

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г.Ф. Гаузе»**

На правах рукописи



Панов Алексей Александрович

**Синтез и изучение биологической активности производных
малеинимида и триарилметана**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена в лаборатории химической трансформации антибиотиков федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Научный руководитель:

Королёв Александр Михайлович Доктор химических наук,
главный научный сотрудник лаборатории химической трансформации антибиотиков НИИНА им. Г.Ф. Гаузе

Официальные оппоненты:

Попков Сергей Владимирович Кандидат химических наук,
доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева

Бермешев Максим Владимирович Доктор химических наук,
заведующий лабораторией кремнийорганических и углеводородных циклических соединений
ИНХС им. А.В. Топчиева РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет»

Защита диссертации состоится «03» марта 2023 г. в 10:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на официальном сайте <https://muctr.ru> федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 20 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.1.4.01,
кандидат химических наук



Чепцов Д.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Создание новых антимикробных препаратов не теряет своей актуальности. Развитие устойчивости патогенов к используемым лекарственным средствам (включая МЛУ - множественную лекарственную устойчивость) считается серьезной 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 МЛУ.

Степень разработанности научной тематики. Ранее были получены производные 3-(ариламино)малеинимида, которые проявили слабую противогрибковую активность. Было известно о способности 3,4-бис(арилтио)малеинимидов взаимодействовать с белками и об антибактериальной активности 3-(арилтио)малеинимидов, но их химические свойства, способы синтеза и связь структура-активность подробно не исследовались. Также ранее были получены производные трииндолилметилия, но изучены были только симметричные производные с *N*-алкильными заместителями.

Цель работы – синтез новых производных малеинимида и триарилметилия, обладающих антибактериальной или противогрибковой активностью. Достижение поставленной цели планировалось за счет решения следующих **задач**:

1. Разработка методов получения и синтез серии новых производных 3,4-бис(арилтио)малеинимида, 3-(ариламино)малеинимида, 3-(индол-1-ил)малеинимида и (3-арилтио)малеинимида.
2. Синтез новых производных триарилметилия, содержащих индольное ядро.

3. Синтез новых гибридных соединений – малеинимидов, конъюгированных с производными триарилметилия.

4. Изучение связи структура - биологическая активность полученных соединений.

Научная новизна. 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. Получены новые производные трииндолилметилия, в том числе содержащие в своей структуре фрагмент малеинимида. Получены новые гибридные соединения – малеинимиды, конъюгированные с производными триарилметилия. Синтезировано свыше 90 новых соединений, из них для 40 проведен анализ связи структура - биологическая активность. 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(1*H*-индол-3-ил)метилия и (1-алкилиндоллин-5-ил)бис(1-бутил-1*H*-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.

Теоретическая и практическая значимость заключается в разработке новых препаративных методов синтеза 3-(ариламино)малеинимидов, 3-(арилтио)малеинимидов и производных триарилметана, изучении способов их модификации и связи структура – биологическая активность. Соединения-лидеры, показавшие высокую антибактериальную и противогрибковую активность, перспективны для углубленного изучения *in vivo*.

Методология и методы диссертационного исследования. При выполнении работы использовались основные методы органического синтеза. Для полученных соединений разработаны новые методики синтеза. В диссертации также приведены основные физико-химические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений. Выделение и очистка полученных продуктов была осуществлена методами экстракции, переосаждения, хроматографии и перекристаллизации. Чистота конечных продуктов определена методом ВЭЖХ. Строение всех полученных соединений доказано с помощью современных методов физико-химического анализа, такими как ЯМР-спектроскопией на ядрах ^1H и ^{13}C , и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При реакции 3,4-диброммалеинимида с тиофенолами образуются 3,4-бис(арилтио)малеинимиды, обладающие высокой антибактериальной активностью, зависящей от заместителей в бензольных циклах.

2. 3-(Арилтио)-4-гидроксималеиниды и 3-(арилтио)-4-хлормалеинимиды реагируют с *N*-нуклеофилами с образованием 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов.

3. Конденсация замещённых бензальдегидов с *N*-алкилиндолами приводит к арилбис(индол-3-ил)метанам, окисление которых даёт производные арилбис(индол-3-ил)метилия, обладающие высокой антибактериальной и противогрибковой активностью.

4. Введение малеинимидного фрагмента позволяет в несколько раз снизить цитоксичность производных трииндолилметилия для клеток фибробластов человека при сохранении высокой активности в отношении грамположительных бактерий.

Степень достоверности. Достоверность полученных результатов обеспечена тщательным подбором условий реализации экспериментов, разработанными воспроизводимыми методиками и применением общепринятых физико-химических методов определения строения органических соединений (^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией высокого разрешения).

Апробация результатов. Результаты диссертационной работы представлены на пяти международных и всероссийских 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 и 2020 г., Нижний Новгород), «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (2018 г., Москва и 2019 г., Москва).

Личный вклад автора. Для достижения поставленной цели научного исследования автором проведены синтезы целевых химических соединений, установлено их строение, выполнена интерпретация и описание полученных результатов, сформулированы выводы. Отдельные этапы работы были выполнены при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10300).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК, из них 9 статей, индексируемых в международной базе данных Scopus. Также опубликовано 18 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы из 97 наименований. Диссертация состоит из 118 страниц, 11 таблиц и 57 рисунков.

Автор выражает глубокую признательность д.х.н., проф. РАН. Щекотихину А.Е., к.х.н. Симонову А.Ю., к.х.н. Лавренову С.Н., д.х.н. Королёву А.М., д.х.н. проф. Олсуфьевой Е.Н. за ценные советы и помощь в оформлении материала; д.б.н. Тренину А.С., к.б.н. Татарскому В.В. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина), д.м.н. Мирчинк Е.П., Исаковой Е.Б. - за исследование биологической активности; Малютиной Н.М. - за получение спектров ВЭЖХ; к.х.н. Иванову И.В. - за снятие спектров ЯМР.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, изложена научная новизна и практическая значимость.

