

На правах рукописи



Белозёрова Джамиля Наильевна

**СИНТЕЗ *N,S*-ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИЙ
ГЕТАРЕНО[*e*]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» на кафедре органической химии химического факультета

Научный руководитель:	Машевская Ирина Владимировна доктор химических наук, профессор, декан химического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет»
Официальные оппоненты:	Бургарт Янина Валерьевна доктор химических наук, главный научный сотрудник, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург); Шуталев Анатолий Дмитриевич доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории направленной функционализации органических молекулярных систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (г. Москва)
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова» (г. Владикавказ)

Защита диссертации состоится «24» сентября 2025 г. в 14.00 на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@xmail.ru

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С текстом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу:

http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2025/05/BelozyorovaJN_Dissertaciya.pdf

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02,
доктор химических наук, доцент



Травкина О.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В последние годы внимание исследователей сосредоточилось на синтезе азот- и серосодержащих конденсированных гетероциклов, которые представляют собой фармакофорные фрагменты лекарственных препаратов или природные биологически активные соединения. Среди производных тиазолов, тиазинов и тиазепинов обнаружены эффективные противомикробные, противовоспалительные, противораковые и другие терапевтически активные агенты. Высокая практическая значимость пяти-, шести- и семичленных *N,S*-гетероциклов стимулирует поиск новых синтетических методов, способных обеспечивать построение сложных молекулярных структур из доступных субстратов в мягких условиях.

Объекты нашего исследования – гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы, можно рассматривать как универсальную полиэлектрофильную синтетическую платформу (Рисунок 1), позволяющую синтезировать библиотеки гетероциклических молекул. Это становится возможным благодаря наличию в структуре пирролобензоксазин- и пирролохиноксалинтрионов высоко реакционноспособных 1,2- и 1,3-дикарбонильных, еноновых и лактамных/лактонных фрагментов, обеспечивающих возможность построения всех трех типов *N,S*-гетероциклов.

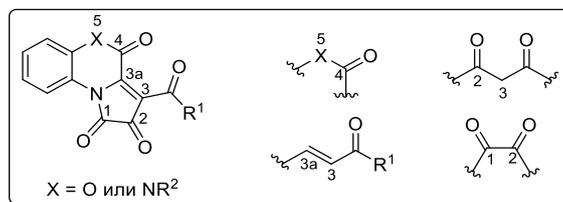


Рисунок 1 – Электрофильные центры и реакционноспособные фрагменты гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов

Учитывая структурные особенности гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, перспективным направлением исследований представляется разработка новых синтетических стратегий для получения тиазолов, тиазинов и тиазепинов на основе реакций пирролобензоксазинтрионов и пирролохиноксалинтрионов с *N,S*-бинуклеофилами.

Степень разработанности темы исследования. Большинство ранее проведенных исследований в рамках установленной темы посвящено изучению взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов лишь с некоторыми *N,S*-бинуклеофилами – *o*-аминотиофенолом, тиокарбогидразидом, тиомочевинами и тиоамидами. В ходе данной работы нами были детально пересмотрены и систематизированы противоречивые литературные данные по взаимодействию гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *o*-аминотиофенолом. Настоящая работа предлагает систематическое исследование ранее не изученных взаимодействий гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиосемикарбазидами и их производными, а также L-цистеином.

Цель работы: разработка методов синтеза *N,S*-содержащих гетероциклических соединений на основе взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами.

Задачи исследования:

- Синтез рядов гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов, конденсированных стороной [*e*] с бензоксазин-2-оновыми и хиноксалин-2-оновым фрагментами.
- Исследование взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с типичными *N,S*-бинуклеофилами, включая тиосемикарбазид и его производные, тиосемикарбазоны альдегидов и кетонов, *o*-аминотиофенол, а также L-цистеин.
- Исследование влияния структуры исходных субстратов на протекание ключевых превращений.
- Изучение полезных свойств продуктов синтеза.

Научная новизна:

- Впервые систематизированы исследования по взаимодействию класса гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами.
- Разработана новая методика селективного N^1 -алкилирования 3,4-дигидрохиноксалин-2(1*H*)-онов.
- Впервые предложен способ получения тиадиазолов на основе реакции пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и его N^4 -производными.
- Продемонстрирована двойственная реакционная способность N^1 -замещенных тиосемикарбазидов, реагирующих как *N,N*- и *N,S*-бинуклеофилы с пирролобензоксазинтрионами с образованием тиогидантоинов и спиро-тиазолов соответственно. Подобраны условия реализации того или иного направления реакции.
- Исследовано ранее не наблюдающееся поведение пирролохиноксалинтрионов в реакции с N^1 -замещенным тиосемикарбазидом, в ходе которой образуются пиразол-3-карбоновые кислоты.
- Впервые изучена реакция пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазонами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов, протекающая с образованием спиро-тиазолов.
- Предложен новый способ получения бензотиазинов реакцией пирролобензоксазинтрионов с *o*-аминотиофенолом.
- Впервые осуществлен дивергентный синтез бензотиазолов и бензотиазепинов на основе взаимодействия пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом.
- Разработан новый метод синтеза 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов на основе взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с тиолами, в том числе *N*-ацетил-L-цистеином.
- Проведена первичная оценка биологической активности некоторых синтезированных соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы. Впервые систематизированы и обобщены данные о взаимодействии гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами (незамещенным тиосемикарбазидом, N^1 - и N^4 -замещенными тиосемикарбазидами, тиосемикарбазонами альдегидов и кетонов, *o*-аминотиофенолом), что позволяет углубить понимание реакционной

способности данного класса соединений и расширить теоретическую базу для дальнейших исследований. Установлены факторы, определяющие влияние структуры реагентов, а также условий проведения реакций на их регионаправленность.

Разработаны новые подходы к синтезу конденсированных и спиро-конденсированных тиазолов, бензотиазепинов и тиогидантоинов. Предложены подходы к синтезу ранее неописанных бензотиазолов, бензотиазинов, а также 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов и пиразол-3-карбоновых кислот.

Полученные результаты потенциально могут быть использованы для создания новых лекарственных препаратов и дальнейшего изучения свойств *N,S*-содержащих гетероциклов.

Методология и методы исследования. В исследовании были применены современные методы органического синтеза, выделения и очистки продуктов реакций. Для каждого ряда целевых соединений были индивидуально подобраны оптимальные условия проведения реакции. Для установления структуры синтезированных соединений использовались стандартные методы физико-химического и спектрального анализа, включая определение температуры плавления, ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ и рентгеноструктурный анализ.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в систематизации литературных данных, планировании и проведении эксперимента, анализе полученных результатов, их апробации на конференциях, написании научных статей и патентов. Обсуждаемые в работе результаты получены лично автором или в соавторстве.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Разработка новых методов построения гетероциклических систем: конденсированных и спиро-конденсированных тиазолов, бензотиазолов, бензотиазинов, бензотиазепинов, а также 5-тиозамещенных 3-гидроксипиррол-2-онов, пиразол-3-карбоновых кислот и новых производных тиогидантоинов.
- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами.
- Исследование противомикробной, противотуберкулезной, антиоксидантной и противовоспалительной активности синтезированных гетероциклических соединений.

Соответствие содержания диссертации специальности:

Содержание представленной диссертации соответствует Паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия, а именно: п. 1 – Выделение и очистка новых соединений; п. 2 – Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п. 3 – Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

Степень достоверности полученных данных. Строение и чистота полученных соединений подтверждаются современными физико-химическими методами: элементный анализ, ^1H , ^{13}C и ^{19}F ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ. Для контроля и оптимизации условий протекания реакций использовались методы ЯМР-спектроскопии, высокоэффективной

жидкостной и тонкослойной хроматографии. Все эксперименты выполнены на сертифицированном оборудовании на базе Пермского государственного национального исследовательского университета.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на VI Всероссийской конференции по органической химии (RСОС-2024) (Москва, 2024), Всероссийской научной конференции «Химические науки - 2023» (Пермь, 2023), шестой, седьмой и восьмой всероссийских конференциях с международным участием «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2019, 2022, 2024), международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» MOSM (Екатеринбург, 2019, 2021), четвертой и пятой всероссийской научной конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2017, 2019), всероссийской конференции молодых ученых «Химия и технология гетероциклических соединений» (Уфа, 2017).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в системах Web of Science и Scopus, 1 статья РИНЦ, 10 патентов РФ на изобретения, 15 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 155 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, заключения, экспериментальной части, выводов. Содержит 53 схемы, 11 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 196 работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Глубокую благодарность автор выражает к.х.н. Дмитриеву М.В., Галееву А.Р. и к.х.н. Храпцовой Е.Е. (ПГНИУ, г. Пермь) за помощь при выполнении работы на различных ее этапах.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки РФ №FSNF-2025-0013 «Химико-микробиологические подходы к дизайну комплексных препаратов на основе азотсодержащих гетероциклов и биосурфактантов и технологии их применения в растениеводстве», гранта РФФИ 20-33-90264 «Синтез новых производных γ -лактамов на основе реакций 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бинуклеофильными реагентами с целью поиска соединений с противомикробной активностью» и гранта «Научные школы Пермского края «Биологически активные гетероциклы».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава содержит обзор литературы с целью систематизации имеющихся данных по реакциям гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с бинуклеофилами, а также систематизации знаний о современных способах получения *N,S*-гетероциклических соединений с использованием наиболее типичных *N,S*-бинуклеофилов – тиосемикарбазидов, их производных и *o*-

аминотиофенола. **Вторая глава** посвящена результатам проведенных исследований. В **третьей главе** приведены методики синтеза, физико-химические характеристики полученных соединений, а также данные по их биологической активности.

