

Синтез и цитотоксическая активность *N'*-незамещенных 3'-арил-4'-(трифторметил)-4'-*H*-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов]

Савелий В. Барковский¹, Мария В. Улитко¹, Алексей Ю. Барков¹,
Иван А. Кочнев¹, Николай С. Зимницкий¹, Владислав Ю. Коротаев^{1*},
Вячеслав Я. Сосновских¹, Роман А. Степанюк², Тимур И. Маджидов^{2*}

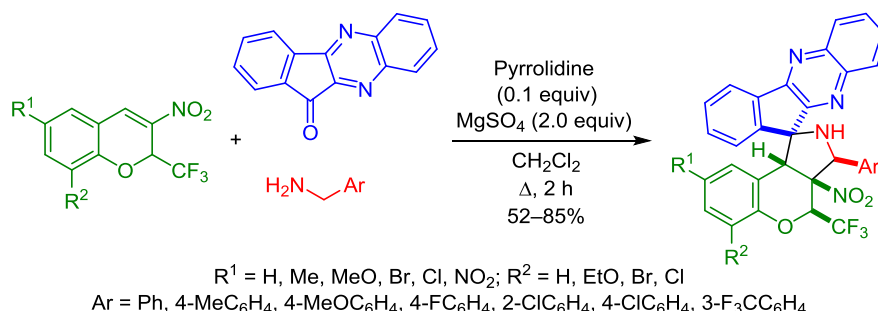
¹ Институт естественных наук и математики

Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

² Химический институт им. А. М. Бутлерова Казанского федерального университета,
ул. Кремлевская, 29/1, Казань 420008, Россия; e-mail: timur.madzhidov@kpfu.ru

Поступило 14.07.2022

Принято после доработки 23.08.2022



Разработан регио- и стереоселективный метод синтеза *N'*-незамещенных 3'-арил-4'-(трифторметил)-4'-*H*-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов] с выходами 52–85%, основанный на трехкомпонентной реакции 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменов с азометин-идами, генерируемыми *in situ* из бензиламинов и индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она, при кипячении в CH_2Cl_2 в течение 2 ч в присутствии 0.1 экв. пирролидина. Полученные соединения проявляют умеренную цитотоксическую активность по отношению к клеткам карциномы шейки матки человека HeLa в диапазоне концентраций 10^{-5} – 10^{-4} М.

Ключевые слова: азометин-идиды, бензиламины, индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он, 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хромены, спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидины], 1,3-диполярное циклоприсоединение, *in silico* моделирование, цитотоксическая активность.

1,3-Диполярное циклоприсоединение стабилизированных азометин-идидов на основе индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она к электрофильным алкенам является удобным одностадийным регио- и стереоселективным методом синтеза спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалинпирроли(зи)динов], представляющих несомненный интерес для медицинской химии.¹ Действительно, благодаря структурной сложности каркаса в сочетании с малой конформационной подвижностью, обусловленной наличием спироатома, многие спиро[инденохиноксалинпирроли(зи)дины] обладают фармакологическим действием.² Например, соединение **1** показало высокую антибактериальную активность,^{2a} соединения **2** и **3** проявили противотуберкулезную активность,^{2b,c} соединения **4** обладают противоопухолевой и антиоксидантной активностью,^{2d}

а соединения **5** и **6** ингибируют холин- и ацетилхолинэстеразы^{2e,f} (рис. 1).

С другой стороны, спиро[оксиндолпирролидины] с арильным заместителем в *N'*-незамещенном пирролидиновом цикле, например MI-43 и SAR405838 (рис. 2), являются эффективными ингибиторами белка MDM2 (murine double minute 2) и проявляют высокую противоопухолевую активность.³ В то же время соединения этого ряда пока не используются в качестве противоопухолевых препаратов, и поиск новых селективных ингибиторов белка MDM2 продолжается.⁴

Недавно нами был разработан одnoreакторный регио- и стереоселективный метод синтеза спиро[оксиндол-3,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов] **11** из доступных 3-нитро-2-(трифторметил)-2*H*-хроменов **7**,

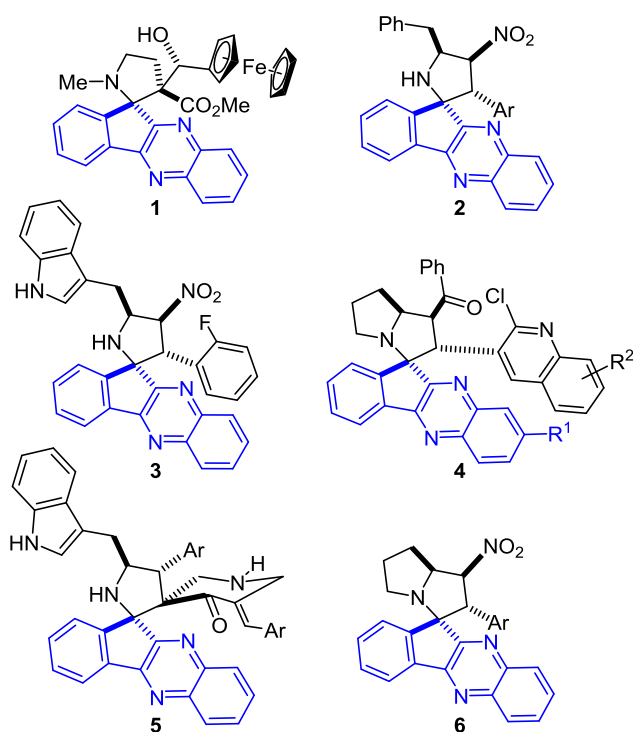


Рисунок 1. Биологически активные спиро[индено[1,2-*b*]-хиноксалинпирроли(зи)дины].

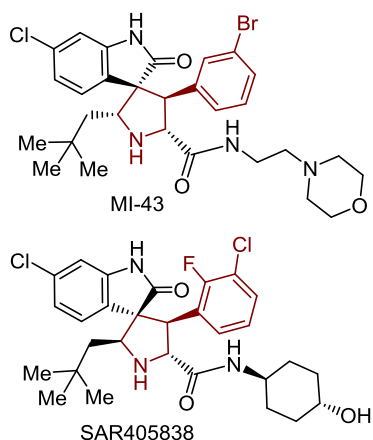
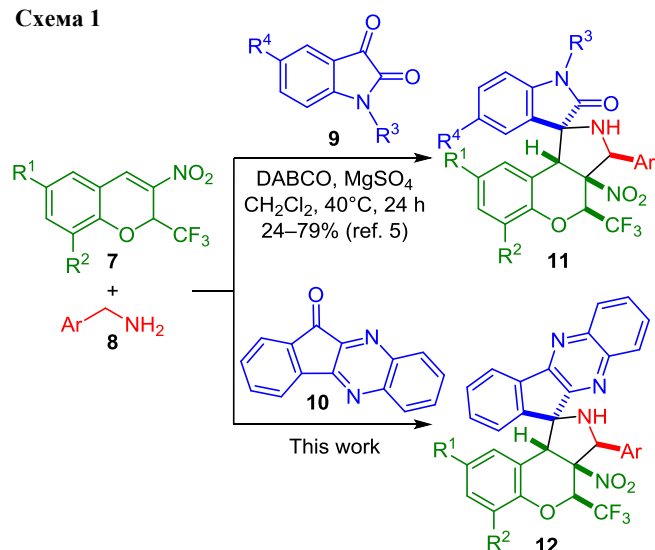


Рисунок 2. Ингибиторы белка MDM2 на основе *N*-незамещенных спиро[оксиндол-3,3'-пирролидинов].

бензиламинов **8** и изатинов **9** с возможностью варьирования заместителей в каждом гетероцикле⁵ (схема 1). Соединения **11** проявили цитотоксическую активность по отношению к клеткам карциномы шейки матки человека HeLa в микромолярном диапазоне концентраций, а одно из них по своей селективности превзошло известный противоопухолевый агент камптотецин⁶ (табл. 1).

Принимая во внимание эти результаты и учитывая важную биологическую роль спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалинов], представлялось логичным проверить возможность использования данного метода для получения *N*-незамещенных спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов] **12** из нитрохроменов **7**, бензиламинов **8** и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-

Схема 1



11-она (**10**) (схема 1), а также сравнить цитотоксическую активность соединений **12** и их спирооксиндолных аналогов **11**.

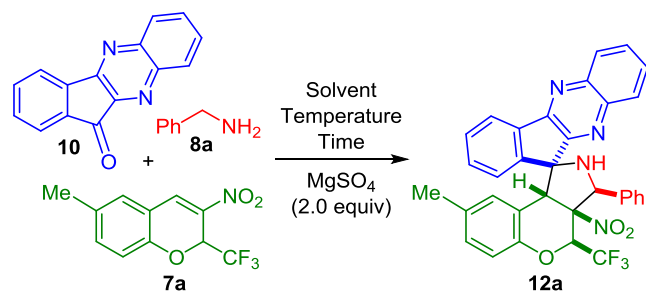
С целью получения спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов] **12** мы провели оптимизацию условий трехкомпонентной реакции между хроменом **7a**, инденохиноксалином **10** и бензиламином (**8a**), приводящей к продукту **12a**, используя безводный $MgSO_4$ для связывания выделяющейся в процессе образования азотин-ида H_2O (табл. 2).