В первой главе обобщены современные методы синтеза производных малеинимида и их биологическая активность. Отдельно описаны производные триарилметана, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью.

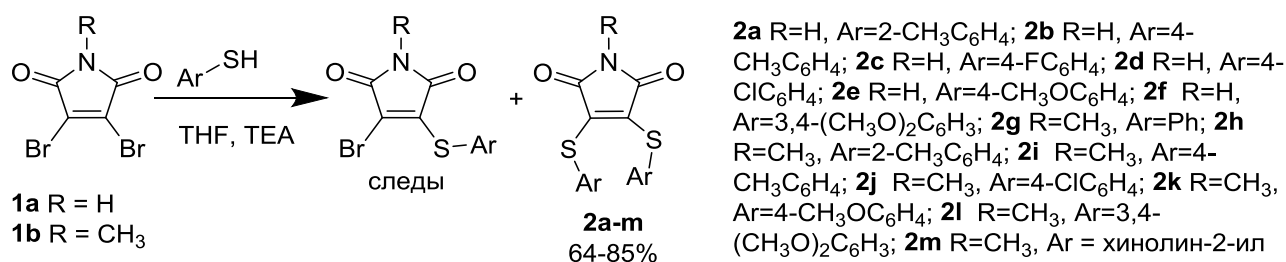
Во второй главе приведены результаты исследований, синтеза и химических свойств производных малеинимида и триарилметилия.

В третьей главе приведены результаты исследований биологической активности полученных производных, их анализ и связь структура-активность.

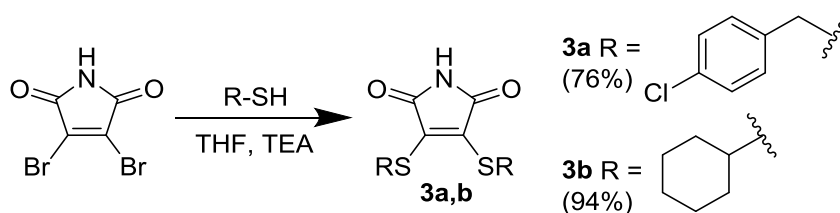
В четвёртой главе приведены экспериментальные методики синтеза, физико-химические и спектральные характеристики полученных веществ.

Синтез производных 3-(арилтио)малеинимида

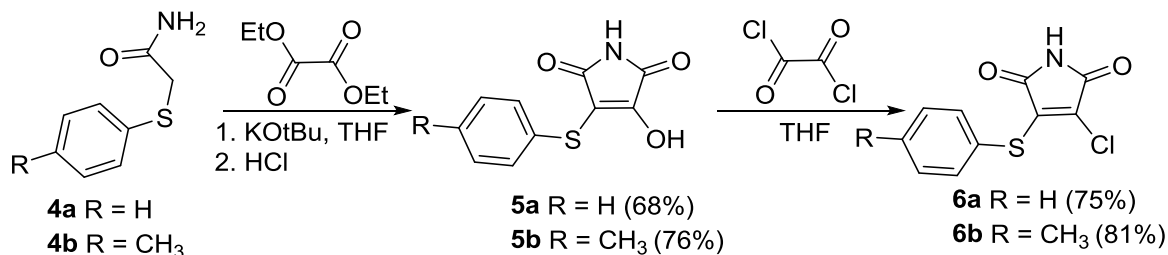
Известно, что производные 3-(фенилтио)малеинимида обладают антибактериальной и противогрибковой активностью. Новые симметричные производные 3,4-бис(арилтио)малеинимида **2a-m** синтезированы в одну стадию взаимодействием 3,4-диброммалеинимида (**1a**) или *N*-метил-3,4-диброммалеинимида (**1b**) с соответствующим тиофенолом в тетрагидрофуране (ТГФ) в присутствии триэтиламина (ТЭА). Полученные 3,4-бис(арилтио)малеинимиды **2a-m** проявили высокую антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий, а также ингибировали рост некоторых видов грибов (МПК 0,25 – 8,0 мкг/мл).



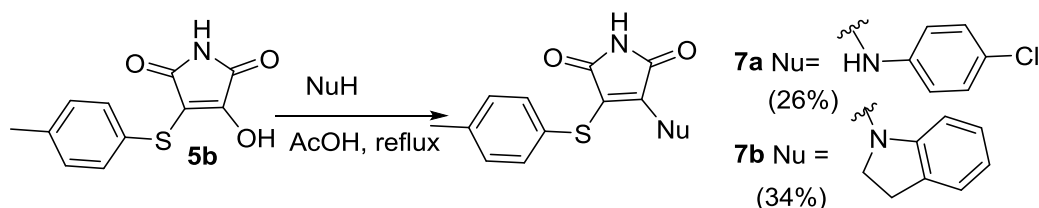
Аналогично был синтезирован 3,4-бис(*n*-хлорбензилтио)малеинимид (**3a**), обладающий антибактериальной активностью (МПК 8-16 мкг/мл), и 3,4-(циклогексилтио)малеинимид **3b**, не проявивший антибактериальной или противогрибковой активности.



