



«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора РХТУ им. Д. И. Менделеева,  
д.т.н., профессор И. В. Воробьев

« 04 » июня 2024 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» по научной специальности 1.4.3 Органическая химия выполнена на кафедре органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», часть исследований проведена в лаборатории химической трансформации антибиотиков Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

В 2016 г. Тихомирову Александру Сергеевичу присуждена ученая степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 Органическая химия.

В процессе подготовки диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук Тихомиров Александр Сергеевич, 1990 года рождения, с 2016 года работал в должностях старшего преподавателя и доцента кафедры органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», а также научным и старшим научным сотрудником в лаборатории химической трансформации антибиотиков Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» с 2017 г. по настоящее время.

Научный консультант – д.х.н., профессор РАН А.Е. Щекотихин, научная специальность 02.00.03 – Органическая химия, заведующий кафедрой органической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Handwritten signatures and initials in blue ink at the bottom left of the page.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что производные антрахинона (антрацен-9,10-диона) обладают высокой практической ценностью благодаря уникальным спектральным и окислительно-восстановительным свойствам, фотохромизму, а также широкому спектру биологической активности. Особое значение имеет противоопухолевое действие соединений на основе антрахинона, прежде всего, доксорубина, митоксантрона и др., применяемых для лечения онкологических заболеваний. Однако развитие лекарственной устойчивости и тенденция к созданию таргетных лекарственных средств способствуют поиску и изучению новых производных антрахинона. Аннелирование антрахинона с различными гетероциклами – одно из приоритетных направлений в разработке противоопухолевых веществ. Линейные гетероаренантрахиноны с одним гетероатомом обладают высокой антипролиферативной активностью, воздействуя на целый ряд внутриклеточных мишеней. Разработанный в ФГБНУ «НИИНА» антрафуран-3-карбоксамид ЛХТА-2034 (рисунок 1) рекомендован для проведения клинических исследований как средство лечения гемобластозов и солидных опухолей. Другой пример – 4,11-ди((2-гуанидиноэтил)амино)антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион ЛХТА-1581 (рисунок 1) является высокоаффинным лигандом G-квадруплексных структур (G4) нуклеиновых кислот, подавляющим рост опухолевых клеток. Несмотря на достижения в получении и исследовании свойств гетероциклических производных антрахинона, существует ряд пробелов в понимании взаимосвязей между структурой и активностью, а имеющиеся синтетические подходы не позволяют их заполнить. Систематическое развитие методологии синтеза и химической модификации полифункциональных гетероаренантрахинонов, и прежде всего, производных карбоновых кислот, а также изучения их противоопухолевой активности может внести существенный вклад в создание новых химиотерапевтических препаратов. Поэтому целесообразно проведение сфокусированного анализа закономерностей между строением соединений в ряду полифункциональных производных гетероаренантрахинонов и их противоопухолевыми свойствами. Например, представляется важным оценить роль гетероцикла, положения карбоксамидного фрагмента и других заместителей в гетероциклическом ядре, структуры циклического диамина в составе амидной группы, а также заместителей в *peri*-положениях антрахинона (рисунок 1).

Научная новизна заключается в следующем:

1) 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 и 3 гетероцикла, а также эфиров нафто[2,3-*g*]хинолин-3- и нафто[2,3-*g*]хромен-3-карбоновых кислот.

2) 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.

3) 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; декарбозтоксилирование антрафуранов, трансформация карбоксильных групп в амидные и др.

4) 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.

5) Получены серии 4,11-дигидроксипроизводных гетероаренантрахинонов, содержащих в различных положениях гетероцикла карбоксамидный фрагмент на основе циклических диаминов. Синтезированы 4,11-диаминопроизводные гетероаренантрахинонов, имеющие дополнительную боковую цепь с терминальной аминогруппой, связанную с гетероциклом через карбоксамидный спейсер.

6) 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 ДНК, топоизомеразу 1, а также способностью индуцировать АФК и вызывать апоптоз опухолевых клеток. Показано, что цитотоксические свойства гетероаренантрахинонов могут быть связаны с ингибированием опухоль-ассоциированной NADH оксидазы (tNOX) и NAD-зависимой деацетилазы Sirtuin 1.

7) 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.

8) 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 гетероциклического ядра и фрагмента 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.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 24 публикациях в рецензируемых изданиях, из них 24 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных *Web of Science* и *Scopus*.

