

Р. Г. Редькін

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com

Синтез спіро-2-оксіндольних похідних імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти із залишками біогенних сірковмісних амінокислот та їх антигіпоксична активність

Модифікація каркасу спіро-2-оксіндолів за рахунок уведення фармакофорів відомих БАР – це продуктивний шлях пошуку і створення нових біологічно активних молекул непласкої будови.

Мета роботи – синтез ряду спіро-2-оксіндольних похідних імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти із залишками сірковмісних α -амінокислот та вивчення їх антигіпоксичної активності.

Результати та їх обговорення. Використовуючи трикомпонентне каскадне перетворення ізатинів із сірковмісними α -амінокислотами та малеїмідами було синтезовано ряд нових спіроімідів – 4'-R₄-5'-алкілтіо-S-R₃-спіро[1-R₁-5-R₅-3H-індол-3,2'(1'H)-піроло[3,4-c]пірол]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-тріонів з виходами 55-92 %. Склад і будову синтезованих сполук підтверджено даними PCA, елементного аналізу, мас- та ЯМР-спектрів. Встановлено, що в результаті утворюються лише два з восьми можливих енантіомерів спіроімідів. Найбільш активним на моделі гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією виявився спіроімід із залишком метіоніну у дозі 10 мг/кг, який достовірно збільшував тривалість життя щурів щодо контролю в середньому відповідно на 33,7 %. На тлі гострої асфіксії найбільш ефективним було його превентивне введення у дозі 5 мг/кг, що збільшувало тривалість біоелектричної активності серця на 12,1 %.

Експериментальна частина. Однореакторний синтез у спиртово-водному середовищі; методи PCA, елементного аналізу, спектроскопії ЯМР ¹H, ¹³C, мас-спектрометрії; дослідження антигіпоксичної активності проводили на моделях гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією і гострої асфіксії на щурах-самцях лінії Wistar. Антигіпоксичну дію при внутрішньошлунковому введенні оцінювали за тривалістю біоелектричної активності серця.

Висновки. Розроблено ефективний підхід до синтезу 4'-R₄-5'-алкілтіо-S-R₃-спіро[1-R₁-5-R₅-3H-індол-3,2'(1'H)-піроло[3,4-c]пірол]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-тріонів, серед яких знайдено сполуку з помірною антигіпоксичною активністю.

Ключові слова: спіро[піролідин-3,2'-оксіндол]; багатоконпонентні реакції; антигіпоксична активність; біоелектрична активність серця

R. G. Redkin

The synthesis of spiro-2-oxindole-derivative imides of pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid with biogenous sulfur amino acid residues and their antihypoxic activity

Modification of the spiro-2-oxindole skeleton due to introduction of pharmacophores of the known biologically active substances is a productive way for searching and creating new biologically active molecules with the non-planar structure.

Aim. To synthesize spiro-2-oxindole derivatives of pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid imides with residues of biogenic sulfur-containing α -amino acids and study their anti-hypoxic activity.

Results and discussion. Using a three-component one-pot reaction of isatin with sulfur-containing α -amino acids and maleimides a number of new spiro-imides, including 4'-R₄-5'-alkylthio-S-R₃-spiro[1-R₁-5-R₅-3H-indole-3,2'(1'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-triones **6a-s**, was synthesized with the yields of 55-92 %. The structure and the composition of the compounds synthesized are consistent with the results of X-Ray, elemental analysis, mass and NMR-spectra. It was found that only two of the eight possible enantiomers of spiro-imides were formed. Spiro-imide with a methionine residue in the dose of 10 mg/kg was the most active, and increased the life expectancy in rats with respect to the control group by 33.7 % on average. Against the background of acute asphyxia the preventive administration of spiro-imide with a methionine residue in the dose of 5 mg/kg was the most effective; it increased the duration of the bioelectric activity of the heart by 12.1 %.

Experimental part. The synthesis of compounds was performed using a three-component condensation in the alcoholic-aqueous medium. The methods of X-Ray, ¹H, ¹³C NMR-spectroscopy, and mass spectrometry were used. The study of the antihypoxic activity was carried out on models of acute normobaric hypoxic hypoxia with hypercapnia and acute asphyxia in male rats of the Wistar line. The antihypoxic effect was assessed by the bioelectric activity of the heart.

Conclusions. An effective approach to the synthesis of 4'-R₄-5'-alkylthio-S-R₃-spiro[1-R₁-5-R₅-3H-indole-3,2'(1'H)-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-triones has been developed; among them a compound with a moderate antihypoxic activity has been found.

Key words: spiro[pyrrolidine-3,2'-oxindole]; multicomponent reactions; antihypoxic activity; bioelectric activity of the heart

Р. Г. Редькин

Синтез спиро-2-оксіндолъных производных имидов пирролидин-3,4-дикарбоновой кислоты с остатками биогенных серосодержащих аминокислот и их антигипоксическая активность

Модификация каркаса спиро-2-оксіндолов за счет введения фармакофоров известных БАП – это продуктивный путь поиска и создания новых биологически активных молекул неплоского строения.

Цель работы – синтез ряда спиро-2-оксіндолъных производных имидов пирролидин-3,4-дикарбоновой кислоты с остатками серосодержащих α -аминокислот и изучение их антигипоксической активности.

Результаты и их обсуждение. Используя трехкомпонентную реакцию изатинов, серосодержащих α -аминокислот и малеимидов, был получен ряд новых спироимидов – 4'-R₄-5'-алкилтио-S-R₃-спиро[1-R₁-5-R₅-3H-индол-3,2(1'H)-пирроло[3,4-с]пиррол]-2,3',5' (1H, 2'aH, 4'H)-трионов с выходами 55-92 %. Состав и строение синтезированных соединений согласуются с данными элементного анализа, масс и ЯМР-спектров. Установлено, что образуются только два из восьми возможных энантиомеров спироимидов. Наиболее активным на модели острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией оказался спироимид с остатком метионина в дозе 10 мг/кг, который увеличивал продолжительность жизни крыс по отношению к контролю в среднем на 33,7 %. На фоне острой асфиксии наиболее эффективным было превентивное введение в дозе 5 мг/кг, что увеличивало продолжительность биоэлектрической активности сердца на 12,1 %.

Экспериментальная часть. Однореакторный синтез в спиртово-водной среде; методы РСА, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектрометрии. Исследование антигипоксической активности проводили на моделях острой нормобарической гипоксической гипоксии с гиперкапнией и острой асфиксии на крысах-самцах линии Wistar. Антигипоксическое действие при внутрижелудочном введении оценивали по продолжительности биоэлектрической активности сердца.

Выводы. Разработан эффективный подход к синтезу 4'-R₄-5'-алкилтио-S-R₃-спиро[1-R₁-5-R₅-3H-индол-3,2(1'H)-пирроло[3,4-с]пиррол]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-трионов, среди которых найдено соединение с умеренной антигипоксической активностью.

Ключевые слова: спиро[пирролидин-3,2'-оксіндол]; многокомпонентные реакции; антигипоксическая активность; биоэлектрическая активность сердца

Модифікація спіро-каркасу спіро-2-оксіндолів – це продуктивний шлях пошуку і створення нових біологічно активних молекул неплоскої будови, здатних більш ефективно зв'язуватися з субстратами біомішеней [1]. Серед похідних спіро[піролідин-3,2'-оксіндолу] знайдені сполуки з антидіабетичною [2], антитуберкульозною активністю [3]. Проте антигіпоксичний і нейропротекторний потенціал спіро[піролідин-3,2'-оксіндолів] досліджено недостатньо, хоча антигіпоксична і нейропротекторна активність відомі для ряду похідних індолу та 2-оксіндолу [4, 5].

Раніше в ряду синтезованих нами похідних спіро[індолін-3,4-(2-аміно-3-R-4H-піран)]-2-онів, зокрема, таких, що містять систему 4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-ону, були знайдені сполуки з церебропротекторною та антидепресантною активністю [6]. При конструюванні *in silico* та пошуку нових потенційних інгібіторів 11-гідроксистероїд-дегідрогенази в ряду спіро-2-оксіндолу із залишками різних амінокислот нами було вперше включено фармакофори сірковмісних α -амінокислот – метіоніну, етіоніну, цистеїну та алкілпохідних цистеїну [7]. Сірковмісні α -амінокислоти відіграють важливу роль у процесах обміну речовин, наприклад, метіонін входить до складу багатьох фізіологічно важливих сполук (метіонін-енкефаліну, метіонін-окситоцину, вітаміну U, S-аденозилметіоніну тощо) [8] та майже всіх тканин, добре впливає на стан нирок, сприяє синтезу холіну, за рахунок чого нормалізує синтез фосфоліпідів із жи-

рів і зменшує відкладення в печінці нейтрального жиру, бере участь у синтезі адреналіну, креатину, активує дію ряду гормонів, ферментів, ціанкобаламіну, аскорбінової і фолієвої кислот, знешкоджує деякі токсичні речовини шляхом метилювання. Також відомо, що у клітинах метіонін може діяти як редокс-сенсор [9].

Продовжуючи дослідження з пошуку нових потенційних церебропротекторів, ми поставили за мету синтезувати нові спіро-2-оксіндолъні похідні імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти із залишками біогенних сірковмісних α -амінокислот. Відомо, що *L-транс*-піролідин-3,4-дикарбонова кислота (PDC) є селективним інгібітором зворотного захвату глутамату у ЦНС [10], а її амід блокують Ха фактор згортання крові та чинять антитромботичну дію [11] (рис. 1).

