

Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Міністерство освіти і науки України
Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДІЛЬ КАТЕРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 547.551.55 (043.3)


**ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ ТА СУЛЬФОНАМІДИ З
АЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ**

10 ПРИРОДНИЧІ НАУКИ

102 ХІМІЯ

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

 (К.В. Діль)

Наукові керівники:

д-р хім. наук, професор

_____Оковитий С.І.
д-р хім. наук, професор

_____Пальчиков В.О.

Дніпро-2023р.

АНОТАЦІЯ

Діль К.В. Циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 «Хімія» (10–Природничі науки). – Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара Міністерства освіти і науки України, проспект Гагаріна, 72, м. Дніпро, 2023.

Дисертаційна робота присвячена розробці зручних методів синтезу нових азагетероциклічних систем на основі дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, а також їх гетероциклізації, вивченню спектральних та біологічних властивостей.

У роботі встановлено оптимальні умови синтезу нових S,O,Se-дигідропіранів, вивчено біологічні та фізико-хімічні властивості. Ключовими субстратами для синтезу нових S,O,Se-дигідропіранів стали дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксид, заміщені альдегіди та S,O,Se-сечовини.

Удосконалено метод синтезу карбаматів пяти- і шестичленних спиртів. Метод двостадійного синтезу включає реакцію з тіоціонатом гідролізу трихлорацетил захисної групи за допомогою карбонату калію в метанолі. Розроблено новий синтез на основі реакції родій-каталітичної циклізації карбаматів, що призводить до утворення нових тетрагідротіопіранів-4,4-діоксидів через високу кислотність C-H зв'язок в β -положенні сульфонового кільця. Структура нової гетероциклічної системи підтверджена (тетра-3Н-4-окса-2-тіа-2b-азациклопропа[с,d]пентален-3-он-2,2-діоксид) підтвердження 2D ЯМР спектрокопією.

З метою синтезу нових похідних тетразолів синтезовано ряд сполук на основі β -кетосульфону (трикомпонентна гетерациклізація дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, 1Н-тетразол-5-аміну та ароматичних альдегідів під впливом мікрохвильового опромінення). Незалежно від умов реакції 5-арил-7,8,9,10-тетрагідро-5Н-тетразоло[1,5-а]тіопірано[3,2-d]піридин-6,6-діоксиди були виділені, як єдині продукти реакції. За даними комп'ютерного

прогнозування продукти мають подібність, що відповідають параметрам правил Ліпінського, Гозе, Вебера, Егана та Мюнге та відносяться до V класу гострої токсичності.

Отримано новий спосіб синтезу 3 і 4-((2-гідрокситил)аміно) тетрагідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих циклічних сульфонів.

Ці аміноспирти можуть знайти широке застосування як білдинг-блоки в синтезі нових фармацевтичних препаратів та біологічно-активних гетероциклічних сполук.

Розроблено метод синтезу SO₂-вмісних аналогів інгібітору такрину. Двостадійний метод передбачає реакцію β-кетосульфону з еквімолярною кількістю 2-амінобензонітрилу з використанням як каталізатору BF₃·Et₂O, що призводить до утворення SO₂-вмісних аналогів такрину.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що в дисертації *вперше*:

- отримано нові 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксиди виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та S,O,Se-сечовин;
- розроблено умови синтезу 5-арил-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксидів виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та амінотетразолу;
- розроблено трьохкомпонентну реакцію з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду з амінами та бромацетофеноном, яка призводить до синтезу нових біологічно активних сполук 1,5,6,7-тетрагідротіопіран[3*b*]пірол-4,4-діоксидів;
- досліджено особливості регіохімії конденсації 5-ти та 6-ти членних β-кетосульфонів з заміщеними *орто*-амінобензонітрилами, що призводять до сульфовмісних аналогів такрину;
- синтезовано нову гетероциклічну систему -тетрагідро-3Н-4-окса-2-тіа-2*b*-азациклопропа[*c,d*]пентален-3-он 2,2-діоксид.

- удосконалено спосіб синтезу 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів.

Розділ 1 включає літературний огляд, пов'язаний з створенням нових лікарських засобів на основі сульфонового фрагменту. Якісне викладення матеріалу аналізу друкованих джерел дозволяє легко визначитись з напрямком виконання експериментальної синтетичної частини. У підсумку, авторка зосереджує свою увагу на думці, що похідні зазначеної гетероциклічної системи є цікавими для створення нових високоефективних і малотоксичних біологічно активних речовин для подальшого біологічного дослідження.

Розділ 2 представляє собою послідовне викладення матеріалів та методів дослідження. Представлені синтетичні методи, які були використані під час виконання роботи та описані методи дослідження біологічних властивостей шляхом *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень.

Розділ 3 чітко відтворює алгоритм пошуку оптимальних шляхів вирішення задач, які пов'язані з синтезами циклічних сульфонів, анельованими ароматичними азагетероциклами, а саме синтез нових аналоїв препарату проти хвороби Алцгеймера такрину, синтез похідних тіопірано[3,2-*b*]пірол-4,4-діоксиду та синтез похідних тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксидів з використанням мультикомпонентної хімії, які включають тіопіранове кільце. Авторка розкриває даний розділ у вигляді вдало створеного дизайну досліджень та інноваційно реалізованих стадій органічного синтезу, що дозволило з актуальними виходами одержати цільові продукти, а також напрямки хімічного перетворення ряду похідних шляхом деградації циклічного сульфонового фрагменту. Умови перебігу хімічних реакцій обговорено на високому професійному рівні.

У **розділі 4** розглянуто циклічні сульфони та сульфоаміди з неароматичними азагетероциклами. Представлено синтез нової гетероциклічної системи: тетрагідро-3Н-4-окса-2-тіа-2*b*-азациклопропа[*c,d*]пентален-3-он-2,2-діоксид. Також наведено аналіз синтезованих похідних сульфооксидів та сульфонів з використанням методології *in silico* (ADME-аналіз, прогноз

токсичності), *in vivo* (скринінг протизапальної активності), *in vitro* (інгібування ЛОГ-15). Вдало реалізований дисертанткою скринінг арилсульфонамідів, що містять (аза)норборнаний фрагмент, що дозволяє обрати найбільш перспективні сполуки для подальших наукових досліджень.

Розділ 5 описує експериментальну частину досліджень, в якому наведені методики синтезу нових сполук та їх ЯМР характеристики, дані мас-спектроскопії.

Кожен з розділів містить необхідні висновки, які надають загальну оцінку одержаним результатам.

Загальні висновки демонструють найважливіші наукові результати та їх кореляцію з завданнями, які були поставлені у даній дисертаційній роботі.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоновано синтетичний підхід отримання 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксиди виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та S,O,Se-сечовин.

Розроблено умови синтезу заміщених 5-арил-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксидів виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та амінотетразолу.

Розроблено умови трьохкомпонентної конденсації дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду з амінами та бромацетофеноном, яка приводить до утворення нових біологічно активних сполук 1,5,6,7-тетрагідротіопіран[3*b*]пірол-4,4-діоксидів.

Досліджено особливості регіохімії конденсації 5-ти та 6-ти членних β -кетосульфонів з заміщеними *орто*-амінобензонітрилами, що призводять до сульфовмісних аналогів такрину;

На основі реакції родій-каталітичної циклізації сульфоновмісних карбоматів розроблено препаративні методи синтезу нових тетрагідротіопіранів-4,4-діоксидів.

Удосконалено новий спосіб синтезу 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів.

Ключові слова: S-гетероцикли, азагетероцикли, 5-амінотетразол, мікрохвильове опромінення, структури, C–C зв'язок, синтез, структура, альдегід, піридин, гетероцикли, механізм реакції, ЯМР, антимікробна активність, SwissADME, мультикомпонентна реакція.

SUMMARY

Dil K.V. Cyclic sulfones and sulfonamides with azagerocyclic fragments - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 102 "Chemistry" (10-Natural Sciences) - Oles Honchar Dnipro National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 72 Gagarin Avenue, Dnipro, 2023.

The dissertation is devoted to the development of convenient methods for the synthesis of new azoheterocyclic systems based on dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide, as well as their heterocyclicization, study of spectral and biological properties.

In this work, the optimal conditions for the synthesis of new S,O,Se-dihydropyrans were established, and their biological and physicochemical properties were studied. Dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide, substituted aldehydes and S,O,Se-ureas were the key substrates for the synthesis of new S,O,Se-dihydropyrans.

The method for the synthesis of carbamates of five- and six-membered alcohols was improved. The two-step synthesis method involves the reaction with thiocyanate of the hydrolysis of the trichloroacetyl protecting group using potassium carbonate in methanol. A new synthesis based on the reaction of rhodium-catalyzed cyclization of carbamates has been developed, which leads to the formation of new tetrahydrothiopyran-4,4-dioxides due to the high acidity of the C-H bond in the β -position of the sulfone ring. The structure of the new heterocyclic system (tetra-3H-4-oxa-2-thia-2b-azacyclopropa[*c,d*]pentalen-3-one-2,2-dioxide) was confirmed by 2D NMR spectroscopy.

In order to synthesize new tetrazole derivatives, a number of compounds based on β -ketosulfone were synthesized (three-component heterocyclization of dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide, 1H-tetrazole-5-amine and aromatic aldehydes under microwave irradiation). Regardless of the reaction conditions, 5-aryl-7,8,9,10-tetrahydro-5H-tetrazolo[1,5-*a*]thiopyrano[3,2-*d*]pyridin-6,6-dioxides were isolated as the only reaction products. According to computer prediction, the products have

similarities that meet the parameters of the Lipinski, Gose, Weber, Egan, and Munge rules and are classified as acute toxicity class V.

A new method for the synthesis of 3- and 4-((2-hydroxytolyl)amino) tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxides has been obtained. The proposed method extends the possibilities of synthetic approaches to similar functionalized cyclic sulfones.

These amino alcohols can be widely used as building blocks in the synthesis of new pharmaceuticals and biologically active heterocyclic compounds.

A method for the synthesis of SO₂-containing analogs of the tacrine inhibitor has been developed. The two-step method involves the reaction of β -ketosulfone with an equimolar amount of 2-aminobenzonitrile using BF₃·Et₂O as a catalyst, which leads to the formation of SO₂-containing analogues of tacrine.

The scientific novelty of the work is that in this thesis for *the first time*:

- new 4-aryl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-thiopyrano[3,2-*d*]pyrimidin-2(3H)-thion-5,5-dioxides were obtained from dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide, aromatic aldehydes and S,O,Se-ureas;
- conditions for the synthesis of 5-aryl-5,8,9,10-tetrahydro-7H-tetrazolo[1,5-*a*]thiopyrano[3,2-*d*]pyrimidine-6,6-dioxides from dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide, aromatic aldehydes and aminotetrazole were developed;
- a three-component reaction of dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide with amines and bromacetophenone was developed, which leads to the synthesis of new biologically active compounds 1,5,6,7-tetrahydrothiopyran[3*b*]pyrrole-4,4-dioxides;
- the peculiarities of the regiochemistry of condensation of 5- and 6-membered β -ketosulfones with substituted ortho-aminobenzonitriles leading to sulfur-containing analogues of tacrine were investigated;
- a new heterocyclic system - tetrahydro-3H-4-oxa-2-thia-2*b*-azacyclopropa[*c,d*]pentalen-3-one 2,2-dioxide - was synthesized.
- A method for the synthesis of 3- and 4-((2-hydroxyethyl)amino)tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxides was improved.

Chapter 1 includes a literature review related to the development of new drugs based on sulfone fragments. The qualitative presentation of the material from the analysis of printed sources makes it easy to determine the direction of the experimental synthetic part. As a result, the author focuses her attention on the idea that the derivatives of this heterocyclic system are interesting for the creation of new highly effective and low-toxic biologically active substances for further biological research.

Chapter 2 is a sequential presentation of the materials and methods of the study. The synthetic methods used in the course of the work are presented and the methods for studying biological properties by *in silico*, *in vitro* and *in vivo* studies are described.

Chapter 3 clearly reproduces the algorithm for finding optimal ways to solve problems related to the synthesis of cyclic sulfones annelated with aromatic azoheterocycles, namely the synthesis of new analogs of the drug against Alzheimer's disease tacrine, synthesis of thiopyrano[3,2-b]pyrrole-4,4-dioxide derivatives and synthesis of tetrazolo[1,5-a]thiopyrano[3,2-d]pyrimidine-6,6-dioxide derivatives using multicomponent chemistry, which include the thiopyran ring. The author reveals this section in the form of a well-designed research design and innovatively implemented organic synthesis steps, which allowed to obtain the target products with actual yields, as well as directions for the chemical transformation of a number of derivatives by degradation of the cyclic sulfone fragment. The conditions of chemical reactions were discussed at a high professional level.

Chapter 4 deals with cyclic sulfones and sulfoamides with non-aromatic azo heterocycles. The synthesis of a new heterocyclic system is presented: tetrahydro-3H-4-oxa-2-thia-2b-azacyclopropa[c,d]pentalen-3-one--2,2-dioxide. The analysis of the synthesized sulfoxide and sulfone derivatives using *in silico* (ADME analysis, toxicity prediction), *in vivo* (anti-inflammatory activity screening), and *in vitro* (LOG-15 inhibition) methodologies is also presented. The screening of arylsulfonamides containing an (aza)norbornane fragment was successfully implemented by the dissertation, which allows to select the most promising compounds for further research.

Section 5 describes the experimental part of the study, which includes the methods of synthesis of new compounds and their NMR characteristics, as well as mass

spectroscopy data. Each of the chapters contains the necessary conclusions that provide an overall assessment of the results.

The **general conclusions** demonstrate the most important scientific results and their correlation with the tasks that were set in this thesis.

Practical significance of the results.

A synthetic approach to the preparation of 4-aryl-4,6,7,8-tetrahydro-1H-thiopyrano[3,2-*d*]pyrimidin-2(3H)-thion-5,5-dioxide from dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide, aromatic aldehydes and S,O,Se-ureas was proposed.

The conditions for the synthesis of substituted 5-aryl-5,8,9,10-tetrahydro-7H-tetrazolo[1,5-*a*]thiopyrano[3,2-*d*]pyrimidine-6,6-dioxides from dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide, aromatic aldehydes and aminotetrazole were developed.

The conditions for the three-component condensation of dihydro-2H-thiopyran-3(4)-one-1,1-dioxide with amines and bromoacetophenone have been developed, which leads to the formation of new biologically active compounds 1,5,6,7-tetrahydrothiopyran[3*b*]pyrrole-4,4-dioxides.

The peculiarities of the regiochemistry of condensation of 5- and 6-membered β -ketosulfones with substituted ortho-aminobenzonitriles leading to sulfon-containing analogues of tacrine have been investigated;

Preparative methods for the synthesis of new tetrahydrothiopyran-4,4-dioxides were developed on the basis of the rhodium-catalyzed cyclization of sulfone-containing carbonates.

A new method for the synthesis of 3- and 4-((2-hydroxyethyl)amino)tetrahydro-2H-thiopyran-1,1-dioxides was improved.

Key words: thiopyran, S-heterocycles, aziridine, azaheterocycles, 5-aminotetrazole, microwave irradiation, multicomponent reactions (MCR), (aza)norbornane, structures, C-C bond, synthesis, structure, aldehyde, pyridine, heterocycles, reaction mechanism, NMR spectra, amino acids, antimicrobial activity, SwissADME.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Rh-Catalyzed cyclization of carbamates – synthesis of a new heterocyclic system: tetrahydro-3H-4-oxa-2-thia-2b-azacyclopropa[*c,d*]pentalen-3-one-2,2-dioxide / **Kateryna Dil**, Yevhenii Kozyriev, Vitalii Palchykov // Chemical Papers – **2023**. 77(11), P. 7249–7254 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11696-023-03006-9> (*Особистий внесок: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*).
2. 5-Aryl-7,8,9,10-tetrahydro-5H-tetrazolo[1,5-*a*]thiopyrano[3,2-*d*]pyrimidine-6,6-dioxides – a new heterocyclic ensemble *via* MCR approach / **Kateryna Dil**, Sergiy Okovytyy, Vitalii Palchykov // Journal of Chemistry and Technologies – **2023**. 31(2), P. 411-418 DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v31i2.126304> (*Особистий внесок: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*).
3. Cage arylsulfonamides and their antimicrobial properties / Vitalii Palchykov, **Katerina Dil**, Nazar Manko, Nataliya Finiuk, Olha Novikevych, Nazariy Pokhodylo // Journal of Chemistry and Technologies – **2022**. 30(1), P. 1-10 DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v30i1.246451> (*Особистий внесок: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання експериментальної частини статті*).
4. Пат. 152137 Україна, МПК 8 (2006.01) C07D 335/00, C07D 335/02. Спосіб синтезу 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів / **Діль К.В.**, Шевченко О.В., Пальчиков В.О. - № u202200725. Заявл. 18.02.2022; опубл. 02.11.**2022**; Бюл. № 44. – 3 с.
5. Synthesis of new thiopyrano[3,2-*d*]pyrimidine-2(3H)-thione 5,5-dioxides / **Dil K.V.**, Halahan Yu.D., Palchykov V.A. // XXIII International conference for students, PhD students and young scientists «modern chemistry problems» 18-20 May 2022, - book of abstracts - Kyiv, Ukraine, **2022**. P. 63.

6. Нові O,S,Se-вмісні продукти Біджинеллі на основі кетосульфонів / **Діль К.В.**, Пальчиков В.О. // X науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «ФАРМАК» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» 27-28 листопада 2022 р.: - збір. тез - Київ, Україна, **2022**. С. 19-20.
7. Synthesis of a new analogue of anti-alzheimer drug tacrine / **Dil K.V.**, Palchykov V. A. // VI International (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists 21-23 March 2023 - book of abstracts - Vinnytsia, Ukraine, **2023**. P. 51.
8. New biologically relevant O,S,Se-containing Biginelli products based on cyclic sulfones / **Dil K.V.**, Palchykov V.A. // 8th Prague-Weizmann Summer School on Advances in Drug Discovery 5-9 September 2022 – Poster #09 - Prague, Czech Republic, **2022**.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	7
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЙНОЇ РОБОТИ.....	11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФОНІВ ТА СУЛЬФОНАМІДІВ З АЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ	
<i>(огляд літератури)</i>	22
1.1 Синтез β -кетосульфонів.....	22
1.2 Гетероциклізація ациклічних β -кетосульфонів.....	23
1.3 Гетероциклізація циклічних β -кетосульфонів.....	38
1.4 Постановка задачі дослідження.....	45
РОЗДІЛ 2. РЕАКЦІЯ БІДЖИНЕЛЛІ ДИГІДРО-2Н-ТІОПІРАН-3(4)-ОН-1,1-ДІОКСИДУ З АРОМАТИЧНИМИ АЛЬДЕГІДАМИ ТА S,O,Se-СЕЧОВИНАМИ.....	48
2.1. <i>In silico</i> скринінг біологічної активності.....	56
РОЗДІЛ 3. ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ, АНЕЛЬОВАНІ АРОМАТИЧНИМИ АЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ.....	61
3.1. Синтез нових аналогів препарату проти Алцгеймера такрину.....	61
3.1.1 <i>In silico</i> скринінг біологічної активності аналога SO ₂ -такрину.....	64
3.2. Синтез 1,2-дифеніл-1,5,6,7-тетрагіротіопірано[3,2- <i>b</i>]пірол-4,4-діоксиду.....	65
3.3. Синтез 5-арил-7,8,9,10-тетрагідро-5Н-тетразоло[1,5- <i>a</i>]тіопірано[3,2- <i>d</i>]піримідин-6,6-діоксидів з використанням мультикомпонентної хімії.....	66
3.3.1. <i>In silico</i> скринінг біологічного профілю синтезованих тетразолів.....	71

РОЗДІЛ 4. ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ ТА СУЛЬФОАМІДИ З	
НЕАРОМАТИЧНИМИ АЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ.....	75
4.1. Синтез нової гетероциклічної системи: тетрагідро-3Н -4-окса-2-тіа-2b-азацклопропа[с,d]пентален-3-он-2,2-діоксид.....	75
4.2. <i>In silico</i> скринінг біологічного профілю нової гетероциклічної системи тетрагідро-3Н -4-окса-2-тіа-2b-азацклопропа[с,d]пентален-3-он - 2,2-діоксид	81
4.3. Синтез ряду каркасних арилсульфонаміди та вивчення їх біологічних властивостей.....	81
4.3.1. Підготовка арилсульфоамідів до скринінгу антимікробної активності.....	83
4.3.2. Біологічна активність.....	86
4.4. Синтез 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів.....	97
РОЗДІЛ 5. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	101
ВИСНОВКИ.....	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	131
ДОДАТКИ.....	147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

(в алфавітному порядку)

AcOH – оцтова кислота

ДАВCO – триетилендіамін (TEDA)

DMCO або DMSO – Диметилсульфоксид

DMF, ДМФА – диметилформамід

DBU – діазабіциклоундецен

DIPEA – N,N-діізопропілетиламін

DCM – дихлорометан

δ – хімічний зсув (в м.ч.)

Et – етил

EtOAc – етилацетат

ee – енантіомерний надлишок

EWG – електроно-акцепторна група

Гц – Герц

LED – light emitting diod – опромінення за рахунок світлодіодного обладнання

м.ч. – мільйонна частка

Me – метил

MeOH – метанол

MeCN – ацетонітрил

NEt₃ – триетиламін

Ph – феніл

ПМР – протонний магнітний резонанс

T_{пл.} – температура плавлення

T_{кип.} – температура кипіння

ТГФ – тетрагідрофуран

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обговорення вибору теми дослідження. β -Кетосульфони є універсальними реагентами, які корисні для отримання безліч гетероциклів, що містять сірку, як синтетичного так і біологічного значення. Методи їх прискореного перетворення в широкий спектр гетероциклічних фрагментів частково обговорювалися в оглядах Шермолівич Ю. Г. (*Journal of Sulfur Chemistry*, 35(2), p.188-236, 2013)¹ та Воловенко Ю.М. (*Chem. Heteroc. Comp.*-47(8), p.923-945, 2011).² Циклічний сульфоновий фрагмент присутній у великій кількості біоактивних молекул. Залежно від схеми заміщення основного тіопіранового кільця, цей клас сполук продемонстрував різноманітний спектр біологічної активності, починаючи від протизапальної та противірусної до АТФ-чутливих відкривачів калієвих каналів (КАТР).

Циклічні сульфони є одними з найбільш перспективних реагентів і особливо корисні завдяки їх доступності та можливому застосуванню в синтезі різноманітного спектру поліциклічних сульфонів. Наш інтерес до дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-он-1,1-діоксиду виник через його високу реакційну здатність у багатокомпонентних реакціях (БКР) та широкому застосуванню у синтезі різноманітних сірчаних та азотовмісних гетероциклів. У роботі ми розширили дослідження із синтезу біологічно активних гетероциклів використавши, цей будівельний блок для нових біологічно значущих сульфонів.

Актуальність обраної теми. Циклічні сульфони та сульфонаміди є важливими фармакофорами з широким спектром фармакологічної активності, завдяки різним механізмам дії широко використовуються в дизайні лікарських засобів. Циклічний сульфоновий фрагмент часто використовується в медичній хімії для оптимізації фізико-хімічних властивостей. Полярність, пов'язана як з сульфонами, так і з сульфонамідами, що допомагає знизити загальну ліпофільність, яка в багатьох випадках призводить до покращення ADME та фармацевтичних властивостей. Крім того, сульфоновий фрагмент може знижувати основність циклічних амінів і пом'якшувати порушення, такі як

людський Ether-a-go-go-Related-Gene (hERG) і фосфоліпідоз, що призводить до покращення токсичності.

Є багато прикладів комерційних лікарських засобів і клінічних сполук, що містять шестичленне тіопірановое кільце. Багато сполук зараз активно досліджуються як селективні інгібітори різних ферментів і кіназ, а також агоністів/антагоністів рецепторів. Дорзоламід (протиглаукомний засіб), Метікран (діуретик) і Аменамерів (протигерпесвірусний засіб) є ринковими препаратами.

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка методів синтезу нових азагетероциклічних систем на основі дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду. Дослідження їх спектральних, хімічних та біологічних властивостей.

Завдання:

1. Оптимізація умов реакції Біджинеллі дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду в напрямку формування нових S,O,Se-дигідропіранів. Вивчення будови, реакційної здатності та біологічної активності отриманих сполук;
2. Оптимізація умов трьохкомпонентної реакції дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду з амінами та бромацетофеноном для синтезу 1,5,6,7-тетрагідротіопіран[3*b*]пірол-4,4-діоксидів;
3. Розробка методу синтезу сульфономісних аналогів інгібітору ацетилхолінестерази такрину;
4. Розробка умов синтезу заміщених (5-феніл-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксидів) виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та амінотетразолу;
5. Вивчення родій-каталітичної циклізації сульфономісних карбонатів. Синтез сульфономісних гетероциклів анельованих азиридиновим та 1,3-оксазолідин-2-оновим фрагментом;

6. Синтез ряду каркасних арилсульфонамідів та вивчення їх антимікробних властивостей.

Об'єкт дослідження: циклічні сульфони та сульфонаміди з азагетероциклічними фрагментами.

Предмет дослідження: реакції циклічних β -кетосульфонів в напрямку формування нових ансамблів азагетероциклічних систем.

Методи дослідження: органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) на ядрах ^1H , ^{13}C , гомо- та гетерокореляційна спектроскопія COSY, NOESY (або NOE), HSQC (або HMQC), HMBC, HRMS, мас-спектрометрія, елементний аналіз.

Наукова новизна роботи полягає в тому, що в дисертації *вперше*:

- отримано нові 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3H)-тіон-5,5-діоксид виходячи з дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та S,O,Se-сечовин;
- розроблено умови синтезу 5-арил-5,8,9,10-тетрагідро-7H-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксидів виходячи з дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та амінотетразолу;
- розроблено трьохкомпонентну реакцію з дигідро-2H-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду з амінами та бромацетофеноном, яка призводить до синтезу нових біологічно активних сполук 1,5,6,7-тетрагідротіопіран[3*b*]пірол-4,4-діоксидів;
- досліджено особливості регіохімії конденсації 5-ти та 6-ти членних β -кетосульфонів з заміщеними *орто*-амінобензонітрилами, що призводять до сульфовмісних аналогів такрину;
- синтезовано нову гетероциклічну систему -тетрагідро-3H-4-окса-2-тіа-2*b*-азацклопропа[*c,d*]пентален-3-он 2,2-діоксид.
- удосконалено спосіб синтезу 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоновано синтетичний підхід до 1,5,6,7-тетрагідротіопіран[3*b*]пірол-4,4-діоксидів на основі дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду в напрямку формування нових S,O,Se-дигідропіранів.

Розроблено новий двостадійний метод синтезу сульфоновмісного аналогу інгібітору ацетилхолінестерази такрину, який включає тіопіранове кільце.

На основі реакції родій-каталітичної циклізації сульфоновмісних карбонатів розроблено препаративні методи синтезу нових тетрагідротіопіранів-4,4-діоксидів.

Розроблено умови трьохкомпонентної конденсації дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду з амінами та бромацетофеноном яка приводить до 1,5,6,7-тетрагідротіопіран[3*b*]пірол-4,4-діоксидів.

Розроблено «зелений» синтез заміщених 5-арил-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксидів виходячи з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та амінотетразолу.

Запатентовано новий спосіб синтезу 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2Н-тіопіран-1,1-діоксидів

Особистий внесок здобувача є вирішальним на всіх етапах наукового дослідження і полягає у визначенні наукового напрямку дисертаційної роботи, виборі об'єктів дослідження, генерації ідей, постановці експериментальних задач та узагальненні експериментальних даних. Експериментальні дослідження, написання наукових статей, підготовка та представлення доповідей на конференціях виконано особисто автором або за його безпосередньою участю. Авторкою також проведено попередній та поточний детальний патентно-інформаційний пошук з використанням міжнародних наукометричних систем та баз даних, таких як Scopus, SciFinder, Reaxys та Espacenet, який визначив найперспективніші напрямки подальших досліджень.

Авторка висловлює особливу подяку науковим керівникам *д.х.н., проф., Пальчикову В.О. і д.х.н., проф., Оковитому С.І.*

Частину експериментальної роботи дисертантка виконала у співпраці зі студенткою 5-го курсу кафедри фізичної, органічної та неорганічної хімії Галаган Ю.С.

Апробація результатів дисертації.

Основні результати дисертації представлені на: VI International (XVI Ukrainian) scientific conference for students and young scientists. (Vinnytsia,, 2023); XXIII International Conference for Students, PhD Students and Young Scientists «Modern chemistry problems» (Kyiv, 2022); XXX Регіональна науково-практична конференція молодих науковців та студентів «Сучасні науково-технічні дослідження у контексті мовного простору (англійською мовою)» (Дніпро, 2022); X науково-практична конференція школи молодих науковців АТ «ФАРМАК» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 2022); наукових online-заходах від Ради молодих вчених міністерства освіти і науки України «Ніч молодіжної науки-2022 в умовах війни».

За темою дисертаційної роботи було отримано тревел-грант для участі у 8th Prague-Weizmann Summer School on Advances in Drug Discovery (Prague, Czech Republic, 2022).

Дослідження частково виконано в рамках держбюджетної теми Міністерства освіти і науки України «Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами» (державний реєстраційний номер: 0122U001220, 2022-2024pp.).

Публікації.

Результати дисертаційної роботи достатньо повно опубліковано у 7 наукових працях (з них 3 статті (*Chemical Papers* – **2023**. 77(11), P. 7249–7254 (Q2), *Journal of Chemistry and Technologies* – **2023**. 31(2), P. 411-418, *Journal of Chemistry and Technologies* – **2022**. 30(1), P. 1-10) у науковому журналах Scopus і Web of Science, категорії A і 4 тезах доповідей та матеріалах конференцій).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з вступу, літературного огляду (розділ 1), чотирьох розділів обговорення результатів досліджень, експериментальної частини (розділ 5), основних висновків, списку

використаної літератури і додатків. Роботу представлено на 163 сторінках машинописного тексту (з яких додатки займають 16 сторінок). Основний текст містить 59 схем, 19 рисунків та 6 таблиць, список літератури включає 140 джерела (16 стор.).

РОЗДІЛ I.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФОНІВ ТА СУЛЬФОНАМІДІВ З АЗАГЕТЕРОЦИКЛІЧНИМИ ФРАГМЕНТАМИ

(огляд літератури)

1.1 Синтез β -кетосульфонів

В літературі відомі декілька способів синтезу β -кетосульфонів. Одним з найбільш доступним розповсюдженим способом синтезу β -кетосульфонів є ацилювання метилсульфонів (схема 1.1, метод 1) [1-2]. Окрім нього існують ще два способи: це алкілювання металічних аренсульфінатів α -галогенкетонами (схема 1.1, метод 2) [3-4] та окиснення β -кетосульфідів [5] (схема 1.1, метод 3).

На поточний момент, найбільш дослідженим та актуальним методом отримання β -кетосульфонів є ацилювання метилсульфонів надлишковими кількостями складних ефірів або хлорангидридів карбонових кислот у присутності основ, таких як *n*-бутиллітій, літій діізопропіламід або натрій гідрид (схема 1.1, метод 1). Для цієї мети, в роботі [6], було продемонстровано, що використання ефективних С-ацилюючих реагентів в стехіометричних співвідношеннях забезпечує високий вихід β -кетосульфонів.

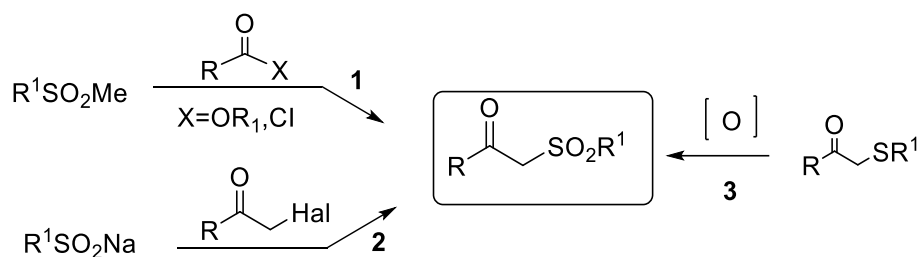


Схема 1.1 – Загальні шляхи отримання β -кетосульфонів

В роботі [7] висвітлено нові перспективи синтезу β -кетотіосульфонів. За останнє десятиліття спостерігалось експоненціальне зростання прямого конструювання β -кетосульфонів з використанням широкого спектру кето- та сульфонільних попередників. Слід зазначити, що представлено також найбільш перспективні методи фотоокисно-відновних перетворень та електрохімічного синтезу β -кетосульфонів. Крім цього, β -кетосульфони є універсальними

будівельними блоками в органічному синтезі завдяки своїм трьом основним функціональним групам: сульфонілу, карбонілу та активним метиленовим фрагментам. Зручне отримання β -кетосульфонів дозволяє синтезувати багато цінних карбоциклічних і гетероциклічних сполук, а також підтримується легке видалення сульфонільного фрагмента шляхом перетворень. За останнє десятиліття синтез β -кетосульфонів виріс у неймовірно ефективний спосіб, що стосується як кето-, так і сульфових партнерів (схема 1.2).

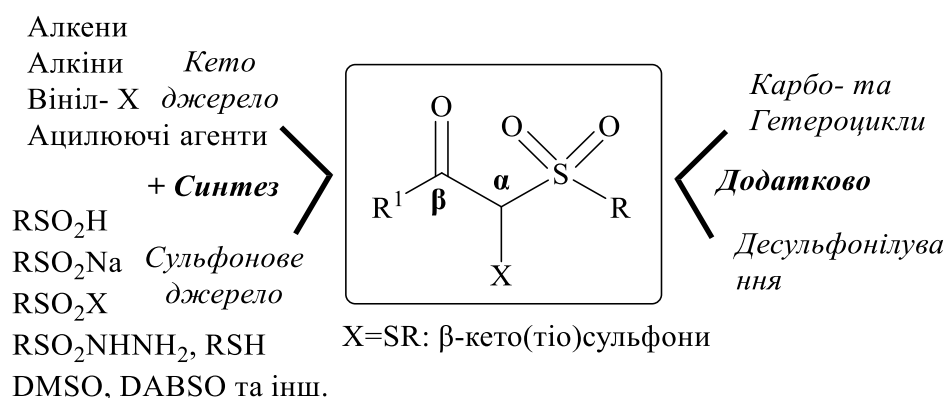


Схема 1.2 – Синтезу та застосування β -кето(тіо)сульфонів

1.2 Гетероциклізація ациклічних нециклічних β -кетосульфонів

Суттєве місце в хімії β -кетосульфонів займають реакції циклізації. В літературі відомо, що загальні методи синтезу ациклічних β -кетосульфонів можна здійснити декількома способами (схема 1.3). Ці синтетичні підходи включають побудову зв'язків C–S або C–C таким чином: (схема 1.3, I) сульфонування α -галоген-кетонів [8] або α -тозилокси-кетонів [9] з використанням аренсульфінатів натрію; (схема 1.3, II) сульфонування силіленольних простих ефірів сульфонілхлоридами [10]; (схема 1.3, III) окислення 2-оксосульфідів [11]; (схема 1.3, IV) реакції діазосульфонів з альдегідами [12]; та (схема 1.3, V) ацилювання алкілсульфонів [2], яке зазвичай використовуються з естерами або хлорангідритами кислот як ацилюючі агенти. Серед них найбільш часто використовуваними синтетичними методами є (рис. 1.3, I) та (схема 1.3, V) для синтезу β -кетосульфонів.

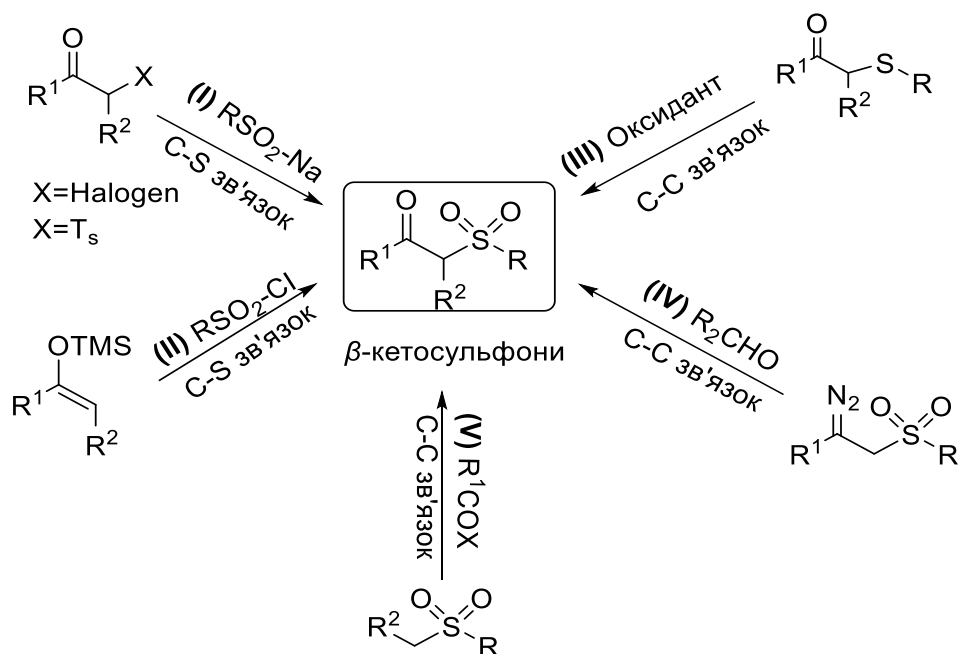


Схема 1.3 – Традиційні синтетичні шляхи синтезу β -кетосульфонів

Оскільки β -кетосульфони є 1,3-С,О-*біс*-нуклеофілами, вони мають дві реакційноздатні частини і тому можуть реагувати з багатофункціональними реагентами, утворюючи циклічні продукти. Наприклад, відомо [13] основно-каталізовану реакцію Дімрота, в якій при взаємодії арилазидів з β -кетосульфонами **1.1** утворювалися N-арилзаміщені 1H-1,2,3-тріазоли **1.2** з середнім або високим виходом (схема 1.4).

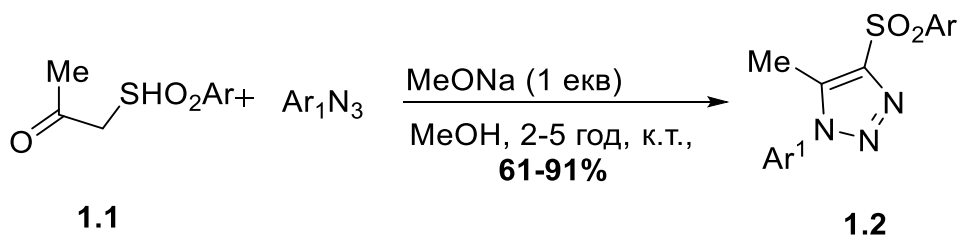


Рисунок 1.4 – Синтез триазолів **1.2** реакцією Дімрота β -кетосульфонів

В роботах [14-15] були синтезовані α -метиліден β -кетосульфони, які використовувались як будівельні блоки в різних реакціях гетероциклізації та циклоконденсації. Формальна [3+3]-циклізація 2-арилсульфоніл-3-етокси-2-ен-1-онів з 1,3-*біс*-(силокси)-1,3-бутадієнами дала арилсульфонілфеноли **1.4** з високою регіоселективністю. Реакції циклоконденсації α -метиліден

β -кетосульфонів з низкою аміносполук, такими як гідразин, гідроксиламін, амідин, ізотіосечовина, конденсовані гетероциклічні аміни (заміщені 5-амінопіразоли, 2-амінобензімідазол, 3-аміно-1,2,4-триазол) і ціаноацетамід утворювали піразоли [16] **1.5**, оксазоли **1.6**. [17], піримідини **1.7** [18-19] і піридини **1.8** [20-21] відповідно (схема 1.5). Активну метиленову групу β -кетосульфонів алкілювали кількома алкілюючими агентами. В різних джерелах повідомляється, що α -алкілювання β -кетосульфонів проводилось з використанням алкілгалогенідів [22-23] бромацетонітрилу [24] або алілброміду [25].

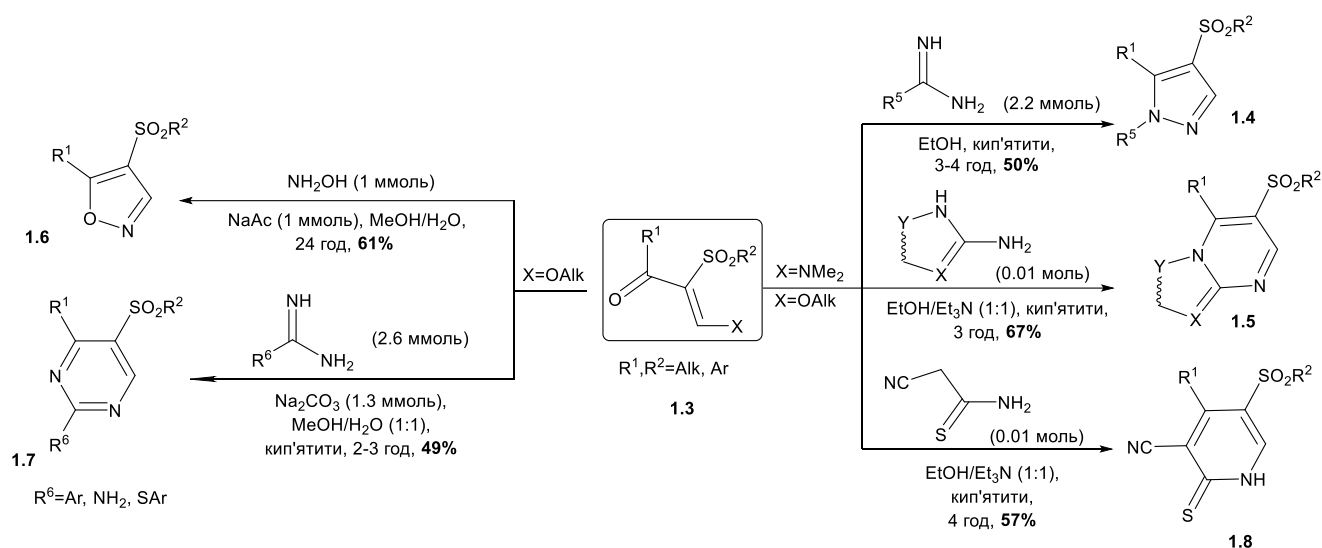
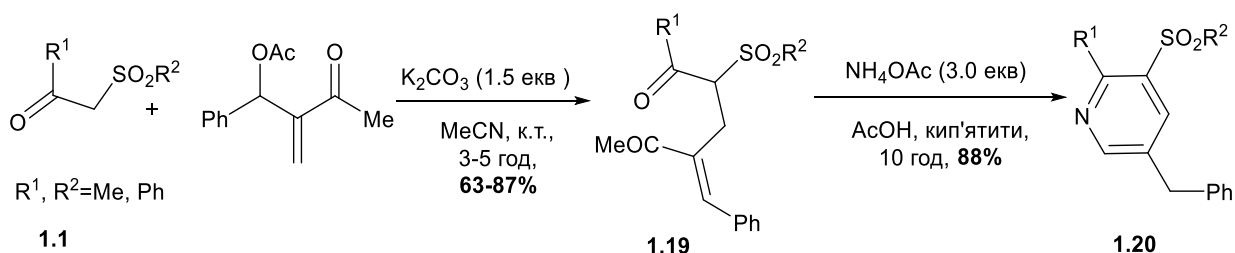


Схема 1.5 – Використання α -метиліден β -кетосульфонів у реакціях гетероциклізації та циклоконденсації

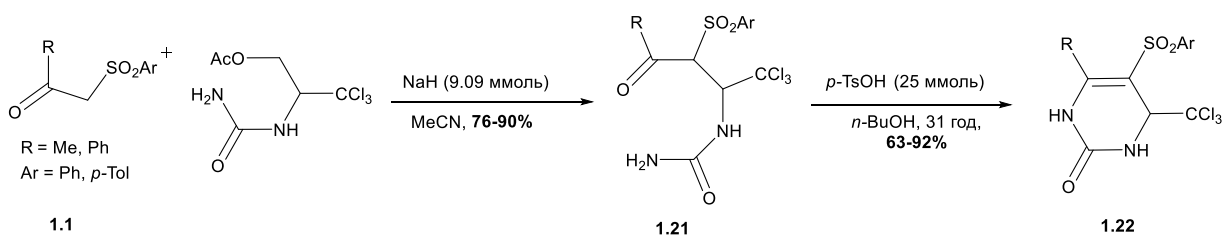
В роботі [26] повідомляється, що β -кетосульфони реагують з ацетатами Бейліса-Хілмана, де проміжний продукт початкового алкілювання може зазнавати подальших перетворень залежно від замісників, присутніх в аддукті Бейліса-Хілмана. Реакція метилсульфонілацетону з ацетатом Бейліса-Хілмана, що містила фенільну групу, включала послідовну альдольну конденсацію продукту алільного заміщення з наступною швидкою кетоенольною таутомерією за участю групи $\text{C}=\text{O}$. В результаті чого утворювалась суміш регіоізомерних *o*-гідроксиацетофенонів. Комбінація аддукту Бейліса-Хілмана (3 атоми Карбону), β -кетосульфону (2 атоми Карбону) та амоній ацетату (1 атом

Нітрогену), в якості субстратів двоетапного синтезу [3+2+1]-аннуляції забезпечувало шлях до утворення піридинсульфонів **1.20** регіоселективним методом.

В роботі [27] було показано, що аліловий продукт заміщення **1.19**, отриманий конденсацією β -кетосульфону **1.1** та аддукту Бейліса–Хілмана з подальшою обробкою NH_4OH , перетворювався на піридин через послідовне утворення енаміну, циклізації, дегідратації та наступної ізомеризації подвійного зв'язку (схема 1.6).



Повідомляється [28], про синтез арилсульфонілзаміщеного тетрагідропіримідин-2(1H)-ону шляхом гетероциклізації трихлорзаміщеної оксоалкілсечовини **1.22** у присутності *n*-толуолсульфонової кислоти (схема 1.7). А трихлорзаміщена оксоалкілсечовина утворювалась шляхом алкілювання β -кетосульфонів *N*-[(1-ацетокси-2,2,2-трихлор)етил]сечовиною **1.21**.



