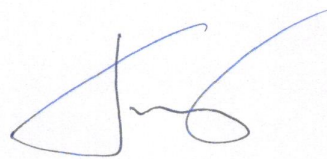


На правах рукописи



Тихомиров Александр Сергеевич

**Синтез и биологическая активность новых производных
антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2016

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

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент, профессор РАН
Щекотихин Андрей Егорович,
заведующий кафедрой органической химии
ФГБОУ ВО РХТУ имени Д.И. Менделеева,
заведующий лабораторией химической
трансформации антибиотиков
ФГБНУ «НИИНА имени Г.Ф. Гаузе»

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Горностаев Леонид Михайлович
заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО
«Красноярский государственный педагогический
университет имени В.П. Астафьева»;
кандидат химических наук,
Крылов Игорь Борисович
научный сотрудник ФГБУН «Институт органической
химии имени Н.Д. Зелинского»

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет
дружбы народов»**

Защита состоится «23» сентября 2016 года в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева по адресу: 125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9, в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ имени Д.И. Менделеева и на официальном сайте РХТУ имени Д.И. Менделеева. Автореферат диссертации размещен на официальном сайте РХТУ имени Д.И. Менделеева и на официальном сайте ВАК.

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 212.204.04

Пожарская (Кондратова) Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Антрахиноны (9,10-антрацендионы) имеют широкое применение в различных областях химии, химической технологии, медицины и других отраслях науки и техники. Важнейшим направлением изучения производных антрахинона является поиск веществ, обладающих противоопухолевой активностью. Аннелирование гетероциклического ядра к фрагменту антрахинона существенно влияет на биологические свойства соединений: гетарен-конденсированные 9,10-антрацендионы (гетаренантрахиноны) продемонстрировали перспективы для разработки новых противоопухолевых средств. Показано, что производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона превосходят по активности соответствующие тиюфеновые и пиррольные аналоги. На основе фураноантрахинонов были разработаны высокоактивные ингибиторы топоизомераз 1 и 2, обладающие антипролиферативной активностью и способные преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток. Соединение-лидер этого ряда антрафуран-3-карбоксамид ЛХТА-2034 успешно прошло углубленные доклинические испытания и рекомендовано для передачи на фазу I клинических исследований в качестве средства для лечения гемобластозов. В связи с этим, целесообразным и перспективным является дальнейший поиск противоопухолевых соединений в ряду антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, а также анализ закономерностей между структурой веществ и их биологической активностью.

Цель работы заключается в развитии методологии синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов для целенаправленного получения противоопухолевых соединений.

Научная новизна. Разработаны схемы синтеза производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и изучена возможность их декарбоксилирования с образованием 2(3)-незамещенных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. Разработана эффективная схема получения антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, содержащих в положении 2 различные заместители, основанная на Pd(0)-катализируемой каскадной реакции кросс-сочетания/гетероциклизации. Предложен ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, в частности гидролиз сложноэфирных групп в положениях 2 и 3 фуранового ядра; дезалкилирование 4,11-диалкоксигрупп; замена триметилсилильной группы в положении 2 на атомы водорода и брома; восстановление карбоксильной группы до формильной группы и карбинола; декарбоксилирование антрафуран-2(3)-карбоновых кислот. Получены серии новых

производных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамида и 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона и изучено влияние их структурных фрагментов на антипролиферативную активность и способность воздействовать на внутриклеточные мишени, например топоизомеразу 1. Впервые показано, что цитотоксические свойства 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов связаны с ингибированием опухоли-ассоциированной NADH оксидазы (tNOX) и NAD-зависимой деацетилазы Sirtuin 1.

Практическая значимость работы состоит, прежде всего, в разработке новых методов гетероциклизации, схем получения и химических модификаций производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, а также синтезе его новых производных, обладающих противоопухолевой активностью. Полученные в работе данные о связи структуры антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и их воздействии на внутриклеточные мишени будут способствовать дальнейшему развитию целенаправленного дизайна мультитаргетных химиотерапевтических средств. Отобраны соединения-кандидаты для углубленного доклинического изучения, которые эффективно блокируют рост опухолевых клеток с лекарственной устойчивостью.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 7 статей в журналах из перечня ВАК, 30 тезисов докладов на конференциях и получено 3 патента РФ.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на ряде конференций, включая: I Российскую конференцию «MedChem Russia» (Москва, 2013); International conference "Molecular Complexity in Modern Chemistry-2014 (Москва, 2014); XV Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry (Рига, Латвия, 2013); «JCF-Frühjahrssymposium» (Jena, 2014; Münster, 2015, Kiel, 2016 (Germany)); XXV, XXVI конференции молодых ученых МКХТ (Москва, 2012, 2013); XX, XXI, XXII Международные молодежные конференции «Ломоносов» (Москва, 2013-2015); II и III Международные конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011; Пятигорск, 2013).

Личный вклад автора. Для достижения поставленной цели научного исследования автором были проведены синтезы целевых химических соединений и установлено их строение, выполнена интерпретация и описание полученных результатов, сформулированы выводы диссертационной работы.

Автор выражает глубокую признательность проф. Преображенской М.Н., д.х.н. Королеву А.М., к.х.н. Лузикову Ю.Н., к.х.н. Деженковой Л.Г., Малютиной Н.М., м.н.с. Омельчук О.А. (ФГБНУ «НИИНА»); д.м.н. Штилю А.А., к.б.н. Татарскому В.В. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина); к.б.н Д.Н. Калюжному (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН);

к.х.н. Цветкову В.Б. (ИНХС РАН им. А.В. Топчиева); проф. Balzarini J., проф. Schols D. (Rega Institute of Medical Research, Leuven, Belgium); проф. Chueh P.J. (National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan).

Отдельные этапы работы были выполнены при финансовой поддержке стипендии Президента РФ СП-1871.2015.4 и гранта РФФИ 16-33-00908 мол_а.

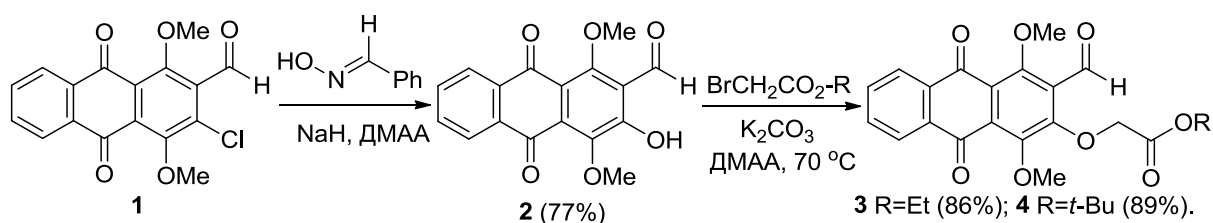
Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 138 наименований. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, включает 19 рисунков, 86 схем, 2 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

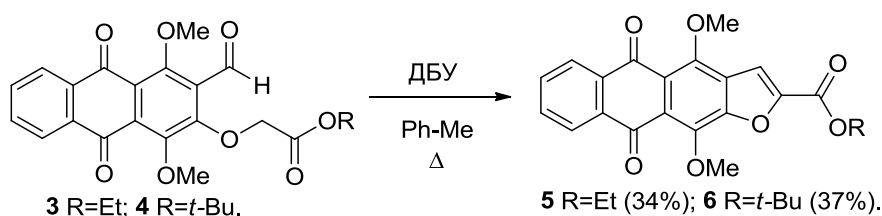
Разработка методов гетероциклизации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов

Описанные ранее методы синтеза и модификации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов ограничены и малопригодны для получения расширенной серии производных и дальнейшего изучения связи структура-активность. Поэтому для достижения поставленной цели важной задачей работы ставилось развитие методов гетероциклизации и модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов.