Зручною стратегією синтезу спіро-2-оксіндолів виявилися однореакторні багатоконпонентні каскадні перетворення ізатинів. Зокрема, спіро[піролідин-3,2'-оксіндоли] утворюються у трикомпонентних каскадних-реакціях, таких як утворення аметинілідів за Штрекером на основі ізатину, α -амінокислот із наступним їх [3+2]-циклоприєднанням до диполярфілів [12].

Формування у процесі спіроциклізації декількох хіральных центрів вимагає застосування високостереоселективних реакцій утворення вуглець-вуглецевих зв'язків. Раніше нами встановлено, що [3+2]-циклоприєднання азометинілідів, генерованих *in situ* в реакції Штрекера ізатину з цикліч-

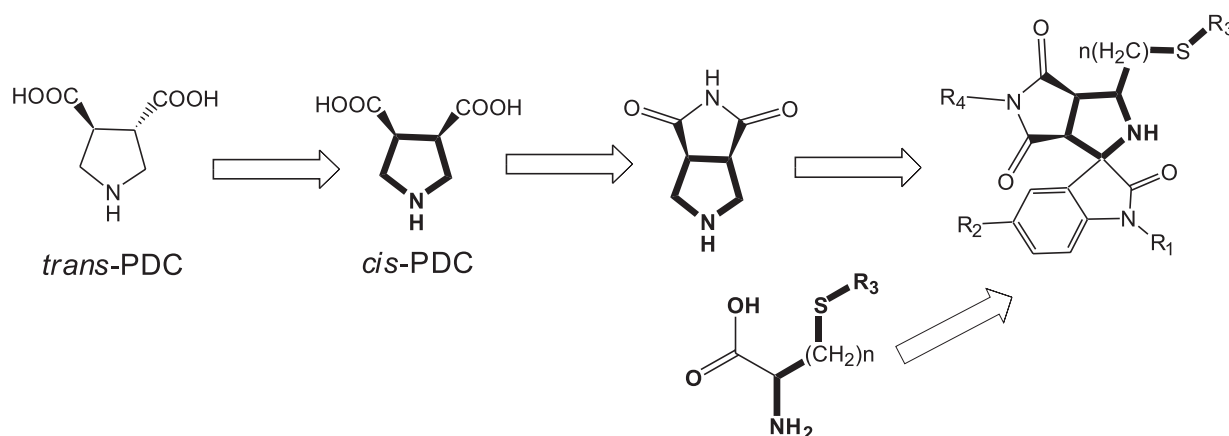


Рис. 1. Конструювання цільових молекул спіро-2-оксіндольних похідних імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти із залишками біогенних сірковмісних амінокислот

ними аліфатичними і α -амінокислотами та малеїмідами призводить до 3a', 6a'-дигідро-2H'-спіро [індол-3,1'-піроло[3,4-с]пірол]-2,4',6' (1H,3'H,5'H)-тріонів [13].

Мета роботи – синтез ряду спіро-2-оксіндольних похідних імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти із залишками біогенних сірковмісних алкілтіо-амінокислот, встановлення особливостей регіонаправленості процесу перебігу циклоприєднання симетричних диполярфілів (малеїмідів) до 2-оксіндольних азометинів, генерованих *in situ* з ізатинів та відповідних сірковмісних амінокислот (L-цистеїном, L-метіоніном, D,L-етіоніном тощо) та вивчення антигіпоксичної активності отриманих сполук.

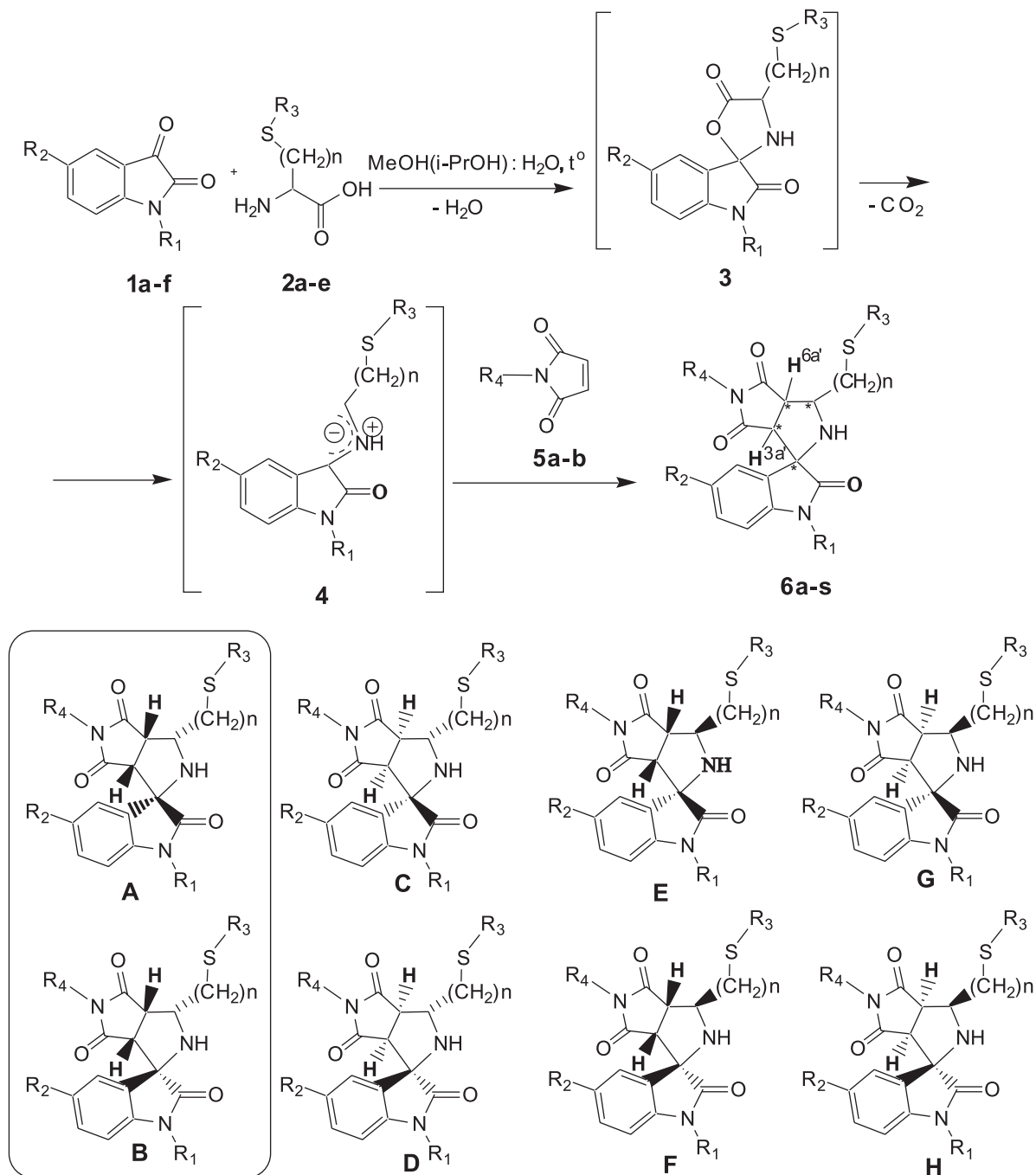
Результати та їх обговорення

При кип'ятінні вихідних ізатинів **1a-f**, D,L- α -аміно- β (γ)-меркапто(алкілтіо)-кислот **2a-e** (L-цистеїну гідрохлориду **2a**, L-метіоніну **2b**, D, L-етіоніну **2c**) і малеїмідів **5a-b** у середовищі метанол (пропанол-2) : вода (3 : 1) були отримані цільові спіро-2-оксіндольні похідні імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти із залишками біогенних сірковмісних алкілтіо-амінокислот – 4'-R₄-5'-алкілтіо-S-R₃-спіро[1-R₁-5-R₅-3H-індол-3,2'(1'H)-піроло[3,4-с]пірол]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-тріонів **6a-s** з виходами 55-92 % (схема 1, табл. 1).

Імовірний механізм даного перетворення очевидно включає утворення *in situ* ключових інтермедіатів – азлактонів **3** при конденсації ізатинів **1a-f** з D,L- α -аміно- β (γ)-меркапто(алкілтіо)-кислотами **2a-e** з наступним їх декарбоксілюванням до сірковмісних азометинілідів **4**, які вступають у реакцію [3+2]-циклоприєднання з утворенням цільових спіроїмідів **6a-s**. З представленої схеми постає питання щодо стереоселективності процесу циклоприєднання та теоретичного припущення, що так як молекули отриманих спіроїмідів **6a-s** містять 4 асиметричних атоми карбону і атоми гідрогену метилових груп 3a' і 6-a' повинні

займати однакове положення відносно площини спіроіндолонової системи, тоді в ході перетворення можливе утворення восьми енантіомерів **A-H** (схема 1).

