

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ НИЖЕГОРОДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Н.И. ЛОБАЧЕВСКОГО»

На правах рукописи



Сачкова Анастасия Александровна

**Дизайн и синтез потенциальных противоопухолевых конъюгатов PROTAC
для протеасомального расщепления киназ c-Met и ALK5**

1.4.3. Органическая химия (химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Нижний Новгород – 2026

Работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Научный руководитель:

Федоров Алексей Юрьевич

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой органической химии химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Официальные оппоненты:

Милаева Елена Рудольфовна

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Дарьин Дмитрий Викторович

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией синтеза биоактивных малых молекул кафедры медицинской химии Института химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН)

Защита диссертации состоится «24» апреля 2026 года в 14-00 часов на заседании объединённого диссертационного совета 99.0.041.02 на базе Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского и Института металлорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН по адресу: 603950, Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского и на сайте <https://diss.unn.ru/files/2026/1619/diss-Sachkova-1619.pdf>

Отзывы на автореферат просим направлять в одном экземпляре по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 5, к. 148, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, ученому секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 О.Г. Замышляевой, e-mail: zam.olga@mail.ru

Автореферат разослан «13» марта 2026 года

Учёный секретарь диссертационного совета,

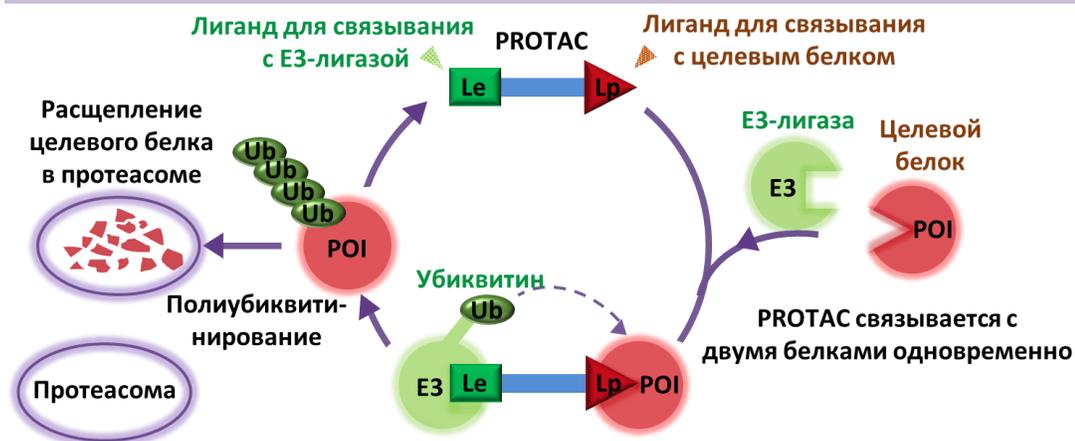
доктор химических наук, доцент



О.Г. Замышляева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Таргетные деградеры белка — молекулы PROTAC (PROteolysis TArgeting Chimeras) вызывают значительный интерес в современной противоопухолевой терапии. Действие PROTAC направлено на полное расщепление белков-мишеней, а не просто на блокирование их функций. Данные соединения имеют в составе два фрагмента, связанные линкером. Первый фрагмент взаимодействует с целевым белком, второй — с E3-лигазой, и как только эти белки оказываются связанными, лигаза запускает расщепление целевого белка.



Механизм действия молекул PROTAC близок к каталитическому. Они способны действовать на мутантные белки, проявлять большую селективность по сравнению с классическими ингибиторами, вследствие чего их применение вызывает меньше побочных эффектов и способствует преодолению лекарственной устойчивости опухолей.

Классические деградеры PROTAC в качестве вспомогательных белков, или E3-лигаз, как правило задействуют цереблон (CRBN) и белок фон-Гиппеля Линдау (VHL). В 2010¹ году использование в качестве фрагмента для взаимодействия с E3-лигазами лигандов для белков-ингибиторов апоптоза (IAP) привело к созданию нового класса деградеров — соединений SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein ERaser). Данный подход обеспечивает двойное действие: наряду с направленной деградацией патогенных белков происходит ингибирование активности IAP, что запускает апоптотическую гибель раковых клеток. Из литературы известно, что гиперэкспрессия в опухолевых тканях киназы c-Met (или HGFR — рецептор фактора роста гепатоцитов), приводит к их росту и метастазированию. Способный воздействовать на c-Met препарат кабозантиниб из группы ингибиторов тирозинкиназ, одобренный FDA² в 2011 году для лечения рака почки и рака щитовидной железы, с 2019 применяется для лечения гепатоцеллюлярной карциномы. Несмотря на высокий потенциал данного препарата, применению кабозантиниба сопутствует ряд побочных эффектов.

¹ Y. Itoh, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **132** (16), 5820–5826 (2010).

² Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США (FDA — Food and Drug Administration)

Создание молекул PROTAC и SNIPER на основе кабозантиниба, позволит минимизировать его побочные эффекты, уменьшить вероятность формирования лекарственной устойчивости и повысить эффективность противоопухолевой терапии с применением этого препарата.

Наряду с киназой c-Met, второй мишенью в рамках данной работы была выбрана активин-подобная рецепторная киназа 5 (ALK5). Нарушение функций ALK5 связано с тем, что опухолевые клетки становятся «невидимыми» для иммунной системы человека. В настоящее время отсутствуют примеры деградеров белка ALK5 на основе малых молекул, а использование пептидов в составе подобных конъюгатов может ухудшать их растворимость и способность проникать в клетки. Важной задачей является поиск потенциальных ингибиторов ALK5 на основе малых молекул, содержащих функциональные группы для конъюгирования с остальной частью деградера.

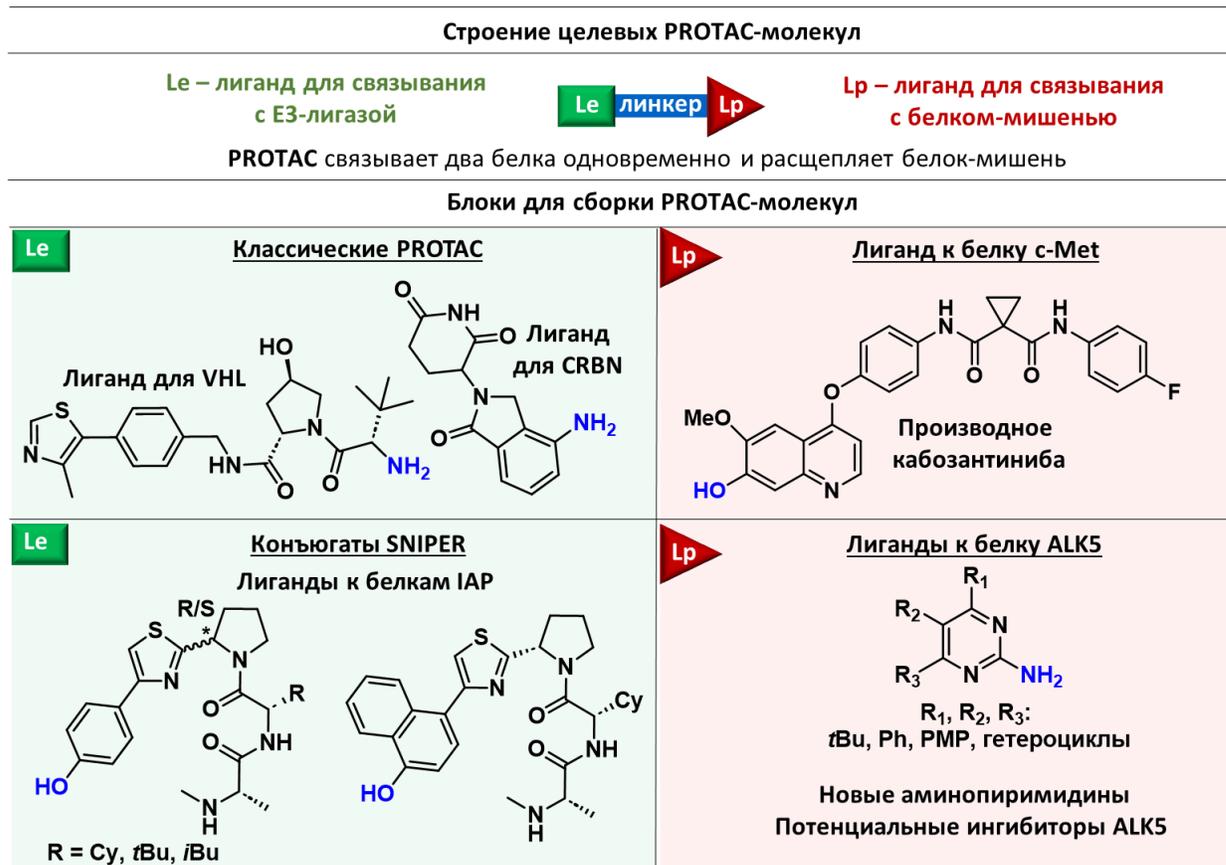
Степень разработанности темы. Концепция таргетного расщепления белков (или TPD, Target Protein Degradation) впервые была предложена в 2001 году в группе Крэйга Крюса (Craig Crews). Подходы и методы постепенно развивались, а начиная с 2010-х годов интерес исследователей к данной теме возрос. Первые терапевтические агенты, разработанные фармкомпанией Arvinas (США) для лечения рака молочной железы и рака предстательной железы, вступили в клинические испытания в 2019 году и уже показали большую эффективность по сравнению с классическими химиотерапевтическими препаратами. Среди зарубежных научных коллективов, занимающихся разработкой деградеров, стоит выделить группы под руководством проф. М. Ишикавы (*M. Ishikawa*, Университет Тохоку, Китай), проф. К. Сото (*C. Soto*, США), проф. А. Циули (*A. Ciulli*, университет Данди, Шотландия).

Среди российских научных коллективов стоит отметить группы под руководством проф. М.Ю. Красавина и Д.В. Дарьина (СПбГУ, г. Санкт-Петербург), проф. А.Е. Щекотихина (Институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, г. Москва). Также в разработку подобных препаратов вовлечено большое количество зарубежных фармацевтических компаний, среди которых Merck, MedChemExpress, Arvinas, Pfizer, Bayer.