1 Синтез исходных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов – пирролобензоксазинтрионов и пирролохиноксалинтрионов

В соответствии с поставленными в работе задачами по исследованию реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофильными реагентами, в начале исследования были получены соответствующие высокорекреационные полиэлектрофильные субстраты – пирролобензоксазин- и пирролохиноксалинтрионы.

1.1 Синтез 3-ацил-1*H*-бензо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]оксазин-1,2,4-трионов

На первом этапе конденсацией Кляйзена получали метиловые эфиры ацилпировиноградных кислот, которые затем вводили в реакцию с *o*-аминофенолами, приводящую к образованию бензоксазин-2-онов **1a-n**. На втором этапе соединения **1a-n** обрабатывали оксалилхлоридом в соответствии с описанной в литературе методикой, что позволило получить серию пирролобензоксазинтрионов **2a-n** (Схема 1). Соединения **2j** и **2k** получены нами впервые.

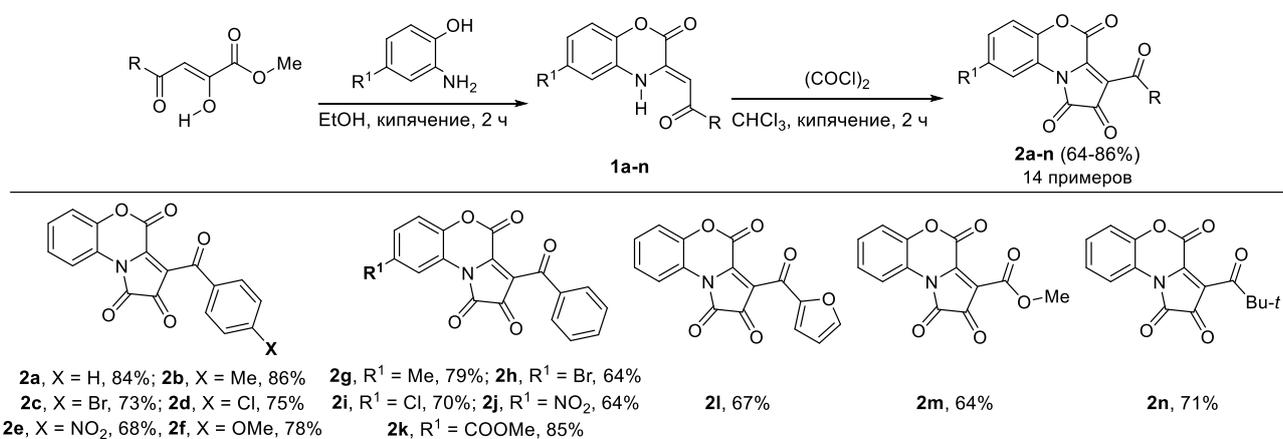


Схема 1 – Синтез пирролобензоксазинтрионов

1.2 Синтез 3-ацилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов

Синтез пирролохиноксалинтрионов **4a-o** осуществляли по двухстадийной методике. На первом этапе проводили конденсацию метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот с *o*-фенилендиамином и *N*-фенил-*o*-фенилендиамином, что позволило получить серию хиноксалин-2-онов **3a-o**. На втором этапе соединения **3a-o** подвергали взаимодействию с оксалилхлоридом в условиях кипячения в безводном хлороформе (Схема 2). Соединение **4j** получено нами впервые.

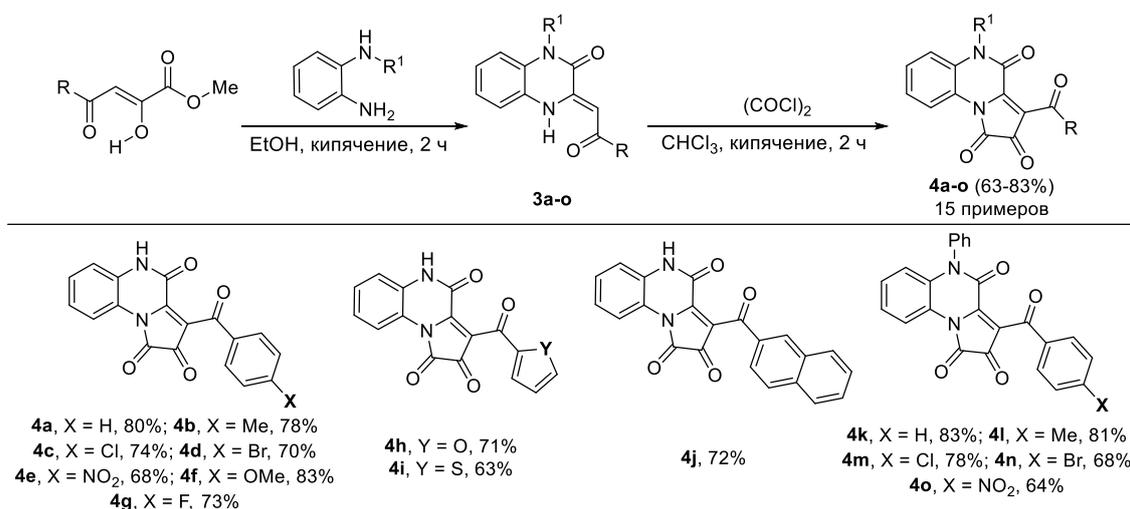


Схема 2 – Синтез пирролохиноксалинтрионов

1.3 Синтез *N*-алкилзамещенных 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов

В данной работе впервые изучено *N*-алкилирование ароилзамещенных хиноксалин-2-онов **3**, тогда как ранее исследования ограничивались лишь их 3-алкоксикарбонильными аналогами. Оптимизированные условия (выдерживание в ДМФА при комнатной температуре в течение суток под действием небольшого избытка алкилгалогенидов и двукратного избытка карбоната калия) позволили селективно получить *N*-алкилхиноксалин-2-оны **3p-s** с хорошими выходами без выделения продуктов алкилирования по другим функциональным группам.

Пирролохиноксалинтрионы **4p-s** синтезировали из соответствующих хиноксалин-2-онов **3p-s** взаимодействием с оксалилхлоридом (Схема 3).

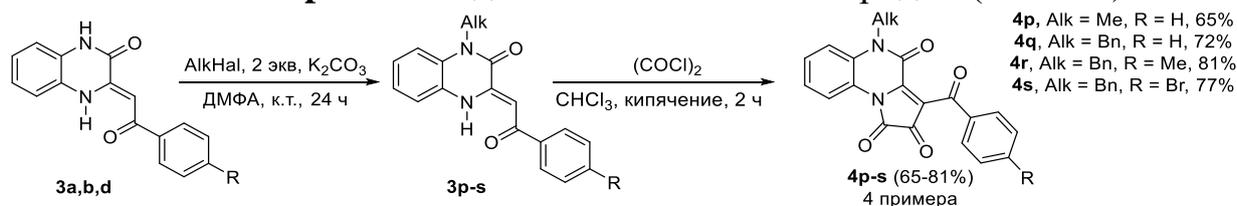


Схема 3 – Синтез *N*-алкилпирролохиноксалинтрионов

2 Исследование взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами

2.1 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидами и *N*⁴-замещенными тиосемикарбазидами

Разработку методов получения *N,S*-гетероциклических соединений начали с изучения реакции пирролохиноксалинтриона **4a** с незамещенным тиосемикарбазидом **5a**, который в данном случае выступает как 1,4-*N,S*-бинуклеофил и приводит к образованию триадиазола **6a**.

Мы оптимизировали условия модельной реакции: синтез соединений **6** проводили при кипячении в ледяной уксусной кислоте в течение 20 минут.

Реакция протекает с высокими выходами и хорошей селективностью, демонстрируя широкую субстратную универсальность. Установлено, что метод применим не только к незамещенному тиосемикарбазиду, но и к его N^4 -производным, включая алкил- и арилзамещенные аналоги (Схема 4).

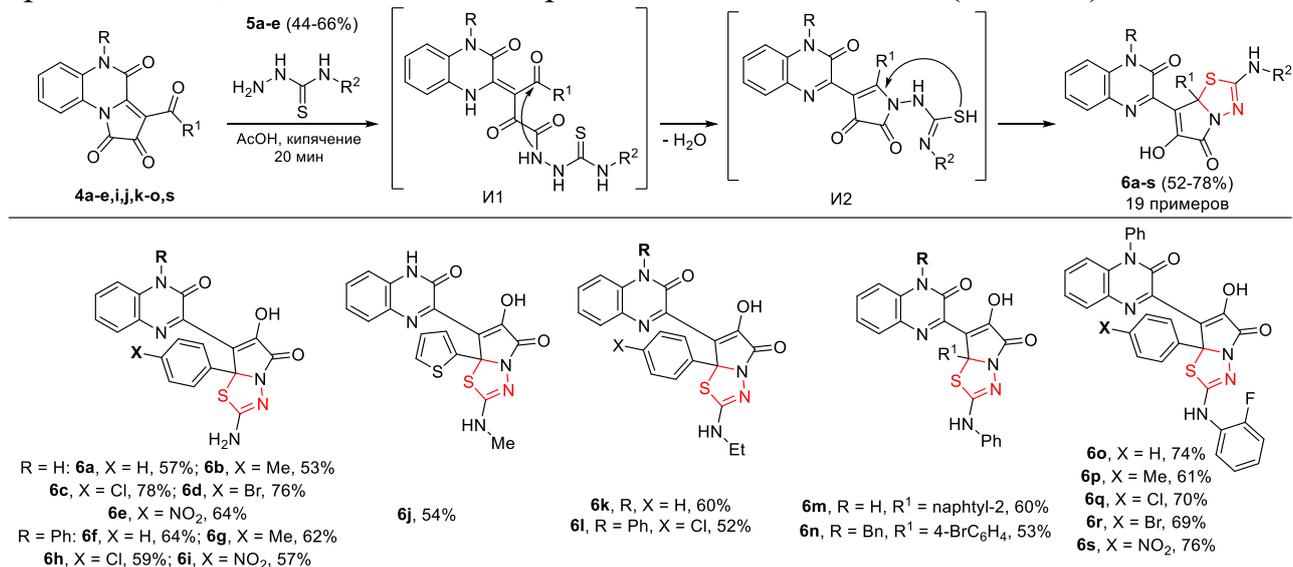


Схема 4 – Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиосемикарбазидом и N^4 -замещенными тиосемикарбазидами – синтез тиadiaзолов