Результаты диссертации представлены на 6-й и 5-й международных конференциях «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2022 и 2019 г.),

Всероссийской конференции по молекулярной онкологии (Москва, 2023 и 2022 г.), 5-й Российской конференции по медицинской химии «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022 г.), международных конгрессах FEBS (Любляна, Словения, 2021 г., Краков, Польша, 2019 г.), VI конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Нижний Новгород, 2020 г.), международном конгрессе «Markovnikov Congress on Organic Chemistry» (Казань, 2019), международном симпозиуме по органическому синтезу и медицинской химии «ASMC» (Афины, Греция, 2019 г.), 1-й Всероссийской школе по медицинской химии (Новосибирск, 2019 г.), международном молодежном симпозиуме «20th JCF-Frühjahrssymposium» (Констанц, Германия, 2018 г.) и других.

**Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:**

1. **Tikhomirov A.S.** Heterocyclic ring expansion yields anthraquinone derivatives potent against multidrug resistant tumor cells / A.S. Tikhomirov, V.B. Tsvetkov, Y.L. Volodina, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, L.G. Dezhenkova, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Bioorganic Chemistry*. – 2022. – V. 127. – 105925. DOI:10.1016/j.bioorg.2022.105925. (*Scopus, Web of Science*)

2. Chang J.S. Bis(chloroacetamido)-derived heteroarene-fused anthraquinones bind to and cause proteasomal degradation of tNOX, leading to c-Flip downregulation and apoptosis in oral cancer cells / J.S. Chang, C.-Y. Chen, **A.S. Tikhomirov**, A. Islam, R-H. Liang, C.-W. Weng, W.-H. Wu, A.E. Shchekotikhin, P.J Chueh // *Cancers*. – 2022. – V. 14. – 4719. DOI:10.3390/cancers14194719. (*Scopus, Web of Science*)

3. **Tikhomirov A.S.** Reductive elimination of alkoxy group in anthraquinone derivatives / A.S. Tikhomirov, D.V. Andreeva, A.E. Shchekotikhin // *Tetrahedron*. – 2022. – V. 122. – 132957.

4. Singh M. Computational and biophysical characterization of heterocyclic derivatives of anthraquinone against human Aurora kinase A / M. Singh, Md.A. Haque, **A.S. Tikhomirov**, A.E. Shchekotikhin, U. Das, P. Kaur // *ACS Omega*. – 2022. – V. 7. – P. 39603–39618. DOI:10.1021/acsomega.2c00740. (*Scopus, Web of Science*)

5. Volodina Y.L. Thiophene-2-carboxamide derivatives of anthraquinone: A new potent antitumor chemotype / Y.L. Volodina, **A.S. Tikhomirov**, L.G. Dezhenkova, A.A. Ramonova, A.V. Kononova, D.V. Andreeva, D.N. Kaluzhny, D. Schols, M.M. Moisenovich, A.E. Shchekotikhin, A.A. Shtil // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 221. – 113521.

DOI:10.1016/j.ejmech.2021.113521. (*Scopus, Web of Science*)

6. Singh M. Heteroarene-fused anthraquinone derivatives as potential modulators for human aurora kinase B / M. Singh, L. Malhotra, M.A. Haque, M. Kumar, **A. Tikhomirov**, V. Litvinova, A.M. Korolev, A.S. Ethayathulla, U. Das, A.E. Shchekotikhin, P. Kaur // *Biochimie*. – 2021. – V. 182. – P. 152–165. DOI:10.1016/j.biochi.2020.12.024. (*Scopus, Web of Science*)

7. Андреева Д.В. Лиганды G-квадруплексов нуклеиновых кислот / Д.В. Андреева, **А.С. Тихомиров**, А.Е. Щекотихин // *Успехи химии*. – 2021. – Т. 90. – С. 1–38. (*Scopus, Web of Science*)

8. **Tikhomirov A.S.** Amides of pyrrole- and thiophene-fused anthraquinone derivatives: A role of the heterocyclic core in antitumor properties / A.S. Tikhomirov, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, V.B. Tsvetkov, L.G. Dezhenkova, Y.L. Volodina, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, D. Schols, A.A. Ramonova, M.M. Moisenovich, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 199. – 112294. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112294. (*Scopus, Web of Science*)

9. Shchekotikhin A.E. Experimental evaluation of anticancer efficiency and acute toxicity of anthrafuran for oral administration / A.E. Shchekotikhin, H.M. Treshalina, M.I. Treshchalin, E.R. Pereverzeva, H.B. Isakova, **A.S. Tikhomirov** // *Pharmaceuticals*. – 2020. – V. 13. – 81. DOI:10.3390/ph13050081. (*Scopus, Web of Science*)

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

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

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

DOI:10.3390/cancers11030420. (*Scopus, Web of Science*)

