

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А. Н. ЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи

Моисеева Александра Андреевна

**РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ
ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ С ЦИТОСТАТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ**

1.4.8 – Химия элементоорганических соединений

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва – 2021

Работа выполнена в Лаборатории фосфорорганических соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
(ИНЭОС РАН)

Научные руководители:

Артюшин Олег Иванович

кандидат химических наук, старший научный
сотрудник лаборатории фосфорорганических
соединений ФГБУН «Институт
элементоорганических соединений им.
А.Н. Несмеянова Российской академии наук»

Брель Валерий Кузьмич

доктор химических наук, профессор, главный
научный сотрудник лаборатории
фосфорорганических соединений ФГБУН
«Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии
наук»

Официальные оппоненты:

Аверин Алексей Дмитриевич

доктор химических наук, ведущий научный
сотрудник кафедры органической химии
химического факультета ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Бурилов Александр Романович

доктор химических наук, профессор, главный
научный сотрудник лаборатории
элементоорганического синтеза им.
А.Н. Пудовика "Институт органической и
физической химии им. А.Е. Арбузова –
обособленное структурное подразделение
ФГБУН «Федеральный исследовательский
центр «Казанский научный центр Российской
академии наук»

Ведущая организация: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской
академии наук

Защита диссертации состоится 18 ноября 2021 г. в 11 часов на заседании диссертационного
совета 24.1.161.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при
Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических
соединений имени А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул.
Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН

Автореферат разослан 2021г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 24.1.161.01

кандидат химических наук

В.А. Ольшевская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Даунорубицин и другие антрациклиновые антибиотики, выделенные в 60-е годы XX века из *Streptomyces peucetius*, в настоящее время в медицинской практике широко используются в терапии опухолевых заболеваний различной этиологии и входят в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ». Этот класс соединений является чрезвычайно эффективным при химиотерапии онкологических новообразований, при этом они относительно дешевы и доступны. Однако при применении антрациклины обнаруживают ряд серьезных побочных эффектов, серьезно ограничивающих их использование: высокая кардиотоксичность, мутагенность, тератогенность, эмбриотоксические и иммунодепрессивные свойства, а также способность возникновения множественной лекарственной устойчивости. За прошедшее время с момента выделения антрациклинов во всем мире не прекращаются работы по их химической модификации, синтезированы сотни их аналогов, но негативные эффекты воздействия этих веществ на организм пациента до конца не преодолены до сих пор. По этой причине поиск новых, более эффективных и менее токсичных препаратов в ряду антрациклинов является актуальной задачей.

Целью работы является разработка методов химической модификации даунорубицина по даунозоаминному фрагменту для получения гибридных молекул различного строения, в т. ч. и элементоорганических, а также изучение строения, цитотоксических свойств новых производных даунорубицина и установление, по возможности, связи структуры изучаемых соединений с их антипролиферативными свойствами.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость. *N*-Функционализация исходного антрациклина была проведена с помощью различных подходов, позволивших получить 62 новых производных даунорубицина, содержащих разнообразные фармакофорные группы, в том числе фтор- и фосфорзамещенные. Эти методы были разработаны с учетом особенностей лабильной структуры молекулы даунорубицина, они отличаются простотой и высокой эффективностью, что позволяет использовать их для получения его разнообразных производных. Использовались как прямые методы модификации NH_2 -группы даунорубицина (амидирование кислотами, в том числе фосфорсодержащими, восстановительное аминирование, реакция аза-Михаэля и т. д.), так и «клик»-реакции функционализированных азидов и ацетиленов с соответствующими производными даунорубицина, а также и другие методы, например, реакция метатезиса, никогда ранее в химии антрациклинов не использовавшаяся. С помощью описанных подходов была получена библиотека из 62 новых производных даунорубицина, которая существенно расширила ряд известных соединений с антрациклиновой структурой. Скрининг полученных производных на линиях раковых клеток карциномы легкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы толстого кишечника HCT116 и аденокарциномы молочной железы MCF7 позволил выявить 4 соединения-лидера, существенно превосходящих исходный даунорубицин по антипролиферативному действию и обладающих низкими значениями острой токсичности. Эти соединения были запатентованы.

Методология и методы исследования. Выбранная методология, основанная на *N*-функционализации даунорубицина с изменением аминной функции антрациклина и без таковой, позволила получить соединения с высокой антипролиферативной активностью. Структура всех соединений была подтверждена комплексом спектральных методов – ИК спектроскопия, ЯМР спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P и в некоторых случаях с использованием техник COSY и NOESY, а состав был подтвержден данными элементного анализа или масс-спектрометрии. Цитотоксичность синтезированных соединений была определена по МТТ-тесту, а острая токсичность исследована на беспородных белых мышах с помощью экспресс-метода

В.Б. Прозоровского.

Личный вклад автора. Постановка задач исследования, разработка подходов к их решению, непосредственное проведение экспериментов по синтезу исходных соединений и производных даунорубицина, а также анализ и обобщение полученных результатов и их оформление в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично, либо при непосредственном участии автора.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Производные даунорубицина, содержащие фторированные и другие фармакофорные группы, получают с помощью синтеза соответствующих карбаматов.

2. Прямое амидирование с использованием сшивающего агента позволяет вводить в структуру даунорубицина фосфорсодержащие кислоты и производные пипероналя.

3. Метод 1,3-диполярного присоединения азидов к ацетиленам существенно расширяет ряд производных даунорубицина на его моно- и бисфосфонатные производные, а также позволяет вводить и другие фармакофорные группы в исходную молекулу.

4. Применение реакции аза-Михаэля и прямого алкилирования аминогруппы позволяют получать серии производных даунорубицина – стартовых соединений для последующих превращений.

5. Реакция метатезиса с использованием катализаторов Граббса позволяет получить производное даунорубицина, сохраняя лабильную структуры исходной молекулы.

6. Соединения, обладающие наиболее высокими значениями цитотоксичности, получены с помощью метода восстановительного аминирования с использованием различных бензальдегидов.

Степень достоверности и апробация работы. Объективность и достоверность полученных результатов подтверждены физико-химическими методами анализа (структура синтезированных соединений), сходимость и воспроизводимость полученных данных подтверждены повторяемостью опытов и тестов (биологические исследования) и использованием точных и надежных методик определения, сопоставлением с известными литературными данными и высоким рейтингом опубликованных автором научных работ.

Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков с международным участием (Нижний Новгород, Россия, 15-17 мая 2018 г.), XXII Международный салон изобретений и инновационных технологий «Архимед-2019» (Москва, Россия, 26-29 марта 2019 г.), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019» (Москва, Россия, 8-12 апреля 2019 г.), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН, (Москва, Россия, 22-23 мая 2019 г.), V Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, Россия, 10-11 октября 2019 г.), Всероссийская конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019» (Москва, Россия, 18-22 ноября 2019 г.), Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, Россия, 16-19 декабря 2019 г.), 87-ая Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, Россия, 12-14 октября 2020 г.), XXIV Российский Онкологический Конгресс (Москва, Россия, 11-14 ноября 2020 г.), 23rd International Conference on Phosphorus Chemistry (Ченстохова, Польша, 5-9 июля 2021 г.).

Публикации. Основное содержание работы опубликовано в 5 статьях в отечественных и иностранных научных журналах, рекомендованных ВАК, 1 статье в научном журнале,

входящим в список РИНЦ, 2 патентах РФ и в 10 тезисах в сборниках докладов конференций.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. В первой главе (литературный обзор) обобщены имеющиеся в литературе данные по механизму действия, синтезу и биологической активности соединений с антрациклиновой структурой. Во второй главе приведены методики и обсуждаются данные, полученные нами при непосредственном синтезе производных даунорубицина, а также показаны результаты первичного скрининга соединений на цитотоксическую активность. В третьей главе (экспериментальная часть) подробно описаны методики проведения экспериментов по получению как исходных соединений, так и самих производных даунорубицина. Работа изложена на 160 стр., включает 31 рисунок, 48 схем и 9 таблиц. Список цитируемой литературы состоит из 215 наименований.

Финансовая поддержка и благодарности. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ в ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН в лаборатории фосфорорганических соединений №112 (г. н. с., проф., д. х. н. В.К. Брель) в период с 2016 по 2021 гг. при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-03-00073), а также стипендии Президента Российской Федерации в 2019-2021 годах для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (конкурс СП-2019, № СП-2717.2019.4). Автор выражает глубокую признательность научным руководителям с. н. с., к. х. н. О.И. Артюшину и проф., д. х. н. В.К. Брелю, а также всему коллективу лаборатории Фосфорорганических соединений №112 ИНЭОС РАН за неоценимую помощь и поддержку при выполнении работы. Автор выражает искреннюю благодарность н. с. З.С. Клеменковой за регистрацию и обсуждение ИК-спектров, к. б. н. Л.В. Аникиной за проведение биологических испытаний, к. х. н. А.Г. Буяновской и коллективу лаборатории Микроанализа №118 за выполнение элементных анализов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящее время злокачественные новообразования являются второй по распространенности (после сердечно-сосудистых заболеваний) причиной смерти людей во всем мире. Для борьбы с этим опасным недугом в курсе химиотерапии одним из наиболее эффективных по соотношению цена/результативность классом лекарственных препаратов являются антрациклиновые антибиотики. Среди всего многообразия методов получения их производных можно выделить три приоритетных направления структурной модификации природных антрациклинов: превращения, затрагивающие хиноновую часть антибиотика, реакции с участием кетонной или α -гидроксикетонной групп тетрациклина, а также функционализация аминной или гидроксильной групп *L*-даунозамина. В качестве объекта исследования был выбран даунорубицин, в рамках диссертационной работы была проведена его химическая модификация по NH_2 -группе, а именно:

а) получение карбаматов даунорубицина и введение в структуру антибиотика остатков полифторированных, пиперонилового и триметоксибензильного спиртов, а также замещенных бисарилиденпиперидонов, обладающих собственной противоопухолевой активностью;

б) синтез амидов даунорубицина с использованием как ароматических кислот (производных пипероналя), так и фосфорсодержащих кислот, в т. ч. бисфосфонатного производного индола, обладающего собственной противоопухолевой активностью;

- в) синтез 1,2,3-триазолов и введение различных замещенных пипероналей, а также получение моно- и бисфосфонатов антрациклиновой структуры;
- г) прямое алкилирование NH₂-группы с помощью различных простых бромпроизводных в условиях МФК – как способ получения билдинг-блоков для дальнейших превращений;
- д) присоединение простых соединений, содержащих кратные связи к NH₂-группе даунорубицина (реакция аза-Михаэля);
- е) восстановительное аминирование с использованием разнообразных ароматических альдегидов (замещенных пипероналей, полиметоксильных бензальдегидов и некоторых других).