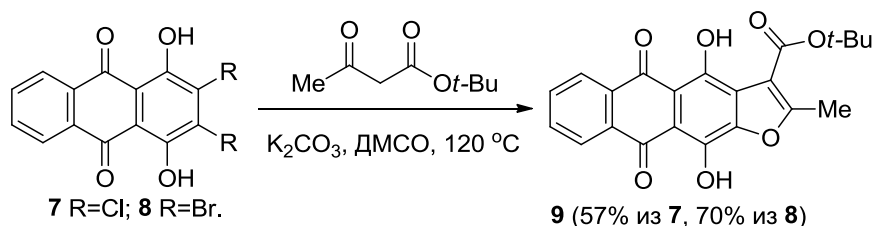
В одной из разработанных схем синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов использован метод аннелирования фуранового ядра, основанный на конденсации салицилового альдегида с эфирами бромуксусной кислоты. Для реализации этого подхода был разработан метод получения антрахинонового аналога салицилового альдегида путем замещения галогена на гидроксигруппу в 2-формил-3-хлорантрахиноне **1**, которое удалось провести действием аниона бензальдоксима, в результате чего получен *o*-гидроксиальдегид **2**. *O*-Алкилированием альдегида **2** эфирами бромуксусной кислоты в *N,N*-диметилацетамиде (ДМАА) с K₂CO₃ получены производные **3, 4**.



В результате подбора условий внутримолекулярной циклодегидратации антрахинонов **3, 4** найдено, что наиболее эффективно циклизация протекает при кипячении соединений **3, 4** с 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-еном (ДБУ) в толуоле, приводя к эфирам антрафуран-2-карбоновой кислоты **5, 6** с выходами 34-37%.

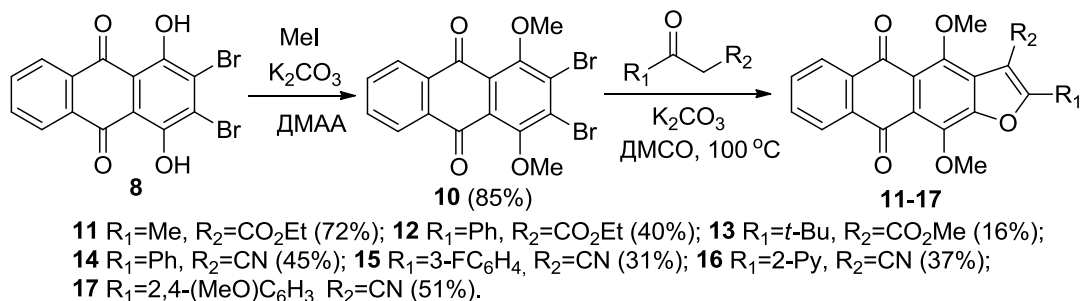


В ходе оптимизации синтеза противоопухолевых антрафурандион-3-карбоксамидов, основанного на гетероциклизации 2,3-дихлорхинизарина (**7**) с β -дикарбонильными соединениями, по методу, разработанному М.В. Гореликом, показано, что замена дихлорида **7** на дибромид **8** приводит к увеличению выхода продуктов гетероциклизации (например, эфира **9**) и уменьшению времени реакции.



Использование 2,3-дибромхинизарина (**8**) для гетероциклизации с эфирами β -кетокислот с объёмными заместителями (бензоилуксусный и пивалоилуксусный эфиры) малоэффективно для синтеза соответствующих антрафурандионов. Поэтому для повышения эффективности данного метода, а также упрощения выделения и очистки целевых антрафурандионов исходный антрахинон **8** был трансформирован в *O,O*-диметильное производное **10**.

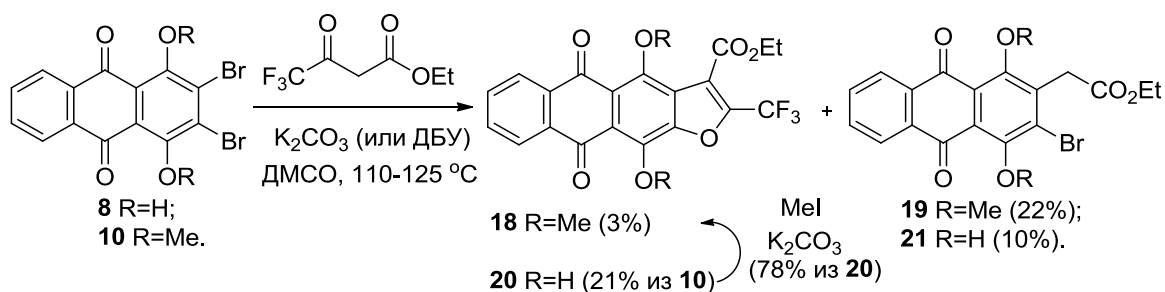
Гетероциклизация антрахинона **10** с ацетоуксусным эфиром в оптимизированных условиях даёт этиловый эфир антрафуран-3-карбоновой кислоты **11** с выходом 72%. Таким образом, защита гидроксигрупп дибромидом **8** позволяет снизить температуру реакции, даёт увеличение выхода и упрощает выделение и очистку целевых антрафурандионов.



Аналогично, из антрахинона **10** и бензоил- и пивалоилуксусных эфиров или β -кетопропионитрилов получены антрафурандионы **12**, **13** с объёмными заместителями в положении 2, а также линейные 2-арилантрафуран-3-карбонитрилы **14-17**, которые

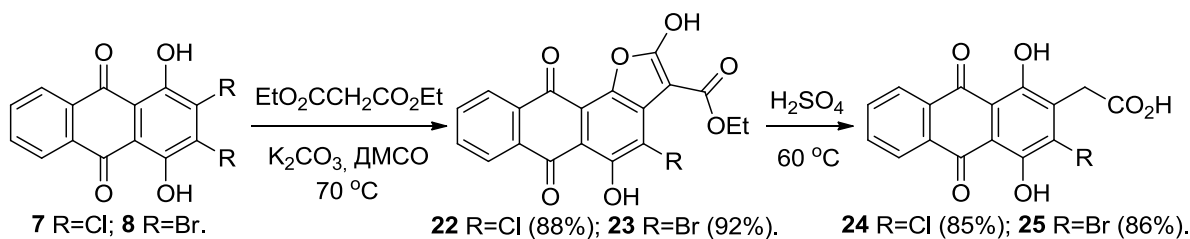
не удалось синтезировать из дихлорпроизводного **7** по методу М.В. Горелика.

