



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 491/20 (2022.05); A61K 31/353 (2022.05); A61P 35/00 (2022.05)

(21)(22) Заявка: 2021123858, 11.08.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.08.2021

Дата регистрации:
21.06.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.08.2021

(45) Опубликовано: 21.06.2022 Бюл. № 18

Адрес для переписки:

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ФГАОУ
ВО Уральский федеральный университет,
Центр интеллектуальной собственности,
Маркс Т.В.

(72) Автор(ы):

Коротаев Владислав Юрьевич (RU),
Барков Алексей Юрьевич (RU),
Кутяшев Игорь Борисович (RU),
Улитко Мария Валерьевна (RU),
Зимницкий Николай Сергеевич (RU),
Сосновских Вячеслав Яковлевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Уральский федеральный
университет имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина" (RU)

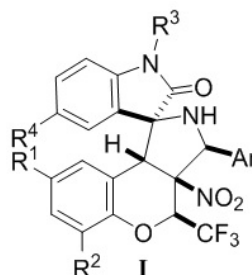
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: I.B. Kutyashev, M.V. Ulitko, A.Y.
Barkov, N.S. Zimnitskiy, V.Y. Korotaev, V.Y.
Sosnovskikh. A regio- and stereocontrolled
approach to the synthesis of 4-CF₃-substituted
spiro[chromeno-[3,4-c]pyrrolidine-oxindoles] via
reversible [3+2] cycloaddition of azomethine
ylides generated from isatins and sarcosine to
(см. прод.)

(54) 3-Арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолы], обладающие высокой
цитотоксической активностью в отношении к клеткам линии карциномы шейки матки человека HeLa, и
способ их получения

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым 3-арил-4-
(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]
пирролидин-1,3'-оксиндолам] общей формулы I,
а также способу их получения. Технический
результат: получены новые соединения, которые
обладают высокой цитотоксической активностью
в отношении к клеткам линии карциномы шейки
матки человека HeLa и могут использоваться в
качестве противоопухолевых препаратов. 2 н.п.

ф-лы, 2 табл., 1 ил., 26 пр.



(56) (продолжение):

3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2H-chromenes, New Journal of Chemistry, 43, 18495-18504, 2019, DOI: 10.1039/c9nj04498a.
I.B. Kutyashev, A.Y. Barkov, V.Y. Korotaev, V.Y. Sosnovskikh. 3-Nitro-2H-chromenes in [3+2] cycloaddition reaction

with azomethine ylides derived from N-unsubstituted α -amino acids and isatins: regio- and stereoselective synthesis of spirochromeno[3,4-c]pyrrolidines, Chem. Heterocycl. Compd., 55(6), 529-540, 2019, DOI: 10.1007/s10593-019-02490-w. CN 105693738 A, 22.06.2016. RU 2663898 C2, 13.08.2018.

R U 2 7 7 4 7 0 5 C 1

R U 2 7 7 4 7 0 5 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 491/20 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 491/20 (2022.05); A61K 31/353 (2022.05); A61P 35/00 (2022.05)

(21)(22) Application: 2021123858, 11.08.2021

(24) Effective date for property rights:
11.08.2021Registration date:
21.06.2022

Priority:

(22) Date of filing: 11.08.2021

(45) Date of publication: 21.06.2022 Bull. № 18

Mail address:

620002, g. Ekaterinburg, ul. Mira, 19, FGAOU VO
Uralskij federalnyj universitet, Tsentr
intelektualnoj sobstvennosti, Marks T.V.

(72) Inventor(s):

Korotaev Vladislav Iurevich (RU),
Barkov Aleksei Iurevich (RU),
Kutiashev Igor Borisovich (RU),
Ulitko Mariia Valerevna (RU),
Zimnitskii Nikolai Sergeevich (RU),
Sosnovskikh Viacheslav Iakovlevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Federal State Autonomous Educational
Institution of Higher Education Ural Federal
University named after the first President of
Russia B.N.Yeltsin (RU)

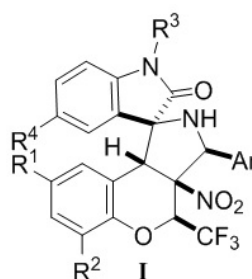
(54) 3-ARYL-4-(TRIFLUOROMETHYL)-4H-SPIRO[CHROMENO[3,4-C]PYRROLIDINE-1,3'-OXINDOLES]
HAVING HIGH CYTOTOXIC ACTIVITY AGAINST HUMAN UTERINE NECK CARCINOMA HeLa CELLS,
AND THE METHOD FOR THEIR PREPARATION

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to new 3-aryl-4-(trifluoromethyl)-4h-spiro[chromeno[3,4-c]pyrrolidine-1,3'-oxindoles] of general formula I, as well as a method for their preparation.

EFFECT: new compounds have been obtained that have high cytotoxic activity in relation to the cells of human uterine neck carcinoma, HeLa line, and can be used as antitumor drugs.



2 cl, 1 dwg, 2 tbl, 26 ex

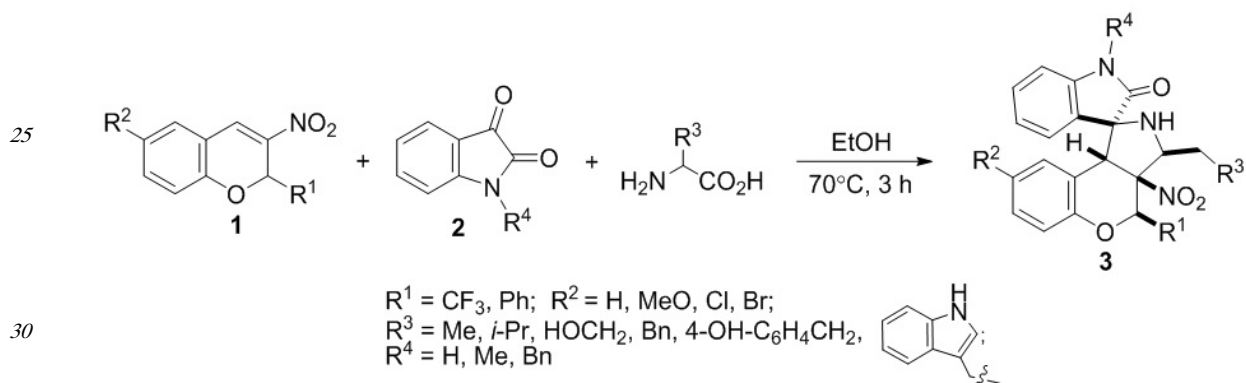
Область техники

Настоящее изобретение относится к области органического синтеза биологически активных соединений и касается ранее неизвестных 3-арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолы], обладающих выраженной цитотоксической активностью к клеткам линии карциномы шейки матки человека HeLa и высокой селективностью относительно к клеткам линии здоровых дермальных фибробластов человека. Указанные соединения могут быть использованы в качестве противоопухолевых агентов, в первую очередь для лечения рака шейки матки человека.

Уровень техники

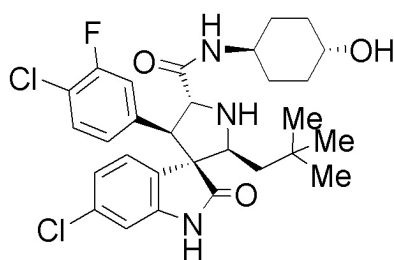
Сведения о способах получения, биологической активности и области применения 6-трифтор(трихлор)метилзамещенных 3-арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолы] общей формулы I в научно-технической и патентной литературе отсутствуют.

Ближайшими аналогами арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолы] общей формулы I являются спирохромено[3,4-с]пирролидины (3), получаемые из соответствующих 2-фенил или 2-трифторметилзамещенных 3-нитро-2Н-хроменов (1), изатинов (2) и α -аминокислот при 70°C в этаноле в течение 3 ч [I. B. Kutyashev, A. Y. Barkov, V. Y. Korotaev, V. Y. Sosnovskikh. 3-Nitro-2H-chromenes in [3+2] cycloaddition reaction with azomethine ylides derived from N-unsubstituted α -amino acids and isatins: regio- and stereoselective synthesis of spirochromeno[3,4-c]pyrrolidines. // Chem. Heterocycl. Compd. 2019, DOI: 10.1007/s10593-019-02490-w].