Образование соединений **6**, вероятно, происходит посредством первоначальной атаки первичной аминогруппы N^1H_2 тиосемикарбазид по атому C^1 пиррольного цикла с разрывом связи C^1-N^{10} (I1) и дальнейшей последовательной атаки этой же аминогруппы с замыканием пирролдионного цикла (I2) и группы SH тиолимидной формы тиосемикарбазид по карбонильному углероду бензоильного фрагмента с образованием пирролотиадiazолов **6** (Схема 4).

Мы не установили корреляцию между выходом целевых гетероциклических соединений **6** и природой заместителей в исходных пирролохиноксалинтрионах.

Структура соединений **6** была подтверждена данными РСА на примере соединения **6g** (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Структура соединения **6g** согласно данным РСА

2.2 Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами

Взаимодействие N^1 -замещённых тиосемикарбазидов с субстратами **2** мы изучили на модельной реакции пирролобензоксазинтриона **2b** и 1-фенилтиосемикарбазид. Реакцию проводили при эквимольном соотношении реагентов, в результате чего были выделены и идентифицированы два основных продукта – тиазол **7a** и тиогидантоин **8a** (Схема 5).

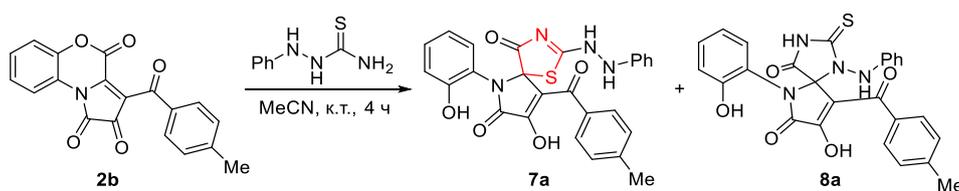


Схема 5 – Модельная реакция пирролобензоксазинтрионов с 1-фенилтиосемикарбазидом

Мы оптимизировали условия описанной реакции и установили, что синтез тиазолов **7** наиболее эффективно протекает в этилацетате при перемешивании в течение 12 часов, обеспечивая высокие выходы целевых продуктов (Схема 6).

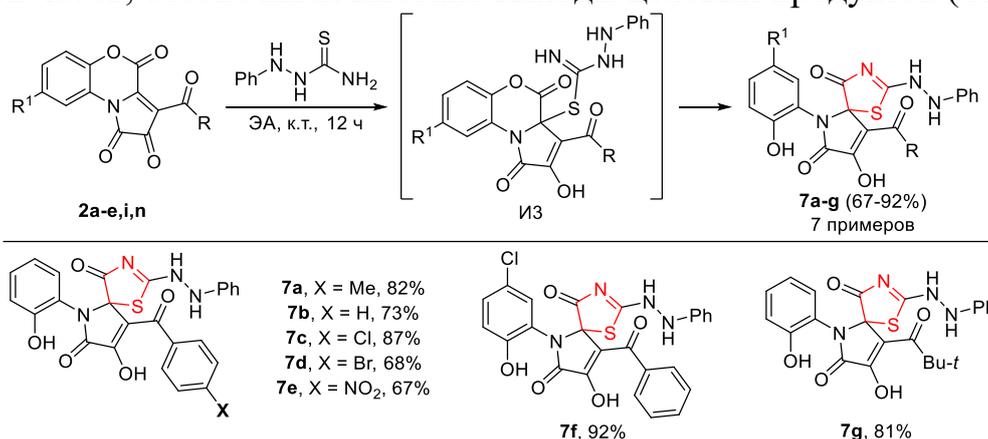


Схема 6 – Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами – синтез тиазолов

Тиогидантоины **8** получили конденсацией пирролобензоксазинтрионов **2** с 1-фенилтиосемикарбазидом в безводном ацетонитриле при кипячении в течение 4 ч (Схема 7). Синтез проводили одностадийно, минуя выделение промежуточных тиазолов **7**.

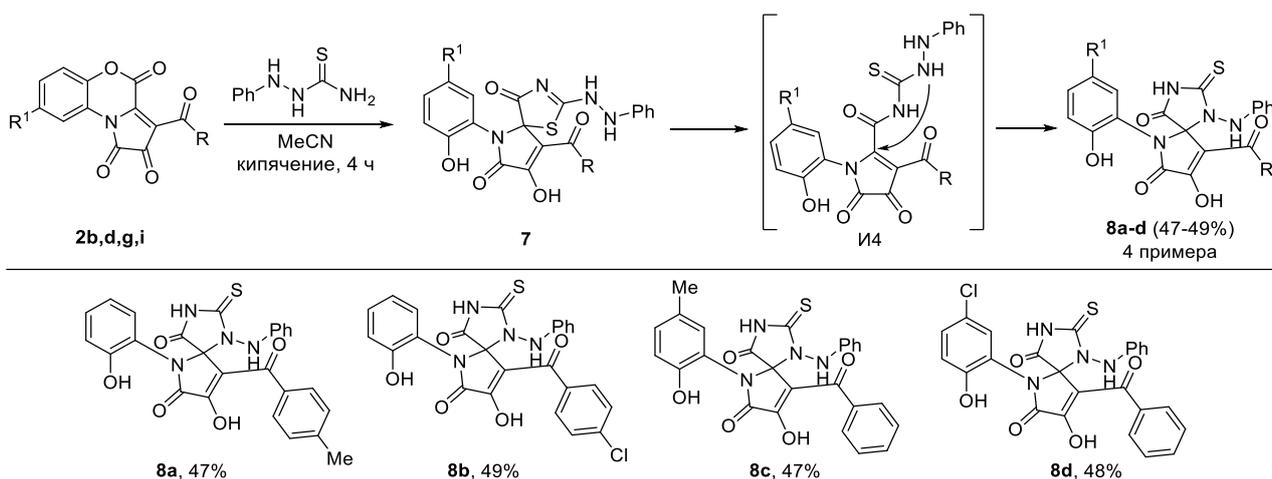


Схема 7 – Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами – синтез тиогидантоинов

Для подтверждения предполагаемого механизма тиазол **7b** подвергли кипячению в бутилацетате в течение 30 минут, в результате которого по данным ^1H ЯМР спектроскопии образуется тиогидантоин **8b** (Схема 7).

Структура соединений **7** была подтверждена данными РСА на примере соединения **8a** (Рисунок 3).

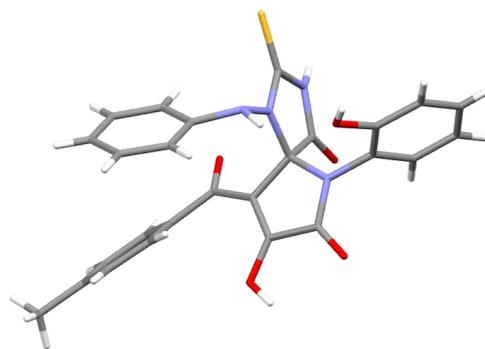


Рисунок 3 – Структура соединения **8a** согласно данным РСА

2.3 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами

Неожиданные результаты были получены при исследовании взаимодействия пирролохиноксалинтрионов **4** с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами. Мы обнаружили, что при кипячении субстрата **4b** в присутствии 1-фенилтиосемикарбазида в безводном ацетонитриле в качестве основного продукта образуется пирозол-3-карбоновая кислота **10a**. Дополнительно мы зафиксировали образование хиноксалин-2-она **3b**, а данные ВЭЖХ-МС свидетельствовали о возможном присутствии неустойчивого промежуточного аддукта **9**, который нам не удалось выделить (Схема 8).

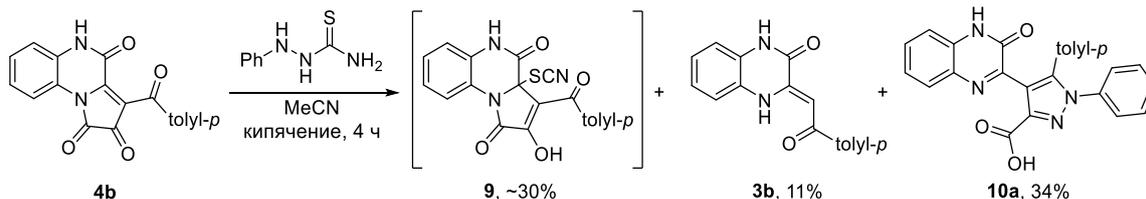


Схема 8 – Модельная реакция пирролохиноксалинтриона **4b** и 1-фенилтиосемикарбазида

Наилучшие результаты в синтезе пирозол-3-карбоновых кислот **10** были достигнуты в условиях модельной реакции – при кипячении пирролохиноксалинтрионов **4** и 1-фенилтиосемикарбазида в ацетонитриле в течение 4 часов без использования катализаторов (Схема 9).