Конденсация дибромида **10** с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром оказалась малопригодной для синтеза эфира 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоновой кислоты **18** (выход 3%). Основным выделенным продуктом реакции является антрахинон **19**, образующийся из промежуточного продукта арилирования в результате ретрореакции Кляйзена. Интересно, что при действии трифторацетоуксусного эфира на дибромид **8** в присутствии ДБУ в ДМСО с выходом 21% образуется эфир **20**, наряду с побочным продуктом **21**. Алкилированием соединения **20** получено соответствующее *O,O*-диметильное производное **18**, которое оказалось идентичным антрафурану **18**, синтезированному из антрахинона **10**. Таким образом, антрафурандион **18** эффективнее синтезировать, используя циклизацию антрахинона **8** с последующим метилированием гидроксигрупп антрафурандиона **20**.



Метод М.В. Горелика (стр. 4) не удалось адаптировать для синтеза эфиров 2-незамещенной антрафуран-3-карбоновой кислоты конденсацией 2,3-дибромидов **8** и **10** с этиловым или с *трет*-бутиловым эфирами формулуксусной кислоты. Поэтому для получения 2-незамещенной антрафуран-3-карбоновой кислоты была разработана схема синтеза, основанная на внутримолекулярной циклизации эфиров 2-(*о*-галогенантрахинон-2-ил)формулуксусных кислот.

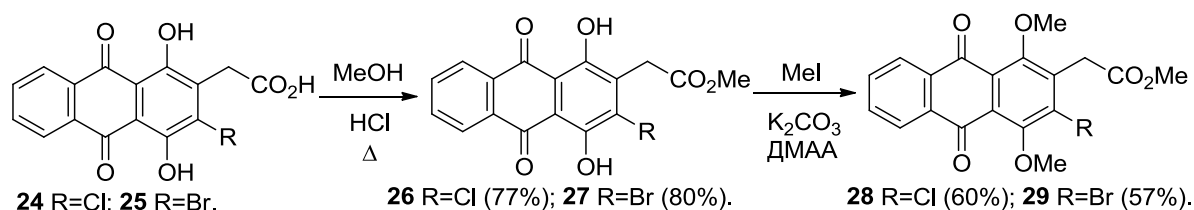
Взаимодействие антрахинонов **7**, **8** с диэтилмалонатом в ДМСО при 70 °С в присутствии K_2CO_3 приводит к этиловым эфирам ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **22**, **23** с высокими выходами.



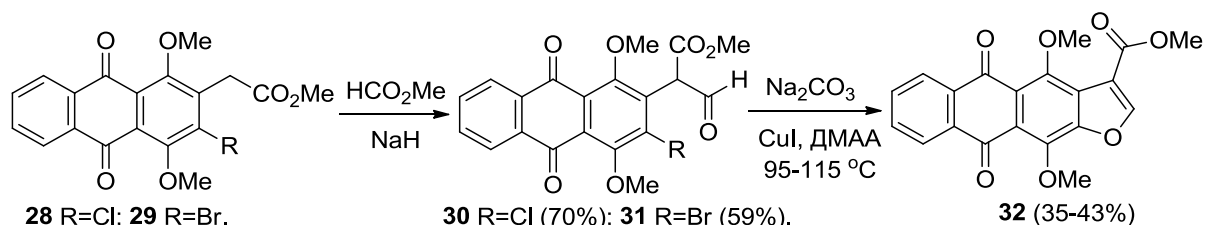
Нагревание антрафурандионов **22**, **23** в H_2SO_4 вызывает расщепление гетероцикла, декарбоксилирование и гидролиз карбоэтоксигруппы, что приводит к 3-

хлор- и 3-бромпроизводным **24** и **25**.

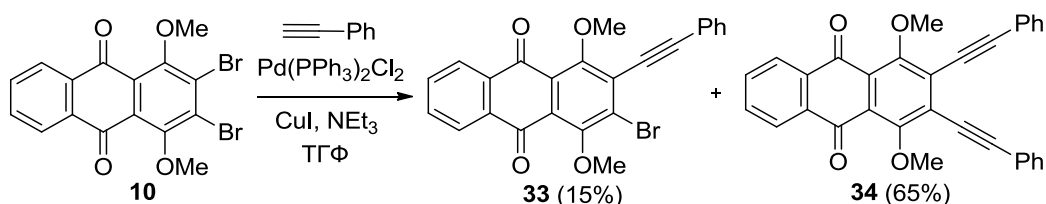
Этерификация кислот **24**, **25** кипячением в метаноле, насыщенном HCl, дает эфиры 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусных кислот **26**, **27**, алкилирование которых метилиодидом приводит к их *O,O*-диметильным производным **28**, **29**.



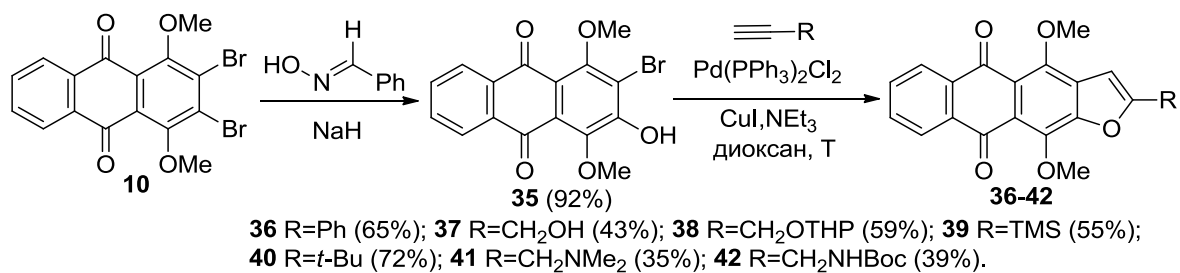
Сложноэфирная конденсация Кляйзена эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **28**, **29** с метилформиатом в присутствии NaNH позволяет получить метил 2-(3-антрахинон-2-ил)-3-оксoproпионаты **30** и **31**. Гетероциклизация соединений **30**, **31** нагреванием с Na₂CO₃ или K₃PO₄ и CuI в ДМАА дает метиловый эфир антрафуран-3-карбоновой кислоты **32** с выходами 35 и 43%, соответственно.



В основу еще одной разработанной схемы синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов положена гетероциклизация (*o*-гидроксифенил)ацетиленов в бензофураны. Первоначально было исследовано кросс-сочетание 2,3-дибромантрахинона **10** с фенилацетиленом при катализе Pd(PPh₃)₂Cl₂/PPh₃/CuI в ТГФ и показано, что в реакции образуется смесь моно(алкинил)антрахинона **33** и 2,3-бис(алкинил)антрахинона **34**, с преобладанием последнего даже при неполной конверсии исходного антрахинона **10**. Из-за низкого выхода моноалкина **33** первоначально запланированная схема гетероциклизации была модифицирована.



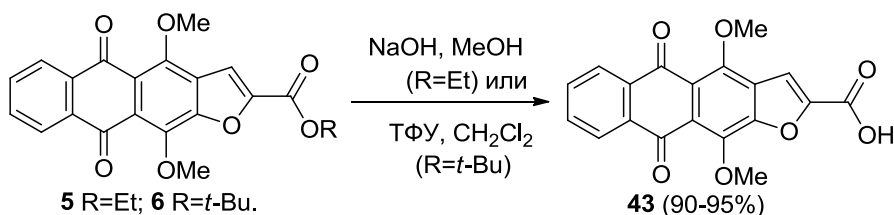
Обработкой дибромида **10** анионом бензальдоксима в ДМАА с высоким выходом получен 2-бром-3-гидроксиантрахинон **35**. Кросс-сочетание антрахинона **35** с фенилацетиленом при нагревании сопровождается гетероциклизацией и приводит к 2-фенилантрафурану **36**.