У випадку синтезу сполук **6q**, **6r** за участю L-цистеїну гідрохлориду з метою вибору найбільш оптимальних умов через швидку деструкцію амінокислоти у водно-ізопропанольній суміші та інтенсивне утворення смоли було проведено скринінг підходящого розчинника на прикладі модельного синтезу сполуки **6q** у декількох системах розчинників (схема 2, табл. 2). Так, було знайдено, що найбільш оптимальний вихід цільового спіроїмідів **6q** досягається при кип'ятінні реагентів у суміші метанол-вода (3 : 1). Окрім того, при пошуку оптимальних умов реакції ізатину **1a** з L-цистеїну гідрохлоридом **2a** було виявлено, що в залежності від умов проведення реакції змінюється регіоселективність процесу взаємодії ізатину та L-цистеїну, що критично впливає на кінцевий результат перетворення. Так, при взаємодії **1a** та **2a** у водно-спиртовому середовищі у присутності 1,5-кратного надлишку натрію гідрокарбонату за кімнатної температури спостерігалось поступове утворення білих осадів сполук **6t**, **6u** з високими виходами, які виявилися похідними 1-R₁-спіро[2-оксоіндолін-3,2'-тіазолідин]-4'-карбонової кислоти (R₁=H, **6t**; R₁=CH₂-CH=CH₂, **6u**). Такий перебіг процесу можна пояснити тим, що у лужному середовищі зростає нуклеофільність атома сірки, а тому вільний L-цистеїн проявляє бінуклеофільні властивості, атакуючи ізатин за кето-групою, внаслідок чого утворення азометинів **4** практично не спостерігається. Зауважимо, що така взаємодія ізатину та L-цистеїну може розглядатися як окремий випадок відкритої у 1956 р. реакції Асінгера, яка полягає у взаємодії карбонільних сполук із α -галогенкетонами, амоніаком і сіркою [14]. В той же час уведення у трикомпонентну конденсацію **1a** або **1c** з **2a** та **5b** за умов кип'ятіння водно-спиртової реакційної суміші виникає можливість



1a-f: R₁ = H; R₂ = H (**1a**), R₁ = H, R₂ = Br (**1b**), R₁ = CH₂-CH=CH₂ (**1c**), R₂ = H; R₁ = CH₃ (**1d**), R₁ = CH₂(C₆H₄)-4-Cl; R₂ = H (**1e**), R₁ = H; R₂ = F (**1f**); **2a-e:** R₃ = H, n = 1 (**2a**), R₃ = CH₃, n = 2 (**2b**), R₃ = C₂H₅, n = 2 (**2c**); **5a-b:** R₄ = H (**5a**); R₄ = 4-CH₃C₆H₄ (**5b**); **6a-s:** R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6a**), R₁ = H, R₂ = Br, R₃ = CH₃, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6b**), R₁ = CH₂(C₆H₄)-4-Cl, R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = 4-CH₃C₆H₄ (**6c**), R₁ = H, R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6d**), R₁ = H, R₂ = Br, R₃ = C₂H₅, R₄ = H, n = 2 (**6e**), R₁ = H, R₂ = Br, R₃ = C₂H₅, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6f**), R₁ = CH₂-CH=CH₂, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = H, n = 2 (**6g**), R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = H, n = 2 (**6h**), R₁ = CH₂-CH=CH₂, R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = H, n = 2 (**6i**), R₁ = H, R₂ = Br, R₃ = CH₃, R₄ = H, n = 2 (**6j**), R₁ = CH₂-CH=CH₂, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6k**), R₁ = CH₂-CH=CH₂, R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6l**), R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6m**), R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6n**), R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, R₄ = H, n = 2 (**6o**), R₁ = CH₃, R₂ = H, R₃ = C₂H₅, R₄ = H, n = 2 (**6p**), R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 1 (**6q**), R₁ = CH₂-CH=CH₂, R₂ = R₃ = H, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 1 (**6r**), R₁ = H, R₂ = F, R₃ = C₂H₅, R₄ = 4-CH₃C₆H₄, n = 2 (**6s**).

Схема 1

виділити спіроїміди **6q**, **6r** з виходами 55-67 % відповідно (схема 2).

Сполуки **6a-u** були перекристалізовані з суміші етанол-ДМФА (1 : 1). Отримані цільові продук-

ти **6a-s** представляють собою безбарвні кристалічні речовини, розчинні в ДМФА, ДМСО, крижаний оцтовій кислоті, при нагріванні – у *n*-бутанолі, ацетоні, практично нерозчинні у воді, бензолі,

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **6a-u**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Брутто-формула	Розраховано, %		
				C	H	N		C	H	N
6a	92	184-186	421	65,58	5,54	9,96	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	65,54	5,50	9,97
6b	87	196-198	500	55,24	4,45	8,42	C ₂₃ H ₂₂ BrN ₃ O ₃ S	55,20	4,43	8,40
6c	89	224-226	560	66,52	5,44	7,52	C ₃₁ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ S	66,48	5,40	7,50
6d	88	209-210	435	66,21	5,83	9,64	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	66,18	5,79	9,65
6e	76	243-245	424	48,15	4,32	9,92	C ₁₇ H ₁₈ BrN ₃ O ₃ S	48,12	4,28	9,90
6f	84	252-254	514	56,10	4,72	8,19	C ₂₄ H ₂₄ BrN ₃ O ₃ S	56,03	4,70	8,17
6g	78	176-178	371	61,40	5,72	11,33	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	61,44	5,70	11,31
6h	85	192-194	331	57,95	5,18	12,69	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ S	57,99	5,17	12,68
6i	82	157-159	385	62,34	6,05	10,91	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	62,32	6,01	10,90
6j	86	215-217	410	46,90	3,90	10,28	C ₁₆ H ₁₆ BrN ₃ O ₃ S	46,84	3,93	10,24
6k	80	161-163	461	67,70	5,87	9,06	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	67,65	5,90	9,10
6l	77	158-160	475	68,22	6,20	8,84	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₃ S	68,18	6,15	8,84
6m	91	165-169	435	66,23	5,80	9,67	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S	66,18	5,79	9,65
6n	87	173-175	449	66,83	6,10	9,37	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₃ S	66,79	6,05	9,35
6o	78	204-206	345	59,15	5,52	12,16	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	59,11	5,54	12,17
6p	85	191-193	359	60,18	5,93	11,69	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	60,15	5,89	11,69
6q	55	178*	393	64,14	4,90	10,68	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	64,10	4,87	10,68
6r	67	158*	433	66,52	5,38	9,72	C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₃ S	66,49	5,35	9,69
6s	90	185-187	453	63,60	5,37	9,30	C ₂₄ H ₂₄ FN ₃ O ₃ S	63,56	5,33	9,27
6t	85	120*	250	52,82	4,07	11,23	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	52,79	4,03	11,19
6u	78	110*	290	57,96	4,90	9,69	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65

Примітка: – речовина розплавляється з розкладанням.

толуолі, етанолі, метанолі. Таким чином, зазначений підхід до синтезу цільових спіроімідів **6a-s** є досить ефективним, тому що дозволяє домогтися структурної і стереохімічної різноманітності та

одержати цільові сполуки з кількістю точок рандомізації більше чотирьох. Така стратегія також екологічна, тому що можливе проведення реакції у водних або водно-спиртових розчинах з вико-

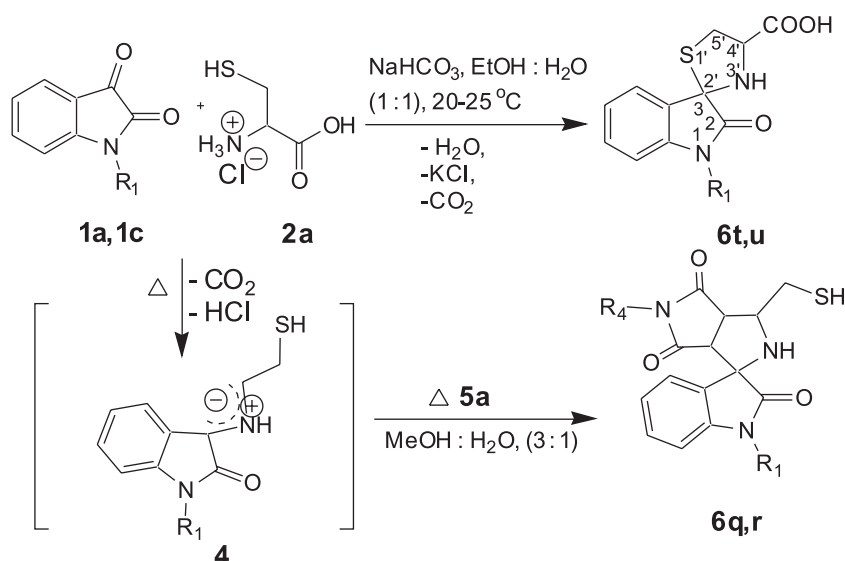


Схема 2

Таблиця 2

Оптимізація вибору розчинника на прикладі синтезу сполуки **6q***

Розчинник	Час нагрівання, год	Вихід, %
Пропанол-2-вода (3 : 1)	0,5	50
Метанол-вода (3 : 1)	0,5	55
Етанол-вода (3 : 1)	0,5	47
Ацетонітрил-вода (3 : 1)	2	38
ТГФ	3	20
1,4-Діоксан-вода (3 : 1)	2	35

*Умови реакції трикомпонентної конденсації: ізатин **1a** (1 ммоль), L-цистеїну гідрохлорид **2a** (1 ммоль) та п-толїлмалеїмід **5b** (1 ммоль) у 10 мл відповідного розчинника кип'ятили протягом зазначеного часу під контролем ТШХ.