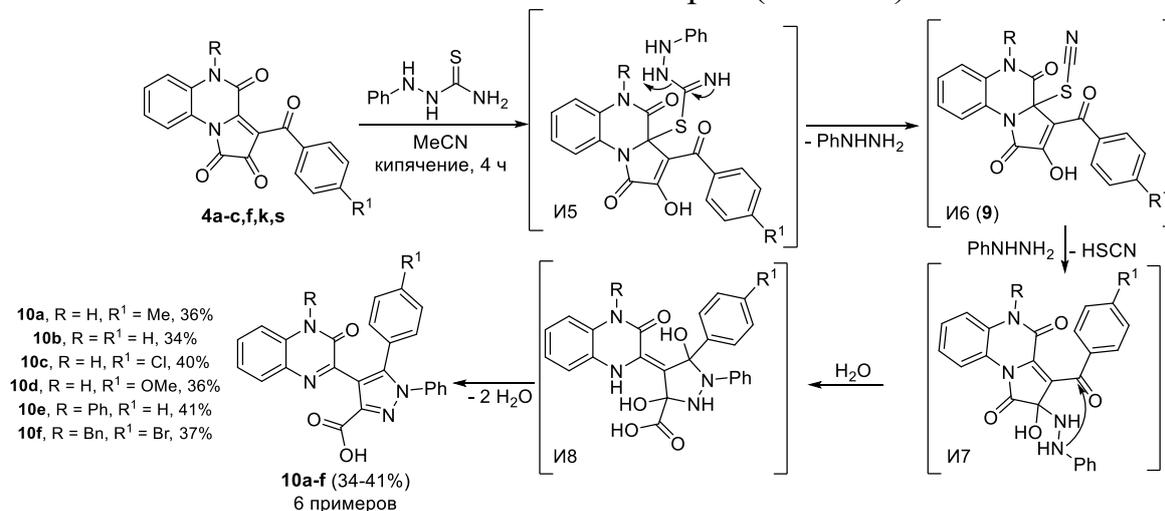


Схема 9 – Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с 1-фенилтиосемикарбазидом – синтез пирозол-3-карбоновых кислот

Структура полученных соединений **10** была подтверждена данными РСА на примере соединения **10a** (Рисунок 4).

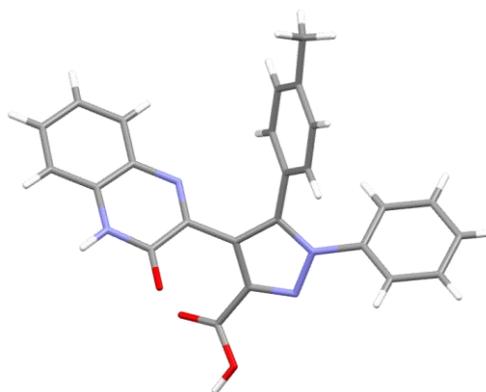


Рисунок 4 – Структура соединения **10a** согласно данным РСА

2.4 Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов

Мы установили, что в реакциях пирролобензоксазинтрионов **2** с тиосемикарбазами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов **11** происходит образование тиазолов **12** (Схема 10). Оптимальными условиями для синтеза соединений **12a-i,n-x** является кипячение реагентов в эквимолярном соотношении в безводном ацетонитриле (Метод А), а для синтеза соединений **12j-m**, содержащих фрагмент никотинового альдегида, – нагревание в безводном 1,4-диоксане в течение суток (Метод Б).

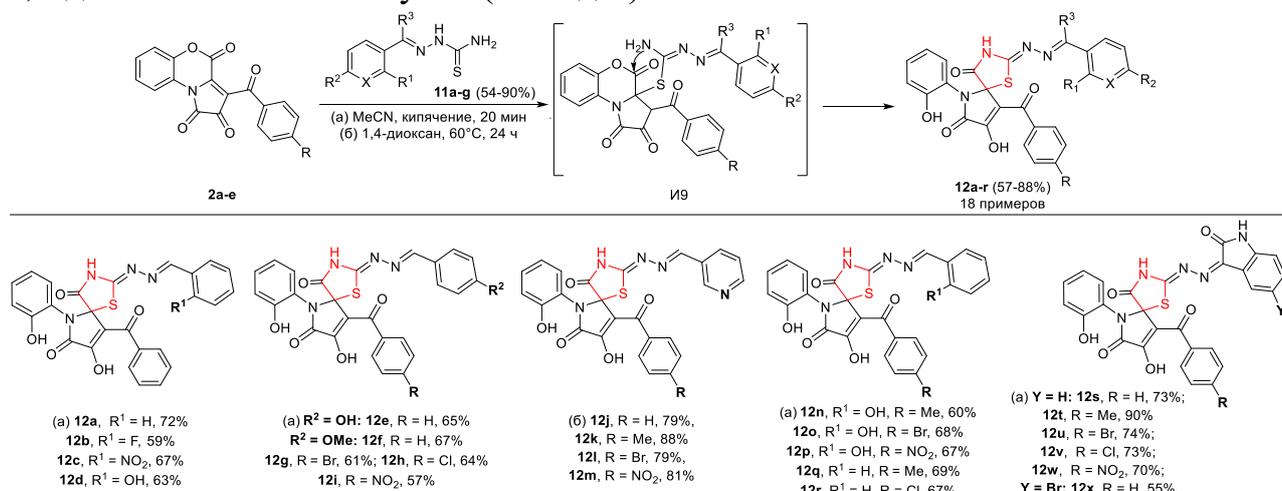


Схема 10 – Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиосемикарбазами ароматических, гетероароматических альдегидов и кетонов – синтез тиазолов

Выходы и селективность образования тиазолов **12** не зависят от характера заместителей в ароматическом фрагменте субстратов **2**, а также от структуры используемых карбонильных производных тиосемикарбазонов **11**.

Структура соединений **12** была подтверждена данными РСА на примере соединения **12d** (Рисунок 5).

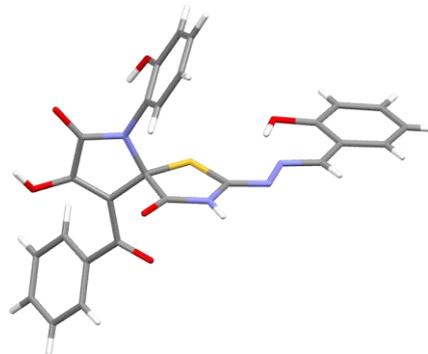


Рисунок 5 – Структура соединения **12d** согласно данным РСА (CCDC 1858287)

2.5 Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с *o*-аминотиофенолом

Ранее в нашей лаборатории предпринимались попытки изучения взаимодействия пирролобензоксазинтрионов и *o*-аминотиофенола [Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2001. – V. 37. – PP. 652-653]. Исследование было ограничено единственным примером и для продукта реакции была предложена структура, образующаяся в результате нехарактерного раскрытия пиррольного цикла пирролобензоксазинтриона. Отсутствие данных РСА в этой работе побудило нас пересмотреть структуру и более детально изучить обсуждаемое взаимодействие.

При взаимодействии субстратов **2** с *o*-аминотиофенолом (1:1.5) в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 2-10 минут с высокими выходами образуются бензотиазины **13**, для которых ранее была предложена некорректная структура (Схема 11).

Структура полученных соединений **13** была подтверждена данными РСА на примере соединения **13b** (Рисунок 6).

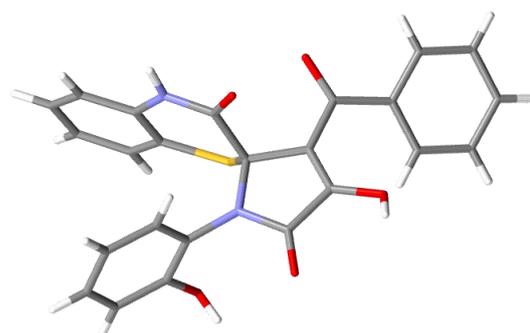


Рисунок 6 – Структура соединения **13b** согласно данным РСА (CCDC 2294799)

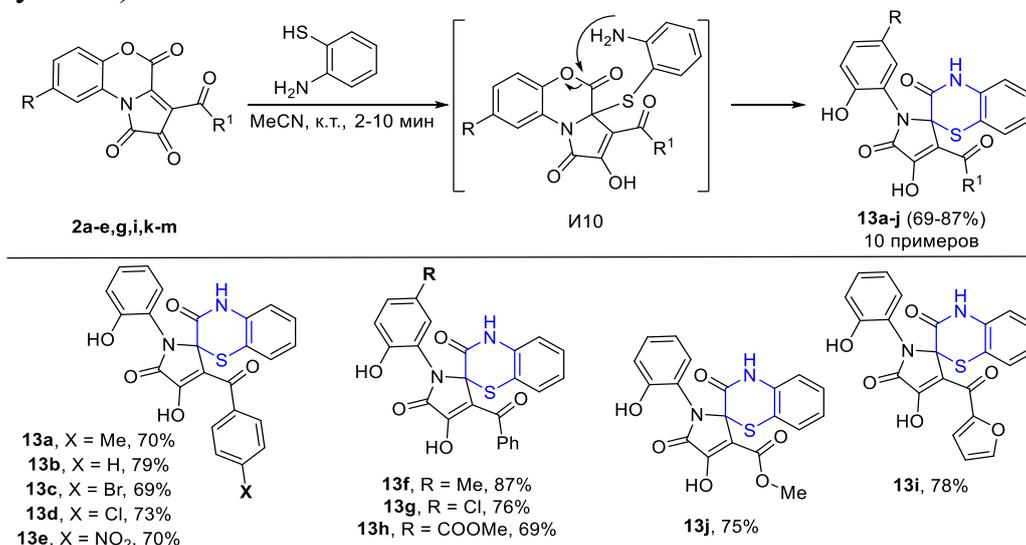


Схема 11 – Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с *o*-аминотиофенолом – синтез бензотиазинов

2.6 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом

Проведение модельной реакции пирролохиноксалинтриона **4k** с *o*-аминотиофенолом при кипячении в бензоле привело к образованию смеси бензотиазепина **14a** и бензотиазола **15a** с низкими выходами (Схема 12). Структура бензотиазепина **14a** уже была предложена ранее [Russian Journal of Organic Chemistry – 2006. – V. 42. – № 3. – P. 463], тогда как бензотиазол **15a** был получен впервые.

