

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
имени М.В.ЛОМОНОСОВА

*На правах рукописи*

**Филатов Вадим Евгеньевич**

**Спиро- и диспиро-индолинон- $\beta$ -лактамы: синтез и исследование  
биологической активности**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Москва – 2022

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

**Научный руководитель** **Белоглазкина Елена Кимовна**

доктор химических наук, доцент

**Официальные оппоненты** **Ферштат Леонид Леонидович**

доктор химических наук, ФГБУ науки "Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук", лаборатория азотсодержащих соединений (№19), заведующий лабораторией.

**Аверина Елена Борисовна**

доктор химических наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, профессор.

**Куликова Лариса Николаевна**

кандидат химических наук, ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", факультет физико-математических и естественных наук, кафедра органической химии, доцент.

Защита состоится «26» октября 2022 г. в 12 часов 30 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.1(МГУ.02.01) Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу 119991, Москва, ГПС-1, Ленинские горы, д.1, стр. 3, Химический факультет МГУ, ауд. 446.

E-mail: maloshitskaya@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <https://istina.msu.ru/dissertations/492401149/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета МГУ.014.1(МГУ.02.01)

кандидат химических наук

О.А. Малошицкая

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Онкологические заболевания представляют собой острую социальную проблему, являясь главной причиной высокой смертности по всему миру. Классические подходы к терапии онкологических заболеваний не всегда позволяют быстро и эффективно подавить развитие опухоли, и зачастую сопряжены с рисками для здоровья пациента. При этом таргетная противоопухолевая терапия, предполагающая преимущественное или исключительное воздействие на опухолевые клетки с минимальным повреждением здоровых тканей, является привлекательной альтернативой классической химиотерапии. В связи с этим активно развиваются направления исследований, связанные с поиском молекулярных мишеней, отвечающих за рост и развитие опухолей, и разработкой терапевтических агентов, воздействующих на эти мишени. Одним из актуальных направлений дизайна и синтеза таргетных противоопухолевых агентов является разработка низкомолекулярных ингибиторов клеточного белка MDM2, гиперэкспрессия которого способствует устойчивому развитию опухолей. Эффективное блокирование MDM2 приводит к высвобождению клеточного белка p53, одной из функций которого является запуск механизма апоптоза в опухолевых клетках.

**Степень разработанности темы.** К настоящему моменту известно несколько эффективных ингибиторов клеточного белка MDM2, включая соединения класса спироиндолин-2-онов. Эти соединения находятся на различных стадиях испытаний и еще не введены в широкую клиническую практику. На момент начала данной диссертационной работы в литературе отсутствовали сведения о синтезе диарил-замещенных спиро-оксидоло- $\beta$ -лактамов и изучении моно-спирооксидоло- $\beta$ -лактамов в качестве противоопухолевых агентов. Диспиро-оксидоло- $\beta$ -лактамы до наших исследований описаны не были.

**Целью работы** являлся дизайн новых эффективных ингибиторов онкобелка MDM2 на основе структуры спирооксидоло- $\beta$ -лактама, а также разработка универсальных и эффективных методов их синтеза и изучение зависимости цитотоксической активности от структуры синтезированных спиросоединений.

**Задачами исследования** являлись: 1) дизайн нового класса индолин-2-онов, спиросочленённых с  $\beta$ -лактамным циклом и обладающих потенциалом в качестве низкомолекулярных противоопухолевых агентов – ингибиторов онкобелка MDM2; 2) разработка и оптимизация подходов к получению 3-арилиминоиндолин-2-онов – основных синтетических предшественников спиро-индолин- $\beta$ -лактамов; 3) разработка и оптимизация методов диастереоселективного синтеза спиро- и диспиро-[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диононов реакциями кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру; 4) синтез серии спиро- и

диспиро-оксиндоло- $\beta$ -лактамов с экзоциклическими заместителями, выбранными на основе данных компьютерного моделирования; б) изучение антипролиферативной активности полученных соединений, исследование зависимости биологической активности от структуры.

**Объектами исследования** являлись 3-арилиминоиндолин-2-оны, фенилуксусные кислоты, N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты и их спиро- и диспиро-производные.

**Предметом исследования** являлись методы получения 3-арилиминоиндолин-2-онов, N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот, спиро- и диспиро-оксиндоло- $\beta$ -лактамов, диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, а также зависимость цитотоксичности оксиндоло- $\beta$ -лактамов от их структуры.

**Научная новизна** работы состоит в том, что: 1) осуществлен дизайн новых классов ингибиторов MDM2 на основе индолин-2-онов, спиросочленённых с  $\beta$ -лактамным циклом; 2) разработаны методологии синтеза новых классов моно-спиро-оксиндоло- $\beta$ -лактамов; 3) показана возможность изменения диастереоселективности реакции кетен-иминового циклоприсоединения в зависимости от температурного режима и полярности растворителя; 4) впервые осуществлен синтез ди-спиро-оксиндоло- $\beta$ -лактамов; 5) исследована цитотоксическая активность полученных спиро- и диспиро-индолин- $\beta$ -лактамов, установлена ее зависимость от структуры.

**Теоретическая и практическая значимость** работы: 1) представлен структурно-ориентированный подход к дизайну новых низкомолекулярных ингибиторов MDM2 на основе спиро- $\beta$ -лактамов; 2) разработана методология получения 3-арилиминоиндолин-2-онов аза-реакцией Виттига; 3) разработаны методологии получения бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диононов и диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-триононов; 4) исследована зависимость диастереоселективности реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру между арилкетенами и изатиниминами от температурного режима и полярности растворителя; 5) изучена цитотоксическая активность полученных спиро- и диспирозоединений *in vitro*.

**Методология диссертационного исследования.** Методическая часть исследования состояла в осуществлении дизайна и синтеза новых классов ингибиторов онкобелка MDM2 на основе спироиндолин-2-онов. Молекулярное моделирование структуры новых соединений проводилось с использованием программных пакетов ChemBio3D и AutoDockVina. Исходные соединения были получены с помощью методов, основанных на реакциях конденсации аминов с карбонильными соединениями, нуклеофильного замещения, аза-реакции Виттига, окислительной перегруппировки ацетофенонов. Целевые спироиндолин-2-оны были

получены с помощью методов, основанных на реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру. Очистка полученных соединений проводилась хроматографическими методами, перекристаллизацией и экстракцией. Структура, состав и чистота полученных соединений определялась методами ЯМР, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ТСХ, ЖХМС, РСА.

**Положения, выносимые на защиту:**

1) Новые классы спироиндолин-2-онов – спиро- и диспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы обладают потенциалом в качестве низкомолекулярных противоопухолевых агентов – ингибиторов онкобелка MDM2;

2) Соединения класса бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов диастереоселективно могут быть получены в реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру 3-арилиминоиндолин-2-онов с производными фенилуксусных кислот с препаративными выходами;

3) Изменение температурного режима и полярности растворителя позволяет регулировать диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру;

4) *Цис*-диастереомеры бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов проявляют более высокую цитотоксическую активность по сравнению с *транс*-диастереомерами;

5) Диспирооксиндоло-β-лактамы класса диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трионов могут быть получены реакциями замещенных 3-арилиминоиндолин-2-онов с производными N-замещенных 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с высокой *транс*-диастереоселективностью;

6) Введение второго спиросочленения в β-лактамный цикл спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов повышает их цитотоксическую активность.

**Личный вклад автора.** Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по тематике исследования. Автор принимал участие в составлении плана исследований. Автором осуществлен дизайн структур методом молекулярного докинга, синтез целевых соединений, регистрация спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка материалов исследования к публикации в научных изданиях. Подготовка к публикации полученных результатов проводилась совместно с соавторами, причём вклад соискателя был основополагающим.

**Публикации.** По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ: 4 статьи в рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus) и рекомендованных для защиты в

диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.3 - органическая химия, 7 тезисов докладов на международных и российских конференциях.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены на международных и российских конференциях: XV Всероссийская научно-практическая конференция имени А.Ю. Барышникова (2018), «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (WSOC-2019), The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (2019), Школа-конференция ХимРар по медицинской химии (МедХимРар-21), Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии (MEDCHEMSCHOOL2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021», Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022».

