

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В.ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Кукушкин Максим Евгеньевич

**Синтез спиропроизводных индолинонов и имидазолонов реакциями 1,3-
диполярного циклоприсоединения**

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель

д.х.н., профессор

Белоглазкина Е.К.

Москва – 2019

Оглавление

1. Введение.....	4
2. Обзор литературы. 1,3-ДИПОЛИ В РЕАКЦИЯХ [3+2] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ К СОЕДИНЕНИЯМ, СОДЕРЖАЩИМ ДВОЙНУЮ СВЯЗЬ УГЛЕРОД-УГЛЕРОД	8
2.1. Азиды.....	10
2.2. Азометинимины.....	16
2.3. Азометинилиды.....	20
2.4. Диазосоединения.....	24
2.5. Нитрилилиды.....	29
2.6. Нитрилимины.....	34
2.7. Нитрилоксиды.....	39
2.8. Нитроны.....	44
2.9. Тиокарбонилилиды.....	47
3. Обсуждение результатов.....	53
3.1. Синтез исходных диполярофилов.....	55
3.1.1. Синтез 5-метилен-3-фенилгидантоина.....	55
3.1.2. Синтез производных 5-арилметиленгидантоинов.....	57
3.1.3. Синтез производных 5-индолиденгидантоинов.....	63
3.2. 1,3-Диполярное циклоприсоединение азометинилидов к диполярофилам на основе тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов.....	67
3.2.1. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-метилен-3-фенилгидантоину 4.....	67
3.2.2. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилметилен-2-тиогидантоинам.....	74
3.2.3. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилметилен-2-селеногидантоинам.....	85
3.2.4. Получения диспиропроизводных 5-арилметилен-2-гидантоинов.....	86
3.2.5. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-индолиден-2-тиогидантоинам.....	87
3.2.6. Получение диспиропроизводных 5-индолиден-2-селеногидантоинов.....	91

3.2.7. Получение диспиропроизводных 5-индолиден-2-гидантоинов.....	92
3.3. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов, азометиниминов, нитрилиминов, нитрилоксидов, нитронов к 5-метилен-3-фенилгидантоину.....	93
3.3.1. Исследование возможности взаимодействия 5-метилен-3-фенилгидантоина, 5-арилметилен-2-тиогидантоина и 5-индолиден-2-тиогидантоина с органическими азидами.....	93
3.3.2. Исследование возможности взаимодействия 5-метилен-3-фенилгидантоина с диазоалканами.....	94
3.3.3. Реакции 5-метилен-3-фенилгидантоина и 5-индолиден-2-тиогидантоина с нитрилиминами.....	94
3.3.4. Реакции 5-метилен-3-фенилгидантоина с нитрилоксидами.....	97
3.3.5. Реакция 5-метилен-3-фенилгидантоина с нитронами.....	98
3.3.6. Реакция 5-метилен-3-фенилгидантоина с азометинимином.....	98
3.4. Получение полициклических производных гидантоинов и индолинонов реакциями, отличными от 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	100
3.4.1. Реакция Дильса-Альдера.....	100
3.4.2. Получение спироиндолинонов по реакции Штаудингера.....	101
4. Экспериментальная часть.....	105
Выводы.....	179
Список литературы.....	180

1. Введение

Актуальность темы. Современный подход к разработке лекарственных препаратов - это сложный многоступенчатый процесс, важнейшей частью которого является определение биологической мишени, воздействие на которую вызовет максимальный биологический ответ или полное его блокирование. Эффективность взаимодействия с биомишенью напрямую связана с побочными действиями лекарств, а, значит, чем выше селективность молекулы по отношению к активному центру, тем меньше нецелевых для лечения функций организма будет затронуто.

В структурах различных белков могут присутствовать сайты связывания, имеющие сходное строение, поэтому некоторые органические молекулы способны связываться с несколькими биологическими мишенями. Правильный подбор заместителей в молекулах, содержащих один и тот же фармакофорный фрагмент, позволяет осуществлять тонкую настройку структуры соединений, давая возможность использовать их в лекарственных препаратах разного типа действия.

Одним из таких фармакофоров является спироиндолиноновый фрагмент, способный оказывать влияние на Беклин-1 (BECN1), киназу АКТ₁, на белок-белковое взаимодействие p53-MDM2. Другими являются производные тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов (гидантоины и их аналоги), для которых были доказаны антибактериальные, противосудорожные и антиаритмические свойства, противоэпилептическое действие, а также действие в качестве миорелаксантов и для предотвращения злокачественной гипертермии.

Крайне важным фактором при разработке лекарственных препаратов также является ограничение конформационной подвижности синтезируемых молекул, что позволяет зафиксировать требуемое пространственное положение важных заместителей. С этой точки зрения, значительный интерес представляют органические молекулы, содержащие спиро-сочленение двух или более карбо- или гетероциклов.

Представленная работа посвящена синтезу и исследованию новых классов 2-индолинонов и тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов, содержащих в своей структуре спиросочлененные гетероциклические фрагменты.

Целью работы является разработка синтетических подходов к новым классам спиро- и полиспиропроизводных 2-индолинонов и 2-халькоген-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов с использованием реакций [3+2]-циклоприсоединения с различными типами 1,3-диполей; изучение цитотоксичности полученных соединений и исследование способности полученных соединений к активации белка p53.

Задачами работы были: 1) разработка и оптимизация методов диастереоселективного синтеза новых структурных классов спиро, диспиро- и триспироиндолинонов и тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов реакциями [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов, азидов, азометиниминов, диазоалканов, нитрилиминов, нитрилоксидов, нитронов; 2) исследование возможности [3+2]-циклоприсоединения азидов и диазоалканов к производным индолинонов и 2-халькоген-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов; 3) изучение возможности синтеза производных спироиндолинонов и тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов реакциями, отличными от 1,3-диполярного циклоприсоединения; 4) тестирование полученных диспиропроизводных на цитотоксичность и p53-активацию *in vitro*.

Научная новизна состоит в том, что: 1) впервые разработаны подходы к получению ряда новых неописанных в литературе классов соединений, содержащих два, три и четыре спиросочлененных гетероцикла, в том числе – индолиноновый и имидазолоновый; 2) впервые исследована возможность протекания диастереоселективных реакций [3+2]-циклоприсоединения различных производных 2-халькоген-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов (халькоген = O, S, Se), выступающих в качестве диполярофилов, с семью различными типами 1,3-диполей (азиды, азометинимины, азометинилиды, диазоалканы, нитрилимины, нитрилоксиды, нитроны); 3) изучена цитотоксическая активность полученных соединений и возможный механизм цитотоксического действия; для одного из полученных соединений проведены испытания *in vivo* как потенциального противоракового препарата; 4) представлены первые примеры синтеза производных спироиндолинонов и метилентетрагидро-4Н-имидазол-4-онов по реакции Дильса-Альдера и Штаудингера.

Практическая и теоретическая значимость работы: 1) разработаны препаративные методики [3+2]-циклоприсоединения различных 1,3-диполей (азометинимины, азометинилиды, нитрилимины, нитрилоксиды, нитроны) к производными тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов; 2) показана возможность модификации структур получаемых спиропроизводных тиогидантоинов по тионной группировке, а также повторного 1,3-диполярного циклоприсоединения к получающемуся спиропроизводному; 3) разработаны методы синтеза производных спироиндолинонов и метилентетрагидро-4Н-имидазол-4-онов по реакциям Дильса-Альдера и Штаудингера; 4) исследована цитотоксичность полученных соединений *in vitro* и их способность к активации белка p53; для одного из полученных соединений проведены испытания *in vivo*,

показавшие перспективность использования данного класса соединений в качестве противоопухолевого препарата.

Положения, выносимые на защиту:

1) 1,3-диполярное циклоприсоединение может быть использовано для синтеза неописанных ранее спиро-, диспиро- и триспиро-производных тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов из 5-метилен-3-фенилгидантоина с использованием азометиниминов, азометинилидов, нитрилиминов, нитрилоксидов, нитронов в качестве диполей;

2) новые классы диспироиндолинонов могут быть получены из 5-арилиден-2-оксо-, 2-тиоксо- и 2-селеноксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов;

3) новые классы диспироиндолинонов могут быть получены из 5-индолиден-2-оксо-, 2-тиоксо- и 2-селеноксо-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов;

4) новые типы спиропроизводных индолинонов и гидантоинов могут быть синтезированы по реакциям Дильса-Альдера и Штаудингера;

5) полученные спиросоединения проявляют высокую биологическую активность *in vivo* и *in vitro*.

Достоверность результатов приведенных исследований строение всех новых соединений подтверждено физико-химическими методами: ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрией высокого разрешения и рентгено-структурным анализом.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ: 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 02.00.03 – органическая химия, 5 статей в журнале, индексируемом РИНЦ, 10 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Основные результаты диссертации были доложены на российских и международных конференциях: I Всероссийская молодежная школа-конференция «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016); XXIV EFMC International Symposium On Medicinal Chemistry (Манчестер, Великобритания, 2016). V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (Владикавказ, 2018).

Личный вклад автора. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований, обсуждении полученных результатов, подготовке их к публикации в научных журналах и

их представлении на научных конференциях; проводил синтез представленных в работе соединений, анализировал данные физико-химических исследований.

Объем и структура диссертационной работы. Работа состоит из пяти разделов: введения, обзора литературы на тему «1,3-диполи в реакциях [3+2]-циклоприсоединения к соединениям, содержащим двойную связь углерод-углерод», обсуждения результатов, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 196 страницах машинописного текста и включает 24 рисунка, 40 таблиц и список цитируемой литературы из 292 наименований.

2. Обзор литературы.

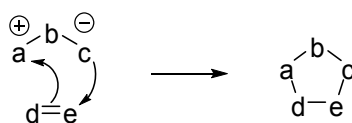
1,3-ДИПОЛИ В РЕАКЦИЯХ [3+2] ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ К СОЕДИНЕНИЯМ, СОДЕРЖАЩИМ ДВОЙНУЮ СВЯЗЬ УГЛЕРОД-УГЛЕРОД

Настоящий литературный обзор посвящен способам получения 1,3-диполей различного типа и их использованию в реакциях [3+2]-циклоприсоединения.

Реакции, основанные на 1,3-диполярном циклоприсоединении, получили широкое распространение в органической химии благодаря возможности существенного усложнения структуры соединений всего за одну синтетическую стадию. Используя данные реакции, можно получить большой набор гетероциклов, малодоступных при использовании иных методов.

Реакции циклоприсоединения могут быть классифицированы в соответствии с количеством вновь создаваемых σ -связей или в соответствии с размером образующегося кольца. В наиболее распространенном случае два реагента взаимодействуют с образованием циклического соединения за счет преобразования двух π -связей в две σ -связи, так, циклоприсоединение типа [3+2] приводит к образованию незаряженного пятичленного цикла (Схема 1) [9].

Схема 1.



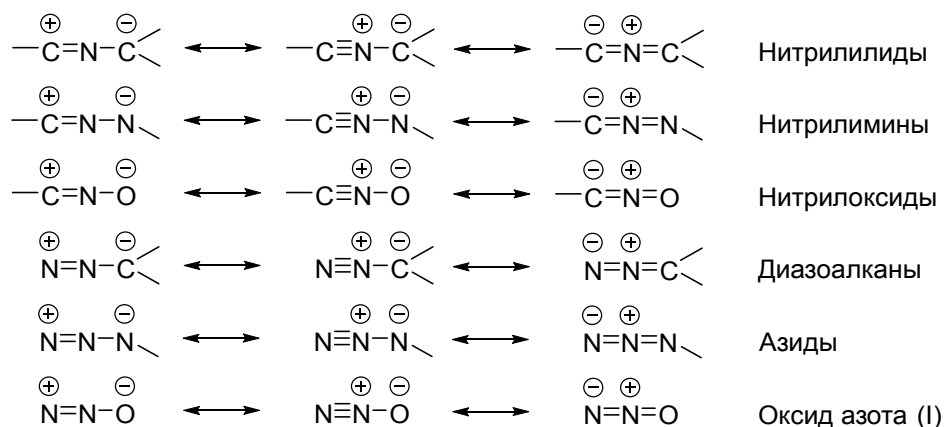
Реализация подхода, где одно из исходных соединений является амбидентным или становится реакционным диполем *in situ* с последующим присоединением к кратным связям углерод-углерод и углерод-гетероатом, называемых в данных реакциях диполярофилами, является крайне вариативной. Существует множество известных 1,3-диполей, способных присоединяться к большому ряду активированных и неактивированных диполярофилов, а некоторые из этих реакций, такие как азид-алкиновое присоединение, являются неотъемлемым инструментом во многих областях химии.

Диполи, используемые в [3+2] циклоприсоединении, как правило, нестабильны, поскольку разные концы диполя имеют нескомпенсированные заряды и проявляют соответственно как электрофильную, так и нуклеофильную активность.

Классификация 1,3-диполей была создана еще в середине XX века Р. Хьюсеном (R. Huisgen). Описываемые диполи могут быть пропаргил-алленового или аллильного типа [9,10] (Схема 2).

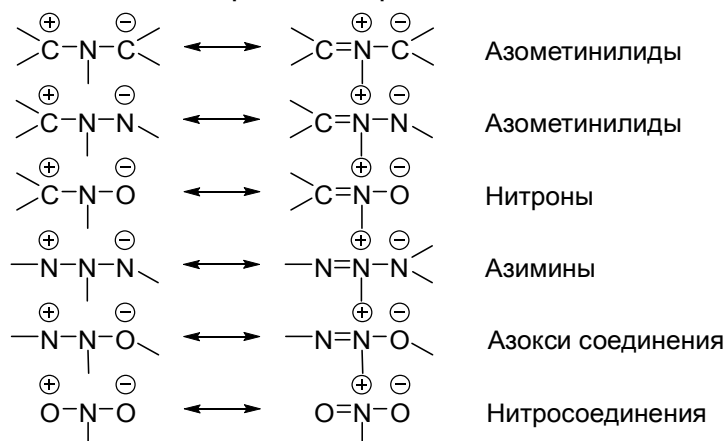
Схема 2.

Диполи пропаргил-алленового типа

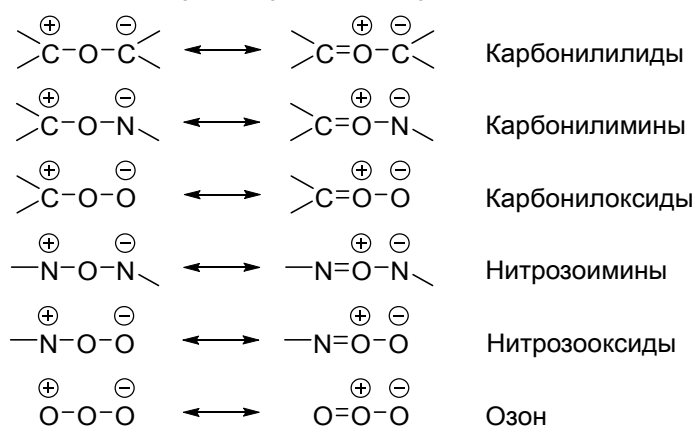


Диполи аллильного типа.

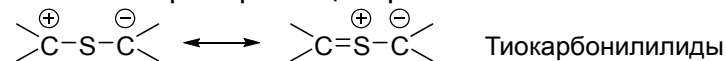
Азот в роли центрального атома



Кислород в роли центрального атома



Сера в роли центрального атома



В большинстве известных 1,3-диполей в качестве центрального атома выступают углерод, азот, кислород и сера.

Схема 3.



Важное отличие Схемы 2 от Схемы 3 заключается в том, что в последней реакционной частицей является карбен, образующийся *in situ* в ходе реакции, который за счет своей резонансной структуры становится 1,3-диполем аллильного типа.

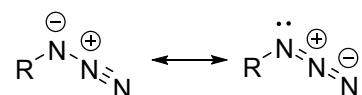
Ввиду большого разнообразия возможных 1,3-диполей, в литературном обзоре рассмотрены прежде всего те диполи, которые исследовались в данной работе: азида, азометинимины, азометинилиды, диазоалканы, нитрилиды, нитрилимины, нитрилоксиды, нитроны, а также тиокарбонилиды. Реакции с участием данных диполей получили широкое распространение за счет их активности, синтетической доступности и возможностей варьирования заместителей.

Поскольку работа посвящена получению спиропроизводных 2-индолинонов и имидазолов, в обзоре литературы проведен анализ подходов к получению гетероциклических систем посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения с соединениями, содержащими двойные углерод-углеродные связи. Исследования по циклоприсоединению к тройным $\text{C}\equiv\text{C}$ связям практически не затронуты, поскольку ее непосредственное введение в циклы 2-индолинонов и гидантоинов невозможно. Реакции по связям углерод-гетероатом представлены небольшим количеством примеров. Особое внимание в обзоре уделено синтетическим ограничениям применения указанных 1,3-диполей в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с алкенами.

2.1. Азиды

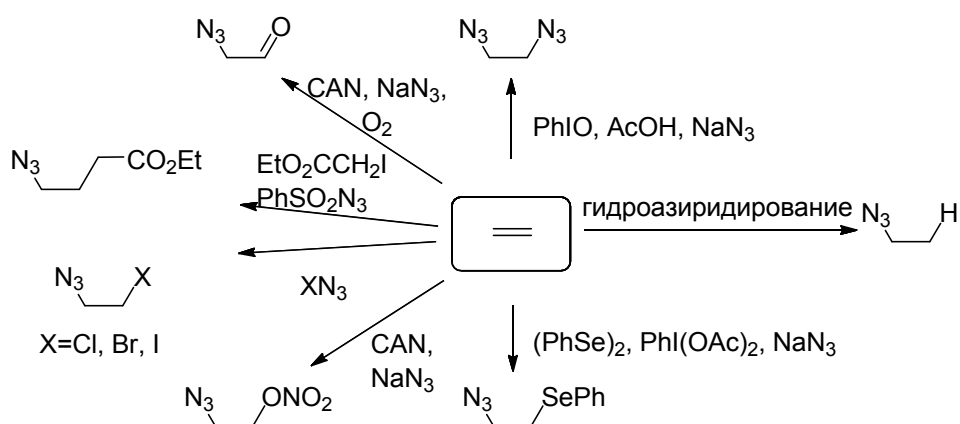
Азиды имеют две основные резонансные структуры [11¹ (Схема 4)]. В отличие от большинства 1,3-диполей, азиды являются устойчивыми при нормальных условиях и могут быть выделены в индивидуальном виде.

Схема 4.



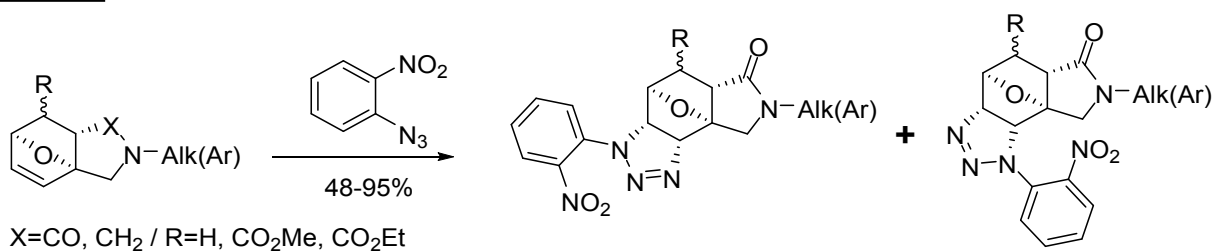
Методы получения азидов хорошо известны. Обычно их синтезируют реакциями $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения из соответствующих алкилгалогенидов или сульфонов, или другими реакциями замещения различных функциональных групп или присоединения азид-аниона [12,13]. Для получения различного рода азидов в качестве исходных соединений могут быть использованы алкены, которые можно функционализировать рядом способов [13,14,15] (Схема 5).

Схема 5.



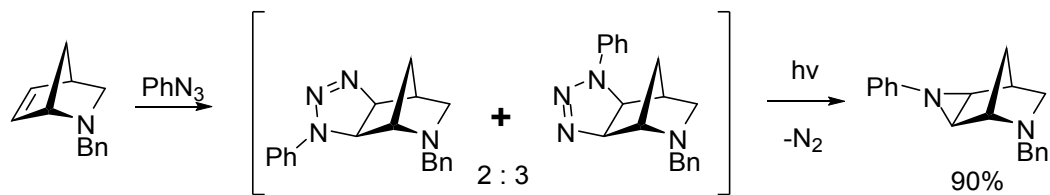
Реакции [3+2]-циклоприсоединения азидов очень распространены в синтетических схемах с использованием азид-алкинового циклоприсоединения, которое применяется во многих областях химии [16,17], но 1,3-диполярное циклоприсоединение к алкенам (см., например, Схему 6) [18] на практике используется гораздо реже, ввиду того, что реакция далеко не всегда осуществима, поскольку требует активации как азиды, так и олефина.

Схема 6.



В реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с олефинами первоначально образуются неароматические малостабильные триазилины, которые могут быть выделены лишь для небольшого числа субстратов. Нестабильность триазилинов нередко используется в фотохимических реакциях (Схема 7) [19].

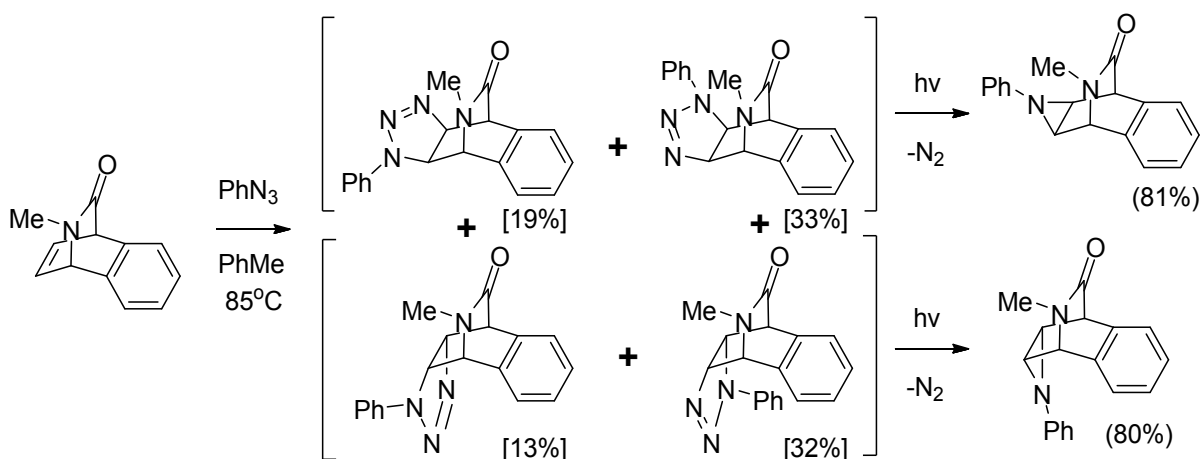
Схема 7.



Таким методом из олефинов, посредством *one-pot* реакций, показанных выше, можно получить производные азиридинов. Элиминирование азота в ходе реакции может происходить термически или самопроизвольно.

В общем случае реакции [3+2] циклоприсоединения азидов к алкенам нестереоселективны, а соотношение региоизомеров сильно зависит от природы исходных соединений (Схема 8) [19],

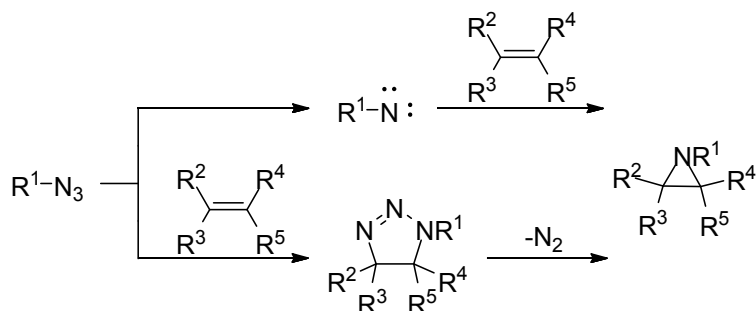
Схема 8.



что, однако, не сказывается на результате фотохимического получения азиридинов из триазилинов, протекающего с высокими выходами (~80%) независимо от конфигурации исходного регио- и стереоизомера. Хотя стоит отметить, что в некоторых случаях (при внутримолекулярных реакциях) наблюдается преобладание одного из стереоизомеров [20].

Образование азиридинов по реакции [3+2]-циклоприсоединения азидов к олефинам предполагает два альтернативных механизма: через образование нитренов и посредством элиминирования азота из образующихся триазилинов (Схема 9),

Схема 9.

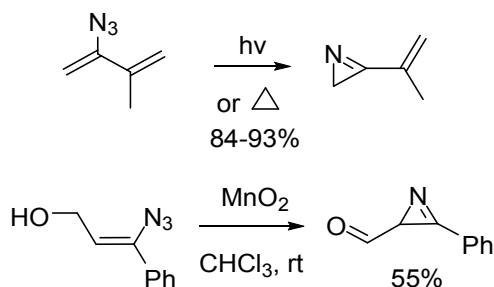


реализация которых зависит от условий реакции и исходных соединений. На практике трудно четко определить тот или иной механизм, поскольку промежуточные триазолины, особенно образованные при внутримолекулярном присоединении, очень легко теряют азот с образованием азиридинов [21¹]. Получаемые азиридины являются реакционноспособными субстратами, используемыми для различных химических превращений [22¹].

Селективность присоединения нитренов по двойным связям исследована достаточно хорошо. Существуют некоторые ограничения синтетического использования данных реакций, одним из которых является непредсказуемость стереохимии в реакциях с дизамещенными алкенами, такими как *цис*- и *транс*-бут-2-ен, поскольку нитрены могут существовать в синглетном и триплетном состоянии. Для большинства нитренов триплетное (дирадикальное) состояние является основным. Нитрены, генерируемые фотолизом или термически, изначально находятся в синглетном состоянии, в котором они согласованно стереоспецифически присоединяются к алкенам. Если же алкен относительно нереакционноспособен, нитрен успевает перейти в более стабильное триплетное состояние, в связи с чем азиридины образуются нестереоселективно, поскольку присоединение триплетного нитрена является ступенчатым процессом [23¹].

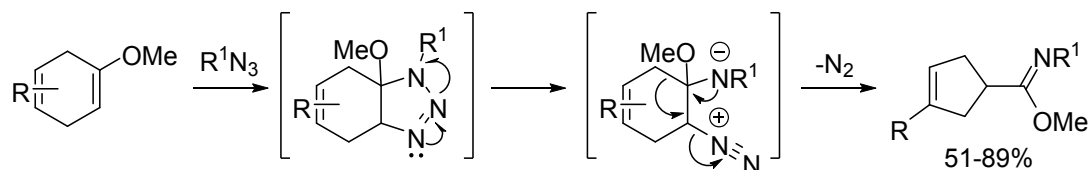
Примеры образования азиринов при протекании внутримолекулярных реакций обсуждаются в работах [24-27¹] (Схема 10).

Схема 10.

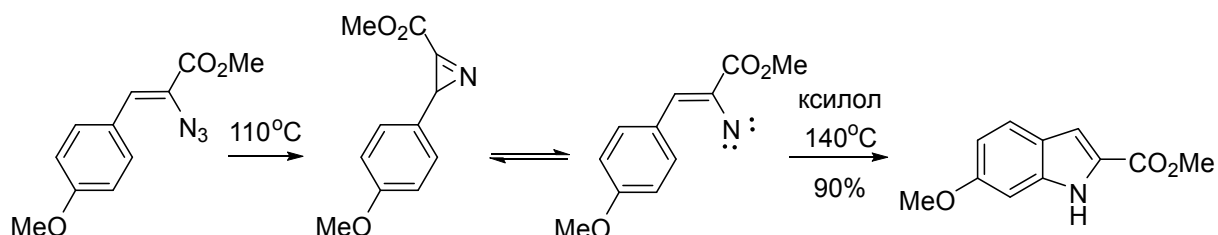
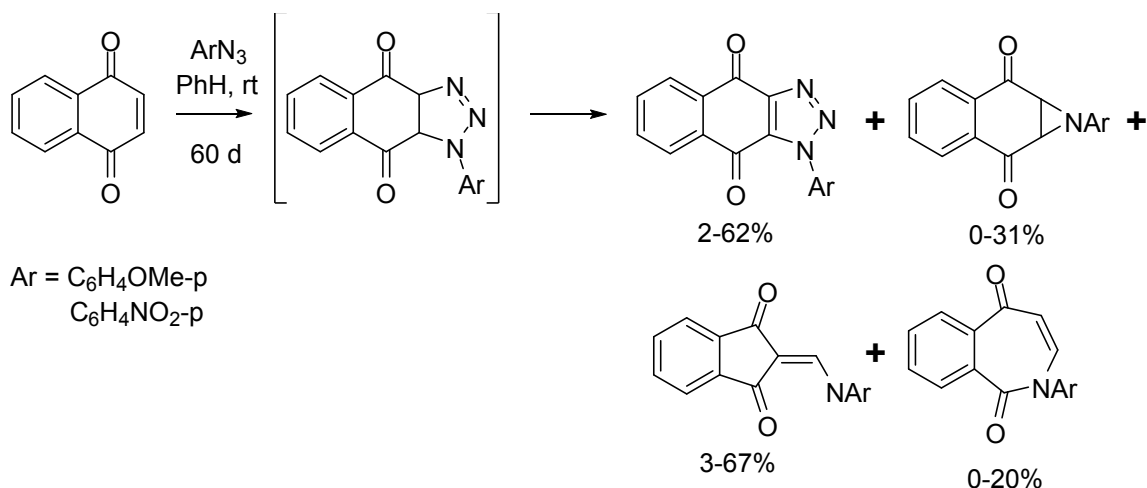


Ввиду нестабильности триазолинов, в реакциях часто наблюдаются перегруппировки углеродного скелета (Схема 11) [28-30].

Схема 11.

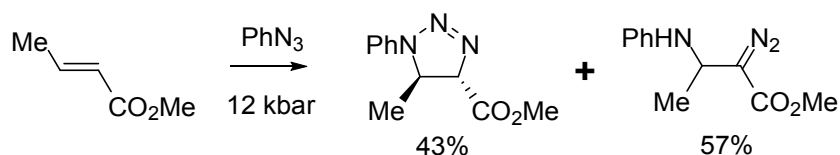


R = H, Me, OMe, tBuMe₂SiO
R¹ = SO₂C₆H₄Br-p



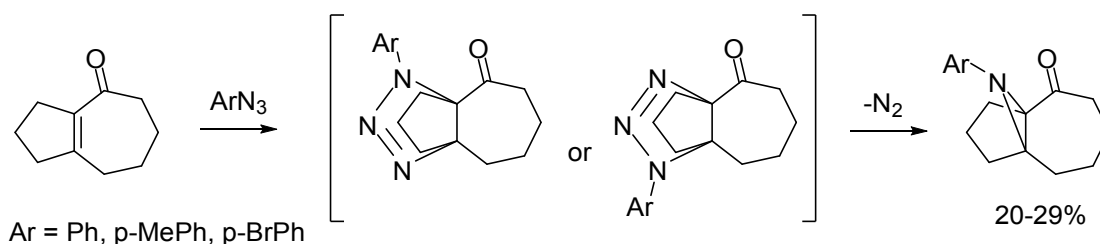
В реакции [3+2]-циклоприсоединения азидов к *цис*- и *транс*-олефинам сложно судить о стереоселективности образования триазиолинов ввиду их низкой стабильности, однако существует пример исследования стереоселективности 1,3-диполярного циклоприсоединения [31]¹ (Схема 12).

Схема 12.



Азиды предпочтительно взаимодействуют в качестве диплярофилов с электронодефицитными алкенами. Важно, что 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов может протекать по С=С связям с любым количеством заместителей при *sp*²-гибридных атомах углерода, вплоть до тетразамещенных олефинов (Схема 13), хотя реакции с высоко замещенными двойными связями могут потребовать длительного времени взаимодействия - до 30 дней [32]¹.

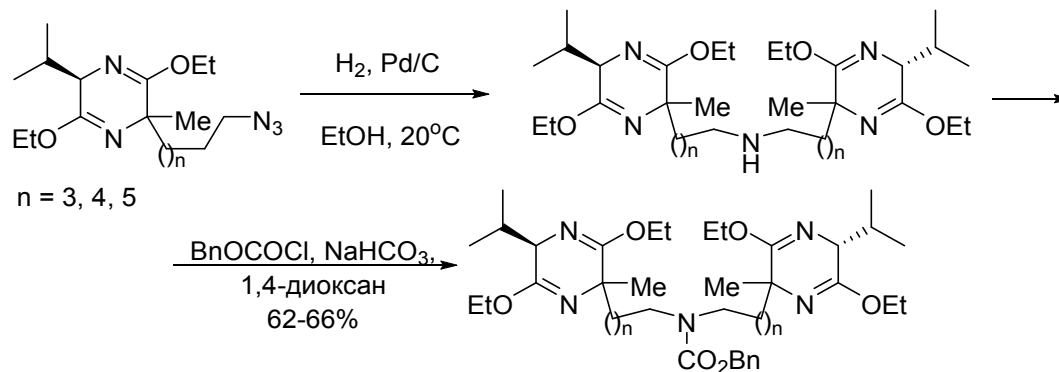
Схема 13.



Отметим, что в литературе нами не было найдено примеров циклоприсоединения азидов по кратным связям углерод-гетероатом.

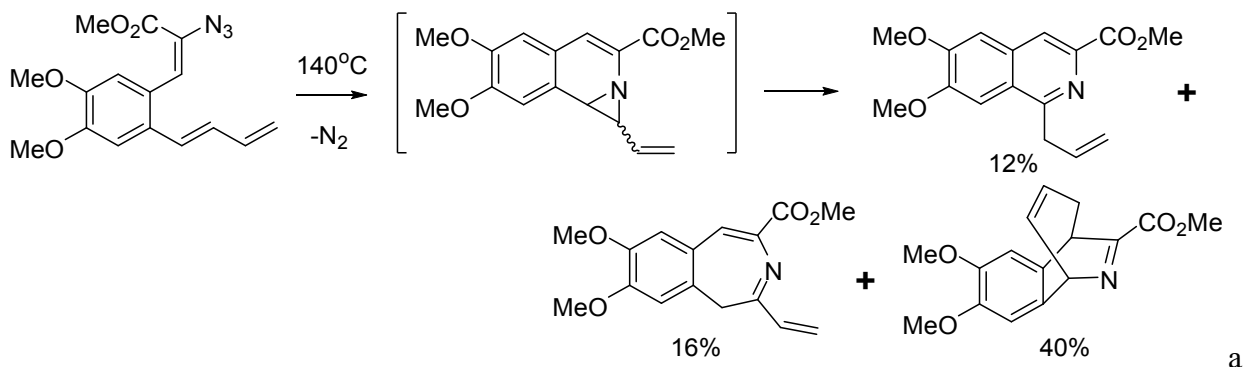
Азиды в общем не склонны к димеризации, однако димер можно целенаправленно получить в ходе реакции восстановления (Схема 14) [33].

Схема 14.



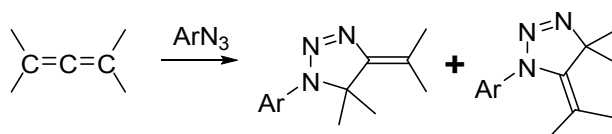
Азиды способны взаимодействовать с различными сопряженными системами, такими как диены [34] (Схема 15) и фуллерены [35],

Схема 15.



также аллены (Схема 16) [36],

Схема 16.



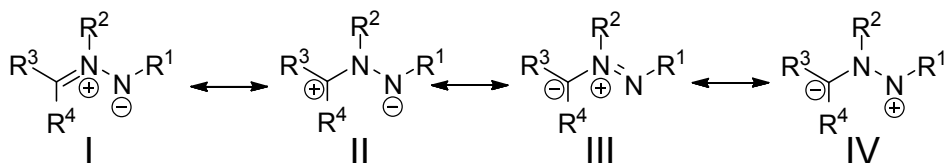
однако в большинстве случаев в таких реакциях образуются смеси продуктов, которые далее могут подвергаться различным перегруппировкам.

В целом можно сказать, что использование азидов в качестве диполей в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения к алкенам не является универсальным методом создания новых гетероциклов, поскольку данный тип реакций описан на небольшом числе примеров. Часто реакции протекают длительное время и с непредсказуемой регио- и стереоселективностью. Помимо этого, синтетическая применимость данного подхода существенно ограничена возможными скелетными перегруппировками.

2.2. Азометинимины

Азометинимины представляют собой 1,3-диполи азааллильного типа, которые могут быть представлены четырьмя мезомерными структурами (Схема 17).

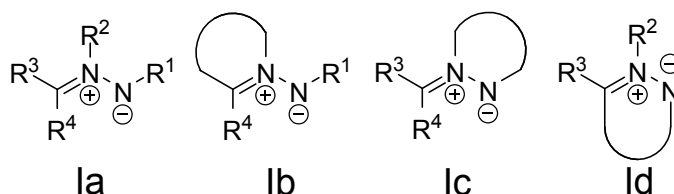
Схема 17.



Чаще всего азометинимины представляют формой I с отрицательным зарядом на концевом атоме азота и положительным на центральном атоме азота [37].

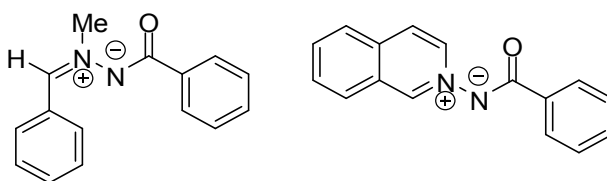
Структурно азометинимины делятся на 4 группы (Схема 18): ациклические имины Ia, C,N-циклические имины Ib, N,N-циклические имины Ic, C,N,N-циклические имины Id. [38].

Схема 18.



Как правило, азометинимины неустойчивы при нормальных условиях, поэтому их генерируют *in situ* в ходе реакции. Однако известны и устойчивые примеры данного вида диполей [38,39] (Схема 19), в которых заряды стабилизированы за счет электронных эффектов соседних группировок или наличием объемного заместителя.

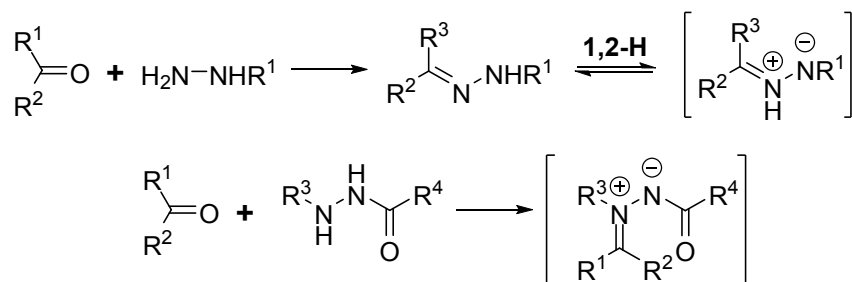
Схема 19.



В реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинимины являются диполями со средней активностью.

Большинство способов получения азометиниминов сводится к последовательным реакциям карбонильных соединений с 1,2-дизамещенными гидразинами [40] и каталитической активации молекулы гидразида, приводящей к 1,2-прототропному сдвигу с образованием соответствующего диполя (Схема 20),

Схема 20.

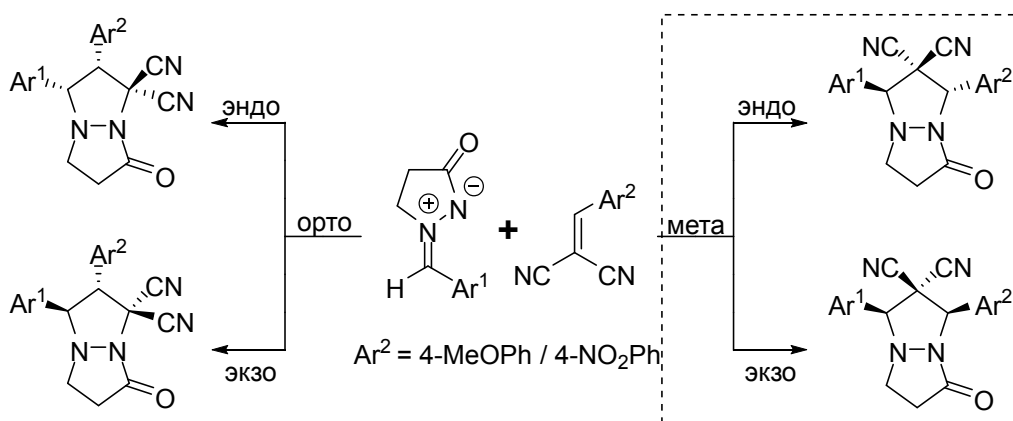


где в качестве катализаторов могут выступать трифлаты [41] и галогениды переходных металлов [42,43], катализаторы на основе бинола [44,45], а также различные основания [46].

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиниминов к алкенам часто требуют катализа и протекают с монозамещенными [47,48], 1,1-дизамещенными [43,49], *цис*- [50] и *транс*-дизамещенными [51] и активированными акцепторами тризамещенными олефинами [52], с образованием, в большинстве случаев, смесей продуктов. Примеров реакций с тетразамещенными олефинами в литературе не обнаружено.

В реакциях [3+2]-циклоприсоединения азометиниминов для внутримолекулярных реакций наблюдается высокая регио- и стереоселективность ввиду ограниченной конформационной подвижности структуры, однако для бимолекулярных реакций ситуация сложнее (Схема 21) [53].

Схема 21.

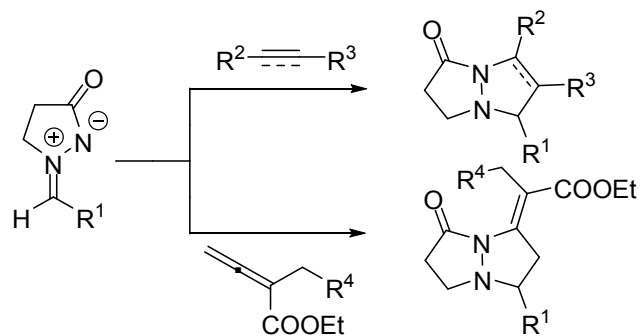


Как показали расчеты, *мета*-путь (Схема 21) является гораздо более энергетически выгодным при наличии как донорных, так и акцепторных заместителей в молекуле диполярофила, по сравнению с *орто*-путем. Также установлено, что *эндо*-циклизация энергетически выгоднее *экзо*-циклизации. Таким образом, реакция [3+2]-циклоприсоединения азометиниминов к олефинам должна протекать региоспецифично и с преобладанием одного из стереоизомеров (*мета-эндо*), что полностью согласуется с

экспериментальными данными. Данный факт подтверждается для различных замещенных алкенов [53].

При подборе подходящего катализатора в бимолекулярных реакциях можно добиться практически полного преобладания одного из стереоизомеров как для моно-[54], так и для *цис*-[45], *транс*-[51], 1,1-дизамещенных [55,56] и тризамещенных [44] алкенов. Также азотинилиды реагируют и с другими кратными углерод-углеродными связями (ацетиленовыми и алленовыми) (Схема 22) [43].

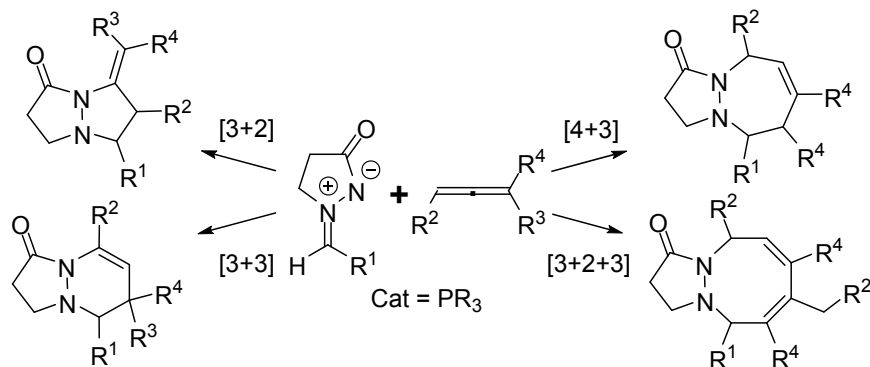
Схема 22.



R^2, R^3, R^4 = электроно-акцепторные группы

В случае реакций азотинилидов с алленами описаны и другие реакции циклоприсоединения [57] помимо [3+2], а именно [4+3], [3+3] и [3+2+3] (Схема 23).

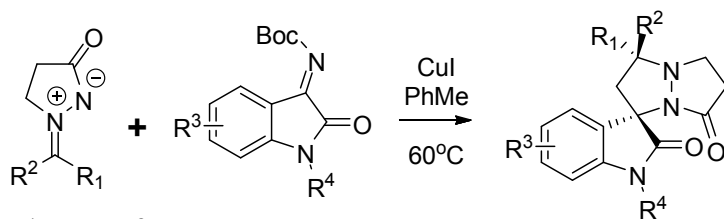
Схема 23.



R^1, R^2, R^3, R^4 = электроно-акцепторные группы

Что касается реакций циклоприсоединения азотиниминов по кратным связям углерод-гетероатом, в литературе было обнаружено очень небольшое число примеров взаимодействия с имидами [58] (Схема 24) и платиновыми комплексами нитрилов [59].

Схема 24.

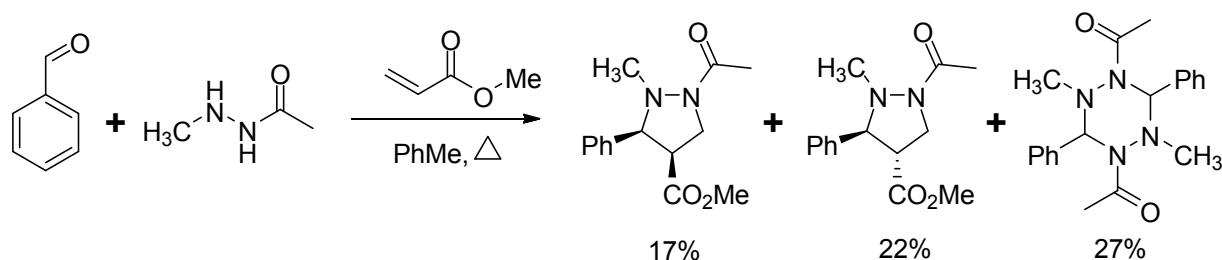


$R^1 = Ar // R^2 = H$
 $R^3 = H, F, Cl, Br, OMe, NO_2$
 $R^4 = Me, Bn, MOM, аллил$

77-95%

Азотетраимины в некоторых случаях способны димеризоваться с образованием соответствующих тетраазапроизводных [60,61] (Схема 25),

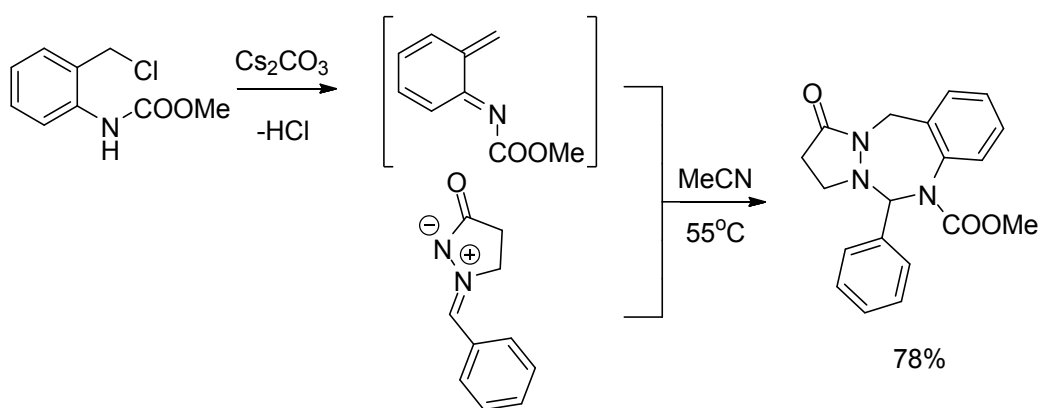
Схема 25.



однако корреляцию между количеством образовавшегося димера и активностью исходного диполярфила выявить не удалось.

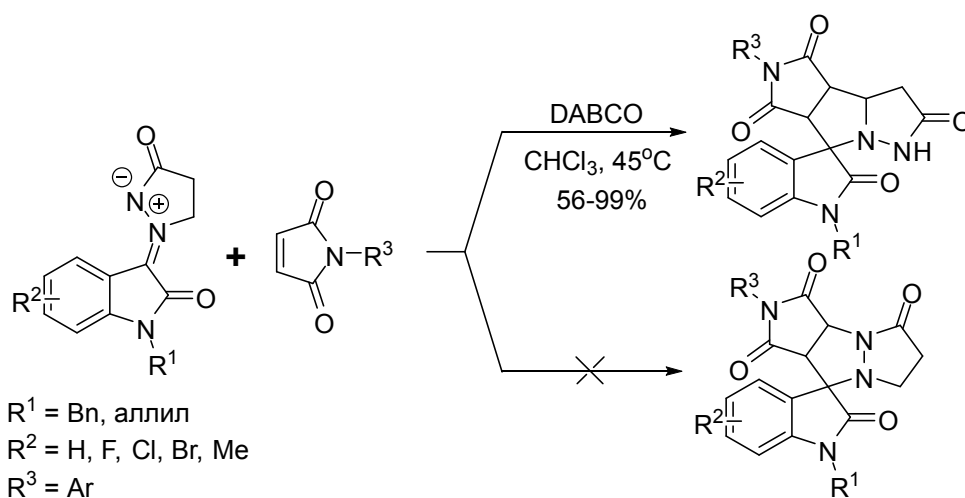
К необычным реакциям азотетраиминов можно отнести [4+3]-циклоприсоединение к экзоциклическим $\text{C}=\text{C}$ связям, генерируемым *in situ* (Схема 26) [62],

Схема 26.



а также возможность получения продуктов по нестандартному *орто*-пути [46] (Схема 27).

Схема 27.



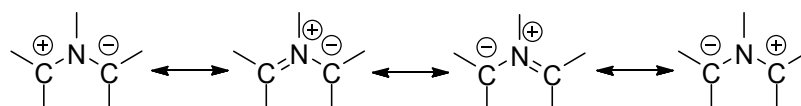
Таким образом, при использовании азотетраиминов в 1,3-диполярном циклоприсоединении к алкенам можно добиться получения продуктов с высокой регио- и

стереоселективностью, однако в большинстве случаев необходим катализатор, подбор которого требуется осуществлять для каждой конкретной реакции, что может сильно усложнить их использование.

2.3. Азометинилиды

Азометинилиды относятся к высокоактивным диполям, способным вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по кратным углерод-углеродным связям. Для азометинилидов существует несколько резонансных структур [63] (Схема 28),

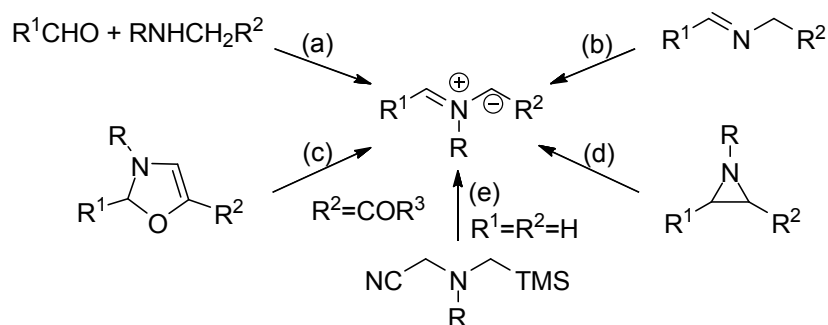
Схема 28.



где на три атома C-N-C азометинилидного каркаса приходится 4 π -электрона, ввиду чего данные диполи должны существовать в цвиттер-ионной форме, где при наиболее стабильном распределении зарядов положительный расположен на атоме азота, а отрицательный на углероде.

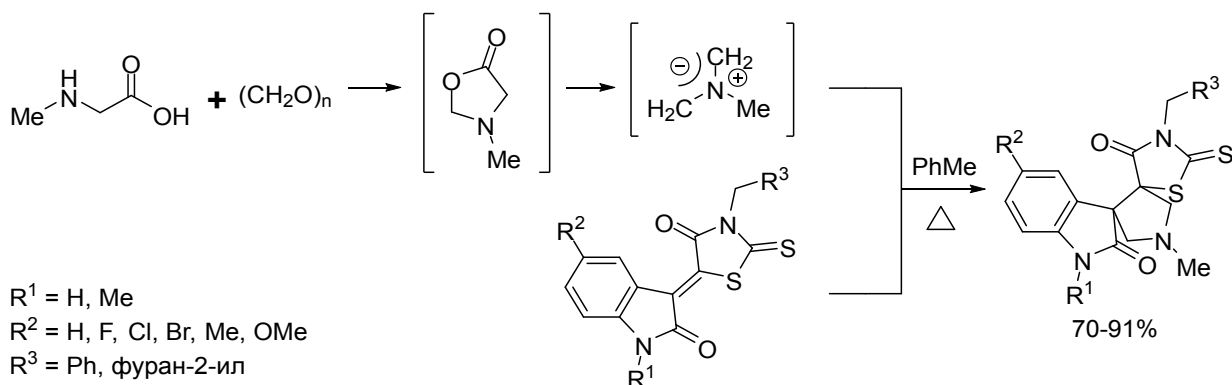
Азометинилиды неустойчивы и обычно генерируются *in situ*. Существует несколько основных подходов к их получению: (а) взаимодействие аминов с альдегидами и последующее депротонирование иминиевого иона [64–66], (б) прототропный сдвиг в имине [67,68,69], (с) раскрытие азиридинов [70,71], (d) термическое раскрытие различных гетероциклических соединений, таких как 4-оксазолины [72,73], а также (е) опосредованное фторидом десилилирование, с последующим элиминированием цианогруппы [74] и иные подходы к десилилированию [75,76] (Схема 29).

Схема 29.



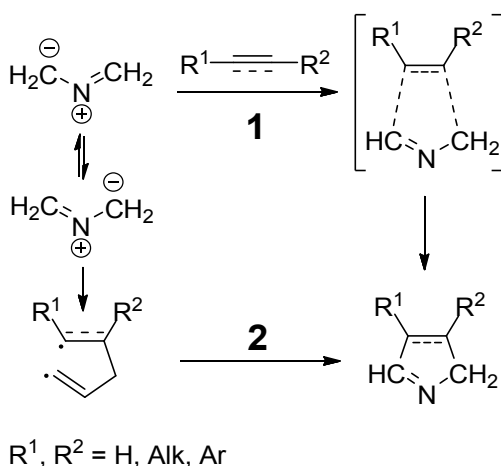
Азометинилиды представляют собой чрезвычайно активные диполи, взаимодействующие с различными кратными углерод-углеродными связями и способные эффективно присоединяться даже к тетразамещенным двойным связям, с выходами в отдельных случаях свыше 90%, с образованием стабильного пирролидинового [66] (Схема 30).

Схема 30.



Азометинилиды реагируют с диполярфилами обычно по механизму согласованного 1,3-диполярного циклоприсоединения (1), однако в некоторых случаях реализуется ступенчатый механизм (2) [77] (Схема 31).

Схема 31.



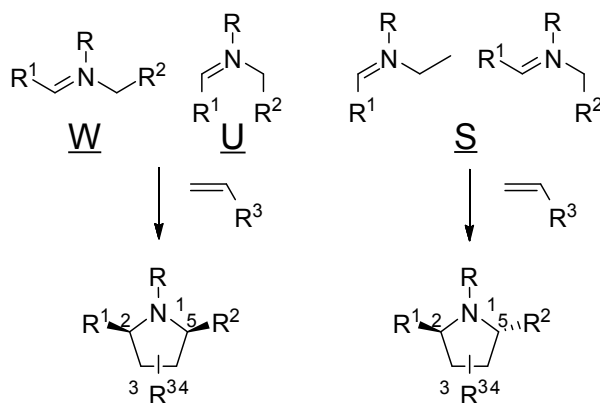
Поскольку азометинилиды являются электроноизбыточными диполярфилами, реакции их [3+2]-циклоприсоединения легче протекают с электронодефицитными алкенами. Региоселективность 1,3-диполярного циклоприсоединения зависит как от электронных эффектов, так и от стерических факторов. Особенно сильно стерические эффекты сказываются на внутримолекулярных реакциях циклоприсоединения, в которых конформационные ограничения обычно приводят к образованию только одного региоизомера [78].

Кроме возможных проблем с региоселективностью, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения могут приводить к смесям стереоизомеров, поскольку в их результате образуется до четырех новых хиральных центров. Однако обычно достигается высокий уровень диастереоселективности.

Существует четыре возможных геометрии азометинилидов: с W- и U-образными формами, ведущими к 2,5-*цис*-дизамещенным пирролидинам, и две S-образные формы, ведущие к 2,5-*транс*-дизамещенным продуктам (Схема 32). Различные формы

азометинилидов способны к взаимной изомеризации, ввиду чего могут образовываться смеси продуктов. В общем случае *S*-образная форма более предпочтительна, но следует отметить, что и *2,5-цис*-дизамещенные продукты не являются редкостью в данных реакциях, поскольку даже незначительные стерические или конформационные эффекты могут оказывать существенное влияние на селективность процесса.

Схема 32.

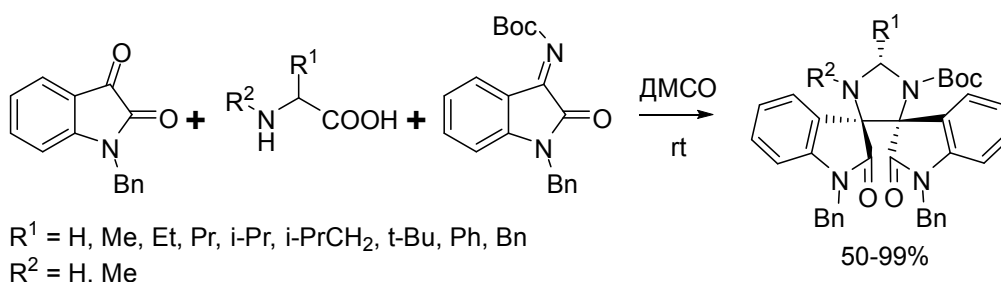


Хиральные центры при атомах углерода 3 и 4 в пирролидиновом цикле образуются из диполярофила. Относительная ориентация заместителей в диполярофиле обычно коррелирует с таковой и в циклоаддукте, поэтому *цис*-дизамещенные алкенилдиполярофилы приводят к *3,4-цис*-пирролидинам, а *транс*-дизамещенные диполярофилы - к *3,4-транс*-пирролидинам, что подтверждает согласованный механизм реакции циклоприсоединения [78].

Важно отметить, что несмотря на возможность получения смесей стереоизомеров, реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к олефинам часто проходит с высокой степенью регио- и стереоселективности без применения каких-либо катализаторов, что справедливо так же и для алкинов [79].

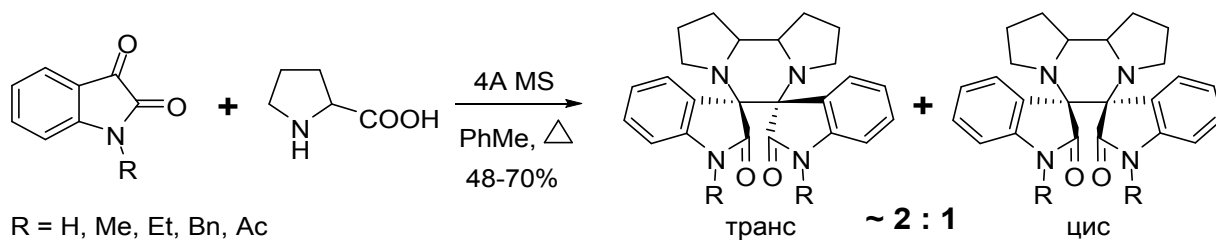
Помимо [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов к кратным углерод-углеродным связям, описано много примеров присоединения по связям C=N [80–82] (Схема 33). По кратным связям C=O известны реакции только для ароматических альдегидов и формальдегида [83,84], а для C=S в литературе найден только один пример [85] 1,3-диполярного циклоприсоединения.

Схема 33.



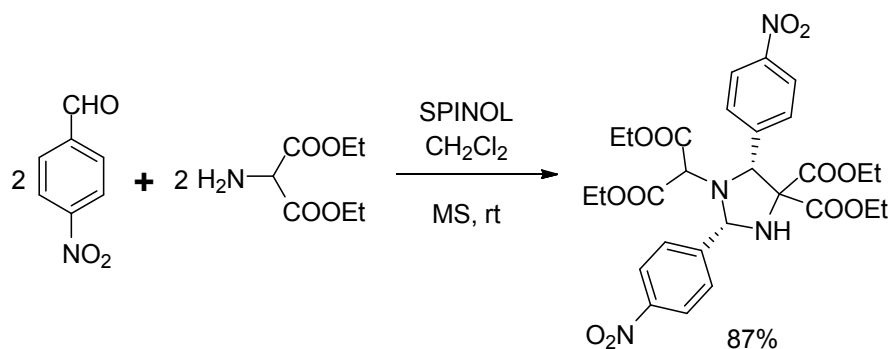
Азометинилиды, в общем, не склонны к димеризации. Образование димеров наблюдается только при полном отсутствии диполярофилов [86] (Схема 34).

Схема 34.



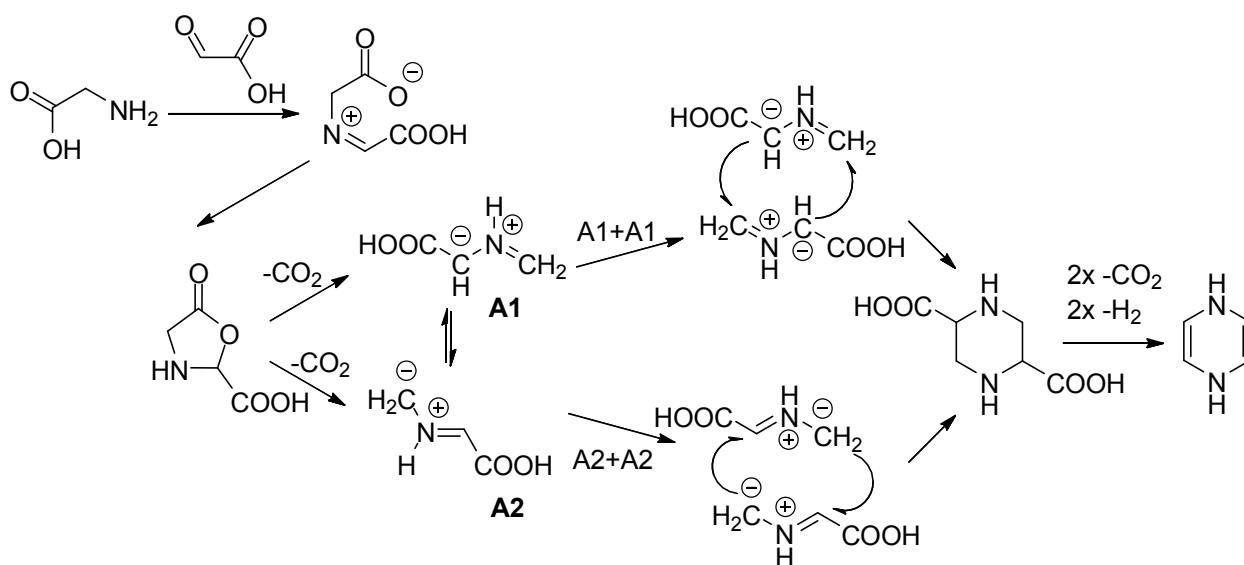
Образованию димеров может также способствовать целенаправленный катализ производными фосфорных кислот [87] как, например, на Схеме 35, а также производными фосфорных кислот совместно с ацетатом серебра [88].

Схема 35.



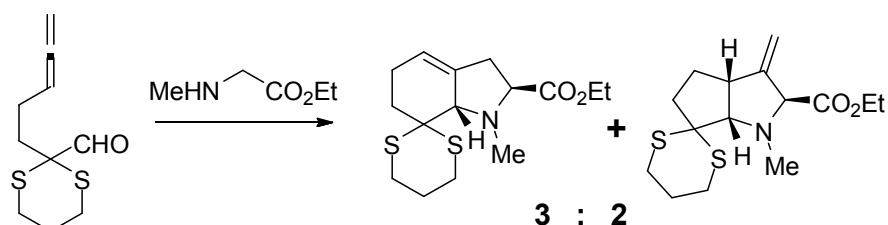
Продукт димеризации также является основным при специфической структуре диполя, содержащего карбоксильную группу [89] (Схема 36).

Схема 36.



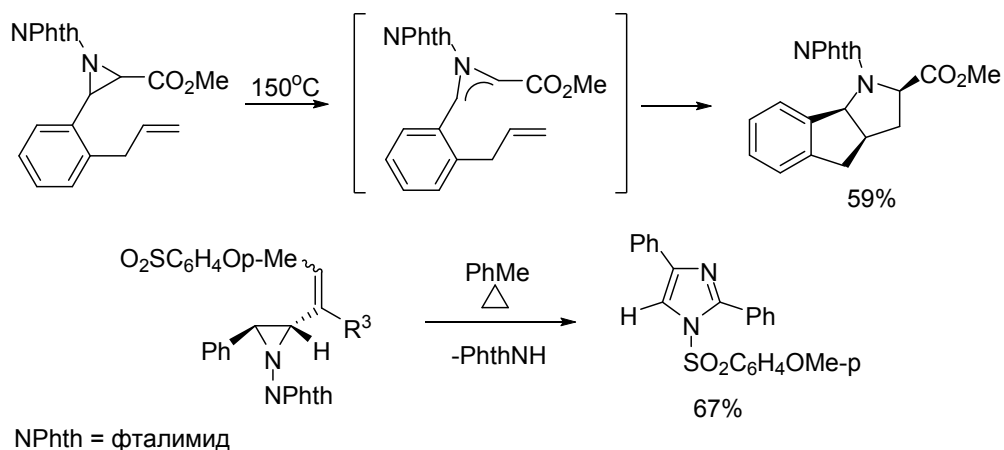
В реакциях азометинилидов с алленами может наблюдаться интересная изомеризация продуктов [90] (Схема 37).

Схема 37.



Также стоит отметить оригинальный пример использования аминоазиридинов в реакциях внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения. Для субстратов данного типа описаны методики проведения реакции как с сохранением [91] связи N-N в аминоазиридине, так и с её расщеплением [92] (Схема 38).

Схема 38.



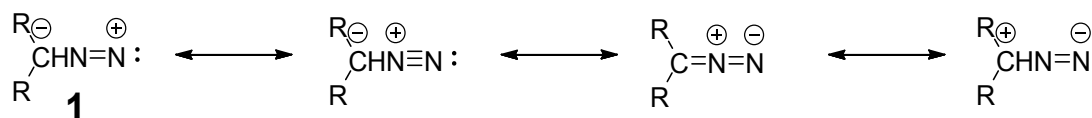
Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, ввиду простоты получения последних и их активности в реакциях с диполярофилами, являются мощным инструментом для создания новых гетероциклов, а высокие выходы продуктов и контролируемая регио- и стереоселективность реакций делает азометинилиды крайне полезными интермедиатами в органическом синтезе.

2.4. Диазосоединения

Реакции получения диазопроизводных органических соединений известны с конца XIX века и широко востребованы для циклоприсоединения по кратным углерод-углеродным связям.

Для диазосоединений реализуются несколько резонансных форм (Схема 39),

Схема 39.



основная из которых обозначена цифрой 1 [93,94].

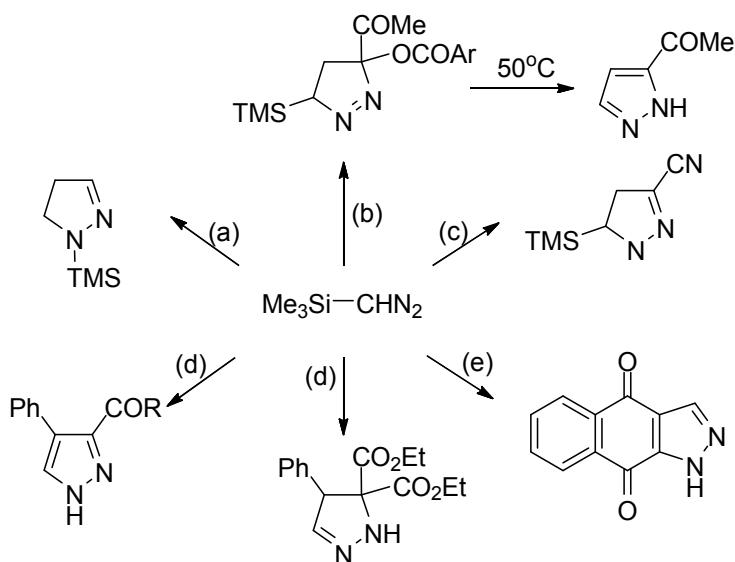
а также некоторые специфические методы [98,99].

Дiazосоединения реагируют с алкенами с образованием 3Н-4,5-дигидропиразолов (1-пиразолинов), некоторые из которых стабильны, а другие подвергаются быстрой таутомеризации с получением 2-пиразолинов или ароматизируются в пиразолы посредством 1,2-элиминирования, или самопроизвольно экструдируют азот с образованием циклопропанов [94].

На примере диазо(триметилсилил)метана (Схема 42), стабильного синтетического аналога диазометана, показано, что по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения diaзосоединения способны взаимодействовать с (а) этиленом, (б) 1-ацетил-1-(4-нитробензоилокси)этаном, (с) акрилонитрилом, (д) α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями, (е) 1,4-хинонами, но не 1,2-хинонами, дающими бензодиоксолы [94]. Также на Схеме 42 показано, что изначально образующийся 1-пиразолин в реакции часто таутомеризуется или претерпевает спонтанную окислительную ароматизацию.

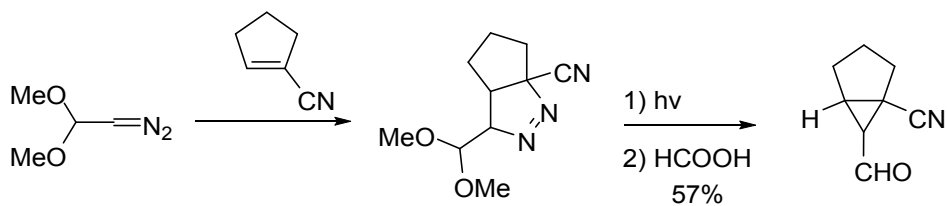
На практике, в реакциях [3+2]-циклоприсоединения diaзопроизводных к алкенам практически всегда наблюдается образование циклопропанов. При этом на диполярофил накладываются существенные ограничения по пространственной доступности двойной связи, поскольку практически все реакции данного типа описаны только для моно- [100] и 1,1-дизамещенных олефинов [101], реже для 1,2-дизамещенных [100, 102].

Схема 42.



Лишь в редких случаях возможна реакция и с тризамещенными [101], и никогда - с тетразамещенными алкенами. При этом необходима также активация двойной связи диполярофила введением к ней сильных акцепторов, таких как сложноэфирная и цианогруппа, или хотя бы арильных или гетероароматических заместителей [94] (Схема 43).

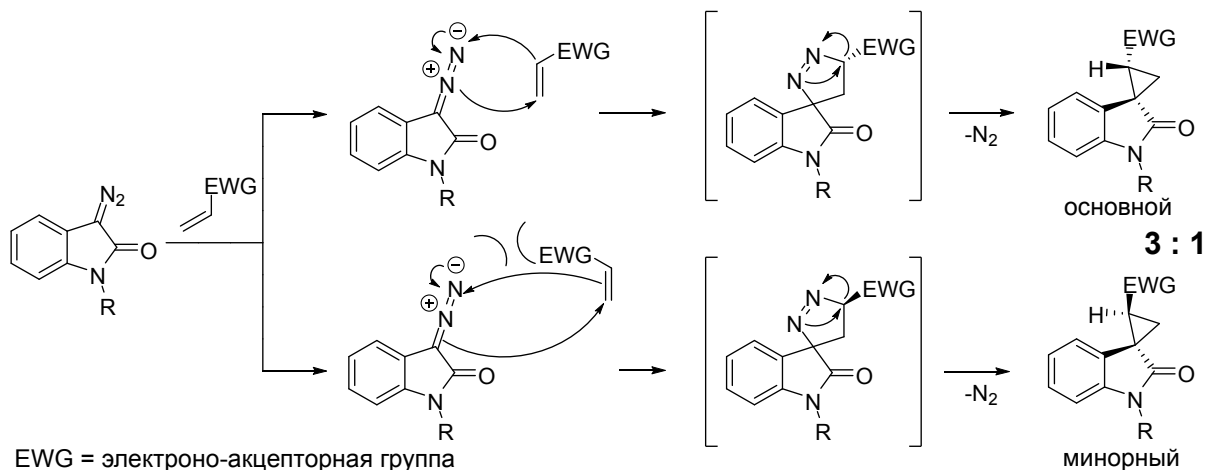
Схема 43.



Реакционная способность диазосоединений по отношению к олефинам хорошо предсказуема. Циклоприсоединение диазопроизводных обычно ускоряется при наличии электроноакцепторных заместителей в диполярофиле и замедляется при наличии электронодонорных, но протекает почти исключительно с образованием одного региоизомера или, по крайней мере, с преобладанием одного из двух региоизомерных продуктов. Так, например, монозамещенные олефины реагируют с диазометаном с образованием преимущественно 3-замещенных-1-пиразолинов, независимо от природы заместителя, если в результате реакции не возникает специфических нековалентных взаимодействий, искажающих структуру диполярофила [103,104].

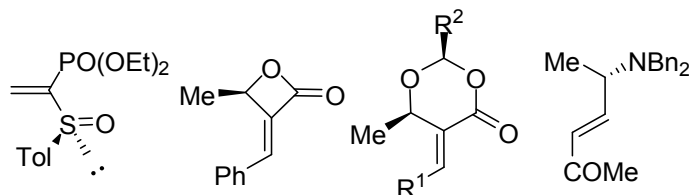
Диастереоселективность реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения не всегда однозначна, как правило, в них образуется преимущественно один из возможных стереоизомеров (Схема 44) [101],

Схема 44.



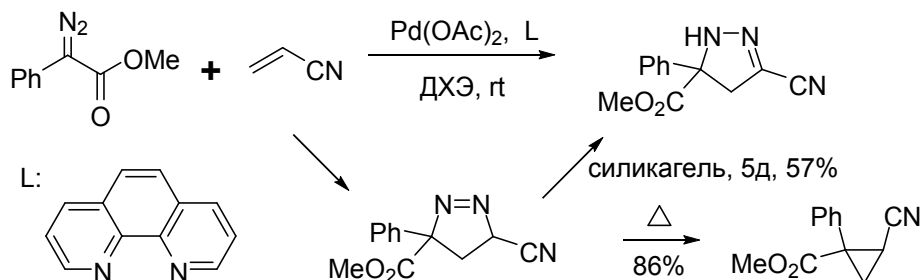
однако наличие хирального центра в непосредственной близости к двойной связи (Схема 45) может оказывать направляющий эффект при образовании циклопропанов [94], и в реакциях с энантимерно чистыми диполярофилами обычно повышается выход одного из возможных диастереомеров.

Схема 45.



Каталитические реакции циклоприсоединения диазопроизводных по двойным связям протекают в основном в присутствии соединений палладия [105] и родия как в случае внутри- [106], так и межмолекулярных [107] реакций, однако данный подход практически никогда не позволяет получить продукты с диазогруппой в составе образующегося цикла (Схема 46).

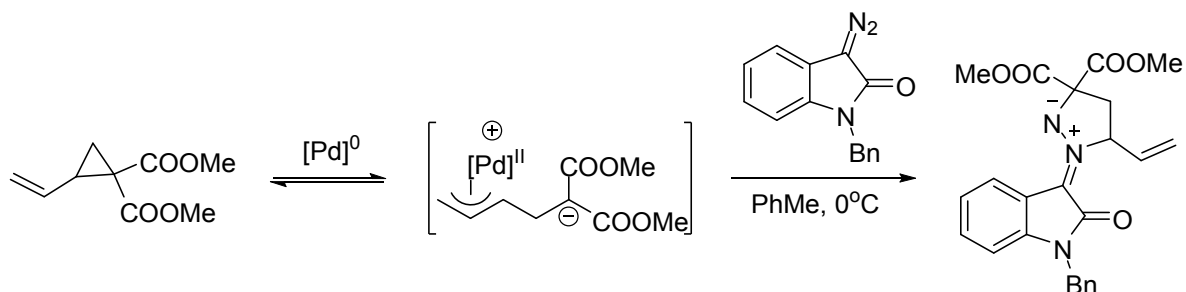
Схема 46.



Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений также возможны по кратным связям C=N, C=P, C=As, C=S, C=Se, C=Te [94].

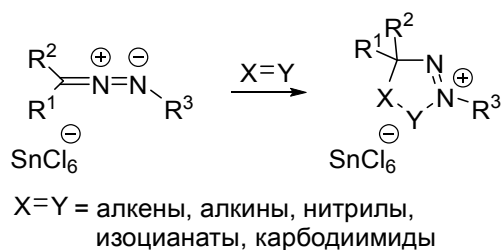
К необычным реакциям [3+2]-циклоприсоединения диазосоединений к олефинам можно отнести образование, в случае реакций с винилциклопропанами, азометиниминов, которые далее могут также выступать в качестве диполей в 1,3-диполярном циклоприсоединении [108,109] (Схема 47),

Схема 47.



а также использование N-(азоалкил)дiazониевых солей [110] как крайне необычного варианта реакционного диполя (Схема 48).

Схема 48.



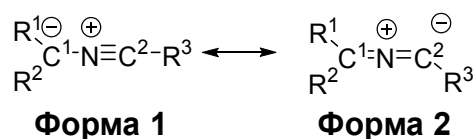
Суммируя вышесказанное, диазосоединения мало подходят для создания пятичленных гетероциклов посредством [3+2]-циклоприсоединения, поскольку образующиеся пиразолины в большинстве случаев экструдируют молекулу азота,

преобразуясь в циклопропаны. Кроме того, реакция осуществима для ограниченного круга диполярофилов, что также сужает область использования данного диполя в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.

2.5. Нитрилилиды

Нитрилилиды представляют собой реакционноспособные интермедиаты, содержащие фрагмент C-N-C, атомы в котором соединены двумя σ -связями, имеющими шесть электронов на π - и η -орбиталях. Нитрилилиды являются полезными промежуточными соединениями в синтезе пятичленных гетероциклов посредством 1,3-диполярного циклоприсоединения и широко используются для получения пирролов и гидропирролов [111]. Для нитрилилидов реализуются две основные резонансные структуры (Схема 49),

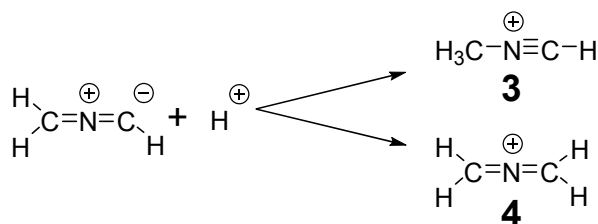
Схема 49.



2-азоний-1-пропинид, подобный пропаргилу (**форма 1**), и 2-азоний-1-алленид, подобный аллену (**форма 2**). Согласно расчетам и экспериментальным данным, для большинства нитрилилидов характерна алленоподобная структура [112].

Теоретически и экспериментально в водных растворах была изучена возможность протонирования алленовых форм нитрилилидов (Схема 50).

Схема 50.



Теоретические расчеты показали, что образование иона нитрилия **3** является предпочтительным при протонировании илидов, однако экспериментальные данные однозначно указывают на образование только ионов азаалления **4** [113].

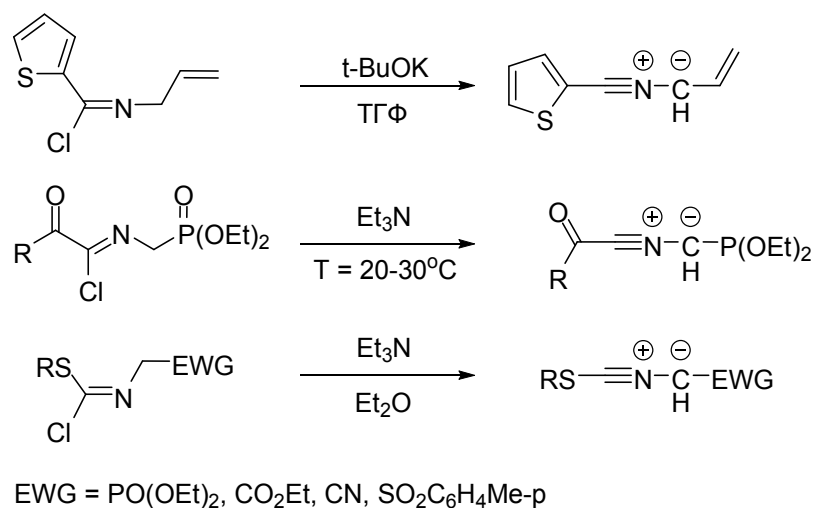
Нитрилилиды в большинстве своем являются высокореакционноспособными частицами и, следовательно, невыделяемыми, однако молекулы с объемными заместителями и с заместителями, способными эффективно стабилизировать анионную часть молекулы, могут быть устойчивы при комнатной температуре [114].

Исходя из вышперечисленного важно отметить, что, вследствие большей стабильности алленовой формы нитрилилида, для повышения устойчивости реакционного

диполя крайне важно повысить стабильность его пропиларгил-подобной резонансной структуры путем введения заместителей, способных делокализовать электронную плотность при отрицательно заряженном атоме углерода C¹ в **форме 1** нитрилида. Наличие электрооакцепторных заместителей при атоме углерода C² фрагмента C-N-C нитрилида также важно, но в меньшей степени, при данном атоме углерода может находиться даже донорный заместитель, такой как -SR или -OR [115], что практически нереализуемо в случае углерода C1.

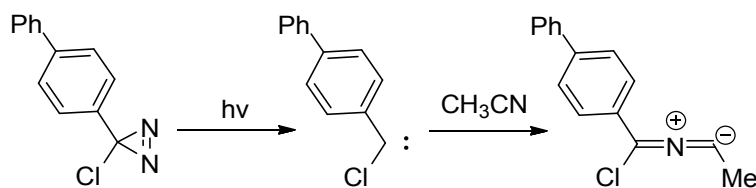
Получение истинных нитрилидов доступно довольно ограниченным числом способов, такими как элиминирование хлороводорода основаниями из углеродных [116,117], фосфорилированных [118], тиоалкил(или тиоцианат)-замещенных [119] имидоилхлоридов (Схема 51),

Схема 51.



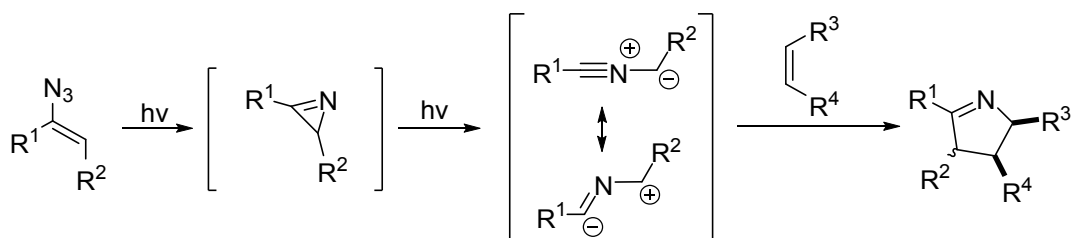
реакциями карбенов и карбеноидов с нитрилами [120-122] (Схема 52),

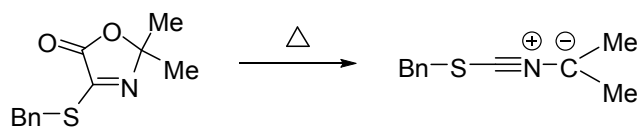
Схема 52.



а также фотохимическим [123,124] и, много реже, термическим расщеплением некоторых гетероциклов [115] (Схема 53):

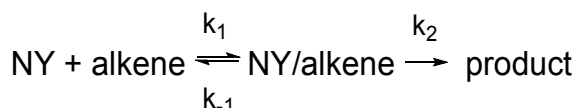
Схема 53.





Каким бы способом не были получены нитрилиды, все они способны активно вступать в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по кратным углерод-углеродным связям, что делает их чрезвычайно полезными для создания различных гетероциклов. Нитрилиды – электроноизбыточные частицы, характеризующиеся высоколежащими ВЗМО и НСМО, и реагирующие преимущественно с электронодефицитными алкенами, поскольку низкий энергетический барьер между ВЗМО диполя и НСМО диполярфила стабилизирует переходное состояние. Как правило, нитрилиды реагируют с диполярфилами по механизму [3+2]-циклоприсоединения, с образованием промежуточного комплекса нитрилид/алкен (Схема 54).

Схема 54.



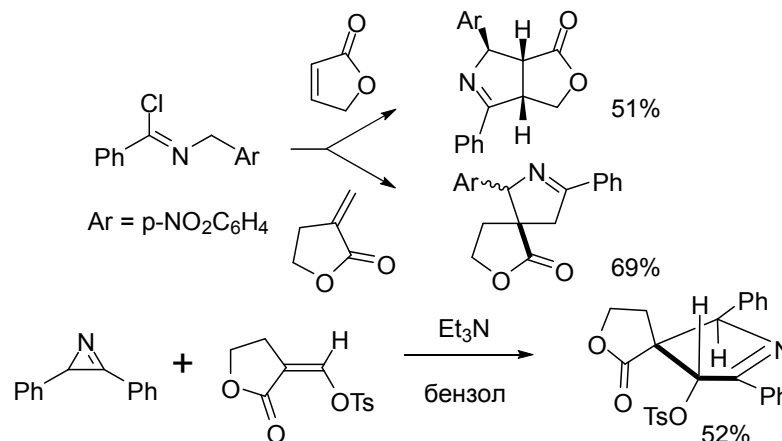
В редких случаях возможно внутримолекулярное 1,1-циклоприсоединение, происходящее, когда 1,3-циклоприсоединение невозможно из-за стерических затруднений [125].

Межмолекулярная реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения является основным синтетическим применением нитрилидов. В качестве диполярфилов могут выступать не только кратные углерод-углеродные связи, но и карбонильные соединения (альдегиды, кетоны, хиноны, углекислый газ, изоцианаты), производные карбоновых кислот (сложные эфиры, ацилхлориды, нитрилы), имины, азосоединения, нитрозосоединения и даже такие экзотические исходные реагенты, как азетидины, диазафосфолы, диазарсолы, гетероароматические циклы, C₆₀-фуллерены и другие [126].

В то же время некоторые простые алкены, например 1-октен и циклопропен, не реагируют с нитрилидами, тогда как электронодефицитные олефины (акрилаты, дизамещенные олефины с акцепторными группами, сложные эфиры фумаровой и малеиновой кислоты, а также соответствующие динитрилы, стиролы и другие виниларены) легко вступают в реакции с нитрилидами, давая пирролины с высокими выходами [126].

