

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук

Научный доклад об основных результатах подготовленной научно-
квалификационной работы (диссертации) по теме
«Синтез новых полигетероциклических производных окиндола»

02.00.03 — органическая химия

Квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь»

Исполнитель:

Изместьев Алексей Николаевич

(подпись)

Научный руководитель:

с.н.с., к.х.н. Газиева Г.А.

(подпись)

Заведующий лабораторией:

д.х.н., профессор Махова Н.Н.

(подпись)



Москва 2018 г.

Представлены результаты работы, выполненной в Лаборатории азотсодержащих соединений №19 под руководством с.н.с., к.х.н. Газиевой Галины Анатольевны и посвященной синтезу новых полигетероциклических производных оксиндола.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Лаборатория азотсодержащих соединений №19

Синтез новых полигетероциклических производных оксиндола

аспирант 4 г.о. Измestьев Алексей Николаевич
научный руководитель: с.н.с., к.х.н. Газиева Галина Анатольевна

— Москва, 2018 —

Биологические свойства изатина и его производных привели к их широкому использованию в качестве ключевых компонентов в органической химии.

Например, известно, что оксиндол-3-илиденпроизводные влияют на центральную нервную систему, ингибируют рост опухолей, оказывают противовирусное, антибактериальное и противогрибковое действие. В настоящее время в России применяется противовирусный препарат *Метисазон*.

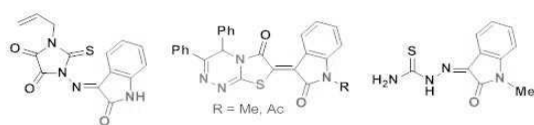
Особое же внимание химиков-органиков обращают на себя также и пространственно жестко ориентированные спиропирролидиноксиндолные структуры, обнаруживающие высокую комплиментарность к большому числу трехмерных рецепторов.

Среди таких структур следует отметить важный класс природных алкалоидов, таких как хорсфилин и митрафиллин, а также ряд терапевтически значимых веществ, обладающих ярко-выраженными иммуномодулирующими и антипролиферативными эффектами.

В связи с этим поиск эффективных подходов к получению новых оксиндолов, в том числе спиросочлененных с другими гетероциклическими фрагментами, является актуальным и представляет практический интерес.

Актуальность темы

2



ЦНС-депрессант

антибактериальное

противовирусное
(метисазон)

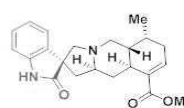
Sundberg R. J., The Chemistry of Indoles. — Academic Press, New York, 1996
Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: Новая волна, 2012



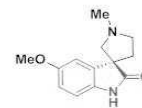
Uncaria tomentosa



Horsfieldia superba

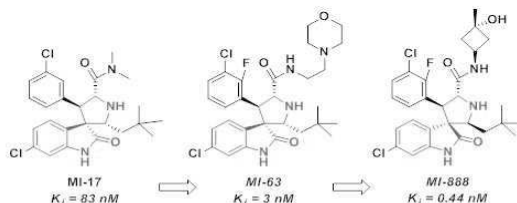


Миртафиллин



Хорсфилин

Jossang A., et al. Horskifline, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba* // *J. Org. Chem.* **1991**, 56(23), 6527–6530



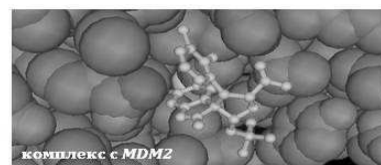
MI-17
 $K_i = 83 \text{ nM}$

MI-63
 $K_i = 3 \text{ nM}$

MI-888
 $K_i = 0.44 \text{ nM}$

Ингибиторы MDM2-p53

Zhao Y., Bernard D., Wang S. Small molecule inhibitors of MDM2-p53 and MDMX-p53 interactions as new cancer therapeutics // *BioDiscovery*. **2013**, 8, 1.

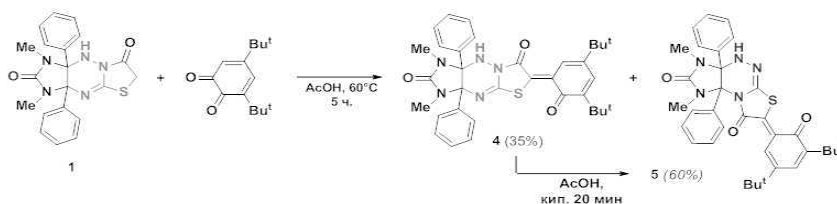


комплекс с MDM2

Недавно в лаборатории, в которой выполнялась данная работа, была обнаружена каскадная реакция имидазотиазоло[3,2-*b*]триазинона с дитретбутилортохиноном, включающая альдольно-кетоновую конденсацию и скелетную перегруппировку, приводящую к соответствующему илиденпроизводному новой гетероциклической системы. Сочетание этих реакций открывает новые перспективы для синтеза гибридных соединений с фрагментами имидазотиазолотриазина и оксоиндолина. **Целью настоящей работы** стала разработка методов синтеза новых фармакологически ориентированных оксиндолов и спирооксиндолов на основе имидазотиазолотриазинов и производных изатина.

Первый пример перегруппировки имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазина

3



Kravchenko A. N., Gazieva G. A., Vasilevskii S. V., Nelyubina Y. V.
// *Mendeleev Commun.* — 2014. — V. 24. — No. 2. — P. 119–121.

Цель работы — разработка методов синтеза новых фармакологически ориентированных оксиндолов и спирооксиндолов на основе имидазотиазолотриазинов и производных изатина.

В соответствии с целью работы планировалось развивать следующие направления:

1. разработать общие методы синтеза оксоиндолинилиден- и арилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов на основе альдольно-кетоновой конденсации имидазотиазолотриазинов с изатинами или ароматическими альдегидами;
2. разработать методы синтеза спиропирролидиноксиндольных структур на основе реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения азометинилидов с оксоиндолинилиден- и арилметиленпроизводными имидазотиазолотриазинов;
3. изучить способность синтезированных соединений к скелетной перегруппировке с образованием соответствующих региоизомерных производных имидазотиазоло[2,3-*c*]триазина, а также
4. исследовать цитотоксическую активность синтезированных образцов.

Задачи исследования

1) разработать общие методы синтеза оксоиндолинилиден- и арилметиленпроизводных имидазотиазолотриазинов на основе альдольно-кетоновой конденсации имидазотиазолотриазинов с изатинами или ароматическими альдегидами;

2) разработать методы синтеза диспиросоюченных имидазотиазолотриазин-пирролидин-оксидолов на основе реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения азометинилидов с оксоиндолинилиден- и арилметиленпроизводными имидазотиазолотриазинов;

3) изучить способность синтезированных производных имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина к скелетной перегруппировке с образованием соответствующих региоизомерных производных имидазотиазоло[2,3-*c*]триазина;

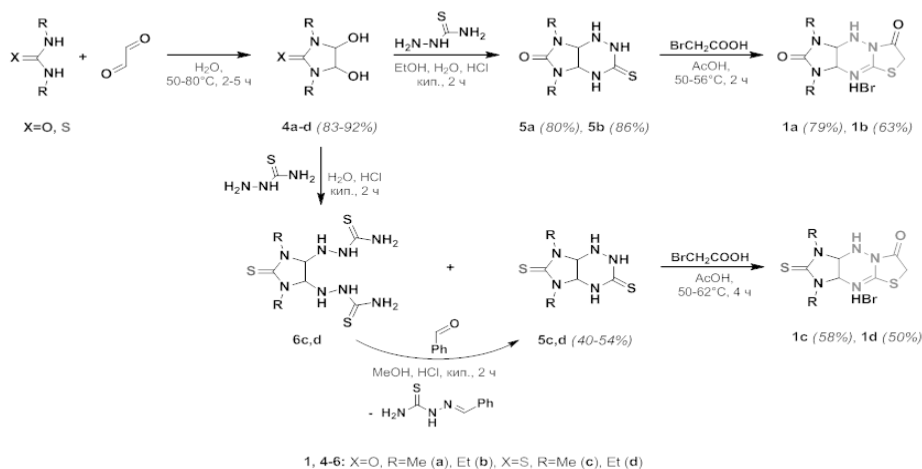
имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазин
имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]триазин

4) исследовать цитотоксическую активность синтезированных соединений.

Для решения поставленных в работе задач на первом этапе по модифицированным литературным методикам мы синтезировали исходные гидробромиды имидазотиазолотриазиндионов **1a,b**, а так же их 2-тиоаналоги **1c,d** в три или четыре стадии. На первой стадии конденсацией 1,3-дизамещенных мочевины или тиомочевины с глиоксалем получали 4,5-дигидроксиимидазолидиноны или тионы **4** которые вводили в реакцию с тиосемикарбазидом и получали пергидроимидазотриазиноны **5** или их смесь с продуктами дизамещения моноциклических диолов **4c,d**. Данные смеси не разделялись, а переводились в чистые бициклы **4c,d** в реакциях с бензальдегидом. Гидробромиды имидазотиазолотриазинов **1** мы получали алкилированием имидазотриазинов **4** бромуксусной кислотой с последующей циклизацией в уксусной кислоте.

Синтез исходных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов 1a-d

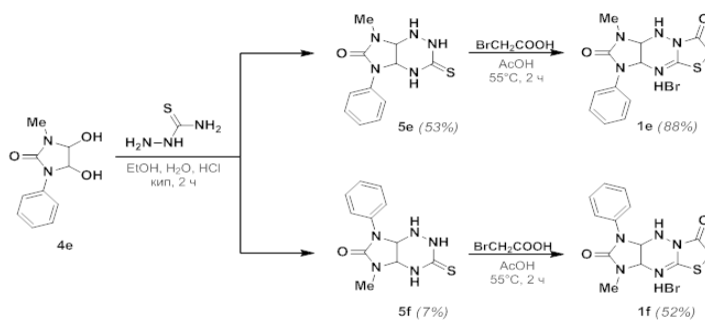
5



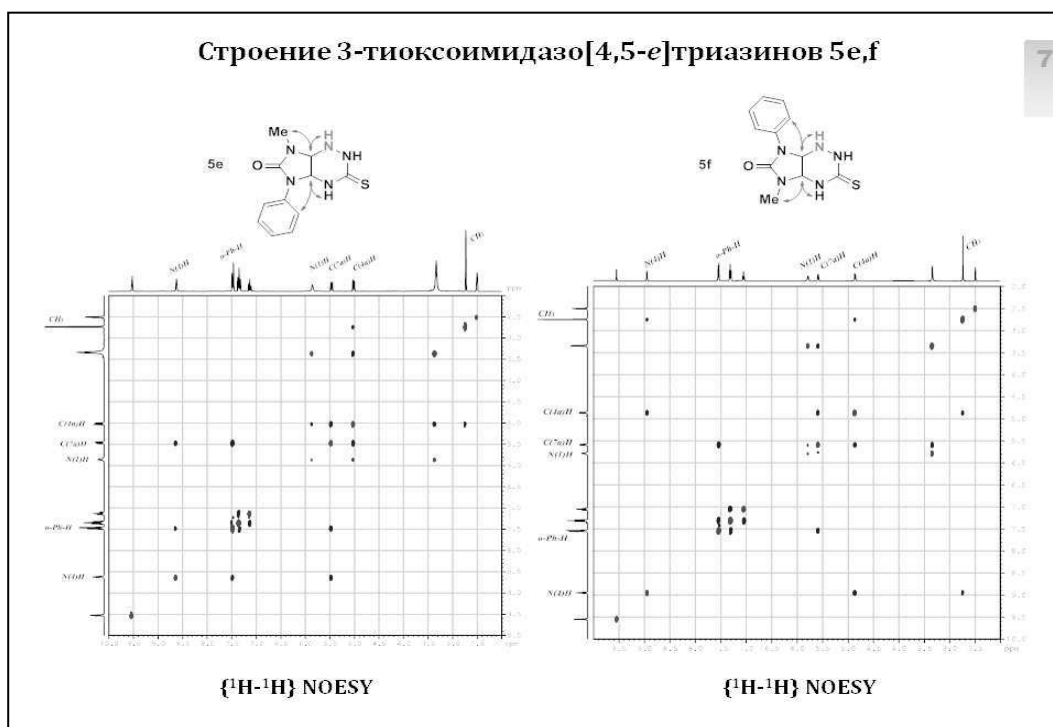
Реакция несимметрично 1,3-дизамещенного дигидроксиимидазолидин-2-она **4e** с тиосемикарбазидом приводила к получению смеси региоизомерных продуктов **5e** и **5f** со значительным преобладанием структуры **5e**. Схожая подвижность двух соединений на пластинах ТСХ не позволила добиться удовлетворительной разницы в значениях фактора удерживания, поэтому выделить оба региоизомера в индивидуальном виде удалось лишь дробной кристаллизацией из метанола или реакционных масс. Вовлечение их в реакции с бромуксусной кислотой приводило к неописанным ранее 1-метил-3-фенил- и 3-метил-1-фенилимидазотиазолотриазиндионам.

Синтез исходных имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]триазинов 5e,f

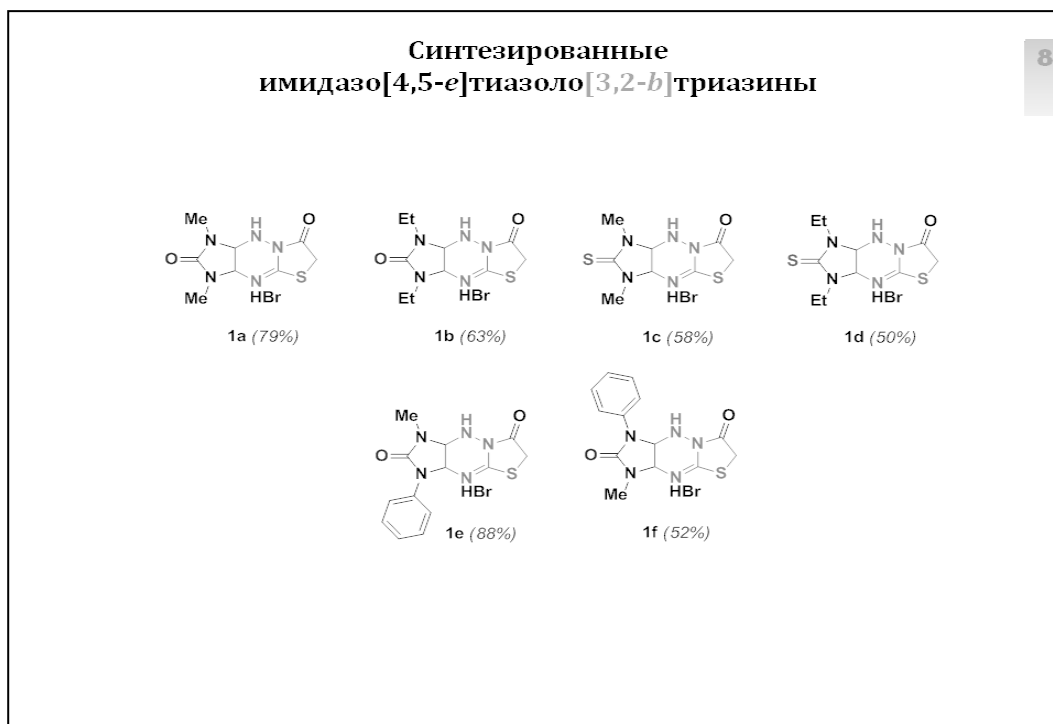
6



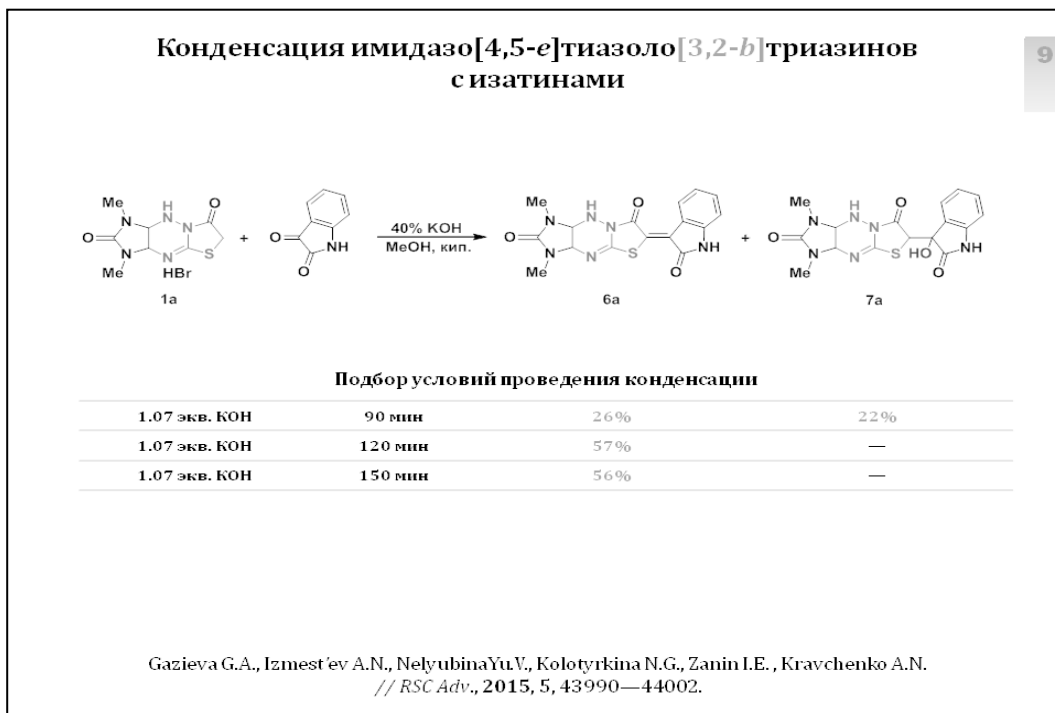
Строение изомеров **5e** и **5f** было установлено с помощью двумерных $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}$ ЯМР экспериментов NOESY, в которых N(1)H-группа коррелирует через мостиковый СН-протон с метильной группой для **5e** или с *орто*-протонами фенильного заместителя для соединения **5f**.



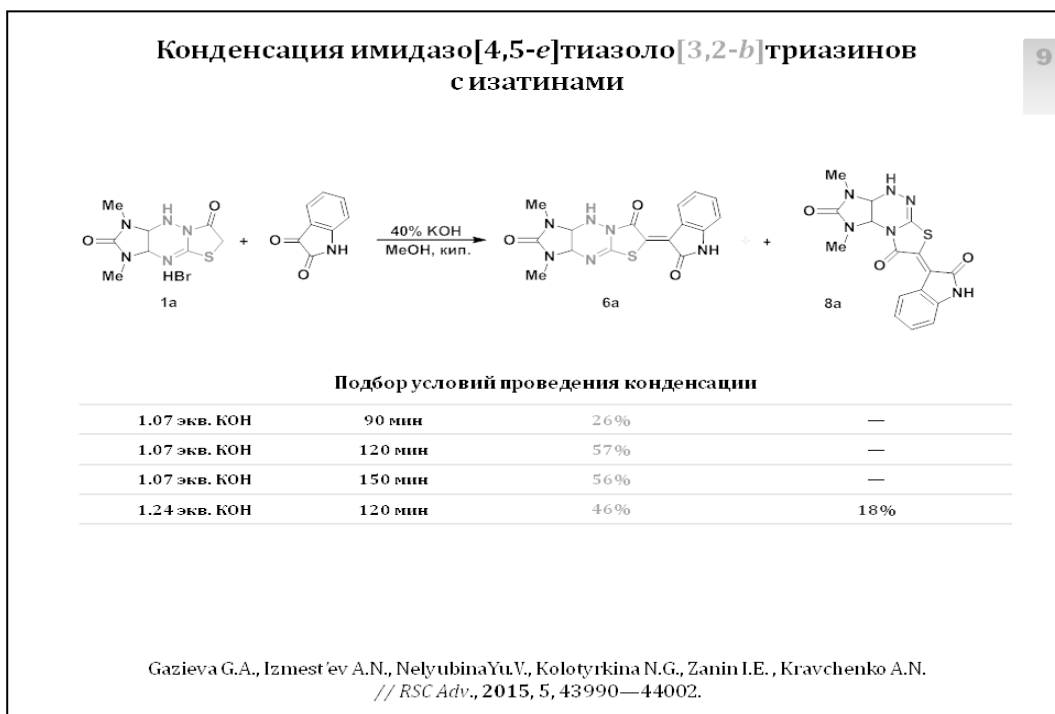
Таким образом, к выполнению основной части диссертационной работы мы подошли, имея в запасе 1,3-диалкилимидазотиазолотриазин-2-тионы или 2,7-дионы, в том числе новые представители этого класса соединений.