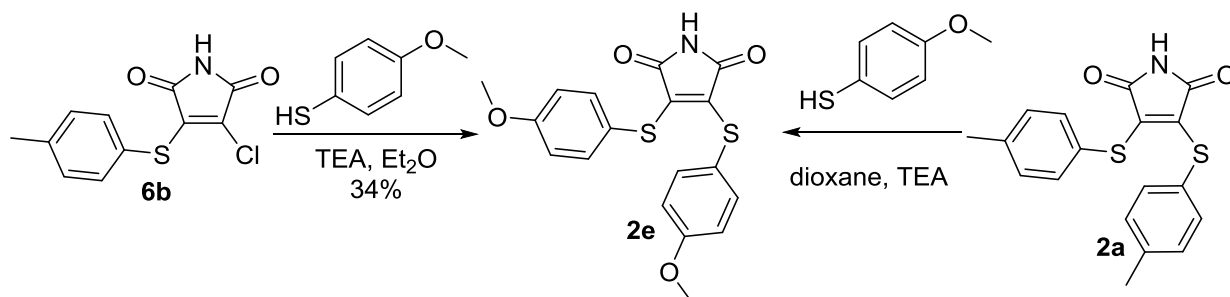
Реакцией 2-(арилтио)ацетамидов **4a,b** с диэтилоксалатом получены 3-(арилтио)-4-гидроксималеинимиды **5a,b**, которые действием оксалилхлорида были превращены в 3-(арилтио)-4-хлормалеинимиды **6a,b**.



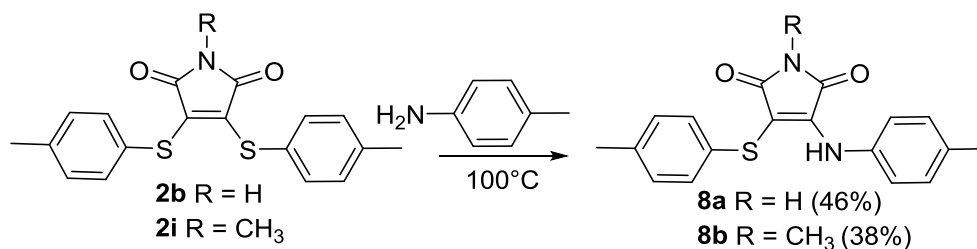
Исследование свойств 3-гидрокси-4-(*n*-толилтио)малеинимида (**5b**) показало, что производные этого типа вступают в реакцию конденсации с аминами, давая при нагревании с анилином или индолином продукты замещения гидроксильной группы **7a,b**.



3-(*n*-Толлилтио)-4-хлормалеинимид (**6b**) с *n*-метокситиофенолом в ТГФ в присутствии ТЭА как основания дает продукт, спектральные характеристики которого соответствуют симметричному малеинимиду **2e**, полученному из 3,4-диброммалеинимида (**1a**). Тот же самый продукт **2e** образуется и при нагревании **2a** с избытком 4-метокситиофенола в диоксане в присутствии ТЭА.

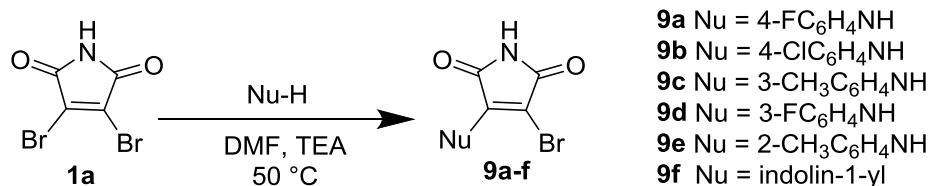


Один тиоарильный остаток в 3,4-бис(арилтио)малеинимидах замещается и при действии *N*-нуклеофилов. Нагревание **2b** или **2i** в *para*-толуидине дает 3-((*n*-толил)амино)-4-((*n*-толил)тио)малеинимид (**8a**) и *N*-метил-3-((*n*-толил)амино)-4-((*n*-толил)тио)малеинимид (**8b**) соответственно.

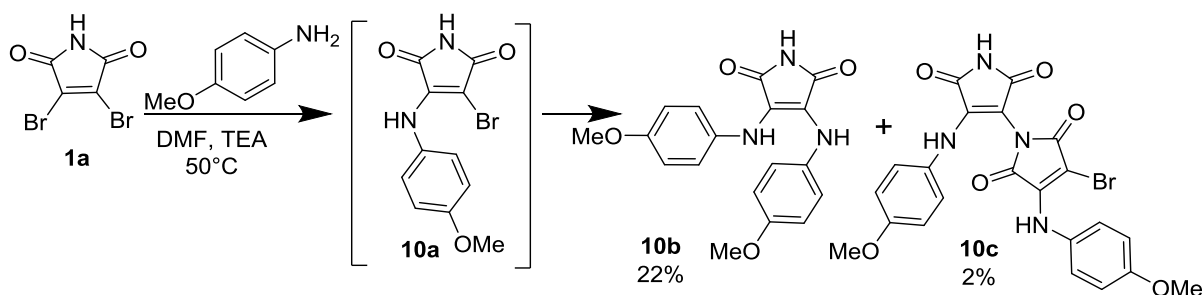


Синтез производных 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимида

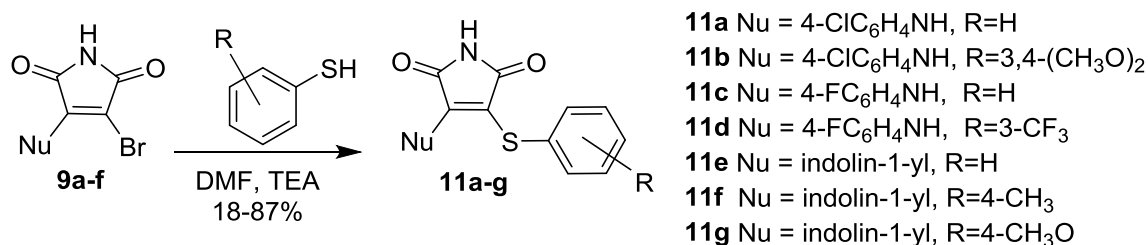
Серия новых 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов **9a-f** получена реакцией 3,4-диброммалеинимида (**1a**) с анилинами в диметилформамиде (ДМФА) при 50 °С в присутствии основания (ТЭА).



При реакции с 4-метоксианилином был получен 3,4-бис(*n*-метоксифениламино)малеинимид (**10b**), при этом из реакционной смеси был выделен побочный продукт **10c**. Таким образом, показано, что реакционная способность 3-(ариламино)-4-броммалеинимидов зависит от заместителей в бензольном цикле.