ПОЛУЧЕНИЕ КАРБАМАТОВ ДАУНОРУБИЦИНА

Фторсодержащие антрациклины представляют собой класс противоопухолевых соединений, представленный лишь немногочисленными примерами и обладающий уникальными характеристиками [*Cancer Res.*, **1975**, 35, 1365]. Для получения новых производных даунорубицина были использованы различные фторированные спирты **1a–c**, имеющие в своём составе CF₃ или SF₅ группы (схема 1).

Для введения в молекулу даунорубицина указанных фрагментов был выбран описанный в литературе подход, основанный на синтезе карбаматов антрациклиновой структуры [*Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 6248]. Для этого были получены соответствующие производные **2a–c** из спиртов и 4-нитрофенилкарбоната, содержащие хорошо уходящую 4-нитрофенольную группу (схема 1), которые затем и вводились в реакцию с исходным даунорубицином.

Продукты **2a–c** после очистки представляли собой белые, легкоплавкие кристаллы. Их состав был подтвержден элементным анализом, а строение – комплексом спектральных методов.

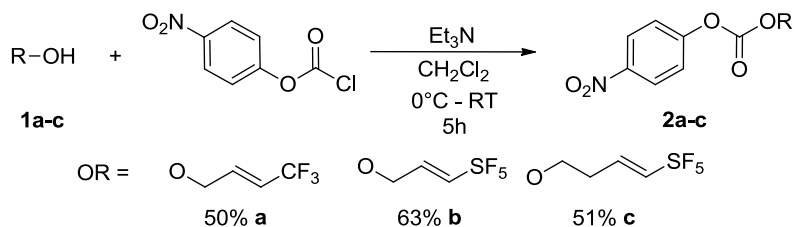


Схема 1. Получение 4-нитрофенилкарбонатных производных фторсодержащих спиртов.

Взаимодействие даунорубицина с соединениями **2a–c**, проводили при добавлении 2 эквивалентов Et₃N в ДМФА (схема 2). Реакции протекают в очень мягких условиях, что позволяет сохранить антрациклиновую структуру в неизменном виде.

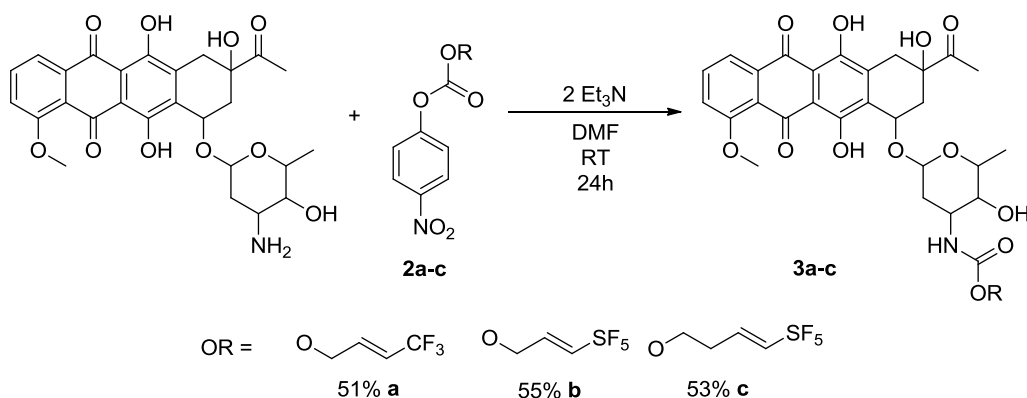


Схема 2. Получение карбаматов даунорубицина.

Продукты **3a–c** были выделены хроматографически с выходами 51–55% и представляли собой кристаллические вещества различных оттенков красного цвета. Установление структуры соединений **3a–c** было проведено комплексом спектральных методов – ИК- и ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , а состав был установлен с помощью элементного анализа.

С помощью такого подхода можно ввести и другие фармакофорные группировки в даунорубицин, например, пиперониловый и 3,4,5-триметоксибензиловый фрагменты. Сначала из спиртов **1d** и **1e** были получены соответствующие 4-нитрофенилкарбонатные производные **2d** и **2e**, которые затем взаимодействовали с даунорубицином (схема 3). После хроматографической очистки продукты **3d** и **3e** были получены с высокими выходами (96%) в виде темно-красных порошков, их структура и строение были подтверждены с помощью методов ИК- и ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C , а состав – с помощью элементного анализа.

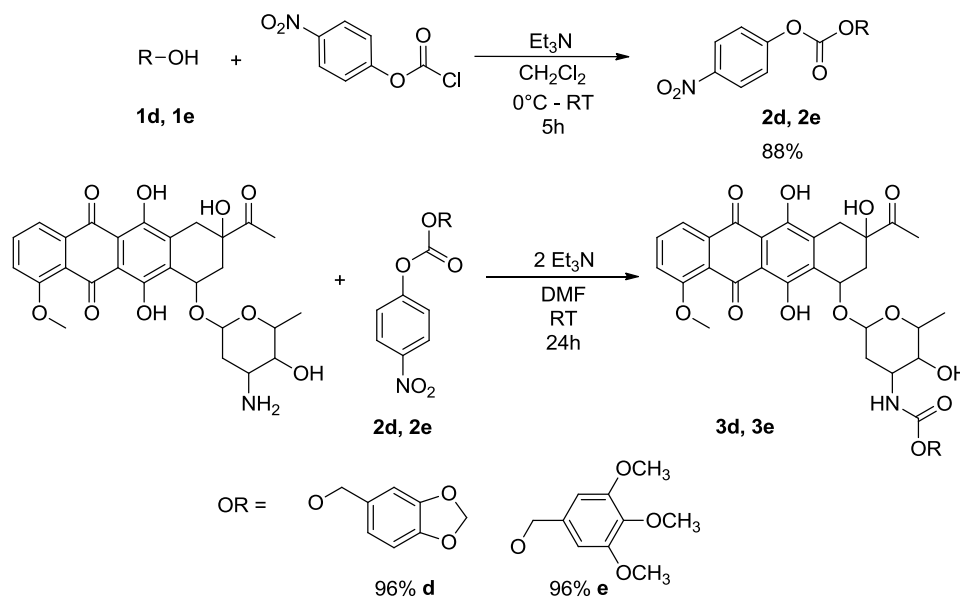


Схема 3. Получение карбаматов даунорубицина.

В последнее время одним из популярных направлений модификации антрациклинов стало создание лекарств двойного действия (схема 4).

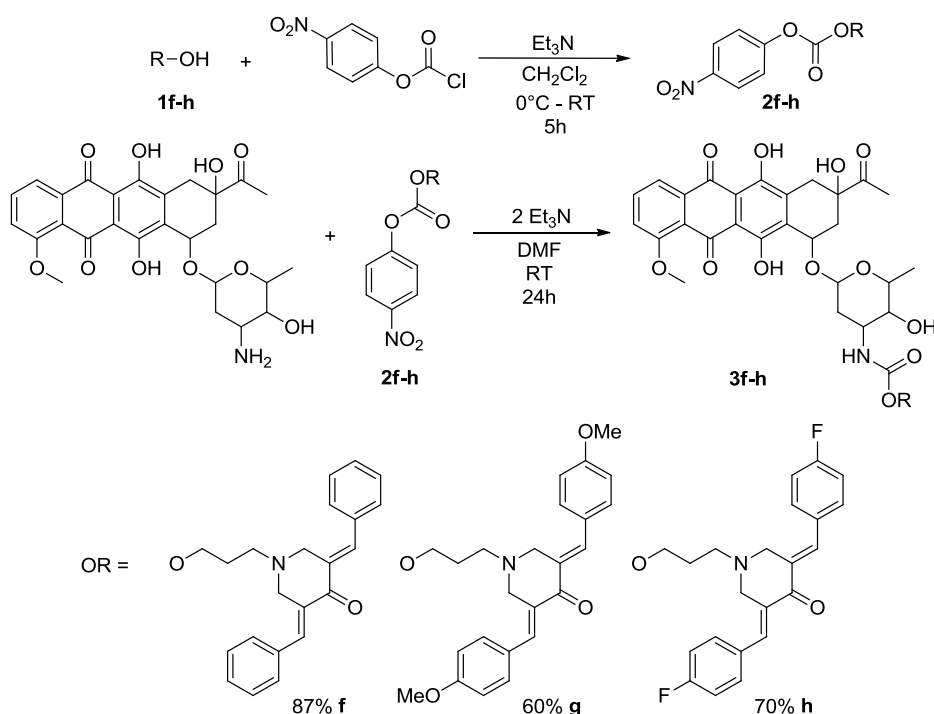


Схема 4. Получение карбаматов даунорубицина.

Потенциально такие гибриды разных по своему механизму действия препаратов могут обладать более высокой эффективностью и другими ценными свойствами, в сравнении с исходными молекулами. С помощью описанного выше подхода были получены конъюгаты даунорубицина с производными бисарилденпиперидонов, в ряду которых ранее была выявлена достаточно высокая цитостатическая активность [*Med. Chem. Res.*, **2015**, 24(4), 1753]. Полученные карбаматы **3h-f** представляют собой мелкокристаллические порошки красного цвета, выход после хроматографической очистки составлял 60–87%. Строение соединений **3f-h** установлено с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии, а состав подтверждён данными элементного анализа.

ПРЯМОЕ АЦИЛИРОВАНИЕ NH₂-ГРУППЫ ДАУНОРУБИЦИНА АРОМАТИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ

С целью расширения ряда новых производных даунорубицина, нами было проведено ацилирование NH₂-группы *L*-даунозамина ароматическими кислотами с использованием диизопропилкарбодиимида. Этот простой и удобный способ помогает вводить в структуру даунорубицина остатки различных кислот и является толерантным по отношению к большому числу лабильных функциональных групп в молекуле.

В качестве исходных соединений были выбраны карбоновые кислоты **4a-d**, имеющие в своём составе пиперонильный фрагмент. Они вводились в реакцию с даунорубицином в присутствии основания 4-диметиламинопиридина (ДМАП) и диизопропилкарбодиимида (DIC) по описанной методике (схема 5) [*Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 426]. Полученные амиды **5a-d**, представляющие собой мелкокристаллические порошки различных оттенков красного цвета, были выделены и очищены хроматографически. Строение и структура соединений были однозначно подтверждены методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, а состав – с помощью элементного анализа (в некоторых случаях состав был подтвержден с помощью масс-спектрометрии).