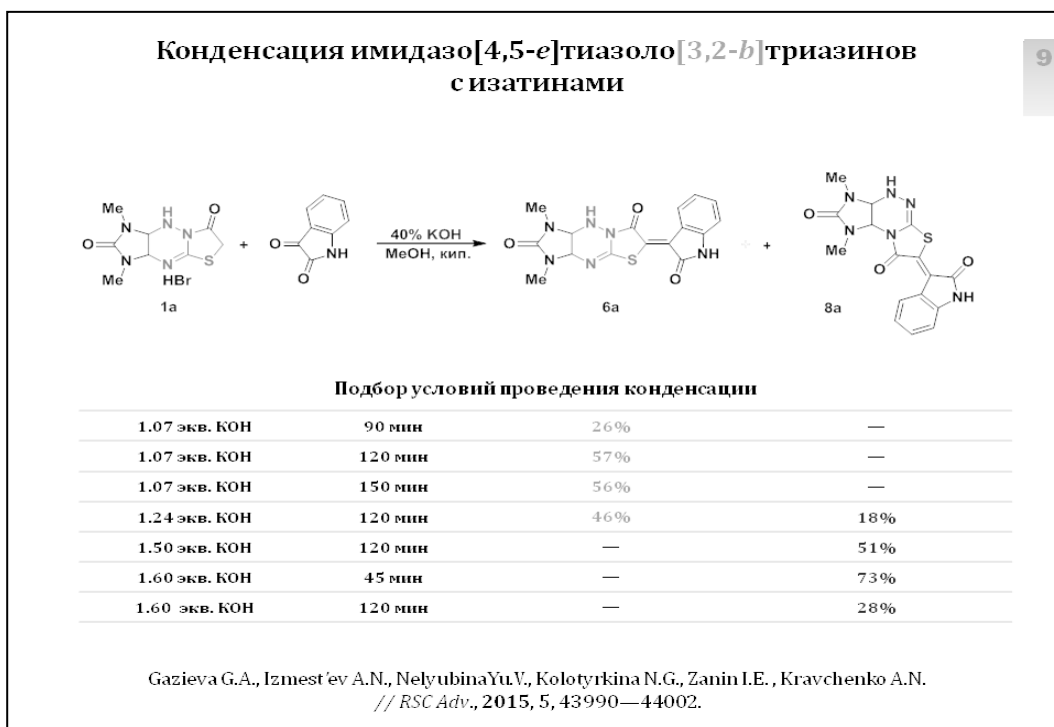
Альдольно-кетоновая конденсация их с изатинами изучалась с применением щелочного катализа в метаноле в присутствии 40%-ного водного раствора KOH. Оптимизация условий проводилась на примере реакции трицикла **1a** с незамещенным изатином. Поскольку исходный имидазотиазолотриазин использовался в виде гидробромида, то часть раствора KOH расходовалась на его нейтрализацию. Кипячение исходных соединений в метаноле с небольшим избытком KOH в течение 1.5 часов приводило к изатинилиденпроизводному **6a** в смеси с продуктом альдольной конденсации **7a**. Увеличение времени проведения процесса позволило увеличить выход целевого соединения и избавиться от примеси побочной структуры.



Увеличение же количества добавляемой щелочи до 1.24 эквивалента привело к неожиданному результату: выпавший через несколько минут осадок оказался смесью региоизомерных соединений **6a** и продукта его перегруппировки **8a**.

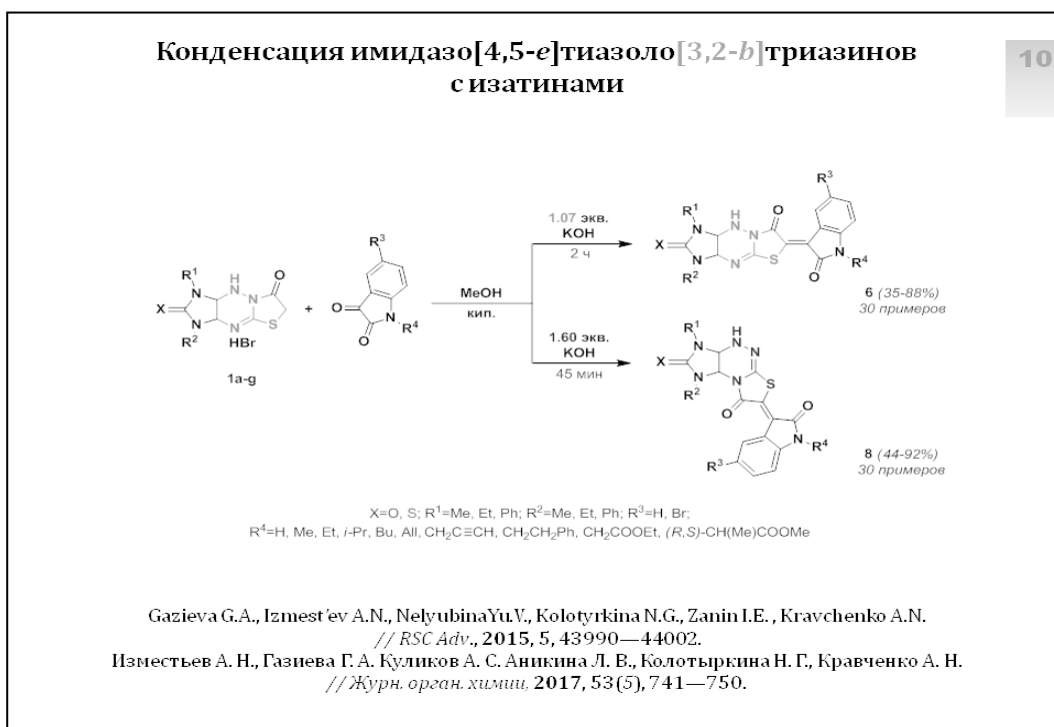


Дальнейшее увеличение объема добавляемого раствора KOH приводило к образованию изомерного продукта **8a** в индивидуальном виде.



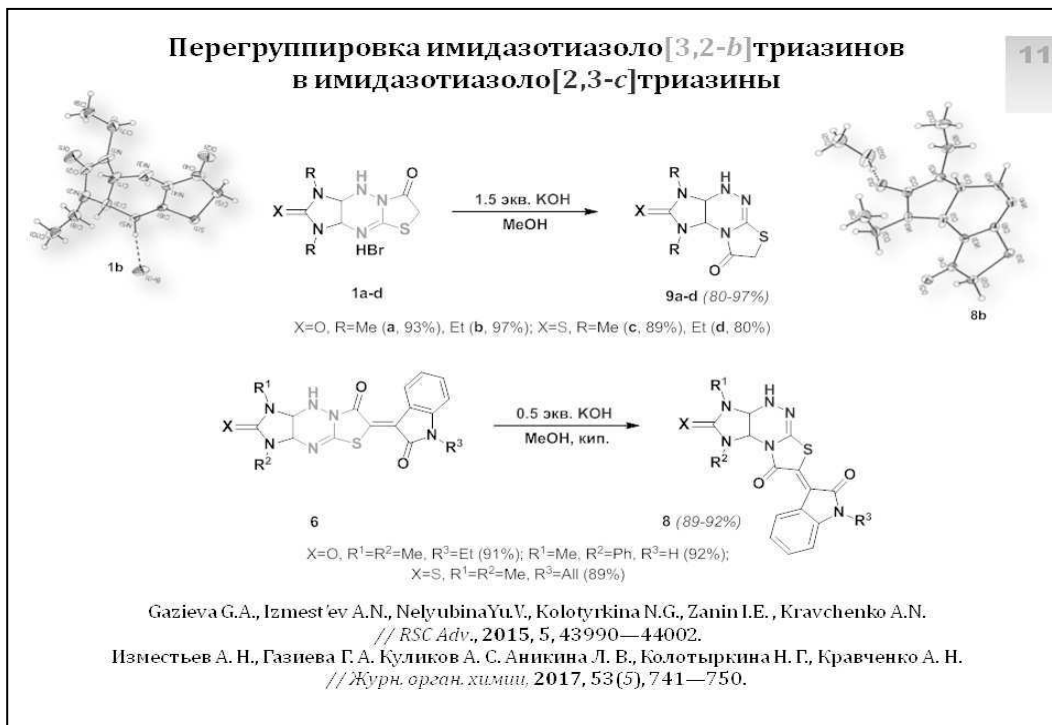
СЛАЙД 10

Таким образом, мы подобрали условия, в которых в зависимости от количества добавляемой щелочи происходит региоселективное образование одного из двух изомерных оксоиндолин-илиденпроизводных имидазотиазоло[3,2-*b*]- и [2,3-*c*]триазиндионов **6** и **8** — продуктов не только конденсации, но и перегруппировки тиазолотриазиновой системы. Данная методика оказалась эффективной для синтеза широкого круга изатинилиден-производных с различными заместителями как в трициклическом, так и в индольном фрагменте.



СЛАЙД 11

Далее мы показали, что открытая нами перегруппировка оказалась эффективной также для исходных имидазотиазолотриазиндионов **1**, кипячением которых в метаноле с полутора кратным избытком KOH получены изомерные структуры **4** с высокими или количественными выходами. В таких же условиях протекает перегруппировка их изатилиденпроизводных, приводящая к изомерам **8** с высокими выходами.



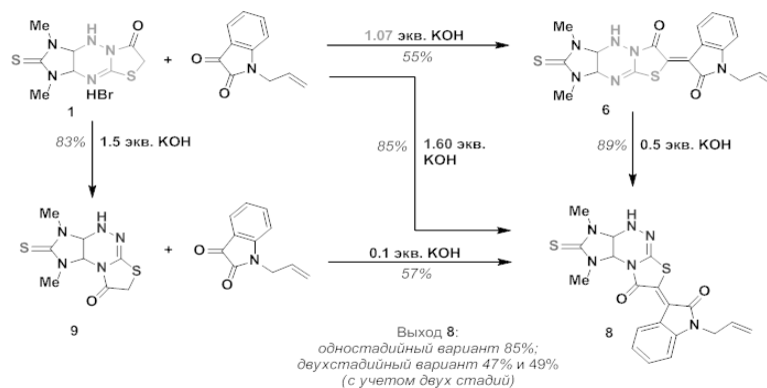
СЛАЙД 12

Причем для конденсации, приводящей к региоизомерам **8** возможно несколько путей ее протекания. Возможно, перегруппировка предшествует альдольно-кетоновой конденсации, поскольку исходный имидазотиазолотриазин **1** может подвергаться трансформации в изомерный продукт **9**, который также способен вступать в альдольно-кетоновую конденсацию с изтинами, давая целевые структуры **8**.

С другой стороны, возможность перегруппировки у изатилиденпроизводного **6** в изомерный продукт **3** говорит о справедливости предположения протекания перегруппировки после конденсации. Оба варианта поэтапного проведения стадий перегруппировки и конденсации приводят к одному и тому же продукту **8**, суммарный выход которого с учетом двух стадий уступает выходу продукта **8**, полученного в *one-pot* процессе без выделения промежуточных продуктов.

Варианты синтеза 8

12



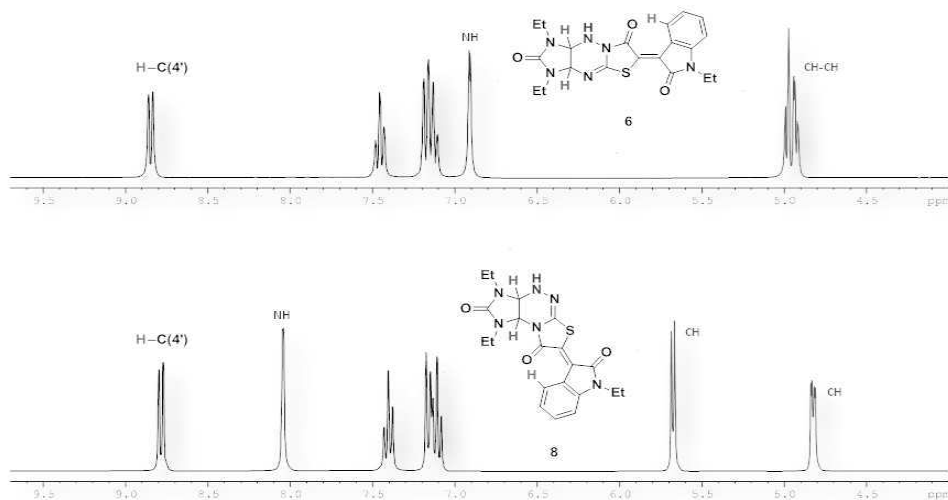
Измestьев А. Н., Газиева Г. А., Куликов А. С., Аникина Л. В., Колотыркина Н. Г., Кравченко А. Н.
// Журн. орган. химии, 2017, 53(5), 741—750.

СЛАЙД 13

В ЯМР ^1H спектрах изомерных продуктов при переходе от линейной структуры **6** к ее изомеру **8** наблюдается слабopольный сдвиг сигнала протона NH-группы, а также расхождение сигналов протонов мостиковых CH-групп. Слабopольный сдвиг сигналов протонов C(4)H индольного фрагмента по сравнению с другими его протонами объясняется близостью карбонильного атома кислорода тиазолидинового цикла. Этот факт говорит о том, что синтезированные изатинилиденпроизводные образуются исключительно в виде Z-диастереомеров относительно экзоциклической двойной связи. Применение KOH позволяет проводить реакцию с высокой диастереоселективностью и регионаправленностью.

Сравнение ЯМР ^1H спектров

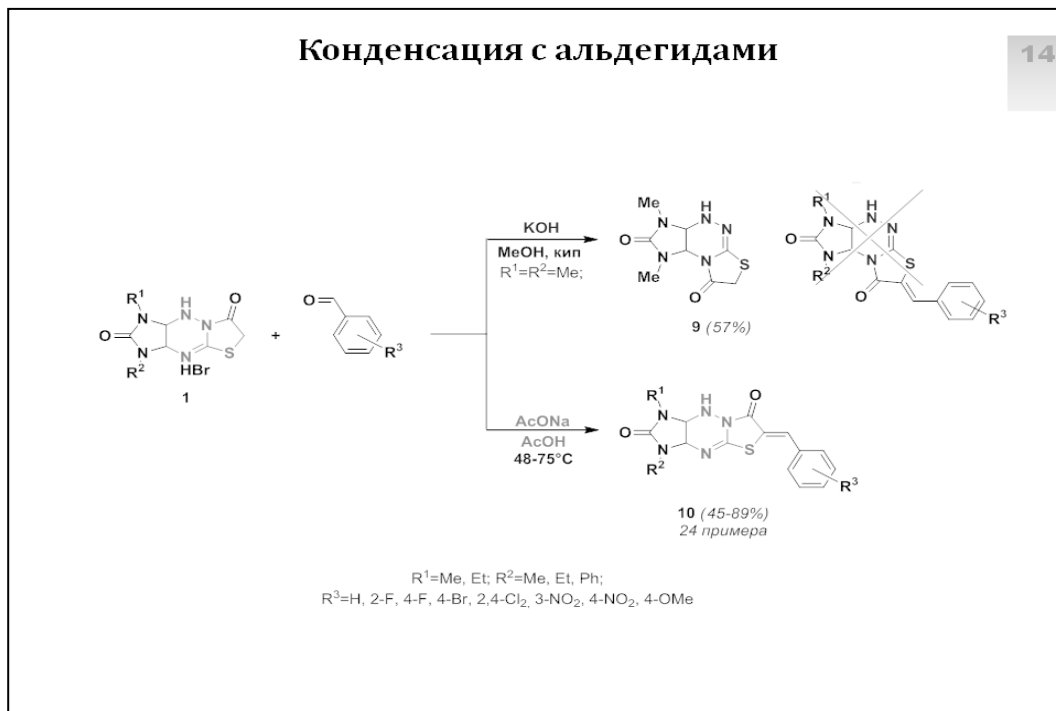
13



границы спектров охватывают области 4.0–9.7 м.д., растворитель $DMSO-d_6$

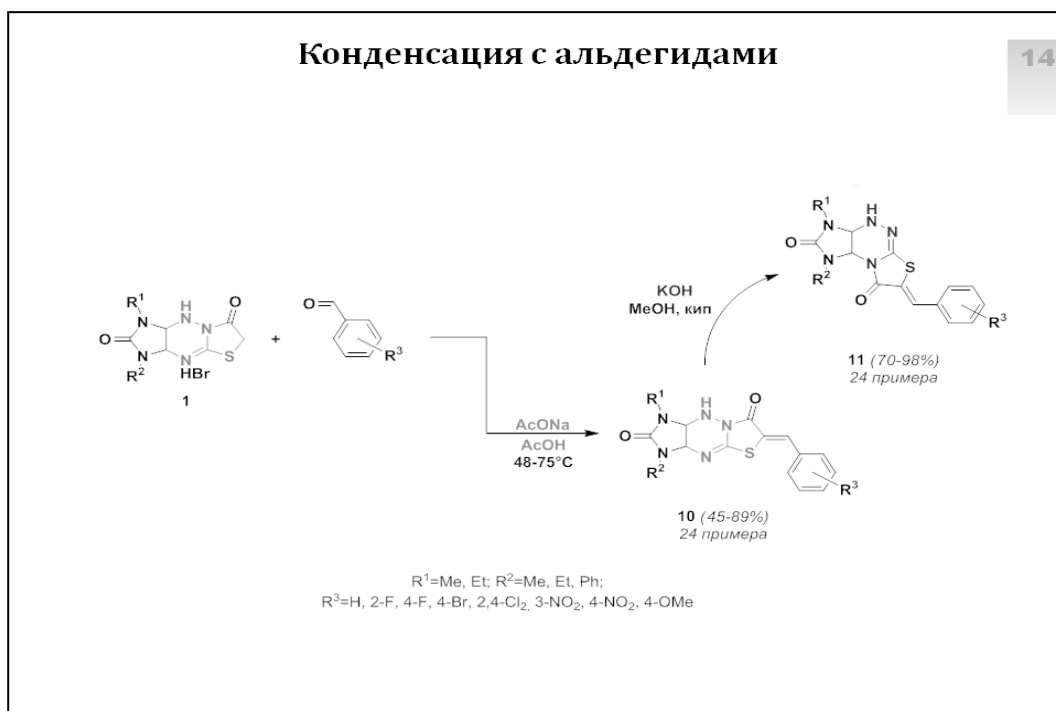
СЛАЙД 14

Применить данную находку мы пытались и в синтезе арилметилиденпроизводных, проводя конденсацию соединений **1** с ароматическими альдегидами в условиях основного катализа. Однако при действии KOH произошла лишь перегруппировка и выпавшие в реакции осадки оказались изомерными структурами **9**, в то время как продукты их конденсации с ароматическими альдегидами не образовывались.



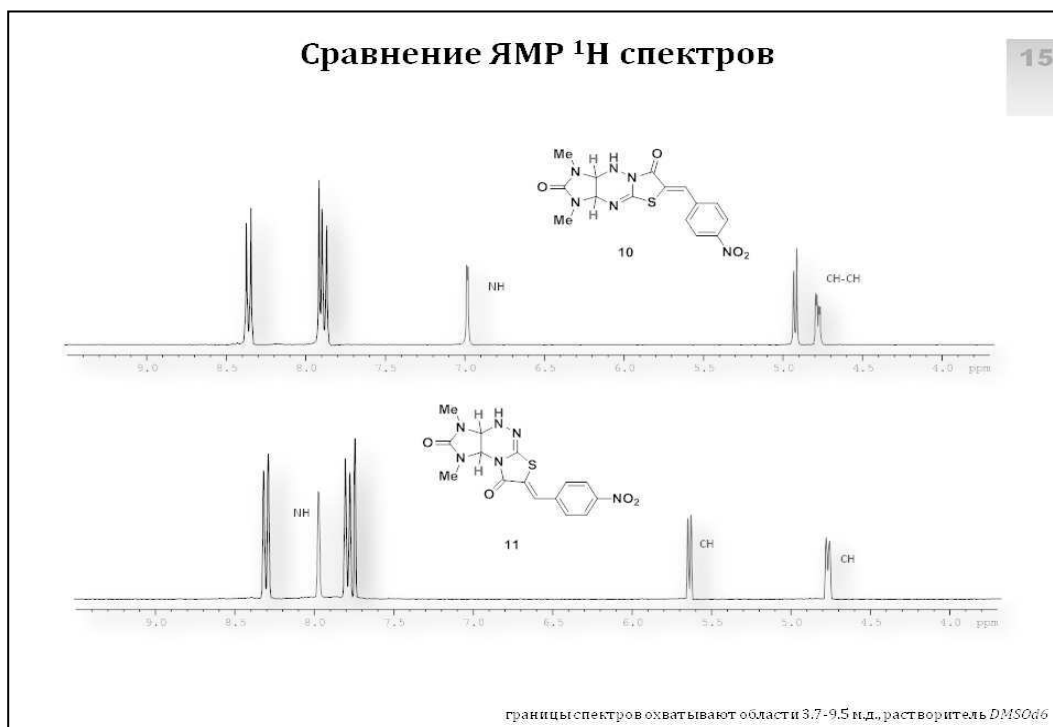
При проведении конденсации в условиях кислотного катализа, нами была получена серия неописанных ранее арилметилиденпроизводных **10** с выходами от 45 до 78%.