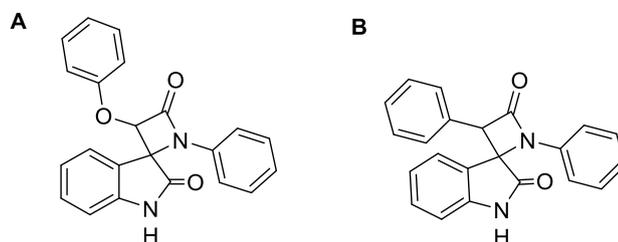
**Структура и объем работы.** Работа состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Белок-белковое взаимодействие p53-MDM2 как мишень противоопухолевой терапии. Синтез и противоопухолевые свойства спироиндолин-2-онов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 173 листах машинописного текста, содержит 77 схем, 28 рисунков, 23 таблицы. Список цитируемой литературы включает 213 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты диссертационной работы представлены в четырёх разделах. В первом разделе обсуждения результатов рассмотрены компьютерное моделирование и молекулярный докинг структур потенциальных низкомолекулярных ингибиторов клеточного белка MDM2 на основе индолин-2-онов, спиросочленённых с  $\beta$ -лактамным циклом. Во втором разделе описано получение основных синтетических предшественников новых спирооксиндоло- $\beta$ -лактамов – 3-арилиминоиндолин-2-онов и замещенных фенилуксусных кислот. В третьем разделе рассмотрены синтез спирооксиндоло- $\beta$ -лактамов реакциями кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, исследование структуры полученных спироиндолинонов, анализ факторов, влияющих на диастереоселективность реакций кетен-иминового циклоприсоединения, изучение цитотоксической активности спирооксиндоло- $\beta$ -лактамов. Четвертый раздел посвящен описанию получения N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с последующим синтезом на их основе диспироиндолинон- $\beta$ -лактамов; исследованию структуры полученных диспирооксиндоло- $\beta$ -лактамов, изучению факторов, влияющих на диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру применительно к синтезу диспиро-индолин-азетидин-пирролидинонов; исследованию цитотоксической активности полученных диспироиндолинонов.

## 1. Компьютерное моделирование

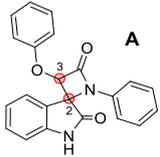
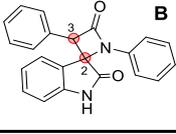
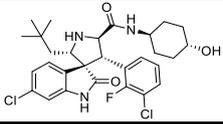
На первом этапе работы было проведено компьютерное моделирование и молекулярный докинг структуры потенциальных ингибиторов взаимодействия белков p53 и MDM2. В качестве модельных соединений были выбраны фенокси-фенил- (А) и дифенил- (В) спиро-β-лактамы (Рис. 1).



**Рисунок 1.** Структуры потенциальных ингибиторов MDM2, выбранные для предварительного компьютерного моделирования: А) 3-(2-фенилокси)-1-фенилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4'-дион; В) дифенил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4'-дион.

По результатам моделирования было установлено, что указанные соединения демонстрируют энергию связывания с мишенью сходную с известным ингибитором MDM2 – SAR405838. Энергии связывания с мишенью соединений А и В оказались близкими по значениям (Таблица 1).

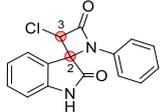
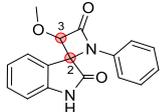
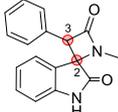
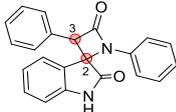
**Таблица 1.** Значения энергий связывания с MDM2 соединений А и В (Рисунок 1).

Структура	Диастереомер	Стереизомер	Сродство к MDM2 (ккал/моль)
	<i>цис</i>	(2S,3S)	-8.6
		(2R,3R)	-9.2
	<i>транс</i>	(2S,3R)	-9.0
		(2R,3S)	-9.1
	<i>цис</i>	(2R,3S)	-9.2
		(2S,3R)	-8.6
	<i>транс</i>	(2R,3R)	-7.8
		(2S,3S)	-9.1
	SAR405838		-8.4

Однако из-за ограниченных размеров сайта связывания дальнейшая модификация фенокси-группы соединения А приводит к ухудшению связывания, тогда как для соединений В возможно введение заместителей в бензольные кольца без уменьшения сродства к мишени. В связи с этим в качестве целевых были выбраны соединения структурного типа В.

Также была проведена оценка влияния на сродство к мишени наличия двух арильных заместителей в  $\beta$ -лактамом фрагменте. Замена любого из боковых арильных заместителей менее объемной группой вела к резкому снижению сродства индолинона с мишенью (Таблица 2).

**Таблица 2.** Значение энергий связывания с MDM2 моно- и ди-арилспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов.

Структура	Диастереомер	Стереизомер	Сродство к MDM2 (ккал/моль)
	<i>цис</i>	(2R,3S)	-7.7
		(2S,3R)	-8.0
	<i>транс</i>	(2R,3R)	-8.3
		(2S,3S)	-8.2
	<i>цис</i>	(2R,3R)	-7.8
		(2S,3S)	-8.4
	<i>транс</i>	(2R,3S)	-8.0
		(2S,3R)	-6.8
	<i>цис</i>	(2R,3S)	-7.0
		(2S,3R)	-7.2
	<i>транс</i>	(2R,3R)	-7.3
		(2S,3S)	-7.9
	<i>цис</i>	(2R,3S)	-9.2
		(2S,3R)	-8.6
	<i>транс</i>	(2R,3R)	-7.8
		(2S,3S)	-9.1

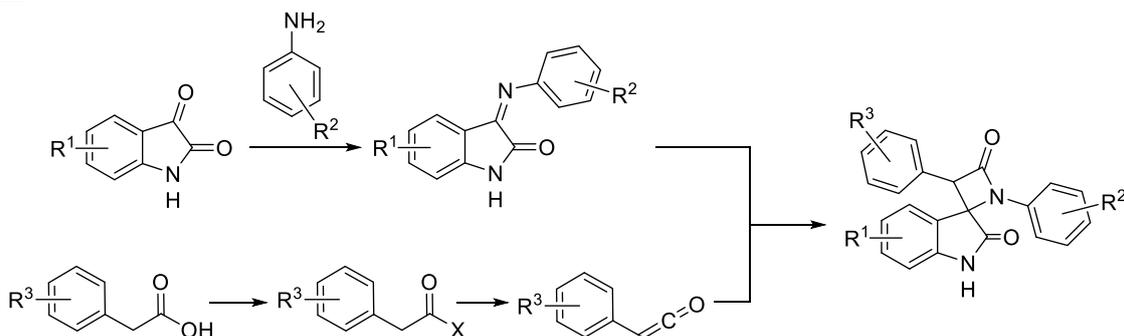
Виртуальный скрининг серии бис-арил-спиро- $\beta$ -лактамов с различными заместителями в боковых ароматических циклах показал, что *цис*-диастереомеры спироиндолинонов имеют более высокое сродство к мишени, чем *транс*-изомеры. Рост энергии связывания с мишенью наблюдался также при введении объемных заместителей в *мета*-положение одного из арильных фрагментов.

## 2. Выбор синтетической стратегии и получение предшественников спирооксиндоло- $\beta$ -лактамов

Для получения целевых спирооксиндоло- $\beta$ -лактамов нами была выбрана синтетическая стратегия с использованием реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру (Схема 1), достоинством которой является высокая доступность исходных субстратов и возможность варьирования заместителей в их структуре.

Предложенная схема представляет собой четырёхстадийный конвергентный синтез из анилинов, изатинов и фенилуксусных кислот.

### Схема 1



### 2.1. Синтез N-арил-3-иминоиндолин-2-онов

Для получения исходных изатиниминов была выбрана описанная в литературе синтетическая процедура, основанная на конденсации замещенных изатининов с анилинами в присутствии каталитического количества уксусной кислоты (Схема 2, Таблица 3).