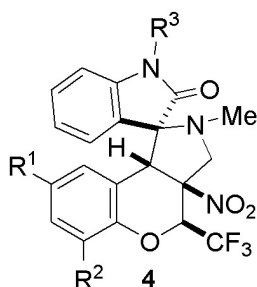
Биологическая активность 6-арилзамещенных спирохромено[3,4-с]пирролидинов (3) не изучалась.

В последнее время большое внимание уделяется разработке методов получения новых производных индолин-2-она, содержащих спиро[пирролидин(зи)диновый фрагмент при атоме С-3. Это прежде всего связано с тем, что спиро[пирролидин-оксиндолы], например, SAR405838 [V.A. de Weger, M. de Jonge, M.H.G. Langenberg, J.H.M. Schellens, M.Lolkema, A. Varga, B. Demers, K. Thomas, K. Hsu, G. Tuffal, S. Goodstal, S. Macé, E. Deutsch. A phase I study of the HDM2 antagonist SAR405838 combined with the MEK inhibitor pimasertib in patients with advanced solid tumours. // British Journal of Cancer, 2019, DOI: 10.1038/s41416-018-0355-8], являются мощными непептидными ингибиторами белок-белкового взаимодействия p53-MDM2 и обладают выраженным противораковым действием. Причина высокой цитотоксической активности спирооксиндолов заключается в образовании ими комплексов с белком MDM2, нейтрализующим молекулы опухолевого супрессора p53, ответственного за апоптоз раковых клеток, благодаря ингибированию связи p53-MDM2.



SAR405838

Было показано, что 6-трифторметилзамещенные спиро[хромено-1,3'-оксиндолы] обладают выраженной цитотоксической активностью к клеткам рака шейки матки человека HeLa [I.B. Kutyshev, M.V. Ulitko, A.Y. Barkov, N.S. Zimnitskiy, V.Y. Korotaev, V.Y. Sosnovskikh. A regio- and stereocontrolled approach to the synthesis of 4-CF₃-substituted spiro[chromeno-[3,4-c]pyrrolidine-oxindoles] via reversible [3+2] cycloaddition of azomethine ylides generated from isatins and sarcosine to 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2H-chromenes. // New Journal of Chemistry, 2019, DOI: 10.1039/c9nj04498a].

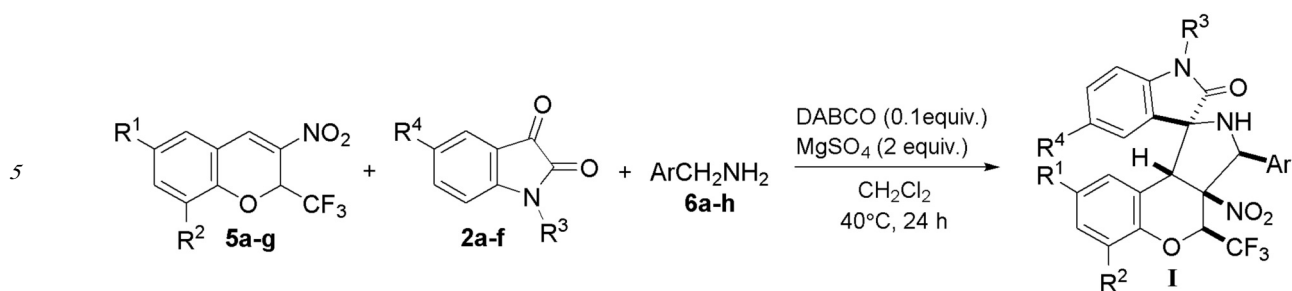


где R¹ = H, Me, MeO, Cl, Br;

R² = H, EtO, Br;

R³ = H, Me.

Задача изобретения: синтезировать новую группу соединений, обладающих противоопухолевой активностью в мягких условиях без применения методов колоночной хроматографии или перекристаллизации для очистки целевых продуктов. Поставленная задача решается тем, что с целью получения новых 3-арил-4-(трифторметил)-4H-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолы] общей формулы I, суспензию изатина (2) (1 эквивалент), арилметанамина (6) (1 эквивалент) и безводного MgSO₄ (2 эквивалента) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин в сухом дихлорметане, а затем добавляют нитрохромен (5) (1 эквивалент), DABCO (0.1 эквивалент) и перемешивают реакционную массу при кипячении в течение 24 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и промывают дихлорметаном, растворитель из фильтрата упаривают при пониженном давлении, а к остатку добавляют 70% этанол, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат при 100°C для удаления воды. Исходные 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромены (5a-g) получают согласно методике, описанной в литературе [V.Y. Korotaev, I.B. Kutyshev, V.Y. Sosnovskikh. Synthesis of 3-substituted 2-trifluoro(trichloro)methyl-2H-chromenes by reaction of salicylaldehydes with activated trihalomethyl alkenes. // Heteroatom Chemistry, 2005, DOI: 10.1002/hc.20146]. Выходы соединений общей формулы I представлены в таблице 1 (см. в графической части).



Анализ целевых соединений проводят с использованием ЯМР-спектроскопии

[Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F (400 и 376 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DRX-400 в CDCl_3 , внутренние стандарты ТМС и C_6F_6 .

Спектры ЯМР ^{13}C (126 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 в CDCl_3 , внутренний стандарт - сигнал растворителя (77.2 м. д.) и элементного анализа на автоматическом анализаторе Perkin-Elmer PE-2400. Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Bruker maXis Impact HD. Рентгеноструктурное исследование выполнено на дифрактометре Xcalibur Eos (Мо-К α излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование, длина волны = 0.7107 нм).

Краткое описание чертежей

На чертеже показана молекулярная структура (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Пример 1.

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Суспензию 37 мг (0.25 ммоль) изатина (2а), 27 мг (0.25 ммоль) бензиламина (6а) и 60 мг (0.50 ммоль) безводного MgSO_4 в 3 мл сухого дихлорметана перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 61 мг (0.25 ммоль) 3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5а), 3 мг (0.025 ммоль) DABCO и суспензию перемешивают при кипячении в течение 24 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и промывают дихлорметаном (3×0.5 мл). Растворитель из фильтрата упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 1 мл 70% этанола, осадок отфильтровывают, промывают водой (3×1 мл) и сушат при 100°C. Получают (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он в виде белого порошка. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 189-190°C.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.68 (уш. с, 1H, NH-2), 5.04 (с, 1H, H-9b), 5.45 (к, J = 7.0 Гц, 1H, H-4), 5.92 (с, 1H, H-3), 6.59 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H-9), 6.81-6.91 (м, 2H, H-8,7'), 7.06 (д, J = 7.7 Гц, 1H, H-6), 7.18 (т, J = 7.6 Гц, 1H, H-7), 7.26-7.32 (м, 2H, H-5', NH-1'), 7.35-7.49 (м, 6H, H-6', H Ph), 8.04 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 51.2, 67.9, 70.6, 75.3 (к, J = 31.2 Гц, C-4), 97.1, 110.3, 118.0, 121.2, 123.5 (к, J = 287.6 Гц, CF_3), 124.0, 124.1, 125.6, 126.7, 127.5 (2C), 129.1 (2C), 129.6, 129.9, 130.5 (2C), 135.2, 140.8, 151.6, 179.4.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.6 (уш. с, CF_3).

Масс-спектр высокого разрешения: Найдено, m/z : 482.1323 $[M+H]^+$. $C_{25}H_{19}F_3N_3O_4$.
Вычислено, m/z : 482.1322.

Пример 2

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-метил-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5b), изатина (2а) и бензиламина (6а) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 194-195°C, белый порошок.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 2.10 (с, 3H, CH_3), 2.68 (уш. с, 1H, NH-2), 4.98 (с, 1H, H-9b), 5.40 (к, $J = 6.7$ Гц, 1H, H-4), 5.91 (с, 1H, H-3), 6.36 (с, 1H, H-9), 6.87 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-7'), 6.91-7.02 (м, 2H, H-6,7), 7.15 (с, 1H, NH-1'), 7.30 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-5'), 7.35-7.49 (м, 6H, H-6', H Ph), 8.05 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 20.8, 51.2, 68.0, 70.6, 75.3 (к, $J = 31.5$ Гц, C-4), 97.1, 110.2, 117.6, 120.7, 123.6 (к, $J = 287.4$ Гц, CF_3), 124.1, 125.5, 126.9, 127.4 (2C), 129.1 (2C), 129.9, 130.2, 130.4, 130.5, 133.4, 135.2, 140.8, 149.4, 179.5.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 98.7 (уш. с, CF_3).

