78 (2H, м, H-6,7); 4.17 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.00 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃); 3.72 (1H, дд, ³*J* = 6.6 Hz, ³*J* = 8.2, CH); 3.20 (2H, дд, ²*J* = 14.5, ³*J* = 6.6, ³*J* = 8.2, CH₂); 1.44 (9H, с, 3CH₃); 1.23 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 181.6 (C=O); 180.9 (C=O); 168.4 (O–C=O); 167.1 (O–C=O); 156.5 (C–OCH₃); 151.8 (C–OCH₃); 147.8 (C–NO₂); 134.3 (CH); 134.2 (CH); 133.6 (C); 133.5 (2C); 127.6 (C); 127.4 (C); 126.9 (CH); 126.8 (CH); 82.6 (C(CH₃)₃); 64.5 (OCH₃); 62.9 (OCH₃); 61.7 (OCH₂CH₃); 51.8 (CH); 27.7 (C(CH₃)₃); 25.9 (CH₂); 13.9 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₂₇NO₁₀ [M+H]⁺: 514.1708, найдено 508.1198.

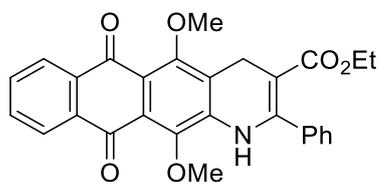
Этиловый эфир 5,12-диметокси-6,11-диоксо-2-метил-3,4,6,11-тетрагидронафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (244)



К раствору антрахинона **237** (0.41 г, 0.90 ммоль) в смеси ТГФ (30 мл) и воды (30 мл) прибавляют Na₂S₂O₄ (2.25 г, 13.50 ммоль), NaHCO₃ (1.13 г, 13.50 ммоль) и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакционную массу концентрируют в

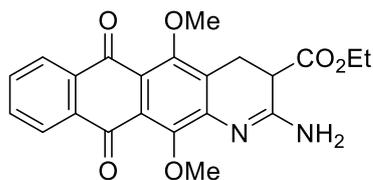
вакууме, продукт экстрагируют толуолом (2×30 мл), экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), водой (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 15:1). Выход 0.30 г (82%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 162–164 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.18–8.15 (2H, м, H-6,9); 7.71–7.70 (2H, м, H-7,8); 6.58 (1H, с, NH); 4.22 (2H, уш с, OCH₂CH₃); 3.91 (6H, с, 2OCH₃); 3.80 (2H, уш с, CH₂); 2.37 (3H, уш с, OCH₂CH₃); 1.33 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.9 (C=O); 181.2 (C=O); 167.5 (O–C=O); 156.2 (C–OCH₃); 145.1 (C–OCH₃); 142.2 (C–N); 138.7 (C); 134.2 (C); 133.7 (CH); 133.5 (C); 133.1 (C); 126.6 (CH); 126.3 (CH); 125.2 (C); 123.5 (C); 120.0 (C); 96.9 (C–CO₂Et); 61.8 (OCH₃); 61.1 (OCH₃); 59.9 (OCH₂CH₃); 23.2 (CH₂); 19.9 (CH₃); 14.5 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₂NO₆ [M+H]⁺: 407.1363, найдено 407.1386.

Этиловый эфир 5,12-диметокси-6,11-диоксо-2-фенил-3,4,6,11-тетрагидронафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (245)



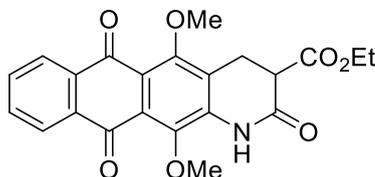
Соединение **245** получают из производного **240** аналогично соединению **237**. Выход 0.29 г (70%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 189–190 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д., *J* (Гц): 8.20–8.13 (2H, м, H-6,9); 7.74–7.69 (2H, м, H-7,8); 7.44–7.42 (3H, м, *m,n*-Ph); 7.36–7.34 (2H, м, *o*-Ph); 6.71 (1H, с, NH); 3.98 (2H, с, CH₂); 3.94 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 3.94 (3H, с, OCH₃); 3.88 (3H, с, OCH₃); 0.91 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 182.8 (C=O); 181.2 (C=O); 166.9 (O–C=O); 156.2 (C–OCH₃); 146.5 (C–OCH₃); 142.6 (C–N); 138.8 (C); 137.1 (C); 134.2 (C); 133.7 (CH); 133.0 (CH); 129.1 (CH); 129.0 (C); 128.4 (2CH); 127.9 (2CH); 126.6 (CH); 126.3 (CH); 125.3 (C); 123.0 (C); 120.3 (C); 98.1 (C–CO₂Et); 61.7 (OCH₃); 61.1 (OCH₃); 59.7 (OCH₂CH₃); 23.7 (CH₂); 13.7 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₄NO₆ [M+H]⁺: 470.1598, найдено 470.1558.

Этиловый эфир 2-амино-5,12-диметокси-6,11-диоксо-3,4,6,11-тетрагидронафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (246)



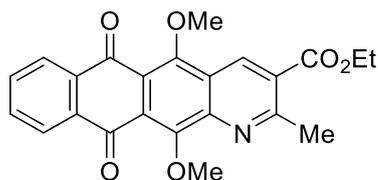
Соединение **246** получают из производного **241** аналогично соединению **237**. Выход 0.25 г (76%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 175–176 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д., J (Гц): 8.22–8.17 (2H, м, H-6,9); 7.74–7.71 (2H, м, H-7,8); 5.11 (2H, с, NH_2); 4.28–4.25 (2H, м, OCH_2CH_3); 4.07 (1H, т, $J = 7.4$, CH); 3.97 (3H, с, OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3); 3.27 (2H, д, $J = 7.4$, CH_2); 1.30 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 183.7 (C=O); 183.5 (C=O) 181.0 (O–C=O); 166.5 (C– NH_2); 158.2 (C); 147.9 (C); 143.8 (C); 134.4 (C); 133.7 (C, CH); 133.1 (CH); 126.6 (CH, C); 126.4 (CH); 119.4 (C); 116.4 (C); 64.5 (OCH_3); 62.3 (OCH_3); 61.1 (OCH_2CH_3); 36.1 (CH); 26.3 (CH_2); 13.9 (OCH_2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.1394, найдено 409.1397.

Этиловый эфир 5,12-диметокси-2,6,11-триоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидронафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (247)



Соединение **247** получают из производного **242** аналогично соединению **237**. Выход 0.31 г (89%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 230–232 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д., J (Гц): 10.49 (1H, с, NH); 8.04–8.02 (2H, м, H-6,9); 7.80–7.78 (2H, м, H-7,8); 4.13–4.08 (2H, м, OCH_2CH_3); 3.79 (4H, с, CH, OCH_3); 3.76 (3H, с, OCH_3); 3.29 (2H, д, $J = 7.4$, CH_2); 1.15 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ , м. д.: 182.3 (C=O); 181.2 (C=O); 169.3 (O–C=O); 166.7 (N–C=O); 154.7 (C– OCH_3); 143.6 (C– OCH_3); 139.3 (C); 134.3 (CH); 134.0 (C, CH); 133.8 (C); 126.4 (2CH); 126.1 (C); 124.7 (C); 121.0 (C); 62.0 (OCH_2CH_3); 61.7 (OCH_3); 61.6 (OCH_3); 46.2 (CH); 23.3 (CH_2); 14.4 (OCH_2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NaNO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 432.1054, найдено 432.1053.

Этиловый эфир 2-метил-5,12-диметокси-6,11-диоксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (248)



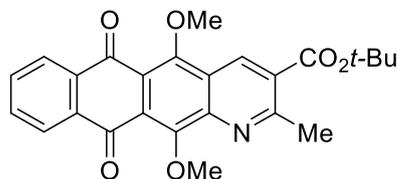
Метод А. Производное **244** (0.20 г, 0.50 ммоль) растворяют в ксилоле (10 мл), прибавляют Pd/C (5 мас. %, 0.11 г) и кипятят суспензию 20 мин. Катализатор отфильтровывают через слой целита, промывают горячим хлороформом (3×30 мл), и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.18 г (87%), желтый порошок.

Метод Б. Раствор производного **244** (0.20 г, 0.50 ммоль) и DDQ (0.14 г, 0.60 ммоль) в толуоле (10 мл) кипятят 20 мин и охлаждают до комнатной температуры. Смесь разбавляют толуолом (30 мл), промывают 5% водным раствором Na₂SO₃ (15 мл), затем насыщенным водным раствором Na₂CO₃ (2×15 мл), водой (15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.17 г (83%), желтый порошок.

Метод В. К раствору антрахинона **237** (0.20 г, 0.44 ммоль) в смеси ТГФ (15 мл) и воды (15 мл) прибавляют Na₂S₂O₄ (1.00 г, 5.75 ммоль), NaHCO₃ (0.48 г, 5.75 ммоль) и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Продукт экстрагируют толуолом (2×15 мл), экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (2×10 мл), водой (10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток без дополнительной очистки растворяют в толуоле (20 мл), прибавляют DDQ (0.10 г, 0.45 ммоль) и кипятят смесь 20 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют толуолом (15 мл), промывают 5% водным раствором Na₂SO₃ (10 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×10 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Продукт перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.18 г (83%), желтый порошок. Т. пл. 175–177 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д., J (Гц): 9.14 (1H, с, H-4); 8.25–8.23 (2H, м, H-6,9); 7.79–7.76 (2H, м, H-7,8); 4.50 (2H, к, J = 7.0, OCH₂CH₃); 4.33 (3H, с, OCH₃); 4.17 (3H, с, OCH₃); 3.07 (3H, с, CH₃); 1.49 (3H, т, J = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 183.0 (C=O); 182.1 (C=O); 165.9 (O–C=O); 161.6 (C–OCH₃); 155.4 (C–OCH₃); 154.3 (C); 147.0 (C); 136.3 (CH); 135.0 (C); 134.6 (C); 133.8 (CH); 133.7 (CH); 126.8 (2CH, C); 126.4 (C); 126.0 (C); 121.0 (C); 63.9 (OCH₃); 63.6 (OCH₃); 61.9

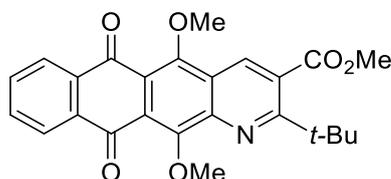
(OCH₂CH₃); 26.1 (CH₃); 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₀NO₆ [M+H]⁺: 406.1266, найдено 409.1397.

трет-Бутиловый эфир 2-метил-5,12-диметокси-6,11-диоксонафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (249)



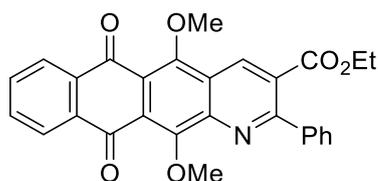
К раствору антрахинона **238** (0.45 г, 0.93 ммоль) в смеси ТГФ (30 мл) и воды (30 мл) прибавляют Na₂S₂O₄ (2.25 г, 13.50 ммоль), NaHCO₃ (1.13 г, 13.50 ммоль) и перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Продукт экстрагируют толуолом (2×30 мл), экстракт промывают насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), водой (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток без дополнительной очистки растворяют в толуоле (20 мл), прибавляют DDQ (0.20 г, 0.90 ммоль) и кипятят смесь 20 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют толуолом (30 мл), промывают 5% водным раствором Na₂SO₃ (20 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Выход 0.26 г (65%), желтый порошок. Т. пл. 198-200 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д., J (Гц): 9.05 (1H, с, H-4); 8.28-8.25 (2H, м, H-7,10); 7.80-7.78 (2H, м, H-8,9); 4.33 (3H, с, OCH₃); 4.17 (3H, с, OCH₃); 3.05 (3H, с, CH₃); 1.69 (9H, с, 3CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 183.0 (C=O); 182.1 (C=O); 165.4 (O-C=O); 161.2 (C-OCH₃); 155.4 (C-OCH₃); 154.3 (C); 146.7 (C); 135.8 (CH); 135.0 (C); 134.6 (C); 133.8 (CH); 133.7 (CH); 128.6 (C); 126.8 (CH); 126.7 (CH); 126.6 (C); 126.1 (C); 120.9 (C); 83.1 (C(CH₃)₃); 63.9 (C-OCH₃); 63.6 (C-OCH₃); 28.2 (C(CH₃)₃); 26.2 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₂₃NO₆ [M+H]⁺: 434.1598, найдено 434.1626.

Метилловый эфир 2-(трет-бутил)-5,12-диметокси-6,11-диоксонафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (250)



К раствору соединения **239** (0.43 г, 0.80 ммоль) в ТГФ (30 мл) и воды (30 мл) прибавляют $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2.25 г, 13.50 ммоль) и NaHCO_3 (1.13 г, 13.50 ммоль) и перемешивают 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют толуолом (50 мл), органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl (2×20 мл), водой (20 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток без дополнительной очистки растворяют в толуоле (20 мл), прибавляют DDQ (0.20 г, 0.90 ммоль) и кипятят смесь 20 мин. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют толуолом (30 мл), промывают 5% водным раствором Na_2SO_3 (15 мл), затем насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×15 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Продукт перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.20 г (59%), желтые кристаллы. Т. пл. 140–142 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д., J (Гц): 8.61 (1H, с, H-4); 8.24–8.22 (2H, м, H-8,9); 7.77–7.75 (2H, м, H-7,8); 4.35 (3H, с, CH_3); 4.12 (3H, с, OCH_3); 4.01 (3H, с, OCH_3); 1.55 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 183.1 (C=O); 182.2 (C=O); 169.9 (O–C=O); 167.6 (C); 154.7 (C– OCH_3); 154.6 (C– OCH_3); 145.3 (C); 135.1 (C); 134.7 (C); 134.2 (CH); 133.8 (CH); 133.7 (CH); 129.1 (C); 126.8 (2CH); 125.8 (C); 125.2 (C); 121.1 (C); 63.8 (OCH_3); 63.4 (OCH_3); 53.1 (CO_2CH_3); 40.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 29.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 434.1598, найдено 434.1611.

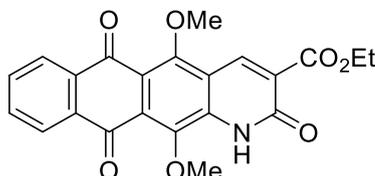
Этиловый эфир 5,12-диметокси-6,11-диоксо-2-фенилнафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (251)



Соединение **251** получают из производного **245** аналогично соединению **248** (метод Б). Выход 0.15 г (83%), желтые кристаллы. Т. пл. 180–191 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д., J (Гц): 9.05 (1H, с, H-4); 8.26–8.23 (2H, м, H-6,9); 7.78–7.75 (4H, м, H-7,8, *o*-Ph); 7.52–7.50 (3H, м, *m,n*-Ph); 4.39 (3H, с, OCH_3); 4.27 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.20 (3H, с, OCH_3); 1.13 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ , м. д.: 182.9 (C=O); 182.0 (C=O); 167.7 (O–C=O); 159.6 (C– OCH_3); 155.1 (C– OCH_3); 154.8 (C); 146.6 (C); 139.4 (C); 135.7 (CH); 135.0 (C); 134.6 (C); 133.8 (CH); 133.7 (CH); 129.5 (CH); 128.9 (CH); 128.3 (3CH); 126.8 (2CH); 126.3 (C); 126.3 (C); 126.0

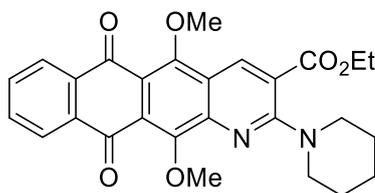
(C); 121.4 (C); 63.9 (OCH₃); 63.6 (OCH₃); 62.0 (OCH₂CH₃); 13.6 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₂NO₆ [M+H]⁺: 468.1442, найдено 468.1427.

Этиловый эфир 5,12-диметокси-2,6,11-триоксо-1,2,6,11-тетрагидронафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (252)



Соединение **252** получают из производного **247** аналогично соединению **248** (метод Б). Выход 0.15 г (84%), желтые кристаллы. Т. пл. 290 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д., *J* (Гц): 9.90 (1H, с, NH); 8.84 (1H, с, H-4); 8.26–8.23 (2H, м, H-6,9); 7.83–7.80 (2H, м, H-7,8); 4.47 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.12 (3H, с, OCH₃); 4.09 (3H, с, OCH₃); 1.45 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 182.4 (C=O); 181.1 (C=O); 163.7 (O–C=O); 158.4 (N–C=O, C–OCH₃); 156.4 (C–OCH₃); 142.8 (C); 139.4 (CH); 139.1 (C); 134.3 (CH); 134.2 (C); 133.8 (CH); 127.4 (C); 127.0 (CH); 126.8 (CH); 126.6 (C); 119.6 (C); 117.8 (C); 64.1 (OCH₃); 63.0 (OCH₃); 62.1 (OCH₂CH₃); 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₈NO₇ [M+H]⁺: 430.0897, найдено 430.0882.

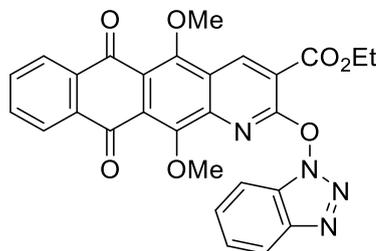
Этиловый эфир 5,12-диметокси-6,11-диоксо-2-(пиперидин-1-ил)нафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (253)



Метод А. К раствору нафтохинолина **252** (70 мг, 0.17 ммоль) и DIPEA (0.1 мл, 0.59 ммоль) в ДМСО (15 мл) прибавляют RuBOP (0.13 г, 0.26 ммоль) и пиперидин (20 мкл, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 10 мин, разбавляют толуолом (30 мл), промывают органический слой насыщенным водным раствором NaCl (3×20 мл), водой (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 25:1→3:2). Выход 71 мг (88%), желтый порошок.

Метод Б. К раствору соединения **254** (89 мг, 0.17 ммоль) в ДМСО (15 мл) прибавляют пиперидин (40 мкл, 0.52 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 10 мин, разбавляют толуолом (30 мл), органический слой промывают насыщенным водным раствором NaCl (3×20 мл), водой (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 25:1→3:2). Выход 73 мг (90%), желтый порошок. Т. пл. 133–134 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д., *J* (Гц): 8.69 (1H, с, Н-4); 8.24–8.20 (2H, м, Н-6,9); 7.74–7.72 (2H, м, Н-7,8); 4.43 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.24 (3H, с, OCH₃); 4.09 (3H, с, OCH₃); 3.63 (4H, уш с, 2CH₂); 1.71 (6H, уш с, 3CH₂); 1.43 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 183.7 (C=O); 181.7 (C=O); 167.3 (O–C=O); 156.7 (N–C–N); 156.2 (C–OCH₃); 152.2 (C–OCH₃); 147.5 (C); 138.3 (C); 138.0 (CH); 135.0 (C); 134.9 (C); 133.5 (CH); 133.3 (CH); 126.6 (2CH); 121.4 (C); 118.7 (C); 117.7 (C); 64.6 (OCH₃); 62.2 (OCH₃); 61.9 (OCH₂CH₃); 49.6 (2CH₂); 25.7 (2CH₂); 24.5 (CH₂); 14.2 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₇H₂₇N₂O₆ [M+H]⁺: 475.1864, найдено 475.1872.

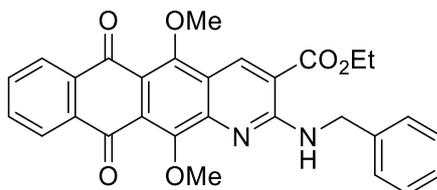
Этиловый эфир 2-((1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-5,12-диметокси-6,11-диоксонафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (254)



К раствору нафтохинолина **252** (0.16 г, 0.40 ммоль) в ДМСО (15 мл) прибавляют DIPEA (0.15 мл, 0.80 ммоль), PyBOP, (0.31 г, 0.60 ммоль), перемешивают реакцию массу 10 мин и разбавляют водой. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Продукт перекристаллизовывают из хлороформа. Выход 0.13 г (64%), желтые кристаллы. Т. пл. 250–251 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д., *J* (Гц): 9.39 (1H, с, Н-4); 8.23–8.13 (3H, м, Н-6,9, Oвт); 7.76–7.73 (2H, м, Н-7,8); 7.54–7.52 (2H, м, Oвт); 7.50–7.48 (1H, м, Oвт); 4.62 (2H, к, *J* = 7.3, OCH₂CH₃); 4.18 (3H, с, OCH₃); 3.37 (3H, с, OCH₃); 1.55 (3H, т, *J* = 7.3, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 182.5 (C=O); 181.7 (C=O); 162.5 (O–C=O); 159.3 (N–C–O); 155.1 (C–OCH₃); 152.7 (C–OCH₃); 145.2 (C); 143.6 (C); 142.1 (C); 134.7 (C); 134.4 (C);

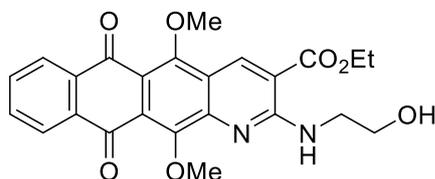
134.0 (CH); 133.9 (CH); 129.3 (C); 128.7 (CH); 127.9 (C); 126.8 (C, 2CH); 126.4 (C); 124.8 (CH); 120.5 (CH); 116.6 (C); 108.9 (CH); 64.3 (OCH₃); 62.8 (OCH₃); 62.4 (OCH₂CH₃); 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₈H₂₁N₄O₇ [M+H]⁺: 525.1405, найдено 525.1437.

Этиловый эфир 2-(бензиламино)-5,12-диметокси-6,11-диоксонафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (255)



Соединение **255** получают из нафтохинолина **252** и бензиламина аналогично соединению **253** (метод А). Выход 61 мг (70%), желтый порошок. Т. пл. 159–161 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д., *J* (Гц): 9.09 (1H, с, Н-4); 8.80 (1H, т, *J* = 5.1, NH); 8.25–8.20 (2H, м, Н-6,9); 7.74–7.72 (2H, м, Н-7,8); 7.45 (2H, д, *J* = 7.4, *o*-Ph); 7.34 (2H, т, *J* = 7.4, *m*-Ph); 7.28–7.25 (1H, м, *n*-Ph); 4.94 (2H, д, *J* = 5.1, CH₂); 4.44 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 4.14 (3H, с, OCH₃); 4.12 (3H, с, OCH₃); 1.46 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 183.7 (C=O); 181.6 (C=O); 166.4 (O–C=O); 156.8 (N–C–N); 156.3 (C–OCH₃); 152.0 (C–OCH₃); 149.7 (C); 138.8 (C, CH); 135.0 (C); 134.9 (C); 133.6 (CH); 133.4 (CH); 128.7 (2CH); 127.7 (2CH); 127.3 (CH, C); 126.7 (2CH); 120.9 (C); 117.3 (C); 112.3 (C); 63.8 (OCH₃); 62.0 (OCH₂CH₃, OCH₃); 45.3 (CH₂); 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₂₅N₂O₆ [M+H]⁺: 497.1707, найдено 497.1700.

