

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «НИИНА»

Д.х.н., проф. РАН

А. Е. Щекотихин

«20» мая 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заседания Учёного совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе»
Протокол №5 от «20» мая 2022 г.

НА ЗАСЕДАНИИ ПРИСУТСТВОВАЛИ

Директор ФГБНУ «НИИНА», профессор РАН, д.х.н. А. Е. Щекотихин; зам. директора по научной работе, д.б.н. Э. Р. Переверзева; учёный секретарь, к.х.н. О. В. Кисиль; зам. директора по научной работе, д.б.н., доцент В. С. Садыкова; зав. отделом аспирантуры, к.фарм.н. В. И. Пономаренко; в.н.с., профессор, д.б.н. Л.П. Терехова; зав. лаб., д.б.н. А. С. Тренин; зав. сектором, к.б.н. О. В. Ефременкова; зав. лаб., д.х.н. В. А. Коршун; зав. лаб., к.б.н. М. В. Голикова; зав. лаб., д.б.н. Л. М. Краснопольская; зав. лаб., д.б.н. О. А. Лапчинская; с.н.с., к.б.н. Л. Н. Лысенкова; г.н.с., д.х.н. Е. Н. Олсуфьева; г.н.с., д.х.н. А. Н. Тевяшова; в.н.с., д.б.н.; с.н.с., к.х.н. А. С. Тихомиров; в.н.с., д.м.н., профессор Е. М. Трещалина; с.н.с., к.б.н. Е. Н. Струкова; с.н.с., к.б.н. Т.А. Ефименко; с.н.с. Ю. А. Портной; н.с. А.А. Глухова; с.н.с., к.х.н. А. П. Тюрин; м.н.с. А. В. Филимонова; с.н.с., к.х.н. С. А. Довженко; с.н.с. М. Б. Кобрин; н.с., к.б.н. В. А. Голибродо; н. с. М. И. Трещалин; м.н.с. Г. И. Буравченко; м.н.с. О. А. Омельчук; м.н.с. В. А. Алферова; м.н.с. К. Н. Алиева; м.н.с. Д. В. Андреева; м.н.с. В. А. Литвинова; инженер Е. Э. Кулешова; инженер И. А. Гаврюшина.

Всего присутствовало 35 человек.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Апробация диссертационной работы Панова Алексея Александровича на соискание учёной степени кандидата химических наук на тему «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» по специальности 1.4.3 «Органическая химия». Научный руководитель: д.х.н. Королёв Александр Михайлович. Работа выполнена в лаборатории химической трансформации антибиотиков ФГБНУ «НИИНА».

Рецензенты: д.х.н. Е. Н. Олсуфьева, к.х.н. Ю. Г. Кириллова.

СЛУШАЛИ: доклад А. А. Панова «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана». Выступление прилагается.

А. А. Панов предоставил предварительный вариант своей диссертационной работы и проект автореферата в печатном виде.

ВОПРОСЫ ЗАДАВАЛИ: А. Е. Щекотихин; Е. М. Трещалина, В. А. Коршун, О. А. Омельчук, Е. Г. Кириллова.

О. А. Омельчук: Как соотносятся между собой реакционные способности 3-(ариламино)малеинимидов и 3-(арилтио)малеинимидов и в чём причина их различия?

Ответ А. А. Панова: Электронодонорный эффект аминогруппы в 3 положении малеимида приводит к деактивации атома брома в положении 4. Соединения, содержащие только тиаарильные заместители или атомы галогенов, обладают высокой реакционной способностью; зависимость реакционной способности от заместителей изучалась более подробно, но результаты до сих пор

Е. М. Трещалина: Почему нет задачи по изучению антибактериальной и противогрибковой активности?

Ответ А. А. Панова: Исследование биологической активности производилось не мной, а сотрудниками Лаборатории фармакологии и химиотерапии Исаковой Е. Б. и Мирчинк Е. П., а также сотрудниками Лаборатории разработки методов поиска биологически активных соединений Трениным А. С. и Бычковой О. П. В задачи диссертационной работы входит только последующий анализ связи структура-биологическая активность.

Е. Г. Кириллова: Чем обусловлен выбор заместителей в полученных соединениях?