Возможность нитрилидов вступать в 1,3-диполярное циклоприсоединение с алкенами различной степени замещенности при двойной связи хорошо продемонстрирована на лактонах [127,128] (Схема 55),

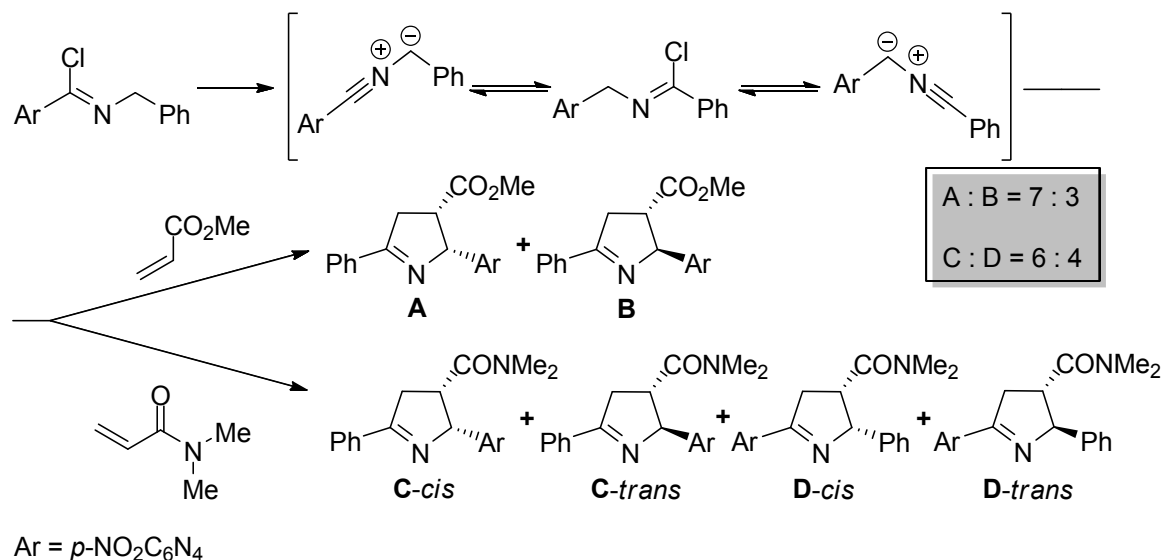
Схема 55.



что делает их довольно универсальными синтетическими субстратами, в случае, когда двойная связь хорошо активирована. Вместе с этим стоит отметить малое количество примеров реакций с тризамещенными олефинами.

Что касается регио- и стереоселективности реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилилидов, то в общем случае данные процессы протекают неселективно [129,130] (Схема 56).

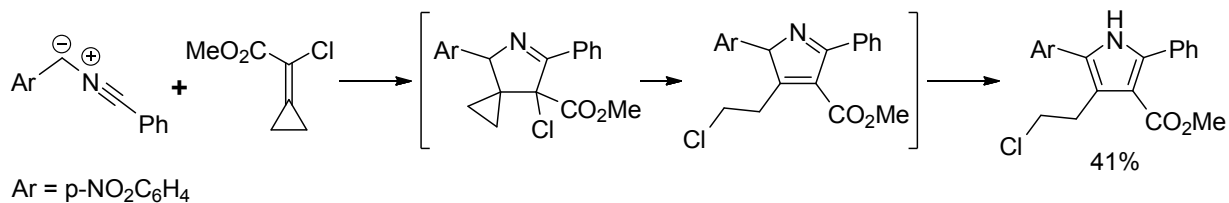
Схема 56.



Однако, поскольку путь реакции сильно зависит от природы диполярофилов и заместителей в нитрилилиде, то иногда в ходе реакции наблюдается преобладание одного из изомеров, а в отдельных случаях возможно даже получение регио- и стереоизомеров высокой чистоты, однако данные реакции мало поддаются контролю и каждый случай необходимо рассматривать отдельно.

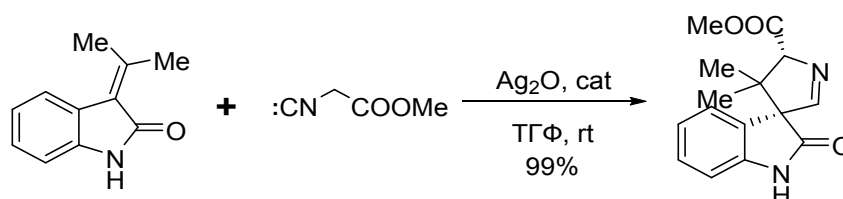
Взаимодействие нитрилилидов с тетразамещенными двойными связями нехарактерно и осуществимо лишь для субстратов специфического строения и напряженной структуры [131] (см., например, Схему 57).

Схема 57.



В литературе нами не было найдено примеров каталитических реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилидов по двойной связи, за исключением «нитрилид-подобного» циклоприсоединения изонитрилов к двойным связям в присутствии оксида серебра и катализатора на основе фосфорного производного хинолина [132], как, например, на Схеме 58.

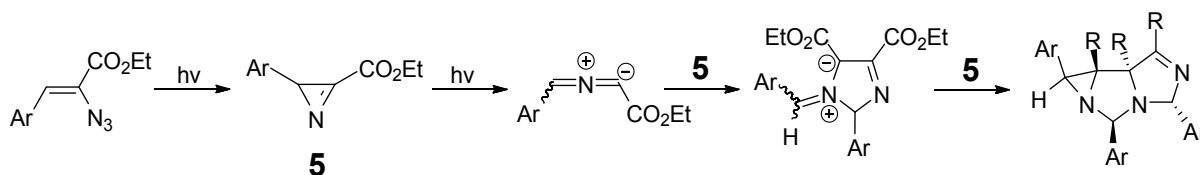
Схема 58.



Нитрилиды способны также вступать в 1,3-диполярное циклоприсоединение по кратным связям CN-, CO-, CS-, NN-, NO- [111,126].

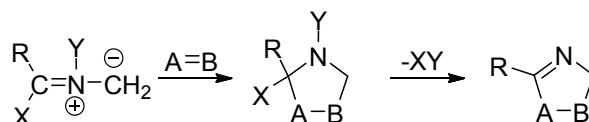
Говоря о стабильности нитрилидов, важно отметить, что в условиях термических и фотохимических реакций наиболее частой нежелательной реакцией является их димеризация. Так, в присутствии олефинов с низкой диполярфильной активностью, или при отсутствии диполярофилов, образуются димеры или даже тримеры нитрилидов [133,134] (Схема 59). Димеры также могут образовываться при катализе карбенами [135].

Схема 59.



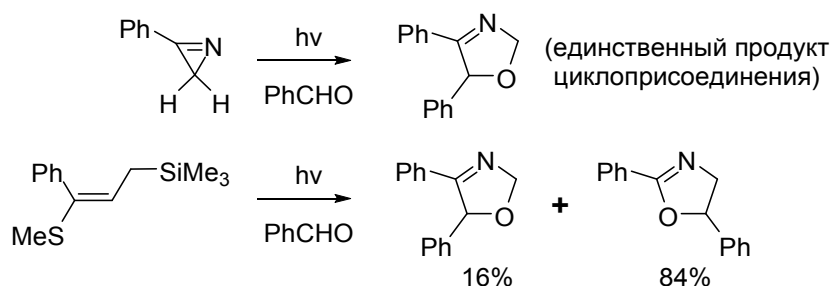
Помимо истинных нитрилидов в синтетической практике часто используются их синтоны или, иначе говоря, соединения, которые сами по себе не являются нитрилидами, но их использование в перициклических реакциях приводит к тому же синтетическому результату [136,137] (Схема 60).

Схема 60.



Применение нитрилилид-синтонов во многих случаях облегчает доступ к нитрилилидам с расширенным диапазоном заместителей, а также предоставляет более простые пути осуществления реакций. Использование таких соединений также позволяет обойти ограничения истинных нитрилилидов по реакционной способности и региоселективности присоединения. Так, истинный нитрилилид, полученный из азирина, в реакции с бензальдегидом дает один единственный продукт, в то время как при использовании нитрилилидного синтона в качестве основного продукта получается соединение с противоположной региохимией присоединения [121] (Схема 61).

Схема 61.



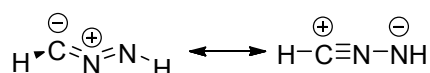
При воздействии истинным нитрилилидом и нитрилилид-синтоном на один и тот же дипольярофил также может измениться и соотношение получаемых продуктов [138].

Таким образом, нитрилилиды в большинстве случаев активно реагируют только с монозамещенными и активированными дизамещенными алкенами, однако в этих случаях реакции проходят с высокими выходами. Регио- и стереохимию 1,3-дипольного циклоприсоединения нитрилилидов нельзя однозначно контролировать посредством катализа, хотя во многих случаях наблюдается преобладание одного из продуктов реакции, что позволяет использовать вышеописанный диполь в большом числе химических превращений.

2.6. Нитрилимины

Еще одним видом активных 1,3-диполей являются нитрилимины. Простейший представитель данного класса соединений существует в виде нескольких резонансных структур, две из которых являются основными (Схема 62):

Схема 62.

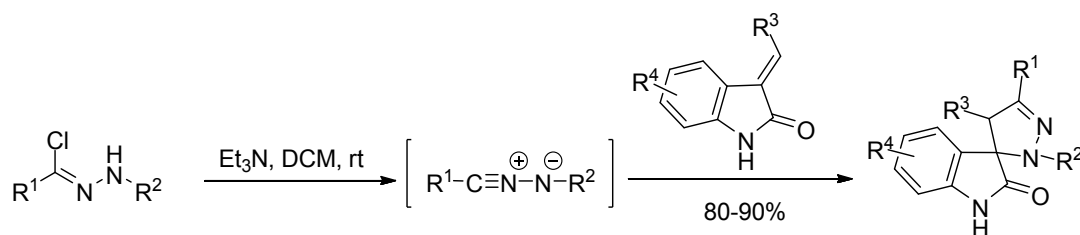


и были детектированы при 12К и 1073К, а при большей температуре зафиксирован комплекс HCN-NH. Показано, что алленовая форма нитрилимина значительно стабильнее нитрильной, однако в последнем случае концевой атом азота несет отрицательный заряд [139,140].

В большинстве своем нитрилимины неустойчивы при комнатной температуре, однако было показано, что наличие объемных заместителей при углероде и концевом атоме азота фрагмента C-N-N нитрилимина существенно повышают их стабильность, давая возможность получить производные, устойчивые к влаге и воздуху при нормальных условиях [126].

Существует несколько основных методов получения нитрилиминов [141,142]. Наиболее удобным и широко используемым методом является дегидрохлорирование гидразонилхлоридов основаниями [143,144] (Схема 63).

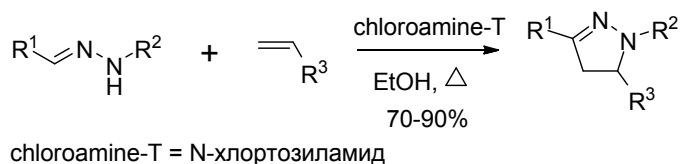
Схема 63.



R¹ = Ph, t-Bu, PMB / R² = H, Ph
 R³ = H, Cl, Br / R⁴ = H, CO₂Et, COPh, Ph, PMB

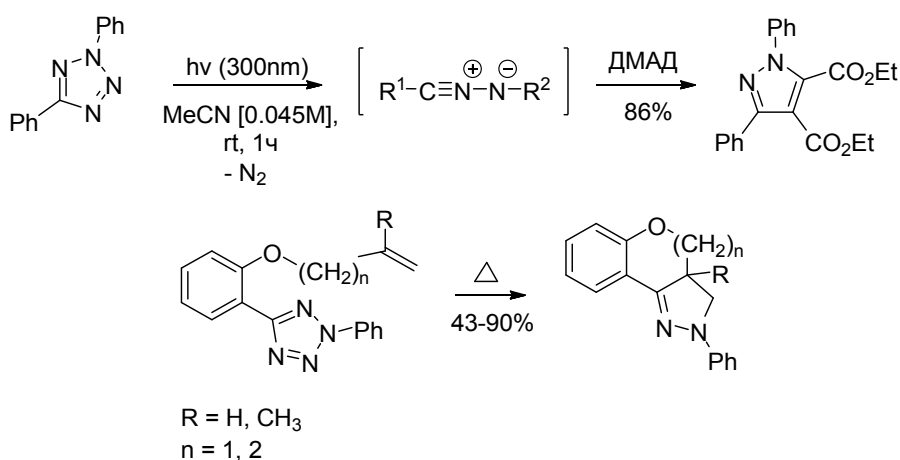
Также для их синтеза иногда применяется окисление гидразонов натриевой солью N-хлор-4-метилбензолсульфонамида [145] (Схема 64) или тетраацетатом свинца [143],

Схема 64.



и термическое или фотохимическое раскрытие 2,5-дизамещенных тетразолов [146,147] (Схема 65).

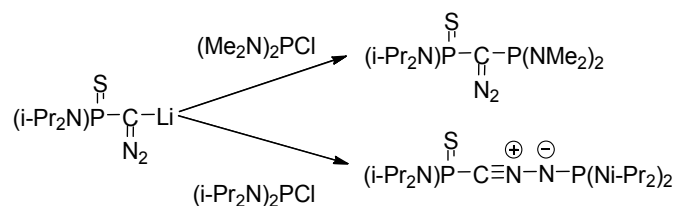
Схема 65.



Из оригинальных подходов можно выделить обработку алкилирующими агентами литийорганических диазосоединений [148]. Последние имеют два нуклеофильных центра,

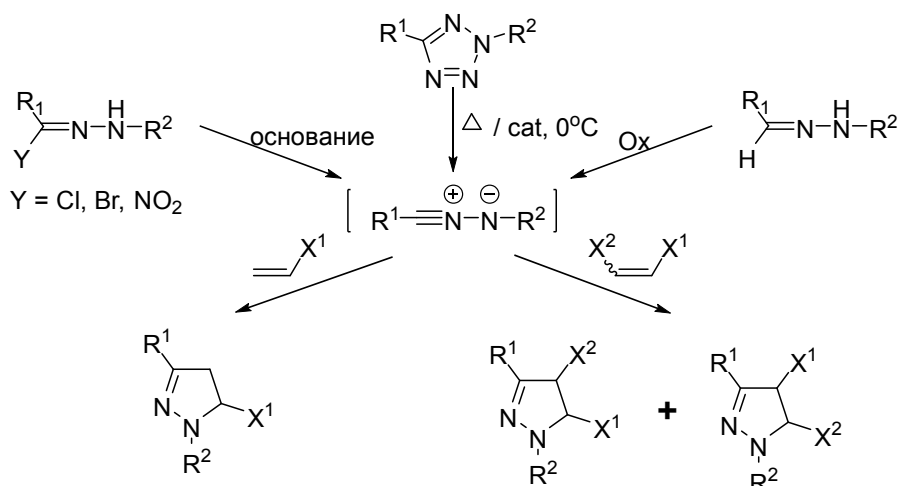
и направление их реакции зависит от объема заместителей в исходных соединениях. В результате образуются либо функционализованные диазосоединения, либо производные нитрилимина (Схема 66):

Схема 66.



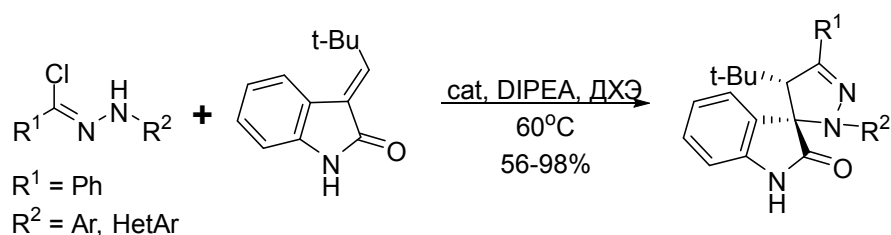
Нитрилимины широко используются в качестве 1,3-диполей. Стабилизированные и нестабилизированные нитрилимины эффективно присоединяются по кратным углерод-углеродным связям. В реакциях с монозамещенными олефинами [3+2]-циклоприсоединение проходит региоселективно, но редко стереоселективно. В случае дизамещенных алкенов циклоприсоединение проходит, как правило, с преобладанием одного из региоизомеров, и нестереоселективно, поддаваясь некоторому контролю только в случае стабилизированных диполей [149]. В реакциях с моно- [150] и дизамещенными *транс*-олефинами [150] регио- и стереоселективность можно контролировать путем катализа комплексами родия (Схема 67).

Схема 67.



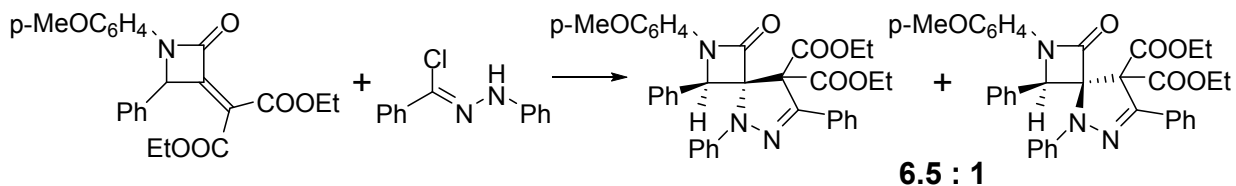
Также легко протекают реакции и с тризамещенными олефинами [142,151], и их регио- и стереоселективность также можно контролировать посредством катализа [152] (Схема 68).

Схема 68.



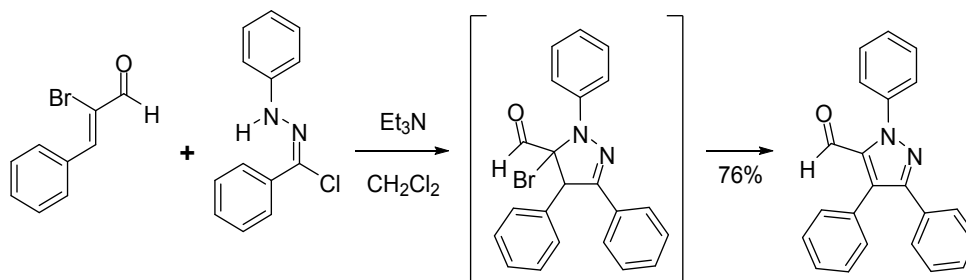
Существуют и немногочисленные примеры осуществления реакций нитрилиминов с тетразамещенными олефинами, так, была показана возможность подобного [3+2] циклоприсоединения [153] на примере β -лактамов (см., например, Схему 69).

Схема 69.



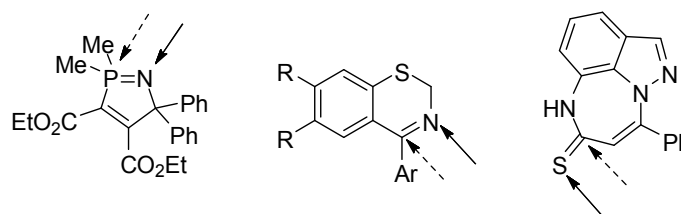
Иногда продукты циклоприсоединения нитрилиминов к олефинам оказываются малостабильны при нормальных условиях, в связи с чем их *in situ* окисляют, либо в исходные соединения вводят группы, которые, как на Схеме 70, самопроизвольно элиминируются в ходе реакции, давая более стабильные пиразолы [154].

Схема 70.



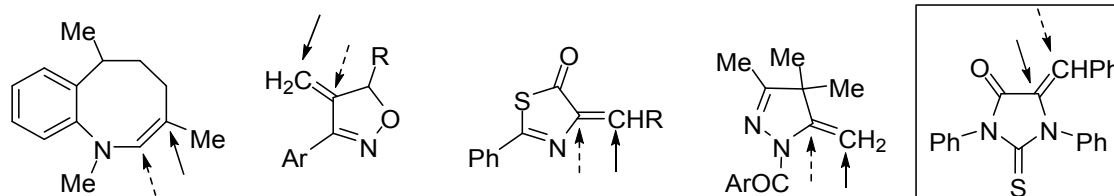
Особое место в химии нитрилиминов занимают реакции циклоприсоединения к экзо- и эндоциклическим кратным связям P=N [155], C=N [156–158], C=S [159–161] различных гетероциклов, к которым нитрилимины присоединяются региоселективно, а также к связи C=O [162] альдегидов. При этом углерод фрагмента C-N-N нитрилимина присоединяется к более электроотрицательному атому (сплошная стрелка на Схеме 67), а концевой отрицательно поляризованный атом азота - ко второму атому двойной связи (пунктирная стрелка на Схеме 67) [126] (Схема 71).

Схема 71.



Кроме того, для некоторых гетероциклических соединений, содержащих двойную углерод-углеродную связь в гетероцикле, также показана региоселективность циклоприсоединения нитрилиминов. [126] (Схема 72).

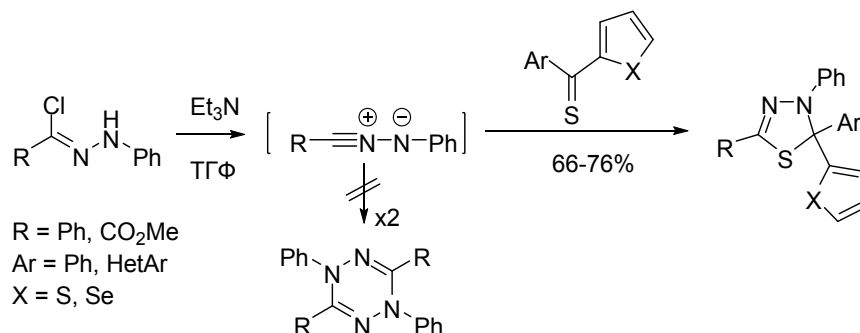
Схема 72.



Важно отметить, что атом углерода фрагмента C-N-N нитрилимина в 1,3-диполярном циклоприсоединении, атакуя экзоциклическую двойную C=C связь, обычно присоединяется к углероду, не входящему в цикл, и только в случае тиогидантоина [160] (Схема 72 в рамке) наблюдается противоположная региоселективность циклоприсоединения.

Еще одной важной особенностью нитрилиминов является их несклонность к димеризации в присутствии активных диполярофилов [159] (Схема 73),

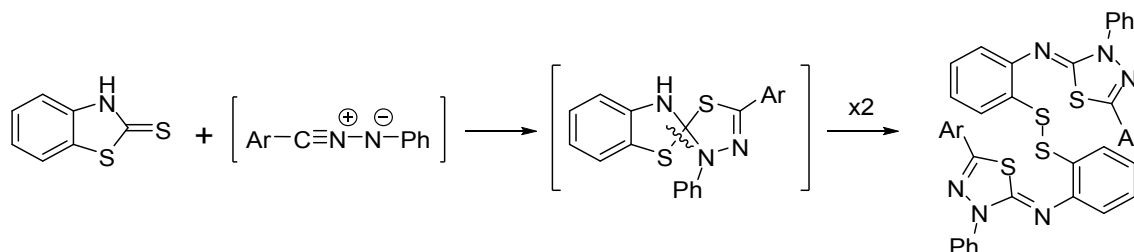
Схема 73.



однако если диполярофил малоактивен или в ходе реакции он образуется с меньшей скоростью, чем диполь, то наблюдается и образование продукта димеризации нитрилимина, что может значительно снижать выходы реакций [163].

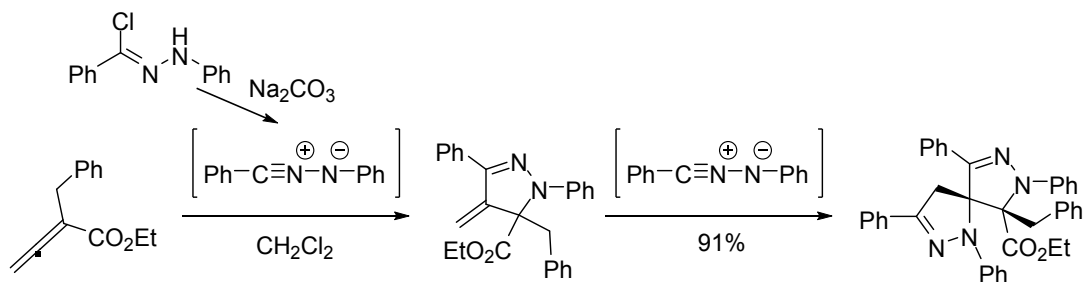
Для спиросочлененных продуктов, полученных из производных тиокетонов, в ходе реакции может наблюдаться раскрытие одного из циклов и последующая димеризация с образованием дисульфида [164] (Схема 74):

Схема 74.



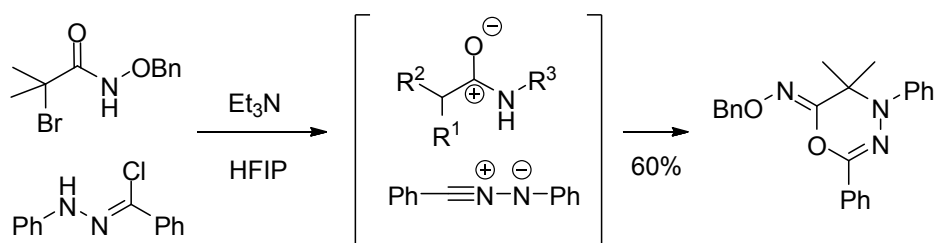
Нитрилимины способны также эффективно реагировать с алленами [165], давая бициклопроизводные пиразолинов (Схема 75).

Схема 75.



Кроме того, для нитрилиминов описано [3+3]-циклоприсоединение [166], в результате которого образуется нетривиальный гетероцикл, труднодоступный другими методами, пример которого представлен на Схеме 76.

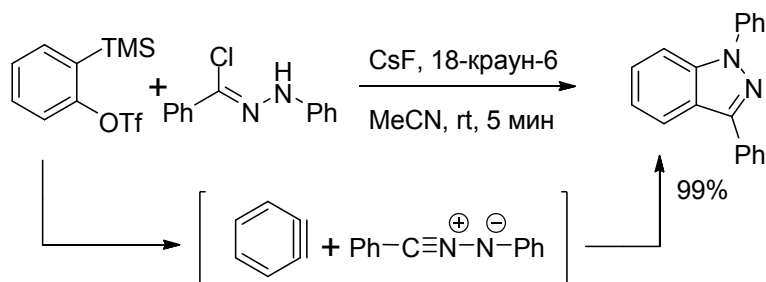
Схема 76.



HFIP = гексафторизопропанол

Нитрилимины также реагируют с дегидробензолом, образуя индазолы [163] (Схема 77).

Схема 77.



Обобщая приведенные данные, можно отметить, что нитрилимины являются весьма активными диполями, способными эффективно присоединяться по различным кратным связям. В реакциях их [3+2]-циклоприсоединения по экзо- и эндоциклическим двойным связям гетероциклов наблюдается высокая региоселективность реакции. Простота осуществления 1,3-диполярного циклоприсоединения и высокие выходы продуктов для большинства субстратов делают нитрилимины перспективным инструментом в органическом синтезе.

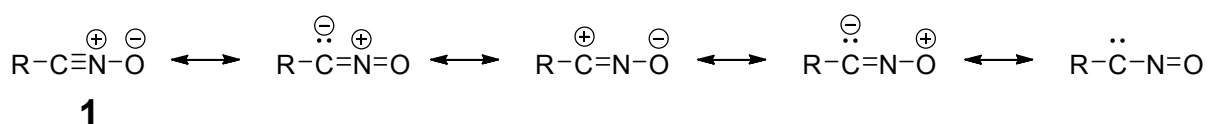
2.7. Нитрилоксиды

Нитрилоксиды относятся к классу высокоактивных диполей, которые способны эффективно присоединяться к двойным и тройным углерод-углеродным связям.

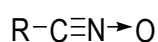
Существование нитрилоксидов было показано еще в конце XIX века [167], поэтому их реакции достаточно хорошо изучены. Как правило, данный диполь образуется *in situ* из исходного соединения при добавлении оснований, однако существует много примеров подобных соединений, существующих в индивидуальном виде [168].

Можно изобразить следующие резонансные структуры реакционного диполя нитрилоксида [169] (Схема 78);

Схема 78.



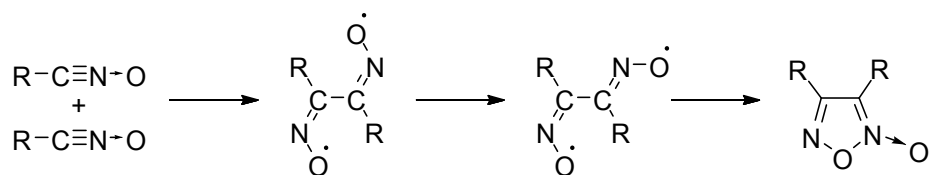
общепринятое обозначение соответствует формуле:



где R = H, Hal, CH₃, Ar и др., часто используется также обозначение **1**. Способов получения таких соединений достаточно много [169,170], большая часть их основана на дегидрогалогенировании оксимов и дегидратации нитросоединений.

Нитрилоксиды присоединяются к двойным и тройным связям по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения, однако окиси нитрилов с небольшими заместителями, содержащие только одну CNO группу, нестабильны в растворе ввиду их высокой реакционной способности и даже при комнатной температуре могут вести себя и как 1,2-диполярофилы, в связи с чем димеризуются в свои стабильные циклические димеры фуроксанового типа [171,172] (Схема 79):

Схема 79.

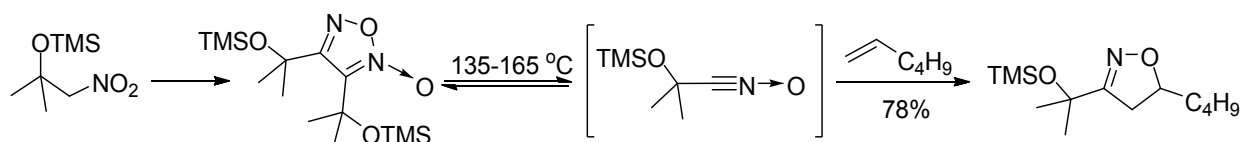


Как правило, энергетический барьер димеризации зависит от природы заместителя R и понижается с увеличением электроотрицательности и уменьшением донорной способности заместителя: F < Cl < Br < I < CH₃ < CN [172,173]. Нитрилоксиды с нитрильными, винильными или этинильными заместителями, сами по себе являющиеся реакционноспособными 1,2-диполями, образуют олигомерные смеси, способные к спонтанной полимеризации в полифуроксаны [174,175].

Было показано, что выход целевого продукта циклоприсоединения по C=C связи зависит не только от природы заместителя в нитрилоксиде, но и от конфигурации заместителей при двойной связи олефинов-диполярофилов. Так, при использовании моно- и 1,1-дизамещенных алкенов выходы изоксазолинов довольно высоки [176,177], *цис*- и

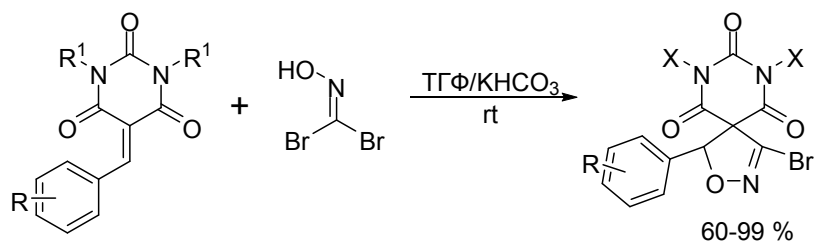
особенно тризамещенные алкены вступают в реакцию циклоприсоединения значительно хуже, а для *транс*-дизамещенных олефинов существенную долю конечных продуктов могут составлять фуроксаны [177]. Использование же фуроксанов, за счет их мономеризации в ходе реакции, доступно только с большими ограничениями, так как для проведения реакции необходимы высокие температуры (>260oC) [178,179], либо специфические заместители в исходном нитрилоксиде [177] как показано на Схеме 80.

Схема 80.



Хотя олефины с тризамещенными двойными связями являются малореакционноспособными дипольофилами в случае нитрилоксидов, в литературе все же имеются немногочисленные примеры получения целевых изоксазолинов с высокими выходами [180] (Схема 81).

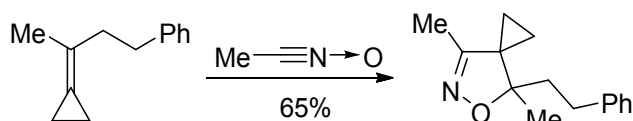
Схема 81.



R = H, F, Me, OH, MeO / R¹ = H, Me

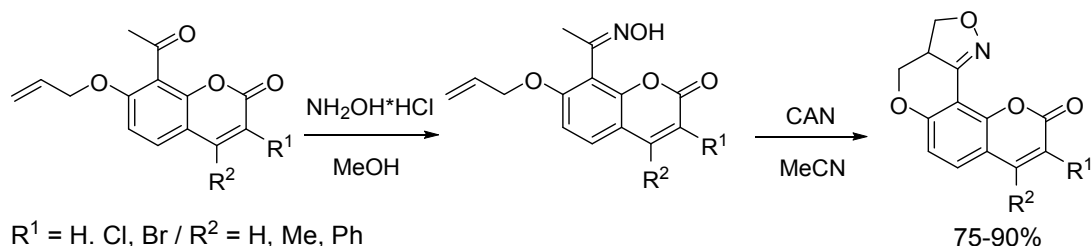
В случае тетразамещенных олефинов реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения осуществимы только в случае сильно напряженных двойных связей [181], как правило, производных циклопропана [182,183], как на Схеме 82.

Схема 82.



При использовании окисей нитрилов в качестве реакционных диполей обычно предполагаются бимолекулярные реакции, однако, возможна и внутримолекулярная циклизация [184] (Схема 83).

Схема 83.

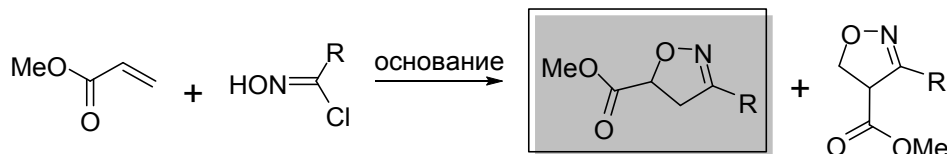


R¹ = H, Cl, Br / R² = H, Me, Ph

75-90%

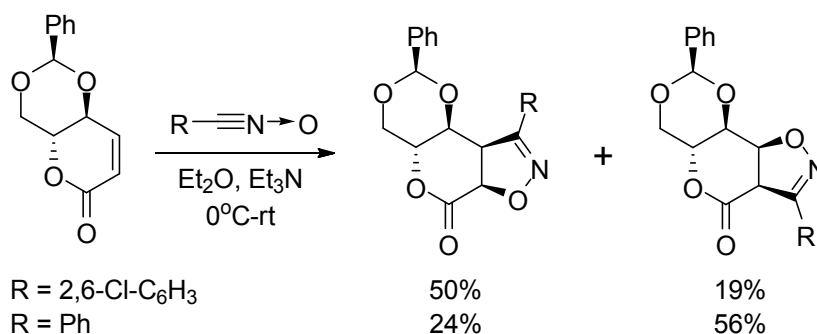
Что касается региоселективности протекающих реакций, для большинства ахиральных 1-замещенных алкенов было установлено преобладание среди продуктов реакции одного из возможных региоизомеров (>95:1) [168], например (Схема 84).

Схема 84.



В случае же 1,2-дизамещенных несимметричных алкенов в ходе реакции могут образовываться смеси двух региоизомеров, соотношение которых существенно зависит от природы заместителей в исходных реагентах [185] (Схема 85).

Схема 85.

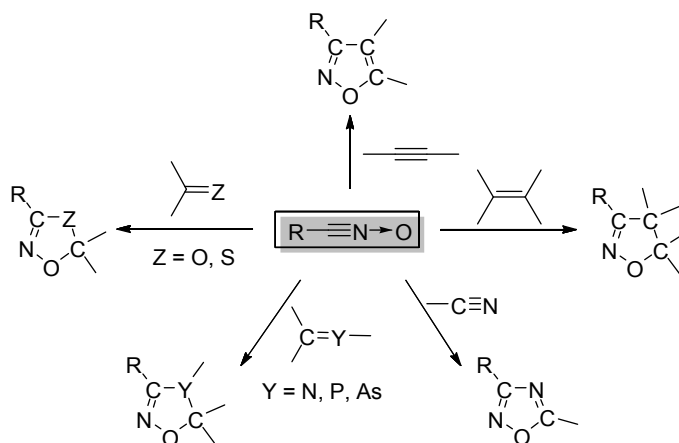


В целом, для 1-замещенных и 1,2-замещенных несимметричных алкенов, когда на концах двойной связи исходных олефинов присутствуют различные заместители, говорить о региоселективности достаточно проблематично.

Для нитрилоксидов в случае 1,3-диполярного циклоприсоединения по двойным связям углерод-углерод и углерод-гетероатом в литературе не было найдено примеров каталитических реакций.

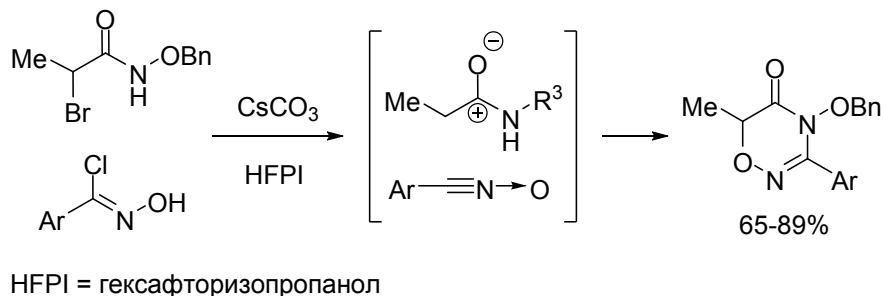
Общую схему реакционных возможностей нитрилоксидов в качестве диполярофилов для различных кратных связей углерод-углерод и углерод-гетероатом можно представить следующим образом (Схема 86) [170].

Схема 86.



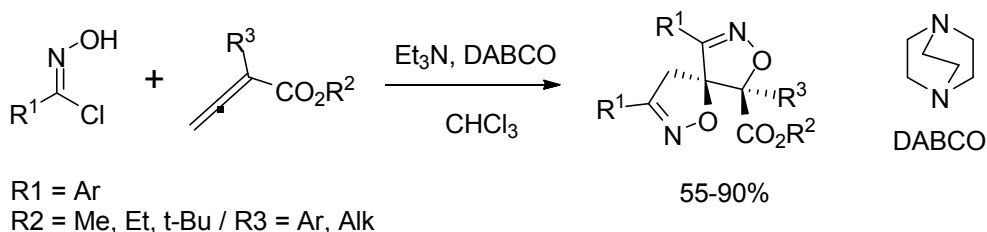
Реакции [3+3]-циклоприсоединения с участием окисей нитрилов открывают возможности получения гетероциклов сложной и нетривиальной структуры, что говорит о значительных синтетических возможностях данного метода [184,186] (Схема 87).

Схема 87.



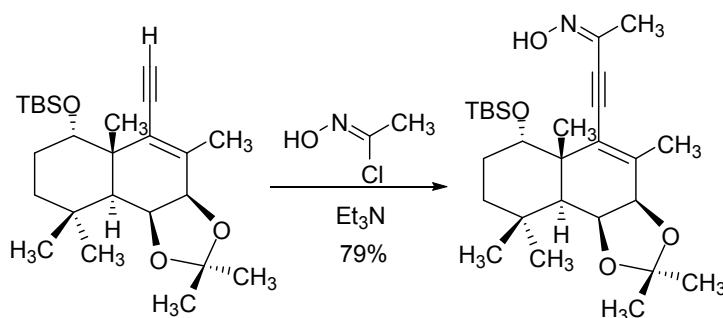
Кроме того, нитрилоксиды, будучи активными диполями, легко реагируют с алленами, давая бициклические производные изоксазолинов [175] (Схема 88).

Схема 88.



Еще одним интересным применением нитрилоксидов является возможность их использования в реакциях сочетания [187] (Схема 89), где нитрилоксид реагирует с образованием в качестве основного продукта алкилоксима, что формально соответствует прерванному процессу циклоприсоединения.

Схема 89.



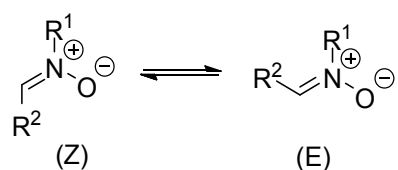
Суммируя данные по 1,3-диполярному циклоприсоединению с использованием нитрилоксидов, следует отметить, что описано большое число подходов к получению исходных 1,3-диполей на основе субстратов различного рода. Нитрилоксиды в реакциях [3+2]-циклоприсоединения крайне чувствительны к пространственной доступности кратной связи диполярофила, и наиболее синтетически полезны в реакциях с монозамещенными олефинами.

2.8. Нитроны

Нитроны, или азометиноксиды, - это один из старейших и наиболее исследованных классов соединений, используемых в 1,3-диполярном циклоприсоединении. Являясь по своей природе высокоактивными и при этом относительно стабильными диполями, они находят применение и в настоящее время [188]. Многие нитроны можно выделить в индивидуальном виде, что позволяет использовать их как самостоятельные реагенты, а не только получать *in situ*.

Нитроны могут существовать в Z- и E-конфигурации, каждая из которых достаточно стабильна, с небольшим выигрышем по энергии для Z-изомера (Схема 90).

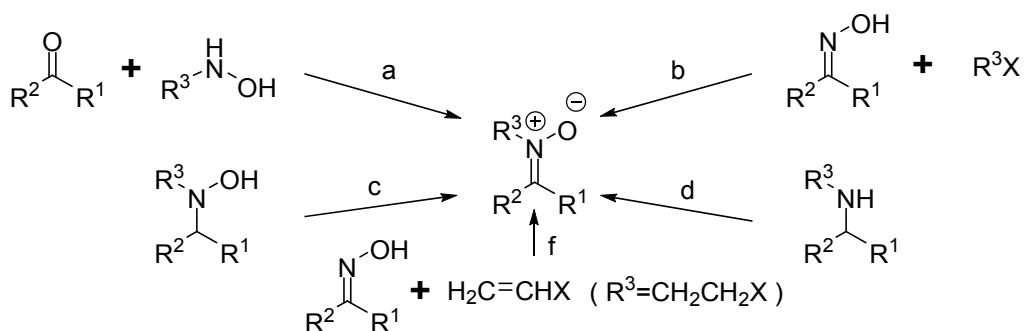
Схема 90.



Взаимопревращение между Z- и E-изомерами существенно затруднено. Так, для дифенилнитрона было установлено, что энергия такого перехода составляет 33 ккал/моль [189].

Существует несколько классических подходов к получению нитронов, а именно (a) реакция карбонильных соединений с монозамещенными гидросиламинами [190–194], (b) N-алкилирование окимов [195–197], (c) окисление N-дизамещенных гидросиламинов [198], (d) окисление вторичных аминов [198–200] и (f) присоединение электронодефицитных алкенов к оксимаам [201,202] (Схема 91).

Схема 91.



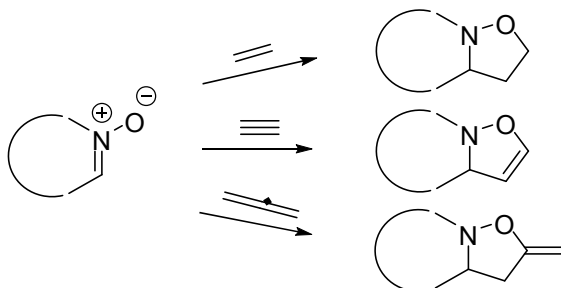
Также одним из современных способов получения является металлокомплексный катализ соединениями иридия [203].

Большинство известных методов получения нитронов исходит из альдегидов. Для получения кетонитронов только в последние несколько лет разработан ряд эффективных подходов, основанных на конденсации кетонов с ароматическими и алифатическими гидросиламинами [193,204], окислении оксимов диарильными йодониевыми солями

[205], взаимодействии диазо- и нитрозосоединений [206] и реакции кетонов с борными кислотами [207].

Наиболее исследованной реакцией нитронов является 1,3-диполярное циклоприсоединение к алкеновым диполярофилам, хотя они способны реагировать и по другим кратным углерод-углеродным связям (алкиновым и алленовым) (Схема 92),

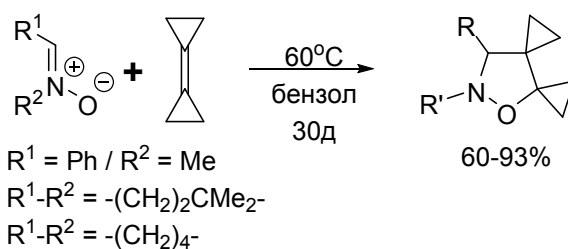
Схема 92.



а также по кратным связям изоцианатов, нитрилов, тиокарбонильных соединений и др [208].

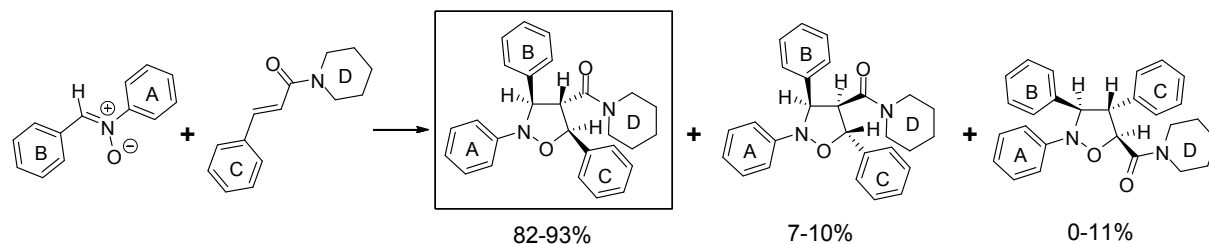
Рассматривая реакции с алкенами, важно отметить, что нитроны намного легче вступают в 1,3-диполярное циклоприсоединение с электронодефицитными олефинами, чем с электроноизбыточными [209,210]. Нитроны эффективно взаимодействуют с моно- [211-205] и различными дизамещенными двойными связями [214–217], способны реагировать с активированными тризамещенными алкенами [218,219], однако в случае тетразамещенных субстратов реакция либо не идет, либо протекает с крайне низкими выходами. Реакция нитронов с тетразамещенными олефинами применима лишь для алкенов с сильно напряженной структурой [220] (Схема 93):

Схема 93.



Ввиду протекания *Z*-/*E*- изомеризации нитронов не всегда можно установить прямую корреляцию между распределением продуктов и равновесным *Z*-/*E*-распределением исходного диполя, поскольку один из изомеров может реагировать быстрее при кинетическом контроле. При реакции с алкенами теоретически может возникать до трех новых хиральных центров в образующемся изоксазолидиновом цикле [221] (Схема 94).

Схема 94.



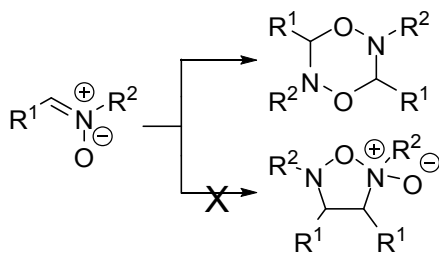
В реакциях нитронов с дипольрофилами часто образуется один превалирующий продукт, для которого можно спрогнозировать регио- и стереохимическое строение. Однако образование смесей с равным соотношением региоизомеров также не является большой редкостью [215], что необходимо учитывать при планировании синтеза. Чтобы избежать указанной выше *Z*-/*E*- изомеризации, можно использовать циклические нитроны, для которых реализуется только одна геометрия двойной C=N связи [221].

Плюсом реакций [3+2]-циклоприсоединения нитронов к олефинам является то, что для осуществления большинства из них нет необходимости в использовании катализаторов. Регио- и стереоконтроль протекания данных реакций посредством катализа мало описан в литературе, и большинство исследований по данному вопросу относятся к последним 10 годам, которые довольно полно представлены в работе L.L. Anderson [222]. Более того, в некоторых исследованиях отмечается, что использование катализаторов, наоборот приводит к резкому снижению выходов 1,3-дипольроного циклоприсоединения [218] или к незначительному изменению диастереомерного избытка [201]. В литературе было найдено несколько успешных примеров [3+2]-циклоприсоединения нитронов с использованием катализа, которые относятся к моно- [223], *транс*-дизамещенным [224,225], а также тризамещенным олефинам [219]. Также есть пример малоуспешного циклоприсоединения для *цис*-дизамещенных [223] алкенов.

Полезной особенностью [3+2]-циклоприсоединения нитронов по двойным углерод-углеродным связям можно считать то, что если в молекуле дипольрофила имеются кратные связи углерод-гетероатом, то они не будут затрагиваться в ходе реакции. Редкий пример циклоприсоединения по альдегидной группе можно увидеть лишь в исследовании P. Merino [223].

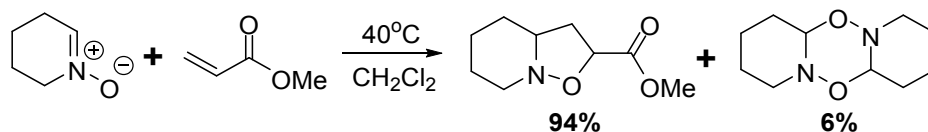
В ходе реакции 1,3-дипольроного циклоприсоединения ввиду высокого энергетического барьера образования димера [226] может наблюдаться лишь незначительная димеризация исходного диполя (Схема 95).

Схема 95.



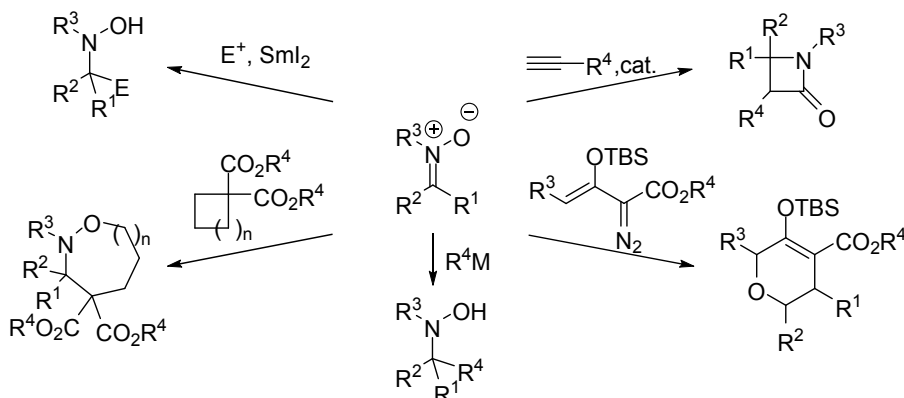
Так, например, в реакции тетрагидропиридиннитрона с метилакрилатом образуется всего 6% продукта димеризации [227] (Схема 96).

Схема 96.



Возможности использования нитронов включают не только циклоприсоединение [228] (Схема 97),

Схема 97.



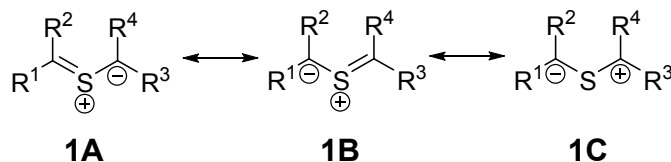
что позволяет использовать нитроны для широкого спектра химических превращений.

Суммируя, можно сказать, что нитроны могут быть широко использованы в органическом синтезе ввиду большого количества подходов к их получению, возможности осуществлять реакции с дипольофилами без катализаторов и возможности достижения высокой регио- и стереоселективности циклоприсоединения по двойным углерод-углеродным связям.

2.9. Тиокарбонилилиды

Тиокарбонилилиды относятся к семейству сероцентрированных 1,3-диполей, характеризующихся наличием двух sp²-гибридных атомов углерода, связанных с атомом серы [229] (Схема 98).

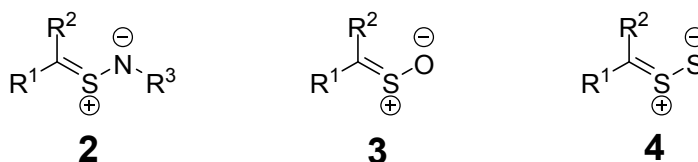
Схема 98.



Спектральные данные и теоретические расчеты показали, что основной вклад в строение тиокарбонилилидов вносят формы **1A** и **1B**, имеющие изогнутую структуру аллильного типа.

Формальное замещение одного из атомов углерода тиокарбонилилида на гетероатом приводит к другим представителям данного семейства, а именно тиокарбонил-S-имидам (**2**), S-оксидам(сульфинов) (**3**) и S-сульфидам (**4**) [230] (Схема 99).

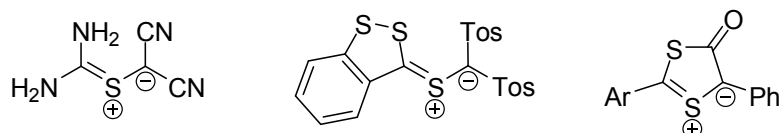
Схема 99.



Сероцентрированные 1,3-диполи (**1-4**) являются довольно редкими, но и они нашли свое применение в органическом синтезе.

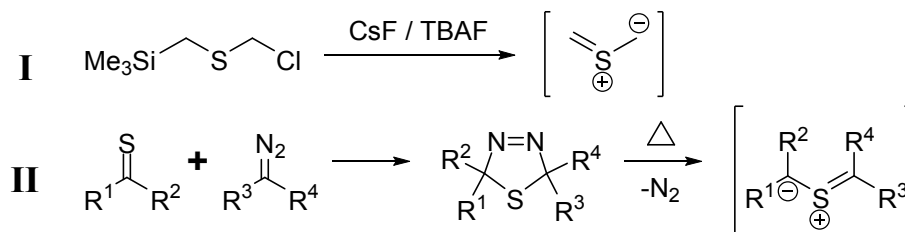
Тиокарбонилилиды, как правило, генерируются *in situ*, но существуют примеры диполей, стабильных и при нормальных условиях [231] (Схема 100):

Схема 100.



Для получения тиокарбонилилидов существует два основных метода (Схема 101),

Схема 101.

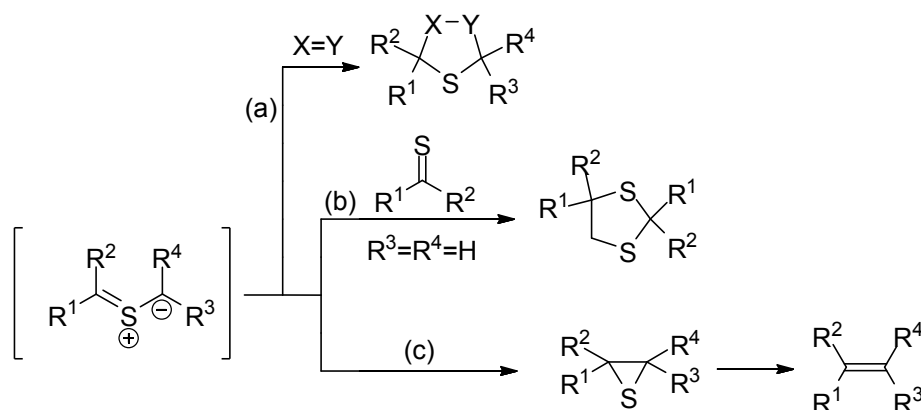


первый (**I**) из которых основан на десилировании хлорметилтриметилсилилметилсульфида или некоторых его производных фторидами [232–234], в результате чего *in situ* образуется активный тиокарбонилилид. Второй (**II**) направлен на взаимодействие тиокарбонильных соединений с диазоалканами [235–238], где в ходе реакции образуются 2,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолы, с последующим

спонтанным или при небольшом нагревании элиминированием молекулы азота. Имеется также несколько частных реакций получения тиокарбонилилидов [239,240].

При получении исходного тиокарбонилилида *in situ* по способу II (Схема 101) в присутствии слабых диполярофилов (а) выход реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения может существенно снижаться за счет протекания побочных реакций, таких как взаимодействие реакционного диполя с исходным тиокарбонильным соединением (b) и электроциклизации исходного диполя с образованием тиранов (с), в некоторых случаях с последующим элиминированием серы [236–238,241] (Схема 102).

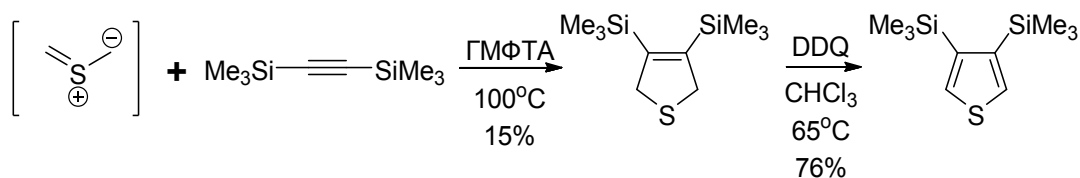
Схема 102.



Для отдельных тиокарбонилилидов возможны также скелетные перегруппировки [242,243] и 1,4-гидридный сдвиг [242,244].

Тиокарбонилилиды способны эффективно присоединяться по различным кратным углерод-углеродным связям. В случае алкинов большинство исследований было осуществлено на примере диметилацетилендикарбоксилата (ДМАД) [233], а также некоторых других производных [245] (Схема 103).

Схема 103.

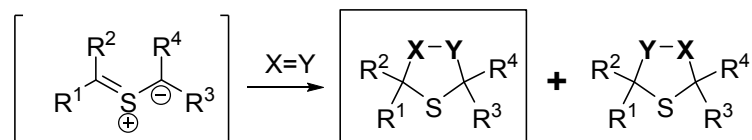


DDQ = 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

Поскольку данный вид диполей электроноизбыточен, то реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения легче идут с электронодефицитными олефинами.

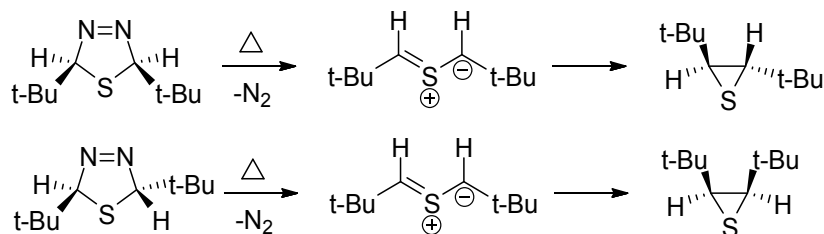
Для несимметричных тиокарбонилилидов во многих случаях наблюдается высокая или даже полная региоселективность [3+2]-циклоприсоединения. В большинстве случаев реакция протекает также и стереоспецифично [246] (Схема 104).

Схема 104.



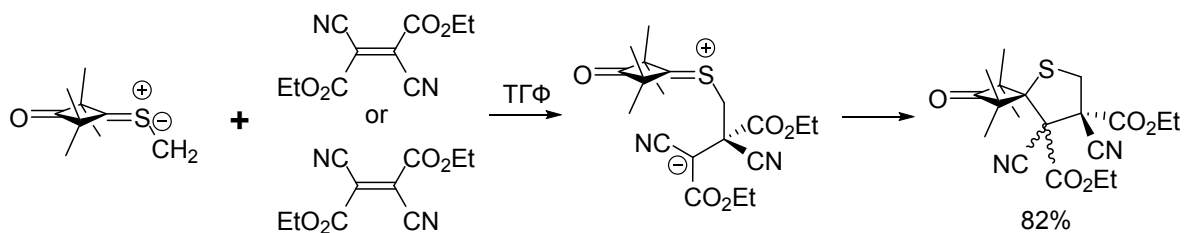
В реакциях получения тиокарбонилилидов из стереоизомерных предшественников установлено, что термическое раскрытие 2,5-дигидро-1,3,4-тиадиазолов приводит к стереоселективному получению тиокарбонилилидов с сохранением конфигурации [247]. Последующая циклизация в тиран приводит к образованию продуктов в соответствии с правилами Вудворта-Гофмана (Схема 105), а циклоприсоединение к олефинам *E*- [232,234] и *Z*- [248] конфигурации дает соответствующие *транс*- и *цис*- продукты.

Схема 105.



Тиокарбонилилиды относятся к активным диполярофилам и способны присоединяться к олефинам любой степени замещенности: моно- [233], *цис*- и *транс*-дизамещенным [232,233], три- [249] и даже тетразамещенным алкенам, однако для тетразамещенных олефинов необходима сильная активация. Для чрезвычайно обедненных электронами олефинов наблюдается неконтролируемая двухступенчатая циклизация, приводящая к нарушению стереоселективности [250,251] (Схема 106).

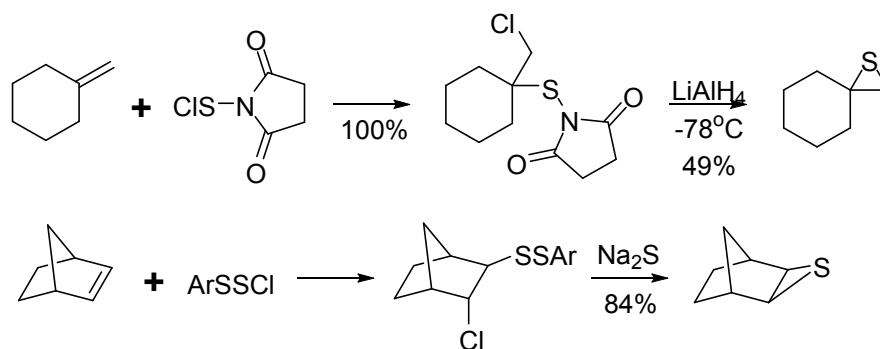
Схема 106.



Диполи данного типа, полученные из ароматических тиокетонных, являются супердиполярофилами [252] и чрезвычайно активны.

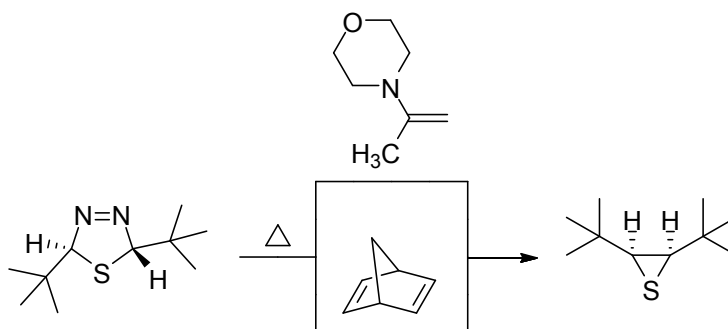
Циклоприсоединение тиокарбонилилидов может не идти по некоторым эндоциклическим двойным связям [233]. Для подобных двойных связей существуют альтернативные двухстадийные подходы к получению тиранов [253] (Схема 107).

Схема 107.



В ходе анализа литературы не было найдено ни одного примера 1,3-диполярного циклоприсоединения тиокарбонилилидов к 1,1-дизамещенным олефинам, однако существует исследование, в котором сообщается, что в ходе реакции с 1,1-дизамещенным енамином тиокарбонилилид, не затрагивая двойную связь олефина, циклизуется в тиран [254] (Схема 108).

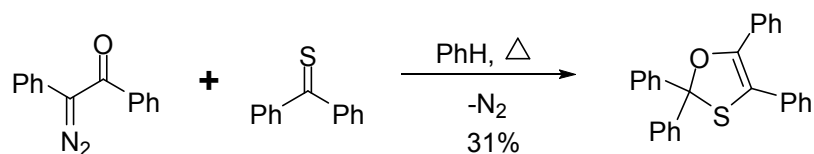
Схема 108.



В литературе также не было найдено примеров каталитических реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения тиокарбонилилидов с алкенами.

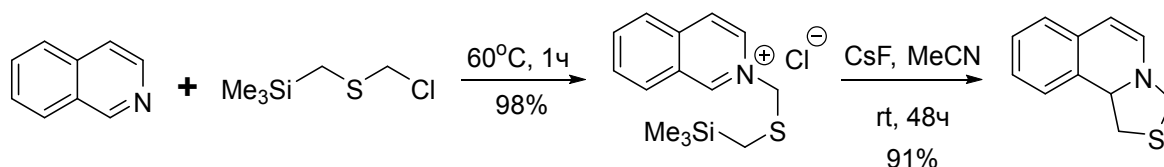
Помимо углерод-углеродных связей, тиокарбонилилиды крайне эффективно присоединяются по связям C=S [235]. Соединения, содержащие фрагменты C=O и C=N, не вступают в бимолекулярную реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения, однако во внутримолекулярном варианте осуществима 1,3- и 1,5-электроциклизация [241], приводящая к образованию соответствующих гетероциклов [255] (Схема 109).

Схема 109.



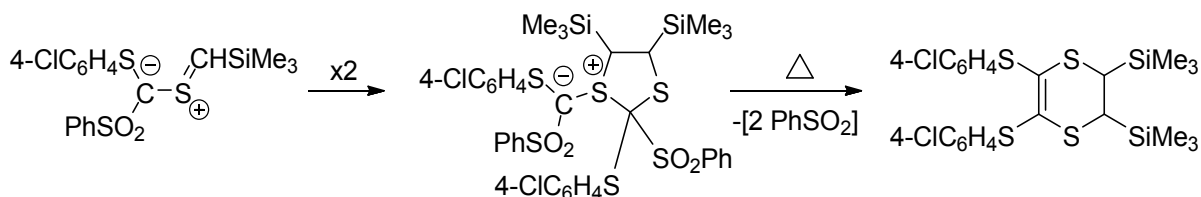
Необычным примером реакции, подобной 1,3-диполярному присоединению, можно считать присоединение хлорметилтриметилсилилметилсульфида к производным пиридина, осуществляющееся в две стадии [248] (Схема 110).

Схема 110.



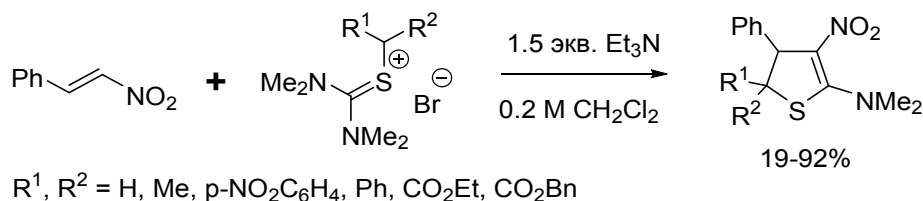
В процессе реакции тиокарбонилилиды способны димеризоваться «голова к голове» с образованием производных 1,4-дитианов [256] или 2,3-дигидро-1,4-дитианов при наличии хорошей уходящей группы [257], однако в присутствии диполярофилов данная реакция сводится к минимуму (Схема 111).

Схема 111.



Интересным способом получения реакционного диполя можно считать синтез тиокарбонилилидов из солей тиокетонов под действием триэтиламина [258] (Схема 112),

Схема 112.



что является уникальным примером получения подобного рода диполей.

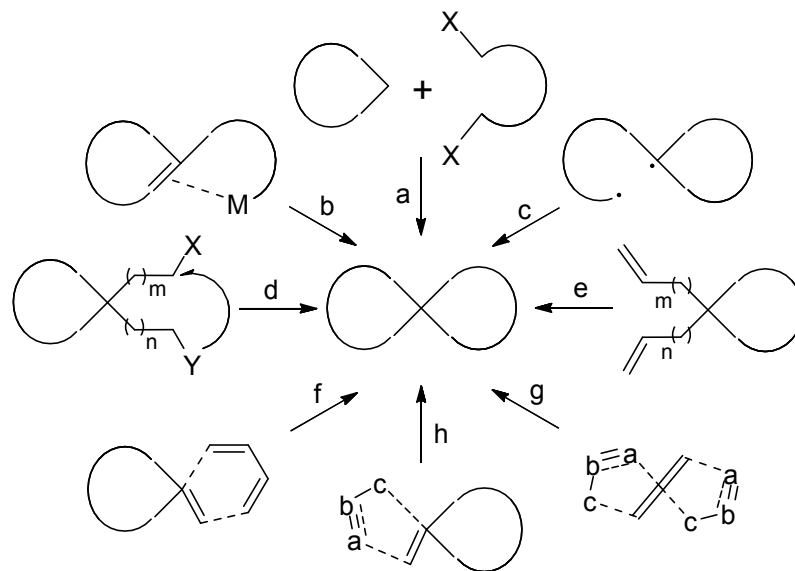
Таким образом, тиокарбонилилиды, будучи активными диполями, эффективно присоединяются по большинству типов двойных связей. 1,3-Диполярное циклоприсоединение тиокарбонилилидов не требует катализаторов и обычно проходит регио- и стереоселективно. Главную синтетическую сложность представляет получение самого диполя и исходных к нему, однако в литературе описано достаточно примеров решения данной проблемы, что, в конечном счете, позволяет активно использовать данный вид диполей в органическом синтезе.

В качестве вывода по приведенному обзору литературы стоит отметить, что все описанные диполи перспективны для использования в реакциях [3+2]-циклоприсоединения с производными имидазолов и 2-индолинонов, выступающими в роли диполярофилов и имеющими ди-, три- и даже тетразамещенные двойные связи углерод-углерод, а также, что немаловажно, являются легкодоступными с синтетической точки зрения.

3. Обсуждение результатов

В литературе описаны различные подходы к созданию спиро-сочлененных циклических фрагментов, основные из которых представлены на Схеме 113.

Схема 113



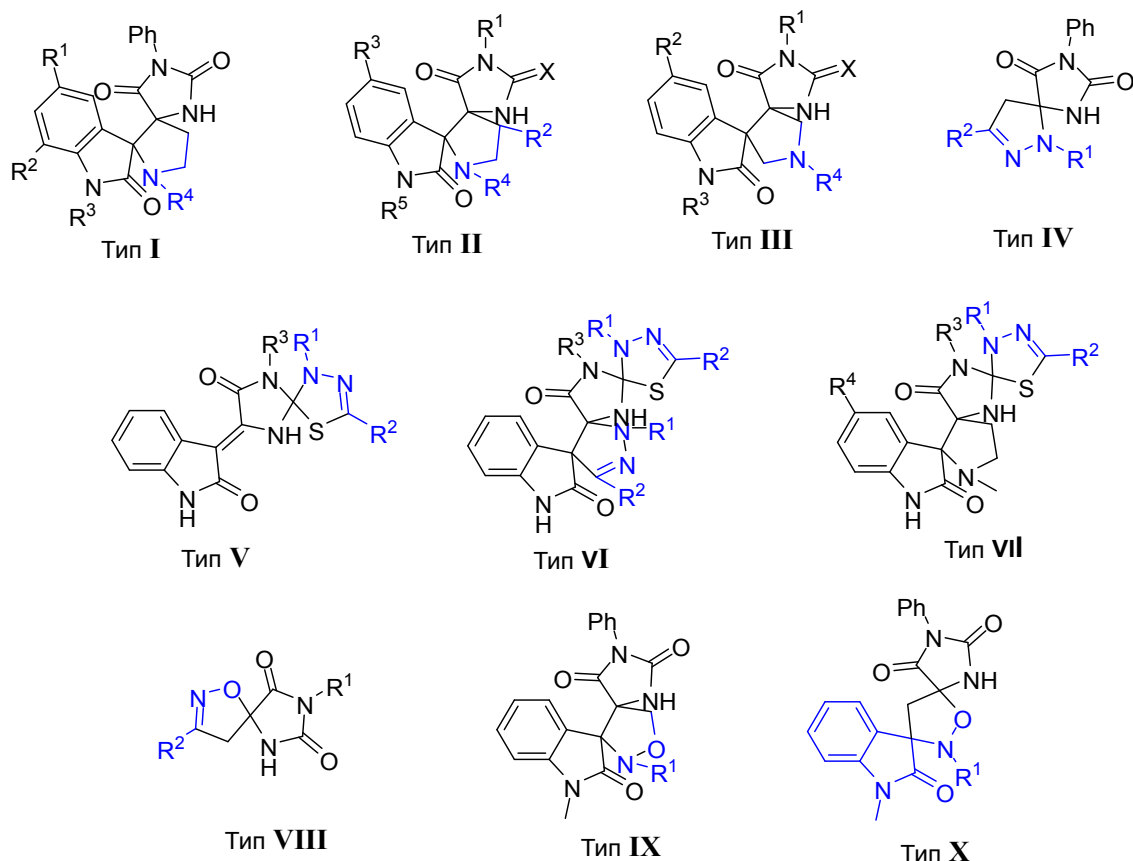
К числу таких подходов относятся: (а) внутри- и межмолекулярное алкилирование [259], (b) катализируемое переходными металлами внутримолекулярное кросс-сочетание [260], (c) радикальные циклизации [261], (d) замыкание цикла в геминально замещенных соединениях [262], (e) реакции метатезиса [263], (f) реакция Дильса-Альдера [264], (g) двойное 1,3-диполярное циклоприсоединение алленоатов [165], (h) методы, основанные на различного рода реакциях циклоприсоединения [см. Литературный обзор]. Также для получения спиро-сочлененных циклов могут быть использованы различные перегруппировки, реакции расширения или сужения цикла, расщепление бициклических систем с мостиковым типом соединения и некоторые другие методы [265].

Использование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения для получения спиропроизводных является наиболее удобным и универсальным во многих отношениях, поскольку в этих реакциях одновременно образуются две новые σ -связи, и все атомы диполя и диполярофила входят в состав образующегося продукта, то есть реакции являются атом-экономичными. При этом они часто протекают в мягких условиях с высокими выходами, в большинстве случаев не требуют катализаторов и могут быть проведены с использованием доступных и дешевых исходных соединений.

До начала исследований нашей научной группы в литературе не было примеров реакций [3+2]-циклоприсоединения к диполярофилам, содержащим фрагменты 2-халькоген-имидазол-4-онов, за исключением единственной работы, описывающей присоединение нитрилимона по связи C=S производного тиогидантоина [160]. В

настоящей работе мы провели систематическое исследование реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения диполей различной природы (азиды, азометинимины, азометинилиды, диазоалканы, нитрилимиды, нитрилоксиды, нитроны) к метиленовым производным 2-оксо-, 2-тио- и 2-селеногидантоинов, позволившее разработать методы получения ранее не описанных полициклических продуктов, содержащих от 2 до 4 спироспиросочлененных гетероциклов, показанных ниже структурных типов (Схема 114; синим цветом на схеме выделен фрагмент присоединившегося 1,3-диполя). Соединения структурных типов **I**, **III-X** получены нами впервые; соединения типа **II** (на примере гидантоиновых и тиогидантоиновых, но не селеногидантоиновых производных) описаны на отдельных примерах в предыдущих работах научной группы [266]; кроме того, для соединений структурного типа **II** нами впервые были получены производные с арильными заместителями при атоме серы. Также для соединений Типа **II** впервые была исследована возможность введения в положение R^1 и R^2 алкильных фрагментов и в положение R^4 – заместителей, отличных от метильной группы.

Схема 114.



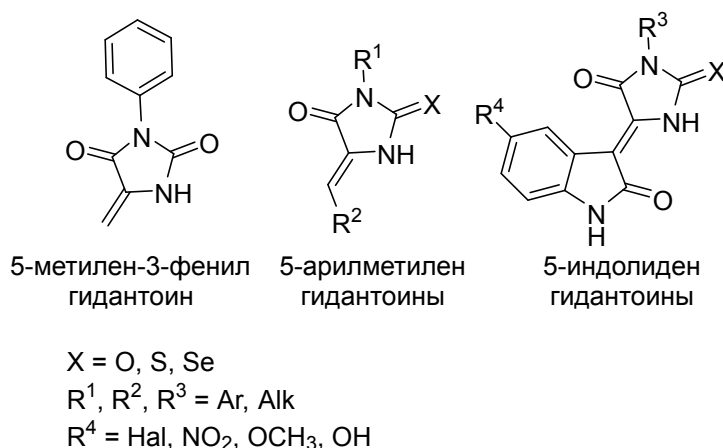
X = O, S, Se

Синтез соединений структурных Типов **I**, **II** и **III** наиболее полно изучен в ходе настоящей работы. Для остальных структурных типов показана возможность их

получения реакциями 1,3-диполярного циклоприсоединения и подобраны условия проведения данных реакций.

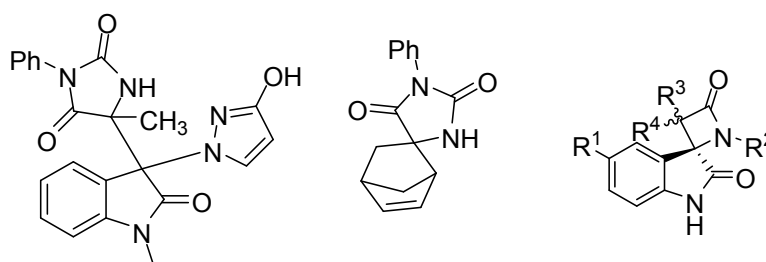
В качестве исходных диполярофилов были использованы три типа 5-метилензамещенных производных 2-халькоген-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов (гидантоинов, тиогидантоинов и селеногидантоинов), общая структура которых представлена на Схеме 115.

Схема 115.



Кроме того, по реакциям, отличным от 1,3-диполярного циклоприсоединения, в работе были получены соединения, представленные на Схеме 116. Первое вещество на данной схеме представляет собой продукт присоединения азометинимина к метиленгидантоину, не являющийся, однако, продуктом спиро-структуры; второе и третье представляют собой продукт реакции Дильса-Альдера с участием метиленгидантоина как диенофила и кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, соответственно.

Схема 116.

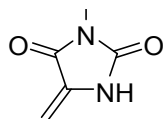


3.1. Синтез исходных диполярофилов

3.1.1. Синтез 5-метилен-3-фенилгидантоина

Хотя реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения описаны к настоящему времени на большом числе субстратов, в литературе не было найдено примеров использования 5-метиленгидантоинов (Схема 117) в качестве диполярофилов.

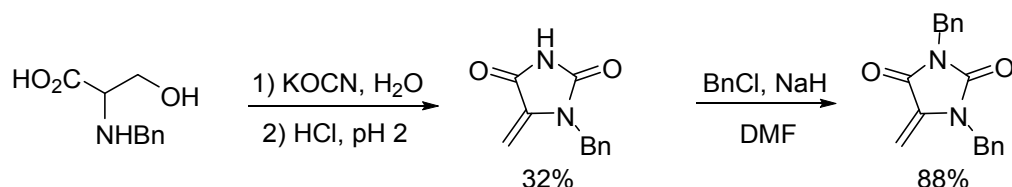
Схема 117.



Возможно, это связано с синтетическими трудностями, возникающими при получении подобных соединений, содержащих экзоциклическую метиленовую группировку. При анализе литературы было обнаружено всего два метода получения гидантоинов подобного строения.

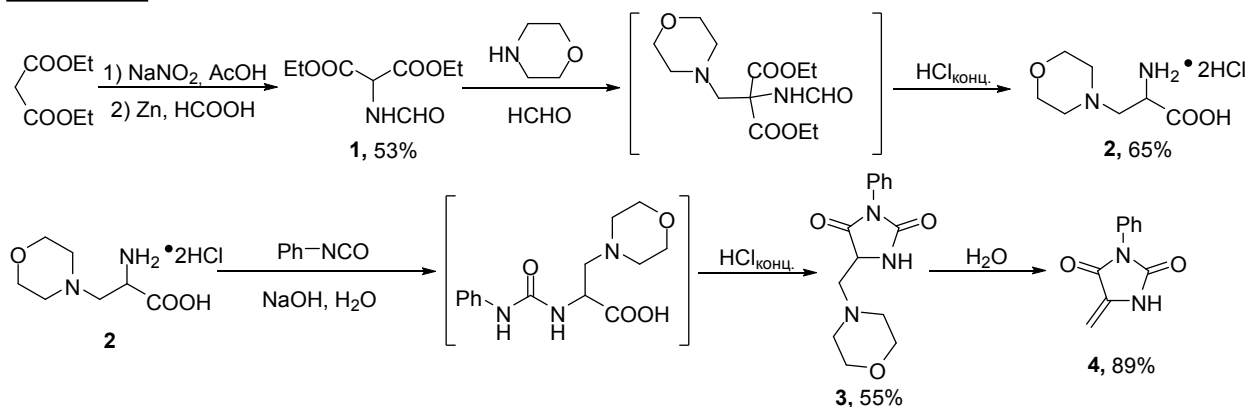
Так, в работе [267] был предложен трехстадийный метод получения 1,3-дибензил-5-метиленгидантоина, включающий конденсацию N-бензилсерина с цианатом калия, с последующей кислотнo-катализируемой дегидратацией и N-бензилированием (Схема 118). Однако данный подход описан только для дибензильных производных гидантоина.

Схема 118.



Во втором методе в качестве исходных соединений используется диэтилмалонат и фенилизотиоцианат; последовательность стадий синтеза и образующиеся интермедиаты показаны на Схеме 119. В результате образуется 5-метилен-2-фенилгидантоин **4** [268,269].

Схема 119.



Ввиду доступности исходных реагентов и заявленной простоте синтеза, этот метод и был выбран в настоящей работе, однако воспроизведение описанной методики не приводило к получению желаемого продукта с хорошим выходом, и на практике реакция потребовала оптимизация на стадии получения β -аминоаланина **2** (Таблица 1).

Таблица 1. Влияние условий синтеза на выход соединения 2.

Метод	Условия синтеза	Выход, %
Литературный	Нагрев на кипящей водяной бане 5 минут перед добавлением $\text{HCl}_{\text{конц}}$	37
А	Постоянный нагрев 30°C при добавлении всех реагентов и в течение 4 дней	30
Б	Без нагрева в течение 4 дней	52
В	Нагрев на кипящей водяной бане в течение 5 минут и охлаждение до комнатной температуры перед добавлением $\text{HCl}_{\text{конц}}$	65

Наилучший выход удалось получить при нагревании на водяной бане исходных реагентов и предварительном охлаждении реакционной смеси перед добавлением кислоты (метод В, Таблица 4).

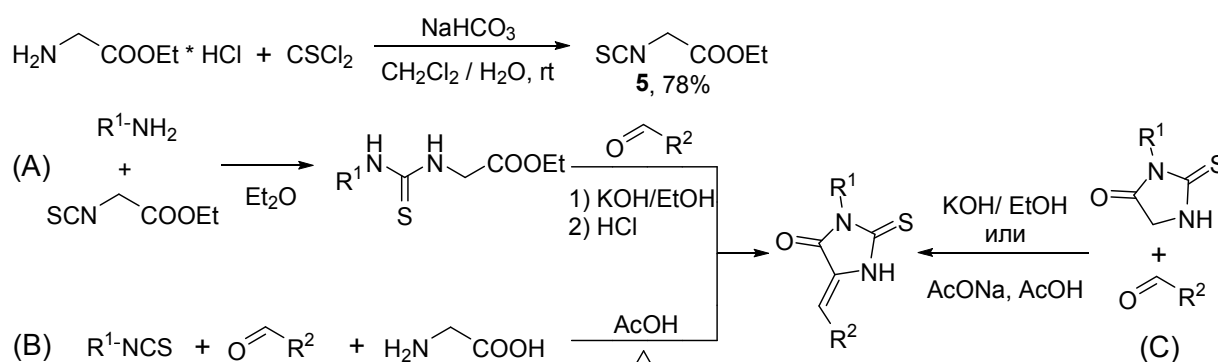
3.1.2. Синтез производных 5-арилметиленидрантоинов

В ходе данной работы были получены 5-арилметиленовые производные гидантоинов, тиогидантоинов и селеногидантоинов.

3.1.2.1. Синтез 5-арилметиленидрантоинов

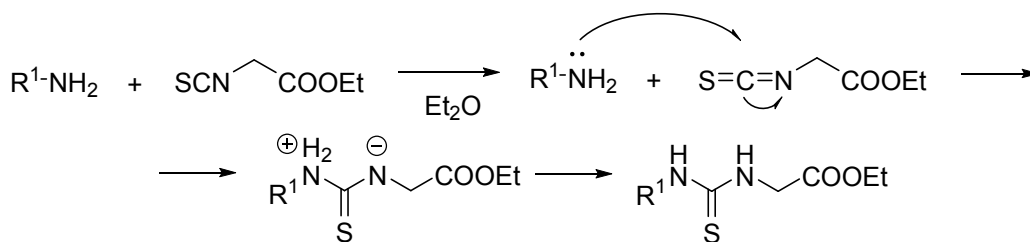
Существует несколько основных способов получения 5-арилметиленитиогидантоинов, а именно: (А) взаимодействие первичных аминов с этил-2-изотиоцианатацетатом, с последующей конденсацией с ароматическими или алифатическими альдегидами, (В) *one-pot* синтез из ароматических изотиоцианатов, ароматических альдегидов и глицина в среде уксусной кислоты, а также (С) конденсация тиогидантоинов с различными альдегидами в среде KOH/EtOH , либо AcONa в AcOH [270] (Схема 120).

Схема 120.



Соединения **6-24**, полученные с использованием этил-2-изотиоцианатацетата и первичных аминов, представлены в Таблице 2. В среднем при увеличении донорных свойств заместителя R^1 наблюдалось увеличение выходов реакции.

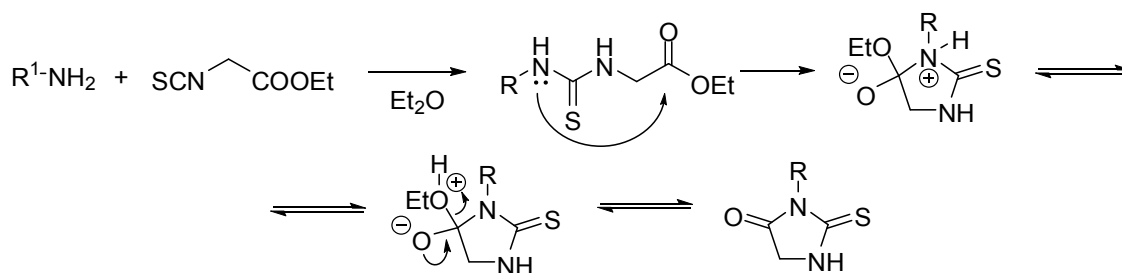
Таблица 2. Взаимодействие этил-2-изотиоцианатаацетата с первичными аминами



№ Соединения	R ¹	Выход, %
6	CH ₂ =CH-CH ₂	98
7	циклопропил	87
8	Cy	84
9	4-F-C ₆ H ₄	76
10	4-Cl-C ₆ H ₄	83
11	4-Br-C ₆ H ₄	87
12	4-I-C ₆ H ₄	78
13	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	75
14	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	85
15	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	97
16	4-OCH ₂ -C≡CH-C ₆ H ₄	86
17	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	95
18	PhCH ₂	83
19	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	75
20	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	77
21	2,4-Cl-C ₆ H ₃ -CH ₂	72
22	4-OMe-C ₆ H ₄ -CH ₂	74
23	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	94
24	CH ₃	33

В двух случаях при использовании данной реакции вместо тиомочевин из реакционной смеси были выделены продукты их циклизации – тиогидантоины **25**, **26**, которые представлены в Таблице 3.

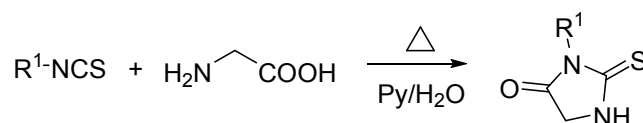
Таблица 3. Получение 2-тиогидантоинов **25**, **26**.