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

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

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

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

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

18. Miglietta J. RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (KRAS) oncogene as targets for small molecules inhibiting translation / G. Miglietta, S. Cogoi, J. Marinello, G. Capranico, **A.S. Tikhomirov**, A. Shchekotikhin, L.E. Xodo // *J. Med. Chem.* – 2017. – V. 60. – P. 9448–9461. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00622. (*Scopus, Web of Science*)

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

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

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

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

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

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

**Публичные доклады на всероссийских и международных научных мероприятиях:**

1. **Тихомиров А.С.** Лиганды G-квадруплексов на основе антрахиноназолов: особенности структуры и механизмы цитотоксичности. А.С. Тихомиров, Д.В. Андреева, Т.С. Ведехина, А.С. Гостев, Л.Г. Деженкова, Ю.Л. Володина, А.А. Маркова, А.М. Варижук, А.Е. Щекотихин // VIII Всероссийская конференция по молекулярной онкологии. Москва. Сборник тезисов. – 2023. – 140.

2. Володина Ю.Л. Амиды пиррол- и тиофен-конденсированных производных антрахинона: роль гетероцикла в противоопухолевых свойствах / Ю.Л. Володина, **А.С. Тихомиров**, Л.Г. Деженкова, А.А. Рамонова, В.Б. Цветков, Д.Н. Каложный, М.М.

Мойсенович, А.Е. Щекотихин, А.А. Штиль. 5-я Российская конференция МедХимРоссия. Волгоград. Сборник тезисов. – 2022. – С. 104.

3. Литвинова В.А. Лиганды G-квадруплексов на основе тризамещенных производных нафто[2,3-f]индола и нафто[2,3-g]хинолина / В.А. Литвинова, В.А. Долгушева, В.А. Дудина, А.М. Варижук, **А.С. Тихомиров**, А.Е. Щекотихин // 5-я Российская конференция МедХимРоссия. Волгоград. Сборник тезисов. – 2022. – С. 36.

4. Gostev A.S. Synthesis of azole-fused anthraquinone derivatives / A.S. Gostev, **A.S. Tikhomirov**, А.Е. Shchekotikhin // 6<sup>th</sup> International scientific conference “Advances in Synthesis and Complexing”, Moscow, Abstract book. – 2022. – P. 173.

5. **Тихомиров А.С.** Фуран-содержащие аналоги препарата митоксантрон: химическая структура и механизмы цитотоксичности / А.С. Тихомиров, Ю.Л. Володина, Л.Г. Деженкова, Д.Н. Калужный, А.Е. Щекотихин // VII Всероссийская конференция по молекулярной онкологии, Москва. – 2022. С. 139-140.

6. **Tikhomirov A.** Improving the selectivity of G-quadruplexligands based on heteroarene-fusedanthraquinones / A. Tikhomirov, D. Kaluzhny, A. Shchekotikhin, // 45<sup>th</sup> FEBS Congress, Ljublyana, Slovenia, Open Bio (Suppl. 1), doi:10.1002/2211-5463.13205. – 2021. – P. 305.

7. **Тихомиров А.С.** Новые противоопухолевые амиды гетероциклических производных антрахинона / А.С. Тихомиров, В.А. Литвинова, Д.В. Андреева, Л.Г. Деженкова, Ю.Л. Володина, В.Б. Цветков, А.А. Штиль, А.Е. Щекотихин // 1-я Всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых, Новосибирск, – Эл. ресурс. – 2021. – С. 129.

8. Андреева Д.В. Синтез и антипролиферативная активность нафто[2,3-g]хромен- и нафто[2,3-g]хинолон-3-карбоксамидов / Д.В. Андреева, В.А. Литвинова, **А.С. Тихомиров**, Л.Г. Деженкова, А.Е. Щекотихин // VI конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии», Нижний Новгород. – 2020. – С. 131.

9. **Tikhomirov A.S.** New anticancer carboxamides of heteroarene-fused anthraquinones / A.S. Tikhomirov, V.A. Litvinova, Andreeva D.V., P. Kaur, А.Е. Shchekotikhin, А.М. Korolev // Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Kazan (Russia). – 2019. – С. 230.

10. **Tikhomirov A.S.** Ligands of G-quadruplexes on heteroarene-fused anthraquinones / A.S. Tikhomirov, D.N. Kaluzhny, А.Е. Shchekotikhin // International Symposium «Advances

in Synthetic and Medicinal Chemistry», Athens, Greece, Abstract book. – 2019. – С. 285.