В літературі є відомості про те, що β -кетосульфони широко досліджуються як донори в реакціях Міхаеля для утворення карбон-карбонових зв'язків. Наприклад, у роботі [29] показано, що аддукт Міхаеля фенілсульфонілацетофенону з метилвінілкетонем був отриманий при умові

відсутності каталізатора в метанолі. В роботі [30] повідомляється про один із шляхів синтезу похідних індолу (*схема 1.8*) за допомогою реакції циклізації адуктів Міхаеля **1.25**, отриманих з N,N'-біс(метоксикарбоніл)-парабензохінондііміну **1.23** та β -кетосульфонів **1.1** під дією хлоридної кислоти.

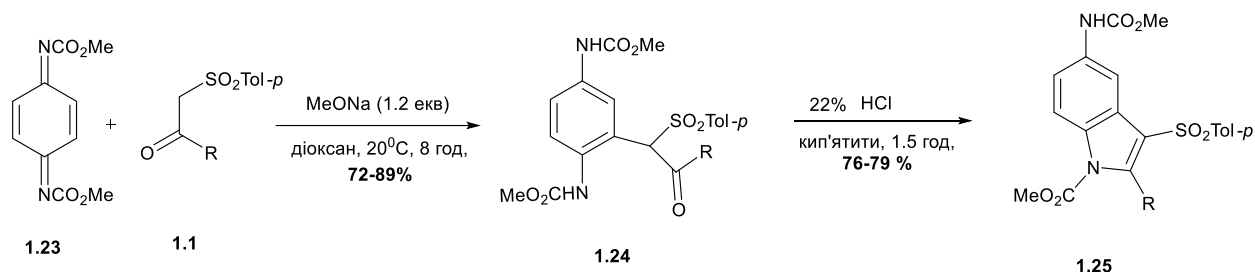


Схема 1.8 – Реакція Міхаеля з утворенням похідного індолу 1.25

Відомо [31], що приєднання β -кетосульфонів **1.1** до 4-хлор-1,2-діаза-1,3-бутадієнів **1.26** за реакцією Міхаеля було використано як підхід до синтезу дигідропіридазинів **1.27**. Отримані таким чином α,β -ненасичені гідразони піддавалися внутрішньомолекулярній реакції азациклізації в лужних умовах з утворенням дигідропіридазинового циклу **1.28**. (схема 1.9).

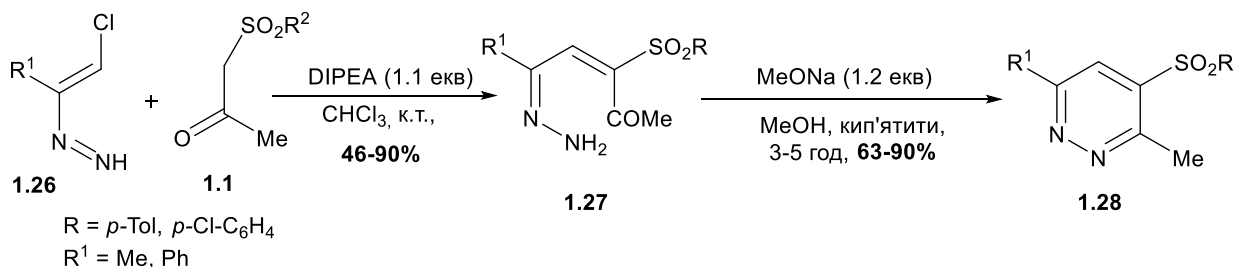


Схема 1.9 – Приєднання β -кетосульфонів **1.1** за типом Міхаеля до 4-хлор-1,2-діаза-1,3-бутадієнів **1.26** при отриманні дигідропіридазинів **1.27** з подальшою азациклізацією до утворення дигідропіридазинового циклу **1.28**.

Повідомляється [32], що додавання β -кетосульфонів **1.1** до нітроалкенів **1.29**, які каталізуються алкалоїдами тіосечовини хинної кислоти, призводило до утворення відповідних продуктів 1,4-приєднання Міхаеля **1.30**. Ці продукти були вибірково трансформовані у хіральні нітрони шляхом відновлення нітрогрупи та

циклізації *in situ*. Синтез циклічних нітронів протікав в одному реакторі (схема 1.10).

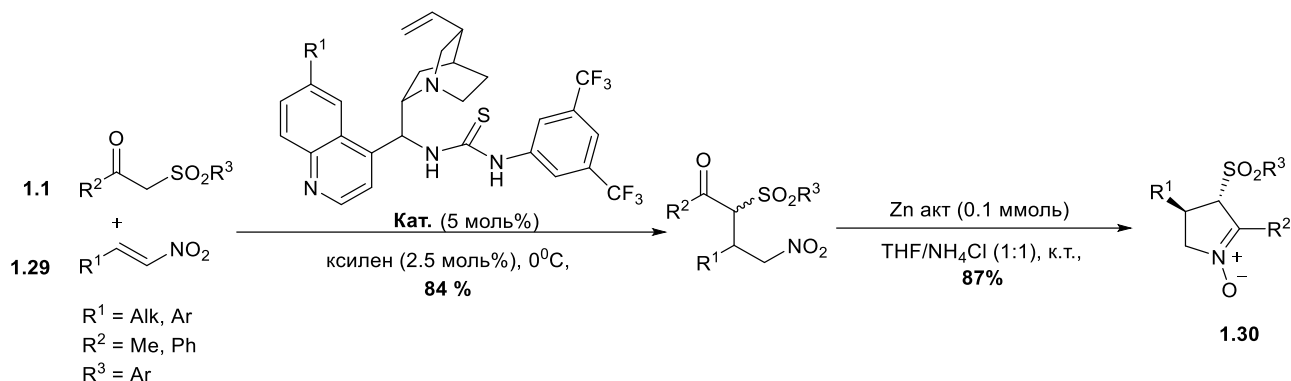


Схема 1.10 – Органокаталітичне приєднання β -кетосульфонів **1.1** до нітроалкенів **1.29**

У роботі було [33] описано [3+2]-циклоізомеризацію індуквану K_2CO_3 між β -кетосульфонами **1.1** та 1,4-дихлор-2-бутином в ацетоні для утворення 2-вінілфуранів **1.31** (схема 1.11, метод А). В [34] представлено [3+2]-ануляцію за допомогою алкілативної йодоциклізації β -кетосульфонів **1.1** зі стириловим спиртом у присутності надлишку CuI в ДМСО з утворенням 3-сульфонілдігідрофуранів **1.32** (схема. 1.11, метод В). У той же час [3+3]-циклоприєднання β -кетосульфонів **1.1** в присутності каталізатора $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ із преніловим спиртом у MeNO_2 призводило до утворення похідних сульфонілдігідропірану **1.33** (схема 1.11, метод С) [35]. В роботі [36] повідомляється про зручний синтез 2-арил-бензімідазолів шляхом AcOH -опосередкованої конденсації різних β -кетосульфонів **1.1** з 1,2-діамінобензолами **1.34** (схема 1.11, метод D), з виходом 76–90 %. У 2020 році [37] було розкрито ефективний спосіб синтезу високозаміщених 2,4-діарил-3-сульфонілхінолінів з 2-амінобензофенонів **1.35** та β -кетосульфонів **1.1** в присутності $p\text{-TsOH}$ під дією мікрохвильового випромінювання (схема 1.11, метод E).

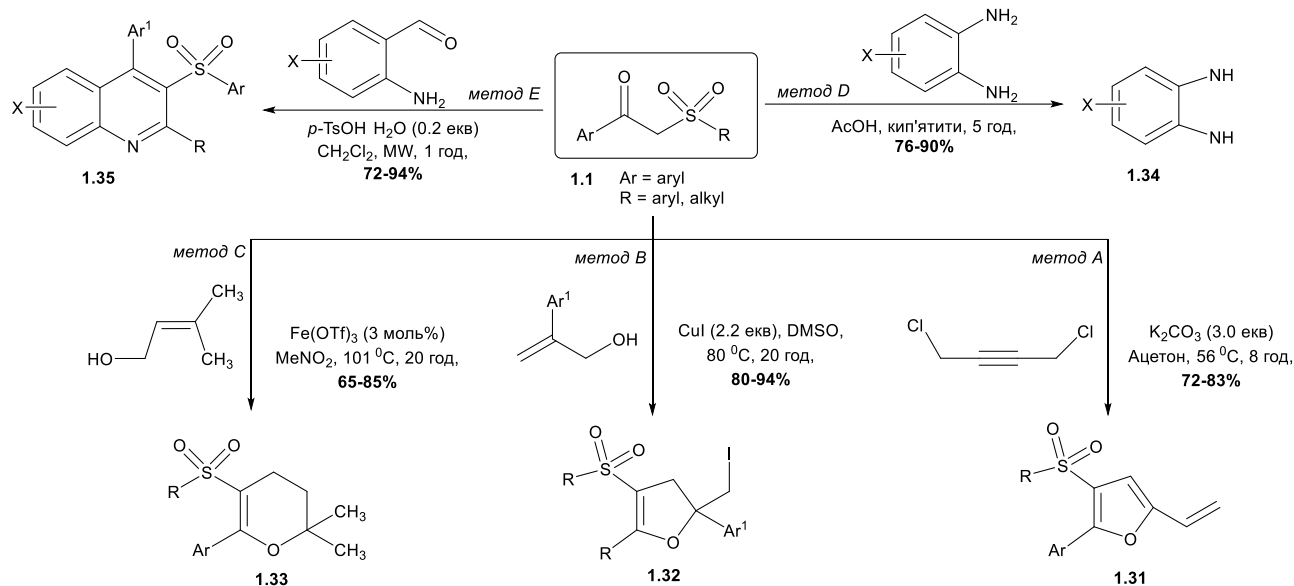


Схема 1.11 – Синтез різноманітних гетероциклів з використанням β -кетосульфонів **1.1**

В роботі [38], було використана промотована з NH_4OAc доміно-конденсація Кневенагеля та циклоприєднання Дільса–Альдера β -кетосульфонів **1.1** і *o*-форміл-алілбензолів **1.36**, в результаті чого було синтезовано сульфоніл-оксабензо[3.3.1]біциклічний скелет **1.37** в одній структурі (схема 1.12).

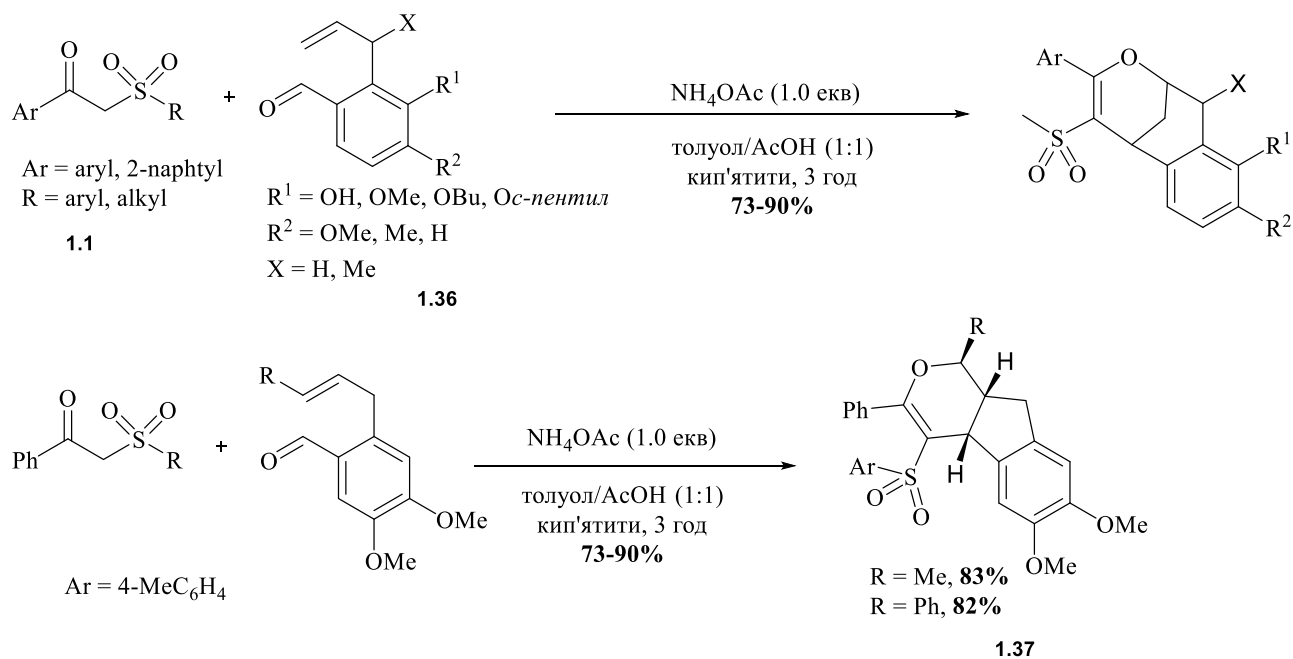


Схема 1.12 – Синтез сульфонілдігідропіранів з використанням β -кетосульфонів **1.1**

В роботі [39] було розроблено простий метод синтезу 4,5-дигідро-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридинів **1.38** шляхом поєднання β -кетосульфонів **1.1**, 5-амінопіразолів та альдегідів у процесі кип'ятіння в ацетатній кислоті (схема 1.13). Цей синтез був застосований до різних арил, гетероарил і аліфатичних альдегідів. Крім того, два аналоги 5-амінопіразолів і β -кетосульфонів (R^1 і $R^3 = \text{Me, Ph}$) були успішно використані для отримання різних класів відповідних сульфонілпіразоло[3,4-*b*]піридинів **1.38** із виходом у 30–73%.

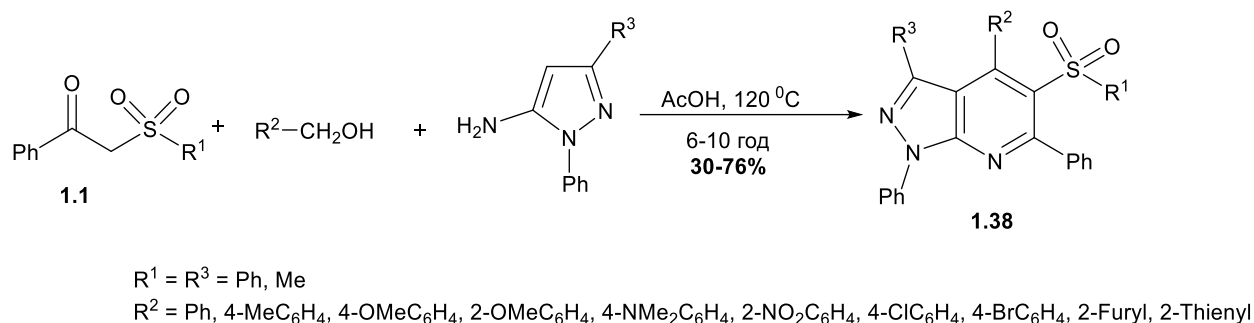


Схема 1.13 – Синтез піразоло[3,4-*b*]піридинів з використанням β -кетосульфонів

В роботі [40] використовували конденсацію β -кетосульфонів **1.1** з амінами для синтезу гетероциклічних сполук. Типовою реакцією β -кетосульфонів на карбонільній групі з утворенням енамінів є конденсація з бензиламіном. Таким чином, *аза*-анулювання утворених енамінів акрилоїлхлоридом призводило до утворення N-бензилзаміщених дигідропіридонів **1.40** (схема 1.14).

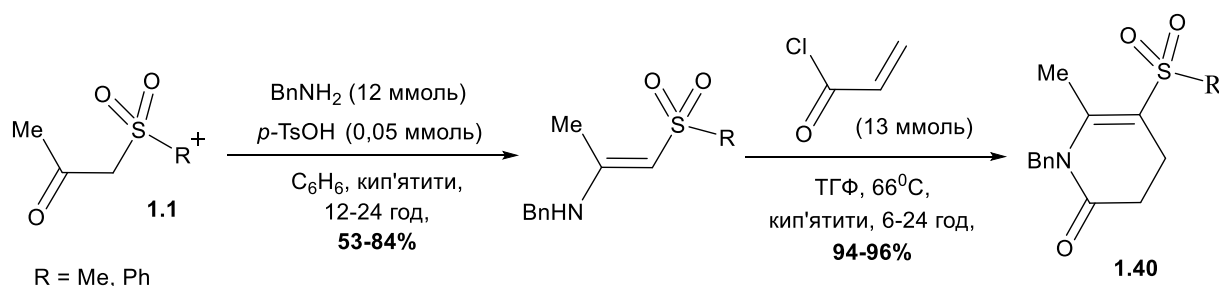


Схема 1.14 – Енаміни, отримані з β -кетосульфонів **1.1** у синтезі дигідропіридонів **1.40**

В роботі [41] був отриманий 2-арил-3-(трифторметилсульфоніл)пірол **1.42** шляхом циклізації енаміну трифтороцтовою кислотою (схема 1.15). За цією схемою енаміни отримували шляхом обробки α -трифторметилсульфонілацетофенонів **1.41** діетилацеталем аміноацетальдегіду, кип'ятінням зі зворотним холодильником розчині толуолу.

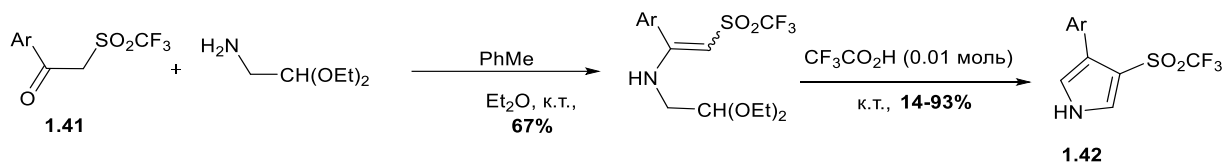


Схема 1.15 – Енаміни, отримані з β -кетосульфонів **1.41** у синтезі піролів **1.42**

Повідомляється, що в роботі [42] були синтезовані семікарбазони **1.43** в процесі кип'ятіння в розчині метилового спирту β -кетосульфонів **1.1** із семікарбазидом гідрохлоридом. При цьому окислювальна циклізація семікарбазонів тіонілхлоридом призводила до утворення 1,2,3-тіадіазолів **1.44**, тоді як обробка селен діоксидом прозводила до утворення похідних 1,2,3-селенодіазолів **1.45**, які при піролізі давали ацетиленсульфони **1.46** (схема 1.16) [43].

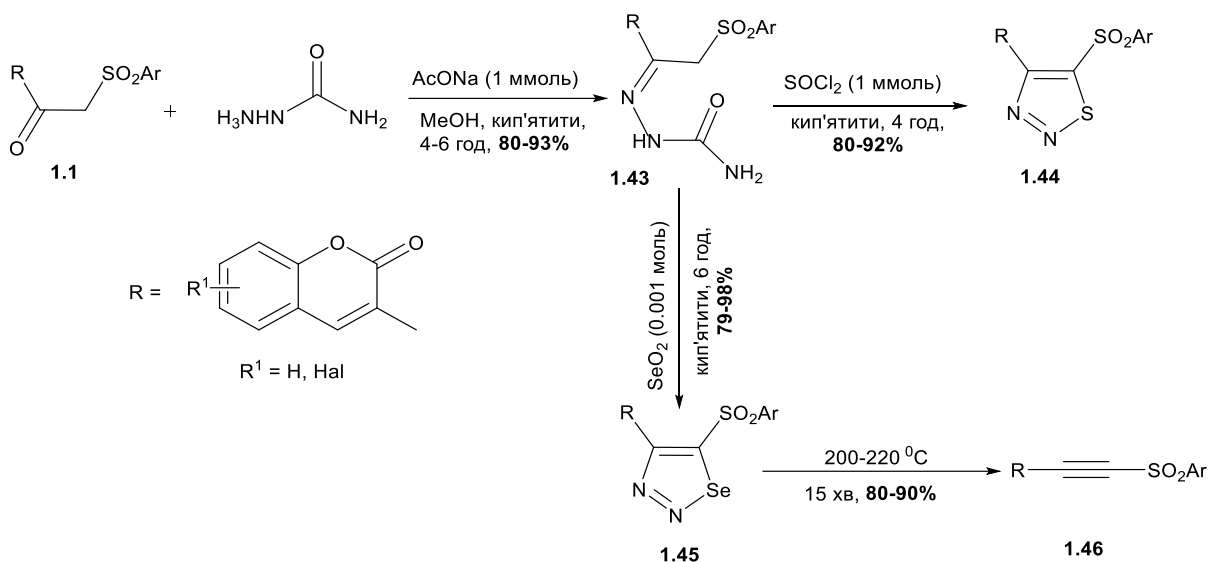


Схема 1.16 – Утворення семікарбазонів **1.43**

В роботі [44] повідомляється про реакцію циклоконденсації метилсульфонілацетону з відповідним ортозаміщеним бензонітрилоксидом у лужному середовищі. Така схема забезпечує короткий шлях до синтезу функціоналізованих похідних сульфонілізоксазолу **1.47** (схема 1.17).

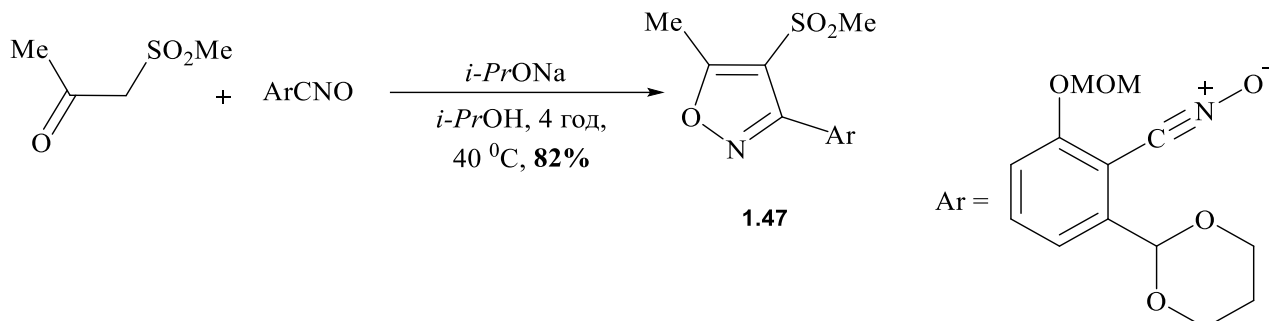


Схема 1.17 – Циклоконденсація метилсульфонілацетону з бензонітрилоксидом при синтезі ізоксазолу **1.47**

Конденсація піразолвмісних β -кетосульфонів з гідразоноїлхлоридами є зручним шляхом синтезу сульфонілзаміщених азолів. Наприклад, взаємодія відповідного β -кетосульфону **1.1** з піровиноградним гідразоноїлхлоридом в розчині етилового спирту з натрій етоксидом при кімнатній температурі призводила до утворення сульфонілзаміщених піразолів **1.48** (схема 1.18) [45]. Взаємодія α -трифторметилсульфонілкетонів з N-гідроксиарилімідоїлхлоридом призводила до утворення похідних трифторметилсульфонілізоксазолів **1.49** (схема 1.19) [46]. Як сполуки з активною метиленовою групою, β -кетосульфони були вивчені в реакціях окисної циклізації з алкенами, каталізованими марганцем.

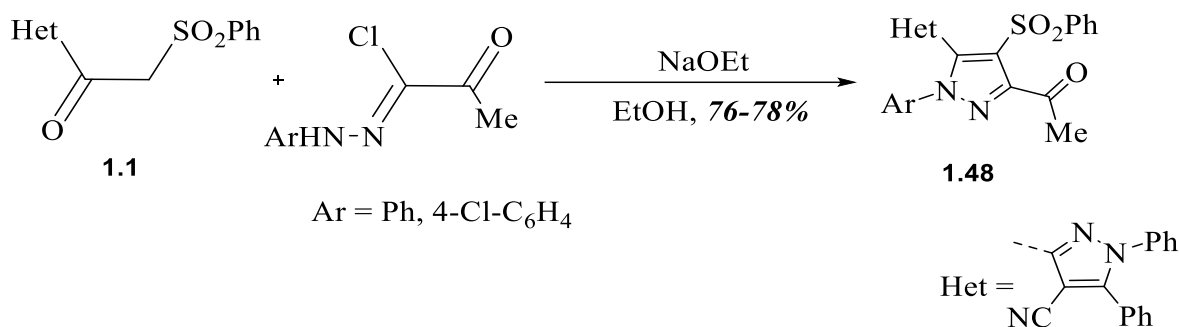


Схема 1.18 – Конденсація β -кетосульфонів **1.1** з гідразоноїлхлоридами при синтезі піразолів **1.48**

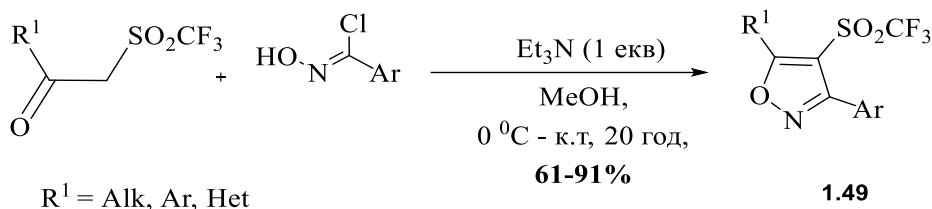


Схема 1.19 – Реакція α -трифторметилсульфонілкетонів з N-гідроксиарилімідоілхлоридами при синтезі ізоксазолів **1.49**

В роботі [47] повідомляється про синтез похідного піранопіридину **1.53** з виходом 22 % (схема 1.20), шляхом змішування метилсульфонілацетону **1.50** з 3-ціано-6-(4-метоксифеніл)-4-метилсульфаніл-2-оксо-2Н-піраном **1.51** у присутності калій карбонату в диметилсульфоксидному розчині. На першій стадії протікає заміщення метилсульфанільної групи 2Н-пірану β -кетосульфоненолатною сіллю з утворенням 4-заміщеної похідної пірану **1.52**. На останній стадії відбувалося замикання-розщеплення кільця з утворенням анульованого гетероциклу.

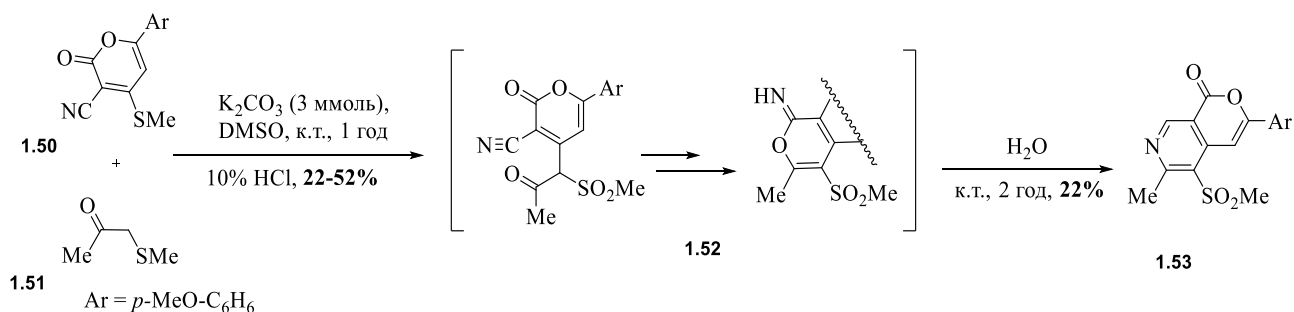


Схема 1.20 – Синтез похідного піранопіридину реакцією β -кетосульфону **1.1** та сполуки **1.51**

Існують відомості про синтез сульфонілвмісних похідних хіноліну, шляхом змішування β -кетосульфону з різними біфункціональними сполуками, зокрема N,N-незаміщеним аніліном, який містить карбонільну групу в орто-положенні. Наприклад, у роботі [48] повідомляється про синтез 3-(метансульфоніл)хіноліну **1.54** (схема 1.21) з виходом 33 % під час реакції

Фрідлендера каталізованої натрієм тетраауратом, з метилсульфонілацетоном та (2-аміно-5-бромфеніл)фенілкетонем.

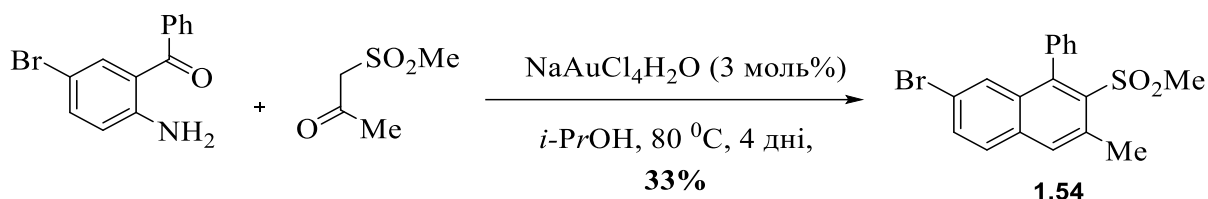


Схема 1.21 – Синтез хінолінів **1.54** реакцією Фрідлендера

Як додатковий доступ до реакції Фрідлендера для синтезу сульфонілвмісного 4-алкілхіноліну можна використовувати конденсацію між β -кетосульфоном і 2-алкініланіліном, стимульовану *пара*-толуолсульфою (схема 1.22). Так в процесі кислотнокаталізованої гідратації 2-алкініланіліну **1.55** при кип'ятінні в етиловому спирті утворювався відповідний 2-заміщений-2-аміноацетофенон **1.56**, який без ізоляції реагував з *пара*-толуолсульфонілацетоном з утворенням 4-алкіл-2,3-дизаміщеного хіноліну **1.57** [49].

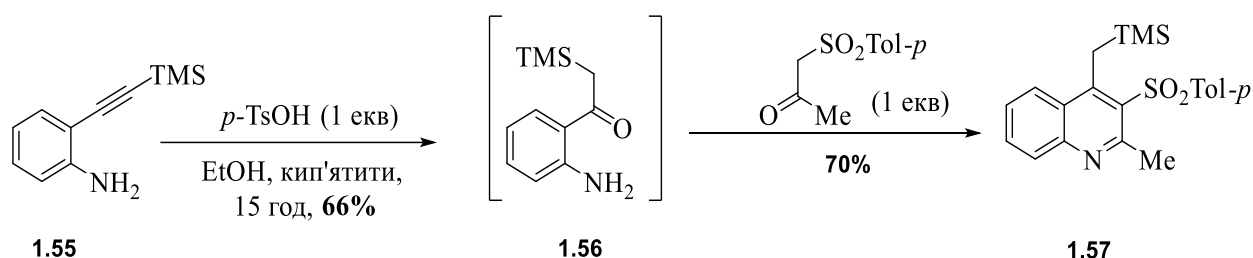


Схема 1.22 – Синтез хінолінів з β -кетосульфону та 2-алкініланіліну **1.55**

Відомо [50], що за допомогою β -кетосульфону можна простим та ефективним методом побудувати сульфонілзаміщений хіноліновий скелет **1.58**. За допомогою реакції відповідного β -кетосульфону з 2-амінобензальдегідом (схема 1.23).

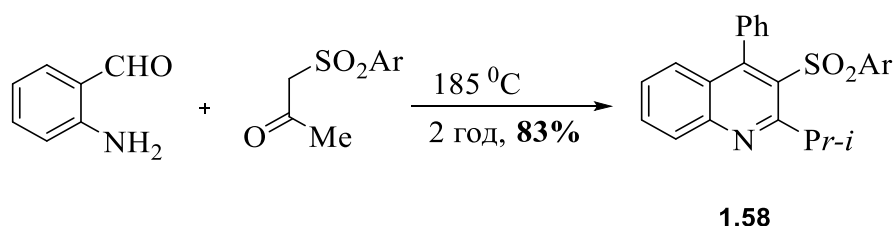


Схема 1.23 – Синтез сульфонілзаміщеного хінолінового скелету **1.58**

Для β -дикарбонільних сполук широко досліджено багатокомпонентний синтез, який є достатньо корисним для швидкого отримання різноманітних гетероциклічних сполук, які представляють потенційний біологічний інтерес [51]. Окрім цього, β -кетосульфони використовувалися як сульфонілвмісні замінники в ряді багатокомпонентних реакцій. β -Кетосульфони були протестовані як субстрати трикомпонентної реакції Біджинеллі, за допомогою якої можна синтезувати відповідні дигідропіримідинони [52]. Також в цій же роботі повідомлялося [52] про невдалі спроби піддати фенілсульфонілацетофенон, бензальдегід і сечовину кислотно-каталізованій реакції Бігінеллі для отримання піримідинового скелета.

Проте в іншій роботі [53] в умовах реакції Біджинеллі несподівано було синтезовано тетразаміщену похідну 2,3-дигідрофурану **1.59**, яка утворилася як продукт конденсації Кневенагеля на місці отримання бажаного поліфторалканзаміщеного дигідропіримідинону Біджинеллі (схема 1.24). В якості вихідних реагентів для такої реакції був використаний β -кетосульфон, який містив фторалкільну групу ($R_f = (CF_2)_4Cl$) у сульфонільній частині при конденсації з бензальдегідом і сечовиною в умовах реакції Біджинеллі.

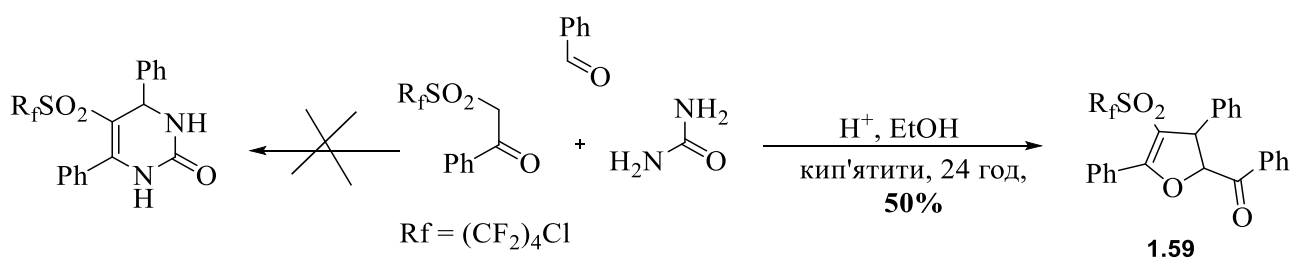


Схема 1.24 – Багатокомпонентний синтез похідної 2,3-дигідрофурану **1.59** в реакції Біджинеллі

В роботі [54] було проведено трикомпонентну циклоконденсаційну реакцію метилсульфонілацетону, ароматичних альдегідів і сечовини, під дією мікрохвильового випромінювання. При цьому в результаті реакції утворювалися незвичайні дигідропіридини Ганча замість очікуваних продуктів Біджинеллі

(схема 1.25). Дигідропіридини **1.60** були синтезовані після елімінації аміаку із сечовини з подальшою участю метильної групи як СН-кислого центру замість більш реакційноздатного метилену. Крім цього, вихід дигідропіридинів Ганча в цій реакції був досить низькими і склав близько 15–35 %. Точного дослідження механізму синтезу цієї реакції не проводилося.

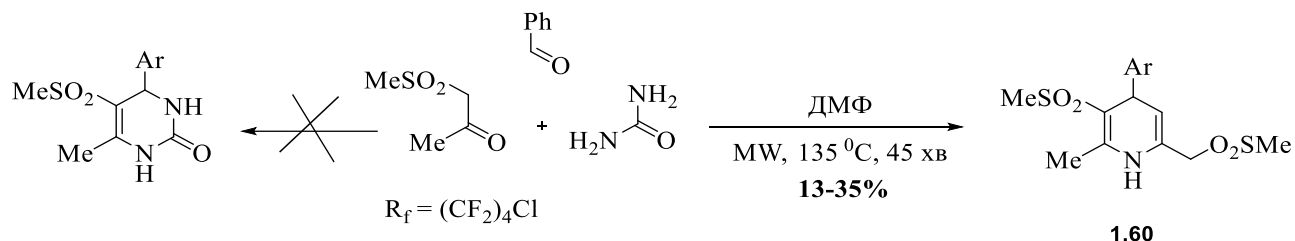


Схема 1.25 – Синтез дигідропіридинів **1.60** за допомогою мікрохвильового випромінювання

При цьому також повідомляється [54], що багатоконденсатні конденсації типу Біджинеллі метилсульфонілацетону (або α -метилсульфонілацетофенону) з ароматичними альдегідами та аміноазолами (2-амінобензімідазолом, 3-аміно-1,2,4-тріазолом) замість сечовини у розчині ДМФ за умови мікрохвильового випромінювання утворювали 5,8-дигідроімідазо[1,2-*a*]піримідини **1.61** та 4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідини **1.62**, відповідно (схема 1.26).

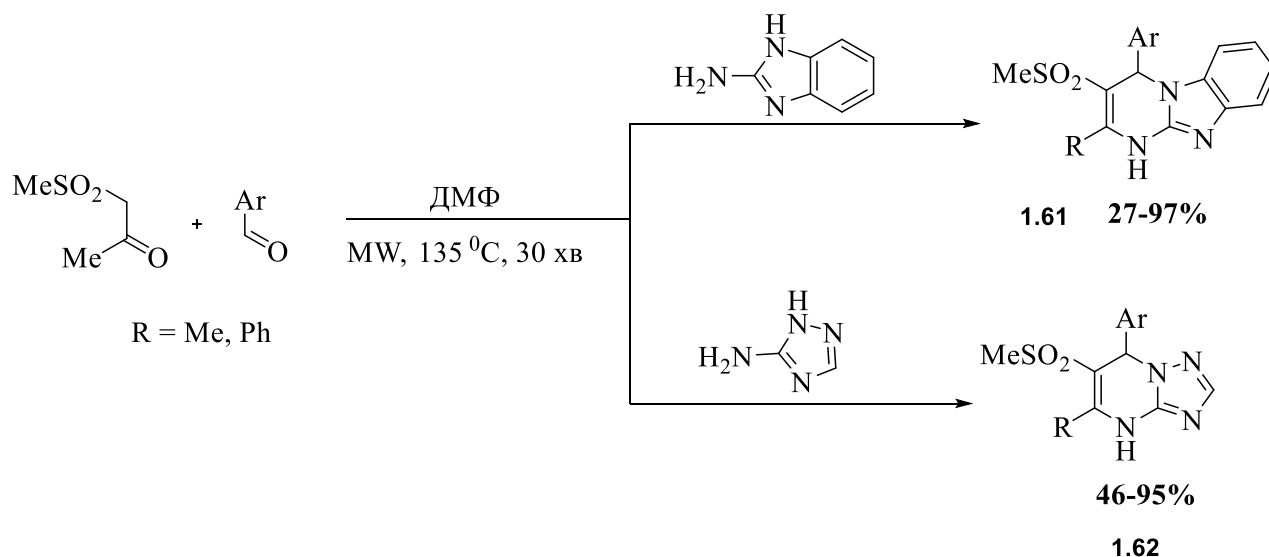


Рисунок 1.26 – Конденсації β -кетосульфонів типу Біджинеллі з арилальдегідами та аміноазолами

У роботі [55] повідомляється про синтез ациклічного 3-арил-3-арилметиламіно-1-феніл-2-фенілсульфонілпропан-1-ону **1.63** шляхом трикомпонентної конденсації фенілсульфонілацетофенону **1.1**, арилальдегідів та амоній ацетату. Проте раніше стверджувалося [56], що 3,4-дигідро-2Н-1,3-оксазинові похідні були отримані в цій реакції, коли використовувався 1-феніл-2-фенілсульфоніл-етан-1-он (рис. 1.27).

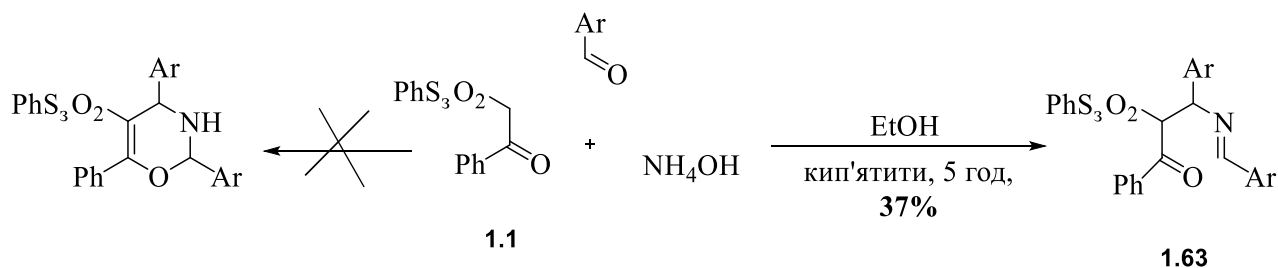


Схема 1.27 – Трикомпонентні конденсації β -кетосульфонів, арилальдегідів і ацетату амонію

Повідомляється [57] про трикомпонентну реакцію похідних 1-арил-2-(фенілсульфоніл)етанону з відповідним гетероциклічним аміном (5-амінопіразолом, 2-амінобензімідазолом, 3-аміно-1,2,4-тріазолом) і триетилортоформіатом. В результаті якої утворювався піразоло[1,5-*a*]піримідин **1.64**, триазоло[1,5-*a*]піримідин **1.65** та піримідо[1,2-*a*]бензімідазольні **1.66** кільцеві системи (схема 1.28). Синтезовані сульфонілвмісні конденсовані гетероциклічні сполуки оцінювали як інгібітори Aurora-A-кінази та засобу проти пухлин товстої кишки.

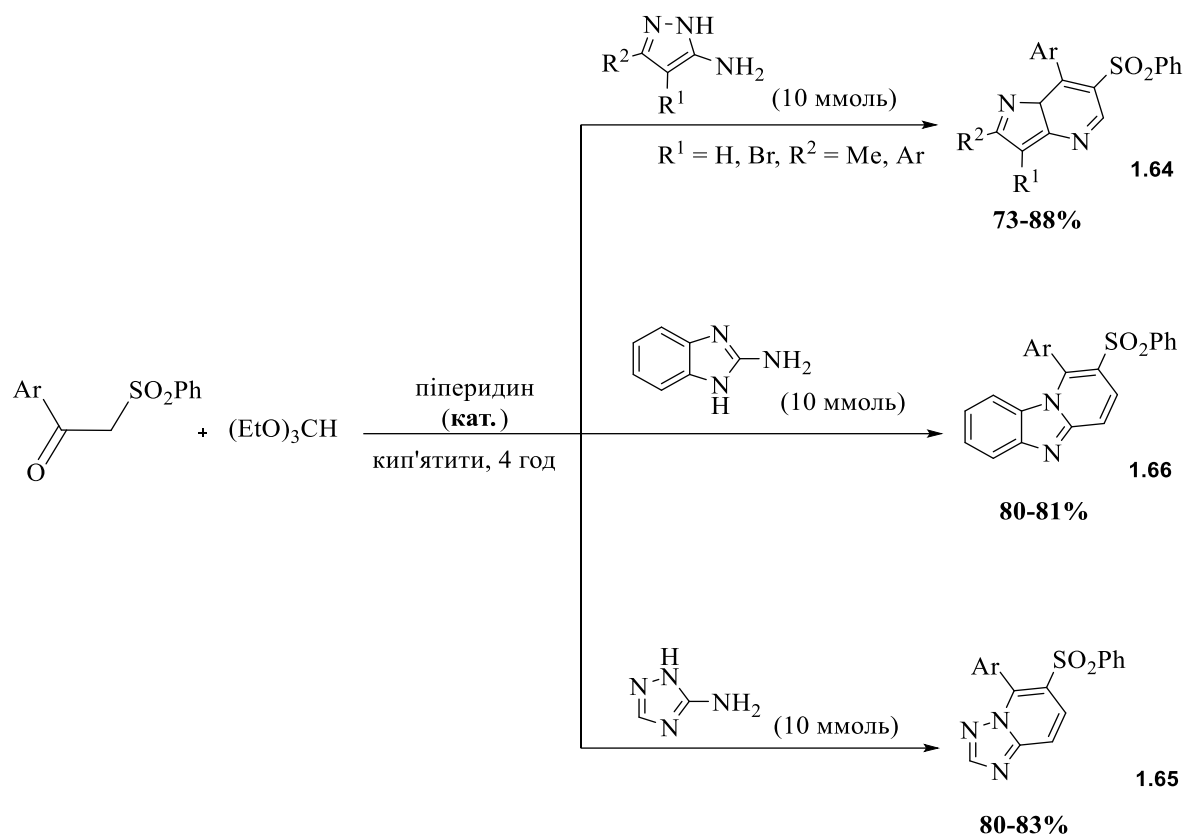


Схема 1.28 – Трикомпонентні реакції β -кетосульфонів з аміноазолами та триетилортоформіатом

1.3 Гетероциклізація циклічних β -кетосульфонів

В літературі відомі деякі випадки гетероциклізації дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-он-1,1-діоксиду **1.67** у різні S,N-гетероцикли (схема 1.29).