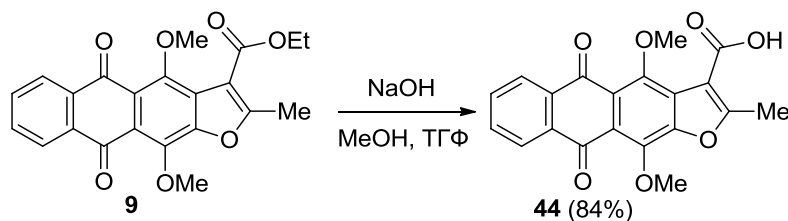
Аналогично, взаимодействием антрахинона **35** с рядом терминальных алкинов в оптимизированных условиях (катализ системой Pd(PPh₃)₂Cl₂/PPh₃/CuI в смеси диоксан/NEt₃ (2:1) при 100 °C) синтезированы 2-замещенные антрафураны **37-42**.

Модификация 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов

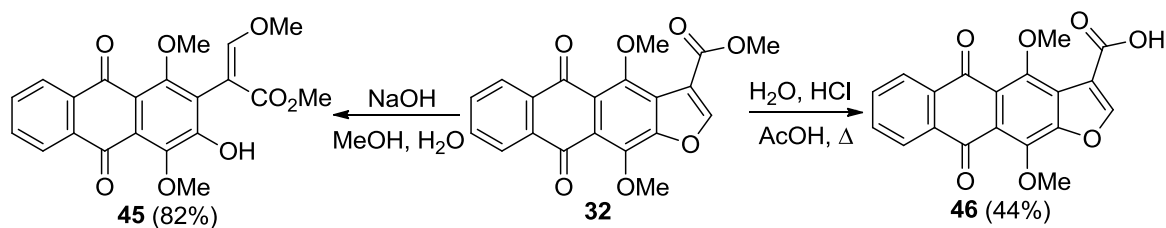
Для расширения синтетических возможностей поиска биологически активных соединений были исследованы химические свойства полученных антрафурандионов и возможности их трансформации. Прежде всего, были изучены методы модификации антрафуран-3(2)-карбоновых кислот и их производных. Гидролизом эфиров **5**, **6** в кислой или щелочной средах получена антрафуран-2-карбоновая кислота **43** с высоким выходом.



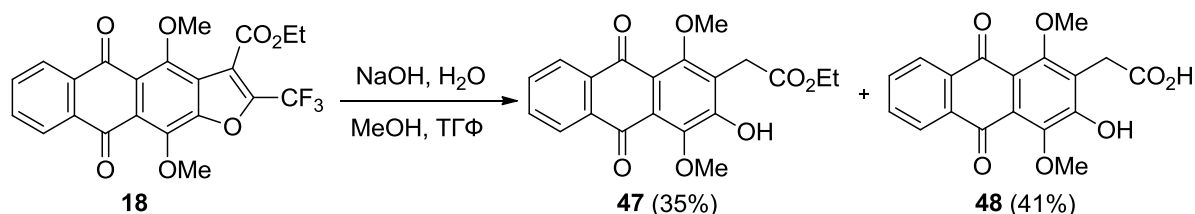
О,О-Диметильное производное **9** также легко омыляется, давая кислоту **44**.



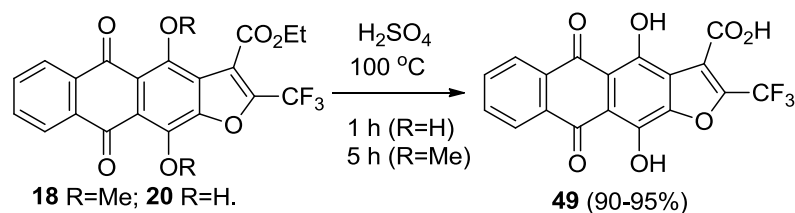
В отличие от 2-метильного аналога **9** и эфира изомерной кислоты **43**, обработка эфира **32** щелочью дает продукт раскрытия фуранового ядра **45** с высоким выходом. Целевую 2-незамещенную кислоту **46** удалось получить длительным кипячением эфира **32** в AcOH в присутствии HCl.



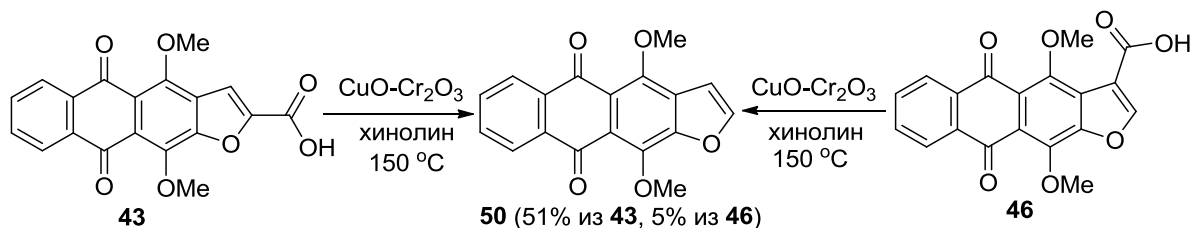
Щелочной гидролиз этил 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоксилата **18** при комнатной температуре, как и в случае 2-незамещённого аналога **32**, приводит к разрушению фуранового цикла. Однако при гидролизе эфира **18** раскрытие цикла сопровождается отщеплением трифторацетильной группы, о чем свидетельствуют выделенные этиловый эфир **47** и соответствующая кислота **48**.



Гидролиз эфира **18** при нагревании в H_2SO_4 сопровождается деметилированием метоксигрупп и приводит к 4,11-дигидроксиантрафуран-3-карбоновой кислоте **49**. Эфир **20**, в противоположность его *O,O*-диметиловому производному **18**, устойчив к действию щёлочи и не подвергается какой-либо трансформации при кипячении с NaOH в этаноле. Нагревание эфира **20** в H_2SO_4 дает кислоту **49** с выходом 90%.



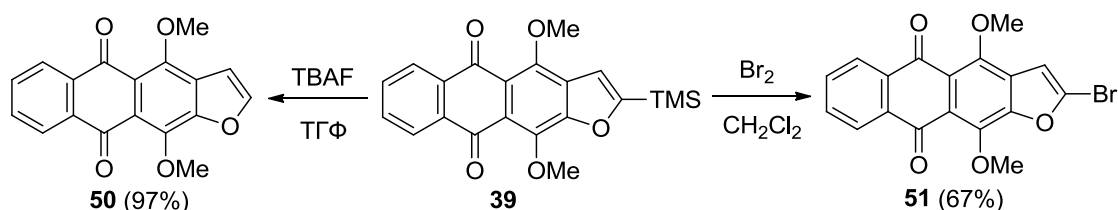
Установлено, что декарбоксилирование антрафуран-2-карбоновой кислоты **43** при нагревании с хромитом меди в хинолине может быть использовано для получения 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**50**).