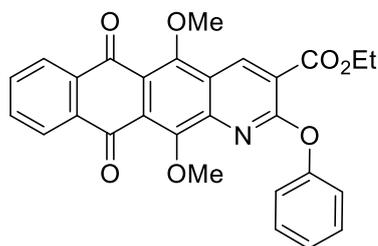
Этиловый эфир 2-((2-гидроксиэтил)тио)-5,12-диметокси-6,11-диоксонафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (256)



Соединение **256** получают из нафтохинолина **252** и 2-меркаптоэтанола аналогично соединению **253** (метод А). Выход 62 мг (75%), желтый порошок. Т. пл. 120–121 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 9.11 (1H, с, Н-4); 8.26–8.24 (2H, м, Н-6,9); 7.78–7.76 (2H, м, Н-7,8); 4.51 (2H, к, *J* = 7.3, OCH₂CH₃); 4.25 (3H, с, OCH₃); 4.16 (3H, с, OCH₃); 4.07 (2H, т, *J* = 5.5, CH₂OH); 3.60 (2, т, *J* = 5.5, SCH₂); 3.22 (1H, с, OH); 1.49 (3H,

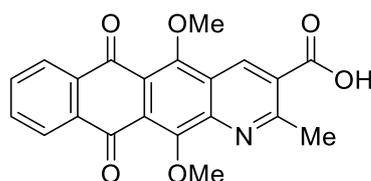
т, $J = 7.3$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 182.7 (C=O); 181.7 (C=O); 164.4 (O–C=O); 155.9 (N–C–S); 153.1 (C–OCH₃); 146.7 (C–OCH₃) 143.2 (C); 136.5 (CH); 134.9 (C); 134.7 (C); 133.8 (2CH); 127.2 (C); 126.8 (2CH); 125.3 (C); 124.6 (C); 120.8 (C); 64.0 (OCH₃); 63.1 (OCH₃); 62.4 (CH₂OH); 62.2 (OCH₂CH₃); 34.0 (SCH₂); 14.2 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.1111, найдено 468.1135.

Этиловый эфир 5,12-диметокси-6,11-диоксо-2-феноксинафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновой кислоты (257)



Соединение **257** получают из нафтохинолина **252** и фенола аналогично соединению **253** (метод А). Выход 67 мг (81%), желтый порошок. Т. пл. 230–231 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ , м. д., J (Гц): 9.14 (1H, с, H-4); 8.25–8.19 (2H, м, H-6,9); 7.78–7.74 (2H, м, H-7,8); 7.47 (2H, т, $J = 7.4$, *o*-Ph); 7.32–7.27 (3H, м, *m,n*-Ph); 4.53 (2H, к, $J = 7.3$, OCH_2CH_3); 4.16 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 1.49 (3H, т, $J = 7.4$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 183.0 (C=O); 182.0 (C=O); 164.2 (O–C=O); 160.6 (N–C–O); 155.2 (C–OCH₃); 153.2 (C–OCH₃); 152.9 (C); 146.2 (C); 139.7 (CH); 135.0 (C); 134.7 (C); 133.7 (2CH); 129.4 (2CH); 126.8 (C, 2CH); 125.6 (CH); 124.5 (C); 122.2 (2CH); 120.4 (C); 119.2 (C); 64.0 (OCH₃); 62.7 (OCH₃); 62.2 (OCH₂CH₃); 14.3 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484.1391, найдено 484.1367.

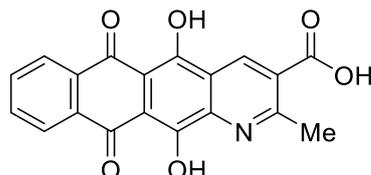
5,12-Диметокси-2-метил-6,11-диоксо-1,2,6,11-тетрагидронафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновая кислота (258)



Раствор *трет*-бутилового эфира **249** (0.20 г, 0.46 ммоль) в ТФУ (2 мл) перемешивают при комнатной температуре 4 ч и концентрируют вакууме. Выход 0.17 г

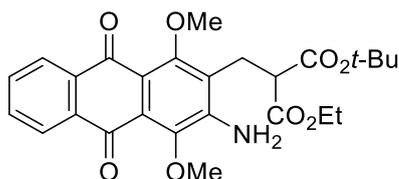
(97%), желтые кристаллы. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.83 (1H, с, Н-4); 8.14–8.12 (2H, м, Н-7,10); 7.86–7.85 (2H, м, Н-8,9); 4.04 (3H, с, OCH_3); 3.99 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{NO}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 378.0614, найдено 378.0619.

5,12-Дигидрокси-2-метил-6,11-диоксонафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновая кислота (259)



Трет-бутиловый эфир **249** (0.35 г, 0.81 ммоль) растворяют в концентрированной H_2SO_4 (2 мл) и перемешивают 3 ч при 100 °С. Раствор охлаждают до комнатной температуры и выливают в лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×20 мл) и метанолом (10 мл). Выход 0.25 г (89%), красные кристаллы. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.68 (1H, с, Н-4); 8.13–8.08 (2H, м, Н-7,10); 7.88–7.85 (2H, м, Н-8,9); 2.79 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 350.0659, найдено 350.0689.

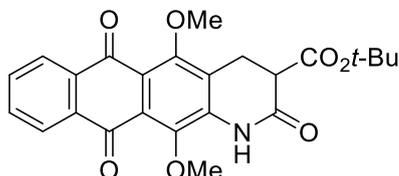
1-(*трет*-Бутил) 3-этиловый эфир 2-((3-амино-1,4-диметокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)метил)малоновой кислоты (260)



Соединение **260** получают из антрахинона **243** аналогично соединению **244**. Выход 0.38 г (90%), желтый порошок. Т. пл. 141-144 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 8.21-8.14 (2H, м, Н-5,8); 7.74-7.65 (2H, м, Н-6,7); 5.34 (2H, с, NH_2); 4.23-4.12 (2H, м, OCH_2CH_3); 3.92 (3H, с, OCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.81 (1H, т, $J = 7.0$, CH); 3.16 (2H, д, $J = 7.4$, CH_2); 1.41 (9H, с, 3CH_3); 1.23 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3) δ , м. д.: 183.6 (C=O); 180.9 (C=O); 170.2 (O-C=O); 169.1 (O-C=O); 158.4 (C-OCH $_3$); 148.4 (C-OCH $_3$); 143.6 (C-NH $_2$); 134.5 (C); 133.7 (C); 133.5 (CH); 132.7 (CH); 126.4 (CH); 126.2 (CH); 125.7 (C); 122.4 (C); 115.3 (C); 82.5

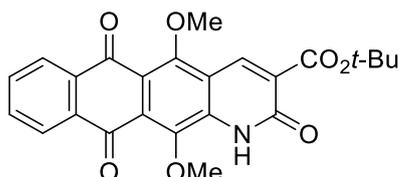
(C(CH₃)₃); 61.7 (2OCH₃); 60.7 (OCH₂CH₃); 52.3 (CH); 27.7 (C(CH₃)₃); 24.9 (CH₂); 14.0 (OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₂₇NO₁₀ [M+H]⁺: 484.1966, найдено 484.2000.

трет-Бутиловый эфир 5,12-диметокси-2,6,11-триоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидронафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (261)



Раствор антрахинона **260** (0.20 г, 0.41 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) кипятят 5 мин и охлаждают смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют продукт этилацетатом (2×30 мл), экстракт промывают водой (20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол – этилацетат, 20:1→2:1). Продукт пересаждают из хлороформа гексаном. Выход 0.14 г (78%), желтый порошок. Т. пл. 177-179 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.32 (1H, с, NH); 8.21-8.17 (2H, м, H-7,10); 7.76-7.74 (2H, м, H-8,9); 3.95 (6H, с, 2OCH₃); 3.58 (2H, дд, ²*J* = 18.8, ³*J* = 6.6, CH₂); 3.25 (1H, дд, ²*J* = 18.8, ³*J* = 6.6, CH); 1.42 (9H, с, 3CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 182.5 (C=O); 181.6 (C=O); 167.4 (O-C=O); 166.1 (C, N-C=O); 155.3 (C-OCH₃); 142.7 (C-OCH₃); 137.8 (C); 133.9 (C, CH); 133.5 (C, CH); 126.7 (CH); 126.5 (CH); 126.1 (C); 123.7 (C); 83.0 (C(CH₃)₃); 62.2 (OCH₃); 61.9 (OCH₃); 47.2 (CH); 27.9 (C(CH₃)₃); 23.6 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₃NO₇ [M+H]⁺: 438.1553, найдено 438.1573.

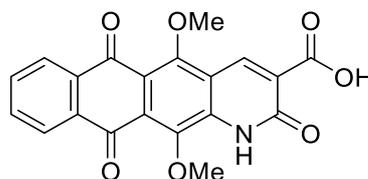
трет-Бутиловый эфир 5,12-диметокси-2,6,11-триоксо-1,2,6,11-тетрагидронафто[2,3-g]хинолин-3-карбоновой кислоты (262)



Соединение **262** получают из производного дигидрохинолина **261** аналогично соединению **248** (метод Б). Выход 0.25 г (79%), желтые кристаллы. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 10.04 (1H, с, NH); 8.72 (1H, с, H-4);

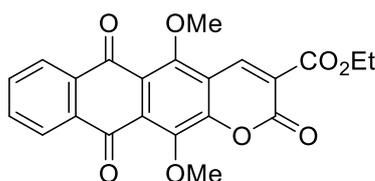
8.25-8.22 (2H, м, H-7,10); 7.79-7.74 (2H, м, H-8,9); 4.11 (6H, с, 2OCH₃); 1.65 (9H, с, 3CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 182.4 (C=O); 181.1 (C=O); 162.7 (O-C=O); 158.7 (N-C=O); 156.1 (C-OCH₃); 142.9 (C-OCH₃); 138.9 (C); 138.3 (C); 134.3 (CH); 134.1 (C); 133.8 (2CH); 127.9 (C); 127.1 (C); 126.9 (CH); 126.8 (CH); 119.4 (C); 117.9 (C); 83.0 (C(CH₃)₃); 64.1 (OCH₃); 63.0 (OCH₃); 28.2 (C(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₁NO₇ [M+H]⁺: 436.1396, найдено 436.1393.

5,12-Диметокси-2,6,11-триоксо-1,2,6,11-тетрагидронафто[2,3-*g*]хинолин-3-карбоновая кислота (263)



Соединение **263** получают из эфира **262** аналогично соединению **258**. Выход 0.16 г (92%), желтые кристаллы. Т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.83 (1H, с, H-4); 8.14-8.12 (2H, м, H-7,10); 7.86-7.85 (2H, м, H-8,9); 4.04 (3H, с, OCH₃); 3.99 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₁NO₇ [M+H]⁺: 378.0614, найдено 378.0625.

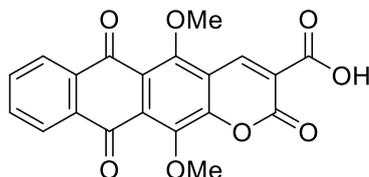
Этиловый эфир 5,12-диметокси-2,6,11-триоксо-6,11-дигидро-2H-нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновой кислоты (264)



Смесь альдегида **18** (0.22 г, 0.7 ммоль), малонового эфира (0.31 мл, 2.0 ммоль) и ацетата пиперидина (60 мг, 0.4 ммоль) в абсолютном этаноле (6 мл) кипятят 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, выливают в воду, отфильтровывают выпавший осадок и промывают его водой (10 мл). Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.22 г (77%), желтые кристаллы. Т. пл. 201-204 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ, м. д. (*J*, Гц): 8.78 (1H, с, H-4); 8.18-8.13 (2H, м, H-7,10); 7.77-7.75 (2H, м, H-8,9); 4.44 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂); 4.10 (3H, с, OCH₃); 4.08 (3H, с, OCH₃); 1.42 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃) δ, м. д.: 182.0 (C=O); 180.9 (C=O); 162.3 (O-C=O); 155.3 (C);

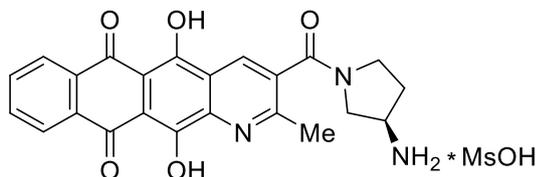
154.4 (C); 153.3 (C); 144.1 (C); 142.4 (C, CH); 134.1 (CH); 134.0 (CH); 133.7 (C); 130.8 (C); 126.8 (CH); 126.7 (CH); 108.2 (C); 120.7 (C); 118.4 (C); 64.4 (CH₃); 62.5 (CH₂); 62.4 (CH₃); 14.1 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₇O₈ [M+H]⁺: 409.0918, найдено 409.0935.

5,12-Диметокси-2,6,11-триоксо-6,11-дигидро-2H-нафто[2,3-g]хромен-3-карбоновая кислота (265)



К раствору эфира **264** (0.22 г, 0.54 ммоль) в диоксане (20 мл) прибавляют раствор гидроксида натрия (0.21 г, 5.4 ммоль) в смеси воды (7 мл) и метанола (5 мл). Реакционную смесь перемешивают 30 мин при 50 °С, выливают в раствор (5%) соляной кислоты (50 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Остаток перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 0.16 г (78%), желтые кристаллы. Т. пл. 295-297 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.57 (1H, с, H-4); 8.09-8.05 (2H, м, H-7,10); 7.86-7.84 (2H, м, H-8,9); 3.96 (3H, с, OCH₃); 3.94 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 182.2 (C=O); 180.9 (C=O); 164.1 (O-C=O); 155.5 (C); 154.9 (C); 153.1 (C); 143.6 (C); 141.2 (CH); 134.7 (CH); 134.5 (CH); 134.2 (C); 134.1 (C); 130.3 (C); 126.7 (CH); 126.6 (CH); 122.4 (C); 121.9 (C); 119.2 (C); 64.2 (OCH₃); 62.3 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₃O₈ [M+H]⁺: 381.0605, найдено 381.0629.

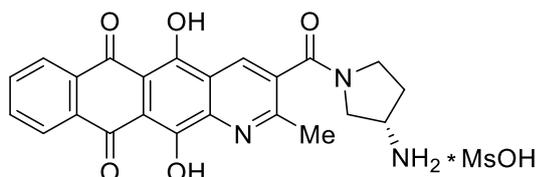
(R)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-5,12-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-g]-хинолин-6,11-дион метансульфонат (266)



Соединение **266** получают из кислоты **259** и (*R*)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t*_R = 14.2 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.63 (1H, с, OH); 14.55 (1H, с, OH); 8.62 (1H, с, H-4); 8.30–8.24

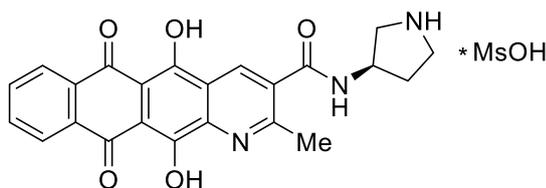
(2H, м, H-7,10); 8.15 (3H, уш с, NH₃); 7.96–7.92 (2H, м, H-8,9); 4.01–3.97 (1H, м, NCH); 3.86–3.82 (2H, м, CH₂NCH₂); 3.63–3.57 (1H, м, CH₂NCH₂); 3.22–3.19 (1H, м, CH₂NCH₂); 2.71 (3H, с, SCH₃), 2.35 (3H, с, CH₃); 2.30–2.25 (1H, м, NCH₂CH₂); 2.10–2.05 (1H, м, NCH₂CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 418.1397, найдено 418.1391.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-5,12-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-g]-хинолин-6,11-дион метансульфонат (267)



Соединение **267** получают из кислоты **259** и (S)-3-(Вос-амино)пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 51 мг (63%), красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 14.2 мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.65 (1H, с, OH); 14.51 (1H, с, OH); 8.65 (1H, с, H-4); 8.29–8.25 (2H, м, H-7,10); 8.13 (3H, уш с, NH₃); 7.95–7.93 (2H, м, H-8,9); 3.99–3.96 (1H, м, NCH); 3.85–3.80 (2H, м, CH₂NCH₂); 3.61–3.56 (1H, м, CH₂NCH₂); 3.25–3.21 (1H, м, CH₂NCH₂); 2.70 (3H, с, SCH₃), 2.34 (3H, с, CH₃); 2.29–2.24 (1H, м, NCH₂CH₂); 2.08–2.01 (1H, м, NCH₂CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 180.5 (C=O); 179.6 (C=O); 165.4 (NC=O); 162.0 (C); 161.4 (C); 159.8 (C); 143.9 (C); 134.4 (CH); 134.3 (2CH); 132.0 (C); 131.9 (C); 130.2 (C); 126.1 (CH); 126.0 (CH); 124.1 (C); 108.5 (C); 106.2 (C); 49.8 (CH₂); 48.8 (CH₂); 45.6 (CH); 43.4 (SCH₃); 29.7 (CH₂); 23.1 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 418.1397, найдено 418.1403.

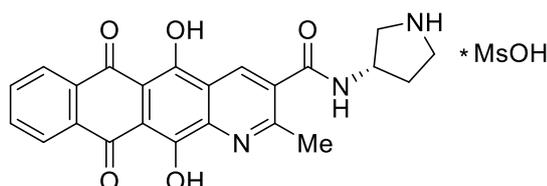
(R)-5,12-Дигидрокси-2-метил-6,11-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)нафто[2,3-g]-хинолин-3-карбоксамид метансульфонат (268)



Соединение **268** получают из кислоты **259** и (S)-3-амино-1-Вос-пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 69%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 12.9 мин, чистота 98%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц,

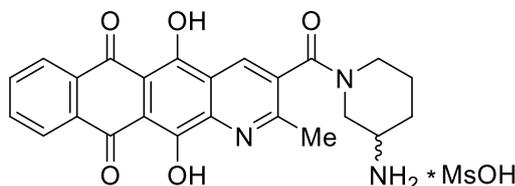
ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.75 (1H, с, OH); 14.56 (1H, уш с, OH); 8.97 (1H, д, $J = 5.3$, CONH); 8.88 (2H, уш с, NH₂); 8.63 (1H, с, H-4); 8.39–8.35 (2H, м, H-7,10); 8.01–7.99 (2H, м, H-8,9); 4.59–4.55 (1H, м, CH); 3.59–3.55 (1H, м, NCH₂); 3.44–3.49 (2H, м, NCH₂); 2.80 (3H, с, SCH₃); 2.37 (3H, с, CH₃); 2.33–2.26 (2H, м, NCH₂, CH₂); 2.11–2.06 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₀N₃O [M+H]⁺: 418.1397, найдено 418.1396.

(S)-5,12-Дигидрокси-2-метил-6,11-диоксо-N-(пирролидин-3-ил)нафто[2,3-g]хинолин-3-карбоксамид метансульфонат (269)



Соединение **269** получают из кислоты **259** и (S)-3-амино-1-вос-пирролидина аналогично соединению **76**. Выход 70%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 12.9$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.74 (1H, с, OH); 14.55 (1H, уш с, OH); 8.98 (1H, д, $J = 5.3$, CONH); 8.87 (2H, уш с, NH₂); 8.69 (1H, с, H-4); 8.38–8.34 (2H, м, H-7,10); 8.00–7.98 (2H, м, H-8,9); 4.59–4.56 (1H, м, CH); 3.57–3.53 (1H, м, NCH₂); 3.48–3.43 (2H, м, NCH₂); 2.80 (3H, с, SCH₃); 2.36 (3H, с, CH₃); 2.31–2.28 (2H, м, NCH₂, CH₂); 2.10–2.05 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₀N₃O [M+H]⁺: 418.1397, найдено 418.1401.

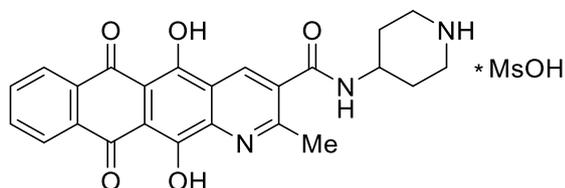
(R,S)-3-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-5,12-дигидрокси-2-метилнафто[2,3-g]-хинолин-6,11-дион метансульфонат (270)



Соединение **270** получают из кислоты **259** и (R,S)-3-N-вос-аминопиперидина аналогично соединению **76**. Выход 62%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 13.4$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6) δ , м. д., J (Гц): 14.71 (1H, уш с, OH); 14.59 (1H, уш с, OH); 8.68 (1H, уш с, H-4); 8.36–8.32 (2H, м, H-7,10); 8.12 (2H, уш с, NH₃); 8.00–7.97 (2H, м, H-8,9); 7.80 (1H, уш с, NH₃); 4.06 (1H, уш с, CH); 3.73 (1H, уш с, CH₂); 3.55–3.53 (1H, м, CH₂); 3.13–2.93 (3H,

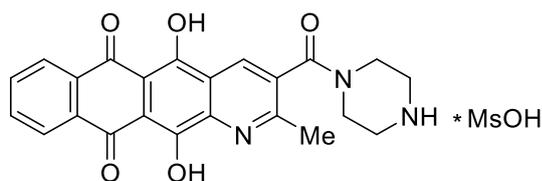
м, 2CH₂); 2.67 (1H, с, SCH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 2.15–2.01 (1H, м, CH₂); 1.71–1.50 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 432.1559, найдено 432.1535.

5,12-Дигидрокси-2-метил-6,11-диоксо-N-(пиперидин-4-ил)нафто[2,3-g]хинолин-3-карбоксамид метансульфонат (271)



Соединение **271** получают из кислоты **259** и 4-амино-1-вос-пиперидина аналогично соединению **76**. Выход 70%, красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 15.3$ мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.71 (1H, с, OH); 14.55 (1H, с, OH); 8.80 (1H, д, *J* = 7.0, CONH); 8.59 (1H, с, H-4); 8.51 (1H, уш с, NH₂); 8.39–8.35 (2H, м, H-7,10); 8.28 (1H, уш с, NH₂); 8.00–7.98 (2H, м, H-8,9); 4.16–4.12 (1H, м, CH); 3.35–3.32 (2H, м, (CH₂)₂NH); 3.10–3.07 (2H, м, (CH₂)₂NH); 2.77 (3H, с, SCH₃); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.12–2.09 (2H, м, CH₂); 1.82–1.77 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₂N₃O₅ [M+H]⁺: 432.1559, найдено 432.1564.

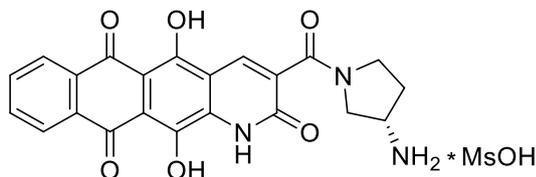
5,12-Дигидрокси-2-метил-6,11-диоксо-N-(пиперазин-1-ил)нафто[2,3-g]хинолин-3-карбоксамид метансульфонат (272)



Соединение **272** получают из кислоты **259** и *N*-вос-пиперазина аналогично соединению **76**. Выход 65%, красный порошок. Т. пл. > 250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) $t_R = 15.0$ мин, чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 14.36 (1H, с, OH); 14.28 (1H, с, OH); 9.01 (2H, уш с, NH₂); 8.52 (1H, с, H-4); 8.10–8.08 (1H, м, H-7); 7.93–7.91 (1H, м, H-10); 7.85–7.79 (2H, м, H-8,9); 4.08–4.06 (1H, м, NCH₂); 3.87–3.81 (1H, м, NCH₂); 3.58–3.53 (2H, м, NCH₂); 3.37–3.11 (4H, м, 2NCH₂); 2.59 (3H, с, SCH₃), 2.40 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д.: 180.8 (C=O); 179.9 (C=O); 165.7 (N–C=O); 161.7 (C); 161.0 (C); 159.6 (C); 143.8 (C); 134.4 (C,

CH); 133.0 (C); 132.1 (CH); 131.9 (CH); 130.9 (C); 126.2 (CH); 126.1 (CH); 124.1 (C); 108.5 (C); 106.2 (C); 43.4 (NCH₂); 42.7 (NCH₂); 42.4 (NCH₂); 39.5 (SCH₃); 38.2 (NCH₂); 23.0 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 418.1397, найдено 418.1391.