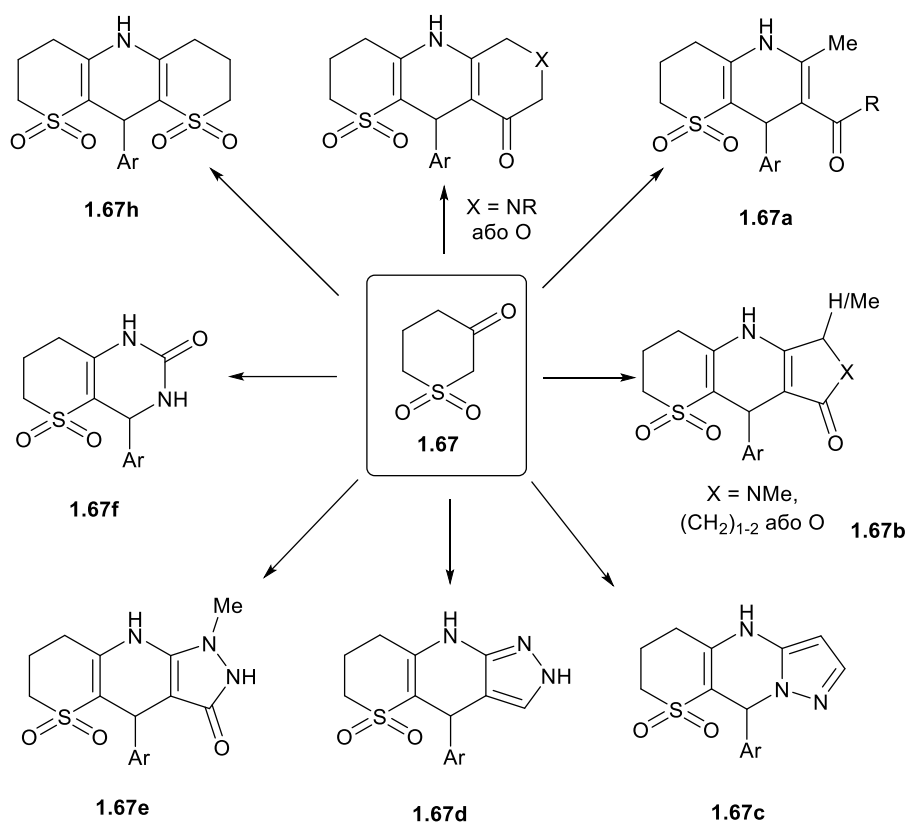
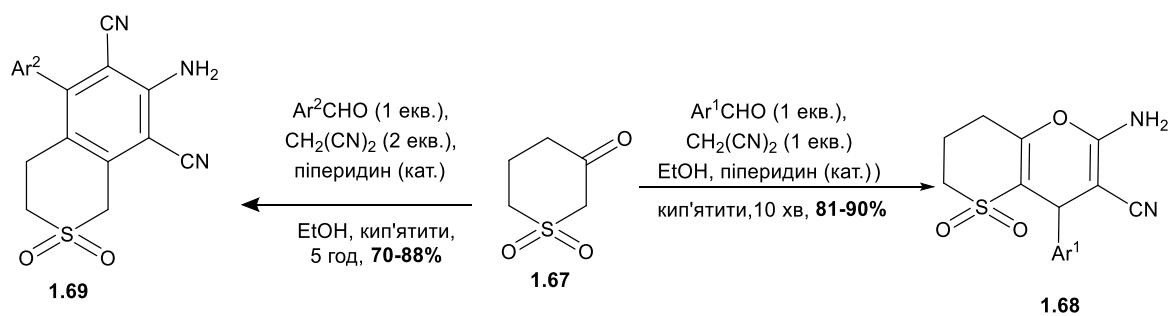


Схема 1.29 – Різні випадки гетероциклізації циклічного β -кетосульфону **1.67**

Наприклад, у роботі [58] був проведений синтез амініонітрилу, включаючи їх ізатинові аналоги **1.68** та диціаноаніліни **1.69**, за допомогою послідовної циклізації Кноєвенагеля/Міхаєля/Торп–Ціглера (схема 1.30).



Ar¹ = Ph, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-Cl-6-FC₆H₃, 2,6-Cl₂C₆H₃, 2,6-F₂C₆H₃, 2-furyl; Ar² = Ph, 5-(4-ClC₆H₄)furan-2-yl, 5-(2,4-Cl₂C₆H₃)furan-2-yl, 5-(4-NO₂C₆H₄)furan-2-yl, 5-(2-NO₂C₆H₄)furan-2-yl, 5-(2-NO₂-4-MeC₆H₃)furan-2-yl, 5-(4-BrC₆H₄)furan-2-yl, 5-(4-HOCC₆H₄)furan-2-yl, 5-(4-MeC₆H₄)furan-2-yl

Схема 1.30 – Синтез амініонітрilів **1.68** та диціанонітрilів **1.69**

В роботі [59] був здійснений синтез продукту типу Ганча **1.70** за реакцією ціанотіоацетаміду з *p*-анізальдегідом з наступною обробкою β -кетосульфоном **1.67** (схема 1.31).

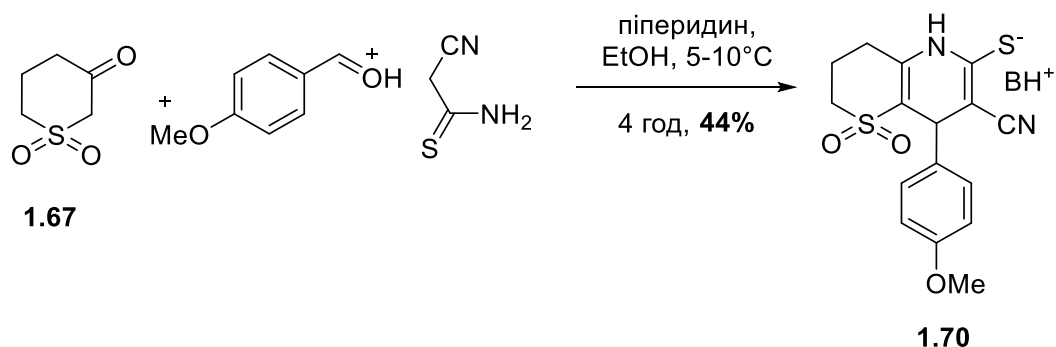


Схема 1.31 – Реакція ціанотіоацетаміду з *p*-анізальдегідом та циклічним β -кетосульфоном **1.67**

Трикомпонентна гетероциклізація 4-аміно-5-карбоксамідо-1,2,3-триазолу **1.71**, β -кетосульфону **1.67** та ароматичних альдегідів під дією ультразвуку та мікрохвильового випромінювання призводила до утворення тіопірано[3,2-*d*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*]-піримідин-8,8-діоксиду **1.72** (схема 1.32) [60]. У більшості випадків вихід **1.72** збільшувався під дією ультразвуку.

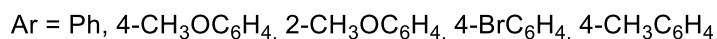
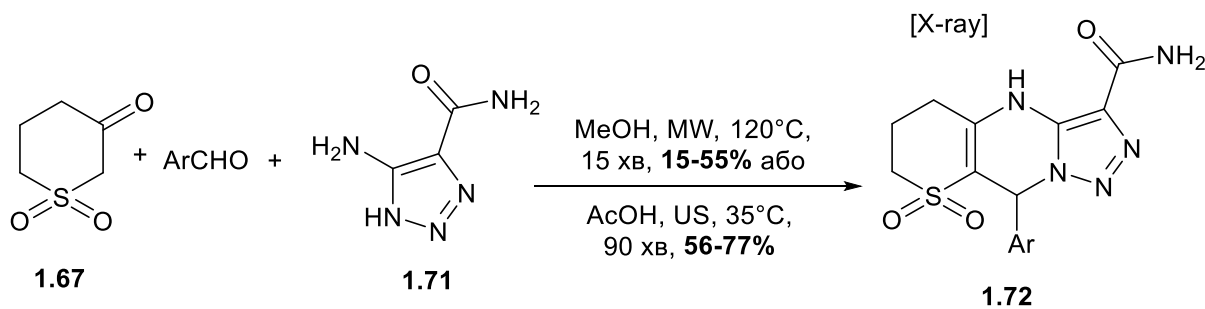


Схема 1.32 – Багатокомпонентний синтез продукту **1.72**

Методом багатокомпонентного синтезу Дімрота було синтезовано (\pm)-12-(3,4-дифторфеніл)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагідро-7Н-тіопірано[2,3

b][4,7]фенантролін 11,11-діоксиду **1.73** [61] (схема 1.33). Але вихід продукту склав 18%.

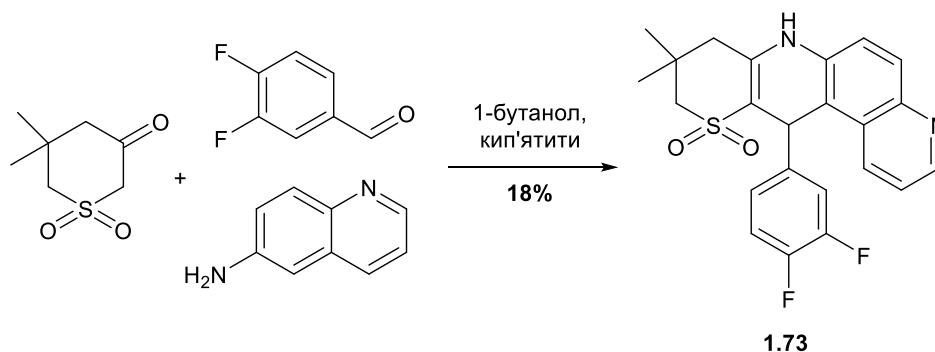


Схема 1.33 – Багатокомпонентний синтез сполуки **1.73**

В роботі [62] були синтезовані нові похідні спірооксазолідинової системи (1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксиди, **1.74-1.74a**) реакцією кетосульфону з простими N-алкіламіноетанолами (схема 1.34). Подібним чином були отримані триазинохіназолінони **1.75** з бінуклеофілів [63].

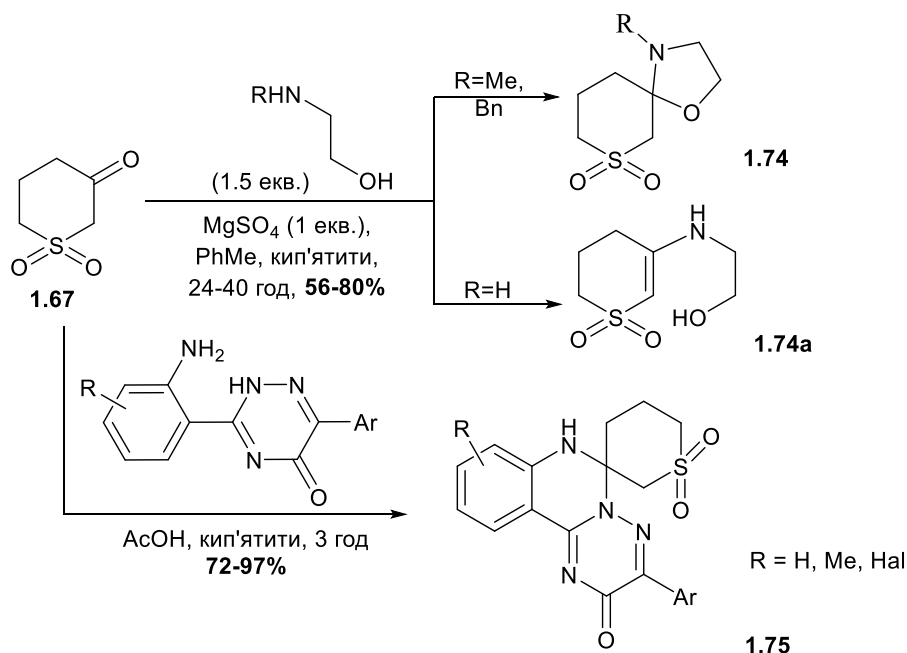


Схема 1.34 – Синтез **1.74-1.74a** та триазинохіназолінонів **1.75**

В роботах [64;65] повідомляється про синтез монобромпохідних і фенамінів з 1Н-ізотіохромен-4(3Н)-он-2,2-діоксиду **1.76**. Ці сполуки виявилися зручними синтонами для синтезу тiazол-2-аміну **1.77**, піразолів **1.78** і піримідинів **1.79** (схема 1.35).

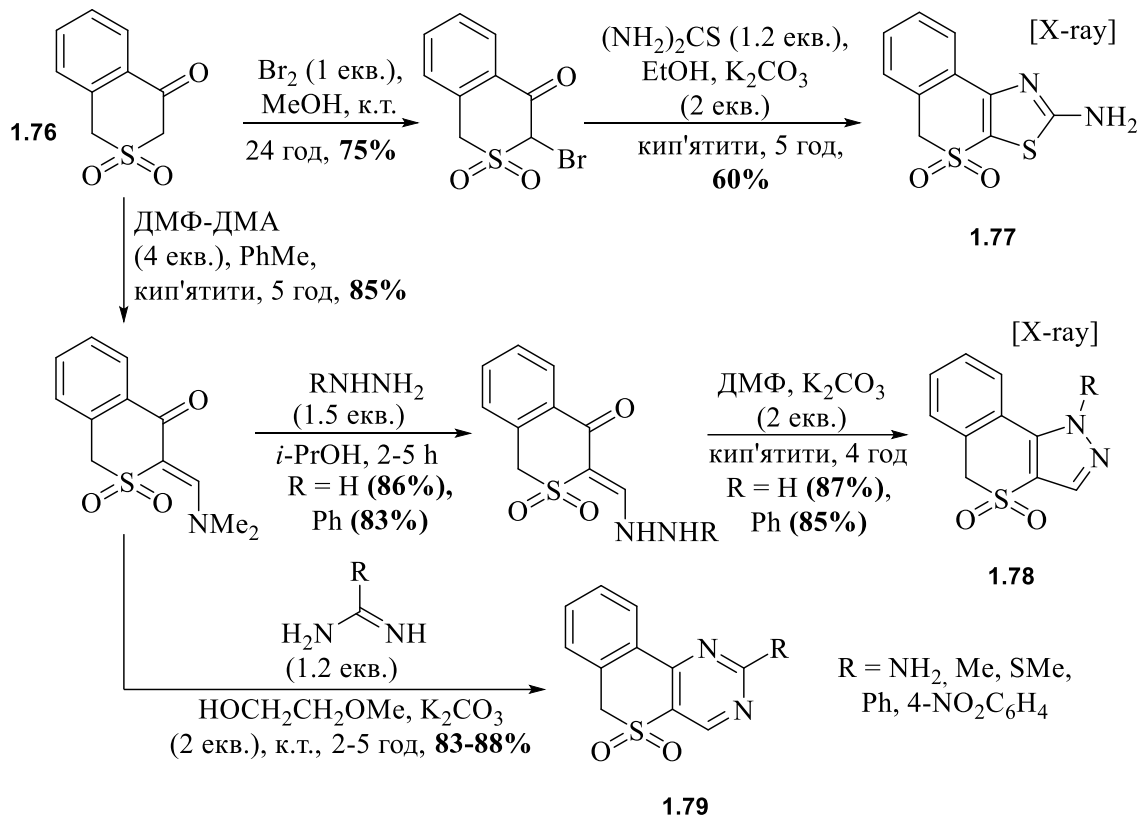


Схема 1.35 – Синтез монобромпохідних і фенамінів з **1.76**

Подібним чином, агрохімічно відповідний піримідин **1.80** був синтезований в роботі [66] з циклічного β -кетосульфону **1.67**, ДМФ-ДМА та S-метилізотіосечовини сульфату під дією мікрохвильового випромінювання (схема 1.36).

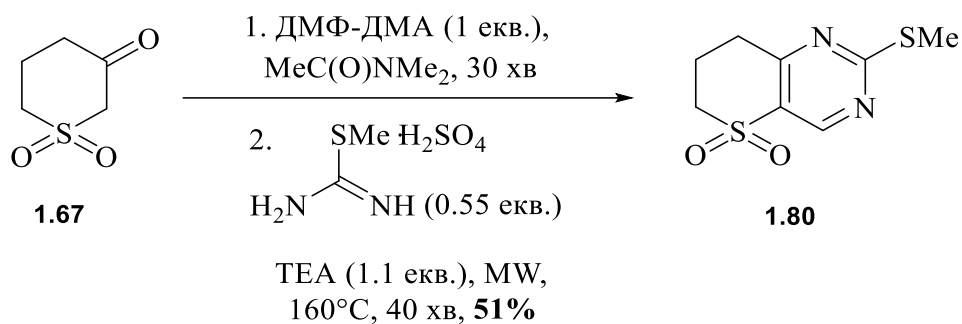


Схема 1.36 – Синтез агрохімічного піримідину **1.80**

Використовуючи структурний дизайн в роботі [67] було оптимізовано хемотип 1,5-бензодіазепінового інгібітора полімерази NS5B у новий каркас, що містить сильфон (схема 1.37). Розробка дала потужний інгібітор (S)-20 **1.81** ($K_D = 0,79$ нМ), який має приблизно в 20 разів більшу спорідненість до полімерази NS5B вірусу гепатиту С, ніж його карбонільний аналог (SO₂ проти CO).

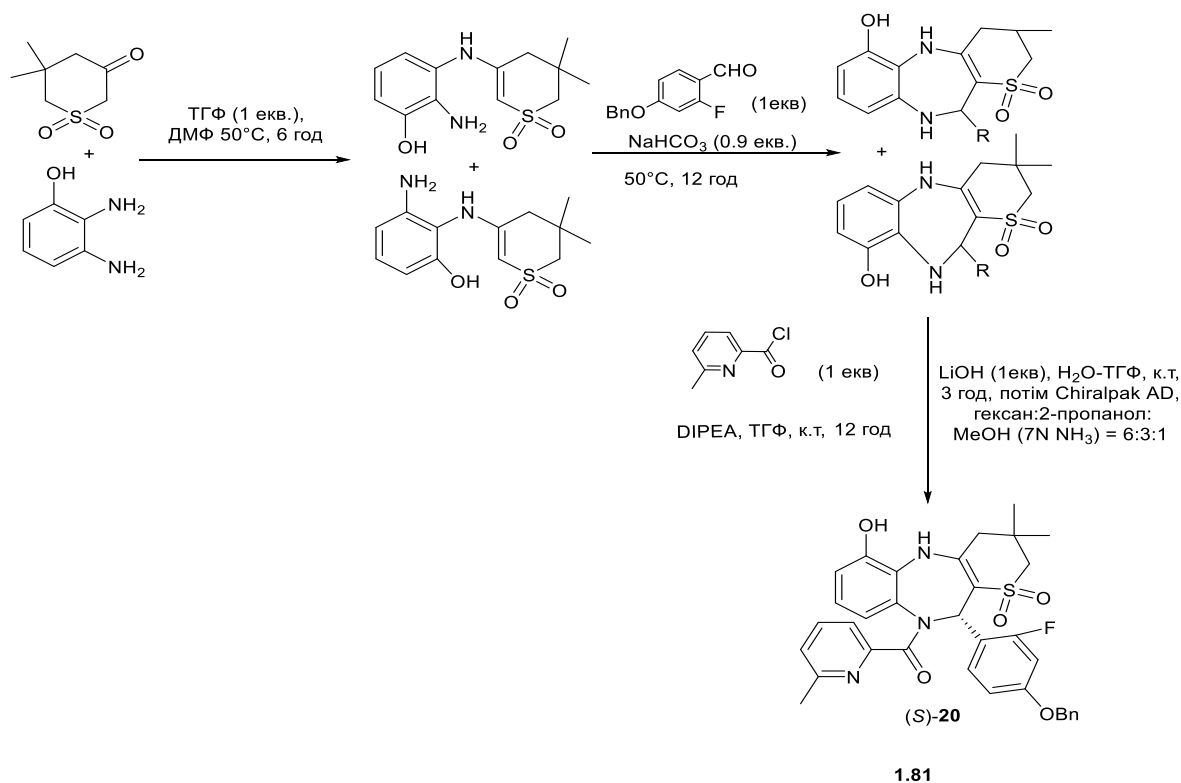


Схема 1.37 – Синтез 1,5-бензодіазепінового інгібітора полімерази **1.81**

В роботі [68] досліджували реакційну здатність циклічних С-нуклеofilів. Виявилося, таутомерна рівновага зрушена в бік кетоформи (схема 1.38). Досліджуючи цей результат, отриманий β -кетосульфон **1.82** продемонстрував підвищення швидкості майже в 70 разів порівняно з димедоном.

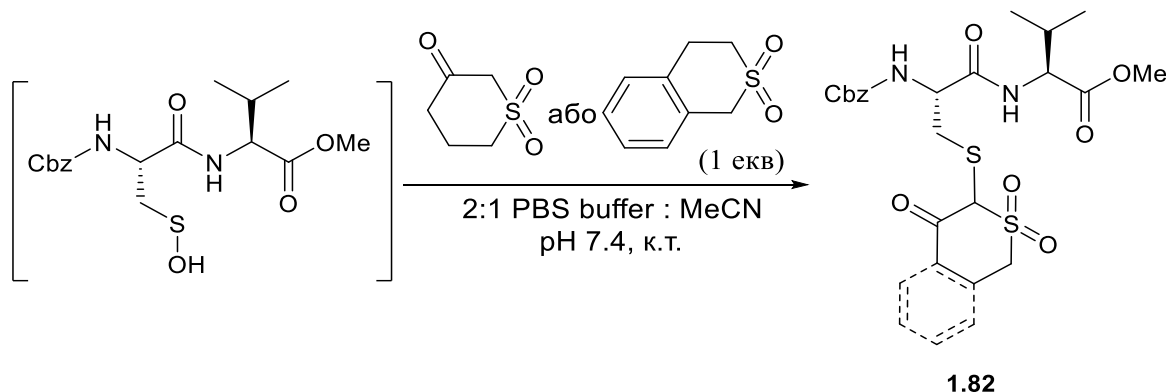


Рисунок 1.38 – Синтез похідного β -кетосульфону **1.82**

Існують різні випадки гетероциклізації **1.67**. В роботі [69] шляхом взаємодії органічних азидів з легкодоступним **1.67** був отриманий ряд **1.72**, нової біциклічної кільцевої системи на основі триазолу. Реакція протікала при кімнатній температурі протягом 5-12 год з каталізованою системою основа-розчинник K_2CO_3 /ДМСО. Продукти високої чистоти виділяли простою фільтрацією, в ході якої не спостерігалось утворення побічних продуктів. Ключова структура була підтверджена рентгенівським дослідженням. В цій роботі циклічний кетон **1.67**, у якому сульфонова група в структурному фрагменті $COCH_2SO_2$ виступала кетометиленовим активатором метиленової групи за реакцією Дімрота у синтезі сполуки **1.71** (схема 1.39).

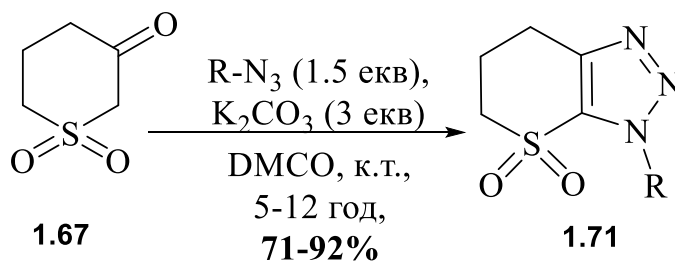


Схема 1.39 – Синтез **1.71** із циклічного β -кетосульфону **1.67**

Взаємодія ариліденмалононітрilів з β -кетосульфонами протікає з утворенням проміжного аддукту Міхаеля. Далі такий аддукт може піддаватися внутрішньо-молекулярній циклізації та призводити до синтезу заміщеного амінопірану **1.83** [70] або 6-піридону **1.84** [45] після послідовних процесів, які включають циклізацію–перегрупування Діморота – елімінацію HCN (схема 1.40).

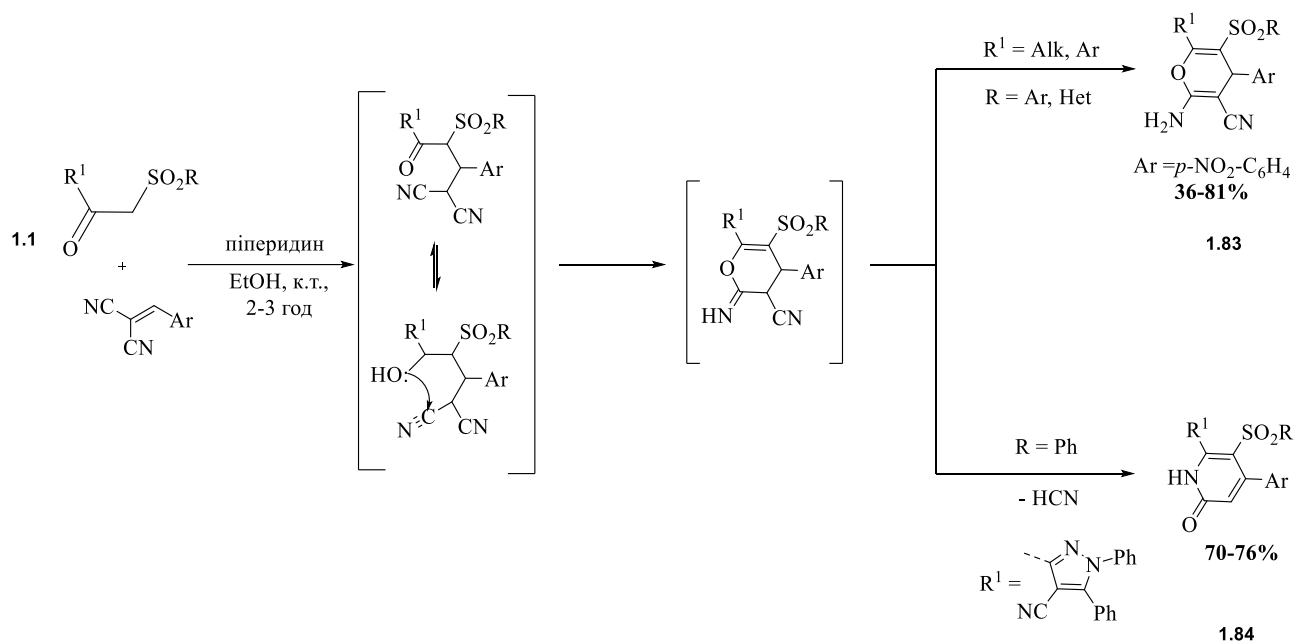


Схема 1.40 – Реакції приєднання за Міхаелем β -кетосульфонів **1.1** з утворенням сполук **1.83** і **1.84**

1.4 Постановка задачі дослідження

Аналізуючи результати літературних джерел, можна зробити висновок що в літературі відомі різні способи синтезу β -кетосульфонів, зокрема це алкілування металічних аренсульфінатів α -галогенкетонами та окиснення β -кетосульфідів. А також популярний спосіб синтезу β -кетосульфонів шляхом ацилювання метилсульфонів. Відомі реакції гетероциклізації та циклоконденсації β -кетосульфонів з різноманітними аміносполуками, такими як гідразин, гідроксиламін, амідин, ізотіосечовина, конденсовані гетероциклічні аміни (заміщені 5-амінопіразоли, 2-амінобензімідазол, 3-аміно-1,2,4-триазол) і ціаноацетамід утворювали піразоли, оксазоли, піримідини і піридини відповідно.

Серед реакцій гетероциклізації на метиленову групу повідомляється про взаємодію β -кетосульфонів з ацетатами Бейліса-Хілмана. Також відомі реакції гетероциклізації трихлорзаміщеної оксоалкілсечовини у присутності паратолуолсульфонової кислоти.

В літературі відомі реакції β -кетосульфонів, які використовувалися як донори в реакціях Міхаеля для утворення карбон-карбонових зв'язків.

Серед реакцій ациклічного десульфонування β -кетосульфонів відома реакція β -кетосульфонів на карбонільній групі з утворенням енамінів шляхом конденсації з бензиламіном. В літературі повідомляється про синтез гетероциклів з використанням β -кетосульфонів.

Повідомляється, що суттєве місце в хімії β -кетосульфонів займають реакції циклізації. Оскільки β -кетосульфони є 1,3-С,О-біс-нуклеофілами, вони мають дві реакційноздатні частини і тому можуть реагувати з багатофункціональними реагентами, утворюючи циклічні продукти. До таких реакцій відносять основно-каталізовані реакції Діброта. Наприклад, при взаємодії арилазидів з β -кетосульфонами утворювалися N-арилзаміщені 1H-1,2,3-тріазоли з середнім або високим виходом; в реакції циклоконденсації метилсульфонілацетону з відповідним ортозаміщеним бензонітрилоксидом у лужному середовищі, в якій утворюється похідні сульфонілізоксазолу; взаємодія ариліденмалононітрilів з β -кетосульфонами з утворенням амінопіридинів та 6-піридонів; конденсація піразолвмісних β -кетосульфонів та гідразоноїлхлоридів з утворенням сульфонілзаміщених азолів; синтез похідного піранопіридину, шляхом змішування метилсульфонілацетону з 3-ціано-6-(4-метоксифеніл)-4-метилсульфаніл-2-оксо-2H-піраном у присутності калій карбонату в ДМСО; існують відомості про синтез сульфонілвмісних похідних хіноліну, шляхом змішування β -кетосульфону з різними біфункціональними сполуками, зокрема N,N-незаміщеним аніліном, який містить карбонільну групу в орто-положенні.

Існують різні випадки гетероциклізації дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-он-1,1-діоксиду. Наприклад у роботі був проведений синтез амінонітрилу, включаючи їх ізатинові аналоги та диціаноаніліни, за допомогою послідовної циклізації

Кноевенагеля/Міхаеля/Торп–Ціглера, а також синтез продукту типу Ганча за реакцією ціанотіоацетаміду з *n*-анізальдегідом з наступною обробкою β -кетосульфоном. Показано, що за допомогою β -кетосульфону можна простим та ефективним методом побудувати сульфонілзаміщений хіноліновий скелет. За допомогою реакції відповідного β -кетосульфону з 2-амінобензальдегідом.

Показано, що для β -дикарбонільних сполук широко досліджено багатокomпонентний синтез, який є достатньо корисним для швидкого отримання різноманітних гетероциклічних сполук, які представляють потенційний біологічний інтерес. Окрім цього, β -кетосульфони використовувалися як сульфонілвмісні замітники в ряді багатокomпонентних реакцій. β -Кетосульфони були протестовані як субстрати трикомпонентної реакції Біджинеллі, за допомогою якої можна синтезувати відповідні дигідропіримідіони. В умовах реакції Біджинеллі несподівано було синтезовано тетразаміщену похідну 2,3-дигідрофурану, яка утворилася як продукт конденсації Кневенагеля на місці отримання бажаного поліфторалканзаміщеного дигідропіримідину Біджинеллі. Було проведено трикомпонентну циклоконденсаційну реакцію метилсульфонілацетону, ароматичних альдегідів і сечовини, під дією мікрохвильового випромінювання. При цьому в результаті реакції утворювалися незвичайні дигідропіридини Ганча замість очікуваних продуктів Біджинеллі. Повідомляється про синтез ациклічного 3-арил-3-арилметиламіно-1-феніл-2-фенілсульфонілпропан-1-ону шляхом трикомпонентної конденсації фенілсульфонілацетофенону, ариальдегідів та амоній ацетату. Відомо також про трикомпонентну реакцію похідних 1-арил-2-(фенілсульфоніл)етанону з відповідним гетероциклічним аміном (5-амінопіразолом, 2-амінобензімідазолом, 3-аміно-1,2,4-тріазолом) і триетилортоформіатом. В результаті якої утворювався піразоло[1,5-*a*]піримідин, триазоло[1,5-*a*]піримідин та піримідо[1,2-*a*]бензімідазольні кільцеві системи. Але в літературі не має достатніх про оптимальні умови синтезу нових S,O,Se-дигідропіранів, не достатньо вивчені їх біологічні та фізико-хімічні властивості.

РОЗДІЛ 2

РЕАКЦІЯ БІДЖИНЕЛЛІ ДИГІДРО-2Н-ТІОПІРАН-3(4)-ОН-1,1- ДІОКСИДУ З АРОМАТИЧНИМИ АЛЬДЕГІДАМИ ТА S,O,Se- СЕЧОВИНАМИ

Багатокомпонентні реакції є однією з переваг, щодо синтезу великої кількості сполук. Застосування таких реакцій дозволяє отримати економічність, ефективність, високу складність продукту та велике молекулярне різноманіття серед класу гетероциклічних сполук [71]. Одним з прикладом такої реакції є реакція Біджинеллі яка інтенсивно вивчалася в останні два десятиліття [72], особливо завдяки застосуванню синтезованих дигідропіримідинових сполук спочатку, як блокаторів кальцієвих каналів ніфедипінового типу.

Відомо, що такі арил-заміщені похідні Біджинеллі опубліковані були лише в одній науковій праці, що дає нам підставу стверджувати про не дослідження таких гетероциклічних систем (рис. 2.1).

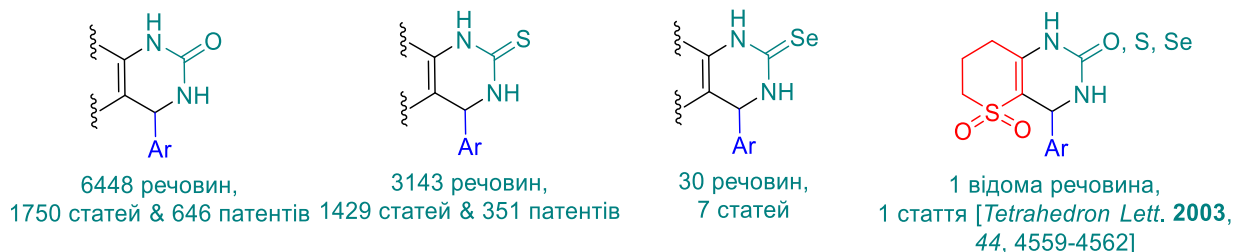


Рисунок 2.1 – Кількість арилзаміщених Біджинеллі-подібних продуктів за аналізом Reaxys. Пошук проводився як субструктура на всіх атомах (серпень 2023)

У своїх дослідженнях, ми поєднати хімію Біджинеллі та високу реакційну здатність β -кетосульфону **1.67** в багатокомпонентних реакціях (MCR). Дослідження було розпочате з оптимізації умов реакції з використанням β -кетосульфону **1.67**, бензальдегіду та S,O,Se-сечовин, дотримуючись опублікованих статей для цього типу хімії (схема 2.41).

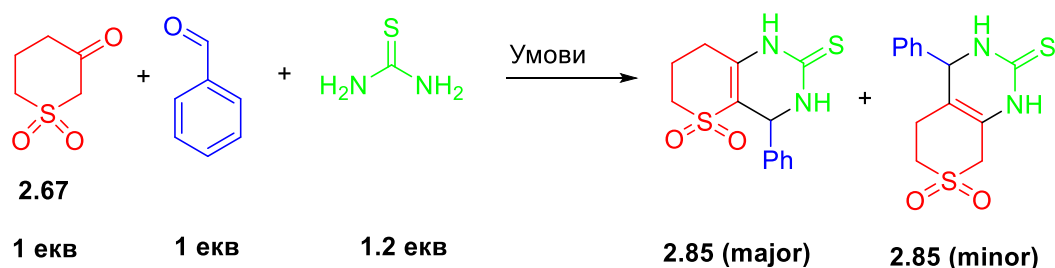


Схема 2.41 – Утворення сполуки **2.85**

Встановлено, що нагрівання в оцтовій кислоті, нагрівання з ітербієм трифлатом без розчинника та нагрівання в оцтовій кислоті при мікрохвильовому випромінюванні, було синтезовано продукт Біджинеллі 4-феніл-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-он-5,5-діоксиду **2.85**, з виходом до 71% (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Оптимізація умов реакції Біджинеллі

№	Умови	Вихід сумішей ізомерів major+minor, %	Співвідношення ізомерів, major:minor
1	0.8 екв NaI, 0.8 екв TMSCl, MeCN, 22°C, 4 години	traces	n.d.
2	4 екв TMSCl, DMF, 60 °C, 14 годин	traces	n.d.
3	4 екв TMSCl, DMF, -20 °C, 5 днів	23	1:0.54
4	4 екв TMSCl, DMF, 22 °C, 3 дні	59	1:0.60
5	4 екв TMSCl, DMF-MeCN (1:1), 22 °C, 2 дні	51	1:0.33
6 ^a	3 екв TMSCl, DMF, 22 °C, 5 дні	72	1:0.54
7	10 mmol% SrCl ₂ ·6H ₂ O, EtOH, 82 °C, 18 годин	8	1:0
8	EtOH, 3 екв HCl, 82 °C, 6 годин	23	1:0
9	10 mol% CAN, EtOH, 82°C, 18 годин	32	1:0
10	10 mol % <i>p</i> -TsOH, MeOH, 82 °C, 36 години	35	1:0
11	10 mol % La(NO ₂) ₃ ·6H ₂ O, solv. free, 82°C, 19годин	61	1:0
12^b	10 mol % Yb(OTf)₃, без розчинника, 140°C, 18 годин	65	1:0
13	AcOH, 110 °C, 14 годин	68	1:0
14	AcOH, 82 °C, 14 годин	40	1:0
15	AcOH, 110 °C, 4 годин	71	1:0
16 ^b	AcOH, 110 °C, 4 годин	74	1:0
17 ^b	AcOH, 110 °C, 14 годин	16	1:0
18 ^c	TFA, 110 °C, 14 годин	45	1:0
19 ^b	AcOH, MW, (800W), 120°C, 20хв.	70	1:0
20	AcOH, 82 °C, ovn	50	1:0

Примітки: ^a – β-кетосульфон (1 ммоль, 1 екв.), бензальдегід (2 ммоль, 2 екв), тіосечовина (1 ммоль, 1 екв),

^b – β-кетосульфон (1 ммоль, 1 екв.), бензальдегід (1 ммоль, 1 екв), тіосечовина (1.2 ммоль, 1 екв.),

^c – β-кетосульфон (1 ммоль, 1 екв.), бензальдегід (1 ммоль, 1 екв), тіосечовина (3 ммоль, 3 екв.)

Слід відмітити, що в деяких випадках були отримані суміші регіоізомерів, які підтвердженні 2D ЯМР-спектроскопією (рис. 2.2).

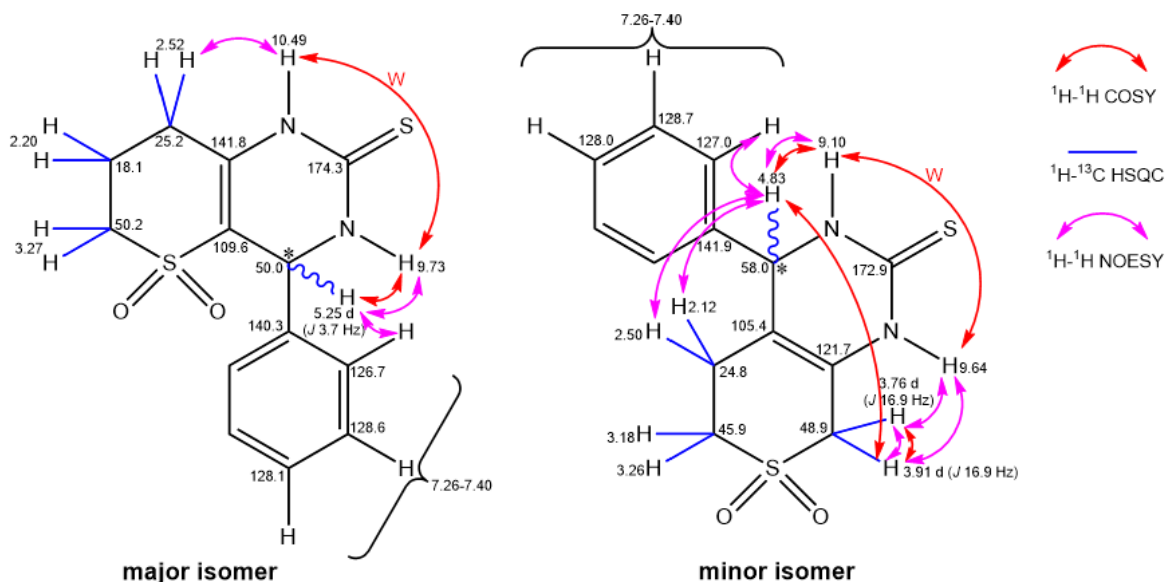


Рисунок 2.2 – ЯМР хімічні зсуви і важливі двовимірні кореляції для відповідних регіоізомерів (400 МГц, DMSO-d₆, м.ч.)

Отримавши, оптимальні умови, ми спробували розширити ряд продуктів Біджинеллі, використавши при цьому ароматичні альдегіди, що містять електронно акцепторні (EWG) і донорні (EDG) групи (схема 2.42). Вихід становив 12-98% (схема 2.42).

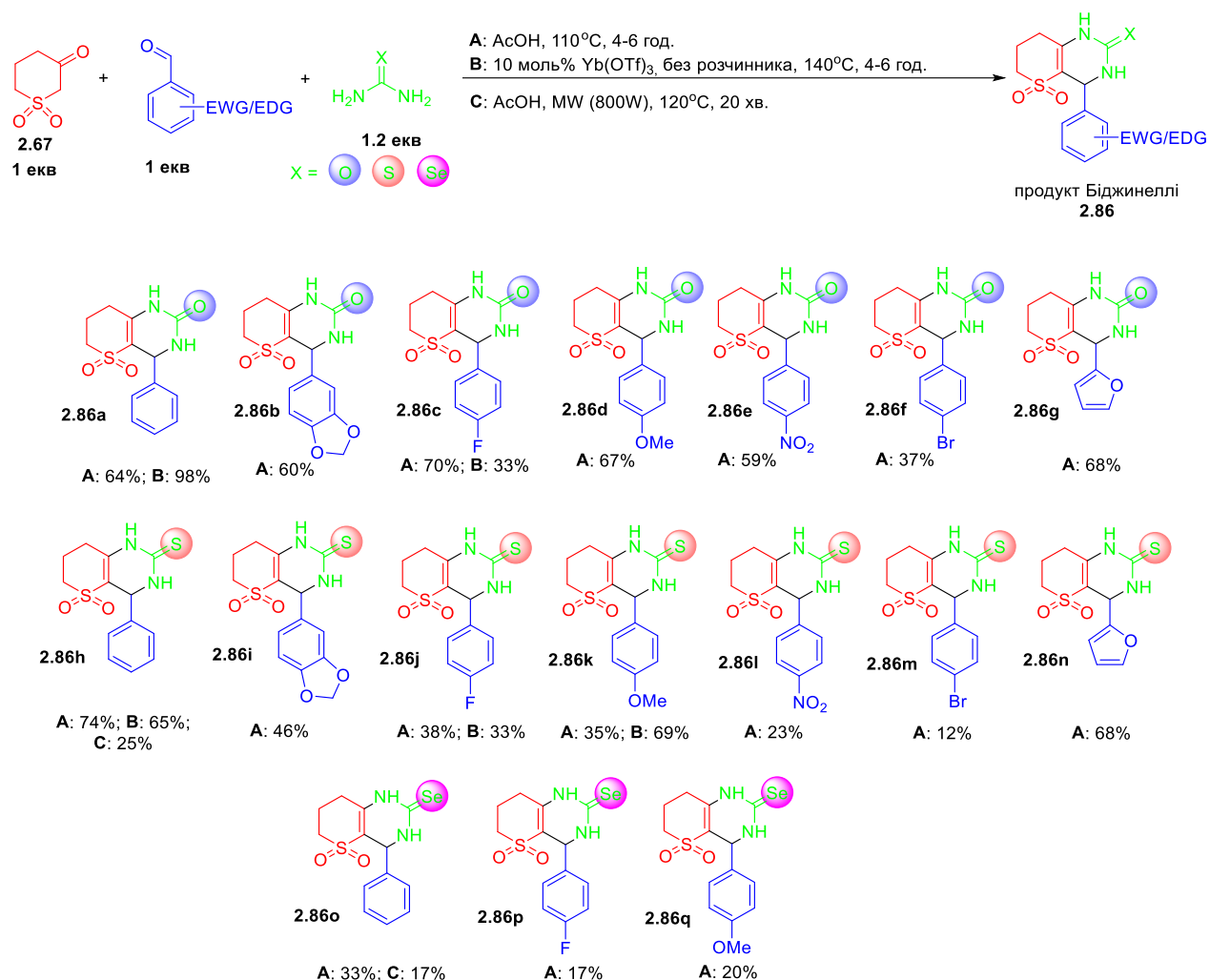
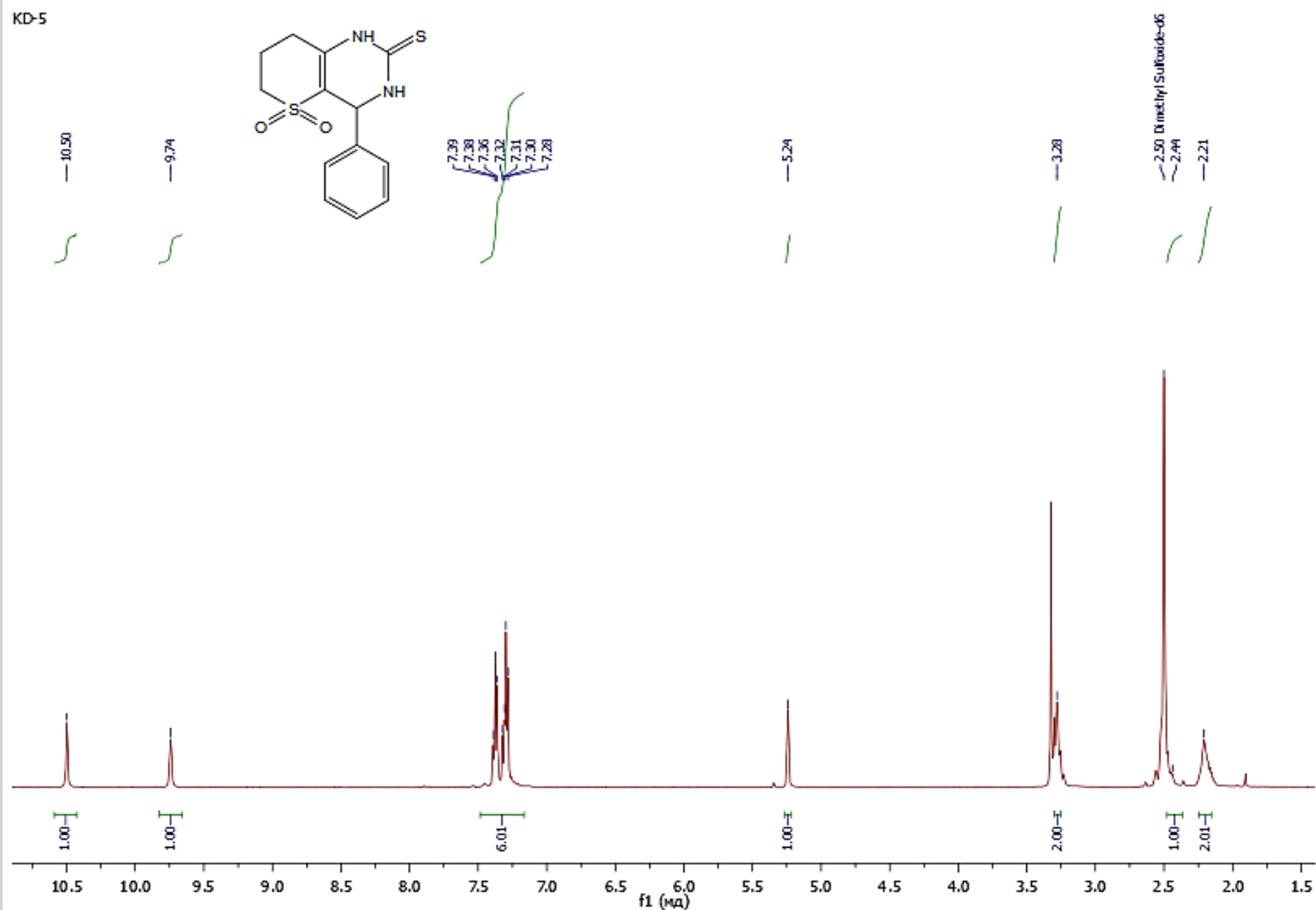
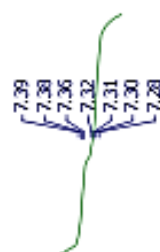
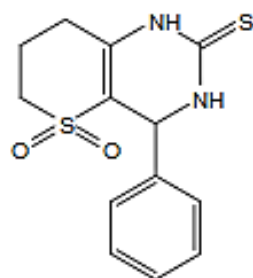


Схема 2.42 – Синтез продуктів Біджинеллі **2.86** з використанням ароматичних альдегідів

Структури синтезованих сполук були підтверджені на основі даних спектрального аналізу. Для ¹H ЯМР спектрів продуктів реакції характерні такі сигнали: резонанси для протона синглета ароматичного кільця (7.28 – 7.39 м.ч.), мультиплета для протона Ar–CH (6,71–7.30 м.ч.), широкий синглет для піримідину групи NH (10.50 – 9.74 м.ч.), а також відповідні сигнали послідовних груп CH₂ сульфонового фрагмента (2.21–3.28) і відповідних сигналів для замісників з ароматичних кільцях. Такий набір сигналів може чітко відповідає зображеним вище гетероциклам. Наведений зразок спектрів ЯМР ¹H і ¹³C для сполуки **2.85** показаний на *рис. 2.3-2.4*.