№ Соединения	R ¹	Выход, %
25	3-морфолиноэтил	95
26	3-морфолинопропил	77

Исходя из доступных изотиоцианатов были получены тиогидантоины **27**, **28**, представленные в Таблице 4 [271].

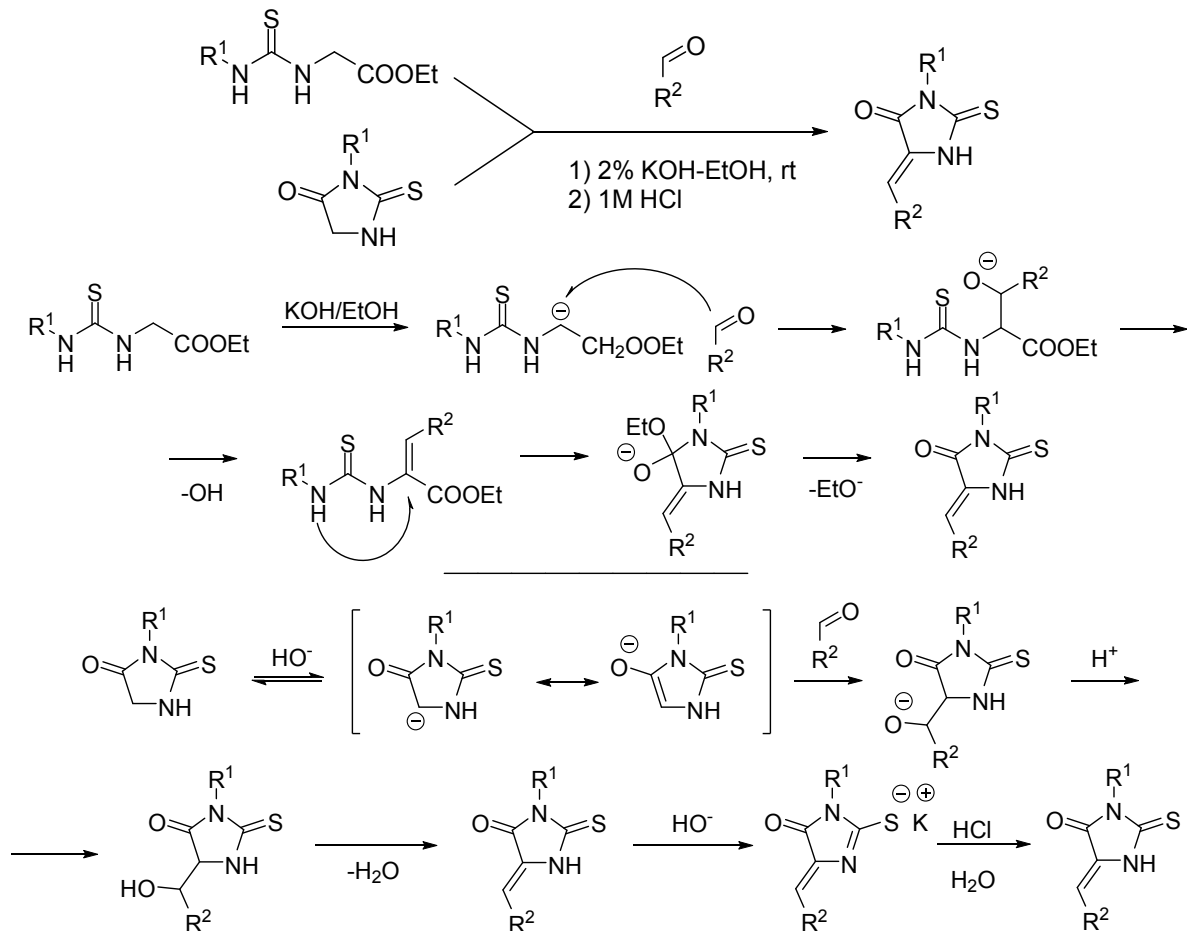
Таблица 4. Получение 2-тиогидантоинов **27**, **28**.



№ Соединения	R ¹	Выход, %
27	Ph	70
28	Адамант-1-илметил	72

Из описанных выше производных тиомочевин и тиогидантоинов конденсацией Кневенагеля с различными ароматическими [272] и алифатическими альдегидами был получен ряд 5-арилметилден-2-тиогидантоинов **29-61**, структура и механизм образования которых представлены в Таблице 5 [270].

Таблица 5. Получение 5-арилметилден-2-тиогидантоинов.

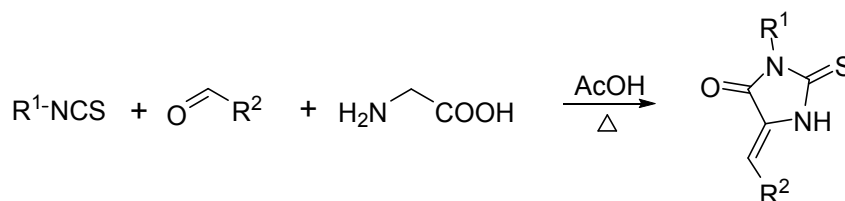


№ Соединения	R ¹	R ²	Выход, %
29	CH ₂ =CH-CH ₂	2-Py	68
30	CH ₂ =CH-CH ₂	3-Cl-C ₆ H ₄	53
31	циклопропил	Ph	34
32	циклопропил	4-F-C ₆ H ₄	33
33	циклопропил	3-Cl-C ₆ H ₄	33
34	циклопропил	4-Cl-C ₆ H ₄	35
35	Cy	Ph	23
36	4-F-C ₆ H ₄	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	51
37	4-Br-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	86
38	4-I-C ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	66
39	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	45
40	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	69
41	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	68
42	4-OCH ₂ -C≡CH	4-Cl-C ₆ H ₄	78
43	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-F-C ₆ H ₄	46
44	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	77
45	PhCH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	69
46	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	70
47	2,4-Cl-C ₆ H ₃ -CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	79
48	4-OMe-C ₆ H ₄ -CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	72
49	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	54

50	3-морфолиноэтил	2-Пу	91
51	3-морфолиноэтил	3-Cl-C ₆ H ₄	87
52	3-морфолинопропил	3-Cl-C ₆ H ₄	82
53	Ph	Cy	13
54	Ph	Ph	41
55	Ph	2-Cl-C ₆ H ₄	53
56	Ph	3-Cl-C ₆ H ₄	48
57	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	46
58	Ph	3,4-Cl-C ₆ H ₄	55
59	Адамант-1-ил	2-Cl-C ₆ H ₄	74
60	Адамант-1-ил	3-Cl-C ₆ H ₄	79
61	Адамант-1-ил	4-Cl-C ₆ H ₄	88

Используя подход (В) (Схема 120) были получены 5-арилметилден-2-тиогидантоины **62-67**, представленные в Таблице 6 [270].

Таблица 6. Получение 5-арилметилден-2-тиогидантоинов посредством трехкомпонентной *one-pot* реакции.

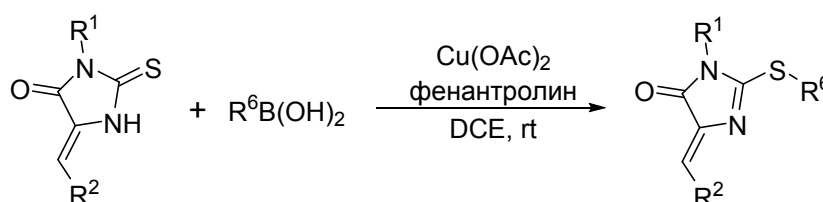


№ Соединения	R ¹	R ²	Выход, %
62	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	39
63	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	29
64	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	3,4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	34
65	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-циклопентокси фенил	37
66	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	51
67	4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	36

Подход (В) удобен тем, что за короткий промежуток времени при наличии исходных изотиоцианатов можно получить 5-арилметилден-2-тиогидантоины высокой чистоты. Однако использование данной методики приводит к получению целевых продуктов с выходами, как правило, ниже, чем при использовании двухстадийных подходов (А) и (С), что ограничивает ее синтетическую ценность.

Три полученных 5-арилметилден-2-тиогидантоинов были проариллированы по атому серы с получением имидазолонов **68-70**, с использованием методики, представленной в работе [273] (Таблица 7).

Таблица 7. Получение арилированных по атому серы производных 5-арилметилден-2-тиогидантоинов.



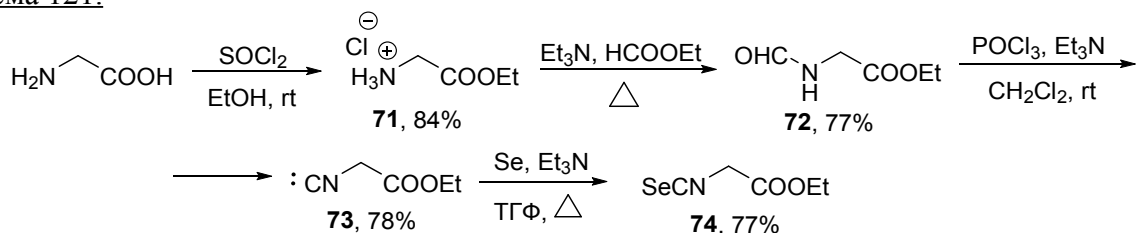
№ Соединения	№ Исходного	R1	R2	R6	Выход, %
68	41	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	84
69	46	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	3-F-C ₆ H ₄	65
70	56	Ph	3-Cl-C ₆ H ₄	3-F-C ₆ H ₄	76

3.1.2.2. Синтез 5-арилметилден-2-селеногидантоинов

Селеногидантоиновые диполярофилы были синтезированы исходя из этил 2-изоселеноцианатацетата. В литературе описано несколько способов получения изоселеноцианатов. Наиболее эффективными и универсальными из них являются: присоединение селена к изонитрилам [274, 275], а также получение изоселеноцианатов из первичных аминов под действием селеноуглерода и хлорида ртути [276]. Ввиду большей сложности второго метода, для синтеза этил 2-изоселеноцианатацетата был выбран первый метод, который характеризуется высокими выходами, а также доступностью исходных реагентов.

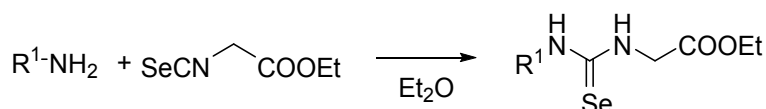
На Схеме 121 представлен четырехстадийный синтез этилизоцианатацетата. На первой стадии получали гидрохлорид этилового эфира глицина, который затем формилировали и подвергали дегидратации оксихлоридом фосфора с получением изонитрила [275]. Далее реакцией с селеном получали целевой продукт **74** [274].

Схема 121.



Синтез производных селеномочевин **75-86** проводили реакцией соединения **74** с первичными аминами [277]. Выходы продуктов представлены в Таблице 8. Механизм образования селеномочевин аналогичен механизму образования тиомочевин, представленному в Таблице 2.

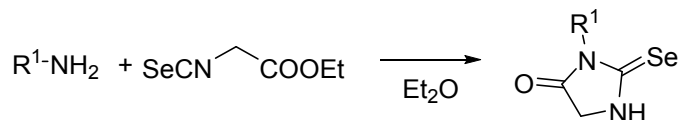
Таблица 8. Реакция этил-2-изоселеноцианатацетата с первичными аминами.



№ Соединения	R	Выход, %
75	Циклопропил	55
76	4-Cl-C ₆ H ₄	65
77	4-Br-C ₆ H ₄	42
78	4-I-C ₆ H ₄	39
79	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	36
80	4-OH-C ₆ H ₄	66
81	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	86
82	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	85
83	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	52
84	3-Cl-C ₆ H ₄	24
85	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	54
86	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	23

В ряде случаев в данной реакции образовывались селеногидантоины **87-90**, представленные в Таблице 9. Механизм образования селеногидантоинов аналогичен представленному в Таблице 3.

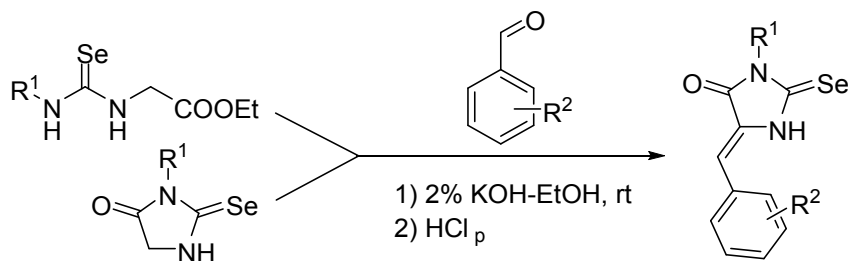
Таблица 9. Полученные 2-селеногидантоины.



№ Соединения	R	Выход, %
87	Bn	35
88	3-морфолинопропил	40
89	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	56
90	CH ₂ =CH-CH ₂	54

Из описанных выше производных селеномочевин и селеногидантоинов реакцией Кневенагеля [278] был получен ряд 5-арилметилен-2-селеногидантоинов **91-96**, представленных в Таблице 10.

Таблица 10. Получение 5-арилметилен-2-селеногидантоинов.



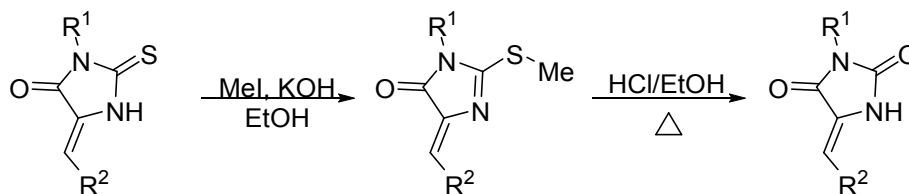
Номер соединения	R ¹	R ²	Выход, %
91	CH ₂ =CH-CH ₂	2-Py	74
92	4-I-C ₆ H ₄	4-Cl	66
93	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl	80
94	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl	82
95	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	4-Cl	55
96	3-морфолинопропил	4-Cl	43

Синтезированные производные 5-арилметилен-2-селеногидантоинов служили в дальнейшем диполярофилами в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3.1.2.3. Синтез 5-арилметиленгидантоинов

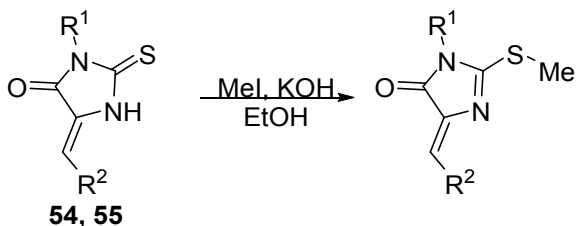
В ходе настоящей работы синтез производных 5-арилметиленгидантоинов осуществлялся из их серных аналогов посредством метилирования 5-арилметилен-2-тиогидантоинов с последующим гидролизом в гидантоины по Схеме 122.

Схема 122.



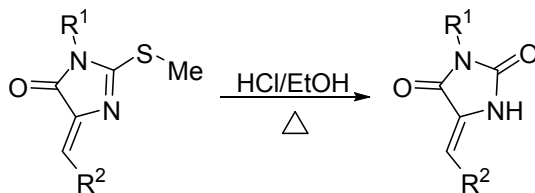
Полученные соединения **97-100** представлены в Таблицах 11 и 12.

Таблица 11. Продукты метилирования 5-арилметилден-2-тиогидантоинов.



Номер соединения	R ¹	R ²	Выход, %
97	Ph	Ph	71
98	Ph	2-Cl-C ₆ H ₄	80

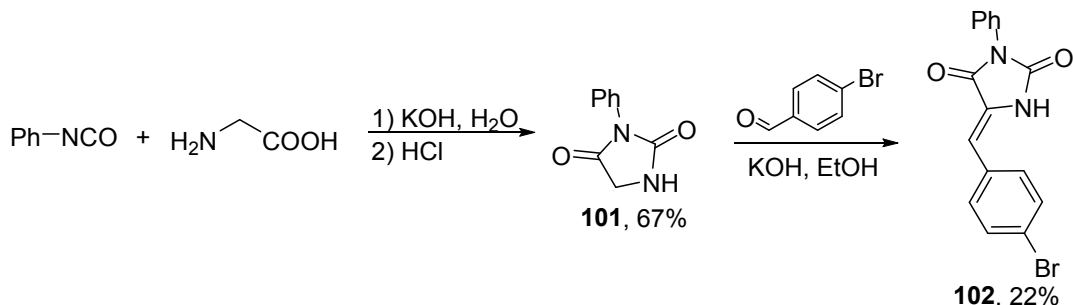
Таблица 12. Получение 5-арилметилденгидантоинов.



Номер соединения	R ¹	R ²	Выход, %
99	Ph	Ph	75
100	Ph	2-Cl-C ₆ H ₄	60

Также на примере 3-фенилгидантоина **101** и 4-бромбензальдегида (Схема 123), по методике аналогичной синтезу тиопроизводных, был опробован метод прямого получения 5-арилметилденгидантоина **102**, однако выход данной реакции существенно ниже, чем по Схеме 122.

Схема 123.



3.1.3. Синтез производных 5-индолиденгидантоинов

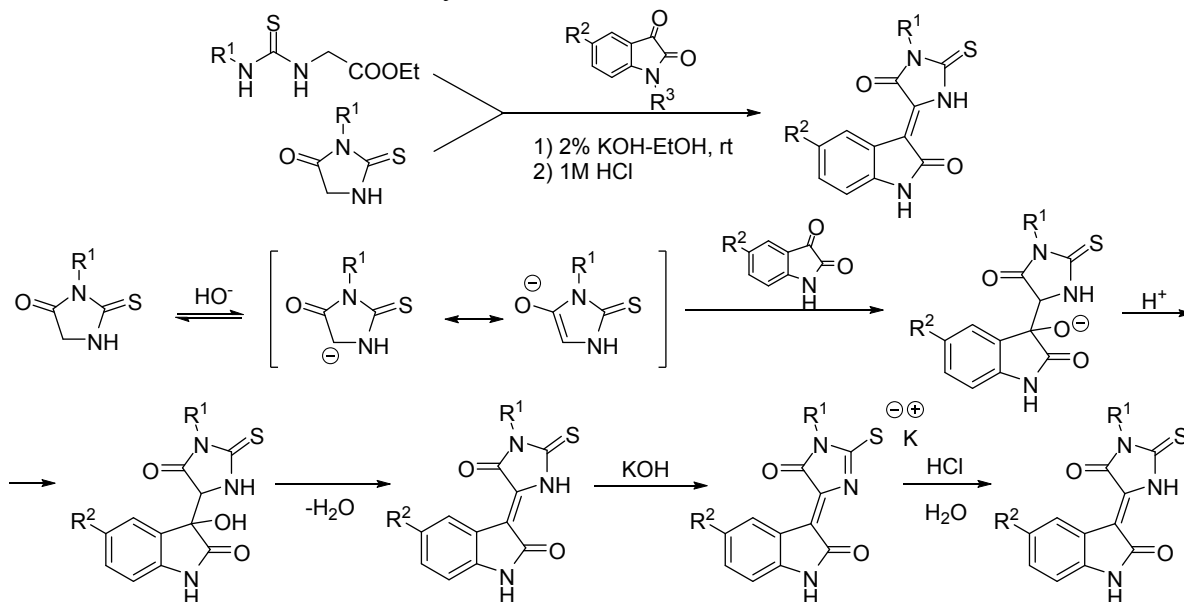
3.1.3.1. Синтез производных 5-индолиден-2-тиогидантоинов

При анализе литературы был найден только один пример получения 5-индолиденгидантоинов [279]. Описанная в литературе методика продемонстрировала невысокие выходы, поэтому в ходе настоящей работы был разработан метод, позволяющий получить целевые производные 5-индолиденгидантоинов более эффективно и во многих случаях с выходами, близкими к количественным.

Разработанная методика принципиально похожа на метод (А) получения 5-арилметилден-2-тиогидантоинов, описанный в статье [270], но с учетом особенностей данной конкретной конденсации. Исходные тиомочевины или тиогидантоины растворяли

в 2% этанольном растворе KOH, далее разбавляли равным объемом 96% этанола, после чего добавляли изатин. Полученную смесь перемешивали 30 минут, нейтрализовали 1M HCl и отфильтровывали целевой продукт. Выходы получаемых по данной методике продуктов **103-141** достигают 99% (Таблица 13).

Таблица 13. Получение 5-индолиден-2-тиогидантоинов.

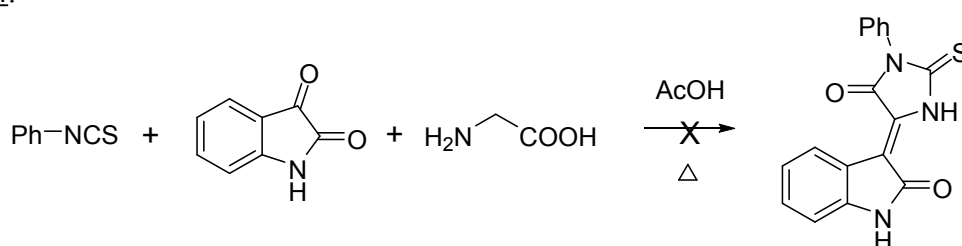


№	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
103	CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	83
104	CH ₂ =CH-CH ₂	Cl	H	83
105	Циклопропил	H	H	92
106	Циклопропил	Cl	H	92
107	4-F-C ₆ H ₄	H	H	92
108	4-F-C ₆ H ₄	Cl	H	92
109	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	88
110	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	88
111	4-Br-C ₆ H ₄	H	H	90
112	4-Br-C ₆ H ₄	Cl	H	92
113	4-I-C ₆ H ₄	H	H	85
114	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	98
115	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Cl	H	94
116	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	H	93
117	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Cl	H	94
118	4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	H	H	94
119	4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	Cl	H	92
120	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	H	H	83
121	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Cl	H	86
122	PhCH ₂	H	H	94
123	PhCH ₂	Cl	H	92
124	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	H	87
125	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	Cl	H	87
126	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	H	H	85
127	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	Cl	H	86
128	CH ₃	H	H	98
129	CH ₃	Cl	H	88
130	3-морфолиноэтил	H	H	90
131	3-морфолиноэтил	Cl	H	84
132	3-морфолиноэтил	Br	H	81
133	3-морфолинопропил	H	H	93

134	3-морфолинопропил	Cl	H	99
135	Ph	H	H	93
136	Ph	Cl	H	94
137	адамант-1-ил	H	H	91
138	адамант-1-ил	Cl	H	98
139	адамант-1-ил	Br	H	95
140	4-Br-C ₆ H ₄	H	CH ₃	84
141	4-хлорбензил	H	CH≡CCH ₂	83

На примере фенилизотиоцианата, изатина и глицина была также опробована методика, аналогичная методу (B) получения 5-арилметилден-2-тиогидантоинов (Схема 124).

Схема 124.

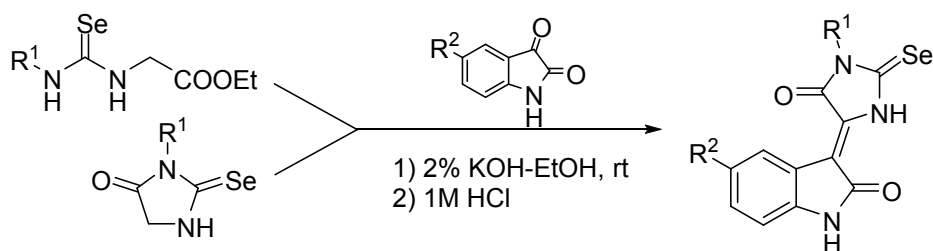


Однако данный подход показал свою несостоятельность, поскольку продукт был зафиксирован лишь в следовых количествах.

3.1.3.2. Синтез производных 5-индолиден-2-селеногидантоинов

Поскольку в литературе не было найдено примеров получения 5-индолиден-2-селеногидантоинов, их синтез в данной работе осуществляли по методике, аналогичной описанной для серных аналогов. Результаты представлены в Таблице 14. Механизм образования 5-индолиден-2-селеногидантоинов **142-162**, по-видимому, аналогичен механизму получения 5-индолиден-2-тиогидантоинов, представленному в Таблице 13.

Таблица 14. Получение 5-индолиден-2-селеногидантоинов.



Номер соединения	R ¹	R ²	Выход, %
142	Циклопропил	Br	90
143	3-Cl-C ₆ H ₄	H	91
144	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	57
145	4-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	51
146	4-Br-C ₆ H ₄	Br	73
147	4-OH-C ₆ H ₄	H	71
148	4-OH-C ₆ H ₄	Br	82
149	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	90
150	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	Cl	89
151	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	Br	80
152	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	NO ₂	85

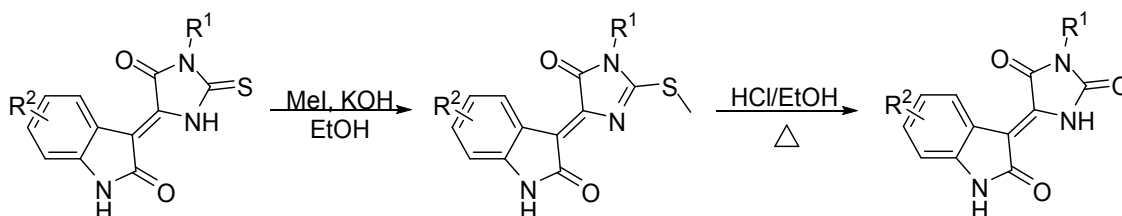
153	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	H	81
154	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Cl	84
155	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Br	79
156	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	NO ₂	87
157	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	H	70
158	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Cl	61
159	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Br	73
160	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	NO ₂	79
161	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	H	73
162	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	Br	73

Выход 5-индолиден-2-селеногидантоинов в целом ниже, чем для серных аналогов, однако тоже достаточно высок и составляет 51-90%.

3.1.3.3. Синтез производных 5-индолиденгидантоинов

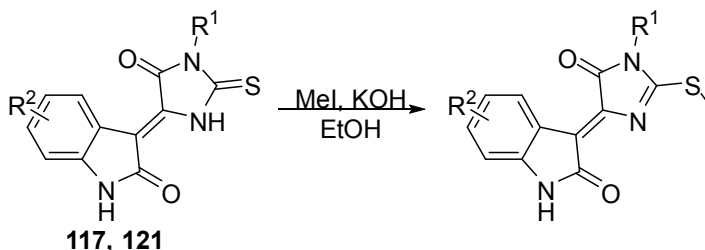
Синтез производных 5-индолиден-2-оксогидантоинов из их серных аналогов посредством метилирования 5-индолиден-2-тиогидантоинов, с последующим преобразованием в гидантоины представлен на Схеме 125.

Схема 125.



Выходы продуктов **163-166** представлены в Таблицах 15 и 16.

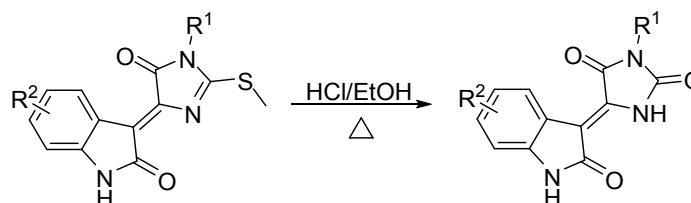
Таблица 15. Продукты метилирования 5-индолиден-2-тиогидантоинов.



Номер соединения	R ¹	R ²	Выход, %
[163]	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5-Cl	64
[164]	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	5-Cl	69

Соединения **164** и **165** вводились в следующую реакцию сразу после выделения без дополнительной очистки.

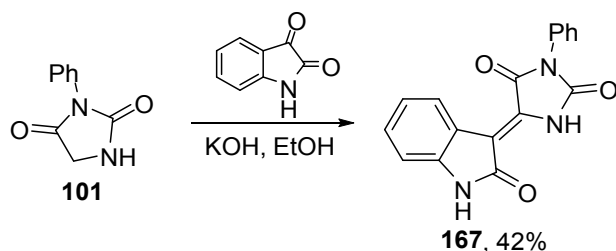
Таблица 16. Получение 5-индолиденгидантоинов **165, 166**



Номер соединения	R ¹	R ²	Выход, %
165	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5-Cl	53
166	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	5-Cl	57

Также на примере 3-фенилгидантоина **101** и изатина была опробована методика конденсации, аналогичная используемой для серных аналогов, представленной на Схеме 123 (Схема 126).

Схема 126.



Общий выход соединений **165** и **166**, полученных по Схеме 133, составляет соответственно 34% и 39%, что немного ниже, чем выход соединения **167** (42%, Схема 126). Данный результат говорит о том, что оба подхода примерно равнозначны и могут применяться для получения 5-индолиденгидантоинов.

Таким образом, на первом этапе работы были получены диполярофилы, содержащие фрагменты 2-халькоген-имидазол-4-онов, которые далее были введены в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

3.2. 1,3-Диполярное циклоприсоединение азометинилидов к диполярофилам на основе тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов

Азометинилиды представляют собой активные 1,3-диполи, легко вступающие в реакции с диполярофилами различной природы (см. Обзор литературы). Поэтому на первом этапе исследования реакций [3+2]-циклоприсоединения к метилензамещенным 2-халькоген-имидазол-4-онам мы изучили их реакции с азометинилидами.

3.2.1. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-метилен-3-фенилгидантоину **4**

5-Метилен-3-фенилгидантоин **4**, содержащий дизамещенную С=С связь, должно представлять собой наиболее активный диполярофил из выбранных для исследования соединений (Схема 115, с. 56). На примере взаимодействия 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, изатина и саркозина мы провели оптимизацию условий получения диспирогидантоина **168** (Схема 127). Результаты представлены в Таблице 17.

Схема 127.

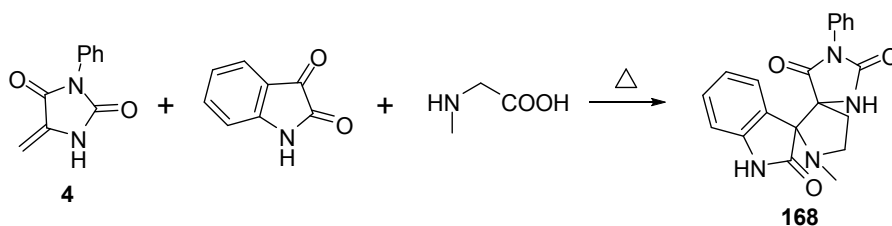


Таблица. 17. Оптимизация условий получения диспироиндолинонов на основе 5-метилен-3-фенилгидантоина

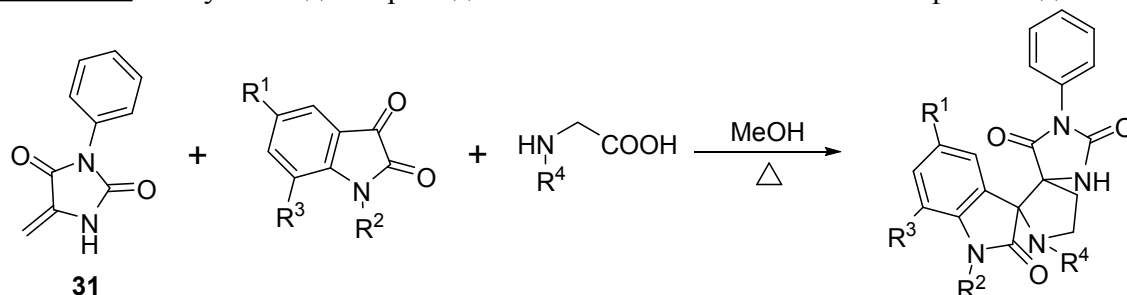
Растворитель	Выход, %
Толуол	8
ТГФ	-
Этанол	26
Метанол	31

В качестве растворителей были использованы тетрагидрофуран, толуол, метанол и этанол. При использовании тетрагидрофурана по ТСХ не наблюдалось продуктов помимо исходных соединений, а случае толуола спустя 8 часов кипячения большое количество исходных реагентов осталось непрореагировавшими. Выходы в случае метанола и этанола оказались близкими, однако при использовании метанола целевое вещество было выделено в несколько большем количестве, ввиду чего все остальные диспирозоединения данного типа были получены с использованием метилового спирта в качестве растворителя [280].

При подборе условий данной реакции также оказалось, что большое влияние на выход реакции оказывает порядок добавления реагентов. Была разработана следующая оптимальная методика: в реакционную колбу помещали исходный 5-метилен-2-фенилгидантоин (1экв.) и аминокислоту (2 экв.) и добавляли метанол. Затем при перемешивании смесь доводили до кипения и только после этого в реакционную смесь добавляли изатин (2 экв.) и кипятили 5-8 часов с обратным холодильником до исчезновения исходного гидантоина (контроль по ТСХ).

Используя оптимизированную методику, далее был получен ряд соединений **168-192** с умеренными выходами (Таблица 18).

Таблица 18. Получение диспироиндолинонов на основе 5-метилен-3-фенилгидантоина



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
168	H	H	H	CH ₃	31
169	Br	H	H	CH ₃	20
170	Cl	H	H	CH ₃	38
171	F	H	H	CH ₃	45
172	H	CH ₃	H	CH ₃	52
173	H	HC≡C-CH ₂ -	H	CH ₃	36
174	CH ₃	H	H	CH ₃	35
175	H	H	Cl	CH ₃	48
176	H	H	H	C ₂ H ₅	39

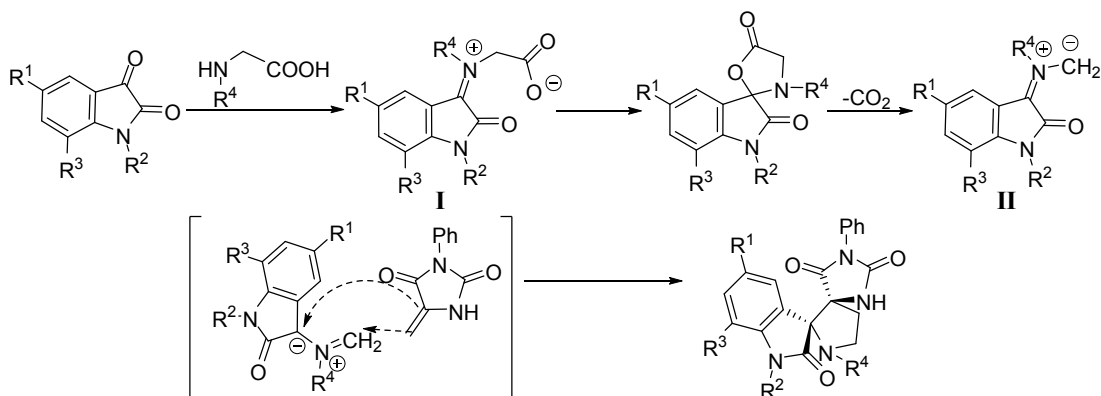
177	Br	H	H	C ₂ H ₅	17
178	Cl	H	H	C ₂ H ₅	10
179	F	H	H	C ₂ H ₅	17
180	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅	22
181	H	HC≡C-CH ₂ -	H	C ₂ H ₅	22
182	CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	18
183	H	H	Cl	C ₂ H ₅	23
184	H	H	H	Ph-CH ₂ -	16
185	H	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	13
186	Br	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	17
187	Cl	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	23
188	F	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	26
189	H	CH ₃	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	30
190	H	HC≡C-CH ₂ -	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	28
191	CH ₃	H	H	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	16
192	H	H	Cl	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	10

Все полученные диспироиндолиноны представляют собой белые кристаллические вещества. В большинстве случаев в процессе реакции наблюдалось выпадение осадка целевого диспирозоединения. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали холодным метанолом. В случае, когда самопроизвольного выпадения осадка не происходило, к реакционной смеси добавляли небольшое количество воды, выпавший осадок отфильтровывали и очищали посредством флэш-хроматографии (CHCl₃ : MeOH = 50 : 1). В некоторых случаях выпадение осадка не наблюдалось вовсе (для соединений **178**, **185** и **192**). В этих случаях выделение осуществлялось методом колоночной хроматографии (CHCl₃ : MeOH = 100 : 1 → 50 : 1).

Было установлено, что реакция успешно протекает не только с саркозином, но и с более пространственно затрудненными аминокислотами, такими как N-этилглицин, N-бензилглицин и N-4-метоксибензилглицин. Однако при введении в реакцию аминокислот с такими объемными заместителями при азоте, как N-(4-хлорфенил), изопропил и *трет*-бутил, образования продукта не наблюдалось. В данном случае 1,3-диполярное циклоприсоединение к 5-метилен-3-фенилгидантоину не происходило, по-видимому, из-за стерических затруднений.

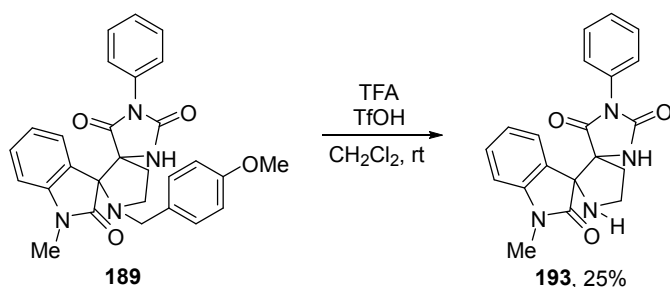
Механизм протекающей реакции предположительно включает следующие этапы (Схема 128): вначале при взаимодействии изатина и соответствующей аминокислоты образуется иминиевый интермедиат **I**, в результате последующей циклизации которого и потери CO₂ образуется диполь **II**, присоединяющийся по двойной C=C связи 5-метиленгидантоина по механизму 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием единственного диастереомера продукта.

Схема 128.



Нам также удалось показать возможность получения диспироиндолинонов, у которых азот пирролидинового цикла не содержит заместителей, при использовании в качестве источника 1,3-диполя N-бензилированного глицина с последующим снятием *para*-метоксибензильной защиты (Схема 129) [281].

Схема 129.



Важно отметить, что соединение **193** обладает повышенной водорастворимостью, по сравнению с остальными полученными диспироиндолинонами данного типа, что важно с точки зрения возможного биомедицинского применения получаемых соединений.

Сtereoхимия образующихся продуктов была установлена на примере соединения **172** с использованием корреляционной двумерной ЯМР спектроскопии NOESY (Рис.1) и HMBC (Рис.2).

В спектре ^1H - ^1H NOESY (Рис. 1) соединения **172** наблюдаются кросс-пики, соответствующие взаимодействиям протонов N-CH₃ при 2.67 м.д. и протона в *орто*-положении бензойного кольца изатинового фрагмента при 6.21 м.д., а также протонов N-CH₃ при 2.67 м.д. и протона NH-группы гидантоинового фрагмента при 7.00 м.д. Это подтверждает расположение указанных фрагментов по одну сторону от плоскости центрального пирролидинового фрагмента.

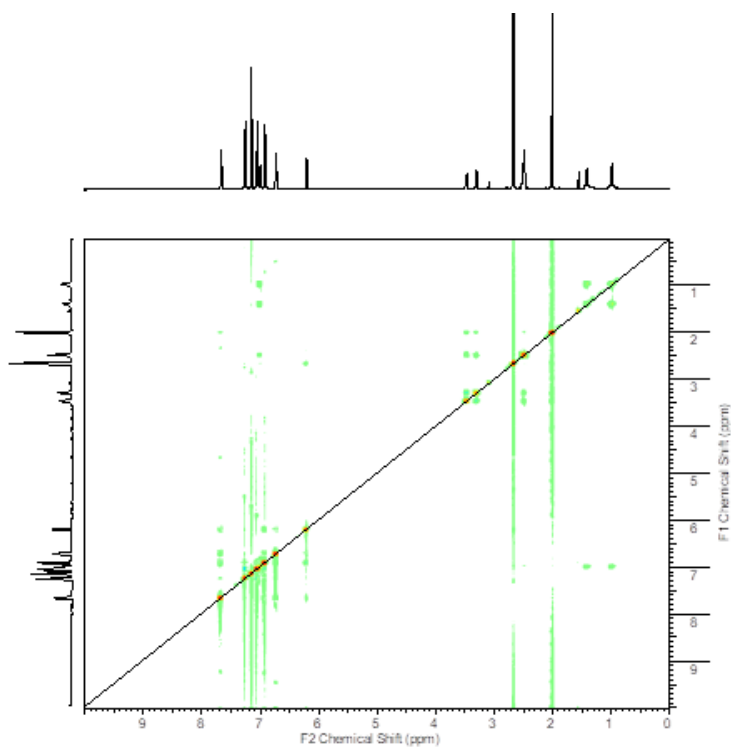


Рис. 1. Двумерный спектр ЯМР ^1H - ^1H NOESY соединения **172** в C_6D_6 .

С использованием корреляционной спектроскопии ЯМР НМВС удалось отнести сигналы CH_2 протонов пирролидинового цикла (Рис. 2).

Так, по спектру ^1H - ^{13}C НМВС соединения **172** можно установить, что протоны с химическими сдвигами 3.47 и 3.30 м.д. находятся при одном углеродном атоме с химическим сдвигом 31.40 м.д., и соответствуют протонам в α -положении к азоту пирролидинового цикла. Два протона при 2.55 м.д. относятся ко второй CH_2 -группе пирролидинового цикла.

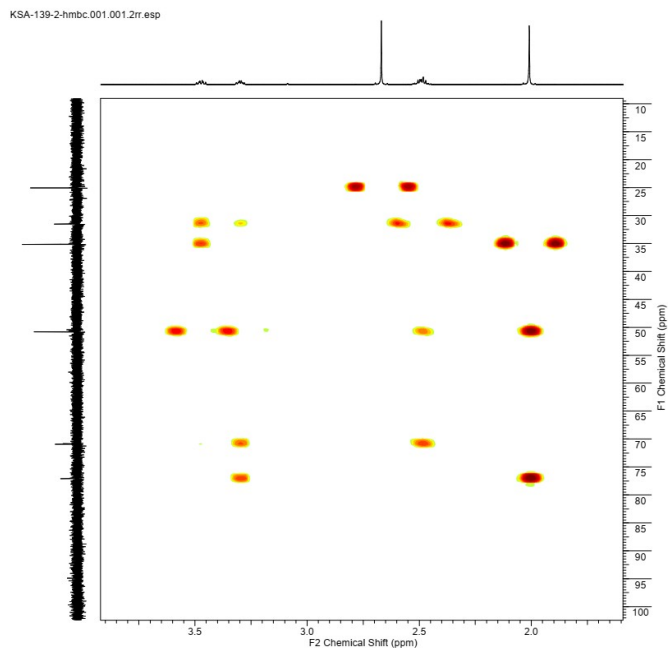


Рис. 2. Двумерный спектр ЯМР ^1H - ^{13}C НМВС соединения **172** в C_6D_6 .

Наличие взаимодействий между группой N-CH₃ (2.67 м.д.) и атомом углерода с химическим сдвигом 144.88 м.д. подтверждает сделанное по данным спектроскопии NOESY отнесение сигнала 2.67 к метильной группе изатинового фрагмента. Также в спектре HMBC наблюдается корреляция протонов при 2.55 м.д. с атомом углерода карбонильной группы при 172.34 м.д., что подтверждает пространственную близость водородов пирролидинового цикла к карбонильной группе гидантоинового фрагмента.

Наблюдаемые в двумерных спектрах NOESY корреляции показаны на Рисунке 3.

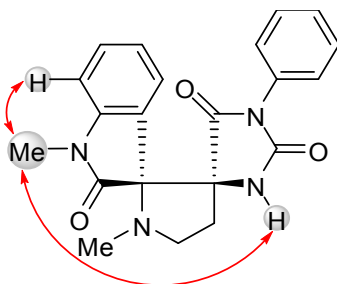


Рис. 3. Наблюдаемые корреляции в двумерных спектрах NOESY соединения **172**.

Структура соединения **192** была подтверждена путем рентгеноструктурного анализа (Рис. 4).

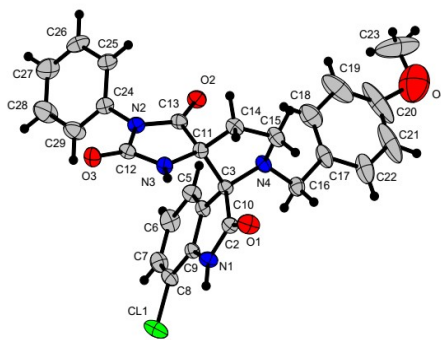


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **192**.

Данные РСА однозначно подтверждают строение образующихся диспиропроизводных тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов как (*R**,*S**)-изомеров и согласуются с данными ЯМР (Рис. 5).

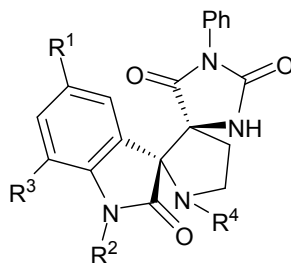


Рис. 5. Относительная стереохимия хиральных атомов углерода для диспиропроизводных тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов.

3.2.1.1. Исследование биологической активности полученных диспиропроизводных гидантоинов¹

С целью оценить цитотоксичность полученных диспироиндолинонов было проведено их тестирование с использованием стандартного метода МТТ [282]. Также, учитывая возможную биологическую активность получаемых соединений как ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2 [64], была проведена оценка уровня накопления белка p53 при их воздействии, для чего использовали специальную тестовую систему опухолевых клеток A549, модифицированных плазмидной конструкцией, содержащей узнаваемые белком p53 участки, регулирующие экспрессию β -галактозидазы. Данный подход предполагает, что при увеличении количества белка p53 в ходе эксперимента повышается содержание β -галактозидазы, которая при использовании индикатора ONPG (НФГ-о-нитрофенил- β -галактозида) высвобождает в среду окрашенное соединение [283]. Были испытаны четыре разведения соединений от 100 до 1,6 мкМ для тестирования активации p53 как в цитотоксических, так и в нецитотоксических концентрациях. Время инкубации составляло 24 часа. Для того чтобы учесть токсическое действие молекул, выходной сигнал был нормализован с учетом количества клеток, оцененного с помощью теста МТТ с тем же инкубационным временем (24 ч). В качестве сравнения использовался ингибитор белок-белкового взаимодействия Нутлин-3а [284]. Результат считался значимым, если фоновый сигнал был превышен в два или более раз. Результаты тестирования представлены в Таблице 22, где в столбцах ONPG/МТТ – значения, показывающие степень экспрессии p53, нормированное на выживаемость, а в столбцах МТТ – процент выживших клеток.

Среди всех протестированных веществ можно выделить соединение **217**, показавшее слабую активацию p53. Однако, ввиду высокой токсичности данного соединения (при концентрации 100 мкМ количество выживших клеток 30.54%), можно предположить, что основную роль в активации p53 играет не нарушение белок-белкового взаимодействия p53-MDM2, а иные процессы, связанные с гибелью клеток.

Таблица 19. Результаты биологического тестирования на активацию p53 и цитотоксичность.

Концентрации растворов. мкМ	100	25	6.25	1.56	100	25	6.25	1.56
Соединение	ONPG/МТТ				МТТ			
Nutlin	11.38	7.60	3.89	2.08	65.63	98.71	93.82	100.46
168	0.79	0.64	0.81	0.96	67.27	108.25	107.12	54.87
170	1.11	1.08	1.06	1.18	95.96	100.60	90.24	82.30

¹ Здесь и далее биологические исследования выполнены совместно с к.х.н. Д.А. Скворцовым (кафедра химии природных соединений химического факультета МГУ)

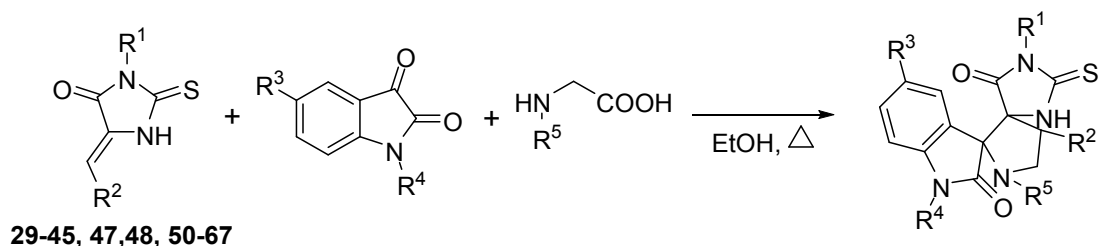
171	0.85	0.86	0.82	0.91	101.49	95.49	100.77	88.30
172	0.88	0.88	1.03	1.00	115.05	116.72	106.95	96.71
173	0.78	0.87	1.05	0.88	95.33	94.67	95.38	92.21
174	0.99	1.07	1.09	1.02	96.13	106.49	87.18	90.31
175	1.11	1.01	1.01	1.09	100.11	103.08	90.63	89.15
176	0.96	0.96	0.98	1.05	105.75	104.90	100.02	97.64
177	0.85	0.91	1.01	1.02	106.29	106.23	94.30	91.05
178	0.83	0.76	0.82	0.74	61.60	96.06	99.95	101.40
179	0.52	0.74	0.78	0.70	112.02	112.73	123.42	109.25
182	0.76	0.89	1.05	0.75	97.30	105.88	96.71	96.86
184	1.00	0.55	0.80	0.68	31.00	67.53	110.49	106.25
185	1.04	0.79	0.92	0.90	35.70	68.79	98.36	96.24
186	1.50	0.69	0.79	0.71	28.25	74.76	108.70	97.49
187	1.74	0.86	0.88	0.84	31.44	66.47	97.18	74.45
188	1.96	1.37	0.97	0.78	30.54	38.76	98.33	95.36
189	0.86	0.81	1.02	0.73	64.08	74.46	98.83	96.05
190	0.85	1.13	0.89	0.72	62.13	71.41	110.15	96.61
191	1.41	0.93	0.80	0.67	30.11	75.58	102.30	96.98

Анализируя данные Таблицы 19, предварительно можно заключить, что объемные заместители при азоте пирролидинового цикла, присутствующие в структурах **184-187**, увеличивают общую токсичность полученных соединений. Кроме того, наличие заместителей в положениях R², R³ (Рис. 5, с. 78) приводит к падению активности, в то время как соединения, содержащие галоген в положении R¹ в сочетании с ароматическим заместителем в положении R⁴, показывают наилучший результат (соединения **187**, **188** и **189**).

3.2.2. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилметилден-2-тиогидантоинам

На следующем этапе работы мы изучили реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилден-тиогидантоинам **29-45**, **47**, **48**, **50-67**. Оптимизация методики получения подобных диспиропроизводных описана в работе [266]. Полученные диспиротиогидантоины **194-261** представлены в Таблице 20.

Таблица 20. Получение диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоина.



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %
194	CH ₂ =CH-CH ₂	2-Py	H	H	CH ₃	57
195	CH ₂ =CH-CH ₂	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	62
196	циклопропил	Ph	H	H	CH ₃	48
197	циклопропил	Ph	Br	H	CH ₃	85

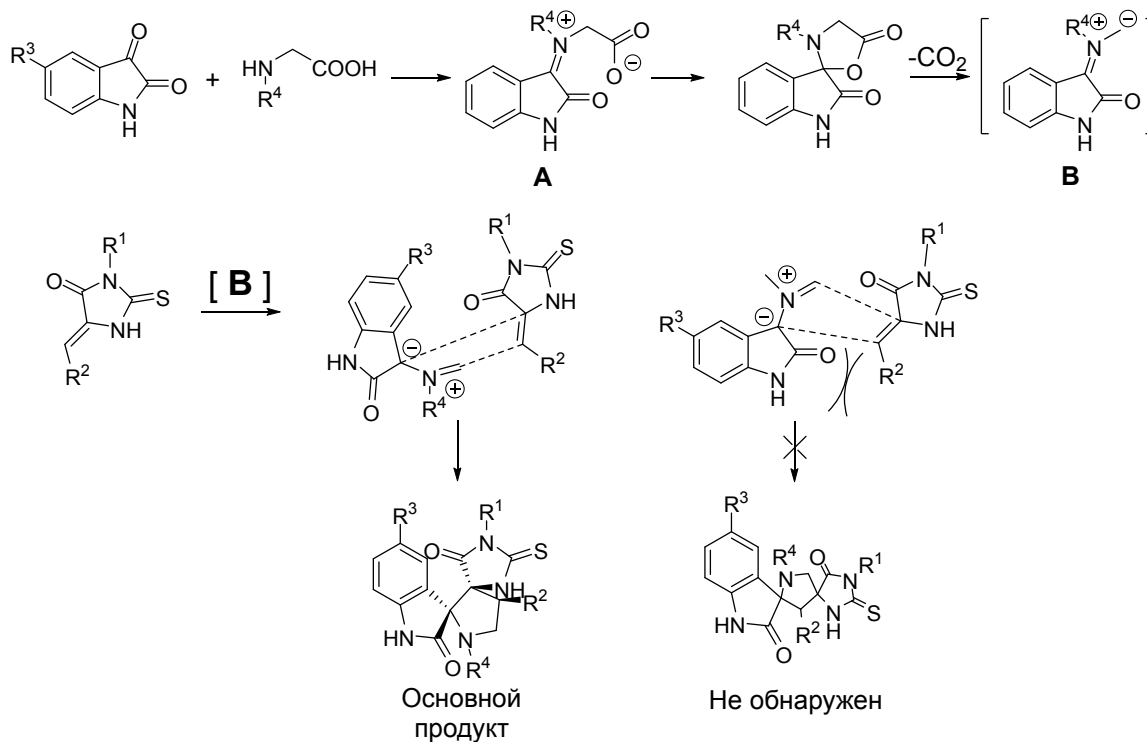
198	циклопропил	4-F-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	73
199	циклопропил	4-F-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	55
200	циклопропил	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	71
201	циклопропил	3-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	74
202	циклопропил	3-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	69
203	циклопропил	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	69
204	циклопропил	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	77
205	Cy	Ph	H	H	CH ₃	61
206	Cy	Ph	Br	H	CH ₃	64
207	4-F-C ₆ H ₄	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	51
208	4-F-C ₆ H ₄	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	56
209	4-Br-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	66
210	4-I-C ₆ H ₄	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	67
211	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	57
212	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	3-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	70
213	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	62
214	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	67
215	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	52
216	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	69
217	4-OCH ₂ -C≡CH-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	62
218	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-F-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	58
219	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	70
220	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	74
221	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	67
222	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	56
223	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	56
224	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	3,4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	53
225	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	3,4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	51
226	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-циклопентокси фенил	H	H	CH ₃	52
227	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-циклопентокси фенил	Br	H	CH ₃	64
228	PhCH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	49
229	PhCH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	55
230	2,4-Cl-C ₆ H ₃ -CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	64
231	4-OMe-C ₆ H ₄ -CH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	58
232	3-морфолиноэтил	2-Py	H	H	CH ₃	67
233	3-морфолиноэтил	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	61
234	3-морфолинопропил	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	59
235	Ph	Cy	H	H	CH ₃	36
236	Ph	Cy	Br	H	CH ₃	35
237	Ph	Ph	H	H	CH ₃	66
238	Ph	Ph	Br	H	CH ₃	62
239	Ph	2-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	57
240	Ph	2-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	55
241	Ph	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	57
242	Ph	3-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	51
243	Ph	3-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	65
244	Ph	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	68
245	Ph	3,4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	68
246	Адамант-1-ил	2-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	65
247	Адамант-1-ил	2-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	69
248	Адамант-1-ил	2-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	57
249	Адамант-1-ил	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	70
250	Адамант-1-ил	3-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	57
251	Адамант-1-ил	3-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	58
252	Адамант-1-ил	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	62
253	Адамант-1-ил	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	70
254	Адамант-1-ил	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	64
255	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	54

256	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	CH ₃	61
257	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH≡CCH ₂	CH ₃	61
258	4-CH ₃ -3-Cl-C ₆ H ₄	тиофен-3-ил	H	H	CH ₃	37
259	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	C ₂ H ₅	60
260	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	H	PhCH ₂	59
261	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₂ =CH-CH ₂	49

Все полученные соединения представляют собой твердые белые кристаллические соединения. Следует отметить, что заместитель в 5-ом положении изатинового фрагмента слабо влияет на выход продуктов реакции. Наличие заместителей различной природы в положении R¹ также практически не влияет на выход продукта. Наличие мезомерных доноров в R² снижает общий выход реакции.

В дополнение к работе [266], мы изучили возможность введения в реакцию различных N-замещенных глицинов. Было установлено, что аминокислоты с объемными заместителями при атоме азота в заместителе R⁵ (*i*-Pr, *t*-Bu, 4-Cl-Ph) не вступают в 1,3-диполярное циклоприсоединение с производными 5-арилметилена-2-тиогидантоинов, по-видимому, из-за стерических препятствий. Однако N-этил-, N-аллил-и N-бензилглицины дают целевые продукты с хорошими выходами. Предполагаемый механизм данной реакции представлен на Схеме 130. Реакция протекает диастереоселективно, аналогично описанным в разделе 3.3.1.

Схема 130.



В спектрах ЯМР ¹H соединений **194-261** характеристичными являются три сигнала пирролидинового фрагмента в области 3.3-4.4 м.д (Рис. 6), представляющие собой псевдотриплеты с КССВ, близкими к 9.0 Гц.

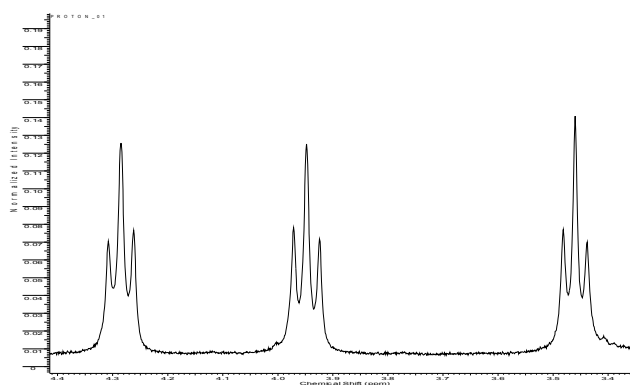
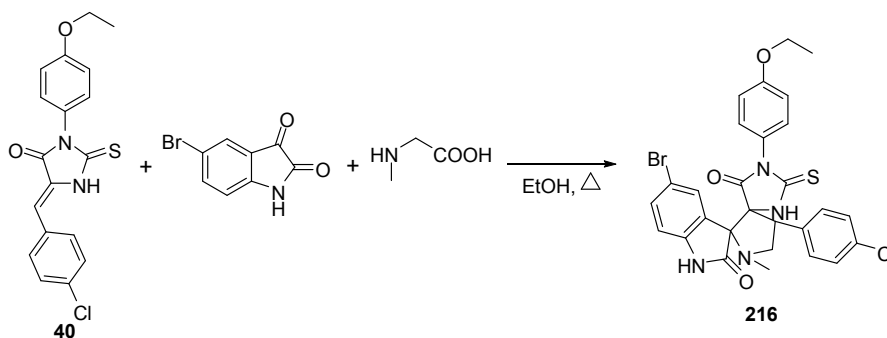


Рис. 6. Характеристичный участок спектра исследуемых диспирогидантоинов на примере соединения 237.

Использование описанной выше методики имеет предел масштабирования до 500 мг стартовой загрузки диполярофила, а дальнейшее пропорциональное увеличение количеств исходных веществ приводит к уменьшению выходов целевых диспиротиогидантоинов. На примере реакции, представленной на Схеме 131, нами было проведено масштабирование методики синтеза.

Схема 131.



Увеличение избытка саркозина и 5-бромизатина до 3-х эквивалентов, позволило повысить предел масштабирования лишь до 1 грамма соединения 40. Дальнейшее масштабирование удалось осуществить при добавлении 5-бромизатина в реакционную смесь не в твердом виде, а в виде раствора, нагретого до температуры реакционной смеси.

Данная методика позволила:

- уменьшить избыток 5-бромизатина и саркозина с 2 до 1,5 эквивалентов;
- увеличить выхода продукта относительно методики с добавлением сухого изатина с малыми стартовыми загрузками (с 69 до 76%);
- масса стартовой загрузки 5-арилметилена-2-тиогидантоина стала ограничиваться только объемом реакционного сосуда (мы использовали объемы реакционных смесей до 2 л);
- выделение целевого продукта, так же как и в случае с малыми загрузками, проводилось простым фильтрованием реакционной смеси.

По представленной методике целевое диспиропроизводное может быть получено в количестве нескольких десятков грамм на одну загрузку исходных реагентов.

Для довыделения целевого вещества из маточного раствора к этанольному фильтрату можно добавить равный объем воды, выпавший осадок отфильтровывать и затем очистить колоночной хроматографией, элюент CHCl_3 . Из маточного раствора таким образом можно выделить дополнительно до 15-20% целевого соединения.

Структура соединений **215** и **257** была подтверждена путем рентгеноструктурного анализа. Молекулярная структура данных диспироаддуктов показана на Рисунке 7.

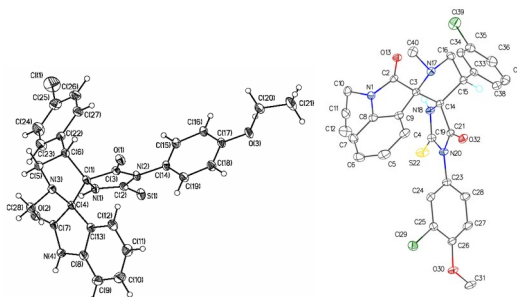


Рис. 7. Молекулярная структура диспирособъединений **215** (слева) и **257** (справа).

Данные РСА однозначно подтверждают строение диспиропроизводных 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов и относительную конфигурацию хиральных атомов углерода, соответствующую ($2'R^*$, $4S^*$, $4'S^*$)-изомеру (Рис. 8).

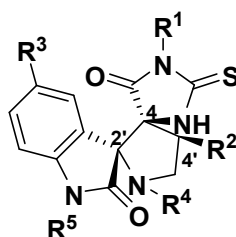
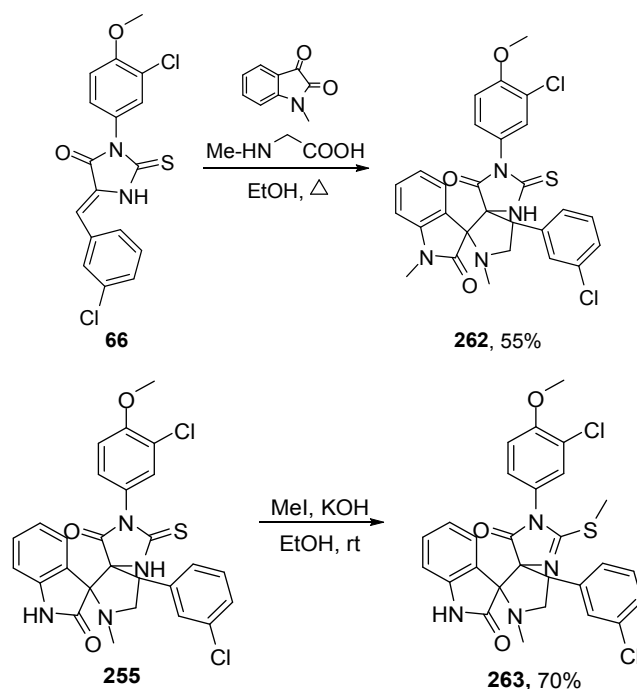


Рис.8. Относительная конфигурация хиральных атомов углерода для диспиропроизводных 2-тиоксотетрагидро-4Н-имидазол-4-онов.

С целью изучения закономерности «структура - цитотоксическая активность» для полученного класса соединений были синтезированы S- и N-замещенные диспиропроизводные 2-тиогидантоинов. На примере соединения **257** была изучена реакция диспиро-2-тиогидантоинов с MeI в присутствии основания. В молекулах диспиротиогидантоинов присутствуют два нуклеофильных центра, способных вступать в реакции алкилирования: атом серы в 2-тиогидантоине и атом азота в индолиноне. Для точного установления направления протекающей реакции было проведено как алкилирование метилиодидом соединения **287**, так и реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием тиогидантоина **66** и 1-метилизатина, заведомо содержащего метильную группу при атоме азота (Схема 132).

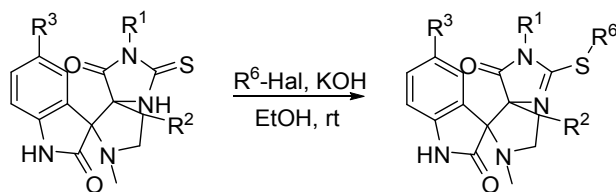
Схема 132.



Строение соединений **262** и **263** было доказано с использованием ЯМР спектроскопии. В спектре ЯМР ^1H соединения **262** наблюдается характеристичный сигнал протона метильной группы индолинонового фрагмента при 3.15 м.д, а в спектре ЯМР ^1H соединения **263** сигнал протонов метильной группы наблюдается при 2.17 м.д.. Таким образом, продукты приведенных выше реакций различны, что доказывает протекание реакции алкилирования диспирогидантоина **263** по атому серы

В соответствии с данной методологией была получена серия алкилированных по атому серы диспиросоединений, представленных в Таблице 21.

Таблица 21. Алкилированные по атому серы диспироиндолиноны на основе 5-арилметилена-2-тиогидантоинов.

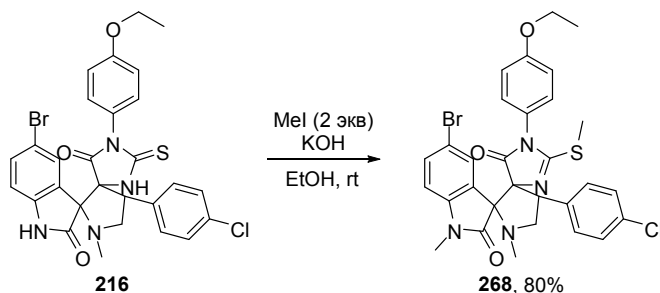


№	№ Исходного	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Выход, %
262	255	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	70
264	255	3-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₂ C≡CH	61
[265]	215	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	69
266	222	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Br	CH ₃	62
267	229	PhCH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	CH ₃	68

Соединение **266** в дальнейшем вводили в реакции сразу после выделения, без дополнительной очистки (См. Схемы 122 и 125).

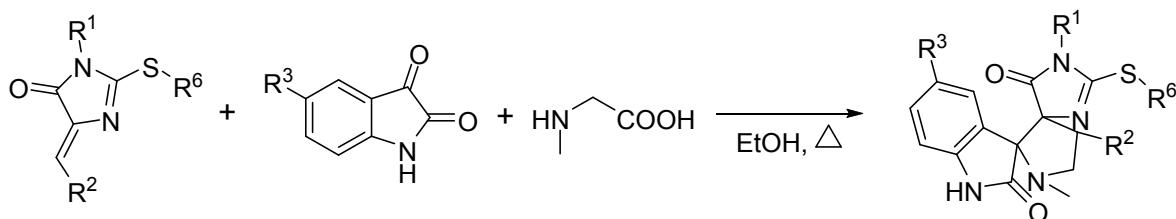
При проведении данной реакции было установлено, что при использовании двух эквивалентов алкилирующего агента по отношению к диспиросоединению образуется

продукт, замещенный как по атому серы тиогидантоина, так и по атому азота индолинонового фрагмента (Схема 133).



Используя арилированные по сере 5-арилметилден-2-тиогидантоины **68-70** мы также провели реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов, результаты которых представлены в Таблице 22.

Таблица 22. Получение диспиросоединений, арилированных по атому серы.



№	№ Исходного	R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Выход, %
269	68	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	4-Cl-C ₆ H ₄	58
270	69	Ph	3-Cl-C ₆ H ₄	H	3-F-C ₆ H ₄	56
271	70	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Cl	3-F-C ₆ H ₄	62

Эти примеры демонстрируют возможности модификации структуры диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов.

3.2.2.1. Биологическое тестирование *in vitro* полученных диспиросоединений на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов

Цитотоксичность ряда полученных диспиросоединений на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов была определена с использованием стандартного метода МТТ [285]. Для исследования предполагаемого механизма цитотоксичности, связанного с белок-белковым взаимодействием р53-MDM2 были выбраны клеточные культуры LNCap и PC3 аденокарциномы рака предстательной железы, а так же НСТwt и НСТ-/- колоректального рака человека. Линии LNCap и НСТwt экспрессируют белок р53, а PC3 и НСТ-/- такой функцией не обладают. По разнице значений СС₅₀ на линиях одной природы можно судить о селективности действия исследуемых соединений и делать предварительные выводы о том, связан ли механизм их действия с ингибированием взаимодействия р53-MDM2. Результаты биологического тестирования представлены в Таблице 23.

Таблица 23. Результаты тестирования цитотоксичности диспирозоединений на основе 5-арилметилена-2-тиогидантоинов *in vitro* (МТТ-тест).

№	PC3	LNCap	HCT-/-	HCTwt
196	>100	>100	>100	>100
197	>100	>100	>100	>100
198	>100	>100	>100	>100
199	-	-	>100	15.08
200	-	-	13.21±0.16	27.90±0.22
201	-	-	13.60±0.56	>100
202	-	-	10.20±1.1	48.00±1.6
203	-	-	9.71±0.85	>100
204	-	-	4.62±0.21	2.10±0.71
205	-	-	9.06±0.25	14.05±0.66
206	-	-	9.67±0.20	19.02±0.49
207	>100	>100	>100	>100
208	>100	>100	>100	3.56±0.44
211	>100	>100	>100	>100
213	>100	>100	>100	>100
214	>100	>100	>100	8.21±0.37
215	17.8±1.21	2.03±0.92	>100	19.60±0.78
216	81.31±5.47	5.63±1.89	10.43±1.05	6.61±0.85
218	-	-	8.37±1.01	>100
219	-	-	10.18±0.28	9.61±0.62
220	1.35±0.60	1.76±0.75	>100	6.30±0.12
221	6.52±0.89	0.93±0.13	13.52±0.43	6.99±0.19
222	10.18±2.32	8.56±1.80	4.05±0.61	1.50±0.56
225	7.02±0.30	1.34±0.22	15.23±0.96	7.72±0.14
226	>100	>100	>100	>100
227	>100	>100	>100	>100
233	5.29±0.14	0.62±0.08	-	-
235	>100	>100	>100	>100
236	>100	>100	>100	>100
237	4.59±1.3	1.66±0.15	11.53±0.23	21.81±0.26
238			7.48±0.33	>100
239	72.90±2.2	39.84±1.4	23.10±0.55	21.73±0.47
241	>100	>100	>100	>100
242	-	-	>100	24.23±0.39
244	11.3±1.2	1.22±0.62	12.70±0.22	3.84±0.11
245	21.83	>100	>100	>100
255	>100	>100	>100	>100
256	5.45±1.11	3.21±0.57	>100	>100
257	>100	>100	>100	>100

* прочерк в ячейках означает, что соединение не было протестировано на данной клеточной культуре.

Некоторые полученные соединения также были протестированы на цитотоксичность на клеточных линиях A549 (карцинома легких), HEK293T (эмбриональный эпителий почек), MCF7 (рак молочной железы) и VA13 (эмбриональный эпителий легких). Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24. Биологическое тестирование *in vitro* на различных клеточных культурах.

№	A549	HEK293T	MCF7	VA13
246	15.46±14.6	9.72±7.93	13.58±13.08	7.41±2.78
247	7.1±1.6	9.5±1.8	7.5±0.3	7.3±3.0
248	7.2±1.85	7.63±0.75	2.79±2.75	17.26±14.76
250	14.87±14.28	20.08±18.11	12.67±12.36	29.41±15.55
251	10.3±4.88	11.23±3.99	20.69±15.56	46.88±30.69

252	7.6±0.7	7.7±0.8	4.9±0.5	18.4±5.9
253	8.7±1.8	9.3±0.7	7.3±0.5	9.7±1.2
254	10.04±7.1	10.18±2.81	13.61±6.68	35.23±34.13

Соединения **268, 270-276** были также протестированы на активацию белка p53 по методике, описанной в разделе 3.3.1.1.(с. 79-80). В качестве положительного контроля использовался Nutlin-3а, для которого доказан исследуемый механизм действия. Результаты представлены в Таблице 25.

Таблица 25. Исследование возможности активации белка p53 соединениями Типа II.

Концентрации растворов. μM	100	25	6.25	1.56	100	25	6.25	1.56
Соединение	ONPG/MTT				Процент выживших клеток.			
Nutlin	8.62	6.83	3.82	1.97	77.34	103.42	103.41	106.33
246	1.55	0.91	0.63	0.75	31.27	58.37	104.13	115.47
248	1.85	1.20	0.75	0.68	45.14	57.27	85.45	96.46
249	1.74	0.88	0.68	0.82	50.61	68.04	95.84	92.52
250	1.90	1.20	0.88	0.68	42.92	57.97	87.82	96.13
251	1.84	1.07	0.72	0.72	45.67	76.64	93.80	110.68
252	2.33*	1.43	1.44	1.10	42.66	61.57	87.96	112.04
253	1.80	1.06	0.92	0.81	55.40	85.57	125.52	116.33
254	1.54	1.21	0.99	0.93	30.76	58.83	97.67	107.95

* активность при 78 мкМ

По результатам Таблицы 25, только соединение **252** показало слабую статистически-значимую активацию p53 в его комплексе с MDM2, превышая пороговое значение $\text{ONPG/MTT} = 2$. Однако данный результат выбивается из общего ряда протестированных соединений и не позволяет сделать выводы о зависимости структура-активность.

По данным биологических исследований можно сделать вывод, что наибольшую цитотоксичность имеют соединения с пара-замещенными ароматическими фрагментами R^2 , и содержащие бром в 5-ом положении индолинонового цикла (R^3). Соединение **216**, как показавшее наибольшую селективность действия на паре клеточных линий PC3/LNCap и наличия некоторой селективности в паре культур HCT-/- и HCTwt было выбрано для дальнейших испытаний *in vivo* (см. раздел 3.2.2.3.).

3.2.2.2. Молекулярное моделирование низкомолекулярных ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2/p53 на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов

На сегодняшний день кристаллографически охарактеризованы структуры более чем 50 комплексов низкомолекулярных ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2/p53 (включая спиро-индолиноны) с белком MDM2 (доступны в базе данных PDB). Для проверки возможного механизма цитотоксического действия синтезированных соединений была построена компьютерная модель сайта связывания MDM2 и проведен статический 3D-молекулярный докинг в программе ICM-Pro Software². Для построения

² Данная часть работы выполнена совместно с к.х.н. Иваненковым Я.А.

компьютерной модели использовались кристаллографические данные с соединениями для комплексов 4MDQ, 4JVR и 4JWR (Рис. 9 и 10).

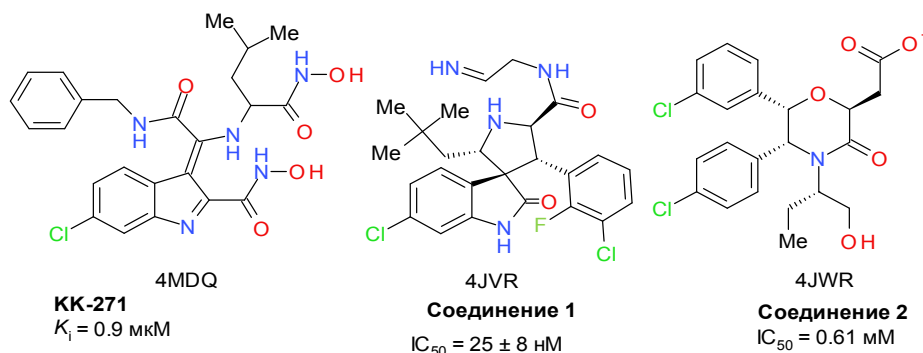


Рис.9. Низкомолекулярные ингибиторы MDM2/p53 которые были использованы для построения и валидации 3D-модели.

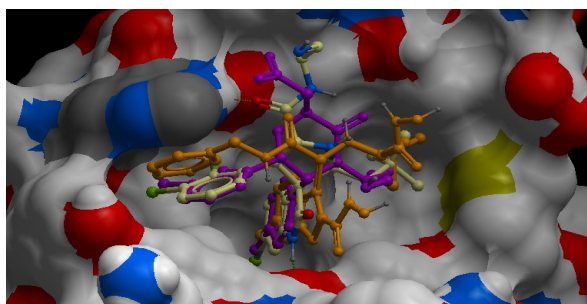


Рис. 10. Суперпозиция соединений KK-271 (желтый), соединения 1 (оранжевый) и 2 (сиреневый) в p53-связывающем сайте MDM2 (данные кристаллографии).

При анализе комплексов не было выявлено консервативных молекул воды, и все молекулы воды были удалены из активного сайта. Модель активного сайта рецептора была построена по стандартному протоколу в программе ICM-Pro. Для валидации построенной модели был проведен докинг референсных соединений, используя их 2D-структуры без предварительного указания стереохимической конфигурации. Полученные в результате докинга конформации молекул в активном сайте рецептора показали хорошую корреляцию с данными кристаллографии ($RMSD < 0.2$) (Рис. 11).



Рис. 11. Соединение KK-271 p53-связывающем сайте MDM2 (желтый – данные кристаллографии, сиреневый – результат молекулярного докинга).

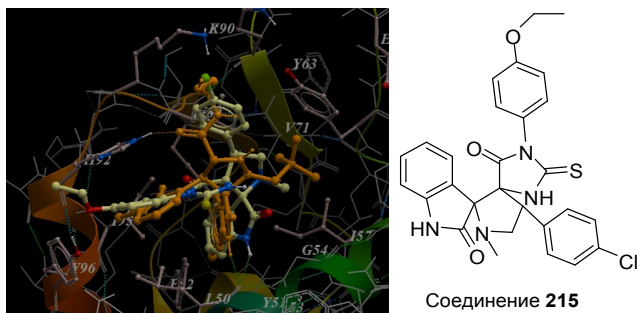


Рис. 12. Результат молекулярного докинга для соединения **215** (желтый) и данные кристаллографии для соединения КК-271 (оранжевый).

В результате молекулярного докинга синтезированных нами соединений **194-271** было выявлено, что данные соединения имеют тип связывания, сходный с типом связывания референсных молекул (Рис. 10, 11, 12). Как видно из Рисунка 12, по результатам докинга для соединения **215** сохраняются ключевые супрамолекулярные взаимодействия, характерные для референсных молекул: стекинг с ароматическим остатком Н92, водородная связь с L50 и характерные гидрофобные взаимодействия с 3-мя гидрофобными пакетами, формирующими топологию активного сайта. Полученные результаты говорят о том, что, синтезированные диспироиндолиноны Типа II, теоретически способны воздействовать на ключевой сайт связывания p53-MDM2.

3.2.2.3. Биологическое тестирование *in vivo* соединения **216**

Биомедицинские испытания соединения **216** *in vivo* были проведены в рамках проекта «Фарма 2020», государственный контракт №14.N08.11.0117.

При испытаниях на модели лимфолейкоза Р388 на мышах-ксенографтах, трансплантированного подкожно (п/к) было оценено торможение роста опухоли (ТРО) при 10-кратном внутривнутрибрюшинном (в/б) введении формуляции препарата с концентрацией действующего вещества (Соединение **216**) 196 мг/кг животного. Даже при такой высокой дозе вещества не наблюдалось падежа животных и они перенесли весь курс лечения.

В течение 10 дней введения препарата велось наблюдение за размером опухоли. Замеры проводились на 1, 4 и 8 день после окончания лечения. Результаты данного исследования приведены на Рисунке 13.

В проведенном эксперименте ТРО составило 76%, что выше порогового значения оценки, составляющего 50%. Средняя продолжительность жизни мышей без лечения составила 16.6 дней, с лечением 20 дней. Данные результаты считаются положительными, что позволило успешно продолжить исследования в проекте Фарма 2020.

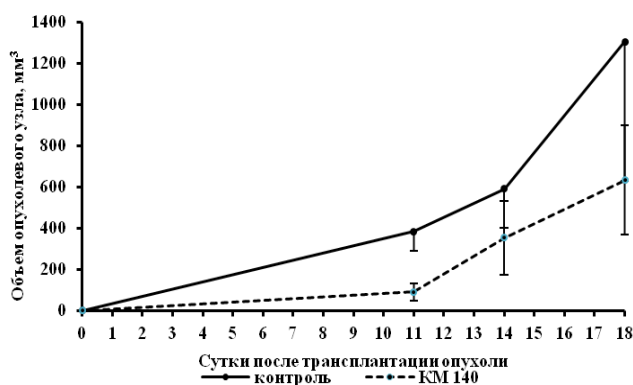


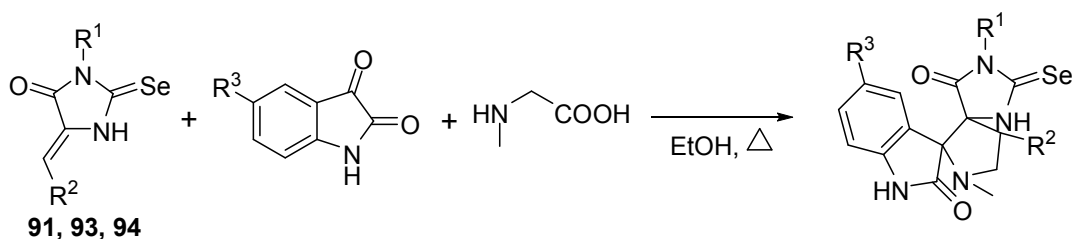
Рисунок 13. Динамика роста н/к P388 под действием 10-кратного в/б введения соединения **216** в разовой дозе 196 мг/кг³

В ходе испытаний было также установлено, что соединение **216** не обладает мутагенными, аллергенными и иммунотоксичными свойствами, способно накапливаться в организме, однако полностью выводится из него в течение 30 дней.

3.2.3. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилметилден-2-селеногидантоинам

Используя методику, аналогичную использованной в реакциях с 5-арилметилден-2-тиогидантоинами, из производных 5-арилметилден-2-селеногидантоинов был получен ряд диспироиндолинонов **272-278**, представленных в Таблице 29.

Таблица 26. Получение диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-селеногидантоинов.



№ Соединения	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
272	CH ₂ =CH-CH ₂	2-Py	H	51
273	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	50
274	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	H	43
275	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	44
276	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	66
277	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	H	55
278	4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	61

Предполагаемый механизм образования диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-селеногидантоинов аналогичен описанному для серных аналогов и приведен на Схеме 130.

Аналогично тиопроизводным, 5-арилметилден-2-селеногидантоины вступают в реакцию регио и диастереоспецифично. Выходы полученных соединений в среднем ниже,

³ KM-140 - наименование соединения **248** в данном эксперименте

чем для тиопроизводных, что, возможно, объясняется частичным разложением производных селена в ходе реакции.

Для большинства полученных соединений ряда диспироселеногидантоинов была исследована возможность активации белка p53-MDM2; результаты представлены в Таблице 27 (описание методики проведения эксперимента см. раздел 3.3.1.1).

Таблица 27. Исследование возможности активации белка p53 диспироселеногидантоинами.

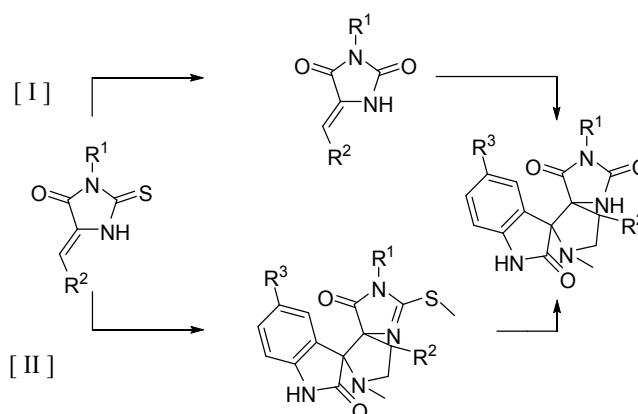
Концентрации растворов, μM	100	25	6.25	1.5625	100	25	6.25	1.5625
Соединение	ONPG/MTT				Процент выживших клеток.			
Nutlin	8.62	6.83	3.82	1.97	77.34	103.42	103.41	106.33
273	0.89	0.84	0.77	0.65	81.04	77.04	91.06	113.88
274	1.08	1.03	0.89	0.89	74.77	70.18	102.45	107.19
275	0.79	0.90	1.03	0.85	73.76	78.30	85.45	75.51
276	0.96	0.86	0.97	0.78	72.54	66.33	68.71	89.37
277	0.83	0.71	0.85	0.73	92.70	87.40	97.70	116.55
278	1.03	0.96	0.95	0.97	72.94	81.74	99.16	100.89

Активность полученных соединений существенно ниже, чем у Нутлина-3а, а также не превышает статистически значимой величины в $\text{ONPG/MTT} = 2$, что говорит о механизме цитотоксического действия исследованных селеногидантоиновых производных, отличном от ингибирования p53-MDM2-взаимодействия.

3.2.4. Получение диспиропроизводных 5-арилметилден-2-гидантоинов

В настоящей работе нами были реализованы два синтетических подхода к получения диспиросоединений, содержащих гидантоиновый фрагмент (Схема 134). Первый заключается в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-арилметилденгидантоинам; второй состоит в замене серосодержащего фрагмента на кислород в уже синтезированных диспироиндолинонах на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов. Выходы полученных продуктов **279-282** представлены в Таблице 28. Оба представленных метода описаны в работе [266]. В ходе данной диссертационной работы была расширена выборка диспиросоединений Типа II на основе гидантоинового фрагмента и S-метилированных диспиросоединений.

Схема 134.



Общий выход реакции при использовании метода **I** несколько больше, чем в случае **II**, однако при использовании метода **II**, мы получаем промежуточное S-алкилированное диспиропроизводное, которое так же можно использовать в биологическом тестировании.

Таблица 28. Синтез диспирогидантоинов **279-282**.

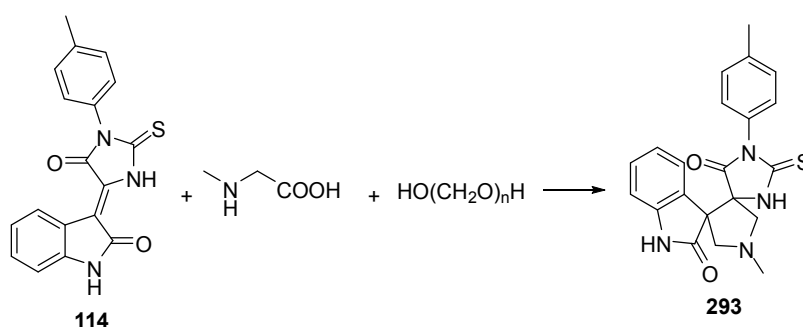
№	Метод	Исходный тиогидантоин	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
279	I	99	Ph	Ph	H	55
280	I	100	Ph	2-Cl-C ₆ H ₄	H	77
281	II	266	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	H	61
282	II	267	PhCH ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	53

3.2.5. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинилидов к 5-индолиден-2-тиогидантоинам.

Для синтеза диспиропроизводных Типа **III** на основе 5-индолиден-2-тиогидантоинов изначально была опробована методика, аналогичная использованной для получения диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов, однако в данном случае реакция в этаноле не привела к получению целевых продуктов. В связи с этим был проведен подбор растворителя для синтеза диспироиндолинонов на основе 5-индолиден-2 тиогидантоинов на примере получения диспиротиогидантоина **293**. Результаты приведены в Таблице 29.