Масс-спектр высокого разрешения: Найдено, m/z : 496.1483 $[M+H]^+$. $C_{26}H_{21}F_3N_3O_4$.
Вычислено, m/z : 496.1479.

Пример 3

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-метокси-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-метокси-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5с), изатина (2а) и бензиламина (6а) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 209-210°C, белый порошок.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 2.70 (д, 1H, $J = 5.5$ Гц, NH-2), 3.50 (с, 3H, OCH_3), 5.00 (с, 1H, H-9b), 5.40 (к, 1H, $J = 6.7$ Гц, H-4), 5.91 (д, 1H, $J = 5.5$ Гц, H-3), 6.07 (д, 1H, $J = 2.9$ Гц, H-9), 6.68 (д,д, 1H, $J = 8.9, 2.9$ Гц, H-7), 6.86 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц, H-7'), 6.96 (д, 1H, $J = 8.9$ Гц, H-6), 7.18 (с, 1H, NH-1'), 7.28 (т, 1H, $J = 7.6$ Гц, H-5'), 7.36-7.48 (м, 6H, H-6', H Ph), 8.03 (д, 1H, $J = 7.5$ Гц, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 51.7, 55.5, 67.9, 70.5, 75.6 (к, $J = 31.8$ Гц, C-4), 97.0, 110.1, 110.8, 115.5, 118.9, 121.6, 123.6 (к, $J = 287.2$ Гц, CF_3), 124.2, 125.7, 127.6 (2C), 129.1 (2C), 129.9, 130.5 (2C), 135.4, 140.8, 145.6, 155.6, 179.0.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, $CDCl_3$) δ (м.д.): 98.5 (уш. с, CF_3).

Масс-спектр высокого разрешения: Найдено, m/z : 512.1430 $[M+H]^+$. $C_{26}H_{21}F_3N_3O_5$.
Вычислено, m/z : 512.1428.

Пример 4

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-бром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-бром-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5d), изатина (2а) и бензиламина (6а) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 219-220°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.69 (д, 1H, $J = 3.5$ Гц, NH-2), 4.97 (с, 1H, H-9b), 5.43 (к, $J = 6.6$ Гц, 1H, H-4), 5.88 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H-3), 6.70 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, H-9), 6.91 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-7'), 6.95 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-6), 7.25-7.32 (м, 3H, H-7,5', NH-1'), 7.39-7.46 (м, 6H, H-6', H Ph), 8.02 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.9, 68.0, 70.5, 75.4 (к, $J = 31.9$ Гц, C-4), 96.5, 110.4, 116.3, 119.8, 123.3 (к, $J = 287.5$ Гц, CF_3), 123.4, 124.3, 125.6, 127.5 (2C), 129.1 (2C), 129.4, 130.0 (2C), 130.8, 132.6, 135.0, 140.6, 150.8, 179.0.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.7 (уш. с, CF_3).

Масс-спектр высокого разрешения: Найдено, m/z : 560.0417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_4$.
Вычислено, m/z : 560.0427.

Пример 5

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-6,8-дибром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6,8-дибром-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5e), изатина (2a) и бензиламина (6a) по способу, аналогичному способу примера 1.

Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 225-226°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.72 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, NH-2), 4.96 (с, 1H, H-9b), 5.49 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H, H-4), 5.98 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, H-3), 6.67 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-9), 6.92 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-7'), 7.20 (с, 1H, NH-1'), 7.30 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-5'), 7.39-7.49 (м, 6H, H-6', H Ph), 7.57 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-7), 8.06 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.8, 68.1, 70.3, 75.5 (к, $J = 31.3$ Гц, C-4), 96.4, 110.3, 113.3, 116.2, 122.9 (к, $J = 287.4$ Гц, CF_3), 124.3, 124.8, 125.5, 127.2 (2C), 128.3, 129.1 (2C), 129.6, 130.0, 130.8, 134.3, 135.5, 140.4, 147.8, 178.5.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.7 (уш. с, CF_3).

Масс-спектр высокого разрешения: Найдено, m/z : 639.9507 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$.
Вычислено, m/z : 639.9512.

Пример 6

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-бром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-6-этокси-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-бром-3-нитро-2-трифторметил-8-этокси-2Н-хромена (5f), изатина (2a) и бензиламина (6a) по способу, аналогичному способу примера 1.

Выход приведен в табл. 1.

Т. пл. 199-200°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1.47 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 2.72 (уш. с, 1H, NH-2), 4.07 (д.д, $J = 9.5$, 7.0 Гц 1H, CHNHCH_3), 4.10 (1H, д.д, $J = 9.5$, 7.0 Гц, CHNHCH_3), 4.91 (с, 1H, H-9b), 5.43 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H, H-4), 5.93 (с, 1H, H-3), 6.32 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-9), 6.89 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H, H-7), 6.90 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-7'), 7.15 (с, 1H, NH-1'), 7.29 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-5'), 7.38-7.48 (м, 6H, H-6', H Ph), 8.06 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 14.7, 51.0, 65.2, 68.4, 70.5, 75.3 (к, $J = 31.6$ Гц, C-4), 96.8, 110.3, 116.2, 116.5, 120.5, 123.3 (к, $J = 288.1$ Гц, CF_3), 124.2, 124.5, 125.6, 127.4

(2C), 129.2 (2C), 130.0, 130.2, 130.6, 134.6, 140.7, 140.8, 149.4, 178.9.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.9 (уш. с, CF_3).

Масс-спектр высокого разрешения: Найдено, m/z : 604.0680 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_5$.

5 Вычислено, m/z : 604.0689.

Пример 7

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a,8-динитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

10 Данное соединение получают из 3,6-динитро-2-трифторметил-2H-хромена (5g), изатина (2a) и бензиламина (6a) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 206-207°C, белый порошок.

15 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.74 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H, NH-2), 5.08 (с, 1H, H-9b), 5.59 (к, $J = 6.3$ Гц, 1H, H-4), 5.86 (д, $J = 5.5$ Гц, 1H, H-3), 6.92 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-7'), 7.14 (с, 1H, NH-1'), 7.21 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H, H-6), 7.35 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-5'), 7.41-7.48 (м, 6H, H-6', H Ph), 7.52 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H, H-9), 8.04 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-4'), 8.10 (д.д, $J = 9.0$, 2.6 Гц, 1H, H-7).

20 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.9, 67.9, 70.6, 75.7 (к, $J = 32.4$ Гц, C-4), 96.0, 110.8, 118.9, 122.2, 123.0, 123.1 (к, $J = 286.9$ Гц, CF_3), 124.7, 125.4, 125.5, 127.5 (2C), 129.2 (2C), 129.4, 130.2, 131.2, 134.8, 140.4, 143.8, 156.5, 179.0.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.4 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$ (526.43):

25 Вычислено (%): C 57.04; H 3.26; N 10.64.

Найдено (%): C 57.40; H 3.26; N 10.64.

Пример 8

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5'-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

30 Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5a), 5-метилизатина (2b) и бензиламина (6a) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 146-147°C, белый порошок.

35 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.47 (с, 3H, CH_3), 2.65 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, NH-2), 5.02 (с, 1H, H-9b), 5.46 (к, $J = 6.7$ Гц, 1H, H-4), 5.90 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H, H-3), 6.58 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-9), 6.73 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-7'), 6.84 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-8), 7.05 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-6), 7.14-7.20 (м, 2H, H-7,6'), 7.39-7.49 (м, 6H, NH-1', H Ph), 7.81 (с, 1H, H-4').

40 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 21.4, 51.1, 67.8, 70.7, 75.4 (к, $J = 31.8$ Гц, C-4), 97.1, 110.2, 117.9, 121.1, 123.5 (к, $J = 287.4$ Гц, CF_3), 123.9, 126.0, 126.7, 127.5 (2C), 129.1 (2C), 129.5, 129.9, 130.4, 130.7, 133.8, 135.3, 138.3, 151.6, 179.7.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.5 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (495.46):

45 Вычислено (%): 63.03; H 4.07; N 8.48.