ристанням нетоксичних синтонів недорого, матеріало- та енергоекономна, тому відповідає підходам «зеленої хімії».

Склад і будова синтезованих сполук узгоджуються з результатами елементного аналізу, мас-та ЯМР-спектрів (табл. 1, 2). Зокрема, у мас-спектрах спіросполук **6a-s**, які містять у 6'-положенні залишки етіоніну або метіоніну, спостерігається характерна фрагментація. Так, у них присутні піки відповідних молекулярних іонів m/z [M]⁺, а також характерні сигнали, які відповідають першочерговій втраті молекул H₂S, MeSH або EtSH, а також малеїмідного циклу з m/z 97 [C₄H₃NO₂]⁺ або п-толїлмалеїмідного радикалу m/z 187 [4-MeC₆H₄-N(CO)₂C₂H₄]⁺ чи 2-оксіндолінового з m/z 133 [C₈H₇NO]⁺ залишку, а також інших фрагментів та інших груп, наприклад, N¹-n-хлоробензильної групи. Це свідчить про приналежність отриманих сполук до одного ряду спіро[піролідин-3,2'-оксіндолу] (схема 3).

Тим часом у ЯМР ¹H спектрах цільових 4'-R₄-5'-алкілтіо-S-R₃-спіро[1-R₁-5-R₅-3H-індол-3,2'(1'H)-пі-

роло[3,4-с]пірол]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-тріонів **6a-u** присутні сигнали всіх протонівмісних фрагментів. Віднесення сигналів COOH та NH-груп проведено за допомогою дейтерообміну з D₂O. Резонанс метинових протонів піроло[3,4-с]пірольної системи проявляється у вигляді дублету з δ 3,40-3,50 для H-6a', а також триплету з δ 3,50-3,60 для H-3a' та мультиплету протону H-3', який у спектрах сполук **6a-u** реєструється при 4,30-4,40 м. ч. Величини КССВ протонів H-3a' і H-6a', а також H-3' і H-3a' складають біля 7-8 Гц, що свідчить на користь їх *цис*-розташування (табл. 3).

Однак, незважаючи на те, що для протонів H-3a' і H-6a' протонів така конфігурація зумовлена будовою вихідних малеїмідів **5a-b**, судити про стереохімію піроло[3,4-с] пірольного фрагменту в цілому, виходячи тільки з цих даних, було б некоректно. Тому для з'ясування взаємного розташування протонів у піролідіновому циклі проведено комплексний аналіз ЯМР (NOESY, COSY, HSQC, HMBC) на прикладі сполуки **6d** (рис. 2).

Віднесення сигналів у спектрі ЯМР ¹³C проведено з використанням кореляцій в спектрах HSQC, HMBC. З експерименту із застосуванням гомоядерного ефекту Оверхаузера, коли опромінення H-3' протону призводить до відгуку на сигналах від протонів H-3a', H-6a' і сусідній метиленовій групі, можна зробити висновок, що атоми водню піролідінового кільця мають *цис*-розташування.

Остаточню будову спіроїмідів **6a-s** вдалося довести в результаті рентгеноструктурного аналізу (PCA) на прикладі сполуки **6a**, для якої були отримані кристали необхідної якості (рис. 3).

Зокрема встановлено, що у незалежній частині елементарної комірки кристалів **6a** знаходяться дві молекули (A і B), які відрізняються декотрими геометричними параметрами. В обох молекулах дигідроіндолоновий фрагмент плаский із точністю 0,02 Å. Піролідіновий та піролідіндіоновий цикли конденсовані за *цис*-типом (торсійний кут H9-C9-C12-H12 складає 14,0° у молекулі

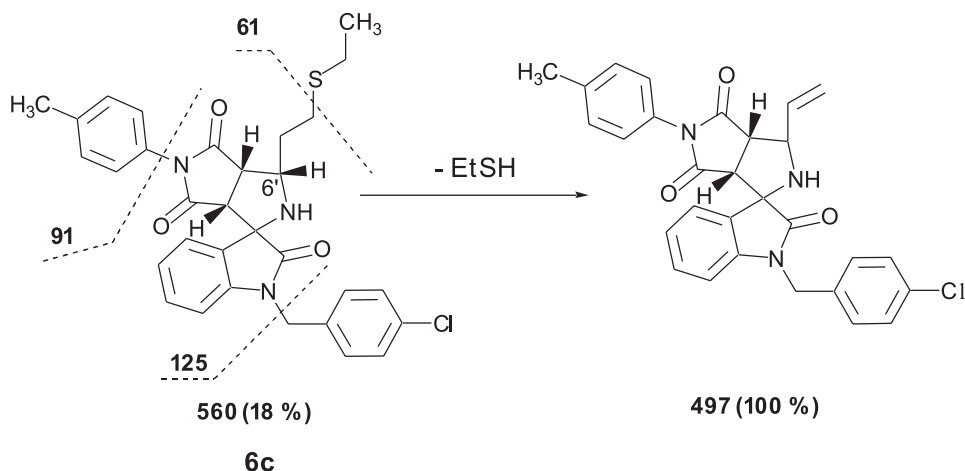


Схема 3

Таблиця 3

Дані ЯМР ^1H спектрів сполук **6a-u**

Сполука	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.
1	2
6a	1,77 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,98-2,19 (м, 4H, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,37 (с, 3H, ArCH_3), 2,66 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,45 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,65 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,27$ Гц), 3,87 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 6,23$ Гц), 4,20-4,40 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,72-6,95 (м, 2H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,00 (д, 1H, $4\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,06$ Гц), 7,13-7,28 (м, 2 H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,33 (д, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,47$ Гц), 10,42 (с, 1H, 1-NH)
6b	1,77 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,08 (с, 3H, SCH_3), 2,10-2,14 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,37 (с, 3H, ArCH_3), 2,65 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,49 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,66 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,27$ Гц), 3,98 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 6,64$ Гц), 4,16-4,31 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,80 (д, 1H, $7\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,89$ Гц), 7,11-7,27 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,29-7,47 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 10,59 (с, 1H, 1-NH)
6c	1,07-1,32 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,51$ Гц) 1,75 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$) 2,08 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$) 2,34 (с, 3H, ArCH_3) 2,39-2,56 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 2,67 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,48 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,69$ Гц), 3,60-3,76 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,69$ Гц) 4,01 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 6,22$ Гц) 4,19-4,42 (м, 1H, $3'\text{-CH}$) 4,86 (с, 2H, CH_2Ph), 6,76-7,11 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,11-7,54 (м, 9H, $\text{CH}=\text{, аром.}$)
6d	Повне віднесення сигналів ЯМР ^1H та ^{13}C спектрів наведено на рис. 2
6e	1,17 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,51$ Гц), 1,62 (м, 1 H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,99 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,54-2,69 (м, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3,24 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,69$ Гц), 3,43 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,69$ Гц), 3,86 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 6,22$ Гц), 4,03-4,25 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,74 (д, 1H, $7\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 8,06$ Гц), 7,04 (с, 1H, $4\text{-CH}=\text{, аром.}$), 7,37 (д, 1H, $5\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 8,24$ Гц), 10,49 (с, 1H, 1-NH), 11,39 (с, 1H, $5'\text{-NH}$)
6f	1,16 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,51$ Гц), 1,71 (м, 1 H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,97-2,17 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,34 (с, 3H, ArCH_3), 2,42-2,55 (м, 4H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3,40-3,51 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,7$ Гц), 3,62 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,69$ Гц), 3,97 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 6,96$ Гц), 4,13-4,30 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,76 (д, 1H, $7\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 8,42$ Гц), 7,03-7,24 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,27-7,42 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 10,57 (с, 1H, 1-NH)
6g	1,61-1,76 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,95-2,12 (м, 4H, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,55-2,72 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,24 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,79$ Гц), 3,48 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,53$ Гц), 3,82 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 5,71$ Гц), 4,15-4,37 (м, 3H, $3'\text{-CH}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,15-5,29 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,79-5,93 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,92 (д, $7\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,79$ Гц), 6,95-7,16 (м, 2H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,16-7,34 (д, 1 H, $6\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 8,30$ Гц)
6h	1,60-1,74 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,02-2,05 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,07 (с, SCH_3), 2,56-2,70 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,23 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,79$ Гц), 3,44 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,53$ Гц), 3,74 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 5,19$ Гц), 4,13-4,24 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,79 (д, 1H, $7\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,79$ Гц), 6,87-7,03 (м, 2H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,20 (т, 1H, $5\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,53$ Гц), 10,33 (с, 1H, 1-NH), 11,32 (уш с, 1H, $5'\text{-NH}$)
6i	1,16-1,21 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,30$ Гц), 1,59-1,73 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,92-2,09 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,44-2,53 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,62-2,72 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3,20 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,69$ Гц), 3,44 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,51$ Гц), 3,81 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 5,49$ Гц), 4,07-4,39 (м, 3H, $3'\text{-CH}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,08-5,27 (м, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,69-5,94 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,81-7,08 (м, 3 H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,17-7,32 (м, 1H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 11,34 (с, 1H, $5'\text{-NH}$)
6j	1,57-1,77 (м, 1 H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,94-2,11 (м, 4H, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,60 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,34 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,44 (т, 2H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,87 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 5,48$ Гц), 4,06-4,24 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,78 (д, $7\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 8,30$ Гц), 7,07 (с, 1H, $4\text{-CH}=\text{, аром.}$), 7,40 (д, 1 H, $6\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 8,30$ Гц), 10,51 (уш. с, 1H, 1-NH), 11,41 (уш. с, 1H, $5'\text{-NH}$)
6k	1,77 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,98-2,16 (м, 4H, $-\text{SCH}_3$, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,37 (с, 3H, ArCH_3), 2,66 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,46 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,68 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,95 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 5,40$ Гц), 4,22-4,40 (м, 3H, $3'\text{-CH}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,16-5,31 (м, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,88 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,89-7,01 (м, 2H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,07 (д, 1H, $5\text{-CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,06$ Гц), 7,13-7,39 (м, 5H, $\text{CH}=\text{, аром.}$)
6l	1,16 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,32$ Гц), 1,71 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 1,98-2,18 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,34 (с, 3H, ArCH_3), 2,50-2,55 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 2,58-2,73 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,41 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,94$ Гц), 3,58-3,71 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,93 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 6,41$ Гц), 4,27 (м, 3H, $3'\text{-CH}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,10-5,29 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,73-5,97 (м, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,85-7,08 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,14-7,39 (м, 5 H, $\text{CH}=\text{, аром.}$)
6m	1,67-1,82 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,07 (с, 3H, $-\text{SCH}_3$), 2,10-2,14 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,37 (с, 3H, ArCH_3), 2,64 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,13 (с, 3H, NCH_3), 3,45 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,89$ Гц), 3,66 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,47$ Гц), 3,89 (д, 1H, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 5,4$ Гц), 4,31 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,93-7,11 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$), 7,22 (д, 2H, $\text{CH}=\text{, аром.}$, $J = 7,89$ Гц), 7,33 (м, 3H, $\text{CH}=\text{, аром.}$)
6n	1,16 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,32$ Гц), 1,60-1,89 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,07 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 2,25-2,38 (м, 5H, ArCH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 2,53-2,70 (м, 2H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}$), 3,10 (с, 3H, NCH_3), 3,38-3,51 (д, 1H, $6'a\text{-CH}$, $J = 7,9$ Гц), 3,63 (т, 1H, $3'a\text{-CH}$, $J = 7,63$ Гц), 3,87 (д, 1H, $2'\text{-NH}$, $J = 6,1$ Гц), 4,27 (м, 1H, $3'\text{-CH}$), 6,897,35 (м, 8H, $\text{CH}=\text{, аром.}$)