Эффективным подходом к синтезу их изомерных структур оказалась перегруппировка, которая успешно протекает в условиях основного катализа, приводя к желаемым структурам **11** часто с количественными выходами.



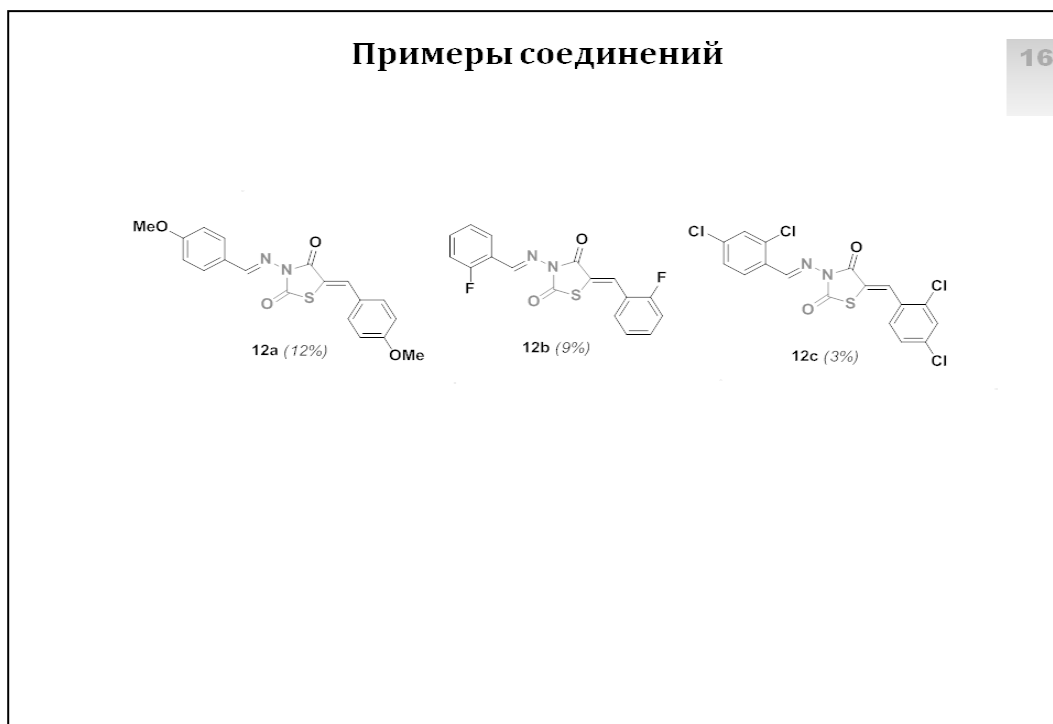
СЛАЙД_15

В некоторых случаях в ЯМР ^1H спектрах синтезированных соединений наряду с сигналами основных соединений **5** наблюдались сигналы побочных продуктов реакции двух молекул альдегида как по метиленовой, так и по NH группе исходных имидазотиазолотриазинов.



СЛАЙД_16

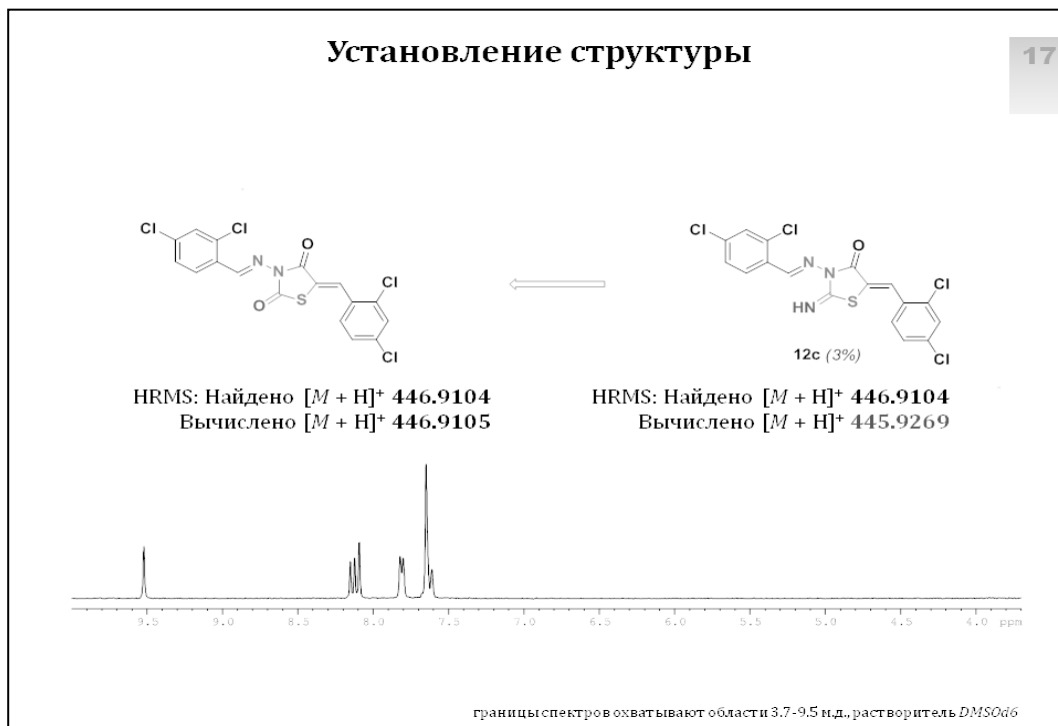
Нами были выделены 3 таких соединения в индивидуальном виде с выходами 3 9 и 12%



СЛАЙД_17

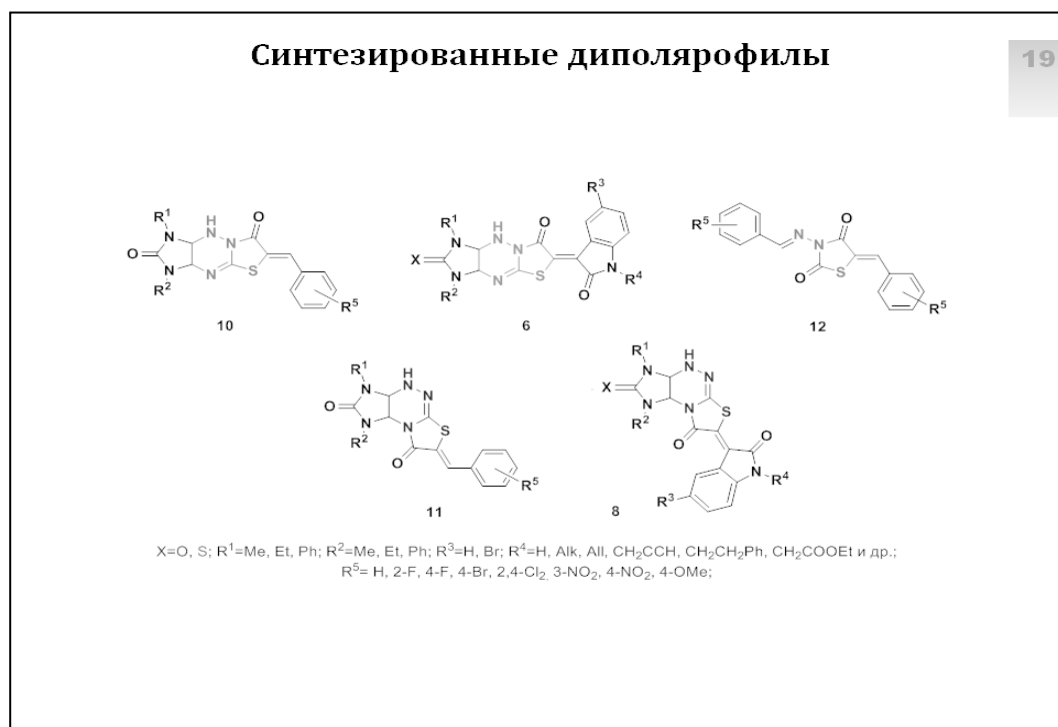
Первоначально структура **12c** была предложена исходя из данных протонных спектров ЯМР. Однако, данные масс-спектрометрии высокого разрешения, давали отличный от

предполагаемого пик молекулярно-массового иона $[M+H]$ со значением 446 вместо ожидаемого 445. Это позволило, во-первых, подтвердить образование моноциклического продукта с двумя ароматическими заместителями, а во-вторых, скорректировать его элементный состав.



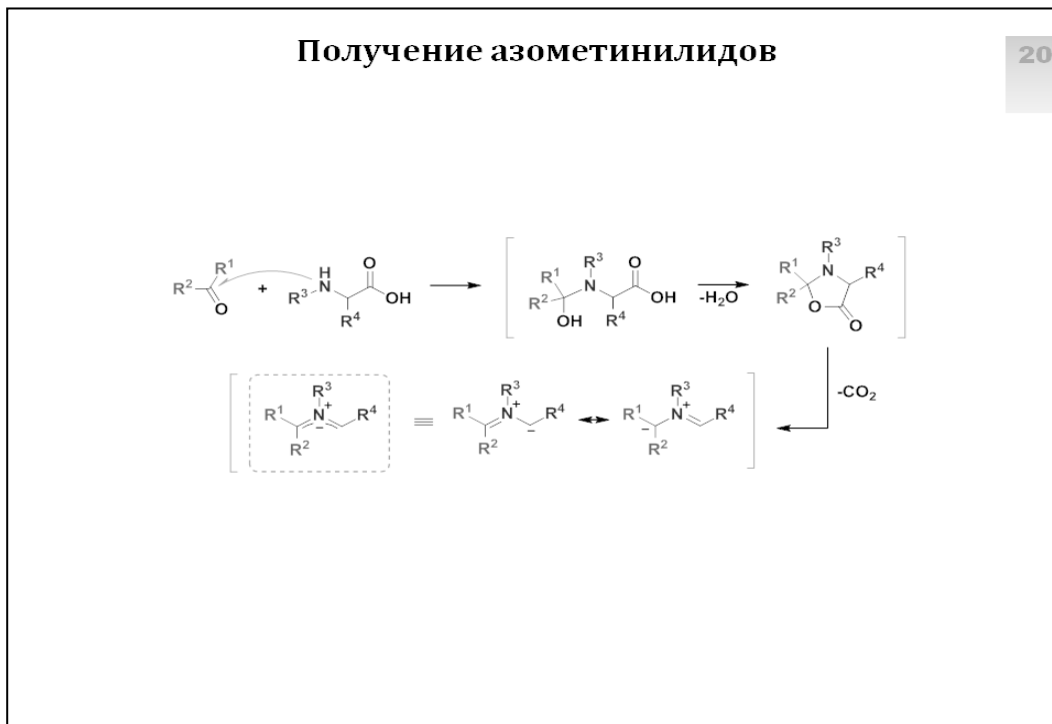
СЛАЙД_19

Синтезированные илиденпроизводные содержат активированные электроакцепторными группами кратные $C=C$ связи, поэтому их синтез может стимулироваться не только биологической активностью самих производных, но и возможностью их вовлечения в реакции 3+2 диполярного циклоприсоединения с азометинидами с образованием спирооксидольных соединений.



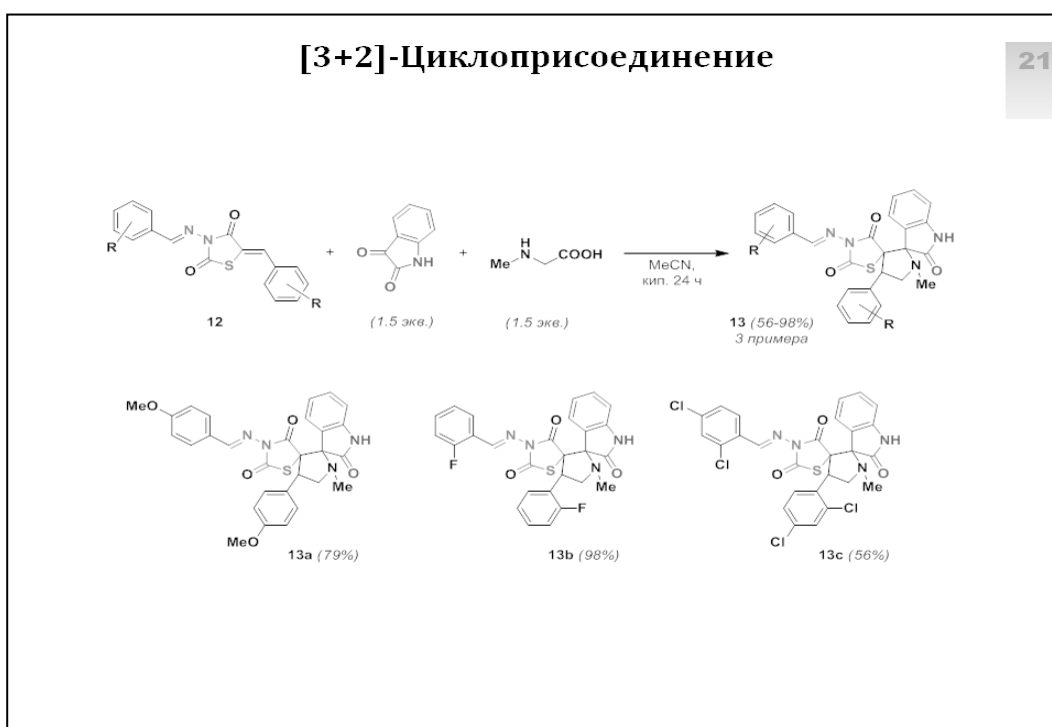
СЛАЙД_20

Азотетиниловые илиды представляют собой короткоживущие активные частицы, - 1,3-диполи, которые генерируются в процессе реакции из широкого круга карбонильных соединений и альфа-аминокислот, содержащих первичную или вторичную аминогруппу.



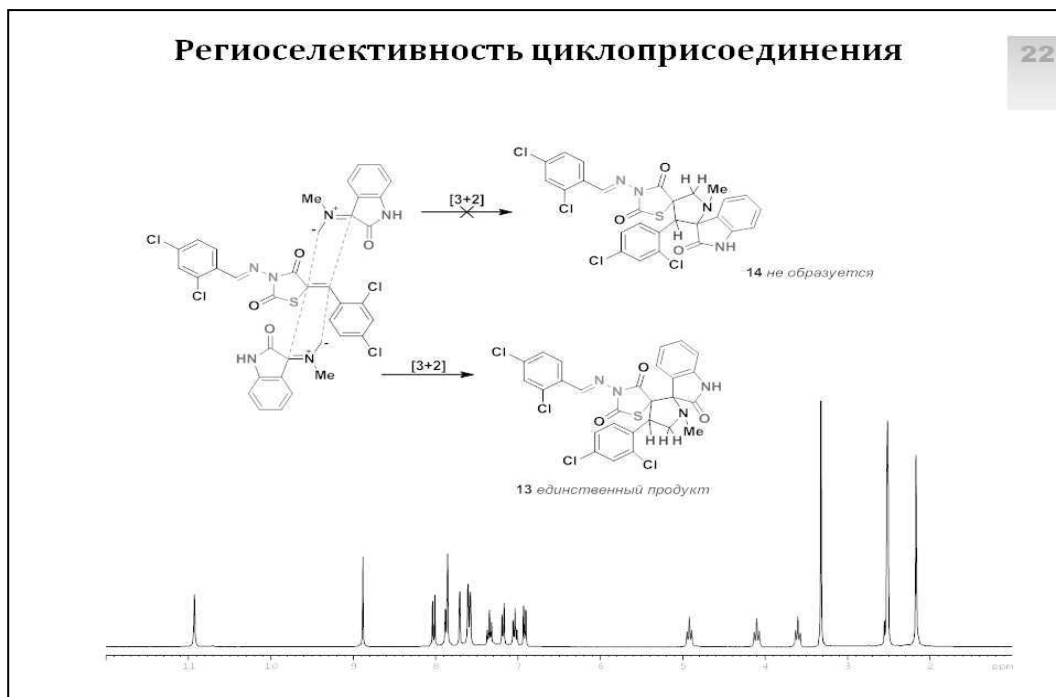
СЛАЙД_21

Полученные тиазолидиноны, содержащие два остатка ароматических альдегидов мы вводили в трехкомпонентную циклоконденсацию с саркозином и изатином. Диспирициклические соединения образовывались с хорошими выходами и в виде единственных регио- и диастереомеров.



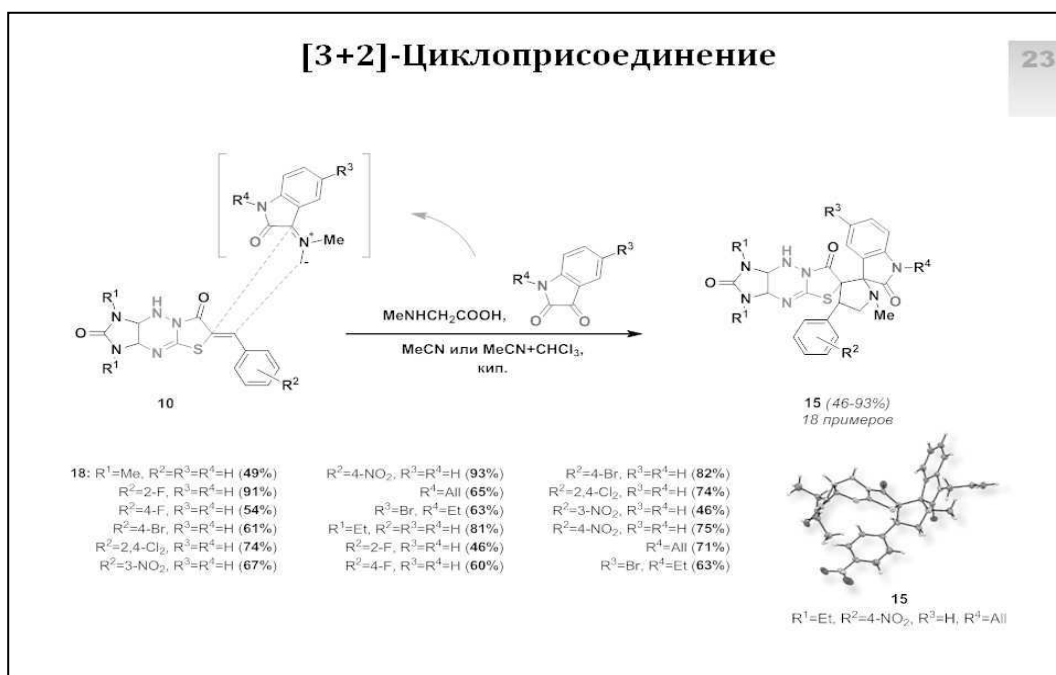
СЛАЙД 22

Строение региоизомеров **16** с вицинальным расположением спироузлов доказывалось, исходя из данных одномерных ^1H ЯМР спектров, в которых наблюдаются три триплета протонов пирролидинового цикла, что возможно только в спектрах структур **16**. В гипотетическом варианте образования **17** системы из трех триплетов в ^1H ЯМР спектре наблюдаться бы не могло.