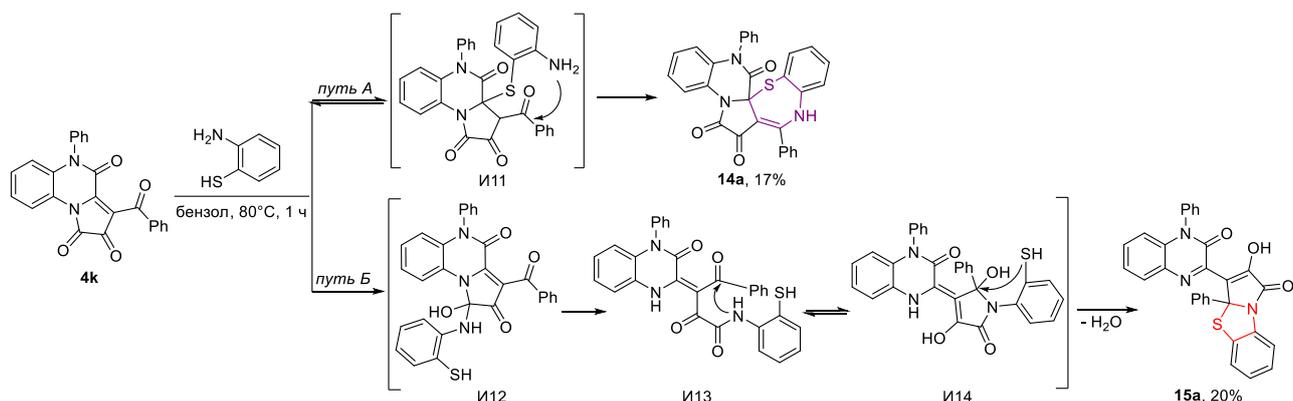


Схема 12 – Предполагаемая схема образования соединений **14a** и **15a**

Мы установили, что для синтеза бензотиазепинов **14** оптимальными условиями является перемешивание пирролохиноксалинтрионов **4** и *o*-аминотиофенола при 65 °С в безводном 1,4-диоксане (Схема 13). Заместители в соединениях **4** не влияли на выход, однако мы столкнулись с некоторыми трудностями при выделении аналитически чистых образцов методами колоночной хроматографии и кристаллизации из-за низкой растворимости соединений **4** с R = H, Me.

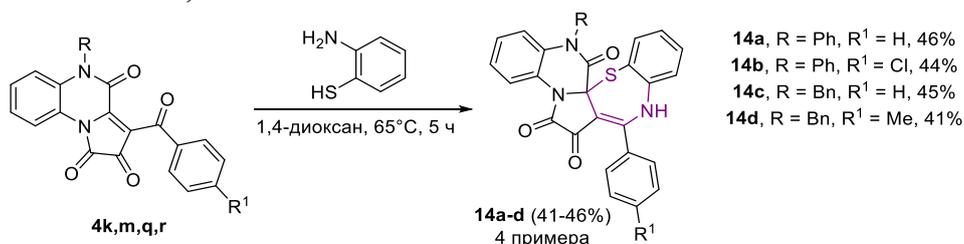


Схема 13 – Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом – синтез бензотиазепинов

В ходе оптимизации мы установили, что синтез бензотиазолов **15** эффективно протекает в безводном ДМФА при комнатной температуре при перемешивании в течение 24 часов (Схема 14). Заместители в соединениях **4** не повлияли на выход: методика хорошо работала с широким диапазоном заместителей.

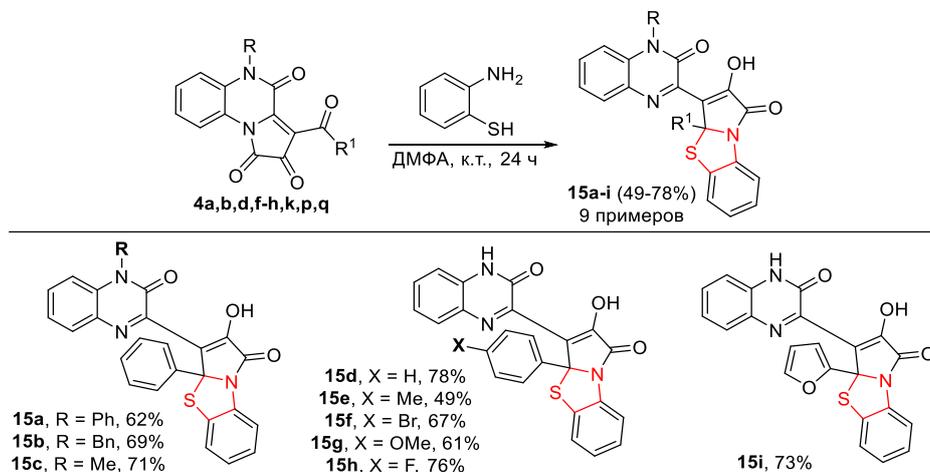


Схема 14 – Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с *o*-аминотиофенолом – синтез бензотиазолов

Структуры соединений **14** и **15** были подтверждены данными РСА на примере соединения **14a** (Рисунок 7) и **15d** (Рисунок 8).

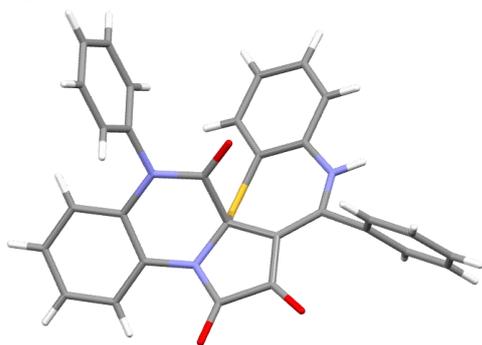


Рисунок 7 – Структура соединения **14a** согласно данным РСА (CCDC 2294798)

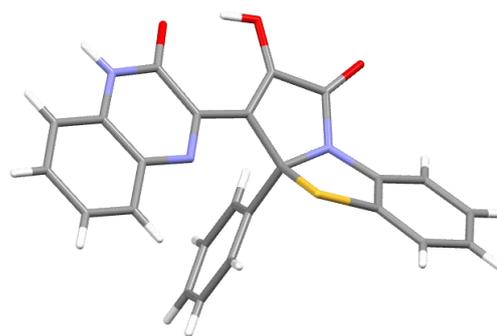


Рисунок 8 – Структура соединения **15d** согласно данным РСА (CCDC 2294800)

2.7 Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиолами

При исследовании реакционной способности *N*-ацетилцистеина было установлено, что ожидаемое 1,4-*N,S*-бинуклеофильное поведение данного соединения не наблюдается. В реакции с пирролобензоксазинтрионом **2a** *N*-замещенный цистеин выступил в роли *S*-мононуклеофила и при кратковременном перемешивании в безводном ацетонитриле при нагревании была выделена смесь диастереомеров **16a** и **16a'** (Схема 15).

Образование соединений **16**, вероятно, происходит благодаря первоначальной атаке SH-группы *N*-ацетилцистеина на атом C^{3a} пирролобензоксазинтриона **2a** (И15) с последующим гидролизом лактона и раскрытием бензоксазинового цикла (И16). Затем происходит декарбоксилирование этого соединения, что приводит к образованию замещенного 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-она **16** (Схема 15).

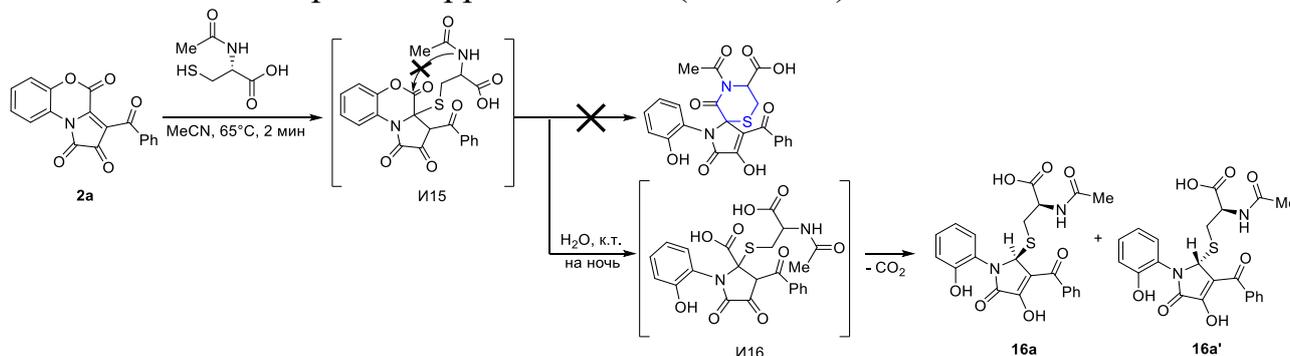


Схема 15 – Предполагаемая схема взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с *N*-ацетилцистеином

Полученные результаты представляют особый интерес, учитывая известные биологические свойства 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов. Данный класс соединений демонстрирует перспективную антибактериальную активность, в том числе против метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Поскольку противомикробная эффективность данных соединений существенно зависит от характера заместителей, интерес представляла разработка метода получения малоисследованных 5-тиозамещенных 3-гидрокси-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов (Схема 16).