Ответ А. А. Панова: В основном мы опираемся на данные ранних исследований, показавших наибольшую перспективность определённого набора заместителей (напр. пропильные радикалы при атомах азота индола), а также на предположения о физико-химических свойствах, таких как стабильность, растворимость и реакционная способность.

А. Е. Щекотихин: Уместно ли называть представленные возможные структуры производных триарилметилия таутомерами или они являются резонансными структурами?

Ответ А. А. Панова: Мы не располагаем доказательствами существования представленных структур отдельно друг от друга. Поэтому будет более верным называть их резонансными структурами.

В. А. Коршун: Изучались ли ультрафиолетовые спектры полученных соединений и зависимость окраски от pH раствора?

Ответ А. А. Панова: Нет, так как эти исследования не являются приоритетными для целей научной работы.

РЕЦЕНЗЕНТЫ: дали квалификационную оценку представленной работы, заключение о её значимости и отметили соответствие требованиям ВАК. Рецензии прилагаются.

Е. Н. Олсуфьева отметила высокую актуальность работы, большой объём экспериментальной работы, выполненной автором, грамотное редактирование согласно замечаниям и рекомендациям рецензента.

Ю. Г. Кириллова отметила большой объём экспериментальной работы и значительное количество публикаций.

А. А. Панов учел замечания и рекомендации рецензентов.

В ОБСУЖДЕНИИ ПРИНИМАЛИ УЧАСТИЕ: А. Е. Щекотихин, Е. М. Трещалина, Л. Н. Лысенкова, В. А. Коршун, А. С. Тренин.

А. М. Королёв посоветовал убрать формулу, содержащую карбокатион, из слайда с резонансными структурами.

Е. М. Трещалина посоветовала внести количественную характеристику антибактериальной и противогрибковой активности в слайд с выводами

А. Е. Щекотихин посоветовал выделить наиболее перспективные соединения на слайдах, а также уменьшить объём таблиц биологической активности.

В. А. Коршун предложил добавить нумерацию слайдов для удобства обсуждения.

А. С. Тренин рассказал о навыках и профессиональном развитии А. А. Панова.

КРАТКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ О РАБОТЕ

1. Актуальность темы

Создание новых антимикробных препаратов не теряет своей актуальности. Развитие устойчивости патогенов к используемым лекарственным средствам (включая МЛЮ - множественную лекарственную устойчивость) считается серьёзной проблемой в современном мире и требует непрерывного поиска новых соединений с антибактериальной и противогрибковой активностью, а также разработки новых подходов к лечению инфекционных заболеваний.

Несмотря на обилие работ в этой области, некоторые перспективные направления синтеза потенциальных биологически активных низкомолекулярных соединений остаются неизученными. В частности, производные трииндолилметилия (турбомицина А) обладают высокой антибактериальной активностью, однако токсичность ограничивает их практическое применение. Родственные им производные ди(индол-3-ил)фенилметилия (турбомицина В) мало изучены и представляют интерес для поиска соединений с противомикробной активностью.

Производные малеинимида также чрезвычайно перспективны в этом плане, так как среди них были обнаружены вещества с самой различной биологической активностью: ингибиторы протеинкиназ, антибактериальные, противогрибковые, а также противоопухолевые и противотуберкулёзные препараты. Одним из направлений получения селективных противомикробных средств является создание гибридных соединений, содержащих как минимум два биологически активных фрагмента (фармакофора). Создание подобных гибридных молекул открывает новые перспективы в модификации известных лекарственных средств, а вследствие влияния некоторых производных малеинимида на бактериальные протеинкиназы, может оказать существенную помощь в борьбе с бактериальными возбудителями, обладающими МЛЮ.

2. Научная новизна исследования

1. Разработан метод синтеза новых 3-(ариламино)-4-броммалеинимидов, 3,4-бис(арилтио)малеинимидов, 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов и 3-(арилтио)-4-(индолин-1-ил)-малеинимидов.

2. Получены новые производные трииндолилметилия, в том числе содержащие в своей структуре фрагмент малеинимида.

3. Получены новые гибридные соединения – малеинимиды, конъюгированные с производными триарилметилия.

