

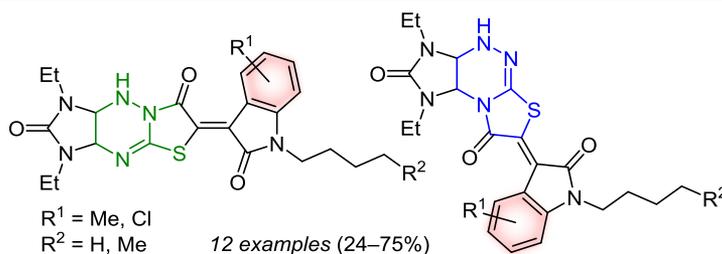
Синтез и исследование антипролиферативной активности новых оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазина с различными заместителями в оксиндольном фрагменте

Алексей Н. Измestьев^{1,2}, Ангелина Н. Кравченко¹, Галина А. Газиева^{1*}

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
Ленинский пр., 47, Москва 119991, Россия; e-mail: gaz@ioc.ac.ru

² Национальный исследовательский технологический университет "МИСИС",
Ленинский пр., 4, Москва 119049, Россия

Поступило 30.05.2022
Принято 29.06.2022



Конденсацией 1,3-диэтилтетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7-диона с изатинами и последующей скелетной перегруппировкой тиазолотриазинового фрагмента синтезированы две новые серии оксиндолилидентетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7-дионов и оксиндолилидентетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,8-дионов с различными заместителями в оксиндольном фрагменте. Исследована антипролиферативная активность полученных соединений. Наибольшую активность проявили 1-алкил-7-метилоксиндолилиденпроизводные имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазина, которые не только ингибировали рост более половины исследуемых клеточных линий, но и вызывали гибель клеток линий SF-539 (рак ЦНС, процент роста –7.82%) и MDA-MB-435 (меланома, –30.97 и –13.64%).

Ключевые слова: изатины, имидазотиазолотриазины, антипролиферативная активность, конденсация, перегруппировка.

Полигетероатомные гетероциклические соединения широко используются в медицинской химии и химии материалов.¹ Среди конденсированных с другими гетероциклами производных 1,2,4-триазина найдены антибиотики токсофлавин, фервинулин и реумицин,² эффективные противовирусные препараты триазавирин³ и ремдесивир,⁴ бактериальные пигменты ностоцин, псевдоинодинин и флувиол, проявляющие противоопухолевую активность в отношении ряда клеточных линий.⁵

Ранее мы разработали методы синтеза оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазининов,⁶ изучили влияние заместителей в имидазотиазолотриазине и у атома азота оксиндольного фрагмента на биологическую активность и нашли соединения с выраженным антипролиферативным действием в субмикромольных и микромольных концентрациях в отношении 60 линий опухолевых клеток (рис. 1).⁷

В результате проведенных исследований найден ряд зависимостей структура–активность: 1) 1,3-диэтилзамещенные производные более активны, чем 1,3-ди-

метил- или 1-алкил-3-фенилзамещенные соединения; 2) производные углового строения имидазотиазоло[2,3-*c*]триазина активнее, чем изомерные линейные имидазотиазоло[3,2-*b*]триазины; 3) антипролиферативное действие усиливается, а затем снижается с увеличением длины алкильного заместителя у атома азота оксиндольного фрагмента, достигая максимума у *N*-бутил- и *N*-амилоксиндолилиденпроизводных. Однако практически все исследованные до настоящего момента соединения не имели других заместителей в оксиндольной части молекулы.

Целью настоящей работы является синтез и исследование антипролиферативной активности оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазининов с заместителями в бензольном цикле оксиндольного фрагмента (рис. 1).

Исходные изатины **1a–c** синтезированы по методу Зандмейера⁸ из соответствующих анилинов (схема 1). Замещенные в бензольном цикле *N*-бутил- и *N*-амилоксиндолилиденпроизводные **1d–i** получены алкилированием изатинов **1a–c** бутил- и арилбромидами по известной методике.^{7c}

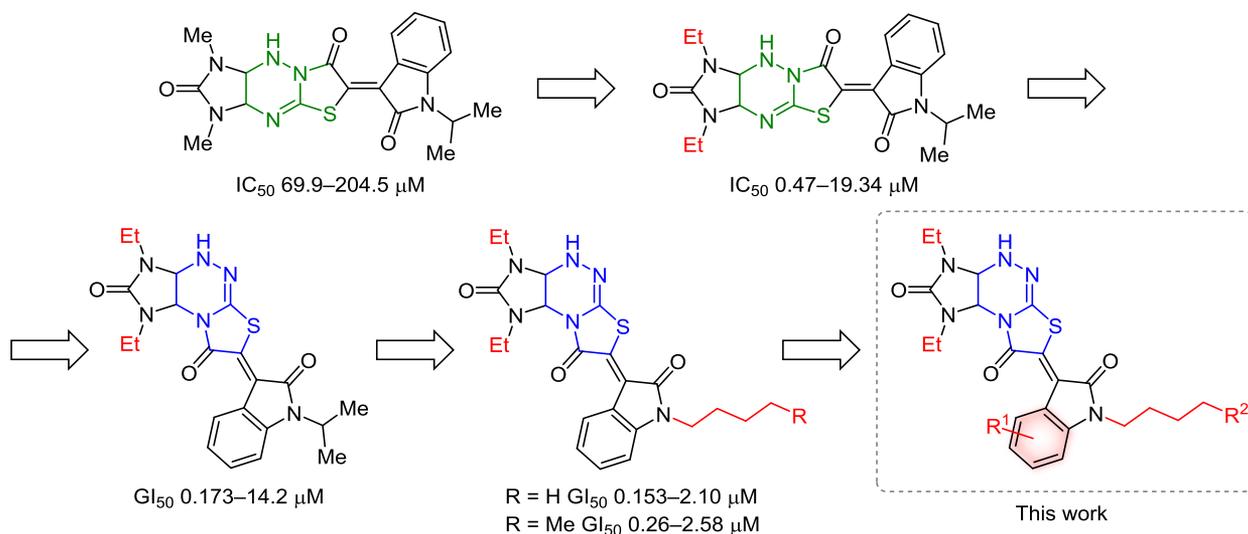
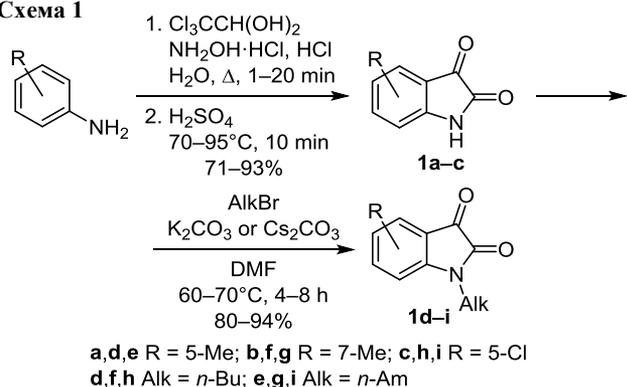


Рисунок 1. Структурная оптимизация оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазина с антипролиферативной активностью (IC_{50} , GI_{50} – концентрации полумаксимального ингибирования).

Схема 1



Изадины **1d–i** с различными заместителями в оксиндольном фрагменте вводили в реакции с имидазотиазолотриазинином **2** в разработанных нами ранее условиях получения изомерных оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазина **3a–f** и **4a–f** в присутствии различных количеств 40% водного раствора KOH.^{6b} Конденсация соединения **2** с изадинами **1d–i** в присутствии 1.07 экв. KOH приводила к оксиндолилиденпроизводным имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-

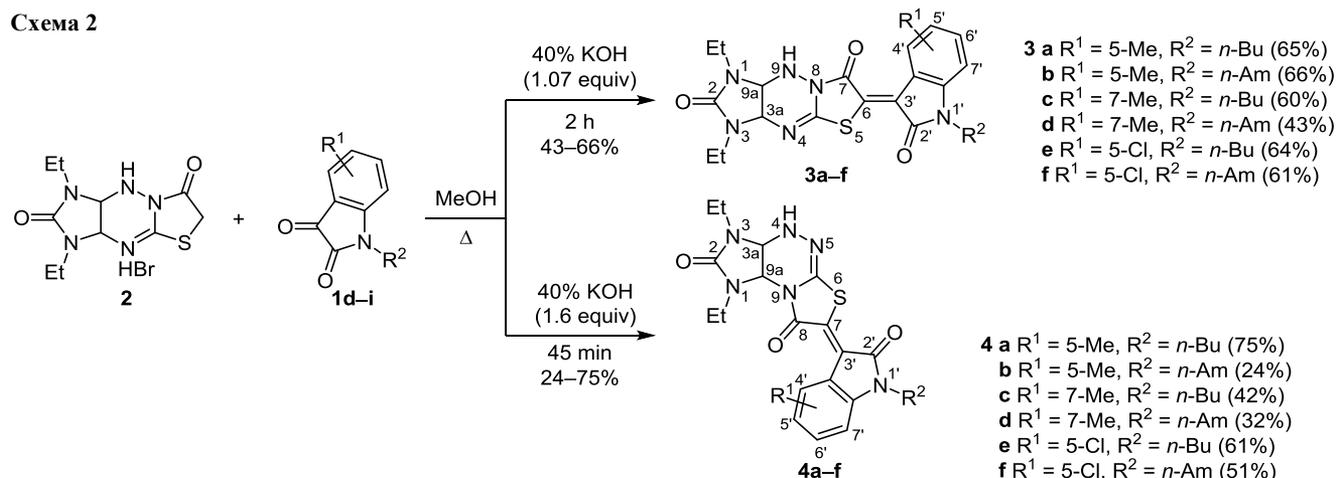
7-она **3a–f** с выходами 43–66%. Увеличение количества щелочи до 1.6 экв. приводило не только к конденсации с изадинами, но и к перегруппировке тиазолотриазинового фрагмента с образованием изомерных структур **4a–f** с выходами 24–75% (схема 2).

Структуры изомеров **3a–f** и **4a–f** подтверждены данными спектров ИК, ЯМР 1H , ^{13}C и масс-спектров высокого разрешения. По данным спектров ЯМР 1H , конденсация протекает диастереоселективно с образованием исключительно *Z*-изомеров **3a–f** и **4a–f**. Сдвиг в слабое поле сигнала протона 4'-H в область 8.62–8.87 м. д. относительно сигналов других протонов индольного фрагмента объясняется дезэкранирующим эффектом карбонильной группы 7-C=O или 8-C=O тиазолидинонового фрагмента.^{6,9}

В спектрах соединений **4a–f**, по сравнению со спектрами линейных структур **3a–f**, наблюдаются характерные слабopольные сдвиги сигналов протона группы NH с 6.93–7.00 до 7.84–8.11 м. д. и одного из мостиковых протонов CH с 4.98–5.01 до 5.74–5.76 м. д.

Все синтезированные соединения **3a–f** и **4a–f** в концентрации 10 μM были исследованы *in vitro* в отношении 60 линий раковых клеток девяти неопластиче-

Схема 2



ских заболеваний (лейкемия, меланома, рак легких, толстой кишки, ЦНС, яичников, почек, предстательной железы и молочной железы), полученных в Национальном институте рака США, с использованием теста с сульфородамино В. Результаты представлены в табл. 1. Диапазон роста показывает самый низкий и самый высокий процент роста, обнаруженный среди всех протестированных клеточных линий.

Среди соединений **3a–f** только 1-бутил-7-метилпроизводное **3c** показало умеренную антипролиферативную активность в отношении двух линий клеток K562 (лейкемия, процент роста 46.11%) и MDA-MB-435 (меланома, 35.37%). Как и ожидалось, изомеры **4a–f** в целом сильнее ингибировали рост опухолевых клеток. В то время как 1-алкил-5-метилпроизводные **4a,b** были практически не активны в отношении всех 60 линий, 1-алкил-5-хлорпроизводные **4e,f** подавляли рост клеток линий K562 (лейкемия, 25.29 и 38.33% соответственно), SR (лейкемия, 14.08 и 28.65% соответственно) и MDA-MB-435 (меланома, 6.07 и 29.95% соответственно). Наибольшую активность проявили 1-алкил-7-метилпроизводные **4c,d** (рис. 2), которые не только

Таблица 1. Антипролиферативная активность соединений **3a–f** и **4a–f** в концентрации 10 μM

| Соединение | Средний рост, % | Диапазон роста, % | Наиболее чувствительная линия клеток | Позитивный антипролиферативный эффект* |
|------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| 3a | 88.98 | 50.96–110.72 | HOP-92 (рак легких) | 0/60 |
| 3b | 99.82 | 77.20–141.99 | UACC-62 (меланома) | 0/60 |
| 3c | 85.35 | 35.37–119.30 | MDA-MB-435 (меланома) | 2/60 |
| 3d | 95.92 | 71.51–115.35 | UACC-62 (меланома) | 0/60 |
| 3e | 102.97 | 73.40–145.27 | UO-31 (рак почек) | 0/60 |
| 3f | 99.75 | 71.33–122.12 | SR (лейкемия) | 0/60 |
| 4a | 90.88 | 58.14–117.38 | CAKI-1 (рак почек) | 0/60 |
| 4b | 94.79 | 60.94–129.77 | LOX IMVI (меланома) | 0/60 |
| 4c | 39.05 | –30.97–117.38 | MDA-MB-435 (меланома) | 42/60 |
| 4d | 47.46 | –13.64–97.09 | MDA-MB-435 (меланома) | 34/60 |
| 4e | 71.14 | 6.07–131.81 | MDA-MB-435 (меланома) | 7/60 |
| 4f | 85.87 | 28.65–132.69 | SR (лейкемия) | 3/60 |

* Соотношение между числом линий клеток с процентом роста от 0 до 50 и общим числом линий клеток.

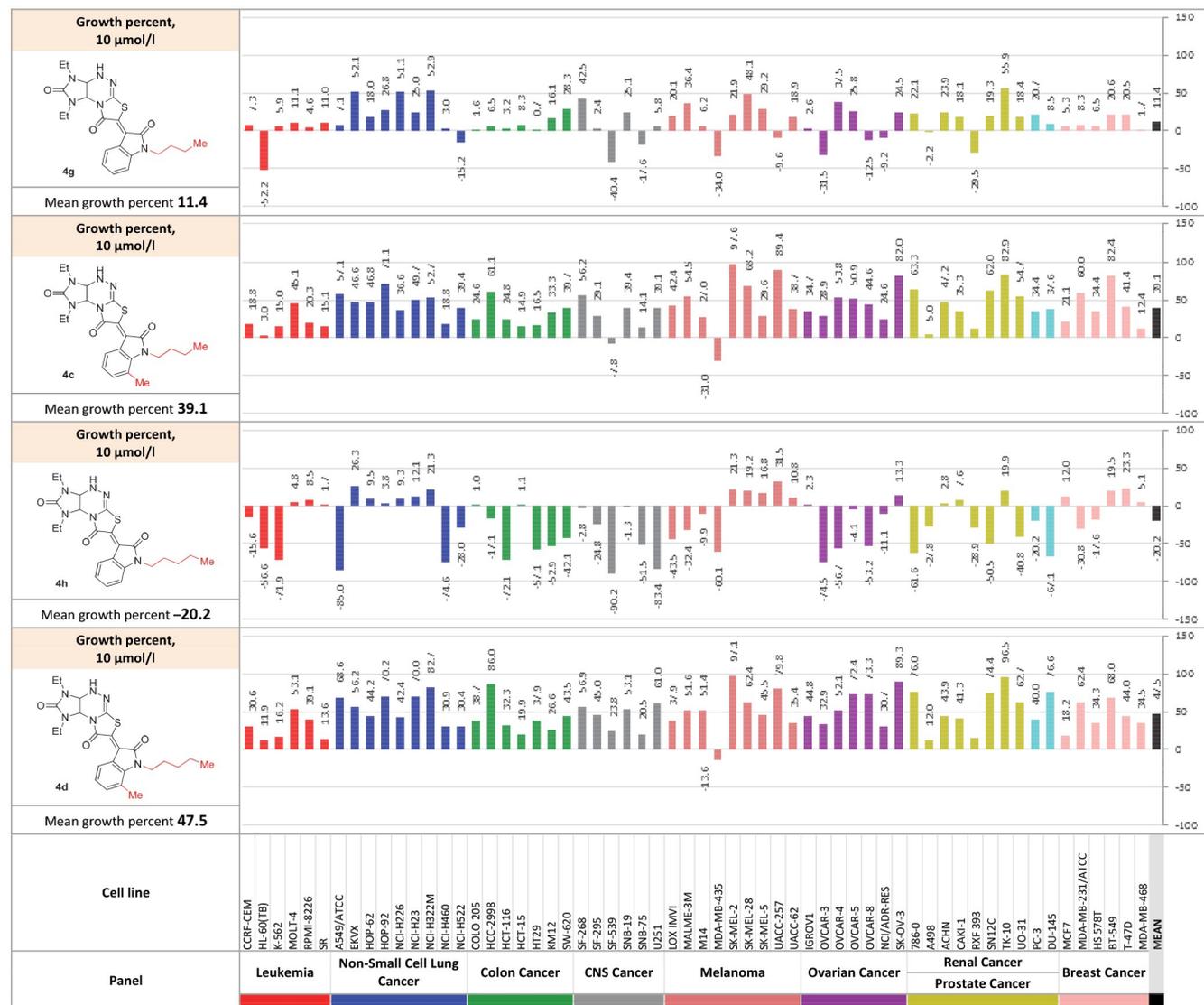


Рисунок 2. Диаграммы процентного роста клеток, обработанных соединениями **4c,d,g,h**

ингибировали рост более половины исследуемых клеточных линий, но и частично уничтожали клетки линий SF-539 (рак ЦНС, процент роста –7.82%, соединение **4c**) и MDA-MB-435 (меланома, –30.97 и –13.64%, соединения **4c,d** соответственно). Однако, по сравнению с аналогами **4g,h**, не имеющими заместителей в бензольном цикле оксиндольного фрагмента,^{7c} все остальные синтезированные соединения оказались значительно менее активными (рис. 2).

Таким образом, конденсацией 1,3-диэтилтетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазин-2,7-диона с изатинами и последующей скелетной перегруппировкой тиазолотриазинового фрагмента получены две новые серии изомерных оксиндолилиденпроизводных имидазотиазолотриазина с различными заместителями в оксиндольном фрагменте. Два соединения проявили антипролиферативную активность в отношении более половины исследуемых клеточных линий и цитотоксический эффект в отношении линий SF-539 (рак ЦНС) и MDA-MB-435 (меланома). Однако введение заместителей в положения 5 или 7 оксиндольного фрагмента оксиндолилидентетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-[1,2,4]триазин-2,7-дионов и оксиндолилидентетрагидроимидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазин-2,8-дионов привело к снижению антипролиферативной активности вплоть до ее полного исчезновения.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Bruker ALPHA в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM 300 (300 и 75 МГц соответственно) и Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в растворах ДМСО-*d*₆. Внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ¹H, 39.5 м. д. для ядер ¹³C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением с регистрацией положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В), диапазон сканирования масс 50–3000 Да, калибровка — внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka), шприцевой ввод растворов в MeCN или MeOH, скорость потока 3 мкл·мин⁻¹, газ-распылитель – азот (4 л·мин⁻¹), температура интерфейса 180°C. Температуры плавления соединений определены на микроблоке Voetius.

Синтез изатинов 1a–c (общая методика). Синтез изонитрозоацетанилидов. К раствору 17.86 г (108 ммоль) хлоральгидрата в 240 мл H₂O добавляют 114.66 г (807 ммоль) безводного Na₂SO₄ и перемешивают в течение 10 мин. К полученному раствору последовательно добавляют раствор 100 ммоль замещенного анилина в смеси 60 мл H₂O и 8.6 мл концентрированной HCl и раствор 21.96 г (316 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в 100 мл H₂O. Полученную суспензию нагревают в течение 40 мин до температуры кипения, кипятят в течение 1–2 мин для *орто*- и *пара*-толуидинов или в течение 20 мин для *пара*-хлоранилина, после чего охлаждают. Полученные суспензии фильтруют при 35–40°C, на фильтре промывают H₂O и высушивают при 50°C.

2-(Гидроксимино)-N-(*n*-толил)ацетамид. Выход 15.75 г (88%), т. пл. 154–156°C (т. пл. 162°C^{8a}).

2-(Гидроксимино)-N-(*o*-толил)ацетамид. Выход 15.25 г (86%), т. пл. 116–119°C (т. пл. 121°C^{8a}).

2-(Гидроксимино)-N-(4-хлорфенил)ацетамид. Выход 19.44 г (98%), т. пл. 171–174°C (т. пл. 160°C¹⁰).

Циклизация изонитрозоацетанилидов. К 60 мл концентрированной H₂SO₄, нагретой до 50°C, постепенно добавляют сухой изонитрозоацет-*n*-толуидид или изонитрозоацет-*o*-толуидид так, чтобы температура не поднималась выше 70°C (90°C для 2-(гидроксимино)-N-(4-хлорфенил)ацетанида). Реакционную смесь нагревают до 80°C (95°C для 4-хлоризонитрозоацетанилида) и выдерживают в течение 10 мин. После остывания реакционную смесь выливают на 300 г колотого льда, перемешивают и оставляют на 30 мин. Выпавший изатин отфильтровывают, промывают холодной H₂O и высушивают при 50°C.

5-Метил-1H-индол-2,3-дион (1a). Выход 10.06 г (71%), темно-красное твердое вещество, т. пл. 152–156°C (т. пл. 185–187°C¹¹). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3287 (NH), 2922 (Alk C–H), 1746, 1718 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.25 (3H, с, CH₃); 6.80 (1H, д, *J* = 8.0, H-7); 7.31 (1H, с, H-4); 7.39 (1H, д, *J* = 8.0, H-6); 10.92 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 20.0 (CH₃); 112.0 (C-7); 117.7 (C-3a); 124.7 (C-4); 132.0 (C-5); 138.7 (C-6); 148.5 (C-7a); 159.4 (2-C=O); 184.5 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 162.0553 [M+H]⁺. C₉H₈NO₂. Вычислено, *m/z*: 162.0550.

7-Метил-1H-индол-2,3-дион (1b). Выход 11.48 г (75%), коричнево-оранжевое твердое вещество, т. пл. 169–174°C (т. пл. 267–269°C¹¹). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3295 (NH), 1736 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, CH₃); 6.98 (1H, т, *J* = 7.6, H-5); 7.33 (1H, д, *J* = 7.4, H-4); 7.42 (1H, д, *J* = 7.5, H-6); 11.07 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 15.4 (CH₃); 117.5 (C-3a); 121.5 (C-7); 122.0, 122.5 (C-4,5); 139.4 (C-6); 149.2 (C-7a); 159.9 (2-C=O); 184.7 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 162.0552 [M+H]⁺. C₉H₈NO₂. Вычислено, *m/z*: 162.0550.

5-Хлор-1H-индол-2,3-дион (1c). Выход 16.54 г (93%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 171–175°C (т. пл. 250°C¹⁰). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3436 (NH), 3095, 3069 (Ar C–H), 1746, 1705 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (*J*, Гц): 6.92 (1H, д, *J* = 8.3, H-7); 7.54 (1H, д, *J* = 2.2, H-4); 7.61 (1H, д, *J* = 8.3, *J* = 2.3, H-6); 11.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 114.3 (C-7); 119.5 (C-3a); 124.6 (C-4); 127.3 (C-5); 137.8 (C-6); 149.8 (C-7a); 159.5 (2-C=O); 183.8 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 181.9996 [M+H]⁺. C₈H₅ClNO₂. Вычислено, *m/z*: 182.0003.

Синтез алкилированных изатинов 1d–i (общая методика). Алкилирование изатинов **1a–c** проводят в колбе, снабженной хлоркальциевой трубкой. К нагретому до 40°C раствору 10 ммоль изатина **1a,c** в 5 мл ДМФА добавляют 2.07 г (15 ммоль) безводного и хорошо растертого K₂CO₃ или 4.89 г (15 ммоль) Cs₂CO₃ для изатина **1b**. Полученную суспензию перемешивают при 40°C в течение 1 ч, далее нагревают до 60°C (для изатинов **1a,c**) или 70°C (для изатина **1b**), добавляют 15 ммоль соответствующего алкилбромида и продолжают перемешивать при этой температуре в течение 4 ч (для изатинов **1d,e**) или 8 ч (для изатинов **1f–i**). Охлажденную до комнатной температуры суспензию выли-

вают на 100 г колотого льда, перемешивают и оставляют кристаллизоваться на 20 мин. В случае образования некристаллизующихся масел, полученную смесь следует заморозить и разморозить 1-2 раза. Осадки изатинов **1d–i** фильтруют при температуре суспензии не выше 5–10°C, промывают холодной H₂O и сушат при комнатной температуре на воздухе или в эксикаторе до постоянной массы.

1-Бутил-5-метил-1*H*-индол-2,3-дион (1d). Выход 1.97 г (91%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 80–83°C (т. пл. 174.2–176.4°C, ¹² красная жидкость ¹³). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3032 (Ar C–H), 2961, 2931, 2868 (Alk C–H), 1724 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.26–1.39 (2H, м, CH₂); 1.53–1.62 (2H, м, CH₂); 2.28 (3H, с, 5-CH₃); 3.63 (2H, т, *J* = 7.0, NCH₂); 7.08 (1H, д, *J* = 8.0, H-7); 7.36 (1H, с, H-4); 7.47 (1H, д, *J* = 8.0, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.6 (CH₃); 19.5, 20.0 (CH₂, 5-CH₃); 28.9 (CH₂); 39.2 (NCH₂); 110.6 (C-7); 117.4 (C-3a); 124.7 (C-4); 132.5 (C-5); 138.5 (C-6); 148.6 (C-7a); 158.1 (2-C=O); 183.8 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 218.1173 [M+H]⁺. C₁₃H₁₆NO₂. Вычислено, *m/z*: 218.1176.

5-Метил-1-пентил-1*H*-индол-2,3-дион (1e). Выход 1.91 г (83%), темно-оранжевое твердое вещество, т. пл. 70–72°C (красная жидкость ¹³). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2951, 2926, 2863 (Alk C–H), 1727 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.85 (3H, т, *J* = 6.5, CH₃); 1.29–1.31 (4H, м, 2CH₂); 1.56–1.61 (2H, м, CH₂); 2.28 (3H, с, 5-CH₃); 3.62 (2H, т, *J* = 7.1, NCH₂); 7.07 (1H, д, *J* = 8.0, H-7); 7.36 (1H, с, H-4); 7.47 (1H, д, *J* = 8.1, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.8 (CH₃), 20.0, 21.7, 26.4, 28.3 (3CH₂, 5-CH₃); 39.4 (NCH₂); 110.5 (C-7); 117.3 (C-3a); 124.6 (C-4); 132.4 (C-5); 138.5 (C-6); 148.6 (C-7a); 158.0 (2-C=O); 183.7 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 232.1335 [M+H]⁺. C₁₄H₁₈NO₂. Вычислено, *m/z*: 232.1332.

1-Бутил-7-метил-1*H*-индол-2,3-дион (1f). Выход 2.01 г (93%), темно-оранжевое твердое вещество, т. пл. 57–60°C (т. пл. 63.8–64.3°C¹⁴). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2957, 2871 (Alk C–H), 1732 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 1.31–1.39 (2H, м, CH₂); 1.54–1.62 (2H, м, CH₂); 2.48 (3H, с, 7-CH₃); 3.82 (2H, т, *J* = 7.5, NCH₂); 7.04 (1H, т, *J* = 7.5, H-5); 7.40 (1H, д, *J* = 7.3, H-4); 7.45 (1H, д, *J* = 7.7, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.5 (CH₃); 18.1, 19.4 (CH₂, 7-CH₃); 31.0 (CH₂); 41.0 (NCH₂); 118.6, 121.5 (C-3a,7); 122.6, 123.3 (C-4,5); 142.1 (C-6); 148.2 (C-7a); 159.0 (2-C=O); 183.8 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 218.1180 [M+H]⁺. C₁₃H₁₆NO₂. Вычислено, *m/z*: 218.1176.

7-Метил-1-пентил-1*H*-индол-2,3-дион (1g). Выход 2.12 г (92%), темно-красное твердое вещество, т. пл. 60–62°C (т. пл. 63–64°C¹⁵). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3073, 3027 (Ar C–H), 2954, 2930, 2865 (Alk C–H), 1732 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 6.6, CH₃); 1.29–1.34 (4H, м, 2CH₂); 1.58–1.63 (2H, м, CH₂); 2.47 (3H, с, 7-CH₃); 3.81 (2H, т, *J* = 7.6, NCH₂); 7.04 (1H, т, *J* = 7.5, H-5); 7.40 (1H, д, *J* = 7.2, H-4); 7.46 (1H, д, *J* = 7.6, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.8 (CH₃); 18.1, 21.7, 28.3, 28.6 (3-CH₂, 7-CH₃); 41.2 (NCH₂); 118.6, 121.4 (C-3a,7); 122.6, 123.3 (C-4,5); 142.1 (C-6); 148.2 (C-7a); 159.0 (2-C=O); 183.8 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 232.1326 [M+H]⁺. C₁₄H₁₈NO₂. Вычислено, *m/z*: 232.1332.

1-Бутил-5-хлор-1*H*-индол-2,3-дион (1h). Выход 1.90 г (80%), темно-оранжевое твердое вещество, т. пл. 73–76°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3087, 3047 (Ar C–H), 2959, 2933, 2873 (Alk C–H), 1734 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 1.28–1.40 (2H, м, CH₂); 1.52–1.62 (2H, м, CH₂); 3.65 (2H, т, *J* = 7.1, NCH₂); 7.22 (1H, д, *J* = 8.4, H-7); 7.58 (1H, д, *J* = 2.1, H-4); 7.69 (1H, д, *J* = 8.5, *J* = 2.2, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.5 (CH₃); 19.4, 28.8 (2CH₂); 39.3 (NCH₂); 112.4 (C-7); 118.8 (C-3a); 123.9 (C-4); 127.3 (C-5); 136.9 (C-6); 149.2 (C-7a); 157.8 (2-C=O); 182.4 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 238.0632 [M+H]⁺. C₁₂H₁₃ClNO₂. Вычислено, *m/z*: 238.0629.

1-Пентил-5-хлор-1*H*-индол-2,3-дион (1i). Выход 2.36 г (94%), темно-красное твердое вещество, т. пл. 69–73°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3090, 3054 (Ar C–H), 2955, 2929, 2859 (Alk C–H), 1748, 1727 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.85 (3H, т, *J* = 6.4, CH₃); 1.29–1.32 (4H, м, 2CH₂); 1.56–1.60 (2H, м, CH₂); 3.64 (2H, т, *J* = 6.9, NCH₂); 7.21 (1H, д, *J* = 8.4, H-7); 7.58 (1H, д, *J* = 2.1, H-4); 7.69 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 2.2, H-6). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 14.3 (CH₃); 22.3, 26.8; 28.8 (3CH₂); 40.1 (NCH₂); 112.9 (C-7); 119.3 (C-3a); 124.4 (C-4); 127.8 (C-5); 137.5 (C-6); 149.7 (C-7a); 158.3 (2-C=O); 182.9 (3-C=O). Найдено, *m/z*: 252.0791 [M+H]⁺. C₁₃H₁₅ClNO₂. Вычислено, *m/z*: 252.0786.

Синтез оксоиндолиниленпроизводных имидазо[4,5-*e*]гиазоло[3,2-*b*] [1,2,4]триазинов 3a–f (общая методика) проводят по описанной методике.^{6b} К кипящей суспензии 0.350 г (1 ммоль) гидробромида имидазо-тиазолотриазина **2** и 1 ммоль изатина **1d–i** в 7.5 мл MeOH по каплям добавляют 0.107 мл (1.07 ммоль) 40% водного раствора KOH. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 2 ч, охлаждают и фильтруют. Осадки на фильтре промывают MeOH и сушат при 50°C.

(Z)-6-(1-Бутил-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]гиазоло[3,2-*b*] [1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дион (3a). Выход 304 мг (65%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 230–233°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434, 3211 (NH), 2966, 2936, 2871 (Alk C–H), 1689, 1640 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.89 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃); 0.98 (3H, т, *J* = 7.0, CH₃); 1.16 (3H, т, *J* = 7.2, CH₃); 1.25–1.32 (2H, м, CH₂); 1.54–1.63 (2H, м, CH₂); 2.33 (3H, с, 5'-CH₃); 3.10–3.19 (3H, м, NCH₂); 3.30–3.40 (1H, м, NCH₂); 3.75 (2H, т, *J* = 6.9, 1'-NCH₂); 4.94 (1H, д, *J* = 7.5, 9a-CH); 4.98 (1H, д, *J* = 6.0, 3a-CH); 6.96 (1H, с, NH); 7.06 (1H, д, *J* = 8.0, H-7'); 7.27 (1H, д, *J* = 7.9, H-6'); 8.69 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7, 13.4, 13.5 (3CH₃); 19.4, 20.8 (5'-CH₃, CH₂); 29.0 (CH₂); 34.4, 35.0 (2NCH₂); 39.4 (1'-NCH₂); 63.1, 64.2 (C-3a,9a); 108.9 (C-7'); 119.4 (C-3a'); 124.9 (C-3'); 128.0 (C-4'); 129.3 (C-6); 131.1, 132.0 (C-5',6'); 141.3 (C-7a'); 150.0 (4a-C=N); 157.6 (2-C=O); 160.3 (7-C=O); 166.8 (2'-C=O). Найдено, *m/z*: 469.2008 [M+H]⁺. C₂₃H₂₉N₆O₃S. Вычислено, *m/z*: 469.2016.

(Z)-6-(5-Метил-2-оксо-1-пентилиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]гиазоло[3,2-*b*] [1,2,4]триазин-2,7(1*H*,6*H*)-дион (3b). Выход 318 мг (66%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 230–232°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3432, 3219 (NH), 2972, 2934, 2873

(Alk C–H), 1691, 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, $J = 6.8$, CH_3); 0.97 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.16 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.26–1.33 (4H, м, 2CH_2); 1.57–1.62 (2H, м, CH_2); 2.33 (3H, с, $5'\text{-CH}_3$); 3.09–3.21 (3H, м, NCH_2); 3.34–3.40 (1H, м, NCH_2); 3.74 (2H, т, $J = 7.0$, $1'\text{-NCH}_2$); 4.94 (1H, д, $J = 6.0$, 9a-CH); 4.98 (1H, д, $J = 5.9$, 3a-CH); 6.96 (1H, с, NH); 7.06 (1H, д, $J = 8.1$, H-7'); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 8.69 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.6, 13.4, 13.7 (3CH_3); 20.8, 21.6 ($5'\text{-CH}_3$, CH_2); 26.6, 28.3 (2CH_2); 34.4, 35.0 (2NCH_2); 39.5 ($1'\text{-NCH}_2$); 63.2, 64.2 (C-3a,9a); 108.8 (C-7'); 119.4 (C-3a'); 124.7 (C-3'); 128.0 (C-4'); 129.3 (C-6); 131.1, 132.0 (C-5',6'); 141.2 (C-7a'); 149.9 (4a-C=N); 157.6 (2-C=O); 160.3 (7-C=O); 166.8 (2'-C=O). Найдено, m/z : 483.2162 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 483.2173.

(Z)-6-(1-Бутил-7-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]гиазоло[3,2-*b*] [1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (3c). Выход 280 мг (60%), ярко-оранжевое твердое вещество, т. пл. 219–222°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3229 (NH), 2964, 2931, 2870 (Alk C–H), 1692, 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 0.97 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.16 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.25–1.37 (2H, м, CH_2); 1.51–1.61 (2H, м, CH_2); 2.50 (3H, с, $7'\text{-CH}_3$); 3.10–3.21 (3H, м, NCH_2); 3.33–3.40 (1H, м, NCH_2); 3.94 (2H, т, $J = 7.3$, $1'\text{-NCH}_2$); 4.94 (1H, д, $J = 6.0$, 9a-CH); 4.98 (1H, д, $J = 5.9$, 3a-CH); 6.93 (1H, с, NH); 7.01 (1H, т, $J = 7.8$, H-5'); 7.21 (1H, д, $J = 7.6$, H-6'); 8.82 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7, 13.4, 13.5 (3CH_3); 18.4, 19.4 ($7'\text{-CH}_3$, CH_2); 31.3 (CH_2); 34.4, 35.1 (2NCH_2); 41.4 ($1'\text{-NCH}_2$); 63.1, 64.3 (C-3a,9a); 119.5 (C-7'); 120.3 (C-3a'); 122.2 (C-5'); 124.3 (C-3'); 125.6 (C-4'); 129.6 (C-6); 135.7 (C-6'); 140.9 (C-7a'); 150.0 (4a-C=N); 157.7 (2-C=O); 160.2 (7-C=O); 167.8 (2'-C=O). Найдено, m/z : 469.2010 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 469.2016.

(Z)-6-(7-Метил-2-оксо-1-пентилиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]гиазоло[3,2-*b*] [1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (3d). Выход 207 мг (43%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 206–208°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3398, 3234 (NH), 2974, 2933, 2873 (Alk C–H), 1698, 1678, 1641 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.85 (3H, т, $J = 6.6$, CH_3); 0.96 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.26–1.31 (4H, м, 2CH_2); 1.54–1.60 (2H, м, CH_2); 2.50 (3H, с, $7'\text{-CH}_3$); 3.06–3.18 (3H, м, NCH_2); 3.33–3.40 (1H, м, NCH_2); 3.93 (2H, т, $J = 7.3$, $1'\text{-NCH}_2$); 4.92–4.99 (2H, м, 3a,9a-CH); 6.97–7.04 (2H, м, NH, H-5'); 7.21 (1H, д, $J = 7.6$, H-6'); 8.81 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7, 13.4, 13.8 (3CH_3); 18.4 ($7'\text{-CH}_3$); 21.7, 28.3, 28.9 (3CH_2); 34.4, 35.1 (2NCH_2); 41.6 ($1'\text{-NCH}_2$); 63.0, 64.3 (C-3a,9a); 119.6 (C-7'); 120.3 (C-3a'); 122.3 (C-5'); 124.3 (C-3'); 125.7 (C-4'); 129.7 (C-6); 135.7 (C-6'); 141.0 (C-7a'); 150.1 (4a-C=N); 157.7 (2-C=O); 160.3 (7-C=O); 167.8 (2'-C=O). Найдено, m/z : 483.2170 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 483.2173.

(Z)-6-(1-Бутил-2-оксо-5-хлориндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]гиазоло[3,2-*b*] [1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (3e). Выход 312 мг (64%), светло-оранжевое твердое вещество, т. пл. 236–237°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3224 (NH), 2964, 2933,

2895, 2874 (Alk C–H), 1703, 1644 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 0.97 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.21–1.31 (2H, м, CH_2); 1.53–1.60 (2H, м, CH_2); 3.09–3.18 (3H, м, NCH_2); 3.27–3.37 (1H, м, NCH_2); 3.77 (2H, т, $J = 7.0$, $1'\text{-NCH}_2$); 4.93 (1H, д, $J = 6.1$, 9a-CH); 4.99 (1H, д, $J = 5.7$, 3a-CH); 6.99 (1H, с, NH); 7.22 (1H, д, $J = 8.5$, H-7'); 7.51 (1H, д, $J = 8.6$, H-6'); 8.87 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.2, 13.9, 14.0 (3CH_3); 19.2, 29.5 (2CH_2); 35.0, 35.6 (2NCH_2); 40.2 ($1'\text{-NCH}_2$); 63.7, 64.6 (C-3a,9a); 111.3 (C-7'); 121.2 (C-3a'); 123.9 (C-3'); 126.8, 127.4, 131.4, 132.5 (C-4',5',6,6'); 142.6 (C-7a'); 149.8 (4a-C=N); 158.2 (2-C=O); 161.2 (7-C=O); 167.2 (2'-C=O). Найдено, m/z : 489.1479 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 489.1470.

(Z)-6-(2-Оксо-1-пентил-5-хлориндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-3,3a,9,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]гиазоло[3,2-*b*] [1,2,4]триазин-2,7(1H,6H)-дион (3f). Выход 306 мг (61%), светло-оранжевое твердое вещество, т. пл. 233–236°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435, 3223 (NH), 2975, 2934, 2873 (Alk C–H), 1697, 1642 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.84 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 0.98 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.16 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3); 1.26–1.33 (4H, м, 2CH_2); 1.55–1.64 (2H, м, CH_2); 3.10–3.19 (3H, м, NCH_2); 3.31–3.41 (1H, м, NCH_2); 3.77 (2H, т, $J = 7.0$, $1'\text{-NCH}_2$); 4.95 (1H, д, $J = 6.0$, 9a-CH); 5.01 (1H, д, $J = 5.9$, 3a-CH); 7.00 (1H, с, NH); 7.21 (1H, д, $J = 8.6$, H-7'); 7.50 (1H, д, $J = 8.5$, H-6'); 8.87 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7, 13.5, 13.8 (3CH_3); 21.8, 26.6, 28.4 (3CH_2); 34.5, 35.1 (2NCH_2); 39.9 ($1'\text{-NCH}_2$); 63.3, 64.2 (C-3a,9a); 110.7 (C-7'); 120.7 (C-3a'); 123.7 (C-3'); 126.4, 126.9; 131.0, 132.0 (C-4',5',6,6'); 142.1 (C-7a'); 149.8 (4a-C=N); 157.8 (2-C=O); 160.4 (7-C=O); 166.70 (2'-C=O). Найдено, m/z : 503.1620 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, m/z : 503.1627.

Синтез оксоиндолиниленпроизводных имидазо[4,5-*e*]гиазоло[2,3-*c*] [1,2,4]триазинов 4a–f (общая методика) проводят по описанной методике.^{6b} К кипящей суспензии 0.350 г (1 ммоль) гидробромида имидазотриазина **2** и 1 ммоль изатина **1d–i** в 7.5 мл MeOH по каплям добавляют 0.160 мл (1.6 ммоль) 40% водного раствора KOH. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 45 мин, охлаждают и фильтруют. Осадки на фильтре промывают MeOH и сушат при 50°C.

(Z)-7-(1-Бутил-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-1,3a,4,9a-тетрагидроимидазо[4,5-*e*]гиазоло[2,3-*c*] [1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (4a). Выход 351 мг (75%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 251–254°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3299, 3257 (NH), 2967, 2934, 2871 (Alk C–H), 1719, 1682 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 1.04 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 1.12 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 1.24–1.31 (2H, м, CH_2); 1.53–1.61 (2H, м, CH_2); 2.33 (3H, с, $5'\text{-CH}_3$); 3.04–3.11 (1H, м, NCH_2); 3.24–3.32 (2H, м, NCH_2); 3.46–3.53 (1H, м, NCH_2); 3.76 (2H, т, $J = 6.9$, $1'\text{-NCH}_2$); 4.90 (1H, д, $J = 5.6$, 3a-CH); 5.75 (1H, д, $J = 5.7$, 9a-CH); 7.05 (1H, д, $J = 8.0$, H-7'); 7.23 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 8.01 (1H, с, NH); 8.62 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 12.8, 13.2, 13.6 (3CH_3); 19.6, 21.1 ($5'\text{-CH}_3$, CH_2); 29.2 (CH_2); 35.0, 38.1 (2NCH_2); 39.4 ($1'\text{-NCH}_2$); 61.8, 63.7 (C-3a,9a);

108.8 (C-7); 119.7 (C-3a'); 122.4 (C-3'); 127.7 (C-4'); 130.9, 131.3, 132.5 (C-5',6',7'); 136.7 (5a-C=N); 140.7 (C-7a'); 158.1 (2-C=O); 164.0 (8-C=O); 167.0 (2'-C=O). Найдено, m/z : 469.2005 [M+H]⁺. C₂₃H₂₉N₆O₃S. Вычислено, m/z : 469.2016.

(Z)-7-(5-Метил-2-оксо-1-пентилиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]гиазоло-[2,3-с][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (4b). Выход 115 мг (24%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 238–241°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3283 (NH), 2961, 2930, 2868 (Alk C–H), 1719, 1683 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, J = 6.8, CH₃); 1.04 (3H, т, J = 7.1, CH₃); 1.12 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 1.23–1.31 (4H, м, 2CH₂); 1.58–1.62 (2H, м, CH₂); 2.33 (3H, с, 5'-CH₃); 3.06–3.11 (1H, м, NCH₂); 3.24–3.29 (2H, м, NCH₂); 3.46–3.51 (1H, м, NCH₂); 3.76 (2H, т, J = 7.0, 1'-NCH₂); 4.90 (1H, д, J = 6.0, 3a-CH); 5.75 (1H, д, J = 5.8, 9a-CH); 7.05 (1H, д, J = 8.0, H-7'); 7.23 (1H, д, J = 8.0, H-6'); 8.01 (1H, с, NH); 8.62 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7, 13.1, 13.8 (3CH₃); 21.0, 21.7 (5'-CH₃, CH₂); 26.7, 28.3 (2CH₂); 34.9, 38.0 (2NCH₂); 39.5 (1'-NCH₂); 61.7, 63.6 (C-3a,9a); 108.7 (C-7'); 119.6 (C-3a'); 122.3 (C-3'); 127.6 (C-4'); 130.8, 131.2, 132.5 (C-5',6',7'); 136.6 (5a-C=N); 140.6 (C-7a'); 158.0 (2-C=O); 163.9 (8-C=O); 166.9 (2'-C=O). Найдено, m/z : 483.2171 [M+H]⁺. C₂₄H₃₁N₆O₃S. Вычислено, m/z : 483.2173.

(Z)-7-(1-Бутил-7-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]гиазоло-[2,3-с][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (4c). Выход 197 мг (42%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 233–237°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3293 (NH), 2968, 2933, 2872 (Alk C–H), 1719, 1679 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, J = 7.1, CH₃); 1.07 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 1.14 (3H, т, J = 6.7, CH₃); 1.31–1.38 (2H, м, CH₂); 1.59–1.63 (2H, м, CH₂); 2.52 (3H, с, 7'-CH₃); 3.13–3.15 (1H, м, NCH₂); 3.25–3.36 (2H, м, NCH₂); 3.49–3.56 (1H, м, NCH₂); 3.99 (2H, т, J = 6.9, 1'-NCH₂); 4.92 (1H, д, J = 5.0, 3a-CH); 5.74 (1H, д, J = 5.6, 9a-CH); 7.01 (1H, т, J = 7.6, H-5'); 7.17 (1H, д, J = 7.4, H-6'); 7.84 (1H, с, NH); 8.77 (1H, д, J = 7.6, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7, 13.0, 13.5 (3CH₃); 18.5, 19.4 (7'-CH₃, CH₂); 31.4 (CH₂); 34.9, 38.0 (2NCH₂); 41.4 (1'-NCH₂); 61.7, 63.5 (C-3a,9a); 119.4 (C-7'); 120.6, 121.9 (C-3',3a'); 122.1 (C-5'); 125.2 (C-4'); 132.8 (C-7); 134.8 (C-6'); 136.6 (5a-C=N); 140.45 (C-7a'); 158.0 (2-C=O); 163.9 (8-C=O); 167.9 (2'-C=O). Найдено, m/z : 469.2004 [M+H]⁺. C₂₃H₂₉N₆O₃S. Вычислено, m/z : 469.2016.

(Z)-7-(7-Метил-2-оксо-1-пентилиндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]гиазоло-[2,3-с][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (4d). Выход 154 мг (32%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 234–236°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3266 (NH), 2962, 2931, 2870 (Alk C–H), 1718, 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.86 (3H, т, J = 6.7, CH₃); 1.04 (3H, т, J = 7.2, CH₃); 1.12 (3H, т, J = 6.9, CH₃); 1.30–1.31 (4H, м, 2CH₂); 1.57–1.61 (2H, м, CH₂); 2.52 (3H, с, 7'-CH₃); 3.04–3.13 (1H, м, NCH₂); 3.24–3.28 (2H, м, NCH₂); 3.46–3.53 (1H, м, NCH₂); 3.97 (2H, т, J = 7.5, 1'-NCH₂); 4.89 (1H, д, J = 4.9, 3a-CH); 5.74 (1H, д, J = 5.8, 9a-CH); 7.03 (1H, т, J = 7.8, H-5'); 7.19 (1H, д, J = 7.5, H-6'); 8.01 (1H, с, NH); 8.78 (1H, д, J = 7.8, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 13.3, 13.6, 14.3 (3CH₃); 19.0, 22.2 (7'-CH₃, CH₂); 28.8,

29.5 (2CH₂); 35.4, 38.5 (2NCH₂); 42.1 (1'-NCH₂); 62.2, 64.0 (C-3a,9a); 119.9 (C-7'); 121.1, 122.4, 122.6 (C-3',3a',5'); 125.8 (C-4'); 133.3 (C-7); 135.3 (C-6'); 137.1 (5a-C=N); 140.8 (C-7a'); 158.5 (2-C=O); 164.4 (8-C=O); 168.3 (2'-C=O). Найдено, m/z : 483.2180 [M+H]⁺. C₂₄H₃₁N₆O₃S. Вычислено, m/z : 483.2173.

(Z)-7-(1-Бутил-2-оксо-5-хлориндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]гиазоло-[2,3-с][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (4e). Выход 297 мг (61%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 235–239°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434, 3305, 3261 (NH), 2966, 2934, 2873 (Alk C–H), 1717, 1686 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 (3H, т, J = 7.3, CH₃); 1.04 (3H, т, J = 7.2, CH₃); 1.13 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 1.21–1.33 (2H, м, CH₂); 1.55–1.62 (2H, м, CH₂); 3.01–3.13 (1H, м, NCH₂); 3.24–3.30 (2H, м, NCH₂); 3.37–3.54 (1H, м, NCH₂); 3.79 (2H, т, J = 7.1, 1'-NCH₂); 4.91 (1H, д, J = 5.8, 3a-CH); 5.76 (1H, д, J = 5.9, 9a-CH); 7.21 (1H, д, J = 8.5, H-7'); 7.46 (1H, д, J = 8.6, H-6'); 8.10 (1H, с, NH); 8.80 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 13.2, 13.5, 14.0 (3CH₃); 19.9, 29.6 (2CH₂); 35.5, 38.5 (2NCH₂); 40.2 (1'-NCH₂); 62.1, 64.1 (C-3a,9a); 111.0 (C-7'); 121.1, 121.3, 122.6, 126.9, 130.5, 135.6 (C-3',3a',4',5',6',7'); 136.7 (5a-C=N); 141.8 (C-7a'); 158.5 (2-C=O); 164.4 (8-C=O); 167.2 (2'-C=O). Найдено, m/z : 489.1454 [M+H]⁺. C₂₂H₂₆ClN₆O₃S. Вычислено, m/z : 489.1470.

(Z)-7-(2-Оксо-1-пентил-5-хлориндолин-3-илиден)-1,3-диэтил-1,3а,4,9а-тетрагидроимидазо[4,5-е]гиазоло-[2,3-с][1,2,4]триазин-2,8(3H,7H)-дион (4f). Выход 256 мг (51%), оранжевое твердое вещество, т. пл. 228–232°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 3273 (NH), 2957, 2932 (Alk C–H), 1718, 1686 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.83 (3H, т, J = 6.9, CH₃); 1.03 (3H, т, J = 7.1, CH₃); 1.13 (3H, т, J = 7.0, CH₃); 1.22–1.30 (4H, м, 2CH₂); 1.57–1.64 (2H, м, CH₂); 3.01–3.13 (1H, м, NCH₂); 3.21–3.32 (2H, м, NCH₂); 3.47–3.54 (1H, м, NCH₂); 3.77 (2H, т, J = 7.0, 1'-NCH₂); 4.91 (1H, д, J = 5.8, 3a-CH); 5.76 (1H, д, J = 5.8, 9a-CH); 7.19 (1H, д, J = 8.5, H-7'); 7.45 (1H, д, J = 8.5, H-6'); 8.11 (1H, с, NH); 8.79 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 12.7, 13.1, 13.8 (3CH₃); 21.7, 26.7, 28.3 (3CH₂); 34.9, 38.1 (2NCH₂); 39.8 (1'-NCH₂); 61.7, 63.7 (C-3a,9a); 110.4 (C-7'); 120.6, 120.8, 126.1, 126.4, 130.0, 135.1 (C-3',3a',4',5',6',7'), 136.2 (5a-C=N); 141.3 (C-7a'); 158.0 (2-C=O); 163.9 (7-C=O); 166.7 (2'-C=O). Найдено, m/z : 503.1624 [M+H]⁺. C₂₃H₂₈ClN₆O₃S. Вычислено, m/z : 503.1627.

Файл сопроводительных материалов, содержащий описание *in vitro* исследований синтезированных соединений в отношении 60 линий раковых клеток, диаграммы процентного роста клеток, обработанных соединениями **3a–f**, **4a–f**, таксоллом, доксорубицином, даунорубицином, камптотецином, и спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **1a–i**, **3a–f** и **4a–f**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00765).

Регистрация масс-спектров высокого разрешения выполнена в отделе структурных исследований Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

Список литературы

1. (a) Chugunova, E. A.; Gazizov, A. S.; Burirov, A. R.; Yusupova, L. M.; Pudovik, M. A.; Sinyashin, O. G. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, 68, 887. (b) Makhova, N. N.; Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Dalinger, I. L.; Konstantinova, L. S.; Kuznetsov, V. V.; Kravchenko, A. N.; Krayushkin, M. M.; Rakitin, O. A.; Starosotnikov, A. M.; Fershtat, L. L.; Shevelev, S. A.; Shirinian, V. Z.; Yarovenko, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **2020**, 89, 55. (c) Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *ChemPlusChem* **2020**, 85, 13. (d) Chauhan, D. S.; Quraishi, M. A.; Wan Nik, W. B.; Srivastava, V. *J. Mol. Liq.* **2021**, 321, 114747. (e) Aggarwal, R.; Hooda, M.; Kumar, P.; Sumran, G. *Top. Curr. Chem.* **2022**, 380, 10. (f) Rakitin, O. A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*; Elsevier Ltd., 2022, p. 371. (g) Belen'kii, L. I.; Gazieva, G. A.; Evdokimenkova, Y. B.; Soboleva, N. O. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2022**, 136, 225. (h) Makhova, N. N.; Fershtat, L. L. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*; Elsevier Ltd., 2022, p. 190.
2. Su, C.; Yan, Y.; Guo, X.; Luo, J.; Liu, C.; Zhang, Z.; Xiang, W.-S.; Huang, S.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 477.
3. Rusinov, V. L.; Ulomskii, E. N.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, 57, 985.
4. Roy, S.; Yadaw, A.; Roy, S.; Sirasani, G.; Gangu, A.; Brown, J. D.; Armstrong, J. D.; Stringham, R. W.; Gupton, B. F.; Senanayake, C. H.; Snead, D. R. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, 26, 82.
5. Sahoo, C. R.; Paidesetty, S. K.; Padhy, R. N. *Drug Dev. Res.* **2019**, 80, 878.
6. (a) Gazieva, G. A.; Shishkova, E. A.; Kulikova, L. B.; Kolotyrykina, N. G.; Sigay, N. V.; Kravchenko, A. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 921. (b) Gazieva, G. A.; Izmet'ev, A. N.; Nelyubina, Y. V.; Kolotyrykina, N. G.; Zanin, I. E.; Kravchenko, A. N. *RSC Adv.* **2015**, 5, 43990. (c) Izmet'ev, A. N.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 678.
7. (a) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kulikov, A. S.; Anikina, L. V.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 753. (b) Gazieva, G. A.; Izmet'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Meshchaneva, M. E.; Khakimov, D. V.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N. *Mol. Diversity* **2018**, 22, 585. (c) Izmet'ev, A. N.; Anikina, L. V.; Zanin, I. E.; Kolotyrykina, N. G.; Izmalkova, E. S.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *New J. Chem.* **2022**, 46, 11632.
8. (a) Sandmeyer, T. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 234. (b) Read, R. R. *Org. Synth. Coll.* **1941**, 1, 321.
9. (a) Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; McBrayer, D.; Kornienko, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 1558. (b) George, G.; Auti, P. S.; Paul, A. T. *New J. Chem.* **2021**, 45, 1381.
10. Ristovska, N.; Anastasova, F.; Stefova, M. *Molbank* **2013**, 2013, M798.
11. Gassman, P. G.; Cue, B. W., Jr.; Luh, T.-Y. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1344.
12. Gui, Q.; Dai, F.; Liu, J.; Chen, P.; Yang, Z.; Chen, X.; Tan, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3349.
13. Liu, T.; Yang, H.; Jiang, Y.; Fu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1169.
14. Gao, W.; Lan, S.; Bairenqing, Z.; Li, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 2106.
15. Zhang, H. *J. Chem. Res.* **2014**, 38, 705.