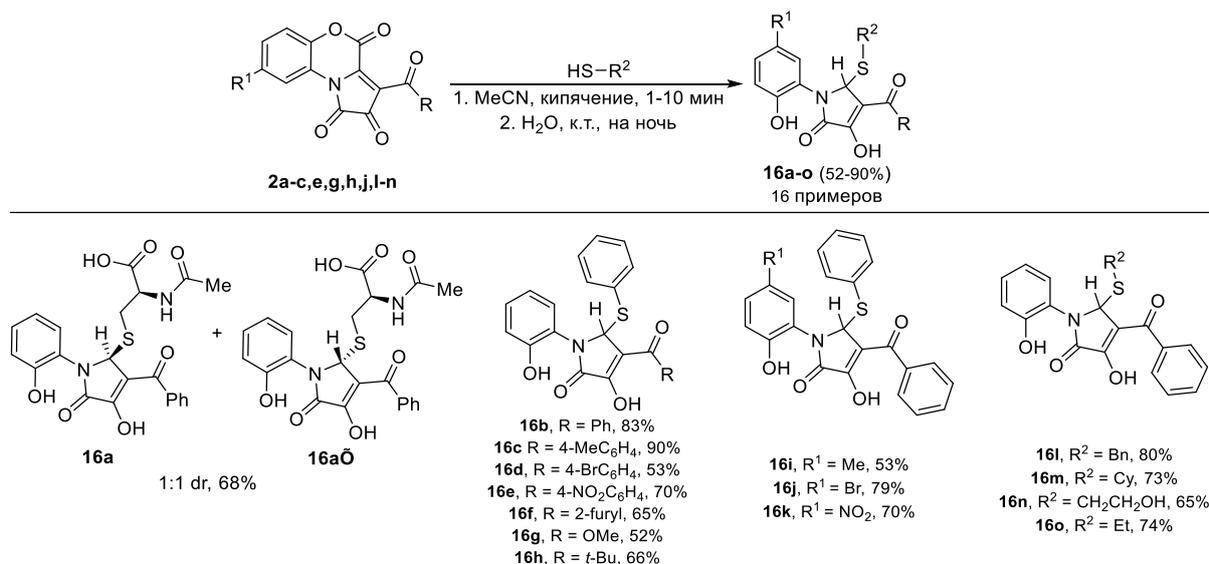


Схема 16 – Взаимодействие пирролобензоксазинтрионов с тиолами – синтез 5-тиозамещенных 3-гидрокси-пиррол-2-онов

Варьирование заместителей в ацильном и бензоксазиновом фрагментах, а также использование различных тиолов показало, что метод носит общий характер для получения пиррол-2-онов **16** с хорошими выходами. Выходы снижались в случае электроноакцепторных заместителей ацильного фрагмента субстратов **2**.

Структура полученных соединений **16** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **16b** (Рисунок 9).

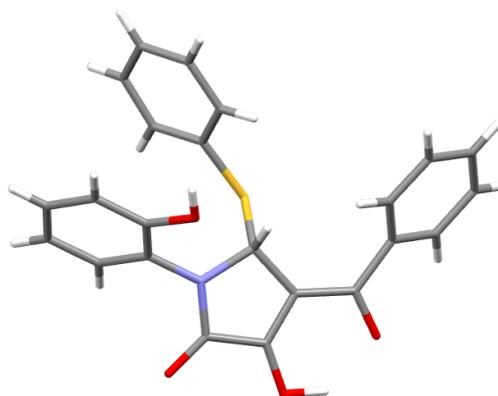


Рисунок 9 – Структура соединения **16b** согласно данным PCA (CCDC 2063343)

2.8 Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиолами

Реакции пирролохиноксалинтрионов **4** с тиолами протекают в мягких условиях. Ожидаемая атака тиольной группы на атом C^{3a} осуществлялась без дальнейшего гидролиза. Аддукты **17** образуются при недолгом перемешивании смеси реагентов в сухом ацетонитриле при комнатной температуре (Схема 17).

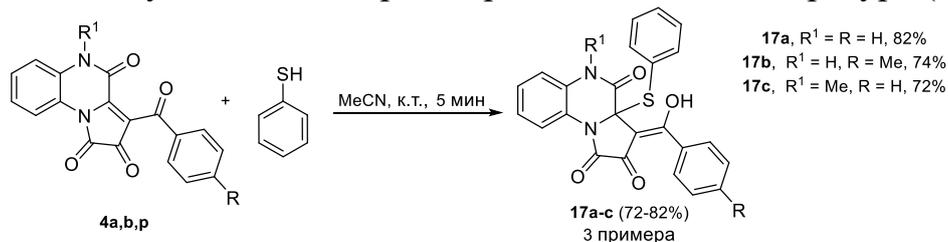


Схема 17 – Взаимодействие пирролохиноксалинтрионов с тиолами – синтез продуктов присоединения

Соединения **17** обладают низкой стабильностью в растворах, вероятно, из-за диссоциации на исходные вещества, осложненной гидролизом. Вследствие этого мы решили не проводить дальнейшее исследование данной реакции.

Структура полученных соединений **17** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа на примере соединения **17b** (Рисунок 10).

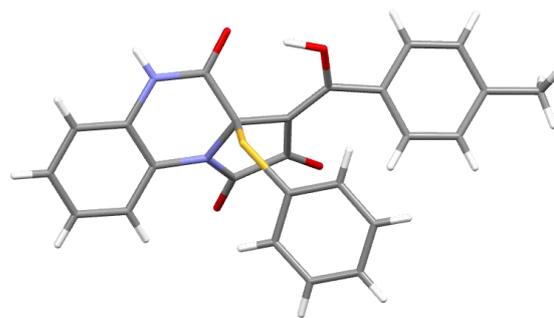


Рисунок 10 – Структура соединения **17b** согласно данным PCA (CCDC 2063342)

3. Фармакологические исследования

Учитывая интерес к исследованию биологической активности полученных соединений, связанный с наличием у их структурных аналогов выраженного фармакологического действия, более 50 синтезированных соединений были испытаны на наличие у них противомикробной (в том числе противотуберкулёзной), антиоксидантной и противовоспалительной активности.

3.1 Противомикробная активность

Наибольшее количество соединений было испытано на наличие противомикробной активности, которая изучалась по отношению к эталонным штаммам кишечной палочки *Escherichia coli*, золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus*, а также в отношении *Candida albicans*. Противомикробное действие исследуемых соединений сравнивали с действием диоксидина и флуконазола. В таблице 1 приведены наилучшие результаты исследования противомикробной активности синтезированных соединений.

Таблица 1 – Противомикробная активность синтезированных соединений*

Соединение	Противомикробная активность, мкг/мл					
	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>	
	*МИК	**МБК	МИК	МБК	МИК	МБК
6b	250.0	1000.0	–	–	–	–
7a	250.0	500.0	500.0	–	62.5	125.0
12o	7.8	500.0	+++	+++		
13e	125.0	1000.0	–	–	125.0	1000.0
16f	31.2	–	1000.0	–	62.5	1000.0
Диоксидин	62.5	1000.0	3.9	62.5	–	–
Флуконазол	–	–	–	–	6.25	12.5
Контроль	+++	+++	+++	+++	+++	+++

*МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МБК – минимальная бактерицидная концентрация; «–» – отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях; «+++» – рост микроорганизмов.

Соединение-лидер **12o** обладает наибольшим среди всех изученных соединений ингибирующим действием в отношении *S. aureus* в концентрации 7,8 мкг/мл, а также обладает низкой острой токсичностью (менее 5000 мг/кг).

Дополнительно противомикробную активность *in vitro* проводили по программе CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery, Институт молекулярной биологии Университета Квинсленда, Австралия). Соединения рядов **10** и **12** исследовали на бактериальных штаммах *E. coli* (Ec), *K. pneumoniae* (Kp), *A. baumannii* (Ab), *P. aeruginosa* (Pa), *S. aureus* (Sa), и на двух грибковых штаммах: *C. albicans* (Ca) и *C. neoformans var. grubii* (Cn) в одной концентрации (32 мкг/мл). В таблице 2 приведены наилучшие результаты скрининга противомикробной активности синтезированных соединений.

Таблица 2 – Результаты скрининга синтезированных соединений на противомикробную активность

Соединение	Sa (% ¹)	Ec (% ¹)	Kp (% ¹)	Pa (% ¹)	Ab (% ¹)	Ca (% ¹)	Cn (% ¹)
10a	4.0	0.7	14.9	7.4	7.4	4.1	-12.0 ²
12d	6.1	6.5	12.4	-0.9	-13.3	63.2	9.9
12s	13.2	-1.0	12.0	7.4	3.6	70.7	0.8
12t	11.7	0.6	10.8	7.5	12.5	64.0	16.6
12v	18.3	3.6	14.5	8.4	22.6	39.7	18.3
Положительный контроль ³	0	0	0	0	0	0	0

¹ процент ингибирования роста микроорганизмов по сравнению с отрицательным контролем (только среда) и положительным контролем (среда без ингибиторов);

² отрицательные значения указывают на то, что скорость роста (или оптическая плотность при 600 нм) выше по сравнению с отрицательным контролем. Скорость роста для всех бактерий и грибков варьируется в пределах $\pm 10\%$;

³ среда с микроорганизмами без ингибиторов роста.