11. **Tikhomirov A.S.** Identification of new secretory glycoprotein SPX-40 ligands / A.S. Tikhomirov, A.M. Korolev, M. Kumar, M. Haque, S. Sharma, P. Kaur, A.E. Shchekotikhin // 44th FEBS Congress, Krakow, Poland, FEBS Open Bio (Suppl. 1). – 2019. – P. 351.

12. Litvinova V.A. Synthesis of 5,12-dihydroxynaphtho[2,3-g]quinoline-3-carboxylic acid / V.A. Litvinova, **A.S. Tikhomirov**, A.E. Shchekotikhin // 5<sup>th</sup> International Conference «Advances in synthesis and complexing», Moscow, Abstract book. – 2019. – V. 1. – P. 178.

13. **Tikhomirov A.S.** Targeting oncogenic protein kinases by anthra[2,3-b]furan-5,10-diones / A.S. Tikhomirov, P. Kaur, A.E. Shchekotikhin // 20<sup>th</sup> JCF-Frühjahrssymposium, Konstanz Germany, Abstract book. – 2018. – P. 218.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.3 Органическая химия в части решения задачи по исследованию реакционной способности органических соединений и области исследований по п. 1. Выделение и очистка новых соединений и по п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Автореферат отражает основное содержание диссертации. x2

Диссертация Тихомирова Александра Сергеевича является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Тихомирову Александру Сергеевичу; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных

гетероаренантрахинонов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры органической химии факультета естественных наук, состоявшемся «4» июня 2024 года, протокол № 10.

В обсуждении приняли участие: заведующий кафедрой, д.х.н., профессор РАН Щекотихин А.Е.; профессор, д.х.н., профессор А.Ю. Сухоруков; профессор, д.х.н., профессор В.Ф. Травень; доцент, к.х.н., доцент Пожарская Н.А.; доцент, к.х.н., доцент Иванов И.В.; доцент, к.х.н. Д.И. Чепцов.

Принимало участие в голосовании 20 человек. Результаты голосования: «За» - 20 человек, «Против» - 0 человек, воздержались - 0 человек, протокол № 10 от «4» июня 2024 г.

Председатель заседания,  
профессор кафедры органической химии

  


В.Ф. Травень

Секретарь заседания

И.О. Акчурин

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ПО ИЗЫСКАНИЮ НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ имени Г.Ф.Гаузе»**

Москва 119021, Б.Пироговская, 11, стр.1. Тел. (499)246-9980 Факс (499)245-0295 e-mail: instna@sovintel.ru



«Утверждаю»

Директор ФГБНУ «НИИНА»

Профессор РАН, д.х.н.

А.Е. Щекотихин

«21» марта 2024 г.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе» на диссертационную работу Тихомирова Александра Сергеевича «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» на соискание ученой степени доктора химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия**

**НА ЗАСЕДАНИИ УЧЕНОГО СОВЕТА ПРИСУТСТВОВАЛИ**

Директор ФГБНУ «НИИНА», профессор РАН, д.х.н. А.Е. Щекотихин; учёный секретарь, к.х.н. О.В. Кисиль; зам. директора по научной работе, д.б.н., доцент В.С. Садыкова; в.н.с., д.м.н. А.А. Штиль; зав. лаб., д.б.н. А.С. Тренин; зав. лаб., д.б.н. Л.М. Краснопольская; зав. лаб., д.б.н. О.А. Лапчинская; зав. лаб., д.фарм.н. Левшин И.Б.; г.н.с., д.х.н. Е.Н. Олсуфьева; д.х.н., доцент М.В. Бермешев; д.х.н. Варижук А.М.; зав. отделом аспирантуры, к.фарм.н. В.И. Пономаренко; зав. лаб., к.б.н. М.В. Голикова; зав. лаб., к.б.н. Куварина А.Е.; зав. сектором, к.б.н. Ефременкова О.В.; с.н.с., к.б.н. Л.Н. Лысенкова; н.с., к.х.н. Буравченко Г.И.; н.с., к.б.н. М.И. Трещалин; н.с., к.х.н. О.А. Омельчук; н.с., к.х.н. В.А. Литвинова; н.с., к.х.н. С.Е. Соловьева; н.с., к.х.н. А.Ю. Симонов; н.с., к.х.н. А.А. Панов; н.с., к.б.н. В.А. Полозкова; с.н.с., к.б.н. А.В. Автономова; с.н.с., к.б.н. Н.Н. Маркелова, м.н.с. Д.В. Андреева; м.н.с. С.К. Крымов; м.н.с. К.С. Шаповалова; м.н.с. М.М. Мартынов; м.н.с. М.В. Демьянкова.