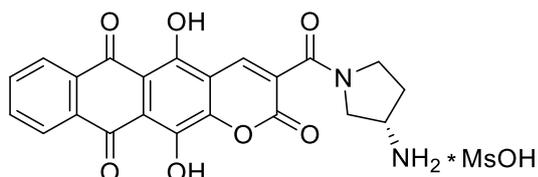
(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-5,12-дигидроксинафто[2,3-*g*]хинолин-2,6,11(1*H*)-трион метансульфонат (273)



Раствор кислоты **263** (0.10 г, 0.26 ммоль), DIPEA (0.13 мл, 0.78 ммоль), (*S*)-3-(Вос-амино)пирролидина (0.73 г, 0.39 ммоль) и PyBOP (0.20 г, 0.39 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивают 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют продукт хлороформом (2×15 мл). Экстракт промывают раствором (5%) соляной кислоты (10 мл), водой (3×15 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 30:0→30:1). Полупродукт растворяют в трифторуксусной кислоте (3 мл), прибавляют раствор HBr в уксусной кислоте (0.5 мл, 33 мас. %), и перемешивают смесь 5 ч, постепенно повышая температуру от комнатной до кипения. Раствор охлаждают и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в смеси ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл), прибавляют DMAP (10 мг, 0.1 ммоль) и триэтиламин (57 мкл, 0.78 ммоль) и Вос₂O (80 мг, 0.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 1 ч, разбавляют водой, продукт экстрагируют хлороформом (30 мл), экстракт промывают раствором (5%) соляной кислоты (20 мл), водой (2×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Вос-защищенный амид очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ–метанол, 1:0→5:1). Полученный полупродукт растворяют в горячем хлороформе (10 мл), прибавляют метансульфокислоту (50 мкл, 0.77 ммоль), перемешивают 24 ч при комнатной температуре и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в горячей воде (1 мл) и осаждают смесью ацетон–Et₂O (4:1). Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном (10 мл), Et₂O (10 мл) и сушат в вакууме. Выход 24 мг (18%), темно-красные кристаллы, Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 12.5 мин, чистота 95%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ, м. д., *J* (Гц): 13.64 (1H, уш с, OH); 12.52 (1H, уш с, OH); 8.28-8.26 (2H, м, H-7,10); 8.21 (1H, м, H-4); 8.08 (1H, уш с, NH₂);

7.98–7.97 (3H, м, уш с, H-8,9, NH₂); 3.93–3.90 (1H, м, NCH); 3.75–3.59 (2H, м, CH₂NCH₂); 3.51–3.46 (2H, м, CH₂NCH₂); 2.33 (3H, с, SCH₃), 2.28–2.23 (1H, м, NCH₂CH₂); 2.03–1.99 (1H, м, NCH₂CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₈N₃O₆ [M+H]⁺: 420.1196, найдено 420.1163.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-5,12-дигидрокси-2H-нафто[2,3-g]хромен-2,6,11-трион гидрохлорид (274)



Смесь нафтохромен-3-карбоновой кислоты **264** (0.10 г, 0.3 ммоль), DIPEA (0.15 мл, 0.4 ммоль), (S)-3-(Вос-амино)пирролидина (75 мг, 0.4 ммоль) и РуВОР (0.20 г, 0.4 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Реакционную массу разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл). Экстракт промывают раствором (5%) соляной кислоты (10 мл), водой (3×20 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ-метанол, 30:0→30:1). Полупродукт растворяют в ТФУ (3 мл), прибавляют раствор НВг в уксусной кислоте (0.1 мл, 33 мас. %) и перемешивают 5 ч, постепенно увеличивая температуру от комнатной до кипения. После завершения реакции (контроль методом ТСХ) продукт концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в смеси ТГФ (5 мл) и метанола (5 мл), прибавляют Вос₂О (90 мг, 0.4 ммоль), DMAP (10 мг, 0.1 ммоль) и триэтиламин (0.03 мл, 0.3 ммоль) и перемешивают раствор 1 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют продукт хлороформом (2×20 мл). Экстракт промывают раствором (5%) соляной кислоты (10 мл), водой (2×10 мл), сушат и концентрируют в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (хлороформ-метанол, 20:0→20:1). Полученные красные кристаллы растворяют в хлороформе (3 мл), прибавляют раствор HCl в диэтиловом эфире (0.5 мл, 10 мас. %) и перемешивают смесь 12 ч при комнатной температуре. Остаток концентрируют в вакууме, растворяют в смеси горячего диоксана (1 мл) и воды (1 мл) и осаждают смесью ацетон-Et₂O (3:1). Продукт отфильтровывают, промывают ацетоном и сушат в вакууме. Выход 22 мг (15%), темно-красные кристаллы. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ (градиент В 20 → 60%, 30 мин) *t_R* = 15.1 мин, чистота 98%. ЯМР ¹H (400

МГц, ДМСО-*d*₆) δ , м. д., *J* (Гц): 13.76 (1H, уш с, OH); 12.92 (1H, уш с, OH); 8.38 (1H, с, Н-4); 8.35-8.32 (2H, м, Н-7,10); 8.30 (3H, уш с, NH₃); 8.03-8.01 (2H, м, Н-8,9); 3.94-3.52 (5H, м, 2CH₂, CH); 2.28-2.22 (1H, м, CH₂); 2.08-2.03 (1H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₇N₂O₇ [M+H]⁺: 421.1030, найдено 421.1019.

Культуры клеточных линий и анализ жизнеспособности клеток [356]. Все клеточные линии дикого типа были получены из Американской коллекции типовых культур (ATCC). Pgp-положительная сублиния K562/4 выведена в постоянном присутствии доксорубина, а сублиния K562iS9 получена в результате лентивирусной инфекции полноразмерной кДНК человека MDR1/Pgp (без выбора лекарственного средства). Сублиния HCT116p53KO (оба аллеля p53 удалены) получена в лаборатории Фогельштейна Университета Джона Хопкинса. Незлокачественные фибробласты кожи hFB-hTERT6 были получены путем лентивирусной трансдукции полноразмерного гена TERT под промотором цитомегаловируса (создан в ИМБ им. Энгельгардта, Москва, Э. Дашинимаевым). Клетки культивировали в среде DMEM (адгезивные линии) или RPMI-1640 (суспензионные линии), с добавлением 5% фетальной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамина, 100 ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина при 37 °С, 5% CO₂ во влажной атмосфере. Все исследованные клетки находились в логарифмической фазе. Использовали 10 мМ исходные растворы соединений в ДМСО. Непосредственно перед экспериментами готовили серийные разведения на культуральной среде. Цитотоксичность определяли в МТТ-тесте.

Внутриклеточное накопление соединений [357]. Клетки K562, K562/4 или K562iS9 (10⁵ в 1 мл среды) обрабатывали 2 мкМ соответствующих соединений в течение указанных интервалов времени, осаждали, ресуспендировали в PBS на льду и немедленно анализировали методом проточной цитометрии на BD FACSCanto II. Клетки K562/4 и K562iS9 предварительно обрабатывали ингибитором Pgp верапамилом (5 мкМ, 30 мин). Клеточная флуоресценция тестируемых соединений измерялась как значения MFC (средний канал флуоресценции) в канале PE (фильтр 575/26). Фоновую флуоресценцию необработанных клеток вычитали. На каждую выборку было получено 10000 «событий». Данные анализировали с помощью программы FACSDiva.

Измерение липофильности соединений [357]. В качестве меры липофильности использовали коэффициент распределения, то есть десятичный логарифм отношения равновесных концентраций растворенного вещества в системе *n*-октанол-вода (P_{ow}). Значения $\text{Log}P_{ow}$ тестируемых соединений были оценены методом ВЭЖХ на системе Shimadzu LC-20AD с использованием колонки Kromasil-100-5-C18 (Akzo-Nobel), 4.6×250 мм, температура 20°C, УФ-детектирование, подвижная фаза А: 0.2% HCOONH_4), подвижная фаза В: MeCN, (pH 7.4), фл-1 мл/мин, петля 20 мкл. После калибровки с использованием веществ с известной липофильностью (доксорубицин и даунорубицин $\text{Log}P_{ow} = 0.30$ и 0.78 соответственно) значения t_R пересчитывали в $\text{Log}P_{ow}$.

Молекулярный докинг лигандов на поверхности Р-гликопротеина [357]. Трехмерные модели Pgr и лигандов были построены с использованием программного обеспечения Sybyl-X. Кристаллическая структура Pgr человека в комплексе с MRK16 Fab и винкристином (PDB ID: 7A69) использовалась для процедур докинга. Для поиска минимальной конформации проводилось сканирование конформационного пространства с использованием молекулярно-механического подхода и метода Монте-Карло (Molsoft ICM-Pro 3.9.2). Для расчета межатомных взаимодействий на этом этапе расчета использовалось силовое поле MMFF. Дальнейшая оптимизация конформации в поисках геометрии с наименьшей энергией, а также расчет распределения электронной плотности проводились с использованием метода DFT/M06-2X/6-311+g(d,p) с неявным учетом эффекта растворителя на основе модель поляризуемого континуума, подобного проводнику (CPCM). Все квантовомеханические симуляции проводились с использованием программы Gaussian 16. Для определения наиболее вероятного места связывания лигандов на поверхности мишени была проведена процедура гибкого докинга лигандов с использованием программы ICM-Pro 3.9.2. Конформация Pgr оставалась неизменной во время процедуры стыковки. Показатель энергии связывания рассчитывался по уравнению $E_{\text{bind}} = E_{\text{intl}} + V_{\text{wInt}} + N_{\text{flex}} + \alpha_1 \times \text{Sol}_{\text{El}} + \alpha_2 \times N_{\text{bond}} + \alpha_3 \times N_{\text{phob}} + \alpha_4 \times D_{\text{solv}}$, где E_{intl} – разность между связанным и несвязанным состояниями, V_{wInt} – энергия взаимодействия Ван-дер-Ваальса, N_{flex} – число вращающихся кручений, $0,6 \times N_{\text{flex}}$ – потеря конформационной энтропии при связывании, Sol_{El} – изменение энергии сольватной электростатики при связывании, N_{bond} – энергия водородной связи,

H_{phob} – гидрофобная энергия на поверхности, подверженной воздействию воды, D_{solv} – десольватация открытых доноров и акцепторов Н-связей, α_i – константы регрессии.

Оценка связывания соединений с дуплексом ДНК [357]. Образование комплексов изучаемых соединений с тимусной ДНК количественно оценивали методом флуоресцентной спектроскопии. Связывание лиганда с ДНК определяли в 100 мМ КСl, 10 мМ Na-фосфатном буфере, рН 6,0, при 20°C. 10 мкМ каждого соединения инкубировали с аликвотами ДНК (5 мин) после каждого добавления ДНК. Спектры флуоресценции записывали на флуоресцентном спектрометре Cary Eclipse. Концентрацию ДНК определяли в натрий-фосфатном буферном растворе при 20°C с использованием молярного коэффициента экстинкции $\epsilon[\text{ctDNA}] = 13200 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ на спектрофотометре Jasco V550. Концентрацию свободных и связанных соединений определяли по изменению флуоресценции лигандов при титровании ДНК. Методика построения изотермы связывания и расчета параметров связывания описаны в работе.

Оценка воздействия соединений на топоизомеразу 1 [357]. Реакционную смесь (20 мкл), содержащую 1 единицу очищенной топоизомеразы 1 из E.coli (New England BioLabs, США) и 250 нг плазмиды pBR322 (Thermo Scientific, Литва), инкубировали в стандартном буфере набора (New England BioLabs, США) в присутствии 0.1% ДМСО (контроль) или исследуемых соединений при 37°C в течение 30 мин. Реакции прекращали добавлением саркозила (до 1%). ДНК-топоизомеры разделяли электрофорезом в 1% агарозном геле (3 часа, 60 В) в буфере, содержащем 40 мМ трис-основание, 1 мМ ЭДТА и 30 мМ ледяную уксусную кислоту с последующим окрашиванием бромистым этидием.

Исследование генерации АФК соединениями [357]. Для визуализации внутриклеточных АФК использовали набор для обнаружения клеточных активных форм кислорода (ROS Deep Red, Abcam). Клетки K562 обрабатывали 5 мкМ исследуемых соединений в течение 40 мин, затем окрашивали красителем ROS Deep Red (1 мкМ, 40 мин, 37°C) и анализировали на проточном цитометре FACSCanto II в канале APC (фильтр 660/20). В качестве положительного контроля использовали индуктор АФК

перекись водорода (5 мМ, 30 мин). Для каждого образца рассчитывали процент «положительных» клеток и значения MFC (среднего канала флуоресценции) по сравнению с необработанным контролем.

Индукция соединениями апоптоза [357]. Апоптоз измеряли с использованием набора Аннексина V-APC (BD Pharmingen). Клетки K562 и K562/4 (10^5 в 3 мл культуральной среды) обрабатывали исследуемыми соединениями (3 мкМ, 24-48 ч), ресуспендировали в 1х связывающем буфере и окрашивали аннексином V-APC и иодидом пропидия (PI) согласно инструкции производителя. Для правильного выстраивания гейтов один из образцов, обработанный тестируемым соединением, оставляли неокрашенным (контроль автофлуоресценции). Все образцы анализировали методом проточной цитометрии на приборе BD FACSCanto II в каналах APC (фильтр 660/20) и PerCP-CyTM5.5 (фильтр 695/40).

Исследование противоопухолевого действия *in vivo* [357]. Терапевтическую эффективность в тестах с лабораторными животными проводились лицами, имеющими требуемую квалификацию, в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, Директивой 86/609/ЕЕС, Европейской конвенции о гуманных методах содержания и содержания животных 2010/63/EU и Национальным стандартом Российской Федерации 33044-2014 «Надлежащая лабораторная практика». Этические аспекты экспериментов на животных были рассмотрены и одобрены местным комитетом по этике НИИНА имени Г.Ф. Гаузе с протоколом № 03/2021 от 12 марта 2021 года. Мыши BDF1 [DBA2 x C57BL6] (самцы, 20-22 г) были получены из Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации. Животные содержались в учреждении Института новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе. Мышам давали еду и воду *ad libitum*. Клетки лейкемии P388 (10^6 на животное) трансплантировали внутрибрюшинно или подкожно. Тестируемые соединения (0.2% раствор в 5% глюкозе) или физиологический раствор (имитация лечения) вводили в брюшную полость мышей (n = 10) ежедневно в течение 5 дней, начиная с 1-го дня после инокуляции опухоли. Массу тела, а также поведение и пищевые привычки животных контролировали ежедневно. Среднюю продолжительность жизни (СПЖ, %) рассчитывали как соотношение среднего периода

выживания (дней) в группах, получавших лечение, и группах, не получавших лечение (100%). В качестве минимального критерия терапевтической эффективности использовали СПЖ = 125%. Торможение роста опухоли (ТРО) определяли как $(1 - (\text{средний объем обработанных опухолей})/(\text{средний объем контрольной опухоли})) \times 100\%$. Статистическую разницу между группами рассчитывали с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали значения $p < 0.05$.

Анализ связывания соединений с протеинкиназами Aurora методом флуоресцентного титрования [358, 359]. Связывание соединений с протеинкиназами Aurora A и B с *in vitro* изучали путем мониторинга тушения триптофана. Эксперименты проводились в кварцевой кювете длиной 1 см на спектрофлуориметре Jasco (FP-6200) при pH 7.5 и 25 ± 0.1 °C с использованием водного термостата. Лиганды растворяли в ДМСО и доводили до рабочей концентрации в TBST-буфере (50 mM Трис, 150 mM NaCl, 1 mM DTT, 0.01 % Твин 20). Эксперименты по изучению флуоресценции проводились в присутствии соединения в диапазоне концентраций 1-200 мкМ. Спектры излучения протеинкиназ Aurora в присутствии соединений анализировали в диапазоне длин волн 300-400 нм после возбуждения триптофана (Trp221, Trp257 и Trp326) при 280 нм. Спектры, записанные для соединений в аналитическом буфере без белка, использовали для коррекции базовой линии. Параллельные контрольные буферы измерялись для коррекции тушения фоновой флуоресценции. Результаты были проанализированы путем аппроксимации кривой насыщения в нелинейное уравнение $f = a + (b - a) * ((x + 0.5 + K_d) - ((x + 0.5 + K_d)^{2-2*x})^{0.5})$ в программе Sigma curve fitting wizard для определения величин K_d для всех соединений.

Анализ связывания соединений с протеинкиназами Aurora методом биослойной интерферометрии [358, 359]. Анализ взаимодействий между протеинкиназами Aurora A и B и производными гетероаренантрахинонов в режиме реального времени методом биослойной интерферометрии проводили на системе Octet-Red96 (ForteBio Inc., США). Меченый лиганд (например, AurB) был сперва захвачен на заряженных Ni сенсорах NTA, после чего несвязанный AurB промывали аналитическим буфером (25 mM HEPES, pH 7.4, 200 mM NaCl и 0.01 % Твин 20 с добавлением 0.2 мг/мл BSA). Чтобы инициировать ассоциацию, загруженные сенсоры AurB инкубировали в

присутствии серийно разведенной концентрации тестируемого соединения при 1000 об/мин в течение 180-360 сек до насыщения в независимом эксперименте. Затем диссоциацию комплекса белок-соединение контролировали с помощью погружения датчиков только в аналитический буфер на тот же период. Эталонный датчик без связанного лиганда (AurB) одновременно подвергался воздействию того же протокола, что и загруженные сенсоры NTA с лигандом для коррекции базовой линии. Эксперименты проводились в трёх повторностях при постоянной температуре 25°C в 96-луночных черных микропланшетах Greiner. Анализ данных в реальном времени и определение значений K_d было проведено с использованием модели кривой аппроксимации (1:1, ассоциация:диссоциация) в программном пакете Octet®.

Анализ изменения уровня белков Sirt 1 и tNOX методом Western blot [360].

Экстракты клеток готовили в лизирующем буфере (20 mM Трис-HCl, pH 7.4, 100 mM NaCl, 5 mM ЭДТА, 2 mM PMSF, 10 нг/мл лейпептина и 10 мкг/мл апротинина), после чего экстракты, содержащие равные количества белка (40 мкг) разделяли с помощью SDS-PAGE и переносили на нитроцеллюлозные мембраны (Schleicher & Schuell, Keene, США). Мембраны блокировали, промывали и зондировали первичными антителами. После промывки для удаления первичного антитела мембраны инкубировали со вторичным антителом, конъюгированным с пероксидазой хрена, в течение 2 ч. Блоты снова промывали и проявляли с использованием реагентов усиленной хемилюминесценции в соответствии с протоколом производителя (Amersham Biosciences, США). Антитела к Sirt 1 и β -актину были произведены Millipore Corp. (США). Антисыворотки к tNOX, используемые в анализе, были получены по ранее описанным методикам; полоса белка tNOX, распознаваемая этими антисыворотками, также была идентифицирована с помощью коммерчески доступных поликлональных антител против tNOX (Protein Tech Group, Inc., США).

Анализ связывания соединений с G4 методом FRET-плавления [361, 362].

Стабилизацию теломерного квадруплекса, образованного олигонуклеотидом G4 (FAM-5'-d(AGGGTTAGGGTTAGGGTTAGGG)-3'-BHQ1) и квадруплексами KRAS utr-1, utr-c и utr-z в присутствии ионов калия с тестируемыми соединениями, изучали методом плавления FRET. Эксперименты проводили на ПЦР системе в реальном времени ABI

7500 (Applied Biosystems, США) в 96-луночных ПЦР-планшетах. Плавление образцов контролировали путем измерения интенсивности флуоресценции FAM с использованием фильтра FAM/SYBR Green. Флуоресценцию регистрировали в диапазоне температур 20–95°C с погрешностью 0.5°C. Постоянная температура поддерживалась в течение 30 сек перед каждым измерением для обеспечения стабильных значений. Реакционная смесь (общий объем 25 мкл) содержала 0.2 мкМ олигонуклеотида G4 в буфере (10 mM Na фосфат, pH 7.8, 80 mM LiCl, 10 mM KCl) в отсутствие или в присутствии тестируемого соединения (1 мкМ). Для оценки селективности связывания G4 по сравнению с дуплексной ДНК 10 мкМ самокомплементарного олигонуклеотида ds26 d(CAATCGGATCGAATTCGATCCGATTG) добавляли к 0.2 мкМ G4 и 1 мкМ тестируемого соединения. Каждую лунку дублировали трижды, эксперименты повторяли 3 раза. Температуру плавления T_m определяли как середину кривой плавления. Сродство соединений к квадруплексу оценивали по формуле $K_{G4} = [\exp(4\Delta T_m) - 1] / L$; где ΔT_m – сдвиги температуры плавления квадруплекса, вызванные связыванием с лигандом, L – концентрация лиганда. Константу связывания с дуплексной ДНК оценивали по формуле $K_{DS} = [\exp(4(\Delta T_m - \Delta T_{m(50 \times DS)}) / w) - 1] / A$; где $\Delta T_{m(50 \times DS)}$ – сдвиги температуры плавления квадруплекса, вызванные связыванием с лигандом в присутствии конкурента концентрации A; w — ширина кривой плавления свободной квадруплексной структуры.

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 *peri*-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 *peri*-положениях хинонового ядра, обладающих высокой антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток.
7. Выявлена зависимость противоопухолевых свойств от строения гетероцикла, карбоксамидной группы и заместителей в *peri*-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 Aurora A и B, 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.

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-квадруплексов.