Наибольшую активность в отношении культуры *C. Albicans* проявило соединение **12s**, ингибирующее действие которого свыше 70 %.

3.2 Противотуберкулезная активность

Противотуберкулезное действие некоторых полученных соединений было изучено в отношении микобактерий туберкулеза с использованием стандартной радиометрической ростовой системы ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson). Наибольшей микобактерицидной активностью обладает соединение **16l**, которое в концентрации 20,0 мкг/мл ингибирует рост возбудителя туберкулеза, причем отсутствие роста культуры сохраняется в течение всего инкубационного времени в течение сорока одного дня.

Дополнительно для исследований противотуберкулезной активности синтезированных химических веществ использован микрометод двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде с использованием индикатора роста резазурина натриевой соли. В таблице 3 приведены наилучшие результаты исследования.

Таблица 3 – Противотуберкулезная активность синтезированных соединений методом двукратных серийных разведений

Соединение	Противомикробная активность, мкг/мл		Шифр	Противомикробная активность, мкг/мл	
	<i>M. tuberculosis</i>			<i>M. tuberculosis</i>	
	МИК	МБК		МИК	МБК
12a	250.0	–	13d	500.0	–
12q	250.0	–	13i	62.5	–
13a	500.0	–	13j	500.0	–
Изониазид	1.0			1.0	
Контроль	+++	+++		+++	+++

МИК – минимальная ингибирующая концентрация; МБК – минимальная бактерицидная концентрация; «–» – отсутствие противомикробной активности в испытанных концентрациях; «+++» – рост микроорганизмов.

Выявлено, что наиболее активным соединением в отношении штамма бактерий *M. tuberculosis* является соединение **13i**, ингибирующее действие которого проявляется в концентрации 62.5 мкг/мл.

3.3 Антиоксидантная активность

Антиоксидантная активность изучалась спектрофотометрическим методом по способности растворов исследуемых веществ улавливать ярко окрашенные радикалы 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH) и фотометрическим методом Ferric Reducing/Antioxidant Power (FRAP) с использованием *o*-фенантролина (Таблица 4).

Таблица 4 – Антиоксидантная активность синтезированных соединений

Соединение	Убыль радикала, % (DPPH)		Концентрация Fe ²⁺ в лунке планшета, мкмоль/мл (FRAP)	
12g	74.7	±3.5	759.7	±5.0
12n	47.0	±0.6	–	–
15b	14.1	±1.7	–	–
Агидол-1	50.1	±5.0	794.5	±27.0
Аскорбиновая кислота	94.4	±1.0	908.2	±5.0

«–» – в лунке выпал осадок

Соединение **12g** проявляет умеренную антиоксидантную активность в отношении свободного радикала DPPH и выраженный антиоксидантный эффект методом FRAP.

3.4 Противовоспалительная активность

Соединения рядов **6**, **12** и **13** были исследованы на предмет противовоспалительной активности внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг с помощью модели каррагенинового отека лапы у белых лабораторных аутбредных крыс. Исследовано, что соединения **12a** и **13i** проявляют противовоспалительную активность на протяжении всего эксперимента (Таблица 5).

Таблица 5 – Противовоспалительная активность синтезированных соединений

Соединение	Процент торможения отека		
	1 час	3 часа	5 часов
6a	61.5%	не обнаружено	не обнаружено
6f	48.8%	21.9%	не обнаружено
12a	65.6%	25.6%	31.7%
13i	68.9%	33.6%	35.6%
Диклофенак	66.7%	81.4%	46.7%

Таким образом, установлено, что полученные классы соединений обладают биологической активностью и являются перспективными для дальнейшего изучения других видов фармакологического действия, например, психотропного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам работы можно сделать выводы о перспективности применения гетарено[е]пиррол-2,3-дионов в синтезе *N,S*-гетероциклов:

Используемые в данной работе *N,S*-бинуклеофилы – *N*¹-замещенные тиосемикарбазиды (1,3-*N,S*-бинуклеофилы), тиосемикарбазоны альдегидов и кетонов (1,3-*N,S*-бинуклеофилы) и *o*-аминотиофенол (1,4-*N,S*-бинуклеофил) в реакциях с пирролобензоксазинтрионами приводят к образованию пяти- и шестичленных *N,S*-гетероциклов – тиазолов и тиазинов. *N*¹-Замещенные тиосемикарбазиды, традиционно рассматриваемые как 1,3-*N,S*-бинуклеофилы, способны реагировать как 1,3-*N,N*-бинуклеофилы, что приводит к образованию тиогидантоинов. *N*-Ацетилцистеин проявляет *S*-мононуклеофильные свойства вместо предполагаемого 1,4-*N,S*-бинуклеофильного поведения, что позволяет получать уникальные 5-тиозамещенные 3-гидрокси-пиррол-2-оны (Схема 18).

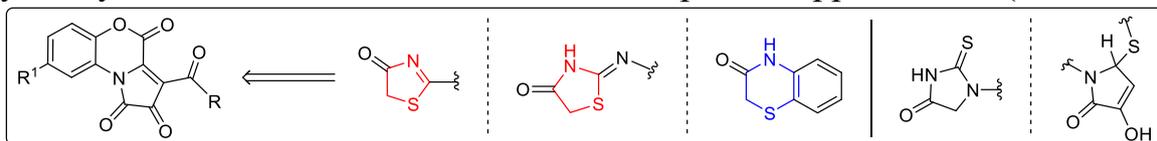


Схема 18 – Построение гетероциклических систем на основе реакций пирролобензоксазинтрионов с *N,S*-бинуклеофилами

Реакционные возможности пирролохиноксалинтрионов были использованы в синтезе соединений с фрагментами тиadiaзола, бензотиазола и бензотиазепина. Незамещенный тиосемикарбазид и его *N*¹-производные проявили себя как 1,4-*N,S*-бинуклеофилы, *o*-аминотиофенол как классический 1,4-*N,S*-бинуклеофил. Стоит отметить, что *N*¹-замещенные тиосемикарбазиды в реакциях с пирролохиноксалинтрионами нехарактерно ведут себя как 1,2-*N,N*-бинуклеофилы с образованием пиразол-3-карбоновых кислот (Схема 19).

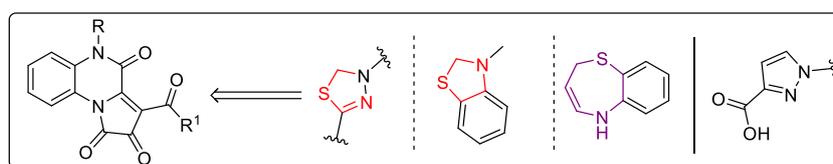


Схема 19 – Построение гетероциклических систем на основе реакций пирролохиноксалинтрионов с *N,S*-бинуклеофилами

Обобщая результаты проведенных исследований, можно выделить четыре основные схемы взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами (Рисунок 11):

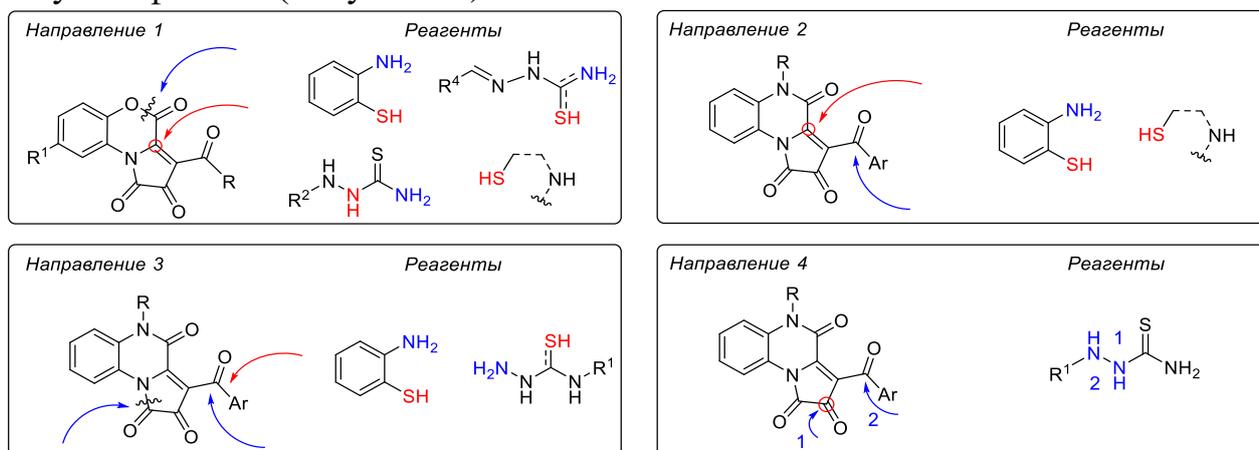


Рисунок 11 – Реализуемые направления реакций гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами

Направление 1 заключается в атаке SH группы по атому углерода в положении *3a* с последующим декарбоксилированием для тиолов и *N*-замещенного цистеина, выступающих в роли *S*-моонуклеофилов, и дальнейшей атакой NH₂ группы на R-C=O фрагмент пирролобензоксазинтриона для *N,S*-бинуклеофилов (*N*¹-замещенных тиосемикарбазидов, тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов и *o*-аминотиофенола). Образование аддуктов пирролобензоксазинтрионов с последующим декарбоксилированием ранее не описывалось.