KD-5



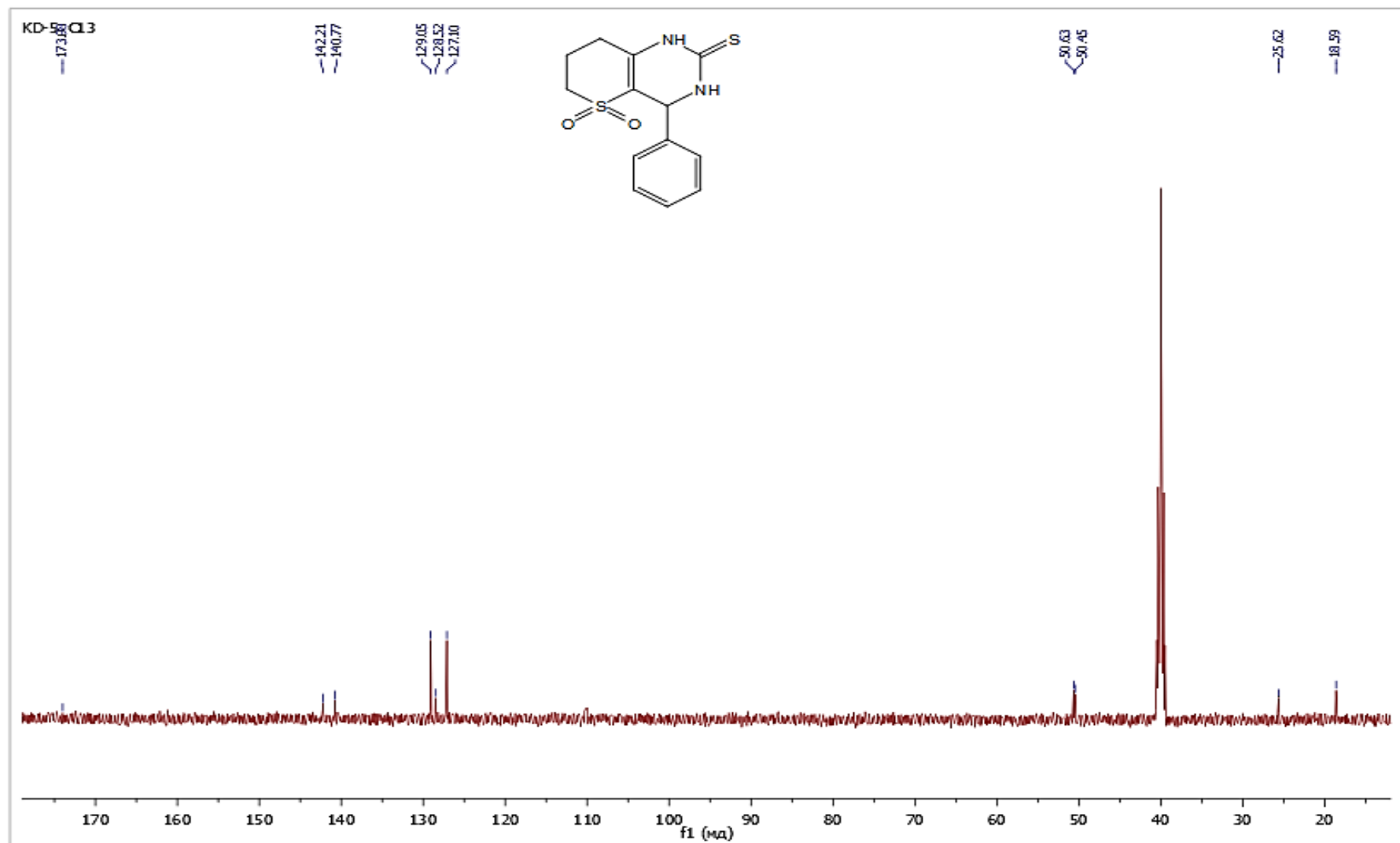


Рисунок 2.3 – 1H (зверху) і ^{13}C (знизу) ЯМР-спектри сполуки **2.85** (DMSO- d_6 , 500 МГц для 1H і 126 МГц для ^{13}C ядер)

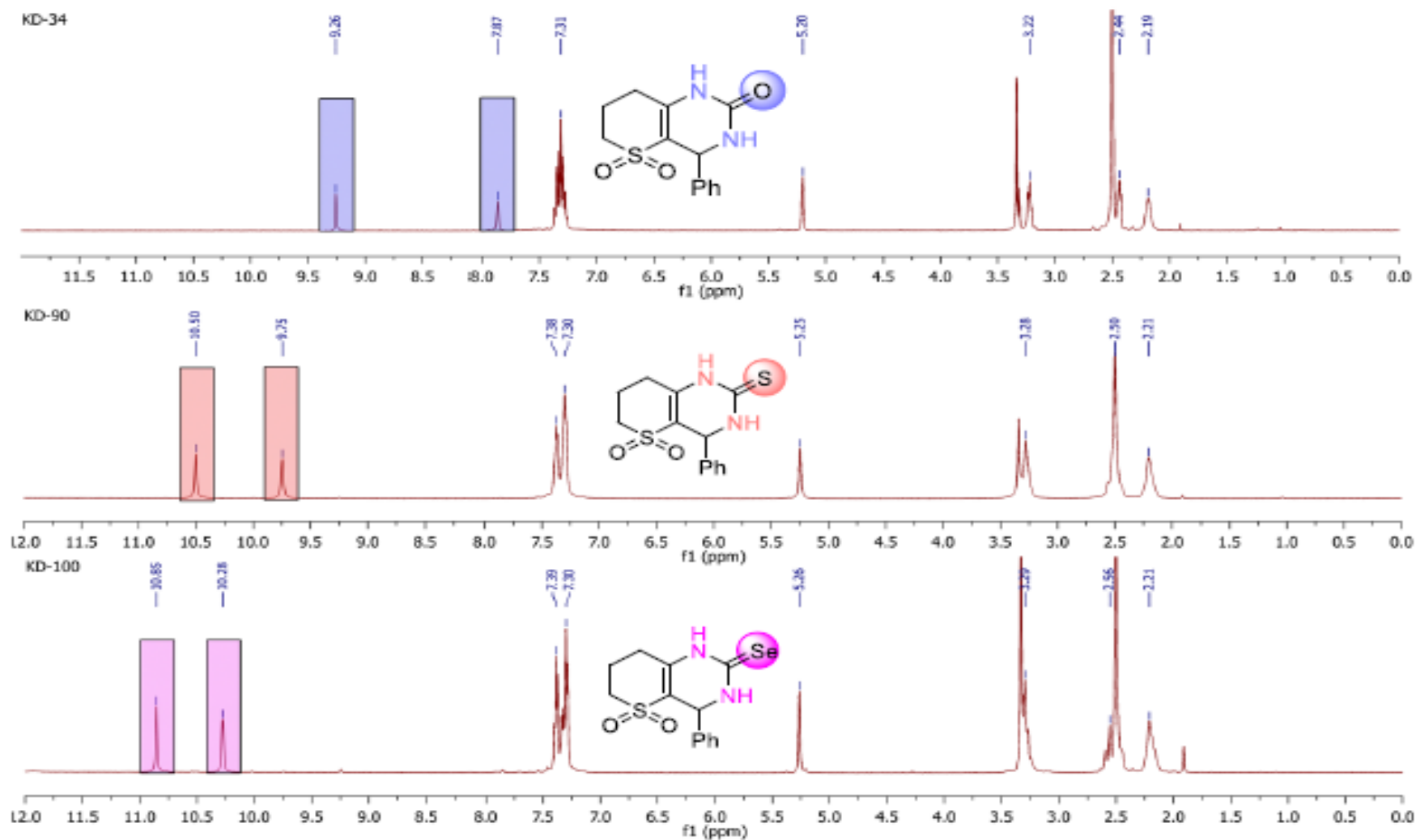


Рисунок 2.4 – Порівняльне дослідження спектрів ЯМР ^1H (DMSO-d_6) O,S,Se-вмісних продуктів Біджинеллі **2.86a,g,n**

Виходячи, з раніше відомого механізму синтезу продуктів Біджинеллі, нами була запропонована схема синтезу продукту **2.85** (рис. 2.4)

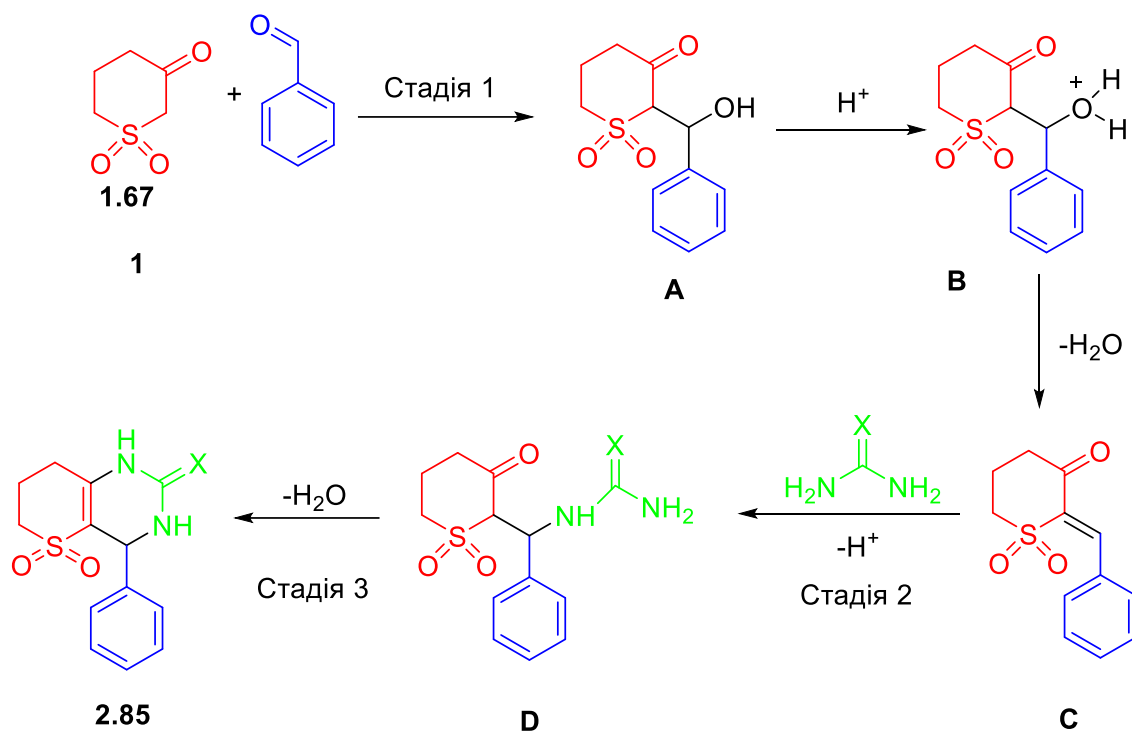


Рисунок 2.5 - Запропонована схема синтезу продукту **2.85**

На стадії *1* відбувається взаємодія β -кетосульфону **1.67** (реакція Кневенагеля) в результаті чого утворюється продукт **A**. Під дією оцтової кислоти отримують продукт **C**. На стадії *2* нуклеофільний реагент у вигляді S,O,Se-сечовини атакує бензильний атом вуглецю, утворюючи продукт **D**, шляхом реакції гідроамінування.

Останнім завершальним етапом дослідження продукту Біджинеллі **2.85**, була його циклізація для утворення більш складних конденсованих гетероциклічних сполук. Вихід продуктів циклізації становив 42-88% (схема 2.43).

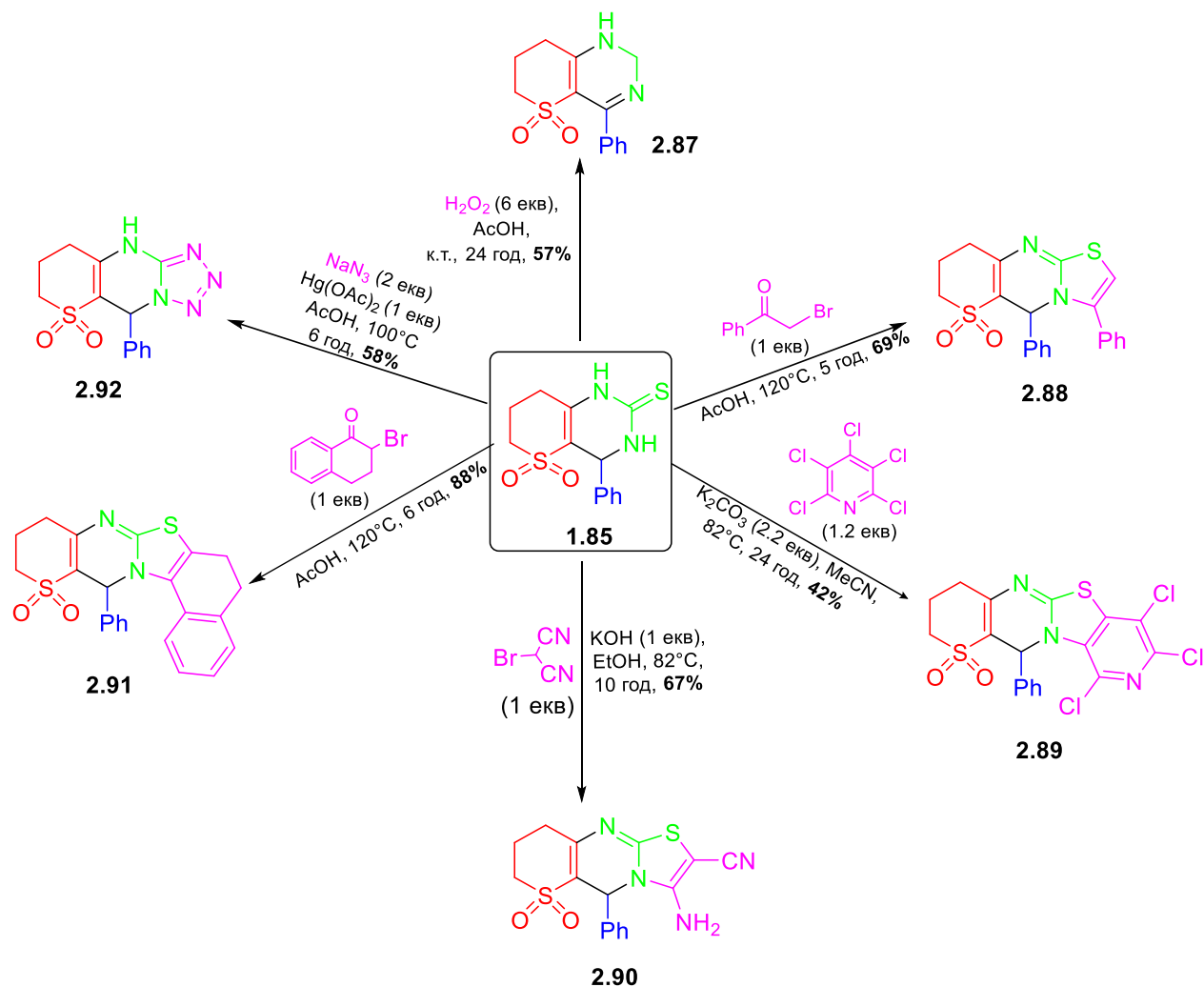
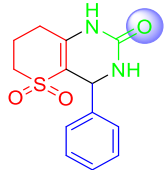
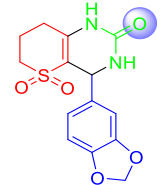
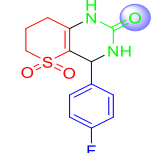
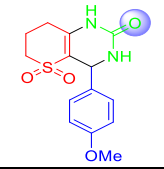
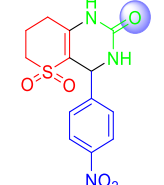


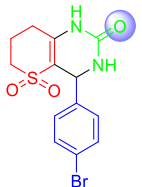
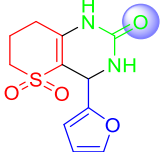
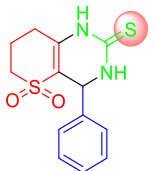
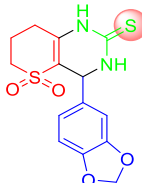
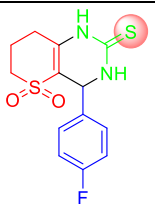
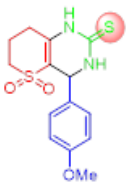
Схема 2.43 – Функціоналізація продукту Біджинеллі **2.85**

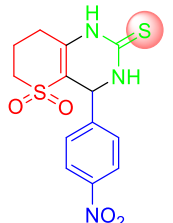
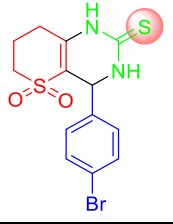
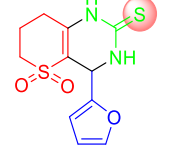
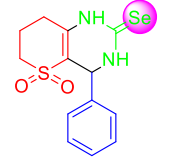
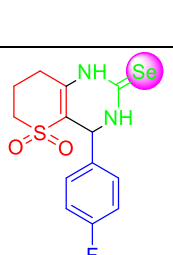
2.1. *In silico* скринінг біологічної активності

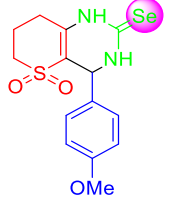
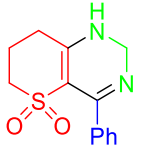
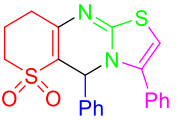
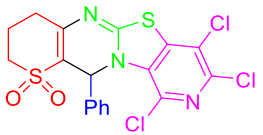
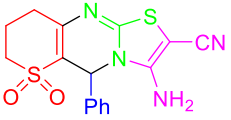
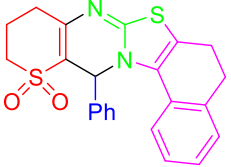
In silico скринінг біологічної активності був проведений для всіх нових сполук Біджинеллі за допомогою SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) [73], ProTox-II (<https://tox-new.charite.de>) [74] і MolPredictX (<https://www.molpredictx.ufpb.br>) [75] інструментів (табл. 2.1.2). Прогноз передбачає високі (50% і більше) рівні ймовірності активності проти *Acetylcholinesterase*, *C-albicans*, *Sars-Cov*, *Leishmania infantum* – *Promastigota*, *Alphis gossypii* та *Tripomastigote Chagas*. Всі сполуки належать до IV класу токсичності, що відповідає праилам Ліпінського.

Таблиця 2.1.2 - Прогнозована біологічна активність продуктів Біджинеллі

№	Формула	Ліпофільність Log P _{o/w}	Прогнозуюча токсичність, мг/кг	Топологічна поверхня площі, Å	Біологічний профіль
2.86a		-2.58	2320	75.27	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (80%), <i>Tcruzi amastigota</i> (60%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (70%)
2.86b		1.65	2320	67.97	<i>Sars-COVID</i> (50%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (60%), <i>Tcruzi amastigota</i> (60%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (70%), <i>Tcruzi mpunomastigota</i> (100%)
2.86c		2.08	2320	66.58	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Salmonella</i> (60%), <i>Leishmania braziliensis</i> (60%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Alzheimer – NADPH</i> (100%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi mpunomastigota</i> (100%)
2.86d		1.09	2320	99.88	<i>Sars-COVID</i> (90%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (70%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomastigota</i> (100%)
2.86e		0.75	2320	129.74	<i>Candida albicans</i> (80%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (60%), <i>Tcruzi amastigota</i> (80%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomastigota</i> (100%)

2.86f		1.72	2320	83.65	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (60%), <i>Tcruci amastigota</i> (100%), <i>Tcruci epimastigota</i> (60%), <i>Tcruci mpunomacmuzoma</i> (60%)
2.86g		0.43	2320	96.79	<i>Sars-COVID</i> (80%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (60%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (100%), <i>Tcruci amastigota</i> (100%), <i>Tcruci epimastigota</i> (60%), <i>Tcruci mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.86h		-2.58	2320	75.27	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Salmonella</i> (70%), <i>Leishmania braziliensis</i> (80%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Alzheimer – NADPH</i> (100%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (100%), <i>Tcruci amastigota</i> (100%), <i>Tcruci mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.86i		1.45	2320	117.13	<i>Sars-COVID</i> (90%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (70%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (100%), <i>Tcruci amastigota</i> (100%), <i>Tcruci epimastigota</i> (60%), <i>Tcruci mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.86j		1.41	2320	83.65	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (90%), <i>Tcruci amastigota</i> (60%), <i>Tcruci enimacmuzoma</i> (70%)
2.86k		1.92	2320	98.67	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Salmonella</i> (90%), <i>Leishmania braziliensis</i> (60%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Alzheimer – NADPH</i> (100%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (90%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (100%), <i>Tcruci amastigota</i> (100%), <i>Tcruci mpunomacmuzoma</i> (100%)

2.86l		1.78	2320	110.35	<i>Sars-COVID</i> (90%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (60%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.86m		2.94	2320	59.59	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (90%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (80%), <i>Tcruzi amastigota</i> (60%), <i>Tcruzi eni macmuzoma</i> (70%)
2.86n		0.92	2320	111.81	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Salmonella</i> (70%), <i>Leishmania braziliensis</i> (80%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Alzheimer – NADPH</i> (100%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.86o		0.60	2320	66.58	<i>Sars-COVID</i> (90%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (80%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.86p		2.26	2320	24.06	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (80%), <i>Tcruzi amastigota</i> (80%), <i>Tcruzi eni macmuzoma</i> (70%)

2.86q		0.54	2320	75.81	<i>Candida albicans</i> (80%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (80%), <i>Tcruzi amastigota</i> (60%), <i>Tcruzi eniarmacmuzoma</i> (70%)
2.87		1.56	2320	68.91	<i>Sars-COVID</i> (90%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (70%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (80%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.88		3.76	2320	88.05	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Salmonella</i> (90%), <i>Leishmania braziliensis</i> (60%), <i>Alphis gossypii</i> (70%), <i>Alzheimer – NADPH</i> (100%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.89		3.89	2320	100.94	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (80%), <i>Tcruzi amastigota</i> (60%), <i>Tcruzi eniarmacmuzoma</i> (70%)
2.90		1.77	2320	137.86	<i>Sars-COVID</i> (70%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (50%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomacmuzoma</i> (100%)
2.91		4.11	2320	88.05	<i>Candida albicans</i> (60%), <i>Salmonella</i> (60%), <i>Leishmania braziliensis</i> (80%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Alzheimer – NADPH</i> (100%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi mpunomacmuzoma</i> (100%)

РОЗДІЛ 3

ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ, АНЕЛЬОВАНІ АРОМАТИЧНИМИ АЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ

3.1. Синтез нових аналогів препарату проти Алцгеймера такрину.

Хвороба Альцгеймера (ХА) є важким віковим нейродегенеративним розладом мозку, пов'язаним із прогресуючою втратою пам'яті та зниженням когнітивних функцій. Відсутність лікування, очікуване різке зростання захворюваності в найближчі роки через старіння населення є одним з розповсюджених суспільства, що пояснює інтенсивні дослідження, спрямовані на запобігання та лікування ХА. Такрин (торгова назва Cognex®), перший клінічно ефективний інгібітор ацетилхолінестерази, був схвалений для лікування легкого та помірного ХА. На жаль, часті побічні ефекти, включаючи периферичні холінергічні ефекти та гепатотоксичність, обмежують його терапевтичний потенціал. Однак його висока ефективність при інгібуванні холінестерази, низька молекулярна маса та проста структура роблять такрин перспективним каркасом для розробки нових мультицільових агентів. Тому, нами було досліджено сірковмісні аналоги такрину на основі дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-он 1,1-діоксиду **1.67**.

Після швидкої оптимізації ми виявили, що згаданий β -кетосульфон **1.67** реагує з еквімолярною кількістю 2-амінобензонітрилу під час каталізу $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ з утворенням SO_2 -такрину 5-аміно-3,4-дигідро-1Н-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксиду **3.1.93**, з виходом 66% (схема 3.1.43).

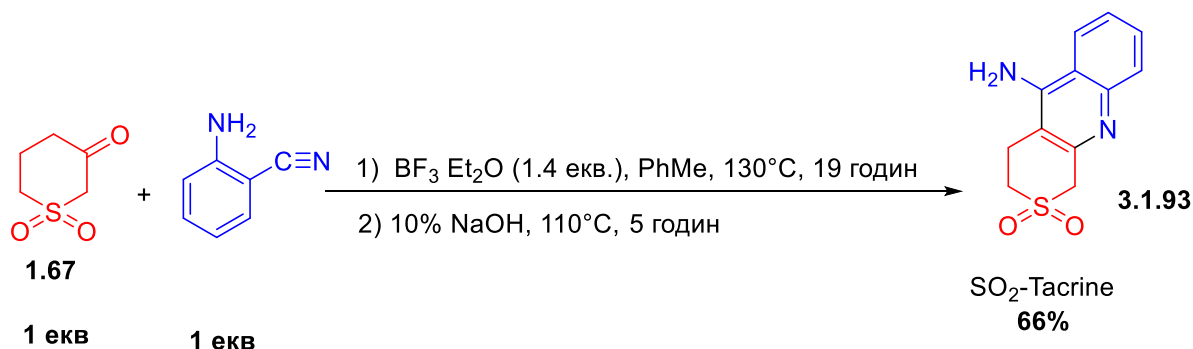


Схема 3.1.44. – Оптимізація умов

Попередні спроби синтезу з **1.67** і різними кислотами Льюїса (AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ тощо) показали лише нероздільну суміш регіоізомерних продуктів 3,4-дигідро-2Н-тіопірано[3,2-*b*]хінолін-10-амін **3.1.94a** та 3,4-дигідро-1Н-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-5-амін **3.1.94b** (схема 3.1.45).

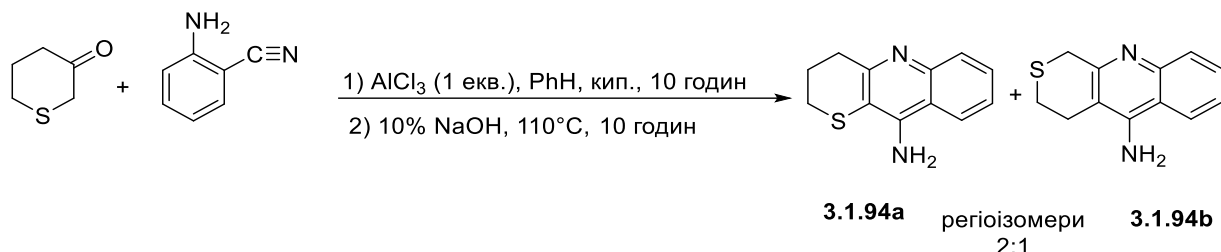


Схема 3.1.45. – Синтез регіоізомерів **3.1.94a** та **3.1.94b**

Отримавши, оптимальні умови синтезу **3.1.93**, ми синтезували новий ряд сполук аналогів SO_2 -такрину 4-аміно-2,3-дигідротіофен[2,3-*b*]хінолін-1,1-диоксидів **3.1.95**, використовуючи при цьому ароматичні альдегіди, що містять електронно акцепторні (EWG) і донорні (EDG) групи з виходами 22-97% (схема 3.1.46).

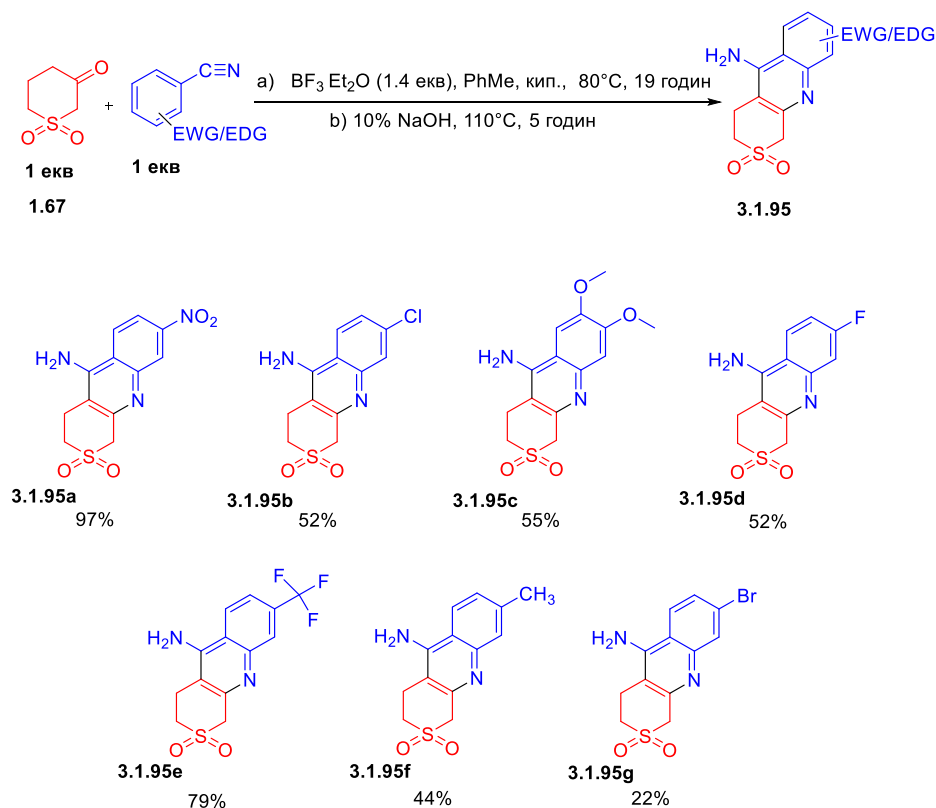


Схема 3.1.46. - Синтез аналогів SO_2 -такрину **3.1.95a-g** з використанням ароматичних альдегідів

Паралельно з дослідженнями проводився синтез з використанням дигідротіофен-3(2H)-он-1,1-діоксиду **3.1.96**, який також реагував з еквімолярною кількістю 2-амінобензонітрилу під час каталізу $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ з утворенням SO_2 -такрину 9-аміно-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксидів **3.1.97** з виходами 20-98% (схема 3.1.47).

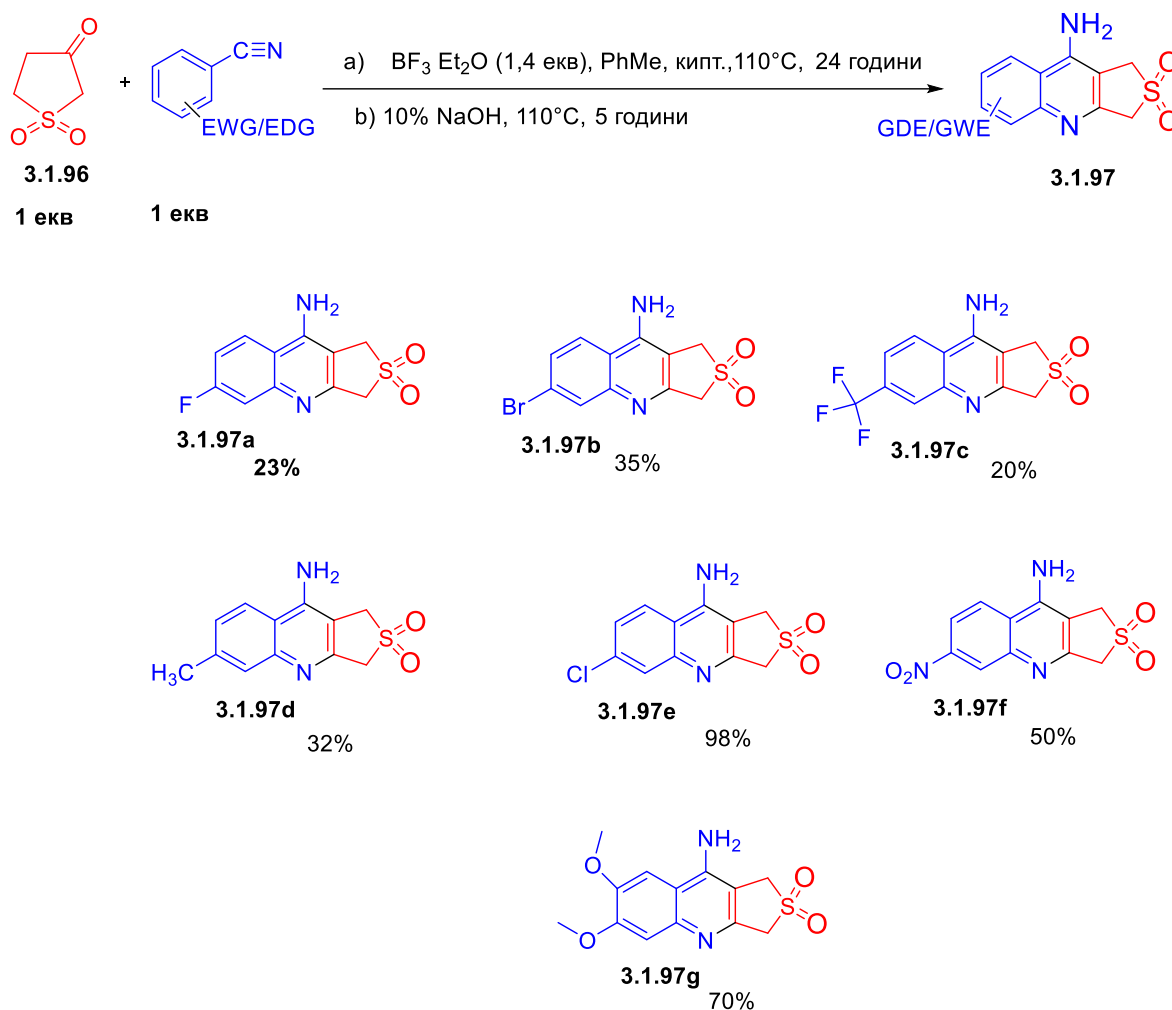
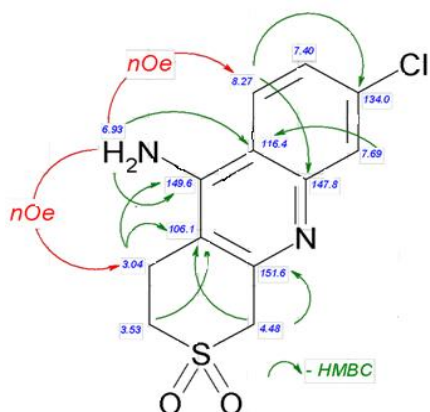


Схема 3.1.47. - Синтез аналогів SO_2 -такрину **3.1.97a-g** з використанням ароматичних альдегідів

Структури сполук **3.1.95b** і **3.1.97e** було підтверджено 2D ЯМР-спектроскопією (рис. 3.1.6)

3.1.95b



3.1.97e

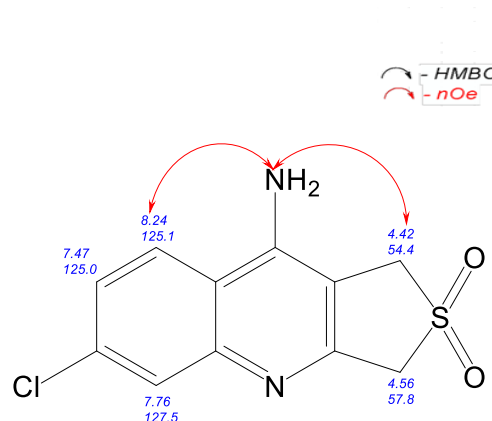


Рисунок 3.1.6 – ЯМР хімічні зсуви і важливі двовимірні кореляції для відповідних сполук **3.1.95b** та **3.1.97e** (400 МГц, DMSO-d₆, м.ч.)

3.1.1. *In silico* скринінг біологічної активності аналога SO₂-такрину.

Скринінг біологічної активності аналогу SO₂-такрину **3.1.93** на ацетил- та бутирилхолінестеразу людини здійснила доктор Мануела Бартоліні (Alma Mater Studiorum Університет Болоньї, Італія). Тести *in vitro* та оцінка напівмаксимальної інгібуючої концентрації (IC₅₀) показали, що оригінальний такриновий препарат на два порядки потужніший за наш аналог SO₂.

Крім того, ми перевірили *in silico* біологічний профіль SO₂-такрину за допомогою безкоштовного онлайн-інструменту <https://www.molpredictx.ufpb.br> [75] (Лабораторія хімії інформатики, Федеральний університет Параїби, Бразилія) (рис.3.1.7).

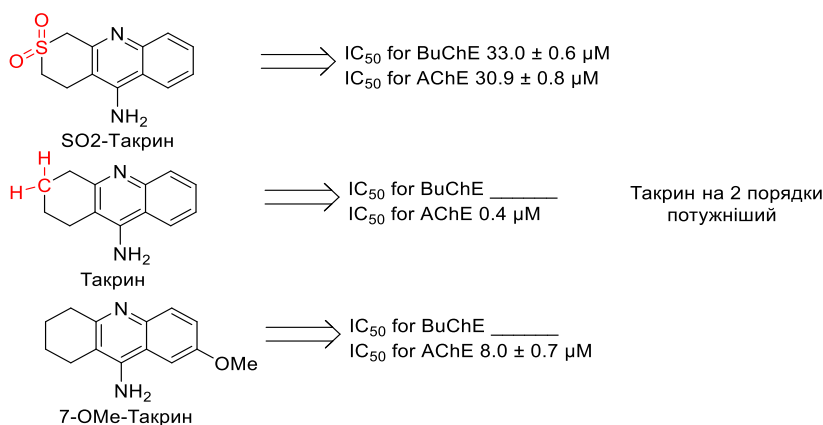


Рисунок 3.1.7 - SO₂-такрин по відношенню до бутирилхолінестерази та ацетилхолінестерази людини

3.2. Синтез 1,2-дифеніл-1,5,6,7-тетрагіротіопірано[3,2-*b*]пірол-4,4-діоксиду.

Пірольний фрагмент присутній в широкому спектрі біологічно активних природних продуктів і фармацевтично активних агентів. Важливий клас таких гетероциклічних сполук демонструє різноманітність фармакологічних властивостей, включаючи антибактеріальну, протівірусну, протизапальну, протиракову та антиоксидантну активність. Яскравим прикладом є аторвастатин кальцію (Ліпітор), провідний у світі препарат для зниження рівня холестерину. [76].

Оскільки пірольний фрагмент проявляє високий інтерес для синтезу лікарських препаратів, нами було розроблено трьохкомпонентну реакцію синтезу 1,2-дифеніл-1,5,6,7-тетрагіротіопірано[3,2-*b*]пірол-4,4-діоксиду **3.2.99** виходячи зі взаємодії β -кетосульфону **1.67** з 2-бромо-1-фенфлетан-1-оном **3.2.98** та аніліном. Під час проведення дослідження, було підібрано оптимальні умови. Вихід продукту становив – 15-60% (схема 3.48).

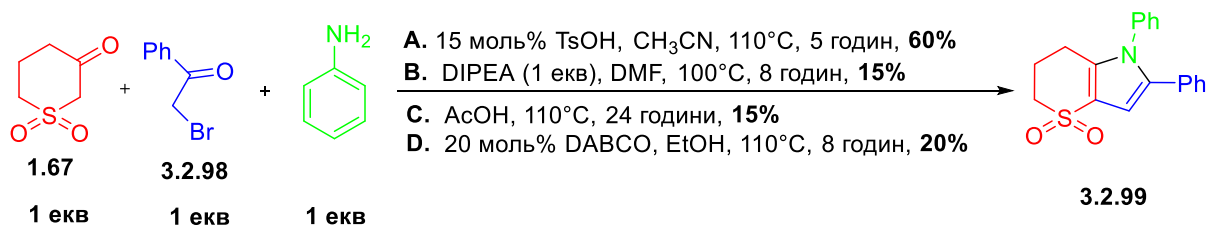
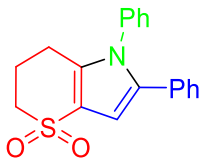


Схема 3.2.48 – Оптимальні умови синтезу **3.2.99**

In silico скринінг біологічної активності сполуки **3.2.99** показав, ймовірний рівень активності проти патогенів/видів/захворювань: *Acetylcholinesterase*, *C-albicans*, *Sars-Cov*, *Leishmania infantum* – *Promastigota*, *Alphis gossypii* та *Triptomastigote Chagas* становить вище 70%. Дана сполука відповідає належать IV класу токсичності.

Таблиця 3.2.3. - Прогнозовані властивості синтезованої сполуки 3.2.99

№	Формула	Ліпофільність Log P _{o/w}	Прогнозуюча токсичність, мг/кг	Топологічна поверхня	Біологічний профіль
3.2.99		3.64	2319	47.45	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphigossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (80%), <i>Tcruzi amastigota</i> (70%), <i>Tcruzi enīмастигота</i> (60%)

3.3. Синтез 5-арил-7,8,9,10-тетрагідро-5H-тетразоло[1,5-а]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксидів з використанням мультикомпонентної хімії

Тетразоли є основним класом гетероциклів, дуже важливих для медичної хімії та дизайну ліків не лише через їх біоізостеризм до карбонових кислот та амідів, але також через їх метаболічну стабільність та інші корисні фізико-хімічні властивості. Цей каркас знайшов широке застосування в багатьох галузях, таких як медицина, біохімії, фармакології та в промисловості як матеріали, наприклад, в фотографії, хімікатів для обробки зображень і військових. Серед схвалених FDA препаратів, які містять тетразолові замінники, 23 сполуки мають гіпертензивну, протимікробну, противірусну, протиалергічну, цитостатичну, ноотропну та іншу біологічну активність [77]. Враховуючи користь тетразолового гетероциклу, не дивно, що зараз він є предметом сотень публікацій на рік (рис. 3.3.8).

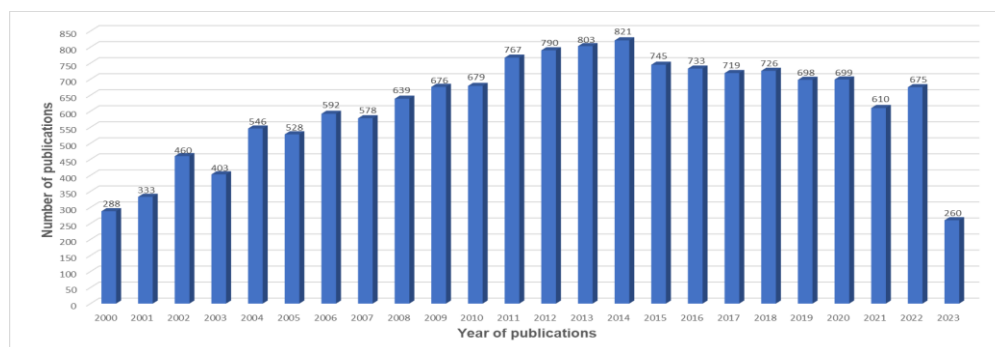


Рисунок 3.3.8 - Кількість публікацій, що містять «тетразол(и)» у назві, анотації та/або ключових словах статей, нанесених на графік щодо року

публікації, проаналізованого Scopus (загалом 14768 статей з 2000 року по червень 2023 року)

Враховуючи наш постійний інтерес до нових гетероциклів на основі β -кетосульфонів [58-59;62-63;69] ми спробували об'єднати високий біологічний потенціал тетразолів і сульфонів шляхом розміщення цих фрагментів разом. Огляд літератури показав багато успішних випадків використання 1H-тетразол-5-аміну в синтезі азагетероциклів (переважно дигідротетразолопіримідинів) на основі 1,3-дикетонів або їх синтетичних еквівалентів та ароматичних альдегідів (рис. 3.3.8). Можна стверджувати, що 5-арил-7,8,9,10-тетрагідро-5H-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d'*]піримідин-6,6-діоксиди **3.3.100** є новими, про них раніше не повідомлялося в літературі.