Было установлено, что в CH_2Cl_2 без катализатора или в присутствии 0.1 экв. DABCO как при комнатной температуре, так и при кипячении выход целевого продукта **12a** не превышал 50% (табл. 2, опыты 1–3). Замена DABCO на пирролидин позволила сократить время реакции с 24 до 2 ч (опыт 4). При использовании полоторного избытка бензиламина (**8a**) выход продукта удалось повысить до 60% (опыт 5). Максимальный выход (80%) соединения **12a** был достигнут, когда реакцию проводили при кипячении в CH_2Cl_2 в течение 2 ч в присутствии 0.1 экв. пирролидина, используя двукратный избыток бензиламина (**8a**) (опыт 6). В этих же условиях с использованием DABCO вместо пирро-

Таблица 1. Цитотоксическая активность соединений **11a–f** по отношению к клеткам HeLa и дермальным фибробластам человека (HDF)

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ ,* мкМ	
					HeLa	HDF
11a	H	H	H	H	1.74 ± 0.45	129.99 ± 11.25
11b	MeO	H	H	H	1.15 ± 0.36	7.07 ± 0.45
11c	Br	H	H	H	0.32 ± 0.05	77.31 ± 5.48
11d	Br	Br	H	H	1.62 ± 0.52	959.19 ± 36.34
11e	H	H	Me	H	0.47 ± 0.04	68.43 ± 5.39
11f	H	H	Vn	H	0.71 ± 0.05	194.90 ± 15.97
	Камптотецин				1.66 ± 0.97	323.27 ± 28.92

* Полумаксимальная ингибирующая концентрация.

Таблица 2. Оптимизация условий трехкомпонентной реакции получения спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидина] **12a***

Опыт	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Амин 8a , экв.	Выход соединения 12a , %
1	CH ₂ Cl ₂	25	24	1.0	39
2	CH ₂ Cl ₂	25	24	1.0**	43
3	CH ₂ Cl ₂	40	24	1.0**	50
4	CH ₂ Cl ₂	40	2	1.0***	40
5	CH ₂ Cl ₂	40	2	1.5***	60
6	CH ₂ Cl ₂	40	2	2.0***	80
7	CH ₂ Cl ₂	40	2	2.0**	50
8	MeCN	40	2	2.0***	42
9	1,4-Диоксан	40	2	2.0***	59
10	MeOH	40	2	2.0***	44
11	EtOH	40	2	2.0***	38
12	<i>i</i> -PrOH	40	2	2.0***	35

* Количество исходных соединений и растворителя: 52 мг (0.2 ммоль) хромена **7a**, 46 мг (0.2 ммоль) 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**10**), 48 мг (0.4 ммоль) MgSO₄, 3 мл растворителя.

** Реакцию проводили в присутствии 2 мг (0.02 ммоль) DABCO.

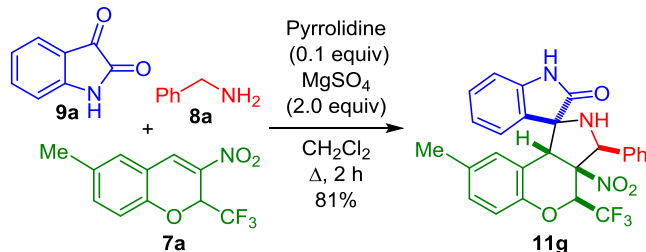
*** Реакцию проводили в присутствии 1.4 мг (0.02 ммоль) пирролидина.

лидина выход уменьшился на 30% (опыт 7). В других растворителях (MeCN, 1,4-диоксане, MeOH, EtOH, *i*-PrOH) выходы продукта **12a** тоже были заметно ниже (опыты 8–12).

По оптимизированной методике из хроменов **7a–i**, бензиламинов **8a–g** и 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**10**) были синтезированы 3'-арилзамещенные спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидины] **12a–q** с выходами 52–85% (табл. 3). Выходы спироаддуктов **12a–q** практически не зависят от донорно-акцепторных свойств заместителей в хромене **7** и амине **8**. В то же время минимальные выходы продукта (52–56%) наблюдались в реакциях с хроменами **7e,g** с двумя атомами галогена в бензольном цикле (R¹ = R² = Cl, Br). Отметим, что соединения **12a–q** были легко очищены от примесей инденохиноксалина **10** и соответствующего хромена **7** промывкой MeOH с последующей перекристаллизацией из системы гексан–CH₂Cl₂.

На примере трехкомпонентной реакции с участием хромена **7a**, изатина (**9a**) и бензиламина (**8a**) мы пока-

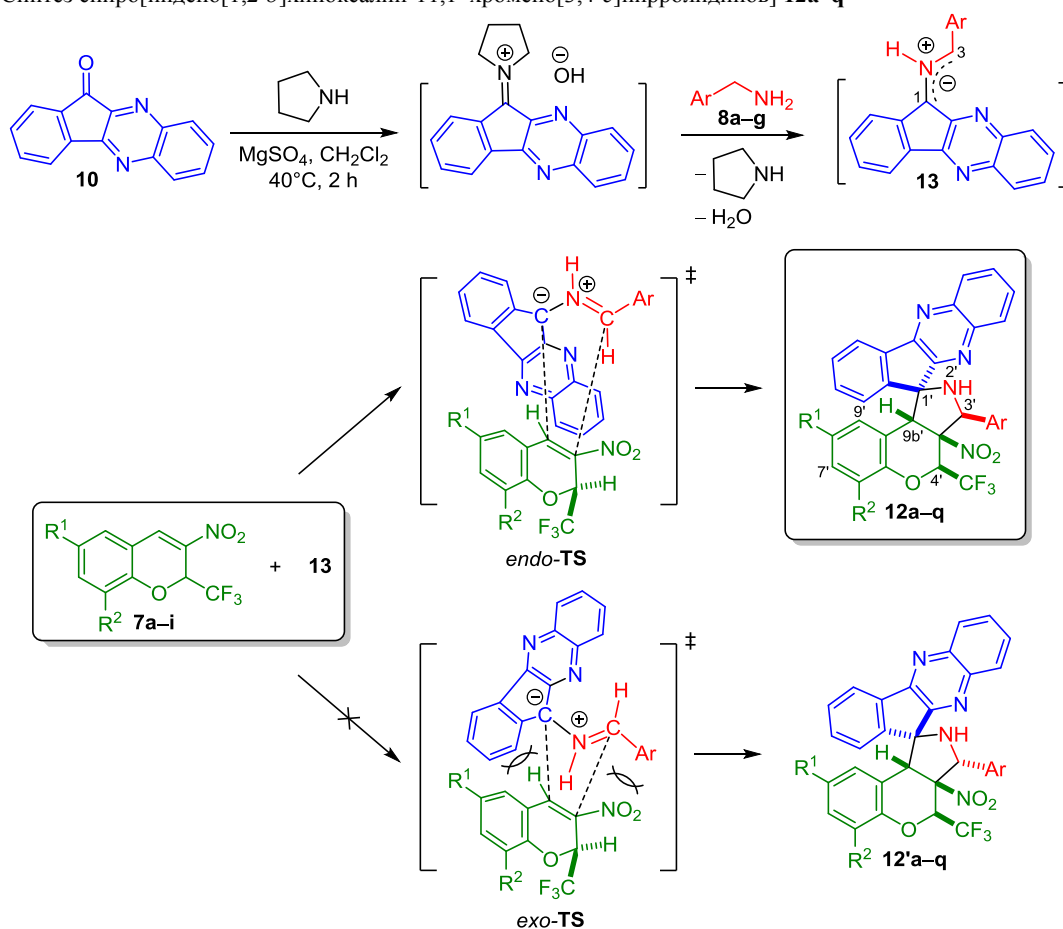
зали возможность использования этой методики для получения спирооксидолов **11** (схема 2). В присутствии пирролидина продукт **11g** был получен с выходом 81%, что на 21% выше, чем по методу с использованием DABCO.⁵

Схема 2

Как и спиро[оксидол-3,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидины] **11a–g**, соединения **12a–q** получены в виде индивидуальных регио- и стереоизомеров с *цис*-расположением нитрогруппы, атома водорода 9b'-CH и группы CF₃ относительно конденсированной трициклической системы в результате *эндо*-присоединения азотин-илида **13** к наиболее электрофильному атому C-4 хромена **7a–i** более замещенным атомом C-1 через переходное состояние *эндо*-TS. Переходное состояние *экзо*-TS не реализуется по стерическим причинам. Наблюдаемая регио- и стереоселективность процесса циклоприсоединения хорошо согласуется с данными квантово-химических расчетов, проведенных ранее для реакций илидов из инденохиноксалина **10** с нитростиролами^{7a} и циклопропенами.^{7b} Каталитическое действие пирролидина, по-видимому, заключается в активации карбонильной группы инденохиноксалина **10** за счет образования иминиевого катиона⁸ (табл. 2).