### Схема 2

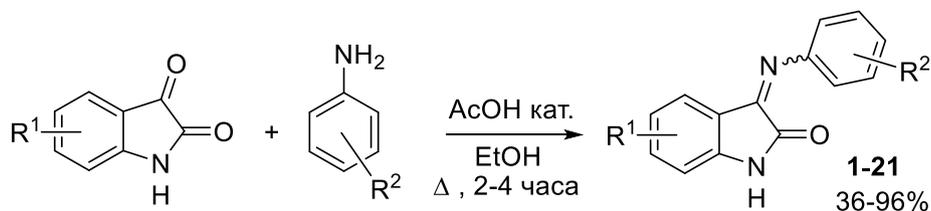


Таблица 3\*. *E/Z*-селективность реакций изатин-анилиновой конденсации

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E/Z	№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E/Z	№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	E/Z	№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	H	2-F	[2/1]	8	H	3-I	[3/1]	15	5-Cl	4-F	[2/1]	-	H	3-OH
2	H	3-F	[4/1]	9	H	3-Cl, 4-F	[5/2]	16	5-Cl	4-OMe	[4/1]	-	H	3,4-OMe
3	H	4-F	[2/1]	10	H	4-OH	[5/1]	17	5-Cl	3-Me	[3/1]	-	H	2-Cl
4	H	3-Cl	[2/1]	11	H	4-OMe	[4/1]	18	5-Cl	4-Me	[3/1]	-	H	2-NO <sub>2</sub>
5	H	4-Cl	[2/1]	12	H	4-OEt	[5/1]	19	5-Br	4-F	[5/3]	-	H	3-NO <sub>2</sub>
6	H	3-Br	[2/1]	13	H	3-Me	[3/1]	20	5-Br	4-OMe	[4/1]	-	H	4-NO <sub>2</sub>
7	H	4-Br	[3/1]	14	H	4-Me	[4/1]	21	5-Br	3-Me	[5/2]	-	6-Cl	3-Me

\* Здесь и в последующих таблицах заливкой цветом отмечены продукты, которые не удалось получить в рамках указанной синтетической процедуры

В результате была получена серия изатиниминов **1-21** в виде смесей *E/Z*-стереоизомеров с преобладанием *E*-имина. Соотношение изомеров определялось методом <sup>1</sup>H ЯМР по интенсивности сигналов амидных протонов изатининового цикла. Заместители в *орто*-положении анилина приводят к снижению выходов иминов из-за стерических затруднений.

3-Арилиминоиндолин-2-оны **4, 5, 7, 9, 10** также были получены в условиях микроволнового облучения (Схема 3, Таблица 4).

Схема 3

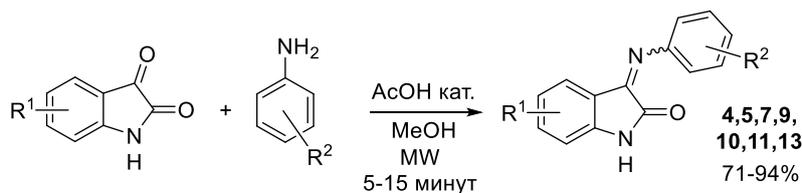


Таблица 4. *E/Z*-селективность реакций с применением микроволнового облучения

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	[E/Z]	№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	[E/Z]
4	H	3-Cl	[3/1]	11	H	4-OMe	[5/1]
5	H	4-Cl	[3/1]	13	H	3-Me	[8/1]
7	H	4-Br	[3/1]		H	3-OH	-
9	H	3-Cl, 4-F	[5/2]		H	4-NO <sub>2</sub>	-
10	H	4-OH	[5/1]		6-Cl	3-Me	-

Проведение реакций при микроволновом облучении позволило значительно сократить время проведения синтеза, а также повысить стереоселективность образования *E*-изомера изатинимина. Однако имины с OH-группой в *meta*-положении анилинового фрагмента, а также производные 6-галогензамещенных изатинов, не удалось получить и в этой случае. Для их получения была разработана процедура синтеза на основе аза-реакции Виттига (Схема 4, Таблица 5). На первом этапе из анилинов реакцией нуклеофильного замещения была получена серия соответствующих фенилазидов, которые затем вводились в аза-реакцию Виттига с образованием изатиниминов. При этом удалось с препаративными выходами получить производные 6-хлоризатина и 3-гидроксианилина **38**, **43**, **44**, **47-50**, недоступные реакциями конденсации.

Схема 4

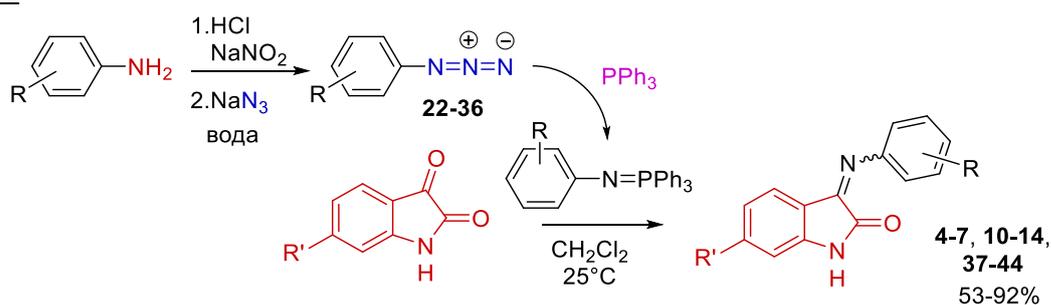


Таблица 5. Выходы изатиниминов и *E/Z*-стереоселективность аза-реакции Виттига

№	R'	R	[E/Z]	№	R'	R	Выход, % [E/Z]
4	H	3-Cl	80 [3.5/1]	11	H	4-OMe	88 [5/1]
5	H	4-Cl	76 [4/1]	13	H	3-Me	80 [7.3/1]
6	H	3-Br	67 [3/1]	14	H	4-Me	78 [6.7/1]

<b>7</b>	H	4-Br	91 [4/1]	<b>40</b>	H	3-NO <sub>2</sub>	85 [2/1]
<b>37</b>	H	2-OH	45 [8/1]	<b>41</b>	H	4-NO <sub>2</sub>	92 [2/1]
<b>38</b>	H	3-OH	53 [11/1]	<b>42</b>	F	3-Cl, 4-F	82 [3/1]
<b>10</b>	H	4-OH	80 [5/1]	<b>43</b>	Cl	3-Cl, 4-F	71 [2/1]
<b>39</b>	H	2-OMe	61 [5.4/1]	<b>44</b>	Cl	3-Me	89 [7/1]

Серия 3-(3-алкоксифенил)иминоиндолин-2-онов с объемными заместителями в *мета*-положении анилинового фрагмента **47-52** была получена алкилированием 3-азидофенола, синтезированного из 3-аминофенола, с последующим введением 3-алкоксифенилазида в аза-реакцию Виттига с замещенными изатинами (Схема 5. Таблица 6).

Схема 5

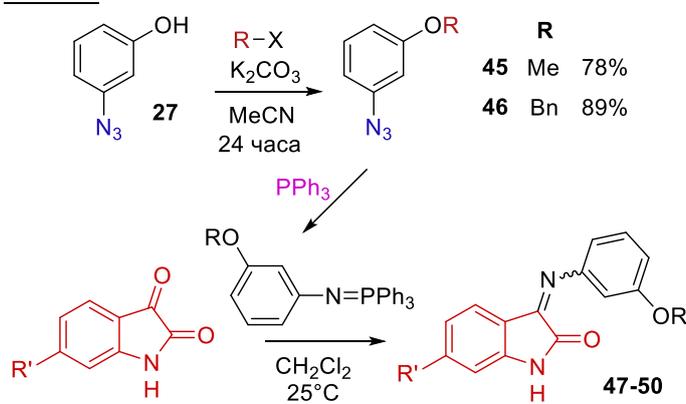


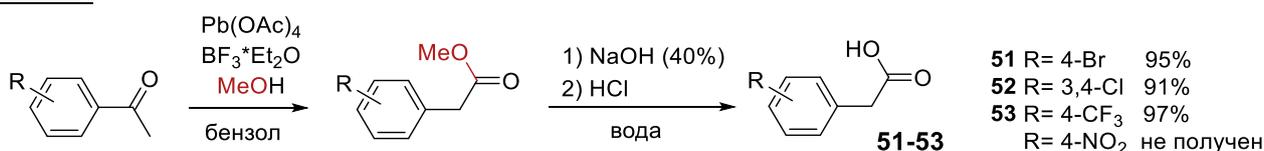
Таблица 6. Синтез 3-(3-алкоксифенил)иминоиндолин-2-онов.

№	R'	R	Выход, % [E/Z]
<b>47</b>	H	Me	56 [5/1]
<b>48</b>	H	Bn	51 [8/1]
<b>49</b>	F	Bn	75 [5/1]
<b>50</b>	Cl	Bn	64 [5/1]

## 2.2. Синтез фенилуксусных кислот

Фенилуксусные кислоты **51-53** были получены в результате реакции замещенных ацетофенонов с тетраацетатом свинца в присутствии эфира трёхфтористого бора и метанола с последующим гидролизом образующихся сложных эфиров (Схема 6).

Схема 6



Реакция оказалась чувствительна к электронным свойствам заместителей. Так для 3-нитроацетофенона соответствующую фенилуксусную кислоту получить не удалось.