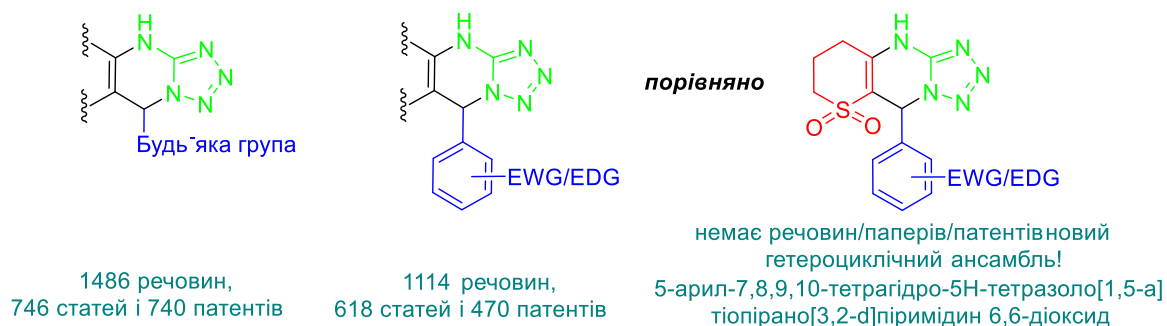
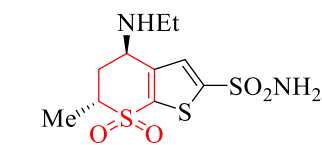
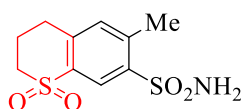


Рисунок 3.3.9 - Кількість заміщених дигідротетразолопіримідинів, синтезованих з 1H - тетразол-5-аміну за аналізом Reaxys (червень 2023 р.)

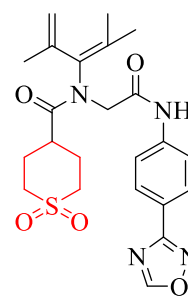
Важливо, мультикомпонентні реакції роблять можливим конвергентний доступ до похідних тетразолів, що забезпечують три важливі елементи новизни, різноманітності та складності [78-80]. З іншого боку, нещодавно розроблено низку цікавих випадків гетероциклізації **1.67** у різні азагетероцикли [61]. Як додаткове підтвердження актуальності нашого дослідження наведемо структури відомих препаратів, зокрема сульфону та тетразолу, які вже завоювали своє місце на фармакологічному ринку (рис. 3.3.10).



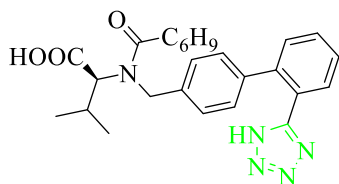
Дорзоламід
(антиглаукомний агент)



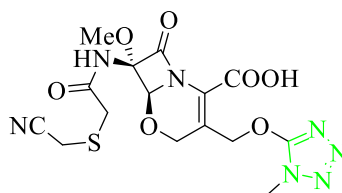
Метікран
(діуретик)



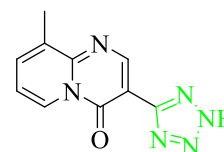
Аменаменвір
(противірусний, герпес)



Валкартан
(антигірпентивні)



Цефметазол
(антибіотик)



Пеміроласт
(антиалергетик)

Рисунок 3.3.10 - Деякі випадки гетероциклізації β -кетосульфону **1.67** за допомогою підходу MCR і відомі ліки, що містять сульфононий фрагмент тетразолний фрагмент

Наша стратегія отримання бажаного **3.3.100** була досить простою і заснованою на підході MCR. Дослідження було розпочато з оптимізації умов реакції між еквімолярними кількостями кетосульфону **1.67**, бензальдегіду та 1H-тетразол-5-аміну (схема 3.3.49). Ми спробували кілька відомих і запропонованих нами умов цієї хімії. Було виявлено, що тестування опублікованих результатів для цього типу гетероциклізації з використанням 1H-тетразол-5-аміну, наприклад AlCl_3 - каталізу в ацетонітрилі [81] або I_2 - каталізу в ізопропіловому спирті [82], дало бажаний продукт **3.3.100**, але лише 12-46%. Ми, звичайно, звернули увагу на класичний підхід MCR під мікрохвильовим опроміненням (300 Вт). Використання ПЕГ-400 як висококиплячого розчинника [83] дало лише 40-50% бажаного продукту **3.3.100**, але використання оцтової кислоти та зменшення часу реакції до 90 хв призвело до значно кращого результату (77% вихід).

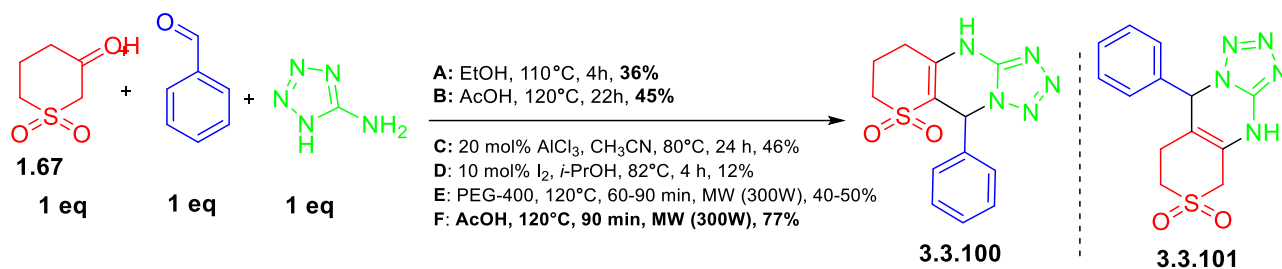


Схема 3.3.49 - Оптимізація умов реакції

Ми також розглянули можливість утворення альтернативного регіоізомера 9-феніл-5,7,8,9-тетрагідро-4Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,4-*d*]піримідин-6,6-діоксиду **3.3.101**, але ми не знайшли жодних доказів його утворення. Незалежно від умов реакції **3.3.100** було виділено та його структуру підтверджено спектральними методами.

Маючи в руках оптимізовані умови, ми глибше вивчили сферу застосування поточного синтезу з використанням ароматичних альдегідів, що містять електроноакцепторні (EWG) і донорні (EDG) групи. Усі альдегіди дали хороший або відмінний вихід кінцевих продуктів **3.3.102a-e** (схема 3.3.50).

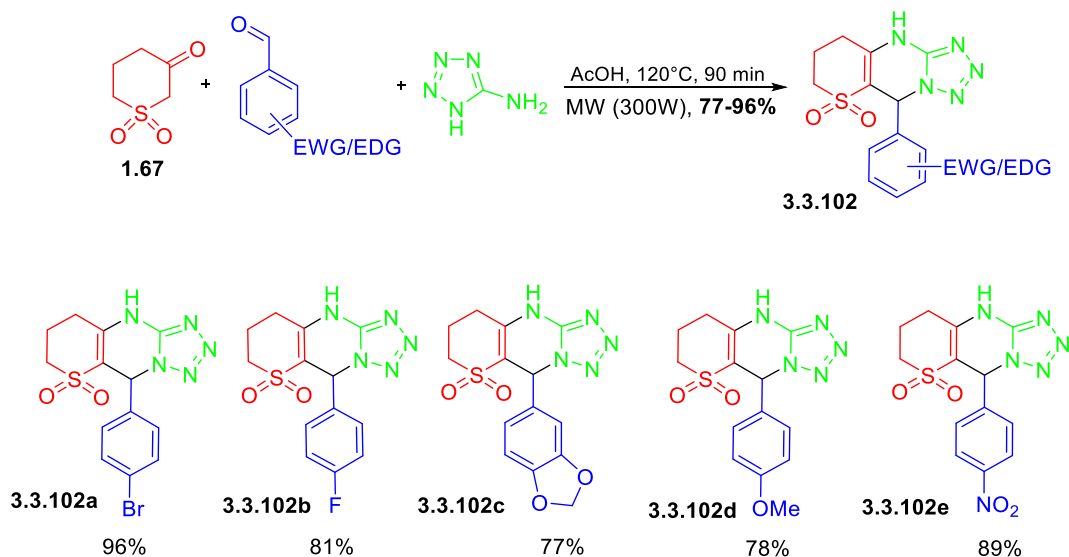


Схема 3.3.50 - Синтез продукту **3.3.100** з використанням ароматичних альдегідів

Такі висновки були зроблені на основі даних спектрального аналізу. ¹Н ЯМР спектри продуктів реакції **3.3.102a-e** демонструє такі сигнали: характерні

резонанси для протона синглет ароматичного кільця (6.91 – 8.23 м.ч.), синглет для протона Ar–CH (6.71–7.01 м.ч.), широкий синглет для піримідину. Група NH (11.32–1.52 м.ч.), складні сигнали для трьох послідовних груп CH₂ сульфонового фрагмента (2.28–3.31 м.ч.), а також відповідні сигнали для замісників в ароматичних кільцях. Цей набір сигналів може чітко відповідати зображенням вище гетероциклам. Репрезентативний зразок спектрів ЯМР ¹H і ¹³C у випадку сполуки **3.3.100** показаний на *рисунку 3.3.11*.

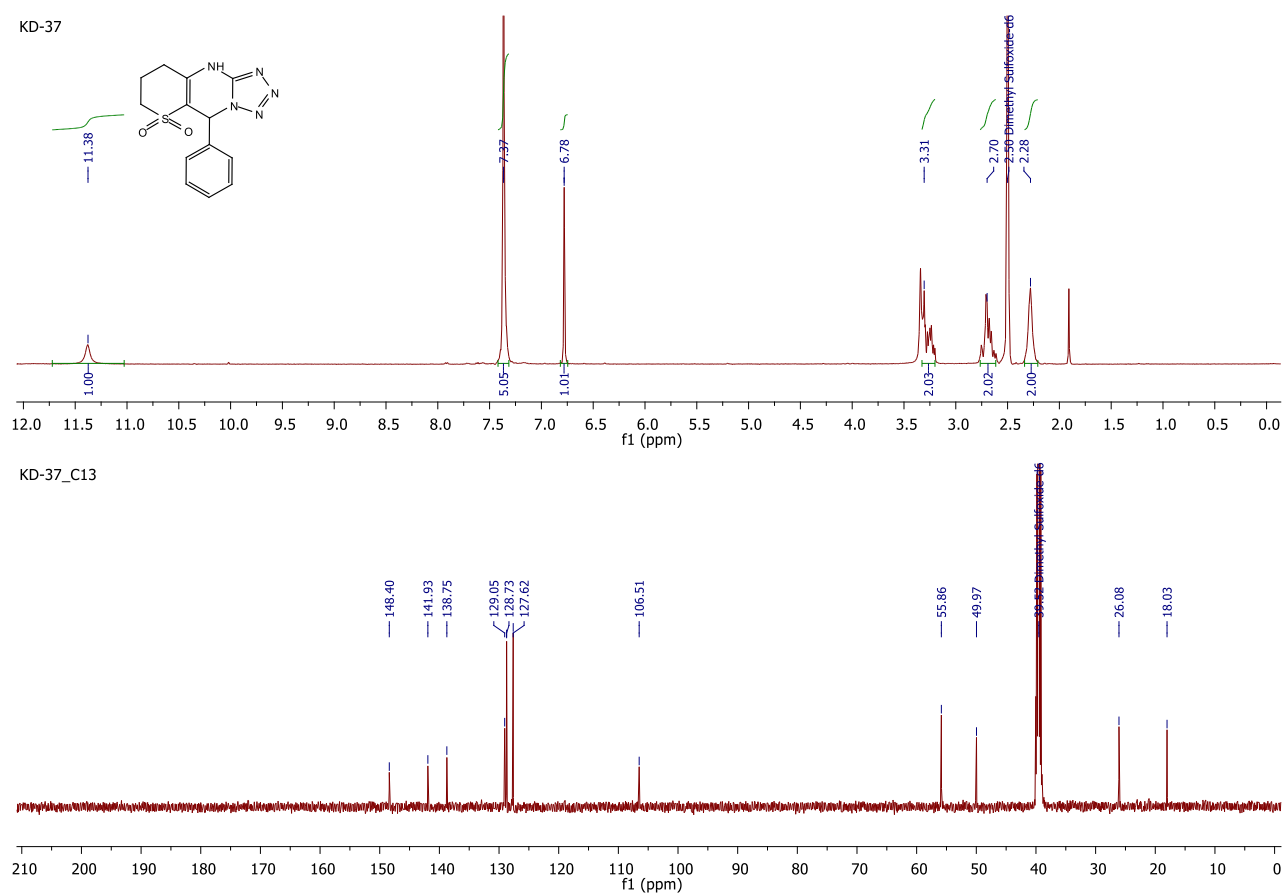


Рисунок 3.3.11 - ¹H, ¹³C ЯМР-спектри сполуки **3.3.100** (DMSO-*d*₆, 500МГц для ¹H і 126МГц для ¹³C ядер)

Розгляд літературних прецедентів [83] і наші експериментальні результати, висвітлили правдоподібну схему реакції, включає три основні етапи (*рис. 3.3.11*). **Стадія 1** включає конденсацію Кневенагеля (*продукт А*), коли бензальдегід реагує з β -кетосульфоном **1.67**. На **стадії 2** нуклеофільний амінотетразол атакує електрофільний бензильний атом вуглецю, утворюючи *В*

шляхом простої реакції гідроамінування. Останній **етан 3** включає термічну дегідратацію з подальшою циклізацією з утворенням кінцевого продукту **3.3.100**. У загальному механізмі реакції оцтова кислота діє як каталізатор і висококиплячий розчинник одночасно.

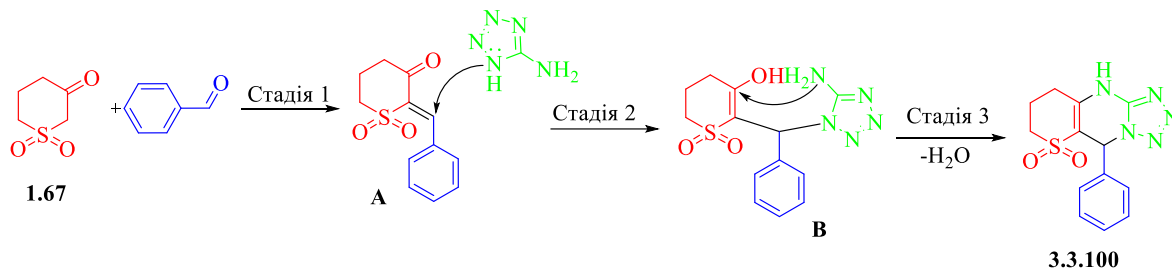


Рисунок 3.3.11 - Схема формування **3.3.100**

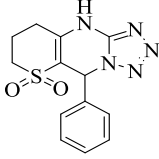
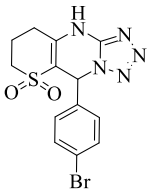
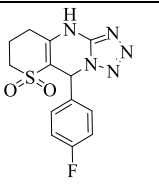
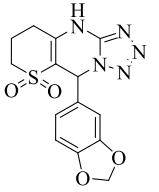
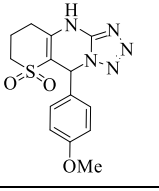
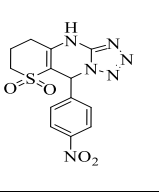
3.3.1. *In silico* скринінг біологічного профілю синтезованих тетразолів.

Надихаючись вищезазначеними результатами, ми провели оцінку *in silico* біологічного профілю синтезованих сполук за допомогою SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) [73], ProTox-II (<https://tox-new.charite.de>) [74] і MolPredictX (<https://www.molpredictx.ufpb.br>) [75] інструменти. Хімічне поглинання, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність (ADMET) відіграють ключову роль у відкритті та розробці ліків. Високоякісний препарат-кандидат повинен не тільки мати достатню ефективність проти терапевтичної мішені, але й демонструвати належні властивості ADMET у терапевтичній дозі. Враховуючи лікарську схожість, ми можемо зробити висновок, що сполуки **3.3.102a-e** відповідають параметрам для правил Ліпінського [84], Гозе [85], Вебера [86], Егана [87] і Мюлера [88]. Тільки нітропохідна **3.3.102e** порушує правила Вебера та Ігана. Оцінка досліджень коефіцієнта розподілу октанол-вода (ліпофільності) за $\text{Log } P_{\text{октанол/вода}}$ (наведено як консенсус $\text{Log } P_{\text{o/w}}$ * середнє значення п'яти прогнозів, розрахованих за допомогою інструменту SwissADME) для нашого набору сполук знаходиться в діапазоні 0.47-1.80. Площа топологічної полярної поверхні (TPSA) є ще одним важливим дескриптором відповідного фізико-хімічного простору для пероральної біодоступності та має бути в

діапазоні $20 \text{ \AA}^2 - 130 \text{ \AA}^2$. Для досліджуваних сполук значення знаходиться в діапазоні $98 - 117 \text{ \AA}^2$ (крім сполуки **3.3.102e**). Усі сполуки розчинні або помірно розчинні у воді, мають високу шлунково-кишкову (ШКТ) абсорбцію (за винятком сполуки **3.3.102e**), хорошу оцінку біодоступності (0.55), відсутність проникності BBB і відсутність попереджень щодо фільтра PAINS (табл. 3.3.4).

Прогнозування токсичності сполук є важливою частиною процесу розробки дизайну лікарських засобів. Обчислювальні оцінки токсичності не тільки швидше, ніж визначення токсичних доз у тварин, але також можуть допомогти зменшити кількість експериментів на тваринах. *In silico* прогнозування значень LD_{50} проводили програмним забезпеченням ProTox-II. Ці дані відповідають V класу гострої токсичності, яка може бути шкідливою при ковтанні ($2000 < LD_{50} \leq 5000$). MolPredictX — це веб-інструмент, який дозволяє науковому співтовариству отримувати прогнози біологічної активності молекул. На нашу радість, ми виявили високі (60% і більше) рівні ймовірності активності проти таких патогенів/видів/захворювань: *Candida albicans*, *Alphis gossypii*, *Tripomastigote Chagas*, *Tcruzi amastigota*, *Tcruzi epimastigota* тощо. Додаткову інформацію див. у таблиці 3.3.4.

Таблиця 3.3.4. - Прогнозовані властивості синтезованих сполук 3.3.100 і 3.3.102а-е

№	Формула	Ліпофільність Log P _{o/w}	Прогнозуюча токсичність,	Топологічна поверхня	Біологічний профіль
3.3.100		1.17	2025	98.2	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (60%), <i>Tcruzi amastigota</i> (80%), <i>Tcruzi enimastruzoma</i> (60%)
3.3.102a		1.80	2025	98.2	<i>Sars-COVID</i> (60%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (60%), <i>Tcruzi amastigota</i> (80%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomastuzoma</i> (100%)
3.3.102b		1.49	2025	98.2	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Salmonella</i> (60%), <i>Leishmania braziliensis</i> (60%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Alzheimer – NADPH</i> (100%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi mpunomastuzoma</i> (100%)
3.3.102c		1.04	2100	116.6	<i>Sars-COVID</i> (80%), <i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Leishmania major</i> (80%), <i>Promastigote Ldonovani</i> (60%), <i>PTR L major</i> (100%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomastuzoma</i> (100%)
3.3.102d		1.17	2100	107.4	<i>Candida albicans</i> (80%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (60%), <i>Tcruzi amastigota</i> (80%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomastuzoma</i> (100%)
3.3.102e		0.47	2025	144.0	<i>Candida albicans</i> (100%), <i>Alphis gossypii</i> (100%), <i>Tripomastigote Chagas</i> (60%), <i>Tcruzi amastigota</i> (100%), <i>Tcruzi epimastigota</i> (60%), <i>Tcruzi mpunomastuzoma</i> (60%)

Отже, починаючи з легкодоступного кетосульфону **1.67**, ми розробили ефективний, багатокомпонентний «зелений» синтетичний шлях до нового етероциклічного ансамблю, а саме **3.3.100**.

Враховуючи схожість з наркотиками, можна зробити, такий висновок, сполуки відповідають параметрам за Ліпінського, Гозе, Правила Вебера, Ігана та Мюлера. Скринінг *in silico* біологічного профілю показали, що нові похідні відповідають V класу гострої токсичності і можуть мати високу активність проти захворювання, пов'язані з цими видами: *Candida albicans*, *Alphis gossypii*, *Tripomastigote Chagas*, *Tcruzi amastigote* і *Tcruzi epimastigota*.

РОЗДІЛ 4.

ЦИКЛІЧНІ СУЛЬФОНИ ТА СУЛЬФОАМІДИ З НЕАРОМАТИЧНИМИ АЗАГЕТЕРОЦИКЛАМИ

4.1. Синтез нової гетероциклічної системи: тетрагідро-3H -4-окса-2-тіа-2b-азациклопропа[c,d]пентален-3-он-2,2-діоксид

Було виявлено, що циклічні сульфоксиди та сульфоні функціонують як важливі фармакофори, які відповідають за біологічну активність щодо ряду мішеней у багатьох терапевтичних областях. Їхня здатність надавати конформаційні обмеження, приймати Н-зв'язки та впливати на проксимальну функціональність завдяки їхнім електроноакцепторним властивостям була використана для максимізації взаємодії з білковими мішенями з метою оптимізації афільності та ефективності. Сульфоні та сульфоксиди можна використовувати як ізостери кетону, які пропонують підвищену полярність, уникаючи при цьому можливості відновлення та повторного окислення кетону, і як ізостери карбонової кислоти, які позбавлені тягара заряду карбоксилату, обидва з яких можуть бути корисними для покращення фізико-хімічних властивостей. Крім того, сульфоні та сульфоксиди є полярними фрагментами, які можуть знизити загальну ліпофільність і покращити розчинність у воді та метаболічну стабільність молекули, що може призвести до загального покращення властивостей ADME (поглинання, розподіл, метаболізм і виведення). І останнє, але не менш важливе: у поєднанні з аміном у гетероциклічному кільці сульфонової фрагмент може значно знизити основність циклічного аміну, позитивно впливаючи на профіль токсичності сполуки (Regueiro-Ren 2021). Синтез, хімія та біологічна активність циклічних сульфоксидів і сульфонів були детально розглянуті в останні роки [59; 89-90].

З іншого боку, Rh-каталізована циклізація отриманих із спирту карбаматів, як попередників нітрону є добре відомим методом синтезу 1,3-оксазолідин-2-онів з різною схемою заміщення [91-94]. Нещодавно, використовуючи цей загальний підхід, ми показали, що резус-опосередкований нітрен може

ефективно атакувати анельований подвійний зв'язок, утворюючи біциклічні метилен-азириди, злиті з фрагментом 1,3-оксазолідин-2-ону [95]. Враховуючи постійний інтерес до хімії та біологічної активності циклічних сульфонів [62-63; 96-98], ми вирішили спробувати Rh-каталізовану циклізацію, щоб отримати нові SO₂-вмісні гетероциклічні системи. Таким чином, початкова ідея цього дослідження полягала в тому, щоб дослідити каталізовану Rh₂(OAc)₄ реакцію карбаматів **4.1.103** легко доступних з відповідних прекурсорів, з метою розробки простого доступу до оксазолідинонсульфонів **4.1.104** (схема 4.1.51).

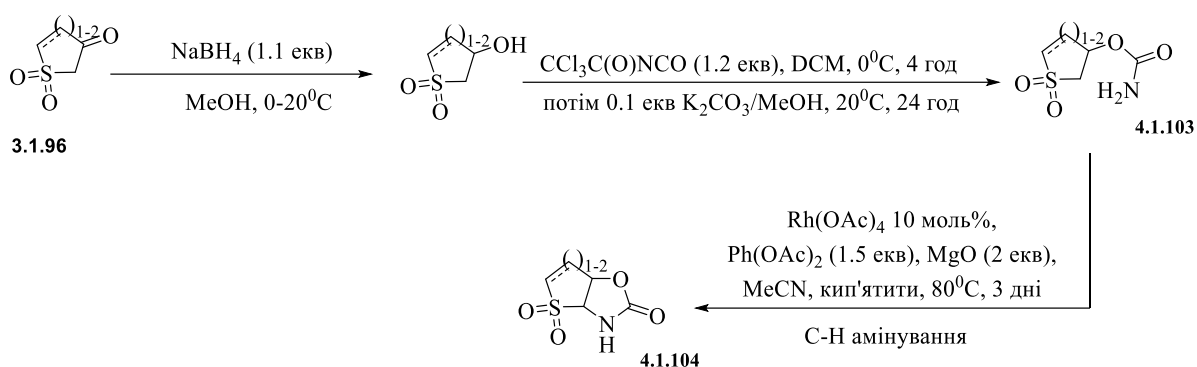
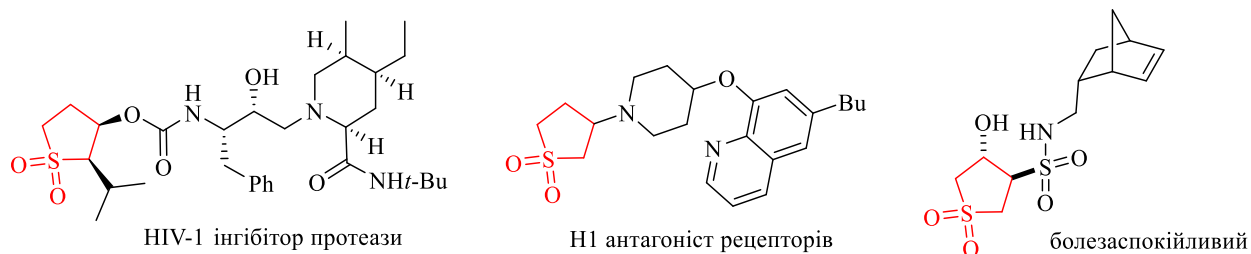


Схема 4.1.51 – Синтез оксазолідинонсульфонів **4.1.104**

Щоб продемонструвати практичну корисність вищезазначених типів гетероциклів, деякі з доклінічних кандидатів і комерційних препаратів, що містять п'яти- та шестичленні кільцеві сульфони та оксазолідин-2-они, зображені на *рисунку 4.1.12* [61; 90; 99-101].



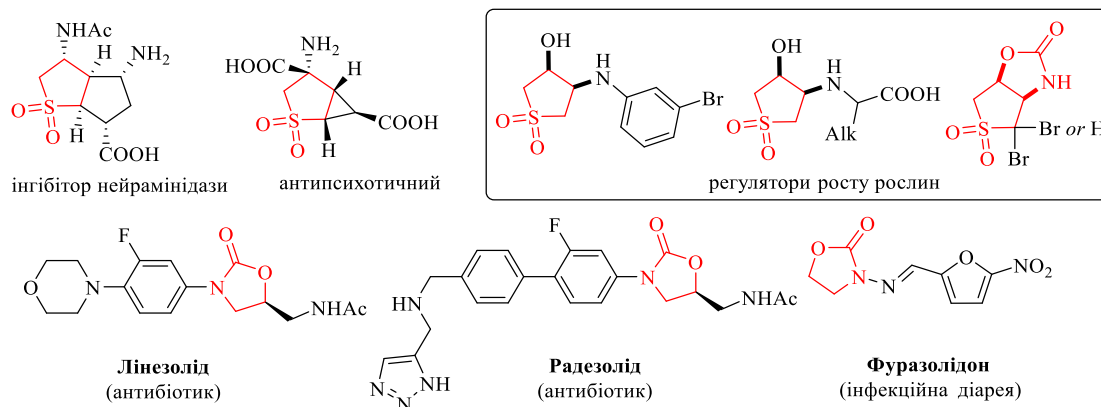


Рисунок 4.1.12 - Вибрані біологічно активні сульфони та оксазолідин-2-они

Ми почали наше дослідження з синтезу спиртів **4.1.105a-d** на основі комерційно доступних кетонів **4.1.106a-c** і 3,4-епоксисульфолану **4.1.106d**, як описано раніше [59;62] (схема 4.1.52). Реакція спиртів **4.1.105a-d** з трихлорацетилизозианатом після гідролізу трихлорацетилзахисної групи карбонатом калію в метанолі при кімнатній температурі дала п'яти- і шестичленні кільцеві сульфокарбамати **4.1.107a-d** з виходом 78-88%.

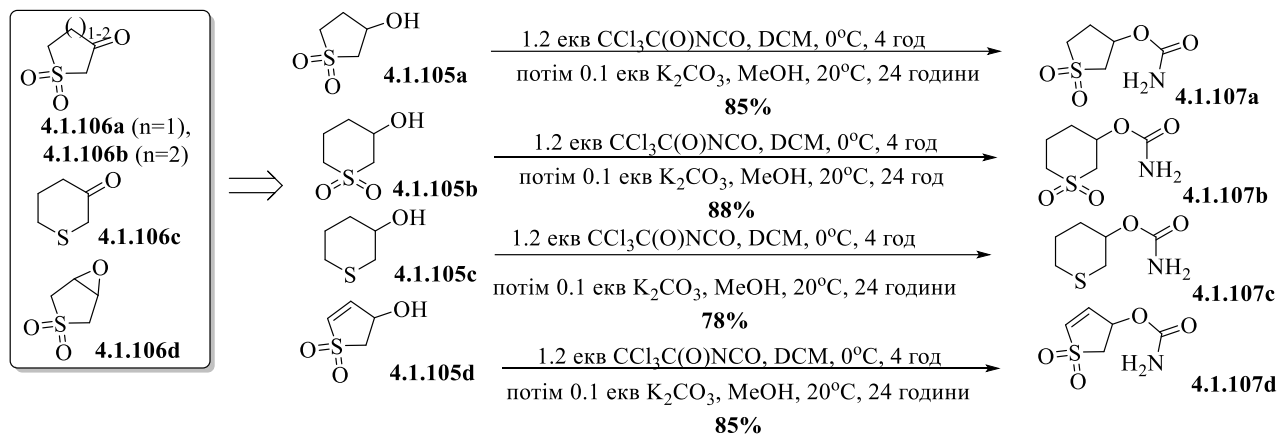


Схема 4.1.52 - Синтез спиртів **4.1.105a-d**

Ознайомившись з класичною каталітичною системою [91] для карбоксилату RhII каталізоване амінування C-H з використанням $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, як каталізатора,

$\text{PhI}(\text{OAc})_2$, як окислювача та MgO , як поглинача кислоти, ми спробували знайти оптимальні умови реакції для синтезу оксазолідинону сульфони **4.1.104** (схема 4.1.53).

На жаль, жодна наша спроба не привела до бажаного результату. Було використано карбамати **4.1.107a-b**, а відповідні ненасичені відомі сульфони **4.1.108a-b** були виділені як основний продукт. Цей результат можна пояснити більш сприятливим виведенням карбамінової кислоти (як $\text{CO}_2 + \text{NH}_3$) через високу кислотність зв'язку C-H в α -положенні п'яти- та шестичленного сульфону кільце (рис. 4.59).

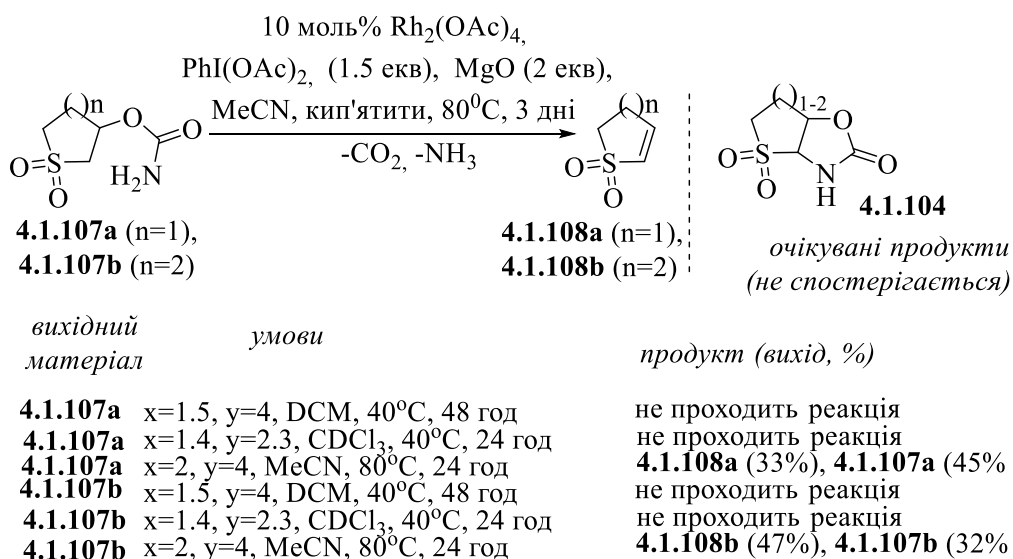


Схема 4.1.53 - Елімінація карбамінової кислоти (у формі $\text{CO}_2 + \text{NH}_3$) за рахунок високої кислотності зв'язку C-H в α -положенні п'яти- та шестичленного сульфонового циклу.

Розширення цього методу на інші карбаматні вихідні матеріали (субстрат **4.1.107c**) призвело до неоднозначних результатів. В аналогічних умовах карбамат **4.1.107c** не реагував або давав лише продукти розкладання. Спектри ЯМР підтверджують складну суміш продуктів. На жаль, ми не змогли виділити будь-які розумні продукти з цієї хімії.

Найбільш цікаві та несподівані результати ми отримали від ненасиченого п'ятичленного карбамату **4.1.107d** (схема 4.1.54). Після невеликих кроків оптимізації ми виявили, що згадані в схемі 4.1.54 умови дали нову

гетероциклічну систему: тетрагідро-3Н-4-окса-2-тіа-2b-азациклопропа[с,d]пентален-3-он 2,2-діоксид **4.1.109d** з виходом 68%. Ця сполука являє собою унікальну комбінацію кілець сульфолану, азиридину та оксазолідин-2-ону, невідому в літературі.

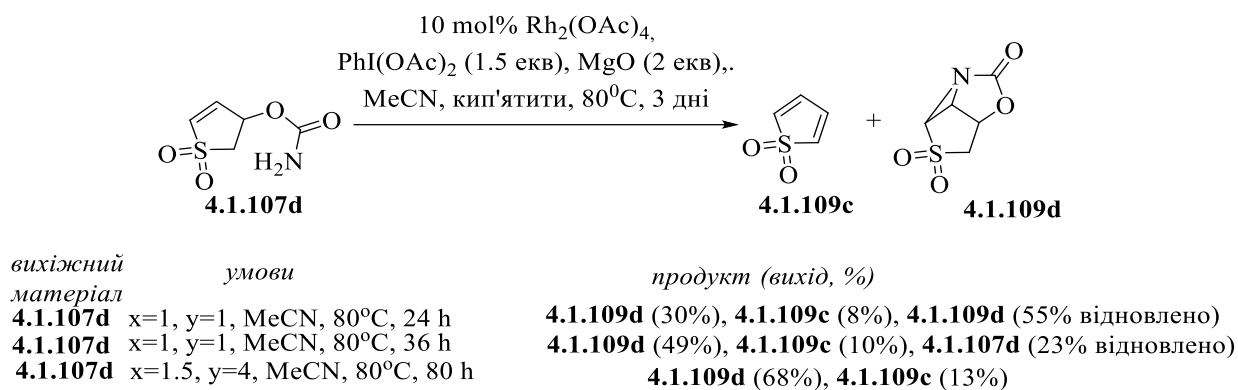


Схема 4.1.54 - Синтез нової гетероциклічної системи **4.1.109d**

У спектрі ЯМР сполуки **4.1.109d**, ми знайшли п'ять сигналів ^1H : два дублети дублетів гемінального ядра H^2 при 4.06 і 3.90 м.ч. з основним $2J$ 13.8 Гц, два мультиплети *цис*-протонів між конденсованими сульфолановими та оксазолідин-2-оновими кільцями при 5.58 і 4.57 м.ч., і один дублет при 40.91 м.ч., що відповідає С-Н азиридиновому фрагменту. Ядро сульфолану ^{13}C локалізовано при 51.7, 59.6, 63.6 і 75.1 м.ч. Ключовий сигнал ^{13}C при 161.3 м.ч. відповідає оксазолідин-2-он $\text{C}=\text{O}$ фрагменту молекули. Крім того, структура азиридину **4.1.109d** була вивчена більш детально за допомогою експериментів COSY, NOESY, HSQC і HMBC в $\text{DMCO-}d_6$. Результати з повним призначенням сигналів ^1H і ^{13}C підсумовані на *рисунку 4.1.13*.

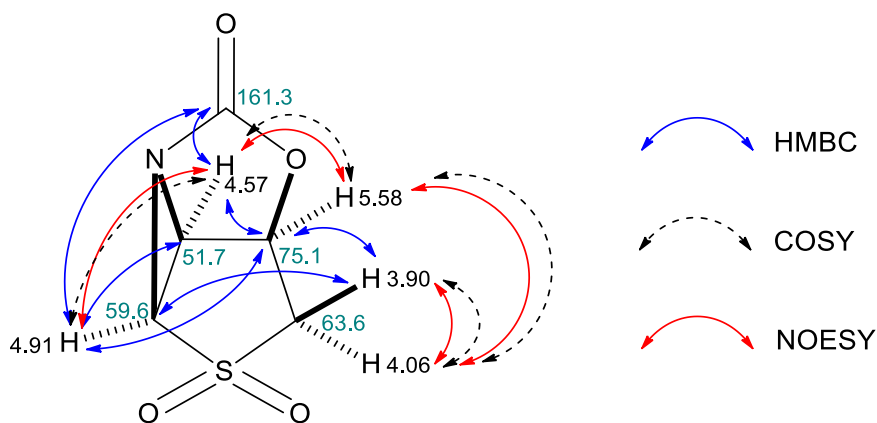


Рисунок 4.1.13- Хімічні зсуви ЯМР і важливі двовимірні кореляції для сполуки **4.1.109d** (DMSO- d_6 , 500 МГц, м.ч.).

Спрощений вірогідний механізм реакції показано на *рисунку 4.1.14* і включає окислення вихідного карбамату **4.1.107d** джерелом гіпервалентного йоду ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$). Реакція з каталізатором Rh^{II} з попереднім нітреном **A** призводить до утворення проміжного продукту металопохідного нітреноу **B**. Обертання зв'язку $\text{C}=\text{O}$ дозволяє просторове зближення нітренового центру з активованим EWG-алкеном з подальшим $[2+1]$ -циклоприсєднанням. Подібний механізм реакції був запропонований раніше за допомогою обширного дослідження *in silico* [102].

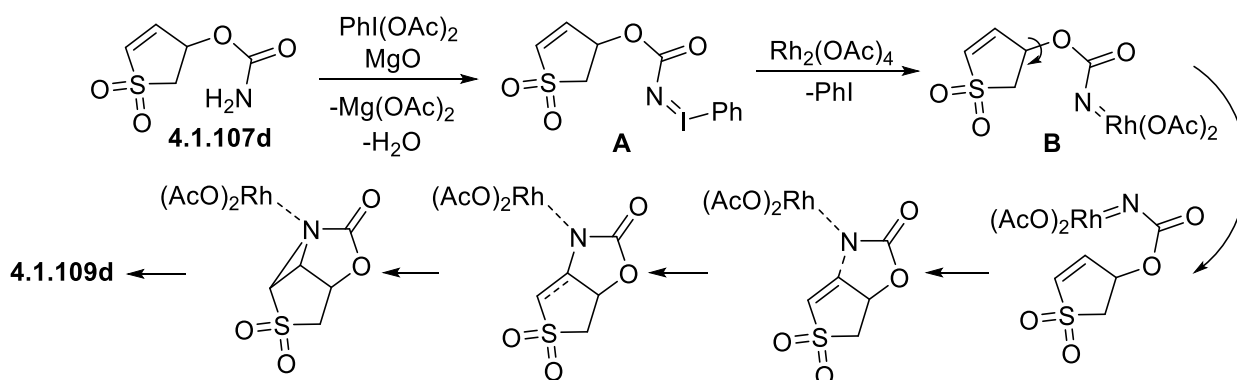


Рисунок 4.1.14 - Механізм реакції окислення вихідного карбамату **4.1.107d**

4.2. *In silico* скринінг біологічного профілю нової гетероциклічної системи **4.1.109d**.

Фармакологічний профіль азиридину **4.1.109d** *in silico* був виконаний для визначення класичних і сучасних дескрипторів MedChem за допомогою інструменту SwissADME (<http://www.swissadme.ch>). Сполука **4.1.109d** відповідає правилам Ліпінського [84], Вебера [86] та Ігана [87] і демонструє сприятливі фармакокінетичні профілі майже для всіх дескрипторів. Правила Гозе [85] і Muegge [88] мають два та одне порушення відповідно. Оцінка досліджень коефіцієнта розподілу октанол-вода (ліпофільності) за Log $P_{o/w}$ (наведена як консенсус Log $P_{o/w}$ * середнє значення п'яти прогнозів, розрахованих за допомогою інструменту SwissADME) сполуки **4.1.109d** становить -0.59. Площа топологічної полярної поверхні (TPSA) [103] є ще одним важливим дескриптором відповідного фізико-хімічного простору для пероральної біодоступності та має бути в діапазоні 20 Å²–130 Å². Для досліджуваної сполуки значення становить 71.8 Å². Азиридин **4.1.109d** помірно розчинний у воді, має високу абсорбцію в шлунково-кишковому тракті та не проникає через BBB [104] (*Daina and Zoete 2016*). Крім того, не було виявлено сповіщень фільтра PAINS [105] (*Dahlin et al. 2015*). Прогноз значень LD₅₀ *in silico* для щурів із чотирма типами введення проводили програмним забезпеченням GUSAR [106]. Отримано такі результати: LD₅₀ (внутрішньоочеревинний) 168.5 мг/кг, LD₅₀ (внутрішньовенний) 197.2 мг/кг, LD₅₀ (пероральний) 432.9 мг/кг, LD₅₀ (підшкірний) 138.7 мг/кг. Ці дані відповідають IV класу гострої токсичності, який практично не токсичний і не подразнює. Оскільки багато азиридинів відомі як протипухлинні засоби, ми використали онлайн-інструмент CLC-Pred (Cell Line Cytotoxicity Predictor) [107] для оцінки протипухлинних властивостей сполуки **4.1.109d**. Також, ми виявили високий рівень ймовірності активності клітинної лінії карциноми простати PC-3 (Pa 0.927 проти Pi 0.004).

Таким чином, реакція з **4.1.107d** під Rh-каталізом призводить до утворення нової гетероциклічної системи **4.1.109d**, яка добре вписується в концепцію

лікарської сполуки. Вважається, що цей продукт має протиракову активність проти лінії клітин карциноми простати РС-3. Враховуючи високу реакційну здатність азиридинового кільця [108], цей продукт є цінним синтоном в органічному синтезі.

4.3. Синтез ряду каркасних арилсульфонаміди та вивчення їх біологічних властивостей.

Останніми роками з'явилися нові інфекційні захворювання, які загрожують здоров'ю мільйонам людей у всьому світі та негативно впливають на соціально-економічну стабільність, призводять до психологічних розладів та скорочення економіки [109-111]. Велика різноманітність збудників і постійна поява нових мультирезистентних патогенних штамів ускладнюють лікування та профілактику інфекційних захворювань, оскільки для багатьох із них не існує успішних ліків чи вакцин [112]. Тому актуальним є відкриття нових протимікробних препаратів.

На даний час значним прогресом у відкритті ліків є розвиток концепції свинцево-орієнтованого синтезу [114;115]. Таким чином, клітинні сполуки пропонуються як біоізостери для аренів, щоб зменшити кількість ароматичних кілець у свинцеподібних молекулах [115] і конформаційно обмежених аналогів різних біологічно активних молекул, таких як піперидинові або піролідинові алкалоїди та пролін [116].

У зв'язку з цим, синтез і хімія поліциклічних гетероциклів, подібних до клітки, що містять (аза)норборнан і споріднені фрагменти, привернули значну увагу в останні роки до наших досліджень [96-97; 117-126]. Як приклад, похідні 2-азабіцикло[2.2.1]гептану (азанорборнану) також застосовувалися як зручні прекурсори в стереоселективному синтезі моноциклічних систем, корисних у медичній хімії [116]. Таким чином, клітинно-подібні молекули є привабливими для відкриття ліків, антимікробні агенти. На *рисунку 4.3.15* наведено поліциклічні кліткоподібні препарати, які містять (аза)норборнановий фрагмент.

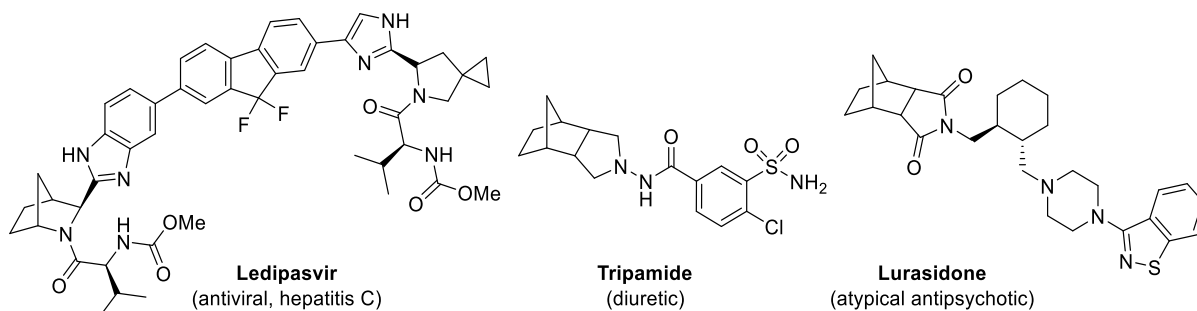


Рисунок 4.3.15 - Поліциклічні кліткоподібні препарати, які містять (аза)норборнаний фрагмент

4.3.1 Підготовка арилсульфоамідів до скринінгу антимікробної активності.

Для розробки (аза)норборнових сполук для скринінгу антимікробної активності було обрано фрагментно-орієнтований підхід. Зокрема, запропонована комбінація (аза)норборнанів із сульфаніламідним фрагментом, який є відомим фармакофором для відкриття антимікробних засобів [127-129]. На основі попередніх робіт було синтезовано серію клітинних сульфаніламідів (**4.3.1.110**, **4.3.1.111**, **4.3.1.112**, **4.3.1.113** та **4.3.1.114**), які зображені на схемі 4.2.1.54. Спочатку сульфаніламід **4.3.1.110**, [130] та **4.3.1.113** [124] були синтезовані шляхом сульфонування відповідних каркасноподібні аміни з Et_3N у DCM або водн. NaOH в Et_2O (схема 4.3.1.55, A). 2-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-ен **4.3.1.113** [130] було легко відновлено до 2-азабіцикло[2.2.1]гептану **4.3.1.111** [131] гідруванням над паладієм (схема 4.3.1.55, B). Тозилтіосечовину, що містить 2,3,3а,4,7,7а-гексагідро-1H-4,7-метаноізоіндол **4.3.1.114**, отримували додаванням *n*-толуолсульфонілізоціанату до відповідного аміну в бензолі (схема 4.3.1.55, C) [124], **4.3.1.112** [132-133] був синтезований шляхом епоксидування з подальшою внутрішньомолекулярною гетероциклізацією відповідного аміду (схема 4.3.1.55, D).