Найдено (%): C 63.00; H 3.96; N 8.50.

Пример 9

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5'-бром-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-

2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5a), 5-бромизатина (2c) и бензиламина (6a) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

5 Т. пл. 184-185°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.68 (уш. с, 1H, NH-2), 5.01 (1H, с, H-9b), 5.37 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H, H-4), 5.90 (уш. с, 1H, H-3), 6.63 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H, H-9), 6.75 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-7'), 6.88 (т, $J = 6.6$ Гц, 1H, H-8), 7.07 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-6), 7.19 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H, H-7), 7.33-7.56 (м, 7H, NH-1', H-6', H Ph), 8.18 (с, 1H, H-4').

10 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 51.1, 68.2, 70.5, 75.1 (к, $J = 31.5$ Гц, C-4), 96.7, 111.8, 116.7, 118.2, 121.2, 123.5 (к, $J = 288.0$ Гц, CF_3), 124.1, 126.7, 127.4 (2C), 129.0, 129.2 (2C), 129.8, 130.1, 132.6, 133.4, 134.7, 139.7, 151.5, 179.0.

15 Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 99.0 (с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (560.33):

Вычислено (%): C 53.59; H 3.06; N 7.50.

Найдено (%): C 53.27; H 2.92; N 7.49.

Пример 10

20 Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-1'-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5a), 1-метилизатина (2d) и бензиламина (6a) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

25 Т. пл. 165-166°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.65 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, NH-2), 2.88 (с, 3H, NCH_3), 5.03 (с, 1H, H-9b), 5.49 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H, H-4), 5.98 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H, H-3), 6.44 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-9), 6.80-6.87 (м, 2H, H-8,7'), 7.08 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H, H-6), 7.20 (т. д, $J = 7.5$, 1.1 Гц, 1H, H-7), 7.30 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-5'), 7.37-7.50 (м, 6H, H-6', H Ph), 8.04 (1H, д, $J = 7.5$ Гц, H-4').

30 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 25.9, 51.3, 68.0, 70.4, 75.4 (к, $J = 31.7$ Гц, C-4), 97.2, 108.5, 118.1, 121.2, 123.6 (к, $J = 287.5$ Гц, CF_3), 123.5, 124.1, 125.0, 126.3, 127.5 (2C), 129.1 (2C), 129.6, 129.8, 130.0, 130.5, 135.4, 143.9, 151.7, 177.4.

35 Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.6 (уш. с, CF_3).

Масс-спектр высокого разрешения: Найдено, m/z : 496.1474 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$.
Вычислено, m/z : 496.1479.

40 Пример 11

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-1'-этил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5a), 1-этилилизатина (2e) и бензиламина (6a) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

45 Т. пл. 182-183°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0.97 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 2.65 (д, $J = 5.8$ Гц, 1H, NH-2), 3.26 (д.к, $J = 14.3$, 7.2 Гц, 1H, CHNHCH_3), 3.60 (д.к, $J = 14.3$, 7.2 Гц, 1H,

СННСН₃), 5.04 (с, 1H, H-9b), 5.52 (к, J = 6.6 Гц, 1H, H-4), 5.99 (д, J = 5.8 Гц, 1H, H-3), 6.47 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H-9), 6.81 (т, J = 7.6 Гц, 1H, H-8), 6.87 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H-7'), 7.07 (д, J = 8.0 Гц, 1H, H-6), 7.19 (т, J = 7.8 Гц, 1H, H-7), 7.29 (т, J = 7.5 Гц, 1H, H-5'), 7.35-7.49 (м, 6H, H-6', H Ph), 8.04 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 12.2, 34.6, 51.3, 67.9, 70.2, 75.5 (к, J = 31.9 Гц, C-4), 97.2, 108.6, 118.1, 121.1, 123.5 (к, J = 287.3 Гц, CF₃), 123.7, 123.9, 125.2, 126.6, 127.5 (2C), 129.0 (2C), 129.5, 129.8, 130.1, 130.5, 135.5, 143.1, 151.7, 176.9.

Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 98.5 (уш. с, CF₃).

Элементный анализ C₂₇H₂₂F₃N₃O₄ (509.49):

Вычислено (%): C 63.65; H 4.35; N 8.25.

Найдено (%): C 63.50; H 4.29; N 8.25.

Пример 12

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-1'-бензил-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5а), 1-бензилизатина (2f) и бензиламина (6а) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 191-192°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2.71 (д, J = 4.3 Гц, 1H, NH-2), 4.36 (д, J = 15.5 Гц, 1H, СНН), 4.79 (д, J = 15.5 Гц, 1H, СНН), 5.12 (с, 1H, H-9b), 5.64 (к, J = 6.5 Гц, 1H, H-4), 5.99 (д, J = 4.3 Гц, 1H, H-3), 6.42 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H-9), 6.73 (т. д, J = 7.6, 1.1 Гц, 1H, H-8), 6.77 (д, J = 7.6 Гц, 1H, H-7'), 6.94-7.00 (м, 2H, H Ph), 7.09 (д, J = 8.2 Гц, 1H, H-6), 7.18-7.24 (м, 4H, H-5', H Ph), 7.27 (т. д, J = 7.5, 1.1 Гц, 1H, H-7), 7.34 (т, J = 7.5 Гц, 1H, H-6'), 7.39-7.51 (м, 5H, H Ph), 8.02 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 44.0, 51.3, 67.6, 70.4, 75.8 (к, J = 32.0 Гц, C-4), 97.3, 109.7, 118.2, 120.5, 123.5 (к, J = 286.6 Гц, CF₃), 123.9, 124.1, 125.0, 126.7, 127.7 (4C), 127.8, 128.8 (2C), 129.0 (2C), 129.4, 129.7, 129.8, 130.5, 135.3, 135.7, 143.4, 151.9, 177.5.

Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 98.1 (уш. с, CF₃).

Элементный анализ для C₃₂H₂₄F₃N₃O₄ (571.56):

Вычислено (%): C 67.25; H 4.23; N 7.35.

Найдено (%): C 67.03; H 4.15; N 7.30.

Пример 13

Получение 3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-хлорфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5а), изатина (2а) и (4-хлорфенил)метанамина (6b) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 191-192°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2.60 (уш. с, 1H, NH-2), 5.05 (с, 1H, H-9b), 5.43 (к, J = 7.1 Гц, 1H, H-4), 5.89 (уш. с, 1H, H-3), 6.57 (д, J = 7.2 Гц, 1H, H-9), 6.82-6.89 (м, 2H, H-8,7'), 7.06 (д.д, J = 8.3, 1.0 Гц, 1H, H-6), 7.16-7.22 (м, 2H, H-7, NH-1'), 7.29 (т. д, J = 7.5, 0.9 Гц, 1H, H-5'), 7.36-7.43 (м, 5H, H-6', H Ar); 8.00 (1H, д, J = 7.5 Гц, H-4').

Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 50.9, 66.8, 70.4; 75.4 (к, J = 32.4 Гц, C-4),

96.8, 110.4, 118.0, 120.7, 123.4 (к, J = 287.1 Гц, CF₃), 124.0, 124.2, 125.6, 126.7, 128.9 (2C), 129.3 (2C), 129.6, 130.2, 130.6, 134.0, 135.9, 140.7, 151.6, 179.3.

Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 98.3 (уш. с, CF₃).

5 Элементный анализ для C₂₅H₁₇ClF₃N₃O₄ (515.87):

Вычислено (%): C 58.21; H 3.32; N 8.15.

Найдено (%): C 57.97; H 3.58; N 8.03.

Пример 14

10 Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a-нитро-3-(п-толил)-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5a), изатина (2a) и (4-метилфенил)метанамина (6c) по способу, аналогичному способу примера 1.

Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 170-171°C, белый порошок.

15 Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2.37 (с, 3H, CH₃), 2.67 (д, J = 5.6 Гц, 1H, NH-2), 5.03 (с, 1H, H-9b), 5.42 (к, J = 6.8 Гц, 1H, H-4), 5.89 (д, J = 5.6 Гц, 1H, H-3), 6.59 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H-9), 6.84-6.90 (м, 2H, H-8,7'), 6.99 (уш. с, 1H, NH-1'), 7.07 (д.д, J = 8.3, 1.0 Гц, 1H, H-6), 7.18-7.24 (м, 3H, H-7, H Ar), 7.28 (т. д, J = 7.5, 1.0 Гц, 1H, H-5'), 7.33 (2H, д, J = 8.1 Гц, H Ar), 7.39 (т. д, J = 7.5, 1.2 Гц, 1H, H-6'), 8.05 (д.д, J = 7.5, 1.2 Гц, 1H, H-4').