## 3. Синтез спирооксиндоло-β-лактамов

### 3.3.1. Разработка и оптимизация синтетических подходов

Полученные фенилуксусные кислоты **51** и **52** и изатинимины **1-21**, **37-44** и **47-50** далее были использованы для синтеза спирооксиндоло-β-лактамов. Для синтеза целевых соединений было предложено три альтернативных метода: реакция Штаудингера в

классических условиях взаимодействия иминов с хлорангидридами фенилуксусных кислот, генерируемыми из соответствующих кислот и оксалилхлорида (*Метод 1*), и однореакторные процедуры синтеза из изатиниминов и фенилуксусных кислот с использованием оксалилхлорида (*Метод 2*) или *para*-толуолсульфонилхлорида (*Метод 3*) в качестве активирующих агентов.

*Метод 1.* Для синтеза целевых моно-спирооксиндоло- $\beta$ -лактамов по *методу 1* основания Шиффа **1**, **3**, **5**, **7**, **9**, **10**, **12** вводили в реакции с хлорангидридом 4-хлорфенилуксусной кислоты в присутствии третичного амина при кипячении в ДМФА (Схема 7, Таблица 7).

Схема 7

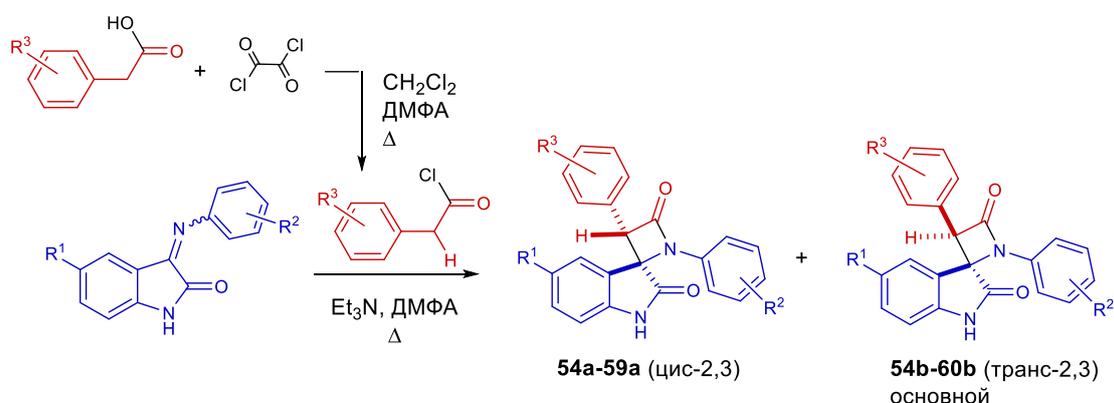


Таблица 7. Выходы продуктов реакции кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру (Схема 7) и соотношение полученных диастереомеров продукта.

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	a/b*	Выход a, %	Выход b, %
<b>54a,b</b>	H	4-F	4-Cl	1/2	21	43
<b>55a,b</b>	H	4-Cl	4-Cl	1/2	18	35
<b>56a,b</b>	H	4-Br	4-Cl	1/2	16	33
<b>57a,b</b>	H	4-OH	4-Cl	1/2	21	41
<b>58a,b</b>	H	4-OEt	4-Cl	1/5	9	48
<b>59a,b</b>	H	3-Cl, 4-F	4-Cl	2/5	16	39
<b>60b</b>	H	2-F	4-Cl	-	-	44

\* Соотношение продуктов *a/b* приведено для реакционной смеси; выходы указаны для выделенных индивидуальных диастереомеров. В случае, когда соотношение *a/b* не указано, реакционную смесь не анализировали и из смеси выделяли только основной диастереомер *b*.

В результате были получены бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионы **54-60** в виде смесей с преобладанием *транс*-диастереомера. При этом согласно данным компьютерного моделирования (с. 7) предпочтительными в качестве ингибиторов MDM2 являются *цис*-диастереомеры. Сместить диастереоселективность реакции в сторону желаемого *цис*-изомера удалось при изменении условий реакции (*методы 2 и 3*).

**Метод 2.** Для синтеза моно-спирооксиндоло- $\beta$ -лактамов по *методу 2* реакции изатиниминов, фенилуксусных кислот и оксалилхлорида в присутствии DIPEA проводились при комнатной температуре в ТГФ без выделения промежуточно образующегося хлорангирида (Схема 8, Таблица 8).

Схема 8

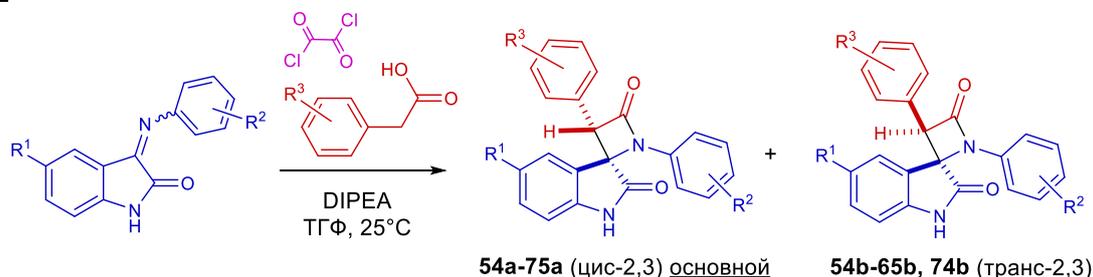


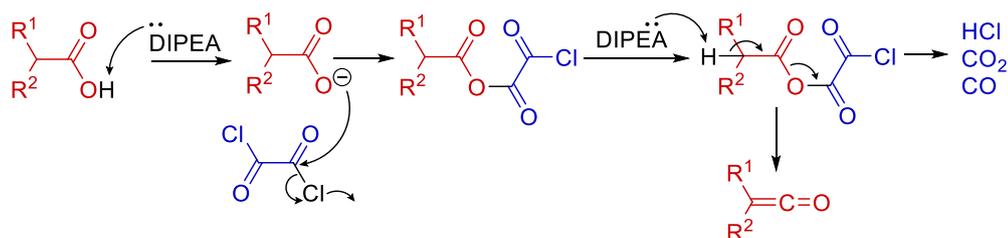
Таблица 8. Выходы и соотношения диастереомеров спироиндоли-2-онов, полученных при использовании оксалилхлорида (Схема 8).

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	a/b <sup>*</sup>	Выход a, %	Выход b, %
54a,b	H	4-F	4-Cl	2/1	43	22
55a,b	H	4-Cl	4-Cl	1.2/1	39	32
56a,b	H	4-Br	4-Cl	1.5/1	35	24
57a,b	H	4-OH	4-Cl	-	-	-
58a,b	H	4-OEt	4-Cl	3.4/1	58	17
59a,b	H	3-Cl, 4-F	4-Cl	5/1	34	7
60b	H	2-F	4-Cl	-	32	-
61a,b	H	3-F	4-Cl	1.5/1	27	18
62b	H	3-Cl	4-Cl	-	-	25
63a,b	H	3-Br	4-Cl	1.4/1	27	20
64a,b	H	3-I	4-Cl	1.3/1	45	35
65a,b	H	4-OMe	4-Cl	4.5/1	64	14
66a	H	3-Me	4-Cl	-	65	-
67a	H	4-Me	4-Cl	-	73	-
68a	Cl	4-F	4-Cl	-	27	-
69a	Cl	4-OMe	4-Cl	-	48	-
70a	Cl	3-Me	4-Cl	-	58	-
71a	Cl	4-Me	4-Cl	-	54	-
72a	Br	4-F	4-Cl	-	51	-
73a	Br	4-OMe	4-Cl	-	74	-
74a,b	Br	3-Me	4-Cl	4/1	67	17
75a	H	4-OMe	4-Br	-	75	-

\* Соотношение продуктов *a/b* приведено для реакционной смеси; выходы указаны для выделенных индивидуальных диастереомеров. В случаях, когда соотношение *a/b* не указано, реакционную смесь не анализировали и из смеси выделяли только основной диастереомер *a*.

В данном случае, по-видимому, оксалилхлорид является активирующим агентом, а не хлорирующим, как в классическом подходе, поскольку без добавления ДМФА оксалилхлорид не взаимодействует с 4-хлорфенилуксусной кислотой. Можно предположить следующий механизм активации карбоновой кислоты оксалилхлоридом (Схема 9).