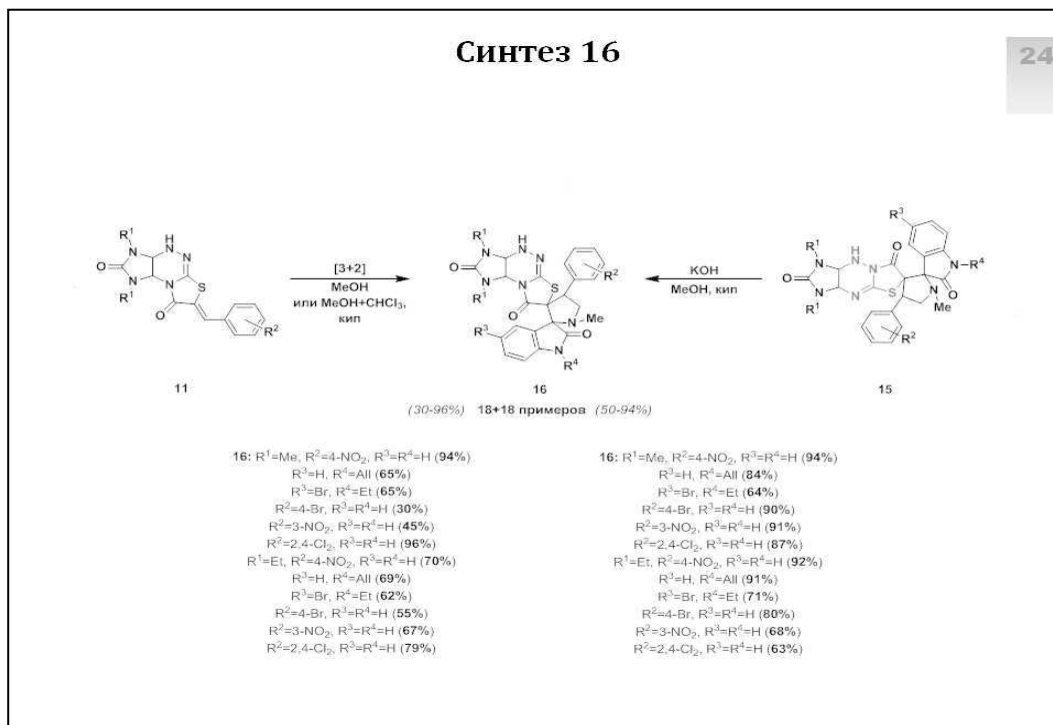
СЛАЙД 23

Реакцию бензилиденпроизводных **5** мы проводили с азометинидами, генерируемыми *in situ* из саркозина и различных изатинов. Оптимизация условий проводилась для каждой группы исходных реагентов, варьируя растворитель, температуру и время реакции. Вступая в реакцию при кипячении исходных структур в ацетонитриле или в его смеси с хлороформом, арилметиленпроизводные подарили нам серию из 12 бисспирополигетероциклических структур в виде единственных регио- и диастереомеров.

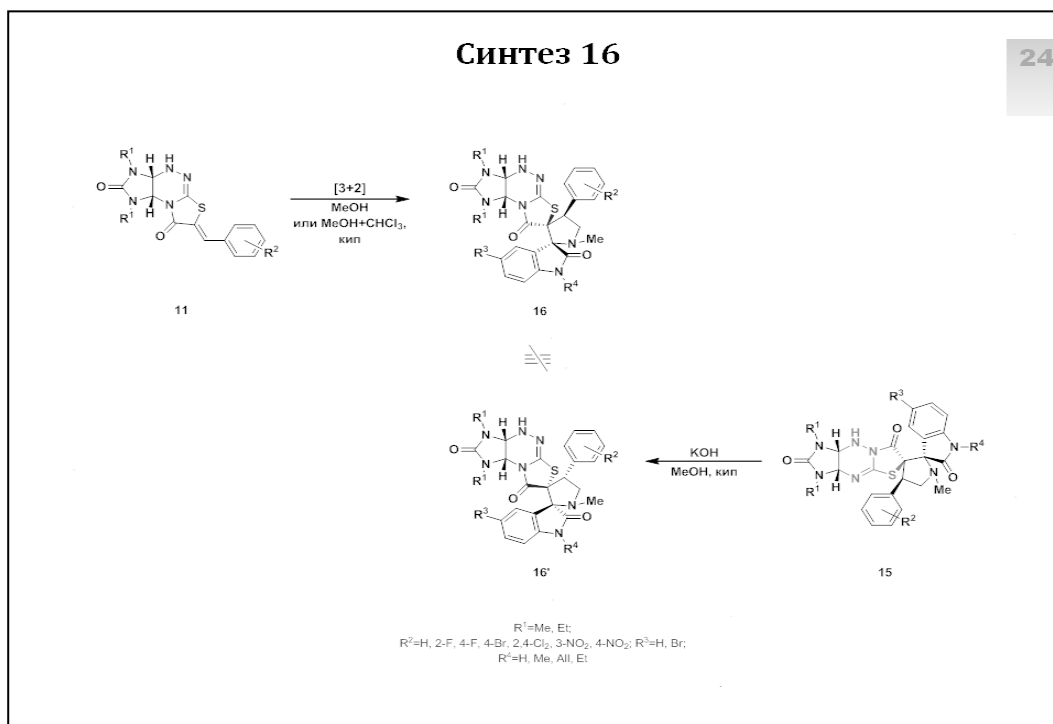


СЛАЙД_24

К получению изомерных спиропирролидиноксиндольных структур **8** мы разработали 2 подхода. Первый подход заключается в проведении реакции циклоприсоединения азометинилидов с изомерными арилметиленпроизводными **6**. Целевые структуры **8** образуются при кипячении исходных соединений в метаноле или его смеси с хлороформом в течение 72 часов. С другой стороны, соединения **8** могут быть получены, проводя основно-индуцируемую перегруппировку синтезированных циклоаддуктов **7**, протекающую при кипячении исходных структур в метаноле в присутствии эквивалентного количества KOH.

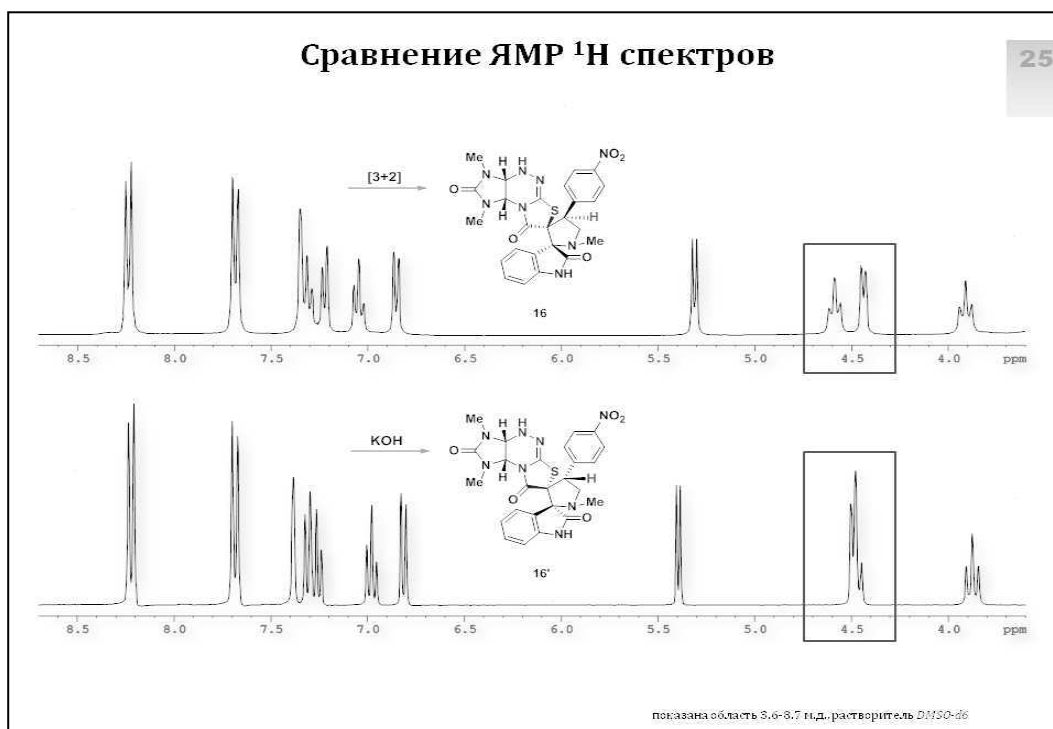


Однако, интересным здесь будет не сравнение выходов целевых продуктов по обеим стадиям, а сравнение их конфигурации, которое покажет отличительную способность стадий перегруппировки и циклоприсоединения приводить к различным диастереомерам.



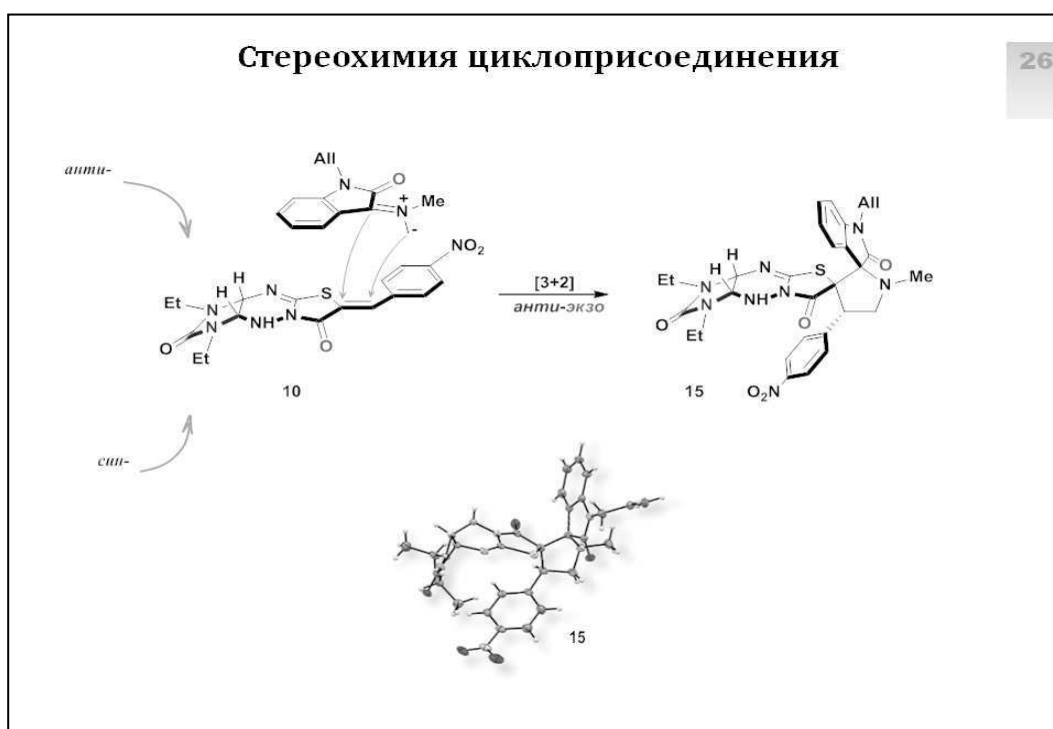
СЛАЙД_25

Сравнение ЯМР ^1H спектров покажет значительное различие в положении сигнала протона пирролидинового цикла на шкале химических сдвигов. Незначительные отличия в химических сдвигах наблюдаются и для сигналов других протонов. Это подтверждает нашу догадку о возможности проведения стереорегулируемого синтеза.



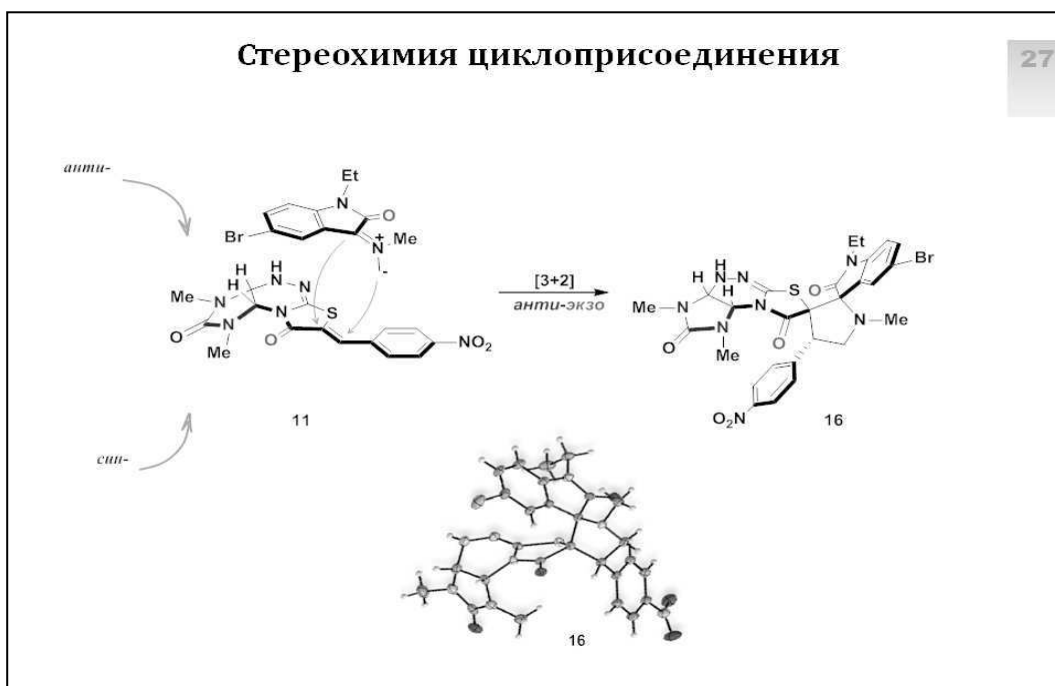
СЛАЙД_26

Дело в том, что азометинилид всегда подходит с анти стороны имидазолидинового цикла, образуя анти-экзо конфигурацию, при которой карбонильные группы азометинида и тиазолидинового цикла находятся на максимальном удалении друг от друга.



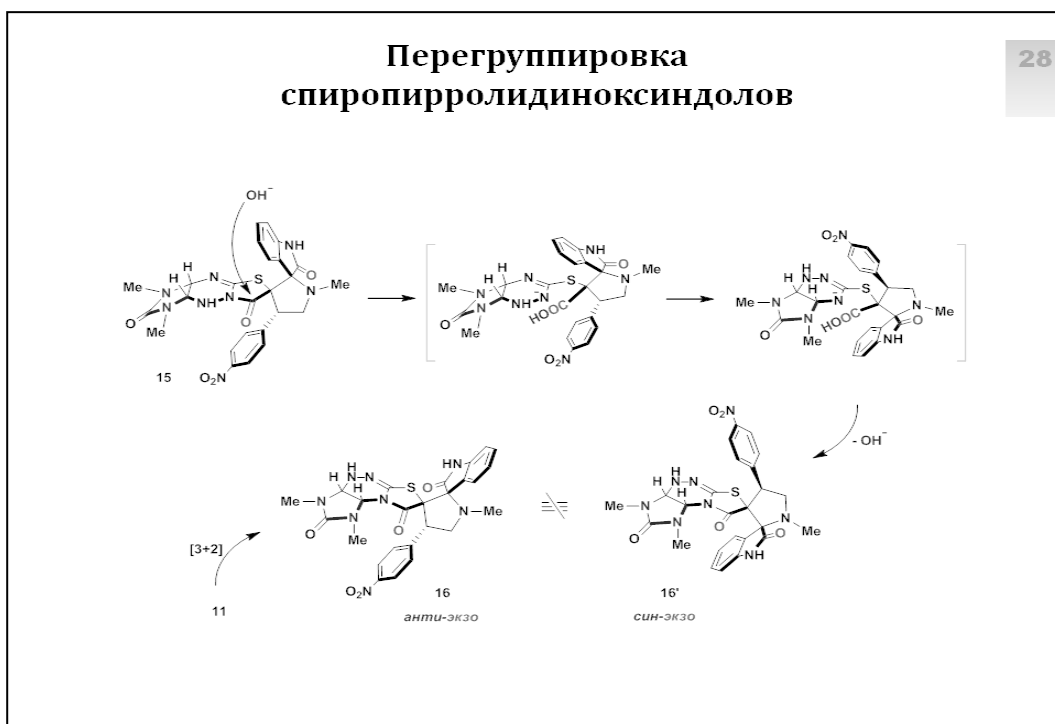
СЛАЙД_27

Аналогичным образом азометинилид подходит к изомерным арилметиленпроизводным, образуя анти-экзо конфигурацию циклоаддуктов.



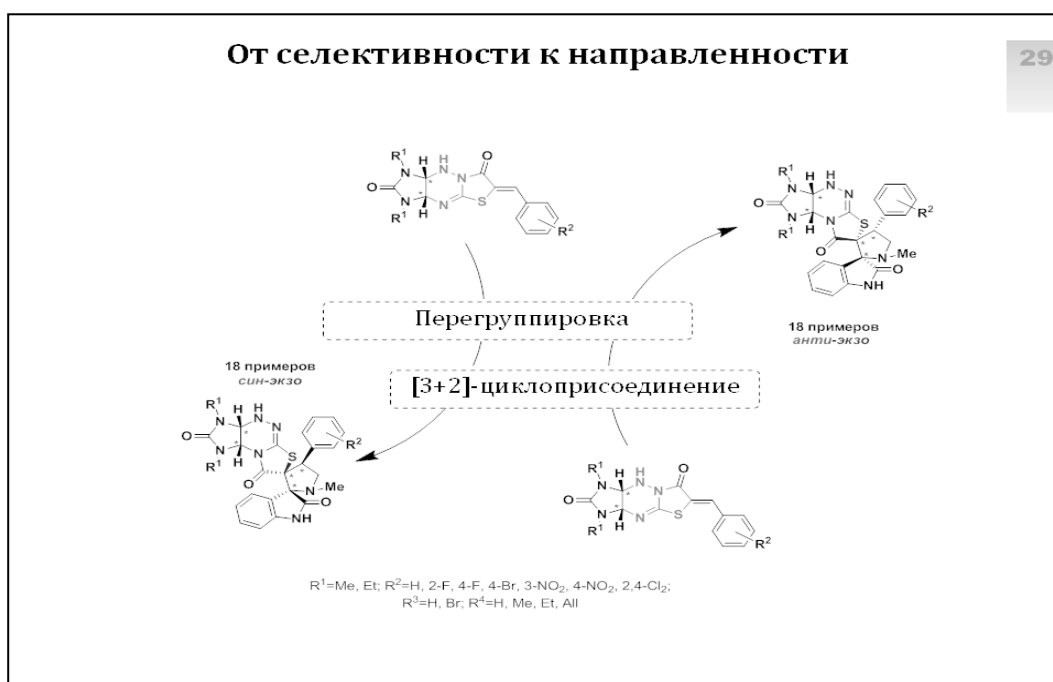
СЛАЙД_28

При перегруппировке же соединений 7 в условиях щелочного катализа, происходит гидролиз и раскрытие тиазолидинового цикла с последующим вращением спиропирролидиноксиндольного фрагмента вокруг одинарной связи C-S на 180° и образованием структур 8', конфигурация которых не соответствует конфигурации соединений 8 и является продуктом формального син-экзо присоединения азометинида.



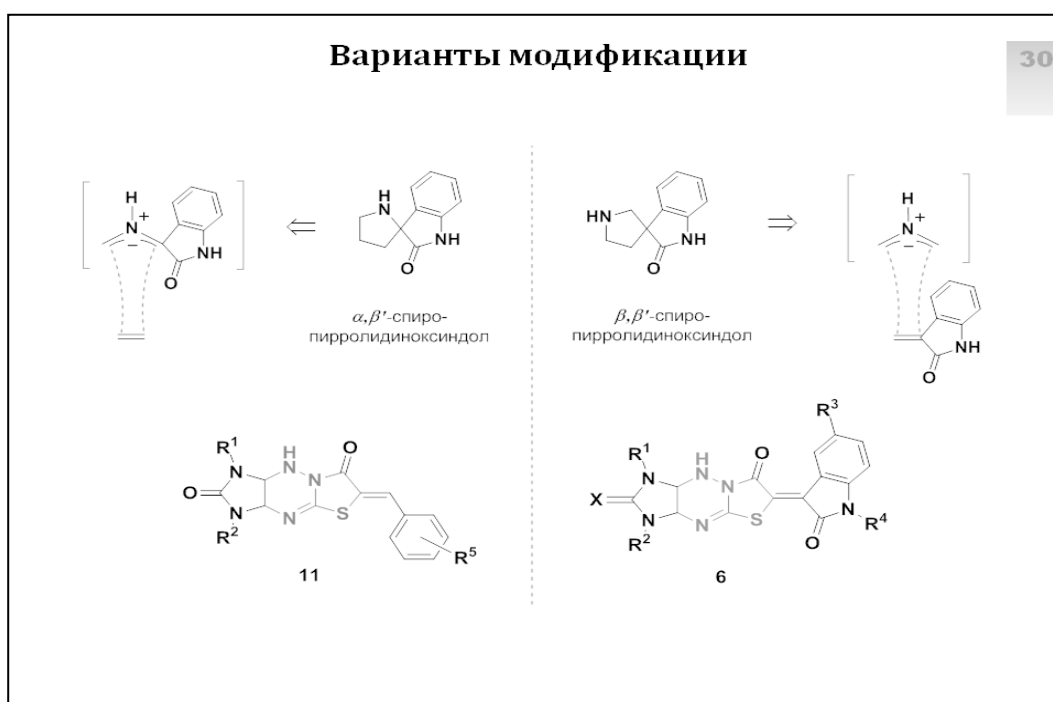
СЛАЙД_29

Получается, что различная последовательность проведения двух стадий циклоприсоединения и перегруппировки тиазолтриазинового фрагмента позволяет из единых исходных соединений, по нашему желанию, проводить направленный синтез разнообразных спирооксиндольных продуктов, делая важный шаг от селективности к направленности.