Порядок добавления реагентов и большой избыток параформальдегида и аминокислоты также имеет принципиальное значение. Оптимальной в данном случае является следующая последовательность: в реакционной колбе растворяют исходный 5-индолиден-2-тиогидантоин и аминокислоту (4 экв.), после чего смесь нагревают до кипения и добавляют параформ (4 экв.). Если добавлять параформальдегид до закипания реакционной смеси, это критически влияет на ход реакции, вплоть до нулевой конверсии исходного производного тиогидантоина. Далее реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 5-8 часов. Очистку продукта проводили методом колоночной хроматографии.

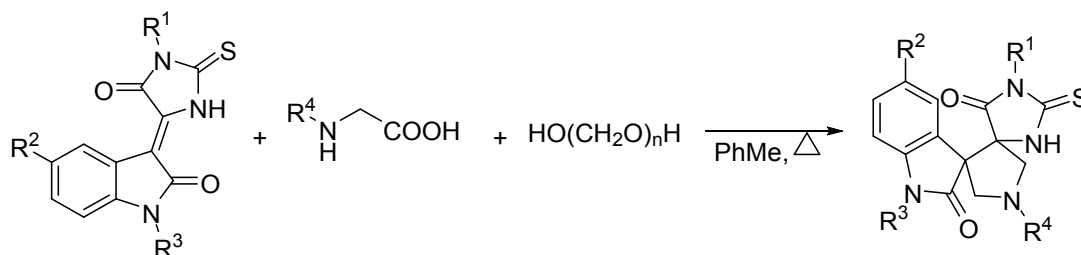
Таблица 29. Оптимизация условий получения диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов.



Растворитель	Выход, %
Метанол	-
Этанол	-
Толуол	39
1,4-Диоксан	12

С использованием данного метода были получены диспирозоединения Типа III, представленные в Таблице 30.

Таблица 30. Получение диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов.



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
283	CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	CH ₃	67
284	CH ₂ =CH-CH ₂	Cl	H	CH ₃	38
285	Циклопропил	H	H	CH ₃	54
286	Циклопропил	Cl	H	CH ₃	25
287	4-F-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	24
288	4-F-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	35
289	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	48
290	4-Cl-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	10
291	4-Br-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	32
292	4-I-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	25
293	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	39
294	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	50
295	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	28
296	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	49
297	4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	35
298	4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	Cl	H	CH ₃	27
299	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	H	H	CH ₃	75
300	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Cl	H	CH ₃	33
301	PhCH ₂	H	H	CH ₃	82
302	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	Cl	H	CH ₃	61
303	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	H	H	CH ₃	60
304	CH ₃ OCH ₂ CH ₂	Cl	H	CH ₃	60
305	CH ₃	H	H	CH ₃	18
306	CH ₃	Cl	H	CH ₃	26
307	3-морфолиноэтил	H	H	CH ₃	23
308	3-морфолиноэтил	Br	H	CH ₃	41
309	3-морфолинопропил	H	H	CH ₃	25
310	3-морфолинопропил	Cl	H	CH ₃	15
311	Ph	H	H	CH ₃	27
312	Ph	Cl	H	CH ₃	49
313	адамант-1-ил	H	H	CH ₃	45
314	адамант-1-ил	Cl	H	CH ₃	69
315	адамант-1-ил	Br	H	CH ₃	51
316	адамант-1-ил	H	H	i-Pr	22
317	адамант-1-ил	Cl	H	i-Pr	14
318	адамант-1-ил	Br	H	i-Pr	13
319	Ph	H	H	t-Bu	17
320	4-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	Cl	H	Циклопропил	24

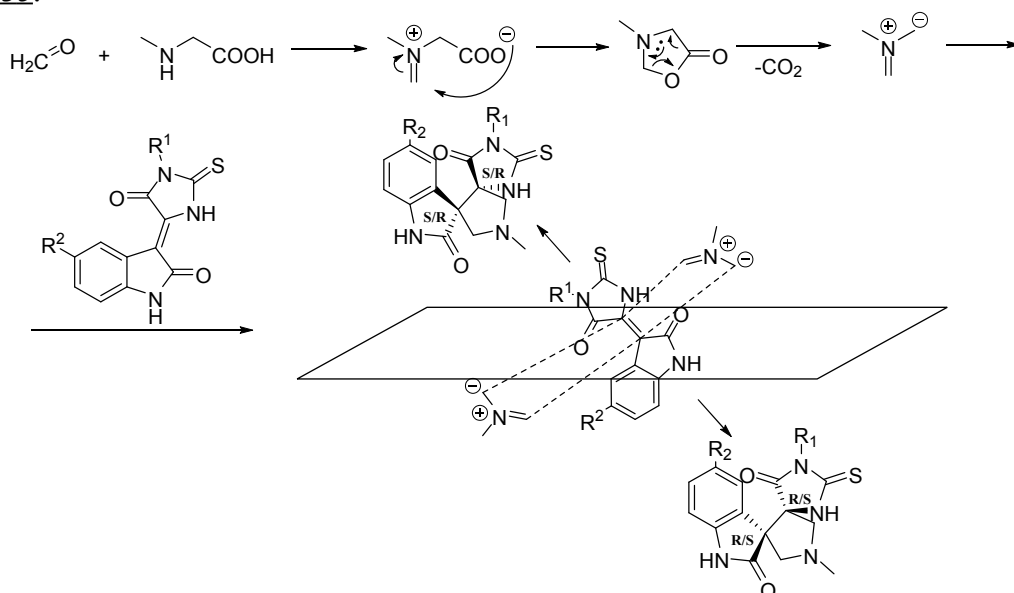
321	Ph	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄	15
322	4-Br-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH ₃	30
323	4-хлорбензил	H	CH≡CCH ₂	CH ₃	24

Полученные соединения представляют собой белые кристаллические вещества.

Очевидная зависимость выходов данной реакции от природы заместителей не прослеживается, однако, в целом, при наличии неароматического заместителя в положении R¹ выход несколько выше, чем если R¹ ароматический. Было также установлено, что, в отличие от 5-арилметилден-2-тиогидантоинов, 5-индолиден-2-тиогидантоины, помимо саркозина, вступают в 1,3-диполярное циклоприсоединение и с аминокислотами, содержащими объемные заместители при атоме азота (например, R⁴ = *трет*-бутил, *i*-Pr и циклопропил), что позволяет предположить в данном случае меньшие стерические затруднения в переходном состоянии реакции, чем при образовании диспироиндолинонов на основе 5-арилметилден-2-тиогидантоинов.

Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 135.

Схема 135.



В спектрах ЯМР ¹H соединений **283-323** характеристичными являются сигналы протонов пирролидинового цикла, проявляющиеся в виде дублетов в области от 3.5 до 3.0 м.д. (Рис. 14), с константой спин-спинового взаимодействия близкой к 10.1 Гц.

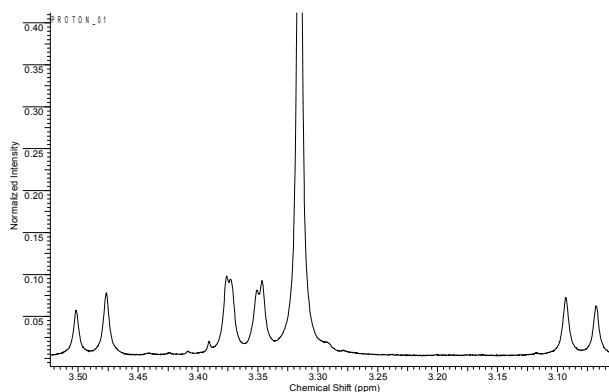


Рис.14. Характеристичный участок спектра исследуемых диспирогидантоинов для соединения **312**.

Реакции получения диспироиндолинонов Типа II протекают диастереоселективно, с образованием (4*R**,4'*R*'*)-диастереомера, структура которого была установлена методом рентгеноструктурного анализа на примере соединения **285** (Рис. 15, 16).

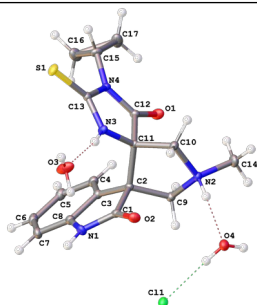


Рисунок 15. Молекулярная структура соединения **285**.

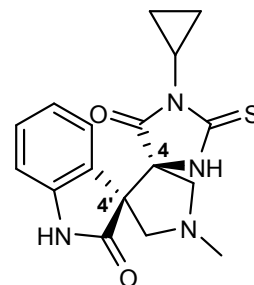
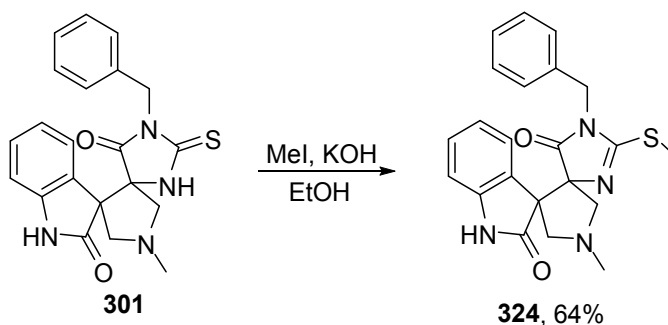


Рисунок 16. Относительная конфигурация хиральных атомов углерода в соединении **285**.

В результате S-алкилирования соединения **301** был получен диспироиндолинон **324**, алкилированный по атому серы тиогидантоинового фрагмента (Схема 136).

Схема 136.



Для большинства полученных соединений стандартным методом МТТ была исследована цитотоксичность на различных клеточных культурах. Результаты представлены в Таблице 31.

По полученным данным явная зависимость структура – активность на клеточных линиях, экспрессирующих и не экспрессирующих p53, не прослеживается, что может говорить о механизме действия исследуемых соединений отличном от p53-MDM2.

Таблица 31. Цитотоксичность диспироиндолинонов Типа III (МТТ-тест).

№	Клеточные линии							
	A549	MCF7	VA13	Hek293T	PC3	LNCap	HCT ^{-/-}	HCT ^{+/+}
	CC ₅₀ , μM							
**	0.3±0.1	2.6±0.9	1.1±0.2	0.3±0.1	-	-	0.85±0.22	0.43±0.12
283	45.9±13.4	na	na	41.8±12.4	53.1±15.8	9.8±3.3	14.3±6.7	na
284	32.1±6.7	68.4±8.8	30.8±4.5	11.5±3	50.0±9.1	20.0±3.6	40.1±5.2	57.7±18.4 1
285	na	na	na	na	53.6±17.3	3.4±0.6	na	20.8±4.8
286	na	-	-	103,2±27,7	na	na	na	na
287	na	105.9±43.1	171.0±15.8	na	1.9±0.9	3.4±0.7	42.4±4.7	23.3±3.3
288	na	-	-	53,0±9,5	na	na	na	na
289	67.5±6.9	27.9±6.9	59.1±7.6	69±3.7	7.8±1.4	5.2±0.91	40.9±20.5	52.7±11.4
290	37±6.5	19.1±4.1	30.4±3.0	34±3.4	2.2±0.7	4.4±0.67	57.1±5.8	42.5±9.1
293	na	88.2±32.2	na	na	na	na	na	na

294	62±8.3	13.7±2.1	27.2±5.3	17.4±2	na	na	na	na
295	18.9±3.1	22.8±5.6	13.2±2.3	6.5±0.9	na	3.45±0.45	36.0±12.6	27.9±6.9
296	2.8±0.4	2.3±0.5	2.3±0.4	1.1±0.1	12.6±2.3	4.5±0.32	2.4±1.0	2.0±0.4
297	38.2±11.5	75.2±29.3	73.6±23.4	30.2±8.2	na	na	na	na
298	6.2±2.1	8.5±1.2	6.3±1.1	6.7±0.9	na	na	na	na
299	na	62.2±27.7	57.9±18.3	69.1±21.0	na	na	na	na
300	14.1±1.8	14.1±1.2	13.9±1.5	11.1±1.3	na	na	na	na
301	20.3±3.7	31.3±6.7	16.1±2.5	9.8±1.6	30.1±9.1	12.5±2.1	40.1±19.1	66.2±11.7
302	11.3±2.4	6.6±1.0	12.3±1.6	18.4±1.7	2.2±1.4	4.1±0.1	na	34.2±5.7
309	na	na	na	na	na	na	na	na
310	na	na	na	na	na	na	na	na
311	na	57.9±17.1	94.1±19.7	75.1±8.6	52.2±11.6	9.8±1.8	na	54.7±9.5
312	na	-	-	na	na	na	na	na
313	6.8±1.3	5.1±0.5	5,2±0.4	5,2±1.0	-	-	-	-
314	5.0±0.6	2.8±0.3	2.8±0.2	2.9±0.5	-	-	-	-
316	9.3±0.6	5.8±0.4	5.4±0.4	5.6±1.3	-	-	-	-
318	7.1±0.7	6.2±0.4	5.3±0.5	5.6±0.8	-	-	-	-

* прочерк в ячейках означает, что соединение не было протестировано на данной клеточной культуре

** Этопозид – ингибитор топоизомеразы II, взят для положительного контроля

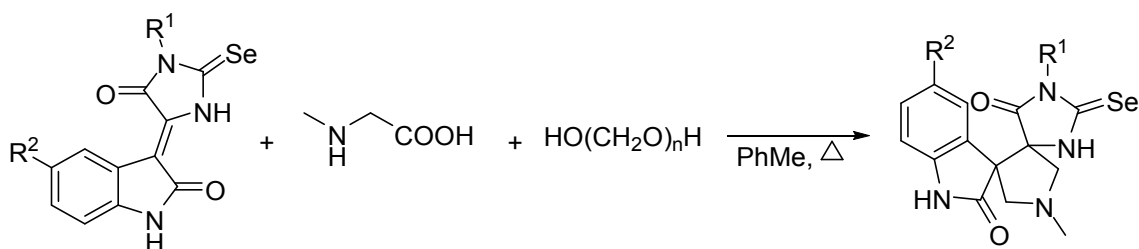
*** na – нет активности

3.2.6. Получение диспиропроизводных 5-индолиден-2-селеногидантоинов

Диспиропроизводные на основе 5-индолиден-2-селеногидантоина были получены по методике, аналогичной использованной для тиопроизводных (см. Таблицу 33).

Полученные соединения представлены в Таблице 32.

Таблица 32. Получение спиросоединений на основе 5-индолиден-2-селеногидантоинов.



Номер соединения	R ¹	R ²	Выход, %
325	Циклопропил	Br	27
326	3-Cl-C ₆ H ₄	H	43
327	4-Cl-C ₆ H ₄	Br	23
328	4-Cl-C ₆ H ₄	NO ₂	30
329	4-MeO-C ₆ H ₄	Br	45
330	4-MeO-C ₆ H ₄	NO ₂	3
331	4-EtO-C ₆ H ₄	H	56
332	4-EtO-C ₆ H ₄	Cl	66
333	4-EtO-C ₆ H ₄	Br	46
334	4-EtO-C ₆ H ₄	NO ₂	20
335	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Cl	51
336	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	H	62
337	4-MeO-C ₆ H ₄ CH ₂	Br	61

Структура соединения **332** доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 17). Аналогично тиопроизводным, селенопроизводные диспиро соединений Типа III были выделены из реакционных смесей в виде (4R*,4'R*)-диастереомеров (Рис 18).

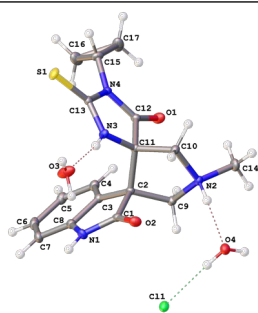


Рисунок 17. Молекулярная структура соединения **332**.

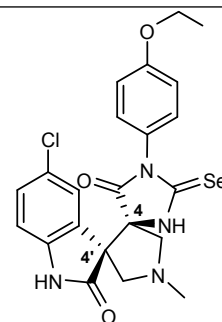
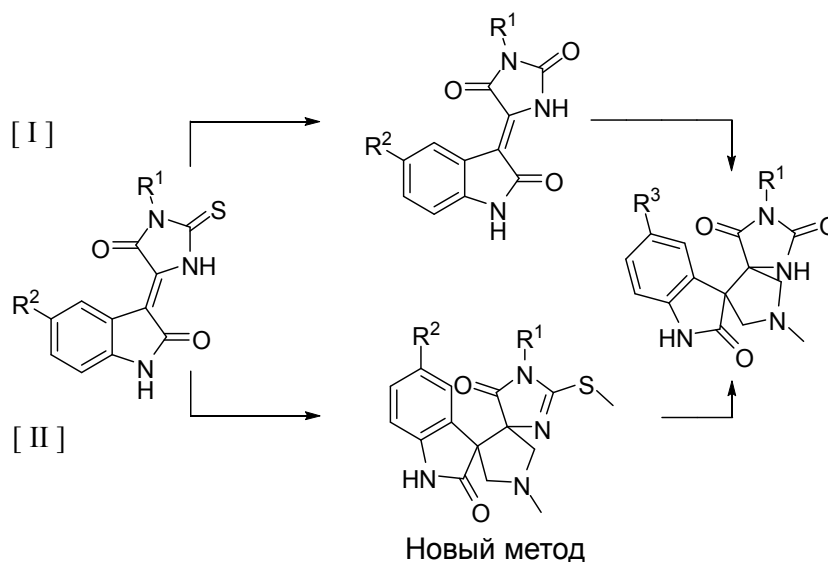


Рисунок 18. Относительная конфигурация хиральных атомов углерода в соединении **332**.

3.2.7. Получение диспиропроизводных 5-индолиден-2-гидантоинов

Используя методологию, описанную при получении диспироиндолинонов на основе 5-арилметиленидгидантоинов (раздел 3.3.4), был осуществлен синтез диспирособоединений на основе 5-индолиденгидантоинов (Схема 137).

Схема 137.



В результате с использованием двух методов ([I] предварительное получение 5-индолиденгидантоинов, с последующим введением их в реакцию 1,3-дипольного циклоприсоединения и [II] алкилирование метилиодидом диспирособоединений) впервые были получены диспироиндолиноны на основе 5-индолиденгидантоинов. Результаты данных реакций представлены в Таблице 33.

Таблица 33. Получение диспироиндолинонов **358-360**, содержащих гидантоиновый фрагмент.

№	Подход	№ Исходного	R ¹	R ²	Выход, %
338	I	197	3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	5-Cl	64
339	I	198	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5-Cl	55
340	II	324	PhCH ₂	H	50

Для соединения **338** была исследована цитотоксичность на нескольких раковых клеточных линиях (Таблица 34).

Таблица 34. Исследование цитотоксичности соединения **338**.

№	Клеточные линии			
	A549	HeK293T	PC3	LNCap
	CC ₅₀ , μ M			
**	0.3±0.1	0.3±0.1	0.85±0.22	0.43±0.12
338	35.3±17.7	15.1±1.2	>50	19.6±1.8

При сравнении с тио- аналогом (**296**) соединения **339**, можно отметить, что замена атома серы на атом кислорода не оказывает существенного влияния на цитотоксичность.

3.3. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов, азометиниминов, нитрилиминов, нитрилоксидов, нитронов к 5-метилен-3-фенилгидантоину

Опираясь на данные обзора литературы, можно утверждать, что из всех исследованных в данной работе диполярофилов, за счет стерической доступности кратной связи углерод-углерод, наиболее активным в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения должен быть 5-метилен-3-фенилгидантоин **4**. Поэтому данное соединения было выбрано в качестве основного субстрата для исследования возможности получения спиропроизводных тетрагидро-4H-имидазол-4-онов в реакциях с 1,3-диполями различной природы, отличными от азометинилидов.

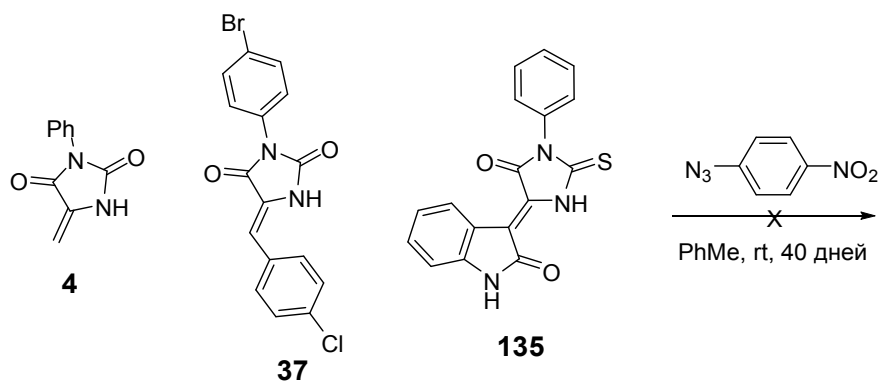
В литературе не было найдено примеров использования 5-метилен-3-фенилгидантоина в качестве диполярофила, поэтому все полученные ниже соединения являются новыми, а методы их получения неописанными.

3.3.1. Исследование возможности взаимодействия 5-метилен-3-фенилгидантоина, 5-арилметилен-2-тиогидантоина и 5-индолиден-2-тиогидантоина с органическими азидами

На примере реакций 1-азидо-4-нитробензола с диполярофилами **4**, **37**, **135** мы изучили возможность реакций данного азида с диполярофилами ряда гидантоинов и тиогидантоинов в стандартных для подобной реакции условиях (Схема 138) [18].

Однако за 40 дней перемешивания при комнатной температуре при контроле по ТСХ в реакционный смеси не наблюдалось продуктов, отличных от исходных соединений. Кипячение реакционных смесей в толуоле в течение 35 часов также не дало результата. Полученные данные говорят о том, что исследуемые субстраты не вступают в [3+2]-циклоприсоединение с азидами в стандартных для данной реакции условиях.

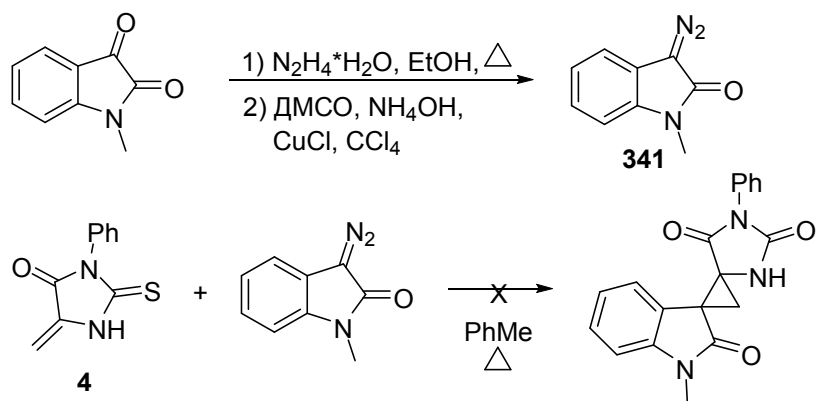
Схема 138.



3.3.2. Исследование возможности взаимодействия 5-метилден-3-фенилгидантоина с диазоалканами

Поскольку при анализе литературы было установлено, что диазоалканы вступают в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения только с монозамещенными и 1,1-дизамещенными алкенами, мы изучили возможность реакции 5-метилден-3-фенилгидантоина с 3-диазо-1-метилиндолин-2-оном при кипячении в толуоле, с предполагаемым образованием продукта циклоприсоединения (Схема 139). Однако, по данным ВЭЖХ-МС после 8 часов совместного кипячения реагентов основным продуктом реакции является димер исходного соединения **4**, а также несколько минорных примесей неустановленной структуры.

Схема 139.



Таким образом, использованная методика не дала положительных результатов для исследуемого субстрата.

3.3.3. Реакции 5-метилден-3-фенилгидантоина и 5-индолиден-2-тиогидантоина с нитрилиминами

В литературе были обнаружены примеры реакции 5-арилметилден-2-тиогидантоинов с нитрилиминами [160], поэтому в ходе данной работы эта реакция не рассматривалась.

В настоящем исследовании мы впервые провели реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 5-метилен-3-фенилгидантоина **4** с гидразонилхлоридом **344** (Схема 141). Получение предшественников нитрилиминов представлено на Схеме 140 и Таблицах 39 и 40 [158,286].

Схема 140.

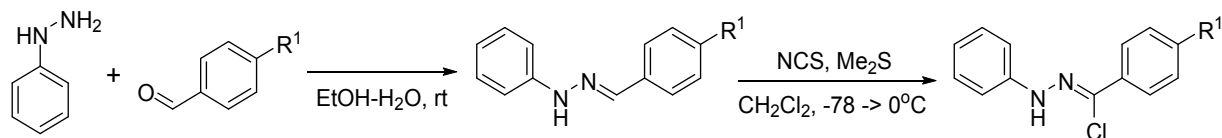
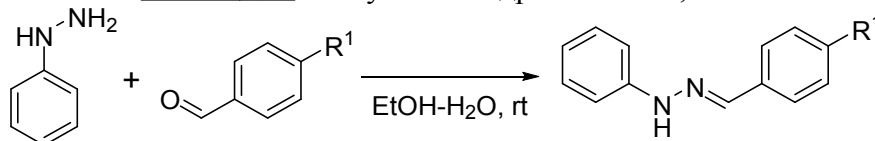
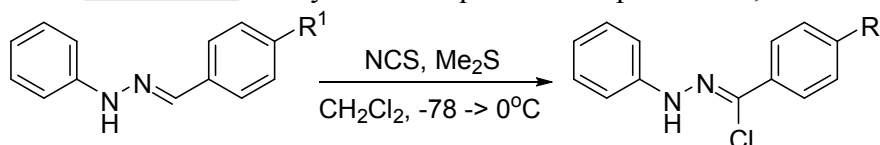


Таблица 35. Получение гидразонов **342**, **343**.



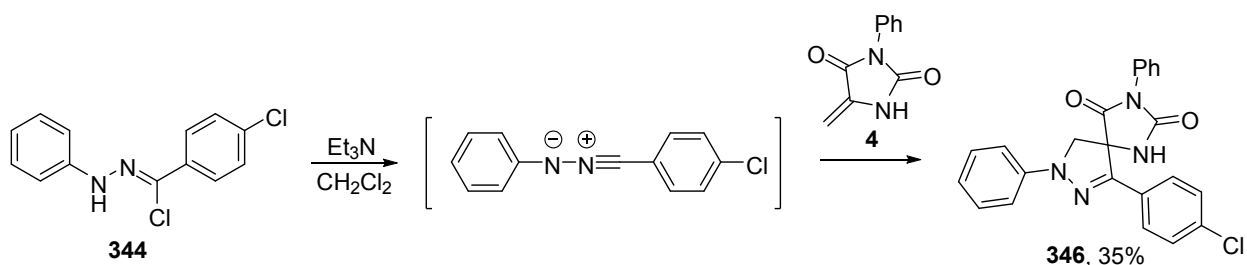
№ Соединения	R ¹	Выход, %
342	Cl	91
343	C ₂ H ₅	87

Таблица 36. Получение гидразонилхлоридов **344**, **345**



№ Соединения	R ¹	Выход, %
344	Cl	51
345	C ₂ H ₅	56

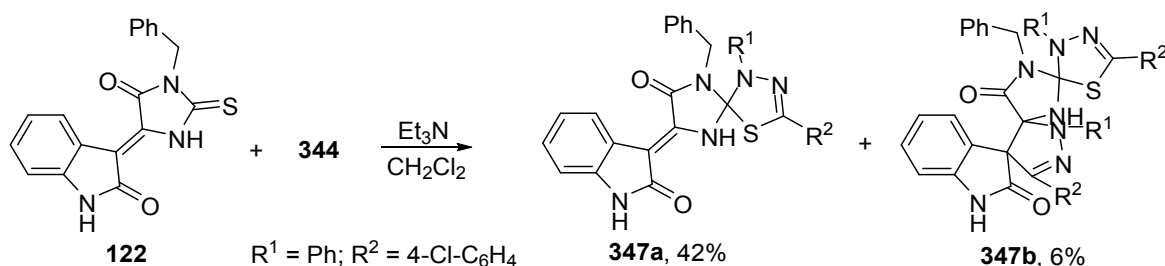
Схема 141.



Соединение **344** является предшественником нитрилимина, который образуется *in situ* при дегидрогалогенировании под действием триэтиламина. В результате реакции образуется спиропроизводное **346**, строение которого предложено на основании данных ЯМР и HRMS, а также литературных данных о региоселективности присоединения нитрилиминов [160].

В реакции соединения **344** с производным 5-индолиден-2-тиогидантоина **122** вместо продукта 1,3-диполярного циклоприсоединения по C=C связи, неожиданно были получены спиро- и триспироциклические продукты **347**, представленные на Схеме 142.

Схема 142.



Соединение **347a** является продуктом 1,3-диполярного циклоприсоединения по связи C=S, соединение **347b** - продуктом последовательного присоединения двух эквивалентов нитрилимина. Структура основного продукта **347a** была доказана методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 19), а состав продукта **347b** был подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения, однако его строение, изображенное на Схеме 142, является предполагаемым и требует дальнейшего изучения.

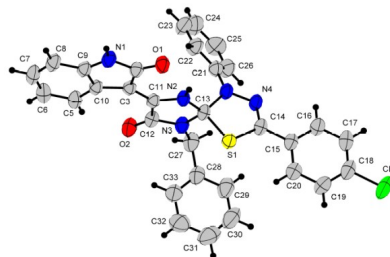
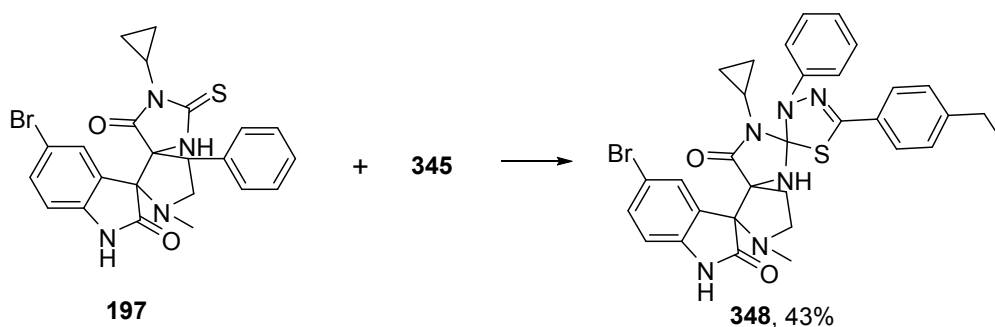


Рис. 19. Молекулярная структура соединения **347a**.

Обнаружив реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилимина по связи C=S тиогидантоина, мы исследовали возможность синтеза производных, имеющих в составе три последовательных спиросочленения, исходя из диспиропроизводных, на примере соединения **197**. В результате реакции с умеренным выходом был получен продукт **348**, содержащий 4 спиросочлененных гетероцикла (Схема 143).

Схема 143.



Структура соединения **348** подтверждена данными РСА (Рис. 20).

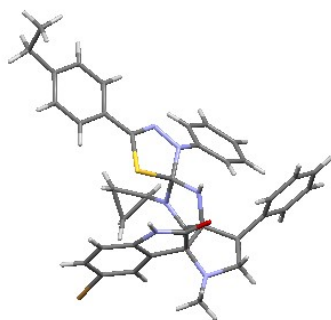


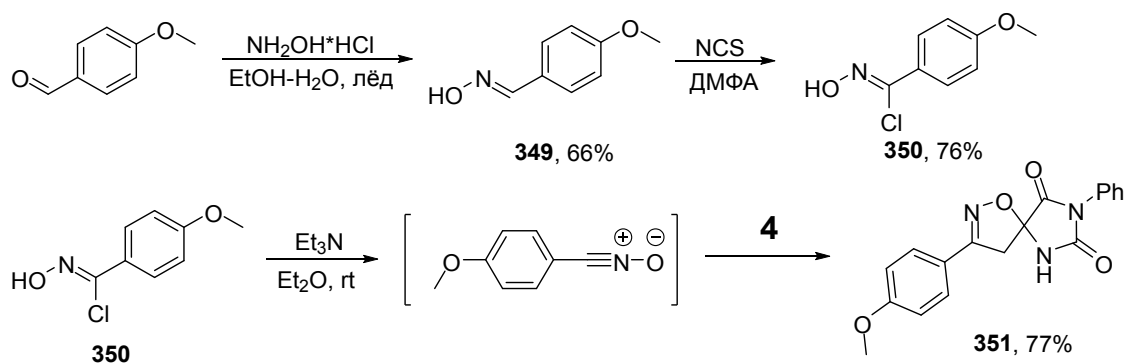
Рис. 20. Молекулярная структура соединения **348**.

Пример получения соединения **348** показывает, что все описанные в разделах 3.3.2 и 3.3.5 диспиросоединения, содержащие тиогидантоиновый фрагмент, потенциально могут быть использованы для последующего присоединения нитрилимона. Таким образом, возможно получение широкого круга триспиро-производных за счет двух последовательных реакций [3+2]-циклоприсоединения.

3.3.4. Реакции 5-метилден-3-фенилгидантоина и с нитрилоксидами

На примере нитрилоксида, получаемого из соединения **350** [287] при взаимодействии с триэтиламином, была изучена возможность присоединения этого типа 1,3-диполей к 5-метилден-3-фенилгидантоину (Схема 144).

Схема 144.



В результате реакции с высоким выходом было получено соединение **351** в виде единственного региоизомера, структура которого была доказана с использованием ЯМР ¹H спектроскопии, HRMS, а также рентгеноструктурного анализа (Рис. 21).

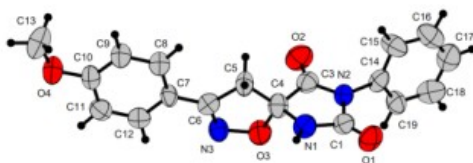
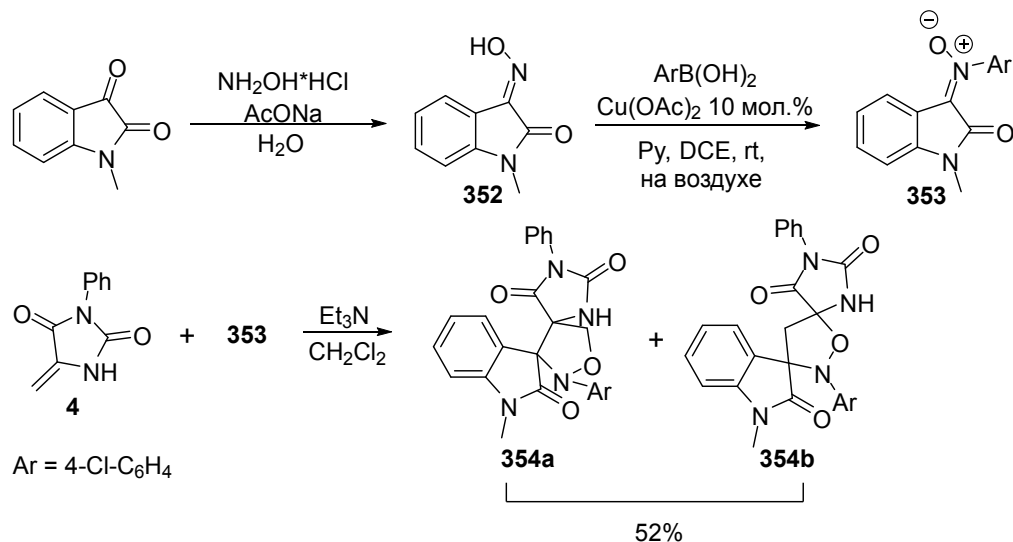


Рис. 21. Молекулярная структура соединения **351**.

3.3.5. Реакция 5-метилден-3-фенилгидантоина с нитронами

Реакция [3+2]-циклоприсоединения с участием 5-метилден-3-фенилгидантоина **4** также была успешно осуществлена нами с использованием нитрона в качестве 1,3-диполя **353** (Схема 145).

Схема 145.

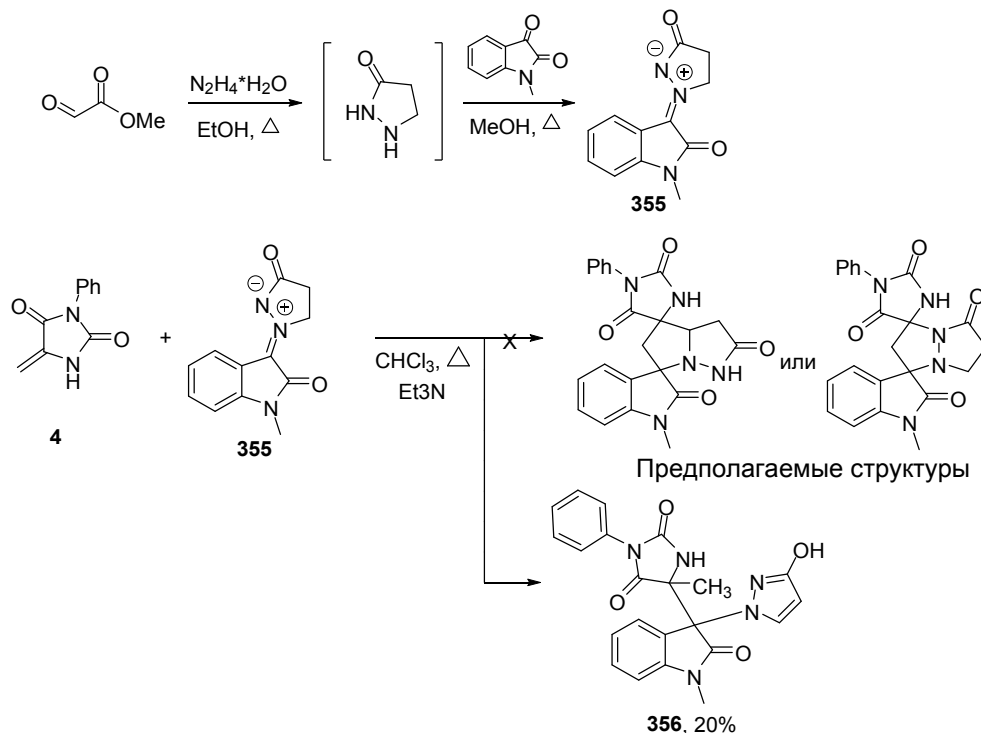


Оксим **352** был синтезирован из 1-метилизатилизатина реакцией с гидроксиламином. Далее его вводили в реакцию с арилборной кислотой в присутствии ацетата меди(II), получая нитрон **353** [207], выделенный в индивидуальном виде. При реакции нитрона **353** с метилденгидантоином **4** спектре ЯМР ^1H реакционной смеси наблюдается два набора сигналов, что может говорить о наличии двух региоизмерных продуктов, соотношение которых равно 1:1.2. Оба соединения были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии и охарактеризованы данными ЯМР и HRMS, однако, ввиду отсутствия данных рентгеноструктурного анализа, к настоящему времени нельзя однозначно соотнести полученные спектры ЯМР с предполагаемыми структурами.

3.3.6. Реакция 5-метилден-3-фенилгидантоина с азометинимином

В данной реакции нами был использован стабильный азометинимин **355** [46]. Согласно литературным данным, реакции [3+2]-циклоприсоединения с участием азометиниминов обычно проводят при перемешивании с диполярфилами в среде толуола или хлороформа при комнатной температуре. Однако при перемешивании 5-метилден-3-фенилгидантоина **4** с диполем **355** в толуоле и дихлорметане в течение 7 дней мы не наблюдали образования каких-либо новых продуктов. В связи с этим был проведен подбор условий реакции, показанный в Таблице 37.

Таблица 37. Получение азометинимина **355** и его реакция с метиленимидом **4**.



Растворитель	Условия	Выход 356 , %
$CHCl_3$	rt	0
PhMe	rt	0
MeOH	rt	0
EtOH	rt	0
$CHCl_3$	Кипячение	20
PhMe	Кипячение	Следы
MeOH	Кипячение	Сложная смесь
EtOH	Кипячение	Сложная смесь

Таким образом, реакцию удалось осуществить при кипячении в хлороформе. Продукт был выделен посредством колоночной хроматографии и его структура была установлена по данным рентгеноструктурного анализа. Оказалось, что структура полученного соединения **356** существенно отличается от предполагаемых и в ходе данной реакции не происходит 1,3-диполярного циклоприсоединения, а осуществляется сочетание двух исходных молекул без образования спиро-сочленения. Структура полученного продукта **356** представлена на Рисунке 20, предполагаемый механизм образования – на Схеме 146.

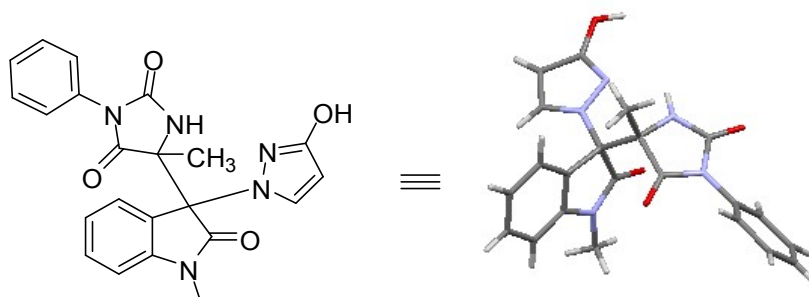
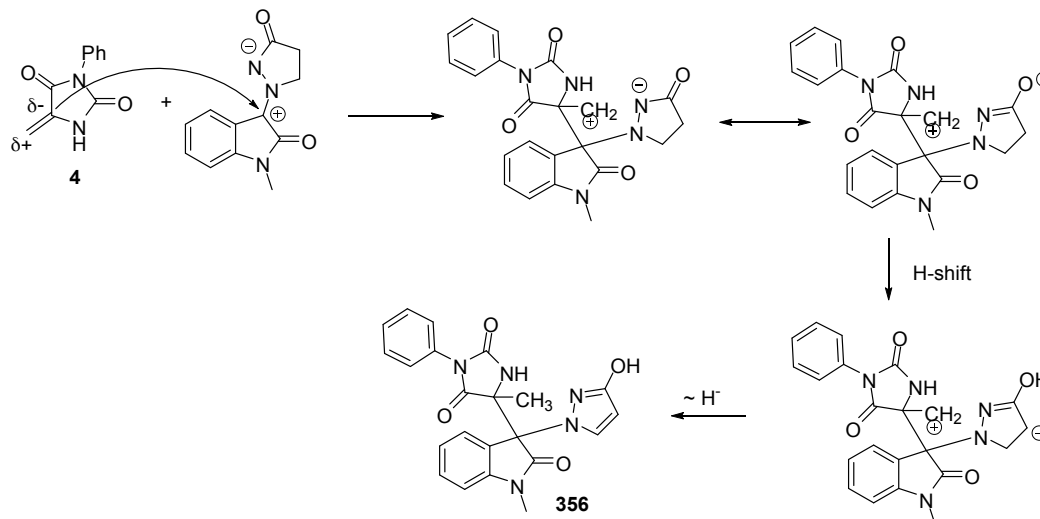


Рис. 22. Молекулярная структура соединения **356**.

Схема 146.



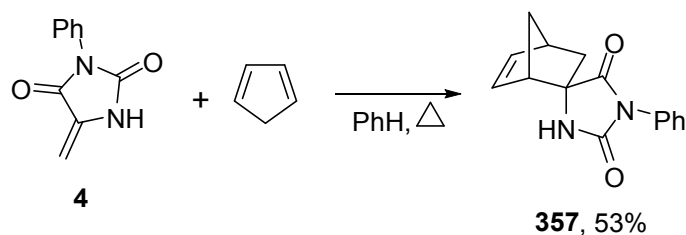
По-видимому, в данном случае присоединение протекает не как синхронная перициклическая реакция, а как электрофильное присоединение азометинимина по двойной С=С связи метиленигдантоина с последующей изомеризацией образовавшегося цвиттер-ионного интермедиата с ароматизацией пиразолинового цикла.

3.4. Получение полициклических производных гидантоинов и индолинонов реакциями, отличными от 1,3-диполярного циклоприсоединения

3.4.1. Реакция Дильса-Альдера

Помимо [3+2]-циклоприсоединения к производным тетрагидро-4Н-имидазол-4-онам в ходе данного исследования была изучена также возможность [4+2]-циклоприсоединения цикlopентадиена к 5-метилен-3-фенилгидантоину 4 при кипячении в толуоле (Схема 147).

Схема 147.



В результате было получено трициклическое производное 357, имеющее в структуре спиро-сочлененный и каркасный фрагменты.

Структура полученного соединения подтверждена методом ЯМР ^1H , масс-спектрометрии, а также данными РСА (Рис. 23).

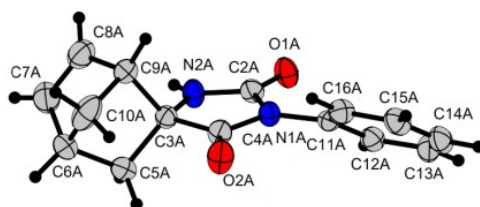


Рис. 23. Молекулярная структура соединения 357.

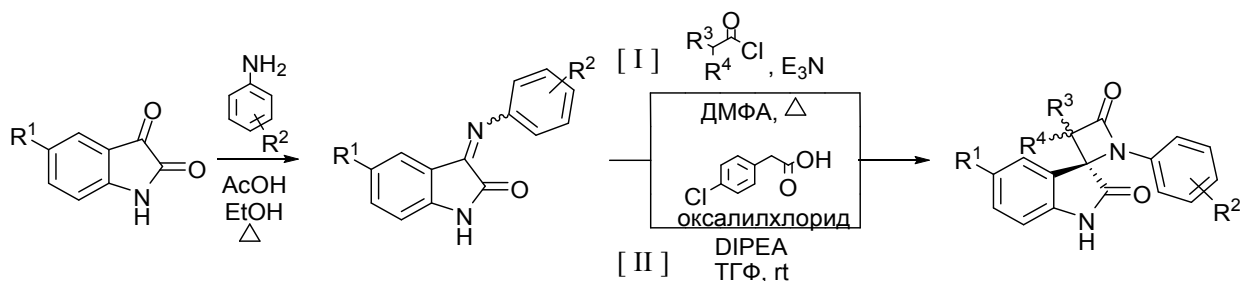
3.4.2. Получение спироиндолинонов по реакции Штаудингера

Азетидин-2-оны, или β -лактамы, составляют достаточно большую долю применяемых в клинической практике антибиотиков и известны своей низкой токсичностью [288]. Кроме того, в ряде работ, посвященных поиску противоопухолевых агентов, направленных на другую мишень – белок клеточного деления тубулин, создание β -лактамного цикла используется как метод стабилизации соединений-аналогов комбретастатина. Получаемые четырехчленные циклы практически не подвергаются метаболизму в хеморезистентных опухолевых клетках и сохраняют способность к связыванию с белком-мишенью [289].

В ходе настоящего исследования для получения спироиндолинонов, содержащих β -лактамный фрагмент, нами также была разработана методика, основанная на реакции Штаудингера иминов изатинов с кетенами. Для генерации кетенов использовались два способа, показанные на Схеме 148.

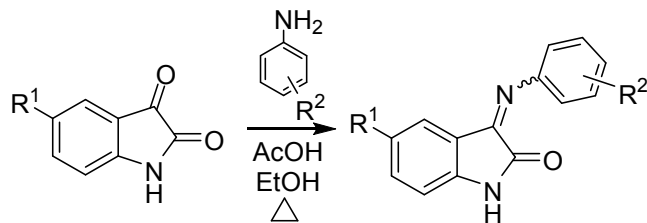
Первый [I] заключался в предварительном получении из 4-хлорфенилуксусной кислоты хлорангидрида, который затем вводили в реакцию с имином изатина в присутствии основания (триэтиламина). Во втором способе [II] хлорангидрид кислоты генерировался *in situ*, при добавлении к смеси имина и карбоновой кислоты оксалилхлорида в присутствии DIPEA.

Схема 148.



Имины изатина в виде смеси E/Z-изомеров (соотношение от 1/2 до 1/3; см. Таблицу 38) были получены по описанной методике [290].

Таблица 38. Получение иминов изатина.

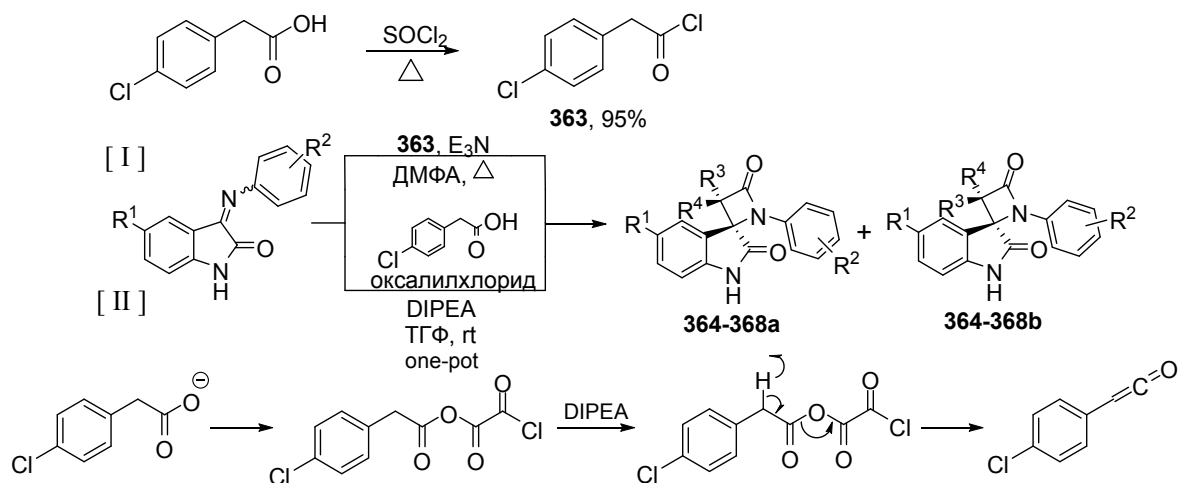


№	R ¹	R ²	Соотношение E/Z-изомеров	Выход, %
358	H	2-F	1/2	35
359	H	4-F	1/2	56
360	H	4-Cl	1/2	83
361	H	4-I	1/3	79
362	Cl	4-OH	1/3	81

Далее синтезированные имины вводились по двум представленным выше методикам в реакцию Штаудингера с получением спиропроизводных 2-индолинона, содержащих β-лактамный фрагмент, в виде смеси двух диастереомеров в соотношении от 1/2 до 1/4 (Таблица 39).

Обе методики проведения синтеза дают примерно одинаковые выходы целевых продуктов, однако второй более удобен синтетически, поскольку не включает отдельной стадии получения хлорангирида. Преобладающий диастереомер **b** имеет относительную (2*R**,3*R**)-конфигурацию асимметрических центров, минорный **a** - (2*R**,3*S**)-конфигурацию.

Таблица 39. Получение спиро-β-лактамов 385-389.



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	η, %	a/b	Ση, %
Соединения по методике [I]							
364a	H	2-F	4-ClPh	H	9	1/4	44
364b	H		H	4-ClPh	35		
365a	H	4-F	4-Cl-C ₆ H ₄	H	21	1/2	64
365b	H		H	4-Cl-C ₆ H ₄	43		
366a	H	4-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	H	19	1/2	53
366b	H		H	4-Cl-C ₆ H ₄	34		
367a	Cl	4-OH	4-Cl-C ₆ H ₄	H	19	1/2	58
367b	Cl		H	4-Cl-C ₆ H ₄	39		

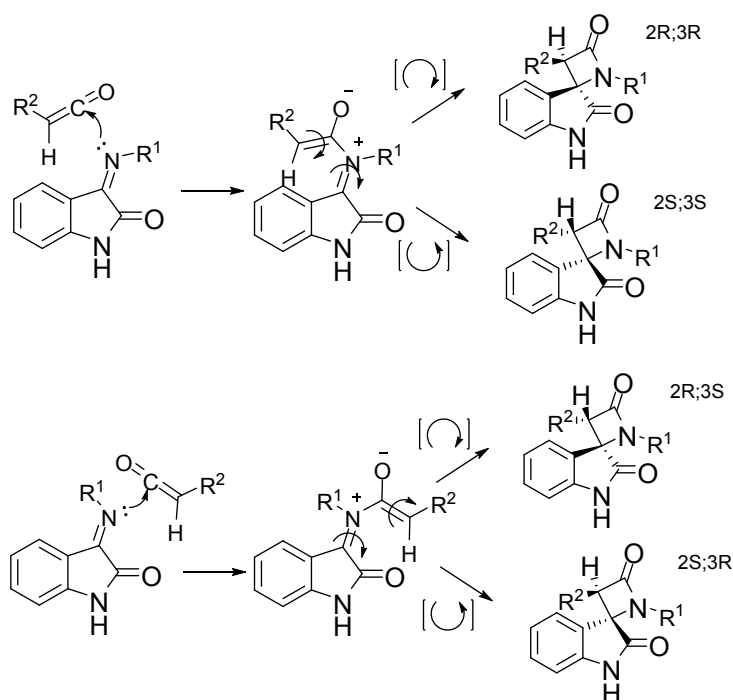
Соединения по методике [III]							
366a	H	4-Cl	4-Cl-C ₆ H ₄	H	24	1/2	73
366b	H		H	4-Cl-C ₆ H ₄	49		
368a	H	4-I	4-ClPh	H	14	1/3	56
368b	H		H	4-ClPh	42		

Механизм реакции Штаудингера, представленный выше, предполагает образование кетена, который вступает в реакцию с имином с образованием цвиттер-ионного интермедиата.

Рассмотрение механизма закрытия цикла с точки зрения нуклеофильного замыкания рассматриваемого в [291] не дает объяснения стереохимии процесса, однако альтернативная версия, основанная на электроциклическом замыкании [292], позволила обосновать образование пары (2*R**,3*S**)/(2*R**,3*R**) диастереомеров (Схема 149).

Несмотря на это, соотношение (2*R**,3*S**)/(2*R**,3*R**) диастереомеров получаемых спиро-β-лактамов не всегда соответствует соотношению геометрических изомеров исходных иминов изатина. Поэтому объяснение механизма реакции с точки зрения конротаторного, закрытия цикла также не позволяет предсказать соотношение диастереомерных продуктов по соотношению *Z/E* изомеров исходных иминов.

Схема 149.



Строение полученных продуктов на примере пары диастереомеров **365a** и **365b** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рис. 24).

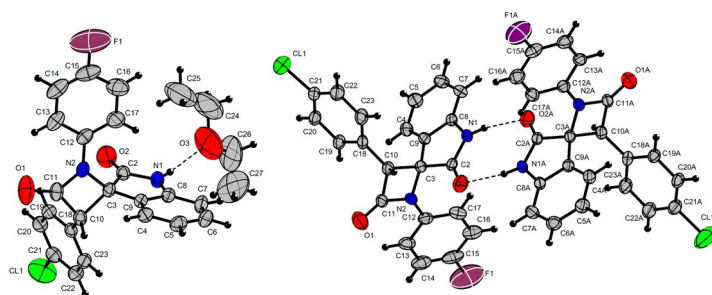


Рис. 24. Молекулярная структура соединений **365a** и **365b**.

Некоторые полученные β -лактамы были исследованы *in vitro* на цитотоксичность на различных клеточных линиях (Таблица 46).

Таблица 40. Цитотоксичность *in vitro* полученных спиро- β -лактамов (МТТ-тест)

№	IC ₅₀ (μM)			
	PC3	LNCap	HCT-/-	HCTwt
365a	26,2±2,8	36,2±24,2	70,9±15,6	94,0±17,3
365b	>50	11,7±1,2	>50M	121,2±10,7
366a	27,6±3,0	14,3±4,5	152,1±26,6	141,6±40,1
366b	>50M	37,0±18,1	>50M	81,8±16,0
367a	>50M	>50M	>50M	>50M
367b	>50M	>50M	>50M	>50M

Некоторые из протестированных соединений проявляют умеренную цитотоксичность по отношению к исследованным клеточным линиям; соединение **365b** продемонстрировало селективность к клеточной линии LNCap. Однако, небольшое количество полученных к настоящему времени данных не позволяет сделать какие-либо выводы о соотношении структура-активность.

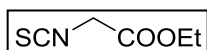
4. Экспериментальная часть

4.1. Общие сведения

Контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластине «Silufol-UV254» с закрепленным слоем силикагеля. Температуры плавления определяли в блоке с открытым капилляром. Приведены неисправленные величины температур плавления. Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker Avance с рабочей частотой 400 МГц. В качестве растворителя использовали дейтерохлороформ и диметилсульфоксид- d_6 . Химические сдвиги приведены в миллионных долях по шкале δ относительно гексаметилдисилоксана как внутреннего стандарта. Спектры ЯМР ^{13}C регистрировали на приборе Varian-XR-400 с рабочей частотой 100 МГц. ИК-спектры регистрировали на приборе UR-20 в вазелиновом масле и на ИК-спектрометре с преобразованием Фурье IR200 (TermoNicolet, USA) с разрешением 4 см $^{-1}$ в КВт. Элементный анализ синтезированных соединений выполняли на CHN-анализаторе VarioMicroCube фирмы Elementar. Жидкостной хромато-масс спектральный (ЖХМС) анализ выполнен методом химической ионизации (LCMS) на хроматомасс-спектрометре 11000 LCMSD(AilentTechnologies) с детектором масс ELSD(PL-ELS-1000). Масс-спектры высокого разрешения (МСВР) регистрировали на приборе BrukerMicroTOFII методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполняли на положительных ионах (напряжение на капилляре –4500V). Диапазон сканирования масс– m/z 50-3000 D, калибровка – внешняя или внутренняя (ElectrosprayCalibrationSolution, Fluka). Вещества вводили в виде растворов в ацетонитриле, скорость потока –3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса 180 °С. Элементный анализ синтезированных соединений выполняли на CHN-анализаторе VarioMicroCube фирмы Elementar. Рентгеноструктурное исследование монокристаллов соединений проводили на дифрактометре “StadiVari Pilatus 100K” фирмы “STOE”, $\text{CuK}\alpha$ излучение (1.54186Å, от генератора GeniX3D Cu HF с микрофокусной рентгеновской трубкой и многослойным тонкопленочным эллипсоидальным монохроматором FOX3D HF фирмы Xenocs (Франция). Сбор данных и обработка зарегистрированных дифракционных пиков проводились пакетом программ X-Area 1.67 (STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany, 2013). Интенсивности рефлексов на фреймах, полученных с двумерного детектора, масштабировались с помощью программы LANA (входящей в пакет X-Area), которая при обработке дифракционных данных минимизирует разности интенсивностей симметрически эквивалентных рефлексов (метод multi-scan). Структурные данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных, CCDC1819366. Структура решена прямым методом, реализованным в комплексе программ SHELXS-97. Уточнение позиционных и тепловых параметров неводородных атомов проведено в полноматричном анизотропном приближении. Положения атомов водорода при гетероатомах (N,O) определялись из синтезов Фурье и уточнялись свободно. Положения атомов водорода при углеродных атомах рассчитывались и уточнялись в изотропном приближении по модели “наездника”. Графические изображения молекулы в кристалле выполнены с использованием программы DIAMOND.

Соединения **1-4** синтезированы по методикам [268,269].

4.2 Синтез этил 2-изотиоцианатоацетата (5)



Гидрохлорид этилового эфира глицина (13.5 г, 0.097 ммоль) поместили в трехгорлую колбу, содержащую 50 мл воды и 50 мл CH_2Cl_2 . При сильном перемешивании одновременно из капельных воронок прикапывают раствор 25 г соды в 100 мл воды и 11.9 г (0.103 ммоль) тиофосгена в 40 мл CH_2Cl_2 . Смесь перемешивают 1 час до получения бесцветного раствора. Органический слой отделяют и дважды промывают водой, а затем перегоняют при 2 мм.рт.ст. (82 °С). В результате реакции получают 11.0 г (78%) этил 2-изотиоцианатоацетата в виде желтого масла. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

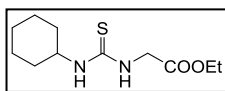
CDCl_3 , δ , м.д.): 4.27 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 4.22 (с, 2H, CH_2NCS), 1.31 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.3 Общая методика получения производных тиомочевин и тиогидантоинов

В плоскодонную колбу, содержащую раствор этил 2-изотиоцианатоацетата (1 экв.) в диэтиловом эфире, прикапывают амин (1 экв.) и перемешивают в течение 4 часов. Реакцию контролируют по ТСХ. В случае выпадения осадка, его отфильтровывают и промывают небольшим количеством холодного эфира. Если осадок не выпадает, реакционную смесь упаривают и очищают колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА 10:1).

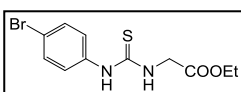
Соединение **6** описано в [272], соединение **7** описано в [270], соединения **9, 10, 15, 16, 17** описаны в [266]

4.3.1 Синтез этил 2-(3-циклогексилтиомочевина)ацетата (**8**)



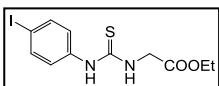
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.496 г (5.0 ммоль) циклогексиламина получили 1.026 г (84%) белого осадка этил 2-(3-циклогексилтиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.38 (с, 2H), 4.22 (к, $J=7.24$ Гц, 2H), 3.70 (ус, 1H, NH), 2.03-1.95 (м, 2H), 1.76-1.68 (м, 2H), 1.60 (м, 1H), 1.41-1.14 (м, 9H).

4.3.2 Синтез этил 2-(3-(4-бромфенил)тиомочевина)ацетата (**11**)



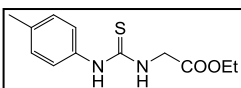
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.860 г (5.0 ммоль) 4-бромфениламина получили 1.380 г (87%) белого осадка этил 2-(3-(4-бромфенил)тиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.90 (ус, 1H, ArNH), 7.57 (д, $J=8.4$ Гц, Ar), 7.18 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.62 (ус, 1H, NHCH_2), 4.43 (с, 2H, CH_2), 4.23 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.30 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.3.3 Синтез этил 2-(3-(4-йодфенил)тиомочевина)ацетата (**12**)



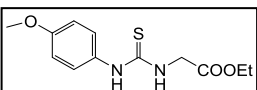
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 1.095 г (5.0 ммоль) 4-йодфениламина получили 1.420 г (78%) белого осадка этил 2-(3-(4-йодфенил)тиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.84 (ус, 1H, NHAr), 7.58 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.18 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.44 (с, 2H, CH_2NH), 4.23 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.30 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.3.4 Синтез этил 2-(3-(4-метилфенил)тиомочевина)ацетата (**13**)



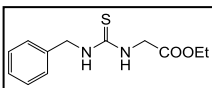
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.536 г (5.0 ммоль) 4-метилфениламина получили 0.946 г (75%) фиолетового осадка этил 2-(3-(4-метилфенил)тиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.91 (ус, 1H, NHAr), 7.21 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.95 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.45 (ус, 1H, NHCH_2), 4.41 (с, 2H, CH_2NH), 4.20 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.82 (с, 3H, CH_3), 1.28 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3). $T_{\text{пл}}=132-134$ °C.

4.3.5 Синтез этил 2-(3-(4-метоксифенил)тиомочевина)ацетата (**14**)



Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.611 г (5.0 ммоль) 4-метоксифениламина получили 1.140 г (85%) желтого осадка этил 2-(3-(4-метоксифенил)тиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.12 (ус, 1H, NHAr), 7.23 (д, $J=8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.16 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 6.60 (ус, 1H, NHCH_2), 4.41 (с, 2H, CH_2NH), 4.20 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 2.36 (с, 3H, OCH_3), 1.27 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, M+H): 269.0954, масса найденная (M+H): 269.0958. $T_{\text{пл}}=94-96$ °C.

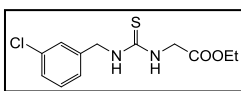
4.3.6 Синтез этил 2-(3-бензилтиомочевина)ацетата (**18**)



Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.531 г (5.0 ммоль) бензиламина получили 1.043 г (83%) белого осадка этил 2-(3-бензилтиомочевина)ацетата. **Спектр**

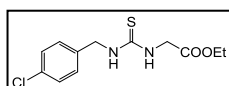
ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.38-7.26 (м, 5H, Ar), 4.62 (ус, 2H, CH_2Ar), 4.34 (с, 2H, CH_2CO), 4.13 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.25 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, M+H): 253.1005, масса найденная (M+H): 253.1015.

4.3.7 Синтез этил 2-(3-(3-хлорбензил)тиомочевина)ацетата (19)



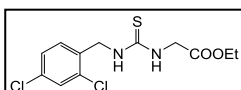
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.703 г (5.0 ммоль) 3-хлорбензиламина получили 1.075 г (75%) белого осадка этил 2-(3-(3-хлорбензилтиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.35-7.19 (м, 4H, Ar), 4.67 (ус, 2H, CH_2Ar), 4.38 (с, 2H, CH_2CO), 4.18 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.27 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_2CH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$, M+H): 287.0616, масса найденная (M+H): 287.0628. $T_{\text{пл}}=122-123^\circ\text{C}$.

4.3.8 Синтез этил 2-(3-(4-дихлорбензил)тиомочевина)ацетата (20)



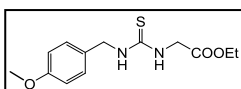
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.703 г (5.0 ммоль) 4-хлорбензиламина получили 1.104 г (77%) белого осадка этил 2-(3-(4-хлорбензилтиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.27 (с, 1H, BnNH), 7.79 (с, 1H, NHCH_2CO), 7.38 (д, $J=7.8$ Гц, 2H, Ar), 7.30 (д, $J=7.8$ Гц, 2H, Ar), 4.67 (уш.с, 2H, ArCH_2NH), 4.23 (уш.с, 2H, NHCH_2CO), 4.10 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.19 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.3.9 Синтез этил 2-(3-(2,4-дихлорбензил)тиомочевина)ацетата (21)



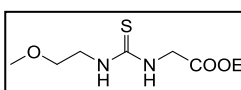
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.875 г (5.0 ммоль) 2,4-дихлорбензиламина получили 1.156 г (72%) белого осадка этил 2-(3-(2,4-дихлорбензилтиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.43-7.36 9 (м, 2H, Ar), 7.24-7.20 (м, 1H, Ar), 4.75 (ус, 2H, ArCH_2NH), 4.38 (с, 2H, NHCH_2CO), 4.18 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.28 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.3.10 Синтез этил 2-(3-(4-метоксибензил)тиомочевина)ацетата (22)



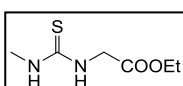
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.681 г (5.0 ммоль) 4-метоксибензиламина получили 1.045 г (74%) белого осадка этил 2-(3-(4-метоксибензилтиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.22 (с, 1H, NH), 7.73 (с, 1H, NH), 7.21 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.87 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.57 (ус, 2H, ArCH_2NH), 4.22 (ус, 2H, NHCH_2CO), 4.09 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.72 (с, 3H, OCH_3), 1.18 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.3.11 Синтез этил 2-(3-(2-метоксиэтил)тиомочевина)ацетата (23)



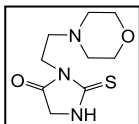
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.371 г (5.0 ммоль) 2-метоксиэтиламина после колоночной хроматографии получили 1.035 г (94%) желтого масла этил 2-(3-(2-метоксиэтилтиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.27 (ус, 1H, NH), 6.93 (ус, 1H, NH), 4.36 (д, $J=5.0$ Гц, 2H, CH_2CO), 4.20 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.56-3.50 (м, 4H), 1.27 (т, $J=7.1$ Гц, 3H).

4.3.12 Синтез этил 2-(3-метилтиомочевина)ацетата (24)



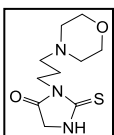
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.155 г (5.0 ммоль в перерасчете на 2M раствора метиламина в метаноле) метиламина получили 0.291 г (33%) белого осадка этил 2-(3-метилтиомочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 4.36 (с, 2H, NHCH_2), 4.25 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 2.98 (с, 3H, NCH_3), 1.27 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.3.13 Синтез 3-(2-морфолинэтил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (25)



Из 0.610 г (4.20 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.547 г (4.20 ммоль) 2-морфолиноэтан-1-амина получили 0.918 г (95%) розового осадка 3-(2-морфолинэтил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.20 (с, 1H, NH), 4.13 (м, 2H, NHCH_2), 3.77 (ус, 2H, CH_2), 3.54 (ус, 4H, CH_2CH_2), 2.42 (ус, 6H, CH_2*3). $T_{\text{пл}}=170-171^\circ\text{C}$.

4.3.14 Синтез 3-(3-морфолинпропил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (26)



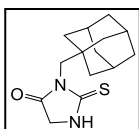
Из 0.725 г (5.0 ммоль) этил 2-изотиоцианатоацетата **5** и 0.681 г (5.0 ммоль) 2-морфолинопропан-1-амина получили 0.937 г (77%) розового осадка этил 3-(3-морфолинпропил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.33 (ус, 1H, NH), 4.08 (с, 2H, CH_2NH), 3.89 (т, $J=6.9$ Гц, 2H, CH_2NCO), 3.82-3.74 (м, 4H, CH_2OCH_2), 2.72-2.55 (м, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.04-1.93 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

4.4 Синтез 3-замещенных-2-тиогидантоинов

Глицин (1 экв) растворяют в смеси пиридин/вода (4:1 v/v). Затем добавили триэтиламин (1 экв) и изотиоцианат (1.1 экв), после чего смесь нагревают при перемешивании до 55°C 2 часа. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и дважды экстрагировали равным объемом толуола. Органический слой отбрасывают, а водный подкисляют до pH 5 и кипятили 2.5 часа. После смесь упаривают до 1/2 объема, выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством воды и эфира и сушили на воздухе, получая продукт.

Соединение **27** описано в [266].

4.4.1 Синтез 3-((3*r*,5*r*,7*r*)-адамантан-1-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (28)



Из 0.425 г (2.05 ммоль) (3*r*,5*r*,7*r*)-адамантан-1-илметилизотиоцианата, 0.140 г (1.86 ммоль) глицина и 0.189 г (1.86 ммоль) триэтиламина получили 0.360 г (72%) белого осадка 3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.12 (с, 1H, NH), 4.14 (с, 2H, CH_2NH), 3.42 (с, 2H, NCH_2), 1.90 (с, 3H, Ad), 1.67-1.54 (м, 6H, Ad), 1.52 (с, 6H, Ad). $T_{\text{пл}}=200-201^\circ\text{C}$.

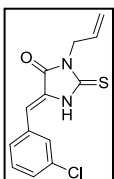
4.5 Общие методики получения 5-арилметил-2-тиогидантоинов

А) Тиогидантоин или тиомочевину (1 экв.) растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили альдегид (1 экв.), после чего оставляют перемешиваться 3 часа при комнатной температуре. Затем раствор подкисляют 1М соляной кислотой до pH 2 и отфильтровали выпавший осадок, который промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира.

Б) Смесь изотиоцианата (1 экв.), ароматического альдегида (1.1 экв.) и глицина (1.1 экв.) кипятили с обратным холодильником в небольшом объеме ледяной уксусной кислоты до образования осадка и затем дополнительно еще 20 минут. Полученный осадок отфильтровали и промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира.

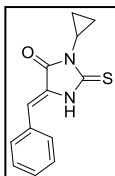
Соединение **29** описано в [272], соединения **39**, **40**, **42**, **54**, **55**, **58**, **63**, **64** описаны в [266], соединение **41** описано в [273], соединение **62** описано в [64].

4.5.1 Синтез (Z)-3-аллил-5-(3-хлорбензелиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (30)



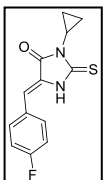
По методике (А) из 0.70 г (3.45 ммоль) соединения **6** и 0.49 г (3.45 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.51 г (53%) желтого осадка (Z)-3-аллил-5-(3-хлорбензелиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.78 (ус, 1H, NH), 7.49-7.29 (м, 4H, Ar), 6.67 (с, 1H, $-\text{CH}=\text{}$), 5.89 (м, 1H, CH), 5.36-5.83 (м, 2H, $=\text{CH}_2-$), 4.55 (д, $J=5.8$ Гц, 2H, CH_2). $T_{\text{пл}}=156-157^\circ\text{C}$.

4.5.2 Синтез (Z)-3-циклопропил-5-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она (31)



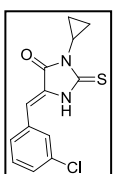
По методике (А) из 0.60 г (2.97 ммоль) соединения **7** и 0.32 г (2.97 ммоль) бензальдегида получили 0.25 г (34%) желтого осадка (Z)-3-аллил-5-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.72 (ус, 1H, NH), 7.50-7.37 (м, 5H, Ar), 6.69 (с, 1H, -CH=), 2.86 (м, 1H, CHN), 1.15-1.11 (м, 3H, $\text{cycloC}_3\text{H}_5$), 1.11 (м, 1H, $\text{cycloC}_3\text{H}_5$). $T_{\text{пл}}=160-161^\circ\text{C}$.

4.5.3 Синтез (Z)-3-циклопропил-5-(4-фторбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (32)



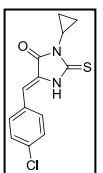
По методике (А) из 0.60 г (2.97 ммоль) соединения **7** и 0.37 г (2.97 ммоль) 4-фторбензальдегида получили 0.26 г (33%) желтого осадка (Z)-3-циклопропил-5-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.98 (с, 1H, NH), 7.44 (дд, $J_1=5.3$ Гц, $J_2=8.5$ Гц, 2H, Ar-F), 7.16 (т, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.64 (с, 1H, -CH=), 2.84 (м, 1H, CHN), 1.13-1.08 (м, 4H, $\text{cycloC}_3\text{H}_5$). $T_{\text{пл}}=230-231^\circ\text{C}$.

4.5.4 Синтез (Z)-3-циклопропил-5-(3-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (33)



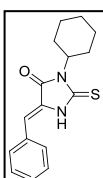
По методике (А) из 0.60 г (2.97 ммоль) соединения **7** и 0.42 г (2.97 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.27 г (33%) желтого осадка (Z)-3-циклопропил-5-(3-хлорфенил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.77 (с, 1H, NH), 7.43-7.35 (м, 3H, Ar), 7.30 (м, 1H, Ar), 6.59 (с, 1H, -CH=), 2.86 (м, 1H, CHN), 1.14-1.09 (м, 4H, $\text{cycloC}_3\text{H}_5$). $T_{\text{пл}}=150-151^\circ\text{C}$.

4.5.5 Синтез (Z)-3-циклопропил-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (34)



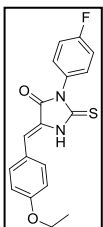
По методике (А) из 0.60 г (2.97 ммоль) соединения **7** и 0.42 г (2.97 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.29 г (35%) желтого осадка (Z)-3-циклопропил-5-(4-хлорфенил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.48 (с, 1H, NH), 7.43 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.21 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.37 (с, 1H, -CH=), 2.69 (м, 1H, CHN), 0.98-0.91 (м, 4H, $\text{cycloC}_3\text{H}_5$). $T_{\text{пл}}=141-142^\circ\text{C}$.

4.5.6 Синтез (Z)-3-циклогексил-5-бензилиден-2-тиоксоимидазолидин-4-она (35)



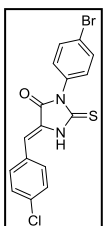
По методике (А) из 1.10 г (4.50 ммоль) соединения **8** и 0.48 г (4.50 ммоль) бензальдегида получили 0.30 г (23%) желтого осадка (Z)-3-циклогексил-5-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.90 (ус, 1H, NH), 7.48-7.36 (м, 5H, Ar), 6.66 (с, 1H, -CH=), 4.57 (м, 1H, CHN), 2.32 (кд, $J_1=3.3$ Гц, $J_2=12.5$ Гц, 2H, Cy), 1.92-1.83 (м, 2H, Cy), 1.80-1.72 (м, 2H, Cy), 1.70 (м, 1H, Cy), 1.44-1.28 (м, 3H, Cy). $T_{\text{пл}}=130-131^\circ\text{C}$.

4.5.7 Синтез (Z)-3-(4-фторфенил)-5-(4-этоксibenзилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (36)



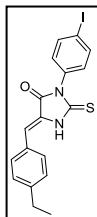
По методике (А) из 0.54 г (3.50 ммоль) соединения **9** и 0.53 г (3.50 ммоль) 4-фторбензальдегида получили 0.61 г (51%) желтого осадка (Z)-3-(4-фторфенил)-5-(4-этоксibenзилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 12.38 (ус, 1H, NH), 7.82 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.48-7.40 (м, 2H, Ar-F), 7.35 (т, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.00 (д, $J=8.0$ Гц, 2H, Ar), 6.66 (с, 1H, -CH=), 4.11 (к, $J=6.7$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.35 (т, $J=6.7$ Гц, 3H). $T_{\text{пл}}=173^\circ\text{C}$.

4.5.8 Синтез (Z)-3-(4-бромфенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (37)



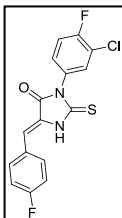
По методике (А) из 0.66 г (2.08 ммоль) соединения **11** и 0.29 г (2.08 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.70 г (86%) желтого осадка (Z)-3-(4-бромфенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 12.70 (с, 1H, NH), 7.84 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.73 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.38 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.69 (с, 1H, -CH=).

4.5.9 Синтез (Z)-3-(4-йодфенил)-5-(4-этилбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (38)



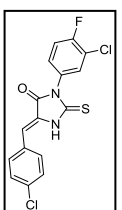
По методике (А) из 0.250 г (0.69 ммоль) соединения **12** и 0.09 г (0.69 ммоль) 4-этилбензальдегида получили 0.20 г (66%) желтого осадка (Z)-3-(4-йодфенил)-5-(4-этилбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.59 (с, 1H, NH), 7.89 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.76 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.31 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.67 (с, 1H, -CH=), 6.65 (к, J=7.6 Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.21 (т, J=7.6 Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.5.10 Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(4-фтобензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (43)



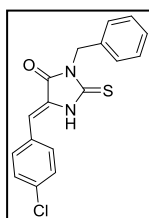
По методике (А) из 0.50 г (1.72 ммоль) соединения **17** и 0.22 г (1.72 ммоль) 4-фторбензальдегида получили 0.28 г (46%) желтого осадка (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(4-фтобензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.90 (дд, $J_1=5.5$ Гц, $J_2=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.76 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=6.8$ Гц, 1H, Ar), 7.60 (т, J=9.0 Гц, 1H, Ar), 7.48 (м, 1H, Ar), 7.31 (т, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 6.72 (с, 1H, -CH=). $T_{\text{пл}}=166-167^\circ\text{C}$.

4.5.11 Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (44)



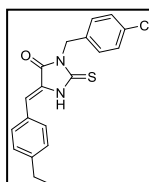
По методике (А) из 0.50 г (1.72 ммоль) соединения **17** и 0.24 г (1.72 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.49 г (77%) желтого осадка (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.71 (с, 1H, NH), 7.85 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 7.76 (дд, $J_1=2.4$ Гц, $J_2=6.7$ Гц, 1H, Ar), 7.59 (т, J=8.9 Гц, 1H), 7.52 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.48 (м, 1H, Ar), 6.70 (с, 1H, -CH=).

4.5.12 Синтез (Z)-3-бензил-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (45)



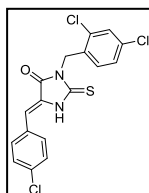
По методике (А) из 0.50 г (2.10 ммоль) соединения **18** и 0.29 г (2.10 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.48 г (69%) желтого осадка (Z)-3-бензил-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.57 (с, 1H, NH), 7.81 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.50 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.35-7.30 (м, 4H, Ar), 7.27 (м, 1H, Ar), 6.66 (с, 1H, -CH=), 5.01 (с, 2H, CH_2Ar).

4.5.13 Синтез (Z)-3-(4-хлорбензил)-5-(4-этилбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (46)



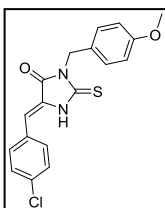
По методике (А) из 0.50 г (2.10 ммоль) соединения **19** и 0.28 г (2.10 ммоль) 4-этилбензальдегида получили 0.52 г (70%) желтого осадка (Z)-3-(4-хлорбензил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.49 (с, 1H, NH), 7.72 (д, J=7.3 Гц, 2H, Ar), 7.43-7.42 (м, 4H, Ar), 7.29 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 6.65 (с, 1H, -CH=), 5.00 (с, 2H, CH_2Ar), 2.64 (к, J=7.5 Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.19 (т, J=7.5 Гц, 3H, CH_2CH_3).

4.5.14 Синтез (Z)-3-(2,4-дихлорбензил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (47)



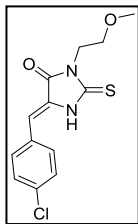
По методике (А) из 0.50 г (1.56 ммоль) соединения **21** и 0.22 г (1.56 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.49 г (79%) желтого осадка (Z)-3-(2,4-дихлорбензил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.68 (с, 1H, NH), 7.83 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.66 (с, 1H, Ar), 7.50 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.36 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д, J=8.4 Гц, 1H), 6.70 (с, 1H, -CH=), 5.02 (с, 2H, CH_2Ar).

4.5.15 Синтез (Z)-3-(4-метоксибензил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (48)



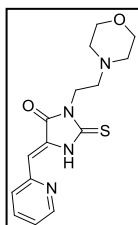
По методике (А) из 0.46 г (1.63 ммоль) соединения **22** и 0.23 г (1.63 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.42 г (72%) желтого осадка (Z)-3-(4-метоксибензил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.52 (с, 1H, NH), 7.79 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.48 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.29 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.88 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.64 (с, -CH=), 4.93 (с, 2H, CH_2Ar), 3.71 (с, 3H, OCH_3).

4.5.16 Синтез (Z)-3-(2-метоксиэтил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (49)



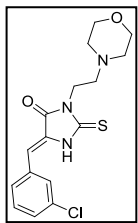
По методике (А) из 0.24 г (1.10 ммоль) соединения **23** и 0.15 г (1.10 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.18 г (54%) желтого осадка (Z)-3-(2-метоксиэтил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.47 (с, 1H, NH), 7.78 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, Ar), 7.48 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 6.62 (с, 1H, -CH=), 3.95 (т, $J=5.7$ Гц, 2H, CH_2), 3.58 (т, $J=5.7$ Гц, 2H, CH_2), 3.23 (с, 3H, CH_3).

4.5.17 Синтез (Z)-3-(2-морфолинэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (50)



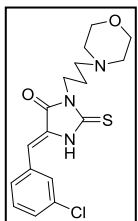
По методике (А) из 0.29 г (1.28 ммоль) соединения **25** и 0.14 г (1.28 ммоль) 2-пиридинкарбальдегида получили 0.37 г (91%) желтого осадка (Z)-3-(2-морфолинэтил)-5-(пиридин-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.84 (ус, 1H, NH), 8.76 (д, $J=4.1$ Гц, 1H, H_α -Py), 7.91 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, H_β -Py), 7.76 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, H_β -Py), 7.40 (м, 1H, H_γ -Py), 6.78 (с, 1H, -CH=), 4.30-4.08 (м, 2H), 4.07-3.85 (м, 2H), 3.81-3.54 (м, 4H), 3.54-3.41 (м, 2H), 3.26-3.03 (м, 2H). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, $M+H$): 319.1226, масса найденная ($M+H$): 319.1223. $T_{\text{пл}}=171-172^\circ\text{C}$.

4.5.18 Синтез (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-(2-морфолиноэтил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (51)



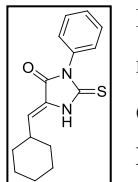
По методике (А) из 0.37 г (1.61 ммоль) соединения **25** и 0.23 г (1.61 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.49 г (87%) желтого осадка (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-(2-морфолиноэтил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.70 (ус, 1H, NH), 7.45-7.36 (м, 3H, Ar), 7.33 (д, $J=7.1$ Гц, 1H, Ar), 6.65 (с, 1H, -CH=), 4.13-4.03 (м, 2H, CH_2NCO), 3.78-3.63 (м, 4H, CH_2OCH_2), 2.83-2.67 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCO}$), 2.67-2.49 (м, 4H, CH_2NCH_2). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, $M+H$): 352.0887, масса найденная ($M+H$): 352.0881. $T_{\text{пл}}=193-194^\circ\text{C}$.

4.5.19 Синтез (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-(2-морфолинопропил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (52)



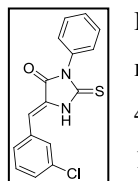
По методике (А) из 0.45 г (1.85 ммоль) соединения **26** и 0.26 г (1.85 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.49 г (82%) желтого осадка (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-(2-морфолинопропил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.71 (с, 1H, NH), 10.89 (ус, 1H, NH^+), 7.89 (с, 1H, Ar), 7.71 (м, 1H, Ar), 7.46 (м, 1H, Ar), 6.64 (с, 1H, -CH=), 4.26-4.14 (м, 2H, CH_2), 4.03-3.92 (м, 2H, CH_2), 3.82-3.68 (м, 2H, CH_2), 3.65-3.53 (м, 2H, CH_2), 3.51-3.42 (м, 2H, CH_2), 3.21-3.06 (м, 2H, CH_2).

4.5.20 Синтез (Z)-5-(циклогексилметил)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она (53)



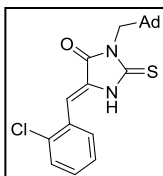
По методике (А) из 0.50 г (2.60 ммоль) соединения **27** и 0.29 г (2.60 ммоль) циклогексилкарбальдегида получили 0.10 г (13%) желтого осадка (Z)-5-(циклогексилметил)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.40 (с, 1H, NH), 7.52-7.41 (м, 3H, Ar), 7.35-7.29 (м, 2H, Ar), 5.72 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, -CH=), 2.70 (м, 1H, =CH-CH), 1.76-1.60 (м, 5H, Cy), 1.38-1.14 (м, 5H, Cy). $T_{\text{пл}}=189-190^\circ\text{C}$.

4.5.21 Синтез (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она (56)



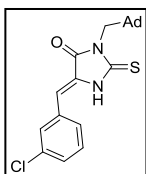
По методике (А) из 0.30 г (1.56 ммоль) соединения **27** и 0.22 г (1.56 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.24 г (48%) желтого осадка (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.76 (с, NH, 1H), 7.92 (с, 1H, Ar), 7.74 (м, 1H, Ar), 7.56-7.44 (м, 5H, Ar), 7.41-7.37 (м, 2H, Ar), 6.67 (с, 1H, -CH=). $T_{\text{пл}}=177-178^\circ\text{C}$.

4.5.22 Синтез (Z)-3-(адамантан-1-илметил)-5-(2-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (59).



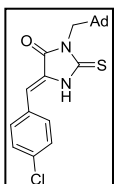
По методике (А) из 0.18 г (0.66 ммоль) соединения **28** и 0.09 г (0.66 ммоль) 2-хлорбензальдегида получили 0.19 г (74%) желтого осадка (Z)-5-(2-хлорбензилиден)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.51 (с, 1H), 7.86 (м, 1H), 7.56 (м, 1H), 7.45-7.39 (м, 2H), 6.69 (с, 1H), 3.56 (с, 2H), 1.92 (ус, 3H), 1.67-1.58 (м, 6H), 1.56 (ус, 6H). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₃ClN₂OS, M+H): 387.1292, масса найденная (M+H): 387.1294. T_{пл.}=193-194°C.