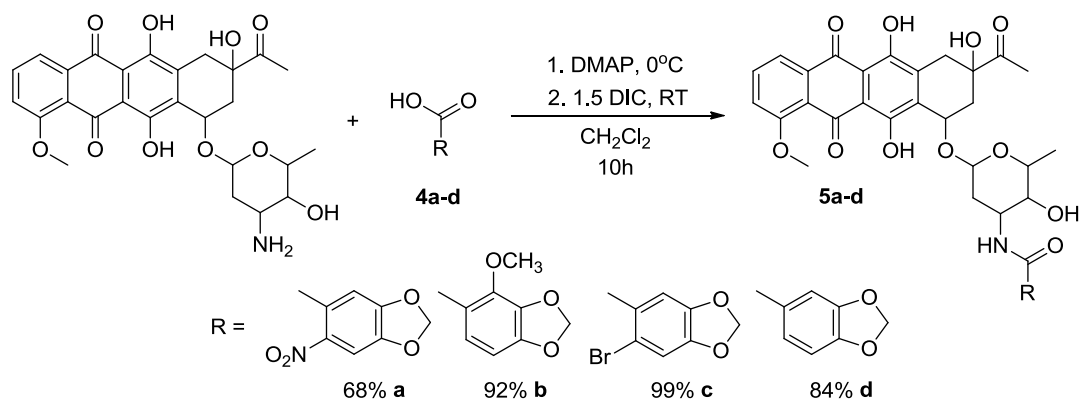


Схема 5. Получение амидов даунорубицина.

Кроме кислот **4a-d**, для получения амидов даунорубицина были использованы фосфорсодержащие карбоновые кислоты, описанные в литературе: одна простая – фосфонуксусная **4e** [*RSC Adv.*, **2020**, 10, 1776] и вторая, гораздо более сложная в синтезе, но заведомо обладающая высоким цитостатическим эффектом **4f** [*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**, 30, 127635]. Оба исходных соединения были введены в реакции с даунорубицином по описанной выше схеме (схема б). Амиды **5e**, **5f**, представляющие собой кристаллические вещества ярко-красного цвета, были выделены и очищены с помощью колоночной хроматографии, их строение и состав были подтверждены комплексом спектральных методов, а состав – с помощью элементного анализа.

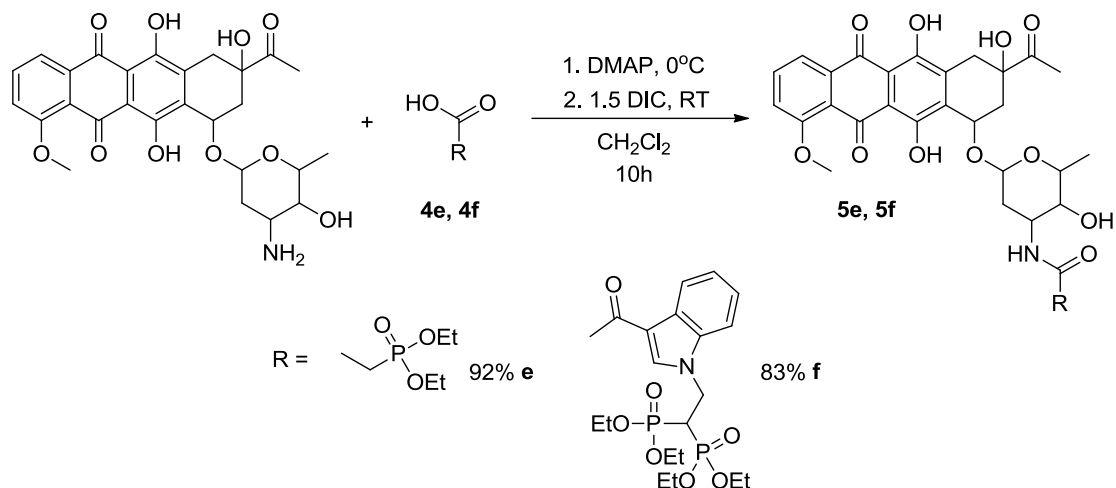


Схема 6. Получение фосфорсодержащих производных даунорубицина.

МОДИФИКАЦИЯ ДАУНОРУБИЦИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОЛОГИИ «КЛИК»-ХИМИИ

С целью расширения библиотеки антрациклиновых производных была реализована методология «клик»-химии, которая предполагает использование «азидного» и «ацетиленового» блоков. В рамках диссертационного исследования были разработаны методы синтеза азидов и ацетиленовых производных даунорубицина. В качестве «азидного» блока в реакции циклоприсоединения использованы описанный в литературе амид **5g** [*Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 14, 426] и неизвестные ранее карбаматы даунорубицина **3i-1** с различной длиной алкильной цепи ($m = 2\div 5$), имеющие в молекуле азидную группу (схема 7).

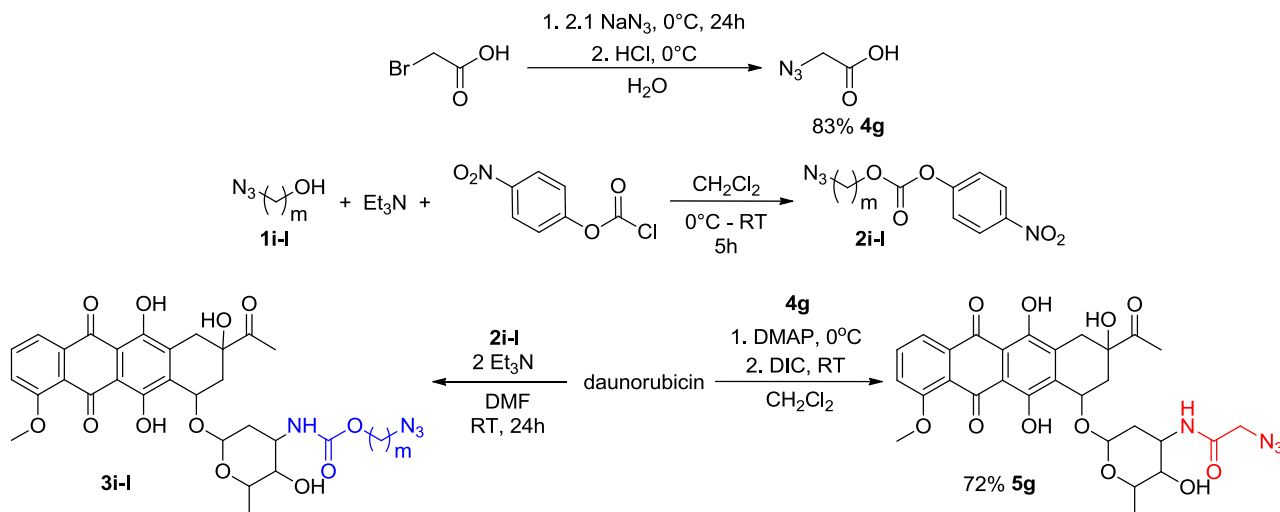


Схема 7. Выходы азидов составили: **2i** ($m = 2$) – 69%; **2j** ($m = 3$) – 67%; **2k** ($m = 4$) – 63%; **2l** ($m = 5$) – 49%; **3i** ($m = 2$) – 99%; **3j** ($m = 3$) – 99%; **3k** ($m = 4$) – 99%; **3l** ($m = 5$) – 95%.

Амид **5g** был получен реакцией ацилирования даунорубицина с помощью азидоуксусной кислоты. Для синтеза карбаматов **3i-1** были использованы реакция азидоспиртов **1i-1** с 4-нитрофенилхлоркарбонатом и дальнейшее взаимодействие полученных продуктов **2i-1** со свободным основанием даунорубицина (схема 7). Азиды **5g** и **3i-1** представляли собой масла или твердые соединения красного цвета. После их очистки с помощью колоночной хроматографии выходы **5g** и **3i-1** были близки к количественным – 95–99%. Строение соединений **5g** и **3i-1** доказано с помощью методов ИК- и ЯМР-спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C, а состав был подтвержден данными элементного анализа.

В качестве ацетиленовой компоненты сначала нами были синтезированы пропаргиловые эфиры спиртов **6a-e**, в состав которых входил фармакофорный бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ильный фрагмент. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения была осуществлена при использовании “азидного” блока **5g**, в качестве катализатора был использован комплекс $P(OEt)_3 \cdot CuI$ (схема 8).

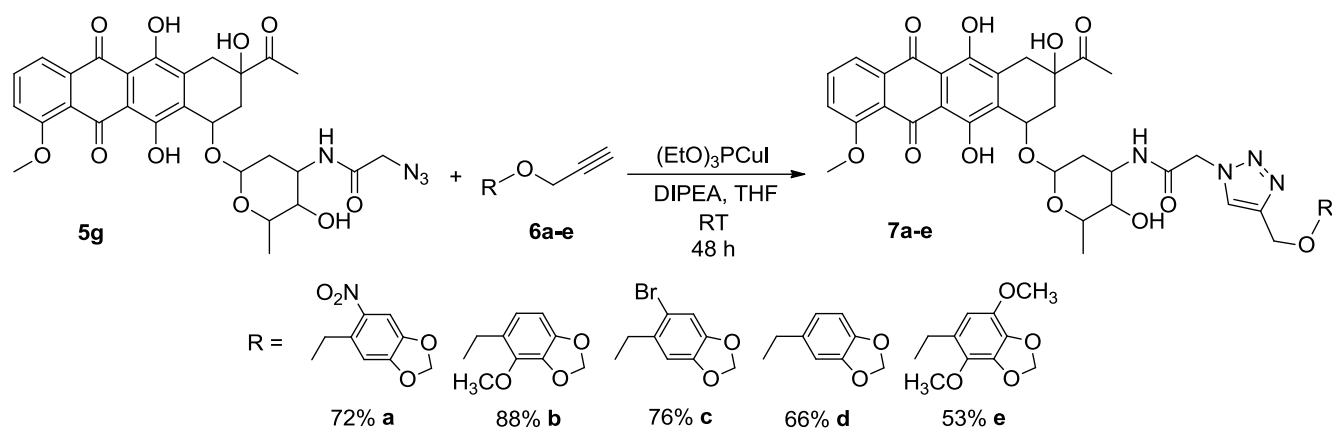


Схема 8. Получение 1,2,3-триазолов даунорубина.