Всего присутствовало 31 человек.

Председатель Ученого совета: заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИНА», д.б.н., доцент Садыкова В.С.

Ученый секретарь: к.х.н. О.В. Кисиль

## **ПОВЕСТКА ДНЯ**

Предварительное рассмотрение диссертационной работы к.х.н. Тихомирова Александра Сергеевича на соискание учёной степени доктора химических наук на тему «Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» по специальности 1.4.3 Органическая химия. Научный консультант: профессор РАН, д.х.н. А. Е. Щекотихин. Тема диссертационной работы Тихомирова А.С. и научный консультант - заведующий лабораторией химической трансформации антибиотиков д.х.н., профессор РАН А.Е. Щекотихин утверждены на заседании Ученого совета ФГБНУ «НИИНА» от 07 декабря 2021 г, протокол № 7. Работа выполнена в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА» и на кафедре органической химии факультета естественных наук Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

**Рецензенты:** зав. лаб., д.фарм.н. Левшин И.Б.; г.н.с., д.х.н., профессор Е.Н. Олсуфьева.

**ВОПРОСЫ ЗАДАВАЛИ:** д.м.н. А.А. Штиль, д.б.н. Л.М. Краснопольская, к.х.н. А.А. Панов.

А. А. Штиль: Возможно ли прогнозирование свойств новых соединений исходя из накопленных данных по связи структура-активность?

Ответ А.С. Тихомирова: Безусловно, имеющиеся данные позволяют определить наиболее перспективные направления дизайна молекул. Например, показано, что введение некоторых структурных фрагментов с высокой вероятностью повысит антипролиферативную активность, растворимость, или позволит преодолеть резистентность опухолевых клеток. В тоже время, ряд модификаций приводил к непредвиденным результатам, как например, избирательность действия в отношении клеток лейкозов, которые не наблюдались для структурно-родственных аналогов.

А. А. Штиль: Можно ли использовать структурные элементы, зарекомендовавшие себя в вашей работе, для введения их в молекулы классических антрациклиновых антибиотиков, например, доксорубицина? По-вашему мнению, это поможет в преодолении механизмов лекарственной устойчивости?

Ответ А.С. Тихомирова: Было бы очень интересно ввести такие заместители и функциональные группы, в первую очередь, заменить аминсахар даунозамин на (*S*)-3-аминопирролидин, однако это представляет нетривиальную химическую задачу. Однако стоит сказать, что простой перенос отдельного фрагмента из одной активной молекулы в структуру другой далеко не всегда приводит к положительному результату, тем более, когда речь идет про модификацию природных соединений.

А.А. Панов: Насколько важен фрагмент хинона в таких полиароматических соединениях для наличия противоопухолевой активности?

Ответ А.С. Тихомирова: Фрагмент хинона обуславливает многие свойства, включая, планарное строение молекул, возможность образования активных форм кислорода, выступает в роли акцептора водородной связи.

А.А. Панов: Возможно ли конструирование гетероаренантрахинонов альтернативным путем, например, реакции Фриделя-Крафтса и целесообразно ли это?

Ответ А.С. Тихомирова: Такие реакции возможны и были использованы ранее в синтезе гетероаренантрахинонов, однако синтез полифункциональных производных гетероаренантрахинона, включая соединения с заместителями в пери-положениях, представляется труднореализуемым из-за сложности получения полупродуктов.

Л. М. Краснопольская: Насколько экономически оправдано получение таких соединений при достаточно многостадийном методе синтеза?

Ответ А.С. Тихомирова: Многие современные лекарственные вещества получают методами многостадийного химического синтеза. При наличии необходимого уровня терапевтической эффективности это становится оправданным. Кроме того, синтез при необходимости первоначальную схему синтеза можно оптимизировать, в моей работе это было продемонстрировано на примере синтеза нафтоиндол-3-карбоновой кислоты 141.

**В ОБСУЖДЕНИИ ПРИНИМАЛИ УЧАСТИЕ:** д.м.н. А.А. Штиль; д.б.н. Л.М. Краснопольская; д.х.н. А.Е. Щекотихин; д.б.н. А.С. Тренин; д.фарм.н. И.Б. Левшин;

д.х.н. Е.Н. Олсуфьева; д.х.н., М.В. Бермешев; к.б.н. М.И. Трещалин; к.х.н. А.А. Панов; к.х.н. О.А. Омельчук.