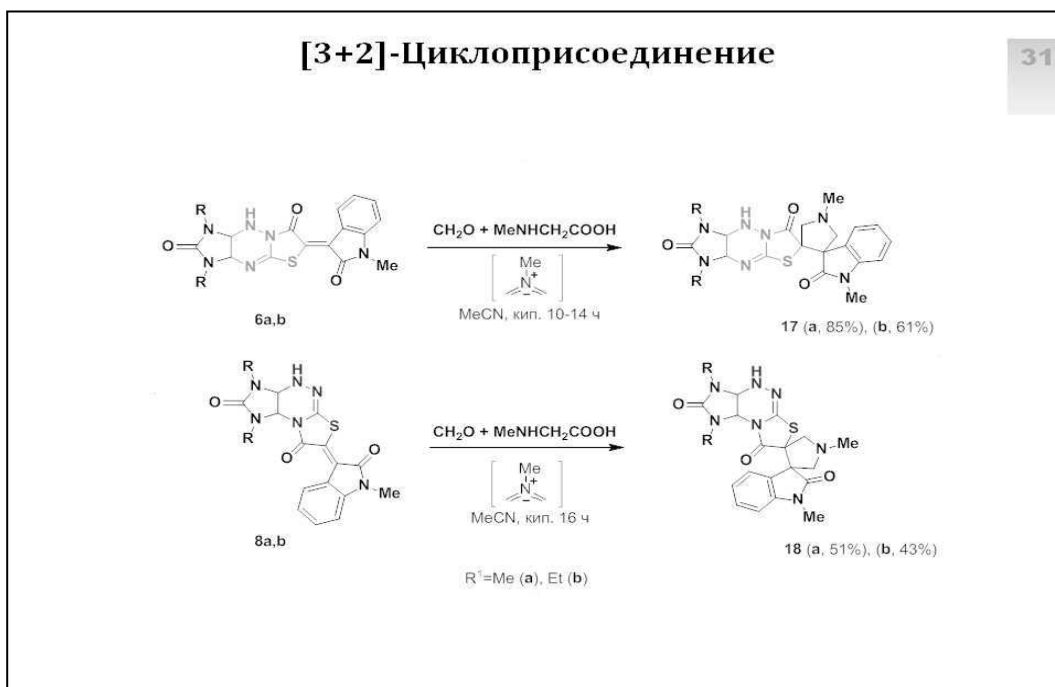
СЛАЙД_30

Сделав эти первые шаги мы непременно захотели пойти дальше и применить разработанный нами метод для получения другого типа спироциклических систем. Дело в том, что в зависимости от места сочленения двух гетероциклов можно различать альфа-бета/штрих и бета-бета/штрих спиропирролидиноксиндолы. И если первый тип структур образуется посредством циклоприсоединения азометинилидов, генерируемых из саркозина и изатина, то для построения бета-бета/штрих сочлененных циклоаддуктов изатиновый фрагмент изначально должен входить в состав используемого диполярофила.



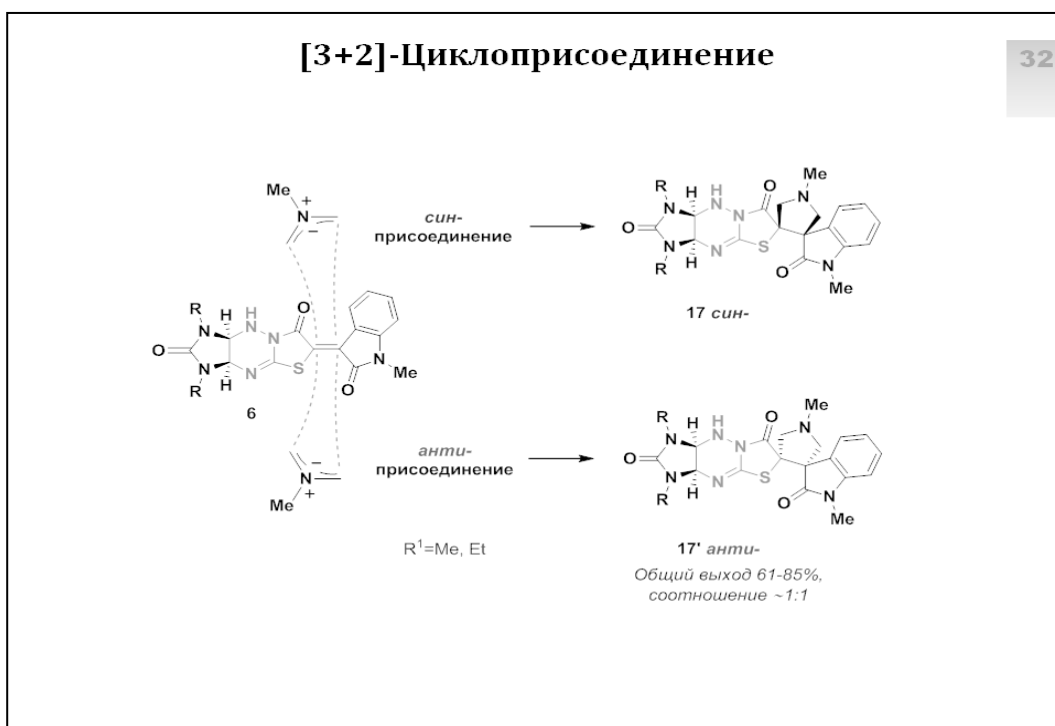
СЛАЙД_31

Синтезированные изатинилиденпроизводные мы вводили в трехкомпонентную циклоконденсацию с азометинилидом, генерируемым из саркозина и параформа. В реакцию вступают оба региоизомера с образованием соединений **17**, **18** с хорошими выходами.



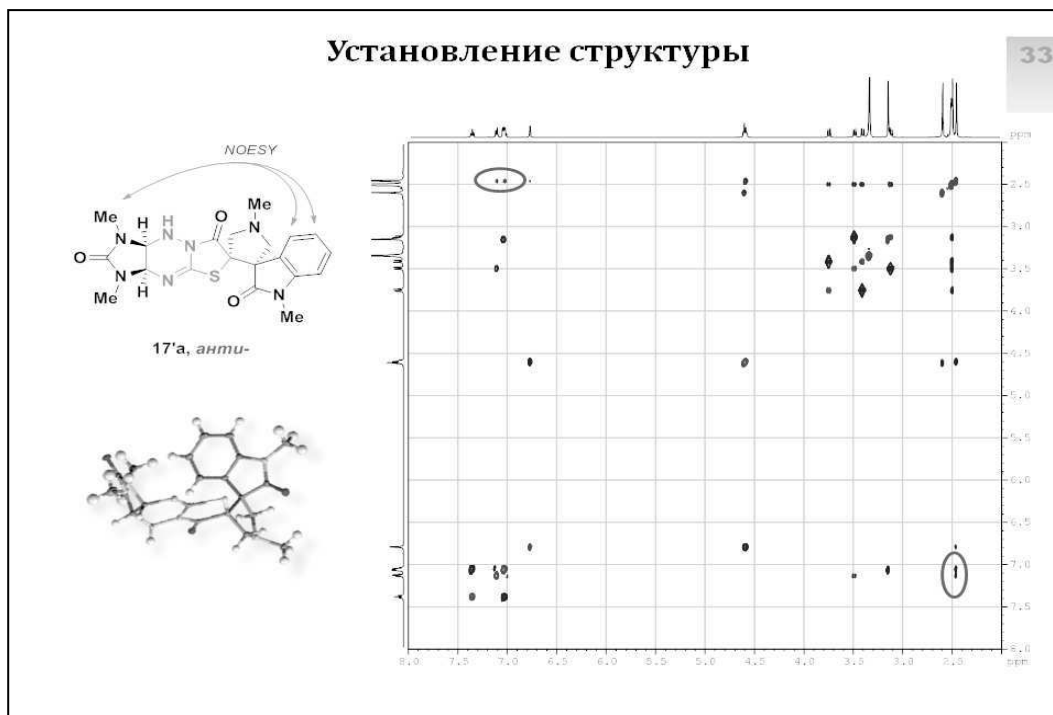
СЛАЙД_32

Неэквивалентность обеих сторон исходного приводит к тому, что его присоединение может проходить как с *син*, так и с *анти* стороны илиденпроизводного, что приводит к образованию соответствующих *син* и *анти* диастереомеров. Разделение их однако не всегда требует применения колоночной хроматографии и осуществляется чаще дробной кристаллизацией из реакционных масс. В случае хроматографического разделения диастереомеров на колонке с использованием в качестве элюента изопропанола удалось разделить оба соединения практически без выделения смесевой фракции.



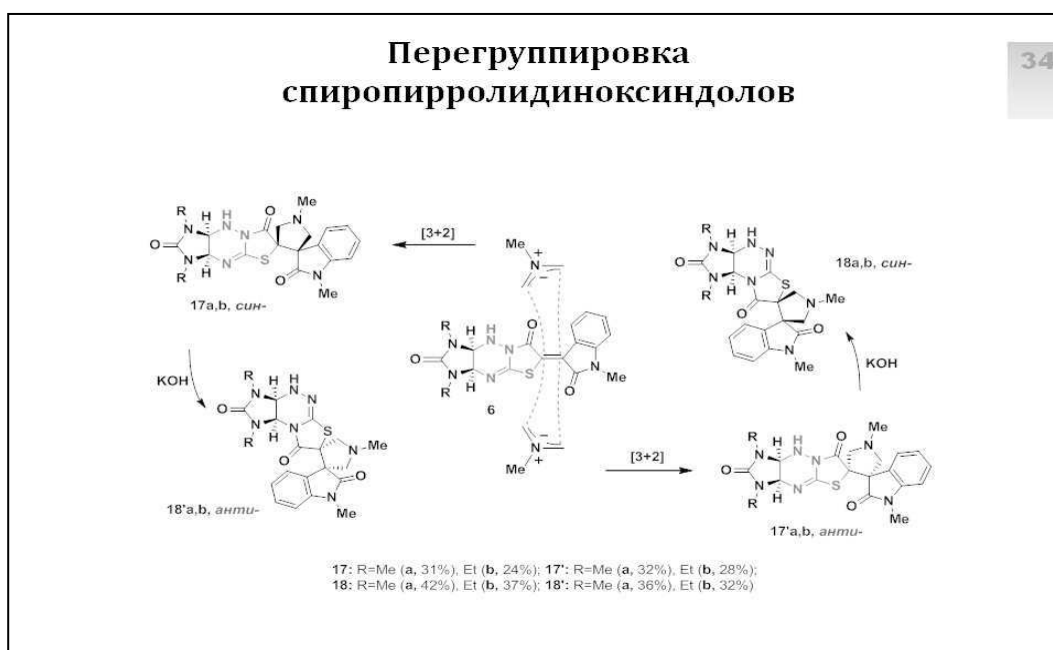
СЛАЙД_33

Структура нижнего пятна первоначально доказывалась при помощи двумерного ЯМР эксперимента NOESY, в котором наблюдаются крос-пики протонов оксиндольного фрагмента и одной из метильной групп. Это доказывает пространственную близость данных протонов, что возможно только в анти-диастереомере. Полученные в дальнейшем данные РСА окончательно подтвердили справедливость данных рассуждений.



СЛАЙД_34

Интересный стереохимический результат ожидал нас при проведении перегруппировки каждого диастереомера в метаноле в присутствии KOH. Син-изомер линейного строения давал перевернутый анти-диастереомер, в то время как перегруппировка исходного анти-диастереомера приводила к региоизомерному син-продукту. Все эти соединения попарно являются регио- и диастереомерами и синтезируются из единых исходных реагентов.



СЛАЙД_35

Ряд полученных соединений был направлен на изучение их цитотоксической активности в отношении линии опухолевых клеток.

К настоящему времени протестирован широкий круг изатинилиденпроизводных различного строения, по которым мы уже можем наблюдать ряд надежных зависимостей цитотоксического действия от строения исходных компонентов, как, например, увеличение цитотоксического действия с увеличением объема заместителя при атоме азота в изатининовом фрагменте, а также уменьшение активности при переходе от кислородных изатинилиденпроизводных, к их 2-тиоаналогам. Найденные закономерности в отношении структура/активность делают актуальными дальнейший синтез новых представителей этого класса соединений и изучение их цитотоксических свойств.



СЛАЙД_36

Соединение-лидер **6c**, проявившее значительную цитотоксическую активность в отношении опухолевых клетках, мы протестировали также на линиях рабдомиосаркомы, карциномы легкого, а также на здоровых клетках почечного эпителия. Терапевтический индекс в некоторых случаях оказался выше, чем у известного препарата сравнения даунорубицина.

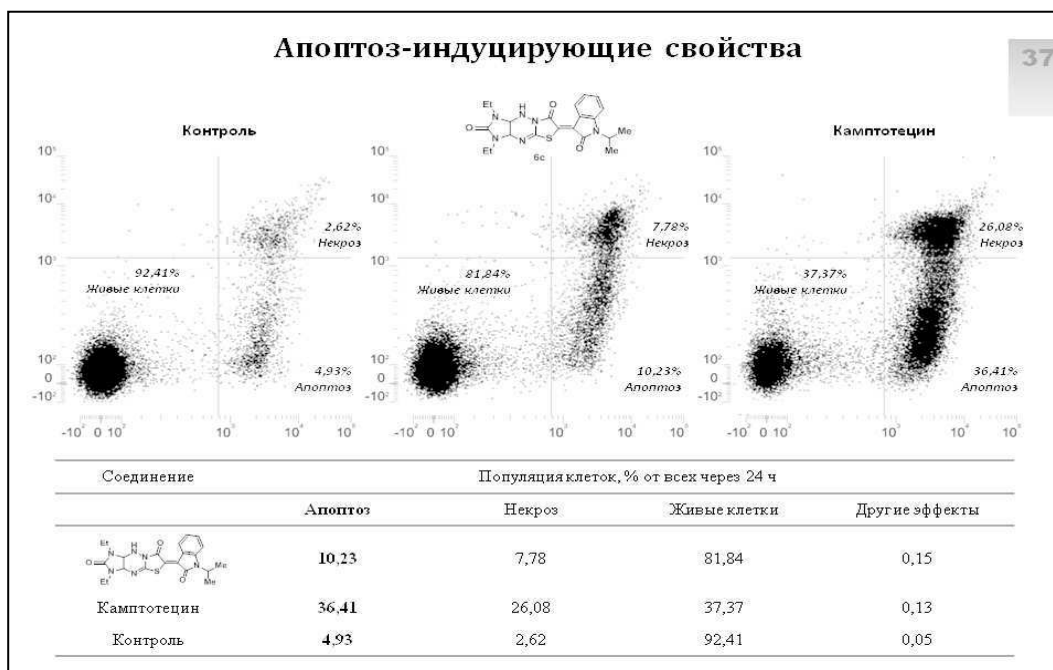
Цитотоксическая активность (ИК₅₀ (μМ/L))

36

Соединение	HCT116 (карцинома кишечника)	MCF7 (аденокарцинома молочной железы)	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомиосаркома)	HEK293 (нормальный эпителий почки)
 6c	0.47 ± 0.00	3.11 ± 0.01	2,20 ± 0,03	2,29 ± 0,03	19,34 ± 2,84
<i>Даунорубицин</i>	0.21 ± 0.00	1.44 ± 0.31	0,51 ± 0,01	2,45 ± 0,07	11,17 ± 0,19
<i>Доксорубицин</i>	0.19 ± 0.01	0.56 ± 0.03		0,53 ± 0,03	
<i>Камптотецин</i>			8,87 ± 0,02	4,49 ± 1,16	222,30 ± 21,90

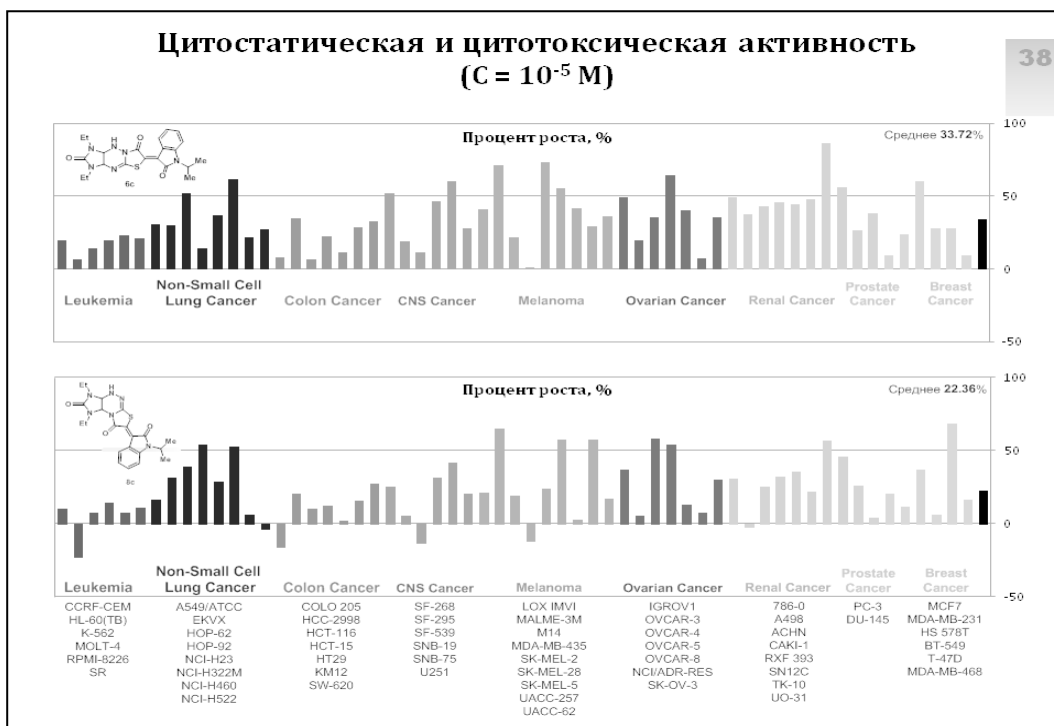
СЛАЙД 37

Для установления механизма противоопухолевого действия синтезированной структуры были проведены исследования его апоптоз-индуцирующих свойств в отношении опухолевых клеток лейкемии ЮРКАТ. Соединение **6c** значительно увеличивает общее количество погибших раковых клеток по сравнению с контролем, в том числе за счет увеличения объема клеток апоптирующих, однако уступает по активности камптотецину на выбранной линии клеток лейкемии.



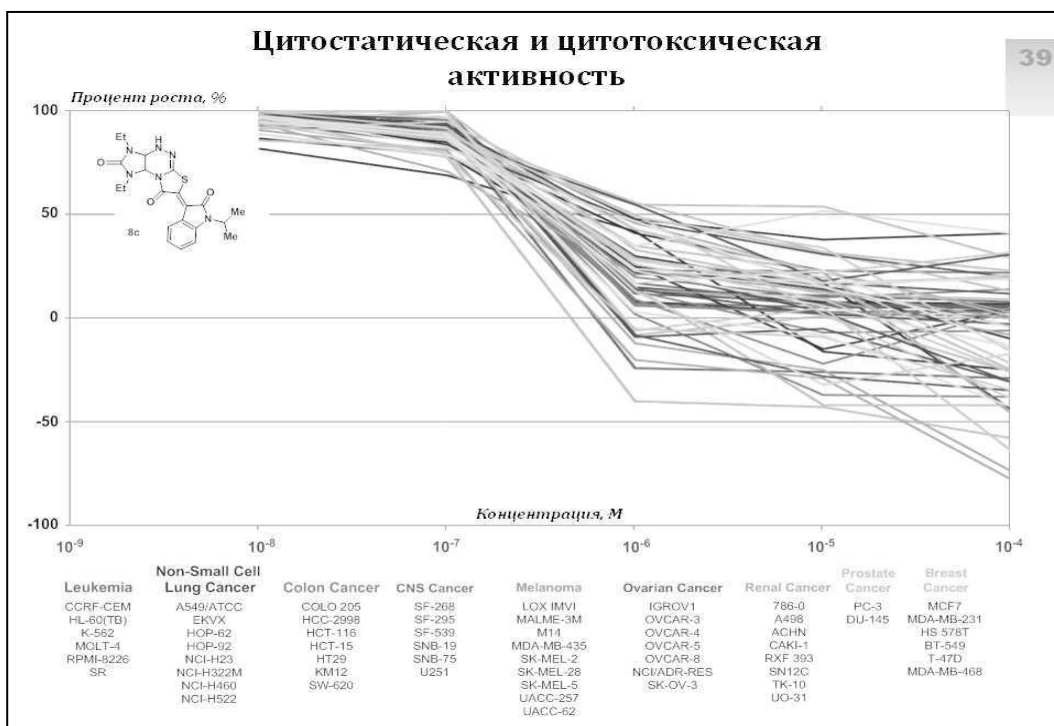
СЛАЙД 38

В национальном институте рака США изучалась цитотоксическая и цитостатическая активность соединения **6c**, а также его региоизомерной структуры **6c** на 60 линиях раковых клеток. Предложенные нами соединения в концентрации существенно замедляют пролиферацию раковых клеток, средний рост которых в среднем составил 33 и 22% по сравнению с контролем. Отрицательные значения показателя процента роста для некоторых культур соответствуют цитотоксической активности соединения **8c**.