Установлено, что реакция протекает в течение 48 часов при комнатной температуре без побочных процессов, региоселективно давая желаемые производные **7a-e**. Другие, традиционно используемые для этих реакций катализаторы – получаемые *in situ* соли Cu^I (CuI или $CuBr$) – оказались неэффективными. Строение аддуктов **7a-e** исследовано и подтверждено с помощью методов ИК и ЯМР-спектроскопии на ядрах 1H и ^{13}C . Основным доказательством, подтверждающим наличие триазольного цикла в конечных продуктах **7a-e**, является синглет в области 7–8 м. д. (в спектрах ЯМР 1H) протона триазольного кольца, а также сигналы противоположной полярности в области слабого поля при 120 и 140 м. д. (спектры ЯМР ^{13}C , режим съемки $^{13}C\{^1H\}$ jmod). Полученные соединения **7a-e**, представляющие собой кристаллические вещества различных оттенков красного цвета, были выделены из реакционной массы и очищены с использованием колоночной хроматографии. Выход триазолов **7a-e** составлял 53–88 %.

Введение фосфорорганических фрагментов в природные биологически активные субстраты – это распространенный способ модификации природных соединений [*J. Nat. Prod.*, **2017**, *80(8)*, 2232]. Фосфорсодержащие производные даунорубина известны в литературе в виде единичных примеров [*Хим. Фарм. Ж.*, **1985**, *19(10)*, 1199], поэтому разработка простых, удобных и общих методов введения фосфонатных групп в антрациклиновый скелет молекулы является актуальной задачей. Синтез гибридных соединений с бисфосфонатным фрагментом представляет особый интерес, поскольку целый ряд соединений аналогичного строения зарекомендовал себя в качестве эффективных цитостатиков [*Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 2361]. С этой целью в реакции 1,3-циклоприсоединения азидов **5g** и **3i-l** были использованы ацетиленовые бисфосфонаты (схема 9).

Кроме получения “азидных” блоков **5g** и **3i-l**, был осуществлён синтез и ацетиленовых производных даунорубина. Показано, что аминогруппа *L*-даунозамина может быть проалкилирована с использованием бромистого пропаргила **8a** (схема 10), который в условиях межфазного катализа (МФК) (при добавлении 2 эквивалентов свежепрокаленного поташа в системе ДМФА– CH_2Cl_2), дает смесь моно- и диалкилированных продуктов **9a** и **9b** (соотношение 5:1), которые были выделены в индивидуальном виде с использованием колоночной хроматографии. Выходы составили: **9a** – 81%, минорного продукта **9b** – 15%.

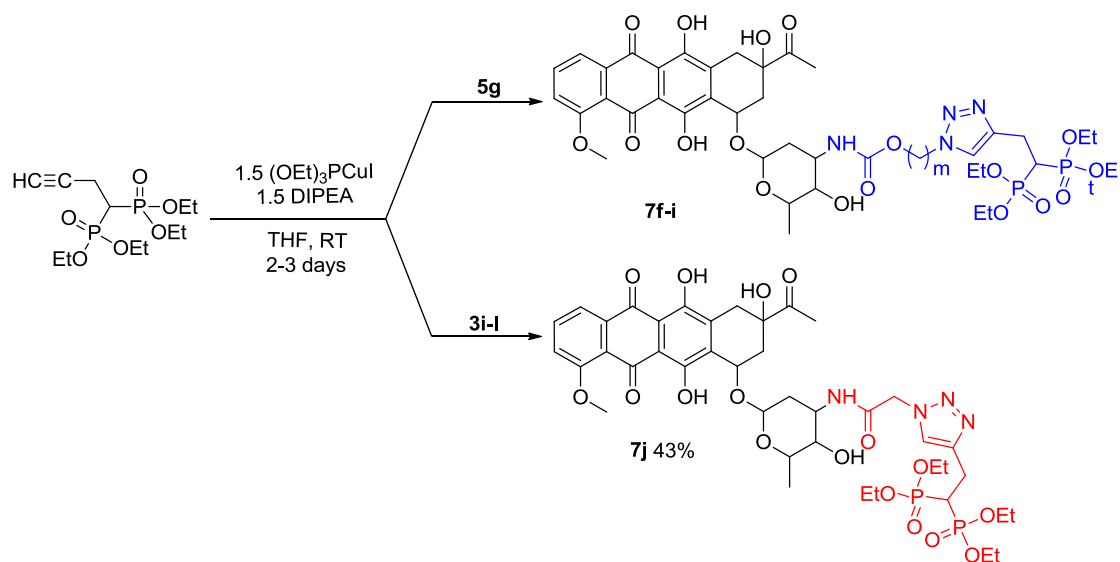


Схема 9. Выходы 1,2,3-триазолов составили: **7f** (m = 2) – 31%; **7g** (m = 3) – 67%; **7h** (m = 4) – 60%; **7i** (m = 5) – 61%.

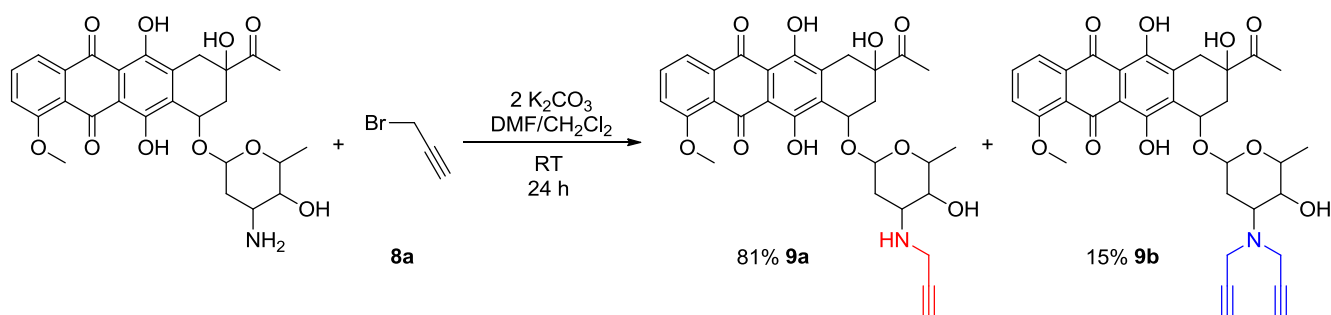


Схема 10. Алкилирование даунорубицина пропаргилбромидом.

Для проведения реакции 1,3-циклоприсоединения с соединениями **9a** и **9b** (схема 11), как и в случае получения 1,2,3-триазолов **7a-e**, была использована каталитическая система P(OEt)₃CuI с добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина в ТГФ. Однако, в данном случае, необходимо использовать повышенное количество катализатора (20 мольн. %), в сравнении с обычными условиями проведения катализируемых реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения [*Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 426]. В качестве “азидного” блока в данном превращении были выбраны азидоалкилфосфонаты **10a-d**, отличающиеся только длиной алкильной цепи n (где n = 1 – азид **10a**, n = 2 – **10b** и далее до n = 4).

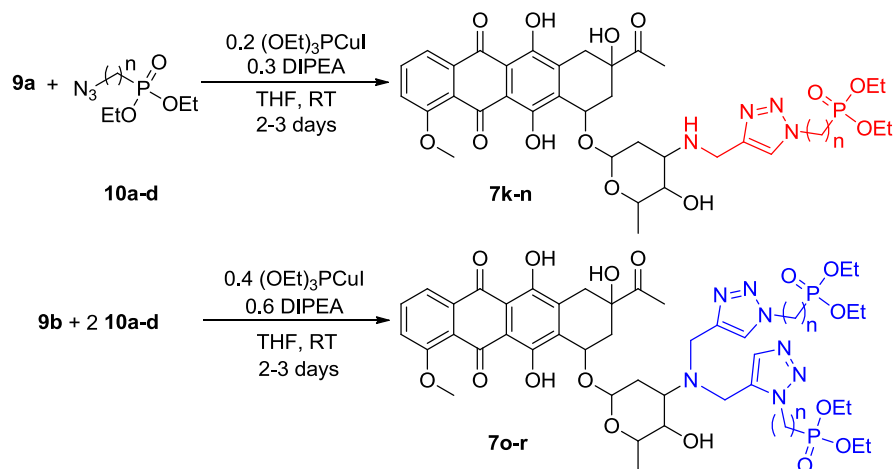


Схема 11. Выходы 1,2,3-триазолов составили: **7k** (n = 1) – 86%, **7l** (n = 2) – 36%, **7m** (n = 3) – 99%, **7n** (n = 4) – 70%, **7o** (n = 1) – 81%, **7p** (n = 2) – 73%, **7q** (n = 3) – 76%, **7r** (n = 4) – 41%.

Все полученные производные **7k-r** представляют собой темно-красные масла или твердые продукты. Выход 1,2,3-триазолов после хроматографической очистки соединений достигал 80–90%. Их строение подтверждено комплексом спектральных методов (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и ИК), а состав данными элементного анализа.

Таким образом, нами подтверждено, что метод 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к ацетиленам удобен для модификации даунорубицина и позволяет ввести различные фармакофорные группы, в т. ч. и фосфорсодержащие, в *L*-даунозамин с помощью *N*-функционализации аминогруппы.

ПРЯМОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ NH_2 -ГРУППЫ ДАУНОРУБИЦИНА В УСЛОВИЯХ МФК

Известно, что функциональные группы *L*-даунозамина (гидроксильная и аминогруппа) связываются с азотистыми основаниями ДНК при интеркаляции [*Mol. Pharmacol.*, **1987**, *31*, 552]. Таким образом, сохранение аминной функции у производных даунорубицина может оказаться критически важным фактором, напрямую влияющим на цитотоксическую активность конечных соединений. Для этого мы использовали метод модификации, заключающийся в прямом алкилировании NH_2 -группы с использованием активных галогенсодержащих реагентов аналогичный тому, который описан для случая сдваивания антрациклинов с помощью *n*-ксилилендибромида [*J. Med. Chem.*, **1997**, *40*(3), 261]. Такими реагентами в нашем случае являются соединения, содержащие активированный атом галогена (рис. 1): пропаргилбромид **8a** (схема 10), аллилбромид **8b**, 3-бром-1-фенил-1-пропен **8c**, а также этиловый эфир бромуксусной кислоты **8d**. В случае 2-бром-1-фенилацетона **8e**, 2-бромэтанола **8f**, 4-бром-1,1,1,2,2,3,3-гептафторбутана **8g**, 2-(хлорметил)-*1H*-бензо[*d*]имидазола **8h** реакция либо не идет совсем, либо данное галогенпроизводное способствует деструкции лабильного антрациклинового скелета молекулы.