Продовження таблиці 3

1	2
6o	1,20 (с, 3H, CH_3S), 2,99-3,07 (м, 3H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}-$), 3,1 (с, 3H, NCH_3), 3,13-3,22 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}-$), 3,24-3,40 (2H, 3a',6a'-CH), 3,63 (д, 1H, 2'-NH, $J = 5,49$ Гц), 4,29 (1H, 3'-CH), 6,83-7,02 (м, 3H, CH=, аром.), 7,35 (д, 1H, CH=, аром., $J = 8,30$ Гц), 11,28 (уш. с., 1H, 5'-NH)
6p	1,23 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,29$ Гц), 1,64 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}-$), 2,00 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}-$), 2,35-2,44 (м, 1H, SCH_2CH_2), 2,53-2,66 (3H, SCH_2CH_2), 3,07 (с, 3H, NCH_3), 3,38 (д, 1H, 6'a-CH, $J = 7,8$ Гц), 3,59-3,83 (м, 2H, 3'-CH, 3'a-CH), 4,16 (д, 1H, 2'-NH, $J = 6,92$), 6,89-7,01 (м, 3H, 4,6,7-CH=, аром.), 7,29 (т, 1H, 5-CH=, аром., $J = 7,63$ Гц), 11,31 (уш. с., 1H, 5'-NH)
6q	2,19-2,81 (м, 5H, ArCH_3 , CH_2SH); 3,49-4,71 (м, 5H, 3',3a',6a'-CH, 2'-NH, SH); 6,75-7,40 (м, 8H, CH=, аром.); 10,55 (с, 1H, 1-NH)
6r	2,19-2,81 (м, 5H, ArCH_3 , CH_2SH); 2,85-3,90 (4H, м, 3a',6a'-CH, 2'-NH, SH); 4,08-4,61 (3H, м, 3'-CH, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,06-5,37 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,73-6,00 (1H, м, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,84-7,48 (м, 8H, CH=, аром.)
6s	1,20 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$, $J = 7,27$ Гц), 1,65-1,82 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}-$), 2,02-2,17 (м, 1H, $-\text{CH}^{\text{a}}\text{H}^{\text{b}}-\text{CH}_2\text{S}-$), 2,29-2,43 (м, 5H, ArCH_3 , SCH_2CH_2), 2,59-2,72 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 3,49 (д, 1H, 6'a-CH, $J = 7,79$ Гц), 3,65 (т, 1H, 3'a-CH, $J = 7,79$ Гц), 3,96 (д, 1H, 2'-NH, $J = 6,75$ Гц), 4,27 (м, 1H, 3'-CH), 6,74-6,87 (м, 2H, аром.), 7,02 (с, 1H, CH=, аром.), 7,13-7,26 (м, 2H, аром.), 7,30 (д, 1H, аром., $J = 7,78$ Гц), 7,34 (д, 1H, CH=, аром., $J = 8,30$ Гц), 10,47 (с, 1H, 1-NH)
6t	3,25-3,38 (м, 2H, $\text{CH}^{\text{5a}}\text{H}^{\text{5bS}}$), 3,65-3,84 (м, 2H, $\text{CH}^{\text{5a}}\text{H}^{\text{5bS}}$), 3,95 (д, 1H, 3'-NH, $J = 6,75$ Гц), 4,25-4,48 (м, 1H, HC-4'), 6,81 (д, 1H, d, $J = 8,0$ Гц, 4-H, аром.), 7,11 (т, 1H, 5-H, аром.), 7,34 (т, 1H, 6-H, аром.), 7,48 (д, 1H, $J = 8,0$ Гц, 7-H, аром.), 10,43 (с, 1H, NHCO), 11,55 (с, 1H, COOH)
6u	3,28-3,40 (м, 2H, $\text{CH}^{\text{5a}}\text{H}^{\text{5bS}}$), 3,67-3,85 (м, 2H, $\text{CH}^{\text{5a}}\text{H}^{\text{5bS}}$), 3,92 (д, 1H, 3'-NH, $J = 6,75$ Гц), 4,05-4,60 (3H, м, 3'-CH, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,24-4,47 (м, 1H, HC-4'), 5,05-5,36 (м, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,70-5,98 (м, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,82 (д, 1H, d, $J = 8,0$ Гц, 4-H, аром.), 7,12 (т, 1H, 5-H, аром.), 7,35 (т, 1H, 6-H, аром.), 7,50 (д, 1H, $J = 8,0$ Гц, 7-H, аром.), 11,50 (с, 1H, COOH)

А та 6,5° – у молекулі В). Обидва п'ятичленні гетероцикли знаходяться у конформації конверт, але ці конформації дещо відрізняються для молекул А і В. Так у молекулі А у піролідіновому циклі від площини всіх інших атомів відхиляється атом С13 (на 0,50 Å), а у піролідиндіоновому циклі – атом С12 (на 0,19 Å). Навпаки у молекулі В у піролідіновому і піролідиндіоновому циклах відхиляються атоми N3 (на -0,59 Å) та С11 (на 0,13 Å), відносно. Атом N3 в обох молекулах має пірамідальну конфігурацію, сума валентних кутів, центро-

ваних на ньому, складає 325° в молекулі А та 334° в молекулі В. Спіросполучені біцикли розвернуті таким чином, що кут між площиною дигідроіндолонового біциклу та пласким фрагментом піролідінового циклу складає 94° у молекулі А та 82° – у молекулі В. Замісник при атомі С13 займає екваторіальне положення (торсійний кут C9-C12-C13-C14 складає -155,9(3)° у молекулі А та -137,6(3)° – у молекулі В) та має конформацію, яка дещо відрізняється для двох молекул: у молекулі А –sc–ap–sc–+sc, а у молекулі В ap–ap–sc–+sc (торсійні кути

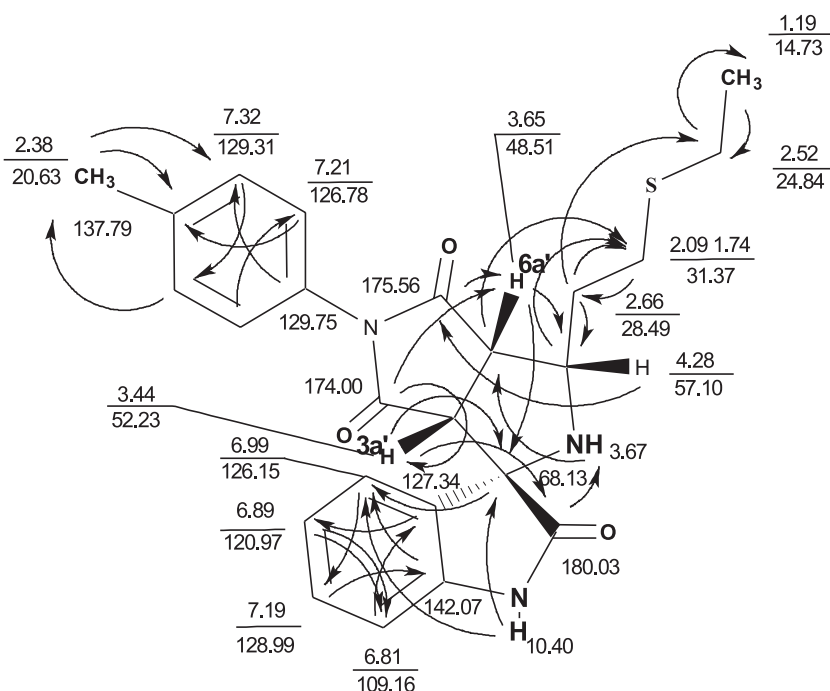


Рис. 2. Повне віднесення сигналів ^{13}C та ^1H ЯМР спектрів сполуки **6d** за даними комплексного аналізу (NOESY, COSY, HSQC, HMBC)