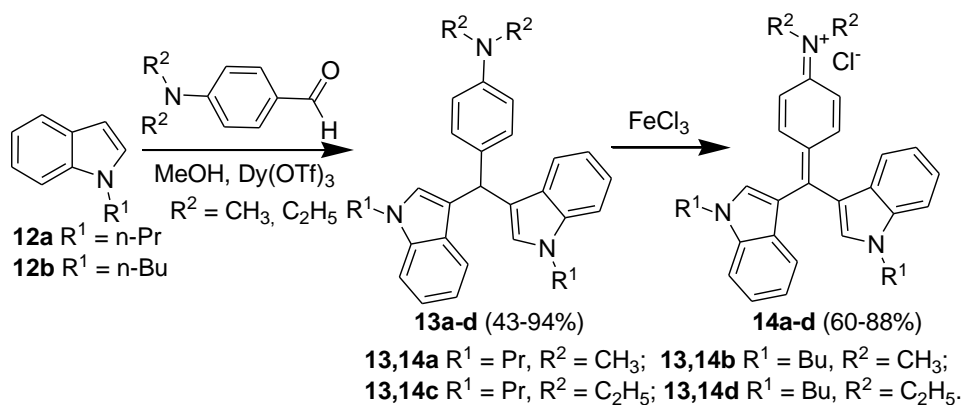


Атом брома в производных 3-амино-4-броммалеинимида **9a,b,f** легко замещается в реакции с тиофенолом с образованием 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов **11a-g**.

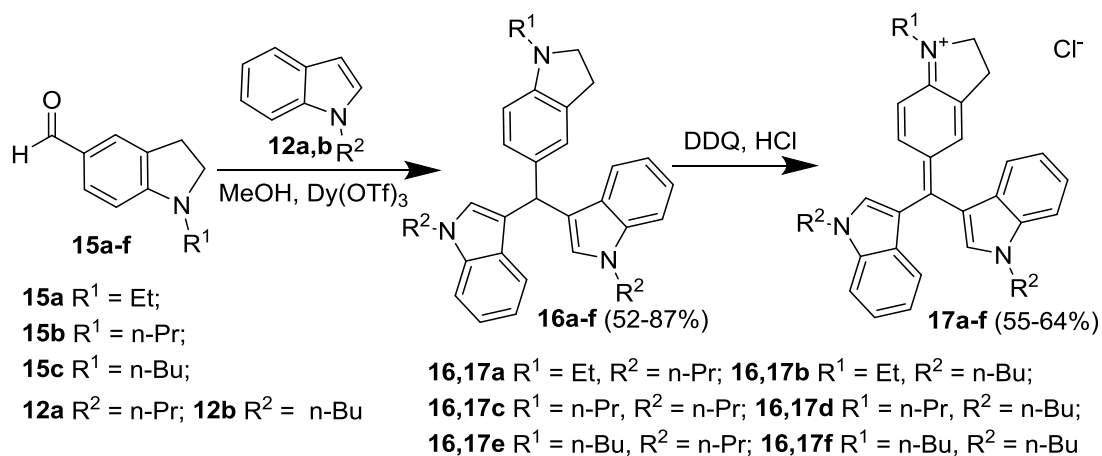


Синтез производных триарилметилия

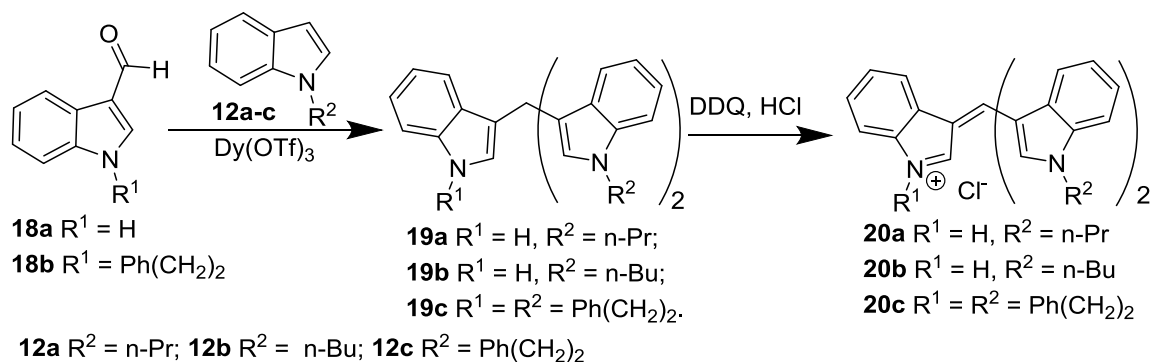
Конденсацией диалкиламинобензальдегидов с 1-алкилиндолами **12a,b** в присутствии катализатора – трифлата диспрозия получены арилбис(индол-3-ил)метаны **13a-d**. Их окисление действием FeCl₃ даёт арилбисиндолилметилии **14a-d**.



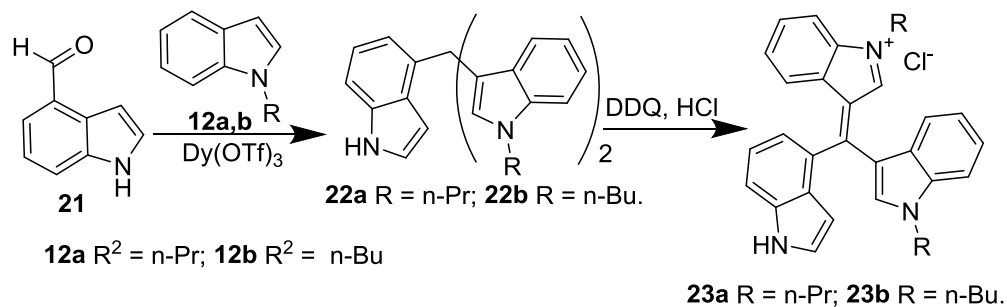
Близкими аналогами описанных выше соединений являются производные (индолин-5-ил)дииндолилметилия **17a-f**, исходным веществом для синтеза которых использовали 1-алкил-5-формилиндолины **15a-c**. В этом случае наиболее удобным реагентом окисления оказался дихлордицианобензохинон (DDQ) в кислой среде.