### Схема 9

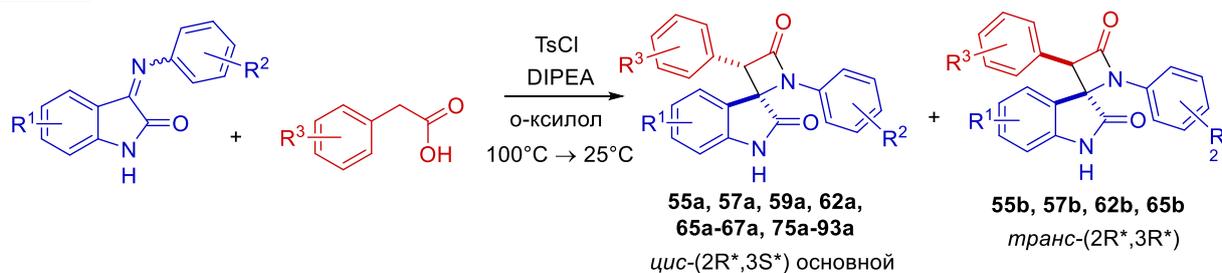


На первой стадии карбоксилат-анион, полученный при отщеплении протона от кислоты, взаимодействует с оксалилхлоридом с образованием смешанного ангидрида, депротонирование которого приводит к фрагментации с отщеплением кетена.

Несмотря на то, что использование *метода 2* позволяет селективно получать желаемые *цис*-диастереомеры диарил-спиро- $\beta$ -лактамов, высокая реакционная способность оксалилхлорида и его чувствительность к влаге усложняют проведения синтеза. Поэтому нами был разработан более удобный метод получения спиро- $\beta$ -лактамов, основанный на применении стабильного тозилхлорида в качестве активирующего агента (*метод 3*).

**Метод 3.** При оптимизации условий реакции изатиниминов с фенилуксусными кислотами в присутствии тозилхлорида мы обнаружили, что при увеличении температуры и полярности растворителя растет содержание в смеси нежелательного *транс*-спиро-производного. Проведение реакции в малополярном *орто*-ксилоле при комнатной температуре позволило стереоселективно получить серию *цис*-диастереомеров спиро- $\beta$ -лактамов **55, 57, 59, 62, 65-67, 75-93** (Схема 10, Таблица 9).

### Схема 10



**Таблица 9.** Выходы реакции кетен-иминового циклоприсоединения с использованием TsCl в качестве активирующего агента (Схема 10).

№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	a/b *	Выход a, %	Выход b, %
<b>55a,b</b>	H	4-Cl	4-Cl	2.9/1	31	11
<b>57a,b*</b>	H	4-OH	4-Cl	5.3/1	20**	4
<b>59a,b</b>	H	3-Cl, 4-F	4-Cl	5/1	34	7
<b>62a</b>	H	3-Cl	4-Cl			
<b>65a,b</b>	H	4-OMe	4-Cl	4.5/1	55	12
<b>66a</b>	H	3-Me	4-Cl	1.7/1	14	8
<b>67a</b>	H	4-Me	4-Cl	1.5/1	20	14

75a	H	4-OMe	4-Br	5.4/1	63	12
76a	H	4-Me	4-Br	4/1	52	13
77a	H	4-Cl	4-Br	1.9/1	13	7
78a	H	3-Cl,4-F	4-Br	1.9/1	14	7
79a	H	4-OMe	4-F	2.7/1	50	19
80a	H	4-Me	3,4-F	5.3/1	31	6
81a	H	4-OMe	3,4-Cl	16/1	56	3
82a	H	3-OMe	3,4-Cl	-	64	-
83a	H	3-Me	3,4-Cl	-	54	-
84a	H	3-Cl	3,4-Cl	-	51	-
85a	H	3-Cl,4-F	3,4-Cl	-	32	-
86a	H	3-OBn	3,4-Cl	-	35	-
87a	H	3-Cl,4-F	3-CF <sub>3</sub>	-	17	-
88a	H	3-Me	3-CF <sub>3</sub>	-	67	-
89a	H	3-OBn	4-Cl	-	23	-
90a	F	3-OBn	3,4-Cl	-	29	-
91a	F	3-OBn	3-CF <sub>3</sub>	-	33	-
92a	Cl	3-OBn	3,4-Cl	-	39	-
93a	Cl	3-Cl,4-F	3,4-Cl	-	34	-

\* Соотношение продуктов *a/b* приведено для реакционной смеси; выходы указаны для выделенных индивидуальных диастереомеров. В случаях, когда соотношение *a/b* не указано, реакционную смесь не анализировали и из смеси выделяли только основной диастереомер *a*.

\*\*Синтез соединений **58a,b** проводили в 1,4-диоксане ввиду низкой растворимости исходного 3-(4-гидроксифенил)иминоиндолин-2-она в *o*-ксилоле.

### 3.3.2. Анализ структуры спирооксиндоло-β-лактамов

Строение полученных соединений было установлено по данным спектроскопии ЯМР, в том числе с применением двумерных корреляционных методик, и для некоторых соединений – методом рентгеноструктурного анализа. По данным РСА плоскости спиросочленённых гетероциклов практически перпендикулярны друг другу (Рис. 2). Атом азота азетидин-2-онового цикла имеет плоскую тригональную геометрию, а связанный с ним арильный заместитель практически копланарен β-лактамному кольцу, что совпадает с данными, полученными при компьютерном моделировании.

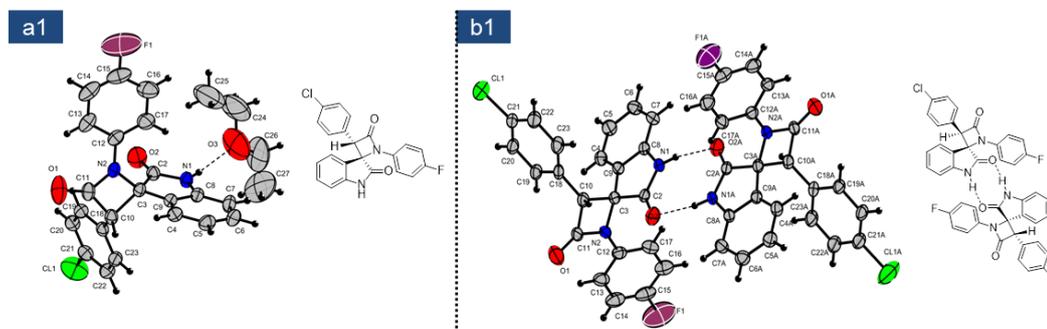
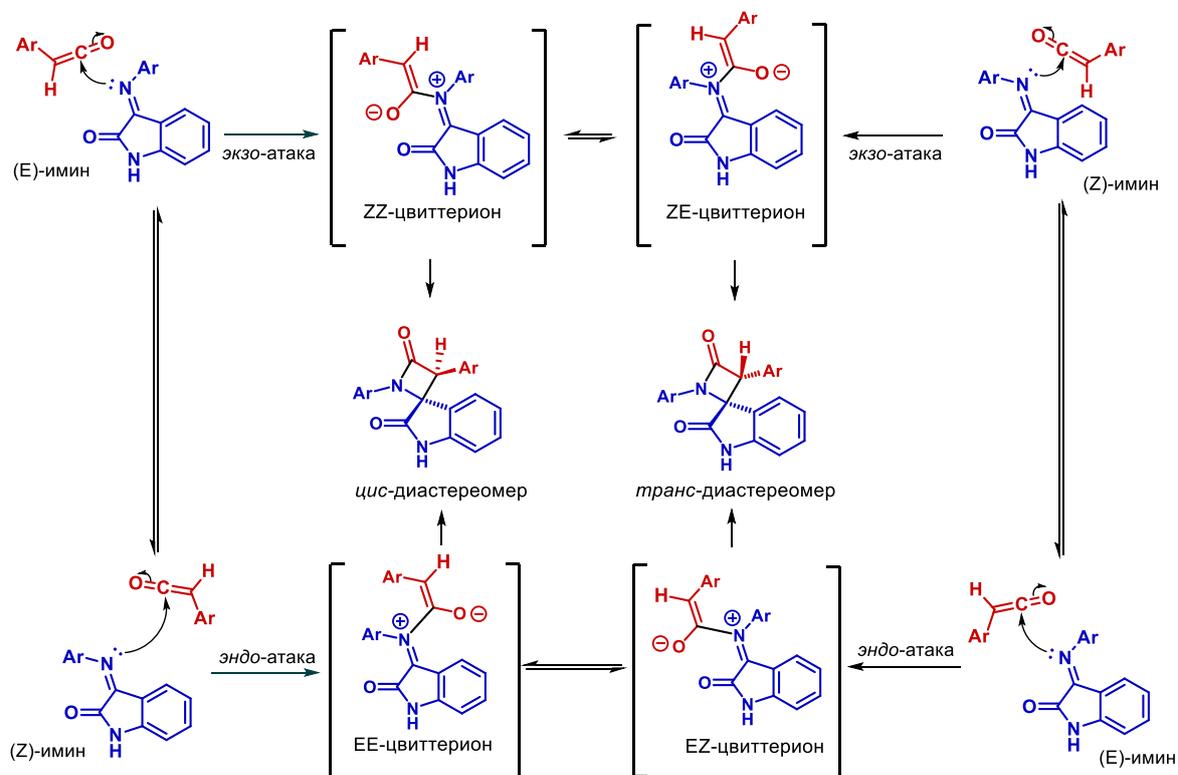


Рисунок 2. Молекулярные структуры соединений **53a** и **53b**.

