



«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора РХТУ им. Д. И.
Менделеева,
доктор технических наук, профессор
И. В. Воротынцев

» августа 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия выполнена в лаборатории химической трансформации антибиотиков Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе» и на кафедре органической химии факультета естественных наук Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

В процессе подготовки диссертации Буравченко Галина Игоревна в 2018-2022 гг. проходила очное обучение в аспирантуре на кафедре органической химии факультета естественных наук РХТУ им. Д.И. Менделеева, а также работала младшим научным сотрудником лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА» (2017-н.в.).

В 2018 году окончила факультет Химико-фармацевтических технологий РХТУ им. Менделеева с присуждением квалификации инженер по специальности «Химическая и технология органического синтеза», диплом магистра с отличием 107731 0177594.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов (диплом об окончании аспирантуры) выдано РХТУ им. Д.И. Менделеева в 2022 году.

Научный руководитель: д.х.н., профессор РАН, заведующий лабораторией химической трансформации антибиотиков, директор ФГБНУ «НИИНА», зав. кафедрой органической химии РХТУ им. Менделеева Щекотихин Андрей Егорович.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Синтез и биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» принято следующее заключение.

Диссертационное исследование Буравченко Г.И. посвящено химической модификации хиноксалин 1,4-диоксидов, перспективного класса соединений с ценной

Handwritten signature in blue ink.

терапевтической активностью, главным недостатком которых является ограниченная растворимость в фармакологически приемлемых водных средах. В рамках исследования проводилось изучение связи структура-активность и поиск водорастворимых гипоксия-селективных производных в ряду хиноксалин 1,4-диоксида. Высокий биологический потенциал хиноксалин 1,4-диоксидов определяет перспективы их использования для целенаправленного конструирования соединений с практически ценными свойствами, а также обуславливает актуальность проведенного исследования и его научную значимость. Хиноксалин 1,4-диоксиды являются многообещающей платформой для создания новых лекарственных средств для лечения бактериальных инфекций, туберкулеза, малярии, трипаносомоза, лейшманиоза, амёбиаза и трихомоноза. Некоторые производные запатентованы в качестве противомикробных препаратов и используются в сельском хозяйстве в качестве промоторов роста животных. Дальнейшее исследование химических свойств этого класса соединений и изучения роли структурных фрагментов в биологических свойствах этих производных необходимо для создания новых лекарственных препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами.

Научная новизна заключается в следующем: в ходе проведенного исследования были выявлены закономерности в региоселективности реакции Бейрута и реакционной способности полученных хиноксалин 1,4-диоксидов, проведен анализ связи «структура-активность» в ряду полученных производных, найдены соединения-лидеры для углубленного изучения и проведения дальнейших модификаций. Практическая ценность работы заключается в разработке схем синтеза серии биологически активных производных хиноксалин 1,4-диоксида, в получении данных о региоселективности реакций гетероциклизации бензофуроксанов, описании химических свойств производных ряда хиноксалин 1,4-диоксида, новых способов их химической модификации и идентификации методом ^{13}C ЯМР спектроскопии. Выявленные в работе связи «структура-активность», а также структурные особенности функциональных групп, важные для проявления биологической активности, будут способствовать дальнейшему развитию направленного синтеза химиотерапевтических средств. Найден ряд соединений, обладающих высоким противоопухолевым потенциалом, причем, большая часть из них характеризуется селективной цитотоксичностью в отношении злокачественных клеток в условиях гипоксии, а также высокой активностью в отношении резистентных опухолевых клеток с МЛУ. Отобраны соединения-лидеры с улучшенными фармакологическими свойствами для дальнейшего углубленного доклинического изучения.

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

Основные положения диссертации получили полное отражение в 38 публикациях в рецензируемых изданиях, из них 6 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus и рекомендованные ВАК, а также 2 патента.

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях: Всероссийскую молодежную конференцию «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, Башкортостан, 2015); Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016 (Домбай, Карачаево-Черкесская респ., Россия, 2016); Юбилейные научные чтения, посвященные 120-летию со дня рождения Николая Алексеевича Преображенского (Москва, Россия, 2016); Зимнюю конференцию молодых ученых по органической химии «WSOC-2017» (Красновидово, 2017); Кластер научно-практических конференций молодых ученых «Актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и онкологических заболеваний» (Москва, Россия, 2017-2019); VI Всероссийскую конференцию с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации» (Чебоксары, Чувашия, 2017); 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry (Казань, Россия, 2017); XIV и XV Всероссийские научно-практические конференции имени А.Ю. Барышникова "Новые отечественные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы достижения, перспективы" (Москва, Россия, 2017 и 2018); III и V Всероссийские конференции по молекулярной онкологии (Москва, Россия, 2017 и 2019); XXV Международную научную конференцию студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2018» (Москва, Россия, 2018); V Всероссийскую конференцию по органической химии (Владикавказ, Северная Осетия-Алания, 2018); International molecular medicine symposium by the Bosphorus (Istanbul, Turkey, 2019); The IV and V International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, Россия, 2017 и 2019); Markovnikov congress on organic chemistry (Moscow-Kazan, Russia, 2019); VIII EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Афины, Греция, 2019); VI Междисциплинарную конференцию «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний Новгород, Россия, 2020); II Научную конференцию молодых ученых с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии» (Москва, Россия, 2021).