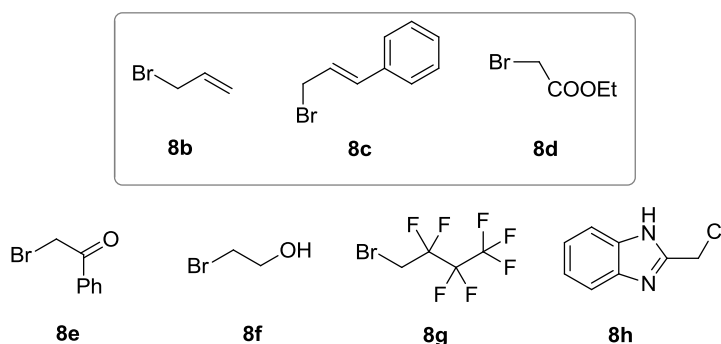


Рисунок 1. Галогенсодержащие реагенты.

Как и в большинстве случаев алкилирования первичного атома азота галогеналканами, даунорубицин также дает смесь моно- и диалкилированных продуктов (схема 12). Продукты реакции с аллилбромидом (как и с пропаргилбромидом) удается легко отделить их друг от друга при хроматографической очистке и получить два целевых билдинг-блока в соотношении моно : ди ~ 5 : 1.

Следует отметить, что оптимальным соотношением реагентов является даунорубицин : галогенпроизводное = 1 : 1.2÷1.3. Любые изменения количества исходных соединений приводят к уменьшению выхода как моно-, так и диалкилированного продукта: увеличение или снижение доли галогенпроизводного не приводит к соответствующему увеличению или снижению доли диалкилдаунорубицина.

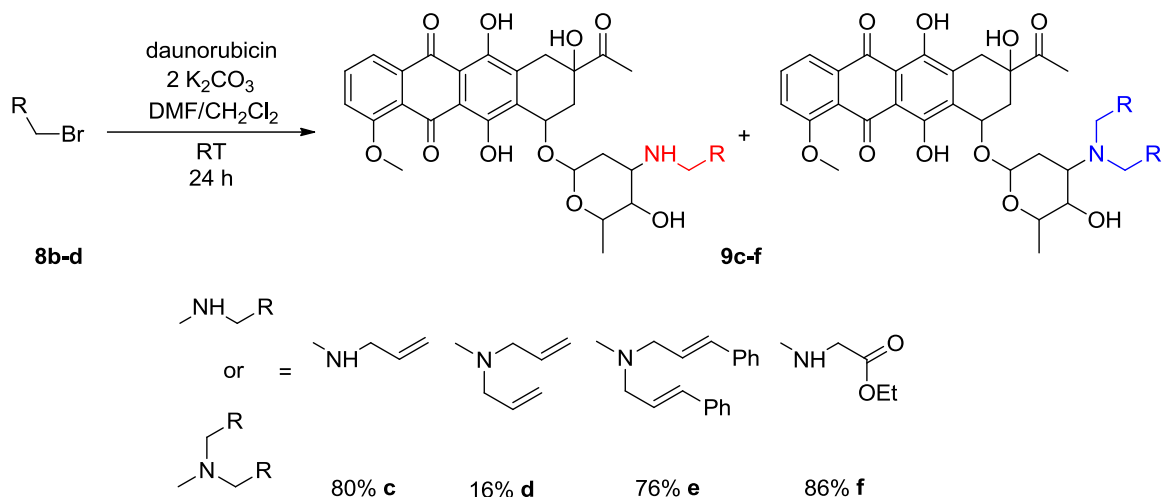


Схема 12. Получение алкилированных производных даунорубина.

Чистые моноалкилированные продукты могут быть введены в реакцию алкилирования повторно с тем же, либо с алкилгалогенидом другого строения, так нами был получен смешанный продукт **9g** (схема 13).

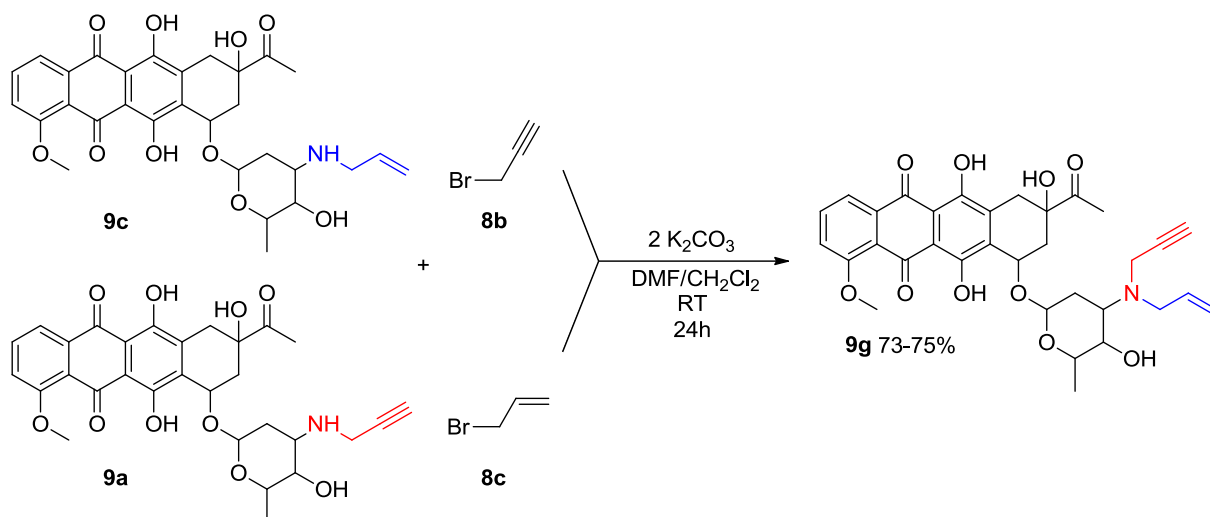


Схема 13. Синтез смешанного продукта алкилирования.

Все продукты алкилирования **9c–g** нами были выделены и очищены хроматографически. Они представляют собой красные кристаллические вещества, которые были охарактеризованы комплексом спектроскопических методов (ИК и ЯМР спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C), состав был подтвержден с помощью масс-спектрометрии.

В настоящее время для конструирования биологически активных молекул часто применяется реакция метатезиса с использованием рутениевых катализаторов. Наибольшее распространение получили катализаторы Граббса I и II поколений. Нами была оценена возможность структурной модификации производных даунорубина с использованием реакции метатезиса.

В качестве исходного соединения для ее проведения было выбрано диаллильное производное даунорубина **9d**. Для реализации процесса замыкания цикла был использован доступный катализатор Граббса I поколения в количестве 5 мольн % и растворитель CH_2Cl_2 (схема 14). Протекание реакции контролировали по прекращению выделения этилена из реакционной смеси, а также с помощью ТСХ. После перемешивания в течение 2–3 суток продукт выделяли и очищали хроматографически. Оказалось, что в данной реакции выход целевого продукта метатезиса невелик и составляет 17%. Попытки оптимизировать этот процесс

путём добавления большего количества катализатора (от 5 мольн. % до 20 мольн. %), а также использования катализатора Граббса II поколения, не приводили к повышению выхода желаемого производного даунорубина **11**.

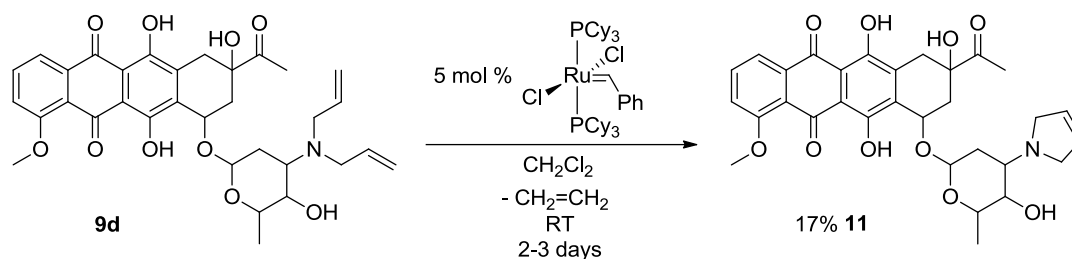


Схема 14. Реакция метатезиса с катализатором Граббса I поколения.

При анализе реакционной смеси спектральными методами установлено, что наличие свободного амина в системе, а именно исходного соединения **9d**, достаточно быстро инактивирует катализаторы Граббса на основе фосфинов за счет комплексообразования, что и приводит к значительному уменьшению выхода целевого продукта.

Продукт метатезиса **11** представлял собой порошок темно-бордового цвета и был охарактеризован комплексом спектральных исследований, а именно ИК- и ЯМР-спектроскопией на ядрах ^1H и ^{13}C , а также рядом двумерных методов – COSY и NOESY, что позволило наиболее точно соотнести сигналы образованного цикла (рис. 2).