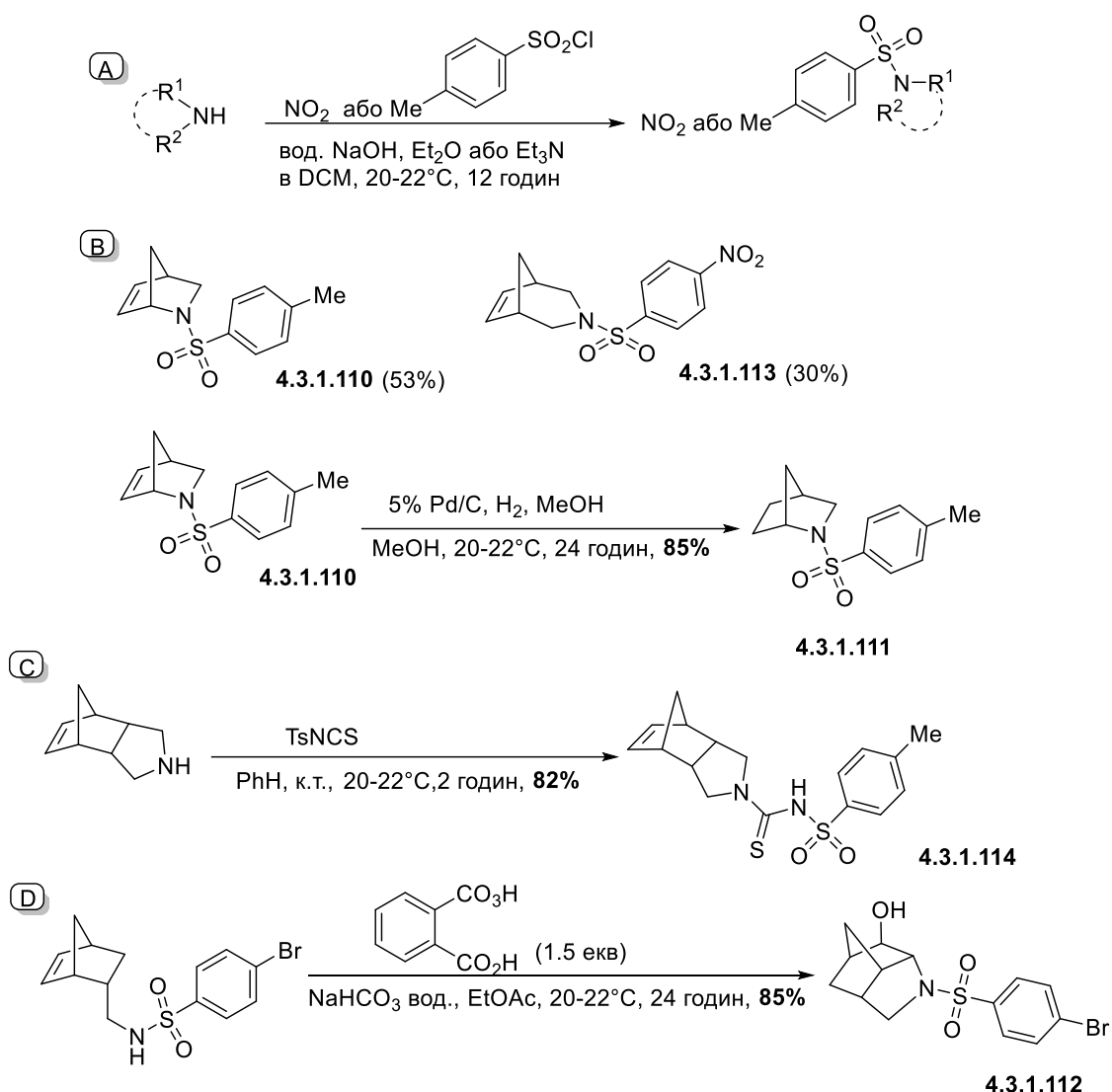


Схема 4.3.1.55 - Шляхи синтезу цільових сполук

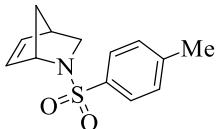
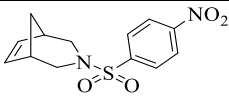
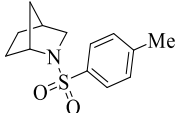
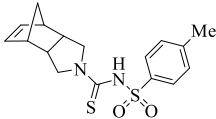
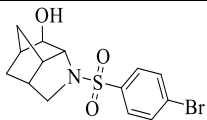
Поглинання хімічних речовин, розподіл, метаболізм, виведення та токсичність (ADMET), відіграють ключову роль у відкритті та в розробці ліків. Високоякісний лікарський засіб-кандидат повинен не тільки мати достатню ефективність проти терапевтичної мішені, але й демонструвати відповідні ADMET властивості в терапевтичній дозі.

Ми провели *in silico* оцінку всіх перевірених сполук за допомогою інструменту SwissADME. Враховуючи лікарську подібність, можна зробити висновок, що всі синтезовані сполуки відповідають параметрам для Ліпінського, Гозе, Вебера, Егана та Мюгге.

Ліпофільність в перерахунку $\text{Log } P_{o/w}$ для нашого набору сполук

знаходиться в межах сполук знаходиться в межах 1,18-2,60. Всі сполуки розчинні або помірно розчинні у воді, мають високу шлунково-кишкову абсорбцію і не викликають попереджень для фільтра PAINS (табл. 4.32.1.5)

Таблиця 4.3.1.5 - Фармакологічні властивості досліджуваних сполук за допомогою інструменту SwissADME

№	Формула	Ліпофільність Log P _{o/w}	ШКТ абсорбція	Біодоступність	PAINS фільтри
4.3.1.110		2.08	висока	0.55	0
4.3.1.111		1.18	висока	0.55	0
4.3.1.112		2.30	висока	0.55	0
4.3.1.113		2.60	висока	0.55	0
4.3.1.114		2.01	висока	0.55	0

Таким чином, запропоновані нами методи отримання сполук є зручними, варіативними та дозволяють швидко оптимізувати структуру, що є особливо цінним у сучасному відкритті ліків.

4.3.2. Біологічна активність.

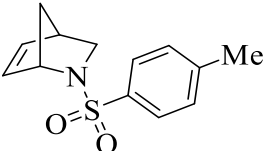
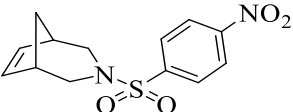
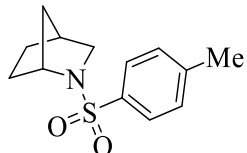
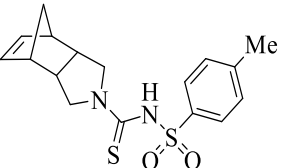
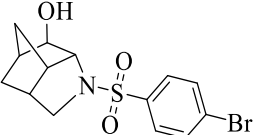
Первинний скринінг проти 5 ключових патогенів ESKAPE та 2 грибків було проведено спільнотою з виявлення антимікробних препаратів (CO-ADD), що фінансується Wellcome Trust (Великобританія) та Університетом Квінсленда

в Австралії [140-141]. Усі синтезовані сполуки досліджувалися в концентрації 32 мкг/мл (приблизно 100 мкМ) на їх антимікробної активності, щодо п'яти патогенних бактерій, стійких до метициліну *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), як грампозитивні бактерії та *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 700603), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606) і *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) як грамнегативні бактерії, а також протигрибкову активність щодо двох патогенних штамів грибів *Candida albicans* (ATCC 90028) і *Cryptococcus neoformans* var. *Grubii* (H99; ATCC 208821). Результати двох паралельних випробувань представлені в таблиці 4.2.2.6.

Важливо підкреслити зв'язок між структурою та активністю досліджуваних сполук. У всіх випадках сполуки з 4-метил/бромбензолсульфонамідним фрагментом показали низьку активність. Однак сполука **4.3.2.113** з нітрогрупою акцептора електронів показала чудову активність проти бактерії *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300). Було також виявлено, що сполука **4.3.2.113** має низьку активність до грамнегативних бактерій *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumonia* (ATCC 700603), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606) та *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). Мінімальну інгібуючу концентрацію (MIC; $\mu\text{g/mL}$) було підібрано для вимірювання для **4.3.1.113** зі значним пригніченням мікробного росту *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), використовуючи цефтриаксон як референтний препарат. Однак МІК сполуки **4.3.1.113** була близькою до цефтриаксону, і в той же час її цитотоксична концентрація по відношенню до клітин НЕК-293 (ATCC CRL-1573) ($\text{CC}_{50} = 11,6; 12,8$ мкг/мл) була нижчою.

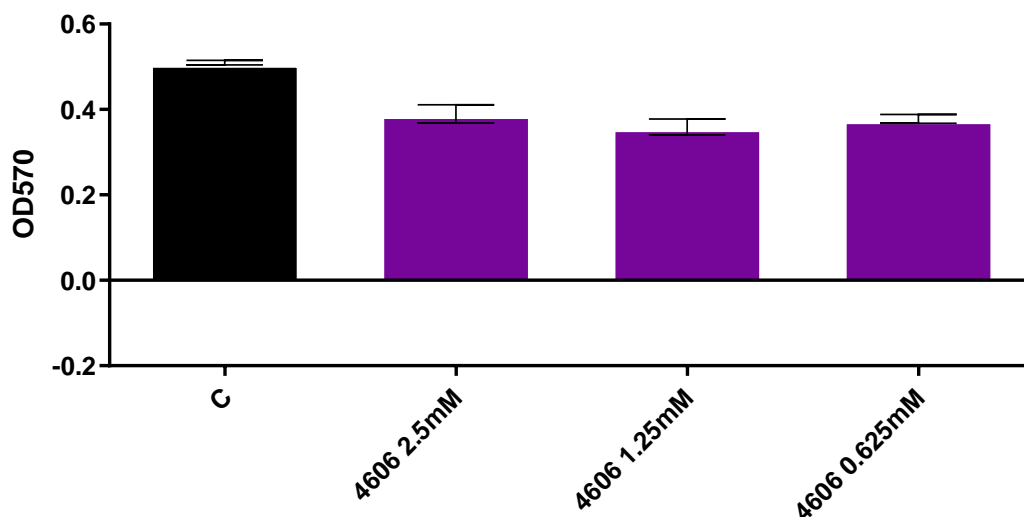
За результатами первинного скринінгу ми перевірили антибактеріальну дію найактивнішої сполуки **4.3.1.113** по відношенню до *Staphylococcus aureus* ATCC25923 і *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027 за допомогою бактеріальних аналізів МТТ.

Таблиця 4.3.2.6 – Антибактеріальна активність арилсульфонамідів

№	Формула	Відсоток пригнічення росту в концентрації 32 мкг/мл, %						
		<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. neoformans</i>
4.3.1.110		-6.6; 4.6	-3.9; -7.9	-2.8; -4.5	-2.7; -4.7	3.6; 6.2	3.1; 5.4	-0.6; -14.2
4.3.1.113		94.3; 97.2	-0.9; 0.7	1.1; 2.9	-1.4; -2.5	13.2; 16.2	6.5; 9.9	-12.8; -14.0
4.3.1.111		17.9; 3.9	-5.7; 2.8	0.8; 3.5	-0.4; 5.6	3.5; 5.2	24.9; 28.7	-3.2; 3.1
4.3.1.114		0.5; 5.8	-3.0; -3.6	-0.9; -1.0	-1.2; -1.5	10.3; 10.6	4.4; 6.7	-30.7; -37.5
4.3.1.112		-11.2; 6.7	-6.5; 2.9	-5.5; 0.0	-3.8; 1.0	-1.8; -4.0	5.3; 9.9	-3.6; 2.3

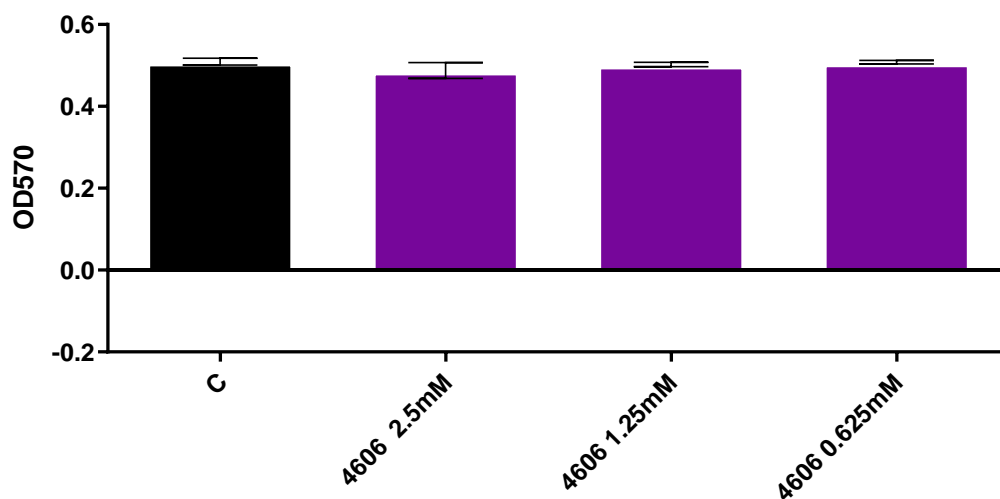
Сполука **4.3.1.113** продемонструвала помірну активність щодо штаму *Staphylococcus aureus* ATCC25923 (рис. 4.3.2.6,**A**) і не була активною щодо штаму *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027 (рис. 4.3.2.16,**B**), що вказує на її селективність щодо стійкого до метициліну *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300).

***S. aureus* ATCC25923**



A)

***P. aeruginosa* ATCC9027**



B)

Рисунок 4.3.2.16 - Антибактеріальна дія досліджуваних сполук щодо *Staphylococcus aureus* ATCC25923 (**A**) та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC9027 (**B**).

C – контрольні дані

Цитотоксичність найактивнішої сполуки **4.3.1.113** спочатку оцінювалася щодо кератиноцитів людини лінії HaCaT, мишачих фібробластів лінії Balb/c3T3 і лімфоцитів людини здорового донора. Сполука **4.3.1.113** має низьку цитотоксичність щодо псевдонормальних клітин лінії HaCaT та лінії Balb/c3T3 (рис. 4.2.17). Сполука не досягає значення CC_{50} для клітин HaCaT і Balb/c3T3 до 2.5 мкМ. У найвищій дозі 2.5 мкМ сполука **4.3.1.113** пригнічувала ріст клітин HaCaT на 43.8%, клітин Balb/c3T3 – на 32.0%. У розчиннику ДМСО продемонструвала подібну токсичність щодо клітин HaCaT і Balb/c3T3. Доксорубіцин використовувався як стандартний препарат «позитивного» контролю. Доксорубіцин продемонстрував більш високий цитотоксичний ефект, ніж досліджувана сполука **4.3.1.113**, щодо клітин HaCaT і Balb/c3T3 зі значенням $CC_{50}=0.8$ мкМ і 0.9 мкМ відповідно.

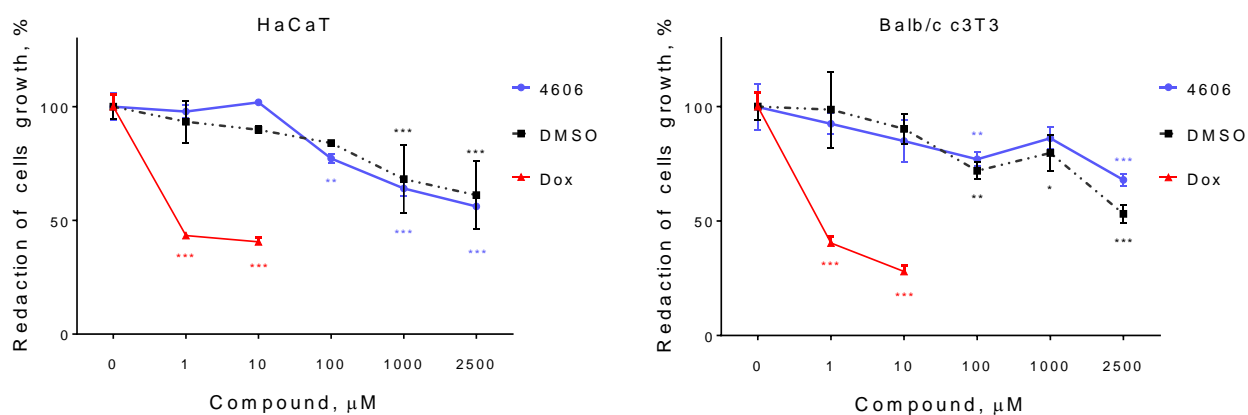


Рисунок 4.3.2.17 - Цитотоксичність досліджуваних сполук щодо кератиноцитів людини лінії HaCaT і мишачих фібробластів лінії Balb/c 3T3. Після загального експериментального часу (72 години) життєздатність клітин оцінювали методом МТТ. Докс – доксорубіцин. * – $P \leq 0,05$; ** – $P \leq 0,01$; *** – $P \leq 0,001$ (різниця порівняно з необробленими контрольними клітинами).

За результатами дослідження було виявлено до сполука **4.3.1.113** має низьку токсичність щодо мітоген-активованих лімфоцитів, виділених із периферичної крові здорової дорослої людини. При дозі 2.5мМ здатна

пригнічувати ріст лімфоцитів на 37.4% (рис. 4.2.2.18). Значення CC_{50} доксорубіцину становило 2.6 мкМ.

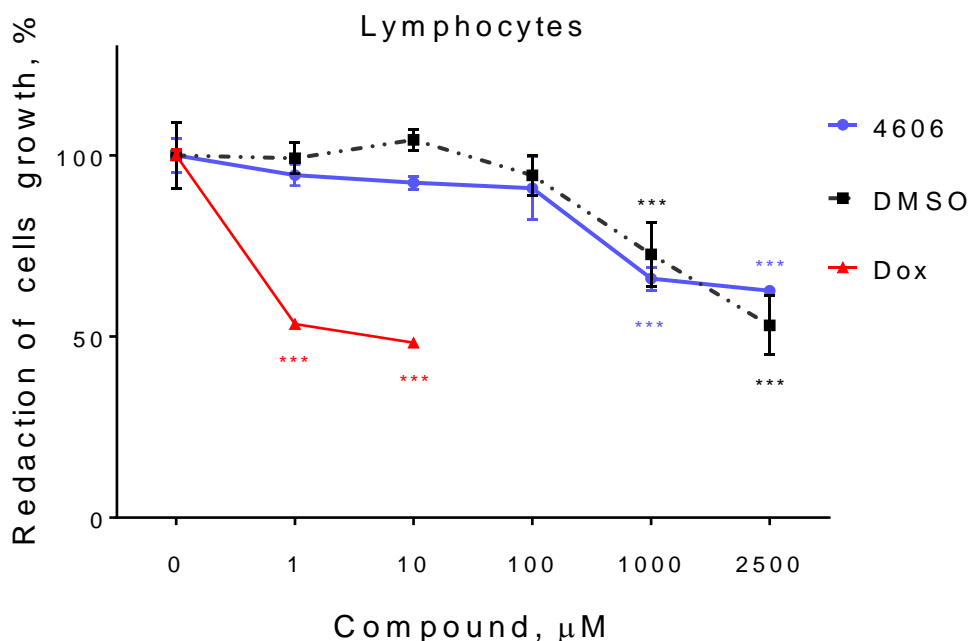


Рисунок 4.3.2.18 - Цитотоксичність досліджуваної сполуки **4.3.1.113** щодо мітоген-активованих лімфоцитів, виділених із периферичної крові здорової дорослої людини. Після загального часу експерименту (48 годин) життєздатність клітин оцінювали за допомогою аналізу МТТ. Докс – доксорубіцин. *** – $P \leq 0,001$ (різниця порівняно з необробленими контрольними клітинами).

Таким чином, досліджувана сполука **4.3.1.113** має низьку цитотоксичність щодо псевдонормальних клітин лінії HaCaT (кератиноцити людини) і лінії Balb/c3T3 (фібробласти миші), а також мітоген-активованих лімфоцитів, виділених із здорової дорослої периферичної крові здорового донора до 2.5 мМ.

Усі використані хімікати були лабораторного класу та використовувалися без додаткового очищення. Сполуки були синтезовані згідно з раніше описаними синтетичними процедурами (**4.3.1.110** [130], **4.3.1.111** [131], **4.3.1.112** [132-133], **4.3.1.113** [135] та **4.3.1.114** [134]). Повна характеристика сполук наведена в цитованих статтях.

Після приготування суміші випробування проводили при концентрації

однієї сполуки 32мкг/мл у двох видах, щоб виявити, одну з активних сполук. Крім того, було проведено підтвердження наявності активних сполук за допомогою тесту «доза-відповідь» з використанням восьми концентрацій у розведенні 1:2 у двох видах для визначення МІК проти бактерій і дріжджів, CC_{50} (концентрація при 50% цитотоксичності), проти клітин ссавців і HC_{10} (концентрація, при якій індукується 10% гемоліз) проти еритроцитів людини. Усі речовини розчиняли в ДМСО з утворенням вихідної концентрації 10 мг/мл. Аліквоти розводили у воді та 5 мкл розподіляли в порожні 384-лункові віалки у двох видах для кожного штаму і проводили клітинний аналіз. Як тільки клітини були додані до віалок, це дало кінцеву концентрацію сполуки 32 мкг/мл, або у випадку аналізу серійного розведення концентрації сполуки від 32 до 0.25 мкг/мл, в обох випадках з максимальною концентрацією ДМСО 0.3%.

Первинні антимікробні аналізи за допомогою спільного додавання [32] проводили для дослідження активності, щодо однієї грампозитивної бактерії (*S. aureus* ATCC 43300 MRSA), чотирьох грамнегативних бактерій (*E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *A. baumannii* ATCC 19606) та двох дріжджів (*C. albicans* ATCC 90028 і *C. neoformans* H99 ATCC 208821), і це дослідження було виконано Спільнотою з відкритого пошуку протимікробних препаратів (CO-ADD).

Всі бактерії були культивували протягом ночі в катіонному бульйоні Q14 протягом ночі Мюллера-Хінтона (CAMHB) при 37°C. Отримані культури середньої фази вносили в кожен лунку, що містить сполуку (384-лункові віалки з незв'язуючою поверхнею - *Corning 3640*), забезпечуючи щільність клітин 5×10^5 КУО/мл (колонієутворюючих одиниць/мл). Всі віалки накривали кришкою та інкубували при 37 °C протягом 18 годин без струшування. Пригнічення росту бактерій визначали, вимірюючи поглинання при 600 нм. Відсоток пригнічення росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) і позитивний контроль (бактерії без інгібіторів) на тому ж планшеті як референтні.

Пригнічення росту *C. albicans* визначали за поглинанням при 530 нм, тоді як

пригнічення росту *C. neoformans* визначали за різницею в поглинанні між 600 і 570 нм після додавання резазурину (0,001 % кінцева концентрація) та інкубації при 35 °C протягом додаткових 2 год. Відсоток пригнічення росту розраховували для кожної лунки, використовуючи негативний контроль (тільки середовище) і позитивний контроль (бактерії без інгібіторів) на тому ж планшеті, що і для референтів. Відсоток пригнічення росту окремого зразка розраховується на основі негативного контролю (тільки середовища) і позитивного контролю (бактеріальні/грибкові середовища без інгібіторів). Негативні значення інгібування вказують на те, що швидкість росту (або OD600) вища порівняно з негативним контролем (тільки бактерії/гриби, встановлені на 0% інгібування). Швидкість росту для всіх бактерій і грибів коливається в межах $\pm 10\%$, що відповідає нормальному розподілу бактеріального/грибкового росту. Будь-які значні відхилення (або викиди/влучення) визначалися за допомогою модифікованого Z-рахунку, а активні речовини відбиралися за поєднанням величини інгібування та Z-рахунку. Пригнічення росту оцінювали у відсотках між необробленими клітинами (позитивний контроль росту) і тільки в середовищі (негативний контроль росту). Сполуки з $\geq 80\%$ інгібуванням росту були відібрані як активні сполуки в початковому скринінгу, а МІК визначали відповідно до рекомендацій EUCAST. Також 80% пригнічення росту використовували як поріг для повного пригнічення.

Антибактеріальну дію визначали за допомогою МТТ-тесту. Дослідження проводили при pH=7.2. Отриману культуру бактерій у логарифмічній фазі росту в середовищі Сабуро, pH=7.2, центрифугували 10хв при 500×g, осад бактерій промивали стерильним фізіологічним розчином і ресуспендували в невеликому об'ємі стерильного фізіологічного розчину. Визначений об'єм цієї суспензії вносили в середовище Сабуро з pH=7.2 для досягнення оптичної щільності 0.4-0.6 при 590 нм (оптичний шлях 1,0 см). 100 мкл кожної суспензії вносили в серію пробірок Еппендорфа об'ємом 1,5 мл, а потім засівали 10, 5 і 2 мкл розчину досліджуваного зразка. Кожну точку повторювали в триразовій повторності. Пробірки інкубували 4 години при 37°C. Після цього вносили 10 мкл розчину

МТТ (5 мг/мл) і продовжували інкубацію протягом 1 год. Клітини збирали центрифугуванням 5хв при 1500×g, надосадову рідину відкидали, невеликий осад суспендували в 1 мл ДМСО. Після інкубації протягом 1 год при 37°C вимірювали оптичну щільність рідини при 580 нм, використовуючи спектрофотометр ULAB 102 UV (Україна). Вплив КМЦ на життєздатність бактерій порівнювали з контролем.

Суспензію *Candida sp.*, що містила 107 клітин/мл, готували шляхом суспендування клітин, взятих з колоній, вирощених на агарі Сабуро, рН 5,8. Кількість клітин підраховували в гемоцитометрі Горяєва, оскільки розмір клітин *Candida* (2.5-4 мкм) дозволяв зробити це точнішими. Досліджуваний розчин КМЦ об'ємом 10, 5 та 2.5 мкл вносили у 3 круглодонні пробірки Еппендорфа, після чого додавали по 100 мкл суспензії клітин *Candida*. Готували дві контрольні пробірки: на початку (час 0) і в кінці (4 год) інкубації. Пробірки інкубували протягом 4 годин при 37 °C (за винятком контролю 0, який зберігали при 4°C). В кінці інкубації з кожної пробірки після ретельного перемішування відбирали 10 мкл аліквоти, розводили водою в 10 000 разів і по 0.2 мл цього розведення розподіляли на поверхні агарового середовища Сабуро, рН =5.8, в чашці Петрі. Їх інкубували при 37°C і після чіткого формування колоній (зазвичай через 24 години) зображення сканували і підраховували колонії за допомогою програми Photoshop. Кількість колоній у контрольній пробірці через 0 годин повинна становити 200±50 на чашку, в контролі через 4 години інкубації кількість колоній повинна бути в 1.5-2.5 рази більшою. Експеримент припиняли, коли збільшення кількості колоній у контролі після інкубації було менше ніж у 1.5 рази. Вплив зразка КМЦ на життєздатність клітин *Candida* виражали як відношення кількості колоній до їхнього числа.

Показник, нижчий за контроль (0 годин), розцінювали як кандидоцидну дію, вищий за контроль (0 годин), але менший за контроль через 4 години інкубації, класифікували як пригнічення росту, а вищий за контроль через 4 години інкубації свідчив про стимуляцію росту [35].

Клітини НЕК-293 (ембріональна нирка людини) ATCC CRL-1573

підраховували вручну в гемоцитометрі Neubauer, а потім вносили в 384-лункові планшети з обробленою культурою тканини (Corning 3712), що містять сполуки для отримання щільності 5 000 клітин/лунку в кінцевому об'ємі 50мкл. Як живильне середовище використовували модифіковане середовище Dulbecco's Eagle's, доповнене 10% ембріональної сироватки великої рогатої худоби, і клітини інкубували при 37 °C зі сполуками протягом 20 годин у 5% CO₂. Цитотоксичність (або життєздатність клітин) визначали за флуоресценцією, ex: 560/10 нм, em: 590/10 нм (F560/590), після додавання 5 мкл 25 мкг/мл резазурину (кінцева концентрація 2.3 мкг/мл) і після інкубації при 37°C протягом наступних 3 годин у 5% CO₂. Для вимірювання інтенсивності флуоресценції використовували монохроматорний планшетний ридер Tecan M1000 Pro з автоматичним розрахунком посилення. CC₅₀ (цитотоксичну концентрацію) розраховували шляхом підбору кривої залежності значень інгібування від логарифму (концентрації) за допомогою сигмоїдальної функції "доза-відповідь" зі змінними значеннями підбору для нижньої, верхньої частини та нахилу.

Аналіз гемолізу проводили: цільну кров людини тричі промивали трьома об'ємами 0,9% NaCl, а потім ресуспендували в тому ж розчині з концентрацією $0,5 \times 10^8$ клітин/мл, як визначали ручним підрахунком клітин на гемоцитометрі Neubauer, з подальшим додаванням відмитих клітин у 384-лунковий пристрій, що містить полістиролові пластини (Corning 3657), до кінцевого об'єму 50 мкл. Планшети інкубували протягом 1 години при 37°C після 10-хвилинного струшування на шейкері. Наступним етапом було центрифугування планшетів при 1000g протягом 10 хв для осадження гранульованих клітин і сміття; 25 мкл надосадової рідини потім переносили на полістироловий 384-лунковий планшет (Corning 3680). Гемоліз визначали за поглинанням надосадової рідини при 405 нм (OD405) за допомогою монохроматора Tecan M1000 Pro. HC10 встановлювали шляхом підбору кривої залежності значень інгібування від логарифму (концентрації) за допомогою сигмоїдальної функції зі змінними значеннями підбору для верхньої, нижньої частини та нахилу. Використання людської крові (отриманої від Австралійської служби крові Червоного Хреста)

для досліджень гемолізу було схвалено Інституційним комітетом з етики досліджень на людях Університету Квінсленду (номер схвалення: 2014000031).

Кератиноцити людини лінії HaCaT та фібробласти мишей лінії Balb/c 3T3 були отримані з колекції Інституту молекулярної біології і генетики НАН України (Київ, Україна).

Клітини вирощували в культуральному середовищі DMEM (Biowest, Nuaille, Франція) з додаванням 10 % фетальної сироватки великої рогатої худоби (Biowest, Nuaille, Франція) за стандартних умов. Оцінку цитотоксичної активності синтезованих сполук *in vitro* порівняно з доксорубіцином, який використовували як референтний контроль, щодо клітин HaCaT та Balb/c 3T3 вимірювали за допомогою МТТ-тесту [36]. Коротко, клітини висівали на 24 год у 96-лункові мікротитровані планшети в концентрації 5 000 клітин/лунку (100 мкл/лунку), після чого клітини інкубували протягом 72 год з різними добавками синтезованих сполук або ДМСО (1; 10; 100; 1,000; 2,500 мкМ) або Dox (1; 10 мкМ). Для визначення життєздатних клітин використовували МТТ, який під дією мітохондріальних дегідрогеназ перетворюється на темно-синій, нерозчинний у воді формаза, згідно з протоколом Sigma-Aldrich. Формаза розчиняли в ДМСО, а результати реакції визначали за допомогою абсорбціометра BioTek ELx800 (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, США).

Дослідження з лімфоцитами людини, виділеними з периферичної крові здорових дорослих людей, було схвалено Комітетом з питань етики Інституту біології клітини НАН України (протокол №2 від 27 січня 2019 р.). Лімфоцити периферичної крові людини виділяли з крові, що містила розчин антикоагулянту гепарину натрію 10 ОД/мл (B.BRAUN MEDICAL, S.A., Іспанія) від здорового дорослого донора на градієнті щільності Gradisol G (Polfa, Польща), як описано [37]. Суміш крові : Gradisol G (1:1) центрифугували при 400×g при кімнатній температурі протягом 30хв. Клітини відмивали у фосфатному буферному розчині (PBS). Залишкові еритроцити видаляли з популяції лімфоцитів за допомогою гіпотонічного лізису. Лімфоцити культивували в середовищі RPMI-1640 (Biowest, Nuaille, Франція) з додаванням 20% фетальної сироватки великої

рогатої худоби (Biowest, Франція) при 95% повітря і 5% CO₂ та температурі 37°C. Лімфоцити активували за допомогою мітогену фітогемаглютиніну-L (PHA-L, 1 мкг/мл, Sigma-Aldrich, США) та інкубували протягом наступних 24 годин перед обробкою досліджуваними сполуками.

Оцінку антипроліферативної активності *in vitro* досліджуваних сполук або ДМСО (1; 10; 100; 1 000; 2 500 мкМ), або Dox (1; 10 мкМ) по відношенню до мітоген-активованих лімфоцитів (100 000 клітин / 100 мкл) периферичної крові людини проводили протягом 48 годин з використанням МТТ-аналізу (EZ4U, Biomedica, Відень, Австрія). Оптичну густину вимірювали за допомогою абсорбціометра при 490 нм з довжиною хвилі 630 нм в якості референтної довжини хвилі. Редукцію росту клітин (у відсотках, %) розраховували як відношення поглинання в оброблених клітинах до поглинання в контрольних клітинах. Антипроліферативну активність досліджуваних сполук виражали як значення CC₅₀ (концентрація зразка, яка знижує ріст 50% клітин).

Аналіз Z-рахунку проводиться для дослідження викидів або збігів між вибірками. Z-критерій розраховується на основі вибіркової сукупності за допомогою модифікованого методу Z-критерію, який враховує можливу асиметрію вибіркової сукупності. Модифікований метод використовує медіану та середнє квадратичне відхилення (MAD) замість середнього та стандартного відхилення (SD), а також коефіцієнт масштабування [38]: $M(i) = 0,6745 * (x(i) - \text{медіана}(x)) / \text{MAD}$. Весь скринінг виконується у вигляді двох реплік (n=2), причому обидві репліки на різних планшетах, але з одного планшета і виконуються в одному скринінговому експерименті (мікробіологічна інкубація). Два значення використовуються як контроль якості для окремих планшетів: $Z\text{-фактор} = 1 - [3 * (\text{SD (негативний контроль)} + \text{SD (позитивний контроль)}) / (\text{середнє значення (позитивний контроль)} - \text{середнє значення (негативний контроль)})]$.

Дані цитотоксичності представлені як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD). Результати аналізували та ілюстрували за допомогою програми GraphPad Prism (версія 6; GraphPad Software, Сан-Дієго, Каліфорнія, США).

Статистичний аналіз проводили за допомогою двостороннього дисперсійного аналізу ANOVA з тестом множинних порівнянь Даннета (пригнічення росту клітин). Статистично значущим вважалось Р-значення $<0,05$.

Таким чином провівши, дослідження антибактеріальної активності та токсичності, ми виявили, що 4-нітробензенсульфонамід **4.2.1.113**, який містить фрагмент 3-азабіцикло[3.2.1]окт-6-енової клітини, має сильнішу антимікробну дію на метицилінрезистентні грамнегативні бактерії *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300), що вигідно вирізняє його серед синтетичних антибактеріальних речовин. Отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень сполуки VP-4606 та її похідних як нових хітів для антимікробного скринінгу.

4.4. Синтез 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів

Синтез таких аміноспиртів, як 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксидів (рис. 4.4.19) можуть бути використанні, як білдинг-блоки в синтезі нових фармацевтичних препаратів та біологічно активних гетероциклічних сполук.

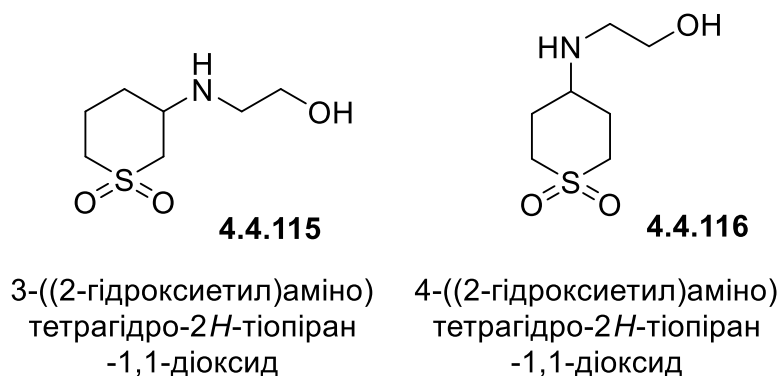


Рисунок 4.4.19 – Приклади аміноспиртів 4.4.115 і 4.4.116

Спосіб синтезу сульфоанвмісних аміноспиртів описаний раніше в патенті [139]. За цим способом промислово доступний сульфолен-3 ізомеризують в

сульфолен-2 за допомогою гідриду натрію в диметилформаміді, останній дає цільовий 3-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідротіофен-1,1-діоксид **4.4.117** при кип'ятінні в сумішці триетиламіну з аміноетанолом у етиловому спирті 16 годин з подальшим виділенням продукту колонковою хроматографією (Схема 4.4.56).

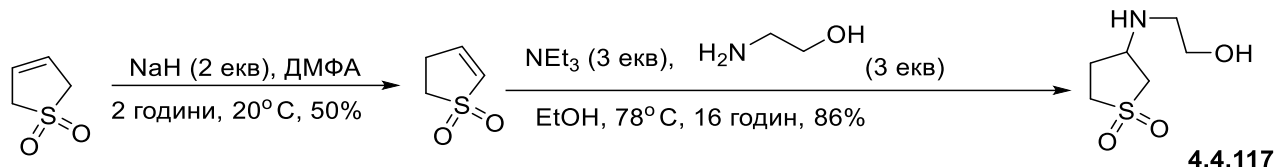


Схема 4.4.56 - Синтезу сульфоланвмісного аміноспирту **4.4.117**

На першій стадії, нами було проведено дослідження з метою прямого синтезу аміноспиртів із відповідних вихідних кетосульфонів **1.67** та **4.4.118**, але було показано, що отриманий аміноспирт **4.4.119** далі не відновлюється до цільового продукту **4.4.115**. У той же час N-алкілзаміщені аміноспирти при взаємодії із кетосульфонами дають спіроциклічні продукти **4.4.120**, **4.4.121** та **4.3.122** (схема 4.4.57).

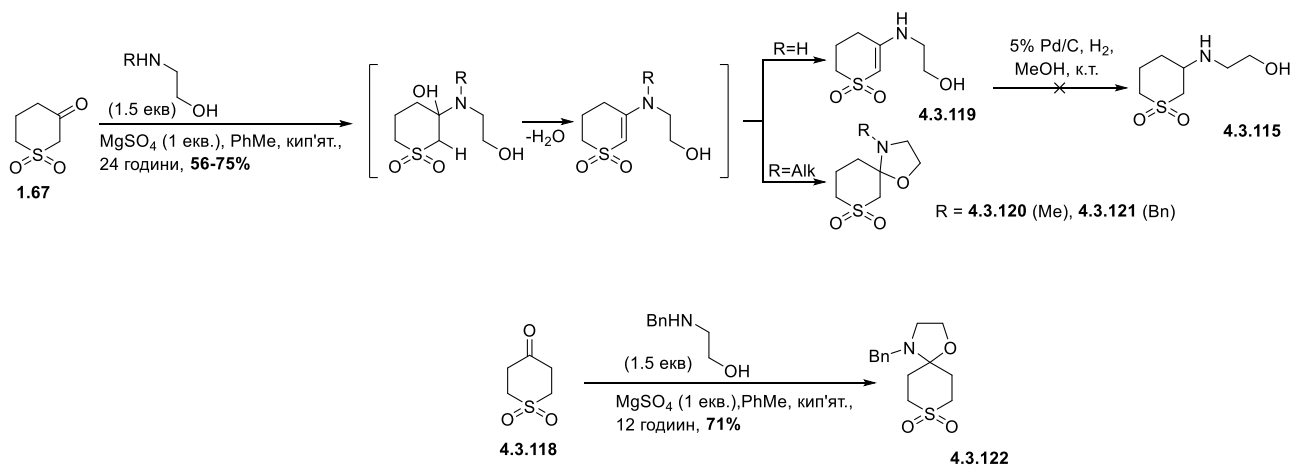


Схема 4.3.57- Двостадійний спосіб синтезу **4.3.115** і **4.3.116**

Згідно двохстадійного синтезу цільових сполук **4.3.115** і **4.3.116** виходячи з кетосульфонів **1.67** та **4.3.118** спочатку проводили аміноліз відповідних кетосульфонів, потім утворений спіроциклічний проміжний продукт

відновлювали газоподібним воднем на паладієвому каталізаторі при температурі 20°C.

Подальші дослідження показали, що N-бензильні похідні **4.4.121** та **4.4.122** добре відновлюються за кімнатної температури газоподібним воднем на паладієвому каталізаторі і приводять до цільових продуктів **4.4.115** і **4.4.116** з виходами 88 та 83% відповідно (схема 4.4.58)

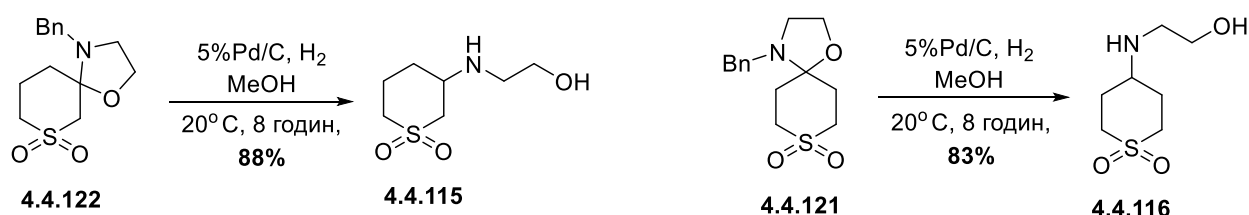


Схема 4.4.58 – Відновлення N-бензильних похідних **4.4.121** та **4.4.122**

Нами також була спроба синтезувати способом 1,3-аміноспирт **4.4.115**. Реакція 3-амінопропан-1-олу з кетосульфоном **1.67** дає енамін **4.4.119**. N-Бензильний аналог 3-амінопропан-1-олу у відповідній реакції утворює продукт **4.4.123** у вигляді суміші спіроциклічної **4.4.123a** та відкритоланцюгової форм (**4.4.123b**) у співвідношенні 2:1 за даними ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆. Нажаль, продукт **4.4.123** не відновлюється газоподібним воднем на паладієвому каталізаторі до цільового аміноспирту **4.4.115**.

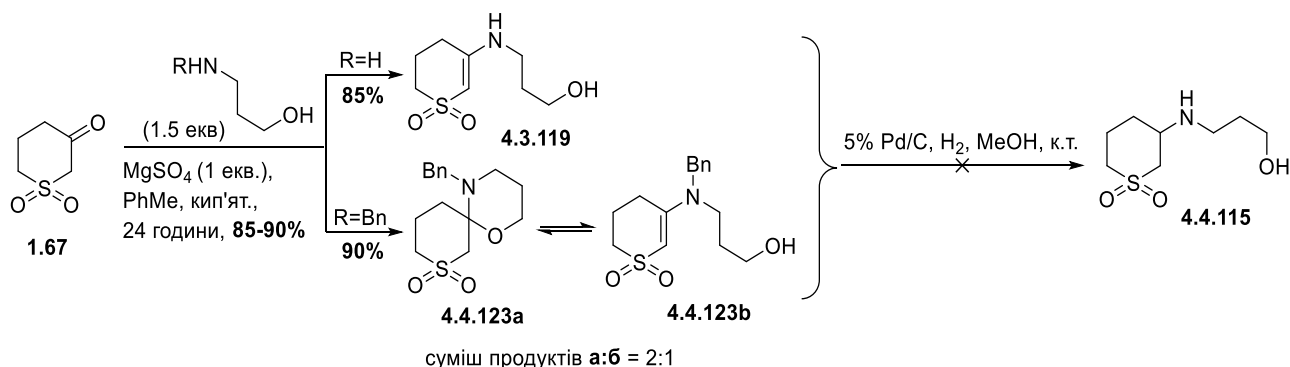


Схема 4.3.59 – Спроба синтезу **4.4.115**

Спектри ЯМР ^1H сполук **4.4.120**, **4.4.121** та **4.4.122** чітко вказують на утворення відповідних спіро-1,3-оксазолідинів. Цікаво відмітити суттєву різницю у мірі еквівалентності протонів групи CH_2 бензильного фрагмента ізомерів **4.4.122** та **4.4.121** (два однопротонні дублети та двопротонний синглет відповідно). Очевидно, така особливість пов'язана з різною віддаленістю цих протонів від сульфоксидної групи. Також, на відсутність $\text{C}=\text{C}$ фрагмента у продуктах **4.4.120**, **4.4.122** вказують спектри ЯМР ^{13}C з "пустою" областю 95-125 м.ч. Структуру бензильного похідного **4.4.122** додатково вивчено методами COSY, NOESY та HSQC, що дозволило уточнити віднесення сигналів. Спектри ЯМР продуктів **4.4.115** та **4.4.116** повністю узгоджуються із запропонованими для них структурами N-заміщених аміноспиртів ряду тетрагідротіопіран-1,1-діоксиду. Додатково, у LCMS-спектрах ізомерів **4.4.115** та **4.4.116** присутні відповідні інтенсивні сигнали $[\text{M}+\text{H}]^+$ з m/z 194 (у випадку проходження відновлення зі збереженням спіроциклу відповідне значення m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ повинно було б дорівнювати 192).

Отже, двохстадійний синтез є простим способом отримання цільових 3- і 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2*H*-тіопіран-1,1-діоксидів **4.4.115** та **4.4.116**, який базується на використанні колонкової хроматографії, включає більш дешеві та доступні реагенти з загальними виходами 88% та 83% відповідно. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих циклічних сульфонів.

РОЗДІЛ 5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Усі хімічні речовини були поставлені компанією Enamine Ltd. (www.enamine.net). Усі розчинники були очищені за стандартною методикою. Тонкошарову хроматографію (ТСХ) проводили з використанням пластин Merck з алюмінієвою підкладкою DC₆₀ F₂₅₄ 0.2 мм пластини із попереднім покриттям. Потім плями візуалізували гасінням ультрафіолетової флуоресценції ($\lambda_{\text{max}}=254$ нм), а потім забарвлювали та нагрівали, або розчином перманганату калію. Спектри ЯМР записували на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (¹H, ¹³C) з робочими частотами 500 та 126 МГц відповідно з використанням залишкових дейтерованих DMSO ($\delta = 2.50$ м.ч. для ¹H і 39.52 м.ч. для ¹³C) та CDCl₃ ($\delta = 7.26$ м.ч. для ¹H і 77.16 м.ч. для ¹³C). Константи (J) наведені в Гц, кратності подано як s (синглет), d (дублет), t (триплет), dd (дублет дублет), m (мультиплет) і br (широкий). Мас-спектрометри високої роздільної здатності (HRMS) були записані на Agilent. LC/MSD TOF методом електророзпилювальних іонізаційних експериментів з часпролітним рефлектроном. Усі спектральні характеристики для відомих сполук відповідають раніше опублікованим даним.