Следует отметить, что присоединение илидов **13** к хроменам **7a–i** протекает обратимо. Действительно, уже через 5 ч после растворения соединения **12a** в CDCl₃ в ампуле спектрометра ЯМР наблюдалось образование хромена **7a** (6% по данным спектра ЯМР ¹⁹F), содержание которого увеличилось до 24 и 36% спустя 24 и 48 ч соответственно. Поэтому при использовании избытка бензиламина (**8a**) выходы продуктов трехкомпонентной реакции увеличиваются (табл. 2).

Спектры ЯМР ¹H соединений **12a–q**, зарегистрированные в растворе CDCl₃ или ДМСО-*d*₆, содержат характерный синглет бензильного протона 9b'-CH, два дублета или слегка уширенных синглета протонов NH и 3'-CH пирролидинового цикла, а также сигнал протона 4'-CH, который проявляется в виде квартета в ДМСО-*d*₆ или в виде уширенного синглета в CDCl₃. Сигнал ароматического протона H-9' экранирован инденохиноксалиновым фрагментом и находится в более сильном поле, чем сигналы остальных протонов бензольного цикла хромена. Сигнал трифторметильной группы в спектрах ЯМР ¹⁹F соединений **12a–q** проявляется в виде уширенного синглета в области 97.4–100.6 м. д. Спектры ЯМР ¹³C соединений **12a–q** содержат квартеты группы 4'-CF₃ и атома C-4' при 123.2–123.8 и 74.2–75.9 м. д. с КССВ ¹J_{CF} = 285.1–288.9

Таблица 3. Синтез спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов] **12a–q***

Хромен	R ¹	R ²	Амин	Ar	Продукт	Выход, %	Хромен	R ¹	R ²	Амин	Ar	Продукт	Выход, %
7a	Me	H	8a	Ph	12a	80	7a	Me	H	8b	2-ClC ₆ H ₄	12j	69
7b	MeO	H	8a	Ph	12b	71**	7b	MeO	H	8c	4-MeOC ₆ H ₄	12k	76
7c	H	H	8a	Ph	12c	76	7c	H	H	8d	4-MeC ₆ H ₄	12l	73
7d	Br	H	8a	Ph	12d	68	7c	H	H	8c	4-MeOC ₆ H ₄	12m	82
7e	Br	Br	8a	Ph	12e	52	7d	Br	H	8c	4-MeOC ₆ H ₄	12n	73
7f	Cl	H	8a	Ph	12f	65	7d	Br	H	8e	4-ClC ₆ H ₄	12o	69
7g	Cl	Cl	8a	Ph	12g	55	7e	Br	Br	8f	4-FC ₆ H ₄	12p	56
7h	NO ₂	H	8a	Ph	12h	75	7f	Cl	H	8g	3-F ₃ CC ₆ H ₄	12q	85
7i	Br	EtO	8a	Ph	12i	69							

* Количество реагентов и растворителя: 0.5 ммоль хромена **7a–i**, 116 мг (0.5 ммоль) 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она (**10**), 1.0 ммоль бензиламина **8a–g**, 3.5 мг (0.05 ммоль) пирролидина, 120 мг (1.0 ммоль) MgSO₄, 6 мл CH₂Cl₂.

** Реакцию проводили в течение 3 ч.

и ${}^2J_{CF} = 30.5\text{--}32.9$ Гц соответственно. В ИК спектрах соединений **12a–q** присутствуют полосы валентных колебаний нитрогруппы в области 1545–1567 и 1337–1349 см⁻¹ и группы NH в области 3246–3347 см⁻¹.

Относительная конфигурация соединений **12a–q** подтверждена методом PCA монокристаллов циклоаддукта **12q**. Соединение **12q** действительно является изомером, в котором заместители при атомах C-3',3a',4' и атом водорода 9b'-CH расположены цисоидно, а хиноксалиновый фрагмент и нитрогруппа находятся в

транс-положении относительно трициклической конденсированной системы (рис. 3).

На ряде репрезентативных образцов **12b,c,l,m,o,p** была изучена цитотоксическая активность полученных соединений по отношению к клеточной линии карциномы шейки матки человека HeLa и к культуре дермальных фибробластов человека (HDF). Результаты испытаний представлены в табл. 4 и 5. Из всех исследованных образцов соединения **12l,o,p** проявили умеренную цитотоксическую активность по отноше-

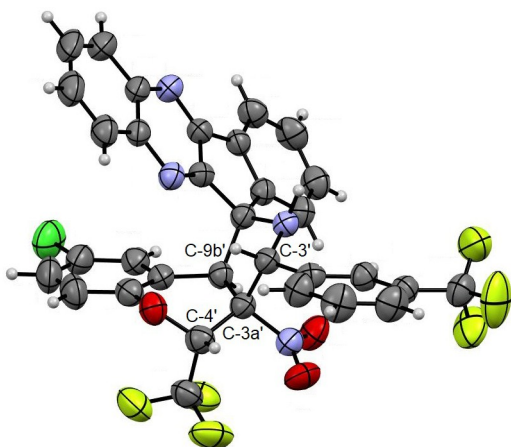


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **12q** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

нию к клеткам линии HeLa в концентрациях 10^{-5} и 10^{-4} М. Максимальный цитотоксический эффект обнаружен у соединений **12o,p** с атомами галогена в хромановом фрагменте и в арильном заместителе при атоме C-3'. Соединения **12b,c,m** оказывают слабое цитотоксическое воздействие на клетки HeLa в диапазоне концентрации 10^{-7} – 10^{-4} М. Соединения **12c,l,m,o,p** проявили умеренную цитотоксическую активность к неопухолевым клеткам HDF при воздействии в концентрациях 10^{-5} и 10^{-4} М. Соединение **12c** оказало слабое цитотоксическое воздействие на клетки HeLa и HDF во всем диапазоне концентраций и может быть протестировано на наличие других видов фармакологической

Таблица 4. Цитотоксическая активность соединений **12b,c,l,m,o,p** (ингибирование, %) по отношению к клеткам карциномы шейки матки человека HeLa

Соединение	Концентрация, М			
	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
12b	0.57 ± 0.06	7.12 ± 0.86	13.69 ± 1.33	17.89 ± 1.78
12c	4.51 ± 0.26	8.07 ± 0.77	10.40 ± 1.30	18.72 ± 1.27
12l	15.76 ± 1.41	20.59 ± 1.49	23.76 ± 1.35	26.65 ± 0.91
12m	0.92 ± 0.03	3.54 ± 0.05	8.55 ± 0.58	16.49 ± 1.06
12o	9.35 ± 0.86	18.62 ± 1.46	25.58 ± 1.54	35.61 ± 2.05
12p	15.25 ± 1.28	18.76 ± 1.71	24.66 ± 2.85	36.61 ± 1.51

Таблица 5. Цитотоксическая активность соединений **12b,c,l,m,o,p** (ингибирование, %) по отношению к дермальным фибробластам человека (HDF)

Соединение	Концентрация, М			
	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}
12b	14.65 ± 1.05	25.86 ± 1.98	36.07 ± 2.45	41.51 ± 2.78
12c	6.77 ± 0.53	10.95 ± 1.74	13.16 ± 1.21	14.94 ± 1.97
12l	6.72 ± 0.28	18.67 ± 2.14	38.09 ± 1.56	42.85 ± 2.96
12m	11.91 ± 1.67	19.47 ± 2.02	28.42 ± 3.01	30.66 ± 2.31
12o	14.85 ± 1.21	19.05 ± 1.48	24.67 ± 1.93	35.74 ± 2.54
12p	10.29 ± 0.83	16.51 ± 1.64	25.75 ± 1.60	36.08 ± 1.71

Таблица 6. Энергия связывания соединений **11a,c,d,f** и **12b,c,l,m,o,p** с белком MDM2

Соединение	Энергия связывания, ккал/моль	Соединение	Энергия связывания, ккал/моль
11a	–8.35	12c	–8.72
11c	–8.29	12l	–8.52
11d	–8.79	12m	–8.17
11f	–8.75	12o	–8.62
12b	–8.54	12p	–6.75

активности. В целом замена спирооксидольного фрагмента в соединениях **11** на спироинденохиноксалиновый приводит к снижению цитотоксической активности и селективности.