Публикации по теме диссертации:

1. **Buravchenko G.I.** Synthesis and characterization of novel 2-acyl-3-trifluoromethylquinoxaline 1,4-dioxides as potential antimicrobial agents / G.I. Buravchenko, D.A. Maslov, M.S. Alam, N.E. Grammatikova, S.G. Frolova, A.A. Vatlin, X. Tian, I.V. Ivanov, O.B. Bekker, M.A. Kryakvin, O.A. Dontsova, V.N. Danilenko, T. Zhang, A.E. Shchekotikhin // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15. – Is. 2. – P. 155. DOI: 10.3390/ph15020155.
2. **Buravchenko G.I.** Synthesis of 7-amino-6-halogeno-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: A way forward for targeting hypoxia and drug resistance of cancer cells / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, L.G. Dezhenkova, L. Monzote, A.E. Shchekotikhin // *RSC Adv.* – 2021. – Vol. 11. – Is. 61. – P. 38782-38795. DOI: 10.1039/d1ra07978f.
3. Щекотихин А.Е. Разработка нового поколения химиотерапевтических препаратов для лечения онкологических и инфекционных заболеваний на основе хиноксалин-1,4-диоксидов и эфирных масел тропических растений / А.Е. Щекотихин, **Г.И. Буравченко**, А.М. Щербаков // *Вестник РФФИ*. – 2021. – №3(111). – С. 95-98. DOI: 10.22204/2410-4639-2021-111-03-95-98.
4. **Buravchenko G.I.** Discovery of derivatives of 6(7)-amino-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: novel, hypoxia-selective HIF-1 α inhibitors with strong antiestrogenic potency / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, L.G. Dezhenkova, E.E. Bykov, S.E. Solovieva, A.A. Korlukov, D.N. Sorokin, L.M. Fidalgo, A.E. Shchekotikhin // *Bioorg. Chem.* – 2020. – Vol. 104. – P. 104324. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104324.
5. **Buravchenko G.I.** Revision of the regioselectivity of the beirut reaction of monosubstituted benzofuroxans with benzoylacetone. 6-Substituted quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides: Structural characterization and estimation of anticancer activity and hypoxia selectivity / G.I. Buravchenko, A.M. Scherbakov, A.D. Korlukov, P.V. Dorovatovskii, A.E. Shchekotikhin // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 17. – Is. 1. – P. 29-39. DOI: 10.2174/1570179416666191210100754.
6. Scherbakov A.M. Novel quinoxaline-2-carbonitrile-1,4-dioxide derivatives suppress HIF1 α activity and circumvent MDR in cancer cells / A.M. Scherbakov, A.M. Borunov, **G.I. Buravchenko**, O.E. Andreeva, I.A. Kudryavtsev, L.G. Dezhenkova, A.E. Shchekotikhin // *Cancer Invest.* – 2018. – Vol. 36. – Is. 3. – P. 199-209. DOI: 10.1080/07357907.2018.1453072.
7. Maslov D.A. Discovery of novel antimycobacterial agents based on quinoxaline 1,4-dioxide scaffold / D.A. Maslov, A.A. Vatlin, **G.I. Buravchenko**, S.G. Frolova, K.M. Klimina, Md.S. Alam, Z. Liu, H.M.A. Hameed, T. Zhang, A.E. Shchekotikhin, V.N. Danilenko // *FEBS Open Bio.* – 2021. – Vol. 11 (Suppl. 1). – P. 303. DOI: 10.1002/2211-5463.13205.