4.5.23 Синтез (Z)-3-(адамантан-1-илметил)-5-(3-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (60).



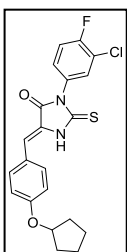
По методике (А) из 0.25 г (0.94 ммоль) соединения **28** и 0.13 г (0.94 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.29 г (79%) желтого осадка (Z)-5-(3-хлорбензилиден)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.54 (с, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.69 (м, 1H), 7.46-7.41 (м, 2H), 6.58 (с, 1H), 3.56 (с, 2H), 1.91 (ус, 3H), 1.67-1.57 (м, 6H), 1.55 (ус, 6H). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₃ClN₂OS, M+H): 387.1292, масса найденная (M+H): 387.1290. T_{пл.}=204-205°C.

4.5.24 Синтез (Z)-3-(адамантан-1-илметил)-5-(4-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (61).



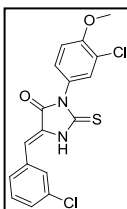
По методике (А) из 0.25 г (0.94 ммоль) соединения **28** и 0.13 г (0.94 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.32 г (88%) желтого осадка (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.43 (с, 1H), 7.80 (д, J=8.4 Гц, 2H), 7.49 (д, J=8.4 Гц, 2H), 6.60 (с, 1H), 3.56 (с, 2H), 1.91 (с, 2H), 1.67-1.57 (м, 6H), 1.55 (ус, 6H). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₃ClN₂OS, M+H): 387.1292, масса найденная (M+H): 387.1300. T_{пл.}=225-226°C.

4.5.25 Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(4-циклопентилоксибензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (65)



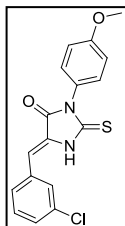
По методике (Б) из 0.41 г (2.13 ммоль) 3-хлор-4-фторфенилизотиоцианата, 0.18 г (2.35 ммоль) глицина и 0.45 г (2.35 ммоль) альдегида **27** получили 0.33 г (37%) светло-желтого осадка (Z)-3-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(4-циклопентилоксибензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.58 (ус, 1H, NH), 7.80 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.75 (м, 1H, Ar), 7.59 (т, J=9.0 Гц, 1H, Ar), 7.47 (м, 1H, Ar), 6.98 (д, J=8.0 Гц, 2H, Ar), 6.67 (с, 1H, -CH=), 4.92 (м, 1H, OCH), 2.03-1.88 (м, 2H, циклопентил), 1.79-1.66 (м, 4H, циклопентил), 1.66-1.54 (м, 2H, циклопентил).

4.5.26 Синтез (Z)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(3-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (66)



По методике (Б) из 0.40 г (2.0 ммоль) 3-хлор-4-метоксифенилизотиоцианата, 0.17 г (2.2 ммоль) глицина и 0.31 г (2.2 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.39 г (51%) светло-желтого осадка (Z)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(4-циклопентилоксибензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.76 (ус, 1H, NH), 7.92 (с, 1H, Ar), 7.74 (м, 1H, Ar), 7.53 (м, 1H, Ar), 7.48-7.44 (м, 2H, Ar), 7.35 (м, 1H, Ar), 7.27 (м, 1H, Ar), 6.66 (с, 1H, -CH=), 3.93 (с, 3H, CH₃). T_{пл.}=219-220°C.

4.5.27 Синтез (Z)-3-(4-метоксифенил)-5-(3-хлорбензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она (67)



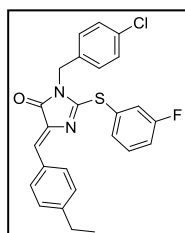
По методике (Б) из 0.50 г (3.10 ммоль) 4-метоксифенилизотиоцианата, 0.26 г (3.41 ммоль) глицина и 0.48 г (3.41 ммоль) 3-хлорбензальдегида получили 0.38 г (36%) светло-желтого осадка (Z)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-(4-циклопентоксибензилиден)-2-тиоксоимидазолидин-4-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.72 (с, 1H, NH), 7.92 (с, 1H, Ar), 7.74 (м, 1H, Ar), 7.48-7.45 (м, 2H, Ar), 7.29 (д, J=9.0 Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, J=9.0 Гц, 2H, Ar), 6.65 (с, 1H, -CH=), 3.81 (с, 3H, CH₃). T_{пл}=202-203 °С.

4.6 Общая методика получения 5-арилметилден-2-арилтиогидантоинов

Смесь 5-арилметилден-2-тиогидантоина (1 экв), арилборной кислоты (4 экв), Cu(OAc)₂ (1 экв.) и 1,10-фенантролина (2 экв.) в 8 мл 1,2-дихлорэтана перемешивалась при комнатной температуре в течение 12 часов (контроль ТСХ). Затем реакционная смесь выливалась в 50 мл насыщенного раствора ЭДТА и экстрагировалась 3x50 мл хлороформа. Объединенная органическая фракция сушилась над сульфатом натрия, а затем пропусклась через тонкий слой силикагеля. Далее растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный продукт перекристаллизовывался из смеси хлороформ/петролейный эфир 1:1.

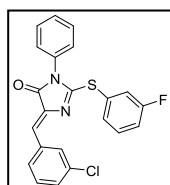
Соединение 68 описано в [273].

4.6.1 Синтез (Z)-3-(4-хлорбензил)-5-(4-этилбензилиден)-2-((3-фторфенил)тио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она (69)



Из 0.36 г (1.0 ммоль) соединения 46, 0.62 г (4.0 ммоль) 4-хлорфенилборной кислоты, 0.18 г (1 ммоль) Cu(OAc)₂, 0.36 г (2.0 ммоль) 1,10-фенантролина в 8 мл 1,2-дихлорэтана получили 0.29 г (65%) желтого осадка (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(4-метоксибензилиден)-2-((4-хлорфенил)тио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 7.91 (д, J=8.0 Гц, 2H, Ar), 7.69 (д, J=8.8 Гц, 1H, Ar), 7.63-7.51 (м, 2H, Ar), 7.49-7.41 (м, 3H, Ar), 7.36 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.15 (д, J=8.0 Гц, 2H, Ar), 6.96 (с, 1H, -CH=), 2.59 (к, J=7.6 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.15 (т, J=7.6 Гц, 3H, CH₂CH₃).

4.6.2 Синтез (Z)-3-фенил-5-(3-хлорбензилиден)-2-((3-фторфенил)тио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она (70)



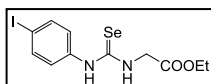
Из 0.31 г (1.0 ммоль) соединения 56, 0.62 г (4.0 ммоль) 4-хлорфенилборной кислоты, 0.18 г (1 ммоль) Cu(OAc)₂, 0.36 г (2.0 ммоль) 1,10-фенантролина в 8 мл 1,2-дихлорэтана получили 0.31 г (76%) желтого осадка (Z)-3-(4-этоксифенил)-5-(4-метоксибензилиден)-2-((4-хлорфенил)тио)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 8.26 (с, 1H, Ar), 7.78 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 7.69 (м, 1H, Ar), 7.64-7.50 (м, 7H, Ar), 7.45 (м, 1H, Ar), 7.42-7.32 (м, 2H, Ar), 6.96 (с, 1H, -CH=).

4.7 Общая методика получения производных селеномочевин и селеногидантоинов

В плоскодонную колбу, содержащую раствор этил 2-изоселеноцианатоацетата (1 экв.) в диэтиловом эфире, прикапывают амин (1 экв.) и перемешивают в течение 4 часов. Реакцию контролируют по ТСХ. Выпавший осадок отфильтровали и промыли небольшим количеством холодного эфира.

Синтез соединений 75, 76, 77, 79, 81, 83, 87 описан в [278], синтез соединения 90 описан в [277]

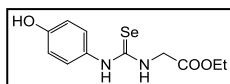
4.7.1 Синтез этил 2-(3-(4-йодфенил)селеномочевина)ацетата (78)



Из 0.30 г (1.56 ммоль) этил-2-изоселеноцианатоацетата 74 и 0.34 г (1.56 ммоль) 4-йоданилина получили 0.25 г (39%) серого ватообразного осадка этил 2-(3-(4-йодфенил)селеномочевина)ацетата. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.31 (с, 1H, NH), 8.41 (т,

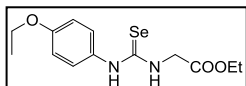
$J=5.20$ Гц, 1H, NH), 7.72 (д, $J=8.44$ Гц, 2H, Ar), 7.19 (д, $J=8.56$ Гц, 2H, Ar), 4.36 (д, $J=5.32$ Гц, 2H, CH_2), 4.12 (к, $J=7.09$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.7.2 Синтез этил 2-(3-(4-гидроксифенил)селеномочевина)ацетата (80)



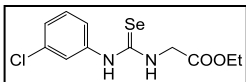
Из 0.30 г (1.56 ммоль) этил-2-изоселеноцианатоацетата **74** и 0.17 г (1.56 ммоль) 4-гидроксианилина получили 0.28 г (66%) белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.01 (с, 1H, OH), 9.56 (с, 1H, NH), 7.88 (с, 1H, NH), 7.04 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 6.77 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 4.32 (д, $J=5.4$ Гц, CH_2), 4.10 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.20 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.7.3 Синтез этил 2-(3-(4-этоксифенил)селеномочевина)ацетата (82)



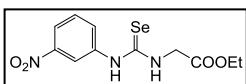
Из 0.25 г (1.30 ммоль) этил-2-изоселеноцианатоацетата **74** и 0.18 г (1.30 ммоль) 4-этоксанилина получили 0.36 г (85%) белого порошка этил 2-(3-(4-этоксифенил)селеномочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.21 (с, 1H, NH), 7.19 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.95 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 6.68 (с, 1H, NH), 4.50 (д, $J=4.7$ Гц, 2H, CH_2), 4.21 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 4.0 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.43 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.7.4 Синтез этил 2-(3-(3-хлорфенил)селеномочевина)ацетата (84)



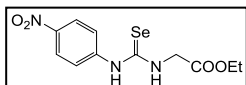
Из 0.30 г (1.56 ммоль) этил-2-изоселеноцианатоацетата **74** и 0.20 г (1.56 ммоль) 3-хлоранилина получили 0.12 г (24%) светло-красного ватообразного осадка этил 2-(3-(3-хлорфенил)селеномочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.55 (ус, 1H, NH), 7.40 (т, $J=8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.33 (с, 1H, Ar), 7.33-7.30 (м, 1H, Ar), 7.23 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.06 (ус, 1H, NH), 4.51 (с, 2H, CH_2), 4.23 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.7.5 Синтез этил 2-(3-(3-нитрофенил)селеномочевина)ацетата (85)



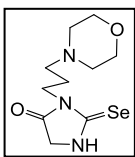
Из 0.30 г (1.56 ммоль) этил-2-изоселеноцианатоацетата **74** и 0.22 г (1.56 ммоль) 3-нитроанилина получили 0.27 г (52%) бежевого порошка этил 2-(3-(3-нитрофенил)селеномочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.91 (с, 1H, NH), 8.24 (т, $J=2.1$ Гц, 1H, Ar), 8.15 (дд, $J_1=1.2$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.80 (дд, $J_1=1.2$ Гц, $J_2=8.0$ Гц, 1H, Ar), 7.63 (т, $J=8.1$ Гц, 1H, Ar), 7.34 (с, 1H, NH), 4.52 (д, $J=3.1$ Гц, 2H, CH_2), 4.23 (к, $J=7.2$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (т, $J=7.2$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.7.6 Синтез этил 2-(3-(4-нитрофенил)селеномочевина)ацетата (86)



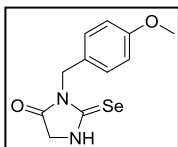
Из 0.30 г (1.56 ммоль) этил-2-изоселеноцианатоацетата **74** и 0.22 г (1.56 ммоль) 4-нитроанилина получили 0.12 г (23%) малинового порошка этил 2-(3-(4-нитрофенил)селеномочевина)ацетата. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.79 (ус, 1H, NH), 9.01 (ус, 1H, NH), 8.22 (д, $J=9.1$ Гц, 2H, Ar), 7.77 (д, $J=9.1$ Гц, 2H, Ar), 4.42 (с, 2H, CH_2), 4.15 (к, $J=7.1$ Гц, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$), 1.23 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$).

4.7.7 Синтез 3-(3-морфолинпропил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она. (88)



Из 0.30 г (1.56 моль) этил-2-изоселеноцианатоацетата **74** и 0.23 г (1.56 моль) 3-морфолинпропиламина получили 0.14 г (40%) красного порошка 3-(3-морфолинпропил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 9.85 (м, 1H, NH), 4.01 (с, 2H, CH_2), 3.81-3.68 (м, 2H, Alk), 2.37-2.23 (м, 9H, Alk), 1.80-1.63 (м, 3H, Alk).

4.7.8 Синтез 3-(4-метоксибензил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (89)



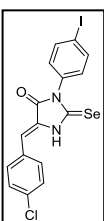
Из 0.30 г (1.56 моль) этил-2-изоселеноцианоацетата **74** и 0.21 г (1.56 моль) 4-метоксибензиламина получили 0.25 г (56%) салатового порошка 3-(4-метоксибензил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.78 (ус, 1H, NH), 7.52 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 5.05 (с, 2H, CH₂), 3.89 (с, 2H, CH₂), 3.79 (с, 3H, OCH₃).

4.8 Общая методика получения 5-арилметилден-2-селеногидантоинов

Селеногидантоин или селеномочевину (1 экв.) растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили альдегид (1 экв.), после чего оставляют перемешиваться 3 часа при комнатной температуре. Затем раствор подкисляют 1M соляной кислотой до pH 2 и отфильтровали выпавший осадок, который промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира.

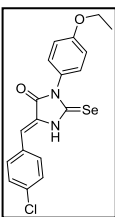
Соединение **91** описано в [277], соединение **93** описано в [278].

4.8.1 Синтез (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(4-йодфенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (92)



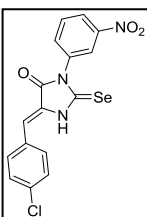
Из 0.12 г (0.29 ммоль) селеномочевины **78** и 0.04 г (0.29 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.09 г (66%) темно-серого порошка (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(4-йодфенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.92 (д, J=7.7 Гц, 2H, Ar), 7.88 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.22 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 6.81 (с, 1H, =CH-). T_{пл}>260°C.

4.8.2 Синтез (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(4-этоксифенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (94)



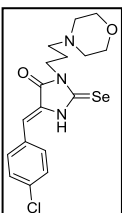
Из 0.20 г (0.61 ммоль) селеномочевины **82** и 0.09 г (0.61 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.21 г (82%) желтого порошка (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(4-этоксифенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 13.12 (с, 1H, NH), 7.89 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.27 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 7.03 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 6.79 (с, 1H, =CH-), 4.08 (к, J=6.9 Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 1.36 (т, J=6.9 Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). T_{пл}>260°C.

4.8.3 Синтез (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(3-нитрофенил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (95)



Из 0.20 г (0.61 ммоль) селеномочевины **85** и 0.09 г (0.61 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.14 г (55%) коричневого порошка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 13.31 (с, 1H, NH), 8.43 (с, H, Ar), 8.35 (д, J=8.0 Гц, 1H, Ar), 7.94 (д, J=8.1 Гц, H, Ar), 7.91 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.84 (т, J=8.2 Гц, H, Ar), 7.54 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 6.85 (с, 1H, =CH-). T_{пл}=248-251°C (разл).

4.8.4 Синтез (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(3-морфолинопропил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она (96)



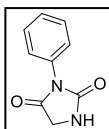
Из 0.17 г (0.59 ммоль) селеногидантоина **88** и 0.08 г (0.59 ммоль) 4-хлорбензальдегида получили 0.10 г (43%) красного порошка (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-(3-морфолинопропил)-2-селеноксоимидазолидин-4-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.92 (с, 1H, NH), 7.68 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.46 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 6.53 (с, 1H, =CH-), 4.01-3.90 (м, 3H, CH₂CH₂), 3.57-3.48 (м, 2H, CH₂), 3.23-3.05 (м, 5H, CH₂*3), 2.17-2.09 (м, 4H, CH₂CH₂). T_{пл}>260°C.

4.9 Общая методика получения 5-арилметилден-2-метилтиогидантоинов

Производное 5-арилметилден-2-тиогидантоина растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили метилйодид (1.1 экв.), после чего смесь перемешивают 30 минут при комнатной температуре. Выпавший осадок промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира и сушили на воздухе.

Соединения **97**, **98** описаны в [266].

4.10 Синтез 3-фенилгидантоина (101)



Глицин (0.206 г, 2.74 ммоль) и гидроксид калия (0.187 г, 3.32 ммоль) растворяют в 5 мл воды. Далее к реакционной смеси добавили 0.626 г (3.02 ммоль) фенилизоцианата и перемешивают 24 часа. Выпавший осадок отфильтровали и отбрасывают, а фильтрат подкисляют 1М HCl. Образовавшийся осадок отфильтровали, сушили на воздухе и затем кипятили в смеси вода/HCl конц (1:1 v/v) 1 час, после чего отфильтровали полученный осадок и сушили на воздухе для получения целевого продукта. Выход составил 0.363 г (67%) в виде белого осадка.

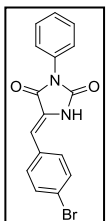
4.11 Общая методика получения 5-арилметиленимидазолидин-2-тиогидантоинов

(А) В круглодонную колбу поместили 5-арилметиленимидазолидин-2-тиогидантоин и добавили раствор этанол/HCl конц (1:1 v/v). Смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и высаживали водой. Полученный осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

(Б) Гидантоин (1 экв.) растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили альдегид (1 экв.), после чего оставляют перемешиваться 3 часа при комнатной температуре. Затем раствор подкисляют 1М соляной кислотой до pH 2 и отфильтровали выпавший осадок, который промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира.

Соединения **99**, **100** описаны в [266].

4.11.1 Синтез (Z)-3-фенил-5-(4-бромбензилиден)имидазолидин-2,4-диона (102)

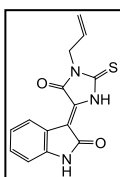


По методике (Б) из 0.30 г (1.70 ммоль) соединения **133** и 0.32 г (1.70 ммоль) 4-бромбензальдегида получили 0.13 г (22%) желтого осадка (Z)-5-(4-хлорбензилиден)-3-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.20 (с, 1H, NH), 7.64 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.56 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.49-7.24 (м, 5H, Ar), 6.66 (с, 1H, -CH=).

4.12 Общая методика получения производных 5-индолиден-2-тиогидантоинов

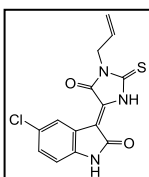
Тиогидантоин или тиомочевину (1 экв.) растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили альдегид (1 экв.), после чего оставляют перемешиваться 30 минут при комнатной температуре. Затем раствор подкисляют 1М соляной кислотой до pH 2 и отфильтровали выпавший осадок, который промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира.

4.12.1 Синтез (Z)-3-(1-аллил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (103)



Из 0.28 г (1.50 ммоль) тиомочевины **6** и 0.22 г изатина получили 0.36 г (83%) красного осадка (Z)-3-(1-аллил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.50 (ус, 1H, NHCS), 11.07 (с, 1H, NHCO), 8.52 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.32 (тд, $J_1=1.0$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.04 (тд, $J_1=0.7$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.92 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 5.86 (м, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (дд, $J_1=1.0$ Гц, $J_2=9.7$ Гц, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17 (м, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.45 (д, J=5.0 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$). HRMS (ESI+, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, M+H): 286.0644, масса найденная (M+H): 286.0643. $T_{\text{пл}}=257-259$ °C.

4.12.2 Синтез (Z)-3-(1-аллил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она (104)

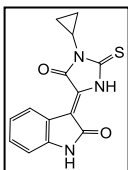


Из 0.28 г (1.50 ммоль) тиомочевины **6** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.40 г (83%) темно-красного осадка (Z)-3-(1-аллил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.56 (ус, 1H, NHCS), 11.19 (с, 1H, NHCO), 8.55 (д, J=2.0 Гц, 1H, Ar), 7.36 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.93 (д, J=8.31 Гц, 1H, Ar), 5.86 (м, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.25-5.16 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.45 (д, J=5.1 Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

HRMS (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₄H₁₀ClN₃O₂S, M+H): 320.0255, масса найденная (M+H): 320.0252.

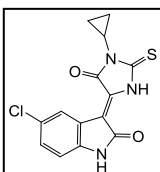
T_{пл}=258-260 °C.

4.12.3 Синтез (Z)-3-(1-циклопропил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (105)



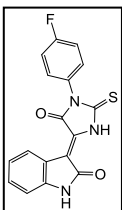
Из 0.30 г (1.50 ммоль) тиомочевинны **7** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.26 г (92%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(1-циклопропил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.35 (ус, 1H, NHCS), 11.08 (с, 1H, NHCO), 8.52 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.32 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.04 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.92 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 2.80 (м, 1H, CHN), 1.04-0.98 (м, 4H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI-, m/Z): масса рассчитанная (C₁₄H₁₁N₃O₂S, M-H): 284.0488, масса найденная (M-H): 284.0499. T_{пл}=277-279°C (decomp).

4.12.4 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-циклопропил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (106)



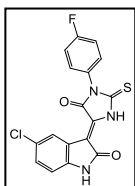
Из 0.30 г (1.50 ммоль) тиомочевинны **7** и 0.27 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.29 г (92%) красного порошкообразного осадка (Z)-5'-хлор-3-(1-циклопропил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.40 (с, 1H, NHCS), 11.19 (с, 1H, NHCO), 8.56 (м, 1H, Ar), 7.36 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.94 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 2.80 (м, 1H, CHN), 1.04-0.99 (м, 4H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI-, m/Z): масса рассчитанная (C₁₄H₁₀ClN₃O₂S, M-H): 318.0099, масса найденная (M-H): 318.0112. T_{пл}=286-288°C (decomp).

4.12.5 Синтез (Z)-3-(1-(4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (107)



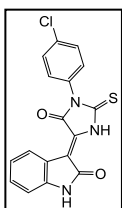
Из 0.38 г (1.50 ммоль) тиомочевинны **9** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.45 г (89%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(1-(4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.68 (с, 1H, NHCS), 11.13 (с, 1H, NHCO), 8.50 (д, J=6.97 Гц, 1H, Ar), 7.58-7.46 (м, 2H, Ar), 7.40 (т, J=8.04 Гц, 2H, Ar), 7.33 (т, 7.54 Гц, 1H, Ar), 7.03 (т, J=7.04 Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, J=7.04 Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI-, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₀FN₃O₂S, M-H): 338.0394, масса найденная (M-H): 338.0405. T_{пл}>300°C.

4.12.6 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (108)



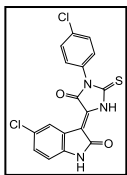
Из 0.38 г (1.50 ммоль) тиомочевинны **9** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.51 г (91%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(1-(4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.75 (с, 1H, NHCS), 11.24 (с, 1H, NHCO), 8.56-8.52 (м, 1H, Ar), 7.55-7.48 (м, 2H, Ar), 7.46-7.35 (м, 3H, Ar), 6.96 (дд, J₁=3.6 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI-, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₉ClFN₃O₂S, M-H): 372.0004, масса найденная (M-H): 372.0017. T_{пл}>300°C.

4.12.7 Синтез (Z)-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (109)



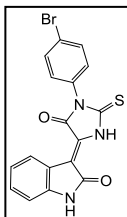
Из 0.39 г (1.50 ммоль) тиомочевинны **10** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.45 г (84%) красного осадка (Z)-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.69 (ус, 1H, NHCS), 11.14 (ус, 1H, NHCO), 8.48 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.63 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.48 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.32 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.02 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₀ClN₃O₂S, M+H): 356.0255, масса найденная (M+H): 356.0257. T_{пл}>300 °C.

4.12.8 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (110)



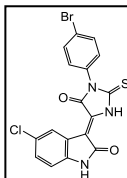
Из 0.39 г (1.50 ммоль) тиомочевины **10** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.51 г (86%) темно-красного осадка (Z)-5-хлор-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.д.): 11.76 (ус, 1H, NHCS), 11.24 (с, 1H, NHCO), 8.53 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.65 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.49 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.38 (дд, $J_1=2.1$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.96 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, M+H): 389.9865, масса найденная (M+H): 389.9846. $T_{\text{пл}} > 300$ °C.

4.12.9 Синтез (Z)-3-(1-(4-бромфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (111)



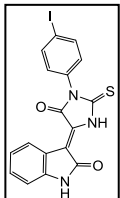
Из 0.48 г (1.50 ммоль) тиомочевины **11** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.54 г (90%) красного осадка (Z)-3-(1-(4-бромфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.д.): 11.70 (ус, 1H, NH), 11.14 (с, 1H, NH), 8.49 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.77 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.43 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.33 (тд, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.04 (тд, $J_1=0.7$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar).

4.12.10 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-бромфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (112)



Из 0.48 г (1.50 ммоль) тиомочевины **11** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.60 г (92%) темно-красного осадка (Z)-5-хлор-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.д.): 11.76 (с, 1H, NH), 11.25 (с, 1H, NH), 8.65 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.78 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.49 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.42 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar).

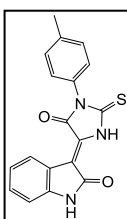
4.12.11 Синтез (Z)-3-(1-(4-йодфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (113)



Из 0.55 г (1.50 ммоль) тиомочевины **12** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.57 г (85%) темно-красного осадка (Z)-3-(1-(4-йодфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.д.): 11.69 (ус, 1H, NH), 11.15 (с, 1H, NH), 8.49 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.93 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.33 (тд, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.26 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 7.04 (тд, $J_1=0.7$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar).

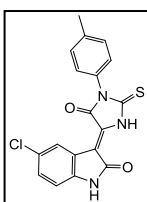
$T_{\text{пл}} > 300$ °C.

4.12.12 Синтез (Z)-3-(5-оксо-2-тиоксо-1-(4-толил)имидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (114)

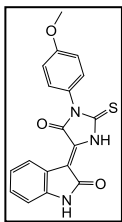


Из 0.36 г (1.50 ммоль) тиомочевины **13** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.48 г (95%) красного осадка (Z)-3-(1-(4-метилфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.д.): 11.62 (с, 1H, NHCS), 11.14 (с, 1H, NHCO), 8.50 (д, $J=7.80$ Гц, 1H, Ar), 7.38-7.30 (м, 3H, Ar), 7.09 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 3.83 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, M+H): 336.0801, масса найденная (M+H): 336.0796. $T_{\text{пл}} > 300$ °C.

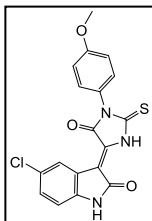
4.12.13 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(5-оксо-2-тиоксо-1-(4-толил)имидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (115)



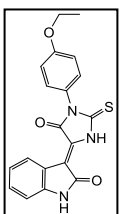
Из 0.36 г (1.50 ммоль) тиомочевины **13** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.51 г (92%) темно-красного осадка (Z)-3-(1-(4-метилфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.д.): 11.67 (ус, 1H, NHCS), 11.25 (с, 1H, NHCO), 8.55 (д, $J=1.4$ Гц, 1H, Ar), 7.40-7.32 (м, 3H, Ar), 7.09 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.96 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 3.83 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, M+H): 370.0411, масса найденная (M+H): 370.0414. 92%. $T_{\text{пл}} > 300$ °C.

4.12.14 Синтез (Z)-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (116)

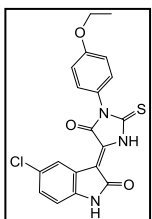
Из 0.38 г (1.50 ммоль) тиомочевины **14** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.49 г (93%) красного осадка (Z)-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.60 (ус, 1H, NHCS), 10.95 (ус, 1H, NHCO), 8.56 (д, J=7.70 Гц, 1H, Ar), 7.32 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 7.29-7.22 (м, 3H, Ar), 6.97 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.90 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 2.38 (с, 3H, OCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₈H₁₃N₃O₃S, M+H): 352.0750, масса найденная (M+H): 352.0771. T_{пл}>300 °C.

4.12.15 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (117)

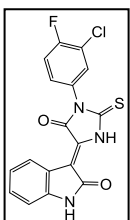
Из 0.38 г (1.50 ммоль) тиомочевины **14** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.54 г (94%) темно-красного осадка (Z)-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.69 (ус, 1H, NHCS), 11.24 (ус, 1H, NHCO), 8.54 (д, J=2.2 Гц, 1H, Ar), 7.36-7.29 (м, 5H, Ar), 6.96 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 2.39 (с, 3H, OCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₈H₁₂ClN₃O₃S, M+H): 386.0360, масса найденная (M+H): 386.0387. T_{пл}>300 °C

4.12.16 Синтез (Z)-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (118)

Из 0.40 г (1.50 ммоль) тиомочевины **15** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.49 г (89%) красного осадка (Z)-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.62 (ус, 1H, NHCS), 11.14 (с, 1H, NHCO), 8.50 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.37-7.29 (м, 3H, Ar), 7.06 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 7.02 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, J=8.0 Гц, 1H, Ar), 4.09 (к, J=6.9 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.36 (т, J=6.9 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₉H₁₅N₃O₃S, M+H): 366.0906, масса найденная (M+H): 366.0895. T_{пл}>300 °C.

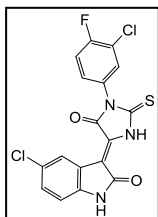
4.12.17 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (119)

Из 0.40 г (1.50 ммоль) тиомочевины **15** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.52 г (88%) темно-красного осадка (Z)-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.66 (ус, 1H, NHCS), 11.23 (с, 1H, NHCO), 8.55 (с, 1H, Ar), 7.37 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.4 Гц, 1H, Ar), 7.33 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.96 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 4.09 (к, J=6.8 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.36 (т, J=6.8 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₉H₁₅ClN₃O₃S, M+H): 400.0517, масса найденная (M+H): 400.0496. T_{пл}>300 °C.

4.12.18 Синтез (Z)-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (120)

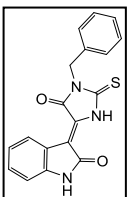
Из 0.44 г (1.50 ммоль) тиомочевины **17** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.47 г (84%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.75 (ус, 1H, NHCS), 10.92 (с, 1H, NHCO), 8.56 (д, J=7.82 Гц, 1H, Ar), 7.73 (дд, J₁=1.88 Гц, J=6.49 Гц, 1H, Ar), 7.61 (т, J=9.00 Гц, 1H, Ar), 7.48 (м, 1H, Ar), 7.27 (т, J=7.34 Гц, 1H, Ar), 6.98 (т, J=7.58 Гц, 1H, Ar), 6.90 (д, J=7.58 Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI-, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₉ClF₂N₃O₂S, M-H): 372.0004, масса найденная (M-H): 372.0017. T_{пл}>300°C.

4.12.19 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (121)



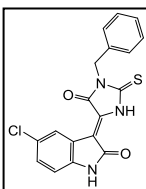
Из 0.44 г (1.50 ммоль) тиомочевины **17** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлор-изатина получили 0.53 г (86%) красного порошкообразного осадка (Z)-5-хлор-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.81 (ус, 1H, NHCS), 11.24 (с, 1H, NHCO), 8.51 (д, $J=1.83$ Гц, 1H, Ar), 7.77 (дд, $J_1=2.32$ Гц, $J_2=6.72$ Гц, 1H, Ar), 7.65 (т, $J=8.99$ Гц, 1H, Ar), 7.52 (м, 1H), 7.37 (дд, $J_1=2.02$ Гц, $J_2=8.38$ Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, $J=8.31$ Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI-, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{17}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$, М-Н): 405.9615, масса найденная (М-Н): 405.9628. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

4.12.20 Синтез (Z)-3-(1-бензил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (122)



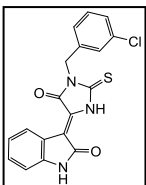
Из 0.36 г (1.50 ммоль) тиомочевины **18** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.48 г (94%) красного осадка (Z)-3-(1-бензил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.58 (с, 1H, NHCS), 11.10 (с, 1H, NHCO), 8.53 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar), 7.43-7.26 (м, 6H, Ar), 7.03 (тд, $J_1=1.0$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.93 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar), 5.06 (с, 2H, CH_2). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, М+Н): 336.0801, масса найденная (М+Н): 336.0797. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

4.12.21 Синтез (Z)-3-(1-бензил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она (123)



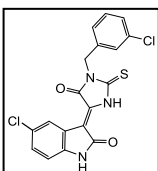
Из 0.36 г (1.50 ммоль) тиомочевины **18** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.51 г (92%) темно-красного осадка (Z)-3-(1-бензил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.63 (с, 1H, NHCS), 11.18 (с, 1H, NHCO), 8.55 (м, 1H, Ar), 7.43-7.25 (м, 6H, Ar), 6.92 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 5.05 (с, 2H, CH_2N). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, М+Н): 370.0411, масса найденная (М+Н): 370.0411. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

4.12.22 Синтез (Z)-3-(1-(3-хлорбензил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (124)



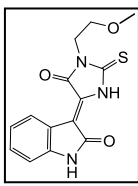
Из 0.43 г (1.50 ммоль) тиомочевины **19** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.48 г (87%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(1-(3-хлор-бензил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.59 (ус, 1H, NHCS), 11.09 (с, 1H, NHCO), 8.52 (д, $J=7.70$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (с, 1H, Ar), 7.40-7.29 (м, 4H, Ar), 7.03 (т, $J=7.64$ Гц, 1H, Ar), 6.93 (д, $J=7.83$ Гц, 1H, Ar), 5.05 (с, 2H, CH_2). **HRMS** (ESI-, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, М-Н): 368.0266, масса найденная (М-Н): 368.0255. $T_{\text{пл}} = 296-298^\circ\text{C}$.

4.12.23 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(3-хлорбензил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (125)



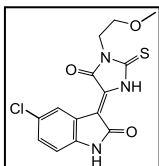
Из 0.43 г (1.50 ммоль) тиомочевины **19** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлор-изатина получили 0.53 г (87%) красного порошкообразного осадка (Z)-5-хлор-3-(1-(3-хлорбензил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.66 (ус, 1H, NHCS), 11.18 (с, 1H, NHCO), 8.56 (д, $J=1.71$ Гц, 1H, Ar), 7.46 (с, 1H, Ar), 7.41-7.32 (м, 4H, Ar), 6.94 (д, $J=8.31$ Гц, 1H, Ar), 5.05 (с, 2H, CH_2). **HRMS** (ESI-, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, М-Н): 401.9865, масса найденная (М-Н): 401.9879. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

4.12.24 Синтез (Z)-3-(1-(2-метоксиэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (126)



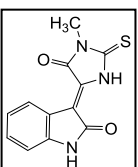
Из 0.36 г (1.64 ммоль) тиомочевины **23** и 0.27 г (1.64 ммоль) изатина получили 0.42 г (85%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(1-(2-метоксиэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.53 (ус, 1H, NH), 11.10 (с, 1H, NH), 8.54 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.34 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.05 (т, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.93 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 4.02 (т, J=6.0 Гц, 2H, CH₂), 3.61 (т, J=6.0 Гц, 2H, CH₂), 3.26 (с, 3H, CH₃).

4.12.25 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(2-метоксиэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (127)



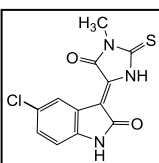
Из 0.36 г (1.64 ммоль) тиомочевины **23** и 0.30 г (1.64 ммоль) изатина получили 0.48 г (86%) красного порошкообразного осадка (Z)-5'-хлор-3-(1-(2-метоксиэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.55 (ус, 1H, NH), 11.18 (с, 1H, NH), 8.55 (м, 1H, NH), 7.36 (м, 1H, Ar), 6.92 (м, 1H, Ar), 4.01 (т, J=5.7 Гц, 2H, CH₂), 3.60 (т, J=5.7 Гц, 2H, CH₂), 3.26 (с, 3H, CH₃).

4.12.26 Синтез (Z)-3-метил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (128)



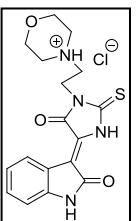
Из 0.26 г (1.50 ммоль) тиомочевины **24** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.38 г (98%) красного осадка (Z)-3-(1-бензил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.45 (ус, 1H, NH), 11.09 (с, 1H, NH), 8.54 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.32 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.05 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.92 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 3.25 (с, 3H, CH₃).

4.12.27 Синтез (Z)-5'-хлор-3-метил-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (129)



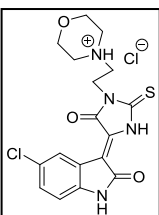
Из 0.26 г (1.50 ммоль) тиомочевины **24** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлор-изатина получили 0.39 г (88%) красного порошкообразного осадка (Z)-5-хлор-3-(1-(3-хлорбензил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.53 (ус, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 8.59 (д, J=2.1 Гц, 1H, Ar), 7.37 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.25 (с, 3H, CH₃).

4.12.28 Синтез (Z)-3-(1-(3-морфолиноэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-он гидрохлорида (130)



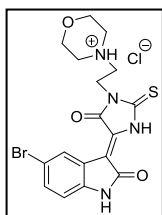
Из 0.05 г (0.22 ммоль) тиомочевины **25** и 0.03 г (0.22 ммоль) изатина получили 0.08 г (90%) красного осадка (Z)-3-(1-(3-морфолиноэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.65 (с, 1H, NH), 11.16 (с, 1H, NH), 10.80 (ус, 1H, NH⁺), 8.53 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.34 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.06 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 4.30-4.21 (м, 2H, CH₂), 4.05-3.94 (м, 2H, CH₂), 3.79-3.68 (м, 2H, CH₂), 3.66-3.55 (м, 2H, CH₂), 3.53-3.44 (м, 2H, CH₂), 3.24-3.09 (м, 2H, CH₂).

4.12.29 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(3-морфолиноэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-он гидрохлорида (131)



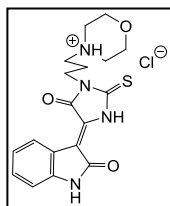
Из 0.05 г (0.22 ммоль) тиомочевины **25** и 0.04 г (0.22 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.08 г (84%) красного осадка (Z)-5'-хлор-3-(1-(3-морфолиноэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.76 (с, 1H, NH), 11.25 (с, 1H, NH), 10.65 (с, 1H, NH⁺), 8.58 (д, J=2.0 Гц, 1H, Ar), 7.39 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.97 (д, J=8.4 Гц, 1H, Ar), 4.29-4.22 (м, 2H, CH₂), 4.05-3.94 (м, 2H, CH₂), 3.79-3.66 (м, 2H, CH₂), 3.66-3.55 (м, 2H, CH₂), 3.55-3.45 (м, 2H, CH₂), 3.23-3.10 (м, 2H, CH₂).

4.12.30 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(3-морфолиноэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-он гидрохлорида (132)



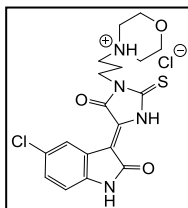
Из 0.05 г (0.22 ммоль) тиомочевины **25** и 0.05 г (0.22 ммоль) 5-бромизатина получили 0.08 г (81%) красного осадка (Z)-5'-бром-3-(1-(3-морфолиноэтил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.72 (с, 1H, NH), 11.27 (с, 1H, NH), 10.92 (с, 1H, NH⁺), 8.71 (с, 1H, Ar), 7.51 (д, J=8.1 Гц, 1H, Ar), 6.92 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 4.31-4.21 (м, 2H, CH₂), 4.05-3.93 (м, 2H, CH₂), 3.81-3.69 (м, 2H, CH₂), 3.66-3.54 (м, 2H, CH₂), 3.54-3.44 (м, 2H, CH₂), 3.24-3.09 (м, 2H, CH₂).

4.12.31 Синтез (Z)-3-(1-(3-морфолинопропил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-он гидрохлорида (133)



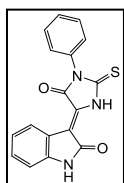
Из 0.37 г (1.50 ммоль) тиогидантоина **26** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.57 г (93%) красных твердых хлопьев (Z)-3-(1-(3-морфолинпропил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.54 (с, 1H, NHCS), 11.18 (с, 1H, NHCO), 11.07 (ус, 1H, NHCH₂), 8.54 (д, J=8.0 Гц, 1H), 7.33 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.05 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 3.96-3.88 (м, 4H), 3.78 (т, J=11.8 Гц, 2H), 3.36 (д, J=11.8 Гц, 2H), 3.22-3.13 (м, 2H), 3.07-2.95 (м, 2H), 2.19-2.09 (м, 2H). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₈H₂₀N₄O₃S, M+H): 373.1328, масса найденная (M+H): 373.1322. **T_{пл}**=270-272°C.

4.12.32 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(3-морфолинопропил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-он гидрохлорида (134)



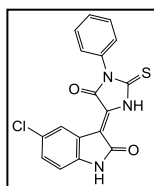
Из 0.37 г (1.50 ммоль) тиогидантоина **26** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.63 г (95%) темно-красных твердых хлопьев (Z)-3-(1-(3-морфолинпропил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-5-хлориндолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.61 (с, 1H, NHCS), 11.31 (с, 1H, NHCO), 11.09 (ус, 1H, NHCH₂), 8.58 (д, J=2.0 Гц, 1H, Ar), 7.37 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.4 Гц, 1H, Ar), 6.97 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.96-3.88 (м, 4H), 3.85-3.75 (м, 4H), 3.35 (д, J=11.6 Гц, 2H), 3.22-3.13 (м, 2H), 3.07-2.95 (м, 2H), 2.20-2.10 (м, 2H). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₈H₁₉ClN₄O₃S, M+H): 407.0939, масса найденная (M+H): 407.0917. **T_{пл}**=249-251°C.

4.12.33 Синтез (Z)-3-(5-оксо-1-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (135)

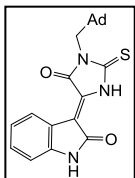


Из 0.29 г (1.50 ммоль) тиогидантоина **27** и 0.22 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.45 г (93%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(5-оксо-1-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.57 (с, 1H, NHCS), 10.87 (с, 1H, NHCO), 8.46 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.52-7.41 (м, 3H, Ar), 7.37-7.33 (м, 2H, Ar), 7.21 (тд, J₁=1.1 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.91 (тд, J₁=1.0 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.86 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI-, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₁N₃O₂S, M-H): 320.0488, масса найденная (M-H): 320.0506. **T_{пл}**>300°C.

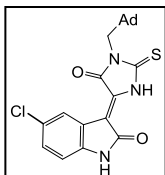
4.12.34 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(5-оксо-1-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (136)



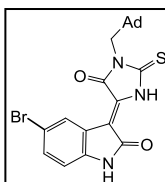
Из 0.29 г (1.50 ммоль) тиогидантоина **27** и 0.27 г (1.50 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.50 г (94%) красного порошкообразного осадка (Z)-5-хлор-3-(5-оксо-1-фенил-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.74 (ус, 1H, NHCS), 11.25 (с, 1H, NHCO), 8.55 (м, 1H, Ar), 7.59-7.49 (м, 3H, Ar), 7.47-7.42 (м, 2H, Ar), 7.37 (м, 1H, Ar), 6.96 (д, J=8.4 Гц, 1H, Ar). **HRMS** (ESI-, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₀ClN₃O₂S, M-H): 354.0099, масса найденная (M-H): 354.0113. **T_{пл}**>300°C.

4.12.35 Синтез (Z)-3-(5-оксо-1-(адамантан-1-ил)-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (137)

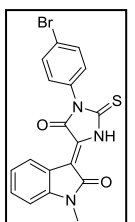
Из 0.08 г (0.30 ммоль) тиогидантоина **28** и 0.05 г (0.30 ммоль) изатина получили 0.11 г (91%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(5-оксо-1-(адамантан-1-ил)-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.47 (с, 1H), 11.10 (с, 1H), 8.54 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.33 (т, J=7.5 Гц, 1H), 7.05 (т, J=7.6 Гц, 1H), 6.93 (д, J=7.8 Гц, 1H), 3.58 (с, 2H), 1.92 (ус, 3H), 1.67-1.52 (м, 12H). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, M+H): 394.1584, масса найденная (M+H): 394.1578. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

4.12.36 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(5-оксо-1-(адамантан-1-ил)-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (138)

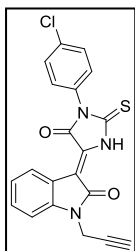
Из 0.08 г (0.30 ммоль) тиогидантоина **28** и 0.06 г (0.30 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.13 г (98%) красного порошкообразного осадка (Z)-5'-хлор-3-(5-оксо-1-(адамантан-1-ил)-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.52 (с, 1H), (с, 1H), 11.21 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 7.38 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.95 (д, J=8.3 Гц, 1H), 3.58 (с, 2H), 1.92 (ус, 3H), 1.67-1.53 (м, 12 H). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$, M+H): 428.1194, масса найденная (M+H): 428.1199. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

4.12.37 Синтез (Z)-5'-бром-3-(5-оксо-1-(адамантан-1-ил)-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (139)

Из 0.12 г (0.45 ммоль) тиогидантоина **28** и 0.10 г (0.45 ммоль) 5-бромизатина получили 0.20 г (95%) красного порошкообразного осадка (Z)-5'-хлор-3-(5-оксо-1-(адамантан-1-ил)-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.50 (с, 1H), 11.21 (с, 1H), 8.70 (с, 1H), 7.49 (д, J=8.1 Гц, 1H), 6.90 (д, J=8.1 Гц, 1H), 3.58 (с, 2H), 1.92 (ус, 3H), 1.69-1.50 (м, 12H). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$, M+H): 472.0689, масса найденная (M+H): 472.0688. $T_{\text{пл}} > 300^\circ\text{C}$.

4.12.38 Синтез (Z)-3-(1-(4-бромфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-1-метилиндолин-2-она (140)

Из 0.48 г (1.50 ммоль) тиомочевинны **11** и 0.24 г (1.50 ммоль) изатина получили 0.52 г (84%) красного осадка (Z)-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-1-метил-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 8.54 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.78 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.76 (м, 1H, Ar), 7.43 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.42 (м, 1H, Ar), 7.17-7.07 (м, 3H, Ar), 3.28 (с, 3H, CONCH₃), 2.49 (CH₂NCH₃).

4.12.39 Синтез (Z)-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-1-(проп-2-ин-1-ил)-2-она (141)

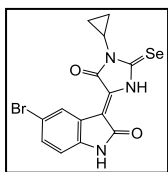
Из 0.29 г (1.50 ммоль) тиомочевинны **10** и 0.28 г (1.50 ммоль) изатина **2** получили 0.50 г (84%) красного порошкообразного осадка (Z)-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-тиоксоимидазолидин-4-илиден)-1-(проп-2-ин-1-ил)-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.78 (с, 1H, NH), 8.59 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 7.65 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.50 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.45 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 7.24 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.15 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 4.73-4.69 (м, 2H, CH₂≡CH), 4.55 (м, 1H, CH₂≡CH).

4.13 Общая методика получения производных 5-индолиден-2-селеногидантоинов

Тиогидантоин или тиомочевину (1 экв.) растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили альдегид (1 экв.), после чего оставляют перемешиваться 1 часа при комнатной

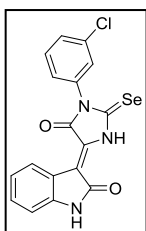
температуре. Затем раствор подкисляют 1М соляной кислотой до pH 2 и отфильтровали выпавший осадок, который промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира.

4.13.1 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-циклопропил-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (142).



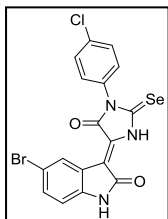
Из 0.05 г (0.20 ммоль) селеномочевины **75** и 0.04 г (0.20 ммоль) 5-бромизатина получили 0.07 г (90%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-циклопропил-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.67 (с, 1H, NH), 11.24 (с, 1H, NH), 8.71 (д, J=1.96 Гц, 1H, Ar), 7.52 (дд, J₁=2.02 Гц, J₂=8.31 Гц, 1H, Ar), 6.87 (д, J=8.31 Гц, 1H, Ar), 2.87 (м, 1H, cycloC₃H₅), 1.08-1.01 (м, 4H, cycloC₃H₅). T_{пл}>260°C.

4.13.2 Синтез (Z)-3-(1-(3-хлорфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (143)



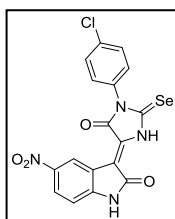
Из 0.11 г (0.30 ммоль) селеномочевины **84** и 0.05 г (0.30 ммоль) изатина получили 0.12 г (91%) красного порошка (Z)-3-(1-(3-хлорфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.03 (с, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 8.53 (д, J=7.70 Гц, 1H, Ar), 7.64-7.57 (м, 3H, Ar), 7.50-7.45 (м, 1H, Ar), 7.37 (т, J=7.70 Гц, 1H, Ar), 7.02 (т, J=7.70 Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, J=7.76, 1H, Ar). T_{пл}>260°C.

4.13.3 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (144).



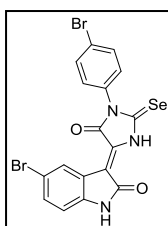
Из 0.10 г (0.30 ммоль) селеномочевины **76** и 0.08 г (0.30 ммоль) 5-бромизатина получили 0.09 г (57%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.06 (с, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH), 8.70 (д, J=1.71 Гц, 1H, Ar), 7.65 (д, J=8.56 Гц, 2H, Ar), 7.55-7.52 (м, 1H, Ar), 7.51 (д, J=8.74 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, J=8.31 Гц, 1H, Ar). T_{пл}>260°C.

4.13.4 Синтез (Z)-5'-нитро-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (145).



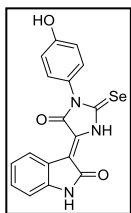
Из 0.11 г (0.30 ммоль) селеномочевины **76** и 0.06 г (0.30 ммоль) 5-нитроизатина получили 0.08 г (51%) красного порошка (Z)-5'-нитро-3-(1-(4-хлорфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 12.19 (ус, 1H, NH), 11.81 (с, 1H, NH), 9.46 (д, J=2.20 Гц, 1H, Ar), 8.29 (дд, J₁=2.32 Гц, J₂=8.68 Гц, 1H, Ar), 7.66 (д, J=8.56 Гц, 2H, Ar), 7.52 (д, J=8.62 Гц, 2H, Ar), 7.12 (д, J=8.68 Гц, 1H, Ar). T_{пл}>260°C

4.13.5 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(4-бромфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (146).



Из 0.15 г (0.40 ммоль) селеномочевины **77** и 0.09 г (0.40 ммоль) 5-бромизатина получили 0.16 г (73%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-(4-бромфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.33-11.26 (м, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, NH), 7.78 (д, J=8.38 Гц, 2H, Ar), 7.54 (д, J=7.99 Гц, 1H, Ar), 7.49 (с, 1H, Ar), 7.43 (д, J=8.30 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, J=8.07 Гц, 1H, Ar). T_{пл}>260°C.

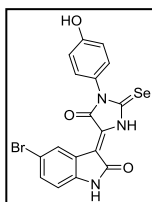
4.13.6 Синтез (Z)-3-(1-(4-гидроксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (147).



Из 0.13 г (0.40 ммоль) селеномочевины **80** и 0.06 г (0.40 ммоль) изатина получили 0.12 г (71%) красного порошка (Z)-3-(1-(4-гидроксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.90 (с, 1H, NH), 11.18 (с, 1H, NH), 9.86 (м, OH), 8.53 (д, $J=7.76$ Гц, 1H, Ar), 7.36 (т, $J=7.70$ Гц, 1H, Ar), 7.22 (д, $J=8.74$ Гц, 2H, Ar), 7.01 (т, $J=7.70$ Гц, 1H, Ar), 6.93 (д, $J=7.76$ Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, $J=8.74$ Гц, 2H, Ar).

$T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.7 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(4-гидроксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (148).

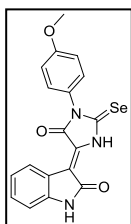


Из 0.15 г (0.50 ммоль) селеномочевины **80** и 0.11 г (0.50 ммоль) 5-бромизатина получили 0.19 г (82%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-(4-гидроксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.91 (с, 1H, NH), 11.29 (с, 1H, NH), 9.87 (м, 1H, OH), 8.70 (д, $J=1.96$ Гц, 1H, Ar), 7.52 (дд, $J_1=2.02$ Гц, $J_2=8.31$ Гц, 1H, Ar), 7.22 (д, $J=8.74$ Гц, 2H, Ar), 6.89 (д, $J=8.44$ Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, $J=8.80$ Гц, 2H, Ar).

$T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.8 Синтез (Z)-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (149)

Из 0.08 г (0.30 ммоль) селеномочевины **81** и 0.04 г (0.30 ммоль) изатина получили 0.09 г (90%)

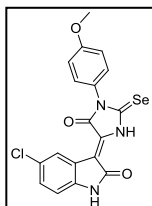


красного порошка (Z)-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.94 (с, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 8.53 (д, $J=7.76$ Гц, 1H, Ar), 7.37 (м, 1H, Ar), 7.36 (д, $J=8.86$ Гц, 2H, Ar), 7.09 (д, $J=8.93$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (т, $J=7.70$ Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, $J=7.76$ Гц, 1H, Ar), 3.83 (с, 3H, OCH $_3$).

$T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.9 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (150)

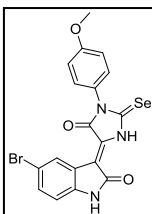
Из 0.08 г (0.30 ммоль) селеномочевины **81** и 0.05 г (0.30 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.09



г (89%) красного порошка (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.83 (м, 1H, NH), 10.13 (с, 1H, NH), 8.73 (с, 1H, Ar), 7.30-7.24 (м, 3H, Ar), 7.04 (д, $J=8.86$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J=8.31$ Гц, 1H, Ar), 3.82 (с, 3H, OCH $_3$). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

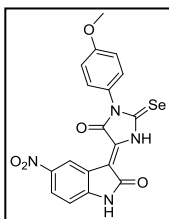
4.13.10 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (151)

Из 0.14 г (0.50 ммоль) селеномочевины **81** и 0.10 г (0.50 ммоль) 5-бромизатина получили 0.18



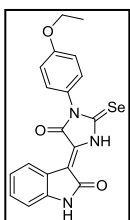
г (80%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.98 (ус, 1H, NH), 8.83 (с, 1H, Ar), 7.43 (д, $J=7.64$ Гц, 1H, Ar), 7.29 (д, $J=8.56$ Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, $J=8.86$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, $J=8.50$ Гц, 1H, Ar), 3.82 (с, 3H, OCH $_3$). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$

4.13.11 Синтез (Z)-5'-нитро-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (152)



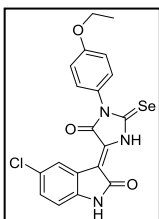
Из 0.07 г (0.20 ммоль) селеномочевины **81** и 0.04 г (0.20 ммоль) 5-нитроизатина получили 0.08 г (85%) красного порошка (Z)-5'-нитро-3-(1-(4-метоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.04 (ус, 1H, NH), 11.80 (с, 1H, NH), 9.48 (д, $J=2.32$ Гц, 1H, Ar), 8.29 (дд, $J_1=2.38$ Гц, $J_2=8.68$ Гц, 1H, Ar), 7.39 (д, $J=8.80$ Гц, 2H, Ar), 7.15-7.12 (м, 1H, Ar), 7.11 (д, $J=9.05$ Гц, 2H, Ar), 3.84 (с, 3H, OCH $_3$). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.12 Синтез (Z)-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (153)



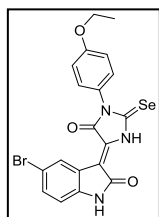
Из 0.13 г (0.40 ммоль) селеномочевины **82** и 0.06 г (0.40 ммоль) изатина получили 0.13 г (81%) красного порошка (Z)-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.07-11.66 (м, 1H, NH), 11.21 (ус, 1H, NH), 8.53 (д, $J=7.69$ Гц, 1H, Ar), 7.39-7.33 (м, 1H, Ar), 7.35 (д, $J=8.91$ Гц, 2H, Ar), 7.06 (д, $J=8.91$ Гц, 2H, Ar), 7.02 (т, $J=8.15$ Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, $J=7.77$ Гц, 1H, Ar), 4.09 (к, $J=6.85$ Гц, 2H, ArOCH $_2$ CH $_3$), 1.36 (т, $J=6.93$ Гц, 3H, ArOCH $_2$ CH $_3$). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.13 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (154)



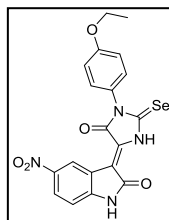
Из 0.13 г (0.40 ммоль) селеномочевины **82** и 0.07 г (0.40 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.14 г (84%) красного порошка (Z)-5'-хлор-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.95 (ус, 1H, NH), 11.28 (с, 1H, NH), 8.57 (д, $J=1.90$ Гц, 1H, Ar), 7.40 (дд, $J_1=1.98$ Гц, $J_2=8.30$ Гц, 1H, Ar), 7.34 (д, $J=8.76$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, $J=8.76$ Гц, 2H, Ar), 6.94 (д, $J=8.38$ Гц, 1H, Ar), 4.10 (к, $J=6.93$ Гц, 2H, ArOCH $_2$ CH $_3$), 1.37 (т, $J=6.85$ Гц, 3H, ArOCH $_2$ CH $_3$). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.14 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (155)



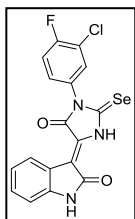
Из 0.16 г (0.50 ммоль) селеномочевины **82** и 0.11 г (0.50 ммоль) 5-бромизатина получили 0.18 г (79%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.96 (с, 1H, NH), 11.30 (с, 1H, NH), 8.71 (д, $J=1.89$ Гц, 1H, Ar), 7.53 (дд, $J_1=2.02$ Гц, $J_2=8.38$ Гц, 1H, Ar), 7.34 (д, $J=8.93$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, $J=9.93$ Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, $J=8.31$, 1H, Ar), 4.10 (к, $J=6.97$ Гц, 2H, ArOCH $_2$ CH $_3$), 1.37 (т, $J=6.97$ Гц, 3H, ArOCH $_2$ CH $_3$). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.15 Синтез (Z)-5'-нитро-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (156)



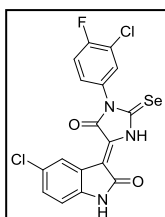
Из 0.11 г (0.30 ммоль) селеномочевины **82** и 0.06 г (0.30 ммоль) 5-нитроизатина получили 0.19 г (87%) красного порошка (Z)-5'-нитро-3-(1-(4-этоксифенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.11 (м, 1H, NH), 11.80 (с, 1H, NH), 9.48 (с, 1H, Ar), 8.29 (дд, $J_1=1.96$ Гц, $J_2=8.80$ Гц, 1H, Ar), 7.37 (д, $J=8.80$ Гц, 2H, Ar), 7.14 (д, $J=8.80$ Гц, 1H, Ar), 7.08 (д, $J=8.80$ Гц, 2H, Ar), 4.11 (к, $J=6.85$ Гц, 2H, ArOCH $_2$ CH $_3$), 1.37 (т, $J=6.85$ Гц, 3H, ArOCH $_2$ CH $_3$). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.16 Синтез (Z)-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (157)



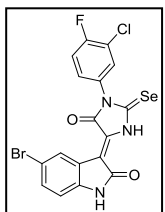
Из 0.08 г (0.20 ммоль) селеномочевины **83** и 0.04 г (0.20 ммоль) изатина получили 0.07 г (70%) красного порошка (Z)-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.07 (с, 1H, NH), 11.20 (с, 1H, NH), 8.53 (д, $J=7.89$ Гц, 1H, Ar), 7.80 (дд, $J_1=2.38$ Гц, $J_2=6.79$ Гц, 1H, Ar), 7.65 (т, $J=8.99$ Гц, 1H, Ar), 7.55 (м, 1H, Ar), 7.38 (т, $J=7.70$ Гц, 1H, Ar), 7.03 (т, $J=7.70$ Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, $J=7.76$ Гц, 1H, Ar). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.17 Синтез (Z)-5'-хлор-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (158)



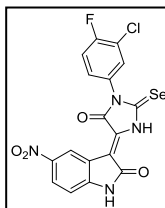
Из 0.3 г (0.9 ммоль) селеномочевины **83** и 0.16 г (0.9 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.25 г (61%) красного порошка (Z)-5'-хлор-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.14 (с, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH), 8.57 (д, $J=1.83$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (дд, $J_1=2.32$ Гц, $J_2=6.85$ Гц, 1H, Ar), 7.66 (т, $J=8.93$ Гц, 1H, Ar), 7.58-7.51 (м, 1H, Ar), 7.43 (дд, $J_1=2.08$ Гц, $J_2=8.31$ Гц, 1H, Ar), 6.96 (д, $J=8.31$ Гц, 1H, Ar). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$

4.13.18 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (159)



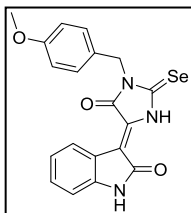
Из 0.08 г (0.20 ммоль) селеномочевины **83** и 0.05 г (0.20 ммоль) 5-бромизатина получили 0.09 г (73%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.13 (ус, 1H, NH), 11.31 (с, 1H, NH), 8.71 (д, $J=1.89$ Гц, 1H, Ar), 7.79 (дд, $J_1=2.38$ Гц, $J_2=6.79$ Гц, 1H, Ar), 7.66 (т, $J=8.99$ Гц, 1H, Ar), 7.57-7.52 (м, 2H, Ar), 6.91 (д, $J=8.38$ Гц, 1H, Ar). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.19 Синтез (Z)-5'-нитро-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (160)



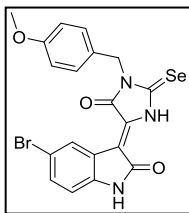
Из 0.07 г (0.20 ммоль) селеномочевины **83** и 0.04 г (0.20 ммоль) 5-нитроизатина получили 0.08 г (79%) красного порошка (Z)-5'-нитро-3-(1-(3-хлор-4-фторфенил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 12.29 (ус, 1H, NH), 11.84 (с, 1H, NH), 9.47 (д, $J=2.28$ Гц, 1H, Ar), 8.30 (дд, $J_1=2.44$ Гц, $J_2=8.76$ Гц, 1H, Ar), 7.80 (дд, $J_1=2.36$ Гц, $J_2=6.70$ Гц, 1H, Ar), 7.67 (т, $J=8.91$ Гц, 1H, Ar), 7.58-7.53 (м, 1H, Ar), 7.14 (д, $J=8.68$ Гц, 1H, Ar). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.20 Синтез (Z)-3-(1-(4-метоксибензил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (161)



Из 0.10 г (0.40 ммоль) селеногидантоина **89** и 0.05 г (0.40 ммоль) изатина получили 0.11 г (73%) красного порошка (Z)-3-(1-(4-метоксибензил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.85 (ус, 1H, NH), 11.14 (с, 1H, NH), 8.56 (д, $J=7.77$ Гц, 1H, Ar), 7.39-7.34 (м, 1H, Ar), 7.36 (д, $J=8.68$ Гц, 2H, Ar), 7.03 (т, $J=7.61$ Гц, 1H, Ar), 6.91 (д, $J=7.08$ Гц, 1H, Ar), 6.90 (д, $J=8.76$ Гц, 2H, Ar), 5.08 (с, 2H, CH_2), 3.72 (с, 3H, OCH_3). $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.13.21 Синтез (Z)-5'-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она (162)



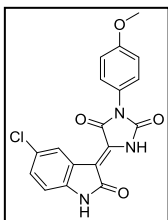
Из 0.10 г (0.40 ммоль) селеногидантоина **89** и 0.08 г (0.40 ммоль) 5-бромизатина получили 0.13 г (73%) красного порошка (Z)-5'-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-5-оксо-2-селеноксоимидазолидин-4-илиден)индолин-2-она. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.87 (с, 1H, NH), 11.25 (с, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, Ar), 7.51 (дд, $J_1=1.41$ Гц, $J_2=8.38$ Гц, 1H, Ar), 7.37 (д, $J=8.50$ Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, $J=8.68$ Гц, 2H, Ar), 6.87 (д, $J=8.50$ Гц, 1H, Ar), 5.08 (с, 2H, CH₂), 3.72 (с, 3H, OCH₃). $T_{\text{пл}}=282-284^\circ\text{C}$.

4.14 Общие методики получения 5-индолиденгидантоинов

(А) Производное 5-индолиден-2-тиогидантоина растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили метилиодид (1.1 экв.) и оставляют перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира и сушили на воздухе. После чего его поместили круглодонную колбу и добавили раствор этанол/НСIконц (1:1 v/v). Смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и высаживали водой. Полученный осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

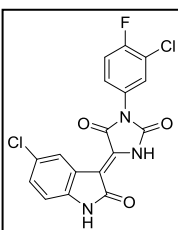
(Б) Гидантоин (1 экв.) растворяют в 2% растворе гидроксида калия в этиловом спирте и быстро добавили изатин (1 экв.), после чего оставляют перемешиваться 3 часа при комнатной температуре. Затем раствор подкисляют 1М соляной кислотой до pH 2 и отфильтровали выпавший осадок, который промыли небольшим количеством воды и диэтилового эфира.

4.14.1 Синтез (Z)-5-(5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(4-метоксифенил)имидазолидин-2,4-диона (165)



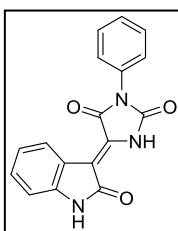
По методике (А) из 0.340 г (0.88 ммоль) соединения **163** получили 0.12 г с общим выходом 53% красного порошка (Z)-5-(5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(4-метоксифенил)имидазолидин-2,4-диона. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.08 (с, 1H, NH), 11.06 (с, 1H, NH), 8.59 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, Ar), 7.95 (с, 1H, Ar), 7.39 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.33 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=8.4$ Гц, 1H, Ar), 7.08 (д, $J=9.0$ Гц, 2H, Ar), 6.94 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, Ar), 3.82 (с, 3H, OCH₃).

4.14.2 Синтез (Z)-5-(5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(3-хлор-4-фторфенил)имидазолидин-2,4-диона (166)



По методике (А) из 0.31 г (0.76 ммоль) соединения **164** получили 0.12 г с общим выходом 57% красного порошка (Z)-5-(5-хлор-2-оксоиндолин-3-илиден)-3-(3-хлор-4-фторфенил)имидазолидин-2,4-диона. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.22 (с, 1H, NH), 11.10 (с, 1H, NH), 8.54 (м, 1H, Ar), 7.77 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=6.7$ Гц, 1H, Ar), 7.64 (м, 1H, Ar), 7.54 (м, 1H, Ar), 7.36 (м, 1H, Ar), 6.95 (т, $J=9.0$ Гц, 1H).

4.14.3 Синтез (Z)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-фенилимидазолидин-2,4-диона (167)



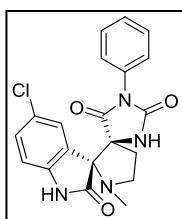
По методике (Б) из 0.30 г (1.70 ммоль) соединения **101** и 0.25 г (1.70 ммоль) изатина получили 0.22 г (42%) красного порошка (Z)-5-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3-фенилимидазолидин-2,4-диона. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.00 (с, 1H, NH), 10.95 (с, 1H, NH), 8.54 (м, 1H, Ar), 7.60-7.51 (м, 2H, Ar), 7.51-7.42 (м, 3H, Ar), 7.28 (м, 1H, Ar), 7.02 (м, 1H, Ar), 6.93 (м, 1H, Ar).

4.15 Общая методика синтеза диспиропроизводных гидантоинов Типа I.

В круглодонную колбу поместили гидантоин (1 экв.) и аминокислоту (2 экв.), добавили метанол, далее доводили смесь до кипения и затем несколькими небольшими порциями добавили изатин (2 экв.), после чего содержимое колбы кипятили в течение 5-8 часов (окончание реакции определяют по ТСХ). При необходимости в кипящий раствор добавили еще один эквивалент изатина и аминокислоты. Затем реакционную смесь охлаждали, а выпавший осадок отфильтровали и промыли небольшим количеством холодного метанола. В случае, если осадок не выпадает, выделение продукта осуществляют посредством колоночной хроматографии с элюентом метанол – хлороформ (1:50).

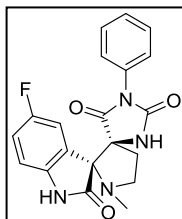
Соединения **168**, **169**, **176**, **177** описаны в [280].

4.15.1 Синтез (2'R*,4S*)-5''-хлор-1'-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (170)



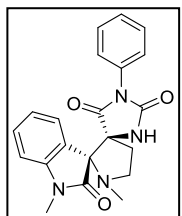
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.096 г (0.53 ммоль) 5-хлоризатина и 0.047 г (0.53 ммоль) саркозина получили 0.04 г (38%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-хлор-1'-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.71 (ус, 1H, NH-изатин), 8.79 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.44 (м, 1H, Ar), 7.42 (м, 1H, Ar), 7.37 (д, J=2.2 Гц, 1H, Ar), 7.35 (д, J=2.2 Гц, 1H, Ar), 7.08 (д, J=2.2 Гц, 1H, Ar), 7.00 (м, 1H, Ar), 6.98 (м, 1H, Ar), 6.87 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.31-3.27 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 2.63-2.54 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 2.07 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇ClN₄O₃ M+H): 397.1062, масса найденная (M+H): 397.1068. T_{пл}=155-157 °C.

4.15.2 Синтез (2'R*,4S*)-5''-фтор-1'-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (171)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.087 г (0.53 ммоль) 5-фторизатина и 0.047 г (0.53 ммоль) саркозина получили 0.045 г (45%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-фтор-1'-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.60 (ус, 1H, NH), 8.77 (ус, 1H, NH), 7.43 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 7.37 (м, 1H, Ar), 7.15 (м, 1H, Ar), 6.97 (д, J=8.0 Гц, 2H, Ar), 6.87-6.84 (м, 2H, Ar), 3.29 (д, J=6.9 Гц, 2H, CH₂-пирролидин), 2.63-2.53 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 2.06 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇FN₄O₃ M+H): 381.1357, масса найденная (M+H): 381.1346. T_{пл}=135-136 °C.

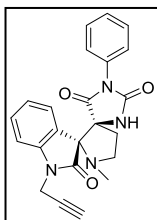
4.15.3 Синтез (2'R*,4S*)-1',1''-диметил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (172)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.086 г (0.53 ммоль) 1-метилизатина и 0.047 г (0.53 ммоль) саркозина получили 0.052 г (52%) белого кристаллического осадка (2'R*,4S*)-1',1''-диметил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.68 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.43-7.38 (м, 3H, Ar), 7.35 (м, 1H, Ar), 7.18 (д, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 7.07 (т, J=7.6 Гц, 2H, Ar), 6.98 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 3.31 (д, J=7.8 Гц, 2H, CH₂-пирролидин), 3.15 (с, 3H, NCH₃-изатин), 2.61 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.48 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.00 (с, 3H, NCH₃-пирролидин). **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (MeOH-d₄, δ, м.д.): 7.45-7.35 (м, 4H, Ar), 7.30 (д, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 7.10 (т, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 7.05-6.99 (м, 3H, Ar), 3.53-3.40 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 3.22 (с, 3H, NCH₃-изатин), 2.75 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.58 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.10 (с, 3H, NCH₃-пирролидин). **Спектр ЯМР ¹³C** (δ, м.д.,

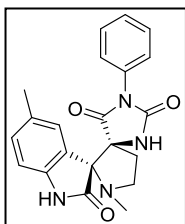
CDCl₃): 25.76 (CH₂-пирролидин), 32.24 (CH₂-пирролидин), 35.85 (NCH₃), 51.53 (NCH₃), 71.57, 77.79 (C², C³), 108.91 (CAr), 123.60 (CAr), 124.46 (CAr), 127.05 (CAr), 127.24 (CAr), 128.68 (CAr), 129.27 (CAr), 130.66 (CAr), 132.78 (CAr), 145.83 (CAr), 155.61 (C=O), 173.29 (C=O), 176.40 (C=O) **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀N₄O₃ M+H): 377.1608, масса найденная (M+H): 377.1618. T_{пл}=218-220 °C

4.15.4 Синтез (2'R*,4S*)-1'-метил-1''-пропаргил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (173)



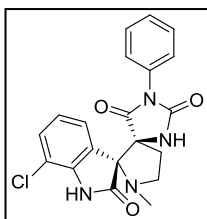
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.098 г (0.53 ммоль) 1-пропаргиллизатина и 0.047 г (0.53 ммоль) саркозина получили 0.038 г (36%) белого кристаллического осадка (2'R*,4S*)-1'-метил-1''-пропаргил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.67 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.41 (т, J=7.5 Гц, 3H, Ar), 7.36 (д, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 7.22 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.13 (т, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 6.98 (д, J=7.8 Гц, 2H, Ar), 4.56-4.54 (м, 2H, CH₂-пропаргил), 3.30-3.27 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 3.25 (м, 1H, CH), 2.68-2.52 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 2.00 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₃H₂₀N₄O₃ M+H): 401.1608, масса найденная (M+H): 401.1625. T_{пл}=190-192 °C.

4.15.5 Синтез (2'R*,4S*)-1',5''-диметил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (174)



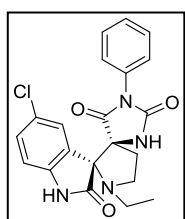
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.086 г (0.53 ммоль) 5-метилизатина и 0.047 г (0.53 ммоль) саркозина получили 0.035 г (35%) белого осадка (2'R*,4S*)-1',5''-диметил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.44 (ус, 1H, NH-изатин), 8.69 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.43 (т, J=7.4 Гц, 2H, Ar), 7.37 (м, 1H, Ar), 7.09 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.97-6.94 (м, 3H, Ar), 6.73 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 3.31-3.26 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 2.64-2.52 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 2.20 (с, 3H, CH₃), 2.04 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀N₄O₃ M+H): 377.1608, масса найденная (M+H): 377.1604. T_{пл}=162-164 °C.

4.15.6 Синтез (2'R*,4S*)-7''-хлор-1'-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (175)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.096 г (0.53 ммоль) 7-хлоризатина и 0.047 г (0.53 ммоль) саркозина получили 0.05 г (48%) белого кристаллического осадка (2'R*,4S*)-7''-хлор-1'-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.03 (ус, 1H, NH-изатин), 8.80 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.42-7.35 (м, 4H, Ar), 7.10 (д, J=6.7 Гц, 1H, Ar), 7.04 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 7.00 (м, 1H, Ar), 6.99 (м, 1H, Ar), 3.31-3.28 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 2.59 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.48 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.05 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇ClN₄O₃ M+H): 397.1062, масса найденная (M+H): 397.1049. T_{пл}=153-155 °C.

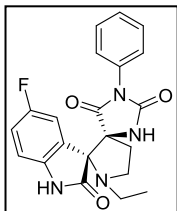
4.15.7 Синтез (2'R*,4S*)-5''-хлор-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (178)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.096 г (0.53 ммоль) 5-хлоризатина и 0.055 г (0.53 ммоль) N-этилглицина после хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.011 г (10%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-хлор-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (ус, 1H, NH-

изатин), 8.79 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.46-7.41 (м, 1H, Ar), 7.39-7.34 (м, 2H, Ar), 7.10 (д, J=2.1 Гц, 1H, Ar), 6.99 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 3.41 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.19 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.61 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.46-2.31 (м, 2H, NCH₂CH₃), 2.21 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 0.91 (т, J=7.2 Гц, 3H, NCH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₁₉ClN₄O₃ M+H): 411.1218, масса найденная (M+H): 411.1207. T_{пл}=155-157 °C.

4.15.8 Синтез (2'R*,4S*)-5''-фтор-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (179)

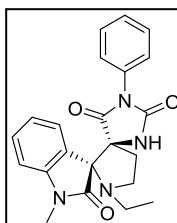


Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.087 г (0.53 ммоль) 5-фторизатина и 0.055 г (0.53 ммоль) N-этилглицина после хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.018 г (17%) белого осадка

(2'R*,4S*)-5''-фтор-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.58 (ус, 1H, NH-

изатин), 8.77 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.43 (т, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 7.36 (т, J=7.1 Гц, 1H, Ar), 7.14 (тд, J₁=9.0 Гц, J₂=2.0 Гц, 1H, Ar), 6.98 (д, J=7.7 Гц, 2H, Ar), 6.90-6.81 (м, 2H, Ar), 3.40 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.21 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.62 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.47-2.32 (м, 2H, NCH₂CH₃), 2.20 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 0.91 (т, J=7.1 Гц, 3H, NCH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₁₉FN₄O₃ M+H): 395.1514, масса найденная (M+H): 395.1503. T_{пл}=153-154 °C.

4.15.9 Синтез (2'R*,4S*)-1''-метил-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (180)

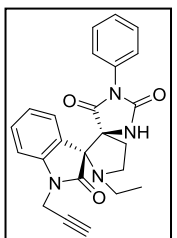


Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.086 г (0.53 ммоль) 1-метилизатина и 0.055 г (0.53 ммоль) N-этилглицина получили 0.023 г (22%) белого кристаллического осадка (2'R*,4S*)-1''-метил-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-

4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.77 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.44-7.38 (м, 3H, Ar), 7.36 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.21 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.08 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.05 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 6.99 (д, J=7.8 Гц, 2H, Ar), 3.41 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.22 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.14 (с, 3H, NCH₃), 2.64 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.45-2.23 (м, 2H, NCH₂CH₃), 2.14 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 0.88 (т, J=6.9 Гц, 3H, NCH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса

рассчитанная (C₂₂H₂₂N₄O₃ M+H): 391.1765, масса найденная (M+H): 391.1752. T_{пл}=124-125 °C.

4.15.10 Синтез (2'R*,4S*)-1''-пропаргил-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (181)

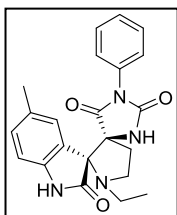


Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.098 г (0.53 ммоль) 1-пропаргилизатина и 0.055 г (0.53 ммоль) N-этилглицина после флэш-хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.024 г (22%) белого осадка (2'R*,4S*)-1''-пропаргил-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-

2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.67 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.45-7.38 (м, 3H, Ar), 7.36 (д, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 7.25 (д, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 7.14-7.09 (м, 2H, Ar), 6.99 (д, J=7.6 Гц, 2H, Ar), 4.60-4.48 (м, 2H, NCH₂), 3.42 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.23 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.25 (м, 1H, CH), 2.63 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.45 (м, 1H, NCH₂CH₃), 2.30 (м, 1H, NCH₂CH₃), 2.16 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 0.87 (т, J=7.1 Гц, 3H, NCH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса

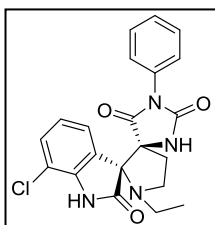
рассчитанная (C₂₄H₂₂N₄O₃ M+H): 415.1765, масса найденная (M+H): 415.1756. T_{пл}=114-115 °C.

4.15.11 Синтез (2'R*,4S*)-5''-метил-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (182)



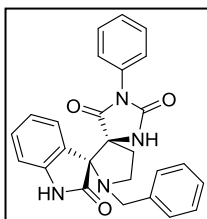
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метил-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.086 г (0.53 ммоль) 5-метилизатина и 0.055 г (0.53 ммоль) N-этилглицина после хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.019 г (18%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-метил-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.39 (ус, 1H, NH-изатин), 8.65 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.46-7.40 (м, 2H, Ar), 7.36 (м, 1H, Ar), 7.08 (д, J=8.07 Гц, 1H, Ar), 6.99-6.94 (м, 3H, Ar), 6.72 (д, J=7.82 Гц, 1H, Ar), 3.40 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.22 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.64 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.44-2.31 (м, 2H, NCH₂CH₃), 2.19 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.20 (с, 3H, CH₃), 0.91 (т, J=6.97 Гц, 3H, NCH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₂N₄O₃ M+H): 391.1765, масса найденная (M+H): 391.1753. T_{пл}=138-140 °C.

4.15.12 Синтез (2'R*,4S*)-7''-хлор-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (183)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метил-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.096 г (0.53 ммоль) 7-хлоризатина и 0.055 г (0.53 ммоль) N-этилглицина после флэш-хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.025 г (23%) белого осадка (2'R*,4S*)-7''-хлор-1'-этил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.02 (ус, 1H, NH-изатин), 8.80 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.41 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 7.38-7.34 (м, 2H, Ar), 7.13 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.04 (д, J=8.0 Гц, 1H, Ar), 7.00 (д, J=7.6 Гц, 2H, Ar), 3.43 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.21 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.63 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.45 (м, 1H, NCH₂CH₃), 2.35 (м, 1H, NCH₂CH₃), 2.19 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 0.90 (т, J=7.1 Гц, 3H, NCH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₁H₁₉ClN₄O₃ M+H): 411.1218, масса найденная (M+H): 411.1206. T_{пл}=226-227 °C.

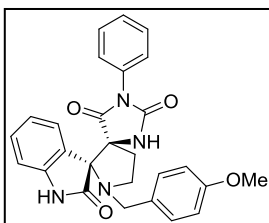
4.15.13 Синтез (2'R*,4S*)-1'-бензил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (184)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метил-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.078 г (0.53 ммоль) изатина и 0.088 г (0.53 ммоль) N-бензилглицина после хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.018 г (16%) белого осадка (2'R*,4S*)-1'-бензил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.61 (ус, 1H, NH-изатин), 8.62 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.46-7.35 (м, 3H, Ar), 7.35-7.26 (м, 6H, Ar), 7.20 (т, J=7.09 Гц, 1H, Ar), 7.04 (д, J=7.34 Гц, 2H, Ar), 6.99 (м, 1H, Ar), 6.86 (д, J=7.64 Гц, 1H, Ar), 3.46-3.37 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 3.22-3.13 (м, 2H, NCH₂), 2.70 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.42 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₆H₂₂N₄O₃ M+H): 439.1765, масса найденная (M+H): 439.1759. T_{пл}=245-246 °C.

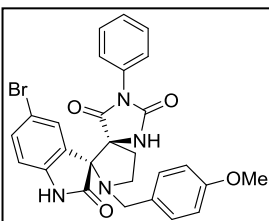
4.15.14 Синтез (2'R*,4S*)-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (185)

Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метил-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.078 г (0.53 ммоль) изатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина после хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.016 г (13%) белого осадка (2'R*,4S*)-1'-(4-метоксибензил)-1-



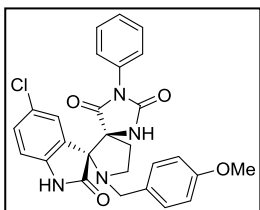
фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона.
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.56 (ус, 1H, NH-изатин), 8.76 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.46-7.33 (м, 3H, Ar), 7.32-7.25 (м, 2H, Ar), 7.22 (д, $J=8.07$ Гц, 2H, Ar), 7.06-6.96 (м, 3H, Ar), 6.88-6.81 (м, 3H, Ar), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.36 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.18 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.16-3.11 (м, 2H, NCH₂), 2.69 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.39 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₄N₄O₄ M+H): 469.1870, масса найденная (M+H): 469.1874. $T_{\text{пл}} > 260$ °C.

4.15.15 Синтез (2'R*,4S*)-5''-бром-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (186)



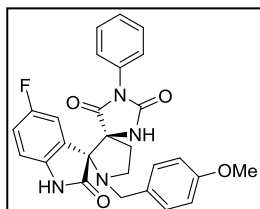
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.12 г (0.53 ммоль) 5-бромизатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина получили 0.025 г (17%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-бром-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона.
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.77 (ус, 1H, NH-изатин), 8.88 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.50-7.43 (м, 3H, Ar), 7.40 (д, $J=7.0$ Гц, 1H, Ar), 7.30 (м, 1H, Ar), 7.19 (д, $J=8.5$ Гц, 2H, Ar), 7.05 (д, $J=7.4$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (т, $J=9.1$ Гц, 3H, Ar), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.41 (д, $J=13.5$ Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.33 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.20-3.15 (м, 2H, NCH₂), 2.67 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.42 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₃BrN₄O₄ M+H): 547.0975, масса найденная (M+H): 547.0978. $T_{\text{пл}} > 260$ °C.

4.15.16 Синтез (2'R*,4S*)-5''-хлор-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (187)



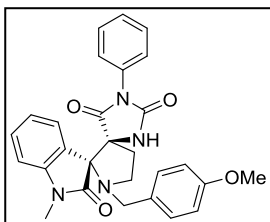
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.096 г (0.53 ммоль) 5-хлоризатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина получили 0.031 г (23%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-хлор-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона.
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.76 (ус, 1H, NH-изатин), 8.88 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.48-7.42 (м, 2H, Ar), 7.41-7.33 (м, 2H, Ar), 7.22-7.16 (м, 3H, Ar), 7.03 (д, $J=7.76$ Гц, 2H, Ar), 6.89-6.82 (м, 3H, Ar), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.41 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.33 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.19-3.12 (м, 2H, NCH₂), 2.66 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.43 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₃ClN₄O₄ M+H): 503.1481, масса найденная (M+H): 503.1478. $T_{\text{пл}} > 260$ °C.

4.15.17 Синтез (2'R*,4S*)-5''-фтор-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (188)



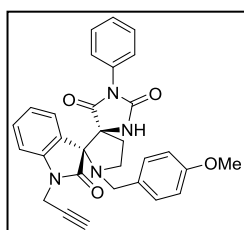
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.087 г (0.53 ммоль) 5-фторизатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина получили 0.034 г (26%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-фтор-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона.
Спектр ЯМР ^1H , 400 МГц (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.65 (ус, 1H, NH-изатин), 8.86 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.48-7.42 (м, 2H, Ar), 7.38 (м, 1H, Ar), 7.23-7.11 (м, 3H, Ar), 7.05-6.95 (м, 3H, Ar), 6.89-6.82 (м, 3H, Ar), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.39 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.31 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.19-3.12 (м, 2H, NCH₂), 2.67 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.42 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₃FN₄O₄ M+H): 487.1776, масса найденная (M+H): 487.1771. $T_{\text{пл}} > 260$ °C.

4.15.18 Синтез (2'R*,4S*)-1''-метил-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (189)



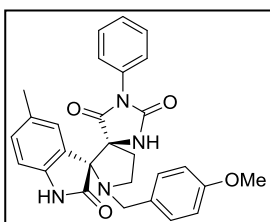
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.086 г (0.53 ммоль) 1-метилизатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина получили 0.038 г (30%) белого кристаллического осадка (2'R*,4S*)-1''-метил-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.75 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.45-7.32 (м, 5H, Ar), 7.19 (д, J=8.53 Гц, 2H, Ar), 7.11-7.01 (м, 4H, Ar), 6.83 (д, J=8.60 Гц, 2H, Ar), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.33 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.28 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.20-3.15 (м, 2H, NCH₂), 3.17 (с, 3H, NCH₃), 2.69 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.42 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₈H₂₆N₄O₄ M+H): 483.2027, масса найденная (M+H): 483.2032. T_{пл}=212-214 °C.