С целью проверки возможности взаимодействия соединений **11a,c,d,f** и **12b,c,l,m,o,p** с белком MDM2, было проведено *in silico* моделирование, включающее докинг, моделирование молекулярной динамики и количественную оценку свободной энергии связывания по методу MM/GBSA (табл. 6).

В ходе моделирования молекулярной динамики комплекс MDM2–**12m** характеризуется меньшей стабильностью: лиганд покидает связывающий карман после 79 нс моделирования. Из графиков RMSD белка и лиганда следует, что значения RMSD выходят на плато (файл сопроводительных материалов). Взаимодействия во всех комплексах характеризуются преимущественно гидрофобными контактами. При этом в комплексах белка MDM2 с соединениями **11a,d** образуется устойчивая водородная связь с остатком Lys94. Заселенность связи на последних 100 нс траектории составляет 32 и 54% соответственно. Это может определять большую специфичность связывания данных соединений с белком MDM2. Также наблюдаются водородные связи с остатками Val93 и Leu54. Между соединениями **12b,c,l,m,o,p** и белком MDM2 устойчивые водородные связи не образуются.

На рис. 4 и 5 показано расположение лигандов в участке связывания на примере комплексов белка MDM2 с близкими по строению соединениями **11d** и **12p**. По рис. 4 видно, что молекула лиганда **11d** располагается в глубине связывающего кармана MDM2.

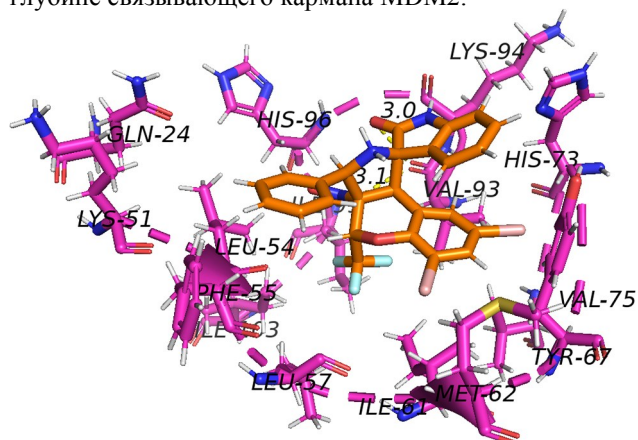


Рисунок 4. Соединение **11d** в связывающем кармане MDM2 на 200 нс моделирования.

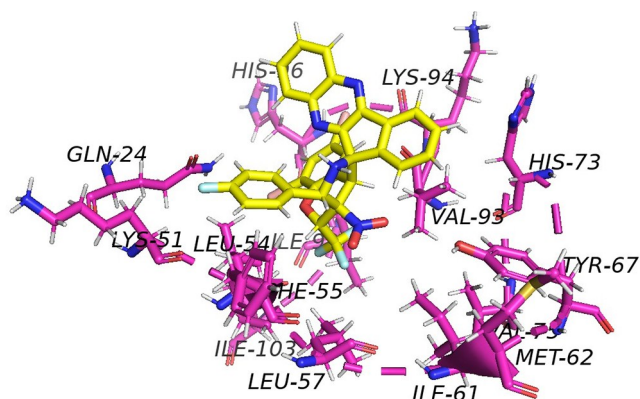


Рисунок 5. Соединение **12p** в связывающем кармане MDM2 на 300 нс моделирования.

В комплексе MDM2–**12p** спироинденохиноксалиновый фрагмент находится дальше от поверхности участка связывания (рис. 5). Исходя из формы связывающего кармана MDM2 и наблюдаемого расположения лигандов можно предположить, что наличие спироинденохиноксалинового фрагмента в данном ряду соединений стерически препятствует более глубокому расположению лигандов в участке связывания с белком MDM2. В целом замена спирооксиндольного фрагмента в соединениях **11** на спироинденохиноксалиновый ведет к уменьшению специфичности связывания с белком MDM2.

Анализ вкладов в свободную энергию связывания (табл. 7), полученных с помощью подхода MM/GBSA, показывает, что электростатический вклад в свободную энергию связывания с белком MDM2 более положительный для соединений **12b,c,l,o,p** по сравнению с соединениями **11a,c,d,f**. Из результатов количественной оценки энергии связывания методом MM/GBSA (табл. 8) следует, что наиболее вероятными ингибиторами белка MDM2 могут являться соединения **11a,d**.

Таблица 7. Покомпонентные вклады и свободная энергия связывания в комплексах MDM2–лиганд

Лиганд	ΔG_{vdw}^* ккал/моль	$\Delta G_{\text{elc}}^{**}$ ккал/моль	$\Delta G_{\text{pol}}^{***}$ ккал/моль	$\Delta G_{\text{npol}}^{*4}$ ккал/моль	$\Delta G_{\text{gb}}^{*5}$ ккал/моль
11a	–40.82	46.60	–37.19	–5.05	–36.46
11c	–33.36	59.72	–48.43	–4.09	–26.16
11d	–37.13	51.41	–42.00	–4.33	–32.05
11f	38.23	71.77	–57.42	–4.93	–28.81
12b	–38.98	66.58	–52.54	–5.01	–29.95
12c	–39.15	62.72	–48.35	–5.02	–29.80
12l	–34.97	72.39	–59.88	–4.33	–26.80
12o	–33.89	63.15	–51.45	–4.24	–26.43
12p	–37.78	65.72	–53.90	–4.39	–30.35

* Вклад энергии Ван-дер-Ваальса.

** Вклад электростатической энергии.

*** Вклад полярной сольватационной энергии.

*4 Вклад неполярной сольватационной энергии.

*5 Свободная энергия связывания.

Таблица 8. Свободная энергия связывания соединений **11a,c,d,f** и **12b,c,l,o,p** с белком MDM2 по методу MM/GBSA

Соединение	$\Delta G_{\text{связ}}^*$ ккал/моль	Соединение	$\Delta G_{\text{связ}}^*$ ккал/моль
11a	–36.46	12b	–29.95
11c	–26.16	12c	–29.80
11d	–32.05	12l	–26.80
11f	–28.81	12o	–26.43
		12p	–30.35

Таким образом, нами разработан эффективный метод синтеза *N*-незамещенных 3'-арил-4'-(трифторметил)-4*H*-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов] из 3-нитро-2-(трифторметил)-2*H*-хроменов, индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-она и бензиламинов, в котором илиды генерируются из нестабильных оснований Шиффа. Иминиевая активация карбонильной группы инденохиноксалинона значительно сокращает время процесса и может быть полезна для *in situ* генерирования подобных азометиннов в реакциях с другими диполярфилами. Замена спирооксиндольного фрагмента на спироинденохиноксалиновый снижает цитотоксическую активность спирохромено[3,4-*c*]пирролидинов, что подтверждают результаты *in silico* моделирования.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Shimadzu IRSpirit-T с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения. Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F записаны на спектрометре Bruker Avance DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно), спектры ЯМР ^{13}C – на спектрометре Bruker Avance 500 (126 МГц) в ДМСО-*d*₆ (соединения **12a,c,f,g,j-l,n-q**) или CDCl₃ (соединения **12b,d,e,h,i,m**). Внутренние стандарты – ТМС (для ядер ^1H), C₆F₆ (для ядер ^{19}F) или сигнал растворителя (39.5 (ДМСО-*d*₆) и 77.2 м. д. (CDCl₃) для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электрораспылением) зарегистрированы на приборе Bruker maXis Impact HD. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40.