9. Отобранные высокоактивные соединения-лидеры, действующие на ряд внутриклеточных мишеней, включая нуклеиновые кислоты, топоизомеразы 1 и 2, Sirt1 и tNOX, протеинкиназы Aurora A и B, 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 потенциал разработки новых химиотерапевтических препаратов на основе производных карбоновых кислот гетероаренантрахинонов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АТФ – аденозинтрифосфат
АФА – активные формы азота
АФК – активные формы кислорода
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДМАА – *N,N*-диметилацетамид
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – диметилформамид
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
КДИ – карбонилдиимидазол
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
СПЖ – средняя продолжительность жизни
ТГФ – тетрагидрофуран
ТМС – тетраметилсилан
ТО – тиазоловый оранжевый
ТРО – торможение роста опухоли
ТСХ – тонкослойная хроматография
ТФУ – трифторуксусная кислота
УПЖ – увеличение продолжительности жизни
ЭСП – электронные спектры поглощения
АСЛ – АТФ-цитратлиаза
ВЛИ – биослойная интерферометрия
Вос – *трет*-бутоксикарбонил
ВОМ – бензилоксиметил
ВОР – (бензотриазол-1-илокси)три(диметиламино)фосфония гексафторфасфат
DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон
DEM – диэтилмалонат
DIBAL-H – диизобутилаллюминия гидрид
DIPEA – диизопропилэтиламин
DMAP – *N,N*-диметиламинопиридин

DPPA – дифеноксифосфорил азид

ESI – ионизация электроспреем

FT – флуоресцентное титрование

HATU – 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин 3-оксид гексафторфасфат

HBTU – *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)урония гексафторфасфат

HRMS – масс-спектрокопия высокого разрешения

LC-MS – жидкосная хроматография с масс-спектроскопическим анализом

Ms – метансульфонил

NBS – *N*-бромсукцинимид

Py – пиридин

PyBOP – бензотриазол-1-илокситрипиirroлидинофосфония гексафторфасфат

rt – комнатная температура

PDB – protein data bank

Pgp – *P*-гликопротеин

RI – индекс резистентности

SAR – взаимосвязь структура-активность

SI – индекс селективности

TBAВ – тетрабутиламмония бромид

TBAF – тетрабутиламмония фторид

TBAH – гидроксид тетрабутиламмония

THP – тетрагидропиранил

TMS – триметилсилил

Ts – *p*-толуолсульфонил

Vp – верапамил

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cervantes-González J., Vosburg D.A., Mora-Rodriguez S.E., Vázquez M.A., Zepeda L.G., Gómez C.V., Lagunas-Rivera S. Anthraquinones: versatile organic photocatalysts // *ChemCatChem*. – 2020. – V. 12. – P. 3811–3827.
2. Malik E.M., Müller C.E. Anthraquinones as pharmacological tools and drugs // *Med. Res. Rev.* – 2016. – V. 36. – P. 705–748.
3. Duval J., Pecher V., Poujol M., Lesellier E. Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review // *Indust. Crops Prod.* – 2016. – V. 94. – P. 812–833.
4. Masilamani G., Batchu H., Amsallem D., Bedi A. Novel series of diaminoanthraquinone-based π -extendable building blocks with tunable optoelectronic properties // *ACS Omega*. – 2022. – V. 29. – P. 25874–25880.
5. Elian C., Sanosa N., Bogliotti N., Herrero C., Sampedro D., Versace D.-L. An anthraquinone-based oxime ester as a visible-light photoinitiator for 3D photoprinting applications // *Polymer Chem.* – 2023. – V. 14. – P. 3262–3269.
6. Wu M., Bahari M., Fell E.M., Gordon R.G., Aziz M.J. High-performance anthraquinone with potentially low cost for aqueous redox flow batteries // *J. Mater. Chem. A*. – 2021. – V. 9. – P. 26709–26716.
7. Kaur N., Gauri. Anthraquinone appended chemosensors for fluorescence monitoring of anions and/or metal ions // *Inorg. Chim. Acta*. – 2022. – V. 536. – P. 120917.
8. Thoeny V., Melnik E., Mehrabi P., Huetter M., Schalkhammer T., Maier T., Mutinati G.C., Lieberzeit P., Hainberger R. Redox indicator-based electrochemical DNA detection // *IEEE Sensors Lett.* – 2023. – V. 8. – P. 4501804.
9. Dumur F. Recent advances on anthraquinone-based photoinitiators of polymerization // *Eur. Polymer J.* – 2023. – V. 191. – P. 112039.
10. Malik M.S., Alsantalib R.I., Jassas R.S., Alsimaree A.A., Syed R., Alsharif M.A., Kalpana K., Morad M., Althagafi I.I., Ahmed S.A. Journey of anthraquinones as anticancer agents – a systematic review of recent literature // *RSC Adv.* – 2021. – V. 11. – P. 35806–35827.
11. Arcamone F., Cassinelli G., Fantini G., Grein A., Orezzi P., Pol C., Spalla C. Adriamycin 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *Streptomyces peucetius* var. *caesius* // *Biotechnol. Bioeng.* – 1969. – V. 11. – № 6. – P. 1101–1110.

12. Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2013. – V. 65. – № 2. – P. 157–170.
13. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy // *J. Cancer Res. Ther.* – 2014. – V. 10. – P. 853.
14. Hortobágyi G.N. Anthracyclines in the treatment of cancer // *Drugs.* – 1997. – V. 54. – P. 1–7.
15. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Buyanov V.V., Treshalina H.M., Lesnaya N.A., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Balzarini J., Agama K., Pommier Y. Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Synthesis and evaluation of new antitumor 3-aminomethyl-4,11-dihydroxynaphtho[2,3-*f*]indole-5,10-diones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 797–805.
16. Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Tsvetkov V.B., Luzikov Y.N., Volodina Y.L., Tatarskiy V.V., Kalinina A.A., Treshalin M.I., Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Kubbutat M., Schols D., Pommier D., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Discovery of antitumor anthra[2,3-*b*]furan-3-carboxamides: optimization of synthesis and evaluation of antitumor properties // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 112. – P. 114–129.
17. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Luzikov Y.N., Buyanov V.N., Susova O.Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Synthesis and structure-activity relationship studies of 4,11-diaminonaphtho[2,3-*b*]indole-5,10-diones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 5241–5251.
18. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Sinkevich Y.B., Kovalenko L.V., Buyanov V.N., Balzarini J., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Synthesis and cytotoxic properties of 4,11-bis[(aminoethyl)amino]anthra[2,3-*b*]thiophene-5,10-diones, novel analogues of antitumor anthracene-9,10-diones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 1861–1869.
19. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Shevtsova E.K., Traven V.F., Balzarini J., Huang H.S., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. The first series of 4,11-bis[(2-aminoethyl)amino]anthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones: Synthesis and anti-proliferative characteristics // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – P. 423–428.

20. Spiegel J., Adhikari S., Balasubramanian S. The Structure and Function of DNA G-Quadruplexes // *Trends Chem.* – 2020. – V. 2. – P. 123.
21. Cogoi S., Shchekotikhin A.E., Membrino A., Sinkevich Y.B., Xodo L.E. Guanidino anthrathiophenediones as G-quadruplex binders: uptake, intracellular localization and anti Harvey-ras gene activity in bladder cancer cells // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – P. 2764–2778.
22. Qun T., Zhou T., Hao J., Wang C., Zhang K., Xu J., Wang X., Zhou W. Antibacterial activities of anthraquinones: structure–activity relationships and action mechanisms // *RSC Med. Chem.* – 2023. – V. 14. – P. 1446–1471.
23. Chan-Zapata I., Borges-Argáez R., Ayora-Talavera G. Quinones as promising compounds against respiratory viruses: a review // *Molecules.* – 2023. – V. 28. – № 4. – 1981.
24. Wang H., Yang D., Li L., Yang S., Du G., Lu Y. Anti-inflammatory effects and mechanisms of rhein, an anthraquinone compound, and its applications in treating arthritis: a review // *Nat. Prod. Bioprospect.* – 2020. – V. 10. – P. 445–452.
25. Yang J., Huang Y., Xu H., Gu D., Xu F., Tang J., Fang C., Yang Y. Optimization of fungi co-fermentation for improving anthraquinone contents and antioxidant activity using artificial neural networks // *Food Chem.* – 2020. – V. 313. – 126138.
26. Mohammed A., Ibrahim M.A., Tajuddeen N., Aliyu A.B., Isah M.B. Antidiabetic potential of anthraquinones: A review // *Phytotherapy Research.* – 2020. – V. 34. – P. 486–504.
27. Malik M.S., Alsantali R.I., Jassas R.S., Alsimaree A.A., Syed R., Alsharif M.A., Kalpana K., Morad M., Althagafi I.I., Ahmed S.A. Journey of anthraquinones as anticancer agents – a systematic review of recent literature. *RSC Adv.* – 2021. – V. 11. – P. 35806–35827.
28. Siddamurthi S., Gutti G., Jana S., Kumar A., Singh S.K. Anthraquinone: a promising scaffold for the discovery and development of therapeutic agents in cancer therapy // *Future Med. Chem.* – 2020. – V. 12. – № 11. – P. 1037–1069.
29. Tian W., Wang C., Li D., Hou H. Novel anthraquinone compounds as anticancer agents and their potential mechanism // *Future Med. Chem.* – 2020. – V. 12. – № 7. – P. 627–644.
30. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – V. 56. – P. 185–229.

31. Kharel M.K., Pahari P., Shepherd M.D., Tibrewal N., Nybo S.E., Shaaban K.A., Rohl J. Angucyclines: biosynthesis, mode-of-action, new natural products, and synthesis // *Nat. Prod. Rep.* – 2012. – V. 29. – № 2. – P. 264–325.
32. Panchuk R.R., Lehka L.V., Terenzi A., Matselyukh B.P., Rohr J., Jha A.K., Downey T., Kril I.J., Herbacek I., van Schoonhoven S., Heffeter P., Stoika R.S., Berger W. Rapid generation of hydrogen peroxide contributes to the complex cell death induction by the angucycline antibiotic landomycin E // *Free Radic. Biol. Med.* – 2017. – V. 06. – P. 134–147.
33. Korynevskaya A., Heffeter P., Matselyukh B., Elbling L., Micksche M., Stoika R., Berger W. Mechanisms underlying the anticancer activities of the angucycline landomycin E // *Biochem. Pharmacol.* – 2007. – V. 74. – P. 1713–1726.
34. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – V. 56. – P. 185–229.
35. Yang X., Fu B., Yu B. Total synthesis of landomycin A, a potent antitumor angucycline antibiotic // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – № 32. – P. 12433–12435.
36. Baranczak A., Sulikowski G.A. Cascade assembly of the benzo[a]anthraquinone ring system common to the angucycline antibiotics // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – № 11. – P. 1345–1346.
37. Dong X., Fu J., Yin X., Cao S., Li X., Lin L., Huyiligeqi, Ni J. Emodin: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics // *Phytother. Res.* – 2016. – V. 30. – P. 1207–1218.
38. Wu C., Cao H., Zhou H., Sun L., Xue J., Li J., Bian Y., Sun R., Dong S., Liu P., Sun M. Research progress on the antitumor effects of rhein: literature review // *Anti-cancer Agent Med. Chem.* – 2017. – V. 17. – P. 1624–1632.
39. Thompson R.H. Naturally occurring quinones IV. Recent advances. Fourth edition, Chapman & Hall. – 1997. – P. 309–483.
40. Kanai Y., Ishiyama D., Senda H., Iwatani W., Takahashi H., Konno H., Tokumasu S., Kanazawa S. Novel human topoisomerase I inhibitors, topopyrones A, B, C and D. I. Producing strain, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activity // *J. Antibiot.* – 2000. – V. 53. – P. 863–872.

41. Gredicak M, Jerić I. Eneidyne compounds – new promises in anticancer therapy // *Acta Pharm.* – 2007. – V. 57. – № 2. – P. 133–150.
42. Tuttle T., Kraka E., Cremer D. Docking, triggering, and biological activity of dynemicin a in DNA: a computational study // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 9469–9484.
43. Godwin C.D., Gale R.P., Walte R.B. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia // *Leukemia.* – 2017. – V. 31. – P. 1855–1868.
44. Beretta G.L., Zunino F. (Krohn K., editor). Molecular mechanisms of anthracycline activity. Anthracycline chemistry and biology II. Mode of action, clinical aspects and new drugs. // *Top. Curr. Chem.* – 2008. – V. 283. – P. 13–15.
45. Menna P., Salvatorelli E., Gianni L., Minotti G. (Krohn K., editor). Anthracycline cardiotoxicity. Anthracycline chemistry and biology II. Mode of action, clinical aspects and new drugs // *Top. Curr. Chem.* – 2008. – V. 283. – P. 21–44.
46. Evison B.J., Sleebs B.E., Watson K.G., Phillips D.R., Cutts S.M. Mitoxantrone, more than just another topoisomerase II poison // *Med. Res. Rev.* – 2016. – V. 36. – P. 248–299.
47. Krapcho P.A. Pixuvri® (Pixantrone Dimaleate, BBR 2778): From Lab to Market // *Current Org. Chem.* – 2015. – V. 19. – № 10. – P. 886–897.
48. Keating G.M. Pixantrone: a review in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma // *Drugs.* – 2016. – V. 98. – № 16. – P. 1579–1586.
49. Neidle S. Quadruplex nucleic acids as novel therapeutic targets / *J. Med. Chem.* – 2016. – V. 59. – № 13. – P. 5987–6011.
50. Bennett B.L., Sasaki D.T., Murray B.W., O'Leary E.O., Sakata S.T., Xu W., Leisten J.C., Motiwala A., Pierce S., Satoh Y., Bhagwat S.S., Manning A.M., Anderson D.W. SP600125, an anthrapyrazolone inhibitor of Jun N-terminal kinase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – V. 98. – P. 13681–13686.
51. Fabian M.A., Biggs W.H., Treiber D.K., Atteridge C.E., Azimioara M.D., Benedetti M.G., Carter T.A., Ciceri P., Edeen P.T., Floyd M., Ford J.M., Galvin M., Gerlach J.L., Grotzfeld R.M., Herrgard S, Insko D.E., Insko M.A., Lai A.G., Lélias J.-M., Mehta S.A., Milanov Z.V., Velasco A.M., Wodicka L.M., Patel H.K., Zarrinkar P.P., Lockhart D.J. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors // *Nat. Biotechnol.* – 2005. – V. 23. – P. 329–336.

52. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных / М.: Химия. – 1983. – С. 15–25.
53. Горностаев Л.М. Избранные главы химии хинонов и хиноидных соединений: монография // Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск. – 2013. – 156 с.
54. Щекотихин А.Е. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. Синтез, химические свойства и биологическая активность // Lambert Academic Publishing. – 2011. – 474 с.
55. Abu N., Akhtar N.M., Ho W.Y., Yeap S.K., Alitheen N.B. 3-Bromo-1-hydroxy-9,10-anthraquinone (BHAQ) inhibits growth and migration of the human breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB231 // *Molecules*. – 2013. – V. 18. – P. 10367–10377.
56. Tu H.Y., Huang A.M., Teng C.H., Hour T.C., Yang S.C., Pu Y.S., Lin C.N. Anthraquinone derivatives induce G2/M cell cycle arrest and apoptosis in NTUB1 cells // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – P. 5670–5678.
57. Patent US20080027141. 1,3-Dihydroxyl-9,10-antraquinone and 3-[8-(3-amino)-propoxy]-9,10-anthraquinone derivatives and pharmaceutical compositions comprising the same // Lin C.-N., Won C.J., Teng C.-H. – 2008.
58. Lin K.-W., Lin W.-H., Su C.-L., Hsu H.-Y., Lin C.-N. Design, synthesis and antitumour evaluation of novel anthraquinone derivatives // *Bioorg. Chem.* – 2021. – V. 107. – 104395.
59. Sirazhetdinova N.S., Savelyev V.A., Frolova T.S., Baev D.S., Klimenko L.S., Chernikov I.V., Oleshko O.S., Sarojan T.A., Pokrovskii A.G., Shults E.E. 1-Hydroxyanthraquinones containing aryl substituents as potent and selective anticancer agents // *Molecules*. – 2020. – V. 25. – 2547.
60. Sirazhetdinova N.S., Savelyev V.A., Golubeva T.S., Klimenko L.S., Tolstikova T.G., Ganbaatar J., Shults E.E. Synthesis, characterization and anticancer evaluation of nitrogen-substituted 1-(3-aminoprop-1-ynyl)-4-hydroxyanthraquinone derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2021. – V. 30. – P. 1541–1556.
61. Furqan M., Fayyaz A., Firdous F., Raza H., Bilal A., Saleem R.S.Z., Shahzad-ul-Hussan S., Wang D., Youssef F.S., Al Musayeib N.M., Ashour M.L., Hussain H., Faisal A. Identification and characterization of natural and semisynthetic quinones as aurora kinase inhibitors // *J. Nat. Prod.* – 2022. – V. 85. – № 6. – P. 1503–1513.

62. Zhao L.M., Ma F.Y., Jin H.S., Zheng S., Zhong Q., Wang G. Design and synthesis of novel hydroxyanthraquinone nitrogen mustard derivatives as potential anticancer agents via a bioisostere approach // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 102. – P. 303–309.
63. Liu Y., Liang Y., Jiang J., Qin Q., Wang L., Liu X. Design, synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydroxyanthraquinone derivatives as anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019. – V. 29. – P. 1120–1126.
64. Hangsamai N., Photai K., Mahaamnart T., Kanokmedhakul S., Kanokmedhakul K., Senawong T., Pitchuanom S., Nontakitticharoen M. Four new anthraquinones with histone deacetylase inhibitory activity from *ventilago denticulata* roots // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – 1088.
65. Igarashi Y., Yanase S., Sugimoto K., Enomoto M., Miyanaga S., Trujillo M.E., Saiki I., Kuwahara S. Lupinacidin C, an inhibitor of tumor cell invasion from *Micromonospora lupine* // *J. Nat. Prod.* – 2011. – V. 74. – P. 862–865.
66. Xue J., Fu Y., Wu P., Xu L., Huang H., Wei X., Li H. Two new anthraquinones from the soil fungus *Penicillium purpurogenum* SC0070 // *J. Antibiot.* – 2015. – V. 68. – P. 598–599.
67. Koerner S.K., Hanai J.I., Bai S., Jernigan F.E., Oki M., Komaba C., Shuto E., Sukhatme V.P., Sun L. Design and synthesis of emodin derivatives as novel inhibitors of ATP-citrate lyase // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 126. – P. 920–928.
68. Narender T., Sukanya P., Sharma K., Bathula R. Apoptosis and DNA intercalating activities of novel emodin derivatives // *RSC Advances.* – 2013. – V. 3. – P. 6123–6131.
69. Narender T., Sukanya P., Sharma K., Bathula S.R. Preparation of novel antiproliferative emodin derivatives and studies on their cell cycle arrest, caspase dependent apoptosis and DNA binding interaction // *Phytomedicine.* – 2013. – V. 20. – P. 890–896.
70. Li Y., Guo F., Chen T., Zhang L., Wang Z., Su Q., Feng L. Design, synthesis, molecular docking, and biological evaluation of new emodin anthraquinone derivatives as potential antitumor substances // *Chem. Biodivers.* – 2020. – V. 17. – e2000328.
71. Morgan I., Wessjohann D.A., Kaluđerović G.N. In vitro anticancer screening and preliminary mechanistic study of A-ring substituted anthraquinone derivatives // *Cells.* – 2022. – V. 11. – 168.
72. Mishra B., Acharya P.C., De U.C. Synthesis and antineoplastic efficacy of anthraquinone and saturated fatty acid conjugates // *ChemistrySelect.* – 2023. – V. 8. – e202301502.

73. Wang J., Liu L., Cen J., Ji B. BME, a novel compound of anthraquinone, down regulated P-glycoprotein expression in doxorubicin-resistant human myelogenous leukemia (K562/DOX) cells via generation of reactive oxygen species // *Chem. Biol. Interact.* – 2015. – V. 239. – № 5. – P. 139–145.
74. Shao J., Zhang F., Bai Z., Shao J., Zhang F., Bai Z.; Wang C., Yuan Y., Wang W. Synthesis and antitumor activity of emodin quaternary ammonium salt derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 56. – P. 308–319.
75. Wang W., Bai Z., Zhang F., Wang C., Yuan Y., Shao J. Synthesis and biological activity evaluation of emodin quaternary ammonium salt derivatives as potential anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 56. – P. 320–331.
76. Zheng Y., Zhu L., Fan L., Zhao W., Wang J., Hao X., Zhu Y., Hu X., Yuan Y., Shao J., Wang W. Synthesis, SAR and pharmacological characterization of novel anthraquinone cation compounds as potential anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 125. – P. 902–913.
77. Hu X., Cao Y., Yin X., Zhu L., Chen Y., Wang W., Hu J. Design and synthesis of various quinizarin derivatives as potential anticancer agents in acute T lymphoblastic leukemia // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – V. 27. – P. 1362–1369.
78. Patent application US 20130045933. Aloe-emodin derivatives and use thereof for the treatment of cancer / Fridman M., Flescher E., Breiner-Goldstein E., Evron Z., Frenkel M. – 2013.
79. Breiner-Goldstein E., Evron Z., Frenkel M., Cohen K., Meiron K.N., Peer D., Roichman Y., Flescher E., Fridman M. Targeting anthracycline-resistant tumor cells with synthetic aloe-emodin glycosides // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2011. – V. 2. – P. 528–531.
80. Shaul P., Frenkel M., Goldstein E.B., Mittelman L., Grunwald A., Ebenstein Y., Tsarfaty I., Fridman M. The structure of anthracycline derivatives determines their subcellular localization and cytotoxic activity // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 4. – P. 323–328.
81. Xing J.Y., Song G.P., Deng J.P., Jiang L.J., Xiong P., Yang B.J., Liu S.S. Antitumor effects and mechanism of novel emodin rhamnoside derivatives against human cancer cells in vitro // *Plos One.* – 2015. – V. 10. – e0144781.

82. Zheng C.J., Shao C.L., Guo Z.Y., Chen J.F., Deng D.S., Yang K.L., Chen Y.Y., Fu X.M., She Z.G., Lin Y.C., Wang C.Y. Bioactive hydroanthraquinones and anthraquinone dimers from a soft coral-derived *Alternaria* sp. fungus // *J. Nat. Prod.* – 2012. – V. 75. – P. 189–197.
83. Shi B.J., Zhang W.D., Jiang H.F., Zhu Y.Y., Chen L., Zha X.M., Lu Y.Y., Zhang W.M. A new anthraquinone from seed of *Cassia obtusifolia* // *Nat. Prod. Res.* – 2015. – V. 30. – P. 35–41.
84. Patent US9321804B2. Synthesis and use of anti-tumor drug LQC-Y / Lei H. – 2014.
85. Yao G.-Y., Ye M.-Y., Huang R.-Z., Li Y.-J., Pan Y.-M., Xu Q., Liao Z.-X., Wang H.-S. Synthesis and antitumor activities of novel rhein α -aminophosphonates conjugates // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 501–507.
86. Mucha A., Kafarski P., Berlicki Ł. Remarkable potential of the α -aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – P. 5955–5980.
87. Yang X., Sun G., Yang C., Wang B. Novel rhein analogues as potential anticancer agents // *ChemMedChem.* – 2011. – V. 6. – P. 2294–2301.
88. Tian W., Li J., Su Z., Lan F., Li Z., Liang D., Wang C., Li D., Hou H. Novel anthraquinone compounds induce cancer cell death through paraptosis // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2019. – V. 10. – P. 732–736.
89. Liang D., Su Z., Tian W., Li J., Li Z., Wang C., Li D., Hou H. Synthesis and screening of novel anthraquinone–quinazoline multitarget hybrids as promising anticancer candidates // *Future Med. Chem.* – 2019. – V. 12. – № 2. – P. 111–126.
90. Anifowose A., Agbowuro A.A., Tripathi R., Lu W., Tan C., Yang X., Wang B. Inducing apoptosis through upregulation of p53: structure–activity exploration of anthraquinone analogs // *Med. Chem. Res.* – 2020. – V. 29. – P. 1199–1210.
91. Draganov A.B., Yang X., Anifowose A., De La Cruz L.K.C., Dai C., Ni N., Chen W., De Los Santos Z., Gu L., Zhou M., Wang B. Upregulation of p53 through induction of MDM2 degradation: anthraquinone analogs // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – V. 27. – P. 3860–3865.
92. Anifowose A., Yuan Z., Yang X., Pan Z., Zheng Y., Zhang Z., Wang B. Upregulation of p53 through induction of MDM2 degradation: Amino acid prodrugs of anthraquinone analogs // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – V. 30. – P. 126786.

93. Tripathi R., Anifowose A., Lu W., Yang X., Wang B. Upregulation of p53 through induction of MDM2 degradation: improved potency through the introduction of an alkylketone sidechain on the anthraquinone core // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2022. – V. 37. – P. 2370–2381.
94. Faltynek C.R, Schroeder J., Mauvais P., Miller D., Wang S., Murphy D., Lehr R., Kelley M., Maycock A. Damnacanthal is a highly potent, selective inhibitor of p56lck tyrosine kinase activity // *Biochemistry.* – 1995. – V. 34. – P. 12404–12410.
95. García-Vilas J.A., Pino-Angeles A., Martínez-Poveda B., Quesada A.R., Medina M.A. The noni anthraquinone damnacanthal is a multi-kinase inhibitor with potent anti-angiogenic effects // *Cancer Lett.* – 2016. – V. 385. – P. 1–11.
96. Abu A., Ali N.M., Ho W.Y., Yeap K., Aziz M.Y.A., Alitheen N.B. Damnacanthal: a promising compound as a medicinal anthraquinone // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2017. – V. 14. – P. 750–755.
97. Saha K., Lam K.W., Abas F., Hamzah S., Stanslas J., Hui L.S., Lajis N.H. Synthesis of damnacanthal, a naturally occurring 9,10-anthraquinone and its analogues, and its biological evaluation against five cancer cell lines // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – P. 2093–2104.
98. Akhtar M.N., Zareen S., Yeap S.K., Ho W.Y., Lo K.M., Hasan A., Alitheen N.B. Total synthesis, cytotoxic effects of damnacanthal, nordamnacanthal and related anthraquinone analogues // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – P. 10042–10055.
99. Woradulayapinij W., Pothiluk A., Nualsanit T., Yimsoo T., Yingmema W., Rojanapanthu P., Hong Y., Baek S.J., Treesuppharat W. Acute oral toxicity of damnacanthal and its anticancer activity against colorectal tumorigenesis // *Toxicology Rep.* – 2022. – V. 9. – P. 1968–1976.
100. Yang X., Sun G., Yang C., Wang B. Novel rhein analogues as potential anticancer agents // *ChemMedChem.* – 2011. – V. 6. – P. 2294–2301.
101. Nor S.M.M., Sukari M.A.H.M., Azziz S.S.S.A., Fah W.C., Alimon H., Juhan S.F. Synthesis of new cytotoxic aminoanthraquinone derivatives via nucleophilic substitution reactions // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – P. 8046–8062.
102. Sangthong S., Ha H., Teerawattananon T., Ngamrojanavanich N., Neamati N., Muangsin N. Overcoming doxorubicin-resistance in the NCI/ADR-RES model cancer cell line by novel

anthracene-9,10-dione derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. – P. 6156–6160.