Конденсацией 3-формилиндола **18a** с *N*-пропил- и *N*-бутилиндолом **12a,b** были получены несимметричные трииндолилметаны **19a,b**, окисление которых приводит к производным трииндолилметилия **20a,b**. Также из 1-(фенилэтил)-3-формилиндола (**18b**) конденсацией с *N*-(фенилэтил)индолом (**12c**) получено симметричное соединение **20c**.

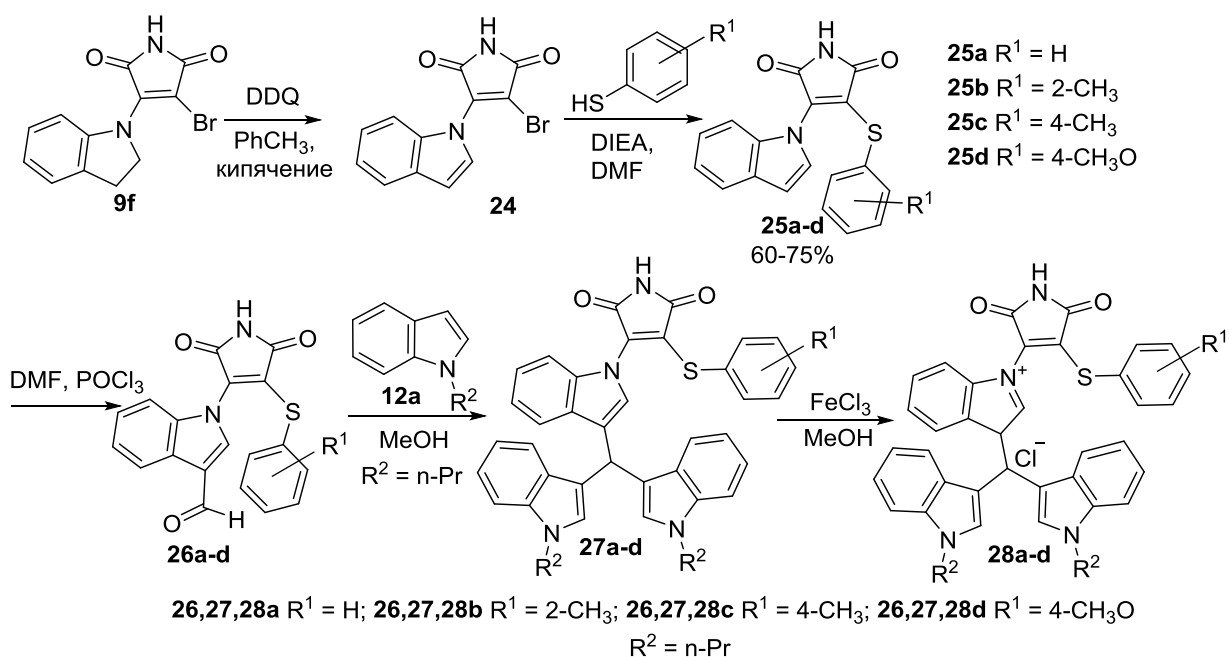


Из 4-формилиндола (**21**) аналогично синтезированы изомерные соединениям **19a,b** производные трииндолилметана **22a,b** и трииндолилметилия **23a,b**.

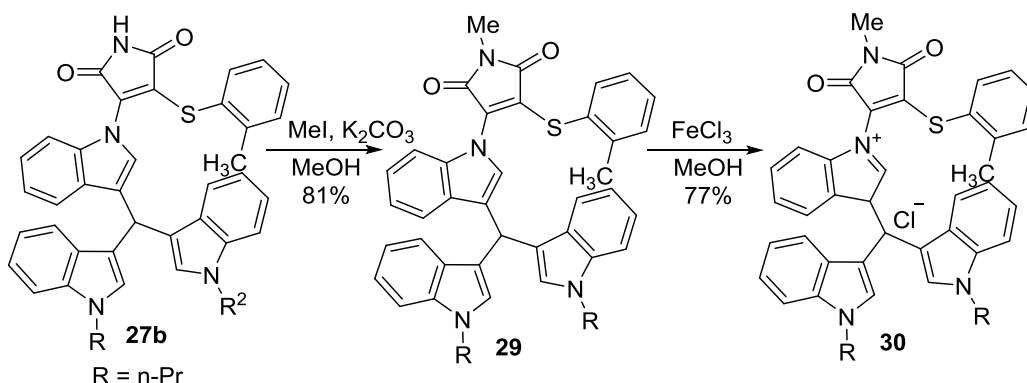


Синтез гибридных соединений – производных малеинимида и трииндолилметана

Для синтеза гибридных соединений использован доступный 3-бром-4-(индол-1-ил)малеинимид (**24**), образующийся при дегидрировании 3-бром-4-(индолин-1-ил)малеинимида (**9f**) действием DDQ. Замещением атома брома на остаток тиофенола, формилированием индольного ядра соединений **25a-d** и конденсацией полученных 3-формилиндолов **26a-d** с 1-пропилиндолом синтезированы трииндолилметаны **27a-d**, окисление которых привело к серии производных трииндолилметилия **28a-d**, конъюгированных с остатком малеинимида. Введение малеинимидного фрагмента открывает возможности для варьирования заместителей в положении 1 и 3 малеинимида.