### **Краткое содержание работы**

Диссертационная работа Тихомирова Александра Сергеевича посвящена разработке методов синтеза новых гетероциклических производных антрахинона, которые являются аналогами антрациклиновых антибиотиков. Доксорубицин, эпирубицин и др. производные антрахинона широко применяются в клинической практике для лечения онкологических заболеваний, однако имеющих ряд недостатков. В качестве объекта исследований были выбраны, в первую очередь, производные карбоновых кислот гетероаренантрахинонов, показавших свою перспективность для разработки потенциальных препаратов, преодолевающих резистентность опухолевых клеток. Ранее был получен пероральный препарат антрафуран (ЛХТА-2034), успешно прошедший доклинические испытания и рекомендованный для дальнейшего продвижения в клинику.

Ключевым этапом исследования стало детальное изучение влияния гетероциклического кольца, положения и характера заместителей по положениям 2 и 4,11 на противоопухолевые свойства этого класса гетероаренантрахинонов. В связи с этим были сформулированы цель и задачи диссертационной работы – разработка методологии синтеза полифункциональных производных гетероаренантрахинонов для получения веществ с перспективными противоопухолевыми свойствами, которые были успешно выполнены.

Были предложены оригинальные схемы синтеза и модификации гетероаренантрахинонов, открывшие доступ к ранее недоступным производным 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. Следует отметить нетривиальное использование известного реактива пептидного синтеза РувОР для получения новых нафтохинолинов методом замещения 2-оксогруппы соединения 252 на N-, O-, S-нуклеофилы. Была синтезирована библиотека новых гетероаренантрахинонов в количестве 267 соединений, структура которых была тщательно доказана совокупностью современных физико-химических и спектральных методов. Внесен существенный вклад в раздел химии гетероциклических соединений, который может быть в дальнейшем использован в работах соответствующего профиля. Важной частью работы являются данные по изучению

противоопухолевой активности *in vivo*, а также установление механизмов действия этого класса соединений. Нафтоиндол-3-карбоксамид 162 и нафтохинолин-3-карбоксамид 267 подтвердили высокую противоопухолевую активность в опытах на мышах с перевитым лимфолейкозом P388. Особенно интересны синтезированные «трехручные» производные 4,11-диаминогетероаренантрахинон-2-карбоксамидов - высокоаффинные и селективные лиганды G-квадруплексов.

Диссертация написана по традиционному плану, содержит введение, три главы (обзор литературы, обсуждение результатов и экспериментальную часть), заключение и выводы, включает 362 ссылки на литературные источники. Работа хорошо проиллюстрирована синтетическими схемами и спектральными характеристиками. Приведены цветные иллюстрации моделей молекулярных докинг-взаимодействий некоторых производных с дуплексом ДНК, теломерным G-квадруплексом и эффлюксным белком Pgp.

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.

#### **Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:**

1. **Tikhomirov A.S.** Heterocyclic ring expansion yields anthraquinone derivatives potent against multidrug resistant tumor cells / A.S. Tikhomirov, V.B. Tsvetkov, Y.L. Volodina, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, L.G. Dezhenkova, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Bioorganic Chemistry*. – 2022. – V. 127. – 105925. DOI:10.1016/j.bioorg.2022.105925. (*Scopus, Web of Science*)
2. Chang J.S. Bis(chloroacetamidino)-derived heteroarene-fused anthraquinones bind to and cause proteasomal degradation of tNOX, leading to c-Flip downregulation and apoptosis in oral cancer cells / J.S. Chang, C.-Y. Chen, **A.S. Tikhomirov**, A. Islam, R-H. Liang, C.-W. Weng, W.-H. Wu, A.E. Shchekotikhin, P.J Chueh // *Cancers*. – 2022. – V. 14. – 4719. DOI:10.3390/cancers14194719. (*Scopus, Web of Science*)
3. **Tikhomirov A.S.** Reductive elimination of alkoxy group in anthraquinone derivatives / A.S. Tikhomirov, D.V. Andreeva, A.E. Shchekotikhin // *Tetrahedron*. – 2022. – V. 122. – 132957.
4. Singh M. Computational and biophysical characterization of heterocyclic derivatives of

anthraquinone against human Aurora kinase A / M. Singh, Md.A. Haque, **A.S. Tikhomirov**, A.E. Shchekotikhin, U. Das, P. Kaur // *ACS Omega*. – 2022. – V. 7. – P. 39603–39618. DOI:10.1021/acsomega.2c00740. (*Scopus, Web of Science*)