Целью диссертационного исследования является дизайн, синтез и изучение биологической активности конъюгатов классов PROTAC и SNIPER и их активных компонентов, направленных на разложение онкогенных белков c-Met и ALK5.

Объекты исследования. В качестве белков-мишеней в данной работе были выбраны рецептор фактора роста гепатоцитов (c-Met) и активин-подобная рецепторная киназа 5 (ALK5). Синтезируемые в работе химерные молекулы представляют собой конъюгаты, содержащие фрагменты для связывания как с целевым белком, так и с E3-лигазой. В качестве лигандов для киназы c-Met были использованы производные мультикиназного ингибитора кабозантиниба. В состав полученных химерных молекул PROTAC вошли лиганды к таким E3-лигазам, как белок фон Гиппеля-Линдау (VHL) и цереблон (CRBN). Наряду с классическими PROTAC, проведен синтез SNIPER-конъюгатов, где для рекрутирования E3-лигаз применяются лиганды к белкам-ингибиторам апоптоза (IAP). В качестве таких соединений использовались предложенные нами новые пептидомиметики. Структура химерных молекул и блоков

в их составе представлена ниже. Для взаимодействия с ALK5 были разработаны новые соединения на основе 2-аминопиримидинов.



При проведении исследования были поставлены следующие задачи:

- 1) Разработка подходов к синтезу химерных молекул PROTAC для направленного расщепления белка c-Met. Получение новых синтетических блоков на основе кабозантиниба, содержащих функциональные группы для конъюгирования с лигандом E3-лигазы.
- 2) Разработка методов получения конъюгатов SNIPER, нацеленных на белок c-Met. Синтез новых лигандов для белков IAP со свободной гидроксильной группой в качестве центра конъюгирования.
- 3) Дизайн и синтез новых потенциальных ингибиторов белка ALK5 на основе 2-аминопиримидинов с возможностью их дальнейшего использования в составе химерных молекул, направленных на расщепление ALK5.
- 4) Изучение биологической активности полученных соединений, включая антипролиферативный эффект, способность взаимодействовать с целевым белком и его фосфорилированной формой, влияние на клеточный цикл. Применение молекулярного докинга для оптимизации структур полученных соединений.

Научная новизна:

- 1) Благодаря предложенным подходам к синтезу химерных молекул PROTAC для направленного расщепления белка c-Met, получены новые соединения на основе кабозантиниба, включая финальные молекулы и промежуточные синтетические блоки.

- 2) Впервые разработан и реализован подход к получению конъюгатов SNIPER, нацеленных на белок c-Met. Осуществлен синтез новых лигандов для белков IAP.
- 3) Осуществлен дизайн и синтез новых потенциальных ингибиторов белка ALK5 на основе 2-аминопиримидинов с возможностью их дальнейшего использования в составе химерных молекул, направленных на расщепление ALK5. Для оптимизации структур полученных соединений был использован молекулярный докинг.
- 4) Изучена биологическая активность полученных соединений, включая антипролиферативный эффект, способность взаимодействовать с целевым белком и его фосфорилированной формой, влияние на клеточный цикл.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые получены химерные молекулы (PROTAC и SNIPER) на основе кабозантиниба. Проведен синтез новых лигандов для белков-ингибиторов апоптоза (IAP), использованных в качестве «строительных» блоков для получения SNIPER. При действии соединения-лидера SNIPER было достигнуто расщепление целевого белка c-Met при концентрациях 1 мМ. Дальнейшая оптимизация его структуры позволит расширить границы применения препарата кабозантиниба. Полученные результаты создают основу для разработки перспективных противоопухолевых препаратов, нацеленных на такие белки, как c-Met и IAP, что дополнительно подтверждается данными об индукции апоптоза в раковых клетках. Предложен подход к синтезу 2-аминопиримидинов, которые можно рассматривать как потенциальные ингибиторы белка ALK5.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы были использованы современные подходы тонкого органического синтеза, в том числе реакции кросс-сочетания, медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам (*CuAAC*), многокомпонентные реакции, методы получения энантиомерно и диастереомерно чистых соединений. Работа с соединениями, чувствительными к влаге и кислороду, проводилась в инертной атмосфере. Структура полученных соединений была исследована комплексом физико-химических методов: ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F), ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия (MALDI, HRMS-ESI); для финальных соединений перед проведением биологических исследований была определена степень чистоты – более 95% при помощи метода ВЭЖХ. Очистка полученных соединений проводилась с использованием перекристаллизации, экстракции, колоночной хроматографии. Биологическая активность оценивалась при помощи стандартного МТТ-теста, вестерн-блоттинга, для анализа клеточного цикла был использован метод проточной цитометрии. Молекулярный докинг был проведен с использованием комплекса соответствующих программ (AutoDock, Vina, PyMOL, Avogadro).

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Синтез 31 новых производных кабозантиниба, в том числе 21 синтетических блоков, содержащих функциональные группы для конъюгирования, и 10 финальных PROTAC-конъюгатов.
- 2) Синтез 6 новых конъюгатов SNIPER, нацеленных на белок c-Met. Получение 6 новых лигандов для белков IAP со свободной гидроксильной группой в качестве центра конъюгирования.

- 3) Синтез 19 новых потенциальных ингибиторов белка ALK5 на основе 2-аминопиримидинов. Результаты молекулярного докинга для оптимизации структуры потенциальных ингибиторов ALK5.
- 4) Результаты исследования антипролиферативного эффекта полученных соединений и изучения способности конъюгатов PROTAC и SNIPER на основе кабозантиниба взаимодействовать с белком-мишенью c-Met и его фосфорформой.
- 5) Результаты изучения влияния на клеточный цикл соединения-лидера SNIPER и соответствующего ему лиганда для IAP-белков.

Личный вклад автора. Автор принимал активное участие в постановке задач и целей исследования, синтезе всех представленных в работе новых соединений, анализе данных физико-химических и биологических исследований; дизайн и подходы к синтезу представленных соединений были осуществлены автором совместно с научным руководителем; подготовка публикаций по результатам проведенного исследования осуществлялась диссертантом совместно с научным руководителем и соавторами.

Степень достоверности полученных результатов. Состав и строение представленных в работе новых соединений были подтверждены комплексом физико-химических методов (ЯМР, ИК-спектроскопия, Масс-спектрометрия, элементный анализ). Чистота финальных соединений перед проведением испытаний биологической активности была определена при помощи ВЭЖХ. Для определения антипролиферативной активности соединений был использован МТТ-тест, анализ клеточного цикла был проведен при помощи проточной цитометрии. Активность по отношению к целевому белку c-Met и его фосфорилированной форме определена по протоколам метода вестерн блотт.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на конференциях различного уровня. Международная конференция: XII International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev 2021" (РФ, г. Санкт-Петербург, 2021 г.). Всероссийские конференции: Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL2021 (РФ, г. Новосибирск, 2021 г., приз за лучший доклад); I Междисциплинарная всероссийская молодежная научная школа-конференция с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (РФ, г. Казань, 2023 г., приз за лучший доклад); Международная конференция по химии «Байкальские чтения-2023» (РФ, г. Иркутск, 2023 г.); Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» (РФ, г. Санкт-Петербург, 2023 г., приз за лучший доклад), 6-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2024» (РФ, г. Нижний Новгород, 2024 г.). По результатам работы было опубликовано 6 тезисов и 2 статьи в журналах *Pharmaceutics* (Q1) и *Russ. J. Org. Chem.* (Q4), а также получен 1 патент.

Объем и структура научно-квалификационной работы. В состав научно-квалификационной работы, изложенной на 225 страницах машинописного текста, входят введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы, список литературы из 403 наименований. Работа включает в себя 44 рисунка, 39 схем, 19 таблиц.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Изложенный материал соответствует пунктам: 1. «Выделение и очистка новых соединений», 3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», 7. «Выявление закономерностей типа «структура–свойство» паспорта специальности 1.4.3 – «Органическая химия».

Благодарности. Автор выражает благодарность к.х.н. Е.С. Щегравиной, Ю.Д. Рысиной и лаборанту-исследователю Е.А. Мамоновой за помощь в проведении работы по синтезу, к.б.н., сотруднику ИБХ РАН, Е.В. Свирцевской и к.б.н., сотруднику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», А.М. Щербакову за исследование биологической активности полученных соединений, д.х.н. И.Д. Гришину за регистрацию масс-спектров, к.х.н. Ю.Б. Малышевой, м.н.с. И.И. Воробьеву за регистрацию ЯМР-спектров, м.н.с. Е.Н. Боронину, м.н.с. Е.С. Кудряшовой, м.н.с. М.В. Запелаловой за помощь в работе с ГХ-МС, Т.А. Гусейнову за изготовление использованных в синтезах установок, сотрудникам Научно-образовательного центра инфохимии Университета ИТМО, О.О. Волковой и д.м.н. С.В. Шитякову за помощь в проведении докинг-исследований.

Диссертационное исследование было выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 22-23-00736 «Новые бифункциональные молекулы SNIPER для селективного убиквитинирования онкогенных белков»), Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере (программа УМНИК-2023, проект «Разработка молекул, направленных на разложение патогенных белков (PROTACs), для терапии онкологических заболеваний»), а также в рамках проекта «Дизайн и синтез новых противоопухолевых молекул: антимиотические агенты и PROTAC-химеры», реализуемого при программе повышения конкурентоспособности Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского» среди ведущих мировых образовательных центров (программа 5-100).

Проводимые соискателем исследования были отмечены стипендией правительства Нижегородской области им. Академика Г.А. Разуваева (2023-2024 г.).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Молекулы PROTAC на основе кабозантиниба, направленные на расщепление c-Met

Первая часть работы посвящена созданию конъюгатов PROTAC на основе кабозантиниба, направленных на расщепление белка c-Met. При синтезе блока для связывания с целевым белком c-Met, исходным соединением послужило деметилированное производное кабозантиниба **1**, полученное по оптимизированной литературной методике³. Было решено синтезировать конъюгаты с линкерами различной длины и структуры, т.к. это влияет на как эффективность и селективность действия молекул PROTACs.