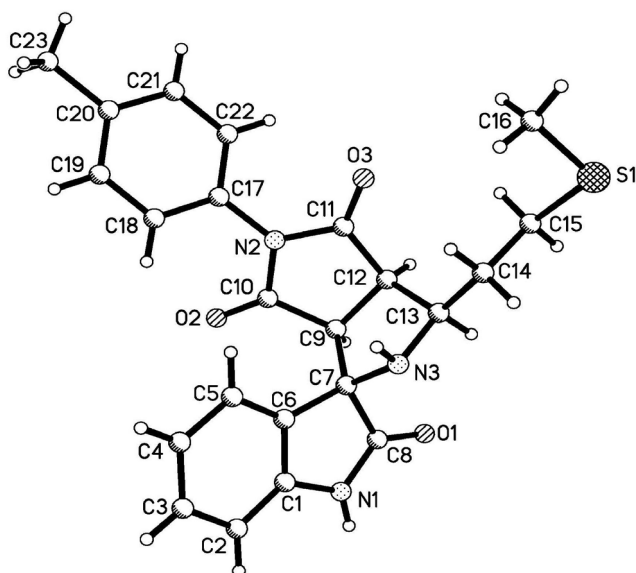


Рис. 3. Будова молекули **6a** за даними PCA (використана неноменклатурна нумерація атомів)

C12-C13-C14-C15 -62,7(4)° A -175,4(3)° B; C13-C14-C15-S1 -174,3(3)° A -171,4(2)° B; C16-S1-C15-C14 -71,6(3)° A та -60,1(3)° B). Ароматичний замісник при атомі нітрогену розвернуто відносно плаского фрагменту піролідиндіонового циклу (торсійний кут C10-N2-C17-C18 складає 42,6(5)° у молекулі А та 52,3(5)° – у молекулі В) внаслідок стеричного відштовхування між атомами двох циклів (скорочені внутрішньомолекулярні контакти [15] N18...C10 2,80 Å А 2,84 Å, N22...C11 2,80 Å А 2,90 Å В при сумі вандерваальсових радіусів 2,87 Å і O3...C22 2,96 Å А 3,05 Å, O2...C18 2,94 Å А 3,06 Å В у порівнянні з 3,00 Å).

У кристалі молекули пов'язані міжмолекулярними водневими зв'язками N1a-H...O1a' (1-x, 2-y, -z)

H...O 2,01 Å N-H...O 171°; N1b-H...N3a' (1-x, 2-y, -z) H...N 2,30 Å N-H...N 150°; N3a-H...O1b' (x, y-1, z) H...O 2,44 Å N-H...O 167°; N3b-H...O1a' H...O 2,30 Å N-H...O 146°. Також у кристалі виявлені C-H...π і C-H...S водневі зв'язки: C9a-H9b...C17a' (π) (x, 1+y, z) H...C 2,84 Å C-H...C 145°; C9a-H9b...C18a' (π) (x, 1+y, z) H...C 2,62 Å C-H...C 159°; C12-H12a...S1b' H...S 2,99 Å C-H...S 142°; C15-H15a...S1b' H...S 2,95 Å C-H...S 135°; N1a-H...C8a' (1-x, 2-y, -z) H...C 2,82 Å N-H...C 148°; C4-H...S1a' (x-1, y, z) H...S 2,86 Å C-H...S 142°.

Таким чином, повертаючись до питання стереоселективності циклоприєднання у розглянутій трикомпонентній конденсації ізатинів **1a-f**, сірковмісних амінокислот **2a-e** і малеїмідів **5a-b**, можна зробити висновок про високу стереоселективність зазначеного перетворення, адже нами було виділено лише два А та В з восьми можливих енантіомерів (схема 1) для відповідних спіроїмідів **6a-s**, які мають *цис*-конфігурацію метинових протонів піроло[3,4-с]пірольної системи.

Антигіпоксичну активність отриманих оригінальних сполук ряду спіро-2-оксіндольних похідних імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти із залишками біогенних сірковмісних алкілтіо-амінокислот **6a-s** проводили на моделях гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією (ГНГГГ) і гострої асфіксії. Попередній скринінг спіро-2-оксіндольних похідних імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти дозволив виявити 9 найбільш активних сполук (**6a-f**, **6g**, **6q**, **6r**), які проявляють значну антигіпоксичну активність на моделі ГНГГГ (табл. 4).

Так, попереднє введення сполук **6a** і **6c** у дозі 10 мг/кг достовірно, як і мексидолу в дозі 100 мг/кг збільшували тривалість життя щурів щодо конт-

Таблиця 4

Антигіпоксична активність найбільш активних спіро-2-оксіндольних похідних імідів піролідин-3,4-дикарбонової кислоти (**6a-f**, **6g**, **6q**, **6r**) в умовах ГНГГГ

Сполука	Доза	Кількість тварин	Тривалість життя (t), хв	АА, %
6a	10 мг/кг в/ш	10	42,20 ± 1,26*	+33,7
6b	10 мг/кг в/ш	10	36,00 ± 2,48	+14,0
6c	10 мг/кг в/ш	10	40,60 ± 1,3*	+28,6
6d	10 мг/кг в/ш	10	36,57 ± 2,78	+15,4
6e	10 мг/кг в/ш	10	33,08 ± 1,85	+4,8
6f	10 мг/кг в/ш	10	38,29 ± 0,92	+21,3
6g	10 мг/кг в/ш	10	33,27 ± 0,83	+5,4
6q	10 мг/кг в/ш	10	35,31 ± 1,48	+11,8
6r	10 мг/кг в/ш	10	37,47 ± 1,66	+18,7
Контроль (0,9 % розчин NaCl)	2 мл/кг в/о	15	31,57 ± 0,67	-
2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат	100 мг/кг в/о	10	56,89 ± 0,59*	+80,2

Примітка: тут і далі * – статистично значуща різниця з контролем (p < 0,05); в/о – внутрішньоочеревинне; в/ш – внутрішньошлункове введення.

Таблиця 5

Вплив введення речовин **6a** та **6c** на тривалість біоелектричної активності серця (БЕАС) у щурів в умовах гострої асфіксії (ГА)

Сполука	Доза	Кількість тварин	Тривалість БЕАС, хв	AA, %
Контроль (0,9 % розчин NaCl)	2 мл/кг в/о	15	11,6 ± 0,7	–
6a	5 мг/кг в/ш	7	13,0 ± 1,5	+12,1
6a	10 мг/кг в/ш	7	12,3 ± 1,4	+5,8
6a	15 мг/кг в/ш	7	11,3 ± 1,0	-2,8
6c	10 мг/кг в/ш	7	9,5 ± 1,1	-18,4
2-Етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат	100 мг/кг в/о	7	17,5 ± 0,5*	+50,9

ролю в середньому відповідно на 33,7; 28,6 і 80,2 %. Решта речовин у дозі 10 мг/кг не мала істотного впливу на збільшення тривалості життя тварин, а 5-F-похідне **6s** знижувало її на 2,8 %, що може вказувати на відсутність у них антигіпоксичної активності в умовах даного патологічного стану. Оскільки процес гіпоксії за своїм патогенезом є гетерогенним, для того, щоб стверджувати про наявність у тїєї чи іншої сполуки антигіпоксичної активності, необхідно довести її хоча б на двох різних за механізмом розвитку моделях гіпоксії. Ця теза знайшла своє підтвердження при встановленні антигіпоксичної дії у двох найбільш активних сполук **6a** і **6c**, які виявилися досить ефективними на попередній моделі (табл. 5).

Результати, отримані при дослідженні ефективності сполуки **6c** у скринінговій дозі 10 мг/кг, показали, що на моделі БЕАС його антигіпоксична активність була низькою – тривалість БЕАС зменшилася щодо контролю на 18,4 %. У той же час на тлі превентивного введення сполуки **6a** була виявлена тенденція до антигіпоксичного захисту організму – тривалість БЕАС збільшилася щодо контролю на 5,8 %. Цікаві дані отримані при дослідженні різних доз сполуки **6a** при ГА. Так, його антигіпоксична активність зростає в 2 рази при зменшенні дози до 5 мг/кг (тривалість БЕАС підвищилася щодо контролю на 12,1 %). Поряд з цим підвищення дози **6a** до 15 мг/кг негативно відбилося на тривалості БЕАС (реєстрували її зменшення відносно контролю на 2,8 %).