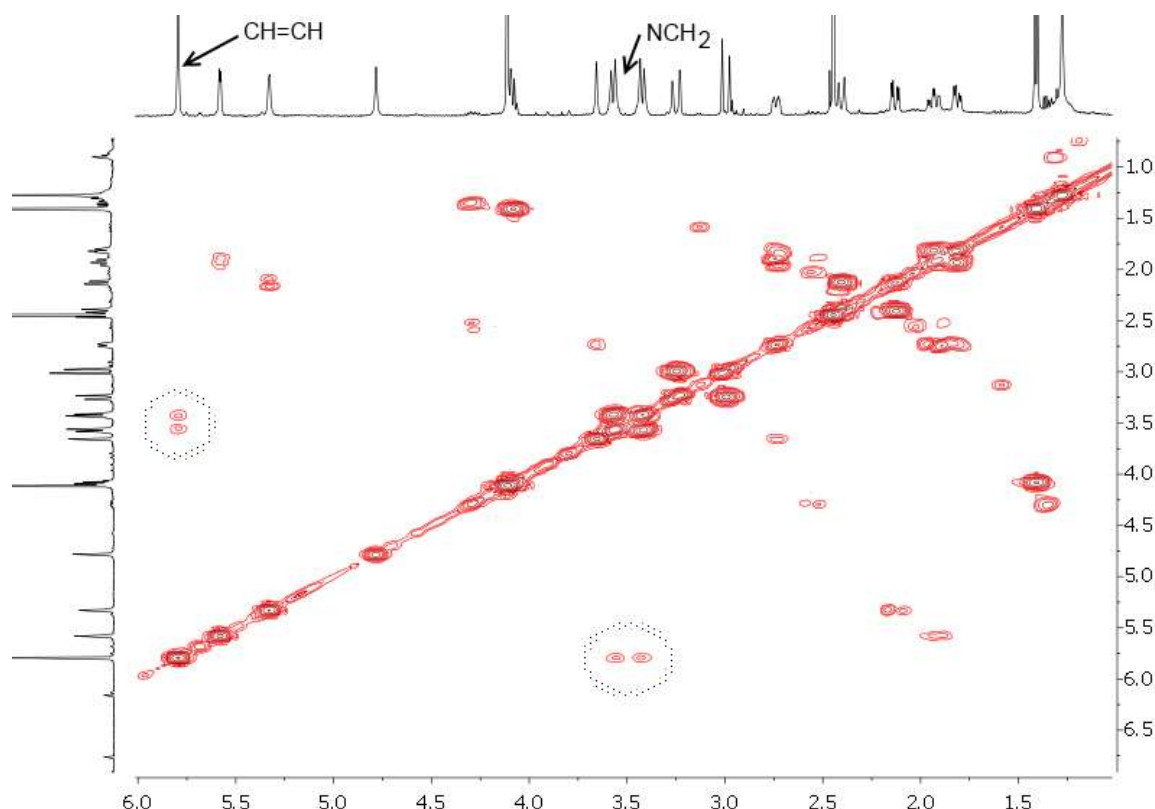


Рисунок 2. Корреляционный спектр COSY продукта метатезиса **11**.

Так, из корреляционного спектра COSY видно, что группа двух дублетов при 3.5 и 3.4 м. д. (интегральная интенсивность 2H каждого) соответствует аксиальным и экваториальным протонам CH_2 -группы цикла, связанных с азотом, которые, в свою очередь, взаимодействуют с КССВ $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц с протонами при двойной связи. Последние проявляются в спектре в виде уширенного синглета при 5.8 м. д. Состав продукта **11** был подтвержден методом масс-спектрометрии. Таким образом, впервые для получения соединений антрациклинового ряда применена реакция метатезиса.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ АЗА-МИХАЭЛЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ДАУНОРУБИЦИНА

Другим методом, позволяющим получать функционализированные по азоту производные даунорубицина с сохранением аминной функции, является использование реакции аза-Михаэля. Ранее такой подход был предложен для получения конъюгатов даунорубицина с циклическими лактонами, содержащими сопряженные C=C-, C=O-связи [Ж. Фарм. Хим., 2018, 52(4), 308].

Для осуществления данного превращения в качестве исходных выбраны непредельные соединения **12a–g** (рис. 3), четыре из которых легко вступают во взаимодействие со свободным основанием даунорубицина (соединения **12a–d**), а три других способствуют деструкции антрациклинового скелета (соединения **12e–g**).

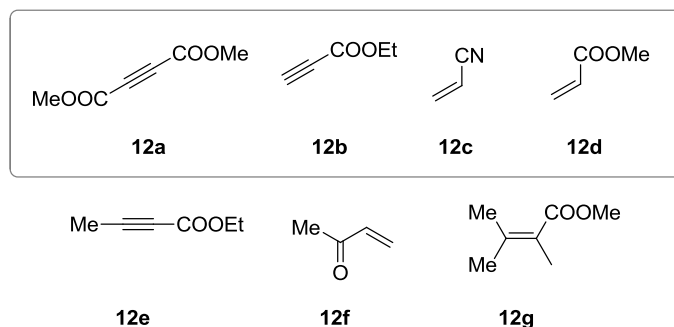


Рисунок 3. Акцепторы Михаэля, используемые в реакции с даунорубицином.

Свободное основание даунорубицина было получено по описанной ранее методике [Ж. Фарм. Хим., 2018, 52(4), 308] непосредственно перед реакцией из его хлоргидрата, поскольку при хранении (особенно на свету) оно достаточно быстро подвергается деструкции. Реакции присоединения проводились в стандартных условиях в растворе метанола (соединения **12a**, **12c**, **12d**) или этанола (соединение **12b**) при 20°C в отсутствие катализаторов (схема 15).

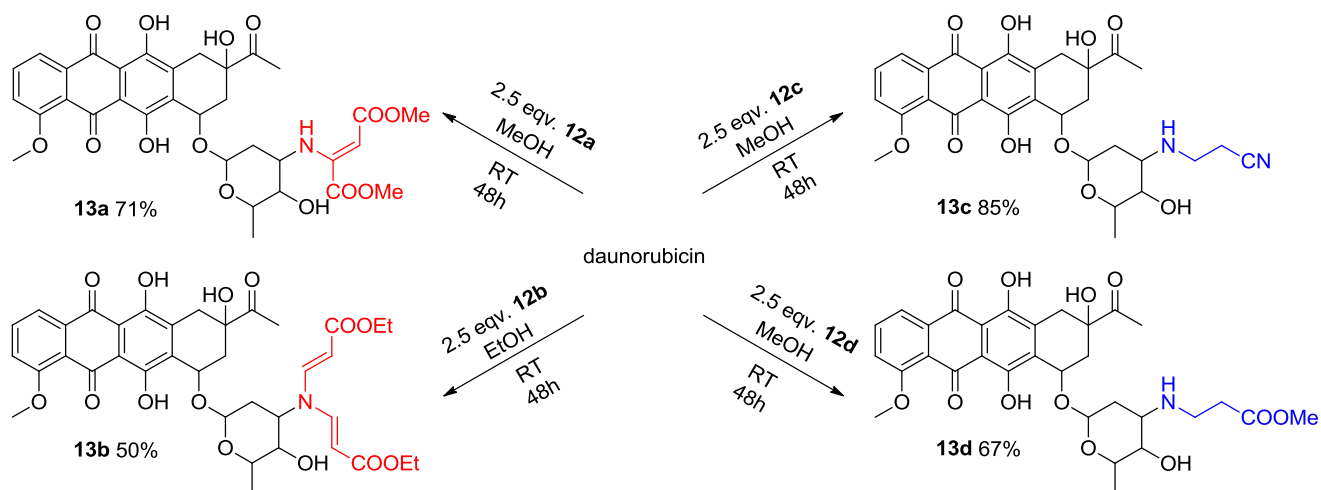


Схема 15. Реакция аза-Михаэля.

В реакцию присоединения вводили более чем двукратный избыток непредельных соединений (при использовании эквимольных соотношений реагентов выходы целевых продуктов заметно снижались), что как правило, приводило к образованию продуктов моноприсоединения, за исключением реакции с этилпропиолатом **12b**. Продукты реакции аза-Михаэля **13a–d** были выделены и очищены хроматографически. Строение установлено с использованием спектральных методов (ИК- и ЯМР спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C). Состав подтвержден с помощью масс-спектрометрии.

ПРЯМОЕ АЛКИЛИРОВАНИЕ NH₂-ГРУППЫ ДАУНОРУБИЦИНА ПОСРЕДСТВОМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АМИНИРОВАНИЯ

Среди всех подходов, позволяющих сохранять аминную функцию у антрациклинов, реакция восстановительного аминирования представлена в литературе немногочисленными примерами [*J. Med. Chem.*, **1979**, 22(8), 912]. Вместе с тем, этот метод прост в реализации и позволяет получать разнообразные амины даунорубицина, вплоть до его металлоорганических производных [*Mendeleev Commun.*, **2017**, 27, 608].

Мы сосредоточили усилия на альдегидах ароматического ряда, поскольку именно с ними алкилирование даунорубицина по атому азота протекает с максимальным выходом. Прежде всего, были введены в реакцию восстановительного аминирования пиперональ и его различные производные (схема 16). Также в качестве исходных нами были использованы разнообразные ди- и триметоксибензальдегиды. Реакции проводили в описанных ранее условиях [*J. Med. Chem.*, **1979**, 22(8), 912] с использованием 20-кратного избытка карбонильного реагента (при хроматографическом делении его удается легко регенерировать). Уменьшение количества альдегида до 4-х кратного драматически снижает выход и качество целевых продуктов.

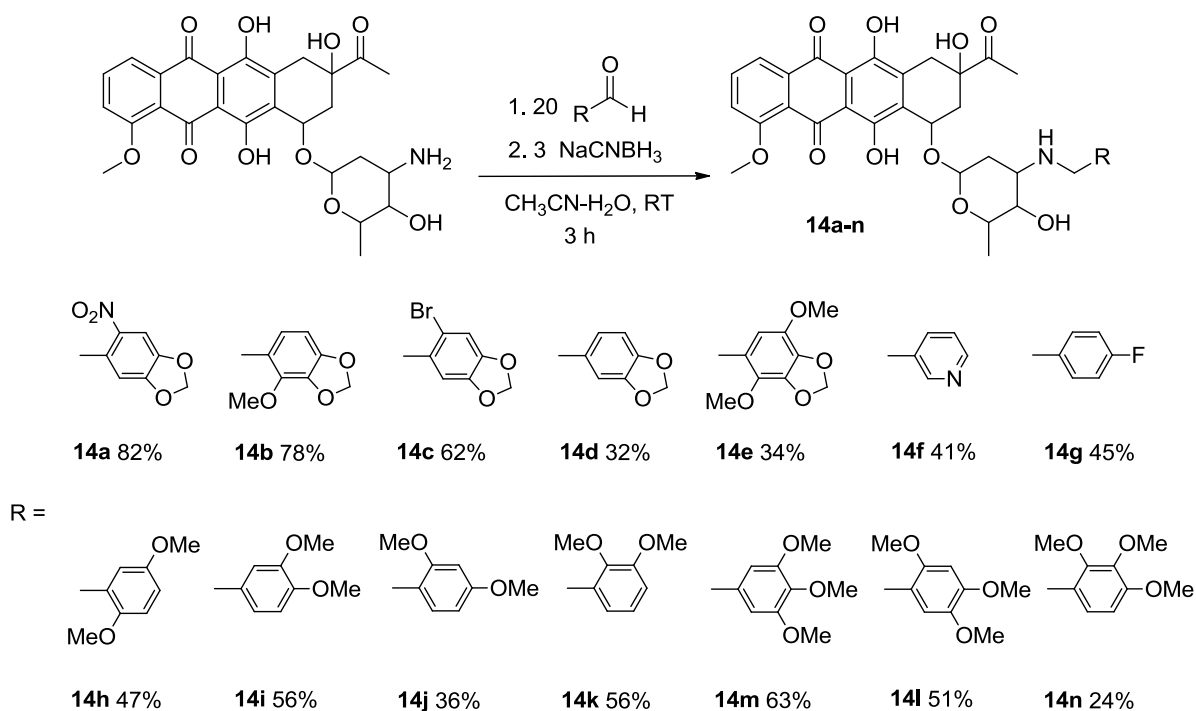


Схема 16. Восстановительное аминирование с помощью ароматических альдегидов.