Первым этапом стал синтез карбоксилатных производных кабозантиниба с использованием двух подходов. Первый из них предполагал алкилирование соединения

³ WO 2019/125798 A1

1 сложными эфирами ω-галогензамещенных карбоновых кислот с последующим гидролизом сложноэфирной группы (Соединения **3a-b**, **5a-b**, Схема 1).

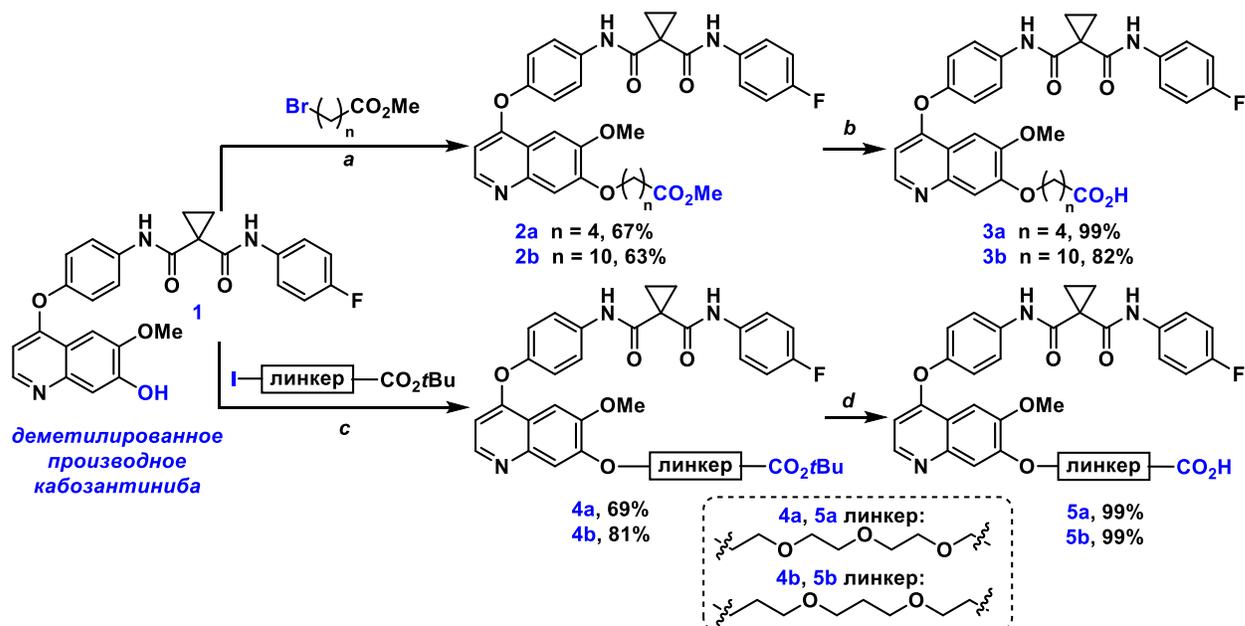


Схема 1. Синтез карбоксилатных производных кабозантиниба. Реагенты и условия: *a*) NaH, DMF, 0 °C → 65 °C; *b*) NaOH, MeOH-H₂O (2:1), 60 °C; *c*) Cs₂CO₃, DMF, 65 °C; *d*) TFA, rt; *e*) Cs₂CO₃, DMF, rt; *f*) TBTA, CuSO₄·5H₂O, AscNa, DMF-H₂O (1:1), 55 °C.

Второй синтетический подход включает алкилирование производного кабозантиниба **1** алкинилгалогенидами с терминальной тройной связью и последующую реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с 3-азидопропионой кислотой с получением карбоксилатных производных **11a-d** (Схема 2).

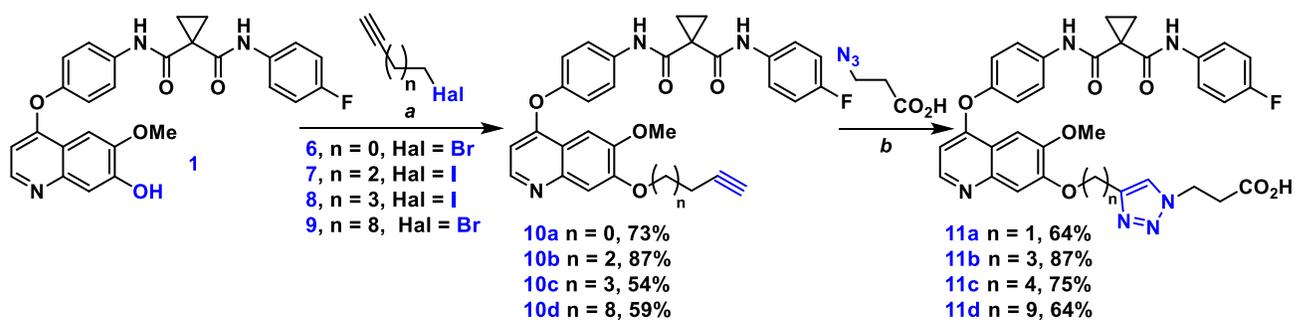


Схема 2. Синтез карбоксилатных производных кабозантиниба. Реагенты и условия: *a*) Cs₂CO₃, DMF, rt; *b*) TBTA, CuSO₄·5H₂O, AscNa, DMF-H₂O (1:1), 55 °C.

Таким образом, первые два типа соединений имеют в своем составе линейные фрагменты: алифатические линкеры (соединения **3a-b**), либо линкеры на основе этиленгликоля и пропандиола-1,3 (соединения **5a-b**). В соединениях третьего типа в состав линкера входит триазольный цикл (соединения **11a-d**). При этом, для определения влияния триазольного фрагмента на биологическую активность

финальных конъюгатов, в полученных соединениях триазол находится на различном расстоянии от активного фрагмента – кабозантиниба (Схема 2).

При разработке противоопухолевых PROTAC-конъюгатов важно задействовать разные E3-убиквитинлигазы⁴. В данной работе в качестве лигандов для E3-лигаз были использованы производные леналидомида (13) - соединения 15, 16, взаимодействующие с белком цереблон (CRBN), а также пептидомиметик 12 и его производное 14, связывающиеся с белком фон Гиппеля-Линдау (VHL)⁵ (Схема 3А).

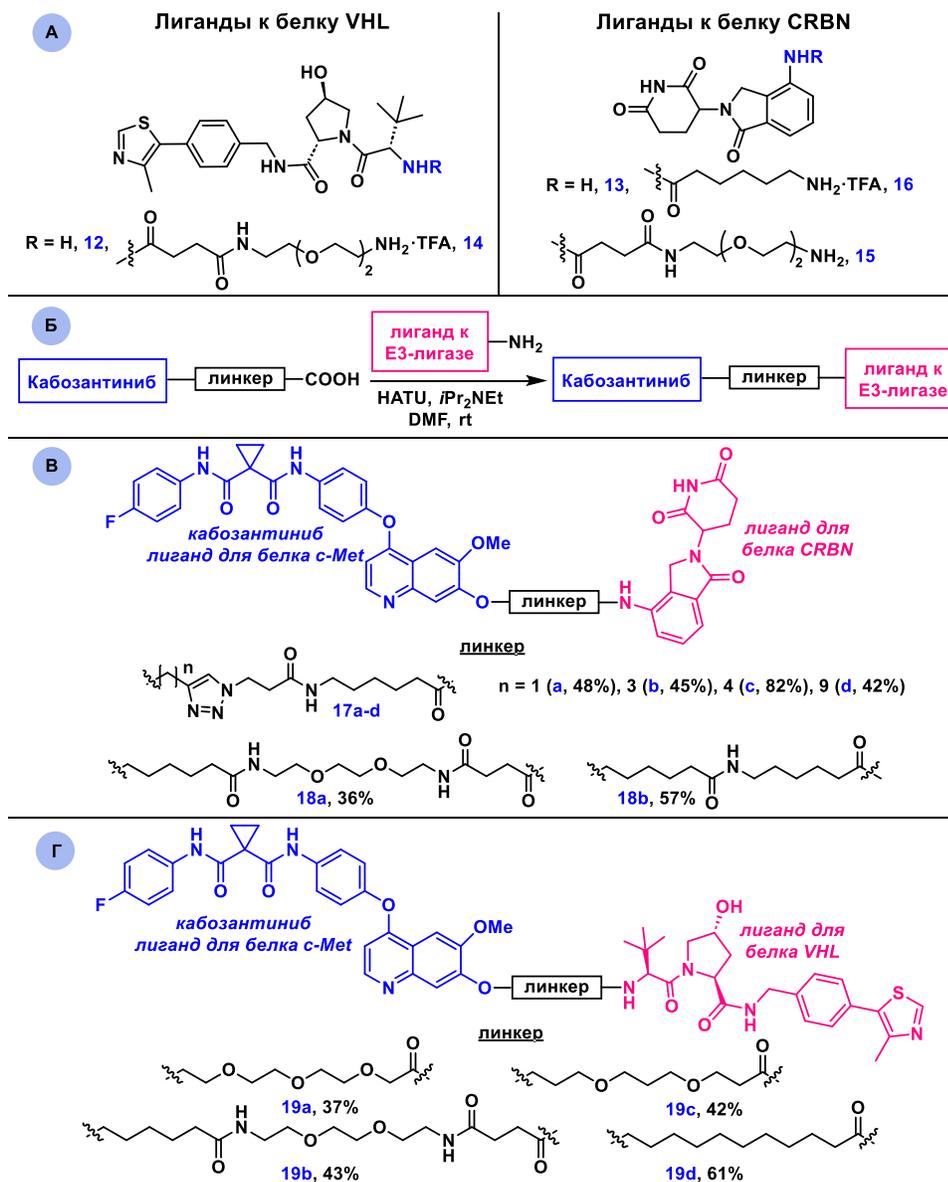


Схема 3. Лиганды к E3-лигазам (А); получение финальных PROTAC-молекул (Б); молекулы PROTAC, действующие цереблон (CRBN) как E3-лигазу (В); молекулы PROTAC, действующие белок фон Гиппеля-Линдау (VHL) как E3-лигазу (Г).