Загальний метод синтезу 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-d]піримідин-2(3H)-тіон-5,5-діоксидів

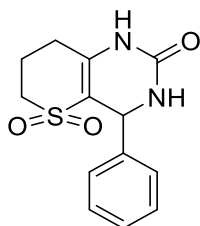
Метод А. Суміш дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-ону (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), S,O,Se-сечовини (1.2 ммоль, 1.2 екв.) і похідного бензальдегіду (1 ммоль, 1 екв.) в 1.5 мл оцтової кислоти нагрівали на масляній бані при 120°C протягом 4-6 годин. Реакційну суміш упарюють у вакуумі і залишок обробляли водою при охолодженні і, за необхідністю перекристалізовували з ізопропілового спирту.

Метод Б. Суміш дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-ону (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), S,O,Se-сечовини (1.2 ммоль, 1.2 екв.), похідного бензальдегіду (1 ммоль, 1 екв.) і Yb(OTf)₃ (62 мг, 10 мол.%, 0.1 ммоль, 0.1 екв.) без розчинника нагрівали

на масляній бані при 140°C протягом 4-6 годин. Реакційну суміш перекристалізовували з ізопропілового спирту.

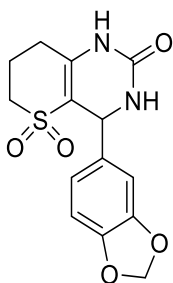
Метод С. Суміш дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-ону (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), S,O,Se-сечовини (1.2 ммоль, 1.2 екв.) і похідного бензальдегіду (1 ммоль, 1 екв.) в 1.5 мл оцтової кислоти, нагрівали при 120°C протягом 20 хв в мікрохвильовому реакторі (300 Вт). Реакційну суміш фільтрували і сушили на повітрі.

4-феніл-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3H)-он-5,5-діоксид (2.86a)



Вихід: 223 мг (69%), $T_{пл.} = 176-178^{\circ}C$, білий кристалічний порошок. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 9.96 (1H, с, NH), 7.87 (1H, с, NH), 7.31 (5H, м, H^{Ar}), 5.20 (1H, с, CH), 3.22 (2H, м, CH_2), 2.44 (2H, м, CH_2), 2.19 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), м.ч.: 151.82, 143.26, 143.08, 128.45, 127.69, 156.56, 50.37, 90.15, 25.50, 18.34. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 278.0725, розраховано для $C_{13}H_{15}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 279.0791.

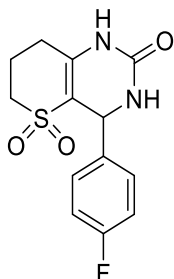
4-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3H)-он 5,5-діоксид (2.86b)



Вихід: 194 мг (60%), $T_{пл.} = 138-141^{\circ}C$, білий кристалічний порошок. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J, Гц): 9.23 (1H, с, NH), 7.79 (1H, с, NH), 6.82 (3H, м, CH_2), 6.00 (2H, с, CH_2), 5.13 (1H, с, CH), 3.22 (2H, м, CH_2), 2.44 (2H, с, CH_2), 2.19 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), м.ч.: 151.68, 147.27, 146.74, 143.26,

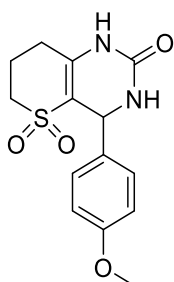
137.09, 119.96, 108.08, 107.95, 106.97, 101.04, 50.09, 25.49, 18.34. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 322,0623, розраховано для $C_{14}H_{14}N_2O_5S$ $[M+H]^+$ 322.0624.

4-(4-фторфеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3H)-он-5,5-діоксид (2.86с)



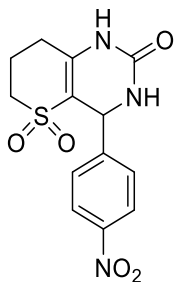
Вихід: 208 мг (70%), $T_{пл.}=162-165^{\circ}C$, білий кристалічний порошок. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 9.28 (1H, с, NH), 7.87(1H, с, NH), 7.34 (2H, м, H^{Ar}), 7.20 (2H, м, H^{Ar}), 5.23 (1H, с, CH), 3.23 (2H, м, CH_2), 2.44 (2H, м, CH_2), 2.19 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), м.ч.: 152.12, 143.84, 139.85, 129.22, 129.13, 115.80, 115.58, 108.27, 50.59, 50.24, 25.96, 18.82. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 296.0631, розраховано для $C_{13}H_{13}FN_2O_3S$ $[M+H]^+$ 296.0632.

4-(4-метоксифеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3H)-он-5,5-діоксид (2.86d)



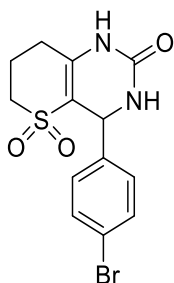
Вихід: 206 мг (67%), $T_{пл.}=134-136^{\circ}C$, білий кристалічний порошок. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 9.21 (1H, с, NH), 7.78 (1H, с, NH), 7.21 (2H, д, H^{Ar}), 6.91 (2H, д, H^{Ar}), 5.17 (1H, с, CH), 3.74 (3H, с, CH_3), 3.21 (2H, с, CH_2), 2.43 (2H, м, CH_2), 2.18 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), м.ч.: 158.78, 151.79, 142.91, 135.28, 127.80, 113.76, 108.22, 55.10, 50.17, 49.82, 25.48, 18.36. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 308,0831, розраховано для $C_{14}H_{16}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 308.0832.

4-(4-нітрофеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-он-5,5-діоксид (2.86e)



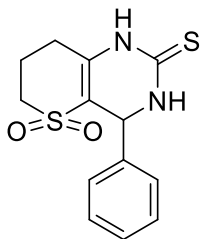
Вихід: 190 мг (59%), $T_{\text{пл.}}=154-159^{\circ}\text{C}$, світло-жовтий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 9.40 (1H с, NH), 8.23 (1H, д, NH), 8.00 (1H, с, CH), 7.60 (2H, д, H^{Ar}), 5.37 (1H, с, CH), 3.25 (2H, с, CH_2), 2.46 (2H, с, CH_2), 2.20 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 151.90, 150.64, 147.53, 144.53, 128.56, 124.31, 107.47, 50.60, 50.55, 26.00, 21.53, 18.81. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 323,0576, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323.0675.

4-(4-бромфеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-он-5,5-діоксид (2.86f)



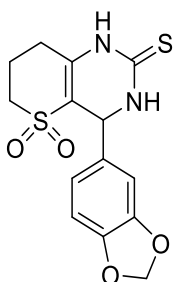
Вихід: 278 мг (78%), $T_{\text{пл.}}=135-138^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 9.30 (1H, с, NH), 7.89 (1H, с, NH), 7.55 (2H, д, H^{Ar}), 7.27 (2H, д, H^{Ar}), 5.20 (1H, с, CH), 3.23 (2H, с, CH_2), 2.44 (2H, с, CH_2), 2.19 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 152.05, 143.98, 142.95, 131.87, 129.39, 121.37, 107.96, 50.57, 50.45, 25.97, 18.81. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 355.9830, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.9831.

4-феніл-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксид (2.86h)



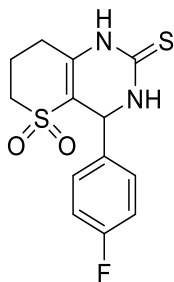
Вихід: *метод А* 218 мг (74%), *метод В* 191 мг (65%), *метод С* 74 мг (25%), $T_{пл.} = 176-177^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.50 (1H, с, NH), 9.74 (1H, с, NH), 7.38 (2H, т, H^{Ar}), 7.30 (3H, м, H^{Ar}), 5.24 (1H, с, CH), 3.28 (2H, м, CH_2), 2.44 (2H, м, CH_2), 2.21 (2H, м, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 173.98, 142.21, 140.77, 129.05, 128.52, 127.10, 50.63, 50.45, 25.62, 18.39. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 295.0563, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.0564.

4-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-он-5,5-діоксид (2.86i)



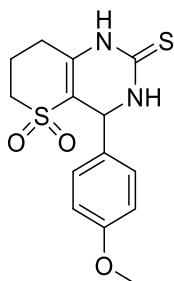
Вихід: 154 мг (52%), $T_{пл.} = 122-125^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.49 (1H, с, NH), 9.69 (1H, с, NH), 6.89 (1H, д, $J=8.1$ Гц, H^{Ar}), 6.80 (1H, м, H^{Ar}), 6.02 (1H, д, $J=8.1$ Гц, H^{Ar}), 6.02 (2H, д, $J=3.0$ Гц, OCH_2O), 5.16 (1H, с, CH), 3.28 (2H, м, CH_2), 2.20 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 174.05, 147.42, 147.09, 140.38, 135.76, 120.26, 109.57, 108.16, 107.01, 101.19, 50.00, 49.87, 25.16, 18.15. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 338.0395, розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.0396.

4-(4-фторфеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксид (2.86j)



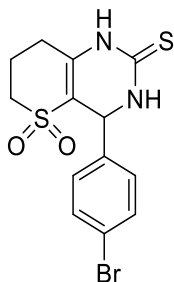
Вихід: 155 мг (52%), $T_{\text{пл.}}=139-142^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.54 (1H, с, NH), 9.76 (1H, с, NH), 7.31 (5H, м, H^{Ar}), 7.84 (3H, м, H^{Ar}), 5.25 (1H, с, CH), 3.29 (2H, м, CH_2), 2.21 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 174.20, 162.79, 160.85, 140.45, 138.05, 128.89, 128.82, 115.52, 115.34, 109.42, 49.98, 49.54, 25.16, 18.15. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 312.0402, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.0403.

4-(4-метоксифеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксид (2.86k)



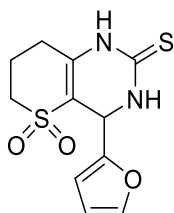
Вихід: 149 мг (52%), $T_{\text{пл.}}=108-111^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.45 (1H, с, NH), 9.68 (1H, с, NH), 7.88 (1H, д, CH), 7.19 (2H, д, CH_2), 6.93 (2H, с, CH_2), 5.19 (1H, с, CH), 3.86 (1H, с, CH), 3.74 (2H, м, CH_2), 3.26 (2H, м, CH_2), 2.30 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 174.05, 159.06, 140.04, 134.00, 131.82, 127.97, 114.53, 113.93, 109.81, 55.14, 50.03, 49.64, 25.16, 18.17. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 324.0602, розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.0603.

4-(4-бромфеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксид (2.86m)



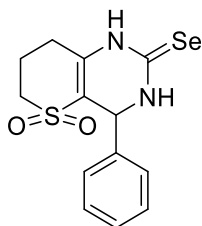
Вихід: 150 мг (52%), $T_{\text{пл.}}=109-112^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.55 (1H, с, NH), 9.76 (1H, с, NH), 7.84 (1H, с, CH), 7.58 (3H, д, H^{Ar}), 7.25 (2H, д, H^{Ar}), 5.23 (1H, с, CH), 3.29 (2H, с, CH_2), 2.20 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 174.73, 141.61, 141.05, 132.07, 129.46, 121.87, 109.58, 50.43, 50.20, 25.64, 18.63. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 371.9602, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.9603.

4-(фуран-2-іл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон 5,5-діоксид (2.86n)



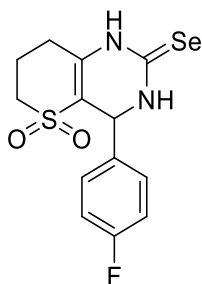
Вихід: 192 мг (68%), $T_{\text{пл.}}=159-163^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.56 (1H, с, NH), 9.71 (1H, с, NH), 7.64 (1H, с, CH), 6.41 (1H, с, CH), 6.30 (1H, с, CH), 5.27 (1H, с, CH), 3.28 (2H, м, CH_2), 2.20 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 153.00, 143.29, 140.92, 110.57, 107.52, 49.96, 43.64, 25.16, 18.18. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 284.0289, розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.0290.

4-феніл-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-селенон-5,5-діоксид (2.86о)



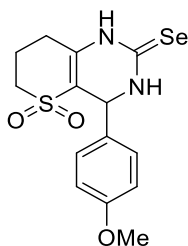
Вихід: 154 мг (52%), $T_{пл.} = 174-177^{\circ}\text{C}$, рожевий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.85 (1H, с, NH), 10.28 (1H, с, NH), 7.39 (5H, м, H^{Ar}), 7.30 (3H, м, H^{Ar}), 5.26 (1H, с, CH), 3.29 (2H, м, CH_2), 2.56 (2H, м, CH_2), 2.21 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 141.83, 139.98, 129.18, 128.72, 127.21, 110.59, 50.76, 50.41, 25.57, 18.54. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 341.9941, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.9942.

4-(4-фторфеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-селенон-5,5-діоксид (2.86р)



Вихід: 10 мг (17%), $T_{пл.} = 145-148^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.89 (1H, с, NH), 10.28 (1H, с, NH), 7.31 (2H, м, H^{Ar}), 7.25 (2H, м, H^{Ar}), 5.27 (1H, с, CH), 3.30 (2H, с, CH_2), 2.21 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 160.22, 129.40, 129.33, 116.03, 115.86, 50.31, 50.02, 18.50. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 342.9944, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{SSe}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.9943.

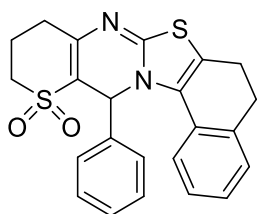
4-(4-метоксифеніл)-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-селенон-5,5-діоксид (2.86q)



Вихід: 37 мг (20%), $T_{пл.}=158-161^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 10.80 (1H, с, NH), 10.22 (1H, с, NH), 7.19 (2H, д, H^{Ar}), 6.94 (2H, д, H^{Ar}), 5.20 (1H, с, CH), 3.75 (3H, с, CH_3), 3.28 (2H, м, CH_2), 2.21 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 159.15, 139.21, 133.58, 128.05, 118.88, 113.99, 110.36, 55.16, 49.95, 49.72, 25.06, 18.09. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 341.9941, розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.9942.

13-арил-5,6,9,10,11,11,13-гексагідронафтол[1',2':4,5]тіазол[3,2-*a*]тіопіран[3,2-*d*]піримідин-12, 12-діоксид (2.91)

Суміш 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано-[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксиду (200 мг, 0.68 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-3,4-дигідронафталін-1(2Н)-ону (229.5 мг, 1 ммоль, 1.5 екв.) в 3 мл оцтової кислоти нагрівали на масляній бані при температурі 130°C протягом ночі. Реакційну суміш упарювали у вакуумі і розтирали в ізопропіловому спирті, висушували на повітрі.

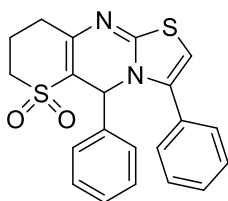


Вихід: 251 мг (88%), $T_{пл.}=158-162^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 7.37 (5H, м, H^{Ar}), 7.08 (1H, д, CH), 4.72 (1H, ш.с., CH), 3.49 (1H, с, CH), 3.31 (1H, с, CH), 3.26 (1H, с, CH), 2.89 (1H, с, CH), 2.67 (1H, м, CH), 2.32 (1H, с, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 137.85, 137.00, 132.42, 129.83, 129.58, 129.51, 129.39, 127.93, 126.25, 125.05, 122.69,

111.40, 68.45, 54.48, 50.38, 29.07, 27.03, 25.92, 22.77, 18.49. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 420.0966, розраховано для $C_{23}H_{20}N_2O_2S_2$ $[M+H]^+$ 420.0967.

3,5-диарил-5,7,8,9-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксид (2.88)

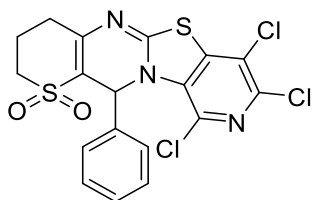
Суміш 4-феніл-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано-[3,2-*d*]піримідин-2(3H)-тіон-5,5-діоксиду (100 мг, 0.34 ммоль, 1 екв.) і 2-бром-1-фенілетан-1-ону (68 мг, 0.17 ммоль, 1 екв.) в 2 мл оцтової кислоти нагрівали на масляній бані при температурі 120°C протягом ночі. Утворений білий осад відфільтровували і висушували на повітрі.



Вихід: 93 мг (67%), $T_{пл.}=158-162^{\circ}C$, білий кристалічний порошок. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 7.56 (4H, m, H^{Ar}), 7.48 (2H, m, H^{Ar}), 7.40 (1H, c, CH), 7.22 (2H, m, H^{Ar}), 6.67 (2H, d, CH_2), 6.37 (1H, c, CH), 3.40 (1H, d, CH), 3.23 (1H, m, CH), 2.74 (1H, m, CH), 2.30 (2H, c, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), м.ч.: 139.92, 138.74, 130.95, 129.77, 129.67, 129.33, 129.19, 127.73, 126.82, 111.66, 55.60, 50.32, 18.47. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 394.0810, розраховано для $C_{23}H_{20}N_2O_2S_2$ $[M+H]^+$ 394.0811.

7,8,10-трихлор-12-феніл-2,3,4,12-тетрагідропіридино[3',4':4,5]тіазоло[3,2-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин - 1,1-діоксид (2.89)

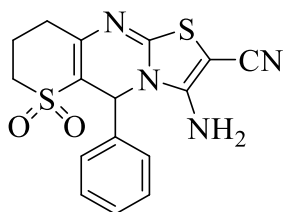
4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1H-тіопірано-[3,2-*d*]піримідин-2(3H)-тіон-5,5-діоксид (100 мг, 0.34 ммоль, 1 екв.) розчиняли в суміші карбонат калію (304 мг, 0.40 ммоль, 2.2 екв.) і перхлорпіридину (301.5 мг, 2.2 ммоль, 1.2 екв.) у 8 мл ацетонітрилу і кип'ятили при 82°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували і розтирали у воді, утворений осад відфільтровували і висушували на повітрі.



Вихід: 202 мг (42%), $T_{\text{пл.}}=168-172^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 472.7830, розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472.7831.

3-аміно-5-арил-5,7,8,9-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2-карбонітрил-6,6-діоксид (2.90)

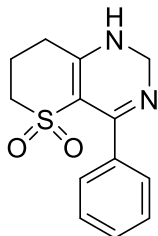
До теплового розчину гідроксиду калію (0.011 ммоль, 1 екв.) і 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано-[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксиду (200 мг, 0.68 ммоль, 1 екв.) в етанолі (3 мл) додавали по краплях при постійному перемішуванні броммалонітрил (100 мкл, 0.68 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш кип'ятили при 82°C протягом 10 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, осад, що випав, відфільтровували та перекристалізовували з етанолу.



Вихід: 220 мг (61%), $T_{\text{пл.}}=158-161^{\circ}\text{C}$, жовтий кристалічний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 7.84 (2H, s, CH_2), 7.36 (9H, д, H^{Ar}), 7.20 (2H, с, CH_2), 7.07 (1H, с, CH), 6.60 (1H, с, CH), 4.49 (1H, с, CH), 2.17 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 128.85, 126.56, 62.02, 51.52, 25.46. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 358.4340, розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358.4341.

4-арил-2,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-5,5-діоксид (2.87)

4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано-[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксид (200 мг, 0.68 ммоль, 1 екв.) розчиняли в оцтовій кислоті (2 мл) і додавали перекис водню (210 мкл, 2.04 ммоль, 6 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Упарювали під вакуумом і розтирали в ізопропіловому спирті, висушували на повітрі.

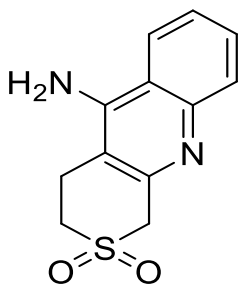


Вихід: 150 мг (57%), $T_{пл.}=128-131^{\circ}\text{C}$, білий кристалічний порошок. ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), м.ч.: 8.36 (1H, с, NH), 7.45 (4H, м, H^{Ar}), 5.77 (1H, с, CH), 4.27 (1H, с, CH), 3.77 (3H, с, CH_3), 3.44 (2H, с, CH_2), 3.37 (2H, с, CH_2), 3.29 (2H, с, CH_2), 2.27 (2H, с, CH_2). HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 262,3270, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262,3271.

Загальний метод синтезу заміщених 5-аміно-3,4-дигідро-1Н-тіопірано[3,4-*b*]хінолін -2,2 діоксидів

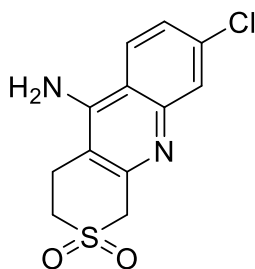
Похідний амініонітрил (1 ммоль, 1 екв.) розчиняли в 3 мл толуолі. До суміші додавали дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-он (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), етерат трифториду бору (1.4 екв. 1 ммоль) і нагрівали на масляній бані при 80°C 19 год. Після нагрівання розчинник декантували. Потім до суміші додавали 10% (3 мл) гідроксиду натрію і нагрівали на масляній бані при 110°C 5 год. Суміш відфільтровували і промивали водою. За необхідності перекристалізовували з ізопропілового спирту або затирали в МТБЕ, висушували на повітрі.

5-аміно-3,4-дигідро-1Н-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.93)



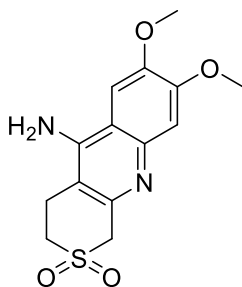
Вихід: 164 мг (66%), $T_{пл.}=158-160^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.22 (2H, д, NH_2), 7.69 (1H, д, CH), 7.58 (1H, т, CH), 7.40 (1H, т, CH), 6.79 (2H, с, CH_2), 4.51 (2H, с, CH_2), 3.56 (2H, т, CH_2), 3.07 (2H, т, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м.ч: 149.70, 149.08, 146.74, 128.92, 128.16, 123.98, 122.11, 117.36, 104.97, 56.58, 46.68, 22.69. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 271.0512, розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 271.0513.

5-аміно-8-хлор-3,4-дигідро-1H-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.95b)



Вихід: 130 мг (52%), $T_{пл.}=198-203^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.27 (2H, д, NH_2), 7.71 (1H, с, CH), 7.43 (2H, д, CH_2), 6.94 (1H, с, CH), 4.50 (2H, с, CH_2), 3.35 (2H, т, CH_2), 3.06 (2H, т, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м.ч: 164.79, 149.40, 147.41, 133.63, 126.64, 115.93, 105.59, 64.50, 56.43, 46.47, 22.72. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 305.0122, розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 305.0123.

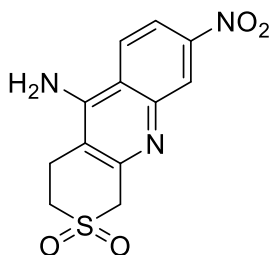
5-аміно-7,8-диметокси-3,4-дигідро-1H-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.95c)



Вихід: 136 мг (55%), $T_{пл.}=189-193^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 7.51 (2H, с, NH_2), 7.08 (1H, с, CH), 6.51 (2H, с, CH_2), 4.42 (2H, с, CH_2), 3.88 (2H, д, CH_2), 3.51 (2H, т, CH_2), 3.05 (2H, т, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м.ч: 210.25, 151.50, 147.96, 147.16, 143.64, 118.11,

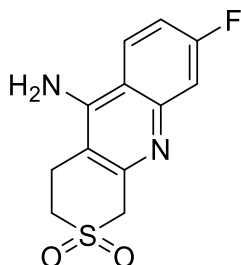
111.54, 107.26, 101.07, 56.40, 55.89, 55.41, 46.76. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 316.0488, розраховано для $C_{13}H_{13}N_2O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 316.0489.

5-аміно-8-нітро-3,4-дигідро-1H-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.95a)



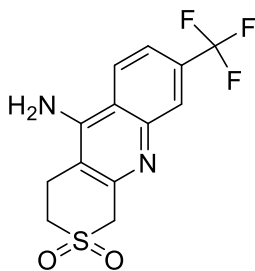
Вихід: 240 мг (97%), $T_{пл.}=196-201^{\circ}C$, світло-жовті кристали. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 9.36 (2H, с, NH_2), 8.26 (1H, д, CH), 7.81 (2H, д, CH), 7.44 (2H, с, CH_2), 4.56 (2H, с, CH_2), 3.58 (2H, т, CH_2), 3.08 (2H, т, CH_2). HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 316.0362, розраховано для $C_{12}H_{11}N_3O_4SNa$ $[M+Na]^+$ 316.0363.

5-аміно-8-фтор-3,4-дигідро-1H-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.95d)



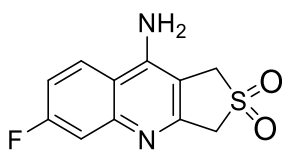
Вихід: 118 мг (52 %), $T_{пл.}=189-203^{\circ}C$, білий порошок. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 7.54 (2H, м, NH_2), 7.28 (1H, м, CH), 7.19 (1H, м, CH), 6.75 (2H, с, CH_2), 6.59 (1H, д, CH), 6.45 (1H, м, CH), 4.53 (2H, с, CH_2), 3.57 (2H, т, CH_2), 3.05 (2H, т, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), м.ч: 135.13, 129.16, 124.20, 111.09, 109.05, 107.51, 106.35, 101.22, 101.04, 55.96, 46.35, 26.84, 22.62. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 289.0417, розраховано для $C_{12}H_{11}N_2O_2SFNa$ $[M+Na]^+$ 289.0418.

5-аміно-8-(трифторметил)-3,4-дигідро-1Н-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.95e)



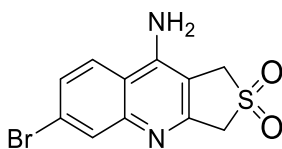
Вихід: 250 мг (79%), $T_{пл.}=192-196^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.76 (2H, с, NH_2), 7.85 (2H, д, CH_2), 7.18 (2H, с, CH_2), 4.56 (2H, с, CH_2), 3.56 (2H, т, CH_2), 3.08 (2H, т, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч: 152.13, 150.16, 148.07, 129.62, 129.26, 125.65, 124.30, 123.49, 121.04, 116.29, 106.33, 56.47, 46.39, 26.83, 22.79. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 339.0386, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SF}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.0387.

9-аміно-6-фтор-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.97a)



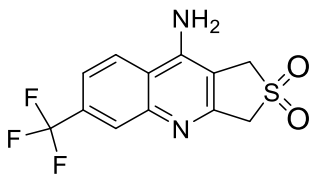
Вихід: 57 мг (23%), $T_{пл.}=210-215^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.16 (2H, с, NH_2), 7.83 (1H, с, CH), 7.62 (2H, д, CH_2), 7.41 (1H, м, CH), 4.84 (2H, с, CH_2), 4.53 (2H, с, CH_2). HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 275.0261, розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{SFNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 275.0261.

9-аміно-6-бром-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.97b)



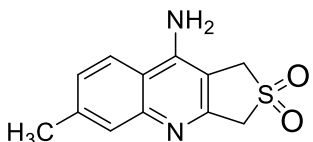
Вихід: 110 мг (35 %), $T_{пл.}=203-205^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.36 (2H, с, NH_2), 7.91 (1H, д, CH), 7.82 (1H, д, CH), 7.71 (1H, м, CH), 4.88 (2H, с, CH_2), 4.56 (2H, с, CH_2). HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 334.9460, розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{SBrNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 334.9461.

9-аміно-6-(трифторметил)-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.97с)



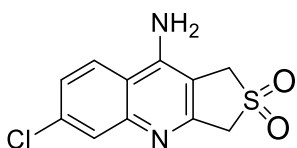
Вихід: 61 мг (20 %), $T_{пл.}=185-190^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.04 (2H, с, NH_2), 8.19 (1H, д, CH), 7.99 (1H, д, CH), 7.17 (1H, с, CH), 7.07 (1H, с, CH), 6.97 (1H, с, CH), 4.95 (2H, с, CH_2), 4.55 (2H, с, CH_2). HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 302.0345, розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{SFNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+302.0346$.

9-аміно-6-метил-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.97d)



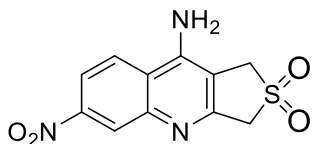
Вихід: 79 мг (32 %), $T_{пл.}=205-209^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.77 (2H, ш. с, NH_2), 8.30 (1H, д, CH), 7.84 (1H, д, CH), 7.63 (1H, т, CH), 4.91 (2H, с, CH_2), 4.55 (2H, с, CH_2). HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 271.0512, розраховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 271.0512$.

9-аміно-6-хлор-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.97e)



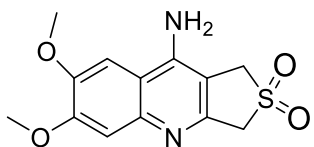
Вихід: 240 мг (89 %), $T_{пл.}=195-199^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 8.24 (2H, д, NH_2), 7.77 (1H, с, CH), 7.47 (1H, д, CH), 7.15 (2H, с, CH_2), 4.56 (2H, с, CH_2), 4.43 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч: 170.45, 154.51, 148.56, 147.85, 127.03, 124.62, 124.52, 116.21, 115.10, 114.00, 104.64, 57.57, 53.96, 50.88. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 290.9965, розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{SClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 290.9966$.

9-аміно-6-нітро-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.97f)



Вихід: 140 мг (50%), $T_{пл.}=185-190^{\circ}\text{C}$, жовтий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 9.30 (2H, с, NH_2), 8.33 (1H, с, CH), 7.86 (1H, с, CH), 7.63 (2H, с, CH_2), 4.63 (2H, с, CH_2), 4.46 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч: 156.74, 150.62, 149.58, 143.14, 130.09, 123.08, 120.49, 116.30, 105.76, 57.75, 53.93. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 302.0206, розраховано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 302.0207.

9-аміно-6,7-диметокси-1,3-дигідротієно[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид (3.1.97g)



Вихід: 206 мг (70 %), $T_{пл.}=196-202^{\circ}\text{C}$, білий порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 7.17 (2H, д, CH_2), 7.07 (2H, с, CH_2), 6.96 (2H, с, CH_2), 4.90 (1H, с, CH), 4.51 (H, с, CH), 3.95 (3H, м, CH_3), 3.93 (3H, м, CH_3), 3.78 (1H, м, CH), 3.53 (1H, м, CH). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч: 154.89, 152.16, 149.15, 143.40, 109.70, 104.06, 79.05, 56.24, 54.79, 53.32, 50.49, 36.88, 25.52. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 317.0566, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 317.0567.

Методики синтезу 1,2-дифеніл-1,5,6,7-тетрагідротіопірано[3,2-*b*]пірол 4,4-діоксид (3.2.99)

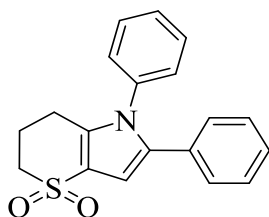
Метод А. Суміш дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-он 1,1-діоксиду (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), фенацилброміду (199 мг, 1 ммоль, 1 екв.), аніліну (1 ммоль, 1 екв.) і T_2OH (26 мг, 15 мол.%, 0.1 ммоль, 0.1 екв.) в 3 мл ацетонітрилу перемішували при кімнатній температурі при $80-85^{\circ}\text{C}$ протягом 4–5 годин.

Охолоджували, до суміші додавали етилацетат (5 мл) і відфільтровували, каталізатор при цьому промивали етилацетатом (2–3 мл).

Метод В. Суміш дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-он 1,1-діоксиду (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), фенацилброміду (199 мг, 1 ммоль, 1 екв.), аніліну (1 ммоль, 1 екв.) і DIPEA (1 ммоль, 1 екв.) в 3 мл DMF нагрівали при 100°C протягом 8 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі і залишок затирали в МТВЕ при охолодженні, висушували на повітрі.

Метод С. Суміш дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-он 1,1-діоксиду (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), фенацилброміду (199 мг, 1 ммоль, 1 екв.), аніліну (1 ммоль, 1 екв.) в 3 мл оцтової кислоти нагрівали на масляній бані при 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш упарювали у вакуумі і залишок затирали в метанолі при охолодженні, висушували на повітрі.

Метод D. Суміш дигідро-2Н-тіопіран-3(4Н)-он 1,1-діоксиду (148 мг, 1 ммоль, 1 екв.), фенацилброміду (199 мг, 1 ммоль, 1 екв.), аніліну (1 ммоль, 1 екв.) і DABCO (22 мг, 20 мол.%, 0.2 ммоль, 0.1 екв.) в етанолі (3 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Після охолодження отриману тверду речовину відфільтровували, промивали дистильованою водою (3 × 10 мл) для видалення каталізатора і екстрагували дихлорметаном. Екстракт фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Відповідний чистий продукт був отриманий перекристалізацією з ізопропілового спирту.

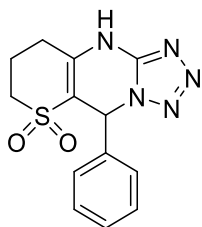


Вихід: 195 мг (60 %), $T_{пл.} = 210-213^{\circ}\text{C}$, чорні кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 7.45 (2H, д, H^{Ar}), 7.35 (1H, т, H^{Ar}), 7.30 (2H, д, H^{Ar}), 7.19 (2H, д, H^{Ar}), 7.09 (3H, м, H^{Ar}), 6.73 (1H, с, CH), 3.42 (2H, ш. с, CH_2), 2.55 (2H, с, CH_2), 2.29 (2H, с, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц $\text{DMSO}-d_6$), м.ч.: 136.85, 134.98, 134.83, 131.06, 129.51, 129.35, 128.73, 128.25, 128.02, 127.20, 125.47, 120.32,

118.99, 102.71, 51.15, 22.04, 20.83. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 323.0980, розраховано для $C_{19}H_{17}NO_2SNa$ $[M+Na]^+$ 323.0981.

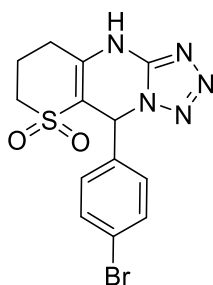
Методика синтезу 5-феніл-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло-[1,5-а]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксид (3.3.100)

Суміш 4-феніл-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано-[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксиду (100 мг, 0.34 ммоль, 1 екв.), азид натрію (45 мг, 0.70 ммоль, 2 екв.) і гідраргірум ацетату (110 мг, 0.34 ммоль, 1 екв.) у 2 мл оцтової кислоти нагрівали на масляній бані при температурі 120°C протягом ночі. Реакційну суміш упарювали під вакуумом і розтирали у воді, за необхідністю перекристалізовували з ізопропілового спирту.



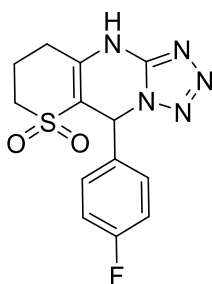
Вихід: 117 мг (58%), $T_{пл.}=165-168^{\circ}C$, білий кристалічний порошок. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$), δ , м.ч. (J, Гц): 7.27 (5H, м, H^{Ar}), 6.64 (2H, с, CH_2), 3.77 (1H, с, CH), 3.12 (2H, м, CH_2), 2.32 (3H, с, CH_3). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$), м.ч.: 149.90, 128.75, 127.61, 56.10, 51.19, 25.92, 19.14. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено: 303.0790, розраховано для $C_{13}H_{13}N_5O_2SNa$ $[M+Na]^+$ 303.0791.

5-(4-бромфеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-а]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксид (3.3.102а)



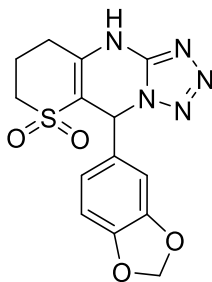
Вихід: 368 мг (96%), $T_{\text{кип.}}=210-213^{\circ}\text{C}$, світло-жовті кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 11.42 (1H, ш.с, NH), 7.57 (2H, д, $J = 8.2$ Гц, H^{Ar}), 7.36 (2H, д, $J = 8.2$ Гц, H^{Ar}), 6.81 (1H, с, CH), 3.31 (2H, м, CH_2), 2.69 (2H, м, CH_2), 2.28 (2H, м, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м.ч.: 148.28, 142.10, 138.10, 131.69, 130.03, 122.47, 106.03, 55.36, 49.90, 26.10, 18.04. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 403.9788, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 403.9787.

5-(4-фторфеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксид (3.3.102b)



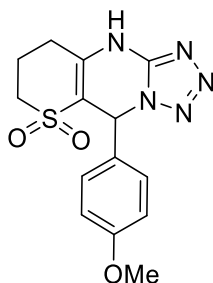
Вихід: 260 мг (81%), $T_{\text{кип.}}=260-263^{\circ}\text{C}$, світло-жовті кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 11.39 (1H, ш.с, NH), 7.46 (2H, дд, $J = 8.5$ і 5.5 Гц, H^{Ar}), 7.20 (2H, т, $J = 8.5$ Гц, H^{Ar}), 6.82 (1H, с, CH), 3.31 (2H, м, CH_2), 2.70 (2H, м, CH_2), 2.28 (2H, м, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м.ч.: 162.32 (д, $^1J_{\text{C-F}} = 245.4$ Гц), 148.27, 141.98, 135.03, 130.09 (д, $^3J_{\text{C-F}} = 8.8$ Гц), 115.58 (д, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Гц), 106.25, 55.21, 49.98, 26.09, 18.03. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 344.0585, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_2\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 344.0588.

5-(бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксид (3.3.102c)



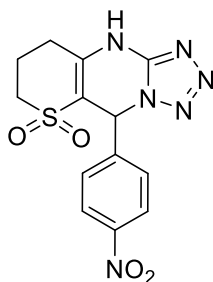
Вихід: 267 мг (77%), $T_{\text{кип.}}=206-209^{\circ}\text{C}$, світло-жовті кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 11.32 (1H, ш.с, NH), 6.91 (3H, м, H^{Ar}), 6.71 (1H, с, CH), 6.02 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, OCH_2O), 3.27 (2H, м, CH_2), 2.68 (2H, м, CH_2), 2.28 (2H, м, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м.ч.: 148.21, 147.83, 147.52, 141.92, 132.63, 121.79, 108.15, 107.93, 106.40, 101.40, 55.64, 50.00, 26.13, 18.03. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 370.0580, розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 370.0581.

5-(4-метоксифеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-а]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксид (3.3.102d)



Вихід: 260 мг (78%), $T_{\text{кип.}}=208-211^{\circ}\text{C}$, світло-жовті кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 11.32 (1H, ш.с, NH), 7.30 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, H^{Ar}), 6.91 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, H^{Ar}), 6.73 (1H, с, CH), 3.74 (3H, с, CH_3), 3.27 (2H, м, CH_2), 2.68 (2H, м, CH_2), 2.28 (2H, м, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), м.ч.: 159.66, 148.28, 141.68, 130.86, 129.04, 114.01, 106.66, 55.40, 55.14, 49.97, 26.07, 18.03. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 356.0790, розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 356.0788.

5-(4-нітрофеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-а]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксид (3.3.102e)

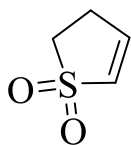


Вихід: 310 мг (89%), $T_{\text{кип.}}=211-214^{\circ}\text{C}$, жовті кристали. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч. (J , Гц): 11.52 (1H, ш.с, NH), 8.23 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, H^{Ar}), 7.70 (2H, д, $J = 8.5$ Гц, H^{Ar}), 7.01 (1H, с, CH), 3.26 (2H, с, CH_2), 2.71 (2H, м, CH_2), 2.28 (2H, м, CH_2). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), м.ч.: 148.34, 147.85, 145.35, 142.49, 129.43, 123.91, 105.67, 55.21, 49.97, 26.15, 18.05. HRMS (ESI-TOF), m/z : знайдено 371.0531, розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4\text{SNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 371.0533.

Загальний метод синтезу карбаматів тетрагідро-3H-4-окса-2-тіа-2b-азациклопропа[с,d]пентален-3-он-2,2-діоксиду

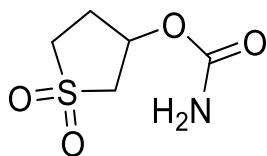
Розчин трихлорацетил ізоціанату (452 мг, 0.29 мл, 2.4 ммоль, 1.2 екв.) у DCM (2 мл) повільно додавали до перемішуваного розчину відповідного спирту (3-гідрокситетрагідротіофен-1,1-діоксид, 3-гідрокситетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид, тетрагідро-2H-тіопіран-3-ол, 3-гідрокси-2,3-дигідротіофен 1,1-діоксид (2 ммоль, 1 екв.)) у DCM (2 мл) при 0°C . Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 4 годин і розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали MeOH (3 мл) і K_2CO_3 (28 мг, 0.2 ммоль, 0.1 екв.), реакційну суміш перемішували при 20°C протягом 24 годин і охолоджували до -20°C . Отриману тверду речовину фільтрували і висушували на повітрі.

Тетрагідро-3H-4-окса-2-тіа-2b-азациклопропа[с,d]пентален-3-он-2,2-діоксид (4.1.108a).



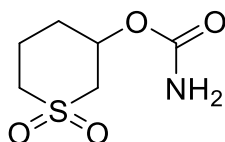
До розчину 1,1-діоксидо-2,3-дигідротіофен-3-іл карбамату 1 (177 мг, 1 ммоль, 1 екв.) у MeCN (10 мл) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (483 мг, 1.5 ммоль, 1.5 екв.), MgO (160 мг, 4 ммоль, 4 екв.) та $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (44 мг). 0.1 ммоль, 0.1 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 80 годин. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат упарювали у вакуумі. Отриманий залишок розтирали з холодним MTBE (5 мл) і осад відфільтровували.

1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл карбамат (4.1.107a)



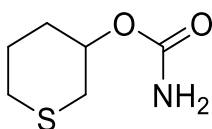
Вихід: 305 мг (85%), біла тверда речовина, $T_{пл.}=153-155\text{ }^{\circ}\text{C}$, R_f 0.71 (2-пропанол:етилацетат (1:1)). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: (J , Гц): 6.79 (ш.с, 1H, NH), 6.64 (ш.с, 1H, NH), 5.26 (м, 1H, H^3), 3.45 (дд, $J = 14.3$, 6.5 Гц, 1H, H^{2a}), 3.08 (д, $J = 14.3$ Гц, 1H, H^{2b}), 3.23–3.11 (м, 2H, H^5), 2.40 (м, 1H, H^{4a}), 2.23 (м, 1H, H^{4b}). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц), δ , м.ч.: 155.5, 69.3, 56.5, 49.3, 28.7. Знайдено: %: С 33.73; Н 4.92; N 8.07. $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$. Розраховано: %: С 33.51; Н 5.06; N 7.82.

1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-3-іл карбамат (4.1.107b)



Вихід: 340 мг (88%), біла тверда речовина, $T_{пл.}=180-182\text{ }^{\circ}\text{C}$, R_f 0.82 (2-пропанол:етилацетат (1:1)). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч. (J , Гц): 6.60 (ш.с, 2H, NH_2), 4.77 (м, 1H, H^3), 3.37 (м, 1H, H^{2a}), 3.19 (м, 1H, H^{2b}), 3.06 (м, 2H, H^6), 2.05 (м, 1H, H^{4a}), 1.95 (м, 1H, H^{4b}), 1.72 (м, 1H, H^{5a}), 1.56 (м, 1H, H^{5b}). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц), δ , м.ч.: 155.4, 68.2, 55.0, 49.6, 29.1, 19.2. Знайдено, %: С 37.05; Н 5.99; N 7.44. $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 37.30; Н 5.74; N 7.25.

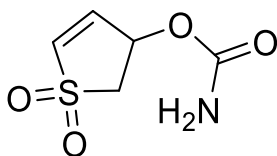
Тетрагідро-2H-тіопіран-3-іл карбамат (4.1.107c)



Вихід 252 мг (78%), біла тверда речовина, $T_{пл.}=146-149\text{ }^{\circ}\text{C}$, R_f 0.87 (2-пропанол:етилацетат (1:1)). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: (J , Гц): 6.53 (ш.с, 1H, NH), 6.44 (ш.с, 1H, NH), 4.53 (тт, $J = 10.2$, 3.6 Гц, 1H, H^3), 2.70 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H, H^{2a}), 2.52–2.43 (м, 3H, $\text{H}^{2b,4}$), 2.08 (дт, $J = 13.8$, 3.9 Гц, 1H, H^{6a}), 1.89 (дд, $J = 12.7$, 2.9 Гц, 2H, H^{6b}), 1.69 (м, 1H, H^{5a}), 1.36 (дд, $J = 12.6$, 3.4 Гц, 1H, H^{5b}). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 126 Гц), δ , м.ч.: 156.0, 70.3, 31.7, 31.6, 27.5, 26.9.

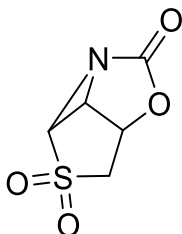
Знайдено, %: С 44.91; Н 7.11; N 8.50. $C_6H_{11}NO_2S$. Розраховано, %: С 44.70; Н 6.88; N 8.69.