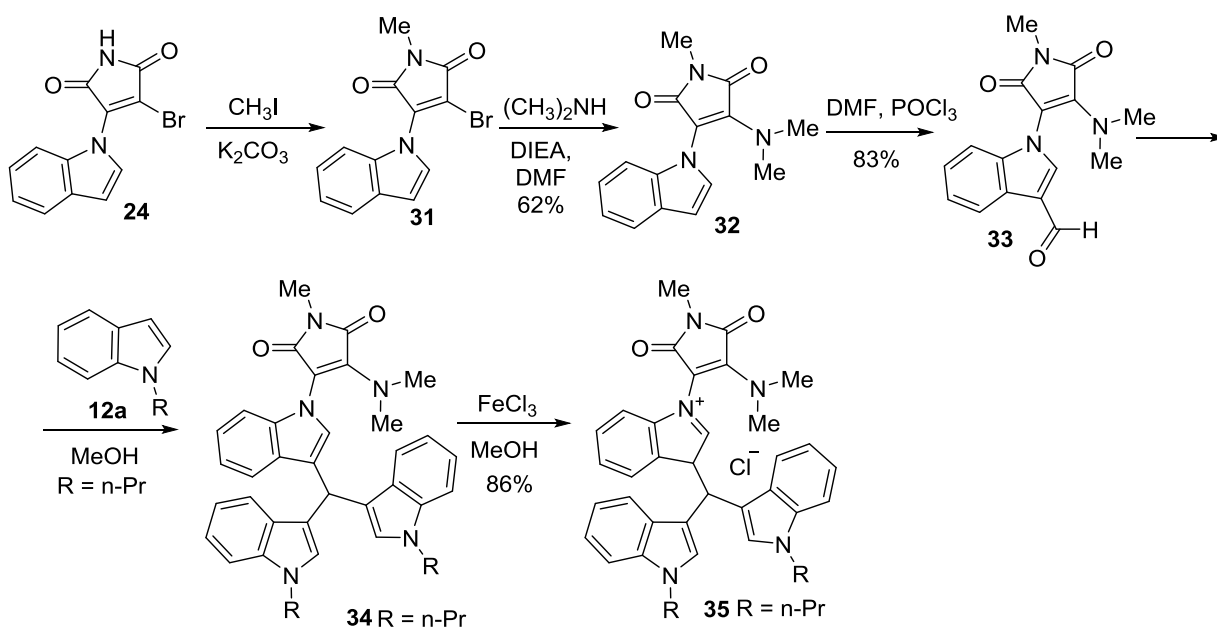


Метилирование малеинимидного атома азота 3-(арилтио)-4-(индол-1-ил)малеинимида **27b** привело к *N*-метилмалеинимиду **29a** и производному трииндолилметилия на его основе **30**.

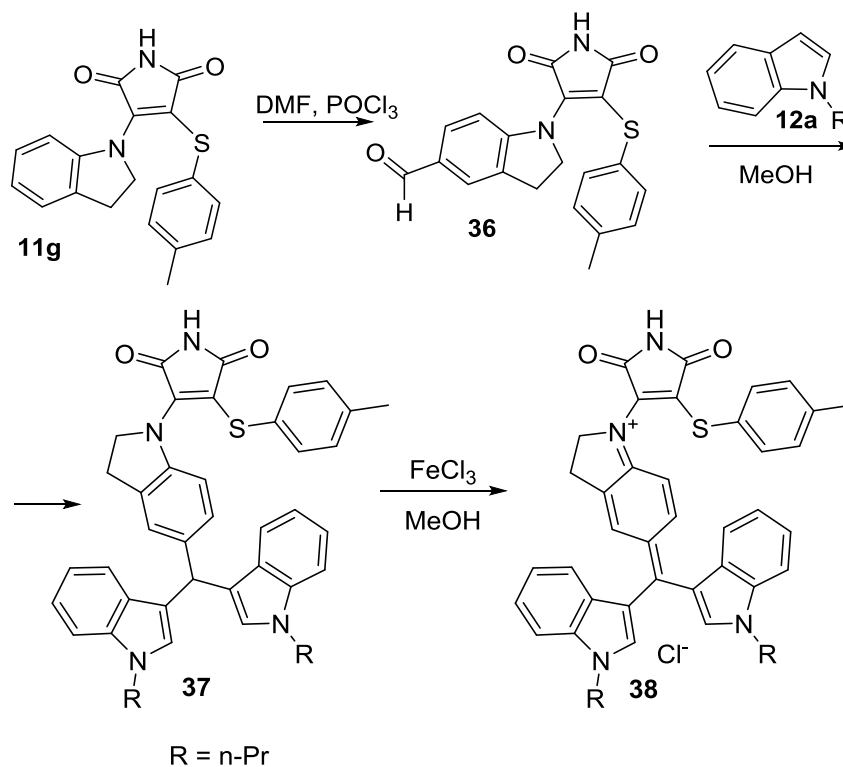


Метилированием соединения **24** был получен 3-бром-4-(индол-1-ил)-1-метилмалеинимид (**31**), который вводили в реакцию с диметиламином с образованием 3-(диметиламино)-4-(индол-1-ил)-1-метилмалеинимида (**32**). Формилирование соединения **32** и конденсация полученного 1-замещённого-3-формилиндола **33** с 1-пропилиндолом позволила

получить производное трииндолилметана **34**, из которого синтезировали производное трииндолилметила **35**.



3-(Толилтио)-4-(индолин-1-ил)малеинимид **11g** также был формилирован действием ДМФА и POCl_3 с получением 5-формилиндолина **36**. Из него было синтезировано соответствующее производное арилдииндолилметана **37** и арилдииндолилметила **38**. Соединение **38** является аналогом соединений типа **17**, в которых *N*-алкильная группа заменена на остаток малеинимида.



Изучение связи структура - биологическая активность полученных соединений

Антибактериальная и противогрибковая активность определялась в ФГБНУ «НИИНА» методом двукратных последовательных разведений, при этом за минимальную ингибирующую концентрацию (МПК) принималось разведение в наименьшей концентрации, в которой визуально отсутствовал рост тест культур.