⁴ N. Miletić, et al., *ACS Chem. Biol.* **20**, 507–521 (2025).

⁵ Данные соединения были получены на базе ФГБНУ "Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе"

Соединения **12**, **14-16**, содержащие аминогруппу, вводили в реакцию с карбоксилированными производными кабозантиниба **3a-b**, **5a-b**, **11a-d** в присутствии классических агентов пептидного синтеза (Схема **3Б**), что привело к получению 10 целевых молекул PROTAC (Схема **3В, Г**) с выходами 36 - 82%.

Изучение биологической активности молекул PROTAC

Была изучена биологическая активность синтезированных PROTAC-конъюгатов, нацеленных на с-Met. В начале была определена антипролиферативная активность данных соединений на клеточных линиях рака молочной железы (T47D, MDA-MB-231, SKBR3, HCC1954, MCF7), рака кожи (A-431), рака легких (A549) и рака шейки матки (HeLa) с различной экспрессией с-Met.

Таблица 1. Антипролиферативная активность целевых молекул PROTAC (значения IC₅₀ указаны в мМ)⁶

Соединение	Клеточная линия (экспрессия с-Met)				
	A-431 ++	T47D -	MCF7 -	HCC1954 +++	SKBR3 +/-
PROTAC с лигандом для CRBN					
17a	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
17b	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
17c	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
17d	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
18a	12.3	8.2	19.4	> 25	> 25
18b	> 25	3.8	> 25	> 25	> 25
PROTAC с лигандом для VHL					
19a	> 25	6.1	28.1	5.7	>25
19b	> 25	14.2	> 25	9.1	> 25
19c	> 25	> 25	>50	6.7	10.8
19d	> 25	> 25	>50	20.3	>25
Референсные соединения					
1 (CabOH)	20.6	7.2	14.8	9.8	22.6
Кабозантиниб (20, CabOMe)	11.2	4.4	9.0	8.7	18.1

Все соединения серии **17** с триазольным фрагментом в составе линкера не проявили активности по отношению к выбранным клеточным линиям вне зависимости от расположения триазольного фрагмента. Соединения **19a** и **19c**, содержащие линкеры на основе этиленгликоля и пропандиола, продемонстрировали избирательное

⁶ IC₅₀, или концентрация полумаксимального ингибирования в МТТ-тесте — это концентрация исследуемого вещества, при которой жизнеспособность клеток снижается на 50% по сравнению с контролем.

антипролиферативное действие – они значительно подавляли рост с-Met-позитивных клеток HCC1954, в то время как их влияние на с-Met-негативные клетки MCF7 было существенно слабее. Таким образом, соединения **19a** и **19c** оказались лидерами и были выбраны для дальнейшего исследования биологической активности.

Воздействие соединений-лидеров **19a** и **19c** на экспрессию и активацию с-Met оценивали с помощью вестерн-блоттинга, определяя общий уровень белка и уровень его фосфорилирования по остаткам Tyr1003 и Tyr1234/1235 (**Рис. 1**).

Показано, что соединения **19a** и **19c** ингибируют фосфорилирование аминокислоты Tyr1003 в с-Met при концентрациях 100–300 нМ (**Рис. 1**). В присутствии соединения **19c** уже при концентрациях 10–20 нМ наблюдалось ингибирование фосфорилирования Tyr1234/1235, а случае **19a** такого же эффекта удастся добиться при концентрациях ~100 нМ.

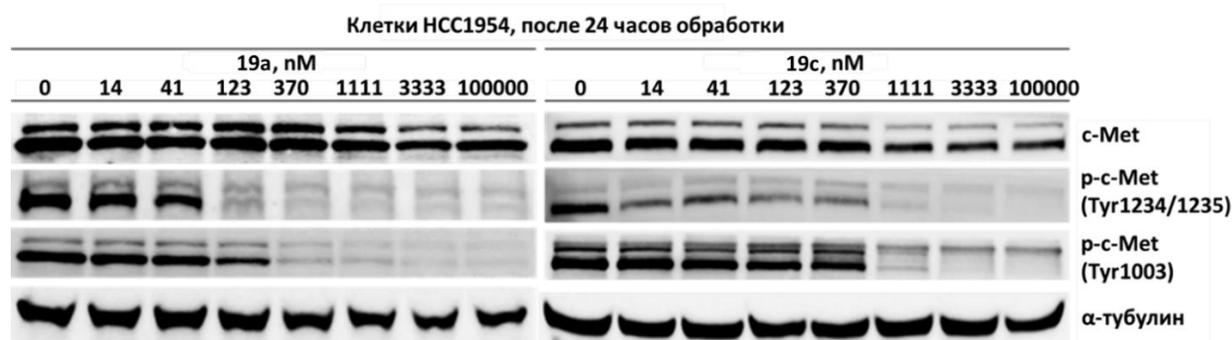


Рисунок 1. Изменение уровня фосфорилирования белка с-Met и его общей экспрессии под действием соединений **19a** и **123c**

Проведенные исследования показали, что конъюгаты **19a** и **19c**, являясь эффективными ингибиторами фосфорилирования белка с-Met в наномолярных концентрациях, не вызывают его расщепления, т.е. не выполняют функции PROTAC-деградеров. Возможны несколько причин, из-за которых не наблюдалось расщепления белка. Одна из них – нарушение формирования тройного комплекса «с-Met-PROTAC-Е3-лигаза», несмотря на связывание PROTAC с белковой мишенью. Также причина отсутствия расщепления белка может заключаться в особенностях убиквитинирования самого с-Met⁷. В частности, можно предположить моноубиквитинирование с-Met, не приводящее к его расщеплению, либо его иные убиквитиновые модификации.

2. Молекулы SNIPER на основе кабозантиниба

Наряду с классическими молекулами PROTAC, в данной работе были получены соединения нового поколения, которые в качестве Е3-лигаз задействуют белки-ингибиторы апоптоза (IAP) (**Рис. 2**). Такие конъюгаты носят название SNIPER (Specific and Non-genetic IAP-dependent Protein ERaser) и позволяют не только расщеплять патогенные белки, но и вызывать гибель опухолевых клеток, запуская апоптоз⁸, что дополнительно повышает эффективность терапии.

⁷ M. Jeffers, et al., *Mol. Cell. Biol.* **17**, 799–808 (1997); G. Nicoll, et al., *J. Biol. Chem.* **274**, 31707–31712 (1999); S. Carter, et al., *J. Biol. Chem.* **279**, 52835–52839 (2004).

⁸ M. Naito, et al., *Drug Discov. Today Technol.* **31**, 35–42 (2019).

При анализе структур уже существующих молекул SNIPER⁹ и пептидомиметиков - ингибиторов IAP¹⁰, за основу в качестве IAP-лигандов нами были выбраны соединения LCL161¹¹ и его аналог **22**¹², не содержащий карбонильной группы. Также был получен лиганд **55**, представляющий аналог известного соединения **56**. Во всех случаях вместо фтора в ароматическом кольце вводили гидроксильные группы, чтобы использовать их как сайты конъюгирования с линкером.

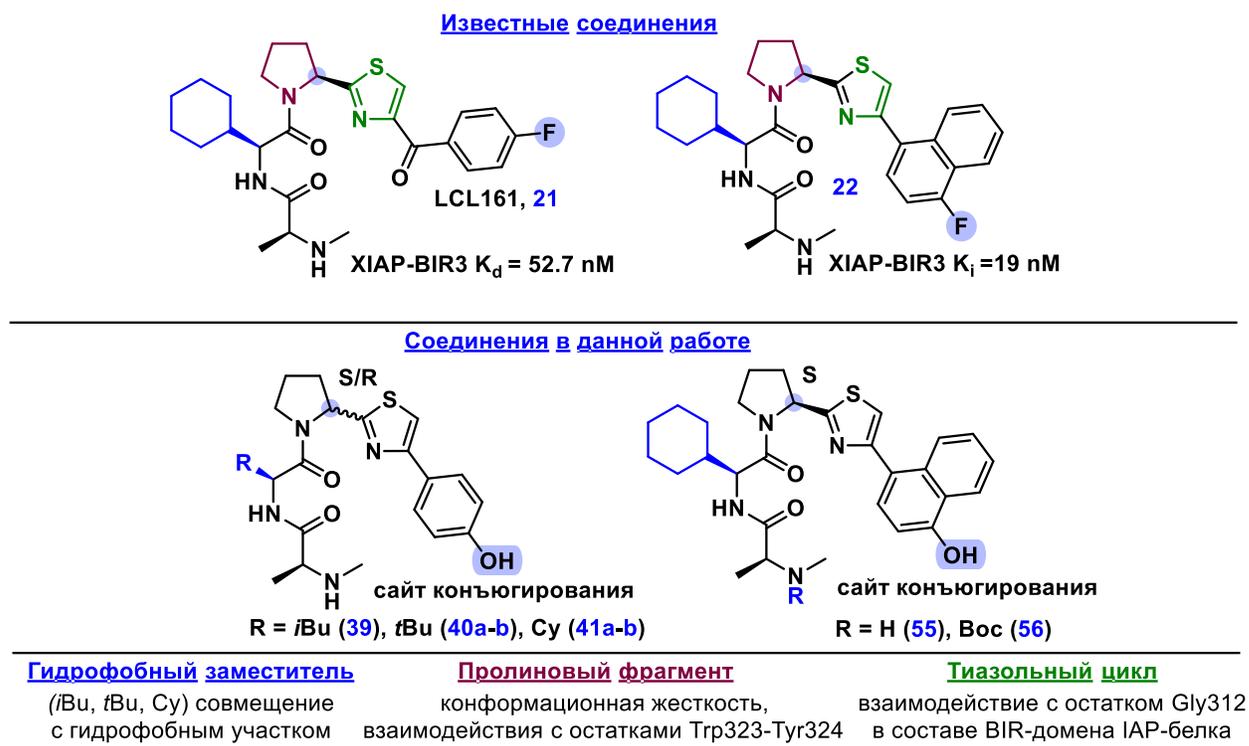


Рисунок 2. Лиганды для белков IAP, использованные в текущей работе

Синтез лигандов для белков ингибиторов апоптоза (IAP)

Получение лигандов проводилось исходя из двух синтетических блоков (Схема 4). В качестве первого блока использовались дипептиды **31-33**, содержащие остаток *N*-Me-L-аланина и другой аминокислоты с объемным алифатическим заместителем. Исходными соединениями послужили α -аминокислоты L-ряда (**23**, **25-27**).