5. Volodina Y.L. Thiophene-2-carboxamide derivatives of anthraquinone: A new potent antitumor chemotype / Y.L. Volodina, **A.S. Tikhomirov**, L.G. Dezhenkova, A.A. Ramonova, A.V. Kononova, D.V. Andreeva, D.N. Kaluzhny, D. Schols, M.M. Moisenovich, A.E. Shchekotikhin, A.A. Shtil // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 221. – 113521. DOI:10.1016/j.ejmech.2021.113521. (*Scopus, Web of Science*)

6. Singh M. Heteroarene-fused anthraquinone derivatives as potential modulators for human aurora kinase B / M. Singh, L. Malhotra, M.A. Haque, M. Kumar, **A. Tikhomirov**, V. Litvinova, A.M. Korolev, A.S. Ethayathulla, U. Das, A.E. Shchekotikhin, P. Kaur // *Biochimie*. – 2021. – V. 182. – P. 152–165. DOI:10.1016/j.biochi.2020.12.024. (*Scopus, Web of Science*)

7. Андреева Д.В. Лиганды G-квадруплексов нуклеиновых кислот / Д.В. Андреева, **А.С. Тихомиров**, А.Е. Щекотихин // *Успехи химии*. – 2021. – Т. 90. – С. 1–38. (*Scopus, Web of Science*)

8. **Tikhomirov A.S.** Amides of pyrrole- and thiophene-fused anthraquinone derivatives: A role of the heterocyclic core in antitumor properties / A.S. Tikhomirov, V.A. Litvinova, D.V. Andreeva, V.B. Tsvetkov, L.G. Dezhenkova, Y.L. Volodina, D.N. Kaluzhny, I.D. Treshalin, D. Schols, A.A. Ramonova, M.M. Moisenovich, A.A. Shtil, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 199. – 112294. DOI:10.1016/j.ejmech.2020.112294. (*Scopus, Web of Science*)

9. Shchekotikhin A.E. Experimental evaluation of anticancer efficiency and acute toxicity of anthrafurans for oral administration / A.E. Shchekotikhin, H.M. Treshalina, M.I. Treshchalina, E.R. Pereverzeva, H.B. Isakova, **A.S. Tikhomirov** // *Pharmaceuticals*. – 2020. – V. 13. – 81. DOI:10.3390/ph13050081. (*Scopus, Web of Science*)

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

11. Volodina Y.L. New anthra[2,3-b]furancarboxamides: A role of positioning of the carboxamide moiety in antitumor properties / Y.L. Volodina, L.G. Dezhenkova, **A.S.**

**Tikhomirov, V.V.** Tatarskiy, D.N. Kaluzhny, A.M. Moisenovich, M.M. Moisenovich, A.K. Isagulieva, A.A. Shtil, V.B. Tsvetkov, A.E. Shchekotikhin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 165. – P. 31–45. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.12.068. (*Scopus, Web of Science*)

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

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

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

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

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

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

18. Miglietta J. RNA G-quadruplexes in Kirsten ras (KRAS) oncogene as targets for small molecules inhibiting translation / G. Miglietta, S. Cogoi, J. Marinello, G. Capranico, **A.S.**

**Tikhomirov, A. Shchekotikhin, L.E. Xodo // J. Med. Chem. – 2017. – V. 60. – P. 9448–9461. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00622. (Scopus, Web of Science)**

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

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

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

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

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

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

#### **Избранные доклады на всероссийских и международных научных мероприятиях:**

1. **Тихомиров А.С.** Лиганды G-квадруплексов на основе антрахиноназолов: особенности структуры и механизмы цитотоксичности. А.С. Тихомиров, Д.В. Андреева,

Т.С. Ведехина, А.С. Гостев, Л.Г. Деженкова, Ю.Л. Володина, А.А. Маркова, А.М. Варижук, А.Е. Щекотихин // VIII Всероссийская конференция по молекулярной онкологии. Москва. Сборник тезисов. – 2023. – 140.

2. Володина Ю.Л. Амиды пиррол- и тиофен-конденсированных производных антрахинона: роль гетероцикла в противоопухолевых свойствах / Ю.Л. Володина, А.С. Тихомиров, Л.Г. Деженкова, А.А. Рамонова, В.Б. Цветков, Д.Н. Калюжный, М.М. Мойсенович, А.Е. Щекотихин, А.А. Штиль. 5-я Российская конференция МедХимРоссия. Волгоград. Сборник тезисов. – 2022. – С. 104.

3. Литвинова В.А. Лиганды G-квадруплексов на основе тризамещенных производных нафто[2,3-f]индола и нафто[2,3-g]хинолина / В.А. Литвинова, В.А. Долгушева, В.А. Дудина, А.М. Варижук, А.С. Тихомиров, А.Е. Щекотихин // 5-я Российская конференция МедХимРоссия. Волгоград. Сборник тезисов. – 2022. – С. 36.