Для сполуки-лідера **6a** була вивчена гостра токсичність. Вивчення гострої токсичності проводили при введенні сполуки **6a** щурам у шлунок у дозах 3500 та 4000 мг/кг. Кожну дозу випробовували на 4 тваринах. Спостереження за щурами після введення досліджуваної сполуки тривало 2 тижні (табл. 6).

Доза 3500 мг/кг не спричинила помітних відхилень у загальному стані щурів, усі тварини вижили. При збільшенні дози до 4000 мг/кг загинув 1 щур із 4 (25 %). Летальний наслідок відбувся протягом 12 год і супроводжувався симптомами

кою, яка свідчила про вплив **6a** на ЦНС (бічне положення, порушення дихання). За класифікацією Hodge та Sterner [16] сполуку **6a** можна віднести до малотоксичних речовин (IV клас токсичності), оскільки її LD_{50} при в/ш введенні знаходиться в межах 500-5000 мг/кг.

Експериментальна хімічна частина

Спектри ЯМР 1H , ^{13}C записані на приладах Varian Mercury VX-200 (200 МГц) і Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) у розчині $DMCO-d_6$, внутрішній стандарт ТМС. Спектри COSY, NOESY, HSQC і HMBC вимірювали, використовуючи стандартну методику з градієнтним виділенням сигналу. Мас-спектри отримані на приладі GC-MS Varian 1200L при іонізуючій напрузі 70 eV. Температури плавлення визначені на приладі Кофлера. Перебіг реакції, а також чистоту отриманих сполук контролювали за допомогою ТШХ на пластинках Silufol UV-254 у системах ацетон-гептан (4 : 1), вода-метанол (1 : 9). Елементний аналіз проведено на елементному аналізаторі EA 3000 «Eurovektor» (CHS аналіз). Комерційно доступні реагенти та розчинники були використані без додаткового очищення.

Рентгеноструктурний аналіз сполуки 6a. Кристали **6a** триклінні, $C_{23}H_{23}N_3O_3S$, при $t = 20^\circ C$ $a = 10,5289(8)$, $b = 11,210(1)$, $c = 18,885(2)$ Å, $\alpha = 73,762(7)^\circ$, $\beta = 82,041(7)^\circ$, $\gamma = 82,872(7)^\circ$, $V = 2110,8(3)$ Å³, $M_r = 421,50$, $Z = 4$, просторова група $P\bar{1}$, $d_{вир} = 1,326$ г/см³, $\mu(MoK_\alpha) = 0,183$ мм⁻¹, $F(000) = 888$. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 15498 віддзеркалень (7433 незалежних, $R_{int} = 0.097$) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK_α ви-

Таблиця 6

Параметри гострої токсичності **6a** при одноразовому введенні щурам у шлунок

Випробовувані дози, мг/кг	Кількість тварин	Ефект (загинуло/усього)
3500	4	0/4
4000	4	1/4

промінювання CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структуру **6a** розшифровано прямим методом з використанням комплексу програм SHELXTL [17]. Положення атомів водню виявлено з різницевого синтезу електронної густини і уточнено за моделлю «наїзника» з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ неводневого атома, пов'язаного з даним водневим ($n = 1,5$ для метильних груп та $n = 1,2$ для інших атомів водню). Атоми водню аміногруп уточнені в ізотропному наближенні. Структура уточнена по F^2 повноматричним МНК у анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0,095$ за 7391 віддзеркаленнями ($R_1 = 0,059$ за 3318 віддзеркаленнями з $F > 4\sigma(F)$, $S = 0,832$). Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв'язків та валентних кутів задепоновані у Кембриджському банку структурних даних (E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) за номером CCDC 1423260.

Загальна методика синтезу 4'-R₄-5'-алкілтіо-S-R₃-спіро[1-R₁-5-R₅-3H-індол-3,2'(1'H)-піроло[3,4-c]пірол]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-тріони (6a-s). Суміш 1 ммоль відповідного ізатину **1a-f**, 1 ммоль α -амінокислоти **2a-e** і 1 ммоль малеїміду **5a-b** та 10 мл суміші ізопропанол-вода (3 : 1) кип'ятили протягом 0,5-3 год, перебіг реакції контролювали за ТШХ і зміною забарвлення реакційної суміші (від брунатного до буро-жовтого або блідо-жовтого). У разі сполук **6q**, **6r** реакцію проводили у 10 мл суміші метанол-вода (3 : 1). Розчин охолоджували, осад, що випадав, фільтрували, промивали пропанолом-2 (або метанолом відповідно) і кристалізували з суміші етанол-ДМФА (1 : 1).

1-R₁-спіро[2-оксоіндолін-3,2'-тіазолідин]-4'-карбонової кислоти (6t, 6u). До 10 мл суспензії 10 ммоль *L*-цистеїну гідрохлориду у воді додають 12 ммоль натрію гідрокарбонату та перемішують до остаточного утворення прозорого розчину і додають розчин 10 ммоль відповідного ізатину **1a** або **1c** у 10 мл етанолу, перемішують до утворення білого осаду за кімнатної температури, осад фільтрують, кристалізують з етилацетату.

Експериментальна біологічна частина

Дослідження антигіпоксичної активності **6a-s** оригінальних похідних 3,2'-спіро-піроло-2-оксіндолу проводили на моделях гострої нормобаричної гіпоксичної гіпоксії з гіперкапнією (ГНГГГ) і гострої асфіксії (ГА) під керівництвом докт. мед. наук О. А. Ходаківського. Тварини знаходились у віварії ВНМУ ім. М. І. Пирогова на стандартному водно-харчовому раціоні (при вільному доступі) при природному освітленні. Дотримувались методичних рекомендацій Державного експертного центру МОЗ України і вимог біоетики згідно з Національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції

про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.). Дотримання біоетичних норм засвідчено комісією з біоетики ВНМУ ім. М. І. Пирогова (висновок № 2 від 05.02.2015 р.). Експеримент проводили на щурах-самцях лінії *Wistar* масою 140-160 г. Антигіпоксичну активність оцінювали за тривалістю життя (у хвиликах) щодо контролю, прийнятого за 100 %, за формулою: $AA = t/t_k \times 100 \%$, де: AA – антигіпоксична активність (%); t – час життя піддослідних тварин; t_k – час життя контрольних тварин. ГА моделювали під внутрішньоочеревинним (в/о) наркозом щурів, викликаним пропофолом (60 мг/кг), шляхом повного стискування трахеї при реєстрації електрокардіограми (ЕКГ). Антигіпоксичну дію оцінювали за тривалістю біоелектричної активності серця (БЕАС). Запропонована модель дозволяє оцінити чутливість серця до гіпоксії. Припиненням БЕАС вважали ізоелектричну лінію на ЕКГ впродовж 1 хв, момент закінчення БЕАС відповідав останньому комплексу QRS на ЕКГ. Розрахунок антигіпоксичної активності виконували за вищенаведеною формулою, вважаючи часом життя момент реєстрації останнього комплексу QRS. Попередній скринінг досліджуваних речовин **6a-s** проводили на моделі ГНГГГ. Всі похідні вводили в однаковій дозі 10 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) за 1 год до моделювання патологічного стану. Дію речовин, які виявилися найбільш активними за результатами попереднього тестування (табл. 3), вивчали на моделі БЕАС. Ефективність сполуки лідера **6a** оцінювали у дозах 5, 10 і 15 мг/кг в/ш. Як референс-препарат вводили 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (мексидол виробництва ЗАТ «Мир-Фарм», Росія), який проявляє антигіпоксичну дію, що поєднується з антиоксидантною і мембранопротекторною активністю і використовується у хворих з ГПМК і ІМ. Мексидол вводили внутрішньоочеревинно (в/о) у дозі 100 мг/кг за аналогічною схемою [18].

Висновки

1. Розроблено ефективний підхід до синтезу спіро-2-оксіндолічних похідних імідів піролідін-3,4-дикарбонової кислоти із залишками біогенних сірковмісних α -амінокислот – 4'-R₄-5'-алкілтіо-S-R₃-спіро[1-R₁-5-R₅-3H-індол-3,2'(1'H)-піроло[3,4-c]пірол]-2,3',5'(1H,2'aH,4'H)-тріони.

2. Встановлено, що процес перебігу циклоприєднання симетричних диполярфілів (малеїмідів) до 2-оксіндолічних азометинів, отриманих *in situ* з ізатинів та відповідних *D,L*- α -аміно- β (γ)-меркапто(алкілтіо)-кислот, перебігає з високою стереоселективністю таким чином, що утворюються переважно два енантіомери цільових спіроімідів із *cis*-розташуванням метіонінових атомів водню.

3. Було виявлено, що в залежності від умов проведення реакції змінюється регіоселективність процесу взаємодії ізатину та *L*-цистеїну гідрохлориду, що критично впливає на кінцевий результат перетворення.