⁹ WO 2017/011590 A1; WO 2019/195609 A2; JP 2018058787 A.

¹⁰ H. Cong, et al., *J. Med. Chem.* **62**, 5750–5772 (2019).

¹¹ Y.-C. Chang, et al., *Applied Sciences.* **11**, 335 (2021).

¹² F. Cohen, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 2229–2233 (2010).

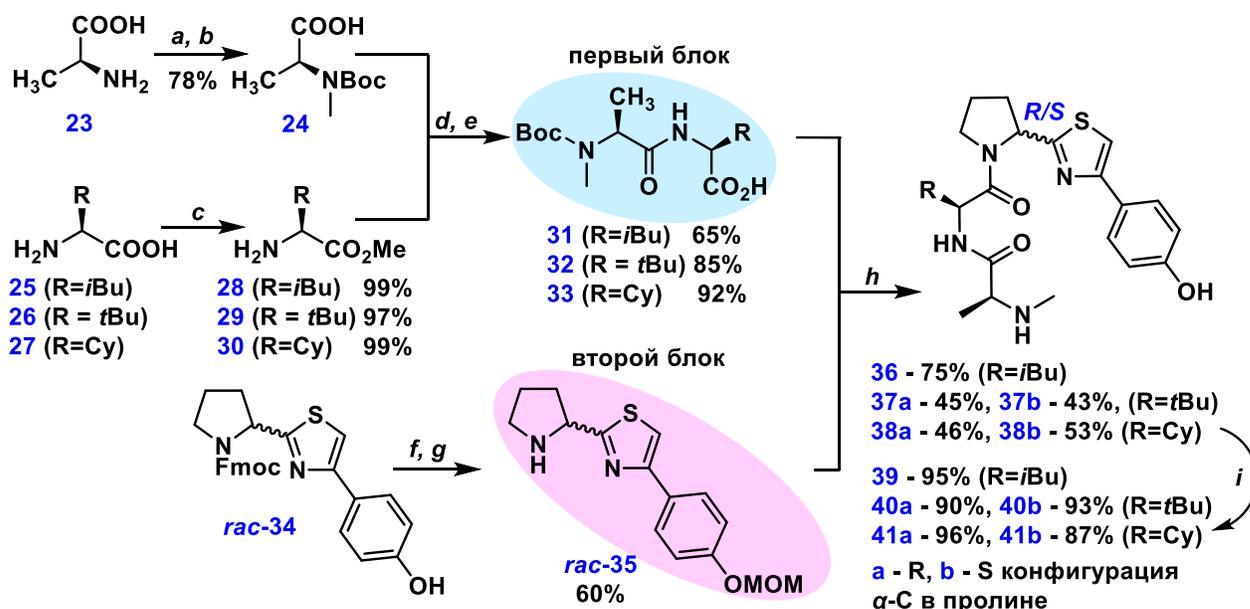


Схема 4. Синтез IAP-лигандов. Реагенты и условия: *a*) Boc_2O , NaOH, THF- H_2O , rt; *b*) CH_3I , NaH, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}^{13}$; *c*) SOCl_2 , MeOH, $60\text{ }^\circ\text{C}^{14}$, *d*) HATU, DIPEA, DMF, rt; *e*) NaOH, MeOH - H_2O ; *f*) MOMCl, DIPEA, DCM, $0\rightarrow\text{rt}$; *g*) Пирролидин, 10% in DMF, rt; *h*) HATU, DIPEA, DMF; *i*) TFA, DCM, rt.

В качестве второго блока применяли производные пролина с арилзамещенным тиазолом. В первом синтетическом подходе в качестве стартового соединения использовался коммерчески доступный рацемический арилтиазол *rac*-34, из которого в две стадии было получено производное *rac*-35 с выходом 60%. Его конъюгирование с полученными ранее дипептидами 31-33 в присутствии HATU приводило к трипептидам 36-38 с выходами 43-75%. На последнем этапе было проведено удаление защитных MOM и Boc-групп действием трифторуксусной кислоты в DCM, что позволило получить целевые лиганды 39-41 с высокими выходами. При этом лиганды с *tert*-бутильным (40a-b) и циклогексильным (41a-b) заместителями удалось получить в виде индивидуальных диастереомеров. Лиганд 39, содержащий изобутильный заместитель, был получен в виде смеси диастереомеров с соотношением 1:1.

Второй подход к синтезу структурного блока на основе пролина (соединение 47) был основан на литературных методиках¹⁵ и представлен на **схеме 5**. Такой подход позволяет избежать разделения смеси диастереомеров. Исходя из фенола 42, в несколько стадий был получен α-бромкетон 43, дальнейшая конденсация которого с тиаамидом *N*-Boc-замещенного пролина 45 позволила получить тиазол 46 с выходом 61%. Последующее удаление Boc-защитной группы приводило к тиазол-замещенному пролину 47 с выходом 96% (**Схема 5**).

¹³ A.V. Malkov, et al., *Tetrahedron*. **62** (2), 264–284 (2006).

¹⁴ L. Gros, et al., *J. Med. Chem.* **49**, (20), 6094–6103 (2006).

¹⁵ WO 2023/274347 A1

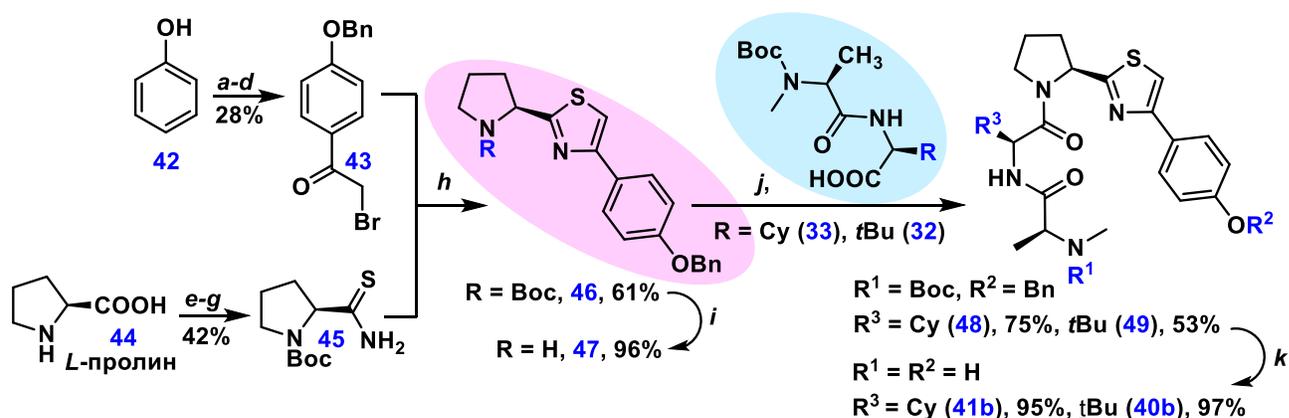


Схема 5. Синтез IAP-лигандов **40b**, **41b** в виде чистых стереоизомеров. Реагенты и условия: *a*) AcCl, AlCl₃, DCM, 0 °C→rt; *b*) AcONa, EtOH-H₂O, 100 °C; *c*) BnBr, K₂CO₃, DMF, rt; *d*) NBS, *p*TSA·H₂O, MeCN, 50 °C; *e*) Boc₂O, NaHCO₃, THF, 0 °C→rt; *f*) этилхлорформиат, TEA, THF, NH₃·H₂O, -10 °C→rt; *g*) THF, Ar, 70 °C, реагент Лавессона (2,4-Бис-(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид); *h*) Py, EtOH, 80 °C; *i*) TFA, DCM, reflux; *j*) HATU, DIPEA, DMF; *k*) TFA, reflux.

Аналогичным образом были получены лиганды **55** и **56** с нафталиновым фрагментом (Схема 6).

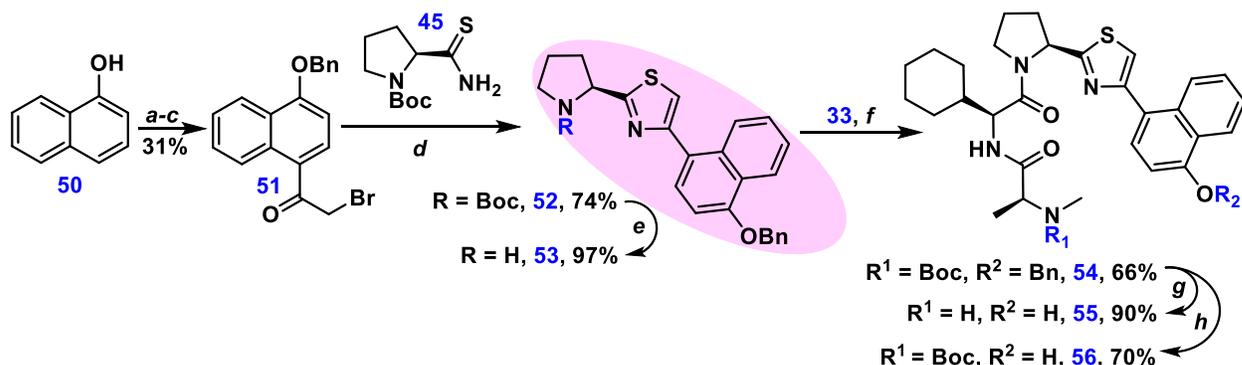


Схема 6. Синтез IAP-лигандов **55**, **56**. Реагенты и условия: *a*) AcCl, AlCl₃, MeNO₂, rt; *b*) BnBr, Na₂CO₃, DMF, rt; *c*) NBS, MeCN, *p*TSA·H₂O, reflux; *d*) Py, EtOH, 80 °C; *e*) TFA, DCM, rt; *f*) HATU, DIPEA, DMF; *g*) TFA, DCM, reflux; *h*) Pd/C 10%, H₂.