Полученные 3,4-бис(арилтио)малеинимиды оказались активными в отношении грамположительных бактерий и *Aspergillus niger*, но не грамотрицательных *Escherichia coli* или грибов *Candida albicans*. Антимикробное действие, таким образом, специфично. 3-(Арилтио)-4-гидроксималеинимиды **5a,b** и 3-(арилтио)-4-хлормалеинимиды **6a,b** также обладают слабой антибактериальной активностью. Введение метильной группы в 4 положение арильного фрагмента повышает антибактериальную активность. Соединения **5a** и **6b** подавляли рост *A. baumannii* 5696 – высоковирулентной бактерии, обладающей множественной лекарственной устойчивостью, причём МПК оказалась даже ниже, чем для симметричного дизамещённого соединения **2b**.

Новые производные триарилметилия – гомологи розиндола **14a-d** проявляли высокую антибактериальную (МПК 0.13 – 1 мкг/мл в отношении *S. aureus*) и противогрибковую (МПК 0.5 – 4 мкг/мл в отношении *A. niger* и *C. albicans*) активность. Соединения **17a-f**, содержащие в структуре индолиновый цикл, менее активны (МПК 0.13 – 2 мкг/мл в отношении *S. aureus*) в отношении грамположительных бактерий, однако они сохраняют активность в отношении грамотрицательных бактерий и грибов (МПК 1 - 32 мкг/мл в отношении *E. coli* 25922). Соединения **17e-f**, содержащие *N*-бутилиндинолиновый фрагмент, оказались менее активны, чем производные *N*-пропилиндолина **17c-d**, что показывает, что оптимальная длина алкильных цепей составляет 3 атома углерода.

Несимметричные производные трииндолилметилия **20a,b** сохраняют антибактериальную активность в отношении грамположительных бактерий (МПК 2 – 4 мкг/мл в отношении *S. aureus*), но неактивны в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli*, *S. choleraesuis* и *P. aeruginosa*.

Введение объёмного заместителя (2-фенилэтил в соединении **20c**) не приводит к полной потере активности (МПК 0.13 – 2 мкг/мл в отношении *Staphylococcus*). Соединение **23a** также оказалось активным (МПК 0.13 мкг/мл в отношении *S. aureus*), несмотря на существенное отличие в химической структуре от ранее описанных производных трииндолилметилия. В отношении некоторых культур, например *S. aureus* 3798 (МПК 0.13 мкг/мл для **23a**), антибактериальная активность оказалась даже выше, чем у препарата сравнения – ранее отобранного соединения-лидера – ЛХТА-1319 (*mpuc*(1-пропил-1Н-индол-3-ил)метилия хлорид) (МПК 0.5 мкг/мл). Растворимость производных трииндолилметилия в

воде оказалась достаточно низкой (1-2 мг/мл), но она может быть увеличена использованием солюбилизаторов, таких как Kolliphor EL.

Соединения **28a-d** обладают сравнимой с ранее синтезированными производными трииндолилметилия антибактериальной активностью (МПК 2 – 4 мкг/мл на *S. aureus* 10). Химерное производное на основе 3-(индолин-1-ил)малеимида **38** несколько более активно (МПК 0.13 – 2 мкг/мл в отношении штаммов *Staphylococcus*), что сравнимо с препаратами сравнения (например, ЛХТА-1319), и не обладает при этом преимуществом в селективности действия.

В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России были получены данные о цитотоксичности синтезированных соединений для условно нормальных клеток - первичных фибробластов человека (ПФЧ) и НЕК293. Многие из полученных соединений обладают высокой цитотоксичностью (**17a**: $IC_{50} = 0.16$ мкг/мл на ПФЧ-hTERT), однако, введение малеинимидного фрагмента (на примере соединений **28a-d** и **35**) приводит к снижению цитотоксичности на порядок (IC_{50} 3.3 мкг/мл для **28d**) при меньшем падении уровня антибактериальной и противогрибковой активности. Это позволяет выбрать производные (1-(4-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-алкил-1H-индол-3-ил)метилия (аналоги **35**) и (1-(4-(арилтио)-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1H-индол-3-ил)бис(1-алкил-1H-индол-3-ил)метилия (соединения **28a-d**) как наиболее перспективные соединения для углубленного изучения биологической активности *in vivo* и отбора кандидата в качестве перспективного лекарственного препарата нового класса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационной работы можно сделать следующие выводы:

1. Установлено, что в реакции 3,4-диброммалеинимида с тиофенолами образуются 3,4-бис(арилтио)малеинимиды, обладающие высокой антибактериальной активностью, зависящей от заместителей в бензольных циклах.

2. Показано, что 3,4-бис(арилтио)малеинимиды обладают высокой реакционной способностью по отношению к *N*- и *S*-нуклеофилам. 3-(Арилтио)-4-гидроксималеинимиды и 3-(арилтио)-4-хлормалеинимиды реагируют с *N*-нуклеофилами с образованием 3-(ариламино)-4-(арилтио)малеинимидов.

3. Обнаружено, что конденсация *para*-(диалкиламино)бензальдегидов с *N*-алкилиндолами приводит к арилбис(индол-3-ил)метанам, окисление которых дают производные арилбис(индол-3-ил)метилия (гомологи розиндола), обладающие высокой антибактериальной и противогрибковой активностью; в аналогичной реакции получены также несимметричные производные трииндолилметана и трииндолилметилия, демонстрирующие высокую антибактериальную и противогрибковую активность.

4. Установлено, что введение малеинимидного фрагмента в производные трииндолилметилия позволяет в несколько раз снизить цитотоксичность для клеток фибробластов человека при сохранении высокой активности в отношении грамположительных бактерий.

5. Показано, что гибридные соединения – производные трииндолилметилия и малеинимида – предоставляют широкие возможности для химической модификации с сохранением антимикробной активности.