4.15.19 Синтез (2'R*,4S*)-1''-пропаргил-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (190)



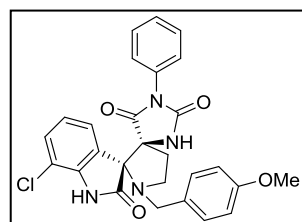
Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.098 г (0.53 ммоль) 1-пропаргилизатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина получили 0.038 г (28%) белого осадка (2'R*,4S*)-1''-пропаргил-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 8.75 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.43 (т, J=7.4 Гц, 3H, Ar), 7.37 (д, J=7.2 Гц, 2H, Ar), 7.20-7.10 (м, 4H, Ar), 7.03 (д, J=7.8 Гц, 2H, Ar), 4.60-4.55 (м, 2H, NCH₂), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.33 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.32-3.28 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 3.25 (м, 1H, CH), 3.20-3.14 (м, 2H, NCH₂-пропаргил), 2.68 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.43 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₃₀H₂₆N₄O₄ M+H): 507.2027, масса найденная (M+H): 507.2026. T_{пл}=152-154 °C.

4.15.20 Синтез (2'R*,4S*)-5''-метил-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (191)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.086 г (0.53 ммоль) 5-метилизатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина получили 0.020 г (16%) белого осадка (2'R*,4S*)-5''-метил-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ¹H**, 400 МГц (DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.50 (ус, 1H, NH-изатин), 8.78 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.45 (т, J=7.4 Гц, 2H, Ar), 7.37 (м, 1H, Ar), 7.21 (д, J=8.0 Гц, 2H, Ar), 7.12-7.06 (м, 2H, Ar), 7.01 (д, J=7.6 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, J=7.7 Гц, 2H, Ar), 6.75 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.36 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.31 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.14 (м, 2H, NCH₂), 2.67 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.37 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.20 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₈H₂₆N₄O₄ M+H): 483.2027, масса найденная (M+H): 483.2023. T_{пл}>260 °C.

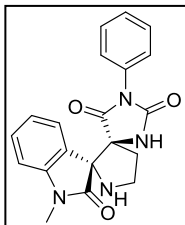
4.15.21 Синтез (2'R*,4S*)-7''-хлор-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (192)



Из 0.05 г (0.26 ммоль) 5-метилен-3-фенилимидазолидин-2,4-диона **4**, 0.096 г (0.53 ммоль) 7-хлоризатина и 0.104 г (0.53 ммоль) 4-метоксибензилглицина после хроматографирования на силикагеле с элюентом метанол – хлороформ (1:50) получили 0.013 г (10%) белого кристаллического осадка (2'R*,4S*)-7''-хлор-1'-(4-метоксибензил)-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-

2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ^1H** , 400 МГц (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.09 (ус, 1H, NH-изатин), 8.90 (ус, 1H, NH-гидантоин), 7.44-7.34 (м, 4H, Ar), 7.28-7.17 (м, 3H, Ar), 7.07-7.00 (м, 3H, Ar), 6.87-6.79 (м, 2H, Ar), 3.70 (с, 3H, OCH₃), 3.48 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.28 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.19-3.12 (м, 2H, NCH₂), 2.67 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.42 (м, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₇H₂₃ClN₄O₄ M+H): 503.1481, масса найденная (M+H): 503.1479. $T_{\text{пл}}=234-235^\circ\text{C}$.

4.16 Синтез Синтез (2'R*,4S*)-1''-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (193)



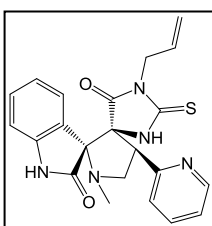
К раствору соединения **189** (0.09 г, 0.187 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавили 1.4 мл трифторуксусной кислоты и 77 мкл трифторметансульфокислоты и оставляют перемешиваться при комнатной температуре. Через 8 часов добавили еще 77 мкл трифторметансульфокислоты и оставляют перемешиваться 48 часов. После этого реакционную смесь выливают в воду, экстрагировали 20мл x3 дихлорметаном, затем добавили 0.5 мл триэтиламина, снова экстрагировали 1 раз дихлорметаном, водную фракцию упаривают и получают продукт. Выход составил 0.017 г (25%) белого вещества. **Спектр ЯМР ^1H** , 400 МГц (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.48 (с, 1H, NH), 9.29 (с, 1H, NH), 7.58 (т, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.51-7.44 (м, 2H, Ar), 7.42 (д, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 7.38 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.26 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 7.21 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.08 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 3.90 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.76 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.25 (с, 3H, NCH₃), 2.98-2.81 (м, 2H, CH₂-пирролидин).

4.15. Общая методика получения диспирособъединений Типа II, содержащих тиогидантоиновый фрагмент

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 5-арилметил-2-тиогидантоин (1 экв) и N-замещенную аминокислоту (2 экв), после чего добавили 96% этанол и доводили смесь до кипения. Далее к кипящей смеси добавили производное изатина (2 экв) и кипятили 5-8 часов до полной конверсии исходного 5-арилметил-2-тиогидантоина (контроль по ТСХ). Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством холодного этанола и сушили на воздухе.

Соединения **215**, **216**, **217**, **219**, **220**, **221** описаны в [64], соединения **222**, **223**, **224**, **237**, **238** описаны в [266].

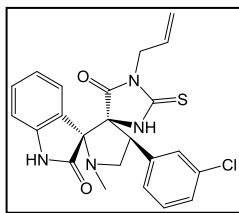
4.15.1 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-аллил-4'-(пиридин-2-ил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (194)



Из 0.25 г (1.08 ммоль) соединения **29**, 0.19 г (2.16 ммоль) саркозина и 0.32 г (2.16 ммоль) изатина получили 0.26 г (57%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-аллил-4'-(пиридин-2-ил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): δ 8.78 (с, 1H, NHCO), 8.70 (с, 1H, NHCS), 8.61 (д, J=4.5 Гц, 1H, H _{α} -Py), 7.77 (тд, J₁=1.5 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, H _{β} -Py), 7.49 (д, J=7.7, 2H, H _{β} -Py), 7.25-7.19 (м, 2H, Ar), 7.03 (тд, J₁=0.7 Гц, J₂=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.73 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 5.42 (м, 1H, CH=CH₂), 4.85 (д, J=10.4 Гц, 1H, CH=CH₂), 4.60-4.49 (м, 2H, CH-пирролидин+CH=CH₂), 4.35 (дд, J₁=8.8 Гц, J₂=10.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 4.24 (д, J=5.0 Гц, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.58 (т, J=8.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.25 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₂H₂₁N₅O₂S [M+H]⁺, 420.1489, масса найденная 420.1479. $T_{\text{пл}}=185-186^\circ\text{C}$.

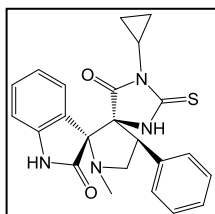
4.15.2 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-аллил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на (195)

Из 0.31 г (1.10 ммоль) соединения **30**, 0.20 г (2.20 ммоль) саркозина и 0.33 г (2.20 ммоль) изатина получили



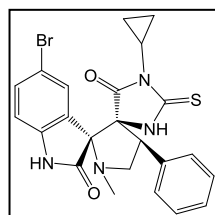
0.31 г (62%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-аллил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.56 (с, 1H, NHCO), 10.07 (с, 1H, NHCS), 7.43 (с, 1H, Ar), 7.37 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.34-7.28 (м, 3H, Ar), 7.24 (тд, J₁=0.8 Гц, J₂=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.98 (тд, J₁=0.5 Гц, J₂=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.79 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 5.35 (м, 1H, CH=CH₂), 4.78 (дд, J₁=1.0 Гц, J₂=10.6 Гц, 1H, CH=CH₂), 4.34 (дд, J₁=1.2 Гц, J₂=17.0 Гц, 1H, CH=CH₂), 4.25 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-Ar), 4.03-3.99 (м, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.89 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.42 (т, J=8.7 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.10 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₃H₂₁ClN₄O₂S [M+H]⁺, 453.1147, масса найденная 453.1146. T_{пл}=179-180°C.

4.15.3 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на (196)



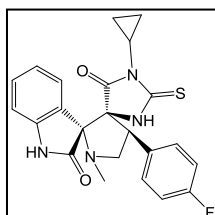
Из 0.09 г (0.35 ммоль) соединения **31**, 0.06 г (0.70 ммоль) саркозина и 0.10 г (0.70 ммоль) изатина получили 0.07 г (48%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.55 (с, 1H, NHCO), 9.46 (с, 1H, NHCS), 7.35-7.23 (м, 7H, Ar), 7.00 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.77 (т, J=7.6 Гц, 1H), 4.19 (дд, J₁= 8.6 Гц, J₂=9.9 Гц, 1H, CH-Ar), 3.92 (т, J=9.8 Гц, 1H, CH₂NCH), 3.40 (т, J=8.5 Гц, 1H, CH₂NCH), 2.40 (м, 1H, CHN), 2.10 (с, 3H, NCH₃), 0.72-0.66 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.30 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.05 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₃H₂₂N₄O₂S [M+H]⁺, 419.1536, масса найденная 419.1527. T_{пл}=210-211°C.

4.15.4 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на (197)



Из 0.11 г (0.45 ммоль) соединения **31**, 0.08 г (0.90 ммоль) саркозина и 0.20 г (0.90 ммоль) изатина получили 0.15 г (85%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.70 (с, 1H, NHCO), 9.73 (с, 1H, NHCS), 7.45 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.2 Гц, 1H, Ar), 7.39 (д, J=1.9 Гц, 1H, Ar), 7.35-7.24 (м, 5H, Ar), 6.75 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 4.17 (дд, J₁=8.5 Гц, J₂=9.8 Гц, 1H, CH-Ar), 3.90 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂NCH), 3.42 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂NCH), 2.44 (м, 1H, CHN), 2.13 (с, 3H, NCH₃), 0.81-0.67 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.35 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.06 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₃H₂₁BrN₄O₂S [M+H]⁺, 499.0622, масса найденная 499.0617. T_{пл}=223-224°C

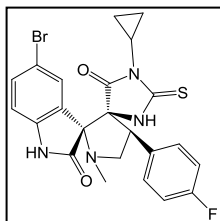
4.15.5 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на (198)



Из 0.12 г (0.46 ммоль) соединения **32**, 0.08 г (0.92 ммоль) саркозина и 0.14 г (0.92 ммоль) изатина получили 0.15 г (73%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-дио́на. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.54 (с, 1H, NHCO), 9.63 (с, 1H, NHCS), 7.39 (дд, J₁=5.9 Гц, J₂=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.30-7.22 (м, 2H, Ar), 7.14 (т, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.00 (т, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 6.77 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 4.20 (т, J=9.0 Гц, 1H, CH-Ar),

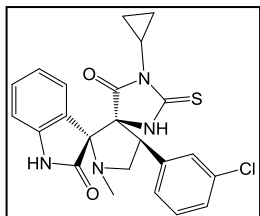
3.87 (т, J=9.4 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 3.40 (т, J=8.6 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 2.41 (м, 1H, CHN), 2.09 (с, 3H, NCH₃), 0.76-0.64 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.34 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.04 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₁FN₄O₂S [M+K]⁺, 475.1001, масса найденная 475.1000. T_{пл}=242-243°C.

4.15.6 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (199)



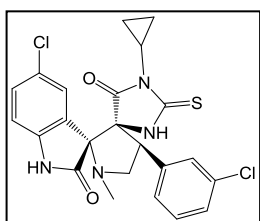
Из 0.12 г (0.46 ммоль) соединения **32**, 0.19 г (0.92 ммоль) саркозина и 0.21 г (0.92 ммоль) изатина получили 0.26 г (55%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (с, 1H, NHCO), 9.86 (с, 1H, NHCS), 7.45 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.2 Гц, 1H, Ar), 7.42-7.35 (м, 3H, Ar), 7.13 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 6.75 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 4.18 (т, J=9.2 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 3.85 (т, J=9.4 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 3.42 (т, J=8.6 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 2.45 (м, 1H, CHN), 2.12 (с, 3H, NCH₃), 0.82-0.68 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.39 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.05 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₀BrFN₄O₂S [M+K]⁺, 555.0086, масса найденная 555.0087. T_{пл}=243-244°C.

4.15.7 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (200)



Из 0.07 г (0.25 ммоль) соединения **33**, 0.04 г (0.50 ммоль) саркозина и 0.07 г (0.50 ммоль) изатина получили 0.08 г (71%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.53 (с, 1H, NHCO), 9.76 (с, 1H, NHCS), 7.42 (с, 1H, Ar), 7.33 (д, J₁=4.8 Гц, 2H, Ar), 7.29-7.23 (м, 3H, Ar), 7.00 (т, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.77 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 4.19 (т, J=9.1 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 3.89 (т, J=9.5 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 3.40 (т, J=8.4 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 2.42 (м, 1H, CHN), 2.10 (с, 3H, NCH₃), 0.76-0.65 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.35 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.04 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₁ClN₄O₂S [M+H]⁺, 453.1147, масса найденная 453.1141. T_{пл}=235-236°C.

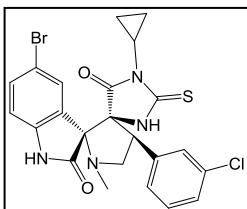
4.15.8 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-циклопропил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (201)



Из 0.07 г (0.25 ммоль) соединения **33**, 0.04 г (0.50 ммоль) саркозина и 0.09 г (0.50 ммоль) изатина получили 0.09 г (74%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-циклопропил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.67 (с, 1H, NHCO), 10.02 (с, 1H, NHCS), 7.43 (с, 1H, Ar), 7.36-7.30 (м, 3H, Ar), 7.30-7.25 (м, 2H, Ar), 6.80 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 4.19 (т, J=9.1 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}}$ -Ar), 3.87 (т, J=9.5 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 3.43 (т, J=8.6 Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 2.46 (м, 1H, CHN), 2.12 (с, 3H, NCH₃), 0.82-0.69 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.36 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.08 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₀Cl₂N₄O₂S [M+H]⁺, 487.0757, масса найденная 487.0755. T_{пл}=236-237°C.

4.15.9 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (202)

Из 0.07 г (0.25 ммоль) соединения **33**, 0.04 г (0.50 ммоль) саркозина и 0.11 г (0.50 ммоль) изатина получили 0.09 г (69%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.68 (с, 1H, NHCO), 9.99 (с, 1H, NHCS), 7.45 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.43 (с,



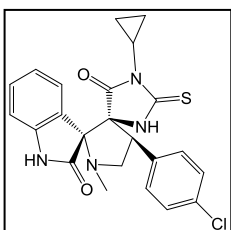
1H, Ar), 7.37 (д, J=1.8 Гц, 1H, Ar), 7.35-7.31 (м, 2H, Ar), 7.27 (м, 1H, Ar), 6.75 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 4.18 (дд, J=8.69 J=9.8 Гц, 1H, CH-Ar), 3.87 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.43 (т, J=8.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.47 (м, 1H, CHN), 2.12 (с, 3H, NCH₃), 0.83-0.69 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.40 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.05 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₀BrClN₄O₂S [M+K]⁺, 570.9790, масса найденная 570.9778.

T_{пл}=237-238°C.

4.15.10 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-

тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (203)

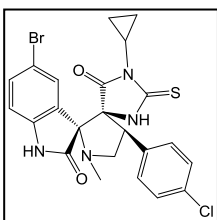


Из 0.07 г (0.25 ммоль) соединения **34**, 0.04 г (0.50 ммоль) саркозина и 0.07 г (0.50 ммоль) изатина получили 0.08 г (69%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклопропил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.55 (с, 1H, NHCO), 9.67 (с, 1H, NHCS), 7.38-7.35 (м, 4H, Ar), 7.28-7.23 (м, 2H, Ar), 7.00 (тд, J₁=0.8 Гц, J₂=7.4 Гц, 1H, Ar), 6.77 (м, 1H, Ar), 4.19 (дд, J₁=8.4 Гц, J₂=10.0 Гц, 1H, CH-Ar), 3.89 (м, J=9.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.40 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.41 (м, 1H, CHNCH₃), 2.09 (с, 3H, NCH₃), 0.76-0.64 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.35 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.01 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₁ClN₄O₂S [M+H]⁺, 453.1147, масса найденная 453.1142. T_{пл}=252-353°C.

4.15.11 Синтез

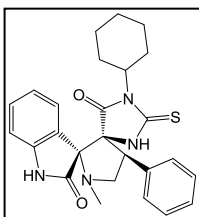
(2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-

тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (204)



Из 0.07 г (0.25 ммоль) соединения **34**, 0.04 г (0.50 ммоль) саркозина и 0.11 г (0.50 ммоль) изатина получили 0.10 г (77%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклопропил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.70 (с, 1H, NHCO), 9.91 (с, 1H, NHCS), 7.45 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.41-7.29 (м, 5H), 6.75 (д, J=8.2 Гц, 1H), 4.17 (т, J=8.3 Гц, 1H, CH-Ar), 3.86 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.42 (т, J=8.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.46 (м, 1H, CHNCH₃), 2.12 (с, 3H, NCH₃), 0.85-0.65 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.40 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.03 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₀BrClN₄O₂S [M+Na]⁺, 555.0050, масса найденная 555.0045. T_{пл}=239-240°C.

4.15.12 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклогексил-4'-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (205)

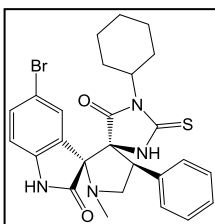


Из 0.12 г (0.42 ммоль) соединения **35**, 0.07 г (0.84 ммоль) саркозина и 0.12 г (0.84 ммоль) изатина получили 0.12 г (61%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-циклогексил-4'-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.56 (с, 1H, NHCO), 9.63 (с, 1H, NHCS), 7.36 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 7.34-7.21 (м, 6H, Ar), 7.00 (т, J₁=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.77 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 4.19 (м, 1H, CH-Ar), 4.06 (м, 1H, CHN), 3.46 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.39 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.11 (с, 3H, NCH₃), 1.87 (м, 1H, циклогексил), 1.75 (м, 1H, циклогексил), 1.71-1.57 (м, 2H, циклогексил), 1.51 (м, 1H, циклогексил), 1.16 (м, 1H, циклогексил), 1.11-0.96 (м, 3H, циклогексил), 0.87 (м, 1H, циклогексил). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₈N₄O₂S [M+Na]⁺, 483.1825, масса найденная 483.1820. T_{пл}=219-220°C.

4.15.13 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклогексил-4'-фенил-1'-метил-2-

тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона(206)

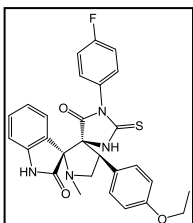


Из 0.12 г (0.42 ммоль) соединения **35**, 0.07 г (0.84 ммоль) саркозина и 0.19 г (0.84 ммоль) изатина получили 0.26 г (64%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-циклогексил-4'-фенил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.71 (с, 1H, NHCO), 9.91 (с, 1H, NHCS), 7.49-7.42 (м, 2H, Ar), 7.34-7.21 (м, 5H, Ar), 6.75 (д, J=8.1 Гц, 1H, Ar), 4.17 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-Ar), 4.10 (м, 1H, CHN), 3.93 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.42 (т, J=8.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.13 (с, 3H, NCH₃), 1.89 (м, 1H, циклогексил), 1.80 (м, 1H, циклогексил), 1.72-1.59 (м, 2H, циклогексил), 1.54 (м, 1H, циклогексил), 1.20 (м, 1H, циклогексил), 1.15-0.98 (м, 3H, циклогексил), 0.88 (м, 1H, циклогексил). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₆H₂₇BrN₄O₂S [M+H]⁺, 541.1091, масса найденная 541.1081. T_{пл}=253-254°C.

4.15.14 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-фторфенил)-4'-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (207)

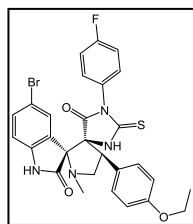


Из 0.20 г (0.58 ммоль) соединения **36**, 0.10 г (1.16 ммоль) саркозина и 0.17 г (1.16 ммоль) изатина получили 0.15 г (51%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-фторфенил)-4'-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.64 (с, 1H, NHCO), 10.08 (с, 1H, NHCS), 7.38-7.32 (м, 3H, Ar), 7.29 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.22 (т, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 7.01 (т, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.89 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, J=7.6 Гц, 2H, Ar), 6.66 (дд, J₁=4.9 Гц, J₂=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.28 (т, J=9.1 Гц, 1H, CH-Ar), 4.01 (к, J=7.0 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.94 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.43 (т, J=8.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.14 (с, 3H, NCH₃), 1.32 (т, J=7.0 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₈H₂₅FN₄O₃S [M+H]⁺, 517.1704, масса найденная 517.1698. T_{пл}=225-226°C.

4.15.15 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-фторфенил)-4'-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-

тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (208)

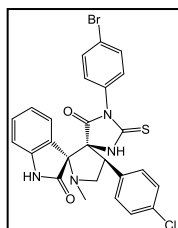


Из 0.20 г (0.58 ммоль) соединения **36**, 0.19 г (1.16 ммоль) саркозина и 0.26 г (1.16 ммоль) изатина получили 0.19 г (56%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-фторфенил)-4'-(4-этоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.77 (с, 1H, NHCO), 10.42 (с, 1H, NHCS), 7.52-7.46 (м, 2H, Ar), 7.35 (д, J=8.7 Гц, 1H, Ar), 7.24 (т, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.89 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, J=8.1 Гц, 1H, Ar), 6.70 (дд, J₁=4.9 Гц, J₂=8.9 Гц, 2H, Ar), 4.27 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH-Ar), 4.01 (к, J=6.8 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.90 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.46 (т, J=8.7 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.16 (с, 3H, NCH₃), 1.31 (т, J=7.0 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₈H₂₄BrFN₄O₃S [M+H]⁺, 597.0790, масса найденная 597.0781. T_{пл}=210-211°C.

4.15.16 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-бромфенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-

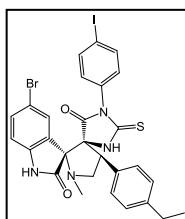
тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (209)



Из 0.19 г (0.49 ммоль) соединения **37**, 0.09 г (0.98 ммоль) саркозина и 0.14 г (0.98 ммоль) изатина получили 0.18 г (66%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-бромфенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.67 (с, 1H, NH), 10.36 (ус, 1H, NH), 7.60 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.48 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.34-7.26 (м, 2H, Ar), 7.00 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.85 (д, J=8.0 Гц, 1H, Ar), 6.61 (д, J=8.3 Гц, 2H), 4.32 (м, 1H, CH-Ar),

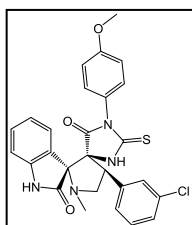
3.97 (т, J=9.6 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.45 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.13 (с, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₁BrClN₄O₂S [M+H]⁺, 567.0252, масса найденная 567.0256.

4.15.17 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-йодфенил)-4'-(3-этилфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (210)



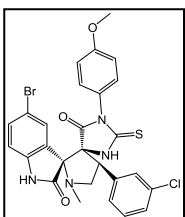
Из 0.20 г (0.45 ммоль) соединения **38**, 0.08 г (0.90 ммоль) саркозина и 0.13 г (0.90 ммоль) изатина получили 0.21 г (67%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-йодфенил)-4'-(3-этилфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.79 (с, 1H, NH), 10.48 (с, 1H, NH), 7.76 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.51-7.45 (м, 2H, Ar), 7.34 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 7.18 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.46 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 4.27 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.94 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.46 (т, J=8.7 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.59 (к, J=7.6 Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.17 (т, J=7.6 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₈H₂₅BrIN₄O₂S [M+H]⁺, 686.9921, масса найденная 686.9918.

4.15.18 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (211)



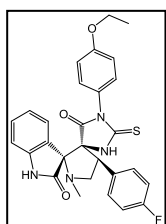
Из 0.15 г (0.43 ммоль) соединения **67**, 0.08 г (0.86 ммоль) саркозина и 0.13 г (0.86 ммоль) изатина получили 0.13 г (57%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.65 (с, 1H, NHCO), 10.18 (с, 1H, NHCS), 7.54 (с, 1H, Ar), 7.38 (с, 3H, Ar), 7.30 (м, 2H, Ar), 7.01 (т, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.91 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.53 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.31 (т, J=9.1 Гц, 1H, CH-Ar), 3.98 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.74 (с, 3H, OCH₃), 3.47 (т, J=8.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.14 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₇H₂₃ClN₄O₃S [M+Na]⁺, 541.1072, масса найденная 541.1067. T_{пл}=230-231°C.

4.15.19 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (212)



Из 0.15 г (0.43 ммоль) соединения **67**, 0.08 г (0.86 ммоль) саркозина и 0.19 г (0.86 ммоль) изатина получили 0.18 г (70%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.79 (с, 1H, NHCO), 10.45 (с, 1H, NHCS), 7.55 (с, 1H, Ar), 7.50 (дд, J₁=1.7 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.46 (м, 1H, Ar), 7.38 (с, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.93 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 6.82 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.58 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.31 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-Ar), 3.98 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 3.47 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.16 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₇H₂₂BrClN₄O₃S [M+H]⁺, 599.0337, масса найденная 599.0353. T_{пл}=230-231°C.

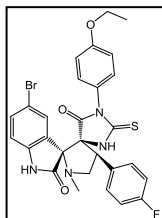
4.15.20 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (213)



Из 0.20 г (0.58 ммоль) соединения **67**, 0.10 г (1.16 ммоль) саркозина и 0.17 г (1.16 ммоль) изатина получили 0.19 г (62%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.66 (с, 1H, NHCO), 10.06 (с, 1H, NHCS), 7.49 (дд, J₁=5.6 Гц, J₂=8.4 Гц, 2H, Ar-F), 7.33 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.29 (д, J=7.7 Гц,

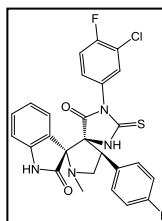
1H, Ar), 7.19 (т, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.01 (т, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 6.51 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-Ar), 4.04-3.92 (м, 3H, CH₂NCH₃+CH₂CH₃), 3.46 (т, J=8.7 Гц, 1H), 2.14 (с, 3H, NCH₃), 1.30 (т, J=7.0 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₈H₂₅FN₄O₃S [M+H]⁺, 517.1704, масса найденная 517.1707. T_{пл}=231-232°C.

4.15.21 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (214)



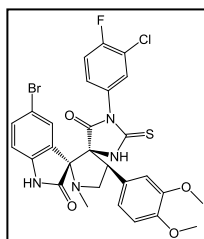
Из 0.20 г (0.58 ммоль) соединения **39**, 0.10 г (1.16 ммоль) саркозина и 0.26 г (1.16 ммоль) изатина получили 0.23 г (67%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.79 (с, 1H, NHCO), 10.33 (с, 1H, NHCS), 7.53-7.46 (м, 4H, Ar), 7.15 (т, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.82 (д, J=8.9 Гц, 1H, Ar), 6.55 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 4.31 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-Ar), 4.01 (к, J=6.8 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.92 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.49 (т, J=8.8 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.16 (с, 3H, NCH₃), 1.27 (т, J=7.0 Гц, 3H CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₈H₂₄BrFN₄O₃S [M+H]⁺, 597.0790, масса найденная 597.0778. T_{пл}=233-234°C.

4.15.22 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (218)



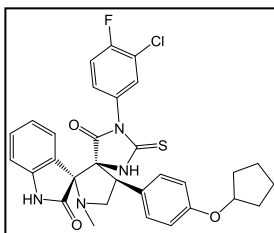
Из 0.10 г (0.28 ммоль) соединения **43**, 0.05 г (0.56 ммоль) саркозина и 0.08 г (0.56 ммоль) изатина получили 0.09 г (58%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-фторфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.59 (с, 1H, NH), 9.52 (с, 1H, NH), 7.46 (дд, J₁=5.3 Гц, J₂=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.29 -7.18 (м, 3H, Ar), 7.05 (т, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.95 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.83 (д, J=8.0 Гц, 1H, Ar), 6.72 (дд, J₁=2.4 Гц, J₂=6.7 Гц, 1H, Ar), 6.62 (м, 1H, Ar), 4.28 (м, 1H, CH-пирролидин), 4.04 (т, J=9.6 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.44 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.18 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₀ClF₂N₄O₂S [M+H]⁺, 525.0958, масса найденная 525.0961.

4.15.23 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(3,4-диметоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (225)



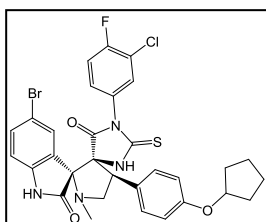
Из 0.25 г (0.70 ммоль) соединения **64**, 0.12 г (1.40 ммоль) саркозина и 0.31 г (1.40 ммоль) изатина получили 0.23 г (51%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(3,4-диметоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.78 (с, 1H, NHCO), 10.68 (с, 1H, NHCS), 7.52-7.45 (м, 3H, Ar), 7.30 (м, 1H, Ar), 6.89-6.81 (м, 3H, Ar), 6.78-6.73 (м, 2H, Ar), 4.24 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH-Ar), 3.92 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.83 (с, 3H, m-OCH₃), 3.74 (с, 3H, o-OCH₃), 3.49 (т, J=8.9 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.17 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₃H₂₀BrFN₄O₂S, [M+nK]⁺, 555.0087, масса найденная 555.0086. T_{пл}=210-212-212°C.

4.15.24 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-фтор)-4'-(4-циклопентилоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (226)



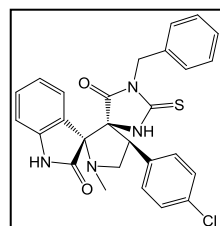
Из 0.25 г (0.70 ммоль) соединения **65**, 0.12 г (1.40 ммоль) саркозина и 0.20 г (1.40 ммоль) изатина получили 0.22 г (52%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-фтор)-4'-(4-циклопентилоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.63 (с, 1H, NHCO), 10.26 (с, 1H, NHCS), 7.45 (т, J=9.1, 1H, Ar), 7.35 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.33-7.27 (м, 2H, Ar), 7.00 (т, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 6.86 (д, J=8.2 Гц, 3H, Ar), 6.77 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=6.4 Гц, 1H, Ar), 6.68 (м, 1H, Ar), 4.80 (м, 1H, CHO), 4.27 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-Ar), 3.94 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.43 (т, J=8.8 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.14 (с, 3H, NCH₃), 1.97-1.84 (м, 2H, циклопентил), 1.77-1.63 (м, 4H, циклопентил), 1.63-1.52 (м, 2H, циклопентил). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₃₁H₂₈ClFN₄O₃S [M+H]⁺, 591.1627, масса найденная 591.1625. T_{пл}=239-240°C.

4.15.25 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-циклопентилоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (227)



Из 0.25 г (0.70 ммоль) соединения **65**, 0.12 г (1.40 ммоль) саркозина и 0.31 г (1.40 ммоль) изатина получили 0.30 г (64%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-циклопентилоксифенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.79 (с, 1H, NHCO), 10.57 (с, 1H, NHCS), 7.49 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 7.45 (с, 1H, Ar), 7.36 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 6.90-6.80 (м, 3H, Ar), 6.80-6.72 (м, 2H, Ar), 4.80 (м, 1H, OCH), 4.25 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH-Ar), 3.90 (т, J=9.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.45 (т, J=8.9 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.16 (с, 3H, NCH₃), 1.96-1.83 (м, 2H, циклопентил), 1.76-1.62 (м, 4H, циклопентил), 1.62-1.51 (м, 2H, циклопентил). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₃₁H₂₇BrClFN₄O₃S [M+Na]⁺, 691.0552, масса найденная 691.0547. T_{пл}=224-225°C.

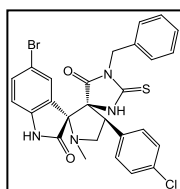
4.15.26 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-бензил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (228)



Из 0.15 г (0.45 ммоль) соединения **45**, 0.08 г (0.90 ммоль) саркозина и 0.13 г (0.90 ммоль) изатина получили 0.11 г (49%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-бензил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.59 (с, 1H, NH), 10.26 (с, 1H, NH), 7.40 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 7.37-7.32 (м, 4H, Ar), 7.26 (т, J=7.7 Гц, 1H), 7.15 (м, 1H, Ar), 7.13-7.07 (м, 2H, Ar), 6.94 (т, J=7.5 Гц, 1H), 6.80 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.59 (д, J=7.2 Гц, 2H, Ar), 4.68 (д, J=15.6 Гц, 1H, CH₂Ar), 4.57 (д, J=15.7 Гц, 1H, CH₂Ar), 4.27 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.87 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.43 (т, J=8.8 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.10 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₇H₂₄ClN₄O₃S [M+Na]⁺, 503.1303, масса найденная 503.1309.

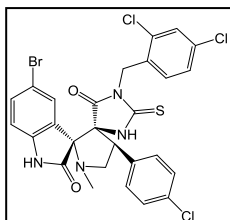
4.15.27 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-бензил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (229)

Из 0.15 г (0.45 ммоль) соединения **45**, 0.08 г (0.90 ммоль) саркозина и 0.20 г (0.90 ммоль) изатина получили 0.26 г (55%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-бензил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.73 (с, 1H, NH), 10.43 (с, 1H, NH), 7.57 (с, 1H, Ar), 7.44 (дд, J₁=1.3 Гц, J₂=8.1 Гц, 1H, Ar), 7.39-7.29 (м, 4H, Ar), 7.21-7.08 (м, 3H, Ar), 6.76 (д, J=8.3



Гц, 1H, Ar), 6.62 (д, J=7.2 Гц, 2H, Ar), 4.70 (д, J=15.5 Гц, 1H, CH₂Ar), 4.59 (д, J=15.6 Гц, 1H, CH₂Ar), 4.26 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.85 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.45 (т, J=8.7 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.13 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₇H₂₃BrClN₄O₂S [M+H]⁺, 581.0408, масса найденная 581.0418.

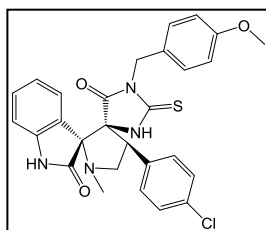
4.15.28 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(2,4-дихлорбензил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (230)



Из 0.15 г (0.38 ммоль) соединения **47**, 0.07 г (0.75 ммоль) саркозина и 0.17 г (0.75 ммоль) изатина получили 0.24 г (64%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(2,4-дихлорбензил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.77 (с, 1H, NH), 10.65 (с, 1H, NH), 7.56 (с, 1H, Ar), 7.52-7.33 (м, 6H, Ar), 7.00 (д, J=8.0

Гц, 1H, Ar), 6.81 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 5.79 (д, J=7.7 Гц, 1H), 4.68 (с, 2H, CH₂Ar), 4.29 (т, J=9.0 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.87 (т, J=9.0 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.48 (т, J=8.3 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.14 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₇H₂₁BrCl₃N₄O₂S [M+H]⁺, 648.9629, масса найденная 648.9621.

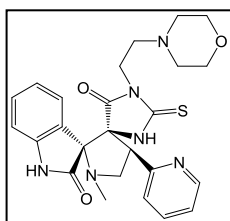
4.15.29 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-метоксибензил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (231)



Из 0.15 г (0.42 ммоль) соединения **48**, 0.07 г (0.83 ммоль) саркозина и 0.12 г (0.83 ммоль) изатина получили 0.13 г (58%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-метоксибензил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.55 (с, 1H, NH), 10.16 (с, 1H, NH), 7.39 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 7.32 (с, 4H, Ar),

7.25 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.94 (т, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.79 (д, J=7.7 Гц, 1H), 6.66 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.60 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 4.60 (д, J=15.2 Гц, 1H, CH₂-Ar), 4.48 (д, J=15.2 Гц, 1H, CH₂-Ar), 4.26 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.86 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.41 (т, J=8.8 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.10 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₈H₂₆ClN₄O₃S [M+H]⁺, 533.1409, масса найденная 533.1411.

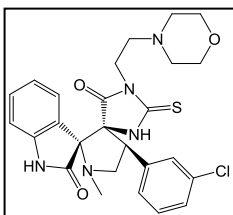
4.15.30 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(2-морфолиноэтил)-4'-(пиридин-2-ил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (232)



Из 0.26 г (0.80 ммоль) соединения **50**, 0.14 г (1.60 ммоль) саркозина и 0.26 г (1.60 ммоль) изатина получили 0.26 г (67%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(2-морфолиноэтил)-4'-(пиридин-2-ил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): δ 8.61 (м, 1H, H_α-Py), 7.92 (с, 1H, NHCO), 7.85 (с, 1H, NHCS), 7.69 (тд, J₁=1.8 Гц, J₂=7.6

Гц, 1H, Ar), 7.53 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.38 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.26-7.18 (м, 2H, H_β-Py+ H_γ-Py), 7.07 (тд, J₁=1.0 Гц, J₂=7.4 Гц, 1H, H_γ-Py), 6.76 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 4.44 (дд, J₁=7.4 Гц, J₂=10.7 Гц, 1H, CH-Ar), 4.28 (дд, J₁=8.80, J₂=10.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.79 (м, 1H), 3.65 (м, 1H), 3.58 (т, J=4.7 Гц, 3H), 3.56-4.49 (м, 2H), 2.45-2.38 (м, 2H), 2.32 (м, 1H), 2.29-2.22 (м, 5H), 2.09 (м, 1H). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₅H₂₈N₆O₃S [M+H]⁺, 493.2016, масса найденная 493.2020. T_{пл}=210-211°C.

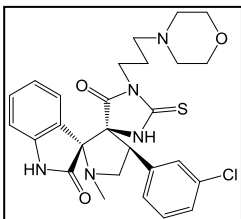
4.15.31 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-1-(2-морфолиноэтил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (233)

Из 0.23 г (0.65 ммоль) соединения **51**, 0.11 г (1.29 ммоль) саркозина и 0.19 г (1.29 ммоль) изатина получили 0.21 г (61%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(2-морфолиноэтил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.55 (с, 1H, NHCO), 9.87 (с, 1H, NHCS), 7.41 (с, 1H, Ar), 7.38 (д, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 7.35-7.31 (м, 3H, Ar), 7.25 (тд, J₁=0.9 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.00 (тд, J₁=0.7 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.78 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 4.22 (т, J=9.1 Гц, 1H, CH-Ar), 3.90 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.60-3.38 (м, 7H, CH₂NCH₃+морфолинэтил), 2.32-2.22 (м, 2H), 2.22-2.14 (м, 2H), 2.10 (м, 1H), 2.09 (с, 3H, NCH₃), 1.98 (м, 1H).

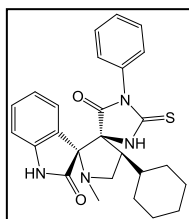
HRMS (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₈ClN₅O₃S [M+H]⁺, 526.1674, масса найденная 526.1668. T_{пл}=193-194°C.

4.15.32 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-1-(2-морфолинопропил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (234)

Из 0.15 г (0.80 ммоль) соединения **52**, 0.14 г (1.60 ммоль) саркозина и 0.26 г (1.60 ммоль) изатина получили 0.25 г (59%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(2-морфолинопропил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (с, 1H, NH), 10.13 (с, 1H, NH), 7.44-7.33 (м, 5H, NH), 7.31 (м, 1H, Ar), 6.80 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 4.22 (т, J=9.0 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.85 (т, J=9.0 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.56-3.40 (м, 7H, (CH₂)*3+CH₂-пирролидин), 2.24-2.15 (м, 4H, CH₂CH₂), 2.13 (с, 3H, NCH₃), 1.98-1.86 (м, 2H, CH₂), 1.31-1.14 (м, 2H, CH₂).

HRMS (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₇H₃₁ClN₅O₃S [M+H]⁺, 540.1831, масса найденная 540.1834.

4.15.33 Синтез **(2'R*,4S*,4'S*)-1-фенил-4'-циклогексил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (235)**

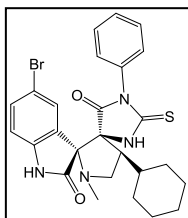
Из 0.20 г (0.70 ммоль) соединения **53**, 0.12 г (1.40 ммоль) саркозина и 0.21 г (1.40 ммоль) изатина получили 0.12 г (36%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-фенил-4'-циклогексил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (с, 1H, NHCO), 10.57 (с, 1H, NHCS), 7.41-7.34 (м, 3H, Ar), 7.27 (тд, J₁=1.1 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 6.95 (тд, J₁=0.7 Гц, J₂=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.81 (дд, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.64-6.57 (м, 2H, Ar), 3.51 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.14 (т, J=8.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.71 (к, J=10.10 Гц, 1H, CH-Ar), 2.05 (с, 3H, NCH₃), 1.89 (м, 1H, циклогексил), 1.74-1.63 (м, 2H, циклогексил), 1.63-1.54 (м, 2H, циклогексил), 1.38 (м, 1H, циклогексил), 1.31-1.11 (м, 3H, циклогексил), 1.05 (м, 1H, циклогексил), 0.77 (м, 1H, циклогексил). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₈N₄O₂S [M+Na]⁺, 483.1825, масса найденная 483.1804. T_{пл}=236-237°C.

4.15.34 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-фенил-4'-циклогексил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (236)

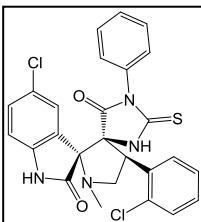
Из 0.20 г (0.70 ммоль) соединения **53**, 0.12 г (1.40 ммоль) саркозина и 0.32 г (1.40 ммоль) изатина получили 0.13 г (35%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-фенил-4'-циклогексил-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.85 (с, 1H, NHCO), 10.75 (с, 1H, NHCS), 7.48 (д, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 7.45-7.36 (м, 3H, Ar), 7.24 (с, 1H, Ar), 6.79 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 6.69-6.63 (м, 2H, Ar), 3.48 (т, J=9.10 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.17 (т,



$J=8.2$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 2.69 (к, $J=9.4$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH-Ar}}$), 2.07 (с, 3H, NCH_3), 1.87 (м, 1H, циклогексил), 1.74-1.62 (м, 2H, циклогексил), 1.62-1.53 (м, 2H, циклогексил), 1.37 (м, 1H, циклогексил), 1.30-1.11 (м, 3H, циклогексил), 1.05 (м, 1H, циклогексил), 0.78 (м, 1H, циклогексил). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 541.1091, масса найденная 541.1097. $T_{\text{пл}}=228-229^\circ\text{C}$.

4.15.35 Синтез

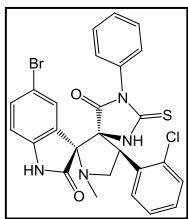
(2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона(239)



Из 0.14 г (0.45 ммоль) соединения **55**, 0.08 г (0.89 ммоль) саркозина и 0.16 г (0.89 ммоль) изатина получили 0.13 г (57%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 10.85 (с, 1H, NH), 9.97 (ус, 1H, NH), 7.95 (д, $J=8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.53-7.40 (м, 6H, Ar), 7.36 (т, $J=7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.15 (с, 1H, Ar), 6.89 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.72-6.65 (м, 2H, Ar), 4.58 (т, $J=9.2$ Гц, 1H, CH-пирролидин), 4.25 (т, $J=9.2$ Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{-пирролидин}$), 3.48 (т, $J=8.7$ Гц, 1H, $\text{CH}_2\text{-пирролидин}$), 2.18 (с, 3H, CH_3). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 523.0757, масса найденная 523.0750.

4.15.36 Синтез

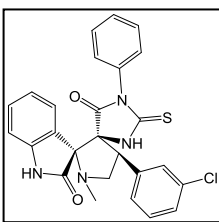
(2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-фенил-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (240)



Из 0.14 г (0.45 ммоль) соединения **55**, 0.13 г (0.89 ммоль) саркозина и 0.20 г (0.89 ммоль) изатина получили 0.14 г (55%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-фенил-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.86 (с, 1H, NHCO), 10.02 (с, 1H, NHCS), 7.95 (д, $J=7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.56 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.51-7.41 (м, 5H, Ar), 7.37 (м, 1H, Ar), 7.27 (д, $J=2.0$ Гц, 1H, Ar), 6.84 (д, $J=8.2$ Гц, 1H, Ar), 6.72-6.66 (м, 2H, Ar), 4.56 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH-Ar}}$), 4.25 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 3.48 (т, $J=8.2$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 2.17 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 567.0252, масса найденная 567.0261.

4.15.37 Синтез

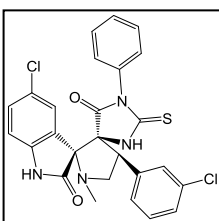
(2'R*,4S*,4'S*)-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (241)



Из 0.14 г (0.45 ммоль) соединения **56**, 0.13 г (0.89 ммоль) саркозина и 0.13 г (0.89 ммоль) изатина получили 0.12 г (57%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.66 (с, 1H, NHCO), 10.29 (с, 1H, NHCS), 7.55 (с, 1H), 7.41-7.35 (м, 6H), 7.34-7.28 (м, 2H), 7.01 (тд, $J_1=0.7$ Гц, $J_2=7.5$ Гц, 1H), 6.86 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.67-6.62 (м, 2H), 4.33 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH-Ar}}$), 3.98 (т, $J=9.4$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 3.47 (т, $J=8.6$ Гц, 1H, $\underline{\text{CH}_2\text{NCH}_3}$), 2.14 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 489.1147, масса найденная 489.1139. $T_{\text{пл}}=253-254^\circ\text{C}$.

4.15.38 Синтез

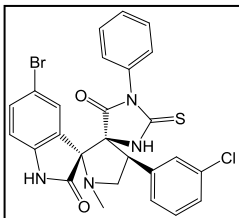
(2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (242)



Из 0.14 г (0.45 ммоль) соединения **56**, 0.13 г (0.89 ммоль) саркозина и 0.16 г (0.89 ммоль) изатина получили 0.12 г (51%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.80 (с, 1H, NH), 10.60 (с, 1H, NH), 7.56 (с, 1H, Ar), 7.44-7.34 (м, 8H, Ar), 6.88 (д, $J=8.6$ Гц, 1H, Ar),

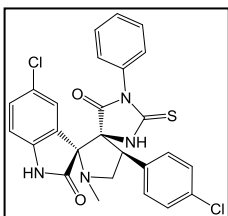
6.70-6.64 (м, 2H, Ar), 4.35 (м, 1H, CH-пирролидин), 3.94 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.50 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.17 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₁Cl₂N₄O₂S [M+H]⁺, 523.0757, масса найденная 523.0765.

4.15.39 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (243)



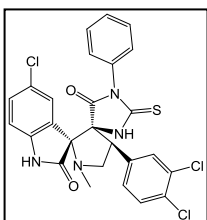
Из 0.14 г (0.45 ммоль) соединения **56**, 0.13 г (0.89 ммоль) саркозина и 0.20 г (0.89 ммоль) изатина получили 0.16 г (65%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 9.69 (с, 1H, NHCO), 9.06 (с, 1H, NHCS), 7.67 (с, 1H, Ar), 7.64 (с, 1H, Ar), 7.48-7.41 (м, 4H), 7.41-7.35 (м, 4H), 6.83-6.77 (м, 2H), 6.66 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.49-7.41 (м, 2H), 4.50-4.40 (м, 2H, CH-Ar+CH₂NCH₃), 3.60 (м, 1H, CH₂NCH₃), 2.15 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₀BrClN₄O₂S [M+H]⁺: 569.0219, масса найденная 569.0231. T_{пл}=221-222°C.

4.15.40 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (244)



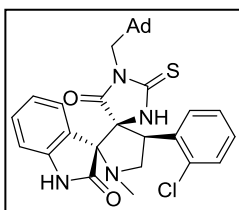
Из 0.14 г (0.45 ммоль) соединения **57**, 0.13 г (0.89 ммоль) саркозина и 0.16 г (0.89 ммоль) изатина получили 0.14 г (68%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 10.80 (с, 1H, NH), 10.46 (ус, 1H, NH), 7.48 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.40-7.33 (м, 5H, Ar), 6.88 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.71-6.64 (м, 2H, Ar), 4.34 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.94 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.50 (т, J=8.9 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.17 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₁Cl₂N₄O₂S [M+H]⁺, 523.0757, масса найденная 523.0755.

4.15.41 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(3,4-дихлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (245)



Из 0.14 г (0.40 ммоль) соединения **58**, 0.07 г (0.80 ммоль) саркозина и 0.15 г (0.80 ммоль) изатина получили 0.15 г (68%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-фенил-4'-(3,4-дихлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.82 (с, 1H, NHCO), 10.64 (с, 1H, NHCS), 7.80 (с, 1H, Ar), 7.61 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 7.46-7.34 (м, 5H, Ar), 7.32 (д, J=2.0 Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, J=8.2, 1H, Ar), 6.73-6.66 (м, 2H, Ar), 4.34 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-Ar), 3.92 (т, J=9.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.51 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.16 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₆H₂₀Cl₃N₄O₂S [M+H]⁺, 557.0367, масса найденная 557.0374.

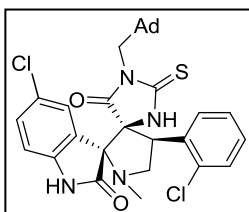
4.15.42 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (246)



Из 0.25 г (0.14 ммоль) соединения **59**, 0.03 г (0.27 ммоль) саркозина и 0.04 г (0.27 ммоль) изатина получили 0.05 г (65%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.64 (с, 1H), 8.83 (с, 1H), 7.89 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.46-7.35 (м, 2H), 7.32 (д, J=7.7 Гц, 2H), 7.23 (т, J=7.6 Гц, 1H), 6.98 (т, J=7.6 Гц, 1H), 6.79 (д, J=7.6 Гц, 1H), 4.58 (т, J=9.0 Гц, 1H), 4.06 (т, J=9.2 Гц, 1H), 3.43 (т, J=9.1 Гц, 1H), 3.30 (д, J=13.7 Гц, 1H), 3.07 (д, J=13.7 Гц, 1H), 2.11 (с, 3H), 1.74 (ус, 3H),

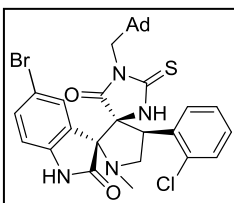
1.55-1.47 (м, 3H), 1.40-1.32 (м, 3H), 1.24-1.16 (м, 3H), 1.16-1.08 (м, 3H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 183.75 (с, 1C), 175.79 (с, 1C), 174.28 (с, 1C), 143.41 (с, 1C), 134.30 (с, 1C), 132.85 (с, 1C), 131.25 (с, 1C), 130.08 (с, 1C), 129.20 (с, 1C), 127.62 (с, 1C), 127.60 (с, 1C), 127.57 (с, 1C), 123.72 (с, 1C), 121.82 (с, 1C), 109.70 (с, 1C), 76.74 (с, 1C), 74.61 (с, 1C), 55.88 (с, 1C), 51.77 (с, 1C), 46.65 (с, 1C), 40.28 (с, 1C), 36.04 (с, 1C), 34.76 (с, 1C), 34.64 (с, 1C), 27.51 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₃₁H₃₃ClN₄O₂S, M+H): 561.2086, масса найденная (M+H): 561.2084. $T_{\text{пл}}=167-168^\circ\text{C}$

4.15.43 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (247).



Из 0.05 г (0.14 ммоль) соединения **59**, 0.03 г (0.27 ммоль) саркозина и 0.05 г (0.27 ммоль) изатина получили 0.06 г (69%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.80 (с, 1H), 8.96 (с, 1H), 7.84 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.43 (т, J=7.6 Гц, 1H), 7.39 (дд, J₁=1.2 Гц, J₂=7.9 Гц, 1H), 7.34-7.27 (м, 3H), 6.82 (д, J=8.1 Гц, 1H), 4.53 (с, 1H), (т, 9.0 Гц, 1H), 4.08 (т, J=9.5 Гц, 1H), 3.44 (т, J=8.4 Гц, 1H), 3.38 (д, J=13.5 Гц, 1H), 3.08 (д, J=13.5 Гц, 1H), 2.13 (с, 3H), 1.78 (ус, 3H), 1.58-1.48 (м, 3H), 1.41-1.32 (м, 3H), 1.25-1.17 (м, 3H), 1.17-1.09 (м, 3H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 183.89 (с, 1C), 175.50 (с, 1C), 174.42 (с, 1C), 142.42 (с, 1C), 134.27 (с, 1C), 132.55 (с, 1C), 131.12 (с, 1C), 130.05 (с, 1C), 129.30 (с, 1C), 129.23 (с, 1C), 127.74 (с, 1C), 127.60 (с, 1C), 126.39 (с, 1C), 125.93 (с, 1C), 111.18 (с, 1C), 76.58 (с, 1C), 74.72 (с, 1C), 55.73 (с, 1C), 51.82 (с, 1C), 46.96 (с, 1C), 40.38 (с, 1C), 36.11 (с, 1C), 34.71 (с, 1C), 34.70 (с, 1C), 27.62 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₃₁H₃₂Cl₂N₄O₂S, M+H): 595.1696, масса найденная (M+H): 595.1701. $T_{\text{пл}}=284-285^\circ\text{C}$

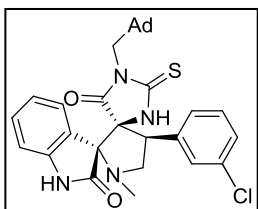
4.15.44 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (248).



Из 0.05 г (0.14 ммоль) соединения **59**, 0.03 г (0.27 ммоль) саркозина и 0.06 г (0.06 ммоль) изатина получили 0.26 г (57%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(2-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.80 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 7.83 (д, J=7.8 Гц, 1H), 7.48-7.37 (м, 4H), 7.32 (м, 1H), 6.78 (д, J=8.1 Гц, 1H), 4.53 (дд, J₁=8.1 Гц, J₂=9.7 Гц, 1H), 4.08 (т, J=9.6 Гц, 1H), 3.43 (т, J=8.2 Гц, 1H), 3.38 (д, J=13.5 Гц, 1H), 3.09 (т, J=13.5 Гц, 1H), 2.13 (с, 3H), 1.81 (ус, 3H), 1.58-1.49 (м, 3H), 1.41-1.34 (м, 3H), 1.26-1.17 (м, 3H), 1.17-1.09 (м, 3H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 183.90 (с, 1C), 175.42 (с, 1C), 174.42 (с, 1C), 142.84 (с, 1C), 134.26 (с, 1C), 132.88 (с, 1C), 132.53 (с, 1C), 131.11 (с, 1C), 130.52 (с, 1C), 129.32 (с, 1C), 129.26 (с, 1C), 127.62 (с, 1C), 126.33 (с, 1C), 114.19 (с, 1C), 111.67 (с, 1C), 76.56 (с, 1C), 74.72 (с, 1C), 55.73 (с, 1C), 51.84 (с, 1C), 47.01 (с, 1C), 40.41 (с, 1C), 36.14 (с, 1C), 34.72 (с, 2C), 27.65 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₃₁H₃₂BrClN₄O₂S, M+H): 639.1191, масса найденная (M+H): 639.1190. $T_{\text{пл}}=280-281^\circ\text{C}$.

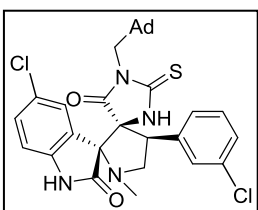
4.15.45 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (249).

Из 0.07 г (0.17 ммоль) соединения **60**, 0.03 г (0.34 ммоль) саркозина и 0.05 г (0.34 ммоль) изатина получили 0.07 г (70%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.54 (с, 1H), 9.98 (с, 1H), 7.44 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.38 (ус, 1H), 7.33-7.30 (м, 2H), 7.27 (м,



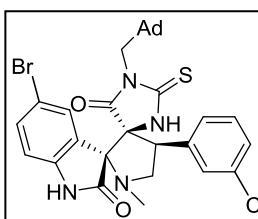
1H), 7.21 (тд, $J_1=1.0$ Гц, $J_2=8.6$ Гц, 1H), 7.00 (тд, $J_1=1.0$ Гц, $J_2=8.5$ Гц, 1H), 6.76 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.24 (дд, $J_1=8.7$ Гц, $J_2=9.8$ Гц, 1H), 3.85 (т, $J=9.5$ Гц, 1H), 3.43 (м, 1H), 3.25 (д, $J=13.5$ Гц, 1H), 3.08 (д, $J=13.5$ Гц, 1H), 2.12 (с, 3H), 1.73 (ус, 3H), 1.55-1.48 (м, 3H), 1.44-1.36 (м, 3H), 1.16-1.10 (м, 3H), 1.10-1.04 (м, 3H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 182.31 (с, 1C), 174.95 (с, 1C), 172.40 (с, 1C), 142.41 (с, 1C), 137.15 (с, 1C), 133.03 (с, 1C), 130.14 (с, 1C), 129.70 (с, 1C), 129.28 (с, 1C), 128.01 (с, 1C), 127.85 (с, 1C), 127.64 (с, 1C), 124.32 (с, 1C), 121.50 (с, 1C), 109.57 (с, 1C), 77.46 (с, 1C), 75.77 (с, 1C), 56.04 (с, 1C), 51.14 (с, 1C), 50.75 (с, 1C), 40.24 (с, 1C), 36.07 (с, 1C), 35.00 (с, 1C), 34.79 (с, 1C), 27.55 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 561.2086, масса найденная (M+H): 561.2087. $T_{\text{пл}}=166-167^\circ\text{C}$.

4.15.46 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (250).



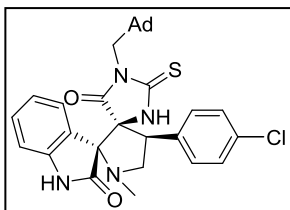
Из 0.07 г (0.17 ммоль) соединения **60**, 0.03 г (0.34 ммоль) саркозина и 0.06 г (0.34 ммоль) изатина получили 0.08 г (76%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.69 (с, 1H), 10.12 (с, 1H), 7.47 (д, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.37 (ус, 1H), 7.33-7.27 (м, 3H), 7.24 (м, 1H), 6.78 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.22 (дд, $J_1=8.6$ Гц, $J_2=10.0$ Гц, 1H), 3.85 (т, $J=9.7$ Гц, 1H), 3.43 (т, $J=8.6$ Гц, 1H), 3.30 (д, $J=13.6$ Гц, 1H), 3.10 (д, $J=13.6$ Гц, 1H), 2.14 (с, 3H), 1.75 (ус, 3H), 1.56-1.48 (м, 3H), 1.43-1.35 (м, 3H), 1.16-1.10 (м, 3H), 1.10-1.14 (м, 3H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 182.38 (с, 1C), 174.64 (с, 1C), 172 (с, 1C), 48 (с, 1C), 141.36 (с, 1C), 136.87 (с, 1C), 133.04 (с, 1C), 130.15 (с, 1C), 129.69 (с, 1C), 129.23 (с, 1C), 127.97 (с, 1C), 127.80 (с, 1C), 127.66 (с, 1C), 126.53 (с, 1C), 125.95 (с, 1C), 111.00 (с, 1C), 77.51 (с, 1C), 75.85 (с, 1C), 55.94 (с, 1C), 51.21 (с, 1C), 50.79 (с, 1C), 40.26 (с, 1C), 36.10 (с, 1C), 34.99 (с, 1C), 34.82 (с, 1C), 27.59 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 595.1696, масса найденная (M+H): 595.1693. $T_{\text{пл}}=266-267^\circ\text{C}$.

4.15.47 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (251).



Из 0.07 г (0.17 ммоль) соединения **60**, 0.03 г (0.34 ммоль) саркозина и 0.06 г (0.34 ммоль) изатина получили 0.06 г (58%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.70 (с, 1H), 10.08 (с, 1H), 7.57 (д, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.41 (дд, $J_1=1.8$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H), 7.35 (ус, 1H), 7.33-7.28 (м, 2H), 7.23 (м, 1H), 6.74 (д, $J=8.3$ Гц, 1H), 4.21 (дд, $J_1=8.3$ Гц, $J_2=10.0$ Гц, 1H), 3.85 (т, $J=9.6$ Гц, 1H), 3.42 (т, $J=8.5$ Гц, 1H), 3.30 (д, $J=13.5$ Гц, 1H), 3.10 (д, $J=13.5$ Гц, 1H), 2.15 (с, 3H), 1.76 (ус, 3H), 1.56-1.48 (м, 3H), 1.43-1.35 (м, 3H), 1.16-1.10 (м, 3H), 1.10-1.14 (м, 3H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 182.42 (с, 1C), 174.56 (с, 1C), 172.58 (с, 1C), 141.81 (с, 1C), 136.84 (с, 1C), 133.04 (с, 1C), 132.54 (с, 1C), 130.49 (с, 1C), 130.15 (с, 1C), 129.17 (с, 1C), 127.92 (с, 1C), 127.65 (с, 1C), 126.92 (с, 1C), 113.73 (с, 1C), 111.47 (с, 1C), 77.43 (с, 1C), 75.85 (с, 1C), 55.90 (с, 1C), 51.21 (с, 1C), 50.85 (с, 1C), 40.25 (с, 1C), 36.09 (с, 1C), 34.96 (с, 1C), 34.81 (с, 1C), 27.60 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrClN}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 639.1191, масса найденная (M+H): 639.1186. $T_{\text{пл}}=270-271^\circ\text{C}$.

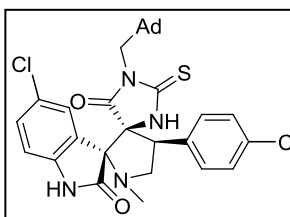
4.15.48 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-**тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (252).**

Из 0.10 г (0.26 ммоль) соединения **61**, 0.05 г (0.52 ммоль) саркозина и 0.08 г (0.52 ммоль) изатина получили 0.09 г (62%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.54 (с, 1H), 9.97 (с, 1H), 7.45 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.34 (с, 4H), 7.21 (т, J=7.5 Гц, 1H), 7.00 (т, J=7.3 Гц, 1H), 6.76 (д, J=7.5 Гц, 1H), 4.24 (т, J=9.2 Гц, 1H), 3.84 (т, J=9.7 Гц, 1H), 3.42 (м, 1H), 3.25 (д, J=13.6 Гц, 1H), 3.07 (д, J=13.1 Гц, 1H), 2.12 (с, 3H), 1.72 (ус, 3H), 1.56-1.46 (м, 3H), 1.44-1.34 (м, 3H), 1.15-1.00 (м, 6H). **Спектр ЯМР ¹³C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.23 (с, 1C), 174.96 (с, 1C), 172.27 (с, 1C), 142.34 (с, 1C), 133.60 (с, 1C), 132.31 (с, 1C), 131.20 (с, 1C), 129.66 (с, 1C), 128.33 (с, 1C), 127.83 (с, 1C), 124.35 (с, 1C), 121.48 (с, 1C), 109.57 (с, 1C), 77.48 (с, 1C), 75.79 (с, 1C), 56.08 (с, 1C), 51.15 (с, 1C), 50.63 (с, 1C), 40.19 (с, 1C), 36.05 (с, 1C), 34.95 (с, 1C), 34.81 (с, 1C), 27.53 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₃₁H₃₃ClN₄O₂S, M+H): 561.2086, масса найденная (M+H): 561.2080. T_{пл}=190-191°C.

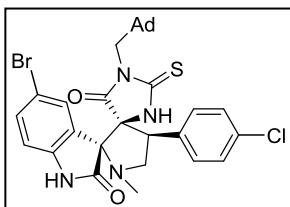
4.15.49 Синтез

(2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-**тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (253).**

Из 0.10 г (0.26 ммоль) соединения **61**, 0.05 г (0.52 ммоль) саркозина и 0.09 г (0.52 ммоль) изатина получили 0.11 г (70%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (с, 1H), 10.06 (с, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.39-7.31 (м, 4H), 7.27 (м, 1H), 6.78 (д, J=8.1 Гц, 1H), 4.22 (т, J=9.0 Гц, 1H), 3.84 (т, J=9.4 Гц, 1H), 3.43 (т, J=8.5 Гц, 1H), 3.29 (д, J=13.3 Гц, 1H), 3.09 (д, J=13.3 Гц, 1H), 2.15 (с, 3H), 1.75 (ус, 3H), 1.56-1.48 (м, 3H), 1.42-1.35 (м, 3H), 1.16-1.01 (м, 6H). **Спектр ЯМР ¹³C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.33 (с, 1C), 174.69 (с, 1C), 172.42 (с, 1C), 141.32 (с, 1C), 133.34 (с, 1C), 132.34 (с, 1C), 131.17 (с, 1C), 129.67 (с, 1C), 128.35 (с, 1C), 127.77 (с, 1C), 126.55 (с, 1C), 125.95 (с, 1C), 110.99 (с, 1C), 77.50 (с, 1C), 75.85 (с, 1C), 56.00 (с, 1C), 51.23 (с, 1C), 50.71 (с, 1C), 40.22 (с, 1C), 36.07 (с, 1C), 34.94 (с, 1C), 34.82 (с, 1C), 27.57 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₃₁H₃₂Cl₂N₄O₂S, M+H): 595.1696, масса найденная (M+H): 595.1699. T_{пл}=230-231°C.

4.15.50 Синтез

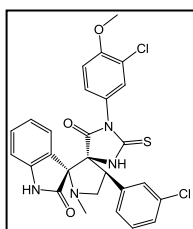
(2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-**тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (254).**

Из 0.07 г (0.17 ммоль) соединения **61**, 0.03 г (0.34 ммоль) саркозина и 0.08 г (0.34 ммоль) изатина получили 0.07 г (64%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(адамантан-1-илметил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.70 (с, 1H), 10.00 (с, 1H), 7.57 (д, J=1.8 Гц, 1H), 7.41 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H), 7.35 (д, J=8.7 Гц, 2H), 7.31 (д, J=8.6 Гц, 2H), 6.74 (д, J=8.3 Гц, 1H), 4.20 (дд, J₁=8.3 Гц, J₂=10.2 Гц, 1H), 3.84 (т, J=9.7 Гц, 1H), 3.42 (т, J=8.5 Гц, 1H), 3.30 (д, J=13.5 Гц, 1H), 3.09 (д, J=13.5 Гц, 1H), 2.14 (с, 3H), 1.75 (ус, 3H), 1.56-1.49 (м, 3H), 1.42-1.35 (м, 3H), 1.15-1.02 (м, 6H). **Спектр ЯМР ¹³C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.36 (с, 1C), 174.61 (с, 1C), 172.52 (с, 1C), 141.78 (с, 1C), 133.32 (с, 1C), 132.53 (с, 1C), 132.33 (с, 1C), 131.13 (с, 1C), 130.47 (с, 1C), 128.36 (с, 1C), 126.94 (с, 1C), 113.73 (с, 1C), 111.48 (с, 1C), 77.44 (с, 1C), 75.86 (с, 1C), 55.97 (с, 1C), 51.24 (с, 1C), 50.77 (с, 1C), 40.22 (с, 1C), 36.07

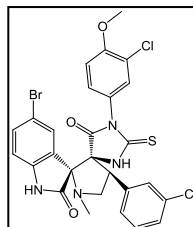
(с, 1С), 34.93 (с, 1С), 34.82 (с, 1С), 27.58 (с, 1С). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₃₁H₃₂BrClN₄O₂S, M+H): 639.1191, масса найденная (M+H): 639.1201. T_{пл}=249-250°C.

4.15.51 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (255)



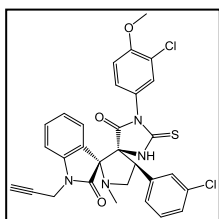
Из 0.38 г (1.00 ммоль) соединения **66**, 0.18 г (2.00 ммоль) саркозина и 0.30 г (2.00 ммоль) изатина получили 0.30 г (54%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.67 (с, 1H, NHCO), 10.38 (с, 1H, NHCS), 7.57 (с, 1H, Ar), 7.43-7.35 (м, 3H, Ar), 7.32 (т, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.27 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 7.14 (д, J=8.8 Гц, 1H, Ar), 7.00 (т, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.87 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.62 (д, J=2.1 Гц, 1H, Ar), 6.59 (дд, J₁=2.3 Гц, J₂=8.7 Гц, 1H, Ar), 4.31 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH-Ar), 3.98 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.48 (т, J=8.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.14 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₇H₂₂Cl₂N₄O₃S [M+Na]⁺, 575.0682, масса найденная 575.0677. T_{пл}=217-218°C.

4.15.52 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона(256)



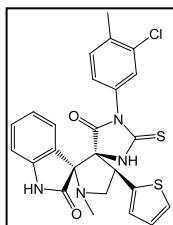
Из 0.20 г (0.52 ммоль) соединения **66**, 0.09 г (1.04 ммоль) саркозина и 0.23 г (1.04 ммоль) изатина получили 0.20 г (61%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.81 (с, 1H, NHCO), 10.57 (с, 1H, NHCS), 7.57 (с, 1H, Ar), 7.51 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.42-7.40 (м, 2H, Ar), 7.39-7.36 (м, 2H, Ar), 7.16 (д, J=9.0 Гц, 1H, Ar), 6.84 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.68 (дд, J₁=2.5 Гц, J₂=8.8 Гц, 1H, Ar), 6.63 (д, J=2.6 Гц, 1H, Ar), 4.30 (т, J=9.1 Гц, 1H, CH-Ar), 3.94 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.49 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.16 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₇H₂₁BrCl₂N₄O₃S [M+Na]⁺, 652.9787, масса найденная 652.9782. T_{пл}=215-216°C.

4.15.53 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1''-пропаргил-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (257)



Из 0.20 г (0.52 ммоль) соединения **66**, 0.09 г (1.04 ммоль) саркозина и 0.19 г (1.04 ммоль) изатина **2** получили 0.19 г (61%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1''-пропаргил-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.64 (с, 1H, NH), 7.57 (с, 1H, Ar), 7.48-7.36 (м, 5H, Ar), 7.18-7.10 (м, 3H, Ar), 6.64 (д, J=2.4 Гц, 1H, Ar), 6.60 (дд, J₁=2.4 Гц, J₂=8.7 Гц, 1H, Ar), 4.62-4.50 (м, 2H, CH₂C≡CH), 4.39 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.96 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.52 (т, J=9.0 Гц, 1H, Ar), 3.24 (т, J=2.2 Гц, 1H, C≡CH), 2.10 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₃₀H₂₅Cl₂N₄O₃S [M+H]⁺, 591.1019, масса найденная 591.1022.

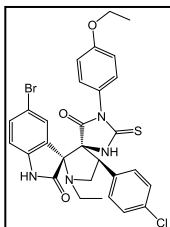
4.15.54 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(тиофен-2-ил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (258)



Из 0.15 г (0.45 ммоль) (Z)-3-(3-хлор-4-метилфенил)-5-(тиофен-2-илметил)-2-тиоксоимидазолидин-4-она, 0.08 г (0.90 ммоль) саркозина и 0.13 г (0.90 ммоль) изатина получили 0.08 г (37%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(тиофен-2-ил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-

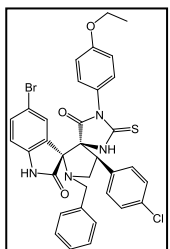
2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.65 (с, 1H, NH), 10.23 (с, 1H, NH), 7.56-7.51 (м, 2H, Ar), 7.37 (д, J=8.1 Гц, 1H), 7.33-7.26 (м, 2H, Ar), 7.22 (м, 1H, Ar), 6.99 (т, J=7.5 Гц, 1H), 6.85 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.67 (с, 1H, Ar), 6.58 (д, J=7.8 Гц, 1H), 4.41 (т, J=8.7 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.94 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.47 (т, J=8.7 Гц, 1H), 2.31 (с, 3H, Ar-CH₃), 2.13 (NCH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₅H₂₂ClN₄O₂S₂ [M+H]⁺, 509.0867, масса найденная 509.0860.

4.15.55 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-этил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (259).



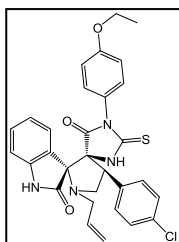
Из 0.15 г (0.40 ммоль) соединения **40**, 0.08 г (0.80 ммоль) этилглицина и 0.18 г (0.80 ммоль) изатина получили 0.15 г (60%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-этил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.76 (с, 1H, NH), 10.43 (ус, 1H, NH), 7.47 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.45 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 6.80 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 6.54 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.30 (т, J=9.2 Гц, 1H, CH-пирролидин), 4.01 (к, J=7.0 Гц, 2H, OCH₂CH₃), 3.86 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.58 (т, J=8.7 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.45-2.35 (м, 2H, NCH₂CH₃), 1.31 (т, J=7.0 Гц, 3H, OCH₂CH₃), 0.97 (т, J=7.1 Гц, 3H, NCH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₂₉H₂₇BrClN₄O₃S [M+H]⁺, 625.0670, масса найденная 625.0675.

4.15.56 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-бензил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (260).



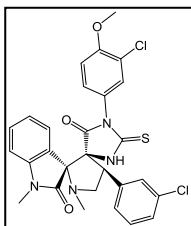
Из 0.15 г (0.40 ммоль) соединения **40**, 0.13 г (0.80 ммоль) бензилглицина и 0.18 г (0.80 ммоль) изатина получили 0.16 г (59%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-бензил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.80 (с, 1H, NH), 10.65 (с, 1H, NH), 7.62 (м, 1H, Ar), 7.48 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.45-7.36 (м, 6H, Ar), 7.34-7.27 (м, 2H, Ar), 7.23 (м, 1H, Ar), 6.94-6.88 (м, 2H, Ar), 6.80 (м, 1H, Ar), 6.59-6.53 (м, 2H, Ar), 4.34 (т, J=9.3 Гц, 1H, CH-пирролидин), 4.01 (к, J=9.3 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.84 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.54 (д, J=13.8 Гц, 1H, CH₂Ph), 3.48 (д, J=13.7 Гц, 1H, CH₂Ph), 1.31 (т, J=6.9 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₃₄H₂₉BrClN₄O₃S [M+H]⁺, 687.0827, масса найденная 687.0826.

4.15.57 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-аллил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (261).



Из 0.15 г (0.40 ммоль) соединения **40**, 0.09 г (0.80 ммоль) саркозина и 0.18 г (0.80 ммоль) изатина получили 0.11 г (49%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-аллил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 9.08 (ус, 1H, NH), 8.61 (м, 1H, NH), 7.76 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 7.49 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.43 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.34 (м, 1H, Ar), 7.13 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.87-6.81 (м, H, Ar), 6.58 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 5.90 (м, 1H, CH=CH₂), 5.28 (д, J=17.2 Гц, 1H, CH₂=CH), 5.15 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂=CH), 4.53 (м, 1H, CH-пирролидин), 4.23 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 4.01 (к, J=7.0 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.79 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.26 (ус, 2H, CH₂=CHCH₂), 1.40 (т, J=7.0 Гц, 3H, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная C₃₀H₂₈ClN₄O₃S [M+H]⁺, 559.1565, масса найденная 559.1561.

4.15.58 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1''-метил-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (262)

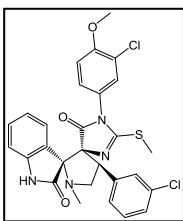


Из 0.18 г (0.47 ммоль) соединения **66**, 0.08 г (0.94 ммоль) саркозина и 0.15 г (0.94 ммоль) 1-метилизатина **1** получили 0.15 г (55%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1''-метил-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.43 (с, 1H, NH), 7.60 (ус, 1H, Ar), 7.45-7.40 (м, 2H, Ar), 7.39-7.36 (м, 2H, Ar), 7.32 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, J=8.8 Гц, 1H, Ar), 7.11-7.06 (м, 2H, Ar), 6.61 (д, J=2.2 Гц, 1H, Ar), 6.57 (дд, J₁=2.4 Гц, J₂=8.7 Гц, 1H, Ar), 4.33 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.99 (т, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.50 (т, J=8.6 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.15 (с, 3H, NOCH₃), 2.10 (с, 3H, CH₂NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₈H₂₅Cl₂N₄O₃S [M+H]⁺, 567.1019, масса найденная 567.1024.

4.16 Общая методика получения алкилированных по атому серы диспирозоединений типа II.

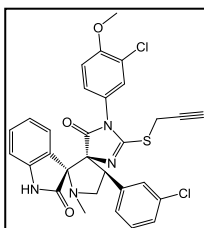
Спирозоединение типа II (1 экв) поместили в круглодонную колбу, затем растворяют в 2% KOH в этаноле и добавили равное по объему количество воды. Далее прикапывают метилйодид (1.1 экв) и оставляют перемешиваться 30 минут. Выпавший осадок отфильтровали, промыли смесью этанол/вода 1:1 и сушили на воздухе.

4.16.1 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-(метилтио)диспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (263)



Из 0.04 г (0.07 ммоль) соединения **255** и 0.01 г (0.08 ммоль) метилйодида получили 0.027 г (70%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-(метилтио)диспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.32 (ус, 1H, NH), 7.77 (с, 1H, Ar), 7.47 (д, J=6.0 Гц, 1H, Ar), 7.33-7.25 (м, 3H, Ar), 7.13 (т, J=9.0 Гц, 1H, Ar), 6.93 (т, J=7.1 Гц, 1H, Ar), 6.82 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.61-6.54 (м, 2H, Ar), 4.10-4.01 (м, 2H, CH-пирролидин+CH₂-пирролидин), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 3.53 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.17 (с, 6H, CH₂NCH₃+SCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₈H₂₅Cl₂N₄O₃S [M+H]⁺, 567.1019, масса найденная 567.1026.

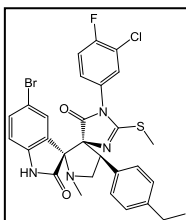
4.16.2 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-(метилтио)диспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (264)



Из 0.05 г (0.08 ммоль) соединения **255** и 0.01 г (0.08 ммоль) пропаргилбромида получили 0.028 г (61%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-метоксифенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-(метилтио)диспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.25 (с, 1H, NH), 7.74 (с, 1H, Ar), 7.50 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.34-7.24 (м, 3H, Ar), 7.17-7.11 (м, 2H, Ar), 6.93 (т, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 6.82 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 6.61-6.56 (м, 2H, Ar), 4.12-4.02 (м, 2H, CH-пирролидин+CH₂-пирролидин), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 3.72-3.60 (м, 2H, CH₂C≡CH), 3.53 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.02 (ус, 1H, C≡CH), 2.17 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₃₀H₂₅Cl₂N₄O₃S [M+H]⁺, 591.1019, масса найденная 591.1021.

4.16.3 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-(метилтио)диспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (266)

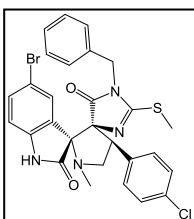
Из 0.04 г (0.07 ммоль) соединения **222** и 0.01 г (0.08 ммоль) метилйодида получили 0.025 г (62%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-



(метилтио)диспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.48 (с, 1H, NH), 7.55-7.40 (м, 4H, Ar), 7.23 (с, 1H, Ar), 7.11 (д, J=7.2 Гц, 2H, Ar), 6.85-6.72 (м, 3H, Ar), 4.06 (т, J=8.8 Гц, CH-пирролидин), 4.01 (т, J=8.9 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.48 (т, J=8.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.57 (к, J=7.2 Гц, 2H, CH₂CH₃), 2.19 (с, 3H, SCH₃), 2.17 (с, 3H, NCH₃), 1.16 (т, J=7.2 Гц, 3H, CH₂CH₃).

HRMS (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₉H₂₆BrClFN₄O₂S [M+H]⁺, 627.0627, масса найденная 627.0629.

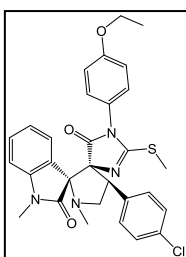
4.16.4 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-(метилтио)диспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (267)



Из 0.05 г (0.08 ммоль) соединения **229** и 0.01 г (0.09 ммоль) метилйодида получили 0.033 г (68%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(3-хлорфенил)-1'-метил-2-(метилтио)диспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.33 (с, 1H, NH), 7.48-7.45 (м, 3H, Ar), 7.40 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.30 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.18 (м, 1H, Ar), 7.14-7.10

(м, 2H, Ar), 6.70 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.53 (д, J=7.4 Гц, 2H, Ar), 4.64 (д, J=16.6 Гц, 1H, CH₂Ar), 4.17 (д, J=16.6 Гц, 1H, CH₂Ar), 4.06 (дд, J₁=8.4 Гц, J₂=10.1 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.97 (дд, J₁=7.7 Гц, J₂=10.1 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.49 (т, J=8.0 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.18 (с, 3H, NCH₃), 2.06 (с, 3H, SCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₈H₂₅BrClN₄O₂S [M+H]⁺, 595.0564, масса найденная 595.0572.

4.16.5 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1',1''-диметил-2-(метилтио)диспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (268)



Из 0.05 г (0.09 ммоль) соединения **216** и 0.03 г (0.20 ммоль) метилйодида получили 0.042 г (80%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1',1''-диметил-2-(метилтио)диспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона.

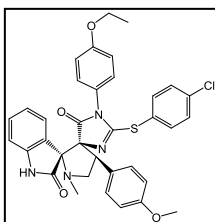
Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 7.64-7.56 (м, 3H, Ar), 7.35 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.30 (д, J=2.1 Гц, 1H, Ar), 7.01 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.90 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 6.51 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 4.11-4.04 (м, 2H, CH₂-пирролидин + CH-пирролидин), 4.02 (к, J=7.0 Гц,

2H, CH₂CH₃), 3.54 (т, J=5.8 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.08 (с, 3H, CONCH₃), 2.15 (с, 3H, CH₂NCH₃), 2.08 (с, 3H, SCH₃), 1.30 (т, CH₂CH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₃₀H₃₀ClN₄O₃S [M+H]⁺, 561.1722, масса найденная 561.1731.

4.17 Общая методика получения диспирозоединений типа II, содержащих фрагмент S-Ar.

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 5-арилметил-2-арилтиогидантоин (1 экв) и N-замещенную аминокислоту (2 экв), после чего добавили 96% этанол и доводили смесь до кипения. Далее к кипящей смеси добавили производное изатина (2 экв) и кипятили 5-8 часов до полной конверсии исходного 5-арилметил-2-тиогидантоина (контроль по ТСХ). Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством холодного этанола и сушили на воздухе.

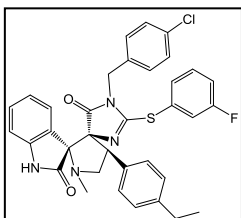
4.17.1 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-метоксифенил)-2-((3-фторфенил)тио)-1'-метилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (269)



Из 0.15 г (0.31 ммоль) соединения **68**, 0.06 г (0.62 ммоль) саркозина и 0.14 г (0.62 ммоль) 5-бромизатина получили 0.115 г (58%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-этоксифенил)-4'-(4-метоксифенил)-2-((3-фторфенил)тио)-1'-метилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.41 (с, 1H, NH), 7.49 (дд, J₁=1.6 Гц, J₂=8.1 Гц, 1H, Ar), 7.39-7.31 (м, 4H, Ar),

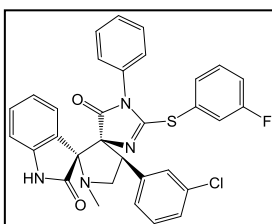
7.26 (с, 1H, Ar), 7.05 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 6.93 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.82 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 6.79 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 6.58 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 4.03 (к, J=7.0 Гц, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 4.01-3.97 (м, 2H, СН-пирролидин + CH_2 -пирролидин), 3.43 (т, J=5.2 Гц, 1H, CH_2 -пирролидин), 2.14 (с, 3H, NCH_3), 1.32 (т, J=7.0 Гц, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 639.1827, масса найденная 639.1822.

4.172 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-хлорбензил)-4'-(4-этилфенил)-2-((3-фторфенил)тио)-1'-метилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (270)



Из 0.10 г (0.22 ммоль) соединения **69**, 0.04 г (0.44 ммоль) саркозина и 0.06 г (0.44 ммоль) изатина получили 0.077 г (58%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-(4-хлорбензил)-4'-(4-этилфенил)-2-((3-фторфенил)тио)-1'-метилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.37 (с, 1H, NH), 7.67 (м, 1H, Ar), 7.49 (тд, $J_1=2.5$ Гц, $J_2=8.6$ Гц, 1H, Ar), 7.31 (тд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.23 (д, J=7.8 Гц, 2H, Ar), 7.18 (м, 1H, Ar), 7.13 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 7.09 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.00 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 6.96-6.89 (м, 2H, Ar), 6.75 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.31 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 4.67 (дд, $J_1=8.31$ Гц, $J_2=10.0$ Гц, 1H, СН-пирролидин), 4.42 (д, J=17.2 Гц, 1H, NCH_2Ar), 4.29 (д, J=17.2 Гц, NCH_2Ar), 3.46 (т, J=9.6 Гц, 1H, CH_2 -пирролидин), 2.62 (к, J=7.5 Гц, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 2.05 (с, 3H, NCH_3), 1.19 (т, J=7.5 Гц, 3H, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_3}$). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 625.1835, масса найденная 625.1840.

4.17.3 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-2-((3-фторфенил)тио)-1'-метилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона (271)

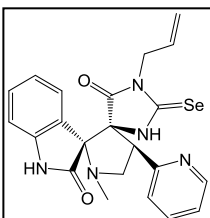


Из 0.10 г (0.24 ммоль) соединения **70**, 0.04 г (0.49 ммоль) саркозина и 0.07 г (0.49 ммоль) изатина получили 0.087 г (62%) белого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-1-фенил-4'-(3-хлорфенил)-2-((3-фторфенил)тио)-1'-метилдиспиро[имидазол-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5(1H)-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.48 (с, 1H, NH), 7.62 (с, 1H, Ar), 7.46-7.41 (м, 3H, Ar), 7.41-7.33 (м, 3H, Ar), 7.30-7.21 (м, 3H, Ar), 7.12 (д, J=2.0 Гц, 1H, Ar), 7.08 (м, 1H, Ar), 6.92 (м, 1H, Ar), 6.88 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.73-6.68 (м, 2H, Ar), 4.07 (т, J=9.2 Гц, 1H, СН-пирролидин), 3.99 (т, J=9.0 Гц, 1H, CH_2 -пирролидин), 3.51 (т, J=8.1 Гц, 1H, CH_2 -пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 583.1365, масса найденная 583.1366.

4.18 Общая методика получения диспирособъединений типа II, содержащих селеногидантоиновый фрагмент

В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 5-арилметиленидгантоин (1 экв) и N-замещенную аминокислоту (1.5 экв), после чего добавили 96% этанол и доводили смесь до кипения. Далее к кипящей смеси добавили производное изатина (1.5 экв) и кипятили 5-8 часов до полной конверсии исходного 5-арилметиленидгантоина (контроль по ТСХ). Далее смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством холодного этанола, сушили на воздухе, а затем очищают флэш-хроматографией с элюентом метанол:хлороформ (1:50).