103. Huang K., Jiang L., Liang R., Li H., Ruan X., Shan C., Ye D., Zhou L. Synthesis and biological evaluation of anthraquinone derivatives as allosteric phosphoglycerate mutase 1 inhibitors for cancer treatment // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 168. – P. 45–57.

104. Wen C.-L., Huang K., Jiang L.-L., Zhou L. An allosteric PGAM1 inhibitor effectively suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2019. – V. 116. – P. 23264–23273.

105. Huang K., Jiang L., Li H., Ye D., Zhou L. Development of anthraquinone analogues as phosphoglycerate mutase 1 inhibitors // *Molecules.* – 2019. – V. 24. – № 5. – 845.

106. Awasthi P., Vatsal M., Sharma A. Structural and biological study of synthesized anthraquinone series of compounds with sulfonamide feature // *J. Biomolec. Struct. Dynamics.* – 2019. – V. 37. – P. 4465–4480.

107. Niedziałkowski P., Czaczyk E., Jarosz J., Wcisło A., Białobrzaska W., Wietrzyk J., Ossowski T. Synthesis and electrochemical, spectral, and biological evaluation of novel 9,10-anthraquinone derivatives containing piperidine unit as potent antiproliferative agents // *J. Molec. Struct.* – 2019. – V. 1175. – P. 488–495.

108. Arrousse N., Harras M.F., El Kadiri S., Haldhar R., Ichou H., Bousta D., Grafov A., Rais Z., Taleb M. New anthraquinone drugs and their anticancer activities: cytotoxicity, DFT, docking and ADMET properties // *Results Chem.* – 2023. – V. 6. – 100996.

109. Mohamadzadeh M., Zarei M. Anticancer activity and evaluation of apoptotic genes expression of 2-azetidiones containing anthraquinone moiety // *Molec. Diversity.* – 2021. – V. 25. – P. 2429–2439.

110. Sweidan K., Zalloum H., Sabbah D.H., Idris G., Abudosh K., Mubarak M.S. Synthesis, characterization, and anticancer evaluation of some new N1-(anthraquinon-2-yl) amidrazone derivatives // *Canad. J. Chem.* – 2018. – V. 96. – P. 1123–1128.

111. Switzer R.L., Medrano J., Reedel D.A., Weiss J. Substituted anthraquinones represent a potential scaffold for DNA methyltransferase 1-specific inhibitors // *Plos One.* – 2019. – V. 14. – e0219830.

112. Patent US8304415. Novel 1,2-disubstituted amido-anthraquinone derivatives, preparation method and application thereof / Huang H.-S. – 2012.

113. Lee C.C., Huang K.F., Lin P.Y., Huang F.C., Chen C.L., Chen T.C., Guh J.H., Lin J.J., Huang H.S. Synthesis, antiproliferative activities and telomerase inhibition evaluation of novel asymmetrical 1,2-disubstituted amidoanthraquinone derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 47. – P. 323–336.
114. Patent application US2009253709. Synthesis, telomerase inhibition and cytotoxic studies on 2,7-disubstituted anthraquinone derivatives / Huang H.-S. – 2009.
115. Patent US8053583. Anti-cancer compound and manufacturing method thereof / Huang H.-S. – 2011.
116. Lee C.C., Haung K.F., Chang D.M., Hsu J.J., Huang F.C., Shih K.N., Chen C.L., Chen T.C., Chen R.H., Lin J.J., Huang H.S. Design, synthesis and evaluation of telomerase inhibitory, hTERT repressing, and anti-proliferation activities of symmetrical 1,8-disubstituted amidoanthraquinones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 50. – P. 102–112.
117. Huang F.C., Huang K.F., Chen R.H., Wu J.E., Chen T.C., Chen C.L., Lee C.C., Chen J.Y., Lin J.J., Huang H.S. Synthesis, telomerase evaluation and anti-proliferative studies on various series of diaminoanthraquinone-linked aminoacyl residue derivatives // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2012. – V. 345. – P. 101–111.
118. Zagotto G., Ricci A., Vasquez E., Sandoli A., Benedetti S., Palumbo M., Sissi C. Tuning G-quadruplex vs double-stranded DNA recognition in regioisomeric lysyl-peptidyl-anthraquinone conjugates // *Bioconjugate Chem.* – 2011. – V. 22. – P. 2126–2135.
119. Fukuda H., Zou T., Fujii S., Sato S., Wakahara D., Higashi D., Tseng T.-Y., Chang T.-C., Yada N., Matsuo K., Habu M., Tominaga K., Takeuchi H., Takenaka S. Cyclic anthraquinone derivatives, unique G-quadruplex binders, selectively induce cancer cell apoptosis and inhibit tumor growth // *PNAS Nexus.* – 2023. – V. 2. – pgad211.
120. Gianoncelli A., Basili S., Scalabrin M., Sosic A., Moro S., Zagotto G., Palumbo M., Gresh N., Gatto B. Rational design, synthesis, and DNA binding properties of novel sequence-selective peptidyl congeners of ametantrone // *ChemMedChem.* – 2010. – V. 5. – P. 1080–1091.
121. Mansour O.C., Evison B.J., Sleebs B.E., Watson K.G., Nudelman A., Rephaeli A., Buck D.P., Collins J.G., Bilardi R.A., Phillips D.R., Cutts S.M. New anthracenedione derivatives with improved biological activity by virtue of stable drug-DNA adduct formation // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 6851–6866.

122. Oliveira L.A., Nicolella H.D., Furtado R.A., Lima N.M., Tavares D.C., Corrêa T.A., Almeida M.V. Design, synthesis, and antitumor evaluation of novel anthraquinone derivatives // *Med. Chem. Res.* – 2020. – V. 29. – P. 1611–1620.
123. Patent US8420861B2. Anti-tumor compounds derived from 1,4,5,8-tetrachloroanthraquinone / Ishmael D.R. – 2009.
124. Jin G.Z., Jin H.S., Jin L.L. Synthesis and antiproliferative activity of 1,4-bis(dimethylamino)-9,10-anthraquinone derivatives against P388 mouse leukemic tumor cells // *Arch. Pharm. Res.* – 2011. – V. 34. – P. 1071–1076.
125. Liang Z., Ai J., Ding X., Peng X., Zhang D., Zhang R., Wang Y., Liu F., Zheng M., Jiang H., Liu H., Geng M., Luo C. Anthraquinone derivatives as potent inhibitors of c-Met kinase and the extracellular signaling pathway // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 4. – P. 408–413.
126. Baqi Y., Lee S.Y., Iqbal J., Ripphausen P., Lehr A., Scheif A.B., Zimmermann H., Bajorath J., Muller C.E. Development of potent and selective inhibitors of ecto-50-nucleotidase based on an anthraquinone scaffold // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 2076–2086.
127. Marković V., Janicijević A., Stanojković T., Kolundzija B., Sladić D., Vujcic M., Janović B., Joksović L., Djurdjević T.P., Todorović N., Trifunović S., Joksović M. Synthesis, cytotoxic activity and DNA-interaction studies of novel anthraquinone-thiosemicarbazones with tautomerizable methylene group // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 64. – P. 228–238.
128. Kolundzija B., Marković V., Stanojković T., Joksović L., Matic' I., Todorović N., Nikolic' M., Joksović M.D. Novel anthraquinone based chalcone analogues containing an imine fragment: synthesis, cytotoxicity and anti-angiogenic activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 65–71.
129. Marković V., Debeljak N., Stanojković T., Kolundzija B., Sladić D., Vujcic M., Janović B., Tanić N., Perović M., Tesić V., Antić J., Joksović M. Anthraquinone-chalcone hybrids: synthesis, preliminary antiproliferative evaluation and DNA-interaction studies // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 89. – P. 401–410.
130. Stanojković T., Marković V., Matic' I.Z., Mladenović M.P., Petrović N., Krivokuća A., Petković M., Joksović M.D. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – P. 2593–2598.
131. Song Y., Lim J., Seo Y.H. A novel class of anthraquinone-based HDAC6 inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 164. – P. 263–272.

132. Çiftçi G.Y., Bayık N., Turhal G., Baslilar I.N., Demiroglu-Zergeroglu A. The first mono anthraquinone substituted monospiro cyclotriphosphazene derivatives and their effects on non-small cell lung cancer cells // *Inorg. Chim. Acta.* – 2022. – V. 539. – 121002.
133. Mitra P., Behera B., Maiti T.K., Mal D. Angucycline C5 glycosides: regio- and stereocontrolled synthesis and cytotoxicity // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 9748–9757.
134. Schneemann I., Kajahn I., Ohlendorf B., Zinecker H., Erhard A., Nagel K., Wiese J., Imhoff J.F. Mayamycin, a cytotoxic polyketide from a streptomyces strain isolated from the marine sponge halichondria panacea // *J. Nat. Prod.* – 2010. – V. 73. – P. 1309–1312.
135. Nicolaou K.C., Wang Y., Lu M., Mandal D., Pattanayak M.R., Yu R. Shah A.A., Chen J.S., Zhang H., Crawford J.J., Pasunoori L., Poudel Y.B., Chowdari N.S., Pan C., Nazeer A., Gangwar S., Vite G., Pitsinos E.N. Streamlined total synthesis of uncialamycin and its application to the synthesis of designed analogues for biological investigations // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – V. 138. – P. 8235–8246.
136. Nicolaou K.C., Das D., Lu Y., Rout S., Pitsinos E.N., Lyssikatos J., Schammel A., Sandoval J., Hammond M., Aujay M., Gavrilyuk J. Total synthesis and biological evaluation of tiancimycins A and B, yangpumicin A, and related anthraquinone-fused enediyne antitumor antibiotics // *J. Am. Chem. Soc.* – 2020. – V. 142. – P. 2549–2560.
137. Patent US10889590B2. Derivatives of uncialamycin, methods of synthesis and their use as antitumor agents / Nicolaou K.C., Lu M., Mandal D., Gangwar S., Chowdari N.S., Poudel Y.B. – 2016.
138. Steele A.D., Kiefer A.F., Hwang D., Yang D., Tejjaro C.N., Adhikari A., Rader C., Shen B. Application of a biocatalytic strategy for the preparation of tiancimycin-based antibody–drug conjugates revealing key insights into structure–activity relationships // *J. Med. Chem.* – 2023. – V. 66. – P. 1562–1573.
139. Patent US9120754B2. Derivatives of fluorene, anthracene, xanthene, dibenzosuberone and acridine and uses thereof / Cholody M.W., Zang Y., Zuck K., Watthey J.W.H., Ohler Z., Strovel J., Ohler N.E., Chellappan S., Padia J. – 2012.
140. Patent application WO2010/082912. Derivatives of multi-ring aromatic compounds and uses as anti-tumor agents / Cholody M.W., Zang Y., Zuck K., Watthey J.W.H., Ohler Z., Strovel J., Ohler N.E., Chellappan S., Padia J. – 2010.

141. Patent application WO2010059142. Anthraquinone dioximes and uses thereof / Cholody M.W., Zang Y., Zuck K., Watthey J.W.H., Ohler Z., Strovel J., Ohler N.E., Chellappan S., Padia J. – 2010.
142. Patent US9238030B2. Methods for treatment of diseases and disorders related to transducin β -like protein 1 (TBL 1) activity, including myeloproliferative neoplasia and chronic myeloid leukemia / Bhalla K.N., Horrigan S. – 2013.
143. Soldi R., Horrigan S.K., Cholody M.W., Padia J., Sorna V., Bearss J., Gilcrease G., Bhalla K., Verma A., Vankayalapati H., Sharma S. // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 5864–5862.
144. Surkau G., Böhm K.J., Müller K., Prinz H. Synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization by anthracenone-based oxime derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 3354–3364.
145. Prinz H., Schmidt P., Böhm K.J., Baasner S., Müller K., Unger E., Gerlach M., Günther E.G. 10-(2-oxo-2-phenylethylidene)-10h-anthracen-9-ones as highly active antimicrotubule agents: synthesis, antiproliferative activity, and inhibition of tubulin polymerization // *J. Med. Chem.* – 2009. – V. 52. – P. 1284–1294.
146. Nickel H.C., Schmidt P., Böhm K.J., Baasner S., Müller K., Gerlach M., Günther E.G., Prinz H. Synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization by 1,5- and 1,8-disubstituted 10H-anthracen-9-ones bearing a 10-benzylidene or 10-(2-oxo-2-phenylethylidene) moiety // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – P. 3420–3438.
147. Prinz H., Schmidt P., Böhm K.J., Baasner S., Müller K., Gerlach M., Günther E.G., Unger E. Phenylimino-10H-anthracen-9-ones as novel antimicrotubule agents-synthesis, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – P. 4183–4191.
148. Zaleski P.A., Maini R., Leiris S.J., Elban M.A., Hecht S.M. Synthesis and biological activities of topopyrones // *J. Nat. Prod.* – 2012. – V. 75. – P. 577–585.
149. Rixson J.E., Abraham J.R., Egoshi Y., Skelton B.W., Young K., Gilbert J., Sakoff J.A., Gericke K.M., McCluskey A., Stewart S.G. The synthesis and biological activity of novel anthracenonepyranones and anthracenone-furans // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – P. 3552–3565.

150. Kaluzhny D., Ilyinsky N., Shchekotikhin A., Sinkevich Y., Tsvetkov P., Tsvetkov V., Veselovsky A., Livshits M., Borisova O., Shtil A., Shchyolkina A. Disordering of human telomeric G-quadruplex with novel antiproliferative anthrathiophenedione // *Plos One*. – 2011. – V. 6. – e27151.
151. Cogoi S., Shchekotikhin A.E., Xodo L.E. HRAS is silenced by two neighboring G-quadruplexes and activated by MAZ, a zinc-finger transcription factor with DNA unfolding property // *Nucl. Acids Res.* – 2014. – V. 42. – P. 8379–8388.
152. Ilyinsky N.S., Shchyolkina A.K., Borisova O.F., Mamaeva O.K., Zvereva M.I., Azhibek D.M., Livshits M.A., Mitkevich V.A., Balzarini J., Sinkevich Y.B., Luzikov Y.N., Dezhenkova L.G., Kolotova E.S., Shtil A.A., Shchekotikhin A.E., Kaluzhny D.N. Novel multi-targeting anthra[2,3-b]thiophene-5,10-diones with guanidine-containing side chains: Interaction with telomeric G-quadruplex, inhibition of telomerase and topoisomerase I and cytotoxic properties // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 85. – P. 605–614.
153. Cogoi S., Zorzet S., Shchekotikhin A.E., Xodo L.E. Potent apoptotic response induced by chloroacetamide anthrathiophenediones in bladder cancer cells // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 5476–5485.
154. Щекотихин А.Е., Преображенская М.Н., Синкевич Ю.Б., Штиль А.А., Глазунова В.А., Трещалин И.Д., Трещалина Е.М. Цитотоксические линейные гетероциклические производные антрацендиона, содержащие в боковой цепи циклические диамины, активные в отношении опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью // Патент РФ №2412166. – 2011.
155. Щекотихин А.Е., Деженкова Л.Г., Малютина Н.М., Романенко В.И., Калишьян М.С., Трещалина Е.М. Противоопухолевые фармацевтические композиции и способ лечения рака молочной железы // Патент РФ №2581022С1. – 2015.
156. Щекотихин А.Е., Трещалин И.Д., Трещалина Е.М., Штиль А.А., Преображенская М.Н. Противоопухолевый антрафурандион и фармацевтические композиции на его основе // Патент РФ №2554939. – 2015.
157. Chen C.L., Liu F.L., Lee C.C., Chen T.C., Chang W.W., Guh G.H., Ali A.A.A., Chang D.M., Huang H.S. Ring fusion strategy for the synthesis of anthra[2,3-d]oxazole-2-thione-5,10-dione homologues as DNA topoisomerase inhibitors and as antitumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 87. – P. 30–38.

158. Patent S9278951B2. Azoliun and purinium salt anticancer and antimicrobial agents / Youngs W., Panzner M., Deblock M., Tessier C., Wright B., Wagers P., Robishaw N. – 2014.
159. Patent application US2011207727. Thio-substituted anthra[1,2-d]imidazole-6,11-dione derivatives, preparation method and application thereof / Huang H.S. – 2011.
160. Patent application US20110224218. Method for inhibiting growth of cancer cells and cell telomere and diseases of cell proliferation by using heteroannelated anthraquinone derivative compounds / Huang H.S. – 2011.
161. Chen C.L., Chang D.M., Chen T.C., Lee C.C., Hsieh H.H., Huang F.C., Huang K.F., Guh J.H., Lin J.J., Huang H.S. Structure-based design, synthesis and evaluation of novel anthra[1,2-d]imidazole-6,11-dione derivatives as telomerase inhibitors and potential for cancer polypharmacology // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 60. – P. 29–41.
162. Chen T.C., Yu D.S., Huang K.F., Fu Y.C., Lee C.C., Chen C.L., Huang F.C., Hsieh H.H., Lin J.J., Huang H.S. Structure-based design, synthesis and biological evaluation of novel anthra[1,2-d]imidazole-6,11-dione homologues as potential antitumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 69. – P. 278–293.
163. Patent US8445492B2. Method for inhibiting growth of cancer cells and cell telomere and diseases of cell proliferation by using heteroannelated anthraquinone derivative compounds / Huang, H.S. – 2010.
164. Patent US8222287B2. Substituted anthra[1,2-d]imidazolediones and pharmaceutical utility thereof / Huang H.S. – 2010.
165. Patent US8772321B2. Methods for inhibiting cancer cell proliferation and inducing cancer cell apoptosis / Huang, H.S., Chen, T.C., Cha T.L. – 2013.
166. Huang H.S., Chen T.C., Chen R.H., Huang K.F., Huang F.C., Jhan J.R., Chen C.L., Lee C.C., Lo Y., Lin J.J. Synthesis, cytotoxicity and human telomerase inhibition activities of a series of 1,2-heteroannelated anthraquinones and anthra[1,2-d]imidazole-6,11-dione homologues // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 7418–7428.
167. Ali A.A.A., Lee Y.R., Chen T.C., Chen C.L., Lee C.C., Shiau C.Y., Chiang C.H., Huang H.S. Novel anthra[1,2-c][1,2,5]thiadiazole-6,11-diones as promising anticancer lead compounds: biological evaluation, characterization & molecular targets determination // *Plos One*, – 2016. – V. 11. – e0154278.

168. Ali A.A.A., Lee Y.-R., Wu A.T.H., Yadav V.K., Yu D.-S., Huang H.-S. Structure-based strategies for synthesis, lead optimization and biological evaluation of N-substituted anthra[1,2-c][1,2,5]thiadiazole-6,11-dione derivatives as potential multi-target anticancer agents // *Arabian J. Chem.* – 2021. – V. 14. – 102884.
169. Patent US8877748B2. Heterocyclic fused anthraquinone derivatives, manufacturing method and pharmaceutical composition using thereof / Huang H.S., Lee Y.R., Chen T.C. – 2013.
170. Dong G., Fang Y., Liu Y., Liu N., Wu S., Zhang W., Sheng C. Design, synthesis and evaluation of 4-substituted anthra[2,1-c][1,2,5]thiadiazole-6,11-dione derivatives as novel non-camptothecin topoisomerase I inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. – P. 1929–1933.
171. Silva E.N., Cavalcanti B.C., Guimarães T.T., Pinto M.C.F.R., Cabral I.O., Pessoa C., Costa-Lotufo L.V., Moraes M.O., Andrade C.K.Z., Santos M.R., Simone C.A., Goulart M.O.F., Pinto A.V. Synthesis and evaluation of quinonoid compounds against tumor cell lines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – P. 399–410.
172. Wang Q., Ma C., Li X., Wang X., Rong R., Wei C., Zhang P., Li X. Synthesis of novel sugar or azasugar modified anthra[1,2-d]imidazole-6,11-dione derivatives and biological evaluation // *Carbohydr. Res.* – 2018. – V. 460. – P. 29–33.
173. Liang Y.K., Yue Z.Z., Li J.X., Tan C., Miao Z.H., Tan W.F., Yang C.H. Natural product-based design, synthesis and biological evaluation of anthra[2,1-d]thiazole-6,11-dione derivatives from rhein as novel antitumour agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 84. – P. 505–515.
174. Muinink W.T.B., Moore M., Smith I., Vandenberg T., Barbu M., Vandertuin L. A phase II study of losoxantrone (DuP 941) in advanced breast cancer // *Eur. J. Cancer.* – 1993. – V. 29. – S78.
175. Shore T., Eisenhauer E., Quirt I., Belanger K., Lohmann R., Silver H., Wielgosz G. A phase II study of DuP 937 (Teloxantrone) in metastatic malignant melanoma: a study of the National Cancer Institute of Canada clinical trials group (NCICCTG) // *Ann. Oncol.* – 1993. – V. 4. – P. 695–696.
176. Leteurtre F., Kohlhagen G., Paull K.D., Pommier Y. Topoisomerase II inhibition and cytotoxicity of the anthrapyrazoles DuP 937 and DuP 941 (Losoxantrone) in the National

Cancer Institute preclinical antitumor drug discovery screen // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1994. – V. 86. – P. 1239–1244.

177. Khanna M., Wang F., Jo I., Knabe E., Wilson S., Li L., Bum-Erdene K., Li J., Sledge G.W., Khanna R., Meroueh S.O. Targeting multiple conformations leads to small molecule inhibitors of the uPAR·uPA protein–protein interaction that block cancer cell invasion // *ACS Chem. Biol.* – 2011. – V. 6. – P. 1232–1243.

178. Patent US9376406B2. uPAR-uPA Interaction inhibitors and methods for treating cancer / Meroueh S.O. – 2016.

179. Mani T., Wanga F., Knabe W.E., Sinn A.L., Khanna M., Jo I., Sandusky G.E., Sledge G.W., Jones D.R., Khanna R., Pollok K., Meroueh S.O. Small-molecule inhibition of the uPAR·uPA interaction: synthesis, biochemical, cellular, in vivo pharmacokinetics and efficacy studies in breast cancer metastasis // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21. – P. 2145–2155.

180. Patent US8809530. Compositions of protein receptor tyrosine kinase inhibitors / Wu J.J.-Q., Wang L. – 2014.

181. Patent US9346788. TrkA receptor tyrosine kinase antagonists and uses thereof / Wu J.J.-Q. – 2016.

182. Patent US9388146. Crystalline forms of tyrosine kinase inhibitors and their salts / Wu J.J.-Q., Wang L. – 2016.

183. Patent application WO2017027465. Process of preparing tyrosine kinase inhibitor / Wu J.J.-Q., Wang L. – 2017.

184. Patent application WO2016160819. Method for the treatment of NF1-or Ras-associated disorders / Sanchez Y., Allaway R.J., Wood M. – 2016.