Получение финальных молекул SNIPER

С учетом результатов, полученных на предыдущем этапе работы, а также литературных данных¹⁶, в качестве линкера был использован фрагмент на основе 1,3-пропандиола длиной 11 атомов ввиду оптимального баланса гибкости и полярности. Для получения целевых молекул SNIPER было проведено алкилирование производным кабозантиниба **57** IAP-лигандов (**39-41**) по фенольному фрагменту (Схема 7). Синтез бром-производного **57** осуществили из полученного ранее деметилированного производного кабозантиниба **1**.

¹⁶ G.M. Burslem, et al., *Cell Chem. Biol.* **25**, 67-77 (2018); C. Ruffilli, et al., *Sci. Rep.* **15**, 504 (2025).

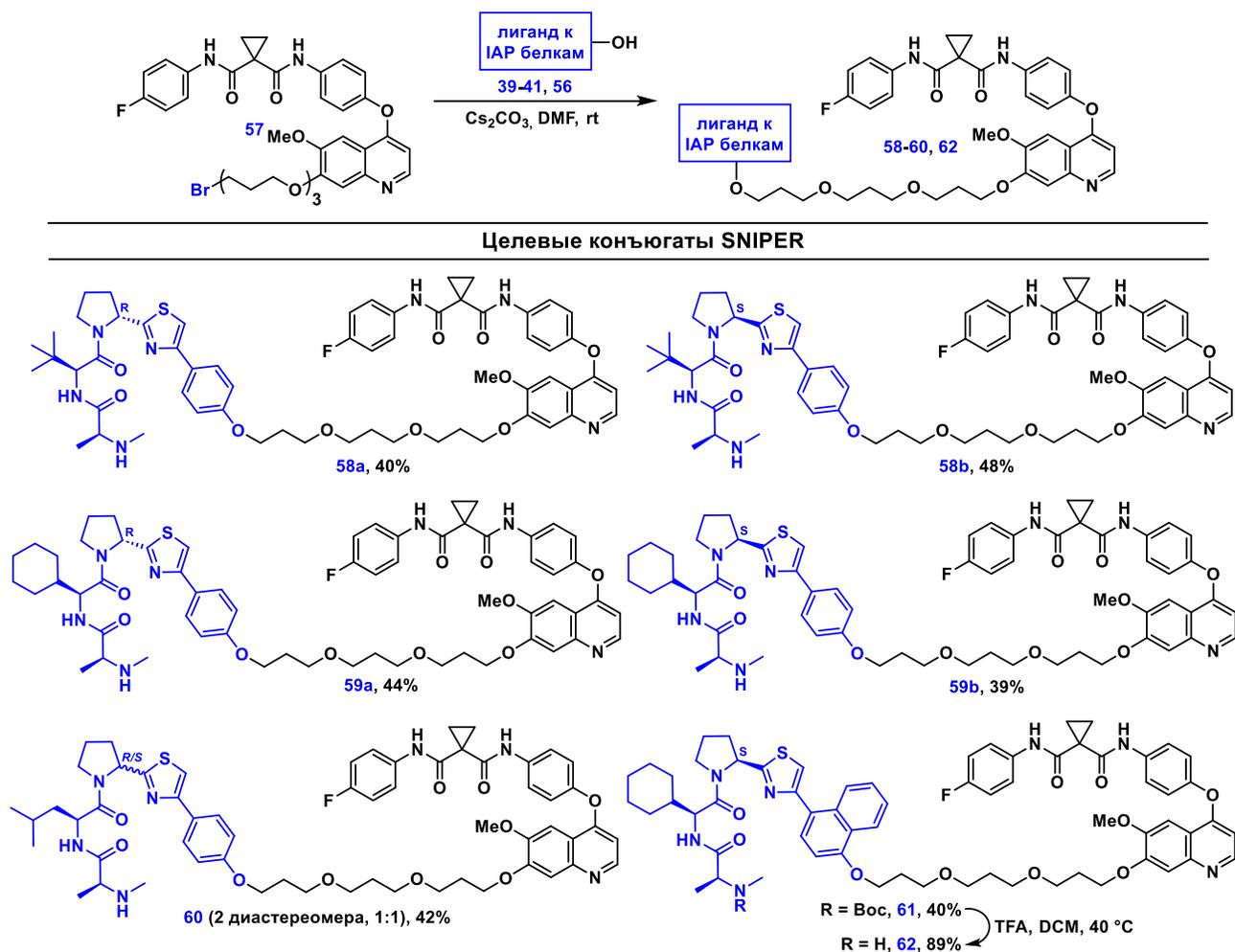


Схема 7. Получение целевых молекул SNIPERs

В результате было получено четыре диастереомерно чистых конъюгата SNIPER (**58a**, **58b**, **59a**, **59b**) и один конъюгат в виде смеси диастереомеров (**60**). Конъюгаты **58-60** получены одностадийным алкилированием незащищённых IAP-лигандов **39-41** в мягких условиях. Этот подход упрощает синтез, но оказался неприменим к лиганду **55** на основе нафтола. Получение нафталин-содержащего конъюгата **62** проводили в две стадии, включающие алкилирование *N*-Boc-защищенного литературного IAP-лиганда **56** при помощи производного кабозантиниба **57** и дальнейшее удаление Boc-защитной группы (Схема 7).

Исследование биологической активности IAP-лигандов и молекул SNIPER

Для синтезированных IAP-лигандов **39-41** и молекул SNIPER **58-60**, **62** была определена антипролиферативная активность, изучено их влияние на клеточный цикл, в том числе способность увеличивать долю апоптотических клеток.

Антипролиферативная активность всех исследуемых соединений находится в микромолярном диапазоне концентраций, однако токсичность IAP-лигандов **39-41** примерно на 1.5-2 порядка ниже аналогичной величины для соответствующих конъюгатов SNIPER **58-60** (Табл. 2). Кабозантиниб **20** и его деметилированное производное **1** при этом имеют на 1 порядок меньшую токсичность относительно

большинства молекул SNIPER. Не было обнаружено зависимости между активностью конъюгата и конфигурацией стереоцентра в IAP-лиганде.

Таблица 2. Антипролиферативная активность IAP-лигандов **39-41**, и конъюгатов SNIPER **58-60**, IC₅₀, μM¹⁷

Клеточная линия	EA.hy926	Jurkat	K562	A172	SkBr-3
39	-*	25	25	13	64
40a	-*	25	25	50	50
40b	-*	25	100	200	100
41a	-*	25	25	13	50
41b	-*	13	13	3	5
1 (CabOH)	12	-*	-*	24	50
60	3	-*	-*	3	3
58a	12	-*	-*	12	1
58b	3	-*	-*	2	1
59a	6	-*	-*	6	6
59b	3	-*	-*	3	1
Кабозантиниб (20, CabOMe)	25	-*	-*	25	25

*- не определяли

На следующем этапе было протестировано влияние самого активного из IAP-лигандов – соединения **41b** и соответствующего ему конъюгата SNIPER **59b**, а также деметилированного производного кабозантиниба **1** на клеточный цикл на клетках HaCaT.

Показано, что инкубирование пептидомиметика **41b** в концентрации 25 мкМ с клетками HaCaT¹⁸ приводит к увеличению популяции апоптотических клеток (37%) по сравнению с контрольным образцом (7%) (**Рис. 3**).

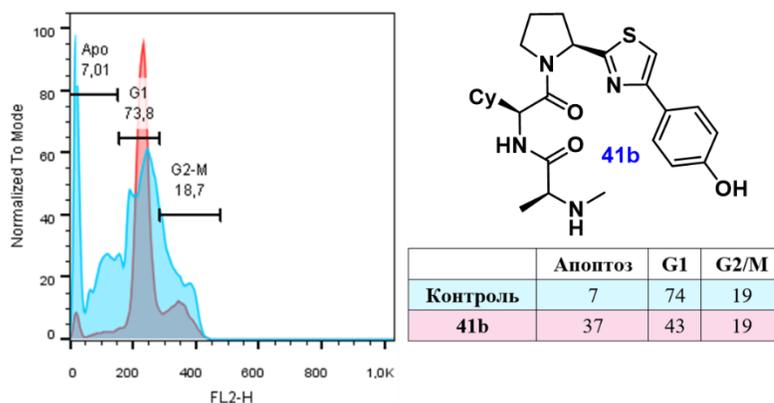


Рисунок 3. Влияние IAP-лиганда **41b** на клеточный цикл. Красный цвет - контрольные клетки HaCaT, синий - клетки HaCaT, инкубированные с 25 мкМ соединения **41b**.

¹⁷ Использованы клеточные линии рака молочной железы (SkBr-3), Т-клеточного лейкоза (Jurkat), хронического миелолейкоза (K562), глиобластомы (A172) и эндотелиальные клетки EA.hy926.

¹⁸ Клетки HaCaT (Human immortalized keratinocytes) представляют собой нераковые иммортализованные (или получившие способность к бесконечному делению) кератиноциты человека.

В то же время деметилированное производное кабозантиниба **1** индуцирует апоптоз в HaCaT клетках в более высоких концентрациях (50 мкМ). При изучении клеточного цикла на тех же клетках в присутствии молекулы SNIPER **59b** увеличение доли апоптотических клеток наблюдалось уже при концентрации 2 мкМ. Это в большей степени обусловлено наличием IAP-ингибитора, а не кабозантиниба, в его структуре.

Далее тестировали способность конъюгатов **58-60** расщеплять белок c-Met на клетках A549 и HeLa (Рис. 4). При помощи метода вестерн-блот установлено, что конъюгат **59b** расщепляет c-Met в концентрации 1 мМ.