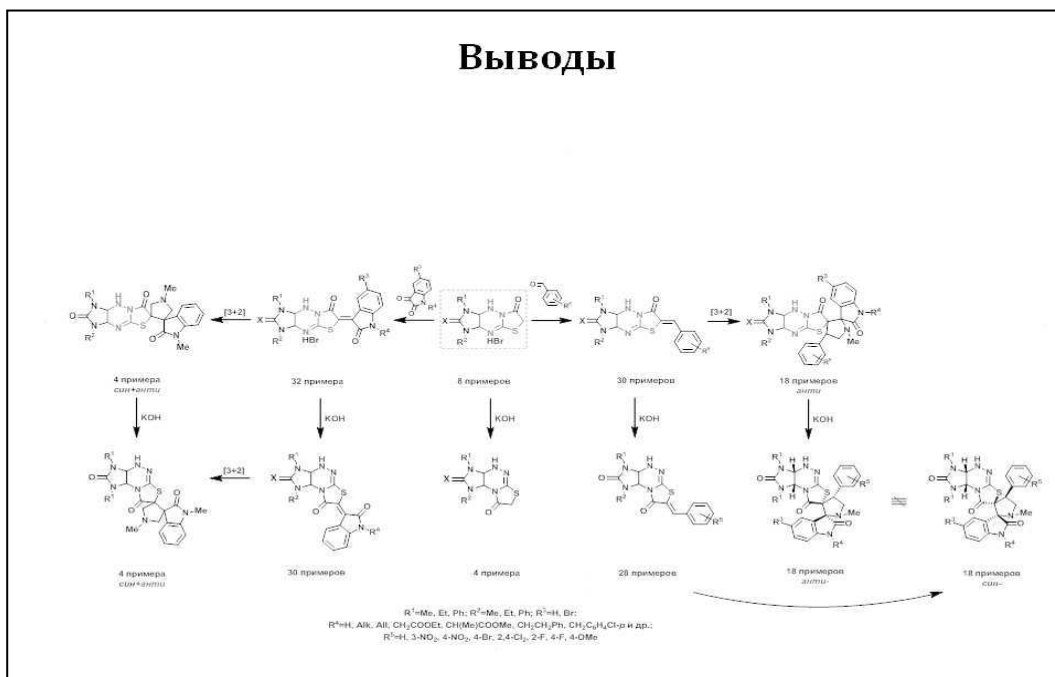
СЛАЙД 39

Именно этот образец был выбран для дальнейших исследований противораковой активности, выполненной на пяти концентрациях. Из приведенного рисунка видно, что повышение концентрации соединения **8c** с 10⁻⁸ до 10⁻⁶ моль/л приводит вначале к планомерному увеличению антипролиферативной активности в отношении всех линий испытываемых клеток, а после отметки 1 мкмоль/л дальнейший рост активности не наблюдается, что, вероятно, это связано с достижением предельной растворимости исследуемого образца.



ВЫВОДЫ

Таким образом, по результатам проведенных исследований нами предложены общие диастереоселективные методы синтеза новых 1,3-дизамещенных оксоиндолиниден- и арилметиленпроизводных гидроимидазотиазолотриазинов на основе альдольно-кетоновой конденсации производных имидазотиазоло[3,2-*b*]триазина с изатинами и ароматическими альдегидами, что позволило уже на их основе разработать однореакторные высоко региоселективные методы синтеза полигетероциклических диспиросоочлененных соединений, содержащих фрагменты α,β' - и β,β' -спиропирролидиноксиндола. Расширение сферы применения обнаруженной нами перегруппировки позволило не только играючи трансформировать синтезированные соединения, но и разработать уникальную на сегодняшний день возможность стерео- и регионаправленного синтеза новых производных оксиндола.



По результатам работы имеется 4 статьи в рецензируемых научных журналах ВАК, а также 20 тезисов докладов на российских и международных конференциях, форумах и выставках.

Публикации в статьях



- 1) Газиева Г.А., Измest'ев А.Н.
Химия гетероцикл. соединений, 2014, 1649-1662
- 2) Gazieva G.A., Izmet'ev A.N., Nelyubina Yu.V., Kolotyorkina N.G., Zanin I.E. and Kravchenko A.N.
RSC Adv., 2015, 5, 43990-44002.
- 3) Izmet'ev A.N., Gazieva G.A., Sigay N.V., Serkov S.A., Karnoukhova V.A., Kachala V.V., Shashkov A.S., Zanin I.E., Kravchenko A.N., Makhova N.N.
Beilstein J. Org. Chem., 2016, 12, 2240-2249.
- 4) Измest'ев А.Н., Газиева Г.А., Куликов А.С., Анкина Л.В., Колотыркина Н.Г., Кравченко А.Н.
Журн. орган. химии, 2017, 53, 5, 741-750.

Тезисы докладов конференций

- А.Н. Измest'ев «Синтез имидазо[4,5-*e*]тиазоло[2,3-*c*]-1,2,4-триазинов на основе перегруппировки имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазинов» «ЛОМОНОСОВ-2015», Секция «Химия», Москва, 13-17 апреля 2015.
- А.Н. Измest'ев, Г.А. Газиева «Реакции трансформации в ряду имидазо[4,5-*e*]тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазина» «ОргХим-2016», Санкт-Петербург (пос. Репино) 27 июня – 1 июля 2016.
- А.Н. Измest'ев, Г.А. Газиева «Первый подход к направленному синтезу спиропирролидиноксиндола» Зинява конференция молодых ученых по органической химии «WSOC-2017», Красновидово, 13-18 января 2017.

... и другие (20 докладов на научных конференциях)

Список используемой литературы.

1. Medvedev A., Buneeva O., Glover V. Biological targets for isatin and its analogues: implications for therapy // *Biol. Targets Ther.* – **2007**. – V. 1. – №. 2. – P. 151–162.
2. Pandeya S. N., Raja A. S., Stables J. P. Synthesis of isatin semicarbazones as novel anticonvulsants-role of hydrogen bonding // *J. Pharm. Pharm. Sci.* – **2002**. – V. 5. – №. 3. – P. 266–271.
3. Solomon V. R., Hu C., Lee H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin-benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity // *Bioorg. Med. Chem.* – **2009**. – V. 17. – №. 21. – P. 7585–7592.
4. Grewal A. S. Isatin derivatives with several biological activities // *Int. J. Pharm. Res.* – **2014**. – V. 6. – issue. 1. – P. 1–7.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, **2012**. – 1216 с.
6. 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., Skvortsov D. A., Khutornenko A. A., Rusanov A. L., Tonevitsky A. G., Dontsova O. A., Majouga A. G. Design, synthesis and biological evaluation of novel potent MDM2/p53 small-molecule inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2015**. – V. 25. – №. 2. – P. 404–409.
7. Ding K., Lu Y., Nikolovska-Coleska Z., Qiu S., Ding Y., Gao W., Stuckey J., Krajewski K., Roller P. P., Tomita Y., Parrish D. A., Deschamps J. R., Wang S. Structure-based design of potent non-peptide MDM2 inhibitors // *J. Am. Chem. Soc.* – **2005**. – V. 127. – №. 29. – P. 10130–10131.
8. Raj A. A., Raghunathan R., SrideviKumari M. R., Raman N. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of a new class of spiro pyrrolidines // *Bioorg. Med. Chem.* – **2003**. – V. 11. – №. 3. – P. 407–419.
9. Maheswari S. U., Balamurugan K., Perumal S., Yogeewari P., Sriram D. A facile 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides to 2-arylidene-1,3-indanediones: Synthesis of dispiro-oxindolylpyrrolothiazoles and their antimycobacterial evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2010**. – V. 20. – №. 24. – P. 7278–7282.
10. Jossang A., Jossang P., Hadi H. A., Sevenet T., Bodo B. Horsfiline, an oxindole alkaloid from *Horsfieldia superba* // *J. Org. Chem.* – **1991**. – V. 56. – №. 23. – P. 6527–6530.
11. Anderton N., Cockrum P. A., Colegate S. M., Edgar J. A., Flower K., Vit I., Willing, R. I. Oxindoles from *Phalaris coerulescens* // *Phytochem.* – 1998. – V. 48. – №. 3. – P. 437–439.
12. Stuppner H., Sturm S., Konwalinka G. HPLC analysis of the main oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* // *J. Chromat.* – **1992**. – V. 34. – №. 11. – P. 597–600.
13. Liu Y., Wang H., Wan J. Recent Advances in Diversity Oriented Synthesis through Isatin-based Multicomponent Reactions // *Asian J. Org. Chem.* – **2013**. – V. 2. – №. 5. – C. 374–386.
14. Singh G. S., Desta Z. Y. Isatins as privileged molecules in design and synthesis of spiro-fused cyclic frameworks // *Chem. Rev.* – **2012**. – V. 112. – №. 11. – P. 6104–6155.
15. Lashgari N., Ziarani G. M. Synthesis of heterocyclic compounds based on isatin through 1,3-dipolar cycloaddition reactions // *Arkivoc.* – **2012**. – P. 277–320.
16. Anis'kov A., Klochkova I., Tumskiy R., Yegorova A. A. Diastereoselective synthesis of dispiro[oxindole-cyclohexanone]pyrrolidines by 1,3-dipolar cycloaddition // *Molecules.* – **2017**. – V. 22. – №. 12. – P. 2134.

17. Kravchenko A. N., Gazieva G. A., Vasilevskii S. V., Nelyubina Y. V. Cascade synthesis of the first imidazo[4,5-*e*]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazine derivative // *Mendeleev Commun.* – **2014.** – V. 24. – №. 2. – P. 119–121.
18. Швец А. А., Курбатов С. В. Новый метод синтеза β,β' -спиропирролидинооксииндолов // *Журн. Орган. Химии.* – 2010. – Т. 46. – №. 2. – С. 309–310. [Shvets A. A., Kurbatov S. V. New method of synthesis of β,β' -spiropyrrolidinoxindoles // *Russ. J. Org. Chem.* – **2010.** – V. 46. – №. 2. – P. 306–308.]
19. Швец А. А., Курбатов С. В. Синтез бис- β,β' -спиропирролидинооксииндолов, содержащих фрагмент роданина // *Химия гетероцикл. соединений.* – **2012.** – №. 5. – С. 859–866. [Shvets A. A., Kurbatov S. V. Synthesis of bis- β,β' -spiropyrrolidinyloxindoles, containing a rhodanine fragment // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2013.** – V. 48. – №. 5. – С. 799–806.]
20. Швец А. А., Курбатов С. В. Синтез бис-спиросочленённых пирролидинооксииндолов на основе изатинилиденпроизводных тиазолотриазинонов методом [3+2]-диполярного циклоприсоединени // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2010.** – №. 10. – С. 1928–1931. [Shvets A. A., Kurbatov S. V. Synthesis of bis-spirocoupled pyrrolidinoxindoles derived from isatinylidene derivatives of thiazolotriazinones by [3+2]-dipolar cycloaddition // *Russ. Chem. Bull.* – 2010. – V. 59. – №. 10. – P. 1979–1982.]
21. Upadhyay R. K., Attri S., Upadhyay S., Tiwari H. K. Synthesis and dyeing action of novel thioindigoid reactive dyes // *Asian J. Chem.* – **2011.** – V. 23. – №. 7. – P. 3127–3129.
22. Joshi K. C., Sharma D., Joshi B. S. Synthesis of some sulfur-containing spiroindole derivatives // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – **1990.** – V. 48. – №. 1-4. – P. 33–36.
23. Rao R. P., Raj S. 4-Thiazolidinones. Part 24. 5-(2-Oxo-3-indolinylidene)-3-aryl-2-phenylimino-4-thiazolidinones from new mixed 4-thiazolidinones // *J. Indian Chem. Soc.* – 1973. – V. 50. – P. 366.
24. Masoud G. N., Youssef A. M., Khale M. M. A., Wahab A. E. A., Labouta I. M., Hazzaa A. A. Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as potential chemotherapeutic agents // *Med Chem Res.* – **2013.** – V. 22. – №. 2. – P. 707–725.
25. Обыденнов К. Л., Головкин Н. А., Костерина М. Ф., Поспелова Т. А., Слепухин П. А., Моржерин Ю. Ю. Синтез 4-оксотиазолидин-2,5-дилиденов, содержащих тиоамидную группу, на основе дитиомалонамидов // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2014.** – №. 6. – С. 1330–1336. [Obydenov K. L., Golovko N. A., Kosterina M. F., Pospelova T. A., Slepukhin P. A., Morzherin Y. Y. Synthesis of 4-oxothiazolidine-2, 5-diylidenes containing thioamide group based on dithiomalonamides // *Russ. Chem. Bull.* – **2014.** – V. 63. – №. 6. – P. 1330–1336.]
26. Ammar Y. A., Mohamed Y. A., El-Hagali G. A. M., El-Aal A. A., El-Gaby M. S. A. Some cyclization reactions with 2-ethoxycarbonylmethylidene-4,5-dihydro-4-thiazolinone // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – **2010.** – V. 185. – №. 7. – P. 1386–1394.
27. Chin A. C., Tolman R. L., Nguyen M. Q., Holcomb R. Substituted indole compounds and their use for the treatment of cancer: Patent WO 2001002394 A1. – 2001.
28. Chin A. C., Tolman R. L., Nguyen M. Q., Holcomb R. Substituted indole compounds and methods of their use: Patent US 6372742 B1. – 2002.
29. Riepl H. M., Urmann C. Improved synthesis of indirubin derivatives by sequential build-up of the indoxyl unit: first preparation of fluorescent indirubins // *Helv. Chim. Acta.* – **2012.** – V. 95. – №. 8. – P. 1461–1477.

30. Zhong Y., Xue M., Zhao X., Yuan J., Liu X., Huang J., Zhao Z., Li H., Xu Y. Substituted indolin-2-ones as p90 ribosomal S6 protein kinase 2 (RSK2) inhibitors: Molecular docking simulation and structure–activity relationship analysis // *Bioorg. Med. Chem.* – **2013**. – V. 21. – №. 7. – P. 1724–1734.
31. Pardasani R. T., Pardasani P., Jain A., Kohli S. Synthesis and semiempirical calculations of thiazolidinone and imidazolidinone derivatives of α -diones // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – 2003. – V. 179. – №. 8. – P. 1569–1575.
32. Pardasani R. T., Pardasani P., Sherry D., Chaturvedi V. Synthetic and antibacterial studies of rhodanine derivatives with indol-2,3-diones // *Indian J. Chem., Sect B.* – **2001**. – V. 40B. – P. 1275–1278.
33. Pardasani R. T., Pardasani P., Ojha C. K., Sherry D., Chaturvedi V., Sharma I. Syntheses of indigoid dye precursors and bioactive compounds via condensation of 1,2- and 1,4-diones with thiohydantoins // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – **2002**. – V. 177. – №. 10. – P. 2435–2443.
34. Anastas P. T., Williamson T. C. Green chemistry: frontiers in benign chemical syntheses and processes. – Oxford University Press, USA, **1998**. – 1 p.
35. Gawande M. B., Bonifácio V. D., Luque R., Branco P. S., Varma R. S. Benign by design: catalyst-free in-water, on-water green chemical methodologies in organic synthesis // *Chem. Soc. Rev.* – **2013**. – V. 42. – №. 12. – P. 5522–5551.
36. Thakur P. B., Meshram H. M. “On water” catalyst-free, column chromatography-free and atom economical protocol for highly diastereoselective synthesis of novel class of 3-substituted, 3-hydroxy-2-oxindole scaffolds at room temperature // *RSC Adv.* – **2014**. – V. 4. – №. 11. – P. 5343–5350.
37. Baharfar R., Shariati N. An efficient one-pot synthesis of novel isatin-based 2-amino thiazol-4-one conjugates using MgO nanoparticles in aqueous media // *C. R. Chimie.* – **2014**. – V. 17. – №. 5. – P. 413–419.
38. Ray S., Mukhopadhyay C. Synthesis of molecular scaffolds assimilating both indolinone and thiazolidinone moieties under environmentally benevolent conditions // *Tetrahedron Lett.* – **2013**. – V. 54. – №. 37. – P. 5078–5082.
39. Furdas S. D., Shekfeh S., Kannan S., Sippl W., Jung M. Rhodanine carboxylic acids as novel inhibitors of histone acetyltransferases // *Med. Chem. Comm.* – **2012**. – V. 3. – №. 3. – P. 305–311.
40. Xue F., MacKerell A. D., Heinzl G., Hom K. Room temperature catalyst-free Knoevenagel condensation: facile access to isatinyldenerhodanines // *Tetrahedron Lett.* – **2013**. – V. 54. – №. 13. – P. 1700–1703.
41. Melnick A., Cerchietti L. C. A., Cardenas M. G., Xue, F., MacKerell A. D. Bcl6 inhibitors as anticancer agents: Patent WO 2014204859 A2. – **2014**.
42. Gränacher Ch., Mahal A. Über die Verwendung des Rhodanins zu organischen Synthesen III. Derivate des oxindols // *Helv. Chim. Acta.* – **1923**. – V. 6. – №. 1. – P. 467–482.
43. Rida S. M., Salama H. M., Labouta I. M. Synthesis of some 3-(benzimidazol-2-ylmethyl) thiazolidinone derivatives as potential antimicrobial agents // *Die Pharmazie.* – **1985**. – V. 40. – №. 10. – P. 727–728.
44. Shankar G., Solow-Cordero D., Spencer J. V., Gluchowski C. Methods of treating conditions associated with an edg receptor: Patent WO 2003062392 A2. – **2003**.