Направление 2 реализуется для тиолов и *N*-замещенного цистеина, выступающих в роли *S*-моонуклеофилов, атакой SH группы по атому углерода в положении *3a* с образованием аддуктов и дальнейшей атакой NH₂ группы на ароильный фрагмент пирролохиноксалинтриона для *o*-аминотиофенола в качестве *N,S*-бинуклеофила.

Направление 3 заключается в атаке NH₂ группы на атом углерода в положении *1* с разрывом связи C¹-N¹⁰ и SH группы на ароильный фрагмент пирролохиноксалинтриона для незамещенного тиосемикарбазидов, *N*⁴-замещенных тиосемикарбазидов и *o*-аминотиофенола.

Направление 4 наблюдается для *N*¹-замещенных тиосемикарбазидов и заключается в последовательной атаке N²H группы на атом углерода пиррольного цикла во втором положении и N¹H группы на ароильный фрагмент пирролохиноксалинтриона. Данное направление для гетарено[е]пиррол-2,3-дионов ранее не описывалось.

ВЫВОДЫ

1. Предложен новый способ селективного *N*¹-алкилирования хиноксалин-2-онов с ароильным заместителем в третьем положении. На основе синтезированных *N*-замещенных хиноксалин-2-онов расширен ряд пирролохиноксалинтрионов.

2. Разработан эффективный метод синтеза конденсированных тиadiaзолов, позволяющий получать продукты из широкого круга различных N^4 -замещенных тиосемикарбазидов в реакциях с пирролохиноксалинтрионами.

3. Подобраны оптимальные условия для региодивергентного синтеза новых производных тиогидантоинов и спиро-пирролотиазолов на основе реакции пирролобензоксазинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами.

4. Предложена методика получения пиразол-3-карбоновых кислот, основанная на реакции пирролохиноксалинтрионов с N^1 -замещенными тиосемикарбазидами.

5. Получены новые производные спиро-тиазолов на основе реакций пирролобензоксазинтрионов и тиосемикарбазонов альдегидов и кетонов.

6. На основе взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов впервые разработан дивергентный метод, контролируемый субстратом или условиями, для получения бензотиазолов, бензотиазинов и бензотиазепинов в мягких условиях без катализатора.

7. Разработан метод получения 5-тиозамещенных 2-гидрокси-пиррол-2-онов на основе взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с тиолами и *N*-замещенной серосодержащей аминокислотой – цистеином.

8. Систематизированы исследования по взаимодействию гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с *N,S*-бинуклеофилами. Продемонстрирована возможность использования указанных гетероциклических соединений в синтезе пяти-, шести- и семичленных *N,S*-гетероциклов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Switchable synthesis of benzothiazoles, benzothiazines and benzothiazepines through the reaction of hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones with *o*-aminothiophenol / D. N. Belozeroва, P. V. Sukhanova, M. V. Dmitriev [et al.]. – DOI 10.1002/slct.202304753 // ChemistrySelect. – **2024**. – V. 9. – №. 11. – P. e202304753.

2. Reaction of hetareno[*e*]pyrrole-2,3-diones with thiols: an approach to two distinct 5-thio-substituted pyrrole-2-one derivatives / D. N. Lukmanova, D. I. Pchelintseva, M. V. Dmitriev [et al.]. – DOI 10.1002/slct.202103243 // ChemistrySelect. – **2021**. – V. 6. – №. 45. – PP. 12623-12627.

3. Antinociceptive and antimicrobial activity of products from reactions of pyrrolobenzoxazinetriones with thiosemicarbazones of aromatic and heteroaromatic aldehydes / D. N. Lukmanova, S. Y. Balandina, R. R. Makhmudov [et al.]. – DOI 10.1007/s11094-020-02186-y // Pharmaceutical Chemistry Journal. – **2020**. – V. 54. – PP. 236-240.

4. Facile synthesis of regioisomeric *N*-alkyl substituted 3-methylene-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-ones / E. E. Stepanova, D. N. Lukmanova, S. O. Kasatkina [et al.]. – DOI 10.1002/slct.201902900 // ChemistrySelect. – **2019**. – V. 4. – №. 43. – PP. 12774-12778.

5. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with aromatic aldehyde thiosemicarbazones / D. N. Lukmanova, Y. I. Prikhod'ko, M. V. Dmitriev [et al.]. – DOI

10.1134/S1070428019010135 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2019. – V. 55. – №. 1. – PP. 108-114.

6. Synthesis of spiro[pyrrole-2,5'-thiazoles] by heterocyclization of pyrrolobenzoxazinetriones with salicylaldehyde thiosemicarbazone / D. N. Lukmanova, Y. I. Prikhod'ko, I. V. Mashevskaya [et al.]. – DOI 10.1134/S1070428017120247 // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2017. – V. 53. – №. 12. – PP. 1903-1904.

7. Взаимодействие гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с *NH,NH*-, *NH,SH*- и *NH,CH*-бинуклеофильными реагентами (Обзор литературы) / Д. Н. Лукманова, П. А. Топанов, Я. И. Приходько [и др.]. – DOI 10.17072/2223-1838-2019-2-136-170 // Вестник Пермского университета. Серия: Химия. – 2019. – Т. 9. – №. 2. – С. 136-170.

Патенты РФ:

1. Патент № 2759008 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/20, С07D 207/38, А61К 31/4015. 4-(Ароил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-оны, обладающие противомикробной активностью: № 2021105087: заявл. 25.02.2021: опубл. 08.11.2021 / И. В. Машевская, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель ПГНИУ.

2. Патент № 2759006 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/04, А61Р 31/00. (*Z*)-5-замещенные-3-(гидрокси(арил)метил)-3а-(фенилтио)-3,3а-дигидропирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы, обладающие противомикробной активностью: № 2021110963: заявл. 16.04.2021: опубл. 08.11.2021 / И. В. Машевская, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель ПГНИУ.

3. Патент № 2763739 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10, А61К 31/429, А61Р 31/04. (*Z*)-9-ароил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-2-(((*Z*)-2-оксоиндолин-3-илиден)гидразоно)-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы, обладающие противомикробной активностью: № 2021118797: заявл. 28.06.2021: опубл. 30.12.2021 / И. В. Машевская, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина, Д. Н. Лукманова; заявитель ПГНИУ.

4. Патент № 2778090 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/02, А61К 31/407, А61К 31/498, А61Р 29/00 2-Амино-6-гидрокси-7-(3-оксодигидрохиноксалин-2-ил)-7а-фенилпирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-оны, обладающие противовоспалительной активностью, и способ их получения: № 2021119694 : заявл. 05.07.2021: опубл. 15.08.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, Д. Ю. Апушкин, Т. А. Утушкина, К. Е. Якушина, А. И. Андреев; заявитель ПГНИУ.

5. Патент № 2783241 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10, А61К 31/438, А61Р 29/00. Применение 2-[(*R*-бензилиден)гидразоно]-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-ароил-1-тиа-3,6-дiazаспиро[4.4]нона-8-ен-4,7-дионон в качестве средств, обладающих противовоспалительной активностью : № 2022105231: заявл. 28.02.2022: опубл. 10.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, Д. Ю. Апушкин, Т. А. Утушкина, К. Е. Якушина, А. И. Андреев; заявитель ПГНИУ.

6. Патент № 2783288 С1 Российская Федерация, МПК С07D 277/62, А61К 31/426, А61К 31/428, А61Р 31/10. За-(4-*R*-фенил)-2-гидрокси-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)бензо[*d*]пирроло[2,1-*b*]тиазол-1(3а*H*)-он: № 2022105305: заявл. 28.02.2022: опубл. 11.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина; заявитель ПГНИУ.

7. Патент № 2767542 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/402 А61К 31/4025 А61Р 31/06 Противотуберкулезное средство на основе 4-((гет)ароил)-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-5-(фенилтио)-1,5-дигидро-2*H*-пиррол-2-онов: № 2021114816: заявл. 24.05.2021: опубл. 17.03.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, С. Ю. Баландина; заявитель ПГНИУ.

8. Патент № 2783263 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/10 А61К 31/547 А61Р 31/04 А61Р 31/10 4'-Гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-3'-(4-*R*-бензоил)спиро[бензо[*b*][1,4]тиазин-2,2'-пиррол]-3,5'(1'*H*,4*H*)-дион: № 2022105302: заявл. 28.02.2022: опубл. 10.11.2022 / И. В. Машевская, Д. Н. Лукманова, М. В. Дмитриев, С. Ю. Баландина; заявитель ПГНИУ.

9. Патент № 2827550 С1 Российская Федерация, МПК С07D 487/10 А61К 31/4188 А61Р 31/00 8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-ароил-1-(фениламино)-2-тиоксо-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-4,7-дионы, обладающие противомикробной активностью: № 2024106911: заявл. 17.03.2024: опубл. 30.09.2024 / И. В. Машевская, Д. Н. Белозёрова, С. Ю. Баландина, П. В. Суханова; заявитель ПГНИУ.

10. Патент № 2830076 С1 Российская Федерация, МПК С07D 513/02 А61К 31/407 А61К 31/498 А61Р 31/04 Противомикробное средство на основе 2-(*R*1-амино-6-гидрокси-7-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2-ил)-7а-арилпирроло[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5(7а*H*)-онов: № 2024106913: заявл. 17.03.2024: опубл. 12.11.2024 / И. В. Машевская, Д. Н. Белозёрова, С. Ю. Баландина, П. В. Суханова; заявитель ПГНИУ.

15 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций