

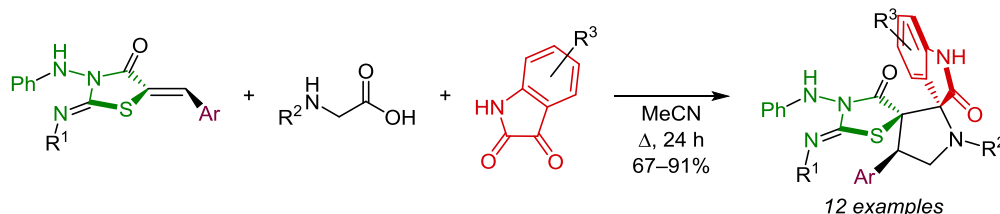
5-Арилметилен-2-иминотиазолидин-4-оны в синтезе новых диспиросочлененных оксиндолпирролидиниминотиазолидинонов

Алексей Н. Измestьев¹, Андрей А. Стрельцов^{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 Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия

Поступило 6.02.2023
Принято после доработки 15.03.2023



Реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 5-арилметилен-2-иминотиазолидин-4-онов и азометинилидов, генерированных из *N*-алкиламинокислот и производных изатина, синтезирована новая серия диспиро(индолинонпирролидиниминотиазолидинонов). Ряд иминотиазолидинонов и диспиросоединений протестирован в качестве антипролиферативных агентов. Семь соединений в микромолярных концентрациях показали умеренную антипролиферативную активность в отношении линий раковых клеток.

Ключевые слова: азометинилиды, изатины, иминотиазолидиноны, спирооксиндол, антипролиферативная активность, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Синтез и исследование биологической активности производных тиазолидин-4-она привлекают большое внимание специалистов в области гетероциклической и медицинской химии.¹ Тиазолидин-4-оны проявляют противораковую,² антимикробную,³ фунгицидную⁴ и противовоспалительную активность.⁵ Оксиндолиден- и арилметиленпроизводные тиазолидин-4-она находят широкое применение в качестве исходных соединений для синтеза спиропроизводных.⁶ Спиросочлененные индолинонпирролидин(ти)оксотиазолидиноны оказывают антидиабетическое⁷ и противораковое действие (рис. 1).⁸ Такие соединения предложены в качестве ингибиторов α -амилазы^{7b} и белок-белкового взаимодействия p53-MDM2.⁸

Ранее мы синтезировали диспироиндолинонпирролидинтиазолидиндионы, которые проявили слабую антипролиферативную активность в отношении линий клеток лейкемии (CCRF-CEM) и рака почек (CAKI-1).^{6a} Поскольку природа экзо- и эндоциклических гетероатомов в пятичленном гетероциклическом цикле может влиять на биологическую активность, в продолжение наших исследований методов синтеза и биологической активности спиросоединений на основе тиазолидинона^{6a,b,9} в настоящей работе реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к арилмети-

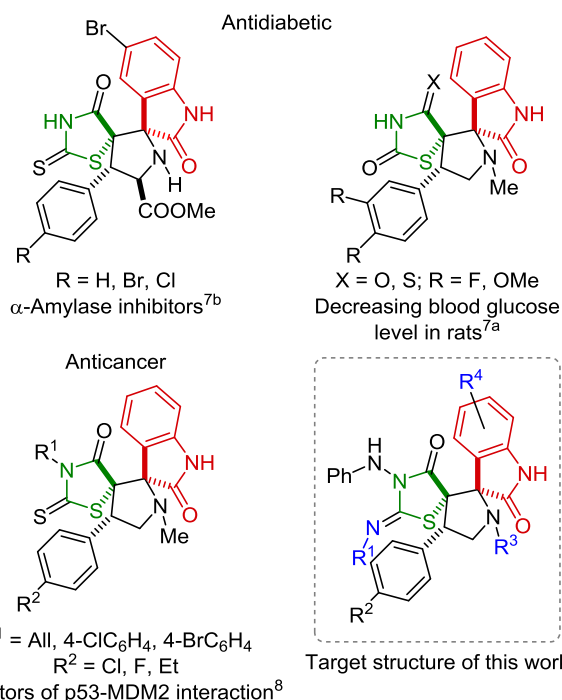
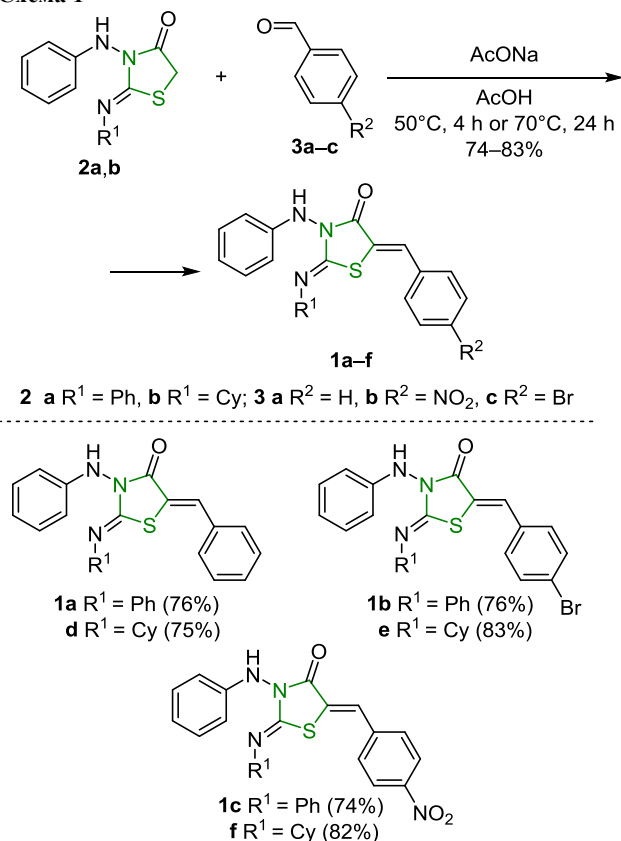


Рисунок 1. Биологически активные индолинонпирролидин(ти)оксотиазолидиноны и целевые соединения.

денпроизводным 3-амино-2-иминотиазолидин-4-она синтезированы спиросочлененные индолинонпирролидиниминотиазолидиноны нового типа с модифицированными тиазолидиновым, пирролидиновым и оксиндольным фрагментами (рис. 1) и исследована их антипролиферативная активность.

Исходные арилметиленпроизводные **1a–f** получали при нагревании в уксусной кислоте *Z*-иминотиазолидинонов **2a,b**^{6b} с ароматическими альдегидами **3a–c** в присутствии эквивалентного количества AcONa аналогично ранее описанной методике¹⁰ (схема 1).

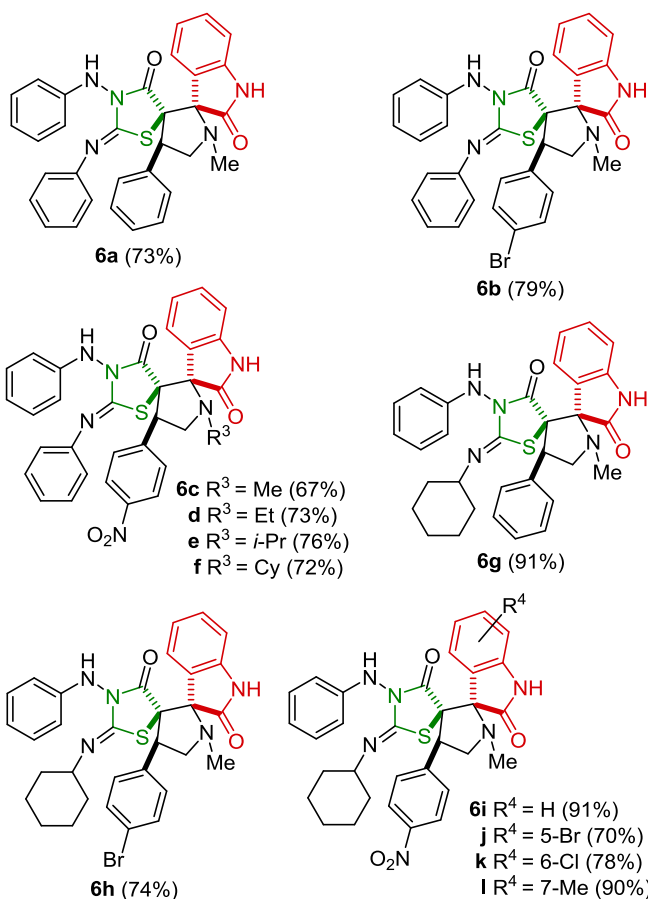
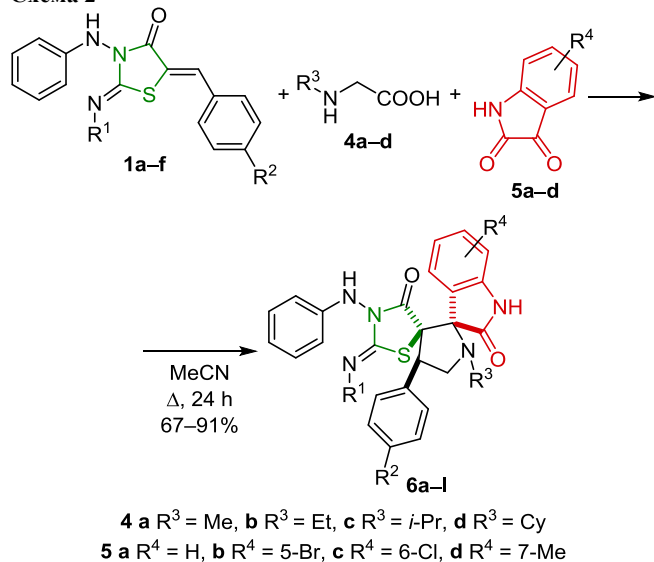
Схема 1



Конденсация протекала диастереоселективно с получением изомеров соединений **1a–f** с *Z*-конфигурацией образующейся двойной связи, что подтверждено сдвигом сигнала метинового протона при связи C=CH в спектрах ЯМР ¹H в слабое поле (7.72–7.96 м. д.) из-за дезэкранирующего влияния карбонильной группы C(4)=O тиазолидинового цикла.^{6a,10,11}

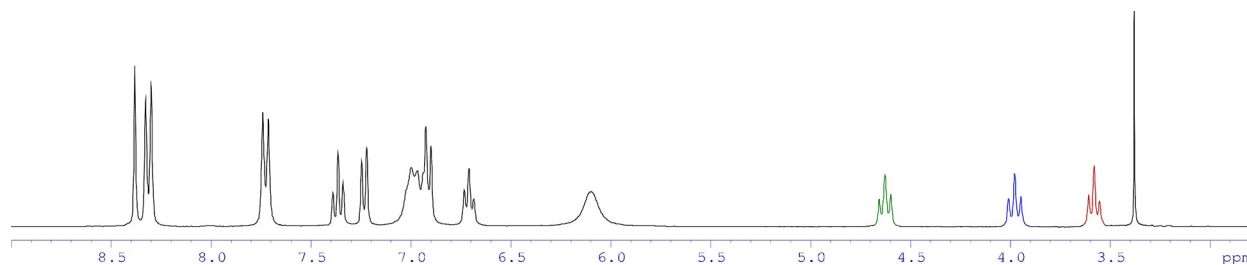
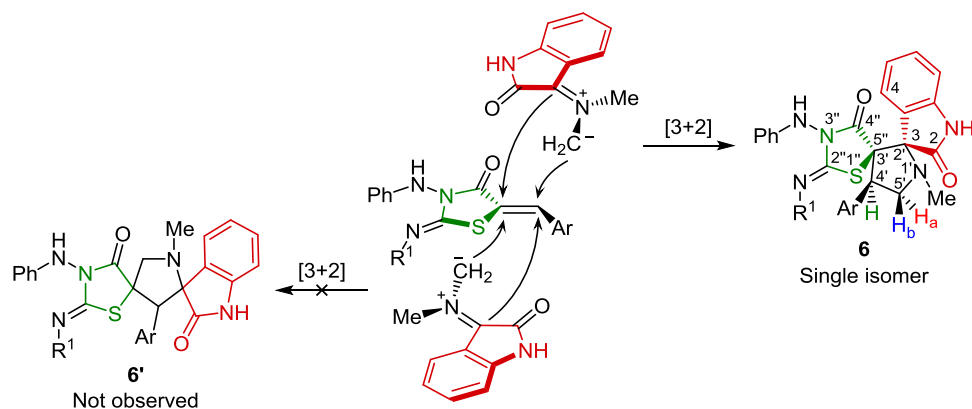
Далее мы изучили реакцию циклоприсоединения диполярофилов **1a–f** с азометинилами, полученными *in situ* из *N*-алкиламинокислот **4a–d** и изатиннов **5a–d** при кипячении в MeCN. В реакцию успешно вступали *N*-метил-, *N*-этил-, *N*-изопропил- и *N*-циклогексилпроизводные глицина **4a–d**, а также незамещенный и замещенные по положениям 5, 6 или 7 изатинны **5a–d**. Реакция завершалась в течение 1 сут при использовании полуторакратного избытка аминокислоты и изатина. Диспиросоединения **6a–l** получены в виде одного диастереомера с хорошими выходами (схема 2).

Схема 2



Такие реакции протекают регио- и диастереоселективно с образованием одного диастереомера с относительной конфигурацией стереоцентров 3*R**,3'*R**,4'*R**. Указанная селективность обусловлена протеканием реакции через *экзо*-переходное состояние (относительно *цис*-ориентированного фрагмента S–C=C–Ar) с *транс*-ориентацией карбонильных групп в реагентах и *Z*-конфигурацией двойной связи диполярофила (схема 3).^{6–9}

Схема 3

Рисунок 2. Фрагмент спектра ЯМР ^1H соединения **6i** в диапазоне 2.8–9.0 м. д. в ДМСО- d_6 .

Структуры соединений **6a–I** подтверждены данными спектров ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C и масс-спектров высокого разрешения. Строение соединения **6i** дополнительно исследовано методами гомоядерной двумерной спектроскопии ЯМР NOESY и COSY. В спектрах ЯМР ^1H соединений **6a–I** наблюдаются сигналы протонов пирролидинового цикла: два триплета при 3.48–3.73 и 3.83–4.11 м. д., отнесенные к протонам H_a и H_b метиленовой группы $5'\text{-CH}_2$, и один триплет при 4.44–4.67 м. д., соответствующий протону $4'\text{-CH}$ (рис. 2). Такая картина позволяет исключить образование другого возможного региоизомера **6'** (схема 3), для которого сигнал протона $4'\text{-CH}$ в спектрах ЯМР ^1H должен быть синглетом.

В спектре NOESY соединения **6i** присутствуют кросс-пики сигналов протонов в *орто*-положении 4-нитрофенильного заместителя (7.73 м. д.) с одним из метиленовых протонов 5-CH_2 (4.10 м. д.) и протоном группы $4'\text{-CH}$ (4.62 м. д.). В то же время в спектре отсутствуют кросс-пики между протонами 4-нитрофенильного заместителя и ароматическим протоном Н-4 спирооксиндола, что свидетельствует в пользу *транс*-расположения этих фрагментов в молекуле. Как уже отмечалось выше, в предшествующих работах^{6–9} были получены диспиропродукты исключительно с указанными относительными конфигурациями стереоцентров $3R^*, 3'R^*, 4'R^*$, что в каждом случае было однозначно подтверждено методом РСА.

Ряд синтезированных соединений **1a–f** и **6a–c, f, g, j** в концентрации 10 μM исследованы *in vitro* в отношении 60 линий клеток девяти неопластических заболеваний (лейкемия, меланома, рак легких, толстого кишечника, ЦНС, яичников, почек, предстательной железы и молочной железы) в Национальном институте рака США с использованием теста с сульфородаминем В

(табл. 1). Диапазон роста показывает самый низкий и самый высокий проценты роста, обнаруженные среди всех протестированных клеточных линий.

Среди арилметиленпроизводных фенилимино-тиазолидиноны **1a–c** проявили более высокую активность по сравнению с соответствующими циклогексил-иминотиазолидинонами **1d–f**. Содержащее три фенильных группы соединение **1a** наиболее эффективно подавляет рост линий клеток лейкемии (диапазон роста $-37.41 \div 6.81\%$), меланомы ($-95.67 \div 10.45\%$) и рака

Таблица 1. Антипролиферативная активность соединений **1a–f** и **6a–c, f, g, j** в концентрации 10 μM

Соединение	Средний рост, %	Диапазон роста, %	Наиболее чувствительная линия клеток	Позитивный антипролиферативный эффект*
1a	-1.63	-95.67÷39.38	SK-MEL-5 (меланома)	59/59
1b	71.61	38.51÷122.95	MOLT-4 (лейкемия)	5/59
1c	60.36	0.29÷108.11	SR (лейкемия)	19/58
1d	81.91	47.12÷121.24	UO-31 (рак почек)	1/58
1e	88.45	50.57÷134.23	HCT-15 (рак толстого кишечника)	0/60
1f	63.38	13.35÷110.19	MOLT-4 (лейкемия)	14/58
6a	60.24	11.57÷94.23	HOP-92 (рак легких)	13/60
6b	43.98	11.06÷86.42	HL-60(TB) (лейкемия)	40/59
6c	56.76	14.44÷99.80	MOLT-4 (лейкемия)	20/59
6f	73.18	42.02÷112.27	MOLT-4 (лейкемия)	6/59
6g	44.70	15.18÷99.27	MOLT-4 (лейкемия)	38/59
6j	58.79	19.89÷90.98	MDA-MB-468 (рак молочной железы)	17/59

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

Таблица 2. Антипролиферативная активность соединений **1a,c,f** и **6b,c,g,j** в концентрации 10 μM в отношении лейкемии, меланомы, рака ЦНС, почек и молочной железы, выраженная как рост раковых клеток (%)

Тип рака	Линия клеток	Соединение						
		1a	1c	1f	6b	6c	6g	6j
Лейкемия	CCRF-CEM	6.81	24.00	32.33	44.90	62.54	52.58	66.24
	HL-60(TB)	-7.82	25.81	20.08	11.06	37.31	22.41	53.18
	K-562	4.55	17.79	27.82	23.88	35.95	32.44	43.42
	MOLT-4	-1.89	3.98	13.35	14.94	14.44	15.18	20.90
	RPMI-8226	-37.41	42.70	39.42	35.73	41.09	39.58	41.94
	SR	-20.13	0.29	20.20	38.90	44.21	39.67	43.55
Рак ЦНС	SF-295	16.18	87.11	81.31	18.21	30.36	20.91	30.33
	MALME-3M	-14.58	90.33	86.79	48.67	71.39	56.63	70.99
Меланома	M14	-59.27	80.08	77.90	40.25	54.04	47.13	59.00
	MDA-MB-435	-25.43	71.06	50.95	55.02	81.09	50.85	76.05
	SK-MEL-28	8.52	82.95	76.78	48.77	69.12	50.43	72.33
	SK-MEL-5	-95.67	92.00	85.18	38.84	47.78	45.18	70.73
	UACC-257	10.45	89.66	71.36	55.94	58.90	62.21	79.35
	786-0	-31.39	66.44	75.41	41.87	60.59	42.38	52.02
Рак почек	ACHN	10.00	53.04	61.27	32.51	51.84	30.51	54.82
	CAKI-1	17.13	38.63	58.03	30.85	43.45	25.23	43.39
	SN12C	-58.30	29.52	35.17	47.40	62.70	41.75	57.08
	TK-10	31.39	89.13	96.95	68.20	78.09	66.60	78.58
	UO-31	14.75	37.14	44.19	27.21	38.01	17.01	35.89
Рак молочной железы	T-47D	5.78	56.21	55.17	17.91	34.88	17.71	40.35
	MDA-MB-468	1.39	87.82	75.05	31.27	33.50	22.36	19.89

почек (-58.30÷31.39%, табл. 2). 4-Нитробензилиден-производные **1c,f** в большей степени ингибируют рост линий клеток лейкемии (0.29–42.70 и 13.35–39.42% соответственно). Если исключить из рассмотрения самое активное соединение **1a**, спиросоединения **6b,c,g,j** с метильным заместителем в пирролидиновом цикле показали более заметную активность в отношении раковых клеток, чем арилметиленпроизводные **1** (табл. 1, 2). Наиболее чувствительными к действию спиросоединений **6a–c,g,j** оказались линии клеток MOLT-4 (лейкемия), HOP-92 (рак легких), SF-295 (рак ЦНС), UO-31 (рак почек), T-47D и MDA-MB-468 (рак молочной железы). Соединение **6f** с циклогексильным заместителем в пирролидиновом цикле проявило слабую активность в отношении 6 линий клеток (диапазон процента роста 42.02–47.71).

Наиболее активное по результатам испытаний в концентрации 10 μM соединение **1a** было выбрано для дальнейших исследований в пяти концентрациях. Значения полумаксимального ингибирования для всех 59 протестированных линий клеток укладываются в интервал 3.60–36.5 μM .

Таким образом, реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 5-арилметилен-2-иминотиазолидин-4-онов и азометинилидов, генерированных из *N*-алкил-

аминокислот и производных изатина, синтезирована новая серия диспиро(индолинонпирролидинимино-тиазолидинонов) с разными заместителями в тиазолидиноновом, пирролидиноновом и индолиноновом фрагментах. Ряд соединений проявил заметную антипролиферативную активность в отношении клеточных линий лейкемии, рака ЦНС, меланомы, рака почек и рака молочной железы.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker ALPHA в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AM 300 (300 и 75 МГц соответственно) и Bruker AV 600 (600 и 150 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 . Внутренний стандарт – остаточные сигналы дейтерорастворителя (ДМСО- d_6 , δ_{H} 2.50 м. д., δ_{C} 39.5 м. д.). Гомоядерные двумерные спектры ЯМР NOESY и COSY записаны на спектрометре Bruker AV 600 в CDCl_3 . Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C сделаны на основе спектров исходных соединений и аналогов.^{6–8,9a,10a} Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF II (ионизация электрораспылением) с регистрацией положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканиро-

вания m/z от 50 до 3000 Да, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использован шприцевой ввод вещества для растворов образцов в MeCN или MeOH, скорость потока 3 мл·мин⁻¹; газ-распылитель – N₂ (4 л·мин⁻¹), температура интерфейса 180°C. Температуры плавления определены на микроблоке Voetius.

Синтез 3-арилметилиден-2-иминогиазолидин-4-онов 1a–f (общая методика). Суспензию 1.132 г (4 ммоль) Z-иминогиазолидин-4-она **2a** или 1.156 г (4 ммоль) Z-иминогиазолидин-4-она **2b**, 0.328 г (4 ммоль) безводного AcONa и 4 ммоль соответствующего альдегида **3a–c** в 10 мл ледяной AcOH перемешивают при 70°C в течение 24 ч (в случае соединения **2a**) или при 50°C в течение 4 ч (в случае соединения **2b**). После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают MeOH и высушивают.

(Z,Z)-5-Бензилиден-3-(фениламино)-2-(фенилимино)-гиазолидин-4-он (1a). Выход 1.13 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. 181–183°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3269 (NH), 3058, 3025 (Ar), 1650, 1606, 1593 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 6.77–6.86 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 6.94 (2H, д, $J = 7.8$, H-2,6 Ph); 7.16–7.26 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.37–7.59 (7H, м, H Ph); 7.87 (1H, с, =CH); 8.94 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 112.4 (C-2,6 Ph); 118.6 (C-5); 119.9 (C-4 Ph); 120.6 (C-2,6 Ph); 124.9 (C-4 Ph); 129.0, 129.3, 129.5, 129.9, 130.2, 131.6, 133.1 (=CH, C Ph); 146.0, 147.5, 147.6 (C-1 Ph, C=N); 163.7 (C=O). Найдено, m/z : 372.1160 [M+H]⁺. C₂₂H₁₈N₃OS. Вычислено, m/z : 372.1165.

(Z,Z)-5-(4-Бромбензилиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)гиазолидин-4-он (1b). Выход 1.37 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. 183–184°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3265 (NH), 3031, 2953 (Ar), 1642, 1607, 1590 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 6.78–6.87 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 6.94 (2H, д, $J = 7.7$, H-2,6 Ph); 7.17–7.26 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.40 (2H, т, $J = 7.7$, H-3,5 Ph); 7.53 (2H, д, $J = 8.5$, H-3,5 Ar); 7.71 (2H, д, $J = 8.4$, H-2,6 Ar); 7.86 (1H, с, =CH); 8.98 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 112.0 (C-2,6 Ph); 119.0, 119.6 (C-5, C-4 Ph); 120.2 (C-2,6 Ph); 123.3, 124.5 (C-4 Ar, C-4 Ph); 128.6, 129.1, 129.9, 131.2, 131.8, 131.9 (=CH, C-3,5 2Ph, C-1,2,3,5,6 Ar); 145.6, 146.8, 147.0 (C=N, C-1 2Ph); 163.2 (C=O). Найдено, m/z : 452.0251 [M+H]⁺, 450.0268 [M+H]⁺. C₂₂H₁₇BrN₃OS. Вычислено, m/z : 452.0250, 450.0270.

(Z,Z)-5-(4-Нитробензилиден)-3-(фениламино)-2-(фенилимино)гиазолидин-4-он (1c). Выход 1.23 г (74%), желтый порошок, т. пл. 214–215°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3434, 3283 (NH), 3028, 2928 (Ar), 1639, 1605, 1589 (C=O, C=N), 1516, 1341 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 6.82–6.87 (3H, м, H-2,4,6 Ph); 6.94 (2H, д, $J = 7.7$, H-2,6 Ph); 7.16–7.27 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.40 (2H, т, $J = 7.6$, H-3,5 Ph); 7.80 (2H, д, $J = 8.6$, H-2,6 Ar); 7.96 (1H, с, =CH); 8.28 (2H, д, $J = 8.6$, H-3,5 Ar); 9.06 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 112.0 (C-2,6 Ph); 119.6 (C-4 Ph); 120.1 (C-2,6 Ph); 122.7 (C-5); 123.8 (C-3,5 Ar); 124.6 (C-4 Ph); 128.6, 129.1, 130.4 (=CH, C-3,5 2Ph, C-2,6 Ar); 139.0 (C-1 Ar); 145.4, 146.4, 146.8 (C=N, C-1 2Ph, C-4 Ar); 162.9 (C=O). Найдено, m/z : 417.1006 [M+H]⁺. C₂₂H₁₇N₄O₃S. Вычислено, m/z : 417.1016.

(Z,Z)-5-Бензилиден-3-(фениламино)-2-(циклогексил-имино)гиазолидин-4-он (1d). Выход 1.13 г (75%), белый порошок, т. пл. 190–192°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3461, 3291 (NH), 3102, 3061, 3026 (Ar), 2927, 2853, 2807 (Alk), 1708, 1658, 1605 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.15–1.29 (5H, м) и 1.52–1.65 (5H, м, (CH₂)₅); 3.22–3.26 (1H, м, CH); 6.24 (2H, д, $J = 7.8$, H-2,6 Ph); 6.78 (1H, т, $J = 7.4$, H-4 Ph); 7.17 (2H, т, $J = 7.9$, H-3,5 Ph); 7.45–7.58 (3H, м, H-3–5 Ph); 7.68 (2H, д, $J = 7.3$, H-2,6 Ph); 7.79 (1H, с, =CH); 8.67 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 23.3, 24.6, 32.8, 61.1 ((CH₂)₅CH); 111.9 (C-2,6 Ph); 118.3, 119.2 (C-5, C-4 Ph); 128.4, 128.7, 129.5, 129.5, 129.7, 133.0 (=CH, C-1,2,4,6 Ph, C-3,5 2Ph); 142.0, 145.8 (C=N, C-1 Ph); 163.3 (C=O). Найдено, m/z : 378.1634 [M+H]⁺. C₂₂H₂₄N₃OS. Вычислено, m/z : 378.1635.

(Z,Z)-5-(4-Бромбензилиден)-3-(фениламино)-2-(циклогексилимино)гиазолидин-4-он (1e). Выход 1.52 г (83%), белый порошок, т. пл. 188–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3436, 3288 (NH), 3052, 3019 (Ar), 2928, 2852, 2809 (Alk), 1711, 1660, 1605 (C=O, C=N). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.06–1.37 (5H, м) и 1.47–1.71 (5H, м, (CH₂)₅); 3.21–3.25 (1H, м, CH); 6.64 (2H, д, $J = 8.0$, H-2,6 Ph); 6.79 (1H, т, $J = 7.3$, H-4 Ph); 7.17 (2H, т, $J = 7.7$, H-3,5 CH); 7.61 (2H, д, $J = 8.4$, H-3,5 Ar); 7.72–7.75 (3H, м, =CH, H-2,6 Ar); 8.65 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 23.8, 25.1, 33.3, 61.7 ((CH₂)₅CH); 112.5 (C-2,6 Ph); 119.8 (C-4 Ph); 123.4 (C-4 Ar); 128.9, 128.9, 131.8, 132.2, 132.7 (=CH, C-1,2,3,5,6 Ar, C-3,5 Ph); 142.1, 146.2 (C=N, C-1 Ph); 163.7 (C=O). Найдено, m/z : 458.0712 [M+H]⁺, 456.0729 [M+H]⁺. C₂₂H₂₂BrN₃OS. Вычислено, m/z : 458.0719, 456.0740.

(Z,Z)-5-(4-Нитробензилиден)-3-(фениламино)-2-(циклогексилимино)гиазолидин-4-он (1f). Выход 1.39 г (82%), желтый порошок, т. пл. 164–166°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3435, 3279 (NH), 3030 (Ar), 2930, 2855 (Alk), 1655, 1610 (C=O, C=N), 1516, 1339 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.13–1.36 (5H, м) и 1.52–1.91 (5H, м, (CH₂)₅); 3.23–3.28 (1H, м, CH); 6.66 (2H, д, $J = 7.9$, H-2,6 Ph); 6.80 (1H, т, $J = 7.8$, H-4 Ph); 7.18 (2H, т, $J = 7.8$, H-3,5 Ph); 7.90 (1H, с, =CH); 7.94 (2H, д, $J = 8.9$, H-2,6 Ar); 8.36 (2H, д, $J = 8.7$, H-3,5 Ar); 8.71 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц), δ , м. д.: 23.8, 25.1, 33.3, 61.8 ((CH₂)₅CH); 112.5 (C-2,6 Ph); 119.9 (C-4 Ph); 123.4 (C-5); 124.2 (C-3,5 Ar); 127.6 (=CH); 128.9, 131.0 (C-2,6 Ar, C-3,5 Ph); 139.8, 141.7 (C-1 Ar, C-1 Ph); 146.1, 147.1 (C=N, C-4 Ar); 163.4 (C=O). Найдено, m/z : 423.1483 [M+H]⁺. C₂₂H₂₃N₄O₃S. Вычислено, m/z : 423.1485.

Синтез диспиро(индолинонпирролидинимино)гиазолидинонов ба–l (общая методика). Суспензию 0.5 ммоль дипольярофила **1a–f**, 0.75 ммоль аминоклоты **4a–d** и 0.75 ммоль изатина **5a–d** в 15 мл MeCN кипятят в течение 24 ч, после чего охлаждают и упаривают при пониженном давлении досуха. Остаток растирают с небольшим количеством MeOH до образования осадка, после чего фильтруют. Осадок на фильтре промывают MeOH и высушивают.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-1'-Метил-4'-фенил-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-

3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6a). Выход 199 мг (73%), белый порошок, т. пл. 195–197°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3433, 3238 (NH), 3063, 3020 (Ar), 2946, 2868 (Alk), 1699, 1686, 1643 (C=O, C=N), 1624, 1592 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.09 (3H, с, CH_3); 3.48 (1H, псевдо т, $J = 8.5$) и 3.93 (1H, псевдо т, $J = 9.3$, 5'- CH_2); 4.46 (1H, псевдо т, $J = 8.7$, 4'-CH); 6.12 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.32 (2H, д, $J = 7.7$, Н-2,6 Ph); 6.72–6.74 (1H, м, Н-4 Ph); 6.94–7.00 (5H, м, Н-3–5 Ph, Н-5,7); 7.15 (2H, т, $J = 7.6$, Н-3,5); 7.25 (1H, д, $J = 7.4$, Н-4); 7.32–7.41 (6H, м, Н-6, Н-2–6 Ph); 8.69 (1H, с, NH); 10.88 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 34.3 (CH_3); 52.6 (C-4'); 56.5 (C-5'); 67.5 (C-3'); 79.0 (C-2'); 109.5 (C-7); 111.5 (Н-2,6 Ph); 119.2, 119.8 (C-2,4,6 Ph); 122.2, 123.0, 123.9, 127.0, 127.3, 128.1, 128.3, 128.7, 129.4, 130.0 (C-3a,4,5,6, C-2–6 Ar, C-4 Ph, C-3,5 2Ph); 137.0 (C-1 Ph); 143.3, 145.0, 146.5, 148.9 (C-7a, C=N, C-1 2Ph); 172.3 (4''-C=O); 176.0 (2-C=O). Найдено, m/z : 546.1952 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 546.1958.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-4'-(4-Бромфенил)-1'-метил-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6b). Выход 247 мг (79%), белый порошок, т. пл. 184–186°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3436, 3247 (NH), 3063, 3025 (Ar), 2943, 2872, 2852 (Alk) 1739, 1698, 1686, 1641 (C=O, C=N), 1591 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.11 (3H, с, CH_3); 3.53 (1H, псевдо т, $J = 8.3$) и 3.89 (1H, псевдо т, $J = 9.4$, 5'- CH_2); 4.48 (1H, псевдо т, $J = 8.7$, 4'-CH); 6.17 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.38 (2H, д, $J = 7.8$, Н-2,6 Ph); 6.76 (1H, т, Н-4 Ph); 6.93–7.10 (5H, м, Н-3,5 2Ph, Н-4 Ph); 7.15–7.29 (3H, м, Н-4,5,7); 7.31–7.44 (3H, м, Н-6, Н-3,5 Ar); 8.29 (2H, д, $J = 8.1$, Н-2,6 Ar); 8.70 (1H, с, NH); 10.84 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 34.7 (CH_3); 52.4 (C-4'); 57.1 (C-5'); 67.6 (C-3'); 79.4 (C-2'); 110.0 (C-7); 112.0 (C-2,6 Ph); 119.7, 120.3 (Н-2,4,6 Ph); 121.0, 122.8, 123.3, 124.4, 127.5, 128.8, 129.2, 130.5, 131.4, 132.1 (C-3a,4,5,6, C-2–6 Ar, C-4 Ph, C-3,5 2Ph); 137.0 (C-1 Ar); 143.7, 145.5, 146.9, 149.1 (C-7a, C=N, C-1 2Ph); 172.5 (4''-C=O); 176.5 (2-C=O). Найдено, m/z : 626.1052 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 624.1069 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 626.1043, 624.1063.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6c). Выход 198 мг (67%), белый порошок, т. пл. 181–183°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3467, 3253 (NH), 3067, 3016 (Ar), 2946, 2871, 2856 (Alk), 1696, 1642 (C=O, C=N), 1600 (C=C), 1524, 1348 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.13 (3H, с, CH_3); 3.59 (1H, псевдо т, $J = 8.0$) и 3.96 (1H, псевдо т, $J = 8.0$, 5'- CH_2); 4.67 (1H, псевдо т, $J = 8.3$, 4'-CH); 6.18 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.36 (2H, д, $J = 7.3$, Н-2,6 Ph); 6.77 (1H, т, $J = 6.3$, Н-4 Ph); 6.95–7.23 (5H, м, Н-5,7, Н-3–5 Ph); 7.17 (2H, т, $J = 7.2$, Н-3,5 Ph); 7.27 (1H, д, $J = 7.4$, Н-4); 7.42 (1H, т, $J = 7.4$, Н-6); 7.70 (2H, д, $J = 8.9$, Н-2,6 Ar); 8.30 (2H, д, $J = 8.1$, Н-3,5 Ar); 8.70 (1H, с, NH); 10.89 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 34.8 (CH_3); 52.3 (C-4'); 57.1 (C-5'); 67.2 (C-3'); 79.6 (C-2'); 110.1 (C-7); 112.0 (C-2,6 Ph); 119.8 (C-4 Ph); 120.2 (C-2,6 Ph); 122.9, 123.1, 123.6,

124.5, 127.5, 128.8, 129.2, 130.7, 131.4 (C-3a,4,5,6, C-2,3,5,6 Ar, C-4 Ph, C-3,5 2Ph); 143.8, 145.4, 146.8, 147.0, 148.7 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 2Ph); 172.3 (4''-C=O); 176.5 (2-C=O). Найдено, m/z : 591.1794 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 591.1809.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-4'-(4-Нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)-1'-этилдиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6d). Выход 220 мг (73%), белый порошок, т. пл. 158–161°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3397 (NH), 3058, 3031 (Ar), 2970, 2934, 2871 (Alk), 1716, 1647 (C=O, C=N), 1619, 1597 (C=C), 1520, 1348 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 0.98 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3); 2.18–2.24 (1H, м) и 2.34–2.40 (1H, м, CH_2); 3.73 (1H, псевдо т, $J = 8.2$) и 3.83 (1H, псевдо т, $J = 9.1$, 5'- CH_2); 4.67 (1H, псевдо т, $J = 8.6$, 4'-CH); 6.14 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.35 (2H, д, $J = 7.7$, Н-2,6 Ph); 6.75 (1H, т, $J = 7.8$, Н-4 Ph); 6.90–7.09 (5H, м, Н-5,7, Н-3–5 Ph); 7.16 (2H, т, $J = 7.7$, Н-3,5 Ph); 7.27 (1H, д, $J = 7.2$, Н-4); 7.40 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.68 (2H, д, $J = 8.6$, Н-3,5 Ar); 8.29 (2H, д, $J = 8.5$, Н-2,6 Ar); 8.67 (1H, с, NH); 10.87 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 13.7 (CH_3); 42.7 (NCH₂); 52.2 (C-4'); 54.1 (C-5'); 67.1 (C-3'); 79.6 (C-2'); 110.1 (C-7); 112.1 (C-2,6 Ph); 119.8 (C-4 Ph); 120.2 (C-2,6 Ph); 122.9, 123.6, 123.7, 124.5, 127.5, 128.9, 129.2, 130.7, 131.5 (C-3a,4,5,6, C-2,3,5,6 Ar, C-4 Ph, C-3,5 2Ph); 143.8, 145.5, 145.6, 146.8, 147.0, 148.7 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 2Ph); 172.3 (4''-C=O); 177.0 (2-C=O). Найдено, m/z : 605.1958 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 605.1966.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-1'-Изопропил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6e). Выход 235 мг (76%), бежевый порошок, т. пл. 171–173°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3339, 3177 (NH), 3063, 3033 (Ar), 2968, 2930, 2877, 2831 (Alk), 1738, 1701, 1645 (C=O, C=N), 1619, 1598 (C=C), 1518, 1346 (NO_2). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (3H, д, $J = 6.7$, CH_3); 0.98 (3H, д, $J = 6.7$, CH_3); 2.63–2.71 (1H, м, NCH); 3.64 (1H, псевдо т, $J = 7.9$) и 4.05 (1H, псевдо т, $J = 8.9$, 5'- CH_2); 4.61 (1H, псевдо т, $J = 8.3$, 4'-CH); 6.15 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.37 (2H, д, $J = 7.7$, Н-2,6 Ph); 6.76 (1H, т, $J = 7.9$, Н-4 Ph); 6.96–7.04 (5H, м, Н-5,7, Н-3–5 Ph); 7.18 (2H, т, $J = 7.6$, Н-3,5 Ph); 7.26 (1H, д, $J = 7.3$, Н-4); 7.41 (1H, т, $J = 7.5$, Н-6); 7.73 (2H, д, $J = 8.2$, Н-2,6 Ar); 8.30 (2H, д, $J = 8.3$, Н-3,5 Ar); 8.63 (1H, с, NH); 10.85 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц), δ , м. д.: 17.6 (CH_3); 23.0 (CH_3); 46.4, 48.7, 51.8 (NCH, C-4',5'); 67.3 (C-3'); 78.2 (C-2'); 110.4 (C-7); 112.3 (C-2,6 Ph); 119.7 (C-4 Ph); 120.2 (Н-2,6 Ph); 122.7, 123.5, 123.8, 124.4, 127.4, 128.8, 129.2, 130.5, 131.5 (C-3a,4,5,6, C-2,3,5,6 Ar, C-4 Ph, C-3,5 2Ph); 143.5, 145.5, 145.8, 146.8, 146.9, 148.7 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 2Ph); 172.2 (4''-C=O); 179.2 (2-C=O). Найдено, m/z : 619.2105 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 619.2122.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-4'-(4-Нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(фенилимино)-1'-циклогексилдиспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6f). Выход 237 мг (72%), бежевый порошок, т. пл. 196–199°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3257, 3154 (NH), 3093, 3062, 3030

(Ar), 2930, 2853 (Alk), 1712, 1641 (C=O, C=N), 1619, 1598 (C=C), 1522, 1345 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.85–1.00 (3H, м), 1.25–1.50 (4H, м), 1.56–1.68 (2H, м), 1.81–1.86 (1H, м) и 2.17–2.26 (1H, м, (CH₂)₅CH); 3.67 (1H, псевдо т, J = 7.6) и 4.11 (1H, псевдо т, J = 8.9, 5'-CH₂); 4.59 (1H, псевдо т, J = 8.1, 4'-CH); 6.14 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.37 (2H, д, J = 7.6, Н-2,6 Ph); 6.76 (1H, т, J = 6.9, Н-4 Ph); 6.96–7.04 (6H, м, Н-5,7, Н-3–5 Ph); 7.18 (2H, т, J = 7.4, Н-3,5 Ph); 7.26 (1H, д, J = 7.3, Н-4); 7.41 (1H, т, J = 7.4, Н-6); 7.71 (2H, д, J = 7.3, Н-2,6 Ar); 8.29 (2H, д, J = 8.0, Н-3,5 Ar); 8.62 (1H, с, NH); 10.82 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 25.1, 25.4, 25.6, 28.8, 32.9, 49.9 ((CH₂)₅CH); 51.8 (C-4'); 55.2 (C-5'); 67.3 (C-3'); 78.2 (C-2'); 110.1 (C-7); 112.0 (C-2,6 Ph); 119.7 (C-4 Ph); 120.2 (C-2,6 Ph); 122.7, 123.4, 124.0, 124.4, 127.4, 128.8, 129.2, 130.6, 131.5 (C-3a,4,5,6, C-2,3,5,6 Ar, C-4 Ph, C-3,5 2Ph); 143.4, 145.5, 145.8, 146.9, 146.9, 148.7 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 2Ph); 172.2 (4"-C=O); 179.4 (2-C=O). Найдено, m/z: 659.2411 [M+H]⁺. C₃₇H₃₅N₆O₄S. Вычислено, m/z: 659.2435.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-1'-Метил-4'-фенил-3''-(фениламино)-2''-(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6g). Выход 251 мг (91%), белый порошок, т. пл. 138–140°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3274 (NH), 3060, 3029 (Ar), 2929, 2854 (Alk), 1717, 1654 (C=O, C=N), 1619, 1602 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.85–1.12 (6H, м) и 1.30–1.43 (4H, м, (CH₂)₅CH); 2.11 (3H, с, CH₃); 2.69–2.76 (1H, м, (CH₂)₅CH); 3.49 (1H, псевдо т, J = 8.2) и 3.98 (1H, псевдо т, J = 9.5, 5'-CH₂); 4.60 (1H, псевдо т, J = 9.2, 4'-CH); 6.10 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.70 (1H, т, J = 7.2, Н-4 Ph); 6.88–6.98 (4H, м, Н-5,7, Н-3,5 Ph); 7.24 (1H, д, J = 7.6, Н-4); 7.32–7.42 (6H, м, Н-6, Н-2–6 Ph); 8.36 (1H, с, NH); 10.76 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 23.4, 23.5, 25.0, 32.5, 32.7 ((CH₂)₅CH); 34.8 (CH₃); 52.8 (C-4'); 57.3 (C-5'); 59.8 ((CH₂)₅CH); 67.4 (C-3'); 79.7 (C-2'); 109.7 (C-7); 112.1 (C-2,6 Ph); 119.3 (C-4 Ph); 122.6, 123.7, 127.4, 127.6, 128.4, 128.5, 130.0, 130.3 (C-3a,4,5,6, C-2,4,6 Ph, C-3,5 2Ph); 137.8 (C-1 Ph); 143.7, 144.2, 145.8 (C-7a, C=N, C-1 Ph); 172.5 (4"-C=O); 176.5 (2-C=O). Найдено, m/z: 552.2419 [M+H]⁺. C₃₂H₃₄N₅O₂S. Вычислено, m/z: 552.2428.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-4'-(4-Бромфенил)-1'-метил-3''-(фениламино)-2''-(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6h). Выход 234 мг (74%), белый порошок, т. пл. 138–141°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3397, 3275 (NH), 3063, 3031 (Ar), 2927, 2856 (Alk), 1733, 1706, 1656 (C=O, C=N), 1620, 1601 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.84–1.20 (6H, м) и 1.29–1.54 (4H, м, (CH₂)₅CH); 2.10 (3H, с, CH₃); 2.73–2.77 (1H, м, (CH₂)₅CH); 3.51 (1H, псевдо т, J = 8.2) и 3.90 (1H, псевдо т, J = 9.4, 5'-CH₂); 4.44 (1H, псевдо т, J = 8.7, 4'-CH); 6.09 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.70 (1H, т, J = 7.2, Н-4 Ph); 6.86–7.07 (4H, м, Н-5,7, Н-3,5 Ph); 7.22 (1H, д, J = 7.5, Н-4); 7.31–7.42 (3H, м, Н-6, Н-2,6 Ar); 7.63 (2H, д, J = 8.1, Н-3,5 Ar); 8.37 (1H, с, NH); 10.81 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 23.6, 25.0, 32.6, 32.7 ((CH₂)₅CH); 34.9 (CH₃); 52.2 (C-4'); 57.4 (C-5'); 59.9 ((CH₂)₅CH); 67.1

(C-3'); 79.7 (C-2'); 109.8 (C-7); 112.2 (C-2,6 Ph); 119.4 (C-4 Ph); 121.0, 122.7, 123.6, 127.4, 128.6, 130.4, 131.4, 132.3 (C-3a,4,5,6, C-2–6 Ar, C-3,5 Ph); 137.4 (C-1 Ar); 143.8, 144.0, 145.8 (C-7a, C=N, C-1 Ph); 172.4 (4"-C=O); 176.6 (2-C=O). Найдено, m/z: 632.1515 [M+H]⁺, 630.1534 [M+H]⁺. C₃₂H₃₃BrN₅O₂S. Вычислено, m/z: 632.1512, 630.1533.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6i). Выход 271 мг (91%), серый порошок, т. пл. 149–150°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3299 (NH), 3066, 3030 (Ar), 2929, 2855 (Alk), 1731, 1704, 1659 (C=O, C=N), 1620, 1601 (C=C), 1515, 1349 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.82–1.16 (6H, м) и 1.25–1.51 (4H, м, (CH₂)₅CH); 2.13 (3H, с, CH₃); 2.68–2.76 (1H, м, (CH₂)₅CH); 3.58 (1H, псевдо т, J = 8.2) и 3.98 (1H, псевдо т, J = 9.4, 5'-CH₂); 4.63 (1H, псевдо т, J = 8.6, 4'-CH); 6.09 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.71 (1H, т, J = 7.2, Н-4 Ph); 6.87–7.06 (4H, м, Н-5,7, Н-3,5 Ph); 7.23 (1H, д, J = 7.5, Н-4); 7.37 (1H, т, J = 7.7, Н-6); 7.73 (2H, д, J = 8.5, Н-2,6 Ar); 8.31 (2H, д, J = 8.5, Н-3,5 Ar); 8.38 (1H, с, NH); 10.86 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 23.4, 23.5, 24.9, 32.6 ((CH₂)₅CH); 34.8 (CH₃); 52.2 (C-4'); 57.3 (C-5'); 59.9 ((CH₂)₅CH); 66.7 (C-3') 79.7 (C-2'); 109.9 (C-7); 112.1 (C-2,6 Ph); 119.4 (C-4 Ph); 122.8, 123.3, 123.5, 127.4, 128.6, 130.5, 131.6 (C-3a,4,5,6, C-2,3,5,6 Ar, C-3,5 Ph); 143.4, 143.8, 145.7, 145.8, 146.9 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 Ph); 172.1 (4"-C=O); 176.6 (2-C=O). Найдено, m/z: 597.2278 [M+H]⁺. C₃₂H₃₃N₆O₄S. Вычислено, m/z: 597.2279.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-5-Бром-1'-метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6j). Выход 246 мг (70%), белый порошок, т. пл. 209–212°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3466, 3391, 3170 (NH), 3119, 3053, 3014 (Ar), 2929, 2877, 2852 (Alk), 1736, 1710, 1658 (C=O, C=N), 1621, 1602 (C=C), 1524, 1354 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 0.92–1.06 (6H, м) и 1.33–1.38 (4H, м, (CH₂)₅CH); 2.14 (3H, с, CH₃); 2.71–2.74 (1H, м, (CH₂)₅CH); 3.59 (1H, псевдо т, J = 8.4) и 3.94 (1H, псевдо т, J = 9.3, 5'-CH₂); 4.60 (1H, псевдо т, J = 8.7, 4'-CH); 6.07 (2H, уш. д, J = 6.2, Н-2,6 Ph); 6.72 (1H, т, J = 7.2, Н-4 Ph); 6.90 (1H, д, J = 8.3, Н-7); 6.99 (2H, т, J = 7.5, Н-3,5 Ph); 7.31 (1H, д, J = 1.8, Н-4); 7.55 (1H, д, J = 8.3, J = 1.9, Н-6); 7.70 (2H, д, J = 8.6, Н-3,5 Ar); 8.29 (д, J = 8.6, Н-2,6 Ar); 8.43 (1H, с, NH); 11.02 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м. д.: 23.4 (2C), 25.0, 32.5, 32.7 ((CH₂)₅CH); 34.9 (CH₃); 52.6 (C-4'); 57.4 (C-5'); 59.8 ((CH₂)₅CH); 66.8 (C-3'); 79.7 (C-2'); 112.0 (C-7); 112.1 (C-2,6 Ph); 114.8 (C-Br); 119.6 (C-4 Ph); 123.5, 125.8, 128.7, 130.3, 131.5, 133.4 (C-3a,4,6, C-2,3,5,6 Ar, C-3,5 Ph); 143.1, 143.2, 145.5, 145.6, 147.0 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 Ph); 172.0 (4"-C=O); 176.2 (2-C=O). Найдено, m/z: 677.1363 [M+H]⁺, 675.1383 [M+H]⁺. C₃₂H₃₂BrN₆O₄S. Вычислено, m/z: 677.1365, 675.1384.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-1'-Метил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-6-хлор-2''-(циклогексимилино)диспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6k). Выход 246 мг (78%), белый порошок,

т. пл. 220–222°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3340, 3271 (NH), 3112, 3045 (Ar), 2932, 2856, 2818 (Alk), 1712, 1650 (C=O, C=N), 1606 (C=C), 1520, 1349 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.85–1.20 (6H, м) и 1.26–1.52 (4H, м, (CH₂)₅CH); 2.14 (3H, с, CH₃); 2.72–2.76 (1H, м, (CH₂)₅CH); 3.59 (1H, псевдо т, *J* = 8.1) и 3.96 (1H, псевдо т, *J* = 9.3, 5'-CH₂); 4.63 (1H, псевдо т, *J* = 8.3, 4'-CH); 6.11 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.73 (1H, т, *J* = 6.8, Н-4 Ph); 6.95–7.02 (4H, м, Н-5,7, Н-3,5 Ph); 7.18 (1H, д, *J* = 7.9, Н-4); 7.70 (2H, д, *J* = 8.0, Н-2,6 Ar); 8.31 (2H, д, *J* = 8.0, Н-3,5 Ar); 8.42 (1H, с, NH); 11.03 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 23.3, 23.5, 24.9, 32.6 ((CH₂)₅CH); 34.8 (CH₃); 51.9 (C-4'); 57.4 (C-5'); 59.9 ((CH₂)₅CH); 66.7 (C-3'); 79.5 (C-2'); 110.0 (C-7); 112.1 (C-2,6 Ph); 119.5 (C-4 Ph); 122.2, 122.7, 123.6, 128.4, 128.8, 131.5 (C-3a,4,5, C-2,3,5,6 Ar, C-3,5 Ph); 135.0 (C-Cl); 143.1, 145.2, 145.6, 147.0 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 Ph); 172.0 (4"-C=O); 176.6 (2-C=O). Найдено, *m/z*: 633.1863 [M+H]⁺, 631.1886 [M+H]⁺. C₃₂H₃₂ClN₆O₄S. Вычислено, *m/z*: 633.1860, 631.1889.

(3R*,3'R*,4'R*,Z)-1',7'-Диметил-4'-(4-нитрофенил)-3''-(фениламино)-2''-(циклогексимино)диспиро-[индолин-3,2'-пирролидин-3',5''-тиазолидин]-2,4''-дион (6I). Выход 275 мг (90%), белый порошок, т. пл. 226–228°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3178 (NH), 3057 (Ar), 2929, 2855 (Alk), 1736, 1700, 1655 (C=O, C=N), 1628, 1603 (C=C), 1522, 1348 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.80–1.18 (6H, м) и 1.27–1.52 (4H, м, (CH₂)₅CH); 2.13 (3H, с, CH₃); 2.23 (3H, с, CH₃); 2.71–2.75 (1H, с, (CH₂)₅CH); 3.58 (1H, псевдо т, *J* = 8.2) и 3.99 (1H, псевдо т, *J* = 9.4, 5'-CH₂); 4.64 (1H, псевдо т, *J* = 8.7, 4'-CH); 6.13 (2H, уш. с, Н-2,6 Ph); 6.71 (1H, т, *J* = 7.2, Н-4 Ph); 6.86 (1H, т, *J* = 7.5, Н-5); 7.01–7.07 (3H, м, Н-6, Н-3,5 Ph); 7.18 (1H, д, *J* = 8.4, Н-4); 7.73 (2H, д, *J* = 8.4, Н-2,6 Ar); 8.27–8.38 (3H, м, NH, Н-3,5 Ar); 10.85 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ , м. д.: 16.3 (CH₃); 23.3, 23.5, 24.9, 32.5, 32.6 ((CH₂)₅CH); 34.8 (CH₃); 51.9 (C-4'); 57.3 (C-5'); 59.8 ((CH₂)₅CH); 66.8 (C-3'); 79.9 (C-2'); 112.2 (C-2,6 Ph); 119.1, 119.4 (C-7, C-4 Ph); 122.6, 123.0, 123.5, 124.5, 128.5, 131.5, 131.7 (C-3a,4,5,6, C-2,3,5,6 Ar, C-3,5 Ph); 142.2, 143.5, 145.7, 145.9, 146.9 (C-7a, C=N, C-1,4 Ar, C-1 Ph); 172.0 (4"-C=O); 177.1 (2-C=O). Найдено, *m/z*: 611.2424 [M+H]⁺. C₃₃H₃₅N₆O₄S. Вычислено, *m/z*: 611.2435.

Файл сопроводительных материалов, содержащий описание *in vitro* исследований синтезированных соединений в отношении 60 линий раковых клеток, диаграммы процентного роста клеток, обработанных соединениями **1a–f** и **6a–c,f,g,j**, спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений и спектры NOESY и COSY соединения **6i**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Nirwan, S.; Chahal, V.; Kakkar, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2019**, *56*, 1239. (b) Mech, D.; Kurowska, A.; Trotsko, N. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 11533. (c) Kumar, H.; Aggarwal, N.; Marwaha, M. G.; Deep, A.; Chopra, H.; Matin, M. M.; Roy, A.; Emran, T. B.; Mohanta, Y. K.; Ahmed, R.; Mohanta, T. K.; Saravanan, M.; Marwaha, R. K.; Al-Harrasi, A. *Molecules* **2022**, *27*, 6763. (d) Izmet'ev, A. N.; Streltsov, A. A.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, *58*, 483.
- (a) Rabelo Pessoa de Siqueira, L.; Teixeira de Moraes Gomes, P. A.; de Lima Ferreira, L. P.; Barreto de Melo Rêgo, M. J.; Lima Leite, A. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *170*, 237. (b) Szczepański, J.; Tuszevska, H.; Trotsko, N. *Molecules* **2022**, *27*, 3750. (c) Gazieva, G. A.; Izmet'ev, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1515. (d) Kovaleva, K.; Mamontova, E.; Yarovaya, O.; Zakharova, O.; Zakharov, A.; Lavrik, O.; Salakhutdinov, N. *Mol. Diversity* **2021**, *25*, 2389.
- (a) Tratat, C.; Petrou, A.; Geronikaki, A.; Ivanov, M.; Kostić, M.; Soković, M.; Vizirianakis, I. S.; Theodoroula, N. F.; Haroun, M. *Molecules* **2022**, *27*, 1930. (b) Trotsko, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *215*, 113266.
- Levshin, I. B.; Simonov, A. Y.; Lavrenov, S. N.; Panov, A. A.; Grammatikova, N. E.; Alexandrov, A. A.; Ghazy, E. S. M. O.; Savin, N. A.; Gorelkin, P. V.; Erofeev, A. S.; Polshakov, V. I. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 563.
- Ma, L.; Xie, C.; Ma, Y.; Liu, J.; Xiang, M.; Ye, X.; Zheng, H.; Chen, Z.; Xu, Q.; Chen, T.; Chen, J.; Yang, J.; Qiu, N.; Wang, G.; Liang, X.; Peng, A.; Yang, S.; Wei, Y.; Chen, L. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2060.
- (a) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kolotyrykina, N. G.; Daeva, E. D.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1569. (b) Izmet'ev, A. N.; Streltsov, A. A.; Kamoukhova, V. A.; Kolotyrykina, N. G.; Strelenko, Y. A.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202104128. (c) Song, Y.-X.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6018.
- (a) Murugan, R.; Anbazhagan, S.; Narayanan, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3272. (b) Toumi, A.; Boudrigha, S.; Hamden, K.; Sobeh, M.; Cheurfa, M.; Askri, M.; Knorr, M.; Strohmann, C.; Brieger, L. *Bioorg. Chem.* **2021**, *106*, 104507.
- Beloglazkina, A. A.; Mazhuga, A. G.; Beloglazkina, E. K.; Mefedova, S. R.; Karpov, N. A. RU Patent 2730286 C1.
- (a) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kamoukhova, V. A.; Kravchenko, A. N. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6905. (b) Izmet'ev, A. N.; Kamoukhova, V. A.; Larin, A. A.; Kravchenko, A. N.; Fershtat, L. L.; Gazieva, G. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 13820.
- (a) Izmet'ev, A. N.; Vasileva, D. A.; Melnikova, E. K.; Kolotyrykina, N. G.; Borisova, I. A.; Kravchenko, A. N.; Gazieva, G. A. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 1038. (b) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Anikina, L. V.; Pukhov, S. A.; Kamoukhova, V. A.; Kolotyrykina, N. G.; Kravchenko, A. N. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 12271.
- Lafayette, E. A.; Vitalino de Almeida, S. M.; Cavalcanti Santos, R. V.; Ferreira de Oliveira, J.; da Cruz Amorim, C. A.; Ferreira da Silva, R. M.; Galdino da Rocha Pitta, M.; da Rocha Pitta, I.; de Moura, R. O.; Bezerra de Carvalho, L., Jr.; Barreto de Melo Rêgo, M. J.; Alves de Lima, M. d. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 511.