45. Evdokimov N. M., Magedov I. V., McBrayer D., Kornienko A. Isatin derivatives with activity against apoptosis-resistant cancer cells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2016**. – V. 26. – №. 6. – P. 1558–1560.
46. Eshba N. H., Salama H. M. 5-(2-Oxo-3-indolinylidene) thiazolidine-2,4-dione-1,3-di-Mannich base derivatives: synthesis and evaluation for antileukemic activity // *Die Pharmazie.* – **1985**. – V. 40. – №. 5. – P. 320–322.
47. Eldehna W. M., Eldehna W. M., Al-Ansary G. H., Bua S., Nocentini A., Gratteri P., Altoukhy A., Ghabbour H., Ahmed H. Y., Supuran C. T. Novel indolin-2-one-based sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, in vitro biological evaluation against carbonic anhydrases isoforms I, II, IV and VII and molecular docking studies // *Eur. J. Med. Chem.* – **2017**. – V. 127. – P. 521–530.
48. Melis C., Meleddu R., Angeli A., Distinto S., Bianco G., Capasso C., Cottiglia F., Angius R., Supuran C. T., Maccioni E. Isatin: a privileged scaffold for the design of carbonic anhydrase inhibitors // *J. Enzym Inhib. Med. Chem.* – **2017**. – V. 32. – №. 1. – P. 68–73.
49. Singh B. N. Synthesis of new 5-(2-oxo-3-indolinylidene)-3-benzyl-2-arylimino-4-Thiazolidinones derived from 3-benzyl-2-arylimino-4-thiazolidinones // *J. Indian Chem. Soc.* – **1980**. – V. 57. – №. 2. – P. 758–759.
50. Lakhan R., Bhargava P. N., Prasad S. The reaction of isatin with active methylene group. Part – 1: Formation of 5-(2-oxo-3-indolinylidene)-3-aryl-2,4-thiazolidindiones – A new class of thioindigoid dyes // *J. Indian Chem. Soc.* – **1982**. – V. 59. – №. 6. – P. 804–806.
51. Havrylyuk D., Kovach N., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – **2011**. – V. 344. – №. 8. – P. 514–522.
52. Lelyukh M., Havrylyuk D., Lesyk R. Synthesis and anticancer activity of isatin, oxadiazole and 4-thiazolidinone based conjugates // *Chem. & Chem. Technol.* – **2015**. – V. 9. – №. 1. – P. 29–36.
53. Altıntaş H., Ates Ö., Uydeş-Doğan B. S., İlkay F. A., Kaleli D., Özdemir O., Birteksöz S., Ötük G., Şatana D., Uzun M. Synthesis and evaluation of antimicrobial and anticonvulsant activities of some new 3-[2-(5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)/4-carbethoxymethylthiazol-2-yl]imino-4-thiazolidinon-5-ylidene]-5-substituted/nonsubstituted 1*H*-indole-2-ones and investigation of their structure-activity relationships // *Arzneim.-Forsch.* – 2006. – V. 56. – №. 03. – P. 239–248.
54. Rida S. M., Salama H. M., Labouta I. M., Ghany Y. S. Syntheses and in vitro antimicrobial activities of thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*)-ones // *Die Pharmazie.* – **1986**. – V. 41. – №. 5. – P. 324–326.
55. Khalifa N. M., Nossier E. S., Al-Omar M. A., Amr A. E. Synthesis, reactions, and antimicrobial activity of some novel fused thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5*H*-indeno[1,2-*d*]pyrimidine derivatives // *Russ. J. Gen. Chem.* – **2016**. – V. 86. – №. 8. – P. 1948–1953.
56. Vasilevskii S. V., Nelyubina Y. V., Kolotyrkina N. G., Belyakov P. A., Kulikova L. B., Kravchenko A. N. Reaction of 1,3-dimethyl-3*a*,9*a*-diphenyl-3,3*a*,9,9*a*-tetrahydroimidazo[4,5-*e*]-1,3-thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazine-2,7(1*H*,6*H*)-dione with isatines // *Mendeleev Commun.* – **2010**. – V. 20. – №. 5. – P. 288–290.
57. Gazieva G. A., Shishkova E. A., Kulikova L. B., Kolotyrkina N. G., Sigay N. V., Kravchenko A. N. Diastereoselective Synthesis of (*Z*)-6-(2-Oxo-1,2-dihydro-3*H*-indol-3-ylidene)-3,3*a*,9,9*a*-tetrahydroimidazo[4,5-*e*]thiazolo[3,2-*b*]-1,2,4-triazin-2,7(1*H*,6*H*)-diones // *J. Heterocycl. Chem.* – **2014**. – V. 51. – №. 4. – C. 921–926.

58. Deshayes S., Liagre M., Loupy A., Luche J. L., Petit A. Microwave activation in phase transfer catalysis // *Tetrahedron*. – **1999**. – V. 55. – №. 36. – P. 10851–10870.
59. Perreux L., Loupy A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations // *Tetrahedron*. – **2001**. – V. 57. – №. 45. – P. 9199–9223.
60. Кузнецов Д. В., Раев В. А., Куранов Г. В., Арапов О. В., Костиков Р. Р. Применение микроволнового излучения в синтезе органических соединений // *Журн. Орган. Химии*. – **2005**. – Т. 41. – №. 12. – С. 1757–1787. [Kuznetsov D. V., Raev V. A., Kuranov G. L., Arapov O. V., Kostikov R. R. Microwave activation in organic synthesis // *Russ. J. Org. Chem.* – **2005**. – V. 41. – №. 12. – P. 1719–1749.]
61. Hosseinzadeh N., Hasani M., Foroumadi A., Nadri H., Emami S., Samadi N., Faramarzi M. A., Saniee P., Siavoshi F., Abadian N., Mahmoudjanlou Y., Sakhteman A., Moradi A., Shafieet A. 5-Nitro-heteroarylidene analogs of 2-thiazolylimino-4-thiazolidinones as a novel series of antibacterial agents // *Med. Chem. Res.* – **2013**. – V. 22. – №. 5. – P. 2293–2302.
62. Safer A., Rahmouni M., Carreaux F., Paquin L., Lozach O., Meijer L., Bazureau J. An expeditious, environment-friendly, and microwave-assisted synthesis of 5-isatinyldenerhodanine derivatives // *Chem. Pap.* – **2011**. – V. 65. – №. 3. – P. 332–337.
63. Jiang B., Rajale T., Wever W., Tu S. J., Li, G. Multicomponent reactions for the synthesis of heterocycles // *Chem. Asian J.* – **2010**. – V. 5. – №. 11. – P. 2318–2335.
64. Фазылов С. Д., Болдашевский А. В., Журинов М. Ж., Нухулы А. 1,3-Тиазолидин-4-оны: методы синтеза и свойства // *Доклады НАН РК*. – **2012**. – №. 3. – С. 17–26.
65. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O., Gzella A., Lesyk R. Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity // *J. Med. Chem.* – **2012**. – V. 55. – №. 20. – P. 8630–8641.
66. Kaminsky D., den Hartog G. J., Wojtyra M., Lelyukh M., Gzella A., Bast A., Lesyk R. Antifibrotic and anticancer action of 5-ene amino/iminothiazolidinones // *Eur. J. Med. Chem.* – **2016**. – V. 112. – P. 180–195.
67. Lesyk R., Vladzimirska O., Holota S., Zaprutko L., Gzella A. New 5-substituted thiazolo[3,2-*b*] [1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – **2007**. – V. 42. – №. 5. – P. 641–648.
68. Nielsen A. T., Houlihan W. J. The Aldol Condensation // *Organic Reactions*. – **1968**. – p. 71.
69. Chung H. Y., Moon H. R., Park M. H., Ha Y. M., Park Y. J., Park J. Y., Kim J. A., Lee J. Y., Lee K. J. Compound having skin-whitening, anti-oxidizing and PPAR activities and medical use therefor: Patent US 9216148 B2. – **2015**.
70. Ha Y. M., Park Y. J., Kim J. A., Park D., Park J. Y., Lee H. J., Lee J. Y., Moon H. R., Chung H. Y. Design and synthesis of 5-(substituted benzylidene)thiazolidine-2,4-dione derivatives as novel tyrosinase inhibitors // *Eur. J. Med. Chem.* – **2012**. – Vol. 49. – P. 245–252.
71. Pratap R., Satyanarayana M., Nath C., Raghbir R., Puri A., Chander R., Tiwari P., Tripathi B. K., Srivastava A. Oxy substituted chalcones as antihyperglycemic and antidyslipidemic agents: Patent US 20060142303 A1. – **2006**.
72. Bruno G., Costantino L., Curinga C., Maccari R., Monforte F., Nicolò F., Ottanà R., Vigorita M.G. Synthesis and aldose reductase inhibitory activity of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones // *Bioorg. Med. Chem.* – **2002**. – V. 10. – №. 4. – P. 1077–1084.
73. Khodair A. I., Gesson J. P. A new approach for the *N*- and *S*-galactosylation of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones // *Carbohydr. Res.* – **2011**. – V. 346. – №. 18. – P. 2831–2837.

74. Zhou H., Wu S., Zhai S., Liu A., Sun Y., Li R., Zhang Y., Ekins S., Swaan P. W., Fang B., Zhang B., Yan B. Design, synthesis, cytoselective toxicity, structure–activity relationships, and pharmacophore of thiazolidinone derivatives targeting drug-resistant lung cancer cells // *J. Med. Chem.* – **2008**. – V. 51. – №. 5. – P. 1242–1251.
75. Liu Y., Li F., Wu L., Wang W., Zhu H., Zhang Q., Zhou H., Yan B. Improving both aqueous solubility and anti-cancer activity by assessing progressive lead optimization libraries // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2015**. – V. 25. – №. 9. – P. 1971–1975.
76. Ottana R., Maccari R., Barreca M. L., Bruno G., Rotondo A., Rossi A., Chiricosta G., Paola R. D., Sautebin L., Cuzzocrea S., Vigorita M. G. 5-Arylidene-2-imino-4-thiazolidinones: design and synthesis of novel anti-inflammatory agents // *Bioorg. Med. Chem.* – **2005**. – V. 13. – №. 13. – P. 4243–4252.
77. Lakhan R., Singh R. L. Synthesis and evaluation of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-4-thiazolidinones and their 5-arylidene derivatives as potential fungicides // *J. Agric. Food. Chem.* – **1991**. – V. 39. – №. 3. – P. 580–583.
78. Zheng Q., Yao Z., Cheng J., Shen Y., Lu Z. Synthesis and nonlinear optical properties of *p*-(dimethylamino)benzylidene dyes containing different acceptors // *Chem. Lett.* – **2000**. – V. 29. – №. 12. – P. 1426–1427.
79. Leś A., Pucko W., Szelejowski W. Optimization of the reduction of a 5-benzylidenethiazolidine-2,4-dione derivative supported by the reaction response surface analysis: synthesis of pioglitazone hydrochloride // *Org. Process Res. Dev.* – **2004**. – V. 8. – №. 2. – P. 157–162.
80. Neogi P., Dey D., Medicherla S., Nag B., Lee A. Novel heterocyclic analogs of diphenylethylene compounds: Patent US 20030181494 A1. – **2003**.
81. Storr T., Mitchell D., Buglyó P., Thompson K. H., Yuen V. G., McNeil, J. H., Orvig C. Vanadyl-thiazolidinedione combination agents for diabetes therapy // *Bioconjugate Chem.* – **2003**. – V. 14. – №. 1. – P. 212–221.
82. Tomašić T., Zidar N., Rupnik V., Kovač A., Blanot D., Gobec S., Kikelj D., Mašič L. P. Synthesis and biological evaluation of new glutamic acid-based inhibitors of MurD ligase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2009**. – V. 19. – №. 1. – P. 153–157.
83. Riyaz S., Naidu A., Dubey P. K. *L*-Proline-Catalyzed Synthesis of novel 5-(1*H*-indol-3-yl-methylene)-thiazolidine-2,4-dione derivatives as potential antihyperglycemic agents // *Synth. Commun.* – **2011**. – V. 41. – №. 18. – P. 2756–2762.
84. Yang B. Y., Yang D. H. Solvent-free synthesis of 5-benzylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones and thiazolidine-2,4-diones catalysed by glycine under microwave irradiation // *J. Chem. Res.* – **2011**. – V. 35. – №. 4. – P. 238–239.
85. Zhao D., Liu H., Zheng L., He G., Qu D., Han S. Synthesis of novel 4-thiazolidione derivatives as antibacterial agents against drug-resistant *Staphylococcus epidermidis* // *Med. Chem. Res.* – **2013**. – V. 22. – №. 8. – P. 3743–3750.
86. Luo Y., Ma L., Zheng H., Chen L., Li R., He C., Yang S., Ye X., Chen Z., Li Z., Gao Y., Han J., He G., Wei Y. Discovery of (*Z*)-5-(4-methoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione, a readily available and orally active glitazone for the treatment of concanavalin A-induced acute liver injury of BALB/c mice // *J. Med. Chem.* – **2009**. – V. 53. – №. 1. – P. 273–281.
87. Han L., Wu T., Zhou Z. A simple and green procedure for the synthesis of 5-arylidenerhodanines catalyzed by diammonium hydrogen phosphate in water // *Sci. World J.* – **2013**. – V. 2013. – P. 1–4.

88. Subhedar D. D., Shaikh M. H., Nawale L., Yeware A., Sarkar D., Shingate B. B. $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HSO}_4]$ catalyzed efficient synthesis of 5-arylidene-rhodanine conjugates and their antitubercular activity // *Res. Chem. Intermed.* – **2016**. – V. 42. – №. 8. – P. 6607–6626.
89. Metwally N. H., Rateb N. M., Zohdi H. F. A simple and green procedure for the synthesis of 5-arylidene-4-thiazolidinones by grinding // *Green Chem. Lett. Rev.* – **2011**. – V. 4. – №. 3. – P. 225–228
90. Shah S., Singh B. Urea/thiourea catalyzed, solvent-free synthesis of 5-arylidene-thiazolidine-2,4-diones and 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-ones // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2012**. – V. 22. – №. 17. – P. 5388–5391.
91. Gong K., He Z. W., Xu Y., Fang D., Liu Z. L. Green synthesis of 5-benzylidene rhodanine derivatives catalyzed by 1-butyl-3-methyl imidazolium hydroxide in water // *Monatsh. Chem.* – **2008**. – V. 139. – №. 8. – P. 913–915.
92. Suresh M., Sandhu J. S., Ultrasound-assisted synthesis of 2,4-thiazolidinedione and rhodanine derivatives catalyzed by task-specific ionic liquid: $[\text{TMG}][\text{Lac}]$ // *Org. Med. Chem. Lett.* – **2013**. – V. 3. – №. 1. – P. 1–6
93. Alizadeh A., Khodaei M. M., Eshghi A. A solvent-free protocol for the green synthesis of arylalkylidene rhodanines in a task-specific ionic liquid // *Can. J. Chem.* – **2010**. – V. 88. – №. 6. – P. 514–518.
94. Khazaei A., Veisi H., Safaei M., Ahmadian H. Green synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinedione, 5-benzylidene rhodanine and dihydrothiophene derivatives catalyzed by hydrated ionic liquid tetrabutylammonium hydroxide in aqueous medium // *J. Sulf. Chem.* – **2014**. – V. 35. – №. 3. – P. 270–278.
95. Pratap U. R., Jawale D. V., Waghmare R. A., Lingampalle D. L., Mane R. A. Synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones by Knoevenagel condensation catalyzed by baker's yeast // *New J. Chem.* – **2011**. – V. 35. – P. 49–51.
96. Shelke K. F., Sapkal S. B., Kakade G. K., Sadaphal S. A., Shingate B. B., Shingare M. S. Alum catalyzed simple and efficient synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinedione in aqueous media // *Green Chem. Lett. Rev.* – **2010**. – V. 3. – №. 1. – P. 17–21.
97. Swathi T., Srinivas M. Green condensation reaction of aromatic aldehydes with rhodanine catalyzed by alum under microwave irradiation // *Der Pharma Chemica.* – **2015**. – V. 7. – №. 3. – P. 100–104.
98. Jadhav S., Shioorkar M., Chavan O., Sarkate A., Shinde D., Pardeshi R. Alum $[\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}]$ catalyzed microwave assisted synthesis of 5-arylidene-2-(methylthio)-thiazolone derivatives in water // *Eur. J. Chem.* – **2015**. – V. 6. – №. 4. – P. 410–416.
99. Kumar T. D. A., Swathi N., Navatha J., Subrahmanyam C.V.S., Satyanarayana K. Tetrabutylammonium bromide and K_2CO_3 : an eco-benign catalyst for the synthesis of 5-arylidene-1,3-thiazolidine-2,4-diones via Knoevenagel condensation // *J. Sulf. Chem.* – **2015**. – V. 36. – №. 1. – P. 105–115.
100. Copper(II)-complex functionalized magnetite nanoparticles: a highly efficient heterogeneous nanocatalyst for the synthesis of 5-arylidene-thiazolidine-2,4-diones and 5-arylidene-2-thioxothiazolidin-4-one // *Transition Met. Chem.* – **2017**. – V. 42. – №. 6. – P. 543–552.
101. Sandhu J. S. ZnO Nanobelts: an efficient catalyst for synthesis of 5-arylidene-2,4-thiazolidinediones and 5-arylidene-rhodanines // *Int. J. Org. Chem.* – **2012**. – V. 2. – №. 3. – P. 305–310.

102. Veisi H., Vafajoo Z., Maleki B., Maghsoodlou M. T. Facile and convenient synthesis of 5-arylkylidenerhodanines by electrocatalytic crossed aldol condensation // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* – **2013**. – V. 188. – №. 6. – P. 672–677.
103. Khodair A. I. A convenient synthesis of 2-Arylidene-5*H*-thiazolo[2,3-*b*]quinazoline-3,5[2*H*]-diones and their benzoquinazoline derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – **2002**. – V. 39. – №. 6. – P. 1153–1160.
104. Chandrappa S., Prasad S. B., Vinaya K., Kumar C. A., Thimmegowda N. R., Rangappa K. S. Synthesis and in vitro antiproliferative activity against human cancer cell lines of novel 5-(4-methyl-benzylidene)-thiazolidine-2,4-diones // *Invest. New Drugs.* – **2008**. – V. 26. – №. 5. – P. 437–444.
105. Pansare D. N., Shinde D. B. A facile synthesis of (*Z*)-5-(substituted)-2-(methylthio)thiazol-4(5*H*)-one using microwave irradiation and conventional method // *Tetrahedron Lett.* – **2014**. – V. 55. – №. 5. – P. 1107–1110.
106. Lesyk R. B., Zimenkovsky B. S. 4-Thiazolidones: centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry // *Curr. Org. Chem.* – **2004**. – V. 8. – №. 16. – P. 1547–1577.
107. Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasilenko O., Zaprutko L., Gzella A., Lesyk R. Synthesis of novel thiazolone-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity // *Eur. J. Med. Chem.* – **2009**. – V. 44. – №. 4. – P. 1396–1404.
108. Evers D. L., Komazin G., Ptak R. G., Shin D., Emmer B. T., Townsend L. B., Drach, J. C. Inhibition of human cytomegalovirus replication by benzimidazole nucleosides involves three distinct mechanisms // *Antimicrob. Agents Chemother.* – **2004**. – V. 48. – №. 10. – P. 3918–3927.
109. Ayhan-Kılıçgil G., Altanlar N. Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives // *IL Farmaco.* – **2003**. – V. 58. – №. 12. – P. 1345–1350.
110. Pawar N. S., Dalal D. S., Shimpi S. R., Mahulikar P. P. Studies of antimicrobial activity of *N*-alkyl and *N*-acyl 2-(4-thiazolyl)-1*H*-benzimidazoles // *Eur. J. Pharm. Sci.* – **2004**. – V. 21. – №. 2. – P. 115–118.
111. Emerson W. S., Patrick Jr T. M. The preparation of 2-thiophenealdehyde and some of its derivatives // *J. Org. Chem.* – **1949**. – V. 14. – №. 5. – P. 790–797.
112. Biradar J. S., Sasidhar B. S. Solvent-free, microwave assisted Knoevenagel condensation of novel 2,5-disubstituted indole analogues and their biological evaluation // *Eur. J. Med. Chem.* – **2011**. – V. 46. – №. 12. – P. 6112–6118.
113. Vicini P., Geronikaki A., Anastasia K., Incerti M., Zani F. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones // *Bioorg. Med. Chem.* – **2006**. – V. 14. – №. 11. – P. 3859–3864.
114. Mahalle S., Ligampalle D., Mane R. Microwave-assisted synthesis of some 2,4-thiazolidinedione derivatives // *Heteroat. Chem.* – **2009**. – V. 20. – №. 3. – P. 151–156.
115. Alegaon S. G., Alagawadi K. R. New thiazolidine-2,4-diones as antimicrobial and cytotoxic agent // *Med. Chem. Res.* – **2012**. – V. 21. – №. 10. – P. 3214–3223.
116. Yang D. H., Chen Z. C., Chen S. Y., Zheng Q. G. A convenient synthesis of 5-benzylidenethiazolidine-2,4-diones under microwave irradiation without solvent // *J. Chem. Res.* – **2003**. – V. 2003. – №. 6. – P. 330–331.