Исходные нитрохромены **7a–i** получены по известной методике.⁹

Синтез спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пирролидинов] 12a–q (общая методика). Суспензию 116 мг (0.5 ммоль) инденохиноксалинона **10**, 1.0 ммоль бензиламина **8a–g**, 3.5 мг (0.05 ммоль) пирролидина и 120 мг (1.0 ммоль) безводного MgSO₄ в 6 мл сухого CH₂Cl₂ перемешивают при кипячении в колбе с обратным холодильником в течение 30 мин, после чего добавляют 0.5 ммоль нитрохромена **7a–i** и перемешивают при кипячении в течение 2 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и промывают CH₂Cl₂ (3 × 0.5 мл). Из фильтрата удаляют растворитель при пониженном давлении, остаток затирают с 2 мл MeOH, фильтруют и перекристаллизовывают из системы гексан–CH₂Cl₂, 2:1.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Метил-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12a). Выход 232 мг (80%), белый порошок, т. пл. 196–197°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3309, 1552, 1499, 1468, 1458, 1410, 1338, 1328. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.69 (3H, с, CH_3); 4.71 (1H, д, $J = 4.1$, NH); 5.30 (1H, с, 9b'-CH); 5.84 (1H, д, $J = 1.3$, H-9'); 6.05 (1H, д, $J = 4.1$, 3'-CH); 6.52 (1H, к, $J = 6.5$, 4'-CH); 6.64 (1H, д, $J = 8.3$, $J = 1.3$, H-7'); 6.76 (1H, д, $J = 8.3$, H-6'); 7.38–7.48 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.60–7.65 (2H, м, H-2",6" Ph); 7.72–7.84 (4H, м, H Ar); 7.92 (1H, т, д, $J = 7.4$, $J = 1.0$, H Ar); 7.99–8.04 (1H, м, H Ar); 8.15 (1H, д, $J = 7.4$, H Ar); 8.40 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 19.9; 51.0; 66.6; 70.5; 74.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.5$, C-4'); 97.3; 116.5; 119.4; 121.7; 123.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.4$, CF_3); 125.7; 126.0; 128.1 (2C); 128.4 (3C); 128.7 (2C); 129.0; 129.4; 129.5; 130.1; 130.6; 132.0; 133.2; 136.8; 137.5; 139.6; 141.2; 149.0; 153.4; 163.7. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.9 (уш. с, CF_3). Найдено, m/z : 581.1795 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 581.1795.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Метокси-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12b). Выход 212 мг (71%), белый порошок, т. пл. 205–206°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310, 1612, 1608, 1552, 1495, 1458, 1411, 1372, 1338, 1327. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.76 (1H, с, NH); 3.21 (3H, с, CH_3O); 5.36 (1H, с, 9b'-CH); 5.63 (1H, д, $J = 2.8$, 3'-CH); 5.97 (1H, уш. с, 4'-CH); 6.29 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 2.7$, H-7'); 6.32 (1H, с, H-9'); 6.74 (1H, д, $J = 9.0$, H-6'); 7.40–7.49 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.57–7.71 (5H, м, H-2",6" Ph, H Ar); 7.82 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.86 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 1.3$, H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 1.3$, H Ar); 8.18 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.44 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 52.2; 55.3; 68.1; 70.9; 75.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.1$, C-4'); 97.7; 109.8; 115.7; 118.3; 121.1; 122.3; 123.7 (к, $^1J_{\text{CF}} = 286.4$, CF_3); 125.9; 127.9 (2C); 129.0 (2C); 129.2; 129.3; 129.6; 129.7; 130.0; 130.8; 133.2; 136.2; 137.6; 140.7; 142.2; 145.8; 148.6; 153.4; 155.1; 163.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.6 (уш. с, CF_3). Найдено, m/z : 597.1742 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 597.1744.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-3a'-Нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12c). Выход 215 мг (76%), белый порошок, т. пл. 194–195°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3347, 1585, 1564, 1509, 1489, 1460, 1399, 1332. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.72 (1H, д, $J = 3.1$, NH); 5.39 (1H, с, 9b'-CH); 6.07 (1H, д, $J = 3.1$, 3'-CH); 6.12 (1H, д, $J = 7.4$, H-9'); 6.52 (1H, т, $J = 7.4$, H-8'); 6.59 (1H, к, $J = 6.4$, 4'-CH); 6.86 (1H, т, $J = 7.7$, H-7'); 6.89 (1H, д, $J = 7.8$, H-6'); 7.38–7.50 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.59–7.68 (2H, м, H-2",6" Ph); 7.71–7.81 (3H, м, H Ar); 7.83 (1H, д, $J = 7.3$, H Ar); 7.93 (1H, т, $J = 7.2$, H Ar); 8.01 (1H, д, $J = 6.8$, H Ar); 8.12 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 8.43 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.8; 66.7; 70.5; 74.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.8$, C-4'); 97.4; 116.9; 119.8; 121.8; 123.2; 123.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.6$,

CF_3); 125.8 (2C); 128.1 (2C); 128.4 (2C); 128.7; 128.8; 129.0 (2C); 129.6; 130.1; 130.6; 133.3; 136.7; 137.5; 139.6; 141.2; 148.9; 151.1; 153.4; 163.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.0 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 67.14; H 3.74; N 9.71. $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 67.13; H 3.81; N 9.79.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Бром-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12d). Выход 219 мг (68%), белый порошок, т. пл. 199–200°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3306, 1553, 1478, 1458, 1404, 1339, 1327. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.77 (1H, д, $J = 4.5$, NH); 5.34 (1H, с, 9b'-CH); 6.03 (1H, уш. с, 4'-CH); 6.24 (1H, д, $J = 2.1$, H-9'); 6.29 (1H, д, $J = 4.5$, 3'-CH); 6.73 (1H, д, $J = 8.7$, H-6'); 6.86 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.1$, H-7'); 7.40–7.49 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.56–7.75 (5H, м, H-2",6" Ph, H Ar); 7.79–7.87 (2H, м, H Ar); 8.02 (1H, д, $J = 8.1$, $J = 1.2$, H Ar); 8.22 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.42 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.5; 68.1; 70.9; 75.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.1$, C-4'); 97.3; 115.7; 119.2; 122.6; 122.8; 123.5 (к, $^1J_{\text{CF}} = 286.3$, CF_3); 125.7; 127.9 (2C); 129.1 (3C); 129.3 (2C); 129.4; 129.9; 130.1; 131.0; 131.9; 133.3; 135.9; 137.5; 140.6; 142.3; 148.0; 150.9; 153.4; 163.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.2 (уш. с, CF_3). Найдено, m/z : 645.0743 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 645.0744.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-6',8'-Дибром-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12e). Выход 188 мг (52%), белый порошок, т. пл. 203–204°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3294, 1567, 1547, 1509, 1453, 1410, 1399, 1373, 1351, 1339. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.82 (1H, д, $J = 4.8$, NH); 5.28 (1H, с, 9b'-CH); 5.85 (1H, уш. с, 4'-CH); 6.22 (1H, д, $J = 1.8$, H-9'); 6.38 (1H, д, $J = 4.8$, 3'-CH); 7.07 (1H, д, $J = 1.8$, H-7'); 7.42–7.51 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.57–7.73 (5H, м, H-2",6" Ph, H Ar); 7.82 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.86 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.19 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.46 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.5; 69.0; 70.9; 75.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$, C-4'); 97.5; 112.8; 115.7; 122.5; 123.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 287.8$, CF_3); 125.0; 125.9; 127.5 (2C); 127.9; 129.2 (3C); 129.4; 129.5; 130.1; 130.2; 131.1; 133.3; 134.7; 135.0; 137.4; 140.8; 142.1; 147.7; 148.1; 153.1; 162.7. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.0 (уш. с, CF_3). Найдено, m/z : 722.9849 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 722.9849.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-3a'-Нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-8'-хлор-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12f). Выход 195 мг (65%), белый порошок, т. пл. 203–204°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3309, 1553, 1508, 1480, 1468, 1458, 1408, 1339, 1327. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.75 (1H, д, $J = 4.0$ NH); 5.39 (1H, с, 9b'-CH); 6.05–6.11 (2H, м, 3'-CH, H-9'); 6.53 (1H, к, $J = 6.4$, 4'-CH); 6.91 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.2$, H-7'); 6.96 (1H, д, $J = 8.7$, H-6'); 7.39–7.49 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.60–7.65 (2H, м, H-2",6" Ph); 7.72–7.80 (3H, м, H Ar);