8. Scherbakov A. Novel insights into the pharmacological effects of hypoxic cytotoxins in hormone-dependent breast cancer cells: ER α degradation and modulation of ERK signaling activity / A. Scherbakov, **G. Buravchenko**, D. Sorokin, L. Monzote Fidalgo, A. Shchekotikhin // *Annals of oncology*. – 2020. – Vol. 31 (Suppl. S5). – P. S1230. DOI: [org/10.1016/j.annonc.2020.08.2203](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2203).
9. **Buravchenko G.** Evaluation of novel hypoxia-selective antitumor agents blocking HIF-1 α /CA9 axis in breast cancer / **G. Buravchenko**, A. Scherbakov, D. Sorokin, L. Fidalgo, A. Shchekotikhin // *Annals of oncology*. – 2020. – Vol. 31 (Suppl. S1). – P. S11. DOI: [org/10.1016/j.annonc.2020.01.033](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.033).
10. **Buravchenko G.** Hypoxia in breast cancer cells and targeting. HIF-1 α signaling by novel derivatives of quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxide / **G. Buravchenko**, A. Scherbakov, A. Shchekotikhin // *FEBS Open Bio*. – 2019. – Vol. 9 (Suppl. S1). – P. 323. DOI: [org/10.1002/2211-5463.12672](https://doi.org/10.1002/2211-5463.12672).
11. Scherbakov A.M. Targeting HIF1 α /AP1 in hypoxia by novel 7-amino-6-halogeno-3-phenylquinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxides / A.M. Scherbakov, **G.I. Buravchenko**, L.G. Dezhenkova, A.E. Shchekotikhin // *Annals of oncology*. – 2019. – Vol. 30. – P. i5. DOI: [10.1093/annonc/mdz029](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz029).
12. **Буравченко Г.И.** Производные 3-амино-2-хиноксалинкарбонитрил 1,4-диоксида – перспективные гипоксия-селективные ингибиторы опухолевого роста / **Г.И. Буравченко**, А.М. Щербаков, L. Monzote, А.Е. Щекотихин // *Успехи мол. онкологии*. – 2019. – №4. – С. 142-143.
13. **Buravchenko G.** Targeting of hypoxia-inducible factor 1 α in cancer cells by prodrugs based on quinoxaline 1,4-dioxide scaffold / **G. Buravchenko**, A. Scherbakov, A. Borunov, L. Dezhenkova, A. Shchekotikhin // *FEBS Open Bio*. – 2018. – Vol. 8 (Suppl. S1). – P. 314. DOI: [org/10.1002/2211-5463.12446](https://doi.org/10.1002/2211-5463.12446).
14. **Buravchenko G.** Estimation of antitumor activity of amino derivatives of quinoxaline-2-carbonitrile 1,4-dioxide / **G. Buravchenko**, I. Treshalin, A. Scherbakov, A. Shchekotikhin // *ESMO Open*. – 2018. – Vol. 3 (Suppl. 2). – P. A459-460. DOI: [10.1136/esmoopen-2018-EACR25.439](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-EACR25.439).
15. Scherbakov A. Novel HIF-1 α inhibitors suppress cancer cell growth and circumvent multidrug resistance / A. Scherbakov, **G. Buravchenko**, A. Borunov, O. Andreeva, L. Dezhenkova, A. Shchekotikhin // *ESMO Open*. – 2018. – Vol. 3 (Suppl. 2). – P. A184-185. DOI: [10.1136/esmoopen-2018-EACR25.439](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-EACR25.439).
16. **Г.И. Буравченко**, Щербаков А.М., Щекотихин А.Е. Антипролиферативная активность 6-аминопроизводных 1,4-диоксида 3-фенил-2-хиноксалинкарбонитрила / **Буравченко Г.И.**, Щербаков А.М., Щекотихин А.Е. // *РБЖ*. – 2018. – №17 (1). – С. 13.

17. Борунов А.М. 1,4-Диоксиды 3-арилхиноксалин-2-карбонитрилов: роль заместителей в гипоксической цитотоксичности / А.М. Борунов, **Г.И. Буравченко**, О.Е. Андреева, А.М. Щербаков, А.Е. Щекотихин // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – №4. – С. 88-89.

18. **Буравченко Г.И.** Цитотоксическая активность 7-аминопроизводных 1,4-диоксида 3-фенил-2-хиноксалинкарбонитрила / **Г.И. Буравченко**, Ю.А. Блинова, Н.Э. Вавилов, А.М. Щербаков, А.Е. Щекотихин // РБЖ. – 2017. – №16 (s1). – С. 15-16.

Патенты:

19. Пат. 2746395 С1 РФ, МПК C07D 241/52, A61K 31/498, A61P 35/00. Способ ингибирования опухолевых клеток новыми производными 3-трифторметилхиноксалин 1,4-диоксида / Щекотихин А.Е., Буравченко Г.И., Щербаков А.М.; заявитель и патентообладатель ФГБНУ "НИИНА" - № 2020124152; заявл. 21.07.2020; опубл. 13.04.2021. Бюл. № 11.

20. Пат. 2640304 С1 РФ, МПК C07D 241/52, A61K 31/498, A61P 35/00. Производные 1,4-диоксида хиноксалин-2-карбонитрила, ингибирующие рост опухолевых клеток / Щекотихин А.Е., Борунов А.М., Буравченко Г.И., Деженкова Л.Г., Щербаков А.М.; заявитель и патентообладатель ФГБНУ "НИИНА" - № 2016132126; заявл. 04.08.2016; опубл. 27.12.2017. Бюл. №36.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на 18 профильных конференций, включая конференции международного и российского уровней.

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 Буравченко Галины Игоревны 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 Буравченко Г.И.; 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 биологическая активность новых производных хиноксалин 1,4-диоксида» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры органической химии факультета естественных наук, состоявшемся «30» июня 2022 года, протокол № 9.

В обсуждении приняли участие: зав. кафедрой Щекотихин А.Е.; доц., к.х.н. Пожарская Н.А.; доц., к.х.н. Иванов И.В.; ст. п., к.х.н. Тихомиров А.С.; ассистент Васин А.Г.; доцент, к.х.н. Подхалюзина Н.Я.; доцент, к.х.н. Чибисова Т.А.

Принимало участие в голосовании 17 человек. Результаты голосования: «За» - 17 человек, «Против» - 0 человек, воздержались - 0 человек, протокол № 9 от «30» июня 2022 г.

Зав. кафедрой органической химии

А.Е. Щекотихин

Секретарь заседания

И.О. Акчурин