20 Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 21.4, 51.2, 67.9, 70.6, 75.3 (к, J = 31.8 Гц, C-4), 97.1, 110.4, 118.0, 121.2, 123.5 (к, J = 287.5 Гц, CF₃), 123.9, 124.1, 125.5, 126.7, 127.3 (2C), 129.5, 129.8 (2C), 130.4, 130.5, 132.0, 139.9, 140.8, 151.6, 179.6.

25 Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 98.8 (уш. с, CF₃).

Элементный анализ для C₂₆H₂₀F₃N₃O₄ (495.46):

Вычислено (%): C 63.03; H 4.07; N 8.48.

Найдено (%): C 62.79; H 3.95; N 8.41.

Пример 15

30 Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3-(4-метоксифенил)-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5a), изатина (2a) и (4-метоксифенил)метанамина (6d) по способу, аналогичному способу примера 1.

Выход приведен в таблице 1.

35 Т. пл. 176-177°C, белый порошок.

40 Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2.64 (уш. с, 1H, NH-2), 3.82 (с, 3H, OCH₃), 5.02 (с, 1H, H-9b), 5.40 (к, J = 6.7 Гц, 1H, H-4), 5.87 (уш. с, 1H, H-3), 6.58 (д, J = 7.4 Гц, 1H, H-9), 6.82-6.88 (м, 2H, H-8,7'), 6.93 (д, J = 8.7 Гц, 2H, H Ar), 7.06 (д.д, J = 8.2, 1.0 Гц, 1H, H-6), 7.15-7.22 (м, 2H, H-7, NH-1'), 7.28 (т, J = 7.5 Гц, 1H, H-5'), 7.35-7.41 (м, 3H, H-6', H Ar), 8.04 (д, J = 7.5 Гц, 1H, H-4').

45 Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 51.1, 55.4, 67.7, 70.5, 75.4 (к, J = 32.3 Гц, C-4), 97.0, 110.4, 114.5 (2C), 118.0, 121.2, 123.5 (к, J = 287.8 Гц, CF₃), 123.9, 124.1, 125.5, 126.7, 127.0, 128.7 (2C), 129.5, 130.4, 130.5, 140.8, 151.6, 160.8, 179.5.

Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 98.8 (уш. с, CF₃).

Элементный анализ для C₂₆H₂₀F₃N₃O₅ (511.46):

Вычислено (%): C 61.06; H 3.94; N 8.22

Найдено (%): С 60.79; Н 3.84; N 8.10.

Пример 16

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

5 Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5а), изатина (2а) и (4-фторфенил)метанамина (6е) по способу, аналогичному способу примера 1.

Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 187-188°C, белый порошок.

10 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.59 (д, J = 4.7 Гц, 1Н, NH-2), 5.04 (с, 1Н, Н-9b), 5.42 (к, J = 6.3 Гц, 1Н, Н-4), 5.89 (д, J = 4.7 Гц, 1Н, Н-3), 6.56 (д, J = 7.5 Гц, 1Н, Н-9), 6.80-6.90 (м, 2Н, Н-8,7'), 7.05 (д, J = 8.1 Гц, 1Н, Н-6), 7.07-7.14 (м, 2Н, Н-7, NH-1'), 7.17 (т, J = 7.5 Гц, 1Н, Н-5'), 7.28 (т, J = 7.6 Гц, 1Н, Н-6'), 7.34-7.50 (м, 4Н, Н Ar), 8.00 (д, J = 7.5 Гц, 1Н, Н-4').

15 Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.9, 66.9, 70.3, 75.4 (к, J = 32.1 Гц, С-4), 96.8, 110.3, 116.1 (д, J = 21.7 Гц, С-3,5 Ar), 118.0, 120.8, 123.4 (к, J = 287.1 Гц, CF_3), 124.0, 124.2, 125.6, 126.7, 129.4 (д, J = 8.4 Гц, С-2,6 Ar), 129.6, 130.3, 130.5, 131.2, 140.7, 151.6, 163.8 (д, J = 249.0 Гц, С-4 Ar), 179.4.

20 Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.4 (с, 4- FC_6H_4), 98.4 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ (499.42):

Вычислено (%): С 60.12; Н 3.43; N 8.41.

Найдено (%): С 59.99; Н 3.42; N 8.35.

Пример 17

25 Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(2-хлорфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-метил-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5b), изатина (2а) и (2-хлорфенил)метанамина (6f) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

30 Т. пл. 185-186°C, белый порошок.

35 Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.11 (с, 3Н, CH_3), 2.46 (уш. с, 1Н, NH-2), 4.95 (с, 1Н, Н-9b), 5.57 (к, J = 7.0 Гц, 1Н, Н-4), 6.38 (с, 1Н, Н-3), 6.59 (уш. с, 1Н, Н-9), 6.82 (д, J = 7.5 Гц, 1Н, Н-7'), 6.92-7.01 (м, 2Н, Н-6,7), 7.19-7.49 (м, 7Н, 1'-NH, Н-5',6', Н Ar), 8.03 (д, J = 7.5 Гц, 1Н, Н-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 20.8, 51.0, 63.8, 70.2, 74.5 (к, J = 31.1 Гц, С-4), 97.9, 110.0, 117.9, 121.5, 123.7 (к, J = 289.5 Гц, CF_3), 124.0, 125.7, 126.7, 127.6, 128.1, 130.2, 130.3, 130.4, 130.7, 130.8, 133.2, 133.4, 134.2, 140.8, 149.2, 180.0.

40 Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 99.5 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (529.90):

Вычислено (%): С 58.93; Н 3.61; N 7.93.

Найдено (%): С 58.64; Н 3.52; N 7.81.

Пример 18

45 Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3-(2-бромфенил)-8-метокси-3а-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-метокси-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена

(5с), изатина (2а) и (2-бромфенил)метанамина (6g) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 194-195°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.54 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H, NH-2), 3.49 (с, 3H, OCH_3), 4.97 (с, 1H, H-9b), 5.59 (к, $J = 7.1$ Гц, 1H, H-4), 6.08 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H, H-9), 6.60-6.67 (м, 2H, H-3, H-7), 6.83 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-7'), 6.96 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H, H-6), 7.23-7.30 (м, 2H, H-5', H Ar), 7.32-7.40 (м, 2H, H-6', H Ar), 7.51 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H, H Ar), 7.57 (с, 1H, NH-1'), 7.68 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H Ar), 8.05 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 51.2, 55.4, 66.0, 70.2, 74.5 (к, $J = 30.7$ Гц, C-4), 97.8, 110.2, 110.5, 115.5, 119.1, 122.5, 123.7 (к, $J = 289.6$ Гц, CF_3), 124.1, 124.6, 125.8, 128.2, 128.6, 130.5, 130.6, 131.2, 133.6, 135.0, 140.9, 145.2, 155.5, 179.3.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 99.6 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ (590.35):

Вычислено (%): C 52.90; H 3.24; N 7.12.

Найдено (%): C 52.91; H 3.32; N 7.04.

Пример 19

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-бром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-[3-(трифторметил)фенил]-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-бром-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5d), изатина (2а) и (3-(трифторметил)фенил)метанамина (6h) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 198-199°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.65 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, NH-2), 5.02 (с, 1H, H-9b), 5.44 (к, $J = 6.3$ Гц, 1H, H-4), 5.94 (д, $J = 4.3$ Гц, 1H, H-3), 6.67 (с, 1H, H-9), 6.93 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-7'), 6.96 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H, H-6), 7.27-7.36 (м, 3H, H-7,5', NH-1'), 7.44 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-6'), 7.55 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H, H Ar), 7.64-7.71 (м, 2H, H Ar), 7.72 (с, 1H, H Ar), 7.99 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.5, 66.6, 70.2, 75.4 (к, $J = 32.2$ Гц, C-4), 96.1, 110.5, 116.4, 119.8, 122.7, 123.1 (к, $J = 286.8$ Гц, CF_3), 123.9 (к, $J = 272.6$ Гц, CF_3), 124.5, 124.7 (к, $J = 3.4$ Гц, C-2/C-4 Ar), 125.6, 126.8 (к, $J = 3.4$ Гц, C-4/C-2 Ar), 129.4, 129.6 (2C), 131.0, 131.1, 131.5 (к, $J = 32.7$ Гц, C-3 Ar), 132.7, 136.7, 140.5, 150.7, 179.0.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.0 (уш. с, CF_3), 99.1 (с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{BrF}_6\text{N}_3\text{O}_4$ (628.33):

Вычислено (%): C 49.70; H 2.57; N 6.69.