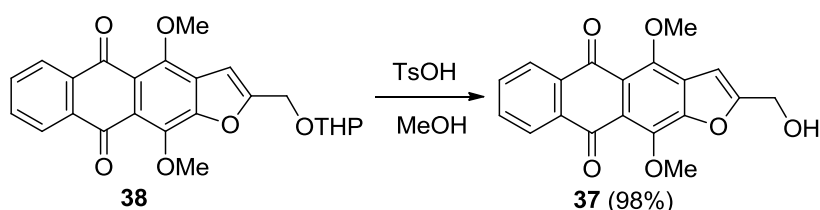
В противоположность этому, аналогичная реакция антрафуран-3-карбоновой кислоты **46** сопровождается значительным осмолением и дает лишь следовые количества антрафурана **50**, что связано с низкой устойчивостью гетероцикла эфиров 2-незамещенной антрафурандион-3-карбоновой кислоты **46** в основных условиях.

Обработка TMS-производного **39** фторидом тетрабутиламмония (TBAF) в ТГФ дает 2-незамещенный антрафурандион **50** с высоким выходом. Таким образом, суммарный выход производного **50** из хинизарина по схеме с Pd-катализируемым кросс-сочетанием/гетероциклизацией составил 36%, в то время как выход

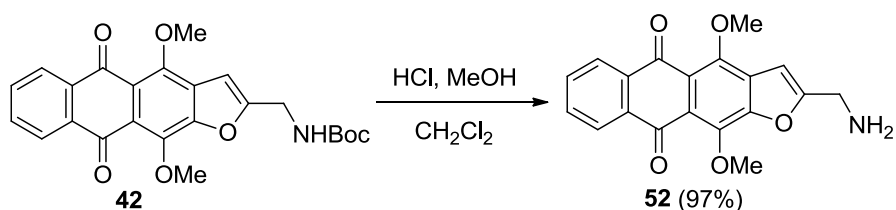
антрафурана **50** по альтернативным схемам, основанным на декарбоксилировании антрафуран-2(3)-карбоновых кислот **43** и **46**, составляет лишь 2-4%. Реакция соединения **39** с Br₂ приводит к 2-бромантрафурандиону **51**, а обработка Cl-I с низким выходом дает смесь 2- и 3-иодантрафурандионов, разделить которую не удалось.



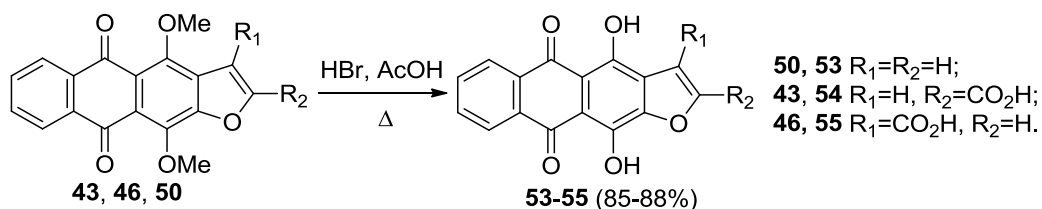
Удаление ТНР-защитной группы производного **38** действием TsOH в метаноле приводит к 2-(гидроксиметил)антрафурандиону **37** с количественным выходом.



Расщепление Вос-защитной группы соединения **42** обработкой раствором HCl в MeOH дает 2-аминометильное производное **52**, синтез которого не удалось провести прямой гетероциклизацией антрахинона **35** с пропаргиламином.

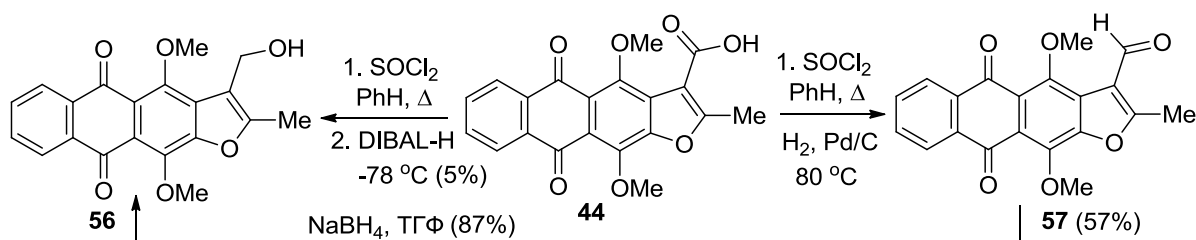


Дезалкилированием 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**50**) при нагревании с HBr в уксусной кислоте получен фуранохинизарин **53** с высоким выходом. Аналогично, деметелированием антра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот **43**, **46** синтезированы 4,11-дигидроксиантрафуран-2(3)-карбоновые кислоты **54**, **55**.

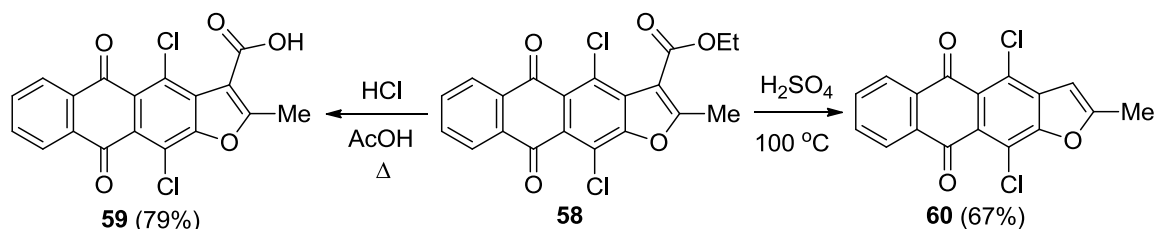


Исследованы возможности восстановления карбоксильной группы антрафуран-3-карбоновых кислот, не затрагивая лабильные карбонильные группы хинонового ядра. Кипячением антрафуран-3-карбоновой кислоты **44** с SOCl₂ в бензоле получен соответствующий хлорангидрид, восстановлением которого DIBAL-H в безводном

ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ получен карбинол **56** в следовых количествах. В противоположность этому, гидрирование хлорангидрида кислоты **44** на катализаторе Pd/C в толуоле приводит к антрафуран-3-карбальдегиду **57** с хорошим выходом. Альдегид **57** легко восстанавливается до карбинола **56** действием NaBH_4 в ТГФ.