### 3.3.3. Анализ факторов, влияющих на диастереоселективность реакции

Наблюдаемую диастереоселективность образования спиро-индолинонов (раздел 3.3.1) можно объяснить, рассмотрев основные стадии реакции кетен-иминового циклоприсоединения (Схема 11).

Схема 11



Можно предположить, что при низкой температуре диастереоселективность кетен-иминового циклоприсоединения определяется прежде всего соотношением *E* и *Z*-изомеров исходного имина. При преобладании в реакционной смеси *E*-имина в качестве основного продукта образуется *цис*-диастереомер спиро-β-лактама, если *EE*-/*EZ*-изомеризация цвиттерионов происходит медленнее, чем циклизация. При этом реализуется кинетический контроль реакции кетен-иминового циклоприсоединения. При повышении температуры возрастает доля *EE*- и *EZ*-цвиттерионных интермедиатов, способных к циклизации, а также увеличивается скорость изомеризации исходного имина, что приводит к увеличению содержания *транс*-диастереомерных продуктов. Более полярный растворитель стабилизирует цвиттерионный интермедиат, что увеличивает время жизни цвиттериона и тем самым вероятность изомеризации *EE*- и *EZ*-цвиттерионов. Это также приводит к повышению содержания *транс*-изомера в реакционной смеси (термодинамический контроль реакции).

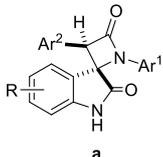
Таким образом, для селективного получения *цис*-диастереомеров бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4'-дионов предпочтительно проводить реакцию в малополярном растворителе при пониженной температуре.

### 3.3.4. Тестирование биологической активности спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов

#### Цитотоксическая активность<sup>1</sup>

Анализ цитотоксичности полученных спироиндолинонов на клеточных линиях рака предстательной железы (p53+)-LNCaP (экспрессирующего белок p53), рака предстательной железы (p53-)-PC3 (не экспрессирующего белок p53), и колоректального рака HCTwt (p53+) и HCT-/- (p53-) показал зависимость цитотоксичности от расположения и характера заместителей, коррелирующую с данными молекулярного моделирования. Введение объемных гидрофобных заместителей в *para*- или *meta*-положение одного из фенильных колец приводит к повышению цитотоксической активности. Однако введение гидрофильного фрагмента в *para*-положение приводит к полной потере цитотоксичности. Спироиндолиноны **83a**, **85a**, **89a**, **90a** с оптимизированной структурой имеют цитотоксичность, сопоставимую с известным ингибитором MDM2 – нутлином-3а (Таблица 10).

Таблица 10. Цитотоксичность спироиндолин-2-онов **82a**, **83a**, **85a**, **89a**, **90a** (МТТ тест).

Соединение	#	R	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) HCT116
Nutlin-3a					6,75± 0,99
	<b>82a</b>	H	3-OMe-Ph	3,4-Cl-Ph	17,98± 0,65
	<b>83a</b>	H	3-Me-Ph	3,4-Cl-Ph	15,12± 1,16
	<b>85a</b>	H	3-Cl,4-F-Ph	3,4-Cl-Ph	10,63± 1,19
	<b>89a</b>	H	3-OBn-Ph	4-Cl-Ph	14,80± 0,61
	<b>90a</b>	H	3-OBn-Ph	3,4-Cl-Ph	13,79± 0,83

\* Синей заливкой выделено соединение-лидер.

#### Антибактериальная активность

При измерении диаметра зон ингибирования вокруг капель растворов соединений **54a,b-59a,b**, помещенных на клеточную культуру штаммов бактерий BW25113 (*Escherichia coli* дикий тип) и dtolC (мутантный штамм, гиперчувствительный к антибиотикам за счет нарушений в мембране), было обнаружено, что из всех исследованных β-лактамов активность проявляют только соединения **57a** и **57b**, что возможно связано с их более высокой растворимостью в биологической среде за счет наличия гидроксильной группы. Но и для этих соединений наблюдаемый эффект значительно уступает таковому для известных антибактериальных агентов.

<sup>1</sup> Биологические исследования полученных соединений выполнены совместно с к.х.н. Д.А. Скворцовым (кафедра химии природных соединений МГУ имени М.В. Ломоносова), к.б.н. Н.А. Воробьевой (МИСИС) и О.А.Королевой (РОНЦ имени Н.Н. Блохина)

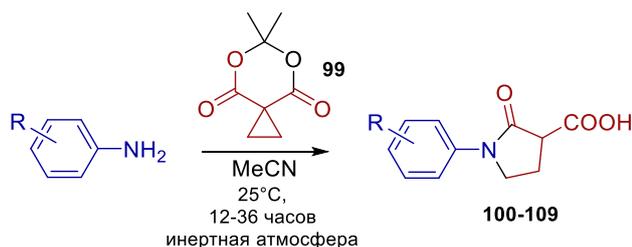
### 3.4. Получение диспиро-оксиндоло-β-лактамов

Введение в молекулу дополнительного спиросочленения повышает её структурную жесткость и может повысить эффективность взаимодействия с мишенью. В связи с этим мы исследовали возможность синтеза индолинон-β-лактамов, имеющих в составе молекул два спиросочленения, исходя из изатиниминов и оксопирролидинкарбоновых кислот.

#### 3.4.1. Получение синтетических предшественников диспироиндолин-2-онов

Для синтеза N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот **100-109** мы опробовали два альтернативных подхода с использованием малоновой кислоты и её диэтилового эфира в качестве исходных соединений. В первом случае взаимодействие диэтилового эфира малоновой кислоты с дибромэтаном с последующим гидролизом полученного эфира приводит к образованию циклопропилдикарбоновой кислоты, которая реагирует с ацетоном или изопропенилацетатом, образуя 6,6-диметил-5,7-диоксаспиро[2.5]октан-4,8-дион **99**, при взаимодействии которого с анилинами получают соответствующие N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты (Схема 12).

Схема 12



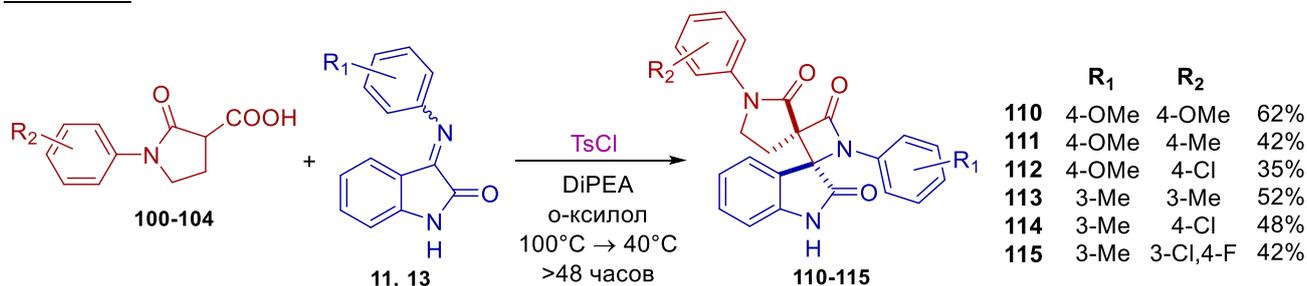
№	R	Выход, %	№	R	Выход, %
<b>100</b>	4-OMe	76	<b>105</b>	2-OMe	75%
<b>101</b>	4-Me	87	<b>106</b>	2-OH	39%
<b>102</b>	3-Me	84	<b>107</b>	3-OH	45%
<b>103</b>	4-Cl	86	<b>108</b>	4-OH	64%
<b>104</b>	3-Cl,4-F	65	<b>109</b>	4-NO <sub>2</sub>	28%

При применении второго подхода из малоновой кислоты мы получали кислоту Мельдрума, ацилирование которой хлорацетилхлоридом в присутствии пиридина привело к образованию продукта **97**. При его восстановлении боргидридом натрия в уксусной кислоте образуется продукт **98**, циклизация которого позволила получить дикарбоксилат **99**. Подход 1 представляет собой более простую синтетическую процедуру, с более высоким выходом целевых соединений, однако выделение циклопропил-1,1-дикарбоновой кислоты **94** осложняется её высокой растворимостью в воде. На последней стадии каждого из подходов спироацилаль **99** вводился в реакцию с замещенными анилинами с образованием целевых N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот **100-109**.