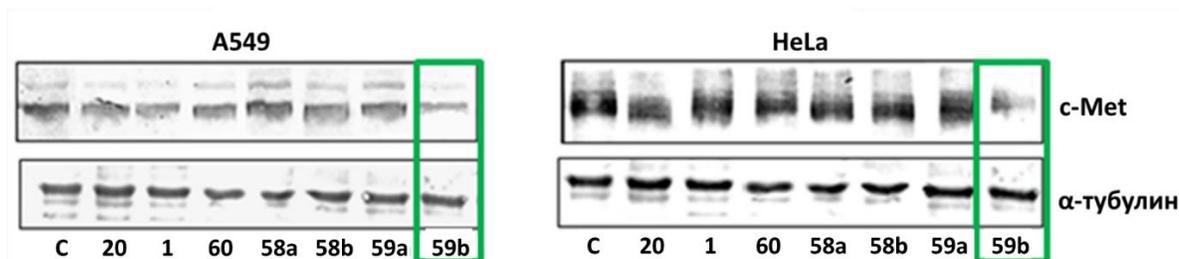


Рисунок 4. Влияние полученных молекул SNIPER **58-60** на целевой белок c-Met в клетках A549 и HeLa. C – контроль, **20** – кабозантиниб, **1** – деметилированное производное кабозантиниба.

В дальнейшем для соединения-лидера **59b** планируется провести серию экспериментов в присутствии ингибитора протеасом с целью подтвердить протеасомальный механизм деградации c-Met.

3. Потенциальные ингибиторы белка ALK5

Гиперэкспрессия трансформирующего ростового фактора β (TGF- β) может подавлять активность T-лимфоцитов, помогая раковым клеткам ускользать от иммунного ответа. Один из способов блокирования онкогенных функций TGF- β это использование ингибиторов его рецепторов (TGF- β R). Белок ALK5 (активин-подобная рецепторная киназа 5) являющийся одной из изоформ TGF- β R, был выбран в качестве второй онкогенной мишени в рамках данной работы. С учётом ключевых для связывания с белком-мишенью ALK5 структурных особенностей¹⁹, в качестве потенциальных ингибиторов данного белка нами было предложено использовать новые аминопиримидины (Рис. 5).



Рисунок 5. Дизайн потенциальных ингибиторов белка ALK5.

¹⁹ D. Ciardiello, et al., *Ann. Oncol.* **31**, 1336–1349 (2020); V. Santini, et al., *Clin. Cancer Res.* **25**, 6976–6985 (2019); L. E. Ling, et al., *Curr. Pharm. Biotechnol.* **12**, 2190–2202 (2011).

Синтез целевых соединений на основе реакции Бигинелли

Основой получения целевых аминопиридинов стала реакция Бигинелли, представляющая собой трехкомпонентную конденсацию с участием различных карбонильных соединений, альдегидов, мочевины или её аналогов²⁰ (Схема 8). Реакцию между соответствующим кетоном, альдегидом и солью гуанидина проводили в присутствии NaOH в ТГФ, образующиеся *in situ* дигидропиридины окисляли до соответствующих пиридинов действием DDQ.

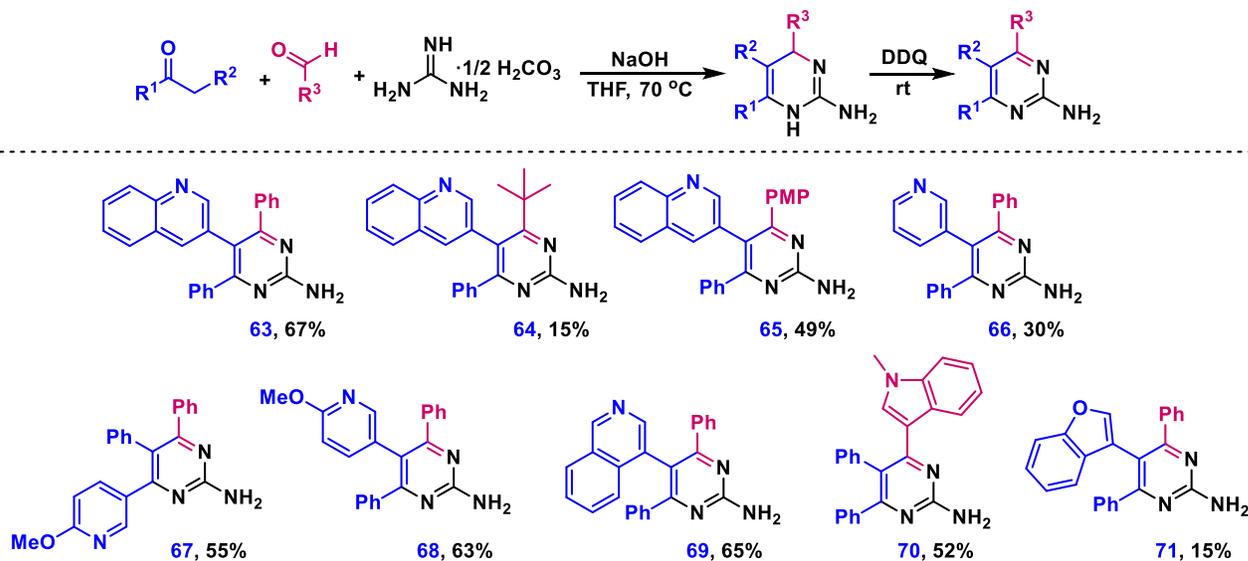


Схема 8. Синтез 4,5,6-тризамещенных 2-аминопиридинов по модифицированной реакции типа Бигинелли²¹

Применение данного подхода позволило получить 9 различных 4,5,6-тризамещенных 2-аминопиридинов **63-71** (Схема 8) с выходами от 15 до 67%.

Второй подход предполагает получение бромированного пиридина **73**, исходя из соединения **72**, с последующей реакцией палладий-катализируемого кросс-сочетания Сузуки (Схема 9). Это позволяет вводить в структуру целевых соединений фрагменты, чувствительные к действию окислителей (например, тиофеновый и бензофурановый).

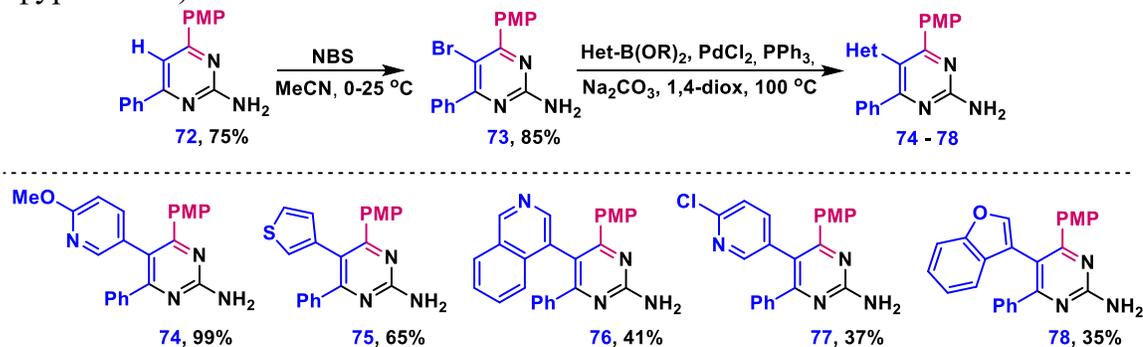


Схема 9. Получение пиридинов **74-78** по реакции кросс-сочетания Сузуки

²⁰ A. Chandravarkar, et al., *J. Heterocycl. Chem.* **61**, 5–28 (2024).

²¹ PMP – 4-метоксифенил.

Для установления влияния свободной аминогруппы на антипролиферативную активность соединений *in vitro*, были получены *N*-ацилированное (79) и *N*-алкилированное (80) производные соединения 74 (Схема 10).

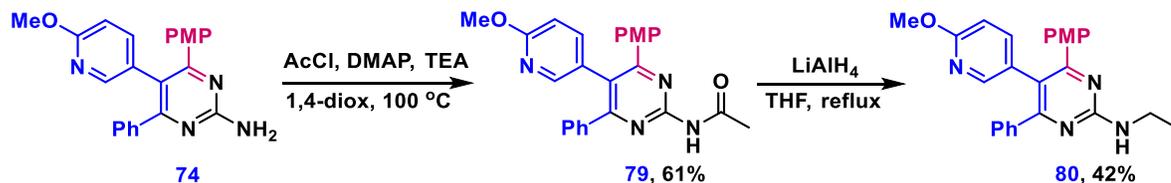


Схема 10. Синтез *N*-производных пириимидина 74

Исследование антипролиферативной активности полученных пириимидинов

Для синтезированных соединений была исследована антипролиферативная активность *in vitro* с применением стандартного метода МТТ на ряде клеточных линий²².

Таблица 3. Антипролиферативная активность целевых соединений 63-71, 74-80, IC₅₀* (μМ)

Соединение	A549	K562	EL-4	Colo357	MCF7	L929	RAW264.7
63	-**	-	40	40	200	-	-
64	200	40	40	40	200	40	40
65	12	12	25	25	-	-	-
66	-	-	200	40	200	-	-
67	-	-	40	40	40	-	-
68	40	40	40	30	40	35	40
69	120	40	40	10	200	40	125
70	40	40	8	8	40	200	200
71	-	-	8	40	40	-	-
74	12	12	25	100	-	-	-
75	25	12	25	100	-	-	-
76	6	6	6	25	-	-	-
77	25	25	25	50	-	-	-
78	25	6	25	50	-	-	-
79	12	6	25	50	-	-	-
80	25	6	12	200	-	-	-

* Представленные величины являются средними значениями 3 экспериментов. Стандартные отклонения не превышают 10% и не отображены для удобства восприятия.

** Не было определено

Антипролиферативная активность всех исследуемых соединений находится в диапазоне 6-200 μМ, при этом содержащие *p*-метоксифенильный заместитель

²² Использованы клеточные линии рака аденокарциномы поджелудочной железы человека (Colo357), карциномы легких человека (A549), хронической миелоидной лейкемии человека (K562), рака молочной железы (MCF7), а также лимфомы мышей (EL-4). Среди неопухолевых клеточных линий были использованы макрофаги (RAW264.7) и фибробласты (L929).