6. На основании изучения связи структура антимикробная активность отобраны два лидерных соединения, обладающих преимуществами перед известными препаратами сравнения: **14a** - с противогрибковой активностью и **28b** и **35** - с активностью в отношении Г+ и Г- бактерий.

Данную диссертационную работу можно рекомендовать для изучения и использования как для дальнейшей разработки соединений с антимикробной активностью, так и в других областях науки: химия красителей, биоконъюгация и разработка ингибиторов протеинкиназ.

Научные перспективы развития темы исследования включают получение новых гибридных соединений с фрагментом трииндолилметана, а также испытания лидерных соединений *in vivo*. Вопрос влияния заместителей на реакционную способность 3-(ариламино)малеинимидов и 3,4-бис(арилтио)малеинимидов до сих пор остаётся открытым и требует как теоретического, так и экспериментального изучения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ:**Публикации в журналах, индексируемых WoS, Scopus, RSCI:**

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. Panov A.A., 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. Panov A.A., 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., Panov A.A., Simonov A.Y., Tatarskiy V.V., Trenin A.S. N-(Hydroxyalkyl) derivatives of tris(1H-indol-3-yl)methylium salts as promising antibacterial agents: Synthesis and biological evaluation // Pharmaceuticals. – 2020. – №13 (12). – P. 1-13. DOI: 10.3390/ph13120469
6. Panov A.A., 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)Methylium 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., Королёв 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 трииндолилметилиа со сниженной токсичностью. // Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – №17. – С.55-56.

Тезисы конференций:

1. Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Панов А.А., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Тренин А.С. Изучение физико-химических свойств производных трииндолилметана, влияющих на антибактериальную активность // Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии. Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции. Под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. Москва, 2020. С. 194.
2. Панов А.А. Синтез, реакционная способность и биологическая активность новых производных 3-(тиоарил)малеимида // Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии. Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. Москва, 2020. С. 85.
3. Панов А.А., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Королёв А.М., Тренин А.С. 3-(Арилтио)-4-гидроксималеимида - новые соединения с антимикробной активностью // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. Сборник тезисов II Международной научно-практической конференции. 2019. С. 221-222.
4. Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Тренин А.С. Синтез и изучение производных индолилмалеинимида и трииндолилметана с антибактериальной активностью // Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. Сборник тезисов докладов пятой Междисциплинарной конференции. 2019. С. 225.
5. Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Тренин А.С. Синтез и изучение антибактериальной активности новых производных индола // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. Сборник тезисов II Международной научно-практической конференции. 2019. С. 239-242.
6. Панов А.А., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Быков Е.Е., Королёв А.М., Тренин А.С. Синтез и реакционная способность новых производных 3-(тиоарил)малеимида // Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. Сборник тезисов докладов пятой Междисциплинарной конференции. 2019. С. 69.

7. Bykov E.E., Panov A.A., Simonov A.Y. Quantum-chemical study of the reactivity of 3-brommaleimide derivatives // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции. РУДН. 2018. С. 10-11.
8. Панов А.А., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Королёв А.М., Тренин А.С. 3,4-Бис-(тиоарил)малеимиды - новые антимикробные препараты // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции. Российский университет дружбы народов. 2018. С. 145-146.
9. Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Панов А.А., Тренин А.С. Синтез и изучение производных трииндолилметана с антимикробной и противоопухолевой активностью // Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике. Под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. 2018. С. 155.
10. Панов А.А., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Королёв А.М., Тренин А.С. Синтез и антимикробные свойства производных 3,4-бис(тиоарил)малеимида // Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике. Под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. 2018. С. 171.
11. Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Тренин А.С. Новый метод синтеза производных трис(индол-3-ил)метана с высокой антимикробной активностью. В книге: Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике. Под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. 2018. С. 179.
12. Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Тренин А.С. Синтез и изучение новых производных трииндолилметана с антибактериальной активностью // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. Сборник тезисов Международной научно-практической конференции. Российский университет дружбы народов. 2018. С. 184-186.
13. Панов А.А. Новые производные триарилметана: синтез и антибактериальная активность // Современные аспекты химии. Материалы V молодежной школы-конференции. Пермский государственный национальный исследовательский университет. 2018. С. 217-218.
14. Панов А.А., Лавренов С.Н., Симонов А.Ю., Тренин А.С. Новые антимикробные вещества - гибридные производные малеимидов и трииндолилметанов // Современные аспекты химии. Материалы V молодежной школы-конференции. Пермский государственный национальный исследовательский университет. 2018. С. 21.
15. Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Isakova E.B., Mirchink E.P., Bychkova O.P., Solomatin E.A., Trenin A.S. Hybrid antibiotics based on protein kinase inhibitors with some

antimicrobial agents: synthesis and biological properties. В книге: Успехи синтеза и комплексообразования = Advances in synthesis and complexing. Сборник тезисов четвертой Международной научной конференции. В 2-х частях. 2017. С. 187.

16. Тренин А.С., Симонов А.Ю., Лавренов С.Н., Панов А.А., Мирчинк Е.П., Исакова Е.Б., Максимова М.А., Бычкова О.П. Гибридные антибиотики на основе трииндолилметана. // Успехи медицинской микологии, 2018. Т.18. С.271-274. Юбилейная конференция по микологии и микробиологии. Москва, 11-12 апреля 2018 ISSN 2310-9467 ISBN 978-5-901578-32-2. М., 2018; 492 с.

17. Panov A.A., Lavrenov S.N., Simonov A.Y., Isakova E.B., Mirchink E.P., Bychkova O.P., Solomatin Y.A., Trenin A.S. Novel antimicrobial triindolymethylium derivatives: synthesis and biological properties // MedChem. 2017. Book of abstracts, p.119.

18. Panov A.A., Lakatosh S.A. A New Method for Synthesis of Substituted Diazepines[1,4] Annelated with Indole Nuclei // MedChem. 2015. Book of abstracts, p.245.