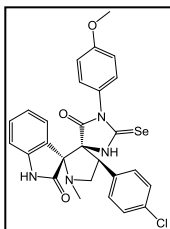
4.18.1 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-аллил-4'-(пиридин-2-ил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (272)



Из 0.07 г (0.17 ммоль) соединения **91**, 0.02 г (0.25 ммоль) саркозина и 0.04 г (0.25 ммоль) изатина получили 0.08 г (51%) светло-желтого порошка **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 8.95 (с, 1H, NHCO), 8.72-8.55 (м, 1H, $\text{NHCS} + \text{H}_\alpha\text{-Py}$), 7.80 (м, 1H, $\text{H}_\beta\text{-Py}$), 7.55-7.43 (м, 2H, $\text{H}_\beta\text{-Py}$), 7.27-7.19 (м, 2H, Ar), 7.03 (т, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.7 (д,

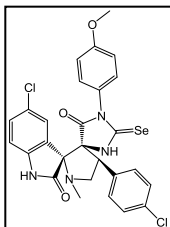
$J=7.9$ Гц, 1H, Ar), 5.44 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$), 4.88 (д, $J=10.8$ Гц, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 4.64 (д, $J=16.9$ Гц, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$), 4.55 (м, 1H, CH-пирролидин), 4.39-4.28 (м, 3H, $\underline{\text{CH}}_2\text{CH}=\text{CH}_2+\underline{\text{CH}}_2\text{NCH}_3$), 3.59 (м, 1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{NCH}_3$), 2.26 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 462.0993, масса найденная 462.0999.

4.18.2 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (273)



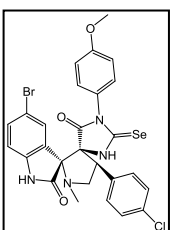
Из 0.06 г (0.20 ммоль) соединения **93**, 0.03 г (0.30 ммоль) саркозина и 0.04 г (0.30 ммоль) изатина получили 0.04 г (42%) светло-розового порошка 3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.96 (с, 1H, NH), 10.69 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.60$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, $J=8.53$ Гц, 2H, Ar), 7.32 (д, $J=7.31$ Гц, 1HAr), 7.30 (т, $J=7.61$ Гц, 1HAr), 7.01 (т, $J=7.54$ Гц, 1HAr), 6.90 (д, $J=9.06$ Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, $J=7.61$ Гц, 1HAr), 6.52 (д, $J=8.76$ Гц, 2H, Ar), 4, 32 (т, $J=9.14$ Гц, 1H, пирролидин), 3.98 (т, $J=9.29$ Гц, 1H, пирролидин), 3.74 (с, 3H, OCH_3), 3.47 (т, $J=8.68$ Гц, 1H, пирролидин), 2.13 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 561.0756, масса найденная 561.0763. $T_{\text{пл}}=253-254^\circ\text{C}$

4.18.3 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (274)



Из 0.07 г (0.20 ммоль) соединения **93**, 0.03 г (0.40 ммоль) саркозина и 0.07 г (0.40 ммоль) 5-хлоризатина получили 0.02 г (14%) светло-желтого порошка 5''-хлор-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 11.24 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.68$ Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, $J=8.60$ Гц, 2H, Ar), 7.40 (с, 1HAr), 7.36 (дд, $J_1=2.14$ Гц, $J_2=8.30$ Гц, 1HAr), 6.92 (д, $J=8.98$ Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, $J=8.15$ Гц, 1HAr), 6.56 (д, $J=8.76$ Гц, 2H, Ar), 4.34 (т, $J=8.80$ Гц, 1H, пирролидин), 3.94 (т, $J=9.18$ Гц, 1H, пирролидин), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 3.50 (т, $J=9.10$ Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 595.0366, масса найденная 595.0371. $T_{\text{пл}}=208-210^\circ\text{C}$.

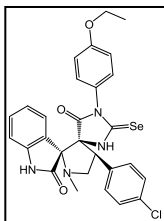
4.18.4 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (275)



Из 0.06 г (0.20 ммоль) соединения **93**, 0.03 г (0.30 ммоль) саркозина и 0.07 г (0.30 ммоль) 5-бромизатна получили 0.05 г (50%) светло-желтого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-метоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 11.20 (с, 1H, NH), 10.82 (с, 1H, NH), 7.52-7.45 (м, 4H, Ar), 7.41 (д, $J=8.68$ Гц, 2H, Ar), 6.92 (д, $J=8.74$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, $J=8.74$ Гц, 1HAr), 6.56 (д, $J=8.74$ Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, $J=8.86$ Гц, 1H, пирролидин), 3.95 (т, $J=9.20$ Гц, 1H, пирролидин), 3.75 (с, 3H, OCH_3), 3.50 (т, $J=9.23$ Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{BrClN}_4\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 638.9861, масса найденная 638.9868. $T_{\text{пл}}=236-238^\circ\text{C}$.

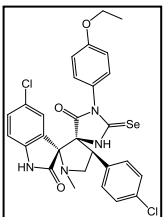
4.18.5 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (276)

Из 0.07 г (0.20 ммоль) соединения **94**, 0.03 г (0.30 ммоль) саркозина и 0.05 г (0.30 ммоль) изатина получили 0.05 г (55%) бежевого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.94 (с, 1H, NH), 10.69 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.56$ Гц, 2H, Ar), 7.42 (д, $J=8.56$ Гц, 2H, Ar),



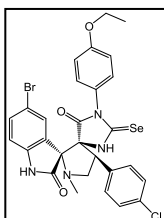
7.33 (д, $J=7.46$ Гц, 1HAr), 7.30 (т, $J=7.58$ Гц, 1HAr), 7.01 (т, $J=7.58$ Гц, 1HAr), 6.88 (д, $J=8.93$ Гц, 2H, Ar), 6.84 (д, $J=7.64$ Гц, 1HAr), 6.51 (д, $J=8.80$ Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, $J=9.11$ Гц, 1H, пирролидин), 4.00 (к, $J=6.97$ Гц, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.98 (т, $J=8.86$ Гц, Пирролидин), 3.47 (т, $J=8.80$ Гц, 1H, пирролидин), 2.13 (с, 3H, NCH_3), 1.30 (т, $J=6.91$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$). HRMS (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrClN}_4\text{O}_3\text{Se}$, $\text{M}+\text{H}$): 644.9789, масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 644.9803. HRMS (ESI, m/z): масса рассчитанная $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{Se}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 575.0912, масса найденная 575.0922. $T_{\text{пл}}=242-243^\circ\text{C}$.

4.18.6 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (277)



Из 0.07 г (0.1 ммоль) соединения **94**, 0.03 г (0.30 ммоль) саркозина и 0.06 г (0.30 ммоль) изатина получили 0.06 г (61%) бежевого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-хлор-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 11.24 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.60$ Гц, 2H, Ar), 7.41 (д, $J=8.30$ Гц, 2H, Ar), 7.40 (м, 1HAr), 7.36 (дд, $J_1=2.06$ Гц, $J_2=8.30$ Гц, 1HAr), 6.90 (д, $J=8.91$ Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, $J=8.30$ Гц, 1HAr), 6.54 (д, $J=8.83$ Гц, 2H, Ar), 4.34 (т, $J=8.98$ Гц, 1H, пирролидин), 4.01 (к, $J=6.93$ Гц, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.94 (т, $J=9.67$ Гц, 1H, пирролидин), 3.50 (т, $J=8.60$ Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH_3), 1.31 (т, $J=6.93$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 182.07 (с, 1C), 174.35 (с, 1C), 171.52 (с, 1C), 158.70 (с, 1C), 141.47 (с, 1C), 133.48 (с, 1C), 132.43 (с, 1C), 131.45 (с, 1C), 129.92 (с, 1C), 129.50 (с, 1C), 128.40 (с, 1C), 126.87 (с, 1C), 125.90 (с, 1C), 125.82 (с, 1C), 125.71 (с, 1C), 114.47 (с, 1C), 111.43 (с, 1C), 77.98 (с, 1C), 77.11 (с, 1C), 63.37 (с, 1C), 56.03 (с, 1C), 49.60 (с, 1C), 34.76 (с, 1C), 14.57 (с, 1C). $T_{\text{пл}}=170-172^\circ\text{C}$. HRMS (ESI, m/z): масса рассчитанная $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 609.0523, масса найденная 609.0530.

4.18.7 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона (278)



Из 0.07 г (0.20 ммоль) соединения **95**, 0.03 г (0.30 ммоль) саркозина и 0.07 г (0.30 ммоль) 5-бромизатина получили 0.07 г (66%) светло-желтого порошка (2'R*,4S*,4'S*)-5''-бром-3-(4-этоксифенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2'',5-диона. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 11.18 (с, 1H, NH), 10.82 (с, 1H, NH), 7.51-7.44 (м, 4H, Ar), 7.41 (д, $J=8.56$ Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, $J=8.93$ Гц, 2H, Ar), 6.81 (д, $J=8.80$ Гц, 1HAr), 6.55 (д, $J=8.80$ Гц, 2H, Ar), 4.32 (т, $J=9.23$ Гц, 1H, пирролидин), 4.01 (к, $J=6.97$ Гц, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$), 3.95 (т, $J=9.11$ Гц, 1H, пирролидин), 3.50 (т, $J=9.11$ Гц, 1H, пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH_3), 1.31 (т, $J=6.91$ Гц, 3H, $\text{ArOCH}_2\text{CH}_3$). HRMS (ESI, m/z): масса рассчитанная ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrClN}_4\text{O}_3\text{Se}$, $\text{M}+\text{H}$): 653.0018 масса найденная ($\text{M}+\text{H}$): 653.0025. $T_{\text{пл}}=181-182^\circ\text{C}$.

4.19 Общие методики получения диспирозоединений типа II, содержащих гидантоиновый фрагмент

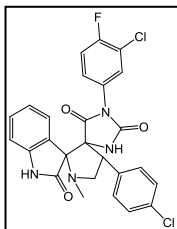
(А) Алкилированное по атому серы спиропроизводное поместили в круглодонную колбу и добавили раствор этанол/НСIконц (1:1 v/v). Смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и высаживали водой. Полученный осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

(Б) В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 5-арилметиленидгидантоин (1 экв) и N-замещенную аминокислоту (2 экв), после чего добавили 96% этанол и доводили смесь до кипения. Далее к кипящей смеси добавили производное изатина (2 экв) и кипятили 5-8 часов до полной конверсии исходного 5-арилметиленид-тиогидантоина (контроль по ТСХ). Затем смесь охлаждали до комнатной

температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством холодного этанола и сушили на воздухе.

Соединение 279 описано в [266].

4.19.1 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (281)



Из 0.030 г (0.054 ммоль) соединения **266** по методике (А) получили 0.015 г (53%) белого порошка

(2'R*,4S*,4'S*)-1-(3-хлор-4-фторфенил)-4'-(4-хлорфенил)-1'-

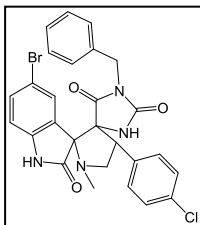
метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР**

¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.78(с, 1H, NH), 9.23 (с, 1H, NH), 7.48-7.38 (м, 5H, Ar),

7.30 (т, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.15 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.97 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, J=7.6

Гц, 1H, Ar), 6.60 (м, 1H, Ar), 6.48 (м, 1H, Ar), 4.65 (т, J=8.9 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.98 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.52 (т, J=9.1 Гц, 1H, CH-пирролидин), 2.20 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₆H₂₀Cl₂FN₄O₃, M+H): 525.0891 масса найденная (M+H): 525.0901. T_{пл}=181-182°C.

4.19.2 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1-бензил-5''-бром-4'-(4-хлорфенил)-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (282)



Из 0.030 г (0.050 ммоль) соединения **267** по методике (А) получили 0.017 г (61%) белого порошка

(2'R*,4S*,4'S*)-1-бензил-5''-бром-4'-(4-хлорфенил)-1'-

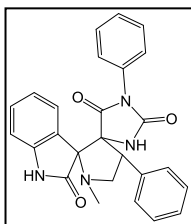
метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР**

¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.84 (с, 1H, NH), 8.88 (с, 1H, NH), 7.49-7.42 (м, 3H, Ar),

7.39-7.33 (м, 4H, Ar), 7.18-7.11 (м, 3H, Ar), 6.81 (д, J=8.2 Гц, 1H, Ar), 6.41 (д, J=7.4 Гц, 2H,

Ar), 4.45 (д, J=15.5 Гц, 1H, CH₂Ar), 4.23 (д, J=15.9 Гц, CH₂Ar), 4.15 (м, J=9.5 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.87 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.41 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.16 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₇H₂₃BrClN₄O₃, [M+H]⁺, 565.0637, масса найденная 565.0643.

4.19.3 Синтез (2'R*,4S*,4'S*)-1'-метил-1,4'-дифенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-триона (280)



По методике (Б) из 0.07 г (0.25 ммоль) соединения **100**, 0.02 г (0.50 ммоль) саркозина и 0.07 г (0.50 ммоль) изатина получили 0.08 г (77%) белого порошка

(2'R*,4S*,4'S*)-1'-метил-1,4'-дифенилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-2',3''-индолин]-2,2'',5-

триона. **Спектр ЯМР** ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.60 (с, 1H, NH), 8.25 (с, 1H, NH),

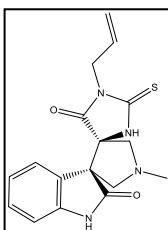
7.44 (д, J=7.0 Гц, 2H, Ar), 7.28 – 7.41 (м, 7H, Ar), 7.03 (т, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 6.83 (д, J=8.2

Гц, 1H, Ar), 6.81 (д, J=7.0 Гц, 2H, Ar), 4.29 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.99 (т, J=9.5 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.44 (т, J=9.1 Гц, 1H, CH-пирролидин), 2.15 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₆H₂₃N₄O₃, [M+H]⁺, 439.1765, масса найденная 439.1774.

4.20 Общая методика получения диспирособъединений типа III, содержащих тиогидантоиновый фрагмент

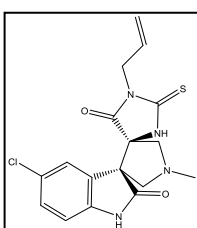
В круглодонную колбу поместили 5-индолинилиден-2-тиогидантоин (1 экв) и саркозин (4 экв), после чего добавили толуол и доводили смесь до кипения. Затем к нагретой смеси добавили параформ (4 экв) и продолжают кипятить 5-8 часов. Далее реакционную смесь упаривают и очищают колоночной хроматографией с элюентом метанол:хлороформ (1:50).

4.20.1 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-аллил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (283)



Из 0.19 г (0.65 ммоль) соединения **103**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.15 г (67%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-аллил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.57 (с, 1H, NHCO), 10.44 (с, 1H, NHCS), 7.19 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.15 (д, J= 8.1 Гц, 1H, Ar), 6.86 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.79 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 5.47 (м, 1H, CH=CH₂), 4.89 (д, J=10.4 Гц, 1H, CH=CH₂), 4.59 (д, J=17.4 Гц, 1H, CH=CH₂), 4.18-4.03 (м, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.40 (д, J=9.8 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.32 (д, J=9.8 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.16 (д, J=9.9 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.05 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.45 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₈N₄O₂S, M+H): 343.1223, масса найденная (M+H): 343.1207. T_{пл}=281-283°C (decomp).

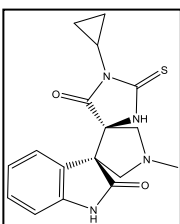
4.20.2 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-аллил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (284)



Из 0.21 г (0.65 ммоль) соединения **104**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.09 г (38%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-аллил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.49 (уш.с, 1H, NHCO), 7.33 (дд, J₁=1.9 Гц, J₂=8.4 Гц, 1H, Ar), 7.26 (д, J=1.7 Гц, 1H, Ar), 7.09 (д, J=8.4 Гц, 1H, Ar), 5.47 (м, 1H, CH=CH₂), 4.88 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH=CH₂), 4.55 (д, J=17.2 Гц, 1H, CH=CH₂), 4.38 (д, J=12.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 4.22 (д, J=12.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 4.20-4.02 (м, 2H, CH₂CH=CH₂), 3.30-3.21 (м, 1H, CH₂NCH₃), 3.04 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.44 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₇ClN₄O₂S, M+H): 377.0833, масса найденная (M+H): 377.0822. T_{пл}=141-142°C.

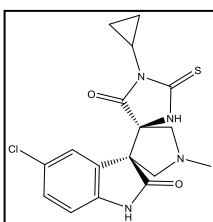
4.20.3 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-циклопропил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (285)

Из 0.19 г (0.65 ммоль) соединения **105**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.12 г (54%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-циклопропил-2-



тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.50 (с, 1H, NHCO), 10.28 (с, 1H, NHCS), 7.19 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.11 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.89 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.77 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 3.30 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.25 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.14 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.01 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.45 (м, 1H, CHN), 2.43 (с, 3H, NCH₃), 0.82-0.70 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.62 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.11 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₈N₄O₂S, M+H): 343.1223, масса найденная (M+H): 343.1241. T_{пл}=272-273°C (decomp).

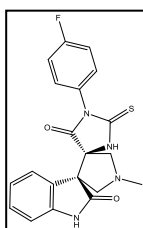
4.20.4 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-циклопропил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (286)



Из 0.21 г (0.65 ммоль) соединения **106**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.06 г (25%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-циклопропил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.65 (с, 1H, NHCO), 10.41 (с, 1H, NHCS), 7.26 (м, 1H, Ar), 7.10 (м, 1H, Ar), 6.79 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.26-3.16 (м, 3H, CH₂NCH₃), 3.02 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.46 (м, 1H, CHN), 2.43 (с, 3H,

NCH₃), 0.89-0.74 (м, 2H, cycloC₃H₅), 0.59 (м, 1H, cycloC₃H₅), 0.11 (м, 1H, cycloC₃H₅). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₇ClN₄O₂S, M+H): 377.0834, масса найденная (M+H): 377.0851. T_{пл}=275-276°C.

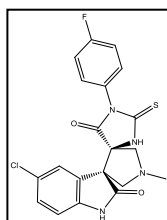
4.20.5 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (287)



Из 0.22 г (0.65 ммоль) соединения **107**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.06 г (24%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.91 (уш.с, 1H, NHCO), 10.79 (с, 1H, NHCS), 7.55(т, J=9.0 Гц, 1H, Ar), 7.43 (дд, J₁=2.1 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.13-7.07 (м, 2H, Ar), 6.94 (м, 1H, Ar), 6.89 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.45-3.37 (м, 2H, CH₂NCH₃), 3.32 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.10 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇FN₄O₂S, M+H): 397.1129, масса найденная (M+H): 397.1115. T_{пл}=273-274°C.

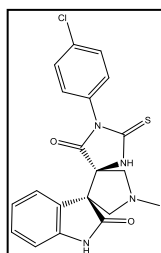
4.20.6 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (288)



Из 0.24 г (0.65 ммоль) соединения **108**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.10 г (35%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.82 (уш.с, 1H, NHCO), 10.78 (уш.с, 1H, NHCS), 7.37-7.26 (м, 3H, Ar), 7.12 (с, 1H, Ar), 6.97-6.85 (м, 3H, Ar), 3.43-3.38 (м, 2H, CH₂NCH₃), 3.32 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.10 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₆FCIN₄O₂S, M+H): 431.0739, масса найденная (M+H): 431.0760. T_{пл}=273-274°C.

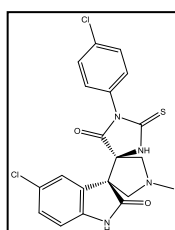
4.20.7 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (289)



Из 0.23 г (0.65 ммоль) соединения **109**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.13 г (48%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.72 (уш.с, 1H, NHCO), 10.62 (с, 1H, NHCS), 7.53-7.48 (м, 2H, Ar), 7.26 (тд, J₁=1.2 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 6.93 (тд, J₁=0.9 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.91-6.87 (м, 2H, Ar), 6.86 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 3.49 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.39-3.33 (м, 2H, CH₂NCH₃), 3.08 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇ClN₄O₂S, M+H): 413.0833, масса найденная (M+H): 413.0829. T_{пл}=163-164°C.

4.20.8 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (290)

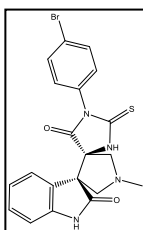


Из 0.25 г (0.65 ммоль) соединения **110**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.03 г (10%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.84 (уш.с, 1H, NHCO), 10.77 (с, 1H, NHCS), 7.55-7.50 (м, 2H, Ar), 7.26 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д, J=2.1 Гц, 1H, Ar), 6.94-6.89 (м, 2H, Ar), 6.87 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.49 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.39 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.33 (м, 1H, CH₂NCH₃), 3.10 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+,

m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₂S, M+H): 447.0443, масса найденная (M+H): 447.0433. T_{пл}=239-240°C.

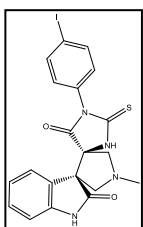
4.20.9 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-бромфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (291)



Из 0.26 г (0.65 ммоль) соединения **111**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль ммоль) параформальдегида получили 0.13 г (48%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона.

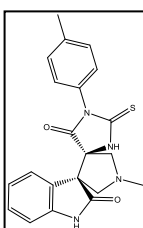
Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.72 (уш.с, 1H, NHCO), 10.62 (с, 1H, NHCS), 7.53-7.48 (м, 2H, Ar), 7.26 (тд, J₁=1.2 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.12 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 6.93 (тд, J₁=0.9 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.91-6.87 (м, 2H, Ar), 6.86 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 3.49 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.39-3.33 (м, 2H, CH₂NCH₃), 3.08 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇ClN₄O₂S, M+H): 413.0833, масса найденная (M+H): 413.0829. T_{пл}=163-164°C.

4.20.10 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-йодфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (292)



Из 0.29 г (0.65 ммоль) соединения **113**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.08 г (25%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.74 (с, 1H, NHCO), 10.64 (с, 1H, NHCS), 7.79 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.26 (тд, J₁=1.1 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.10 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.93 (тд, J₁=0.7 Гц, J₂=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.85 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.66 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 3.48 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.39-3.33 (м, 2H, CH₂NCH₃), 3.07 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.48 (с, 3H, NCH₃).

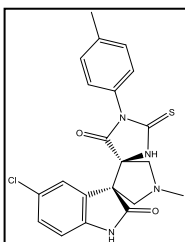
4.20.11 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-метилфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (293)



Из 0.22 г (0.65 ммоль) соединения **114**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль ммоль) параформальдегида получили 0.10 г (39%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-метилфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.61 (уш.с, 1H, NHCO), 10.57 (уш.с, 1H, NHCS), 7.26 (дд, J₁=1.0 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.14 (д, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 6.97-6.91 (м, 3H, Ar), 6.86 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.75 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 3.76 (с, 3H, CH₃-Ar), 3.49 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.37 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.32 (м, 1H, CH₂NCH₃), 3.07 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.47 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀N₄O₂S, M+H): 393.1379, масса найденная (M+H): 393.1384. T_{пл}=155-157°C.

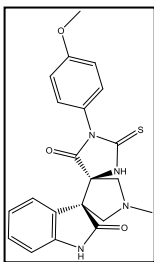
4.20.12 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-метилфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (294)



Из 0.24 г (0.65 ммоль) соединения **115**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль ммоль) параформальдегида получили 0.14 г (50%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-метилфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.76 (с, 1H, NHCO), 10.69 (уш.с, 1H, NHCS), 7.33 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.14 (д, J=2.2 Гц, 1H, Ar), 6.99-6.94 (м, 2H, Ar), 6.87 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.80-6.75 (м, 2H, Ar), 3.78 (с, 3H, CH₃-Ar), 3.44-3.32 (м, 3H, CH₂NCH₃), 3.09 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.47 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₁₉ClN₄O₂S, M+H): 427.0990, масса найденная (M+H): 427.0987. T_{пл}=159-160°C.

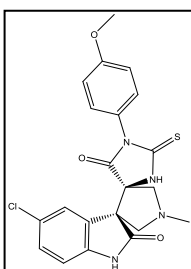
4.20.13 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (295)



Из 0.23 г (0.65 ммоль) соединения **116**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.08 г (28%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола.

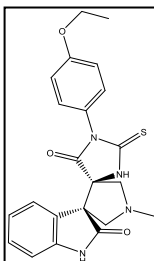
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.63 (с, 1H, NHCO), 10.62 (ус, 1H, NHCS), 7.26 (т, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.20 (д, $J=8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.12 (д, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.93 (т, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.86 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.71 (д, $J=8.1$ Гц, 2H, Ar), 3.49 (д, $J=9.9$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.38 (м, 1H, CH_2NCH_3), 3.32 (м, 1H, CH_2NCH_3), 3.07 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.47 (с, 3H, NCH_3), 2.31 (с, 3H, OCH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, M+H): 409.1328, масса найденная (M+H): 409.1323. $T_{\text{пл}}=155-156^\circ\text{C}$.

4.20.14 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (296)



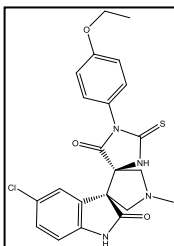
Из 0.25 г (0.65 ммоль) соединения **117**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.14 г (49%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.79 (с, 1H, NHCO), 10.74 (с, 1H, NHCS), 7.34 (дд, $J_1=2.0$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.23 (д, $J=8.1$ Гц, 2H, Ar), 7.12 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, Ar), 6.88 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.74 (д, $J=8.1$ Гц, 2H, Ar), 3.45-3.30 (м, 3H, CH_2NCH_3), 3.09 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.47 (с, 3H, NCH_3), 2.32 (с, 3H, OCH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$, M+H): 443.0939, масса найденная (M+H): 443.0940. $T_{\text{пл}}=289-290^\circ\text{C}$.

4.20.15 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (297)



Из 0.24 г (0.65 ммоль) соединения **118**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.10 г (35%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.63 (с, 1H, NHCO), 10.60 (с, 1H, NHCS), 7.26 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.98-6.89 (м, 3H, Ar), 6.68 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.73 (д, $J=8.6$ Гц, 2H, Ar), 4.03 (к, $J=7.0$ Гц, 2H, CH_2CH_3), 3.49 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.40-3.28 (м, 2H, CH_2NCH_3), 3.07 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.47 (с, 3H, NCH_3), 1.32 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, M+H): 423.1485, масса найденная (M+H): 423.1480. 35%. $T_{\text{пл}}=240-241^\circ\text{C}$.

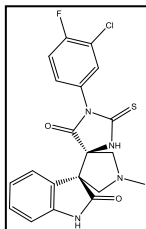
4.20.16 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (298)



Из 0.26 г (0.65 ммоль) соединения **119**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.08 г (27%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.80-10.61 (уш.с, 2H, NHCO+NHCS), 7.33 (дд, $J_1=1.6$ Гц, $J_2=8.2$ Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, $J=1.6$ Гц, 1H, Ar), 6.95 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 6.87 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.76 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 4.04 (к, $J=7.0$ Гц, 2H,

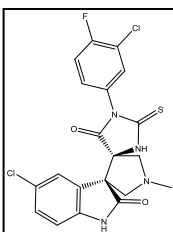
CH_2CH_3), 3.40 (д, $J=9.9$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.38-3.29 (м, 2H, CH_2NCH_3), 3.09 (д, $J=10.3$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.47 (с, 3H, NCH_3), 1.32 (т, $J=7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$, M+H): 457.1095, масса найденная (M+H): 457.1090. $T_{\text{пл}}=268-271^\circ\text{C}$.

4.20.17 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (299)



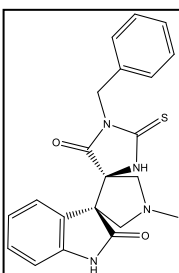
Из 0.24 г (0.65 ммоль) соединения **120**, 0.08 г (2,6 ммоль) параформа и 0.23 г (2,6 ммоль) саркозина получили 0.21 г (75%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(3-хлор, 4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3',пирролидин-4'3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.81 (с, 1H, NHCO), 10.64 (с, 1H, NHCS), 7.51 (т, $J=8.9$ Гц, 1H, Ar), 7.27 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.12 (д, $J=7.3$ Гц, 2H, Ar), 6.93 (т, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.89-6.81 (м, 3H, Ar), 3.47 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.37 (д, $J=10.8$ Гц, 2H, CH_2NCH_3), 3.08 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.48 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 431.0739, масса найденная (M+H): 431.0721. $T_{\text{пл}}=252-254^\circ\text{C}$.

4.20.18 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (300)



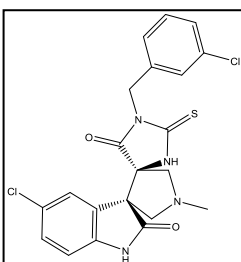
Из 0.27 г (0.65 ммоль) соединения **121**, 0.08 г (2,6 ммоль) параформа и 0.23 г (2,6 ммоль) саркозина получили 0.10 г (33%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.91 (уш.с, 1H, NHCO), 10.79 (с, 1H, NHCS), 7.55 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.34 (дд, $J_1=2.1$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.13-7.07 (м, 2H, Ar), 6.94 (м, 1H, Ar), 6.89 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 3.45-3.37 (м, 2H, CH_2NCH_3), 3.32 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.10 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.48 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 465.0350, масса найденная (M+H): 465.0341. $T_{\text{пл}}=177-180^\circ\text{C}$.

4.20.19 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-бензил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (301)



Из 0.22 г (0.65 ммоль) соединения **122**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.21 г (82%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-бензил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.56 (с, 1H, NHCO), 10.50 (уш.с, 1H, NHCS), 7.22-7.13 (м, 4H, Ar), 7.09 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.83 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.79 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.73 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 4.75 (д, $J=15.4$ Гц, 1H, NCH_2Ph), 4.67 (д, $J=15.4$ Гц, 1H, NCH_2Ph), 3.37 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.30 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.20 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.06 (д, $J=9.9$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.44 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 393.1379, масса найденная (M+H): 393.1364. $T_{\text{пл}}=189-190^\circ\text{C}$.

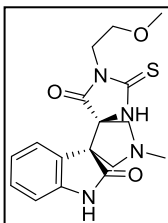
4.20.20 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-хлорбензил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (302)



Из 0.26 г (0.65 ммоль) соединения **125**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.18 г (61%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-хлорбензил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.71 (с, 1H, NHCO), 10.68 (уш.с, 1H, NHCS), 7.29-7.20 (м, 2H, Ar), 7.18 (т, $J=7.9$ Гц, 1H, Ar), 7.12 (с, 1H, Ar), 6.98 (с, 1H, Ar), 6.80 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 6.67 (д,

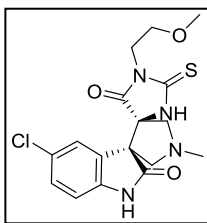
$J=7.3$ Гц, 1H, Ar), 4.77 (д, $J=15.7$ Гц, 1H, NCH_2Ar), 4.68 (д, $J=15.7$ Гц, 1H, NCH_2Ar), 3.30 (д, $J=11.0$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.24 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, CH_2NCH_3), 3.07 (д, $J=9.9$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.44 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, M+H): 461.0600, масса найденная (M+H): 461.0610. $T_{\text{пл}}=261-262^\circ\text{C}$.

4.20.21 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(2-метоксиэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (303)



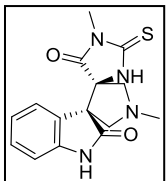
Из 0.20 г (0.65 ммоль) соединения **126**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.14 г (60%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.55 (с, 1H, NHCO), 10.43 (с, 1H, NHCS), 7.22-7.15 (м, 2H, Ar), 6.91 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.78 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 3.75-3.57 (м, 2H, CH_2), 3.40 (д, $J=10.1$ Гц, 1H, CH_2NCH), 3.33 (м, 1H, CH_2NCH_3), 3.20 (т, $J=6.2$ Гц, 2H, CH_2), 3.13 (д, $J=10.4$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.10 (с, 3H, OCH_3), 3.04 (д, $J=9.9$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.45 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 361.1329, масса найденная 361.1337.

4.20.22 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(2-метоксиэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (304)



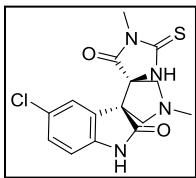
Из 0.22 г (0.65 ммоль) соединения **127**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.15 г (60%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.68 (с, 1H, NHCO), 10.52 (с, 1H, NHCS), 7.26 (м, 1H, Ar), 7.20 (т, $J=2.2$ Гц, 1H, Ar), 6.80 (дд, $J_1=2.2$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 3.75-3.60 (м, 2H, CH_2), 3.30-3.14 (м, 4H, CH_2CH_2), 3.10 (с, 3H, OCH_3), 3.06 (д, $J=9.9$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.44 (с, 3H, NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 395.0939, масса найденная 395.0944.

4.20.23 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (305)



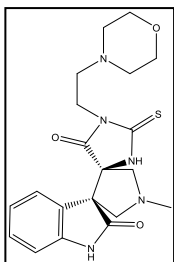
Из 0.17 г (0.65 ммоль) соединения **128**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.04 г (18%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.55 (с, 1H, NH), 10.41 (с, 1H, NH), 7.17 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.15 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.89 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.78 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 3.42 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.35 (м, 1H, CH_2NCH_3), 3.16 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.05 (д, $J=10.3$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.87 (с, 3H, CONCH_3), 2.45 (с, 3H, CH_2NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 317.1067, масса найденная 317.1073.

4.20.24 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-метил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (306)



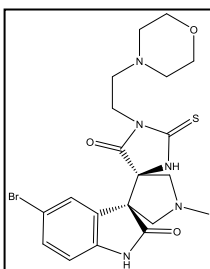
Из 0.19 г (0.65 ммоль) соединения **129**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.06 г (26%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.55 (с, 1H, NH), 10.41 (с, 1H, NH), 7.17 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.15 (д, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.89 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.78 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 3.42 (д, $J=10.0$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.35 (м, 1H, CH_2NCH_3), 3.16 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.05 (д, $J=10.3$ Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.87 (с, 3H, CONCH_3), 2.45 (с, 3H, CH_2NCH_3). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 351.0677, масса найденная 351.0685.

4.20.25 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(3-морфолинэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (307)



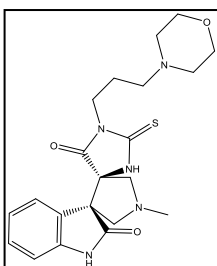
Из 0.23 г (0.65 ммоль) соединения **130**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.06 г (23%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.54 (с, 1H, NHCO), 10.39 (с, 1H, NHCS), 7.24-7.14 (м, 2H, Ar), 6.90 (м, 1H, Ar), 6.78 (д, J=7.0 Гц, 1H, Ar), 3.58-3.42 (м, 6H, CH₂*3), 3.38 (м, 1H, CH₂NCH₃), 3.30 (м, 1H, CH₂NCH₃), 3.15 (д, J=9.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.04 (д, J=9.1 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.45 (с, 3H, NCH₃), 2.38-2.27 (м, 4H, CH₂CH₂), 2.27-2.06 (м, 4H, CH₂CH₂). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₀H₂₆N₅O₃S, [M+H]⁺, 416.1751, масса найденная 416.1759.

4.20.26 Синтез (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(3-морфолинэтил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (308)



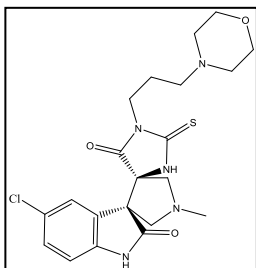
Из 0.26 г (0.65 ммоль) соединения **132**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.12 г (41%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.78 (с, 1H, NHCO), 10.53 (с, 1H, NHCS), 7.40 (дд, J₁=1.8 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.30 (д, J=1.8 Гц, 1H, Ar), 6.77 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.66-3.48 (м, 6H, CH₂*3), 3.32 (м, 2H, CH₂NCH₃), 3.26 (д, J=10.3 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.12 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.47 (с, 3H, NCH₃), 2.40-2.33 (м, 4H, CH₂CH₂), 2.31-2.23 (м, 2H, CH₂), 2.15 (т, J=7.1 Гц, 2H). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная C₂₀H₂₅BrN₅O₃S, [M+H]⁺, 494.0856, масса найденная 494.0866.

4.20.27 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(3-морфолинпропил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (309)



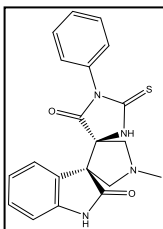
Из 0.24 г (0.65 ммоль) соединения **133**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.08 г (25%) белого осадка гидрохлорида (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(3-морфолинпропил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.55 (с, 1H, NHCO), 10.39 (с, 1H, NHCS), 7.22-7.14 (м, 2H, Ar), 6.88 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.78 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 3.61-3.43 (м, 6H), 3.36 (м, 1H), 3.31 (д, J=10.6 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.15 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.04 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.44 (с, 3H, NCH₃), 2.28-2.18 (м, 4H), 2.05 (т, J=6.7 Гц, 2H), 1.42-1.33 (м, 2H). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₇N₅O₃S, M+H): 430.1907, масса найденная (M+H): 430.1904. T_{пл}=216-217°C.

4.20.28 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-морфолинпропил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (310)



Из 0.26 г (0.65 ммоль) соединения **134**, 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина и 0.08 г (2.6 ммоль) параформальдегида получили 0.05 г (15%) белого осадка гидрохлорида (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-морфолинпропил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (с, 1H, NHCO), 10.49 (с, 1H, NHCS), 7.25 (дд, J₁=1.8 Гц, J₂=8.5 Гц, 1H, Ar), 7.19 (с, 1H, Ar), 6.80 (д, J=8.1 Гц, 1H, Ar), 3.57-3.50 (м, 5H), 3.38 (м, 1H), 3.30-3.18 (м, 3H, CH₂NCH₃), 3.06 (д, J=9.9 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.43 (с, 3H, NCH₃), 2.28-2.19 (м, 4H), 2.10-2.03 (м, 2H), 1.44-1.28 (м, 2H). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₆ClN₅O₃S, M+H): 464.1517, масса найденная (M+H): 464.1519. T_{пл}=224-225°C.

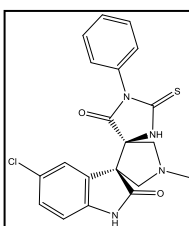
4.20.29 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-фенил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (311)



Из 0.21 г (0.65 ммоль) соединения **135**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.07 г (27%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-фенил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.65 (уш.с, 1H, NHCO), 10.63 (с, 1H, NHCS), 7.45-7.36 (м, 3H, Ar), 7.27 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.15 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.94 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.89-6.82 (м, 3H, Ar), 3.51 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.37 (д, J=10.0 Гц, 2H, CH_2NCH_3), 3.08 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₈N₄O₂S, M+H): 379.1223, масса найденная (M+H): 379.1236. T_{пл}=273-274°C.

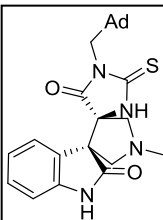
4.20.30 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-фенил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (312)



Из 0.23 г (0.65 ммоль) соединения **136**, 0.08 г (2.6 ммоль) параформа и 0.23 г (2.6 ммоль) саркозина получили 0.14 г (49%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-фенил-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.79 (уш.с, 1H, NHCO), 10.78 (уш.с, 1H, NHCS), 7.47-7.39 (м, 3H, Ar), 7.34 (дд, J₁=1.6 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.14 (с, 1H, Ar), 6.91-6.85 (м, 3H, Ar), 3.43 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.39 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.34 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH_2NCH_3), 3.10 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH_2NCH_3), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇ClN₄O₂S, M+H): 413.0834, масса найденная (M+H): 413.0850. T_{пл}=268-269°C.

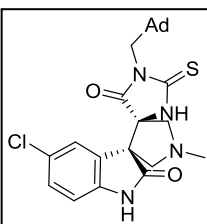
4.20.31 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (313)



Из 0.03 г (0.08 ммоль) соединения **137**, 0.02 г (0.61 ммоль) параформа и 0.05 г (0.61 ммоль) саркозина получили 0.015 г (45%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.55 (с, 1H), 10.36 (с, 1H), 7.36 (д, J=7.3 Гц, 1H), 7.13 (т, J=7.0 Гц, 1H), 6.89 (т, J=7.0 Гц, 1H), 6.74 (д, J=7.3 Гц, 1H), 3.44 (д, J=13.6 Гц, 1H), 3.23 (д, J=10.2 Гц, 1H), 3.09-2.96 (м, 4H), 2.40 (с, 3H), 1.72 (ус, 3H), 1.58-1.46 (м, 3H), 1.46-1.35 (м, 3H), 1.17-1.03 (м, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 182.95 (с, 1C), 175.91 (с, 1C), 173.11 (с, 1C), 142.05 (с, 1C), 128.64 (с, 1C), 127.53 (с, 1C), 126.86 (с, 1C), 121.16 (с, 1C), 109.10 (с, 1C), 72.44 (с, 1C), 63.36 (с, 1C), 61.53 (с, 1C), 60.05 (с, 1C), 51.04 (с, 1C), 41.47 (с, 1C), 40.12 (с, 1C), 36.09 (с, 1C), 34.83 (с, 1C), 27.58 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₅H₃₀N₄O₂S, M+H): 451.2162, масса найденная (M+H): 451.2161. T_{пл}=262-263°C.

4.20.32 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на (314)

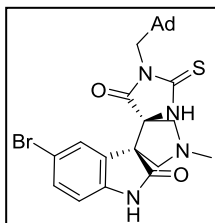


Из 0.03 г (0.08 ммоль) соединения **138**, 0.02 г (0.61 ммоль) параформа и 0.05 г (0.61 ммоль) саркозина получили 0.026 г (69%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-дио́на.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.69 (с, 1H), 10.45 (с, 1H), 7.39 (д, J=2.0 Гц, 1H), 7.20 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H), 6.76 (д, J=8.3 Гц, 1H), 3.47 (д, J=13.6 Гц, 1H), 3.28 (д, J=10.2 Гц, 1H), 3.08-2.99 (м, 3H), 2.88 (д, J=10.3 Гц, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.74 (ус, 3H), 1.56-1.49 (м, 3H), 1.45-1.38 (м, 3H), 1.15-1.09 (м, 3H), 1.09-1.03 (м, 3H). **Спектр ЯМР**

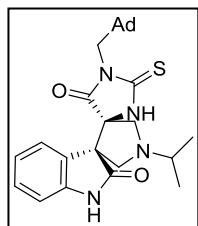
^{13}C (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 182.78 (с, 1С), 175.16 (с, 1С), 172.93 (с, 1С), 140.85 (с, 1С), 129.91 (с, 1С), 128.38 (с, 1С), 127.09 (с, 1С), 125.30 (с, 1С), 110.38 (с, 1С), 72.33 (с, 1С), 63.49 (с, 1С), 61.73 (с, 1С), 60.35 (с, 1С), 50.98 (с, 1С), 41.22 (с, 1С), 40.08 (с, 1С), 36.09 (с, 1С), 34.82 (с, 1С), 27.59 (с, 1С). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₅H₂₉ClN₄O₂S, M+H): 485.1773, масса найденная (M+H): 485.1777. $T_{\text{пл}}$ =288-289°C.

4.20.33 Синтез (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (315).



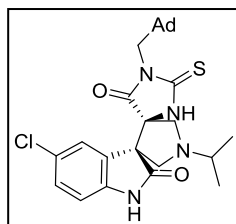
Из 0.04 г (0.08 ммоль) соединения **139**, 0.02 г (0.61 ммоль) параформа и 0.05 г (0.61 ммоль) саркозина получили 0.021 г (51%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.70 (с, 1H), 10.43 (с, 1H), 7.51 (д, J=1.6 Гц, 1H), 7.32 (дд, J₁=1.7 Гц, J₂=8.2 Гц, 1H), 6.72 (д, J=8.3 Гц, 1H), 3.47 (д, J=13.6 Гц, 1H), 3.27 (д, J=10.2 Гц, 1H), 3.07-2.99 (м, 3H), 2.87 (д, J=10.2 Гц, 1H), 2.39 (с, 3H), 1.75 (ус, 3H), 1.56-1.49 (м, 3H), 1.45-1.38 (м, 3H), 1.15-1.08 (м, 3H), 1.08-1.02 (м, 3H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 182.80 (с, 1С), 175.09 (с, 1С), 172.93 (с, 1С), 141.26 (с, 1С), 131.24 (с, 1С), 130.36 (с, 1С), 129.81 (с, 1С), 113.07 (с, 1С), 110.91 (с, 1С), 72.36 (с, 1С), 63.61 (с, 1С), 61.80 (с, 1С), 60.33 (с, 1С), 50.99 (с, 1С), 41.22 (с, 1С), 40.09 (с, 1С), 36.10 (с, 1С), 34.82 (с, 1С), 27.60 (с, 1С). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₅H₂₉BrN₄O₂S, M+H): 529.1267, масса найденная (M+H): 529.1260. $T_{\text{пл}}$ =287-288°C.

4.20.34 Синтез (4R*,4'R*)-1'-изопропил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (316).



Из 0.03 г (0.08 ммоль) соединения **137**, 0.02 г (0.61 ммоль) параформа и 0.07 г (0.61 ммоль) изопропилглицина получили 0.015 г (45%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-1'-изопропил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.55 (с, 1H), 10.42 (с, 1H), 7.41 (д, J=7.6 Гц, 1H), 7.14 (тд, J₁=1.1 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H), 6.90 (тд, J₁=1.1 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H), 6.74 (д, J=7.7 Гц, 1H), 3.45 (д, J=13.5 Гц, 1H), 3.31 (д, J=10.2 Гц, 1H), 3.17-3.05 (м, 3H), 3.02 (д, J=13.5 Гц, 1H), 2.72 (м, 1H), 1.74 (ус, 3H), 1.58-1.49 (м, 3H), 1.47-1.39 (м, 3H), 1.12 (ус, 6H), 1.05 (т, J=7.0 Гц, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 182.73 (с, 1С), 175.61 (с, 1С), 173.04 (с, 1С), 141.90 (с, 1С), 128.53 (с, 1С), 127.68 (с, 1С), 126.78 (с, 1С), 121.10 (с, 1С), 109.01 (с, 1С), 71.59 (с, 1С), 59.13 (с, 1С), 58.74 (с, 1С), 57.46 (с, 1С), 52.78 (с, 1С), 50.99 (с, 1С), 40.11 (с, 1С), 36.09 (с, 1С), 34.84 (с, 1С), 27.58 (с, 1С), 21.26 (с, 1С), 21.09 (с, 1С). **HRMS** (ESI, m/z): масса рассчитанная (C₂₇H₃₄N₄O₂S, M+H): 479.2475, масса найденная (M+H): 479.2479. $T_{\text{пл}}$ =267-268°C.

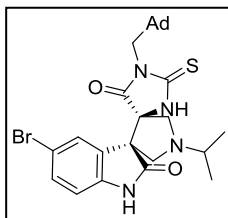
4.20.35 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-изопропил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (317).



Из 0.045 г (0.11 ммоль) соединения **138**, 0.03 г (0.84 ммоль) параформа и 0.10 г (0.84 ммоль) изопропилглицина получили 0.008 г (14%) белого кристаллического осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-изопропил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.69 (с, 1H), 10.51 (с, 1H), 7.43 (д, J=2.1 Гц, 1H), 7.21 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.2 Гц, 1H), 6.76 (д, J=8.3 Гц, 1H), 3.48 (д, J=13.6 Гц, 1H), 3.13 (д, J=9.6 Гц, 1H), 3.10 (д, J=9.8 Гц, 1H), 3.03 (д, J=9.8 Гц, 1H), 3.00 (д, J=6.4 Гц, 1H), 2.71 (м, 1H), 1.76 (ус, 3H), 1.58-1.50 (м, 3H), 1.47-1.40 (м, 3H), 1.12 (ус, 6H), 1.09-1.02 (м, 6H). **Спектр ЯМР ^{13}C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 182.63 (с, 1С), 174.99 (с, 1С), 172.93 (с, 1С), 140.78 (с, 1С), 129.98 (с, 1С), 128.35 (с, 1С), 126.95 (с, 1С), 125.24 (с,

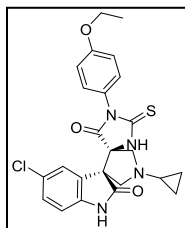
1C), 110.36 (с, 1C), 71.51 (с, 1C), 59.44 (с, 1C), 58.77 (с, 1C), 57.62 (с, 1C), 52.69 (с, 1C), 50.98 (с, 1C), 40.12 (с, 1C), 36.11 (с, 1C), 34.86 (с, 1C), 27.59 (с, 1C), 21.16 (с, 1C), 20.97 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₃₃ClN₄O₂S, M+H): 513.2086, масса найденная (M+H): 513.2078. T_{пл}=232-233°C.

4.20.36 Синтез (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-изопропил-1-(адамантан-1-илметил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (318).



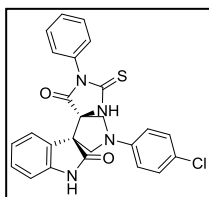
Из 0.050 г (0.11 ммоль) соединения **139**, 0.03 г (0.84 ммоль) параформа и 0.10 г (0.84 ммоль) изопропилглицина получили 0.008 г (14%) белого кристаллического осадка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.70 (с, 1H), 10.49 (с, 1H), 7.55 (д, J=1.8 Гц, 1H), 7.33 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H), 6.71 (д, J=8.3 Гц, 1H), 3.48 (д, J=13.6 Гц, 1H), 3.32 (м, 1H), 3.13 (д, J=9.4 Гц, 1H), 3.09 (д, J=9.5 Гц, 1H), 3.06-2.97 (м, 2H), 2.70 (м, 1H), 1.76 (ус, 3H), 1.58-1.50 (м, 3H), 1.47-1.39 (м, 3H), 1.12 (ус, 6H), 1.05 (т, J=6.9 Гц, 6H). **Спектр ЯМР ¹³C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 182.71 (с, 1C), 174.95 (с, 1C), 172.90 (с, 1C), 141.18 (с, 1C), 131.16 (с, 1C), 130.35 (с, 1C), 129.62 (с, 1C), 113.00 (с, 1C), 110.85 (с, 1C), 71.51 (с, 1C), 59.34 (с, 1C), 58.79 (с, 1C), 57.60 (с, 1C), 52.68 (с, 1C), 50.99 (с, 1C), 40.13 (с, 1C), 36.09 (с, 1C), 34.81 (с, 1C), 27.59 (с, 1C), 21.03 (с, 1C), 20.84 (с, 1C). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₇H₃₃BrN₄O₂S, M+H): 557.1580, масса найденная (M+H): 557.1586. T_{пл}=225-226°C.

4.20.37 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-циклопропил-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксидиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (319)



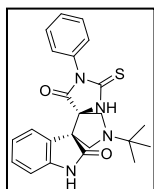
Из 0.20 г (0.50 ммоль) соединения **119**, 0.24 г (2.0 ммоль) циклопропилглицина **13** и 0.06 г (2.0 ммоль) параформальдегида получили 0.036 г (24%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-циклопропил-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксидиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, ДМСО-d₆ δ, м.д.): 10.79 (с, 1H, NH), 10.74 (с, 1H, NH), 7.34 (д, J=8.6 Гц, 1H, Ar), 7.07 (с, 1H, Ar), 6.96 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 6.88 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 6.80 (д, J=8.44 Гц, 2H, Ar), 4.05 (к, J=7.2 Гц, 2H, CH₂CH₃), 3.64 (д, J=10.4 Гц, 1H, CH₂NCH), 3.49 (д, J=11.74 Гц, 2H, CH₂NCH), 3.27 (м, 1H, CH₂NCH), 2.41 (м, 1H, NCH), 1.33 (т, J=7.2 Гц, 3H, CH₂CH₃), 0.48-0.32 (м, 4H, CH₂CH₂). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₄H₂₄ClN₄O₃S, M+H): 483.1252, масса найденная (M+H): 483.1261.

4.20.38 Синтез (4R*,4'R*)-1'-(4-хлорфенил)-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксидиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (320)



Из 0.15 г (0.47 ммоль) соединения **135**, 0.35 г (1.88 ммоль) 4-хлорфенилглицина **16** и 0.05 г (1.88 ммоль) параформальдегида получили 0.040 г (18%) белого осадка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, ДМСО-d₆ δ, м.д.): 10.89 (с, 1H, NH), 7.45-7.41 (м, 2H, Ar), 7.35 (т, J=7.8 Гц, 1H), 7.29-7.24 (м, 3H, Ar), 7.23 (д, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.08 (т, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.03 (д, J=9.0 Гц, 2H, Ar), 6.85 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.64 (д, J=9.0 Гц, 2H, Ar), 4.14 (с, 2H, CH₂-пирролидин), 3.99 (д, J=10.6 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.72 (д, J=10.6 Гц, 1H, CH₂-пирролидин). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₅H₂₀ClN₄O₂S, M+H): 475.0990, масса найденная (M+H): 475.0999.

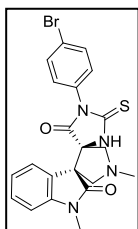
4.20.39 Синтез (4R*,4'R*)-1'-(трет-бутил)-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксидиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (321)



Из 0.15 г (0.47 ммоль) соединения **135**, 0.25 г (1.88 ммоль) трет-бутилглицина **11** и 0.05 г (1.88 ммоль) параформальдегида получили 0.040 г (18%) белого осадка (4R*,4'R*)-1'-(4-хлорфенил)-1-(4-этоксифенил)-2-тиоксидиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, ДМСО-d₆ δ, м.д.): 10.61 (с, 1H, NH), 10.60

(с, 1H, NH), 7.45-7.37 (м, 3H, Ar), 7.25 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.20 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.94 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.90-6.83 (м, 3H, Ar), 3.54 (д, J=9.7 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.44 (д, J=9.7 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.35 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.22 (д, J=9.6 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 1.10 (с, 9H, t-Bu). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₃H₂₅N₄O₂S, M+H): 421.1693, масса найденная (M+H): 421.1703.

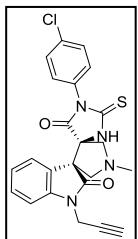
4.20.40 Синтез (4R*,4'R*)-1''-метил-1'-метил-1-(4-бромфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (322)



Из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения **140**, 0.09 г (1.00 ммоль) саркозина и 0.03 г (1.00 ммоль) параформальдегида получили 0.04 г (30%) белого осадка (4R*,4'R*)-1''-метил-1'-метил-1-(4-бромфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (с, 1H, NH), 7.80 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.37 (т, J=7.7 Гц, 1H), 7.16 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.07-6.99 (м, 2H, Ar), 6.68 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 3.52 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.40 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.38 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.17 (с, 3H, CH₂NCH₃), 3.07 (д, J=10.1 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.49 (с, 3H, CONCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀BrN₄O₂S, M+H): 471.0485, масса найденная (M+H): 471.0493.

4.20.41 Синтез (4R*,4'R*)-1''-пропаргил-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола (323)



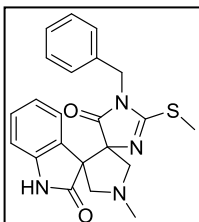
Из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения **141**, 0.09 г (1.00 ммоль) саркозина и 0.03 г (1.00 ммоль) параформальдегида получили 0.03 г (24%) белого осадка (4R*,4'R*)-1''-пропаргил-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-тиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диола.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.79 (с, 1H, NHCS), 7.51 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.39 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.24 (д, J=7.2 Гц, 1H, Ar), 7.13 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 7.06 (т, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 4.65-4.49 (м, 2H, CH₂C≡CH), 3.48-3.41 (м, 2H, CH₂NCH₃), 3.38 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 3.29 (т, J=2.3 Гц, 1H, C≡CH), 3.11 (д, J=10.3 Гц, 1H, CH₂NCH₃), 2.50 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₃H₂₀ClN₄O₂S, M+H): 451.0990, масса найденная (M+H): 451.1002.

4.21 Общая методика получения алкилированных по атому серы диспирозоединений типа II.

Спирозоединение типа II (1 экв) поместили в круглодонную колбу, затем растворяют в 2% KOH в этаноле и добавили равное по объему количество воды. Далее прикапывают метилйодид (1.1 экв) и оставляют перемешиваться 30 минут. Выпавший осадок отфильтровали, промыли смесью этанол/вода 1:1 и сушили на воздухе.

44.21.1 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-бензил-2-метилтиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5(1H)-диола (324)



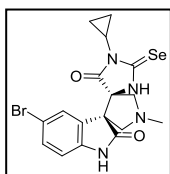
Из 0.030 г (0.076 ммоль) соединения **301** и 0.012 г (0.084 ммоль) метилйодида получили 0.020 г (64%) белого порошка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-бензил-2-метилтиоксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5(1H)-диола.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.26 (с, 1H, NH), 7.23-7.16 (м, 4H, Ar), 7.13 (д, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 6.84-6.81 (м, 2H, Ar), 6.79 (тд, J₁=1.0 Гц, J₂=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.75 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 4.58 (д, J=16.4 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.35 (д, J=16.5 Гц, 1H, CH₂Ph), 3.61 (д, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.52 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.05 (д, J=10.0 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.95 (д, J=9.4 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.51 (с, 3H, NCH₃), 2.31 (с, 3H, SCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₃N₄O₂S, M+H): 407.1536, масса найденная (M+H): 407.1548.

4.22 Общая методика получения диспиросоединений типа III, содержащих тиогидантоиновый фрагмент

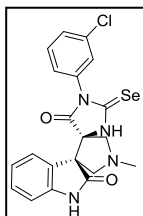
В круглодонную колбу поместили 5-индолинилиден-2-тиогидантоин (1 экв) и саркозин (4 экв), после чего добавили толуол и доводили смесь до кипения. Затем к нагретой смеси добавили параформ (4 экв) и продолжают кипятить 5-8 часов. Далее реакционную смесь упаривают и очищают колоночной хроматографией с элюентом метанол:хлороформ (1:50).

4.22.1 Синтез (4R*,4'R*)-5'-бром-1'-циклопропил-1'-метил-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (325).



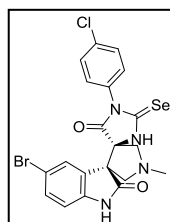
Из 0.07 г (0.20 ммоль) соединения **142**, 0.10 г (1.2 ммоль) саркозина и 0.04 г (1.2 ммоль) параформа получили 0.02 г (27%) бежевого порошка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.14 (с, 1H, NH), 10.71 (с, 1H, NH), 7.40 (м, 1HAr), 7.22 (с, 1H, Ar), 6.75 (м, 1H, Ar), 3.32 (м, 2H, пирролидин), 3.09 (м, 1H, пирролидин), 2.85 (м, 1H, пирролидин), 2.54 (с, 3H, NCH₃), 0.93-0.76 (м, 3H, Pr), 0.64 (м, 1H, Pr), 0.15 (м, 1H, Pr). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₁₇H₁₈BrN₄O₂Se, M+H): 462.9832, масса найденная (M+H): 462.9840. T_{пл}=241-243°C, (разл).

4.22.2 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(3-хлорфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (326).



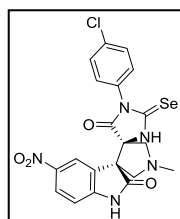
Из 0.11 г (0.30 ммоль) соединения **143**, 0.19 г (2.2 ммоль) саркозина и 0.07 г (2.2 ммоль) параформа получили 0.05 г (43%) светло-розового порошка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(3-хлорфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.47 (с, 1H, NH), 10.67 (с, 1H, NH), 7.54-7.41 (м, 2H, Ar), 7.28 (м, 1H, Ar), 7.11 (м, 1H, Ar), 6.99-6.76 (м, 4H, Ar), 3.49 (м, 1H, пирролидин), 3.44-3.37 (м, 2H, пирролидин), 3.09 (м, 1H, пирролидин), 2.49 (м, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₈ClN₄O₂Se, M+H): 455.0338, масса найденная (M+H): 455.0345. T_{пл}>260°C.

4.22.3 Синтез (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (327).



Из 0.08 г (0.20 ммоль) соединения **144**, 0.11 г (1.2 ммоль) саркозина и 0.04 г (1.2 ммоль) параформа получили 0.02 г (23%) бежевого порошка (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.57 (с, 1H, NH), 10.83 (с, 1H, NH), 7.53 (д, J=8.80 Гц, 2H, Ar), 7.46 (дд, J₁=1.83 Гц, J=8.31 Гц, 1HAr), 7.22 (с, 1HAr), 6.92 (д, J=8.50 Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, J=8.31 Гц, 1HAr), 3.51-3.40 (м, 2H, пирролидин), 3.31 (м, 1H, пирролидин), 3.14 (м, 1H, пирролидин), 2.49 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇BrClN₄O₂Se, M+H): 532.9443, масса найденная (M+H): 532.9454. T_{пл}=255-256°C (разл).

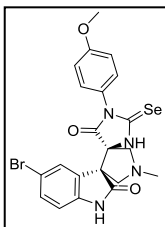
4.22.4 Синтез (4R*,4'R*)-5''-нитро-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (328).



Из 0.07 г (0.20 ммоль) соединения **145**, 0.11 г (1.2 ммоль) саркозина и 0.04 г (1.2 ммоль) параформа получили 0.02 г (30%) бежевого порошка (4R*,4'R*)-5''-нитро-1'-метил-1-(4-хлорфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.74 (с, 1H, NH), 11.48 (с, 1H, NH), 8.25 (д, J=7.03 Гц, 1HAr), 8.01 (с, 1HAr), 7.49 (д, J=8.56 Гц, 2H, Ar), 7.09 (м, 1HAr), 6.92 (д,

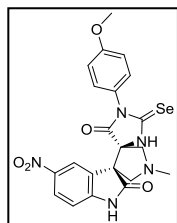
$J=8.25$ Гц, 2H, Ar), 3,65 (м, 1H, пирролидин), 3.54-3.39 (м, 2H, пирролидин), 3.16 (м, 1H, пирролидин), 2.60 (м, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₇ClN₅O₄Se, M+H): 500.0188, масса найденная (M+H): 500.0190. $T_{пл}=209-210^{\circ}\text{C}$ (разл).

4.22.5 Синтез (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (329).



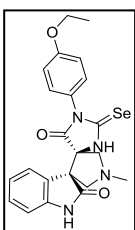
Из 0.13 г (0.30 ммоль) соединения **151**, 0.10 г (1.0 ммоль) саркозина и 0.04г (1.0 ммоль) параформа получили 0.06 г (45%) красного порошка (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.41 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.47 (д, $J=8.25$ Гц, 1HAr), 7.25 (с, 1HAr), 6.97 (д, $J=8.44$ Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, $J=8.38$ Гц, 1HAr), 6.79 (д, $J=8.50$ Гц, 2H, Ar), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 3.44 (д, $J=10.09$ Гц, 1H, пирролидин), 3.39 (д, $J=10.39$ Гц, 1H, пирролидин), 3.31 (м, 1H, пирролидин), 3.10 (д, $J=10.45$ Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀BrN₄O₃Se, M+H): 528.9938, масса найденная (M+H): 528.9943. $T_{пл}=258-259^{\circ}\text{C}$ (разл).

4.22.6 Синтез (4R*,4'R*)-5''-нитро-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (330).



Из 0.08 г (0.20 ммоль) соединения **152**, 0.13 г (1.4 ммоль) саркозина и 0.05 г (1.4 ммоль) параформа получили 0.005 г (3%) светло-розового порошка (4R*,4'R*)-5''-нитро-1'-метил-1-(4-метоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.48 (ус, 1H, NH), 11.34 (с, 1H, NH), 8.42 (д, $J=2.35$ Гц, 1HAr), 8.29 (дд, $J_1=2.35$ Гц, $J_2=8.61$ Гц, 1HAr), 7.05 (д, $J=9.00$ Гц, 1HAr), 6.98 (д, $J=9.00$ Гц, 2H, Ar), 6.91 (д, $J=9.00$ Гц), 3.77 (с, 3H, OCH₃), 3.45 (д, $J=10.96$ Гц, 1H, пирролидин), 3.37 (м, 1H, пирролидин), 3.30 (м, 1H, пирролидин), 3.23 (д, $J=9.39$ Гц), 2.54 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀N₅O₅Se, M+H): 496.0684, масса найденная (M+H): 496.0690. $T_{пл}=215-217^{\circ}\text{C}$ (разл).

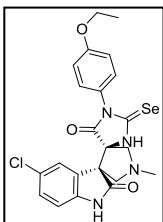
4.22.7 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (331).



Из 0.11 г (0.30 ммоль) соединения **153**, 0.19 г (2.2 ммоль) саркозина и 0.07 г (2.2 ммоль) параформа получили 0.07 г (56%) светло-розового порошка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.27 (с, 1H, NH), 10.63 (с, 1H, NH), 7.27 (т, $J=7.80$ Гц, HAr), 7.13 (д, $J=7.52$ Гц, HAr), 6.95-6.92 (м, 1H, Ar), 6.93 (д, $J=8.62$ Гц, 2H, Ar), 6.86 (д, $J=7.64$ Гц, 1HAr), 6.73 (д, $J=8.62$ Гц, 2H, Ar), 4.03 (к, $J=6.97$ Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.50 (д, $J=10.03$ Гц, 1H, пирролидин), 3.34 (м, H, пирролидин), 3.33-3.29 (м, 1H, пирролидин), 3.08 (д, $J=10.15$ Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 1.32 (т, $J=6.91$ Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). **Спектр ЯМР ¹³C** (101 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 183.47, 176.55, 172.74, 158.62, 143.08, 129.87, 129.46, 126.04, 125.01, 124.85, 121.37, 114.32, 109.64, 74.47, 63.31, 60.25, 58.78, 57.55, 41.98, 14.63. **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₃N₄O₃Se, M+H): 465.0989, масса найденная (M+H): 465.0997. $T_{пл}=258-259^{\circ}\text{C}$.

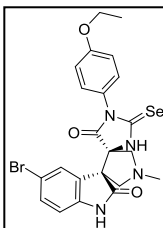
4.22.8 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (332).

Из 0.13 г (0.30 ммоль) соединения **154**, 0.21 г (2.3 ммоль) саркозина и 0.07 г (2.3 ммоль) параформа получили 0.10 г (66%) бежевого порошка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-



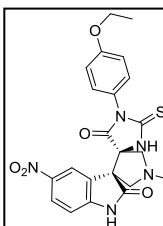
селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.39 (с, 1H, NH), 10.78 (с, 1H, NH), 7.33 (дд, $J_1=1.98$ Гц, $J_2=8.30$ Гц, 1HAr), 7.13 (д, $J=1.83$ Гц, 1HAr), 6.94 (д, $J=8.83$ Гц, 2H, Ar), 6.87 (д, $J=8.30$ Гц, 1HAr), 6.76 (д, $J=8.60$ Гц, 2H, Ar), 4.04 (к, $J=6.85$ Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.42 (д, $J=11.73$ Гц, 1H, пирролидин), 3.39 (д, $J=10.66$ Гц, 1H, пирролидин), 3.29 (м, 1H, пирролидин), 3.10 (д, $J=10.05$ Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 1.33 (т, $J=6.93$ Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₂ClN₄O₃Se, M+H): 499.0600, масса найденная (M+H): 499.0611. $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.22.9 Синтез (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (333).



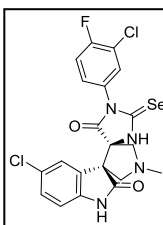
Из 0.13 г (0.30 ммоль) соединения **155**, 0.09 г (1.0 ммоль) саркозина и 0.03 г (1.0 ммоль) параформа получили 0.07 г (46%) красного порошка (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.42 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.46 (дд, $J_1=1.41$ Гц, $J_2=8.25$ Гц, 1HAr), 7.24 (с, 1HAr), 6.94 (д, $J=8.62$ Гц, 2H, Ar), 6.83 (д, $J=8.25$ Гц, 1HAr), 6.77 (д, $J=8.44$ Гц, 2H, Ar), 4.04 (к, $J=6.91$ Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.43 (д, $J=10.33$ Гц, 1H, пирролидин), 3.39 (д, $J=10.51$ Гц, 1H, пирролидин), 3.32 (м, 1H, пирролидин), 3.10 (д, $J=10.09$ Гц, 1H, пирролидин), 2.48 (с, 3H, NCH₃), 1.33 (т, $J=6.91$ Гц, 3H, ArOCH₂CH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₂BrN₄O₃Se, M+H): 543.0095, масса найденная (M+H): 543.0102. $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.22.10 Синтез (4R*,4'R*)-5''-нитро-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (334).



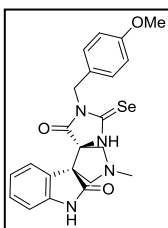
Из 0.09 г (0.20 ммоль) соединения **156**, 0.14 г (1.56 ммоль) саркозина и 0.05 г (1.56 ммоль) параформа получили 0.02 г (20%) светло-розового порошка (4R*,4'R*)-5''-нитро-1'-метил-1-(4-этоксифенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.55 (с, 1H, NH), 11.38 (с, 1H, NH), 8.23 (дд, $J_1=2.14$ Гц, $J_2=8.68$ Гц, 1HAr), 8.06 (с, 1HAr), 7.06 (дд, $J_1=1.59$ Гц, $J_2=8.56$ Гц, 1HAr), 6.89 (д, $J=8.93$ Гц, 2H, Ar), 6.74 (д, $J=8.62$ Гц, 2H, Ar), 4.02 (к, $J=6.60$ Гц, 2H, ArOCH₂CH₃), 3.50 (д, $J=10.88$ Гц, 1H, пирролидин), 3.38-3.30 (м, 2H, пирролидин), 3.17 (д, $J=9.60$ Гц, 1H, пирролидин), 2.50 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₂N₅O₅Se, M+H): 510.0840, масса найденная (M+H): 510.0854. $T_{\text{пл}}=251-252^\circ\text{C}$ (разл).

4.22.11 Синтез (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (335).



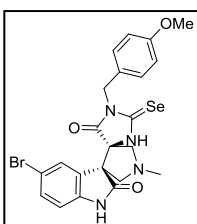
Из 0.20 г (0.40 ммоль) соединения **158**, 0.28 г (3.2 ммоль) саркозина и 0.10 г (3.2 ммоль) параформа получили 0.09 г (51%) розового порошка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.62 (с, 1H, NH), 10.81 (с, 1H, NH), 7.57 (т, $J=9.0$ Гц, 1H, Ar), 7.36 (дд, $J_1=1.8$ Гц, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.12 (м, 1H, Ar), 7.10 (м, 1H, Ar), 6.96 (м, 1H, Ar), 6.90 (д, $J=8.3$ Гц, 1H, Ar), 3.43 (м, 2H, пирролидин), 3.32 (м, 1H, пирролидин), 3.12 (д, $J=10.2$ Гц, 1H, пирролидин), 2.49 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₆Cl₂FN₄O₂Se, M+H): 506.9854, масса найденная (M+H): 506.9855. $T_{\text{пл}} > 260^\circ\text{C}$.

4.22.12 Синтез (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-метоксибензил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (336).



Из 0.10 г (0.20 ммоль) соединения **161**, 0.17 г (1.9 ммоль) саркозина и 0.06г (1.9 ммоль) параформа получили 0.07 г (62%) светло-розового порошка (4R*,4'R*)-1'-метил-1-(4-метоксибензил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.13 (с, 1H, NH), 10.53 (с, 1H, NH), 7.16 (м, 1H, Ar), 7.05 (м, 1H, Ar), 6.91-6.81 (м, 2H, Ar), 6.79-6.64 (м, 4H, Ar), 4.79 (м, 1H, CH₂), 4.67 (м, 1H, CH₂), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.36 (м, 1H, пирролидин), 3.26 (м, 1H, пирролидин), 3.19 (м, 1H, пирролидин), 3.06 (м, 1H, пирролидин), 2.44 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₃N₄O₃Se, M+H): 465.0989, масса найденная (M+H): 465.1002. T_{пл}=249-250°C (разл).

4.22.13 Синтез (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-метоксибензил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона (337).



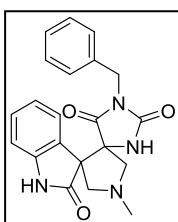
Из 0.10 г (0.20 ммоль) соединения **162**, 0.14 г (1.56 ммоль) саркозина и 0.05г (1.56 ммоль) параформа получили 0.07 г (61%) светло-розового порошка (4R*,4'R*)-5''-бром-1'-метил-1-(4-метоксибензил)-2-селеноксодиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.25 (с, NH), 10.68 (с, NH), 7.37 (дд, J₁=1.96 Гц, J₂=7.83 Гц, HAr), 7.34 (с, 1HAr), 6.82 (д, J=7.83 Гц, 2H, Ar), 6.75-6.73 (м, 1HAr), 6.73 (д, J=8.80 Гц, 2H, Ar), 4.80 (д, J=14.67 Гц, 1H, CH₂), 4.68 (д, J=14.67 Гц, 1H, CH₂), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.30 (м, 1H, пирролидин), 3.20 (д, J=6.85 Гц, 1H, пирролидин), 3.17 (д, J=7.83 Гц, 1H, пирролидин), 3.08 (д, J=9.78 Гц, 1H, пирролидин), 2.43 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₂₂BrN₄O₃Se, M+H): 543.0095, масса найденная (M+H): 543.0098. T_{пл}>260°C.

4.23 Общие методики получения диспирособъединений типа II, содержащих гидантоиновый фрагмент

(А) Алкилированное по атому серы спиропроизводное поместили в круглодонную колбу и добавили раствор этанол/НСлконц (1:1 v/v). Смесь кипятили с обратным холодильником 2 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры и высаживали водой. Полученный осадок отфильтровали и сушили на воздухе.

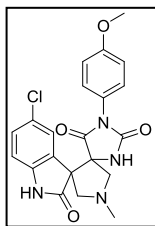
(Б) В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, поместили 5-арилметилгидантоин (1 экв) и N-замещенную аминокислоту (2 экв), после чего добавили 96% этанол и доводили смесь до кипения. Далее к кипящей смеси добавили производное изатина (2 экв) и кипятили 5-8 часов до полной конверсии исходного 5-арилметил-2-тиогидантоина (контроль по ТСХ). Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровали, промыли небольшим количеством холодного этанола и сушили на воздухе.

4.23.1 Синтез (4R*,4'R*)-1-бензил-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2,2'',5 триона (338)



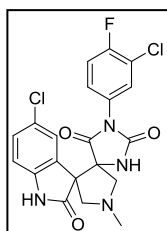
По методике (А) из 0.030 г (0.074 ммоль) соединения **324** получили 0.018 г (64%) белого порошка (4R*,4'R*)-1-бензил-1'-метилдиспиро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2,2'',5 триона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.13 (с, 1H, NH), 9.09 (с, 1H, NH), 7.29-7.18 (м, 4H, Ar), 7.00-6.89 (м, 4H, Ar), 6.67 (м, 1H, Ar), 4.49 (д, J=15.5 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.37 (д, J=15.5 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.27-4.10 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 3.92-3.72 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 3.03 (м, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₁N₄O₃, M+H): 377.1608, масса найденная (M+H): 377.1615.

4.23.2 Синтез (4R*,4'R*)-1-бензил-1'-метилдиспи́ро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2,2'',5 триона (339)



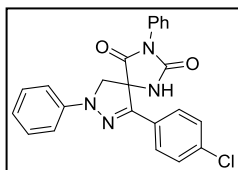
По методике (Б) из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения **197**, 0.09 г (1.00 ммоль) саркозина и 0.08 г (1.00 ммоль ммоль) параформальдегида получили 0.059 г (55%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-аллил-2-тиоксодиспи́ро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.74 (с, 1H, NH), 8.80 (с, 1H, NH), 7.33 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, J=2.0 Гц, 1H, Ar), 6.98 (д, J=9.0 Гц, 2H, Ar), 6.90 (д, J=8.9 Гц, 2H, Ar), 6.87 (м, 1H, Ar), 3.44-3.36 (м, 2H, CH₂-пирролидин), 3.31 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 3.08 (д, J=10.3 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.47 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная (C₂₁H₂₀ClN₄O₄, M+H): 427.1168, масса найденная (M+H): 427.1177.

4.23.3 Синтез (4R*,4'R*)-1-бензил-1'-метилдиспи́ро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2,2'',5 триона (340)



По методике (Б) из 0.10 г (0.25 ммоль) соединения **198**, 0.09 г (1.00 ммоль) саркозина и 0.08 г (1.00 ммоль ммоль) параформальдегида получили 0.056 г (50%) белого осадка (4R*,4'R*)-5''-хлор-1'-метил-1-аллил-2-тиоксодиспи́ро[имидазолидин-4,3'-пирролидин-4',3''-индолин]-2'',5-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.75 (с, 1H, NH), 8.99 (с, 1H, NH), 7.55 (т, J=9.0 Гц, 1H, Ar), 7.33 (дд, J₁=2.2 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.24 (дд, J₁=2.5 Гц, J₂=6.7 Гц, 1H, Ar), 7.15 (д, J=2.0 Гц, 1H, Ar), 7.06 (м, 1H, Ar), 6.87 (д, J=8.3 Гц, 1H, Ar), 3.41-3.34 (м, 3H, CH₂-пирролидин), 3.08 (д, J=10.2 Гц, 1H, CH₂-пирролидин), 2.46 (с, 3H, NCH₃). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная (C₂₀H₁₆Cl₂FN₄O₃, M+H): 449.0578, масса найденная (M+H): 449.0589.

4.24 Синтез 6-(4-хлорфенил)-3,8-дифенил-1,3,7,8-тетраазаспи́ро[4.4]-6-ен-2,4-диона (346)



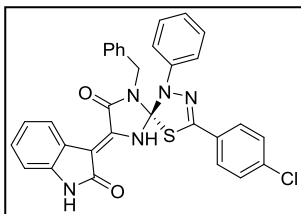
Соединение **4** (0.034 г, 0.18 ммоль) и соединение **344** (0.095 г, 0.36 ммоль) растворяют в 3 мл дихлорметана и в атмосфере аргона в течение 1.5 ч добавили 0.018 г (0.72 ммоль) триэтиламина, растворенного в 3 мл дихлорметана, после чего реакцию оставляют перемешиваться в течение 24 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении, а остаток чистят посредством колоночной хроматографии с элюентом гексан/этилацетат (4:1). В результате реакции получили 0.026 г (35%) белого осадка 6-(4-хлорфенил)-3,8-дифенил-1,3,7,8-тетраазаспи́ро[4.4]-6-ен-2,4-диона. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 9.59 (с, 1H, NH), 7.78 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.59-7.51 (м, 4H, Ar), 7.46 (т, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 7.40-7.34 (м, 4H, Ar), 7.13 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.03 (т, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 3.95 (д, J=18.3 Гц, 1H, CH₂), 3.77 (д, J=18.2 Гц, 1H, CH₂). **HRMS** (ESI+, m/z): масса рассчитанная (C₂₃H₁₈ClN₄O₂, M+H): 417.1113, масса найденная (M+H): 417.1120.

4.25 Общая методика использования нитриллиминов в реакциях [3+2] циклоприсоединения с 5-индолиден-2-тиогидантоинами

В круглодонную колбу поместили 5-индолиден-2-тиогидантоин **122** (0.073 г, 0.22 ммоль), соединение **344** (0.116 г, 0.44 ммоль) и 5 мл дихлорметана. Колба заполняется аргоном и по каплям в течение 1.5 часа добавляется триэтиламин (0.089 г, 0.88 ммоль) в 5 мл дихлорметана, после чего реакцию оставляют перемешиваться при комнатной температуре на 24 часа. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении, а сухой остаток очищают на силикагеле с элюентом гексан:этилацетат (4:1).

4.25.1 Синтез (R,Z)-6-бензил-3-(4-хлорфенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1-фенил-гиа-1,2,6,9-тетраазаспи́ро[4.4]нон-2-ен-7-она (347a)

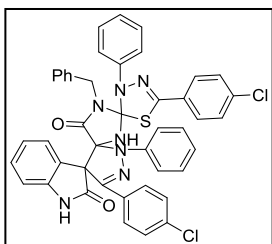
В результате реакции получили 0.052 мг (42%) красного вещества (R,Z)-6-бензил-3-(4-хлорфенил)-8-(2-оксоиндолин-3-илиден)-1-фенил-гиа-1,2,6,9-тетраазаспи́ро[4.4]нон-2-ен-7-она. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц,



DMSO-d₆, δ, м.д.): 10.69 (ус, 1H, NH), 10.68 (ус, 1H, NH), 8.51 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 7.63 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.56 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.24-7.16 (м, 7H, Ar), 7.13 (тд, J₁=1.0 Гц, J₂=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.05 (д, J=7.8 Гц, 2H, Ar), 7.00 (т, J=7.3 Гц, 1H, Ar), 6.95 (тд, J₁=0.9 Гц, J₂=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.86 (д, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 4.69 (с, 2H, CH₂Ph). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₃₁H₂₃ClN₅O₂S, M+H):

564.1255, масса найденная (M+H): 564.1259.

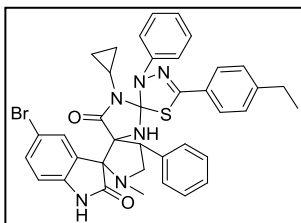
4.25.2 Синтез 1''-бензил-5',5'''-бис(4-хлорфенил)-2',3'''-дифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диола (347b)



В результате реакции получили 0.010 мг (6%) темно-красного вещества 1''-бензил-5',5'''-бис(4-хлорфенил)-2',3'''-дифенил-2'H,3'''H-триспиро[индолин-3,4'-пиразол-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диола. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 12.29 (ус, 1H, NH), 11.48 (ус, 1H, NH), 7.34 (д, J=8.1 Гц, 2H, Ar), 7.86 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 7.60-7.55 (м, 4H, Ar), 7.51 (д, J=8.5 Гц, 2H, Ar), 7.36 (д, J=7.9 Гц, 1H, Ar), 7.29-7.24 (м, 2H, Ar), 7.19-7.12 (м, 4H, Ar), 7.08-6.95 (м,

8H, Ar), 6.92-6.88 (м, 3H, Ar), 4.65 (д, J=15.9 Гц, 1H, CH₂Ph), 4.50 (д, J=15.8 Гц, 1H, CH₂Ph). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₄₄H₃₂Cl₂N₇O₂S, M+H): 792.1710, масса найденная (M+H): 792.1726.

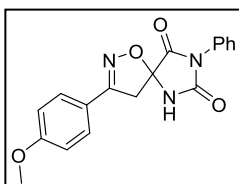
4.26 Синтез 5-бром-1''-циклопропил-5'''-(4-этилфенил)-1'-метил-3'''-фенил-3'''H-триспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диола (348)



В круглодонную колбу поместили 0.051 г (0.106 ммоль) соединения **197**, 0.055 г (0.212 ммоль) соединения **345** и 5 мл дихлорметана. Колба заполняется аргоном и по каплям в течение 1.5 часа добавляется триэтиламин (0.089 г, 0.88 ммоль) в 5 мл дихлорметана, после чего реакцию оставляют перемешиваться при комнатной температуре на 24 часа. Затем растворитель удаляют при

пониженном давлении, а сухой остаток очищают на силикагеле с элюентом гексан:этилацетат (4:1). В результате реакции получили 0.029 мг (43%) белого осадка 5-бром-1''-циклопропил-5'''-(4-этилфенил)-1'-метил-3'''-фенил-3'''H-триспиро[индолин-3,2'-пирролидин-3',4''-имидазолидин-2'',2'''-[1,3,4]тиадиазол]-2,5''-диола. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 11.14 (с, 1H, NH), 7.58 (д, J=7.5 Гц, 2H, Ar), 7.54 (дд, J₁=2.0 Гц, J₂=8.3 Гц, 1H, Ar), 7.49 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 7.40-7.35 (м, 2H, Ar), 7.30 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.26 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.23-7.18 (м, 2H, Ar), 6.97-6.91 (м, 2H, Ar), 6.89 (м, 1H, Ar), 6.80 (м, 1H, Ar), 6.74 (м, 1H, Ar), 4.84 (с, 1H, NH), 4.20 (дд, J₁=8.1 Гц, J₂=9.9 Гц, 1H, CH-пирролидин), 3.55 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 3.36 (м, 1H, CH₂-пирролидин), 2.60 (к, J=7.6 Гц, 2H, CH₂CH₃), 2.00 (с, 3H, NCH₃), 1.54 (м, 1H, CH-циклопропил), 1.16 (т, J=7.6 Гц, 3H, CH₂CH₃), 0.59-0.51 (м, 2H, циклопропил), 0.28-0.16 (м, 2H, циклопропил). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C₃₈H₃₆BrN₆O₂S, M+H): 719.1798, масса найденная (M+H): 719.1810.

4.27 Синтез 3-(4-метоксифенил)-8-фенил-1-окса-2,6,8-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диола (351)



Раствор 0.108 г (0.58 ммоль) соединения **350** в 10 мл диэтиловом эфире охладили до 0 °С, после чего добавили 0.10 г (0.53 ммоль) соединения **4**. Смесь перемешивали 10 минут при этой температуре, после чего добавили 0.058 г (0.58 ммоль) триэтиламина, сняли охлаждение и оставили перемешиваться на 24 часа. Далее добавили 10

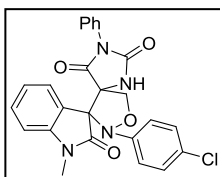
мл воды, органический слой отделяют, сушили над сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Выход продукта составил 0.137 г (77%) белого порошка 3-(4-метоксифенил)-8-фенил-1-окса-2,6,8-триазаспиро[4.4]нон-2-ен-7,9-диола. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д.): 9.75 (с, 1H, NH), 7.68 (д,

$J=5.2$ Гц, 2H, Ar), 7.59-7.47 (м, 2H, Ar), 7.47 (м, 3H, Ar), 7.06 (д, $J=5.3$ Гц, 2H, Ar), 3.59 (д, $J=18.0$ Гц, 1H CH_2), 3.82 (с, 3H, CH_3), 3.67 (д, $J=18.2$ Гц, 1H, CH_2). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$, $M+H$): 338.1135, масса найденная ($M+H$): 338.1137.

4.28 Синтез спиросоединений из кетонитрона изатина и 5-метилен-3-фенилгидантоина

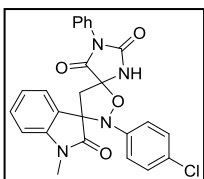
Соединение **31** (0.05 г, 0.27 ммоль) и **353** (0.190 г, 0.66 ммоль) поместили в круглодонную колбу, добавили 5 мл толуола и кипятили 3 часа с обратным холодильником. После этого растворитель удалили при пониженном давлении, а сухой остаток очищали на силикагеле в системе чистого хлороформа, в результате чего было выделено два региоизомера целевого соединения.

4.28.1 Синтез 2'-(4-хлорфенил)-1''-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,4'-изоксазолидин-3',3''-индолин]-2,2'',5-триона (354a)



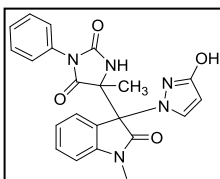
В результате реакции получили 0.031 мг (28%) белого порошка 2'-(4-хлорфенил)-1''-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,4'-изоксазолидин-3',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 9.95 (с, 1H, NH), 7.86 (д, $J=7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.55-7.49 (м, 2H, Ar), 7.48-7.41 (м, 3H, Ar), 7.30 (тд, $J_1=1.1$ Гц, $J_2=7.7$ Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, $J=8.8$ Гц, 2H, Ar), 7.04 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 6.99 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.70 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 3.30 (м, 1H, CH_2O), 3.17 (д, $J=14.1$ Гц, 1H, CH_2O), 3.14 (N CH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_4$, $M+H$): 475.1168, масса найденная ($M+H$): 475.1177.