соединения **65**, **74-80** проявили чуть большую активность. В случае производных с функционализированной аминогруппой (**79**, **80**) полученные значения IC_{50} сопоставимы с аналогичными для исходного соединения **74** со свободной аминогруппой. Это может быть аргументом о возможности использовать аминогруппу в качестве сайта конъюгирования при дальнейшей разработке терапевтических конъюгатов PROTACs.

Проведение докинг-исследований

Наряду с изучением антипролиферативной активности, параллельно проводились докинг-исследования с целью выявить потенциально наиболее активные по отношению к белку ALK5 соединения. Для проведения докинга использовали программы AutoDock Tools и Vina.

В начале был проведен докинг для тризамещенных пиримидинов, описанных в литературе²³, аффинность которых к ALK5 была доказана экспериментально (значения IC_{50} , отражающие активность по отношению к ALK5, находятся в диапазоне от 10 до 910 нМ). Расчетные значения энергии связывания с ALK5 для этих соединений находились в диапазоне (-10.10) – (-10.70) ккал/моль. Пример одной из таких структур – соединение **82**, представленное на **схеме 11**. Полученный диапазон энергий связывания был принят в качестве референсного для последующей оценки сродства к АТФ-связывающему домену ALK5 новых соединений.

Наименьшее значение энергии связывания (-10.2 ккал/моль), соответствующее лучшему сродству к белку-мишени ALK5, было получено для соединения **70**, имеющего в своей структуре один индольный заместитель и два фенильных. Это значение близко к аналогичной величине для литературных ингибиторов, для которых также были проведены соответствующие расчеты, что может быть свидетельством о потенциальной активности соединения **70** относительно белка ALK5. Скрининг виртуальных библиотек молекул позволил идентифицировать еще один потенциальный ингибитор ALK5 – **81**, содержащий 3-метилпиридиновый фрагмент (**Схема 11**).

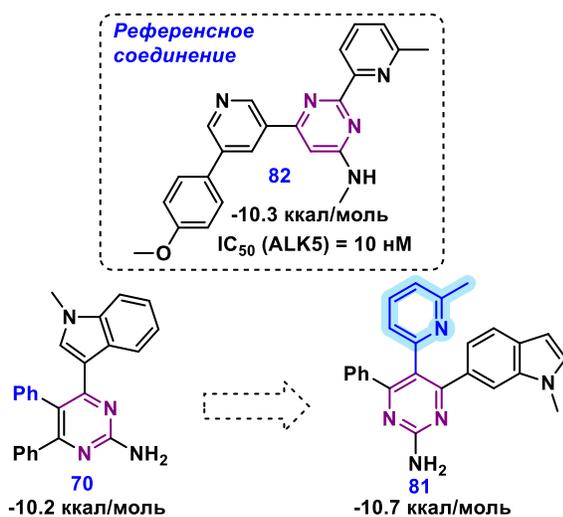


Схема 11. Соединения для проведения докинга

Планируется в дальнейшем провести синтез соединения **81**, чтобы изучить его взаимодействие с целевым белком ALK5 и проверить влияние метилпиридинового фрагмента на активность ингибитора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Получены три серии PROTAC-молекул на основе кабозантиниба – лиганда к белку c-Met и лигандов к белкам VHL и CRBN, связанных линкерами различной химической природы, длины, конформационной подвижности, гидро- и липофильности с суммарными выходами 2-6% в расчете на 12 стадий. Наибольшую антипролиферативную активность ($IC_{50} \sim 6 - 28 \mu M$) на клетках A-431, T47D, MCF-7, HCC1954 и SkBr-3, с различным уровнем экспрессии белка c-Met, показали конъюгаты кабозантиниба и лиганда для белка VHL, содержащие линкеры на основе этиленгликоля и пропандиола-1,3. Методом вестерн-блоттинга установлено, что эти соединения, являясь эффективными ингибиторами фосфорилирования белка c-Met в концентрационном диапазоне 10-300 нМ, не вызывают его расщепления, и, таким образом, не выполняют функции PROTAC-деградеров.

2) Осуществлен дизайн и проведен 7-8 стадийный синтез шести новых пептидомиметиков - потенциальных лигандов для белков ингибиторов апоптоза IAP, из них пять молекул получены в диастереомерно чистом виде и одна в виде смеси диастереомеров. Изучение клеточного цикла на клетках HaCat показало увеличение доли апоптотических клеток (на 30% по сравнению с контролем) в присутствии одного из полученных пептидомиметиков при его концентрации 25 мкМ. Этот факт подтверждает апоптоз-индуцирующую активность синтезированных соединений и косвенно свидетельствует об их способности выступать в качестве лигандов к белкам ингибиторам апоптоза (IAPs), ответственным за резистентность раковых клеток к противоопухолевой терапии.

3) Исходя из полученных нами пептидомиметиков и производных кабозантиниба, в 12-13 стадий синтезированы шесть молекул SNIPER с суммарными выходами 9-12%. Полученные конъюгаты обладают антипролиферативной активностью в микромолярном диапазоне концентраций ($IC_{50} \sim 1 - 200 \mu M$) на клеточных линиях EA.hy926, Jurkat, K-526, A-172 и SkBr-3. При помощи вестерн-блоттинга установлено, что соединение - лидер расщепляет целевой белок c-Met в клетках A549 и HeLa в концентрации 1 μM и способен выполнять функцию деградера.

4) Осуществлен дизайн и проведен синтез ряда новых тризамещенных аминопиримидинов, потенциальных ингибиторов белка ALK5 – важной мишени в противоопухолевой терапии. Антипролиферативная активность синтезированных производных, изученная на клетках A549, K562, EL-4, Colo357, MCF-7, L-929 и RAW264.7 находится в микромолярном диапазоне концентраций ($IC_{50} \sim 6 - 200 \mu M$). Проведен докинг полученных соединений, а также виртуальных библиотек молекул в сайт связывания белка ALK5. Выявлены потенциальные соединения-лидеры, для которых будут проведены биохимические исследования на их способность к связыванию с мишенью ALK5.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых журналах:

1. **Sachkova, A.A.** Design, Synthesis, and In Vitro Antiproliferative Activity of 4,5,6-Trisubstituted 2-Aminopyrimidines as Potential TGF- β Inhibitors / **A.A. Sachkova**, Yu.D. Rysina, E.V. Svirshchevskaya, I.D. Grishin, A.Yu. Fedorov, E.S. Shchegravina // Russ. J. Org. Chem. –2024. –V. 60. –№ 4. P. 672–683.

DOI: 10.1134/S107042802404016X

2. **Sachkova, A.A.** Design, Synthesis and In Vitro Investigation of Cabozantinib-Based PROTACs to Target c-Met Kinase / **A.A. Sachkova**, D.V. Andreeva, A.S. Tikhomirov, A.M. Scherbakov, D.I. Salnikova, D.V. Sorokin, F.B. Bogdanov, Y.D. Rysina, A.E. Shchekotikhin, E.S. Shchegravina, A.Y. Fedorov // Pharmaceutics. –2022. –V. 14. –№ 12. –P. 2829.

DOI: 10.3390/pharmaceutics14122829

Патент:

Сачкова А.А., Щегравина Е.С., Рысина Ю.Д., Федоров А.Ю.; ФГАОУ ВО "Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского" (ННГУ). СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ БИФУНКЦИОНАЛЬНОГО КОНЪЮГАТА SNIPER НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА КАБОЗАНТИНИБА. Патент № 2838144 РФ, МПК А61К 47/65, А61К 47/60, С07D 215/22. № 2023128464; Заявл. 02.11.2023; Оpubл. 11.04.2025, Бюл. № 11.

В материалах конференций:

1. **Сачкова, А.А.** Молекулы SNIPER на основе кабозантиниба, направленные на расщепление онкогенных белков / **А.А. Сачкова**, Ю.Д. Рысина, Е.С. Щегравина, А.Ю. Федоров, Е.В. Свирщевская // Сб. тезисов 6-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2024», 2024, Нижний Новгород, С. 169.

2. **Сачкова, А.А.** Потенциальные ингибиторы белка ALK5: синтез и биологическая активность. / **А.А. Сачкова**, Ю.Д. Рысина, Е.С. Щегравина, А.Ю. Федоров, Е.В. Свирщевская // Сб. тезисов Международной конференции по химии «Байкальские чтения-2023», 2023, Иркутск, С. 141.

3. **Сачкова, А.А.** Синтез химерных молекул на основе кабозантиниба, направленных на расщепление онкогенных белков / **А.А. Сачкова**, Ю.Д. Рысина, Е.С. Щегравина, А.Ю. Федоров, Е.В. Свирщевская // Сб. тезисов I Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школы-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты», 2023, Казань, С. 105.

4. **Сачкова, А.А.** Синтез молекул SNIPERs на основе кабозантиниба / **А.А. Сачкова**, Ю.Д. Рысина, Е.С. Щегравина, А.Ю. Федоров, Е.В. Свирщевская // Сб. тезисов

Всероссийской конференций с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», 2023, Санкт-Петербург, С. 140.

5. **Sachkova, A.A.** Cabozantinib-based PROTACs synthesis / **A.A. Sachkova**, E. S. Shchegravina, A. Yu. Fedorov, D. V. Andreeva, A. S. Tikhomirov, A. E. Shchekotikhin // Book of Abstracts of XII International Conference on Chemistry for Young Scientists "Mendeleev 2021", 2021, Saint Petersburg, P. 639.

6. **Сачкова, А.А.** Синтез молекул PROTACs на основе мультикиназного ингибитора кабозантиниба / **А.А. Сачкова**, Е.С. Щегравина, А.Ю. Федоров, Д.В. Андреева, А.С. Тихомиров, А.Е. Щекотихин // Сб. тезисов Первой всероссийской школы для молодых ученых по медицинской химии "MedChemSchool 2021", 2021, Новосибирск, С. 122.