185. Chen W.L., Wang Z.H., Feng T.T., Li D.D., Wang C.H., Xu X.L., Zhang X.J., You Q.D., Guo X.K. Discovery, design and synthesis of 6H-anthra[1,9-cd]isoxazol-6-one scaffold as G9a inhibitor through a combination of shape-based virtual screening and structure-based molecular modification // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – P. 6102–6108.

186. Patent application US20110269810. Selective inhibitors of c-Jun N-terminal kinase / Pang Y.-P., Vummenthala A., Park J.G., Wang S.-H., Dong Z., Bode A.M., Cho Y.Y. – 2011.

187. Patent application US20160250190. N-methyl pyrazoloanthrone for treatment of cancer / Pepin D., Donahoe P.K. – 2016.

188. Chen T.C., Guh J.H., Hsu H.W., Chen C.L., Lee C.C., Wu C.L., Lee Y.-R., Lin J.J., Yu D.S., Huang H.S. Synthesis and biological evaluation of anthra[1,9-cd]pyrazol-6(2H)-one scaffold derivatives as potential anticancer agents // *Arab. J. Chem.* – 2019. – V. 12. – P. 2864–2881.
189. Wang J., Zhao H., Luo Z., Wang Z., Zhang Y., Zhao J. Synthesis and biological activity of anthrapyrazoles derivatives as potential antitumor agents // *Med. Chem.* – 2014. – V. 10. – P. 772–777.
190. Zhang R., Wu X., Yalowich J.C., Hasinoff B.B. Design, synthesis, and biological evaluation of a novel series of bisintercalating DNA-binding piperazine-linked bisanthrapyrazole compounds as anticancer agents // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – P. 7023–7032.
191. El-Dakdouki M.H., Adamski N., Foster L., Hacker M.P., Efdhard P.W. Hypoxia activated prodrugs of a 9-aza-anthrapyrazole derivative that has promising anticancer activity // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – P. 8224–8227.
192. Patent US9096536B2. Asymmetrically substituted anthrapyridazone derivatives as cytostatics / Borowski E., Stefańska B., Dzieduszycka M., Cybulski M., Szelejewski W., Obukowicz J., Bontemps-Gracz M. – 2015.
193. Du S., Feng J., Lu X., Wang G. The syntheses and characterizations of vanadium complexes with 1,2-dihydroxyanthraquinone and the structure-effect relationship in their in vitro anticancer activities // *Dalton Trans.* – 2013. – V. 42. – P. 9699–9705.
194. Kou J.F., Qian C., Wang J.Q., Chen X., Wang L.L., Chao H., Ji L.N. Chiral ruthenium(II) anthraquinone complexes as dual inhibitors of topoisomerases I and II // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2012. – V. 17. – P. 81–96.
195. Wang J.Q., Zhao Z.Z., Bo H.B., Chen Q.Z. Synthesis, characterization, and antitumor properties of ruthenium(II) anthraquinone complexes // *J. Coordin. Chem.* – 2016. – V. 69. – P. 177–189.
196. Zeng L., Chen Y., Huang H., Wang J., Zhao D., Ji L.N., Chao H. Cyclometalated Ruthenium(II) anthraquinone complexes exhibit strong anticancer activity in hypoxic tumor cells // *Chem. Eur. J.* – 2015. – V. 21. – P. 15308–15319.
197. Barry N.P.E., Edafe F., Therrien B. Anticancer activity of tetracationic arene ruthenium metalla-cycles // *Dalton Trans.* – 2011. – V. 40. – P. 7172–7180.

198. Chen Z.F., Qin Q.P., Qin J.L., Liu Y.C., Huang K.B., Li Y.L., Meng T., Zhang G.H., Peng Y., Luo X.J., Liang H. Stabilization of G-quadruplex DNA, inhibition of telomerase activity, and tumor cell apoptosis by organoplatinum(II) complexes with oxoisoaporphine // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 2159–2179.
199. Qin Q.P., Qin J.L., Meng T., Lin W.H., Zhang C.H., Wei Z.Z., Chen J.N., Liu Y.C., Liang H., Chen Z.F. High in vivo antitumor activity of cobalt oxoisoaporphine complexes by targeting G-quadruplex DNA, telomerase and disrupting mitochondrial functions // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 124. – P. 380–392.
200. Qin J.L., Qin Q.P., Wei Z.Z., Yu Y.C., Meng T., Wu C.X., Liang Y.L., Liang H., Chen Z.F. Stabilization of c-myc G-quadruplex DNA, inhibition of telomerase activity, disruption of mitochondrial functions and tumor cell apoptosis by platinum(II) complex with 9-amino-oxoisoaporphine // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 124. – P. 417–427.
201. Banerjee S., Roy S., Dharumadurai D., Perumalsamy B., Thirumurugan R., Das S., Chattopadhyay A.P., Guin P.S. A Co(III) complex of 1-amino-4-hydroxy-9,10-anthraquinone exhibits apoptotic action against MCF-7 human breast cancer cells // *ACS Omega.* – 2022. – V. 7. – № 1. – P. 1428–1436.
202. Горелик М.В., Мишина Е.В. Взаимодействие 2,3-дихлор- и 2-хлор-1,4-диоксиантрахинонов с карбанионами // *Журн. орг. химии.* – 1983. – Т. 19. – С. 2185–2190.
203. Sato M., Yoneda N., Katagiri N., Watanabe H., Kaneko C. Synthesis of 1,3-dioxin-4-ones and their use in synthesis. Part 12. General and versatile synthetic method for formylacetic esters // *Synthesis.* – 1986. – № 8. – P. 672–674.
204. Melkonyan F.S., Golanstov N.E., Karchava A.V. A simple and practical synthesis of methyl benzo[b]furan-3-carboxylates // *Heterocycles.* – 2008. – V. 75. – P. 2973–2980.
205. Sutherland J.K., Towers P., Greenhalgh C.W. Substitution of quinizarin and 5-hydroxyquinizarin at C-2 // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1981. – P. 740–741.
206. Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 8. Синтез фураноантрахинонов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2009. – № 2. – С. 191–202.
207. Ojima I. (Ed.) *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology* // Blackwell Publishing. – 2009. – P. 7–25.

208. Isanbor C., O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents // *J. Fluorine Chem.* – 2006. – V. 127. – P. 303–319.
209. Haggmann W.K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 4359–4369.
210. Shah P., Westwell A.D. The role of fluorine in medicinal chemistry // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2007. – V. 22. – P. 527–540.
211. Онисько П.П., Проклина Н.В., Прокопенко В.П., Гололобов Ю.Г., Внутримолекулярное замещение *o*-нитрогруппы производных 2,6-динитробензола. Образование нитробензофуранов путем внутримолекулярной циклизации динитроарил-производных β -дикарбонильных соединений // *Журн. орган. химии.* – 1987. – Т. 23. – С. 606–610.
212. Zunino F., Gasazza A.M., Pratesi G., Formelli F., Di Marco A. Effect of the methylation of aglycone hydroxyl groups on the biological and biochemical properties of daunorubicin // *Biochem. Pharmacol.* – 1981. – V.30. –P. 856–1858.
213. Файн В.Я. Таблицы электронных спектров антрахинона и его производных // *Химия, Ленинград.* – 1970. – С. 82.
214. Джоуль Дж., Милс К. (ред. Юровская М.А.) *Химия гетероциклических соединений* // *Химия. Москва.* – 2004. – С. 563.
215. Emmott P., Livingstone R. Preparation of some naphthofurans // *J. Chem. Soc.* – 1957. – P. 3144–3148.
216. Marshall J.A., Conrow R.E. Total synthesis of (\pm)-spinferin-1, a naturally occurring 1,6-methano[10]annulene // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – V. 105. – P. 5679–5688.
217. Gammill R.B., Nash S.A. Oxymetallation of khellin. Solvomercuration, osmylation, and palladium-catalyzed oxidation of the furan ring in khellin. The synthesis of highly oxygenated chromones and 2-substituted furochromones // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – P. 3116–3123.
218. Lamotte G., Demerseman P., Royer R. A one-step synthesis of ethyl (2-benzofuroyl)acetates // *Synthesis.* – 1984. – № 12. – P. 1068–1070.
219. Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. 6. Синтез 4,11-диметоксипроизводных антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона и антра[2,3-*b*]изотиазол-5,10-диона // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2007. – № 4. – С. 538–543.

220. Tyagi A., Reshi N.U.D., Daw P., Bera J.K. Palladium complexes with an annellated mesoionic carbene (MIC) ligand: catalytic sequential Sonogashira coupling/cyclization reaction for one-pot synthesis of benzofuran, indole, isocoumarin and isoquinolone derivatives // Dalton Trans. – 2020. – V. 49. – P. 15238–15248.
221. Arcadi A., Marinelli F., Cacchi S. Palladium-catalyzed reaction of 2-hydroxyaryl and hydroxyheteroaryl halides with 1-alkynes: an improved route to the benzo[b]furan ring system // Synthesis. – 1986. – V. 9. – P. 749–751.
222. Cambie R.C., Zhen-Dong H., Noall W.I., Rutledge P.S., Woodgate P.D. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclonones. Double claisen rearrangement of 1,4-bis(allyloxy)anthraquinones // Austr. J. Chem. – 1981. – V. 34. – P. 819–828.
223. Yan X. Anthraquinone-fused enediynes: discovery, biosynthesis and development // Nat. Prod. Rep. – 2022. – V.39. – P. 703–728.
224. Miller M.J., Loundon G.M. Convenient, high-yield conversion of aldehydes to nitriles // J. Org. Chem. – 1975. – V. 40. – P. 126–127.
225. Knudsen R., Snyder M.R. Convenient one-step conversion of aromatic nitro compounds to phenols // J. Org. Chem. – 1974. – V. 39. – P. 3343–3346.
226. Tikhomirov A.S., Ivanov I.V., Korolev A.M., Shchekotikhin A.E. β -Hydroxylation of anthraquinone derivatives with benzaldehyde oxime as a source of hydroxyl group // Tetrahedron. – 2019. – V. 75. – 130623.
227. Щекотихин А.Е., Шевцова Е.К., Лузиков Ю.Н., Барачевский В.А., Травень В.Ф. Синтез и фотохимические свойства феноксипроизводных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44. – С. 864–871.
228. Meier H., Dullweber U. Bis(stilbenyl)squaraines - novel pigments with extended conjugation // Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – P. 1191–1194.
229. Jankowiak A., Obijalska E., Kaszynski P. Cyclization of substituted 2-(2-fluorophenylazo)azines to azino[1,2-*c*]benzo[*d*][1,2,4]triazinium derivatives // Beil. J. Org. Chem. – 2013. – V. 9. – P. 1873–1880.
230. Ieda N., Nakagawa H., Horinouchi T., Peng T., Yang D., Tsumoto H., Suzuki T., Fukuhara K., Miyata N. Peroxynitrite generation from a NO-releasing nitrobenzene derivative in response to photoirradiation // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – P. 6449–6451.

231. Kipper A., Kalvet I., Tämm K., Sikk L., Burk P., Kõiv K., Mäeorg U. Synthesis of unprotected CH₂-skipped piperazine-pyridine alternating cycles with azide end-group // *Heterocycles*. – 2015. – V. 90. – P. 625–630.
232. Ivchenko P.V., Nifant'ev I.E., Buslov I.V. A convenient approach for the synthesis of 2,6-diformyl- and 2,6-diacetylpyridines // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 217–219.
233. Alabaster R.J., Cottrell I.F., Hands D., Humphrey G.R., Kennedy D.J., Wright S.H.B. Synthesis of 6-(3-aryl-2-propenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxybenzofuran derivatives by cross coupling reactions // *Synthesis*. – 1989. – V. 8. – P. 598–603.
234. Duffault J.-M. Strategy for a seven-membered ring closure with bicyclic framework // *Synlett*. – 1998. – № 1. – P. 33–34.
235. Sindler-Kulyk M., Vojnovic D., Defterdaovic N., Marinic Z., Srzic D. Formylation of 2,5-unsubstituted oxazole: preparation and characterization of 2- and 5-formyl-4-methyloxazoles // *Heterocycles*. – 1994. – V. 38. – P. 1791–1796.
236. Bai N., Sha Y., Meng G. Efficient and eco-friendly preparation of 4-methyl-5-formyl-thiazole // *Molecules*. – 2008. – V. 13. – P. 943–947.
237. Wuts P.G.M., Greene T.W. *Greene's protective groups in organic synthesis* // 4-th ed. J. Wiley and Sons. – 2007. – 1110 p.
238. Файн В.Я. 9,10-Антрахиноны и их применение // *Химия*, М.: Центр фотохимии РАН. – 1999. – С. 92–95.
239. Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 3. Синтез 4,11-диаминонафто[2,3-f]индол-5,10-диона и его некоторых производных // *Химия гетероцикл. соединений*. – 2006. – № 6. – С. 854–861.
240. Morley J.O., Furlong P.J. Synthesis and calculated properties of some 1,4-bis(amino)anthracene-9,10-diones // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – № 4. – P. 4005–4014.
241. Agnès A. 1,4-Diamino- and 1,4-dibutylamino-anthraquinones: reduction and/or deprotonation-initiated elimination of the butyl groups in dipolar aprotic media // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. – 1989. – № 4. – P. 311–317.
242. Verdolino V., Cammi R., Munk B.H., Schlegel H. B. Calculation of pKa values of nucleobases and the guanine oxidation products guanidinohydantoin and

spiroiminodihydantoin using density functional theory and a polarizable continuum model // *J. Phys. Chem. B.* – 2008. V. – 112. – P. 16860–16873.

243. Tay F., Duran M., Demirayak S. A quantum chemical DFT/HF study on acidity constants of some benzothiazole and thiazole derivatives // *Indian J. Chem. Sec. B.* – 2014. – V. 53. – P. 102–110.

244. Kimball F.S., Romero F.A., Ezzili C., Garfinkle J., Rayl T.J., Hochstatter D.G., Hwang I., Boger D.L. Optimization of α -ketoazole inhibitors of fatty acid amide hydrolase // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 937–947.

245. Figueiredo J., Mergny J.-L., Cruz C. G-quadruplex ligands in cancer therapy: progress, challenges, and clinical perspectives // *Life Sciences.* – 2024. – V. 340. – 122481.

246. Chaparian R.R., van Kesse J.C. (Turksen K. editor). Promoter pull-down assay: a biochemical screen for DNA-binding proteins // *Stem Cell Renew. Cell-Cell Commun. Humana*, New York, NY. – 2020. – V. 2346. – P. 165–172.

247. Sabatino G., Chinol M., Paganelli G., Papi S., Chelli M., Leone G., Papini A.M., De Luca A., Ginanneschi M. A new biotin derivative-DOTA conjugate as a candidate for pretargeted diagnosis and therapy of tumors // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46. – P. 3170–3173.

248. Kumar S., Ritika. A brief review of the biological potential of indole derivatives // *Future J. Pharm. Sci.* – 2020. – V. 6. – 121.

249. Taber D.F., Tirunahari P.K. Indole synthesis: a review and proposed classification // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – P. 7195–7210.

250. Bunce R.A., Randall M.H., Applegate K.G. 2-alkylindole-3-carboxylate esters by a tandem reduction-addition-elimination reaction // *Org. Preparat. Proced. Int.* – 2002. – V. 34. № 5. – P. 493–499.

251. Selvakumar N., Reddy B.Y., Azhagan A.M., Khera M.K., Babu J.M., Iqbal J. A direct entry to the 1-methoxyindole skeleton and to the corresponding indoles by a novel rearrangement: general syntheses of substituted 1-methoxyindoles // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – № 37. – P. 7065–7069.

252. Attar K., Camara H.D., BENCHIDMI M., Essassi E.M., Pierrot M. Synthesis of new 1-hydroxyindoles functionalized on position 3 by cyclizing reduction // *Heterocycl. Commun.* – 2003. V. – 9. – P. 373–376.

253. Gallou F., Yee N., Qiu F., Senanayake C., Linz G., Schnaubelt J., Soyka R. A practical synthesis of 2-aryl-indole-6-carboxylic acids // *Synlett.* – 2004. – № 5. – P. 883–885.
254. Nor S.M.M., Sukari M.A.H.M., Azziz S.S.S.A., Fah W.C., Alimon H., Juhan S.F. Synthesis of new cytotoxic aminoanthraquinone derivatives via nucleophilic substitution reactions // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – P. 8046–8062.
255. Ahmad R., Jeinie M.F., Ismail N.H., Hazni H., Ng S.W. 3-Acetyl-5-hydroxy-2-methylanthra[1,2-b]furan-6,11-dione // *Acta Crystallogr. Sect. E.: Crystallogr. Commun.* – 2011. – E67. – o1144.
256. Silverstain R.M., Webster F.X., Kiemle D.J. Spectrometric identification of organic compounds. 7th ed., John Wiley & Sons. – 2005. – 502 p.
257. Mąkosza M., Wojciechowski K. Application of nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes to the chemistry of indoles // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – V. 51. – № 3. – P. 210–222.
258. Mąkosza M., Wojciechowski K. (Charushin V., Chupakhin O. editors). Metal free C–H functionalization of aromatics // *Topics in heterocyclic chemistry.* Springer. – 2014. – V. 37. – P. 51–106.
259. Lee J.C., Bae Y.H., Chang S.K. Efficient α -halogenation of carbonyl compounds by *n*-bromosuccinimide and *n*-chlorosuccinimide // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2003. – V. 24. – № 4. – P. 407–408.
260. Pfaendler H.R., Weisner F. Syntheses of racemic and enantiomeric (*s*)-(+)-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-imidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-2(1*h*)-one derivatives // *Heterocycles.* – 1995. – V. 2. – № 40. – P. 717–727.
261. Shalem H., Shatzmiller S., Feit B.A. Synthesis of 2-(aminophenyl)-2-hydroxyethylphosphonates and their incorporation in short peptides // *Liebigs Ann.* – 1995. – V. 1995. – № 2. – P. 433–436.
262. Schaefer H., Seebach D. Enantioselective conjugate addition of primary dialkylzinc reagents to 2-aryl- and 2-heteroaryl-nitroolefins mediated by titanium-TADDOLates preparation of enantioenriched 2-aryl-alkylamines // *Tetrahedron.* – 1995. – V. 51. – № 8. – P. 2305–2324.
263. Taber D.F., Tirunahari P.K. Indole synthesis: a review and proposed classification // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – № 38. – P. 7195–7210.

264. Синкевич Ю.Б., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Коваленко Л.В. Синтез производных тиофенохинизарина // *Химия гетероцикл. соединений*. – 2007. – № 10. – С. 1478–1485.
265. Burdett J.L., Rogers M.T. Keto-enol tautomerism in β -dicarbonyls studied by nuclear magnetic resonance spectroscopy. I. Proton chemical shifts and equilibrium constants of pure compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 1964. – V. 86. – № 11. – P. 2105–2109.
266. Nicolaou K.C., Estrada A.A., Lee S.H., Freestone G.C. Synthesis of highly substituted N-hydroxyindoles through 1,5-addition of carbon nucleophiles to in situ generated unsaturated nitrones // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – № 32. – P. 5364–5368.
267. Khanapure S.P., Saha G., Sivendran S., Powell W. S., Rokach J. Intramolecular sulfur-assisted NaBH₄ reduction of esters synthesis of 5-oxo-ETE and 5-oxo-12-HETE // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – № 30. – P. 5653–5657.
268. Wang R., Mo S., Lu Y., Shen Z. Domino Sonogashira coupling/cyclization reaction catalyzed by copper and ppb levels of palladium: a concise route to indoles and benzo[*b*]furans // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – № 5. – P. 713–718.
269. Stephenson M.J., Howell L.A., O'connell M.A., Fox K.R., Adcock C., Kingston J., Sheldrake H., Pors K., Collingwood S.P., Searcey M. Solid-phase synthesis of duocarmycin analogues and the effect of C-terminal substitution on biological activity // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – № 19. – P. 9454–9467.
270. Stavber S., Jereb M., Zupan M. Electrophilic iodination of organic compounds using elemental iodine or iodides // *Synth.* – 2008. – V. 2008. – № 10. – P. 1487–1513.
271. Volvoikar P.S., Tilve S.G. Tandem Wittig–reductive annulation decarboxylation approach for the synthesis of indole and 2-substituted indoles // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – № 19. – P. 1851–1854.
272. Shchekotikhin A.E., Buyanov V.N., Turchin K.F., Baberkina E.P., Avramenko G.V., Suvorov N.N. Synthesis of 4,11-dimethoxynaphtho[2,3-*f*]indole-5,10-dione and 4-methoxynaphtho[2,3-*f*]indole-5,10-dione // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1996. – V. 32. – № 8. – P. 902–906.
273. Byrne P.A., Gilheany D.G. The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42. – P. 6670–6696.
274. Xiao X., Chen T.Q., Ren J., Chen W.D., Zeng B.B. CuI-catalyzed intramolecular cyclization of 3-(2-aminophenyl)-2-bromoacrylate: synthesis of 2-carboxyindoles // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – № 13. – P. 2056–2060.

275. Kolmer-Anderl N., Kolmer A., Thiele C.M., Rehahn M. Exploration of the photodegradation of naphtho[2,3-g]quinoxalines and pyrazino[2,3-b]phenazines // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – № 15. – P. 5277–5287.
276. Shchekotikhin A.E., Makarov I.G., Buyanov V.N., Preobrazhenskaya M.N. Heterocyclic analogs of 5,12-naphthacenequinone. 1. Synthesis of heterocyclic analogs starting from 2,3-diaminoquinizarine // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2005. – V. 41. – № 7. – P. 914–920.
277. Chen W., Zhang Y., Zhang L., Wang M., Wang L. A highly efficient TBAF-promoted intramolecular cyclization of gem-dibromoolefins for the synthesis of 2-bromobenzofurans (thiophenes) // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – № 37. – P. 10476–10478.
278. Al-Jumaili M.A., Abid M.A. A review: Methodologies for the synthesis of anthra[2,3-b]thiophene and naphtho[2,3-b:6,7-b']dithiophene fragments for organic semiconductor materials // *Tetrahedron Lett.* – 2022. – V. 113. – 154258.
279. Azaid A., Abram T., Kacimi R., Sbai A., Iakhlifi T., Bouachrine M. Organic materials based with D- π -A structure based on thiophene and anthracene for application in dye-sensitized solar cells // *Materials Today: Proceed.* – 2021. – V. 45. – P. 7363–7369.
280. Sinkevich Yu.B., Shchekotikhin A.E., Luzikov Yu.N., Buyanov V.N., Kovalenko L.V. Synthesis of thiopheno-quinizarine derivatives // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2007. – V. 43. – P. 1252–1259.
281. Dalcanale E., Montanari F. Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – P. 567.
282. Lee G.A., Freedman H.H. Phase transfer catalyzed oxidations of alcohols and amines by aqueous hypochlorite // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – V. 17. – P. 1641–1644.
283. Stevens R.V., Chapman K.T., Stubbs C.A., Tam W.W., Albizati K.F. Further studies on the utility of sodium hypochlorite in organic synthesis. Selective oxidation of diols and direct conversion of aldehydes to esters // *Tetrahedron Lett.* – 1982. – V. 23. – P. 4647–4650.
284. Dodd R.H., Le Hyaric M. The oxidation of aromatic aldehydes to carboxylic acids using hydrogen peroxide in formic acid // *Synthesis.* – 1993. – № 3. – P. 295–297.
285. Webb K.S., Ruskay S.J. Oxidation of aldehydes with Oxone in aqueous acetone // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – P. 401–410.
286. Brown H.C., Imai T., Desai M.C., Singaram B. Chiral synthesis via organoboranes. 3. Conversion of boronic esters of essentially 100% optical purity to aldehydes, acids, and homologated alcohols of very high enantiomeric purities // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – V.