Состав полученных в результате восстановительного аминирования *N*-алкилированных даунорубицинов **14a–n**, представляющих собой кристаллические вещества различных оттенков красного цвета, подтвержден данными элементного анализа и масс-спектрометрии, строение – спектроскопией ИК и ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C и ¹⁹F (в случае производного **14g**). Выходы продуктов восстановительного аминирования варьировались от 24% до 82%.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ *IN VITRO* ПОЛУЧЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДАУНОРУБИЦИНА

В процессе выполнения диссертационной работы были синтезированы 62 ранее не описанных в литературе производных даунорубицина. Для оценки цитотоксической активности всех полученных соединений был проведен первичный скрининг на линиях клеток A549

(карцинома легкого), RD (рабдомиосаркома), НСТ116 (карцинома кишечника), MCF7 (аденокарцинома молочной железы), а первичную токсичность производных оценивали по их действию на НЕК293 (клетки эмбрионального почечного эпителия). Исследования противоопухолевой активности соединений проведены с. н. с., к. б. н. Л.В. Аникиной в ИФАВ РАН г. Черноголовка.

Анализ полученных данных по цитотоксичности позволил из всего массива синтезированных производных выявить 14 соединений, активность которых превышает таковую у даунорубицина. Эти соединения представляют собой вторичные амины, полученные с помощью прямого алкилирования (моноаллильное производное даунорубицина **9c**) и метода восстановительного аминирования (соединения **14a-l**). Данные производные демонстрируют более низкие значения концентрации IC₅₀ (в табл. 1 выделены цветом), в сравнении с исходным антибиотиком. Это свидетельствует об их большей эффективности в качестве цитотоксических средств на примере одной и более линий опухолевых клеток.

Таблица 1. Цитотоксичность производных даунорубицина.

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	НСТ116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	НЕК293 (эмбриональ- ный почечный эпителий)
9c	5,05±0,36	0,31±0,01	0,03±0,00	-	2,25±0,01
14a	0,52±0,02	0,73±0,06	0,48±0,03	0,53±0,16	3,76±0,21
14b	0,26±0,01	0,45±0,01	0,45±0,00	0,16±0,00	0,94±0,01
14c	2,76±0,07	1,53±0,02	1,19±0,01	0,86±0,13	6,38±1,49
14d	0,22±0,00	0,17±0,01	0,10±0,00	0,79±0,02	0,59±0,01
14e	1,57±0,02	0,46±0,00	0,19±0,00	0,24±0,00	0,05±0,00
14f	3,55±0,05	2,12±0,01	2,73±0,40	1,74±0,07	0,60±0,07
14g	1,89±0,33	0,44±0,00	0,23±0,01	0,43±0,00	0,14±0,03
14h	0,21±0,01	0,10±0,03	0,13±0,05	0,57±0,02	2,65±0,14
14i	0,17±0,00	0,31±0,02	0,03±0,00	0,13±0,04	4,37±0,00
14j	0,001±0,000	0,079±0,009	0,042±0,001	0,085±0,007	0,046±0,003
14k	1,86±0,13	1,43±0,06	1,73±0,02	1,66±0,23	0,52±0,06
14m	0,36±0,00	1,29±0,06	0,007±0,00	0,45±0,02	11,75±0,30
14l	0,001±0,000	0,045±0,001	0,21±0,01	0,23±0,02	0,23±0,01
Даунорубицин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	0,56±0,03	11,17±0,19

Так, для моноаллиламина **9c** (рис. 4) значения концентрации IC₅₀ для линий клеток рабдомиосаркомы и карциномы толстого кишечника более чем в 7 раз ниже, чем у исходного антибиотика. А значит, данное производное даунорубицина более эффективно угнетает деление опухолевых клеток, что делает его потенциальным антипролиферативным агентом.

Противоопухолевая активность продуктов реакции восстановительного аминирования между даунорубицином и различными замещенными бензальдегидами варьируется в широких пределах. Например, соединения **14c**, **14f**, **14k** (рис. 4) показывают высокие значения цитотоксичности на линии клеток рабдомиосаркомы.

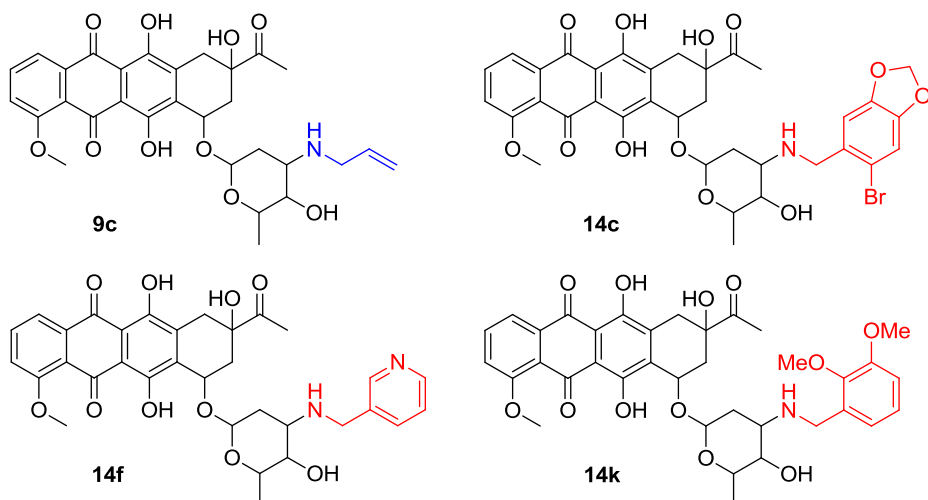


Рисунок 4. Производные даунорубицина, демонстрирующие высокую цитотоксичность на 1-2 клеточных линиях.

Производные **14a**, **14g**, **14h**, **14m** (рис. 5) демонстрируют цитотоксический эффект, сравнимый с самим даунорубицином, причем для линии клеток рабдомиосаркомы (соединения **14a**, **14g** и **14h**) эффект обнаруживается в 3, 6, 25 раз больше, чем у исходного антибиотика, на примере линии клеток карциномы легкого антрациклин **14h** в 2.5 раза лучше препарата сравнения, а продукт **14m** показывает высокую избирательность по отношению к клеткам карциномы толстого кишечника (цитотоксичность, в данном случае, в 30 раз выше, чем у даунорубицина).

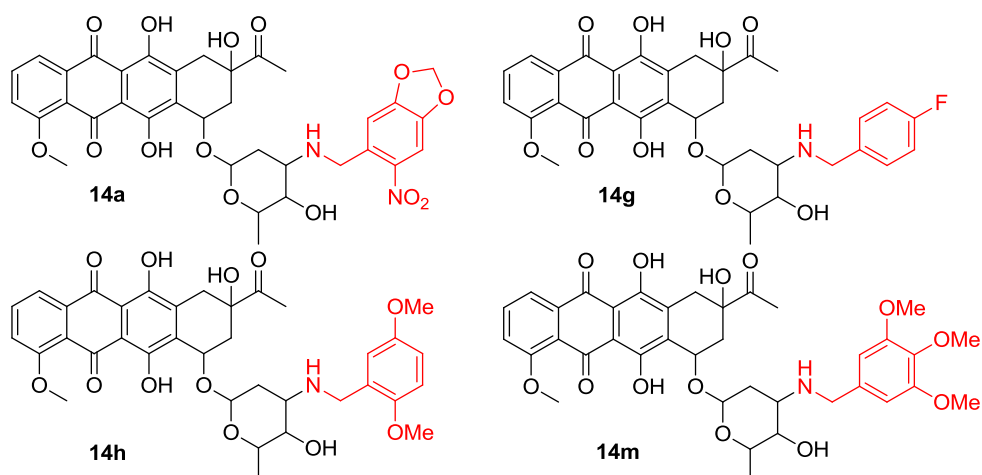


Рисунок 5. Производные, демонстрирующие высокую цитотоксичность, сравнимую с даунорубицином.

Производные **14b**, **14d**, **14e**, **14i** (рис. 6) значительно превосходят исходный препарат по своему цитотоксическому действию (например, для клеток рабдомиосаркомы данные соединения оказываются лучше даунорубицина в 5, 8 и 14 раз). Такие антрациклины, содержащие метоксильные группы (**14i**), пиперонильный фрагмент (**14d**) или совмещение этих фармакофоров в своей структуре (**14b** и **14e**), показывают широкий спектр антипролиферативной активности. Введение остатка пипероналя и/или метоксильных групп в антрациклиновую структуру с помощью метода восстановительного аминирования положительно сказывается на активности получающихся при этом производных: они оказываются эффективными против опухолей различной этиологии, совмещая высокую цитотоксичность с избирательностью действия, что делает их перспективными противоопухолевыми агентами.

Кроме того, производные пипероналя **14d** и **14e** обнаруживают низкие значения острой токсичности (LD_{50}). Проведенные исследования, основанные на экспресс-методе

В.Б. Прозоровского, показали, что LD₅₀ производных **14d** и **14e** равняется 108,0 мг/кг. Данные соединения, таким образом, можно отнести к 3 классу веществ – «умеренно токсичные вещества» (по классификации К.К. Сидорова). По литературным данным LD₅₀ даунорубицина [*Cancer Chemother. Rep.*, **1975**, 59(4), 689] при внутрибрюшинном введении мышам составляет 1,8 мг/кг, что по классификации К.К. Сидорова позволяет его отнести к 2 классу – «высоко токсичные вещества». Более низкое значение острой токсичности соединений **14d** и **14e**, по сравнению с исходным антибиотиком (в 60 раз меньше), делает эти соединения более эффективными для лечения противоопухолевых заболеваний, а значения их терапевтических индексов на порядки превышают таковые у даунорубицина. Суммируя все полученные результаты, учитывая новизну полученных соединений, низкие значения острой токсичности и широкий спектр их антипролиферативной активности, соединения **14d** и **14e** были нами запатентованы.