4. Синтезировано свыше 90 новых соединений, из них для 40 проведен анализ связи структура - биологическая активность.

3. Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые выявлена антибактериальная и противогрибковая активность 3,4-бис(арилтио)малеинимидов (МПК 0.5 – 2 мкг/мл на штаммах *Staphylococcus*). Выявлена слабая антибактериальная активность 3-гидрокси-4-(арилтио)малеинимидов и 3-(арилтио)-4-хлормалеинимидов (МПК 4 – 16 мкг/мл).

Для производных (4-(алкиламино)фенил)бис(1Н-индол-3-ил)метилия и (1-алкилиндолин-5-ил)бис(1-бутил-1Н-индол-3-ил)метилия впервые установлена высокая антимикробная активность в отношении грам-положительных (МПК 0.13 – 1 мкг/мл на *S. aureus*), грам-отрицательных бактерий (МПК 2 – 4 мкг/мл на *E. coli*), а также грибов *A. niger* (МПК 0,25 – 0,5 мкг/мл).

Изучено влияние малеинимидного заместителя на антибактериальные и противогрибковые свойства производных трииндолилметилия и цитотоксичность в отношении клеток фибробластов.

4. Апробация работы

Результаты диссертационной работы представлены на пяти международных и российских конференциях, включая международную конференцию по медицинской химии «МедХим» (2015 г.,

Новосибирск, Россия и 2017 г., Казань, Россия), «Современные аспекты химии» (Пермь, 2018 г.), «МОБИ-Химфарма» (2019 г., Судак, Россия), «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (2018 г., Москва и 2019 г., Москва), «МОБИ-Химфарма» (2020 г., Нижний Новгород).

По теме диссертации опубликованы 10 статей из перечня ВАК, 18 тезисов докладов на конференциях.

1. **Панов А.А.**, Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Лакатош С.А., Тренин А.С. 3,4-Дизамещенные малеинимиды: синтез и биологическая активность // ХГС. – 2018. – №2. – С. 103–113. DOI:10.1007/s10593-018-2240-z [Panov A.A., Simonov A.Y., Lavrenov S.N., Lakatosh S.A., Trenin A.S. 3,4-Disubstituted maleimides: synthesis and biological activity // Chem. Het. Compd. – 2018. – 54(2). – P. 103–113.]

2. **Панов А.А.**, Симонов А.Ю., Королёв А.М. Синтез новых производных 3-(арилтио)малеинимида // ЖОрХ. – 2019. – № 12. – С. 1850-1856. [Panov A.A., Simonov A.Y., Korolev A.M. Synthesis of New (Arylsulfanyl)maleimide Derivatives // Russ. J. Org. Chem. 2019. – 55(12). – P. 1847–1852.]

3. **Панов А.А.**, Lavrenov S.N., Mirchink E.P., Isakova E.B., Korolev A.M., Trenin A.S. Synthesis and antibacterial activity of novel arylbis(indol-3-yl)methane derivatives // J. Antibiot. – 2021. – №74. – P. 219-224. DOI: 10.1038/s41429-020-00389-9

4. **Панов А.А.**, Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Mirchink E.P., Isakova E.B., Trenin A.S. Synthesis and antimicrobial activity of 3,4-bis(arylthio)maleimides // J. Antibiot. – 2019. – №72. – P. 122–124. DOI: 10.1038/s41429-018-0122-3

5. Lavrenov S.N., Isakova E.B., **Панов А.А.**, Simonov A.Y., Tatarskiy V.V., Trenin A.S. N-(Hydroxyalkyl) derivatives of tris(1H-indol-3-yl)methylum salts as promising antibacterial agents: Synthesis and biological evaluation // Pharmaceuticals. – 2020. – №13 (12). – P. 1-13. DOI: 10.3390/ph13120469

6. **Панов А.А.**, Lakatosh S.A., Kubbutat M.H.G., Dezhenkova L.G., Totzke F., Schechtele K. New 3,4-bis(indol-1-yl)maleimides as protein kinase inhibitors // Chem. Het. Compd. – 2019. – №55 (11). – P. 1050-1059. DOI: 10.1007/s10593-019-02576-5.