117. Zhou J. F., Zhu F. X., Song Y. Z., Zhu Y. L. Synthesis of 5-arylalkylidenerhodanines catalyzed by tetrabutylammonium bromide in water under microwave irradiation // *Arkivoc.* – **2006.** – V. 14. – P. 175–180.
118. Sortino M., Delgado P., Juárez S., Quiroga J., Abonía R., Insuasty B., Nogueras M., Rodero L., Garibotto F. M., Enriz R. D., Zacchino S. A. Synthesis and antifungal activity of (Z)-5-arylidenerhodanines // *Bioorg. Med. Chem.* – **2007.** – V. 15. – №. 1. – P. 484–494.
119. Arya K., Dandia A. Synthesis of biologically important novel fluorinated spiro heterocycles under microwaves catalyzed by montmorillonite KSF // *J. Fluorine Chem.* – **2007.** – V. 128. – №. 3. – P. 224–231.
120. Hamama W. S., Ismail M. A., Shaaban S., Zoorob H. H. Synthesis and biological evaluation of some new thiazolo[3,2-*a*][1,3,5]triazine derivatives // *Med. Chem. Res.* – **2012.** – V. 21. – №. 9. – P. 2615–2623.
121. Behbehani H., Ibrahim H. M. Organocatalysis in heterocyclic synthesis: DABCO as a mild and efficient catalytic system for the synthesis of a novel class of quinazoline, thiazolo[3,2-*a*]quinazoline and thiazolo[2,3-*b*]quinazoline derivatives // *Chem. Cent. J.* – **2013.** – V. 7. – №. 82.
122. Газијева Г. А., Серков С. А., Сигај Н. В., Костикова Н. Н., Нелюбина Ю. В., Шишкова Е. А., Кравченко А. Н. Синтез новых производных имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазина // *Химия Гетероцикл. Соединений.* – **2013.** – №. 7. – С. 1176–1180. [Gazieva G. A., Serkov S. A., Sigai N. V., Kostikova N. N., Nelyubina Y. V., Shishkova E. A., Kravchenko A. N. Synthesis of New Imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazine Derivatives // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2013.** – V. 49. – №. 7. – P. 1097–1101.]
123. Suresh M., Lavanya P., Rao C. V. Synthesis and pharmacological evaluation of novel 2*H*/6*H*-thiazolo-[3',2':2,3][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-9-carbonitrile derivatives // *Arab. J. Chem.* – **2016.** – V. 9. – №. 1. – P. 136–142.
124. Suresh M., Jonnalagadda S. B., Venkata Rao C. Synthesis of (Z)-2-(4-substitutedbenzylidene)-7-isocyano-3,6-dioxo-8-phenyl-3,6-dihydro-2*H*-thiazolo-[3',2':2,3][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-9-carbonitrile // *Oriental. J. Chem.* – **2011.** – V. 27. – №. 1. – P. 127–133.
125. Momose Y., Meguro K., Ikeda H., Hatanaka C., Oi S., Sohda T. Studies on antidiabetic agents. X. Synthesis and biological activities of pioglitazone and related compounds // *Chem. Pharm. Bull.* – **1991.** – V. 39. – №. 6. – P. 1440–1445.
126. Bozdağ-Dünder O., Özgen Ö., Menteşe A., Altanlar N., Atl, O., Kendi E., Ertan R. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazolyl thiazolidine-2,4-dione derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – **2007.** – V. 15. – №. 18. – P. 6012–6017.
127. Pavlovskaya T. L., Yaremenko F. G., Lipson V. V., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Musatov V. I., Karpenko A. S. The regioselective synthesis of spirooxindolo pyrrolidines and pyrrolizidines via three-component reactions of acrylamides and acryloyl acids with isatins and α -amino acids // *Beilstein J. Org. Chem.* – **2014.** – V. 10. – P. 117–126.
128. Rehn S., Bergman J., Stensland B. The Three-Component Reaction between Isatin, α -Amino Acids, and Dipolarophiles // *Eur. J. Org. Chem.* – **2004.** – V. **2004.** – №. 2. – P. 413–418.
129. Pavlovskaya T. L., Lipson V. V., Shishkina S. V., Musatov V. I., Nichaenko J. A., Dotsenko V. V. Synthesis of new spirooxindolopyrrolidines via three-component reaction of isatins, α -amino acids, and (E)-3-aryl-2-cyanoacrylamides or (E)-3-aryl-2-(4-arylthiazol-2-yl)acrylonitriles // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2017.** – V. 53. – №. 4. – P. 460–467.

130. Dandia A., Jain A. K., Laxkar A. K., Bhati D. S. A highly efficient protocol for the regio- and stereo-selective synthesis of spiro pyrrolidine and pyrrolizidine derivatives by multicomponent reaction // *Tetrahedron Lett.* – **2013**. – V. 54. – №. 24. – P. 3180–3184.
131. Dandia A., Khan S., Soni P., Indora A., Mahawar D. K., Pandya P., Chauhan C. S. Diversity-oriented sustainable synthesis of antimicrobial spiro-pyrrolidine/thiapyrrolizidine oxindole derivatives: New ligands for a metallo- β -lactamase from *Klebsiella pneumonia* // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2017**. – V. 27. – №. 13. – P. 2873–2880.
132. Rezaei S. J. T., Nabid M. R., Yari A., Ng S. W. Ultrasound-promoted synthesis of novel spirooxindolo/spiroacenaphthen dicyano pyrrolidines and pyrrolizidines through regioselective azomethine ylide cycloaddition reaction // *Ultrason. Sonochem.* – **2011**. – V. 18. – №. 1. – P. 49–53.
133. Клочкова И. Н., Аниськов А. А., Щекина М. П. Синтез спиропирролидинов и спиропирролизидинов на основе азометин-илидов. // *Химия Гетероцикл. Соедин.* – **2014**. – Т. 50. – №. 4. – С. 527–236. [Klochkova I. N., Shchekina M. P., Anis'kov A. A. Synthesis of Spiropyrrolidines and Spiropyrrolizidines from Azomethine Ylides // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2014**. – V. 50. – №. 4. – P. 479–488.]
134. Poornachandran M., Muruganatham R., Raghunathan R. Regioselective synthesis of novel spirooxindolo and spiroindano nitro pyrrolidines through 3+2 cycloaddition reaction // *Synth. Commun.* – **2006**. – V. 36. – №. 2. – P. 141–150.
135. Bakthadoss M., Sivakumar N., Devaraj A., Sharada D. S. 1,3-Dipolar Cycloaddition on Baylis-Hillman Adducts: Novel Synthesis of Pyrrolidines, Spiropyrrolidines, and Spiropyrrolizidines // *Synthesis*. – **2011**. – №. 13. – P. 2136–2146.
136. Bakthadoss M., Sivakumar N. Novel regio- and stereoselective synthesis of functionalized 3-spiropyrrolidines and 3-spiropyrrolizidines using the baylis-Hillman adducts derived from nitroolefins // *Synlett*. – **2009**. – №. 6. – P. 1014–1018.
137. Rajesh S. M., Perumal S., Menéndez J. C., Yogeewari P., Sriram, D. Antimycobacterial activity of spirooxindolo-pyrrolidine, pyrrolizine and pyrrolothiazole hybrids obtained by a three-component regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition // *Med. Chem. Comm.* – **2011**. – V. 2. – №. 7. – P. 626–630.
138. Sundar J. K., Rajesh S. M., Sivamani J., Perumal S., Natarajan S. Synthesis and crystal structures of 5'-phenylspiro[indoline-3,2'-pyrrolidin]-2-one derivatives // *Chem. Cent. J.* – **2011**. – V. 5. – №. 45.
139. Mali P. R., Rao L. C., Bangade V. M., Shirsat P. K., George S. A., Meshram H. M. A convenient and rapid microwave-assisted synthesis of spirooxindoles in aqueous medium and their antimicrobial activities // *New J. Chem.* – **2016**. – V. 40. – №. 3. – P. 2225–2232.
140. El-Ahl A. A. S. Three-component 1,3-dipolar cycloaddition reactions in synthesis of spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoline] derivatives // *Heteroat. Chem.* – **2002**. – V. 13. – №. 4. – P. 324–329.
141. Tiwari K. N., Pandurang T. P., Pant S., Kumar R. Highly efficient and regioselective synthesis of spirooxindolo pyrrolizidines by reaction of isatin, proline and acrylonitrile/methyl acrylate in water // *Tetrahedron Lett.* – **2016**. – V. 57. – №. 21. – P. 2286–2289.
142. Faraji L., Arvinnezhad H., Alikami N., Jadidi K. Synthesis of pyrrolizidine derivatives in ionic liquid [bmim] Br // *Lett. Org. Chem.* – **2010**. – V. 7. – №. 6. – P. 472–474.
143. Pardasani P., Pardasani R. T., Sherry D., Chaturvedi V. Stereoselective synthesis of substituted thiazolidine derivatives // *Synth. Commun.* – **2002**. – V. 32. – №. 3. – P. 435–441.

144. Wang H. J., Pan B. W., Zhang W. H., Yang C., Liu X. L., Zhao Z., Feng T. T., Zhou Y., Yuan W. C. A facile and efficient synthesis of polycyclic spiropyrrolidine oxindoles bearing mesityl oxide unit via a three-component 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Tetrahedron*. – **2015**. – V. 71. – №. 42. – P. 8131–8139.
145. Taghizadeh M. J., Jadidi K. A novel synthesis of diastereomerically pure spiro-oxindolopyrrolizidines and oxindolopyrrolidines via cycloaddition reactions of azomethine ylides // *Iran Chem. Commun.* – **2014**. – V. 3. – P. 67–72.
146. He H. P., Ding J., Hao X. J. Synthesis and antitumor activity evaluation of regioselective spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] compounds // *Heterocycl. Commun.* – **2009**. – V. 15. – №. 5. – P. 355–360.
147. Girgis A. S., Stawinski J., Ismail N. S., Farag H. Synthesis and QSAR study of novel cytotoxic spiro[3*H*-indole-3,2'(1'*H*)-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]-2,3',5'(1*H*,2'*aH*,4'*H*)-triones // *Eur. J. Med. Chem.* – **2012**. – V. 47. – P. 312–322.
148. Павловская Т. Л., Редькин Р. Г., Яременко Ф. Г., Шишкина С. В., Шишкин О. В., Мусатов В. И., Липсон В. В. Синтез и химические свойства новых производных 3а',6а'-дигидро-2'*H*-спиро[индол-3,1'-пирроло[3,4-*c*]пиррол]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-триона // *Химия Гетероцикл. Соединений*. – **2013**. – Т. 49. – №. 6. – С. 945–960. [Pavlovskaya T. L., Red'kin R. G., Yaremenko F. G., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Musatov V. I., Lipson V. V. Synthesis and chemical properties of new derivatives of 3a',6a'-dihydro-2'*H*-spiro-[indole-3,1'-pyrrolo[3,4-*c*]pyrrole]-2,4',6'(1*H*,3'*H*,5'*H*)-trione // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2013**. – V. 49. – №. 6. – P. 882–896.]
149. Bhaskar G., Arun Y., Balachandran C., Saikumar C., Perumal P. T. Synthesis of novel spirooxindole derivatives by one pot multicomponent reaction and their antimicrobial activity // *Eur. J. Med. Chem.* – **2012**. – V. 51. – P. 79–91.
150. Rao J. N. S., Raghunathan R. An expedient diastereoselective synthesis of pyrrolidinyl spirooxindoles fused to sugar lactone via [3+2] cycloaddition of azomethine ylides // *Tetrahedron Lett.* – **2012**. – V. 53. – №. 7. – P. 854–858.
151. Lakshmi N. V., Thirumurugan P., Jayakumar C., Perumal P. T. An easy access to novel spiro-fused pyrrolo benzo[*b*]thiophene 1,1-dioxide derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition using benzo[*b*]thiophene 1,1-dioxide // *Synlett.* – **2010**. – №. 6. – P. 955–961.
152. Kanchithalaivan S., Sumesh R. V., Kumar R. R. Ultrasound-Assisted Sequential Multicomponent Strategy for the Combinatorial Synthesis of Novel Coumarin Hybrids // *ACS Comb. Sci.* – **2014**. – V. 16. – №. 10. – P. 566–572.
153. Xiaofang L., Bin L., Haochong L., Xianyong Y., Pinggui Y. Synthesis of novel spiro thiazolotriazole derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylide // *J. Heterocycl. Chem.* – **2012**. – V. 49. – №. 5. – P. 1050–1053.
154. Maheswari S. U., Perumal S., Almansour A. I. A facile regio- and stereoselective synthesis of novel dispirooxindolyl-[acridine-2',3-pyrrolidine/thiapyrrolizidine]-1'-ones via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides // *Tetrahedron Lett.* – **2012**. – V. 53. – №. 3. – P. 349–353.
155. Швец А. А., Нелюбина Ю. В., Лысенко К. А., Курбатов С. В. Синтез бис-спиросочленённых тиापирролизидинооксиндолов методом 1,3-диполярного циклоприсоединения // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2012**. – №. 8. – С. 1642–1645. [Shvets A. A., Nelyubina Y. V., Lyssenko K. A., Kurbatov S. V. Synthesis of bis-spiro-fused thiapyrrolizidinoxindoles by 1,3-dipolar cycloaddition // *Russ. Chem. Bull.* – **2012**. – V. 61. – №. 8. – P. 1659–1662.]

156. Курбатов С. В., Зарубаев В. В., Карпинская Л. А., Швеца А. А., Клецкий М. Е., Буров О. Н., Морозов П. Г., Киселев О. И., Минкин В. И. Синтез и противовирусная активность бис-спироциклических производных роданина // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2014**. – №. 5. – С. 1130–1136. [Kurbatov S. V., Zarubaev V. V., Karpinskaya L. A., Shvets A. A., Kletsky M. E., Burov O. N., Morozov P. G., Kiselev O. I., Minkin V. I. Synthesis and antiviral activity of bis-spirocyclic derivatives of rhodanine // *Russ. Chem. Bull.* – **2014**. – V 63. – №. 5. – P. 1130–1136.]
157. Li M., Yang W. L., Wen L. R., Li F. Q. A First Resource-Efficient and Highly Flexible Procedure for a Four-Component Synthesis of Dispiropyrrolidines // *Eur. J. Org. Chem.* – **2008**. – №. 16. – P. 2751–2758.
158. Rajesh R., Raghunathan R. Regio- and stereoselective synthesis of novel tetraspiro-bispyrrolidine and bisoxindolopyrrolidine derivatives through 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Tetrahedron Lett.* – **2010**. – V. 51. – №. 44. – P. 5845–5848.
159. Liu X. L., Yang C., Zhang W. H., Zhou G., Ma X. T., Lin B., Zhang M., Zhou Y., Feng T. T. Construction of turmerone motif-fused spiro pyrrolidine oxindoles and their biological evaluation for anticancer activities // *Tetrahedron Lett.* – **2016**. – V. 57. – №. 12. – P. 1385–1389.
160. Sridhar G., Raghunathan R. Rapid Access for the synthesis of 1-*N*-methyl-spiro[2.3']oxindole-spiro[3.7'''](*3''*-Aryl)-5''-methyl-3'',3a'',4'',5'',6'',7''-hexahydro-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridine-4-aryl-pyrrolidines through sequential 1,3-dipolar cycloaddition and annulation // *Synth. Commun.* – **2006**. – V. 36. – №. 1. – P. 21–29.
161. Palmisano G., Annunziata R., Papeo G., Sisti M. Oxindole alkaloids. A novel non-biomimetic entry to (-)-Horsfiline // *Tetrahedron: Asymmetry*. – **1996**. – V. 7. – №. 1. – P. 1–4.
162. Yu Z. B., Liu X. L., Pan B. W., Chen B., Zhou Y., Wang H. L. Construction of Pyrrolidinyl Spirooxindoles via a 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of (*E*)-*N*-Boc-3-Alkylidene-Indolin-2(3*H*)ones with Azomethine Ylides // *Synth. Commun.* – **2014**. – V. 44. – №. 4. – P. 530–539.
163. Ghandi M., Yari A., Rezaei S. J. T., Taheri A. Synthesis of novel spiro pyrrolidine/pyrrolizine-oxindole scaffolds through 1,3-dipolar cycloadditions // *Tetrahedron Lett.* – **2009**. – V. 50. – №. 33. – P. 4724–4726.
164. Газиева Г. А., Колотыркина Н. Г., Кравченко А. Н., Махова Н. Н. Синтез новых спиро[индол-3,3'-пирролидин]-2-(1*H*)-онов // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2014**. – Т. 63. – №. 2. – С. 431–434. [Gazieva G. A., Kolotyrkina N. G., Kravchenko A. N., Makhova N. N. Synthesis of novel spiro[indole-3,3'-pyrrolidin]-2-(1*H*)-ones // *Russ. Chem. Bull.* – **2014**. – V. 63. – №. 2. – P. 431–434.]
165. Vail S. L., Barker R. H., Mennitt P. G. Formation and identification of *cis*- and *trans*-dihydroxyimidazolidinones from ureas and glyoxal // *J. Org. Chem.* – **1965**. – V. 30. – №. 7. – P. 2179–2182.
166. Газиева Г. А., Кравченко А. Н., Лебедев О. В., Стреленко Ю. А., Чегаев К. Ю. Реакции сульфонамидов с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами // *Изв. АН. Сер. хим.* – **1998**. – №. 8. – С. 1604–1607. [Gazieva G. A., Kravchenko A. N., Lebedev O. V., Strelenko Y. A., Chegaev K. Y. Reactions of sulfonamides with 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones // *Russ. Chem. Bull.* – **1998**. – V. 47. – №. 8. – P. 1561–1564.]
167. Нелюбина Ю. В., Газиева Г. А., Баранов В. В., Беляков П. А., Чижов А. О., Лысенко К. А., Кравченко А. Н. Синтез, строение и распределение электронной плотности в кристалле 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2009**. – №. 7. – С. 1315–1322. [Nelyubina Y. V., Gazieva G. A., Baranov V. V., Belyakov P. A., Chizhov A. O.,

- Lyssenko K. A., Kravchenko A. N. The synthesis, structure, and electron density distribution in crystals of 4,5-dihydroxyimidazolidine-2-thiones // *Russ. Chem. Bull.* – **2009**. – V. 58. – №. 7. – P. 1353–1360.].
168. Сигачев А. С., Кравченко А. Н., Беляков П. А., Лебедев О. В., Махова Н. Н. α -Уреидоалкилирование тиосемикарбазида и аминокуанидина // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2006**. – №. 7. – С. 836–843. [Sigachev A. S., Kravchenko A. N., Belyakov P. A., Lebedev O. V., Makhova N. N. α -Ureidoalkylation of thiosemicarbazide and aminoguanidine // *Russ. Chem. Bull.* – **2006**. – V. 55. – №. 5. – P. 865–872.].
169. Газиева Г. А., Нелюбина Ю. В., Кравченко А. Н., Сигачев А. С., Глухов И. В., Стручкова М. И., Лысенко К. А., Махова Н. Н., α -Тиoureидоалкилирование гетероаналогов мочевины // *Изв. АН. Сер. хим.* – **2009**. – №. 9. – С. 1884–1892. [Gazieva G. A., Nelyubina Y. V., Kravchenko A. N., Sigachev A. S., Glukhov I. V., Struchkova M. I., Lyssenko K. A., Makhova N. N. α -Thioureidoalkylation of urea heteroanalogs // *Russ. Chem. Bull.* – **2009**. – V. 58. – №. 9. – P. 1945–1954.].
170. Газиева Г. А., Полубояров П. А., Нелюбина Ю. В., Стручкова М. И., Кравченко А. Н. Синтез имидазо[4,5-*e*][1,3]тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазинов // *Химия Гетероцикл. Соединений.* – **2012**. – №. 9. – С. 1483–1490. [Gazieva G. A., Poluboyarov P. A., Nelyubina Yu. V., Struchkova M. I., Kravchenko A. N. Synthesis of imidazo[4,5-*e*][1,3]thiazolo[3,2-*b*][1,2,4]triazines // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2013**. – V. 48. – №. 9. – P. 1382–1389.].
171. Baranov V. V., Nelyubina Y. V., Kravchenko A. N., Kolotyrgan N. G., Biriukova K. A. New access to thioglycolurils by condensation of 4,5-dihydroxyimidazolidin-2-ones(thiones) with HSCN // *Tetrahedron Lett.* – **2015**. – V. 56. – №. 44. – P. 6085–6088.
172. Gazieva G. A., Karpova T. B., Nechaeva T. V., Nelyubina Y. V., Zanin I. E., Kravchenko A. N. Synthesis of *N*-{5-oxo-2-thioxo(2,5-dithio)hexahydroimidazo[4,5-*d*]imidazol-1(2H)-yl}formamides // *Synlett.* – **2017**. – V. 28. – №. 7. – P. 858–862.
173. Gouveia F. L., de Oliveira, R. M. B., de Oliveira T. B., da Silva I. M., do Nascimento S. C., de Sena K. X., de Albuquerque J. F. Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of some 5-arylidene-4-thioxo-thiazolidine-2-ones // *Eur. J. Med. Chem.* – **2009**. – V. 44. – №. 5. – P. 2038–2043.
174. Ye N., Chen H., Wold E. A., Shi P. Y., Zhou J. Therapeutic potential of spirooxindoles as antiviral agents // *ACS Infect. Dis.* – **2016**. – V. 2. – №. 6. – С. 382–392.
175. Zhao Y., Bernard D., Wang S. Small molecule inhibitors of MDM2-p53 and MDMX-p53 interactions as new cancer therapeutics // *BioDiscovery.* – **2013**. – V. 4. – Issue. 8. – P. 1–15.
176. Ding K, Lu Y, Nikolovska-Coleska Z, Qiu S, Ding Y, Gao W, Stuckey J, Krajewski K, Roller P. P, Tomita Y, Parrish D. A., Deschamps J. R., Wang S. Structure-based design of potent non-peptide MDM2 inhibitors // *J. Am. Chem. Soc.* – **2005**. – V. 127. – №. 29. – P. 10130–10131.