Найдено (%): C 49.43; H 2.61; N 6.56.

Пример 20

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-бром-3а-нитро-3-(4-метоксифенил)-4-(трифторметил)-6-этокси-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-бром-3-нитро-2-трифторметил-8-этокси-2Н-хромена (5g), изатина (2а) и (4-метоксифенил)метанамина (6d) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 148-149°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1.46 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 2.67 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, NH-2), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 4.05 (д.д, $J = 9.3$, 6.9 Гц, 1H, CHNHCH_3), и 4.08 (д.д, $J = 9.3$, 6.9 Гц, 1H, CHNHCH_3), 4.88 (с, 1H, H-9b), 5.39 (к, $J = 6.6$ Гц, 1H, H-4), 5.87 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H, H-3), 6.31 (с, 1H, H-9), 6.86 (с, 1H, H-7), 6.89 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H, H-7'), 6.92 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H, H Ar), 7.28 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-5'), 7.32-7.42 (м, 4H, NH-1', H-6', H Ar), 8.05 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 14.7, 50.8, 55.4, 61.2, 65.2, 68.2, 70.3, 75.3 (к, $J = 31.5$ Гц, C-4), 96.7, 110.3, 114.5 (2C), 116.1, 116.3, 120.3, 123.3 (к, $J = 288.3$ Гц, CF_3), 124.1, 125.6, 126.4, 128.5 (2C), 130.3, 130.6, 140.6, 140.7, 149.3, 160.9, 179.0.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 99.0 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_6$ (634.41):

Вычислено (%): C 53.01; H 3.65; N 6.62.

Найдено (%): C 52.93; H 3.70; N 6.48.

Пример 21

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a,8-динитро-4-(трифторметил)-3-(4-хлорфенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3,6-динитро-2-трифторметил-2H-хромена (5f), изатина (2a) и (4-хлорфенил)метанамина (6b) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 230-231°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.67 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, NH-2), 5.10 (с, 1H, H-9b), 5.58 (к, $J = 6.5$ Гц, 1H, H-4), 5.85 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, H-3), 6.94 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-7'), 7.00 (с, 1H, NH-1'), 7.21 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-6), 7.36 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-5'), 7.39-7.51 (м, 6H, H-6',9, H Ar), 8.00 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-4'), 8.12 (д.д, $J = 8.8$, 1.9 Гц, 1H, H-7).

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.7, 66.7, 70.3, 75.8 (к, $J = 32.6$ Гц, C-4), 95.9, 110.7, 119.0, 121.7, 123.0, 123.6 (к, $J = 287.8$ Гц, CF_3), 124.8, 125.5 (2C), 129.0 (2C), 129.1, 129.5 (2C), 131.4, 133.7, 136.2, 140.3, 143.9, 156.5, 178.6.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 97.9 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (569.88):

Вычислено (%): C 52.69; H 3.01; N 9.83.

Найдено (%): C 52.38; H 2.81; N 9.62.

Пример 22

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5'-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 3-нитро-2-трифторметил-2H-хромена (5a), 5-метилизатина (2b) и (4-фторфенил)метанамина (6e) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 182-183°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.47 (с, 3H, CH_3), 2.57 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, NH-2), 5.03 (с, 1H, H-9b), 5.43 (к, $J = 6.5$ Гц, 1H, H-4), 5.87 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H, H-3), 6.56 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-9), 6.72 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H, H-7'), 6.83 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H, H-8), 7.04 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-6), 7.07-7.12 (м, 2H, H Ar), 7.13-7.19 (м, 2H, H-7,6'), 7.42-7.48 (м, 2H, H Ar), 7.75 (с, 1H, NH-1'), 7.78 (с, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 21.4, 50.9, 66.8, 70.5, 75.5 (к, $J = 31.8$ Гц, C-4), 96.9, 110.2, 116.0, 116.2, 117.9, 120.8, 123.4 (к, $J = 286.9$ Гц, CF_3), 123.9, 126.0, 126.7, 129.4, 129.5 (2C), 130.2, 130.8, 131.4, 133.9, 138.3, 151.7, 162.7, 164.6, 179.6.

5 Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.3 (с, 4- FC_6H_4), 98.3 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$ (513.45):

Вычислено (%): C 60.82; H 3.73; N 8.18.

Найдено (%): C 60.78; H 3.68; N 8.12.

10 Пример 23

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5',6,8-трибром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(2-хлорфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6,8-дибром-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5e), 5-бромизатина (2b) и (2-хлорфенил)метанамина (6f) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

15 Т. пл. 184-185°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.51 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, NH-2), 4.95 (с, 1H, H-9b), 5.69 (к, $J = 6.6$ Гц, 1H, H-4), 6.55 (д, $J = 3.4$ Гц, 1H, H-3), 6.72 (с, 1H, H-9), 6.82 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-7'), 7.28-7.41 (м, 2H, H Ar), 7.46-7.50 (м, 5H, NH-1', H-7,6', H Ar), 8.16 (с, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.6, 63.7, 70.1, 74.9 (к, $J = 31.5$ Гц, C-4), 97.0, 112.0, 113.7, 116.3, 117.0, 123.1 (к, $J = 289.3$ Гц, CF_3), 125.2, 127.9, 128.1, 128.2, 129.2, 130.4, 131.2, 132.0, 132.4, 133.8, 134.1, 135.9, 139.5, 148.0, 178.1.

25 Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 99.3 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ (752.56):

Вычислено (%): C 39.90; H 1.88; N 5.58.

Найдено (%): C 40.05; H 1.94; N 5.57.

30 Пример 24

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-бром-1'-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-6-этокси-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-бром-3-нитро-2-трифторметил-8-этокси-2Н-хромена (5f), 1-метилизатина (2d) и (4-фторфенил)метанамина (6e) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

35 Т. пл. 197-198°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1.47 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 2.58 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, NH-2), 2.94 (с, 3H, NCH_3), 4.07 (д.д, $J = 9.2$, 6.9 Гц, 1H, CHNHCH_3), 4.13 (д.д, $J = 9.2$, 6.9 Гц, 1H, CHNHCH_3), 4.87 (с, 1H, H-9b), 5.40 (к, $J = 5.8$ Гц, 1H, H-4), 5.95 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, H-3), 6.20 (с, 1H, H-9), 6.85-6.93 (м, 2H, H-7,7'), 7.06-7.15 (м, 2H, H Ar), 7.30 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-5'), 7.41-7.52 (м, 3H, H-6', H Ar), 8.04 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H, H-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 14.7, 25.9, 50.8, 65.1, 67.6, 70.1, 75.1 (к, $J = 31.0$ Гц, C-4), 96.4, 108.6, 115.8, 116.2 (3C, д, $J = 21.6$ Гц, C-3,5 Ar), 120.1, 123.3 (к, $J = 288.2$ Гц, CF_3), 124.2, 124.4, 125.2, 129.2 (2C, д, $J = 8.3$ Гц, C-2,6 Ar), 129.7, 130.6 (к, $J = 2.5$ Гц, C-1 Ar), 130.7, 140.5, 143.7, 149.3, 163.7 (д, $J = 249.0$ Гц, C-4 Ar), 177.2.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 50.5 (с, 4- FC_6H_4), 98.7 (уш. с, CF_3)

Элементный анализ для $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{BrF}_4\text{N}_3\text{O}_5$ (636.40):

Вычислено (%): С 52.85; Н 3.48; N 6.60.

Найдено (%): С 52.75; Н 3.43; N 6.52.