7. Симонов А.Ю., **Панов А.А.**, Тренин А.С., Королёв А.М., Лавренов С.Н. Разработка оптимальной схемы синтеза новых антибактериальных веществ с фрагментом трис(1-алкилиндол-3-ил)метилия // ХФЖ. – 2020. – Т. 54. – № 12. – С. 33-38. [Simonov A.Y., Panov A.A., Trenin A.S., Korolev A.M., Lavrenov S.N. Optimization of the Synthesis of New Antibacterial Compounds with Tris(1-Alkylindol-3-yl)Methylum Fragments // Pharm. Chem. J. – 2021. – 54 (12). – P. 1263-1268.]

8. Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., **Панов А.А.**, Лакатош С.А., Исакова Е.Б., Цвигун Е.А., Бычкова О.П., Татарский В.В., Иванова Е.С., Мирчинк Е.П., Королев А.М., Тренин А.С. Новые антимикробные вещества – гибридные производные малеинимидов и трииндолилметанов: синтез и биологическая активность. // Антибиот. химиотер. – 2018. – №7-8. – С. 4-10.

9. Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Голибродо В.А., **Панов А.А.**, Бычкова О.П., Татарский В.В., Тренин А.С. Изучение активности и токсичности новых антибактериальных агентов на основе производных трииндолилметана в экспериментах in vivo // Антибиот. химиотер. – 2018. – №11-12. – С. 12-17.

10. **Панов А.А.**, Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Тренин А.С. Новые производные трииндолилметилия со сниженной токсичностью. // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – №17. – С.55-56.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Панова Алексея Александровича является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные в исследованиях, проведённых на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов. Научные положения и выводы, сформулированные автором, обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Панову Алексею Александровичу, они оригинальны, достоверны, получены впервые и практически значимы.

Изначально диссертация предлагалась к рассмотрению по специальности 1.4.9 «Биоорганическая химия». Однако изучаемые в работе вещества не являются природными, поэтому предложено изменить специальность на 1.4.3 «Органическая химия».

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальных научных работников 1.4.3 «Органическая химия» по пунктам:

1. Выделение и очистка новых соединений.
2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования.
3. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения научных степеней», предъявляемых к подобным работам. Автореферат отражает основное содержание диссертации. Представленный доклад отражает важнейшие результаты диссертационной работы.

При выступлении с докладом по теме диссертационной работы Панов Алексей Александрович продемонстрировал знание материала и умение его преподнести. Его речь была грамотной, громкой и уверенной. Оформление слайдов презентации способствовало пониманию представленной на них информации. Отвечая на вопросы, Панов Алексей Александрович показал умение вести научную дискуссию, готовность принимать конструктивную критику и желание совершенствовать работу в соответствии с ней.

Вопрос о рекомендации диссертации Панова Алексея Александровича «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» к защите на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 1.4.3 «Органическая химия» был вынесен на голосование учёного совета.

С учётом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также её соответствия всем предъявляемым требованиям, решение о рекомендации данной диссертационной работы к защите было принято единогласно:

«За» – 16 голосов.

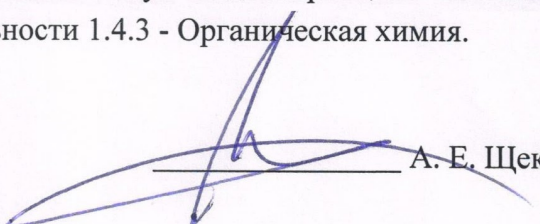
«Против» – 0 голосов.

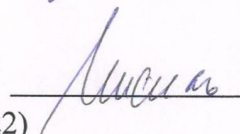
«Воздержались» - 0 голосов.

ПОСТАНОВИЛИ: Рекомендовать диссертационную работу Панова Алексея Александровича «Синтез и изучение биологической активности производных малеинимида и триарилметана» на соискание учёной степени кандидата химических наук на диссертационном совете РХТУ.1.4.01. при РХТУ им. Д.И. Менделеева по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Председатель Учёного совета,
Директор ФГБНУ «НИИНА»,
Д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь,
К.х.н.


_____ А. Е. Щекотихин


_____ О. В. Кисиль
(20.05.2022)