107. – P. 4980–4983.
287. Palou J. Oxidation of some organic compounds by aqueous bromine solutions // *Chem. Soc. Rev.* – 1994. – V. 23. – P. 357–361.
288. Rogers M.E., Averill B.A. Symmetrically trisubstituted triptycenes // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – P. 3308–3314.
289. Wen Q., Jin J., Zhang L., Luo Y., Lu P., Wang Y. Copper-mediated cyanation reactions // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 1271–1280.
290. Jahng Y., Karim M. Synthesis of 5-azapentacene by Friedländer reaction and its properties // *Tetrahedron.* – 2016. – V. 72. – № 1. – P. 199–204.
291. Desai N.B., Ramanathan V., Venkataraman K. J. // *Sci. Ind. Res. India.* – 1956. – V. 15B. – P. 279–285.
292. Shvartsberg M.S., Piskunov A.V., Mzhel'skaya M.A., Moroz A.A. The cyclization of vicinal 1-amino-2-acylvinylylated derivatives of aromatic amines // *Russ. Chem. Bull.* – 1993. – V. 42. – № 8. – P. 629.
293. Chauhan S.M.S., Gupta M., Nizar P.N.H. Synthesis of 2- and 4-substituted 5, 12-dihydroxy-6,11-dioxo-1-azanaphthacenes from 2-aminoquinizarine // *J. Heterocycl. Chem.* – 1991. – V. 28. – № 4. – P. 1161–1162.
294. Kulkarni T., Mitscher L.A., Shen L.L., Telikepalli H., Wei D. Topoisomerase II inhibitors. Synthetic hybridization of 4-quinolones and anthracyclines // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 1997. – V. 7. – № 9. – P. 1097–1100.
295. Hu W., Yang W., Yan T., Cai M. An efficient heterogeneous gold (I)-catalyzed intermolecular cycloaddition of 2-aminoaryl carbonyls and internal alkynes leading to polyfunctionalized quinolines // *Synth. Commun.* – 2019. – V. 49. – № 6. – P. 799–813.
296. Zhang X., Ma X., Qiu W., Evans J., Zhang, W. Cascade Knoevenagel and aza-Wittig reactions for the synthesis of substituted quinolines and quinolin-4-ols // *Green chem.* – 2019. – V. 21. – № 2. – P. 349–354.
297. Kaur M., Pramanik S., Kumar M., Bhalla V. Polythiophene-encapsulated bimetallic Au-Fe₃O₄ nano-hybrid materials: a potential tandem photocatalytic system for nondirected C (sp²)-H activation for the synthesis of quinoline carboxylates // *ACS Catal.* – 2017. – V. 7. – № 3. – P. 2007–2021.

298. Chen X., Han J., Zhu Y., Yuan C., Zhang J., Zhao Y. Transformation of masked benzyl alcohols to o-aminobenzaldehydes through C–H activation: a facile approach to quinazolines. // *Chem. Commun.* – 2016. – V. 52. – № 67. – P. 10241–10244.
299. Gisbert P., Albert-Soriano M., Pastor I.M. Effective and sustainable access to quinolines and acridines: a heterogeneous imidazolium salt mediates C–C and C–N bond formation // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – № 30. – P. 4928–4940.
300. Garrison A.T., Abouelhasan Y., Yang H., Yousaf H.H., Nguyen T.J., Huigens III R.W. Microwave-enhanced Friedländer synthesis for the rapid assembly of halogenated quinolines with antibacterial and biofilm eradication activities against drug resistant and tolerant bacteria // *Med. Chem. Comm.* – 2017. – V. 8. – № 4. – P. 720–724.
301. Bregman H., Simard J.R., Andrews K.L., Ayube S., Chen H., Gunaydin H., Guzman-Perez A., Hu J., Huang L., Huang X., Krolikowski P.H. The discovery and hit-to-lead optimization of tricyclic sulfonamides as potent and efficacious potentiators of glycine receptors // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – № 3. – P. 1105–1125.
302. Wang K., Herdtweck E., Dömling A. Cyanoacetamides (IV): versatile one-pot route to 2-quinoline-3-carboxamides // *ACS Comb. Sci.* – 2012. – V. 14. – № 5. – P. 316–322.
303. Zaytsev S.V., Villemson E.V., Ivanov K.L., Budynina E.M., Melnikov M.Y. Synthesis of functionalized quinolines from 4-(o-nitroaryl)-substituted 3-acyl-4, 5-dihydrofurans: reductive cyclization and C=C bond cleavage // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – № 19. – P. 2814–2823.
304. Liu Y., Liang Y., Jiang J., Qin Q., Wang L., Liu X. Design, synthesis and biological evaluation of 1,4-dihydroxyanthraquinone derivatives as anticancer agents // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2019. – V. 29. – № 9. – P. 1120–1126.
305. Godha A.K., Thiruvengadam J., Abhilash V., Balgi P., Narayanareddy A.V., Vignesh K., Gadakh A.V., Sathiyarayanan A.M., Ganesh S. Environmentally benign nucleophilic substitution reaction of arylalkyl halides in water using CTAB as the inverse phase transfer catalyst // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – № 40. – P. 16041–16045.
306. Khoumeri O., Terme T., Vanelle P. Original and efficient synthesis of substituted 3, 4-Dihydronaphtho[2,3-g]quinoline-2,6,11(1*H*)-triones // *Synth.* – 2009. – V. 2009. – № 21. – P. 3677–3683.
307. Godha A.K., Thiruvengadam J., Abhilash V., Balgi P., Narayanareddy A.V., Vignesh K., Gadakh A.V., Sathiyarayanan A.M., Ganesh S. Environmentally benign nucleophilic substitution reaction of arylalkyl halides in water using CTAB as the inverse phase transfer catalyst // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – № 40. – P. 16041–16045.

308. Van den Eynde J.J., Delfosse F., Mayence A., Van Haverbeke Y. Old reagents, new results: aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines with manganese dioxide and 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone // *Tetrahedron*. – 1995. – V. 51. – P. 6511–6516.
309. Jiang W., Wang Y., Niu P., Quan Z., Su Y., Huo C. Double-oxidative dehydrogenative (DOD)[4+2]-cyclization/oxidative aromatization tandem reaction of glycine derivatives with ethylbenzenes // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – № 15. – P. 4649–4653.
310. Kawashita Y., Hayashi M. Synthesis of heteroaromatic compounds by oxidative aromatization using an activated carbon/molecular oxygen system // *Molecules*. – 2009. – V. 14. – № 8. – P. 3073–3093.
311. Golovko T.V., Soloveva N.P., Anisimova O.S., Granik V.G. Synthesis and study of lactim ethers of 3,4-dihydrocarbostyryl and 2, 3, 4, 5-tetrahydrobenz[b]azepin-2-one // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2003. – V. 39. – P. 344.
312. Volle J.N., Mävers U., Schlosser M. The tautomeric persistence of electronically and sterically biased 2-quinolinones // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 14. – P. 2430–2438.
313. Nimlos M.R., Kelley D.F., Bernstein E.R. Spectroscopy and structure of 2-hydroxyquinoline // *J. Phys. Chem.* – 1987. – V. 91. – № 27. – P. 6610–6614.
314. Elias R., Benhamou R. I., Jaber Q. Z., Dorot O., Zada S. L., Oved K., Pichinuk E., Fridman M. Antifungal activity, mode of action variability, and subcellular distribution of coumarin-based antifungal azoles // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 179. – P. 779–790.
315. Kumar G., Sathe, A., Krishna V. S., Sriram D., Jachak S. M. Synthesis and biological evaluation of dihydroquinoline carboxamide derivatives as anti-tubercular agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 157. – P. 1–13.
316. Leach C.A., Brown T.H., Ife R.J., Keeling D.J., Laing S.M., Parsons M.E., Price C.A., Wiggall K.J. Reversible inhibitors of the gastric (H⁺/K⁺)-ATPase. 2. 1-Arylpyrrolo[3, 2-c]quinolines: effect of the 4-substituent // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. – № 210. – P. 1845–1852.
317. Srivastava A., Singh R.M. Vilsmeier-Haack reagent: a facile synthesis of 2-chloro-3-formylquinolines from N-arylacetamides and transformation into different functionalities // *Indian J. Chem. B.* – 2005. – V. 44. – P. 1868–1875.
318. Suzuki M., Iwasaki H., Fujikawa Y., Kitahara M., Sakashita M., Sakoda R. Synthesis and biological evaluations of quinoline-based HMG-CoA reductase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – V. 9. – P. 2727–2743.

319. Albert A., Phillips J. N. Ionization constants of heterocyclic substances. Part II. Hydroxy-derivatives of nitrogenous six-membered ring-compounds // *J. Chem. Soc.* – 1956. – P. 1294–1304.
320. Zheng X.A., Huang H.S., Kong R., Chen W.J., Gong S.S., Sun Q. An efficient PyAOP-based C4-amination method for direct access of oxidized 5MedC derivatives // *Tetrahedron.* – 2018. – V. 74. – № 49. – P. 7095–7101.
321. Akula H.K., Kokatla H., Andrei G., Snoeck R., Schols D., Balzarini J., Yang L., Lakshman M.K. Facile functionalization at the C4 position of pyrimidine nucleosides via amide group activation with (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP) and biological evaluations of the products // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – № 5. – P. 1130–1139.
322. Khandaker T.A., Hess J.D., Aguilera R., Andrei G., Snoeck R., Schols D., Pradhan P., Lakshman M.K. Synthesis and evaluations of “1,4-triazolyl combretacoumarins” and desmethoxy analogs // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 33. – P. 5610–5623.
323. Lakshman M.K., Frank J. A simple method for C-6 modification of guanine nucleosides // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V. 7. – P. 2933–2940.
324. Vekariya R.H., Patel H.D. Recent advances in the synthesis of coumarin derivatives via Knoevenagel condensation: a review // *Synth. Commun. Rev.* – 2014. – V. 44. – P. 2756–2788.
325. Tolosa L., Donato M.T., Gómez-Lechón M.J. (Vinken M., Rogiers V. editors) General cytotoxicity assessment by means of the MTT assay // *Protocols in In Vitro Hepatocyte Research. Methods in Molecular Biology.* Humana Press, New York, NY. – 2015. – V. 1250. – P. 333–348.
326. Bukowski K., Kciuk M., Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. – 3233.
327. Bunz F., Dutriaux A., Lengauer C., Waldman T., Zhou S., Brown J.P., Sedivy J.M., Kinzler K.W., Vogelstein B. Requirement for p53 and p21 to sustain G2 arrest after DNA damage // *Science.* – 1998. – V. 282. – P. 1497–1501.
328. Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N., Kotova Ya.N., Andreev Ya.A., Solomka V.S., Scherbak N.P. Changes in expression of genes encoding antioxidant enzymes, heme oxygenase-1, Bcl-2, and Bcl-xl and in level of reactive oxygen species in tumor cells resistant to doxorubicin // *Biochemistry (Mosc.)*. – 2006. – V. 71. – P. 1200–1206.

329. Preobrazhenskaya M.N., Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Huang K.-F., Huang H.-S. Second generation drugs-derivatives of natural antitumor anthracycline antibiotics daunorubicin, doxorubicin and carminomycin // *J. Med. Sci.* – 2006. – V. 26. – P. 119–128.
330. Lampidis T.J., Kolonias D., Podona T., Israel M., Safa A.R., Lothstein L., Savaraj N., Tapiero H., Priebe W. Circumvention of P-gp MDR as a function of anthracycline lipophilicity and charge // *Biochemistry.* – 1997. – V. 36. – P. 2679–2685.
331. Vranka C., Nics L., Wagner K.H., Hacker M., Wadsak W., Mitterhauser M. LogP, a yesterday's value? // *Nucl. Med. Biol.* – 2017. – V. 50 – P. 1–10.
332. Lavrenov S.N., Isakova E.B., Panov A.A., Simonov A.Y., Tatarskiy V.V., Trenin A.S. N-(Hydroxyalkyl)derivatives of tris(1H-indol-3-yl)methyl salts as promising antibacterial agents: synthesis and biological evaluation // *Pharmaceuticals.* – 2020. – V. 13. – 469.
333. Mechetner E.B., Schott B., Morse B.S., Stein W.D., Druley T., Davis K.A., Tsuruo T., Roninson I.B. P-glycoprotein function involves conformational transitions detectable by differential immunoreactivity // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1997. – V. 94 – № 24. – P. 12908–12913.
334. Nosol K., Romane K., Irobalieva R.N., Alam A., Kowal J., Fujita N., Locher K.P. Cryo-EM structures reveal distinct mechanisms of inhibition of the human multidrug transporter ABCB1 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2020. – V. 117. – P. 26245–26253.
335. Laiolo J., Lanza P.A., Parravicini O., Barbieri C., Insuasty D., Cobo J., Vera D.M.A., Enriz R.D., Carpinella M.C. Structure activity relationships and the binding mode of quinolinone-pyrimidine hybrids as reversal agents of multidrug resistance mediated by P-gp // *Sci. Rep.* – 2021. – V. 11. – 16856.
336. Carneiro B.A., El-Deiry W.S. Targeting apoptosis in cancer therapy // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2020. – V. 17. – P. 395–417.
337. Liu R., Wang H.L., Deng M.J., Wen X.J., Mo Y.Y., Chen F.M., Zou C.L., Duan W.F., Li L., Nie X. Melatonin inhibits reactive oxygen species-driven proliferation, epithelial-mesenchymal transition, and vasculogenic mimicry in oral cancer // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – V. 2018. – 3510970.
338. Du R., Huang C., Liu K., Li X., Dong Z. Targeting AURKA in cancer: molecular mechanisms and opportunities for cancer therapy // *Mol. Cancer.* – 2021. – V. 20. – 15.

339. Трещалина Е.М. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: изд. Гриф о К. – 2012. – гл. 39. – С. 642.
340. Hafezi S., Saber-Ayad M., Abdel-Rahman W.M. Highlights on the role of KRAS mutations in reshaping the microenvironment of pancreatic adenocarcinoma // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – 10219.
341. Renčiuk D., Zhou J., Beaurepaire L., Guédin A., Bourdoncle A., Mergny J.-L. A FRET-based screening assay for nucleic acid ligands // *Methods.* – 2012. – V. 57. – P. 122–128.
342. Rapozzi V., Zorzet S., Zacchigna M., Della Pietra E., Cogoi S., Xodo L.E. Anticancer activity of cationic porphyrins in melanoma tumour-bearing mice and mechanistic in vitro studies // *Mol. Cancer.* – 2014. – V. 13. – P. 75.
343. Yu Q., Liu Y., Wang C., Sun D., Yang X., Liu Y., Liu J. Chiral ruthenium(II) polypyridyl complexes: stabilization of G-quadruplex DNA, inhibition of telomerase activity and cellular uptake // *Plos One.* – 2012. – V. 7. – e50902.
344. Ma D.-L., Zhang Z., Wang M., Lu L., Zhong H.-J., Leung C.-H. Recent developments in G-quadruplex probes // *Chem. Biol.* – 2015. – V. 22. – P. 812–828.
345. Morré D.J. (Asard H., Bérczi A., Caubergs R. editors) NADH oxidase: A multifunctional ectoprotein of the eukaryotic cell surface // *Plasma membrane Redox systems and their role in biological stress and disease.* Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, the Netherlands. – 1998. – P. 121–156.
346. Chang C.-F., Islam A., Liu P.-F., Zhan J.-H., Chueh P.J. Capsaicin acts through tNOX (ENOX2) to induce autophagic apoptosis in p53-mutated HSC-3 cells but autophagy in p53-functional SAS oral cancer cells // *Am. J. Cancer Res.* – 2020. – V. 10. – P. 3230–3247.
347. Davies S.L., Bozzo J. Spotlight on tNOX: a tumor-selective target for cancer therapies // *Drug News Perspect.* – 2006. – V. 17. – P. 223–225.
348. Yousafzai N.A., Jin H., Ullah M., Wang X. Recent advances of SIRT1 and implications in chemotherapeutics resistance in cancer // *Am. J. Cancer Res.* – 2021. – V. 11. – P. 5233–5248.
349. Li L., Wang L., Li L., Wang Z., Ho Y., McDonald T., Holyoake T.L., Chen W.Y., Bhatia R. Activation of p53 by SIRT1 inhibition enhances elimination of CML leukemia stem cells in combination with Imatinib // *Cancer Cell.* – 2012. – V. 21. – P. 266–281.

350. Lin X.L., Li K., Yang Z., Chen B., Zhang T. Dulcitol suppresses proliferation and migration of hepatocellular carcinoma via regulating SIRT1/p53 pathway // *Phytomedicine*. – 2020. – V. 66. – 153112.
351. Kim S., Matsuoka M., Kubo Y., Yodoshi T., Kitao T. Novel syntheses of anthraquinonoid near-infrared absorbing dyes // *Dyes Pigments*. – 1986. – V. 7. – P. 93–102.
352. Shchekotikhin A.E., Baberkina E.P., Turchin K.F., Buyanov V.N., Suvorov N.N. Naphthoindoles. 9. Synthesis of N-derivatives of 4,11-dimethoxynaphtho [2,3-f]indole-5,10-dione // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2000. – V. 36. – P. 1284–1288.
353. Shchekotikhin A.E., Silaev D.A., Baberkina E.P., Makarov I.G., Buyanov V.N., Suvorov N.N. Naphthoindazoles. Synthesis of 4,11-dimethoxynaphtho[2,3-f]indazole-5,10-dione // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2002. – V. 38. – P. 543–546.
354. Mondal S., Mohamed R.K., Manoharan M., Phan H., Alabugin I.V. Drawing from a pool of radicals for the design of selective enyne cyclizations // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – № 22. – P. 5650–5653.
355. Hong B.-C., Lin C.-W., Liao W.-K., Lee G.-H. Sequential asymmetric catalysis in Michael–Michael–Michael–Aldol reactions: merging organocatalysis with photoredox catalysis in a one-pot enantioselective synthesis of highly functionalized decalines bearing a quaternary carbon stereocenter // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – № 24. – P. 6258–6261
356. Tikhomirov A.S., Lin C.-Y., Volodina Y.L., Dezhenkova L.G., Tatarskiy V.V., Schols D., Shtil A.A., Kaur P., Chueh P.J., Shchekotikhin A.E. New antitumor anthra[2,3-b]furan-3-carboxamides: synthesis and structure-activity relationship // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 148. – P. 128-139.
357. Tikhomirov A.S., Tsvetkov V.B., Volodina Y.L., Litvinova V.A., Andreeva D.V., Dezhenkova L.G., Kaluzhny D.N., Treshalin I.D., Shtil A.A., Shchekotikhin A.E. Heterocyclic ring expansion yields anthraquinone derivatives potent against multidrug resistant tumor cells // *Bioorg. Chem.* – 2022. – V. 127. – 105925.
358. Singh M., Haque Md.A., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Das U., Kaur P. Computational and biophysical characterization of heterocyclic derivatives of anthraquinone against human aurora kinase A // *ACS Omega*. – 2022. – V. 7. – P. 39603–39618.
359. Singh M., Malhotra L., Haque M.A., Kumar M., Tikhomirov A., Litvinova V., Korolev A.M., Ethayathulla A.S., Das U., Shchekotikhin A.E., Kaur P. Heteroarene-fused

anthraquinone derivatives as potential modulators for human aurora kinase B // *Biochimie.* – 2021. – V. 182. – P. 152–165.

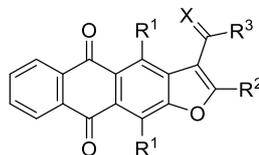
360. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Lee Y.H., Chen Y.A., Yeh C.A., Tatarskiy V.V., Dezhenkova L.G., Glazunova V.A., Balzarini J., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N., Chueh P.J. Synthesis and characterization of 4,11-diaminoanthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones: tumor cell apoptosis through tNOX-modulated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

361. Miglietta G., Cogoi S., Marinello J., Capranico G., Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A., Xodo L.E. RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (KRAS) oncogene as targets for small molecules inhibiting translation // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – P. 9448–9461.

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

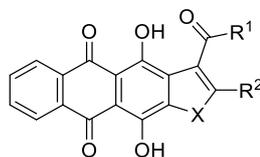
ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Таблица 1 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов и препаратов сравнения **Dox** и ЛХТА-2034 в отношении опухолевых клеток.



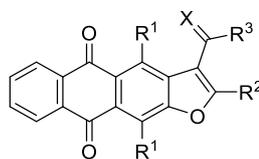
№	R ¹	R ²	R ³	X	Линия клеток		
					L1210	CEM	HeLa
67	OH	H		O	2.5 ± 1.2	4.0 ± 0.0	3.3 ± 0.0
68	OH	H		O	0.7 ± 0.0	1.3 ± 0.2	1.0 ± 0.0
69	OH	H		O	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	2.0 ± 1.4
70	OH	H		O	2.0 ± 0.6	4.0 ± 0.2	2.3 ± 2.0
71	OH	H		O	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.3
72	OH	H		O	2.4 ± 0.6	4.0 ± 0.3	4.2 ± 0.8
73	OH	H		O	0.9 ± 0.4	0.8 ± 0.2	1.1 ± 0.4
74	OH	H		O	3.5 ± 0.3	4.6 ± 0.3	5.0 ± 0.9
75	OH	H		O	2.0 ± 1.2	3.2 ± 0.6	2.2 ± 1.7
86	OH	CF ₃		O	1.7 ± 0.2	4.0 ± 0.3	4.4 ± 0.9
88	OMe	Me		O	20.0 ± 3.1	23.2 ± 2.4	27.9 ± 2.0
89	Cl	Me		O	1.5 ± 0.8	3.5 ± 1.1	5.0 ± 1.0
91	NH ₂	Me		O	3.1 ± 0.3	4.0 ± 0.4	3.7 ± 0.6
92	OH	Me		H ₂	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.8	2.8 ± 2.5
93	OH	Me		H ₂	4.4 ± 0.1	3.9 ± 0.7	2.3 ± 1.8
ЛХТА-2034	OH	Me		O	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Dox					0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0

Таблица 2 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамидов и антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоксамидов и препаратов сравнения **Dox** и ЛХТА-2034 в отношении опухолевых клеток.