4.28.2 2'-(4-хлорфенил)-1''-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,5'-изоксазолидин-3',3''-индолин]-2,2'',5-триона (354b)



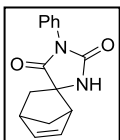
В результате реакции получили 0.026 мг (24%) белого порошка 2'-(4-хлорфенил)-1''-метил-1-фенилдиспиро[имидазолидин-4,5'-изоксазолидин-3',3''-индолин]-2,2'',5-триона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.09 (с, 1H, NH), 7.89 (д, $J=7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.56-7.49 (м, 2H, Ar), 7.48-7.41 (м, 3H, Ar), 7.38 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.17 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.14 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.02 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.61 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 3.55 (д, $J=13.9$ Гц, 1H, CH_2O), 3.04 (с, N CH_3), 2.85 (д, $J=14.0$ Гц, 1H, CH_2O). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_4$, $M+H$): 475.1168, масса найденная ($M+H$): 475.1179.

4.29 Синтез 5-(3-(гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-1-метил-2-оксоиндолин-3-ил)-5-метил-3-фенилимидазолидин-2,4-диона (356)



В реакционную колбу добавили 0.040 г (0.21 ммоль) соединения **4**, 0.054 г (0.21 ммоль) соединения **355**, 0.024 г (0.23 ммоль) триэтиламина и 5 мл хлороформа, после чего реакционную смесь кипятили 4 часа с обратным холодильником. Далее растворитель удаляют при пониженном давлении и полученный сухой остаток очищают на силикагеле, используя в качестве элюента хлороформ. В результате выход продукта составил 0.019 г (20%) белого осадка 5-(3-(гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-1-метил-2-оксоиндолин-3-ил)-5-метил-3-фенилимидазолидин-2,4-диона. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 9.95 (с, 1H, OH), 8.78 (с, 1H, NH), 8.02 (д, $J=1.8$ Гц, 1H, HetAr), 7.50-7.44 (м, 3H, Ar), 7.44-7.36 (м, 2H, Ar), 7.15 (д, $J=7.7$ Гц, 2H, Ar), 7.13-7.07 (м, 2H, Ar), 5.62 (д, $J=2.1$ Гц, HetAr), 3.19 (с, 3H, N CH_3), 1.83 (с, 3H, CCH_3). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_4$, $M+H$): 418.1510, масса найденная ($M+H$): 418.1521.

4.30 Синтез 1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-диона (357)



В круглодонную колбу поместили 0.30 г (1.59 ммоль) соединения **4**, 0.21 г (3.18 ммоль) циклопентадиена и 5 мл бензола, после чего реакционную смесь кипятили 5 часов с обратным холодильником. Затем выпавший осадок отфильтровали, а фильтрат упаривают и чистят на

силикагеле в системе метанол:хлороформ (1:20). В результате получили 0.21 г (53%) белого порошка 1'-фенилспиро[бицикло[2.2.1]гептан-2.4'-имидазолидин]-5-ен-2',5'-диола. **Спектр ЯМР ^1H** (400 МГц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 7.51-7.41 (м, 4H, Ar), 7.38 (м, 1H, Ar), 6.59 (дд, $J_1=3.1$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H, CH=), 6.25 (дд, $J_1=2.9$ Гц, $J_2=5.6$ Гц, 1H, CH=), 5.58 (ус, 1H, NH), 3.09 (д, $J=8.2$ Гц, 2H, CH $_2$), 2.49 (дд, $J_1=3.5$ Гц, $J_2=12.3$ Гц, 1H, CH $_2$), 2.31 (д, $J=9.1$ Гц, CH), 1.59 (м, 1H, CH), 1.40 (дд, $J_1=3.5$ Гц, $J_2=12.3$ Гц, CH $_2$). **HRMS** (ESI+, m/Z): масса рассчитанная (C $_{15}$ H $_{15}$ N $_2$ O $_2$, M+H): 255.1128, масса найденная (M+H): 255.1131.

4.31 Общая методика синтеза 3-((N-замещенных)имино)индолин-2-онов

В круглодонной колбе в этаноле при кипячении полностью растворяют изатин (1 экв), после чего в кипящий раствор добавили анилин (1.2 экв). Затем реакционную смесь кипятили 4-8 часов. Образующийся осадок отфильтровали, трижды промыли этанолом и сушили на воздухе.

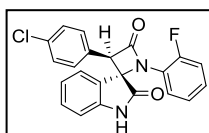
Соединения **358-362** описаны в [290].

4.32 Общая методика синтеза спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов

А) Имин (1 экв), триэтиламин (3 экв) и ДМФА поместили в круглодонную колбу. Затем при перемешивании смесь доводили до кипения и добавили хлорангидрид α -замещенной уксусной кислоты (2 экв). Реакционную смесь кипятили 7-9 часов с обратным холодильником, после чего охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляют при пониженном давлении, а сухой остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом гексан/этилацетат (4:1). Полученные продукты перекристаллизовывают из диэтилового эфира.

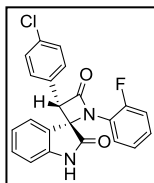
Б) В круглодонную колбу поместили имин (1 экв), 4-хлорфенилуксусную кислоту (1.5 экв), диизопропиламин (3 экв) и растворяют содержимое в безводном ТГФ. Далее при интенсивном перемешивании по каплям в течение 10 минут добавили раствор оксалилхлорида (2 экв) в ТГФ, после чего реакционную смесь оставляют перемешиваться ночь при комнатной температуре. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении, а сухой остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле с элюентом гексан/этилацетат (4:1). Полученные продукты перекристаллизовывают из диэтилового эфира.

4.32.1 Синтез (2R,3S)-3-(4-хлорфенил)-1-(2-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диола (364a)



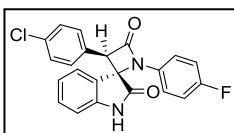
В результате реакции из 0.12 г (0.5 ммоль) имида **358** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.02 г (9%), белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 М Гц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.88 (с, 1H, NH), 7.67 (д, $J=7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.42-7.38 (м, 5H, Ar), 7.16 (д, $J=8.4$, 2H, Ar), 7.12 (т, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 6.99-7.04 (м, 3H, Ar), 5.41 (с, 1H, γ -CH). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{22}$ H $_{14}$ ClFN $_2$ O $_2$): 392.0722, масса найденная (M+H): 393.0802.

4.32.2 Синтез (2R,3R)-3-(4-хлорфенил)-1-(2-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диола (364b)



В результате реакции из 0.12 г (0.5 ммоль) имида **358** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.07 г (35%), белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 М Гц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.14 (с, 1H, NH), 7.87 (т, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.34 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.17-7.26 (м, 5H, Ar), 7.13 (т, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 6.84 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.70-6.74 (м, 1H, Ar), 6.66 (т, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 5.14 (с, 1H, γ -CH). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C $_{22}$ H $_{14}$ ClFN $_2$ O $_2$): 392.0722, масса найденная (M+H): 393.0802.

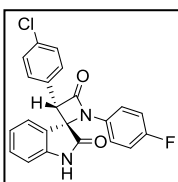
4.32.3 Синтез (2R,3S)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (365a)



В результате реакции из 0.12 г (0.5 ммоль) имида **359** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.04 г (21%), белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 М Гц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.88 (с, 1H, NH), 7.67 (д, $J=7.3$ Гц, 1H, Ar), 7.36-7.42 (м, 3H, Ar), 7.15-7.22 (м, 4H, Ar), 7.12 (т, $J=7.6$ Гц, 1H, Ar), 7.02-7.07 (м, 2H, Ar), 7.00 (д, $J=7.7$ Гц, 1H, Ar), 5.35 (с, 1H, γ -CH).

HRMS (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_2$): 392.0722, масса найденная (M+H): 393.0801.

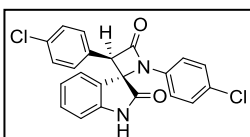
4.32.4 Синтез (2R,3R)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-фторфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (365b)



В результате реакции из 0.12 г (0.5 ммоль) имида **359** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.08 г (43%), белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 М Гц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.14 (с, 1H, NH), 7.34 (д, $J=8.31$ Гц, 2H, Ar), 7.21-7.25 (м, 3H, Ar), 7.17-7.21 (м, 2H, Ar), 7.05 (дд, $J_1=4.7$ Гц, $J_2=9.1$ Гц, 2H, Ar), 6.95 (д, $J=7.8$ Гц, 1H, Ar), 6.71-6.74 (м, 2H, Ar), 5.08 (с, 1H, γ -CH).

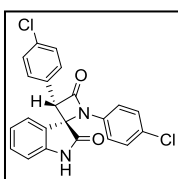
HRMS (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{ClFN}_2\text{O}_2$): 392.0722, масса найденная (M+H): 393.0801.

4.32.5 Синтез (2R,3S)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (366a)



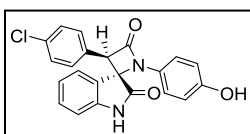
По методике (А) из 0.13 г (0.5 ммоль) имида **360** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.04 г (19 %), белого порошка. По методике (Б) из 0.13 г (0.5 ммоль) имида **4**, 0.13 г (0.75 ммоль) 4-хлорфенилуксусной кислоты и 0.13 г (1 ммоль) оксалилхлорида в присутствии 0.19 г (1.5 ммоль) DIPEA получили 0.05 г (24 %), белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 М Гц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 10.91 (с, 1H, NH), 7.67 (д, $J=7.4$ Гц, 1H, Ar), 7.42-7.38 (м, 5H, Ar), 7.16 (д, $J=8.4$ Гц, 2H, Ar), 7.12 (т, $J=7.5$ Гц, 1H, Ar), 7.04-6.99 (м, 3H, Ar), 5.37 (с, 1H, γ -CH). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$): 408.0427, масса найденная (M+H): 409.0503.

4.32.6 Синтез (2R,3R)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-хлорфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (366b)



По методике (А) из 0.13 г (0.5 ммоль) имида **360** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.07 г (34 %), белого порошка. По методике (Б) из 0.13 г (0.5 ммоль) имида **4**, 0.13 г (0.75 ммоль) 4-хлорфенилуксусной кислоты и 0.13 г (1 ммоль) оксалилхлорида в присутствии 0.19 г (1.5 ммоль) DIPEA получили 0.10 г (49%), белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 М Гц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.92 (с, 1H, NH), 7.25-7.18 (м, 5H, Ar), 7.06-7.11 (м, 4H, Ar), 6.98 (д, $J=7.7$, 1H, Ar), 6.79 (т, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.62 (д, $J=7.3$ Гц, 1H), 5.04 (с, 1H, γ -CH). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная ($\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$): 408.0427, масса найденная (M+H): 409.0503.

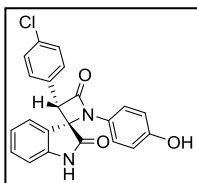
4.32.7 Синтез (2R,3S)-5-хлор-3-(4-хлорфенил)-1-(4-гидроксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (367a)



В результате реакции из 0.14 г (0.5 ммоль) имида **361** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.04 г (19%), белого порошка. **Спектр ЯМР ^1H** (400 М Гц, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 11.01 (с, 1H, NH), 9.48 (с, 1H, OH), 7.87 (с, 1H, γ -CH), 7.45 (дд, $J_1=1.3$, $J_2=8.3$ Гц, 1H, Ar), 7.39 (д, $J=6.4$ Гц, 2H, Ar), 7.19 (д, $J=8.3$ Гц, 2H, Ar), 7.12 (д, $J=8.9$ Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, $J=8.7$ Гц, 2H, Ar), 7.01 (д, $J=8.4$ Гц, 1H, Ar), 5.40 (с,

1H, γ -CH). **HRMS** (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₁₄Cl₂N₂O₃): 424.0376, масса найденная (M+H): 425.0454.

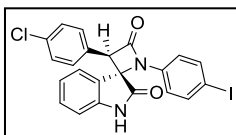
4.32.8 Синтез (2R,3R)-5-хлор3-(4-хлорфенил)-1-(4-гидроксифенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (367b)



В результате реакции из 0.14 г (0.5 ммоль) имида **361** и 0.18 г (1 ммоль) хлорангидрида **22** в присутствии 0.15 г (1.5 ммоль) триэтиламина получили 0.08 г (39%), белого порошка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 11.19 (с, 1H, NH), 9.46 (с, 1H, OH), 7.80 (с, 1H, Ar), 7.28 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 7.17 (д, J=8.2 Гц, 2H, Ar), 7.06 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 6.97 (д, J=8.4 Гц, 1H, Ar), 6.94 (д, J=8.6 Гц, 1H, Ar), 6.69 (д, J=8.7 Гц, 2H, Ar), 5.11 (с, 1H, γ -CH).

HRMS (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₁₄Cl₂N₂O₃): 424.0376, масса найденная (M+H): 425.0454.

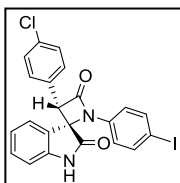
4.32.9 Синтез (2R,3S)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-иодфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (368a)



В результате реакции из 0.17 г (0.5 ммоль) имида **362**, 0.13 г (0.75 ммоль) 4-хлорфенилуксусной кислоты и 0.13 г (1 ммоль) оксалилхлорида в присутствии 0.19 г (1.5 ммоль) DIPEA получили 0.03 г (14%), белого порошка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, DMSO-d₆, δ , м.д.): 10.88 (с, 1H, NH), 7.87 (т, J=7.4 Гц, 1H, Ar), 7.34 (д, J=8.3 Гц, 2H, Ar), 7.17-7.26 (м, 5H, Ar), 7.13 (т, J=7.7 Гц, 1H, Ar), 6.84 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.70-6.74 (м, 1H, Ar), 6.66 (т, J=7.5 Гц, 1H, Ar), 5.14 (с, 1H, γ -CH).

HRMS (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₁₄ClIIN₂O₂): 499.9783, масса найденная (M+H): 500.9861.

4.32.10 Синтез (2R,3R)-3-(4-хлорфенил)-1-(4-иодфенил)спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона (368b)



В результате реакции из 0.17 г (0.5 ммоль) имида **362**, 0.13 г (0.75 ммоль) 4-хлорфенилуксусной кислоты и 0.13 г (1 ммоль) оксалилхлорида в присутствии 0.19 г (1.5 ммоль) DIPEA получили 0.11 г (42%), белого порошка. **Спектр ЯМР ¹H** (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 8.34 (с, 1H, NH), 7.53 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 7.26 (т, J=1.6 Гц, 1H, Ar), 7.22 (д, J=8.6 Гц, 2H, Ar), 7.07 (д, J=8.4 Гц, 2H, Ar), 6.97 (д, J=7.8 Гц, 1H, Ar), 6.92 (д, J=8.8 Гц, 2H, Ar), 6.79 (т, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 6.62 (д, J=7.6 Гц, 1H, Ar), 5.04 (с, 1H, γ -CH).

HRMS (ESI, m/Z): масса рассчитанная (C₂₂H₁₄ClIIN₂O₂): 499.9783, масса найденная (M+H): 500.9861.

4. Выводы

- 1) Предложена общая методология диастереоселективного синтеза спиропроизводных тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов и индолинонов различных структурных типов реакциями [3+2]-циклоприсоединения с использованием 1,3-диполей различной природы (азометинимины, азометинилиды, нитрилилиды, нитрилимины, нитрилоксиды, нитроны, тиокарбонилилиды).
- 2) Разработаны препаративные методы синтеза соединений, содержащих диспиросочлененные индолиноновый, пирролидиновый и 2-халькогенимидазолоновый фрагменты, реакцией азометинилидов, генерируемых из N-замещенных аминокислот и изатинов или N-замещенных аминокислот и формальдегида, с производными 5-метилзамещенными-2-халькоген-тетрагидро-4Н-имидазол-4-онов (халькоген = кислород, сера, селен);
- 3) Показана принципиальная возможность последовательного циклоприсоединения двух одинаковых или двух различных 1,3-диполей к тиопроизводным метиленидгантоинов с получением соединений, содержащих 4 последовательно спиросочлененных гетероцикла.
- 4) Впервые осуществлен синтез спиропроизводных индолинонов и гидантоинов реакциями, отличными от 1,3-диполярного циклоприсоединения: по реакции Дильса-Альдера и реакции кетен-иминового присоединения Штаудингера.
- 5) Проведены исследования цитотоксичности различных структурных типов полученных спиро-соединений *in vitro* (МТТ тест) и исследована их способность к активации белка p53. Выявлены соединения-лидеры, для одного из которых проведены испытания *in vivo*, показавшие перспективность использования соединений данного типа в противораковой терапии.

Список литературы.

- (1) Lu, J.-H., Tan, J.-Q., Durairajan, S. S. K., Liu, L.-F., Zhang, Z.-H., Ma, L., Shen, H.-M., Chan, H.Y. E., Li, M. Isorhynchophylline, a natural alkaloid, promotes the degradation of α -synuclein in neuronal cells via inducing autophagy. *Autophagy*. **2012**, 11(10), 1910–1917.
- (2) Xian, Y. F., Mao, Q. Q., Wu, J. C. Y., Su, Z. R., Chen, J. N., Lai, X. P., Ip, S. P., Lin, Z. X. Isorhynchophylline Treatment Improves the Amyloid- β -Induced Cognitive Impairment in Rats via Inhibition of Neuronal Apoptosis and Tau Protein Hyperphosphorylation. *J. Alzheimer's Dis.* **2014**, 39(2), 331–346.
- (3) Gomez-Monterrey, I., Bertamino, A., Porta, A., Carotenuto, A., Musella, S., Aquino, C., Granata, I., Sala, M., Brancaccio, D., Picone, D., et al. Identification of the Spiro(Oxindole-3,3'-Thiazolidine)-Based Derivatives as Potential P53 Activity Modulators. *J. Med. Chem.* **2010**, 53(23), 8319–8329.
- (4) Konnert, L., Lamaty, F., Martinez, J., Colacino, E. Recent Advances in the Synthesis of Hydantoins: The State of the Art of a Valuable Scaffold. *Chem. Rev.* **2017**, 117(23), 13757–13809.
- (5) Graber, H. Drug Interactions. *Ther. Hung.* **1974**, 22(2), 51–54.
- (6) Konnert, L., Reneaud, B., De Figueiredo, R. M., Campagne, J. M., Lamaty, F., Martinez, J., Colacino, E. Mechanochemical Preparation of Hydantoins from Amino Esters: Application to the Synthesis of the Antiepileptic Drug Phenytoin. *J. Org. Chem.* **2014**, 79(21), 10132–10142.
- (7) Fischer, J. H., Patel, T. V., Fischer, P. A. Fosphenytoin: Clinical Pharmacokinetics and Comparative Advantages in the Acute Treatment of Seizures. *Clin. Pharmacokinet.* **2003**, 42(1), 33–58.
- (8) Ward, A., Chaffman, M. O., Sorkin, E. M. Dantrolene: A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Malignant Hyperthermia, the Neuroleptic Malignant Syndrome and an Update of Its Use in Muscle Spasticity. *Drugs*. **1986**, 32(2), 130–168.
- (9) Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angew. Chemie Int. Ed. En.* **1963**, 2(10), 565–598.
- (10) Boyd, E. C. Synthetic Applications of Nitrile Oxide / Isoxazoline Chemistry. University of Edinburgh **1992**.
- (11) Sha, C.-K., Mohanakrishnan, A. K. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. Wiley: New York, **2002**, 59, Chapter 9 - Azides.
- (12) Scriven, E. F. V., Turnbull, K. Azides: Their Preparation and Synthetic Uses. *Chem. Rev.* **1988**, 88(2), 297–368.
- (13) Banert, K. Organic Azides. Synthesis and Applications. *Technology*. **2010**.
- (14) Fu, N., Sauer, G. S., Saha, A., Loo, A., Lin, S. Metal-Catalyzed Electrochemical Diazidation of Alkenes. *Science*. **2017**, 357, 575–579.
- (15) Katritzky, A. R., Widyan, K., Uni, V., Gaines, V., Cheme, S. Preparation of Polyfunctional Acyl Azides. *J. Org. Chem.* **2007**, 13, 5802–5804.
- (16) Meldal, M., Tornøe, C. W. Cu Catalyzed Azide Alkyne Cycloaddition. *Chem Rev.* **2008**, 108, 2952–3015.
- (17) Fokin, V. V., Wang, Q., Chan, T. R., Hilgraf, R., Sharpless, K. B., Finn, M. G. Bioconjugation by Copper (I)-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(11), 3192–3193.
- (18) Zaytsev, V. P., Mertsalov, D. F., Nadirova, M. A., Dorovatovskii, P. V., Khrustalev, V. N., Sorokina, E. A.,

- Zubkov, F. I., Varlamov, A. V. [3+2] Cycloaddition of o-Nitrophenyl Azide to 3a,6-Epoxyisindoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53(11), 1199–1206.
- (19) Malpass, J. R., Belkacemi, D., Griffith, G. A., Robertson, M. D. Cycloaddition of Phenyl Azide to Unsymmetrical Azabicyclic Alkenes. *Arkivoc.* **2002**, 6, 164.
- (20) Murthy, K. S. K., Hasser, A. Fused β -Lactams via Intramolecular Dipolar Cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(1), 97–100.
- (21) Bräse, S., Gil, C., Knepper, K., Zimmermann, V. Organic Azides: An Exploding Diversity of a Unique Class of Compounds. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, 44, 5188–5240.
- (22) Singh, G. S., Matthias, D., Kimpe, N. De. Synthesis and Reactivity of C-Heteroatom-Substituted Aziridines. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2080–2135.
- (23) Reddy, D. S., Judd, W. R., Aube, J. Lewis Acid-Mediated Reactions of Alkyl Azides with α,β -Unsaturated Ketones. *Org. Lett.* **2003**, 5(21), 3899–3902.
- (24) Omura, K., Uchida, T., Irie, R., Katsuki, T. Design of a Robust Ru(Salen) Complex: Aziridination with Improved Turnover Number Using N-Arylsulfonyl Azides as Precursors. *Chem. Comm.* **2004**, 2060–2061.
- (25) Banert, V. K. Synthese und Reaktionen von 4-Azido-3-Methyl-1,2-Butadien. *Angew. Chemie* **1985**, 97, 50–51.
- (26) Banert, K. Synthesis of New Bi-2H-Azirin-3-yl Compounds from Diazides. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26(43), 5261–5264.
- (27) Alajarin, H., Orenes, R.-Ángel, Vidal, Á., Pastor, A. A Convenient and Expedient Synthesis of 3-Aryl-2 H-Azirine-2-Carbox- Aldehydes. **2002**, 1, 49–52.
- (28) Goldsmith, D. J. Cycloaddition-Rearrangement of Cyclohexadienol Ethers. A Versatile And Selective Synthesis Of Cyclopentenoid Systems. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(39), 4701–4704.
- (29) Benati, L., Montevicchi P. C., Spagnolo P. Thermal Reactivity of Tricyclic 4.5-Diacyltriazoines Resulting from Addition of Aryl Azides to 1.4-Naphthoquinone and 2-Methyl-1,4-naphthoquinone. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1991**, 71–77.
- (30) Hemetsberger H., Knittel D. Synthese und Thermolyse von α -Azidoacrylestern. *Monatshefte für Chemie.* **1972**, 204, 194–204.
- (31) Anderson G. T., Henry J. R., Weinreb S. M. High-Pressure Induced 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azides with Electron-Deficient Olefins. *J. Org. Chem.* **1991**, 56(24), 6946–6948.
- (32) Coutouli-Argyropoulou E., Malamidou-Xenikaki E. Synthesis of Heterocyclic Propellanes via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions to Bicyclo[5.3.0]dec-1(7)-en-2-on. *J. Heterocyclic Chem.* **1986**, 26(7), 1681–1684.
- (33) Lange, M., Pettersen, A. L., Undheim, K. Synthesis of Secondary Amines by Reductive Dimerization of Azides. *Tetrahedron.* **1998**, 54 (21), 5745–5752.
- (34) Vogel, C., Delavier, P. A Synthesis of The 6-Aza-Bicyclo(3,2,2)Nonane Skeleton. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30(14), 1789–1792.
- (35) Guldi, D. M., Gonza, S. Efficient Charge Separation in C60-Based Dyads: Triazolino[4',5':1,2][60]Fullerenes. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1978–1983.
- (36) Wedegaertner D.K., Kattak R. K., Harrison I., Cristie S. K. Aryl Azide-Allene Cycloaddition. The Contrasting Behavior of Two Simple Allenes, 1,2-Cyclononadiene and 1,2-Propadiene. *J. Org. Chem.* **1991**, 56(14), 4463–4467.
- (37) Ess, D. H., Houk, K. N. Theory of 1,3-Dipolar Cycloadditions: Distortion / Interaction and Frontier Molecular Orbital Models. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10187–10198.

- (38) Nájera, C., Sansano, J. M., Yus, M. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Imines. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13(32), 8596–8636.
- (39) Grošelj, U., Svete, J., Al Mamari, H. H., Požgan, F., Štefane, B. Metal-Catalyzed [3+2] Cycloadditions of Azomethine Imines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54(3), 214–240.
- (40) Jones, R. C. F., Hollis, S. J., Iley, J. N., Hall, W. Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Imines. **2007**, 5, 152–166.
- (41) Hirabayashi, R., Shimizu, H., Ishitani, H., Yamashita, Y. Lewis Acid-Mediated [3+2] Cycloaddition between Hydrazones and Olefins. **2003**, 44, 3351–3354.
- (42) Gergely, J., Morgan, J. B., Overman, L. E. Stereocontrolled Synthesis of Functionalized Cis-Cyclopentapyrazolidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Imines. **2006**, 71(6), 9144–9152.
- (43) Zhu, Z., Wang, Q., Kong, D., Huang, T., Wu, M. CuI-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Hindered Vinylidenebisphosphonates (VBP) with Azomethine Imines for Highly Regioselective Access to Dinitrogen-Heterobicycle-Containing Bisphosphonates. *Synth.* **2018**, 50(13), 2601–2607.
- (44) Hong, L., Kai, M., Wu, C., Sun, W., Zhu, G., Li, G., Yao, X., Wang, R. Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Methyleneindolinones and N,N'-Cyclic Azomethine Imines. *Chem. Commun.* **2013**, 49(60), 6713–6715.
- (45) Longmire, J. M., Wang, B., Zhang, X. Highly Enantioselective Ag(I)-Catalyzed [3 + 2] Cycloaddition of Azomethine Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(45), 13400–13401.
- (46) Wang, X., Yang, P., Zhang, Y., Tang, C. Z., Tian, F., Peng, L., Wang, L. X. Isatin N,N'-Cyclic Azomethine Imine 1,3-Dipole and Abnormal [3+2]Cycloaddition with Maleimide in the Presence of 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane. *Org. Lett.* **2017**, 19(3), 646–649.
- (47) Ukaji, Y., Inomata, K. Recent Progress in a Chiral Multinucleating System Utilizing Tartaric Acid Esters. *The Chemical Record.* **2010**, 10, 173–187.
- (48) Hashimoto, T., Omote, M., Maruoka, K. Asymmetric Inverse-Electron-Demand 1,3-Dipolar Cycloaddition of C,N-Cyclic Azomethine Imines: An Umpolung Strategy. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2011**, 50, 3489–3492.
- (49) Yamashita, Y. Zirconium-Catalyzed Enantioselective [3+2] Cycloaddition of Hydrazones to Olefins Leading to Optically Active Pyrazolidine, Pyrazoline, and 1,3-Diamine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11279–11282.
- (50) Chen, X-H., Zhang, W., Gong, L. Asymmetric Organocatalytic Three-Component 1,3-Dipolar Cycloaddition : Control of Stereochemistry via a Chiral Brønsted Acid Activated Dipole. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130(17), 5652–5653.
- (51) Chen, W., Yuan, X. H., Li, R., Du, W., Wu, Y., Ding, L. S., Chen, Y. C. Organocatalytic and Stereoselective [3 + 2] Cycloadditions of Azomethine Imines with α,β -Unsaturated Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348(14), 1818–1822.
- (52) Pleshchev, M. I., Gupta, V. Das, Struchkova, M. I., Goloveshkin, A. S., Bushmarinov, I. S., Khakimov, V., Makhova, N. N. Regio- and Stereoselective Cycloaddition of Stable Azomethine Imines to (Arylmethylidene) Malononitriles. *Ital. Oral Surg.* **2015**, 25(3), 188–190.
- (53) Ríos-Gutiérrez, M., Nasri, L., Khorief Nacereddine, A., Djerourou, A., Domingo, L. R. A Molecular Electron Density Theory Study of the [3+2] Cycloaddition Reaction between an Azomethine Imine and Electron Deficient Ethylenes. *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, 31(6), 1–14.
- (54) Milosevic, S., Togni, A. Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of C , N-Cyclic Azomethine Imines to

- Unsaturated Nitriles Catalyzed by Ni (II) -Pigiphos. *J. Org. Chem.* **2013**, 78(19), 9638-9646.
- (55) Rueping, M., Bas, H. Angewandte Asymmetric Brønsted Acid Catalyzed Cycloadditions — Efficient Enantioselective Synthesis of Pyrazolidines, Pyrazolines, and 1,3- Diamines from N -Acyl Hyrazones and Alkenes. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, 51, 12864–12868.
- (56) Minh, T., Tong, T., Soeta, T., Suga, T., Kawamoto, K., Hayashi, Y., Ukaji, Y. Formal Total Synthesis of Manzacidin C Based on Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Imines. *J. Org. Chem.* **2017**, 82(4), 1969-1976.
- (57) Na, R., Jing, C., Xu, Q., Jiang, H., Wu, X., Shi, J., Zhong, J., Wang, M., Benitez, D., Tkatchouk, E., et al. Phosphine-Catalyzed Annulations of Azomethine Imines : *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13337–13348.
- (58) Zhao, H. W., Li, B., Pang, H. L., Tian, T., Chen, X. Q., Song, X. Q., Meng, W., Yang, Z., Zhao, Y. Di, Liu, Y. Y. Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of N,N'-Cyclic Azomethine Imines with Iminooxindoles for Access to Oxindole Spiro-N,N-Bicyclic Heterocycles. *Org. Lett.* **2016**, 18(4), 848–851.
- (59) Smirnov, A. S., Kritchenkov, A. S., Bokach, N. A., Kuznetsov, M. L., Selivanov, S. I., Gurzhiy, V. V., Roodt, A., Kukushkin, V. Y. Regio- and Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of Cyclic Azomethine Imines to Platinum(IV)-Bound Nitriles Giving Δ^2 -1,2,4- Triazoline Species. *Inorg. Chem.* **2015**, 54(22), 11018-11030.
- (60) Jones, R. C. F., Hollis, S. J., Iley, J. N. Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Imines Raymond. *Arkivoc.* **2007**, 5, 152-166.
- (61) Khau, V. V., Martinelli, M. J. 1,3-Dipolar Cycloreversion of a 1,3,4-Oxadiazolidine as a Controlled Azomethine Imine Surrogate for Pyrazolidine Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37(25), 4323–4326.
- (62) Hu, S., Zhang, J., Jin, Q. DMAP-Catalyzed Alkylation of Isatin: N, N '-Cyclic Azomethine Imine 1,3-Dipoles with Morita-Baylis-Hillman Carbonates. *New J. Chem.* **2018**, 42(9), 7025–7029.
- (63) Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. Wiley: New York, **1984**, 1.
- (64) Ivanenkov, Y. A., Vasilevski, S. V., Beloglazkina, E. K., Kukushkin, M. E., Machulkin, A. E., Veselov, M. S., Chufarova, N. V., Chernyaginab, E. S., Vanzcool, A. S., Zyk, N. V., et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Potent MDM2/P53 Small-Molecule Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, 25(2), 404–409.
- (65) He, J., Ouyang, G., Yuan, Z., Tong, R., Shi, J., Ouyang, L. A Facile Synthesis of Functionalized Dispirooxindole Derivatives via a Three-Component 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction. *Molecules* **2013**, 18(5), 5142–5154.
- (66) Synthesis of Bis- β,β' -Spiro-Pyrrolidinyl-Oxindoles, Containing a Rhodanine Fragment. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48(5), 799–806.
- (67) Alemparte, C., Blay, G., Jørgensen, K. A. A Convenient Procedure for the Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides and Alkenes. *Org. Lett.* **2005**, 7(21), 4569–4572.
- (68) Nájera, C., Sansano, J. M. Catalytic Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Azomethine Ylides and Alkenes: The Direct Strategy to Prepare Enantioenriched Highly Substituted Proline Derivatives. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2005**, 44(39), 6272–6276.
- (69) Chen, C., Li, X., Schreiber, S. L. Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides. Development of a Versatile Stepwise, Three-Component Reaction for Diversity-Oriented Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125(34), 10174–10175.
- (70) Najera, C., Sansano, J. Azomethine Ylides in Organic Synthesis. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 7(11), 1105–1150.

- (71) Ushkov, A. V., Kuznetsov, M. A., Linden, A., Heimgartner, H. Tri- and Tetrasubstituted N-Phthalimidoaziridines in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, 93(5), 847–862.
- (72) Vedejs, E., Grissom, J. W. 4-Oxazoline Route to Stabilized Azomethine Ylides . Controlled Reduction of Oxazolium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110(10), 3238–3246.
- (73) Vedejs, E., Monahan, S. D. Competing Pathways in the Azomethine Ylide Route to Indoloquinones : An Improved Procedure for the Generation of a Transient 4-Oxazoline from the Oxazolium Salt. *J. Org. Chem.* **1997**, 62(14), 4763-4769.
- (74) Padwa, A., Chen, Y., Dent, W., Nimmegern, H. Synthetic Application of Cyanoaminosilanes as Azomethine Ylide Equivalents. *J. Org. Chem.* **1985**, 50(21), 4006–4014.
- (75) Laha, J. K., Jethava, K. P. Access to Imidazolidine-Fused Sulfamidates and Sulfamides Bearing a Quaternary Center via 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nonstabilized Azomethine Ylides. *J. Org. Chem.* **2017**, 82(7), 3597–3604.
- (76) Laha, J. K., Jethava, K. P., Tummalapalli, K. S. S., Sharma, S. Synthesis of Mono-N-Sulfonylimidazolidines by a 1,3-Dipolar Cycloaddition Strategy, as an Alternative to Selective N-Sulfonylation, and Their Ring Cleavage To Afford 1,2-Diamines. *European J. Org. Chem.* **2017**, 31, 4617–4624.
- (77) Lian, Z. M., Sun, J., Zhu, H. L. Design, Synthesis and Antibacterial Activity of Isatin Derivatives as FtsZ Inhibitors. *J. Mol. Struct.* **2016**, 1117, 8–16.
- (78) Coldham, I., Hufton, R. Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. *Chem. Rev.* **2005**, 105(7), 2765–2809.
- (79) Bashiardes, G., Safir, I., Mohamed, A. S., Barbot, F. Cycloadditions of Azomethine Ylides. *Org. Lett.* **2003**, 5(25), 4915-4918.
- (80) Qian, Y. L., Xia, P. J., Li, J., Zhao, Q. L., Xiao, J. A., Xiang, H. Y., Yang, H. Diversity-Driven and Facile 1,3-Dipolar Cycloaddition to Access Dispirooxindole-Imidazolidine Scaffolds. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15(41), 8705–8708.
- (81) Izquierdo, C., Esteban, F., Ruano, J. L. G., Fraile, A., Alemán, J. Asymmetric Synthesis of 1,2-Diamines Bearing Tetrasubstituted Centers from Nonstabilized Azomethine Ylides and N-Sulfinylketimines under Brønsted Acid Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, 18(1), 92–95.
- (82) Yu, B., Bai, X. F., Lv, J. Y., Yuan, Y., Cao, J., Zheng, Z. J., Xu, Z., Cui, Y. M., Yang, K. F., Xu, L. W. Enantioselective Synthesis of Chiral Imidazolidine Derivatives by Asymmetric Silver/Xing-Phos-Catalyzed Homo-1,3-Dipolar [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359(20), 3577–3584.
- (83) Tsuge, O., Kanemasa, S., Yamada, T., Matsuda, K. Regioselective Cycloadditions of N-Protonated Azomethine Ylides and 2-Azaallyl Anions Generated from N-(Silylmet hyl) Thioimidates, Synthetic Equivalents of Nonstabilized Nitrile Ylides. *J. Org. Chem.* **1987**, 52(2), 2523-2530.
- (84) Tsuge, O., Kanemasa, S., Matsuda, K. A New and General Route to N-Protonated Azomethine Ylides from N-(Silylmethyl)amidines and -thioamides. Cycloaddition of Synthetic Equivalents of Nitrile Ylides. *J. Org. Chem.* **1986**, 51(11), 1997-2004.
- (85) Padwa, A., Dent, W. On the Use of N-[(Trimethylsilyl)Methyl]Amino Ethers as Capped Azomethine Ylide Equivalents. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (2), 235–244.
- (86) Banerjee, P., Pandey, A. K. Synthesis of Functionalized Dispiro-Oxindoles through Azomethine Ylide Dimerization and Mechanistic Studies to Explain the Diastereoselectivity. *RSC Adv.* **2014**, 4(63), 33236–

- 33244.
- (87) Zhu, R. Y., Wang, C. S., Jiang, F., Shi, F., Tu, S. J. Catalytic Asymmetric Homo-1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides: Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Imidazolidines. *Tetrahedron Asymmetry*. **2014**, 25(8), 617–624.
- (88) Yu, B., Yang, K. F., Bai, X. F., Cao, J., Zheng, Z. J., Cui, Y. M., Xu, Z., Li, L., Xu, L. W. Ligand-Controlled Inversion of Diastereo- and Enantioselectivity in Silver-Catalyzed Azomethine Ylide-Imine Cycloaddition of Glycine Aldimino Esters with Imines. *Org. Lett.* **2018**, 20(9), 2551–2554.
- (89) Guerra, P. V., Yaylayan, V. A. Dimerization of Azomethine Ylides: An Alternate Route to Pyrazine Formation in the Maillard Reaction. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, 58(23), 12523–12529.
- (90) Confalone, P. N., Earl, R. A. Intramolecular [3+2] Cycloaddition of Functionalized Azomethine Ylides. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(24), 2695–2698.
- (91) Kuznetsov, M. A., Pankova, A. S., Voronin, V. V., Vlasenko, N. A. Intramolecular Thermal Transformations of N-Phthalimidoaziridines: 1,3-Dipolar Cycloaddition and Rearrangements. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 47(11), 1353–1366.
- (92) Stukalov, A., Suslonov, V. V., Kuznetsov, M. A. Thermal Ring Expansion of 2-Sulfonylimidoyl-1-Phthalimidoaziridines into N-Sulfonylimidazoles. *European J. Org. Chem.* **2018**, 1634–1645.
- (93) Regitz, M., Maas, G. *Diazo Compounds. Properties and Synthesis*. Academic press. **1986**.
- (94) Maas, G. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. Wiley: New York, **2002**, 59, Chapter 8 - Diazoalkanes.
- (95) Fulton, J. R., Aggarwal, V. K., De Vicente, J. The Use of Tosylhydrazone Salts as a Safe Alternative for Handling Diazo Compounds and Their Applications in Organic Synthesis. *European J. Org. Chem.* **2005**, 1479–1492.
- (96) Maas, G. New Syntheses of Diazo Compounds. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, 48(44), 8186–8195.
- (97) Ford, A., Miel, H., Ring, A., Slattery, C. N., Maguire, A. R., McKerverey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2015**, 115(18), 9981–10080.
- (98) Muzalevskiy, V. M., Balenkova, E. S., Shastin A. V., Magerramov, A. M., Shikhaliev, N. G., Nenajdenko, V. G. New Method for the Preparation of 3-Diazo-1,3-Dihydroindol-2-ones. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2011**, 60(11), 2343–2346.
- (99) Thumar, N. J., Wei, Q. H., Hu, W. H. Recent Advances in Asymmetric Metal-Catalyzed Carbene Transfer from Diazo Compounds Toward Molecular Complexity. *Adv. Organomet. Chem.* **2016**, 66, 33–91.
- (100) Muthusamy, S., Ramkumar, R. Solvent- and Transition Metal-Free Synthesis of Spiro[Cyclopropane-1,3-Oxindoles] from Cyclic Diazoamides. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55(47), 6389–6393.
- (101) Karthik, G., Rajasekaran, T., Sridhar, B., Reddy, B. V. S. Catalyst and Solvent-Free Cyclopropanation of Electron-Deficient Olefins with Cyclic Diazoamides for the Synthesis of Spiro[Cyclopropane-1,3'-Indolin]-2'-One Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55(51), 7064–7067.
- (102) Xu, X., Zhu, S., Cui, X., Wojtas, L., Zhang, X. P. Cobalt (II) -Catalyzed Asymmetric Olefin Cyclopropanation with α -Ketodiazooacetates. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, 52, 11857 –11861
- (103) K. D. Houk and K. Yamaguchi. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, Wiley, New York, **1984**, Chapter 13.
- (104) Bihlmaier, W., Huisgen, R., Reissig, H.-U., Voss, S. Reactivity Sequences of Dipolarophiles Towards Diazocarbonyl Compounds - Mo Perturbation Treatment. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 28, 2621–2624.
- (105) Doyle, M. P., Dorow, R. L., Tamblyn, W. H. Cyclopropanation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds and Nitriles with Diazo Compounds. The Nature of the Involvement of Transition-Metal Promoters. *J. Org.*

- Chem.* **1982**, 47(21), 4059-4068.
- (106) Hanari, T., Shimada, N., Kurosaki, Y., Thrimurtulu, N., Nambu, H., Anada, M., Hashimoto, S. Asymmetric Total Synthesis of (-)-Englerin A through Catalytic Diastereo- and Enantioselective Carbonyl Ylide Cycloaddition. **2015**, 21, 11671–11676.
- (107) Zheng, Y., Mao, J., Weng, Y., Zhang, X., Xu, X. Cyclopentadiene Construction via Rh-Catalyzed Carbene/Alkyne Metathesis Terminated with Intramolecular Formal [3+2] Cycloaddition. **2015**, 2, 5638–5641.
- (108) Mei, L. Y., Tang, X. Y., Shi, M. One-Pot Tandem Diastereoselective and Enantioselective Synthesis of Functionalized Oxindole-Fused Spiropyrazolidine Frameworks. *Chem.-A Eur. J.* **2014**, 20(41), 13136–13142.
- (109) Cao, B., Mei, L. Y., Li, X. G., Shi, M. Palladium-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition to Construct 1,3-Indandione and Oxindole-Fused Spiropyrazolidine Scaffolds. *RSC Adv.* **2015**, 5(112), 92545–92548.
- (110) Al-Soud, Y. A., Wirschun, W., Hassan, N. A., Maier, G.-M., Jochims, J. C. Reaction of 1-(Chloroalkyl)-1-Aza-2-Azoniallene Salts with Alkenes: Preparation of Cyclic Azo, (Azoalkyl)Azonium, and Formazanum Compounds. *Synthesis (Stuttg.)* **1998**, 5, 721–728.
- (111) Escolano, C., Duque, M. D., Vazquez, S. Nitrile Ylides: Generation, Properties and Synthetic Applications. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11(9), 741–772.
- (112) Caramella, P., Gandour, R. I., Hall, J. A., Deville, C. G., Houk, K. N. A Derivation of the Shapes and Energies of the Molecular Orbitals of 1,3-Dipoles. Geometry Optimizations of These Species by MINDO/2 and MINDO/3. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 2, 385-392.
- (113) Hegarty, A. F., Eustace, S. J., Tynan, N. M., Pham-Tran, N. Kinetic Stability of Novel Nitrile Ylides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1239–1246.
- (114) Janulis, E. P. Jr., Wilson, S. R., Arduengo, A. J. The Synthesis And Structure of A Stabilized Nitrilium Ylide. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 2(4), 405–408.
- (115) Bozhkova, N., Heimgartner, H. Synthesis of 4-Alkoxy-1,3-oxazol-5(2H)-on, Precursors of 1-Alkoxy-Substituted Nitrile Ylides. *Helv. Chim. Acta.* **1989**, 72, 825-837.
- (116) Van Dijk, T., Burck, S., Rong, M. K., Rosenthal, A. J., Nieger, M., Slootweg, J. C., Lammertsma, K. Facile Synthesis of Phosphaamidines and Phosphaamidines Using Nitrilium Ions as an Imine Synthon. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2014**, 53(34), 9068–9071.
- (117) Finch, H., Reece, D. H., Sharp, J. T. An Efficient General Route to Furo-, Pyrido- and Thieno-[d][2]Benzazepines via Pd0 Catalysed Cross Coupling Reactions and Nitrile Ylide Cyclisations. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2004**, 1193.
- (118) Onys'ko, P. P., Kim, T. V., Rassukanaya, Y. V., Kiseleva, E. I., Sinitsa, A. D. Sigmatropic Isomerizations in Azaallyl Systems: XX. N-Alkylbenzimidoylphosphonates. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, 74(9), 1341-1349.
- (119) Bossio, R., Marcaccini, S., Pepino, R. A Novel Class Of Nitrile Ylide *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(38), 4643–4646.
- (120) Naito, I., Nakamura, K., Kumagai, T., Oku, A., Hori, K. Formation of Nitrile Ylide by Addition of Carbene with Acetonitrile in a Low-Temperature Argon Matrix. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, 103, 8187-8192.
- (121) Padwa, A., Gasdaska, J. R., Tomas, M., Turro, N. J., Cha, Y., Gouldt, I. R. Carbene and Silicon Routes as Methods for the Generation and Dipolar Cycloaddition Reactions of Methyl Nitrile Ylide. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6739-6746.
- (122) Padwa, A., Hornbuckle, S. F. Ylide Formation from the Reaction of Carbenes and Carbenoids with

- Heteroatom Lone Pairs. *Chem. Rev.* **1991**, 91(3), 263–309.
- (123) Orton, E., Collins, S. T., Pimentel, G. C. Molecular Structure of the Nitrile Ylide Derived from 3-Phenyl-2H-Azirine in a Nitrogen. *J. Phys. Chem.* **1986**, 90, 6139-6143.
- (124) Cludius-Brandt, S., Kupracz, L., Kirschning, A. [3+2] Cycloadditions of Nitrile Ylides after Photoactivation of Vinyl Azides under Flow Conditions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1745–1750.
- (125) Su, M., Liao, H., Chung, W., Chu, S. Cycloadditions of 16-Electron 1,3-Dipoles with Ethylene . A Density Functional and CCSD (T) Study. **1999**, 64(31), 6710–6716.
- (126) Sharp, J. T. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. Wiley: New York, **2002**, 59, Chapter 7 - Nitrile Ylides and Nitrile Imines.
- (127) De March, P., El Arrad, M., Figueredo, M., Font, J. First Examples of Nitrile Ylid Cycloadditions to α,β -Unsaturated Lactones. *Tetrahedron* **1998**, 54(38), 11613–11622.
- (128) Častulík, J., Jonas, J., Mazal, C. Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Nitrile Ylide Photochemically Generated From 2,3-Diphenyl-2H-Azirine to Substituted Methylene Lactones. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, 65, 708–716.
- (129) Huisgen, R., Stangli, H., Sturm, H. J., Raab, R. Benzonitril-[4-Nitro-Benzylid] und Seine Reaktionen Mit CC-Doppel- und CC-Dreifachbindungen. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 1258–1278.
- (130) Yoo, C. L., Olmstead, M. M., Tantillo, D. J., Kurth, M. J. Synthesis of 2H-Pyrroles via the 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Ylides with Acrylamides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(4), 477–481.
- (131) Meijereai, A. De, Teichmam, S., Yua, D. 2-Chloro-2-Cyclopropylidenacetatein Synthesis II: Facile Construction of Various Spirocyclopropane Anellated Heterocycles. *Tetrahedron*. **1989**, 45(10), 2957-2968.
- (132) Peng, X. J., Ho, Y. A., Wang, Z. P., Shao, P. L., Zhao, Y., He, Y. Formal [3 + 2] Cycloaddition of α -Unsubstituted Isocyanoacetates and Methyleneindolinones: Enantioselective Synthesis of Spirooxindoles. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4(1), 81–85.
- (133) Hickey, D. M., Moody, C. J., Rees, C. W. Vinyl Azides in Heterocyclic Synthesis. Part 3. Isolation of Azirine Trimers (1,3,8-Triazatricyclo[4.3.0.0^{3,5}] non-7-enes) and Intramolecular Interception of Nitrile Ylides by Neighbouring π -Bonds or Nucleophiles. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1986**, 1119-1122.
- (134) Fergus, S., Eustace, S. J., Hegarty, A. F. Nitrile Ylide Dimerization: Investigation of the Carbene Reactivity of Nitrile Ylides. *J. Org. Chem.* **2004**, 69(14), 4663–4669.
- (135) Poliakov, D., Rogalyov, A., Shevchenko, I. An Unusual Non-Symmetrical Nitrile Ylide Dimerization Catalyzed by Bis(Diisopropylamino)Carbene. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48(38), 6798–6800.
- (136) Padwa, A., Gasdaska, J. R., Haffmanns, G., Rebello, H. Silyl-Substituted Thioimidates as Nitrile Ylide Equivalents. *J. Org. Chem.* 1987, 52(6), 1027-1035.
- (137) Pearson, W. H., Stevens, E. P. Cycloaddition of Heteroatom-Substituted 2-Azaallyl Anions with Alkenes. Synthesis of 1-Pyrrolines and Bridged Azabicyclic Compounds. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9812-9827
- (138) Bertz, S. H., Dabbagh, G., Williams, L. M. Carbene and Silicon Routes Toward a Simple Nitrile Ylide. Spectroscopic, Kinetic, and Chemical Characterization. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4415-4417.
- (139) Goldberg N., Fiedler, A., Schwarz, H. Gas-Phase Generation and Characterization of Nitrileimine, HCNNH: A New, Stable Isomer of Diazomethane. **1994**, 77, 2354–2362.
- (140) Maier, G., Eckwert, J., Bothur, A., Reisenauer, H. P., Schmidt, C., Eckwert, G. M. J., Reisenauer, A.B., Schmidt C. *Helv. Chim. Asta.* **1996**, 77, 1041–1053.
- (141) Mehrpajouh, S. *Computational studies on formation and intermolecular [1+2] cycloadditions of nitrilimines*. Concordia University. **2012**.

- (142) Shawali, S.A., Abdelhamid, O. A. Synthesis of Spiro-Heterocycles via 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrilimines to Exoheterocyclic Enones. Site-, Regio- and Stereo-Selectivities Overview. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 16(22), 2673–2689.
- (143) Wamhoff, H, Zahran, M. Dihalogenetriphenylphosphoranes in Heterocyclic Synthesis, 15. A Simple One-Pot-Procedure for the Generation of Nitrilimines with the Aid of Dihalogenetriphenylphosphoranes: 1,3-Dipolar Cyclo additions and 1,5-Electrocyclizations. *Synthesis*. 1987, 876-879.
- (144) Monteiro, Â., Gonçalves, L. M., Santos, M. M. M. Synthesis of Novel Spiropyrazoline Oxindoles and Evaluation of Cytotoxicity in Cancer Cell Lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 79, 266–272.
- (145) Lokanatha Rai, K. M., Hassner, A. Chloramine-T In Heterocyclic Synthesis, 1A Simple Procedure for the Generation of Nitrilimines and Its Application to the Synthesis of Pyrazolines. *Synth. Commun.* **1989**, 19(16), 2799–2807.
- (146) Remy, R., Bochet, C. G. Application of Photoclick Chemistry for the Synthesis of Pyrazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition between Alkynes and Nitrilimines Generated In Situ. *European J. Org. Chem.* **2018**, 316–328.
- (147) Meier, H., Heimgartner, H. Intramolekulare 1,3-dipolare Cycloadditionen von Diarylnitriliminen aus 2,5-Diaryltetrazolen. *Helv. Chim. Acta.* **1985**, 68, 1283-1300.
- (148) Bertrand, G., Wentrup, C. Nitrile Imines: From Matrix Characterization to Stable Compounds. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 527-545.
- (149) Molteni, G., Ponti, A. The Nitrilimine-Alkene Cycloaddition Regioselectivity Rationalized by Density Functional Theory Reactivity Indices. *Molecules* **2017**, 22(2).
- (150) Nakamuro, T., Hagiwara, K., Miura, T., Murakami, M. Enantioselective Denitrogenative Annulation of 1H-Tetrazoles with Styrenes Catalyzed by Rhodium. *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2018**, 57(19), 5497–5500.
- (151) Gazzeh, H., Boudriga, S., Askri, M., Khatyr, A., Knorr, M., Strohmam, C., Goltz, C., Rousselin, Y., Kubicki, M. M. Stoichiometry-Controlled Cycloaddition of Nitrilimines with Unsymmetrical Exocyclic Dienones: Microwave-Assisted Synthesis of Novel Mono- and Dispiropyrazoline Derivatives. *RSC Adv.* **2016**, 6(55), 49868–49875.
- (152) Wang, G., Liu, X., Huang, T., Kuang, Y., Lin, L., Feng, X. Asymmetric Catalytic 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Nitrile Imines for the Synthesis of Chiral Spiro-Pyrazoline-Oxindoles. *Org. Lett.* **2013**, 15(1), 76–79.
- (153) Strauss, A., Otto, H. H. 1,3-Cycloadditions to Highly Substituted, Strained Double Bonds: Spiro-β-Lactams from α-Methylidene-β-Lactams by Reactions with Diphenylnitrilimine, Acetonitrile Oxide, Nitrones, and Diazomethane. *Helv. Chim. Acta.* **1997**, 80(6), 1823–1830.
- (154) Dadiboyena, S., Valente, E. J., Hamme, A. T. Synthesis of Novel Pyrazoles via [2+3]-Dipolar Cycloaddition Using Alkyne Surrogates. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(9), 1341–1343.
- (155) Polborn, K., Schmidpeter, A. S Tructural Changes in a 1,2 λ⁵-Azaphosphole / Nitrilimine Cycloaddition. *Heteroatom Chemistry.* **1999**, 10(3), 243–245.
- (156) Azizian, J., Soozangzadeh, S., Jadidi, K. Microwave-Induced One-Pot Synthesis of Some New Spiro[3H-Indole-3,5'(4'H)-[1,2,4]Triazoline]-2-Ones. *Synth. Commun.* **2001**, 31(7), 1069–1073.
- (157) Bazian, A., Taheri, M., Alavi, H. Synthesis of 4'-[3-Methyl-5-Thioxo-1H-1,2,4-Triazol-4(5H)-YI]-2',5'-Diphenyl-2',4'-Dihydro Spiro[Indolin-3,3'[1,2,4]Triazol]-2-One Derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84(3), 586–592.
- (158) Ribeiro, C. J. A., Nunes, R. C., Amaral, J. D., Gonçalves, L. M., Rodrigues, C. M. P., Moreira, R., Santos,

- M. M. M. Spirotriazoline Oxindoles: A Novel Chemical Scaffold with in Vitro Anticancer Properties. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 140, 494–509.
- (159) Ali, K. A., Mlostoń, G., Urbaniak, K., Linden, A., Heimgartner, H. [3+2]-Cycloadditions of Nitrilimines with Heteroaryl Thioketones. *J. Sulfur Chem.* **2017**, 38(6), 604–613.
- (160) Hassaneen, H. M., Daboun, H. A., Abdelhadi, H. A., Abdel-Reheim, N. A. Site Selectivity and Regiochemistry of Nitrilimines. Cycloadditions to 1, 3- Diphenyl-2-Thiono-4-Imidazolidinone and Its 5-Phenylmethylene Derivatives. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1995**, 107(1–4), 269–273.
- (161) Dunstan, J. B. F., Elsey, G. M., Russell, R. A., Savage, G. P., Simpson, G. W., Tiekink, E. R. T. Dipolar Cycloaddition Reactions of Nitrilimines. *Aust. J. Chem.* **1998**, 51(6), 499-509.
- (162) Huisgen, R., Seidel, M., Sauer, J., McFarland, J. W., Wallbillich G. The Formation of Nitrile Imines in the Thermal Breakdown of 2,5-Disubstituted Tetrazoles. *Communications.* **1959**, 24, 892-893.
- (163) Spiteri, C., Keeling, S., Moses, J. E. New Synthesis of 1-Substituted-1 H-Indazoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition of in Situ Generated Nitrile Imines and Benzyne. *Org. Lett.* **2010**, 12(15), 3368–3371.
- (164) Heterocyclic Thiones and Their Analogs in Reactions of 1,3-Dipolar Cycloaddition: III. Reaction of Benzothiazole-2-Thione with a Double Excess of Nitrilimine. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, 40(8), 1175–1180.
- (165) Liu, H., Jia, H., Wang, B., Xiao, Y., Guo, H. Synthesis of Spirobidihydropyrazole through Double 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrilimines with Allenates. *Org. Lett.* **2017**, 19(18), 4714–4717.
- (166) Zhao, H. W., Zhao, Y. Di, Liu, Y. Y., Zhao, L. J., Song, X. Q., Chen, X. Q., Pang, H. L., Du, J. 1,3-Dipolar [3 + 3] Cycloaddition of α -Halohydroxamate-Based Azaoxyallyl Cations with Hydrazonoyl Chloride-Derived Nitrile Imines. *RSC Adv.* **2017**, 7(87), 55106–55109.
- (167) Werner, A., Buss, H. Ueber Benzhydroxim-saurechlorid. *Chem. Berichte.* **1896**, 2193–2201.
- (168) Belen'kii, L. I. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products.* Wiley: New York, **2002**, 59, Chapter 6 - Nitril Oxides.
- (169) Grundmann C. Synthesis of Heterocyclic Compounds with the Aid of Nitrile Oxides. *Synthesis.* 1970, 7, 344-359.
- (170) Pasinszki, T., P. C. Westwood, N. Synthesis, Spectroscopy, and Applications of Small Nitrile Oxides. *Curr. Org. Chem.* **2012**, 15(11), 1720–1733.
- (171) Pasinszki, T., Westwood, N. P. C. Gas-Phase Infrared and Ab Initio Study of the Unstable CF₃CNO Molecule and Its Stable Furoxan Ring Dimer. **2005**, 3864–3874.
- (172) Pasinszki, T., Krebsz, M., Hajgató, B. Cycloaddition Reactions of ICNO. *Chem. Phys. Lett.* **2009**, 473, 343–347.
- (173) Westwood, N. P. C., Pasinszki, T. Dimerisation of Nitrile Oxides: A Quantum-Chemical Study W. *Phys.Chem. Chem.Phys.* **2009**, 11, 5263–5272.
- (174) Gumanov, L. L., Korsunskii, B. L. Thermal Decomposition Of Dicyanofuroxane. *Russ. Chem Bull.* **1991**, 40(8), 1702-1704.
- (175) Baran'sky, A. Synthesis and Properties of Azoles and their Derivatives. Reaction of Potassium Salts of 3,5-Diaryl-2- Isoxazolyl-4-Nitronic Acids with Mineral Acids. *Chem. Het. Comp.* **1991**, 27(3), 328-330.
- (176) Dallanoce, C., Magrone, P., Bazza, P., Grazioso, G., Rizzi, L., Riganti, L., Gotti, C., Clementi, F., Frydenvang, K., De Amici, M. New Analogues of Epiboxidine Incorporating the 4,5-Dihydroisoxazole Nucleus: Synthesis, Binding Affinity at Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors, and Molecular Modeling Investigations. *Chem. Biodivers.* **2009**, 6(2), 244–259.
- (177) Curran, D. P., Fenk, C. J. Thermolysis of Bis[2-[(Trimethylsilyl)Oxy]Prop-2-Yl]Furoxan (TOP-Furoxan).

- The First Practical Method for Intermolecular Cycloaddition of an in Situ Generated Nitrile Oxide with 1, 2-Di- and Trisubstituted Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107(21), 6023–6028.
- (178) Barnes, J. F., Barrow, M. J., Harding, M. M., Paton, R. M., Ashcroft, P. L., Bradbury, R., Crosby, J., Joyce, C. J., Holmes, D. R., Milner, J. Furazan N-Oxides. Part 2. Synthesis and Structure of some Strained Furazan N-Oxides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1983**, 293–296.
- (179) Pasinszki, T., Westwood, N. P. C. Ground, Excited and Ionic States of Unstable Molecules. *J. El. Spec. Rel. Phenom.* **2000**, 108, 63–73.
- (180) Soleimani, E., Yazdani, H., Saei, P. Synthesis of Spiro 3-Bromo-4,5-Dihydroisoxazoles via [1,3]Dipolar Cycloaddition Reactions. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56(13), 1635–1637.
- (181) Spyroudou, S., Xanthopoulou, N. Triptycene Quinones in Synthesis: Preparation of Triptycene Cyclopentenedione and Its Reactivity as a Dienophile. *J. Org. Chem.* **2002**, 67(13), 4612–4614.
- (182) Brandi, A., Cordero, F. M., Sarlo, F. D., Gandolfi, R., Rastelli, A., Bagatti, M. A. The Regioselectivity of Nitrene and Nitrile Oxide Cycloadditions to Alkylidenecyclopropanes. **1992**, 48(16), 3323–3334.
- (183) Wannamaker, M. W. Preparation and Reactivity of Arylsulfonyl Substituted Cyclopropenes. *Tetrahedron.* **1991**, 47(32), 6139–6156.
- (184) Krishna, C., Bhargavi, M. V., Rao, Y. J., Krupadanam, G. L. D. Synthesis of Pyrano Isoxazoline/Isoxazole Annulated Coumarins via Intramolecular Nitrile Oxide Cycloaddition and Their Cytotoxicity. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87(8), 1857–1863.
- (185) Sousa, C. E. A., Ribeiro, A. M. P., Gil Fortes, A., Cerqueira, N. M. F. S. A., Alves, M. J. Total Facial Discrimination of 1,3-Dipolar Cycloadditions in a d -Erythrose 1,3-Dioxane Template: Computational Studies of a Concerted Mechanism. *J. Org. Chem.* **2017**, 82(2), 982–991.
- (186) Wang, G., Chen, R., Zhao, S., Yang, L., Guo, H., Sun, S., Wang, J., Domena, J., Xing, Y. Efficient Synthesis of 1,2,4-Oxadiazine-5-Ones via [3+3] Cycloaddition of in Situ Generated Aza-Oxyallylic Cations with Nitrile Oxides. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59(21), 2018–2020.
- (187) Hylse, O., Maier, L., Kučera, R., Perečko, T., Svobodová, A., Kubala, L., Paruch, K., Švenda, J. A Concise Synthesis of Forskolin. *Angew. Chemie. Int. Ed.* **2017**, 56(41), 12586–12589.
- (188) Jones, R. C. F., Martin J. N. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. Wiley: New York, **2002**, 59, Chapter 1 - Nitrones.
- (189) Gothelf, K. V., Hazell, R. G., Jorgensen, K. A. On the Structure of C,N-Diphenylnitrene in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Asta Chem. Scandinavica.* **1997**, 51, 1234–1235.
- (190) Rubottom, G. M., Pichardo, J. L. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry Synthesis of N-t-Butyl Benzamides. *Synth. Commun.* **1973**, 3(3), 185–188.
- (191) Drueckhammer, D. G., Wong, C.-H. An Efficient Method for the Generation of N-Methylnitrenes. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50(26), 5913–5916.
- (192) Varrica, M. G., Zagni, C., Mineo, P. G., Floresta, G., Monciino, G., Pistarà, V., Abbadessa, A., Nicosia, A., Castilho, R. M., Amata, E., et al. DNA Intercalators Based on (1,10-Phenanthroline-2-Yl)Isoxazolidin-5-Yl Core with Better Growth Inhibition and Selectivity than Cisplatin upon Head and Neck Squamous Cells Carcinoma. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 583–590.
- (193) Pfeiffer, J. Y., Beauchemin, A. M. Simple Reaction Conditions for the Formation of Ketonitrenes from Ketones and Hydroxylamines. *J. Org. Chem.* **2009**, 74(21), 8381–8383.
- (194) Maiuolo, L., Merino, P., Algieri, V., Nardi, M., Di Gioia, M. L., Russo, B., Delso, I., Tallarida, M. A., De

- Nino, A. Nitrones and Nucleobase-Containing Spiro-Isoxazolidines Derived from Isatin and Indanone: Solvent-Free Microwave-Assisted Stereoselective Synthesis and Theoretical Calculations. *RSC Adv.* **2017**, 7(77), 48980–48988.
- (195) Grigg, R., Markandu, J., Surendrakumar, S. Tandem Nucleophilic Substitution-1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Oximes with Alkyl Halides and Dipolarophiles. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31(8), 1191–1194.
- (196) Buehler, E. Alkylation of syn- and anti-Benzaldoximes. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 261–265.
- (197) Cope, A. C., Haven, A. C. Rearrangement of Oxime N-Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72(11), 4896–4903.
- (198) Ohtake, H., Imada, Y., Murahashi, S. I. Regioselective Synthesis of Nitrones by Decarboxylative Oxidation of N- Alkyl- α -Amino Acids and Application to the Synthesis of 1-Azabicyclic Alkaloids. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 2737–2754.
- (199) Alib, R., Gella, C., March, P. De, Figueredo, M., Font, J. A Metal-Free General Procedure for Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6365–6367.
- (200) Murahashi, S., Mitsui, H., Shiota, T., Tsuda, T., Watanabe, S. Tungstate-Catalyzed Oxidation of Secondary Amines to Nitrones. α -Substitution of Secondary Amines via Nitrones. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736–1744.
- (201) Nakama, K., Seki, S., Kanemasa, S. A New Synthetic Access to N-Alkylated Nitrones through Lewis Acid-Catalyzed Conjugate Additions of Aldoximes. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42(38), 6719–6722.
- (202) Grigg, R., Markandu, J., Perrior, T., Surendrakumar, S., Warnock, W. J. X = Y - ZH Systems as Potential 1,3-Dipoles Part 35. Generation of Nitrones from Oximes. Class 3 Processes. Tandem Intramolecular Michael Addition (1,3-Azaprotio Cyclotransfer) - Intermolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Tetrahedron.* **1992**, 48(33), 6929–6952.
- (203) Hou, H., Zhu, S., Pan, F., Rueping, M. Visible-Light Photoredox-Catalyzed Synthesis of Nitrones: Unexpected Rate Acceleration by Water in the Synthesis of Isoxazolidines. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2872–2875.
- (204) Yang, H.-B., Shi, M. Yb(NTf₂)₃-Catalyzed [3+3] Cycloaddition between Isatin Ketonitrones and Cyclopropanes to Construct Novel Spiro[tetrahydro-1,2- oxazine]oxindoles. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8236–8243.
- (205) Wu, S. Y., Ma, X. P., Liang, C., Mo, D. L. Synthesis of N-Aryl Oxindole Nitrones through a Metal-Free Selective N-Arylation Process. *J. Org. Chem.* **2017**, 82(6), 3232–3238.
- (206) Zhang, Y. H., Wu, M. Y., Huang, W. C. Silica Gel-Promoted Practical Synthesis of Oxindole-Nitrones from Diazooxindoles and Nitrosoarenes under Solvent-Free Conditions. *RSC Adv.* **2015**, 5(128), 105825–105828.
- (207) Mo, X. L., Chen, C. H., Liang, C., Mo, D. L. Copper-Catalyzed Carbonyl Group Controlled Coupling of Isatin Oximes with Arylboronic Acids To Prepare N-Aryloxindole Nitrones. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 150–159.
- (208) Mekheimer, R. A., Al-Zaydi, K., Ibrahim, M. A. A., Al-Shamary, A., Sadek, K. Regio- and Stereoselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of C-Aryl (or Hetaryl)-N-Phenylnitrones to Monosubstituted Ylidene Malononitriles and 4-Benzylidene-2-Phenyloxazol-5(4H)-One. *Zeitschrift fur Naturforsch. - Sect. B J. Chem. Sci.* **2017**, 72(5), 317–326.
- (209) Confalone, P. N., Huie, E. M. Chapter 1. The [3+2] Nitron-Olefin Cycloaddition Reaction.
- (210) Frederickson, M. Optically Active Isoxazolidines via Asymmetric Cycloaddition Reactions of Nitrones with Alkenes: Applications in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **1997**, 53(2), 403–425.
- (211) Floresta, G., Talotta, C., Gaeta, C., De Rosa, M., Chiacchio, U., Neri, P., Rescifina, A. γ -Cyclodextrin as a

- Catalyst for the Synthesis of 2-Methyl-3,5-Diarylisoxazolidines in Water. *J. Org. Chem.* **2017**, 82(9), 4631–4639.
- (212) Funk, R. L., Daggett, J. U. Intermolecular Cycloaddition Reactions of Exocyclic Nitrones Facile Synthesis of 1-Azaspicyclo. *Heterosycles*. **1987**, 26(8), 2175–2182.
- (213) Osborn, H. M. I., Gemmell, N., Harwood, L. M. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Carbohydrate Derived Nitrones and Oximes. *J. Chem. Soc., Perkin 1.* **2002**, 2(22), 2419–2438.
- (214) Rück-Braun, K., Freysoldt, T. H. E., Wierschem, F. 1,3-Dipolar Cycloaddition on Solid Supports: Nitron Approach towards Isoxazolidines and Isoxazolines and Subsequent Transformations. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34(6), 507–516.
- (215) Casascelli, F., Chiacchio, U., Rescifina, A., Romeo, R., Romeo, G., Tommasini, S., Uccella, N. Ring-Opening of Isoxazolidine Nucleus: Competitive Formation of α,β -Enones and Tetrahydro-1,3-Oxazines. *Tetrahedron*. **1995**, 51(10), 2979–2990.
- (216) Chakraborty, B., Rai, N. Synthesis of Some New Scaffolds of Amino Isoxazolidines and Their Further Functionalization into New Class of Peptides: A New Approach. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, 55(4), 1053–1060.
- (217) Rigolet, S., Mélot, J. M., Vérel, J., Chiaroni, A., Riche, C. The Reaction of α - and ω -Methylenelactams with Nitrones. Influence of Electronic and Geometric Factors on the Stereoselectivity of Their 1,3-Dipolar Cycloaddition. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **2000**, 1095–1103.
- (218) Cao, G., Zhou, S., Teng, D. Synthesis of Spiroisoxazolidinyl-Benzothiazolines by 1,3-Dipolar Cycloaddition of Benzothiazole-2,2-Dioxide-3-Ylidenes with Nitrones. *Tetrahedron*. **2017**, 73(16), 2329–2333.
- (219) Zhang, D., Yin, C., Zhou, Y., Xu, Y., Lin, L., Liu, X., Feng, X. Chiral: N, N'-Dioxide/Co(II)-Promoted Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones with Methyleneindolinones. *Chem. Commun.* **2017**, 53(56), 7925–7928.
- (220) Brandi, A., Goti, A., Kozhushkov, S., De Meijere, A. Nitron and Nitrile Oxide Cycloadditions to Bicyclopropylidene. Rearrangement of the Isoxazolidine Adducts to 3-Spirocyclopropane-4-Pyridone Derivatives. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2185–2186.
- (221) Banerji, A., Sengupta, P. Recent Studies on 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones. *J. Indian Inst. Sci.* **2001**, 81(3), 313–323.
- (222) Anderson, L. L. Diverse Applications of Nitrones for the Synthesis of Heterocyclic Compounds. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5(1), 9–30.
- (223) Hanessian, S., Bayraktarian, M. Asymmetric Synthesis of Diversely Substituted N-Hydroxypyrrolidines Using Cycloadditions with Chiral Nitron Enolate/Ylids. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43(6), 967–971.
- (224) Chen, Y. R., Zhan, G., Du, W., Chen, Y. C. Regioselective Asymmetric Formal [3+2] Cycloadditions of Nitron Ylides from Isatins and Enals. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358(23), 3759–3764.
- (225) Juste-Navarro, V., Delso, I., Tejero, T., Merino, P. Azomethine Ylides from Nitrones: Using Catalytic n-BuLi for the Totally Stereoselective Synthesis of Trans-2-Alkyl-3-Oxazolines. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22(33), 11527–11532.
- (226) Roca-López, D., Tejero, T., Caramella, P., Merino, P. Cycloadditions: An Alternative to Forbidden [4 π + 4 π] Processes. the Case of Nitron Dimerization. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12(3), 517–525.
- (227) Ali, S. A., Wazeer, M. I. M. The Reactivities of Some Cyclic Nitrones in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1789–1792.

- (228) Yang, J. Recent Developments in Nitron Chemistry: Some Novel Transformations. *Synlett*. **2012**, 23(16), 2293–2297.
- (229) Fabian, J., Mloston, G. Quantum Chemical Calculations on S-Centered 1,3-Dipoles. 1. Molecular and Electronic Structures of Thiocarbonyl S-Imides **1999**, 73(4), 669–682.
- (230) Fabian, J., Senning, A. The Thiosulfine-Dithiirane-Dithioester Manifold $R^1R^2(CS_2)$. *Sulfur reports*. **2007**, 21(1), 1–42.
- (231) Mloston, G. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward*
- (232) Corsaro, A., Pistarà, V., Chiacchio, M. A., Vittorino, E., Romeo, R. Synthesis of 4'-Thionucleosides by 1,3-Dipolar Cycloadditions of the Simplest Thiocarbonyl Ylide with Alkenes Bearing Electron-Withdrawing Groups. *Tetrahedron Lett*. **2007**, 48(28), 4915–4918.
- (233) Hosomi, A., Matsuyama, Y. Chloromethyl Trimethylsilylmethyl Sulphide as a Parent Thiocarbonyl Ylide Synthone. A Simple Synthesis of Dihydro- and Tetrahydro-thiophenes Akira. **1986**, 04(1), 1073–1074.
- (234) Karlsson, S., Holgberg, H.E. Enantiomerically Pure trans-3,4-Disubstituted Tetrahydrothiophenes from Diastereoselective Thiocarbonyl Ylide Addition to Chiral α,β -Unsaturated Amides. **1999**, 1(10), 1667–1669.
- (235) Mlostoń, G., Pipiak, P., Linden, A., Heimgartner, H. Studies on the Reactions of Thiocarbonyl S-Methanides with Hetaryl Thioketones. *Helv. Chim. Acta*. **2015**, 98(4), 462–473.
- (236) Egli, D. H., Linden, A., Heimgartner, H. Reactions of Thioketones Possessing a Conjugated C=C Bond with Diazo Compounds. *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89(12), 3041–3055.
- (237) Khattab, A. F., Ali, O. M., El-Sayed, I. Generation and Cyclization of Thiocarbonyl S-Ylides by Reaction of Diazocompounds with C-Sulfonyldithioformates. *Heteroat. Chem*. **2007**, 18(1), 28–33.
- (238) Mlostoń, G., Gendek, T., Heimgartner, H. Synthese von Trifluormethyl-Substituierten Schwefel-Heterocyclen Unter Verwendung von 3,3,3-Trifluorbrenztraubensäure-Derivaten. *Helv. Chim. Acta*. **1996**, 79(6), 1537–1548.
- (239) Terao, Y., Tanaka, M., Imai, N., Achiwa, K. New Generation of Thiocarbonyl Ylide and Its 1,3-Cycloaddition Leading to Tetrahydrothiophene Derivatives. *Tetrahedron Lett*. **1985**, 26(25), 3011–3014.
- (240) Thaqi, A., Scott, J. L., Gilbert, J., Sakoff, J. A., McCluskey, A. Synthesis and Biological Activity of Δ -5,6-Norcantharimides: Importance of the 5,6-Bridge. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, 45(5), 1717–1723.
- (241) Mloston, G., Heimgartner, H. Synthesis of Five-Membered Sulfur-Heterocycles via 1,5-Dipolar Electrocyclization of Thiocarbonyl Ylides and Related Processes. *Curr. Org. Chem*. **2011**, 15(5), 675–693.
- (242) Huisgen, R., Mloston, G., Probstl, A. Thiofenchone S-Methylide and Its Spiro-1,3,4-Thiadiazoline Precursor. **2001**, 12(3), 136–145.
- (243) Huisgen, R., Mloston, G., Probstl, A. The Chemistry of 1,3,4-Thiadiazoline-2-Spiro-2'-Fenchane. *Tetrahedron Lett*. **1985**, 26(37), 4431–4434.
- (244) Stang, P. J., Christensen, S. B. Unsaturated Carbenes. 14. Divinyl Sulfides via Insertion of Isopropylidene carbene into Enethiols. *J. Org. Chem*. **1981**, 46, 823–824.
- (245) Ye, X., Wong, H. N. C. Synthetic Applications of 3, 4-Bis(Trimethylsilyl) Thiophene: Unsymmetrically 3,4-Disubstituted Thiophene. *J. Org. Chem*. **1997**, 62, 1940–1954.
- (246) Karlsson, S., Holgberg, H.E. Synthesis of Enantiomerically Pure 4-Substituted Pyrrolidin-3-ols via Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, 12, 1977–1982.
- (247) Kellogg, R. M. The Molecules R_2CXCR_2 Including Azomethine, Carbonyl and Thiocarbonyl Ylides. Their Syntheses, Properties and Reactions. *Tetrahedron*. **1976**, 32(18), 2165–2184.

- (248) Tsai, Y.-M. Chloromethyl Trimethylsilylmethyl Sulfide. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 2001.
- (249) Winter, N., Trauner, D. Thiocarbonyl Ylide Chemistry Enables a Concise Synthesis of (±)-Hippolachnin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139(34), 11706–11709.
- (250) Huisgen, R., Mloston, G., Langhals, E. First Two-Step 1,3-Dipolar Cycloadditions: Nonstereospecificity. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108(20), 6401–6402.
- (251) Huisgen, R., Mloston, G., Polborn, K. Cycloadditions of Thiocarbonyl Ylides with N-sulfinylamines. *Heteroat. Chem.* **1999**, 10(7), 662–669.
- (252) Xingya, L., Huisgen, R. New Reactions Of Thiobenzophenone S-Methylide. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24(39), 4181–4184.
- (253) Vedejs, E., Krafft, G. A. Cyclic Sulfides in Organic Synthesis. *Tetrahedron* **1982**, 38(19), 2857–2881.
- (254) Buter, J., Wassenaar S., Kellogg R. M. Thiocarbonyl Ylides. Generation, Properties, and Reactions. *J. Org. Chem.* **1972**, 37(26), 4045–4060.
- (255) Mataka, S., Ishi-i, S., Tashiro, M. Reaction of Azibenzil with Thiobenzophenone and Thiofluorenone: Isolation of 1,3-Oxathiole and α -Keto Episulfide. *J. Org. Chem.* **1978**, 43(19), 3730–3732.
- (256) Kalwisch, I., Xingya, L., Gottstein, J., Huisgen, R. Diazomethane and Thiobenzophenone: Mechanistic Elucidation of the Schonberg Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103(23), 7032–7033.
- (257) El-Sayed, I., Hazell, R. G., Madsen, J., Norrby, P. O., Senning, A. An Unprecedented [2+3] Cycloadditive Dimerization of a Transient Thiocarbonyl S-Ylide. *European J. Org. Chem.* **2003**, 813–815.
- (258) Neuhaus, J. D., Angyal, P., Oost, R., Maulide, N. (3+2) Cycloadditions of Thiouronium Ylides: A Room-Temperature, One-Pot Approach to Dihydrothiophenes. *J. Org. Chem.* **2018**, 83(4), 2479–2485.
- (259) Krapcho, A. P. Synthesis of Corbocyclic Spiro Compounds via Intramolecular Alkylation Routes. *Synthesis*. **1974**, 6, 383–419.
- (260) Nemoto, T., Hamada, Y. Synthesis of Spirocyclic and Fused Cyclic Compounds by Transition-Metal-Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts-Type Reactions of Phenol Derivatives. *Synlett*. **2016**, 27(16), 2301–2313.
- (261) Sperry, J., Liu, Y. C., Brimble, M. A. Synthesis of Natural Products Containing Spiroketal via Intramolecular Hydrogen Abstraction. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8(1), 29–38.
- (262) Smith, L. K., Baxendale, I. R. Total Syntheses of Natural Products Containing Spirocarbocycles. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13(39), 9907–9933.
- (263) Кузнецов, Н. Ю., Бубнов, Ю. Н. Рутений-Катализируемый Внутримолекулярный Метатезис диенов и Его Применение в Синтезе Мостиковых и Спирановых Азабициклов. *Успехи Химии*. **2015**, 84(7), 758–785.
- (264) Rizzacasa, M. A., Pollex, A. The Hetero-Diels-Alder Approach to Spiroketal. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7(6), 1053–1059.
- (265) Nakazaki, A., Kobayashi, S. Stereocontrolled Synthesis of Functionalized Spirocyclic Compounds Based on Claisen Rearrangement and Its Application to the Synthesis of Spirocyclic Sesquiterpenes and Pyrrolidinoindoline Alkaloids. *Synlett*. **2012**, 23(10), 1427–1445.
- (266) Белоглазкина, А. А. Новые низкомолекулярные ингибиторы белок-белкового взаимодействия p53-MDM2 на основе диспироиндолинонов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. МГУ имени М. В. Ломоносова, Химический факультет. **2018**.
- (267) Cernak, T. A., Gleason, J. L. Synthesis of 5-Chloromethylene Hydantoins and Thiohydantoins.

- Heterocycles. **2007**, 71(1), 117–134.
- (268) Sumoto, K., Fujisaki, F., Shoji, K. A Synthetic Application of β -Aminoalanines to Some New 5-Dialkylaminomethyl-3-Phenylhydantoin Derivatives. *Heterocycles*. **2009**, 78(1), 213–220.
- (269) Abe, N., Fujisaki F., Sumoto K. Synthesis of β -(*sec*-Amino)alanines. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46(1), 142–144.
- (270) Kuznetsova, O. Y., Antipin R. L., Udina A. V., Krasnovskaya O. O., Beloglazkina E. K., Terenin V. I., Koteliansky V. E., Zyk N. V., Majouga A. G. An Improved Protocol for Synthesis of 3-Substituted 5-Arylidene-2-thiohydantoin: Two-step Procedure Alternative to Classical Methods. *J. Heterocyclic Chem.* **2016**, 53, 1570–1577.
- (271) Edman, P. Preparation of Phenyl Thiohydantoin from Some Natural Amino Acids. *Acta Chem. Scand.* **1950**, 4, 277–282.
- (272) Beloglazkina E. K., Majouga A.G., Mironov A. V., Yudina A. V., Kuznetsova O. Yu., Zyk N. V. Conversion of 2-thiohydantoin and their derivatives to the corresponding hydantoin in the processes of complexation reactions with copper(II) chloride dihydrate. *Polyhedron* **2014**, 76, 45–50.
- (273) Dlin, E. A., Averochkin, G. M., Finko, A. V., Vorobyeva, N. S., Beloglazkina, E. K., Zyk, N. V., Ivanenkov, Y. A., Skvortsov, D. A., Koteliansky, V. E., Majouga, A. G. Reaction of Arylboronic Acids with 5-Aryl-3-Substituted-2-Thioxoimidazolin-4-Ones. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57(49), 5501–5504.
- (274) Garud, D. R., Koketsu, M., Ishihara, H. Isoselenocyanates: A Powerful Tool for the Synthesis of Selenium-Containing Heterocycles. *Molecules* **2007**, 12(3), 504–535.
- (275) Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия, М.: Мир, 1999.
- (276) Henriksen, L., Ehrbar, U. One-Step Synthesis of Alkyl and Aryl Isoselenocyanates from Primary Amines. *Synthesis*. 1976, 8, 519–521.
- (277) Ivanenkov, Y. A., Veselov, M. S., Rezekin, I. G., Skvortsov, D. A., Sandulenko, Y. B., Polyakova, M. V., Bezrukov, D. S., Vasilevsky, S. V., Kukushkin, M. E., Moiseeva, A. A., et al. Synthesis, Isomerization and Biological Activity of Novel 2-Selenohydantoin Derivatives. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, 24(4), 802–811.
- (278) Vyhivskiy O., Dlin E. A., Finko A. V., Stepanova S. P., Ivanenkov Y. A., Skvortsov D. A., Mironov A. V., Zyk N. V., Majouga A. G., Beloglazkina E. H. Copper-Promoted C–Se Cross-Coupling of 2-Selenohydantoin with Arylboronic Acids in an Open Flask. *ACS Comb. Sci.* 2019, 21, 456–464.
- (279) Evdokimov, N. M., Magedov, I. V., McBrayer, D., Kornienko, A. Isatin Derivatives with Activity against Apoptosis-Resistant Cancer Cells. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2016**, 26(6), 1558–1560.
- (280) Кукушкин М. Е., Кондратьева А. А., Зык Н. В., Мажуга А. Г., Белоглазкина Е. К. Первый пример [3+2]-циклоприсоединения азометинилидов к 5-метилен-3-фенилгидантоину. *Известия Академии наук. Серия химическая.* **2019**, 11, 1–4.
- (281) Li, G., Zhou, G., Zhang-Negrerie, D., Du, Y., Huang, J., Zhao, K. Palladium(II) Acetate-Catalyzed Dual C–H Functionalization and C–C Bond Formation: A Domino Reaction for the Synthesis of Functionalized (E)-Bisindole-2-Ones from Diarylbut-2-Ynediamides. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358(22), 3534–3540.
- (282) Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65(1–2), 55–63.
- (283) Kravchenko, J. E., Ilyinskaya, G. V., Komarov, P. G., Agapova, L. S., Kochetkov, D. V., Strom, E., Frolova, E. I., Kovriga, I., Gudkov, A. V., Feinstein, E., et al. Small-Molecule RETRA Suppresses Mutant P53-Bearing Cancer Cells through a P73-Dependent Salvage Pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, 105(17), 6302–6307.

- (284) Vassilev, L. T., Vu, B. T., Graves, B., Carvajal, D., Podlaski, F., Filipovic, Z., Kong, N., Kammlott, U., Lukacs, C., Klein, C., et al. In Vivo Activation of the P53 Pathway by Small-Molecule Antagonists of MDM2. *Science*. **2004**, 303(5659), 844–848.
- (285) Ferrari, M., Fornasiero, M. C., Isetta, A. M. MTT Colorimetric Assay for Testing Macrophage Cytotoxic Activity in Vitro. *J. Immunol. Methods* **1990**, 131(2), 165–172.
- (286) Patel H. V., Vyas K. A., Pandey S. P., Fernandes P. S. Facile Synthesis of Hydrazonyl Halides by Reaction of Hydrazones with N-Halosuccinimide-Dimethyl Sulfide Complex. *Tetrahedron*, **1996** 52(2), 661-668.
- (287) Liu K.-C., Shelton B.R., Howe R.K. A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors). *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3916-3918.
- (288) Shahid M., Sobia F., Singh A., Malik A., Khan H.M., Jonas D., Hawkey P.M. Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update. *Crit Rev Microbiol.* **2009**, 35,81-108.
- (289) A.M. Malebari et. al. β -Lactam analogues of combretastatin A-4 prevent metabolic inactivation by glucuronidation in chemoresistant HT-29 colon cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2017**, 130, 261-285.
- (290) Verma, M., Pandeya, S. N, Singh, K. N, Stables, J. P. Anticonvulsant activity of Schiff bases of isatin derivatives. *Acta Pharm.* **2004**, 54, 49–56.
- (291) Jiao L., Liang Y., Xu J. Origin of the Relative Stereoselectivity of the β -Lactam Formation in the Staudinger Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6060-6069.
- (292) Liang Y., Jiao L., Zhang S., Xu J. Microwave- and Photoirradiation-Induced Staudinger Reactions of Cyclic Imines and Ketenes Generated from α -Diazoketones. A Further Investigation into the Stereochemical Process. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 334-337.