Пример 25

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-метокси-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-хлорфенил)-1'-этил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-метокси-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5с), 1-этилизатина (2е) и (4-хлорфенил)метанамина (6b) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 193-194°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 0.97 (т, J = 7.2 Гц, 3Н, CH_2CH_3), 2.57 (д, J = 4.7 Гц, 1Н, NH-2), 3.30 (д.к, J = 14.4, 7.2 Гц, 1Н, CHNHCH_3), 3.49 (с, 3Н, OCH_3), 3.64 (д.к, J = 14.4, 7.2 Гц, 1Н, CHNHCH_3), 5.00 (с, 1Н, Н-9b), 5.46 (к, J = 5.9 Гц, 1Н, Н-4), 5.93 (д, J = 2.8 Гц, 1Н, Н-9), 5.95 (д, J = 4.7 Гц, 1Н, Н-3), 6.72 (д.д, J = 8.9, 2.8 Гц, 1Н, Н-7), 6.88 (д, J = 7.7 Гц, 1Н, Н-7'), 6.98 (д, J = 8.9 Гц, 1Н, Н-6), 7.29 (т, J = 7.5 Гц, 1Н, Н-5'), 7.35-7.48 (м, 5Н, Н-6', Н Ar), 7.99 (д, J = 7.5 Гц 1Н, Н-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 12.2, 34.6, 51.4, 55.3, 66.7, 70.0, 75.7 (к, J = 31.6 Гц, С-4), 96.9, 108.6, 110.7, 115.3, 118.8, 121.1, 123.4 (к, J = 286.8 Гц, CF_3), 124.0, 125.2, 129.0 (2С), 129.2 (2С), 129.8, 130.6, 134.4, 135.7, 143.1, 145.6, 155.4, 177.0.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 98.1 (уш. с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$ (573.95):

Вычислено (%): С 58.60; Н 4.04; N 7.32.

Найдено (%): С 58.52; Н 4.01; N 7.27.

Пример 26

Получение (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-1'-бензил-8-бром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-[3-(трифторметил)фенил]-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она.

Данное соединение получают из 6-бром-3-нитро-2-трифторметил-2Н-хромена (5b), 1-этилизатина (2е) и (3-(трифторметил)фенил)метанамина (6h) по способу, аналогичному способу примера 1. Выход приведен в таблице 1.

Т. пл. 165-166°C, белый порошок.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2.68 (д, J = 4.9 Гц, 1Н, 2-NH), 4.45 (д, J = 15.7 Гц 1Н, CHNHPh), 4.84 (д, J = 15.7 Гц, 1Н, CHNHPh), 5.10 (с, 1Н, Н-9b), 5.72 (к, J = 6.0 Гц, 1Н, Н-4), 5.87 (д, J = 4.9 Гц, 1Н, Н-3), 6.51 (д, J = 1.1 Гц, 1Н, Н-9), 6.78 (д, J = 7.7 Гц, 1Н, Н-7'), 6.95-7.02 (м, 3Н, Н-6, Н Ph), 7.21-7.35 (м, 5Н, Н-7,5', Н Ar, Н Ph), 7.38 (т, J = 7.6 Гц, 1Н, Н-6'), 7.54 (т, J = 7.8 Гц, 1Н, Н Ar), 7.68 (т, J = 8.0 Гц, 2Н, Н Ph), 7.76 (с, 1Н, Н Ar), 7.95 (д, J = 7.5 Гц, 1Н, Н-4').

Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 44.2, 50.7, 66.1, 70.2, 76.0 (к, J = 32.6 Гц, С-4), 96.3, 110.1, 116.3, 119.9, 123.1 (к, J = 285.4 Гц, CF_3), 123.7, 124.0 (к, J = 272.4 Гц, CF_3), 124.6, 124.9, 125.0 (к, J = 3.6 Гц, С-2/С-4 Ar), 126.7 (к, J = 3.6 Гц, С-4/С-2 Ar), 127.1 (2С), 128.0, 128.7, 129.2 (2С), 129.5 (2С), 131.1, 131.4 (2С, к, J = 32.6 Гц, С-3 Ar), 132.7, 134.9, 137.3, 143.3, 151.1, 177.6.

Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 97.2 (уш. с, CF_3), 99.1 (с, CF_3).

Элементный анализ для $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{BrF}_6\text{N}_3\text{O}_4$ (718.45):

Вычислено (%): С 55.17; Н 3.09; N 5.85.

Найдено (%): С 55.27; Н 3.14; N 5.91.

Относительная конфигурация 3-арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолон] общей формулы I однозначно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа, выполненного для (1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-она (пример 16). Структура соединения расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX-97 [G.M. Sheldrick. A short history of SHELX. // Acta Crystallographica Section A: Foundations and Advances, 2008, DOI: 10.1107/S0108767307043930]. Все неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении независимо, атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и включены в уточнение в модели «наездника» с зависимыми тепловыми параметрами. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2074446).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Список условных сокращений:

МТТ-тест - метод оценки цитотоксической активности, основанный на восстановлении желтой соли тетразолия (МТТ) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до кристаллов формазана, растворимых в ДМСО

IC_{50} (индекс цитотоксичности) - концентрация вещества, при которой наблюдается гибель 50% клеток, мкмоль/л

ОП_0 - оптическая плотность раствора формазана опытной группы

ОП_k - оптическая плотность раствора формазана контрольной группы

Клеточные линии:

Клеточная линия HeLa - клетки карциномы шейки матки человека

Клеточная линия HDF- клетки здоровых дермальных фибробластов человека

Изучение цитотоксической активности *in vitro* заявляемых соединений общей формулы I.

проведено на линиях клеток рака шейки матки человека HeLa и дермальных фибробластов человека HDF, полученных из Коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург, Россия).

Клетки засевают в 96-луночные планшеты в посевной дозе 2×10^5 клеток/мл и культивируют при 37°C в течение 24 ч в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) с 1% глутамина в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки и гентамицина (50 мг/л) в увлажненной атмосфере 5% CO_2 , после чего в лунки добавляют исследуемые соединения формулы I в различных концентрациях. Клетки инкубируют с соединениями формулы I в течение 72 ч, после чего проводят оценку жизнеспособности клеток с помощью МТТ-теста. Опыты проведены в трех повторностях с отрицательным (культуральная среда), положительным (раствор цитотоксического препарата Камптотecin в концентрации 3 ммоль/л) контролями и контролем растворителя (ДМСО).

Оценку результатов МТТ-теста проводят на планшетном фотометре Tecan Infinite M200 PRO путем сравнения оптической плотности раствора формазана при длине волны 570 нм в опытных и контрольных лунках и рассчитывают индекс цитотоксичности

(IC₅₀) по формуле:

$$IC_{50} = \left(1 - \frac{OP_0}{OP_K}\right) \times 100\%.$$

На основании полученных данных определялся индекс цитотоксичности для каждой концентрации исследуемых веществ. С помощью пробит-регрессии производился расчет показателя IC₅₀.

Для проведения статистического анализа использовались программы Microsoft Excell и Statistika 2009. Рассчитывались параметры среднего арифметического значения и стандартной ошибки. За достоверные принимали различия средних величин по критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$.

Соединением сравнения является лекарственный препарат Камптотецин (Sigma-Aldrich, USA). Камптотецин и его производные (например, Топотекан) применяют в медицинской практике для лечения рака толстой кишки и яичников, рецидивирующего или персистирующего рака шейки матки, мелкоклеточного рака легкого и часто используют для систематического скрининга противоопухолевых препаратов.

Для изучения цитотоксической активности было проведено определение IC₅₀ для ряда репрезентативных образцов соединений общей формулы I (примеры 1, 3-6, 8, 10, 12-16, 18-20, 23) по отношению к линии клеток карциномы шейки матки человека HeLa и здоровых дермальных фибробластов человека (HDF), полученных из Коллекции клеточных культур Института цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия. Результаты испытаний представлены в таблице 2 (см. в графической части).

Таким образом, нами впервые получены 3-арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолы], которые проявили выраженную цитотоксическую активность в отношении к клеткам рака шейки матки человека HeLa, и предложен эффективный способ их получения.

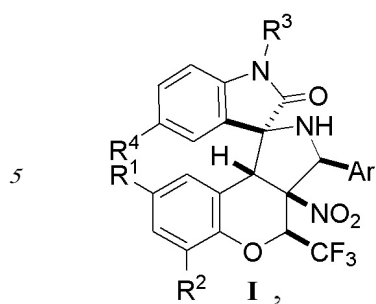
Преимуществами данного способа синтеза являются:

1. Доступность исходных реагентов.
2. Мягкие условия проведения реакций.
3. Не требуется дополнительная очистка целевых продуктов с помощью перекристаллизации или колоночной хроматографии.