### 3.4.2. Синтез диспироиндолин-2-онов

Полученные оксопирроилидинкарбоновые кислоты **100-104** далее вводились в реакцию с изатинимидами в присутствии тозилхлорида и диизопропилэтиламина (Схема 13).

Схема 13



Анализ реакционной смеси методом ЖХ-МС показывает образование единственного продукта, молекулярная масса которого соответствует структуре диспироиндолин-2-она, что может свидетельствовать о диастереоселективном протекании реакции.

### 3.4.3. Анализ структуры диспироиндолин-2-онов

Строение полученных диспироиндолинонов **110-115** было установлено по данным спектроскопии ЯМР, и для соединения **110** – дополнительно по данным РСА (Рис. 3). Было установлено, что соединения **110-115** представляют собой *транс*-изомеры диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3"-пирролидин]-2,2'',4'-трионов. Таким образом, реакции N-арил-2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с 3-арилиминоиндолин-2-онами в присутствии TsCl протекают диастереоселективно с образованием *транс*-диастереомерных продуктов с относительной конфигурацией стереоцентров  $3R^*,3'R^*$ .

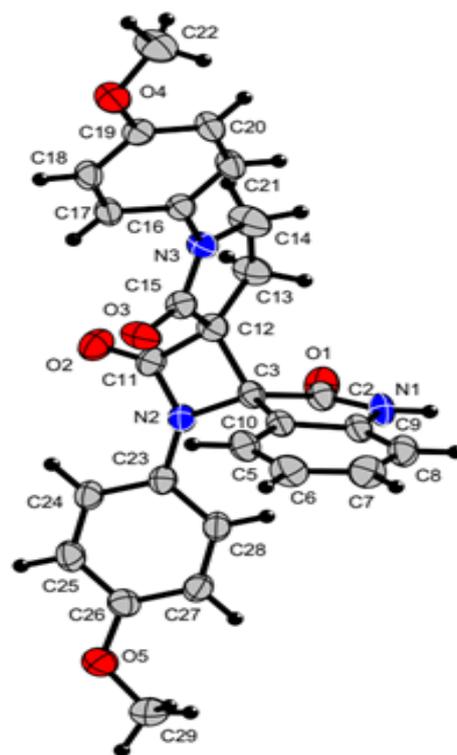
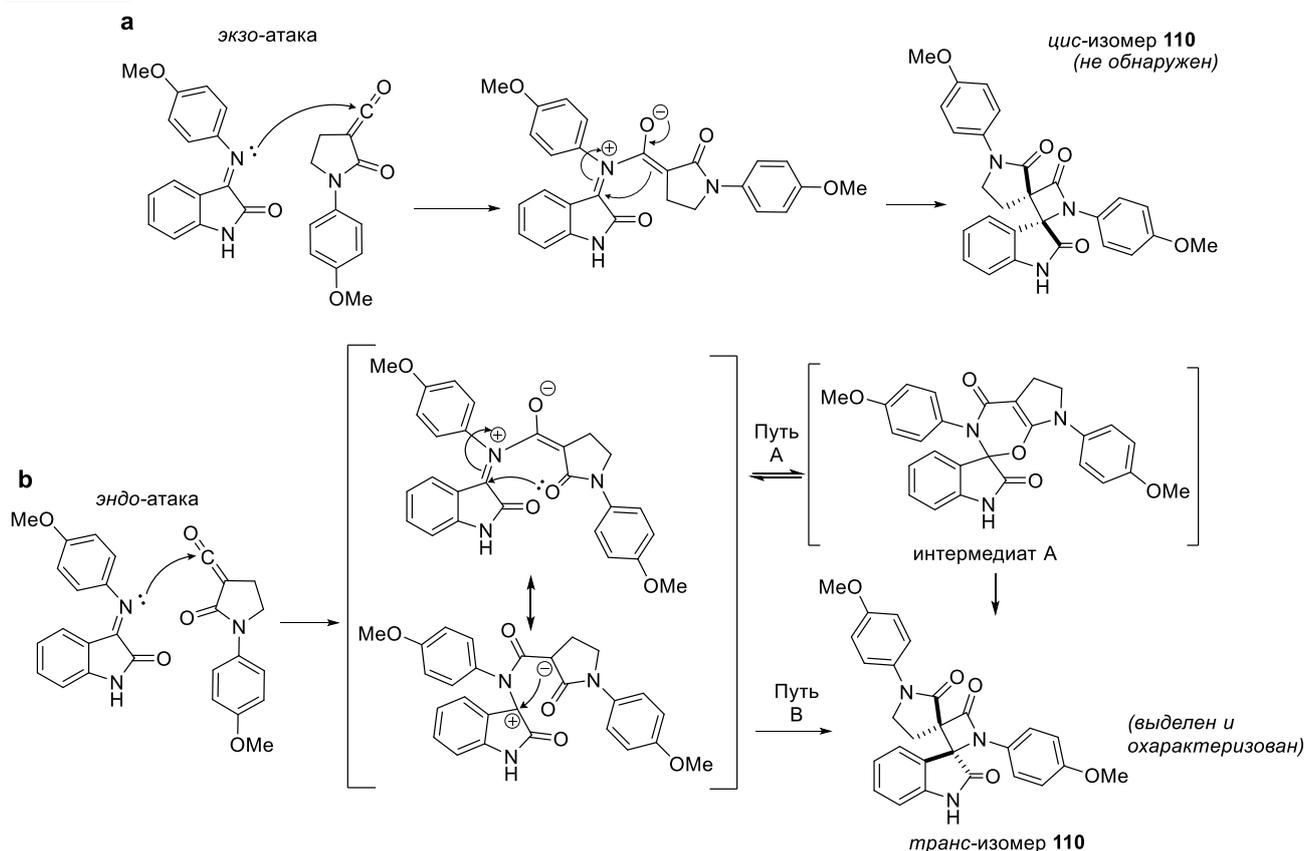


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **110**.

### 3.4.4. Анализ факторов, влияющих на диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения

Наблюдаемую *транс*-диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения с участием производных оксопирролидин-карбоновых кислот можно объяснить следующим образом (Схема 14; на примере реакции имина **11**).

Схема 14



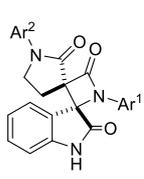
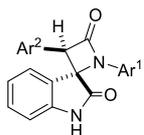
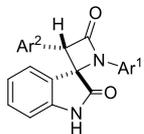
При *экзо*-атаке реакция протекает в две стадии по «классической» схеме реакции Штаудингера, с образованием цвиттерионного интермедиата и его последующей циклизацией (Схема 14a). Циклизация же цвиттериона, получающегося в результате *эндо*-атаки (Схема 14b), возможна как с образованием четырехчленного *транс*- $\beta$ -лактама (путь В), так и в результате нуклеофильной атаки атома кислорода амидной группы пирролидин-2-онового цикла на электронодефицитный иминиевый атом углерода (путь А), приводящей к образованию шестичленного циклического интермедиата А. Далее интермедиат А может превращаться в  $\beta$ -лактам либо напрямую, либо в результате обратной реакции раскрытия полуаминального цикла и последующей циклизации в  $\beta$ -лактам. Таким образом, можно предположить, что наблюдаемая *транс*-диастереоселективность реакции является результатом промежуточного образования циклического шестичленного интермедиата.

### 3.4.5. Исследование биологической активности диспироиндолин-2-онов

#### Цитотоксическая активность

Исследование цитотоксичности полученных диспироиндолинонов **110-115** показало аналогичную наблюдаемой для моноспироиндолинонов зависимость активности от характера и расположения заместителей в ароматических циклах (Таблица 11).