4. Gostev A.S. Synthesis ofazole-fused anthraquinone derivatives / A.S. Gostev, A.S. Tikhomirov, A.E. Shchekotikhin // 6<sup>th</sup> International scientific conference “Advances in Synthesis and Complexing”, Moscow, Abstract book. – 2022. – P. 173.

5. Тихомиров А.С. Фуран-содержащие аналоги препарата митоксантрон: химическая структура и механизмы цитотоксичности / А.С. Тихомиров, Ю.Л. Володина, Л.Г. Деженкова, Д.Н. Калюжный, А.Е. Щекотихин // VII Всероссийская конференция по молекулярной онкологии, Москва. – 2022. С. 139-140.

6. Tikhomirov A. Improving the selectivity of G-quadruplexligands based on heteroarene-fusedanthraquinones / A. Tikhomirov, D. Kaluzhny, A. Shchekotikhin, // 45<sup>th</sup> FEBS Congress, Ljublyana, Slovenia, Open Bio (Suppl. 1), doi:10.1002/2211-5463.13205. – 2021. – P. 305.

7. Тихомиров А.С. Новые противоопухолевые амиды гетероциклических производных антрахинона / А.С. Тихомиров, В.А. Литвинова, Д.В. Андреева, Л.Г. Деженкова, Ю.Л. Володина, В.Б. Цветков, А.А. Штиль, А.Е. Щекотихин // 1-я Всероссийская школа по медицинской химии для молодых ученых, Новосибирск, – Эл. ресурс. – 2021. – С. 129.

8. Андреева Д.В. Синтез и антипролиферативная активность нафто[2,3-g]хромен- и нафто[2,3-g]хинолон-3-карбоксамидов / Д.В. Андреева, В.А. Литвинова, А.С. Тихомиров, Л.Г. Деженкова, А.Е. Щекотихин // VI конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии», Нижний Новгород. – 2020. – С. 131.

9. Tikhomirov A.S. New anticancer carboxamides of heteroarene-fused anthraquinones / A.S.

Tikhomirov, V.A. Litvinova, Andreeva D.V., P. Kaur, A.E. Shchekotikhin, A.M. Korolev // Markovnikov Congress on Organic Chemistry, Kazan (Russia). – 2019. – С. 230.

10. **Tikhomirov A.S.** Ligands of G-quadruplexes on heteroarene-fused anthraquinones / A.S. Tikhomirov, D.N. Kaluzhny, A.E. Shchekotikhin // International Symposium «Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry», Athens, Greece, Abstract book. – 2019. – С. 285.

11. **Tikhomirov A.S.** Identification of new secretory glycoprotein SPX-40 ligands / A.S. Tikhomirov, A.M. Korolev, M. Kumar, M. Haque, S. Sharma, P. Kaur, A.E. Shchekotikhin // 44th FEBS Congress, Krakow, Poland, FEBS Open Bio (Suppl. 1). – 2019. – P. 351.

12. Litvinova V.A. Synthesis of 5,12-dihydroxynaphtho[2,3-g]quinoline-3-carboxylic acid / V.A. Litvinova, **A.S. Tikhomirov**, A.E. Shchekotikhin // 5<sup>th</sup> International Conference «Advances in synthesis and complexing», Moscow, Abstract book. – 2019. – V. 1. – P. 178.

13. **Tikhomirov A.S.** Targeting oncogenic protein kinases by anthra[2,3-b]furan-5,10-diones / A.S. Tikhomirov, P. Kaur, A.E. Shchekotikhin // 20<sup>th</sup> JCF-Frühjahrssymposium, Konstanz Germany, Abstract book. – 2018. – P. 218.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.3 Органическая химия в части решения задачи по исследованию реакционной способности органических соединений и области исследований по п. 1. Выделение и очистка новых соединений и по п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Тихомирова Александра Сергеевича является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Тихомирову А.С.; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему:

«Синтез и свойства противоопухолевых полифункциональных производных гетероаренантрахинонов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании Ученого совета, состоявшемся «21» марта 2024 года, протокол № 1. Состав Ученого совета 17 человек; принимали участие в голосовании 14 человек. Результаты голосования: «За» - 14 человек, «Против» - 0 человек, «Воздержались» - 0 человек, протокол № 1 от «21» марта 2024 г.

Заместитель директора по научной работе

д.б.н., доцент



---

В.С. Садыкова

Ученый секретарь, к.х.н.



---

О.В. Кисиль