4. Серед одержаних сполук знайдено сполуку-лідера **ба**, яка проявляє помірну антигіпоксичну

активність на моделі ГА і ГНГГГ у дозах 5 та 10 мг/кг відповідно та відноситься до малотоксичних речовин (IV клас токсичності). Позитивну дію на прояв антигіпоксичної активності чинить метилтіоетильний фармакофор у б' положенні спіроїдної системи.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

- Ball-Jones, N. R. Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles / N. R. Ball-Jones, J. J. Badillo, A. K. Franz // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, Issue 27. – P. 5165. doi : 10.1039/c2ob25184a.
- Murugan, R. Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives / R. Murugan, S. Anbazhagan, S. S. Narayanan // *Eur. J. of Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, Issue 8. – P. 3272–3279. doi : 10.1016/j.ejmech.2010.04.021.
- A facile 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to 2-arylidene-1,3-indanediones: synthesis of dispiro-oxindolopyrrolothiazoles and their antimycobacterial evaluation / S. U. Maheswari, K. Balamurugan, S. Perumal et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, Issue 24. – P. 7278–7282. doi : 10.1016/j.bmcl.2010.10.080.
- Chemistry of Indoles Carrying a Basic Function, Part 31 Synthesis of Spiro[cyclopropane-1,3'[3H]indol]-2'(1'H)-ones with Antihypoxic Effects / I. Moldvai, E. Gács-Baitz, M. Balázs et al. // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 329, Issue 12. – P. 541–549. doi : 10.1002/ardp.19963291206.
- Prenatal developmental toxicity study of the pyridolindole antioxidant SMe1EC2 in rats / E. Ujházy, M. Dubovický, V. Ponechalová et al. // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2008. – Vol. 29. – P. 639–643.
- Цубанова, Н. А. Антидепресивні властивості спіроциклического похідного оксіндолу / Н. А. Цубанова, С. Ю. Штриголь, Р. Г. Редькін // *Клінічна фармація.* – 2011. – № 15. – С. 56–60.
- Скринінг in silico потенційних інгібіторів 11-гідроксистероїддегідрогенази / В. В. Липсон, В. В. Бородина, Р. Г. Редькін та ін. // *Проблеми ендокринної патол.* – 2016. – № 1. – С. 56–62.
- Alvarez-Carreño, C. Norvaline and norleucine may have been more abundant protein components during early stages of cell evolution / C. Alvarez-Carreño, A. Becerra, A. Lazcano // *Orig. Life Evol. Biosph.* – 2013. – Vol. 43, Issue 4–5. – P. 363–375. doi : 10.1007/s11084-013-9344-3.
- Bigelow, D. J. Thioredoxin-dependent redox regulation of cellular signaling and stress response through reversible oxidation of methionines / D. J. Bigelow, T. C. Squier // *Mol. Biosyst.* – 2011. – Vol. 7, Issue 7. – P. 2101. doi : 10.1039/c1mb05081h.
- Segovia, G. Effects of aging on the interaction between glutamate, dopamine, and GABA in striatum and nucleus accumbens of the awake rat / G. Segovia, A. Del Arco, F. Mora // *J. Neurochem.* – 2002. – Vol. 73, Issue 5. – P. 2063–2072. doi : 10.1046/j.1471-4159.1999.02063.x.
- Discovery of a factor Xa inhibitor (3R,4R)-1-(2,2-difluoro-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide] as a clinical candidate / L. Anselm, D. W. Banner, J. Benz et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, Issue 17. – P. 5313–5319. doi : 10.1016/j.bmcl.2010.06.126.
- Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity / T. L. Pavlovskaya, R. G. Redkin, V. V. Lipson, D. V. Atamanuk // *Mol. Divers.* – 2015. – Vol. 20, Issue 1. – P. 299–344. doi : 10.1007/s11030-015-9629-8.
- Synthesis and chemical properties of new derivatives of 3a,6a-dihydro-2H-spiro-[indole-3,1-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,4,6(1H,3H,5H)trione / T. L. Pavlovskaya, R. G. Redkin, F. G. Yaremenko et al. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2013. – Vol. 49, Issue 6. – P. 882–896. doi : 10.1007/s10593-013-1322-1.
- Zai-Qun, L. Two Neglected Multicomponent Reactions: Asinger and Groebke Reaction for Constructing Thiazolines and Imidazolines / Liu Zai-Qun // *Current Organic Synthesis.* – 2015. – Vol. 12, Issue 1. – P. 20–60. doi : 10.2174/1570179411999141112144441.
- Зефіров, Ю. В. Ван-дер-Ваальсовы радиусы и их применение в кристаллохимии / Ю. В. Зефіров // *Кристаллография.* – 1997. – С. 936–958.
- Arome, D. The importance of toxicity testing / D. Arome, E. Chinedu // *J. Pharm. Bio Sci.* – 2013. – Vol. 4. – P. 146–148.
- Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr. A.* – 2008. – Vol. 64. – P. 112–122.
- Rumyantseva, S. A. Antioxidant Treatment of Ischemic Brain Lesions / S. A. Rumyantseva, A. I. Fedin, O. N. Sokhova // *Neurosci. and Behavioral Physiol.* – 2012. – Vol. 42, Issue 8. – P. 842–845. doi : 10.1007/s11055-012-9646-3.

References

- Ball-Jones, N. R., Badillo, J. J., Franz, A. K. (2012). Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10 (27), 5165. doi: 10.1039/c2ob25184a.
- Murugan, R., Anbazhagan, S., Narayanan, S. S. (2010). Corrigendum to "Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives" [*European Journal of Medicinal Chemistry* 44 3272–3279]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (8), 3518–3518. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.04.021.
- Maheswari, S. U., Balamurugan, K., Perumal, S., Yogeewari, P., Sriram, D. (2010). A facile 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to 2-arylidene-1,3-indanediones: Synthesis of dispiro-oxindolopyrrolothiazoles and their antimycobacterial evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (24), 7278–7282. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.10.080.
- Moldvai, I., Gács-Baitz, E., Balázs, M., Incze, M., Szántay, C. (1996). Chemistry of Indoles Carrying a Basic Function, Part 31 Synthesis of Spiro[cyclopropane-1,3'[3H]indol]-2'(1'H)-ones with Antihypoxic Effects. *Archiv Der Pharmazie*, 329 (12), 541–549. doi: 10.1002/ardp.19963291206.
- Ujházy, E., Dubovický, M., Ponechalová, V. et al (2008). Prenatal developmental toxicity study of the pyridolindole antioxidant SMe1EC2 in rats. *Neuro Endocrinol Lett.*, 29, 639–643.
- Tsubanova, N. A., Strygo, I. S., Yu., Redkin R. G. (2011). *Klinichna Farmatsia – Clinical Pharmacy*, 15 (1), 56–60.
- Lipson, V. V., Borodina, V. V., Redkin, R. G. et al. (2016). *Problemy endokrynnoi patolohii*, 1, 56–62.
- Alvarez-Carreño, C., Becerra, A., Lazcano, A. (2013). Norvaline and Norleucine May Have Been More Abundant Protein Components during Early Stages of Cell Evolution. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*, 43 (4–5), 363–375. doi: 10.1007/s11084-013-9344-3.
- Bigelow, D. J., Squier, T. C. (2011). Thioredoxin-dependent redox regulation of cellular signaling and stress response through reversible oxidation of methionines. *Molecular BioSystems*, 7 (7), 2101. doi: 10.1039/c1mb05081h.
- Effects of Aging on the Interaction Between Glutamate, Dopamine, and GABA in Striatum and Nucleus Accumbens of the Awake Rat. (2002). *Journal of Neurochemistry*, 73 (5), 2063–2072. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.02063.x.

11. Anselm, L., Banner, D. W., Benz, J., Groebke Zbinden, K., Himber, J., Hilpert, H., Haap, W. (2010). Discovery of a factor Xa inhibitor (3R,4R)-1-(2,2-difluoro-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-[[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide] as a clinical candidate. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (17), 5313–5319. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.06.126.
12. Pavlovska, T. L., Redkin, R. G., Lipson, V. V., Atamanuk, D. V. (2015). Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity. *Molecular Diversity*, 20 (1), 299–344. doi: 10.1007/s11030-015-9629-8.
13. Pavlovskaya, T. L., Redkin, R. G., Yaremenko, F. G. et al. (2013). Synthesis and chemical properties of new derivatives of 3a,6a-dihydro-2H-spiro[indole-3,1-pyrrolo[3,4-c]pyrrole]-2,4,6(1H,3H,5H)trione. *Chem Heterocycl Comp.*, 49 (6), 882–896. doi: 10.1007/s10593-013-1322-1.
14. Liu, Z.-Q. (2015). Two Neglected Multicomponent Reactions: Asinger and Groebke Reaction for Constructing Thiazolines and Imidazolines. *Current Organic Synthesis*, 12 (1), 20–60. doi: 10.2174/1570179411999141112144441.
15. Zefirov, Yu. V. (1997). *Kristallografiia – Crystallography Reports*, 42 (5), 936–958.
16. Arome, D., Chinedu, E. (2013). The importance of toxicity testing. *Pharm. Bio Sci.*, 4, 146–148.
17. Sheldrick, G. M. (2008). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica. Section A*, 64, 112–122.
18. Rumyantseva, S. A., Fedin, A. I., Sokhova, O. N. (2012). Antioxidant Treatment of Ischemic Brain Lesions. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 42 (8), 842–845. doi: 10.1007/s11055-012-9646-3.

Надійшла до редакції 23.01.2017 р.

Подяка

Автор висловлює щирю подяку співробітникам віварію та доктору медичних наук, доценту кафедри фармакології ВНМУ ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця) Ходаківському О. А. за дослідження антигіпоксичної активності синтезованих сполук, а також зав. відділу НДВ ХФМ, ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України», кандидату хімічних наук Шишкіній С. В. (м. Харків) за рентгеноструктурне дослідження синтезованих сполук.