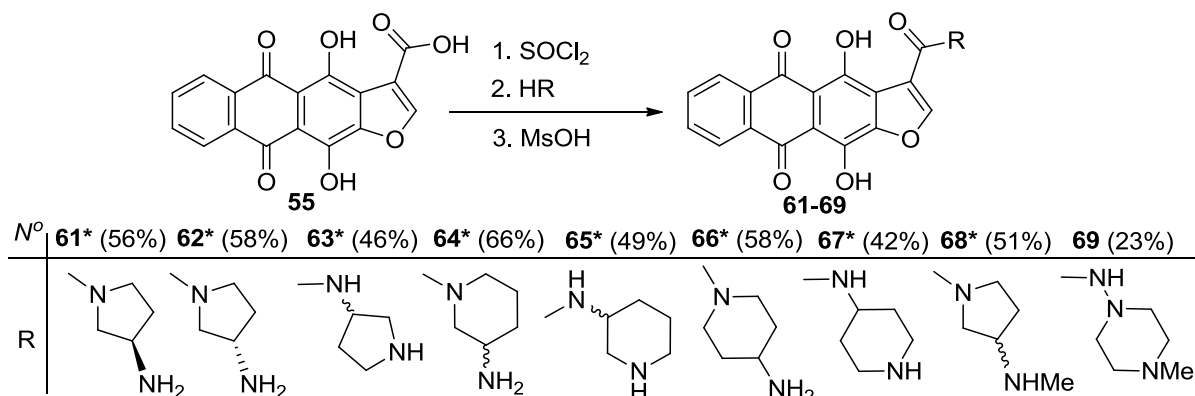
С целью изучения роли гидроксигрупп в биологических свойствах производных фуранохинизарина разработаны методы их модификации в хлорпроизводные. Гидролизом эфира дихлорантрафуран-3-карбоновой кислоты **58** в HCl и AcOH удалось получить 4,11-дихлорантрафуран-3-карбоновую кислоту **59**.



Следует отметить, что расщепление сложноэфирной группы при нагревании в H_2SO_4 приводит к продукту декарбоэтоксилирования **60** с хорошим выходом.

Синтез амидов антра[2,3-*b*]фуран-3- и 2-карбоновых кислот

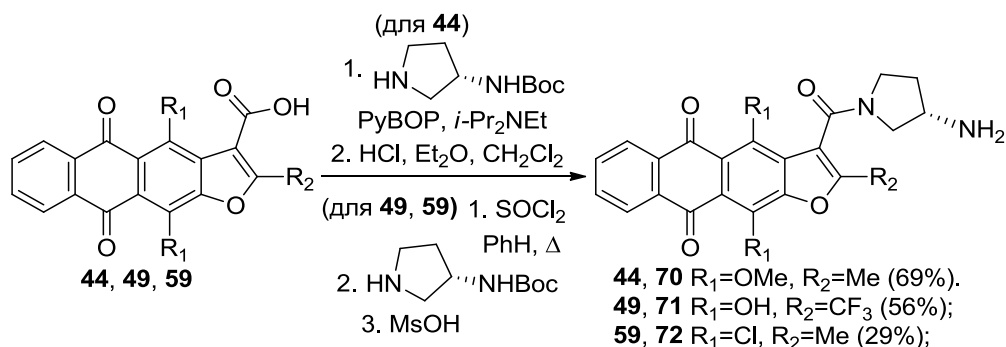
Для исследования связи структура-биологическая активность синтезирован ряд аналогов противоопухолевого антрафуран-3-карбоксамида ЛХТА-2034. Так, ацилированием хлорангидридом кислоты **55** диаминов получена серия 2-незамещенных антрафуран-3-карбоксамидов **61-69**.



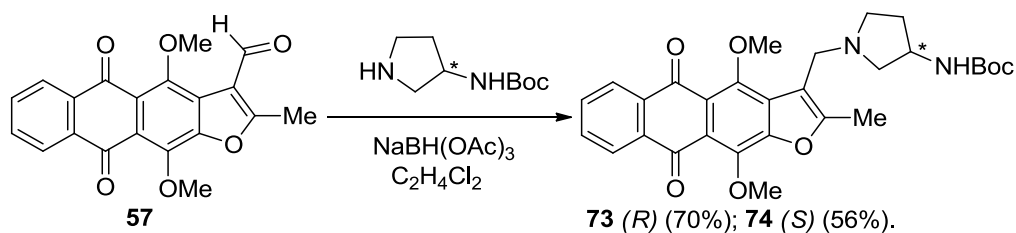
* В реакции использовали N-Вос-диамин с дальнейшим удалением защитной группы.

Конденсацией кислоты **44** с (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидином при действии

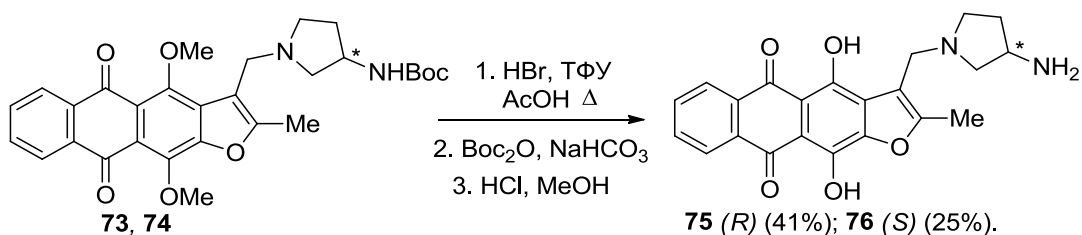
PyBOP и последующим удалением Вос-защитной группы получен карбоксамид **70**, являющийся *O,O*-диметильным производным противоопухолевого амида ЛХТА-2034. Аналогично карбоксамидам **61-69**, из хлорангидридов кислот **49**, **59** и (S)-3-(N-Вос-амино)пирролидина синтезированы карбоксамид **71**, содержащий трифторметильную группу в положении 2 и 4,11-дихлорантрафуран-3-карбоксамид **72**.



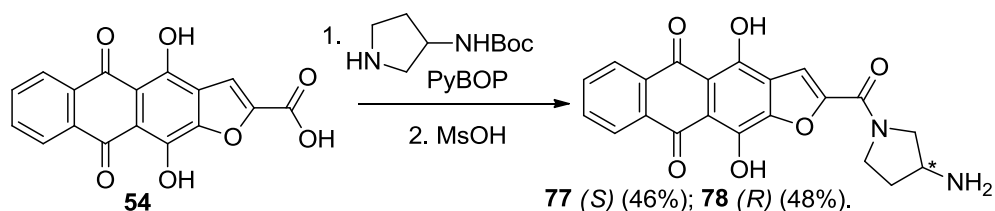
Восстановительным аминированием карбальдегида **57** (*R*)- и (*S*)-изомерами 3-(N-Вос-амино)пирролидина в присутствии NaBH(OAc)₃ получены (*R*)- и (*S*)-3-аминометилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **73**, **74**.



Деметилирование антрафурандионов **73**, **74** кипячением в смеси 40% HBr в AcOH и ТФУ (1:5), последующая трансформация в Вос-производные для упрощения выделения и очистки и расщепление Вос-группы раствором HCl в MeOH приводит к (*R*)- и (*S*)-изомерам 3-(аминометил)антрафурандионов **75**, **76**.

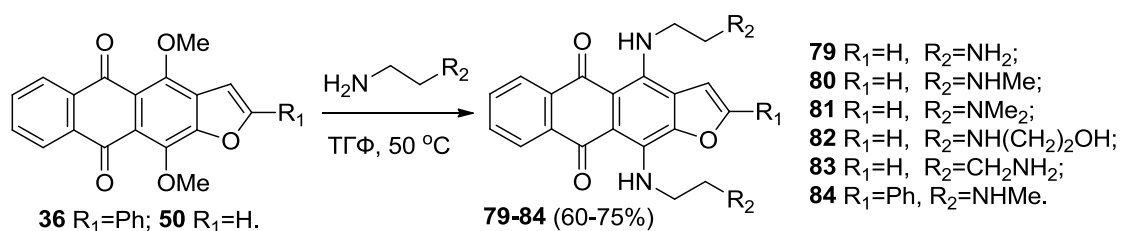


Для изучения влияния расположения карбоксамидной группы антрафурандионов на биологические свойства были синтезированы изомеры соединений **61**, **62**, содержащие карбоксамидный заместитель в положении 2 гетероцикла. Конденсацией антрафуран-2-карбоновой кислоты **54** с (*R*)- и (*S*)-изомерами 3-(N-Вос-амино)пирролидина в присутствии PyBOP с последующим расщеплением Вос-защитной группы получены амиды **77**, **78**.