Все протестированные соединения общей формулы I проявили выраженную цитотоксическую активность в отношении к клеточной линии HeLa. Пять соединений общей формулы I (примеры 1, 5, 8, 12, 18) наряду с высокой цитотоксической активностью в отношении к клеткам HeLa проявили низкую цитотоксическую активность относительно здоровых клеток дермальных фибробластов человека и представляют собой потенциальные противоопухолевые препараты.

(57) Формула изобретения

1. 3-Арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолы] общей формулы I



где R^1 представляет собой H, алкил C_1-C_6 , алкокси C_1-C_6 , Br, Cl, NO_2 ;

R^2 представляет собой H, алкил C_1-C_6 , алкокси C_1-C_6 , Br, Cl, NO_2 ;

R^3 представляет собой H, алкил C_1-C_6 , Bn;

R^4 представляет собой H, алкил C_1-C_6 , алкокси C_1-C_6 , Br, Cl;

15 Ar представляет собой Ph, 2- ClC_6H_4 , 4- ClC_6H_4 , 2- BrC_6H_4 , 4- FC_6H_4 , 4- MeC_6H_4 , 3- $F_3CC_6H_4$, 4- $MeOC_6H_4$,

обладающие цитотоксической активностью по отношению к клеткам линии карциномы шейки матки человека HeLa.

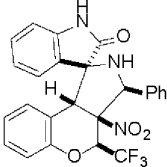
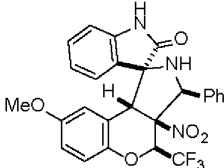
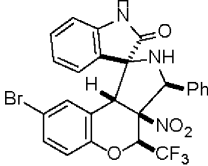
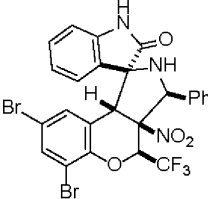
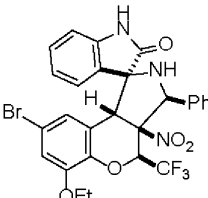
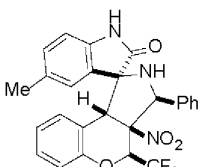
20 2. Способ получения 3-арил-4-(трифторметил)-4Н-спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндолов] общей формулы I, заключающийся в том, что суспензию изатина (2), арилметанамина (6) (1 эквивалент) и безводного $MgSO_4$ (2 эквивалента) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин в сухом дихлорметане, а затем добавляют нитрохромен (5) (1 эквивалент), DABCO (0.1 эквивалент) и перемешивают реакционную

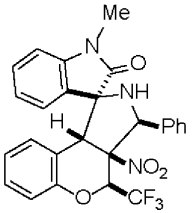
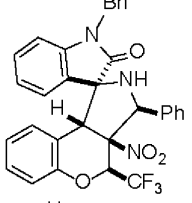
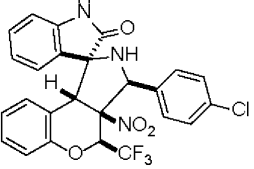
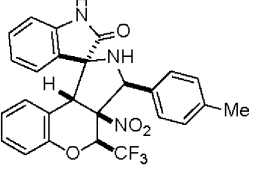
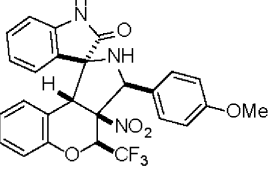
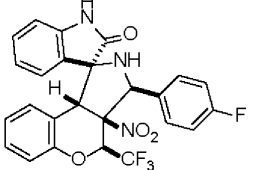
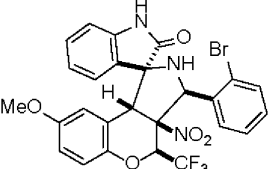
25 массу при кипячении в течение 24 ч, после чего смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и промывают дихлорметаном, растворитель из фильтрата упаривают при пониженном давлении, а к остатку добавляют 70% этанол, выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой.

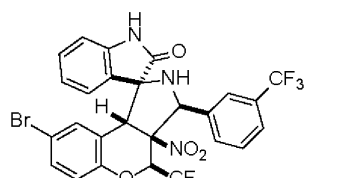
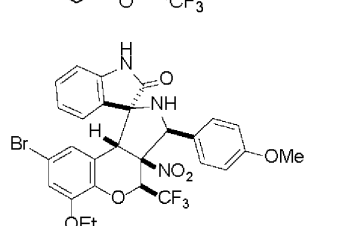
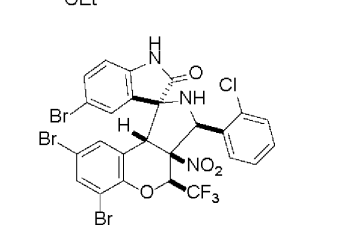
Таблица 1. Синтез соединений общей формулы I (примеры 1-26).

№	Хромен 5	Изатин 2	Амин 6	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ar	Выход (%)
1	5a	2a	6a	H	H	H	H	Ph	78
2	5b	2a	6a	Me	H	H	H	Ph	60
3	5c	2a	6a	OMe	H	H	H	Ph	55
4	5d	2a	6a	Br	H	H	H	Ph	47
5	5e	2a	6a	Br	Br	H	H	Ph	56
6	5f	2a	6a	Br	OEt	H	H	Ph	53
7	5g	2a	6a	NO ₂	H	H	H	Ph	57
8	5a	2b	6a	H	H	H	Me	Ph	76
9	5a	2c	6a	H	H	H	Br	Ph	24
10	5a	2d	6a	H	H	Me	H	Ph	53
11	5a	2e	6a	H	H	Et	H	Ph	70
12	5a	2f	6a	H	H	Bn	H	Ph	59
13	5a	2a	6b	H	H	H	H	4-ClC ₆ H ₄	58
14	5a	2a	6c	H	H	H	H	4-MeC ₆ H ₄	73
15	5a	2a	6d	H	H	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	49
16	5a	2a	6e	H	H	H	H	4-FC ₆ H ₄	79
17	5b	2a	6f	Me	H	H	H	2-ClC ₆ H ₄	50
18	5c	2a	6g	OMe	H	H	H	2-BrC ₆ H ₄	53
19	5d	2a	6h	Br	H	H	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	68
20	5f	2a	6d	Br	OEt	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	61
21	5g	2a	6b	NO ₂	H	H	H	4-ClC ₆ H ₄	58
22	5a	2b	6e	H	H	H	Me	4-FC ₆ H ₄	55
23	5e	2c	6f	Br	Br	H	Br	2-ClC ₆ H ₄	26
24	5f	2d	6e	Br	OEt	Me	H	4-FC ₆ H ₄	72
25	5c	2e	6b	OMe	H	Et	H	4-ClC ₆ H ₄	79
26	5d	2f	6h	Br	H	Bn	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	75

Таблица 2. Значения концентраций соединений общей формулы I, при которых наблюдается гибель 50% клеток (IC_{50} , мкмоль/л) в сравнении с лекарственным препаратом Камптотецин в отношении клеток карциномы шейки матки человека HeLa и здоровых дермальных фибробластов человека (HDF).

Соединение	IC_{50} (HeLa)	IC_{50} (HDF)
	1.74 ± 0.45	129.99 ± 11.25
	1.15 ± 0.36	7.07 ± 0.45
	0.32 ± 0.05	77.31 ± 5.48
	1.62 ± 0.52	959.19 ± 36.34
	2.63 ± 0.19	3.45 ± 0.26
	9.68 ± 0.63	124.37 ± 10.89

	0.47 ±0.04	68.43 ±5.39
	0.71 ±0.05	194.90 ±15.97
	0.11 ±0.02	29.85 ±2.02
	3.50 ±0.17	0.11 ±0.01
	0.24 ±0.02	15.61 ±1.19
	4.62 ±0.18	53.32 ±4.00
	35.85 ±0.11	104.38 ±10.11

	3.09 ±0.29	33.41 ±1.84
	1.35 ±0.12	38.94 ±1.94
	7.03 ±0.49	5.04 ±0.49
 Камптогесин	1.66 ±0.97	323.27 ±28.92