Таблица 11. Цитотоксичность (IC<sub>50</sub>; μM; МТТ тест) диспирооксиндоло-β-лактамов **110-115** в сравнении с цитотоксичностью моно-спиропроизводных

Соединение	№	Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Mcf7	VA13	A549	Hek293t
	<b>110</b>	4-OMe-Ph	4-OMe-Ph	104.270± 20.014	103.141± 2.022	65.991± 8.747	26.947± 3.632
	<b>111</b>	4-OMe-Ph	4-Me-Ph	27.065± 2.141	23.455± 7.237	17.380± 1.694	13.914± 0.947
	<b>112</b>	4-OMe-Ph	4-Cl-Ph	5.687± 1.072	~10	6.417± 0.41	~5
	<b>113</b>	3-Me-Ph	3-Me-Ph	17.891± 2.953	12.487± 0.435	7.982± 1.119	8.817± 0.84
	<b>114</b>	3-Me-Ph	4-Cl-Ph	7.627± 0.676	7.731± 0.99	7.139± 0.463	6.498± 0.442
	<b>115</b>	3-Me-Ph	4-F,3-Cl-Ph	5.550± 0.559	7.324± 1.147	6.890± 0.389	6.144± 0.442
	<b>55acis</b>	4-Cl-Ph	4-F,3-Cl-Ph	14.4± 1.9	16.2± 2.2	8.6± 0.6	12.7± 0.7
	<b>79acis</b>	4-Cl-Ph	4-OMe-Ph	41.9± 3.4	25.0± 1.9	28.4± 11.3	27.6± 4.1
	<b>55btrans</b>	4-Cl-Ph	4-F,3-Cl-Ph	18.4± 2.1	16.6± 2.9	9.6± 0.6	17.8± 4.1

\*Синей заливкой выделено соединение-лидер.

Данные Таблицы 11 позволяют сделать предварительное заключение о том, что введение объемных заместителей в *пара*-положения арильных фрагментов уменьшает цитотоксическую активность соединений, тогда как введение заместителей в *мета*-положение значительно увеличивает цитотоксичность. При этом активность *транс*-диастереомеров диспиропроизводных **112**, **114**, **115** оказалась выше активности *цис*-изомеров моно-спиро-β-лактамов.

#### Антибактериальная активность

Исследование антибактериальной активности диспироиндолинонов **110-115** на двух гиперчувствительных к антибиотикам штаммах кишечной палочки DTC (лишен гена *tolC*, который кодирует один из компонентов наружной мембраны) и LPTD (имеет 23-аминокислотную делецию в гене *lptD*, который кодирует незаменимый белок, функционирующий на финальных стадиях сборки липополисахаридов в наружной мембране)

показало, что наибольшую активность проявляет соединение **115**. Минимальная ингибирующая концентрация составила  $1,30 \pm 0,45$  мкМ, то есть соединение **115** проявляет антибактериальный эффект в концентрации, при которой оно ещё не обладает заметной цитотоксичностью (Таблица 11), что делает перспективным дальнейшее исследование его антибактериальных свойств. Соединения **110-114** не проявляли активности даже при высоких концентрациях.

## ВЫВОДЫ

- 1) Проведено молекулярное моделирование структур новых классов спиро- и диспиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов, результаты которого демонстрируют перспективность исследования спиро-β-лактамов в качестве низкомолекулярных ингибиторов онкобелка MDM2.
- 2) Предложено три методологии синтеза бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов реакцией кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру: классическая реакция замещенных 3-арилиминоиндолин-2-онов с хлорангидридами фенилуксусных кислот, позволяющая преимущественно получать *транс*-диастереомеры спиро-β-лактамов, и одnoreакторные процедуры синтеза из изатиниминов и фенилуксусных кислот с использованием оксалилхлорида или *para*-толуолсульфонилхлорида в качестве активирующих агентов с преимущественным образованием *цис*-диастереомеров продукта.
- 3) Показано, что варьирование температурного режима и полярности растворителя в рамках одnoreакторной процедуры синтеза спиро-β-лактамов с использованием *para*-толуолсульфонилхлорида в качестве активирующего агента позволяет регулировать диастереоселективность реакции кетен-иминового циклоприсоединения.
- 4) Исследование *in vitro* цитотоксичности полученных бис-арил-спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионов показало, что *цис*-диастереомеры спиро-β-лактамов проявляют более высокую антипролиферативную активность по сравнению с *транс*-диастереомерами.
- 5) Впервые получены спирооксиндоло-β-лактамы с двумя спиросочленениями в цикле азетидин-2-она реакцией кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру активированных производных 2-оксопирролидин-3-карбоновых кислот с изатиниминами. Показано диастереоселективное протекание реакции с образованием исключительно *транс*-диастереомерных продуктов.
- 6) Исследование *in vitro* цитотоксичности диспиро[индолин-3,2'-азетидин-3',3''-пирролидин]-2,2'',4'-трионов показало, что введение дополнительного спиросочленения в β-лактаменный цикл спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-диона повышает цитотоксическую активность.

## Основные результаты работы изложены в публикациях:

### Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:

1. **Filatov V.E.**, Kukushkin M.E., Kuznetsova J.V., Skvortsov D.A., Tafeenko V.A., Zyk N.V., Majouga A.G., Beloglazkina E.K. Synthesis of 1,3-diaryl-spiro[azetidine-2,3'-indoline]-2',4'-diones via the Staudinger reaction: *cis*- or *trans*- diastereoselectivity with different addition modes // RSC Advances, 2020, vol. 10, № 24, p. 14122–14133. doi:10.1039/d0ra02374d (IF = 4.036 WOS).
2. **Filatov V.E.**, Kuznetsova J.V., Petrovskaya L.M., Yuzabchuk D.A., Tafeenko V.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. *cis*-Diastereoselective synthesis of spirooxindolo- $\beta$ -lactams by Staudinger cycloaddition with TsCl as activating co-reagent // ACS Omega, 2021, vol. 6, № 35, p. 22740–22751. doi:10.1021/acsomega.1c03063 (IF = 4.132 WOS).
3. **Filatov V.E.**, Yuzabchuk D.A., Tafeenko V.A., Grishin Y.K., Roznyatovsky V.A., Lukianov D.A., Fedotova Y.A., Sukonnikov M.A., Skvortsov D.A., Zyk N.V., Beloglazkin E.K. Dispirooxindole- $\beta$ -Lactams: synthesis via Staudinger ketene-imine cycloaddition and biological evaluation // Int. J. Mol. Sci., 2022, vol. 23, № 12, p. 6666, p. 1-16. doi:10.3390/ijms23126666 (IF = 6.208 WOS).
4. **Filatov V.E.**, Yuzabchuk D.A., Zyk N.V., Beloglazkina E.K. A convenient *E*-diastereoselective synthesis of NH-isatin *N'*-arylimines via the aza-Wittig reaction. Mendeleev Communications, 2022, vol. 32, P. 634-636. doi:10.1016/j.mencom.2022.09.022 (IF = 1.837 WOS).

### Дополнительные публикации

1. **Филатов В.Е.**, Новоторцев В.К., Кукушкин М.Е., Мажуга А.Г., Белоглазкина Е.К., Зык Н.В. Синтез и исследование в качестве потенциальных противоопухолевых агентов новых структурных типов спиро-диспириноиндолинонов. // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2018. – Т. 17. – С. 75.
2. **Филатов В.Е.**, Кукушкин М.Е., Кузнецова Ю.В.. Новый подход к синтезу индолин-2-онов, спирокоњурированных с  $\beta$ -лактамным ядром, и их исследование в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. // *Сборник “Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней (WSOC-2019)”*. Москва. – 2019. – С. 90
3. **Filatov V.E.**, Kukushkin M.E., Kuznetsova J.V., Beloglazkina E.K., Zyk N.V., Majouga A.G. Oxindoles spiroconjugated with  $\beta$ -lactam ring: novel approach to synthesis and further evaluation as tumor proliferation inhibitors. // *Сборник “The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing»”*, Москва. – 2021. – С. 133.
4. **Филатов В.Е.**, Кузнецова Ю.В., Петровская Л.М. Диастереоселективный one-pot синтез бис-арилспирооксиндоло- $\beta$ -лактамов с применением TsCl в качестве активирующего

сореагента. // *Сборник материалов Весенней школы-конференции ХимРар по медицинской химии (МедХимРар-21)*, Химки – 2021. – С. 52

5. Кузнецова Ю.В., **Филатов В.Е.**, Петровская Л.М., Белоглазкина Е.К.. Синтез бис-арил  $\beta$ -лактамов спироиндолин-2-онов и исследование их в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. *Сборник “Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MEDCHEMSCHOOL2021”*, Новосибирск. – 2021. – С.92.

6. **Филатов В.Е.**, Белоглазкина Е.К. Эффективный синтез 2-окспирролидин-3-карбоновых кислот и их применение в синтезе спиро- $\beta$ -лактамов по Штаудингеру // *Сборник “Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений (KOST2021)”*, Москва. – 2021. – С. 306.

7. Юзабчук Д.А., **Филатов В.Е.**. Альтернативный подход к стереоселективному синтезу изатиниминов с применением аза-реакции Виттига // *Сборник “Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2022»”*. М.: МАКС Пресс, 2022.