7.83 (1H, д, $J = 7.7$, $J = 1.2$, H Ar); 7.92 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 8.03 (1H, д, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 8.16 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.42 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.4; 66.9; 70.4; 74.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.5$, C-4'); 96.8; 118.8; 121.7; 122.2; 123.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 286.0$, CF₃); 125.4; 126.0; 126.8; 128.0 (2C); 128.5 (2C); 128.7; 128.8 (2C); 129.1; 129.6; 130.2; 130.7; 133.3; 136.6; 137.1; 139.6; 141.2; 148.5; 150.0; 153.2; 163.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.2 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 601.1251 [M+H]⁺. C₃₂H₂₁ClF₃N₄O₃. Вычислено, m/z : 601.1249.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-3a'-Нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-6',8'-дихлор-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12g). Выход 175 мг (55%), белый порошок, т. пл. 201–202°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3299, 1577, 1549, 1509, 1460, 1403, 1369, 1338. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.75 (1H, д, $J = 3.9$, NH); 5.41 (1H, с, 9b'-CH); 6.14 (1H, д, $J = 2.3$, H-9'); 6.19 (1H, д, $J = 3.9$, 3'-CH); 6.40 (1H, к, $J = 6.9$, 4'-CH); 7.16 (1H, д, $J = 2.3$, H-7'); 7.41–7.49 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.61–7.67 (2H, м, H-2",6" Ph); 7.71–7.83 (4H, м, H Ar); 7.92 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 8.12 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.13 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.43 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.2; 67.9; 70.4; 75.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.2$, C-4'); 97.1; 121.6; 122.7; 123.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 287.4$, CF₃); 124.3; 125.0; 126.3; 126.6; 127.7 (2C); 128.4; 128.5; 128.6 (2C); 128.7; 129.3; 129.5; 130.1; 130.7; 133.2; 136.1; 136.6; 139.9; 141.1; 146.1; 148.2; 153.1; 163.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 100.3 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 635.0859 [M+H]⁺. C₃₂H₂₀Cl₂F₃N₄O₃. Вычислено, m/z : 635.0859.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-3a',8'-Динитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12h). Выход 229 мг (75%), белый порошок, т. пл. 206–207°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3246, 1587, 1567, 1525, 1508, 1488, 1467, 1458, 1409, 1339. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.79 (1H, с, NH); 5.48 (1H, с, 9b'-CH); 6.24 (1H, с, 3'-CH); 6.37 (1H, уш. с, 4'-CH); 6.99 (1H, д, $J = 9.0$, H-6'); 7.07 (1H, д, $J = 1.7$, H-9'); 7.41–7.50 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.57–7.74 (5H, м, H-2",6" Ph, H Ar); 7.77 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.83–7.92 (2H, м, H-7', H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 8.23 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.41 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.5; 67.8; 70.8; 76.1 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.9$, C-4'); 96.8; 118.3; 121.2; 122.5; 122.9; 123.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.5$, CF₃); 124.7; 125.4; 128.0 (2C); 129.1 (2C); 129.2; 129.4; 129.6; 130.0; 130.5; 131.5; 133.6; 135.9; 137.4; 140.3; 142.2; 143.0; 147.3; 153.4; 156.6; 162.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 97.4 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 612.1480 [M+H]⁺. C₃₂H₂₁F₃N₅O₅. Вычислено, m/z : 612.1489.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Бром-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-фенил-6'-этокси-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12i). Выход 238 мг (69%), белый порошок, т. пл. 214–215°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3288, 1611, 1578, 1545, 1509, 1479, 1467, 1426, 1400, 1376, 1354, 1338. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (3H, т, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 2.80 (1H, д, $J = 2.3$, NH); 3.87 (1H, д, $J = 9.7$, $J = 7.0$) и 3.94 (1H, д, $J = 9.7$, $J = 7.0$,

OCH₂CH₃); 5.22 (1H, с, 9b'-CH); 5.80 (1H, уш. с, 4'-CH); 5.86 (1H, д, $J = 1.8$, H-7'); 6.37 (1H, д, $J = 1.8$, H-9'); 6.42 (1H, уш. с, 3'-CH); 7.41–7.50 (3H, м, H-3",4",5" Ph); 7.56–7.74 (5H, м, H-2",6" Ph, H Ar); 7.78–7.87 (2H, м, H Ar); 8.02 (1H, д, $J = 8.2$, H Ar); 8.20 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.48 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.7; 51.5; 65.1; 69.0; 70.8; 75.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.4$, C-4'); 97.7; 115.5; 115.6; 120.0; 122.4; 123.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 287.5$, CF₃); 124.4; 125.9; 127.5 (2C); 129.0; 129.1 (2C); 129.3 (2C); 129.9; 130.0; 130.9; 133.2; 135.3; 137.4; 140.8 (2C); 142.2; 148.2; 148.8; 153.4; 163.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.0 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 689.1002 [M+H]⁺. C₃₄H₂₅BrF₃N₄O₄. Вычислено, m/z : 689.1006.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Метил-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-(2-хлорфенил)-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12j). Выход 212 мг (69%), белый порошок, т. пл. 186–187°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3276, 1552, 1499, 1480, 1467, 1441, 1416, 1337. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.66 (3H, с, CH₃); 4.69 (1H, д, $J = 3.5$, NH); 5.22 (1H, с, 9b'-CH); 5.89 (1H, с, H-9'); 6.00 (1H, уш. с, 3'-CH); 6.56 (1H, д, $J = 8.3$, H-7'); 6.78 (1H, д, $J = 8.3$, H-6'); 6.99 (1H, уш. с, 4'-CH); 7.40–7.49 (2H, м, 2-ClC₆H₄); 7.59–7.67 (2H, м, 2-ClC₆H₄); 7.68–7.78 (4H, м, H Ar); 7.90 (1H, т, $J = 7.5$, H Ar); 7.98 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 8.12 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.40 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 19.7; 50.4; 63.4; 70.3; 74.2 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.1$, C-4'); 97.8; 116.7; 120.9; 121.6; 123.5 (к, $^1J_{\text{CF}} = 288.9$, CF₃); 125.7; 125.9; 127.6; 128.6; 128.9; 129.2 (2C); 129.8 (2C); 130.5; 130.7; 132.0; 133.0 (2C); 134.4; 136.7; 139.8; 141.1; 148.5; 148.9; 153.0; 163.8 (сигнал одного атома углерода не обнаружен). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 100.6 (уш. с, CF₃). Найдено, %: C 64.27; H 3.46; N 9.10. C₃₃H₂₂ClF₃N₄O₃. Вычислено, %: C 64.45; H 3.61; N 9.11.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Метокси-3'-(4-метоксифенил)-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-b]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-с]пиррол] (12k). Выход 237 мг (76%), белый порошок, т. пл. 191–192°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3261, 1612, 1555, 1513, 1499, 1463, 1420, 1399, 1337. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.19 (3H, с, CH₃O); 3.79 (3H, с, CH₃O); 4.65 (1H, д, $J = 4.9$, NH); 5.32 (1H, с, 9b'-CH); 5.57 (1H, д, $J = 2.9$, H-9'); 5.99 (1H, д, $J = 4.9$, 3'-CH); 6.42 (1H, д, $J = 8.9$, $J = 2.9$, H-7'); 6.48 (1H, д, $J = 6.7$, 4'-CH); 6.80 (1H, д, $J = 8.9$, H-6'); 6.98 (2H, д, $J = 8.7$, 4-МеОС₆H₄); 7.54 (2H, д, $J = 8.7$, 4-МеОС₆H₄); 7.71–7.80 (3H, м, H Ar); 7.81–7.87 (1H, м, H Ar); 7.92 (1H, т, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H Ar); 8.01–8.05 (1H, м, H Ar); 8.15 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.38 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.2; 54.7; 55.1; 66.2; 70.4; 75.2 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.5$, C-4'); 97.2; 109.7; 113.8 (2C); 115.1; 117.7; 120.2; 121.7; 123.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.2$, CF₃); 125.7; 128.7; 128.8; 129.3 (3C); 129.6; 130.1; 130.6; 133.3; 136.8; 139.6; 141.2; 145.1; 148.9; 153.5; 154.3; 159.7; 163.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.8 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 627.1848 [M+H]⁺. C₃₄H₂₆F₃N₄O₅. Вычислено, m/z : 627.1850.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-3'-(4-Метилфенил)-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-2',3',3a',9b'-тетрагидро-

4'H-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено-[3,4-*c*]пиррол] (12l). Выход 212 мг (73%), белый порошок, т. пл. 173–174°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3371, 3270, 1615, 1585, 1553, 1509, 1490, 1459, 1338. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.34 (3H, с, CH_3); 2.65 (1H, д, $J = 4.1$, NH); 5.36 (1H, с, 9b'-CH); 6.03 (1H, д, $J = 4.1$, 3'-CH); 6.10 (1H, д, $J = 7.5$, H-9'); 6.47–6.55 (2H, м, 4'-CH, H-8'); 6.85 (1H, т. д, $J = 7.9$, $J = 1.4$, H-7'); 6.90 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.0$, H-6'); 7.27 (2H, д, $J = 8.0$, 4-MeC₆H₄); 7.50 (2H, д, $J = 8.0$, 4-MeC₆H₄); 7.72–7.76 (2H, м, H Ar); 7.77 (1H, д. д, $J = 7.5$, $J = 0.7$, H Ar); 7.80–7.83 (1H, м, H Ar); 7.91 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H Ar); 7.98–8.01 (1H, м, H Ar); 8.13 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.41 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 20.7; 50.8; 66.6; 70.4; 74.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 30.9$, C-4'); 97.4; 116.9; 119.9; 121.8; 123.2; 123.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.1$, CF₃); 125.7 (2C); 127.9 (2C); 128.6; 128.7; 128.9; 129.0 (2C); 129.5; 130.0; 130.5; 133.2; 134.3; 136.7; 138.3; 139.6; 141.1; 148.9; 151.1; 153.3; 163.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.1 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 581.1804 [M+H]⁺. C₃₃H₂₄F₃N₄O₃. Вычислено, m/z : 581.1795.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-3'-(4-Метоксибензил)-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено-[3,4-*c*]пиррол] (12m). Выход 244 мг (82%), белый порошок, т. пл. 179–180°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3290, 1610, 1586, 1564, 1511, 1491, 1455, 1411, 1369, 1337. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (1H, уш. с, NH); 3.83 (3H, с, CH_3O); 5.39 (1H, с, 9b'-CH); 5.95 (1H, уш. с, 4'-CH); 6.13 (1H, д, $J = 7.7$, H-9'); 6.29 (1H, с, 3'-CH); 6.36 (1H, т, $J = 7.7$, H-7'); 6.36 (1H, т, $J = 7.9$, H-8'); 6.84 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 6.96 (2H, д, $J = 8.6$, 4-MeOC₆H₄); 7.52 (2H, д, $J = 8.6$, 4-MeOC₆H₄); 7.57–7.71 (3H, м, H Ar); 7.78–7.85 (2H, м, H Ar); 7.96 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar); 8.17 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.45 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.8; 55.4; 68.0; 70.9; 75.7 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.1$, C-4'); 97.8; 114.4 (2C); 117.4; 120.3; 122.4; 123.3; 123.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 286.7$, CF₃); 125.9; 126.2; 128.8; 129.0 (2C); 129.1; 129.2; 129.5; 129.9; 130.7; 133.1; 135.2; 137.5; 140.7; 142.1; 148.7; 151.8; 153.4; 160.8; 163.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.4 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 597.1748 [M+H]⁺. C₃₃H₂₄F₃N₄O₄. Вычислено, m/z : 597.1744.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Бром-3'-(4-метоксибензил)-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено-[3,4-*c*]пиррол] (12n). Выход 246 мг (73%), белый порошок, т. пл. 181–182°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3275, 1612, 1556, 1511, 1481, 1466, 1419, 1406, 1338, 1326. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.79 (3H, с, CH_3O); 4.67 (1H, д, $J = 4.1$, NH); 5.36 (1H, с, 9b'-CH); 6.03 (1H, д, $J = 4.1$, 3'-CH); 6.20 (1H, д, $J = 2.2$, H-9'); 6.46 (1H, д, $J = 6.6$, 4'-CH); 6.88 (1H, д, $J = 8.7$, H-6'); 6.99 (2H, д, $J = 8.7$, 4-MeOC₆H₄); 7.01 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 2.2$, H-7'); 7.54 (2H, д, $J = 8.7$, 4-MeOC₆H₄); 7.72–7.80 (3H, м, H Ar); 7.82 (1H, д. д, $J = 7.9$, $J = 1.6$, H Ar); 7.92 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 1.1$, H Ar); 8.04 (1H, д. д, $J = 8.0$, $J = 1.6$, H Ar); 8.16 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.41 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.3; 55.1; 66.7; 70.3; 74.8 (к,