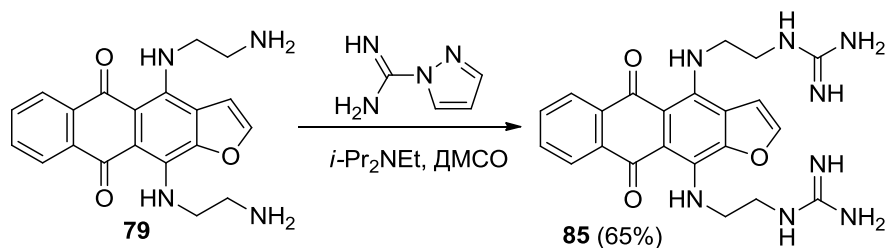


Синтез 4,11-диаминопроизводных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона

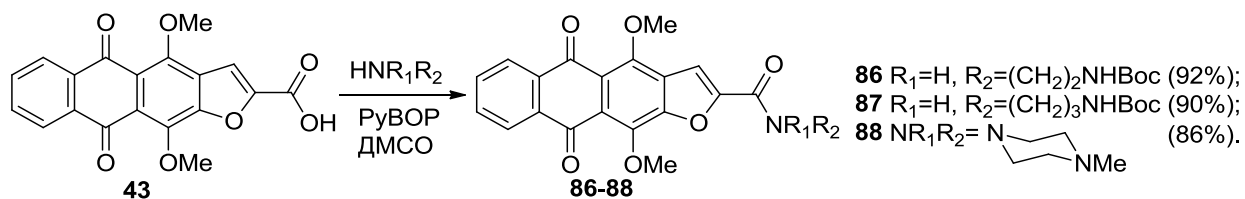
Замещение 4,11-алкоксигрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов может быть использовано для синтеза 4,11-диаминопроизводных. Взаимодействием метоксипроизводных **36**, **50** с диаминоалканами с хорошим выходом получена серия фурановых аналогов противоопухолевого препарата аметантрон **79-84** с вариацией структуры боковых цепей в положениях 4, 11 и заместителя в положении 2.



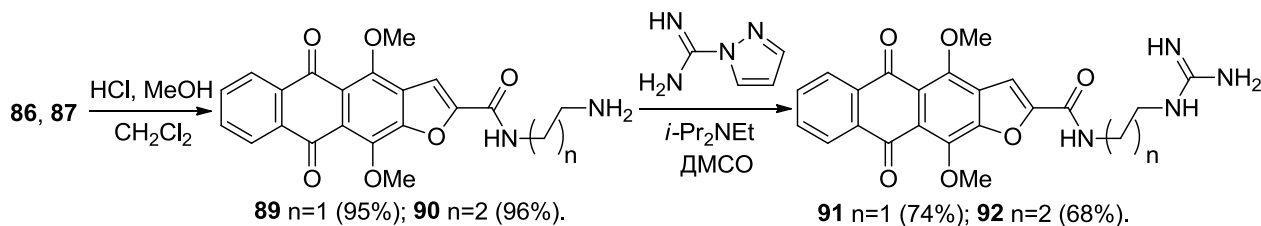
Модификация боковых аминогрупп гетаренантрацендионов в гуанидиногруппы в ряде случаев приводит к росту способности соединений ингибировать топоизомеразу 1 и повышает сродство к G-квадруплексным структурам ДНК. Поэтому трансформацией аминогрупп антрафурандиона **79** в гуанидиногруппы обработкой пиразол-1-карбоксиминамидом получен бисуанидин **85**.



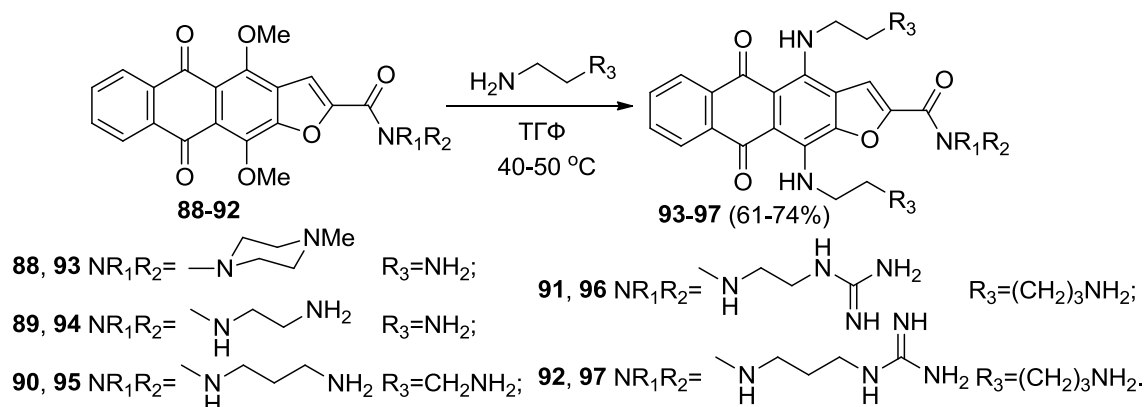
Моделирование комплексообразования соединения **85** с теломерным G-квадруплексом показал, что введение в антрафурандион **85** дополнительной боковой цепи с терминальным основным центром может улучшить параметры связывания и селективность лигандов. Для получения лигандов нового хемотипа из кислоты **43** и диаминоалканов в присутствии PyBOP синтезированы исходные карбоксамиды **86-88**.



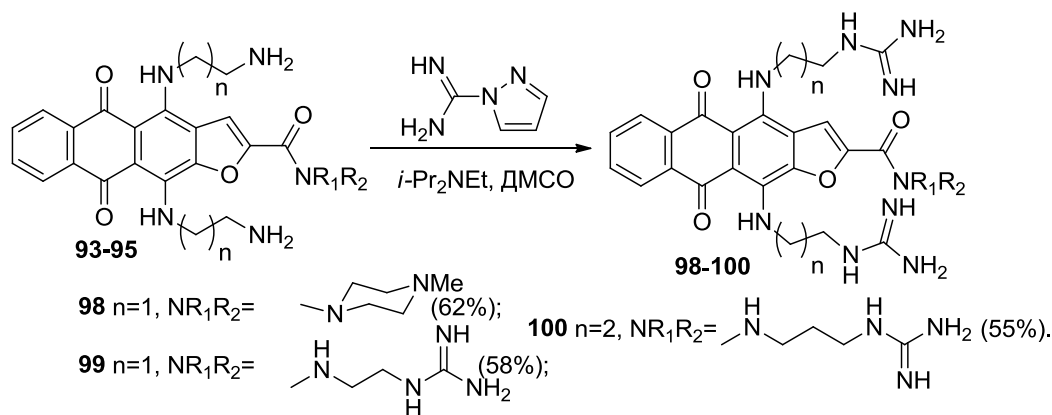
Расщепление Вос-защитной группы соединений **86, 87** обработкой HCl в MeOH приводит к *N*-(ω-аминоалкил)антрафуран-2-карбоксамидам **89, 90**, гуанидированием аминогрупп боковых цепей которых получены гуанидинопроизводные **91, 92**.