№	R ¹	R ² , X	Линия клеток					
			Сапан-1	НСТ116	NCI-H460	HL60	K562	hTERT RPE-1
161		R ¹ =Me X=NH	0.5 ± 0.1	1.5 ± 0.2	0.5 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.3 ± 0.1	15.9 ± 2.7
201		R ¹ =H X=S	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	4.1 ± 0.4	1.2 ± 0.2	12.6 ± 2.4
162		R ¹ =Me X=NH	0.5 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	15.9 ± 0.8
202		R ¹ =H X=S	2.1 ± 0.4	1.8 ± 0.2	2.1 ± 0.2	5.5 ± 0.4	1.6 ± 0.2	12.9 ± 1.2
163		R ¹ =Me X=NH	1.0 ± 0.2	1.8 ± 0.2	5.3 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.7 ± 0.1	17.1 ± 3.1
203		R ¹ =H X=S	2.8 ± 0.2	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.3	3.9 ± 0.8	0.7 ± 0.1	14.9 ± 0.9
164		R ¹ =Me X=NH	1.0 ± 0.2	2.3 ± 0.3	4.4 ± 0.4	1.0 ± 0.1	0.8 ± 0.2	14.7 ± 1.7
204		R ¹ =H X=S	2.2 ± 0.7	0.8 ± 0.1	2.0 ± 0.8	4.6 ± 0.6	0.5 ± 0.1	15.5 ± 2.8
165		R ¹ =Me X=NH	1.1 ± 0.2	2.0 ± 0.2	2.6 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1	16.5 ± 1.5
205		R ¹ =H X=S	1.1 ± 0.4	0.8 ± 0.1	4.3 ± 1.3	3.0 ± 0.1	1.3 ± 0.2	7.9 ± 0.4
166		R ¹ =Me X=NH	0.4 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.2	1.8 ± 0.1	3.2 ± 0.2	12.5 ± 0.6
206		R ¹ =H X=S	1.2 ± 0.3	3.2 ± 1.2	2.7 ± 0.4	2.6 ± 0.3	6.8 ± 0.1	6.8 ± 1.2
167		R ¹ =Me X=NH	1.7 ± 0.4	1.4 ± 0.2	2.9 ± 0.1	0.8 ± 0.2	2.3 ± 0.1	14.2 ± 2.9
207		R ¹ =H X=S	0.3 ± 0.1	1.9 ± 0.4	1.7 ± 0.3	0.9 ± 0.1	2.0 ± 0.3	15.7 ± 1.4
168		R ¹ =Me X=NH	0.3 ± 0.1	1.5 ± 0.2	1.1 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.4 ± 0.1	11.8 ± 1.3
208		R ¹ =H X=S	1.2 ± 0.2	1.7 ± 0.4	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.4	1.5 ± 0.2	5.8 ± 0.5
169		R ¹ =Me X=NH	8.7 ± 0.1	4.8 ± 0.7	11.4 ± 1.2	3.1 ± 0.5	10.1 ± 0.5	>20
209		R ¹ =H X=S	2.6 ± 0.2	22 ± 1.5	12.7 ± 0.1	4.7 ± 0.7	9.1 ± 1.8	9.1 ± 1.7
ЛХТА-2034		R ¹ =H X=O	0.3 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.9 ± 0.1	11.1 ± 1.2
Dox			1.7 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.0	1.0 ± 0.2

Таблица 3 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов и препаратов сравнения **Dox** и ЛХТА-2034 в отношении линий опухолевых клеток НСТ116, К562 и их резистентных сублиний.

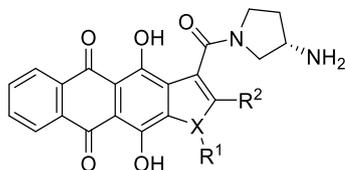


№	R ¹	R ²	R ³	X	Линия клеток					
					НСТ116	НСТ116p53KO	RI ^a	К562	К562/4	RI ^b
67	ОН	Н		О	5.0 ± 0.4	5.1 ± 0.3	1.0	2.3 ± 0.5	3.7 ± 0.8	1.6
68	ОН	Н		О	2.8 ± 1.1	3.4 ± 0.7	1.2	1.1 ± 0.2	1.5 ± 0.4	1.3
69	ОН	Н		О	0.8 ± 0.1	1.0 ± 0.1	1.3	0.9 ± 0.1	4.5 ± 1.3	5.0
70	ОН	Н		О	3.0 ± 1.3	2.5 ± 0.5	0.8	1.3 ± 0.5	2.6 ± 0.7	2.0
71	ОН	Н		О	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.2	1.3	0.6 ± 0.1	1.2 ± 0.4	2.1
72	ОН	Н		О	6.0 ± 1.4	10.0 ± 2.1	1.7	2.3 ± 0.4	9.6 ± 1.6	4.2
73	ОН	Н		О	4.2 ± 0.6	4.0 ± 0.3	1.0	1.1 ± 0.1	2.5 ± 0.5	2.3
74	ОН	Н		О	5.9 ± 0.7	5.8 ± 2.1	1.0	2.9 ± 0.6	5.3 ± 0.5	1.9
75	ОН	Н		О	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.1	1.0	1.1 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.4
86	ОН	CF ₃		О	5.3 ± 1.1	4.6 ± 1.6	0.9	3.6 ± 0.8	2.2 ± 0.2	0.6
88	ОМе	Ме		О	41.0 ± 5.4	50.0 ± 1.0	1.2	28.6 ± 5.1	38.7 ± 7.7	1.4
89	Cl	Ме		О	4.5 ± 1.0	4.0 ± 0.4	0.9	3.8 ± 0.6	5.3 ± 0.6	1.4
91	NH ₂	Ме		О	7.6 ± 2.1	5.4 ± 1.4	0.7	9.2 ± 2.5	8.3 ± 1.4	0.9
92	ОН	Ме		H ₂	2.2 ± 0.7	2.2 ± 0.5	1.0	1.2 ± 0.4	1.9 ± 0.5	1.6
93	ОН	Ме		H ₂	3.2 ± 0.3	2.4 ± 0.4	0.8	1.3 ± 0.1	1.8 ± 0.5	1.4
ЛХТА-2034	ОН	Ме		О	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.1	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.5
Dox					0.1 ± 0.0	0.5 ± 0.1	5.0	0.1 ± 0.0	9.8 ± 0.9	81.3

^aRI, индекс резистентности = IC₅₀(К562/4) / IC₅₀(К562);

^bRI, индекс резистентности = IC₅₀(НСТ116) / IC₅₀(НСТ116p53KO).

Таблица 4 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) *N*-алкилированных нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамидов и препарата сравнения **Dox** в отношении линий НСТ116, К562 и их резистентных сублиний.

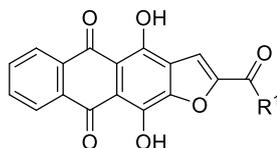


№	X-R ¹	R ²	Линия клеток					
			К562	К562/4	RI ^a	НСТ116	НСТ116p53КО	RI ^b
162	NH	Me	0.8 ± 0.1	50.0 ± 7.0	26.5	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.9
171	NMe		1.3 ± 0.1	25.0 ± 3.0	19.2	1.8 ± 0.3	3.2 ± 0.4	1.8
172	NEt		1.7 ± 0.2	28.0 ± 3.9	16.5	2.3 ± 0.4	2.5 ± 0.3	1.1
173	NPr ⁿ		1.2 ± 0.2	7.0 ± 1.1	5.8	2.2 ± 0.3	2.0 ± 0.2	0.9
174	NBn		0.7 ± 0.1	5.5 ± 0.7	7.9	1.8 ± 0.3	1.8 ± 0.2	1.0
175	NCH ₂ CO ₂ H		8.8 ± 1.2	> 50.0	5.7	17.0 ± 2.4	17.0 ± 2.0	1.0
176	NCH ₂ COCH ₃		3.0 ± 0.5	32.0 ± 3.5	10.7	6.3 ± 0.9	5.8 ± 0.9	0.9
68	O	H	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.5	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.1
202	S		1.6 ± 0.2	4.3 ± 0.7	2.7	1.8 ± 0.2	2.2 ± 0.3	1.2
Dox			0.1 ± 0.0	3.5 ± 0.5	35.0	0.2 ± 0.9	0.7 ± 0.9	3.0

^aRI, индекс резистентности = IC₅₀(К562/4) / IC₅₀(К562);

^bRI, индекс резистентности = IC₅₀(НСТ116) / IC₅₀(НСТ116p53ko).

Таблица 5 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов и препаратов сравнения **Dox** и ЛХТА-2034 в отношении опухолевых клеток.



№	R ¹	Линия клеток					
		K562	K562/4	RI ^a	HCT116	HCT116p53KO	RI ^b
76		0.9 ± 0.1 ^c	1.0 ± 0.2	1.1	>50.0	>50.0	-
77		0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	1.2	>50.0	>50.0	-
78		0.5 ± 0.1	1.5 ± 0.2	3.0	1.8 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.7
79		0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	1.0	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.8
80		0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.1	1.0	3.8 ± 0.5	2.4 ± 0.3	0.6
81		0.8 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.3	1.6 ± 0.2	1.8 ± 0.3	1.1
82		1.2 ± 0.2	2.0 ± 0.3	1.7	2.8 ± 0.3	3.2 ± 0.5	1.1
83		15.0 ± 3.0	4.5 ± 0.6	0.3	>50.0	>50.0	-
84		1.5 ± 0.2	6.5 ± 0.9	4.3	3.3 ± 0.4	3.2 ± 0.5	1.0
85		1.6 ± 0.2	1.2 ± 0.1	0.8	4.3 ± 0.5	3.2 ± 0.4	0.7
ЛХТА-2034		1.1 ± 0.2	2.3 ± 0.3	2.1	3.8 ± 0.5	4.4 ± 0.4	1.2
Dox		0.1 ± 0.0	13.5 ± 2.5	135.0	0.1 ± 0.0	0.6 ± 0.1	6.0

^aRI, индекс резистентности = IC₅₀(K562/4) / IC₅₀(K562);

^bRI, индекс резистентности = IC₅₀(HCT116) / IC₅₀(HCT116p53ko).

Таблица 6 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **76** и **77**, антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамиды **68** и препарата сравнения **Dox** в отношении панели опухолевых и неопухолевых клеток.

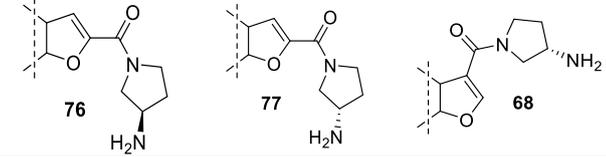
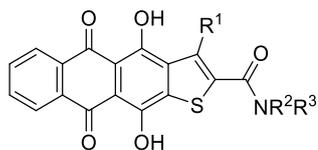
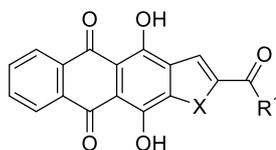
Линия клеток	Источник клеток				Dox
		IC ₅₀			
HeLa	аденокарцинома шейки матки	>50.0 ^b	>50.0	1.0 ± 0.1	0.2 ± 0.0
HCT116	карцинома кишки	>50.0	>50.0	3.8 ± 0.5	0.1 ± 0.0
HCT116p53KO	карцинома кишки (с делецией гена p53)	>50.0	>50.0	4.4 ± 0.6	0.6 ± 0.1
B16	меланома мыши	>50.0	>50.0	3.4 ± 0.4	0.2 ± 0.0
C6	глиома крысы	>50.0	>50.0	1.7 ± 0.4	0.1 ± 0.0
A172	глиобластома	>50.0	>50.0	5.3 ± 0.5	0.2 ± 0.0
MCF7	аденокарцинома молочной железы	>50.0	>50.0	9.2 ± 1.2	0.1 ± 0.0
MCF7Dox	аденокарцинома молочной железы, устойчивая к Dox	>50.0	>50.0	7.9 ± 1.0	3.8 ± 0.7
HL60	промиелоцитарная лейкемия	0.7 ± 0.1	1.2 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0
H929	В-клеточная миелома	4.0 ± 0.5	4.6 ± 0.6	2.6 ± 0.3	0.2 ± 0.0
Jurkat	Т-клеточная лейкемия	3.8 ± 0.4	4.3 ± 0.6	1.4 ± 0.3	0.1 ± 0.0
U937	гистиоцитарная лимфома	1.5 ± 0.2	2.2 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.1 ± 0.0
K562	Хронический миелогенная лейкемия	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.2	0.1 ± 0.0
K562/4	Хронический миелогенная лейкемия, устойчивая к Dox (гиперэкспрессия Pgp)	1.0 ± 0.2	0.6 ± 0.1	2.3 ± 0.4	13.5 ± 2.5
Фибробласты	нормальные клеки кожи, иммортализованные	>50.0	>50.0	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.0
Лимфоциты	кровь донора	>50.0	>50.0	15.0 ± 2.1	9.0 ± 1.8

Таблица 7 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов и препарата сравнения **Dox** в отношении опухолевых клеток.



№	NR ² R ³	R ¹	Линия клеток				
			Саран-1	NCI-H460	DND-41	HL60	
210		H	1.5 ± 0.3	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.0	1.1 ± 0.2	
211		Me	2.0 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.3	1.8 ± 0.5	
212		H	0.7 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	
213		Me	2.2 ± 0.4	5.0 ± 1.0	1.6 ± 0.3	0.2 ± 0.0	
214		H	6.3 ± 1.3	3.4 ± 0.5	1.0 ± 0.2	2.9 ± 0.3	
215			5.8 ± 0.6	2.9 ± 4.1	1.3 ± 0.1	2.7 ± 0.3	
216			1.2 ± 0.3	0.4 ± 0.0	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.1	
217			2.3 ± 0.4	1.4 ± 0.2	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.1	
218			0.6 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.6 ± 0.4	3.2 ± 0.2	
219			>20	16.1 ± 2.1	10.9 ± 1.5	>20	
220			4.6 ± 0.7	>20	2.4	7.3	
221			>20	8.3 ± 2.2	3.7 ± 0.3	>20	
222			16.8 ± 2.5	8.3 ± 1.9	3.1 ± 0.5	14.1 ± 1.1	
202			2.1 ± 0.4	2.1 ± 0.2	2.6 ± 0.5	5.5 ± 0.4	
77			>20	>20	1.5 ± 0.2	0.7 ± 0.1	
Dox			1.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.2 ± 0.0	

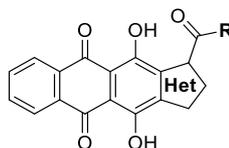
Таблица 8 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамидов и препарата сравнения **Dox** в отношении линий опухолевых клеток Саран-1, NCI-H460, DND-41, HL60.



№	R ¹	X	Линия клеток				
			A549	ПФЧ	K562	K562/4	RI ^a
177		NH	7.7 ± 1.1	4.2 ± 0.5	0.5 ± 0.1	1.2 ± 0.2	2.4
178			4.3 ± 0.6	4.3 ± 0.6	1.3 ± 0.2	1.2 ± 0.2	0.9
179			4.3 ± 0.5	5.5 ± 0.8	3.5 ± 0.5	43.0 ± 6.0	12.3
180			4.0 ± 0.5	5.0 ± 0.7	2.3 ± 0.3	47.0 ± 5.6	20.4
181			1.2 ± 0.2	1.8 ± 0.3	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.8
182			9.0 ± 1.3	4.4 ± 0.7	1.2 ± 0.2	2.3 ± 0.3	1.9
183			4.2 ± 0.5	2.6 ± 0.3	1.8 ± 0.3	41.0 ± 5.3	22.8
77		O	> 50.0	> 50.0	1.6 ± 0.2	1.7 ± 0.2	1.1
212		S	2.0 ± 0.3	1.8 ± 0.3	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	1.2
162			1.9 ± 0.3	5.0 ± 0.7	0.4 ± 0.1	50.0 ± 7.0	125
Dox			0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	14.0 ± 1.7	140

^aRI, индекс резистентности = IC₅₀(K562/4) / IC₅₀(K562)

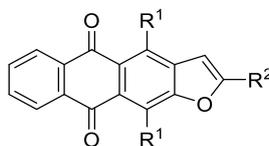
Таблица 9 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) амидов гетероциклических производных антрахинона и препарата сравнения Dox в отношении опухолевых клеток и фибробластов человека.



№	Het	R	Линия клеток					
			MCF-7	HCT116	K562	K562/4	RI ^b	Фибробласты
266			2.7 ± 0.2	2.4 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.4 ± 0.2	1.3	4.3 ± 0.6
267			2.3 ± 0.3	2.5 ± 0.3	0.5 ± 0.1	1.0 ± 0.1	2.0	4.7 ± 0.3
268			10.2 ± 1.0	13.0 ± 1.6	10.8 ± 1.3	23.2 ± 1.4	2.2	>50.0
269			8.8 ± 0.5	12.5 ± 1.3	9.8 ± 1.1	20.0 ± 6.0	2.0	>50.0
270			3.5 ± 0.3	3.1 ± 0.4	2.7 ± 0.4	8.8 ± 1.2	3.3	7.0 ± 1.0
271			3.8 ± 0.4	2.7 ± 0.4	1.2 ± 0.2	3.7 ± 0.5	3.1	9.0 ± 1.1
272			4.2 ± 0.7	3.8 ± 0.5	2.0 ± 0.2	2.4 ± 0.3	1.2	5.2 ± 0.7
273			>50.0	н.т.	н.т.	42.3 ± 6.9	н.т.	н.т.
274			26.0 ± 3.6	н.т.	н.т.	32.0 ± 4.1	н.т.	н.т.
ЛХТА-2034			3.0 ± 0.4	1.9 ± 0.2	0.9 ± 0.1	1.4 ± 0.2	1.6	3.8 ± 0.5
202			4.3 ± 0.6	1.8 ± 0.2	1.6 ± 0.2	4.3 ± 0.7	2.7	4.2 ± 0.6
162			3.2 ± 0.5	1.0 ± 0.1	0.4 ± 0.1	50.0 ± 7.0	125	5.0 ± 0.7
Dox			0.40 ± 0.05	0.30 ± 0.04	0.20 ± 0.02	14.0 ± 1.7	70.0	0.30 ± 0.04

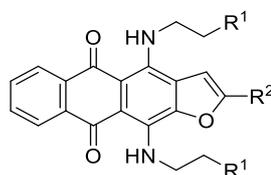
RI, индекс резистентности = IC₅₀(K562/4) / IC₅₀(K562); н.т. – не тестировалось

Таблица 10 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и препарата сравнения **Dox** в отношении опухолевых клеток.



№	R ¹	R ²	Линия клеток			
			L1210	K562	K562/4	RI
96		H	0.30 ± 0.11	0.11 ± 0.04	0.15 ± 0.05	1.36
97			0.10 ± 0.02	0.21 ± 0.06	0.15 ± 0.02	0.71
98			0.23 ± 0.09	0.12 ± 0.03	0.21 ± 0.06	1.75
99			0.14 ± 0.02	0.11 ± 0.08	9.80 ± 2.00	89.09
100			0.73 ± 0.05	4.26 ± 0.72	11.17 ± 2.03	2.62
111			5.54 ± 1.21	1.65 ± 0.54	6.53 ± 1.71	3.98
ЛХТА-1407		CH ₃	0.15 ± 0.01	0.12 ± 0.04	4.26 ± 0.33	35.50
Dox			0.37 ± 0.07	0.12 ± 0.03	9.75 ± 0.92	81.25

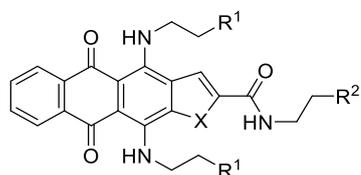
Таблица 11 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) 2-замещенных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и препарата сравнения **Dox** в отношении опухолевых клеток.



№	R ¹	R ²	Линия клеток							
			L1210	CEM	HeLa	HCT116	K562	K562/4	RI ^a	HMEC-1
101	NH ₂	Ph	3.1 ± 0.3	8.8 ± 0.9	2.8 ± 0.1	2.3 ± 0.3	0.7 ± 0.1	9.4 ± 1.4	13.4	8.7 ± 0.5
102	NHMe		0.9 ± 0.2	7.0 ± 1.0	2.5 ± 0.3	1.1 ± 0.1	0.5 ± 0.1	1.4 ± 0.2	2.8	4.2 ± 0.5
103	NMe ₂		0.4 ± 0.1	1.5 ± 0.2	0.4 ± 0.1	2.5 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.6 ± 0.2	1.5	4.7 ± 0.2
104	NHMe	SiMe ₃	0.4 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.0	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1	1.2	3.8 ± 0.6
105	NH ₂	CH ₂ OH	4.9 ± 0.6	6.7 ± 0.6	10.0 ± 1.6	3.3 ± 0.4	8.0 ± 1.1	> 50.0	-	7.9 ± 0.7
106	NHMe		2.1 ± 0.2	3.2 ± 0.4	3.7 ± 0.5	1.1 ± 0.2	3.6 ± 0.4	> 50.0	-	6.6 ± 0.2
107	NMe ₂		0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.0	1.9 ± 0.2	4.0 ± 0.3	3.9 ± 0.4	8.5 ± 1.2	2.2	5.9 ± 0.3
108	NHCH ₂ CH ₂ OH		23.0 ± 4.0	26.0 ± 2.1	>50.0	18.0 ± 2.2	>50.0	>50.0	>50.0	31.2 ± 5.3
109	NHMe	CH ₂ NH ₂	2.8 ± 0.3	4.3 ± 0.4	3.3 ± 0.1	3.5 ± 0.3	6.8 ± 0.6	>50.0	-	10.4 ± 1.2
110	NHMe	CH ₂ NMe ₂	0.8 ± 0.0	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.1	2.2 ± 0.3	> 50.0	-	4.1 ± 2.2
96	NHMe	H	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.8 ± 0.1	4.0	0.6 ± 0.2
Dox			0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	28.1 ± 4.2	140.5	0.7 ± 0.1

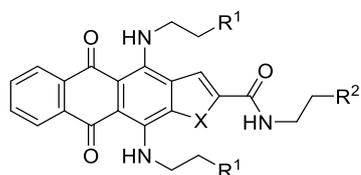
RI, индекс резистентности = IC₅₀(K562/4) / IC₅₀(K562)

Таблица 12 – Антипролиферативная активность (МТТ тест, 72 ч, IC₅₀, мкМ) гетероциклических производных антрахинона, содержащих боковые цепи в положениях 2, 4 и 11 и препарата сравнения **Dox** в отношении опухолевых клеток.



№	R ¹	R ²	X	Линия клеток		
				L1210	CEM	HeLa
229			S	12 ± 4	16 ± 2	18 ± 4
116			O	9 ± 2	12 ± 0	14 ± 2
232			S	10 ± 1	11 ± 1	18 ± 0
117			O	18 ± 3	17 ± 2	17 ± 3
231			S	13 ± 1	13 ± 1	15 ± 2
230				9 ± 1	12 ± 1	17 ± 2
234	CH ₂ CH ₂ NH ₂			12 ± 2	16 ± 3	11 ± 1
235	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			19 ± 3	21 ± 1	12 ± 2
236	OCH ₂ CH ₂ NH		O	10 ± 2	11 ± 2	9 ± 2
120	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			19 ± 3	18 ± 2	11 ± 1
121	CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			17 ± 0	15 ± 2	14 ± 2
Dox				0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.2 ± 0.0

Таблица 13 – Стабилизационные сдвиги (ΔT_m , FRET-плавление) и константы связывания (K_b $G4$ и K_b DS , рассчитанные при 65 °C) лигандов с теломерным G-квадруплексом в присутствии/отсутствии конкурирующей дуплексной ДНК (DS).



№	R ¹	R ²	X	ΔT_m , °C	$\Delta T_{m(50 \times DS)}$, °C	K_b $G4$, 10 ⁶ M ⁻¹	K_b DS , 10 ⁶ M ⁻¹
ЛХТА-1581		H	S	11.0	1.0	6 ± 1	0.10 ± 0.03
229			S	20.0	10.0	33 ± 5	0.10 ± 0.03
116			O	21.3	20.3	46 ± 9	0.02 ± 0.01
232			S	22.0	17.0	47 ± 3	0.03 ± 0.01
117			O	25.0	24.0	91 ± 12	0.02 ± 0.01
231			S	20.5	19.0	40 ± 5	0.03 ± 0.01
230				21.0	21.0	44 ± 6	0.03 ± 0.01
234	(CH ₂) ₂ NH ₂			22.0	18.0	45 ± 8	0.02 ± 0.01
235	(CH ₂) ₃ NH ₂			21.0	18.0	38 ± 7	0.02 ± 0.01
236	O(CH ₂) ₂ NH			20.0	14.0	29 ± 5	0.03 ± 0.01
120	(CH ₂) ₃ NH ₂			O	18.0	13.0	22 ± 11
121	(CH ₂) ₃ NH ₂		18.0		15.0	22 ± 8	0.02 ± 0.01