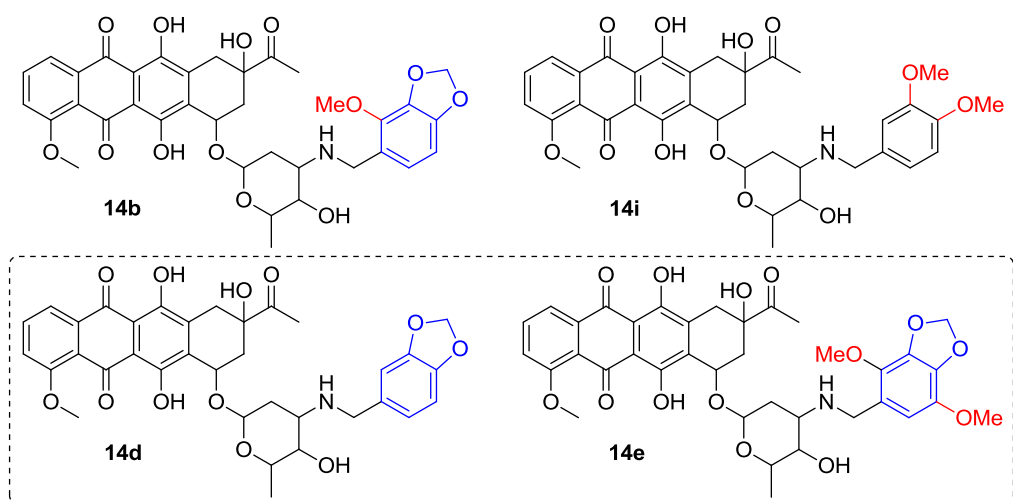


Рисунок 6. Производные, превышающие по своей активности даунорубицин (соединения-лидеры выделены пунктиром).

Среди всех полученных нами новых производных даунорубицина особо выделяются два соединения **14j** и **14l** (рис. 7), которые обладают уникально высокой эффективностью против опухолей различной этиологии – значения их цитотоксичности выше на порядки, чем у исходного даунорубицина (на примере линии клеток карциномы легкого они оказываются в 530 раз эффективнее). Эти 2 соединения-лидера являются перспективными антипролиферативными агентами.

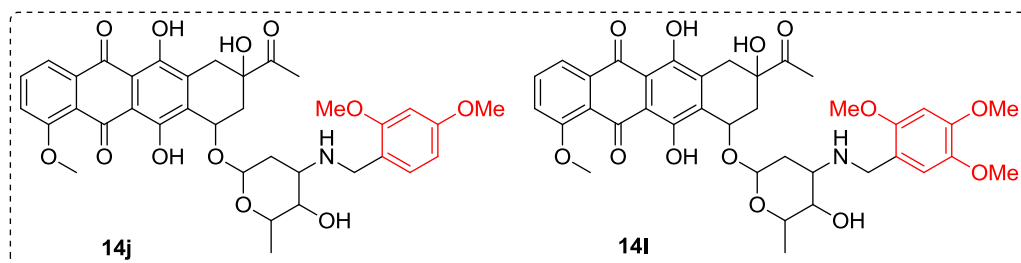


Рисунок 7. Соединения-лидеры с очень высокими значениями цитотоксичности.

Для этих соединений, как и для производных **14d** и **14e**, выявлены низкие значения острой токсичности (в 62 и 32 раза менее токсичные, соответственно), которые составляют 112 мг/кг для препарата **14j** и 59 мг/кг для антрациклина **14l**, что также позволяет отнести данные вещества к 3-ему классу токсичности – «умеренно токсичные вещества» (по классификации К.К. Сидорова). Данные ди- и триметоксибензильные производные антрациклиновой структуры чрезвычайно эффективны против опухолей различной этиологии. Все вышеуказанные факторы,

включая новизну полученных соединений, их низкие значения острой токсичности, а также высокую цитотоксичность и избирательность действия, широту терапевтической применимости, позволили запатентовать соединения-лидеры **14j** и **14l**.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы химической модификации даунорубицина по даунозоаминной части молекулы как с изменением аминной функции, так и без таковой, с помощью которых получены 62 его новых производных.

2. Синтезированы карбаматы даунорубицина, содержащие остатки полифторсодержащих спиртов и некоторых других фармакофорных фрагментов.

3. Прямым амидированием даунорубицина получены амиды как ароматических кислот – производных пипероналя, так и фосфорсодержащих кислот, в том числе бисфосфонатного производного индола.

4. Методом «клик»-химии получена серия из 18 соединений антрациклиновой структуры, содержащих моно- и бисфосфонатные фрагменты, а также замещенные пиперонали, которые связаны с основной молекулой 1,2,3-триазольным линкером.

5. С помощью простого и эффективного метода алкилирования NH₂-группы даунорубицина в условиях МФК получена серия стартовых соединений для последующих превращений.

6. Взаимодействием NH₂-группы даунорубицина с α,β -непредельными синтонами получены производные даунорубицина – продукты реакции аза-Михаэля.

7. Восстановительным аминированием с использованием разнообразных ароматических альдегидов получена серия из 14 аминных производных даунорубицина, которые проявляют высокий цитотоксический эффект. Среди данных соединений выявлены и запатентованы 4 препарата-лидера, обладающие низкой острой токсичностью и широким спектром антипролиферативной активности.

8. В ходе проведенного скрининга всех новых производных даунорубицина были установлены основные закономерности «структура-активность» и показано, что подходы с сохранением аминной функции исходного антрациклина являются более продуктивными с точки зрения биологического отклика на проведенную химическую модификацию.

Основное содержание диссертации изложено в следующих **публикациях**:

Статьи в журналах:

1. Артюшин О.И., Шарова Е.В., Виноградова Н.М., Генкина Г.К., Моисеева А.А., Ходак А.А., Брель В.К. Синтез Новых N-Производных Даунорубицина Одностадийным Восстановительным Аминированием // Журн. Общ. Хим. – 2017. – Т. 87, № 6. – С. 1051 – 1054.

2. Moiseeva A.A. Anthracycline derivatives and their anticancer activity // INEOS OPEN. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 9 – 18.

3. Moiseeva A.A., Artyushin O.I., Anikina L.V., Brel V.K. Synthesis and antitumor activity of daunorubicin conjugates with of 3,4-methylenedioxybenzaldehyde // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2019. – Vol. 29, № 19. – P. 126617.

4. Brel V.K., Artyushin O.I., Moiseeva A.A., Sharova E.V., Buyanovskaya A.G., Nelyubina Y.V. Functionalization of bioactive substrates with a F₅SCH=CH moiety // J. Sulf. Chem. – 2020. – Vol. 41, № 1. – P. 29 – 43.

5. Артюшин О.И., Брель В.К., Моисеева А.А. Синтез Пиперонильных Производных Даунорубицина Одностадийным Восстановительным Аминированием // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. – 2020. – Т. 61, № 2. – С. 48 – 51.

6. Brel V.K., Moiseeva A.A., Artyushin O.I., Anikina L.V., Klemenkova Z.S. Simple methods of modification of daunorubicin on the daunosamine nitrogen atom // Med. Chem. Res. – 2021. – Vol. 30, № 3. – P. 564 – 573.

Патенты:

7. Пат. 2642068 Российская Федерация, МПК C07H 15/22, A61K 31/704, A61P 35/00. N-Пиперонильные производные даунорубицина, обладающие антипролиферативными свойствами [Текст] / Брель В.К., Артюшин О.И., Шарова Е.В., Виноградова Н.М., Моисеева А.А., Клочков С.Г., Аникина Л.В., Генкина Г.К.; заявитель и патентообладатель ИНЭОС РАН. – № 2017114488; заявл. 26.04.17; опубл. 24.01.18, Бюл. № 3. – 9 с.

8. Пат. 2642068 Российская Федерация, МПК A61K 31/704, C07H 15/252, A61P 35/00. N-Метоксibenзильные производные даунорубицина, обладающие антипролиферативными свойствами [Текст] / Артюшин О.И., Моисеева А.А., Брель В.К., Аникина Л.В.; заявитель и патентообладатель ИНЭОС РАН. – № 2019121378; заявл. 09.07.19; опубл. 28.10.19, Бюл. № 31. – 10 с.

Тезисы докладов:

9. Моисеева А.А. Функционализация даунорубицина с целью синтеза новых противораковых препаратов. *XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков с международным участием*, Нижний Новгород, Россия, 15-17 мая 2018 г. Тезисы конференции, с. 149.

10. Брель В.К., Быстрова Н.А., Бабич С.А., Артюшин О.И., Моисеева А.А. Новые производные даунорубицина с широким спектром антипролиферативных свойств и низкой острой токсичностью. *XXII Московский международный Салон изобретений и инновационных технологий «Архимед-2019»*, Москва, Россия, 26-29 марта 2019 г.

11. Моисеева А.А. Функционализация даунорубицина с целью синтеза новых противораковых препаратов. *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019»*, Москва, Россия, 8-12 апреля 2019 г. Тезисы конференции, с. 612.

12. Моисеева А.А. Разработка синтетических подходов к созданию гибридных молекул с цитостатическими свойствами. *VIII Молодежная конференция ИОХ РАН*, Москва, Россия, 22-23 мая 2019 г. Тезисы конференции, с. 25.

13. Моисеева А.А. Синтез новых представителей фосфорилированных по NH₂-группе даунорубицинов с целью получения новых типов канцеролитиков. *V Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста»*, Рязань, Россия, 10-11 октября 2019 г. Тезисы конференции, с. 13-15.

14. Moiseeva A.A., Artyushin O.I., Brel V.K. Synthesis and cytotoxicity of novel daunorubicin derivatives. *Всероссийская конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019»*, Москва, Россия, 18-22 ноября 2019 г. Тезисы конференции, с. 200.

15. Моисеева А.А. Синтез и биологическая активность новых N-производных даунорубицина. *Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP»*, Москва, Россия, 16-19 декабря 2019 г. Тезисы конференции, с. 246-249.

16. Моисеева А.А. Применение методов "клик"-химии для получения новых производных даунорубицина. *87-ая Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины»*, Иркутск, Россия, 12-14 октября 2020 г. Тезисы конференции, с. 427-428.

17. Моисеева А.А., Артюшин О.И. Поиск нового противоопухолевого агента с улучшенными свойствами в ряду производных даунорубицина. *XXIV Российский Онкологический Конгресс*, Москва, Россия, 11-14 ноября 2020 г.

18. Moiseeva A.A., Artyushin O.I., Brel V.K. Novel Phosphonate and Bisphosphonate Derivatives of Daunorubicin. *23rd International Conference on Phosphorus Chemistry*, Częstochowa, Poland, July 5-9 2021.