Замещением 4,11-метоксигрупп антрафурандион-2-карбоксамидов **88-92** действием диаминоалканов синтезированы производные **93-97**.



Аналогично, гуанидированием терминальных аминогрупп карбоксамидов **93-95** получены трехцепочечные лиганды G-квадруплексов ДНК **98-100**.



Биологическая активность антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов

Тестирование антипролиферативных свойств новых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона показало, что карбоксамиды **61-69** и 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **79-84** эффективно блокируют рост опухолевых клеток лейкемии мыши L1210 в интервале от низких микромолярных до субмикромолярных концентраций. Наиболее активным соединением является антрафурандион **80** ($\text{IC}_{50} = 0.10 \pm 0.02$ мкМ), которое также эффективно подавляет рост клеток

промиелоцитарного лейкоза человека K562 и сублинии с множественной лекарственной устойчивостью K562/4 (с гиперэкспрессией Р-гликопротеина). Показано, что антрафуран **80** имеет высокую константу связывания с дуплексом ДНК ($K_d=2.5\pm0.2\times10^6\text{ M}^{-1}$) и ингибирует активность топоизомераз 1 и 2. На примере соединения **80** впервые установлено, что антипролиферативная активность производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов связана с воздействием на опухоль-ассоциированную NADH оксидазу (tNOX) и NAD-зависимую деацетилазу Sirtuin 1 ($IC_{50}=3.9\pm1.1\text{ мкМ}$).

Тестирование параметров связывания трехцепочечных лигандов **96, 97, 99, 100** с теломерными G-квадруплексами ДНК выявило существенный рост аффинности и селективности связывания (по отношению к дуплексу ДНК) новых лигандов с G-квадруплексами в сравнении с двухцепочечным лигандом **85**. Таким образом, найденный новый хемотип квадруплексных лигандов перспективен для поиска противоопухолевых ингибиторов теломеразы и транскрипции онкогенов.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны схемы препаративного синтеза 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и их производных.
2. Разработан и оптимизирован метод Pd-катализируемого кросс-сочетания/гетероциклизации, позволяющий получить 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы, содержащие в положении 2 различные заместители.
3. Предложен ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, включая методы гидролиза сложноэфирных групп в положениях 2 и 3 фуранового ядра, дезалкилирования 4,11-диалкоксигрупп, замещения триметилсилильной группы в положении 2 на атомы водорода и брома, восстановления карбоксильной группы до формильной группы и карбинола, декарбоксилирования антра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот.
4. Синтезированы производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, а также их новые аналоги, модифицированные по положению 2.
5. Получен ряд амидов 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2- и 3-карбоновых кислот, обладающих высокой антипролиферативной активностью; показана ключевая роль гидроксигрупп в положениях 4 и 11, а также карбонильной группы карбоксамидного фрагмента в биологической активности производных данного хемотипа.
6. Мишень-ориентированным дизайном на основе антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов

получены новые высокоаффинные и селективные лиганды G-квадруплексов ДНК.

7. Выявлен ряд мультитаргетных соединений-лидеров, блокирующих рост опухолевых клеток в субмикромольных концентрациях, включая резистентные линии, для которых впервые показано, что антипролиферативная активность связана с воздействием как на топоизомеразы 1 и 2, так и на опухоль-ассоциированную NADH оксидазу (tNOX) и деацетилазу Sirtuin 1.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Омельчук О.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е. Методы аннелирования фуранового ядра к аренам. // Успехи химии. – 2016. – Т. 85. DOI: 10.1070/RCR4613.
2. 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. – Vol. 58. – P. 9522–9534.
3. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Luzikov Yu.N., Korolev A.M., Preobrazhenskaya M.N. Pd-catalyzed cross-coupling/heterocyclization domino reaction: facile access to anthra[2,3-*b*]furan-5,10-dione scaffold. // Tetrahedron. – 2014. – Vol. 70. – P. 8062–8066.
4. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Преображенская М.Н. Методы синтеза и модификации линейных антрафурандионов. // ХГС. – 2014. – № 2. – С. 193–208.
5. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 12. Синтез 2-замещённых производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот. // ХГС. – 2014. – № 2. – С. 298–308.
6. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 11. Новый метод получения 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. // ХГС. – 2013. – № 2. – С. 264–272.
7. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 10. Синтез фуранохинизарина и его новых производных. // ХГС. – 2011. – № 10. – С. 1464–1470.

8. Тихомиров А.С., Деженкова Л.Г., Щекотихин А.Е. Цитотоксические свойства антрафуранкарбоксаминов, содержащих CF_3 -группу в положении 2. // Росс. Биотер. Ж. – 2016. – № 1. – С. 108.
9. Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Ильинский Н.С., Калюжный Д.Н., Щелкина А.К., Борисова О.Ф., Лившиц М.А., Цветков В.Б., Бычкова Е.Н., Малютина Н.М., Деженкова Л.Г., Штиль А.А., Преображенская М.Н. Новые лиганды G-квадруплексов на основе гетероаренантрацендионов, ингибирующие рост опухолевых клеток. // Патент на изобретение РФ № 2527459 (2014).
10. Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Синькевич Ю.Б., Деженкова Л.Г., Ксодо Л., Резникова М.И., Трещалина Е.М., Штиль А.А., Преображенская М.Н. Мультицелестные ингибиторы опухолевого роста на основе линейных гетероаренантрацендионов. // Патент на изобретение РФ № 2527273 (2014).
11. Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Бычкова Е.Н., Преображенская М.Н. Способ получения 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-метил-антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты. // Патент на изобретение РФ № 2554937 (2015).
12. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E. Method for synthesis of 4,11-diaminoanthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones. // «JCF-Frühjahrssymposium-2016» Book of posters. Kiel (Germany). – 2016. – P. 186.
13. Тихомиров А.С., Цветков В.Б., Калюжный Д.Н., Щекотихин А.Е. Лиганды G-квадруплексов ДНК на основе антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. // Сборник тезисов докладов II Междисциплинарного симпозиума «MOBI-CHEM 2015». п. Новый Свет (Крым). – 2015. – С. 139.
14. Тихомиров А.С., Омельчук О.А., Щекотихин А.Е., Преображенская М.Н. Разработка региоселективного восстановления производных 4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты. // Материалы Международной конференции «Molecular complexity in modern chemistry». Москва. – 2014. – С. 165.
15. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Преображенская М.Н. Синтез 4,11-диметокси-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона по реакции Соногаширы. // Сборник тезисов докладов III Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». Пятигорск. – 2013. – С. 109.
16. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E. Synthesis of novel bioactive anthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones. // «XV Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry» Abstract book. Riga (Latvia). – 2013. – P. 175.