$^2J_{\text{CF}} = 31.5$, C-4'); 96.7; 113.8 (2C); 114.6; 119.1; 121.7; 122.7; 123.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.8$, CF₃); 126.0; 128.4; 128.7 (2C); 128.8; 129.1 (2C); 129.6; 130.1; 130.7; 131.6; 133.2; 136.7; 139.6; 141.2; 148.5; 150.4; 153.2; 159.8; 163.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.4 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 675.0844 [M+H]⁺. C₃₃H₂₃BrF₃N₄O₄. Вычислено, m/z : 675.0849.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-8'-Бром-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-(4-хлорбензил)-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено-[3,4-*c*]пиррол] (12o). Выход 234 мг (69%), белый порошок, т. пл. 172–173°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3276, 1580, 1555, 1508, 1477, 1466, 1397, 1374, 1337. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.80 (1H, д, $J = 4.0$, NH); 5.39 (1H, с, 9b'-CH); 6.05 (1H, д, $J = 4.0$, 3'-CH); 6.20 (1H, д, $J = 2.3$, H-9'); 6.58 (1H, к, $J = 6.6$, 4'-CH); 6.89 (1H, д, $J = 8.7$, H-6'); 7.03 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 2.3$, H-7'); 7.51 (2H, д, $J = 8.5$, 4-ClC₆H₄); 7.67 (2H, д, $J = 8.5$, 4-ClC₆H₄); 7.73–7.81 (3H, м, H Ar); 7.83 (1H, д. д, $J = 7.7$, $J = 1.7$, H Ar); 7.92 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.1$, H Ar); 8.04 (1H, д. д, $J = 7.7$, $J = 1.7$, H Ar); 8.16 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.42 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.2; 66.0; 70.4; 74.7 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.5$, C-4'); 96.7; 114.6; 119.0; 121.7; 122.3; 123.3 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.5$, CF₃); 125.9; 128.3; 128.4 (2C); 128.6; 128.8; 129.6; 129.9 (2C); 130.2; 130.7; 131.6; 133.2; 133.7; 136.2; 136.6; 139.5; 141.2; 148.2; 150.3; 153.2; 163.2. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.9 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 679.0354 [M+H]⁺. C₃₂H₂₀BrClF₃N₄O₃. Вычислено, m/z : 679.0354.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-6',8'-Дибром-3a'-нитро-4'-(трифторметил)-3'-(4-фторбензил)-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено-[3,4-*c*]пиррол] (12p). Выход 208 мг (56%), белый порошок, т. пл. 192–193°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3293, 1554, 1511, 1452, 1408, 1399, 1371, 1354, 1337. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.78 (1H, д, $J = 3.9$, NH); 5.42 (1H, с, 9b'-CH); 6.17 (1H, д, $J = 3.9$, 3'-CH); 6.28 (1H, д, $J = 2.2$, H-9'); 6.43 (1H, к, $J = 7.0$, 4'-CH); 7.29 (2H, т, $J = 8.7$, 4-FC₆H₄); 7.70 (2H, д. д, $J = 8.7$, $J = 5.5$, 4-FC₆H₄); 7.35 (1H, д, $J = 2.2$, H-7'); 7.53–7.79 (3H, м, H Ar); 7.82 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 2.0$, H Ar); 7.92 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H Ar); 8.02 (1H, д. д, $J = 7.7$, $J = 1.8$, H Ar); 8.13 (1H, д, $J = 7.6$, H Ar); 8.41 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.1; 67.1; 70.4; 75.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.4$, C-4'); 97.2; 112.0; 114.8; 115.5 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.5$, C-3,5 4-FC₆H₄); 121.6; 123.2 (к, $^1J_{\text{CF}} = 287.1$, CF₃); 125.0; 126.3; 127.8; 128.6; 128.8; 129.5; 129.9 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.8$, C-2,6 4-FC₆H₄); 130.2; 130.7; 132.4 (д, $^4J_{\text{CF}} = 2.4$, C-1 4-FC₆H₄); 133.2; 133.8; 136.6; 139.9; 141.1; 147.6; 148.1; 153.1; 162.7 (д, $^1J_{\text{CF}} = 245.7$, C-4 4-FC₆H₄); 163.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 49.9–50.0 (м, 4-FC₆H₄); 100.2 (уш. с, CF₃). Найдено, %: C 51.52; H 2.29; N 7.50. C₃₂H₁₈Br₂F₄N₄O₃. Вычислено, %: C 51.78; H 2.44; N 7.55.

(1'S*,3'S*,3a'S*,4'S*,9b'R*)-3a'-Нитро-4'-(трифторметил)-3'-[3-(трифторметил)фенил]-8'-хлор-2',3',3a',9b'-тетрагидро-4'H-спиро[индено[1,2-*b*]хиноксалин-11,1'-хромено[3,4-*c*]пиррол] (12q). Выход 284 мг (85%), белый порошок, т. пл. 176–177°C (с разл.). ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 3261, 1553, 1510, 1483, 1406, 1366, 1349, 1327. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 4.89 (1H, д, $J = 5.6$, NH); 5.44 (1H, с, 9b'-CH); 6.08 (1H, д, $J = 2.2$, H-9'); 6.15 (1H, д, $J = 4.1$, 3'-CH); 6.67 (1H, к, $J = 6.8$, 4'-CH); 6.93 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 2.2$, H-7'); 6.97 (1H, д, $J = 8.7$, H-6'); 7.71 (1H, т, $J = 8.0$, 3-CF₃C₆H₄); 7.74–7.83 (4H, м, H Ar); 7.86 (1H, д, д, $J = 7.0$, $J = 2.6$, H Ar); 7.90–7.97 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 7.6$, 3-CF₃C₆H₄); 8.03–8.06 (1H, м, H Ar); 8.17 (1H, д, $J = 7.5$, H Ar); 8.43 (1H, д, $J = 7.7$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.2; 66.0; 70.4; 74.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.5$, C-4'); 96.8; 118.8; 121.7; 121.8; 123.3 (к, $^1J_{\text{CF}} = 285.4$, CF₃); 124.1 (к, $^1J_{\text{CF}} = 272.4$, CF₃); 124.4 (к, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$, C-2(4) 3-CF₃C₆H₄); 125.4; 125.9 (к, $^3J_{\text{CF}} = 3.5$, C-4(2) 3-CF₃C₆H₄); 126.0; 126.8; 128.7; 128.8 (2C); 129.1 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.8$, C-3 3-CF₃C₆H₄); 129.6; 129.7; 130.3; 130.9; 132.6; 133.3; 136.7; 138.7; 139.6; 141.3; 148.0; 149.9; 153.2; 163.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.7 (уш. с, 4'-CF₃); 101.6 (с, 3-CF₃C₆H₄). Найдено, m/z : 669.1126 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₃₃H₂₀ClF₆N₄O₃. Вычислено, m/z : 669.1123.

Рентгеноструктурное исследование соединения 12p проведено при 295K на дифрактометре Xcalibur Eos с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Кристаллы, пригодные для PCA, получены медленным упаривания раствора соединения **12p** в CHCl₃. Структура соединения **12p** расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX.¹⁰ Положения всех неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении независимо, положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2189297).

Исследование цитотоксической активности соединений 12b,c,l,m,o,p in vitro проведено на линии клеток карциномы шейки матки человека HeLa, полученной из Коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург, Россия), и дермальных фибробластах человека HDF, выделенных в Институте медицинских клеточных технологий (Екатеринбург, Россия). Клетки засевают в 96-луночные планшеты в посевной дозе $2 \cdot 10^5$ 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% CO₂, после чего в лунки добавляют исследуемые соединения **12b,c,l,m,o,p** в различных концентрациях. Клетки инкубируют с соединениями **12b,c,l,m,o,p** в течение 72 ч, после чего проводят оценку жизнеспособности клеток с помощью стандартного МТТ-теста.¹¹ Опыты проводят в трех повторностях с отрицательным (культуральная среда), положительным (раствор цитотоксического препарата камптотецина в концентрации 3 ммоль/л) контролями и контролем растворителя (DMCO). Оценку результатов МТТ-теста проводят на планшетном спектрофотометре Tecan Infinite M200 PRO путем сравнения оптической плот-

ности раствора формазана при длине волны 570 нм в опытных и контрольных лунках. Для проведения статистического анализа использованы программы Microsoft Excell и Statistika 2009. Рассчитаны параметры среднего арифметического значения и стандартной ошибки. За достоверные приняты различия средних значений по критерию Манна–Уитни при $p < 0.05$.

In silico изучение взаимодействия соединений **11a,c,d,f** и **12b,c,l,m,o,p** с белком MDM2 (PDB ID: 6I3S) проведено с использованием полуэмпирической оценочной докинг-функции AD4 в программном обеспечении AutoDock Vina.¹² Полученные координаты атомов комплекса использованы в качестве начальных координат для симуляции траекторий молекулярной динамики (МД).

Молекулярно-динамическое моделирование проведено при помощи пакета программ GROMACS 2021.5¹³ в силовом поле AMBER99SB,¹⁴ параметризация лигандов проведена в обобщенном силовом поле AMBER (GAFF)¹⁵ с использованием пакета АСРУРЕ.¹⁶ Для представления молекул воды использована явная модель растворителя ТРЗР. Комплексы белок–лиганд сольватированы в октаэдрической ячейке, заполненной водой, с минимальным расстоянием до ячейки 10 Å. Минимизация энергии проведена методом наискорейшего спуска до полного схождения при $F_{\text{max}} 1000 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{нм}^{-1}$. Затем каждая система уравновешена в течение 1 нс в каноническом ансамбле NVT с равномерным нагревом системы от 0 до 300K и применением слабых позиционных ограничений атомов, равных $1000 \text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$. Индексные группы белка и лиганда связаны для позиционных ограничений и термостата. После этого проведено уравновешивание в ансамбле NPT при давлении 1 бар с баростатом Берендсена в течение 1 нс. Для учета электростатики использован метод PME. Моделирование молекулярной динамики каждого комплекса проведено в течение 200 нс с шагом интегрирования 2 фс при давлении 1 бар, поддерживаемом баростатом Парринелло–Рамана и температуре 300K. В отдельных случаях моделирование траекторий продлено на 50–100 нс. Траектории проанализированы при помощи GROMACS tools и VMD. Кадры траектории визуализированы в PyMOL.

Оценка $\Delta G_{\text{связ}}$ по методу MM/GBSA проведена без учета энтропийного вклада в программном обеспечении gmx_MMPBSA¹⁷ с использованием модели неявного растворителя обобщенной поверхности Борна ($\text{igb} = 5$) и ионной концентрацией 0.15 моль/л ($\text{saltcon} = 0.15$) при температуре 300K ($\text{temperature} = 300$). Для расчета использованы кадры с конечного промежутка траектории МД, описывающие не менее 50 нс траектории и характеризующегося выходом на плато RMSD белка и лиганда.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **12a–q**, масс-спектры высокого разрешения соединений **12a,b,d–i,k–o,q** и графики RMSD белка MDM2 и лигандов **11a,c,d,f** и **12b,c,l,m,o,p**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 20-03-00716) и в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FEUZ-2020-0052).

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН за помощь в проведении физико-химических исследований.

Список литературы

- (a) Singh, R.; Bhardwaj, D.; Saini, M. R. *RSC Adv.* **2021**, 11, 4760. (b) Gataullin, R. R. *Helv. Chim. Acta* **2020**, 103, e2000137. (c) Korotaev, V. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Barkov, A. Yu.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 905.
- (a) Kathivaran, S.; Raghunathan, R.; Suresh, G.; Siva, G. V. *Med. Chem. Res.* **2012**, 21, 3170. (b) Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Alaqeel, S. I.; Krishna, V. S.; Sriram, D. *Bioorg. Chem.* **2020**, 99, 103799. (c) Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Al-Aizari, A. J. M. A.; Alaqeel, S. I.; Kansız, S.; Krishna, V. S.; Sriram, D.; Dege, N. *RSC Adv.* **2020**, 10, 23522. (d) Mani, K. S.; Kaminsky, W.; Rajendran, S. P. *New J. Chem.* **2018**, 42, 301. (e) Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Kotresha, D.; Saiswaroop, R.; Venketesh, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27, 2621. (f) Akondi, A. M.; Mekala, S.; Kantam, M. L.; Trivedi, R.; Chowhan, L. R.; Das, A. *New J. Chem.* **2017**, 41, 873.
- (a) Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 673. (b) Wang, S.; Sun, W.; Zhao, Y.; McEachern, D.; Meaux, I.; Barrière, C.; Stuckey, J. A.; Meagher, J. L.; Bai, L.; Liu, L.; Hoffman-Luca, C. G.; Lu, J.; Shangary, S.; Yu, S.; Bernard, D.; Aguilar, A.; Dos-Santos, O.; Besret, L.; Guerif, S.; Pannier, P.; Gorge-Bernat, D.; Debussche, L. *Cancer Res.* **2014**, 74, 5855.
- (a) Beloglazkina, A.; Zyk, N.; Majouga, A.; Beloglazkina, E. *Molecules* **2020**, 25, 1211. (b) Aziz, Y. M. A.; Lotfy, G.; Said, M. M.; El Ashry, S. H.; El Tamany, S. H.; Soliman, S. M.; Abu-Serie, M. M.; Teleb, M.; Yousuf, S.; Dömling, A.; Domingo, L. R.; Barakat, A. *Front. Chem.* **2021**, 9, 735236. (c) Shaomehn, V.; Shankhaj, J.; Vehj, S.; Sandzheev, K.; Dusin, S.; Pehn, T.; Jujszjun, C.; Donna, M. RU Patent 2553269C2.
- Korotaev, V. Yu.; Barkovskii, S. V.; Kutyashev, I. B.; Ulitko, M. V.; Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Kochnev, I. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 679.
- Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.
- (a) Hamzehloueian, M.; Sarrafi, Y.; Aghaei, Z. *RSC Adv.* **2015**, 5, 76368. (b) Filatov, A. S.; Knyazev, N. A.; Ryazantsev, M. N.; Suslonov, V. V.; Larina, A. G.; Molchanov, A. P.; Kostikov, R. R.; Boitsov, V. M.; Stepanov, A. V. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 595.
- Morales, S.; Guijarro, F. G.; Ruano, J. L. G.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1082.
- Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Heteroat. Chem.* **2005**, 16, 492.
- (a) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112. (b) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.
- Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.
- (a) Trott, O.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2010**, 31, 455. (b) Eberhardt, J.; Santos-Martins, D.; Tillack, A. F.; Forli, S. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, 61, 3891.
- Abraham, M. J.; Murtola, T.; Schulz, R.; Páll, S.; Smith, J. C.; Hess, B.; Lindahl, E. *SoftwareX* **2015**, 1–2, 19.
- Hornak, V.; Abel, R.; Okur, A.; Strockbine, B.; Roitberg, A.; Simmerling, C. *Proteins* **2006**, 65, 712.
- Wang, J.; Wolf, R. M.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; Case, D. A. *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1157.
- Da Sousa Silva, A. W.; Vranken, W. F. *BMC Res. Notes* **2012**, 5, 367.
- Valdés-Tresanco, M. S.; Valdés-Tresanco, M. E.; Valiente, P. A.; Moreno, E. *J. Chem. Theory Comput.* **2021**, 17, 6281.