1,1-діоксидо-2,3-дигідротіофен-3-іл карбамат (4.1.107d)



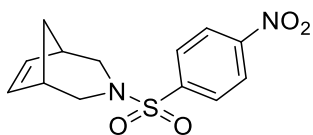
Вихід: 301 мг (85%), біла тверда речовина, $T_{пл.}=147-149\text{ }^{\circ}\text{C}$, R_f 0.75 (2-пропанол:етилацетат (1:1)). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч. (J , Гц): 7.32 (дд, $J = 6.6$, 0.7 Гц, 1H, H^5), 6.94 (дд, $J = 6.6$, 3.2 Гц, 1H, H^4), 6.93 (ш.с, 1H, NH), 6.75 (ш.с, 1H, NH), 5.77 (м, 1H, H^3), 3.72 (дд, $J = 14.4$, 7.6 Гц, 1H, H^{2a}), 3.17 (дд, $J = 14.4$, 2.5 Гц, 1H, H^{2b}). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц), δ , м.ч.: 155.3, 138.1, 135.4, 68.7, 54.0. Знайдено, %: С 33.71; Н 3.72; N 8.19. $C_5H_7NO_4S$. Розраховано, %: С 33.89; Н 3.98; N 7.91.

Тетрагідро-3Н-4-окса-2-гіа-2b-азациклопропа[с,д]пентален-3-он-2,2-діоксид (4.1.109d)



Вихід: 119 мг (68%), світло-зелена тверда речовина, $T_{пл.}=210-215\text{ }^{\circ}\text{C}$, R_f 0.50 (2-пропанол:етилацетат (1:1)). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч. (J , Гц): 5.57 (м, 1H, H^3), 4.91 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H, H^5), 4.57 (т, $J = 4.3$ Гц, 1H, H^4), 4.06 (дд, $J = 13.8$, 3.4 Гц, 1H, H^{2a}), 3.90 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H, H^{2b}). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 126 МГц), δ , м.ч.: 161.5, 75.3, 63.8, 59.8, 51.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : знайдено: 193.0276, розраховано для $C_5H_9N_2O_4S$ $[M + NH_4]^+$ 193.0278.

N-(4-нітрофенілсульфоніл)- 3-азабіцило[3.2.1]окт-6-он (4.2.1.113)

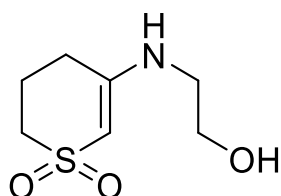


Вихід: 30%, $T_{пл.}=161-162^{\circ}\text{C}$, R_f 0.83 (етилацетат). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.ч.: 5.83 м (H^6 , H^7), 3.51 д (H^{2x} , H^{4x}), 2.84 д (H^{2n} , H^{4n}), 2.64 м (H^1 , H^5), 2.00 д (H^{8s}), 1.35 д (H^{8a}). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 МГц), δ , м.ч: 133.38 (C^6 , C^7), 46.61 (C^2 , C^4), 41.12 (C^8), 38.02 (C^1 , C^5). Mass-спектр, m/z (I_{rel} , %), EI 70 eV: 66 (12), 79 (100), 108 (72), 122 (11), 186 (17), 229 (88), 243 (6), 294 (19). IR спектр (cm^{-1}): 3058, 1528, 1473, 1348, 1306, 1165, 730. Знайдено %: N 9.58. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: N 9.52.

Загальна методика синтезу спіро-1,3-оксазолідинів та єнамінів

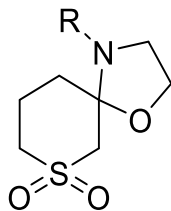
До суміші 0.30 г (2 ммоль) кетосульфону дигідро-2H-тіопіран-3(4H)-он-1,1-діоксиду або тетрагідро-4H-тіопіран-4-он-1,1-діоксиду та 0.24 г (2 ммоль) безводного сульфату магнію в 30 мл сухого толуену додавали 3 ммоль відповідного аміноспирту та кип'ятили одержану суміш протягом 12-24 годин. Толуеновий розчин фільтрували гарячим у іншу колбу, сульфат магнію промивали киплячим етилацетатом та концентрували одержаний фільтрат у вакуумі. Продукти перекристалізовували із етанолу або етилацетату, або (у випадку єнамінів) затирали під шаром метилтретбутилового етеру.

5-((2-Гідроксиетил)аміно)-3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид (4.3.115)



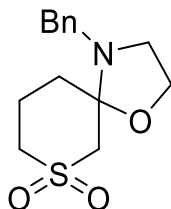
Вихід: 0.30 г (80%), маслоподібна речовина, R_f старт (етилацетат). ІЧ спектр, cm^{-1} : 3340, 1588, 1550, 1255, 1310, 1105. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 2.09 м (2H, H^3), 2.30 м (2H, H^4), 2.89 м (2H, NHCH_2), 3.01 м (2H, CH_2OH), 3.49 м (2H, H^2), 4.70 уш.с (1H, OH), 4.87 с (1H, H^6), 6.29 м (1H, NH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 19.39 (C^3), 27.18 (C^4), 44.89 (NHCH_2), 50.36 (C^2), 58.55 (CH_2OH), 91.25 (C^6), 153.40 (C^5). Знайдено, %: C 44.19; H 7.02; N 7.13. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: C 43.96; H 6.85; N 7.32.

4-Метил-1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксид (4.3123a)



Вихід: 0.23 г (56%), $T_{пл.}=114-116^{\circ}\text{C}$ (етилацетат), R_f 0.09 (етилацетат).
 ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.50 д (1H, H^{10a} , $^2J_{10a,b}$ 13.2 Гц), 1.74 м (1H, H^{10b}), 1.94 м (2H, H^9), 2.30 с (3H, NCH_3), 2.89-3.01 м (5H, $\text{H}^{3,6a,8}$), 3.27 д (1H, H^{6b} , $^2J_{6a,b}$ 13.7 Гц), 3.77 м (2H, H^2). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 18.48 (C^9), 30.17 (C^{10}), 34.72 (NCH_3), 50.48 (C^3), 51.28 (C^8), 55.11 (C^6), 63.22 (C^2), 93.93 (C^5).
 Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.62 т.д (1H, H^{10a} , J 13.2 Гц, 3.5 Гц), 1.76 д (1H, H^{10b} , J 13.2 Гц), 2.08 м (1H, H^{9a}), 2.29 м (1H, H^{9b}), 2.41 с (3H, NCH_3), 2.87 т.д (1H, H^{6a} , J 13.2 Гц, 3.5 Гц), 2.96-3.13 м (5H, $\text{H}^{3,6b,8}$), 3.97 м (2H, H^2).
 Знайдено, %: С 46.99; Н 7.51; N 6.59. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 46.81; Н 7.37; N 6.82.

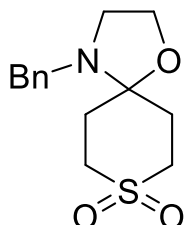
4-Бензил-1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксид (4.3.123b)



Вихід: 0.42 г (75%), $T_{пл.}=124-126^{\circ}\text{C}$ (етанол), R_f 0.66 (етилацетат).
 ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.65 д (1H, H^{10a} , $^2J_{10a,b}$ 12.8 Гц), 1.88 м (1H, H^{10b}), 2.00 м (2H, H^9), 2.75 м (2H, H^3), 3.05 м (2H, H^8), 3.11 д (1H, H^{6a} , $^2J_{6a,b}$ 13.9 Гц), 3.43 д (1H, H^{6b} , $^2J_{6a,b}$ 13.9 Гц), 3.68 д (1H, CHNHPh , $^2J_{H,H}$ 13.3 Гц), 3.75 д (1H, CHNHPh , $^2J_{H,H}$ 13.3 Гц), 3.80 м (2H, H^2), 7.25 м (1H, $\text{H}_{аром.}$), 7.32 м (4H, $\text{H}_{аром.}$).
 ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 18.50 (C^9), 30.72 (C^{10}), 48.46 (C^3), 50.52 (C^8), 51.84 (CH_2Ph), 55.50 (C^6), 63.58 (C^2), 93.91 (C^5), 126.90 ($\text{C}_{аром.}$), 128.08 ($\text{C}_{аром.}$), 128.27 ($\text{C}_{аром.}$), 139.31 ($\text{C}_{аром.}$). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ , м.ч.: 1.67 т.д (1H, H^{10a} , J 13.3 Гц, 3.6 Гц), 1.89 д (1H, H^{10b} , J 13.2 Гц), 2.09 д.т (1H, H^{9a} , J 14.9 Гц, 3.9 Гц), 2.35 м (1H, H^{9b}), 2.81-2.89 (3H, $\text{H}^{6a,3}$), 3.10-3.17 (3H, $\text{H}^{6b,8}$), 3.67 д (1H, CHNHPh ,

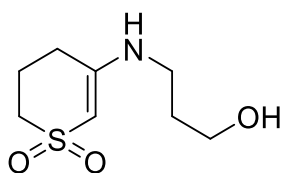
$^2J_{H,H}$ 12.9 Гц), 3.72 д (1H, CHNHPh , $^2J_{H,H}$ 12.9 Гц), 3.97 м (2H, H^2), 7.24-7.34 м (5H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). HRMS спектр, m/z : знайдено 304.0973 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; обчислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3\text{S}$ 304.0978. Знайдено, %: С 59.98; Н 6.99; N 4.90. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 59.76; Н 6.81; N 4.98.

4-Бензил-1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксид (4.3.121)



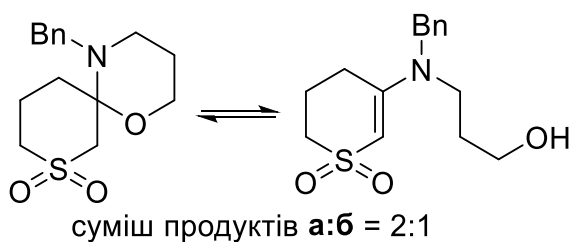
Вихід: 0.40 г (71%), $T_{\text{пл.}}=131-133^\circ\text{C}$ (етанол), R_f 0.83 (етилацетат). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.95 д (2H, $\text{H}^{6a,10a}$, J 12.9 Гц), 2.20 т (2H, $\text{H}^{6b,10b}$, J 13.2 Гц), 2.81 т (2H, H^3 , J 6.5 Гц), 3.11 д (2H, $\text{H}^{7a,9a}$, J 12.5 Гц), 3.22 т (2H, $\text{H}^{7b,9b}$, J 13.2 Гц), 3.67 с (2H, CH_2Ph), 3.82 т (2H, H^2 , J 6.5 Гц), 7.25 м (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.33 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 30.18 ($\text{C}^{6,10}$), 48.37 (C^3), 49.35 ($\text{C}^{7,9}$), 52.04 (CH_2Ph), 63.37 (C^2), 91.18 (C^5), 126.92 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 128.21 ($2\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.17 ($\text{C}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 59.61; Н 6.93; N 5.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 59.76; Н 6.81; N 4.98.

5-((3-Гідроксипропіл)аміно)-3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид (4.3.119)



Вихід: 0.35 г (85%), $T_{\text{пл.}}=105-107^\circ\text{C}$, R_f старт (етилацетат). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.62 м (2H, NHCH_2CH_2), 2.09 м (2H, H^3), 2.28 м (2H, H^4), 2.86 м (2H, NHCH_2), 2.99 м (2H, CH_2OH), 3.44 м (2H, H^2), 4.52 уш.с (1H, OH), 4.81 с (1H, H^6), 6.32 м (1H, NH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 19.35 (C^3), 27.10 (C^4), 30.81 (NHCH_2CH_2), 39.04 (NHCH_2), 50.31 (C^2), 58.41 (CH_2OH), 91.10 (C^6), 153.14 (C^5). Знайдено, %: С 46.99; Н 7.22; N 7.01. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 46.81; Н 7.37; N 6.82.

Суміш 5-бензил-1-окса-8-тіа-5-азаспіро[5.5]ундекан-8,8-діоксиду та 5-(бензил(3-гідроксипропіл)аміно)-3,4-дигідро-2H-тіопіран-1,1-діоксиду (4.3.123a-b)

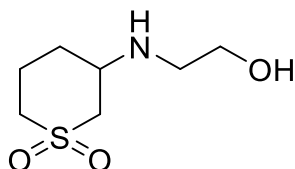


Вихід: 0.53 г (90%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 400 МГц), δ , м.ч.: 1.73–1.55 м, 2.15 м, 2.60 м, 2.99 м, 3.25 м, 3.43–3.38 м, 3.45 м, 3.73 с, 4.12–3.88 уш.с, 4.43 с, 4.96 с 7.16–7.37 м. ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 100 МГц), δ , м.ч.: 19.46, 25.29, 29.84, 32.07, 45.97, 47.01, 48.87, 52.18, 52.71, 58.05, 59.45, 94.06, 126.21, 126.74, 126.97, 128.15, 128.64, 137.78, 139.89, 153.27. Знайдено, %: С 61.11; Н 6.90; N 4.95. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 60.99; Н 7.17; N 4.74.

Загальна методика синтезу аміноспиртів 3-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксиду та 4-((2-гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксиду відновленням спіро-1,3-оксазолідинів 4-бензил-1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксиду та 4-бензил-1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксиду (4.4.19 і 4.4.16)

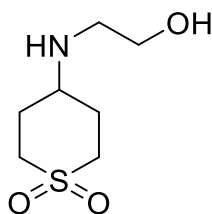
До розчину 0.14 г (0.5 ммоль) бензильного похідного 4-бензил-1-окса-7-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-7,7-діоксид або 4-бензил-1-окса-8-тіа-4-азаспіро[4.5]декан-8,8-діоксиду в 20 мл метанолу додавали 0.02 г 5%-го паладію на вугіллі та гідрували газоподібним воднем при атмосферному тиску та активному перемішуванні. Через 8 годин каталізатор відфільтровували, фільтрат упарювали у вакуумі до твердого залишку та обробляли метилтретбутиловим етером (5 мл), кристалічний продукт відфільтровували.

3-((2-Гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид



Вихід: 0.085 г (88%), $T_{пл.}=152-154^{\circ}\text{C}$, R_f 0.06 (етилацетат). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 1.26 д (1H, H^{4a} , $^2J_{4a,b}$ 11.2 Гц), 1.72 м (1H, H^{4b}), 1.90 д (1H, H^{5a} , $^2J_{5a,b}$ 11.9 Гц), 1.99 д (1H, H^{5b} , $^2J_{5a,b}$ 11.9 Гц), 2.20 уш.с (1H, NH), 2.58 м (2H, H^6), 2.82 м (1H, H^{2a}), 2.89 м (1H, H^{2b}), 2.97 м (2H, NHCH_2), 3.25 м (1H, H^3), 3.41 м (2H, CH_2OH), 4.47 уш.с (1H, OH). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 125 МГц), δ , м.ч.: 20.69 (C^5), 30.25 (C^4), 48.25 (C^3), 50.08 (NHCH_2), 54.42 (C^6), 56.05 (C^2), 60.64 (CH_2OH). Мас-спектр, m/z : 194.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 43.18; Н 7.83; N 7.09. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3491, 3356, 1307, 1292, 1106. Обчислено, %: С 43.50; Н 7.82; N 7.25.

4-((2-Гідроксиетил)аміно)тетрагідро-2H-тіопіран-1,1-діоксид (4.3.116)



Вихід: 0.080 г (83%), $T_{пл.}=147-149^{\circ}\text{C}$, R_f 0.05 (етилацетат). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$, 500 МГц), δ , м.ч.: 2.01-2.25 м (5H, $\text{H}^{3,5}$, NH), 2.63-2.75 м (4H, $\text{H}^{2,6}$), 2.91 м (2H, NHCH_2), 3.19 м (1H, H^4), 3.35 м (2H, CH_2OH), 4.52 уш.с (1H, OH). Мас-спектр, m/z : 194.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Знайдено, %: С 43.71; Н 7.92; N 7.00. $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 43.50; Н 7.82; N 7.25.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень досягнута основна мета дисертаційної роботи – розроблено та удосконалено зручні методи синтезу циклічних сульфонів та сульфонамідів з азагетероциклічними фрагментами. За результатами *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень фармакологічної активності ряду синтезованих сполук знайдені потенційні інгібітори ацетил- та бутирилхолінестерази людини та оцінка напівмаксимальної інгібуючої концентрації (IC₅₀).

1. Реакція дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та S,O,Se-сечовин приводить до отримання нових продуктів Біджинеллі 4-арил-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-тіопірано[3,2-*d*]піримідин-2(3Н)-тіон-5,5-діоксидів. Показано можливості подальшої функціоналізації продуктів;
2. Розроблено двостадійний метод синтезу сульфовмісних аналогів інгібітору ацетилхолінестерази такрину;
3. Синтезовано нову гетероциклічну систему тетрагідро-3Н -4-окса-2-тіа-2*b*-азацклопропа[*c,d*]пентален-3-он-2,2-діоксид шляхом родій-каталітичної циклізації сульфовмісних карбоматів;
4. Розроблено мікрохвильовий синтез 5-арил-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин 6,6-діоксидів на основі з дигідро-2Н-тіопіран-3(4)-он-1,1-діоксиду, ароматичних альдегідів та амінотетразолу;
5. Синтезовано каркасні арилсульфонаміди та вивчено їх антимікробні властивості.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. House, H. O., & Larson, J. K. The use of β -ketosulfones as synthetic intermediates. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33(1), 61–65. <https://doi.org/10.1021/jo01265a012>
2. Thomsen, M. W., Handwerker, B. M., Katz, S. A., & Belser, R. B. Preparation of β -ketosulfones from [(phenylsulfonyl)methylene]dilithium and acid chlorides. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53(4), 906–907. <https://doi.org/10.1021/jo00239a051>
3. Wildeman, J., & Van Leusen, A. M. Convenient alternative synthesis of sulfones in aprotic medium using phase-transfer catalysis. *Synth.*, **1979**, 733–734. <https://doi.org/10.1055/s-1979-28819>
4. Vennstra, G. E., & Zwaneburg, B. An improved synthesis of sulfones using tetrabutyl-ammonium sulfinates. *Synth.*, **1975**, 519–520.
5. Fan, A.-L., Cao, S., & Zhang, Z. A new approach for the synthesis of some 1,4-benzoxathiin 4,4-dioxide derivatives. *J. Het. Chem.*, **1997**, 34, 1657–1660. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570340603>
6. Katritzky, A. R., Abdel-Fattah, A. A. A., & Wang, M. Efficient conversion of sulfones into β -keto sulfones by Nacylbenzotriazoles. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1443–1446. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570340603>
7. Reddy, R. J., Kumari, A. H., & Kumar, J. J. Recent advances in the synthesis and applications of β -keto sulfones: new prospects for the synthesis of β -keto thiosulfones. *Org. & Biom. Chem.*, **2021**, 19(14), 3087–3118. <https://doi.org/10.1039/D1OB00111F>
8. Kim, D. W., Ko, Y. K., & Kim, S. H. A new and facile synthesis of sulfonyl chlorides. *Synth.*, **1992** (12), 1203–1204. <https://doi.org/10.1055/s-1992-26333>
9. Xie, Y. Y., & Chen, Z. C. Hypervalent iodine in synthesis. 66. one pot preparation of β -keto sulfones by reaction of ketones,[hydroxy (tosyloxy) iodo] benzene, and sodium sulfinates. *Synth. Comm.*, **2001**, 31(20), 3145–3149. <https://doi.org/10.1081/SCC-100105890>
10. Kamigata, N., Udodaira, K., & Shimizu, T. Reactions of sulfonyl chlorides with silyl enol ethers catalysed by aruthenium (II) phosphine complex: convenient

- synthesis of β -ketosulfones. *J. Chem. Soc.*, **1997**, 1(5), 783–786.
<https://doi.org/10.1039/A604466B>
11. Trost, B. M., & Curran, D. P. Chemoselective oxidation of sulfides to sulfones with potassium hydrogen persulfate. *Tetr. Lett.*, **1981**, 22(14), 1287–1290.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90298-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90298-9)
 12. Holmquist, C. R., & Roskamp, E. J. Tin (II) chloride catalyzed addition of diazo sulfones, diazo phosphine oxides, and diazo phosphonates to aldehydes. *Tetr. lett.*, 1992, 33(9), 1131–1134. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91877-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91877-X)
 13. Pokhodylo, N., Matychuk, V., & Obushak, M. (Arylsulfonyl)acetones and acetonitriles: new activated methylenic building blocks for synthesis of 1,2,3-triazoles. *Synth.*, **2009**, 2321–2323. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216850>
 14. Riahi, A., Shkoor, M., Fatunsin, O., Lubbe, M., Reinke, H., & Langer, P. First synthesis of 4-(arylsulfonyl)phenols by regioselective [3+3] cyclocondensations of 1,3-bis(silyloxy)-1,3-butadienes with 2-arylsulfonyl-3-ethoxy-2-en-1-ones. *Tetr. Lett.*, **2009**, 50, 115–117. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.097>
 15. Shkoor, M., Riahi, A., Fatunsin, O., Reinke, H., Fischer, C., & Langer, P. Diversity-oriented synthesis of functionalized diaryl sulfones by regioselective [3+3] cyclizations of 1,3-bis(siloxy)buta-1,3-dienes with 2-(arylsulfonyl)-3-ethoxy-2-en-1-ones: Scope and limitations. *Synth.*, **2009**, 2223–2235.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1216801>
 16. Shaaban, M. R., Saleh, T. S., Mayhoub, A. S., Mansour, A., & Farag, A. M. Synthesis and analgesic/anti-inflammatory evaluation of fused heterocyclic ring systems incorporating phenylsulfonyl moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 6344–6352. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.05.011>
 17. Lemcke, T., & Messinger, P. Sulfonylsubstituierte Heterocyclen aus β -Oxo- β -sulfonyl-enolethern und Amidinen, Hydrazinen oder Hydroxylamin. *Arch Pharm.*, **1995**, 328, 269–270. <https://doi.org/10.1002/ardp.19953280312>
 18. Santilli, A. A., Rosenberg, M. D., Osdene, T. S., & Childress, S. J. Synthesis of amino-5-arylsulfonylpyrimidines. *J. Heter. Chem.*, **1971**, 8, 975–982.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570080615>

19. Takahashi, M., Mamiya, T., & Wakao, M. Preparation of 5-sulfonylpyrimidines from β -keto, β -cyano-, and β -ethoxycarbonyl- β -sulfonylenamines. *J. Heter. Chem.*, **1986**, 23, 77–80. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570230116>
20. Abu-Shanab, F. A. (2006). Synthesis of polyfunctionally substituted pyridine-2-(1H)-thiones containing a sulfone moiety. *J. Sulfur Chem.*, 27, 433–440. <https://doi.org/10.1080/17415990600875327>
21. Elkholy, Y. M., Abu-Shanab, F. A., & Erian, A. W. (2000). Studies with pyridinethiones: a convenient synthesis of polyfunctionally substituted pyridine ring systems. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.*, 167, 151–159. <https://doi.org/10.1080/10426500008082395>
22. Barroso, S., Blay, G., Al-Midfa, L., Muñoz, M. C., & Pedro, J. R. Copper(II)-bis(oxazoline) catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction with α' -arylsulfonyl enones as dienophiles. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6389–6392. <https://doi.org/10.1021/jo8009227>
23. O'Sullivan, W. I., Tavares, D. F., & Hauser, C. R. Some condensations at the methylene and terminal methyl groups of benzenesulfonylacetone through its mono- and dipotassio salts. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3453–3457. <https://doi.org/10.1021/ja01477a025>
24. Giovannini, R., & Petrini, M. Ruthenium tetroxide catalyzed oxidations of 3-alkyl-4-(2-furyl)-4-oxobutanenitriles: synthesis of methyl 2-alkyl-3-cyanopropanoates. *Tetr. Letter.*, **1997**, 38, 3781–3784. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(97\)00734-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)00734-X)
25. Harmata, M., & Wacharasindhu, S. Addition of functionalized nucleophiles to a bridgehead bromoketone. *Synth.*, **2007**, 2365–2369. <https://doi.org/10.1055/s-2007-983775>
26. Kim, J. N., Im, Y. J., & Kim, J. M. Synthesis of ortho-hydroxyacetophenone derivatives from Baylis–Hillman acetates. *Tetr. Lett.*, **2002**, 43, 6597–6600. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01441-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01441-7)
27. Kim, S. H., Kim, K. H., Kim, H. S., & Kim, J. N. Regioselective synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted pyridines from Baylis–Hillman adducts via consecutive

- [3+2+1] annulation protocol. *Tetr. Lett.*, **2008**, 49, 1948–1951. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.01.110>
28. Fesenko, A. A., & Shutalev, A. D. New approach to 5-arylsulfonyl-substituted 1,2-dihydropyrimidin-2-ones via base-induced chloroform elimination from 4-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2-ones. *Tetr.*, **2010**, 66, 7219–7226. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.06.058>
 29. Shirakawa, S., & Shimizu, S. Hydrogen-bond-promoted C–C bond-forming reaction: catalyst-free Michael addition reactions in ethanol. *Synlett.*, **2007**, 3160–3164. <https://doi.org/10.1055/s-2007-992377>
 30. Velikorodov, A., & Mochalin, V. Reactions of N, N'-Bis (methoxycarbonyl)-*p*-benzoquinonediimine with β -Tosyl Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.*, **2001**, 37, 1054–1055. <https://doi.org/10.1023/A:1012407423432>
 31. Attanasi, O. A., Favi, G., Filippone, P., Perrulli, F. R., & Santeusano, S. A novel and convenient protocol for synthesis of pyridazines. *Org. Lett.*, **2009**, 11, 309–312. <https://doi.org/10.1021/ol802432z>
 32. García Mancheño, O., Tange, P., Rohlmann, R., Fröhlich, R., & Alemán, J. Synthesis of chiral cyclic nitrones by asymmetric addition of β -ketosulfones to nitroalkenes followed by reductive cyclization. *J. Chem. Eur.*, **2011**, 17, 984–992. <https://doi.org/10.1002/chem.201001914>
 33. Chan, C. K., Lu, Y. J., & Chang, M. Y. Synthesis of substituted 2-vinylfurans. *Tetr.*, **2015**, 71(51), 9544–9549. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.072>
 34. Hsueh, N. C., Hsiao, Y. T., & Chang, M. Y. CuI mediated synthesis of sulfonyl dihydrofurans. *Tetr.*, **2017**, 73(30), 4398–4406. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.097>
 35. Chang, M. Y., Chen, Y. H., & Cheng, Y. C. Fe(OTf)₃-mediated synthesis of sulfonyl dihydropyrans. *Tetr.*, **2016**, 72(4), 518–524. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.12.007>
 36. Chang, M. Y., Chan, C. K., & Chen, Y. C. Synthesis of 2-Arylbenzimidazole Analogues. *Heterocycles: An international journal for reviews and communications in heterocyclic chemistry*, **2014**, 89(5), 1229–1236.

37. Chan, C. K., et al. *p*-TsOH-mediated synthesis of substituted 2, 4-diaryl-3-sulfonylquinolines from functionalized 2-aminobenzophenones and aromatic β -ketosulfones under microwave irradiation. *Org. & Biom. Chem.*, **2020**, *18*(2), 305–315. <https://doi.org/10.1039/C9OB02445J>
38. Hsueh, N. C., Chen, H. Y., & Chang, M. Y. Construction of sulfonyl oxabenzobicyclic core via cyclocondensation of β -ketosulfones and *o*-formyl allylbenzenes. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*(24), 13324–13332. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02425>
39. Fan, L., et al. Efficient synthesis of novel 5-phenylsulfonyl-substituted 4, 5-dihydro-1H-pyrazolo [3, 4-*b*] pyridines. *J. Chem. Res.*, **2016**, *40*(10), 591–593. <https://doi.org/10.3184/174751916X14737765008687>
40. Paulvannan, K., & Stille, J. R. Heterocycle formation through aza-annulation: stereochemically controlled syntheses of (\pm)-5-epitashiromine and (\pm)-tashiromine. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1613–1620. <https://doi.org/10.1021/jo00086a009>
41. Barnes, K. D., & Ward, R. Synthesis of 2-aryl-3-trifluoromethylsulfonylpyrroles. *J. Het. Chem.*, **1995**, *32*, 871–874. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570320333>
42. Guravaiah, N., & Rao, V. R. Synthesis of a new class of sulfone-linked 3-([1,2,3]-thiadazol-4-yl)-chromen-2-ones. *Phosp. Sulfur Silicon Relat Elem.*, **2010**, *185*, 361–367. <https://doi.org/10.1080/10426500902797137>
43. Guravaiah, N., & Rao, V. R. Simple strategy for sulfonyl ethynylogs of coumarins. *Synth. Comm.*, **2011**, *41*, 2693–2700. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.515344>
44. Takikawa, H., Hikita, K., & Suzuki, K. Synthesis of highly functionalized isoxazoles via base-promoted cyclocondensation of stable nitrile oxides with active methylene compounds. *Synlett.*, **2007**, 2252–2256. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985561>
45. Dawood, K., Kheder, N., Ragab, E., & Mohamed, S. A facile access to some new pyrazole, 1,3,4-thiadiazole, and thiophene derivatives via β -ketosulfones.

Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem, **2010**, 185, 330–339.
<https://doi.org/10.1080/10426500902796980>

46. Kawai, H., Sugita, Y., Tokunaga, E., & Shibata, N. Synthesis of isoxazole triflones. *J. Eur. Org. Chem.*, **2012**, 1295–1298. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101814>
47. Mizuyama, N., Murakami, Y., Nakatani, T., Kuronita, K., Kohra, S., Ueda, K., Hiraoka, K., & Tominaga, Y. Reaction of 6-arylor styryl-4-methylsulfanyl-2-oxo-2H-pyrans with active methylene compounds and fluorescence properties of the products. *J. Het. Chem.*, **2008**, 45, 265–277.
<https://doi.org/10.1002/jhet.5570450133>
48. Atechian, S., Nock, N., Norcross, R. D., Ratni, H., Thomas, A. W., Verron, J., & Masciadri, R. New vistas in quinoline synthesis. *Tetr.*, **2007**, 63, 2811–2823.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.01.050>
49. Peng, C., Wang, Y., Liu, L., Wang, H., Zhao, J., & Zhu, Q. *p*-Toluenesulfonic acid promoted annulation of 2-alkynylanilines with activated ketones: efficient synthesis of 4-alkyl-2,3-disubstituted quinolines. *J. Eur. Org. Chem.*, **2010**, 818–822. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901257>
50. Gubin, J., de Vogelaer, H., Inion, H., Houben, C., Lucchetti, J., Mahaux, J., Rosseels, G., Peiren, M., Clinet, M., & Polster, P. Novel heterocyclic analogues of the new potent class of calcium entry blockers: 1-[[4-(aminoalkoxy)phenyl]sulfonyl]indolizines. *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 1425–1433.
<https://doi.org/10.1021/jm00062a015>
51. Simon, C., Constantieux, T., & Rodriguez, J. Utilisation of 1,3-dicarbonyl derivatives in multicomponent reactions. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 4957–4980.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.200400511>
52. Abelman, M. M., Smith, S. C., & James, D. R. Cyclic ketones and substituted α -keto acids as alternative substrates for novel Biginelli-like scaffold syntheses. *Tet. Lett*, **2003**, 44, 4559–4562. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00985-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00985-7)
53. Xing, C., & Zhu, S. Unexpected formation of tetrasubstituted 2,3-dihydrofurans from the reactions of β -keto polyfluoroalkanesulfones with aldehydes. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 6486–6488. <https://doi.org/10.1021/jo049317y>

54. Gladkov, E. S., Desenko, S. M., Konovalova, I. S., Groth, U., Shishkin, O. V., Vashchenko, E. V., & Chebanov, V. A. Microwave-assisted and ultrasonic-assisted three-component heterocyclization of 4-amino-5-carboxamido-1,2,3-triazole, thiopyran-3-one-1,1-dioxide, and aromatic aldehydes. *J. Het. Chem.*, **2013**, 50(S1), E189–E192. <https://doi.org/10.1002/jhet.1503>
55. Brian, T. The reaction of aldehydes and ammonium acetate with some acetonyl and phenacyl derivatives: a correction. *Synth.*, **1993**, 755–757. <https://doi.org/10.1039/P19930000755>
56. Pandiarajan, K., & Benny, J. C. N. One step synthesis of 3,4-dihydro-2H-1,3-oxazines. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992**, 1(16), 2055–2056.
57. Shaaban, M. R., Saleh, T. S., Mayhoub, A. S., & Farag, A. M. Single step synthesis of new fused pyrimidine derivatives and their evaluation as potent Aurora-A kinase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3690–3695. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.033>
58. Palchykov, V. A., Chabanenko, R. M., Konshin, V. V., Dotsenko, V. V., Krivokolysko, S. G., Chigorina, E. A.,... & Mazepa, A. V. Dihydro-2H-thiopyran-3 (4H)-one-1, 1-dioxide—a versatile building block for the synthesis of new thiopyran-based heterocyclic systems. *New Journal of Chemistry*, **2018**, 42(2), 1403–1412. <https://doi.org/10.1039/C7NJ03846A>
59. Chabanenko, R. M., Yu. Mykolenko, S., Kozirev, E. K., & Palchykov, V. A. Multigram scale synthesis of 3, 4-and 3, 6-dihydro-2H-thiopyran 1, 1-dioxides and features of their NMR spectral behavior. *Synth. Comm.*, **2018**, 48(17), 2198–2205. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1486427>
60. Gladkov, E. S., Desenko, S. M., Konovalova, I. S., Groth, U., Shishkin, O. V., Vashchenko, E. V., & Chebanov, V. A. Microwave-Assisted and Ultrasonic-Assisted Three-Component Heterocyclization of 4-Amino-5-carboxamido-1,2,3-triazole, Thiopyran-3-one-1,1-dioxide, and Aromatic Aldehydes. *J. Het. Chem.*, **2013**, 50(S1), E189–E192. <https://doi.org/10.1002/jhet.1503>

61. Kozirev, E. K., & Palchykov, V. A. Thiopyran-3-one 1,1-dioxides in the synthesis of heterocycles (microreview). *Chem. Het. Com.*, **2019**, 55, 349–351. <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02463-z>
62. Palchikov, V. A., Gaponov, A. A., Chabanenko, R. M., & Mykolenko, S. Y. Synthesis of a new spiro system: 1-oxa-7-thia-4-azaspiro [4.5] decane 7, 7-dioxide. *J. Org. Chem.*, **2018**, 54(4), 588–592. <https://doi.org/10.1134/S1070428018040127>
63. Voskoboynik, O. Y., Kolomoets, O. S., Palchikov, V. A., Kovalenko, S. I., Belenichev, I. F., & Shishkina, S. V. [1,2,4] Triazino [2, 3-c] quinazolines 2*. Synthesis, structure, and anticonvulsant activity of new 3'-R 1-spiro [(aza/oxa/thia) cycloalkyl-1 (3,4), 6'-[1,2,4] triazino [2,3-c] quinazolin]-2'(7' H)-ones. *Chem. Het. Com.*, **2017**, 53, 1134–1147. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2184-8>
64. Shyshkina, O. O., Medviediev, V. V., Volovenko, Y. M., & Shishkin, O. V. Synthesis and structural investigation of new isothiochromen-4-one 2, 2-dioxide derivatives. *Struc. Chem.*, **2016**, 27, 273–280. <https://doi.org/10.1007/s11224-015-0723-4>
65. Tkachuk, T. M., Shyshkina, O. O., Volovnenko, T. A., Volovenko, Y. M., Zubatyuk, R. I., Medviediev, V. V., & Shishkin, O. V. Novel transformations of 1H-isothiochromen-4(3H)-one-2,2-dioxide. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, **2013**, 144, 263–271. <https://doi.org/10.1007/s00706-012-0858-6>
66. Jakobi, H., Minn, K., Buscato Arsequell, E., Dietrich, H., Gatzweiler, E., Rosinger, C. H., ... & Schmutzler, D. **2018**, US Patent 20180213780A1.
67. Vandyck, K., Cummings, M. D., Nyanguile, O., Boutton, C. W., Vendeville, S., McGowan, D., & Raboisson, P. Structure-based design of a benzodiazepine scaffold yields a potent allosteric inhibitor of hepatitis C NS5B RNA polymerase. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52(14), 4099–4102. <https://doi.org/10.1021/jm9005548>
68. Gupta, V., & Carroll, K. S. Rational design of reversible and irreversible cysteine sulfenic acid-targeted linear C-nucleophiles. *Chem. Comm.*, **2016**, 52(16), 3414–3417. <https://doi.org/10.1039/C6CC00228E>

69. Pokhodylo, N. T., Tupychak, M. A., & Palchykov, V. A. Dihydro-2H-thiopyran-3(4H)-one-1,1-dioxide – a new cyclic ketomethylenic reagent for the Dimroth-type 1,2,3-triazole synthesis. *Synth. Comm.*, **2020**, 50(12), 1835-1844. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1757113>
70. Marco, J. L. Michael reactions of β -keto sulfoxides and β -ketosulfones. *J. Org. Chem*, **1997**, 62, 6575–6581. <https://doi.org/10.1021/jo9705982>
71. Panda S., Pankaj K., Leena K. Biginelli Reaction: A Green Perspective *Curr. Org. Chem.*, **2012**, 16 (4). <https://doi.org/10.2174/138527212799499859>
72. Marinescu M. Biginelli reaction mediated synthesis of antimicrobial pyrimidine derivatives and their therapeutic properties. *Molecules*, **2021**, 26(19), 6022 <https://doi.org/10.3390/molecules26196022>
73. Antoine D., Olivier, M., Vincent, Z. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scien. Repor.*, **2017**, 7, 42717 <https://doi.org/10.1038/srep42717>
74. Banerjee, P., Andreas, O. E., Schrey, A. K., Preissner, R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucl. Ac. Resear.*, **2018**, 46, W257–W263 <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
75. Scotti, M. T., Herrera-Acevedo, C., de Menezes, R. P. B., Martin, H-J., Muratov, E. N., Silva, Á.Í.d.S., Albuquerque, E. F., Calado, L. F., Ericsson, C.-B., Scotti, L. MolPredictX: online biological activity predictions by machine learning models. *Mol. Inf.*, **2022**, 41(12), e2200133. <https://doi.org/10.1002/minf.202200133>
76. Herath A., Cosford D. P. One-step continuous flow synthesis of highly substituted pyrrole-3-carboxylic acid derivatives via in situ hydrolysis of *tert*-butyl esters. *Org. lett.*, **2010**, 12 (22), 5182-5185 <https://doi.org/10.1021/ol102216x>
77. Neochoritis, C. G., Zhao, T., Dömling, A. Tetrazoles via multicomponent reactions. *Chem. Rev.*, **2019**, 119, 1970–2042. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00564>
78. Mohlala, R. L., Rashamuse, T. J., Coyanis, E. M. (2023). Multicomponent reactions as an efficient and facile alternative route in organic synthesis and

applications. *Preprints. Org.* 2023060345.
<https://doi.org/10.20944/preprints202306.0345.v1>

79. Vishwakarma, R., Chandrakanth, G., Lakshmi, K. M. Advances in tetrazole synthesis – An Overview. *J. Chem. Tech.*, **2022**, 31(2), 411-418 *Chem. Select*, 7, e202200706. <https://doi.org/10.1002/slct.202200706>
80. John, E. S., Gulatia, Sh., Shankaraiah, N. Recent advances in multi-component reactions and their mechanistic insights: a triennium review. *Org. Chem. Front.*, **2021**, 8, 4237–4287. <https://doi.org/10.1039/D0QO01480J>
81. Kour, P., Singh, V. P., Khajuria, B., Singh, T., Kumar, A. Al(III) chloride catalyzed multi-component domino strategy: synthesis of library of dihydrotetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and tetrahydrotetrazolo[1,5-*a*]quinazolinones. *Tetr. Lett.*, **2017**, 58, 4179–4185. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.09.052>
82. Wang, X-S., Yang, K., Zhou, J., Tu, S-J. Facile method for the combinatorial synthesis of 2,2- disubstituted quinazolin-4(1h)-one derivatives catalyzed by iodine in ionic liquids. *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 35–40. <https://doi.org/10.1021/cc900174p>
83. Shaik F. B., Nagendra, T. P., Babu, V. G., Shanthi, V. K., Mulakayala, N., Anwar, Sh. An efficient, multicomponent, green protocol to access 4,7-dihydrotetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines and 5,6,7,9-tetrahydrotetrazolo[5,1-*b*]quinazolin-8(4H)-ones using PEG-400 under microwave irradiation. *Synth. Comm.*, **2019**, 49, 3181–3190. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1659973>
84. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy, B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2001**, 46, 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
85. Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., Wendoloski, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.*, **1999**, 1, 55–68. <https://doi.org/10.1021/cc9800071>

86. Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 2615–2623. <https://doi.org/10.1021/jm020017n>
87. Egan, W. J., Merz, K. M., Baldwin J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 3867–3877. <https://doi.org/10.1021/jm000292e>
88. Muegge, I., Heald, S. L., Brittelli, D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 1841–1846. <https://doi.org/10.1021/jm015507e>
89. Azek, E., Khalifa, M., Bartholoméüs, J., Ernzerhof, M., Lebel, H. Rhodium(II)-catalyzed C–H aminations using N-mesyloxycarbamates: reaction pathway and by-product formation. *Chem. Sci.*, **2019**, 10:718–729. <https://doi.org/10.1039/C8SC03153C>
90. Brant, M., Wulff, J. 3-Sulfolenes and their derivatives: synthesis and applications. *Synth.*, **2016**, 48:1–17. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560351>
91. Espino, C., Du Bois, J. A Rh-catalyzed C-H insertion reaction for the oxidative conversion of carbamates to oxazolidinones. *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40:598–600. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20010202\)40:3<598::AID-ANIE598>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010202)40:3<598::AID-ANIE598>3.0.CO;2-9)
92. Pal, K., Volla, C. Rhodium-catalyzed denitrogenative transannulation of 1,2,3-triazolylcarbamates: efficient access to 4-aminooxazolidinones. *Org. Chem. Front.*, **2017**, 4:1380–1384. <https://doi.org/10.1039/C7QO00101K>
93. Azek, E., Khalifa, M., Bartholoméüs J., Ernzerhof, M., Lebel, H. Rhodium(II)-catalyzed C–H aminations using N-mesyloxycarbamates: reaction pathway and by-product formation. *Chem. Sci.*, **2019**, 10:718–729. <https://doi.org/10.1039/C8SC03153C>
94. Reddy, R., Davies, H. Dirhodium tetracarboxylates derived from adamantylglycine as chiral catalysts for enantioselective C–H aminations. *Org. Lett.* **2006**, 8:5013–5016. <https://doi.org/10.1021/ol061742l>

95. Palchykov, V., Dale, P., Robertson, J. Nucleophilic vinylic substitution in bicyclic methyleneaziridines: S_NV_π or S_NV_σ *New J. Chem.* **2021**, 45:9020–9027. <https://doi.org/10.1039/D1NJ01458G>
96. Palchykov, V., Manko, N., Finiuk, N., Pokhodylo, N. 2-Amino-4,6,7,8-tetrahydrothiopyrano[3,2-*b*]pyran-3-carbonitrile-5,5-dioxide VP-4535 as an antimicrobial agent selective toward methicillin-resistant staphylococcus aureus. *Ukr. Biochem. J.*, **2022**, 94:64–74. <https://doi.org/10.15407/ubj94.01.064>
97. Kasyan, L., Palchikov, V., Turov, A., Pridma, S., Tokar, A. Cage-like amines in the synthesis and oxidation of camphor-10-sulfonic acid amides. *J. Org. Chem.*, **2009**, 45:1007–1017. <https://doi.org/10.1134/S1070428009070057>
98. Rigoli, J., Grigg, R., Pearce, S., Schomaker, J. Synthesis of propargylic and allenic carbamates via the C-H amination of alkynes. *Org. Lett.*, **2012**, 14:280–283. <https://doi.org/10.1021/ol203055v>
99. Shyshkina, O., Popov, K., Gordivska, O., Tkachuk, T., Kovalenko, N., Volovnenko, T., Volovenko, Y. Synthesis and chemical properties of cyclic β -keto sulfones. *Chem. Het. Compd.*, **2011**, 47:923–945. <https://doi.org/10.1007/s10593-011-0858-1>
100. Zhao, Q., Xin, L., Liu, Y., Liang, C., Li, J., Jian, Y., Li, H., Shi, Z., Liu, H., Cao, W. Current landscape and future perspective of oxazolidinone scaffolds containing antibacterial drugs. *J. Med. Chem.*, **2021**, 64:10557–10580. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00480>
101. Foti, C., Piperno, A., Scala, A., Giuffrè, O. Oxazolidinone antibiotics: chemical, biological, and analytical aspects. *Molecules* **2021**, 26:4280. <https://doi.org/10.3390/molecules26144280>
102. Lorpitthaya, R., Xie, Z.Z., Sophy, K., Kuo J.L., Liu, X. Mechanistic insights into the substrate controlled stereochemistry of glycals in one-pot rhodium-catalyzed aziridination and aziridine ring opening. *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16:588–594. <https://doi.org/10.1002/chem.200901727>
103. Ertl, P., Rohde, B., Selzer, P. Fast calculation of molecular polar surface area as a sum of fragment-based contributions and its application to the prediction of drug

- transport properties. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43:3714-3717.
<https://doi.org/10.1021/jm000942e>
104. Daina, A., Zoete, V. A BOILED-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *Chem. Med. Chem.*, **2016**, 11:1117–1121.
<https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>
 105. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., Poroikov, V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of pass prediction. *Mol. Inform.* **2011**, 30:241–250.
<https://doi.org/10.1002/minf.201000151>
 106. Lagunin, A., Dubovskaja, V., Rudik, A., Pogodin, P., Druzhilovskiy, D., Glorizova, T., Filimonov, D., Sastry, G., Poroikov, V. CLC-Pred: A freely available web-service for *in silico* prediction of human cell line cytotoxicity for drug-like compounds. *PLOS. One.* **2018**, 13:1
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191838>
 107. Palchykov, V., Zhurakovskiy, O. One-pot reactions of three-membered rings giving N,O,S-heterocycles. *Adv. Het. Chem.* **2021**, 133:159–223.
<https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2020.04.001>
 108. Yuan, K., Gong, Y. M., Liu, L., Sun, Y.-K., Tian, S.-S., Wang, Y.-J., Zhong, Y., Zhang, A.-Y., S.-Z. Su, X.-X. Liu, Y.-X. Zhang, X. Lin, L. Shi, W. Yan, S. Fazel, M. V. Vitiello, R. A. Bryant, X.-Y. Zhou, M.-S. Ran, Y.-P. Bao, J. Shi, L. Lu. Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Mol. Psych.*, **2021**, 26, 1. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01036-x>
 109. Fiest, K. M., Leigh, J. P., Krewulak, K. D., Plotnikoff, K. M., Kemp, L. G., J. Ng-Kamstra, Stelfox, H. T. Experiences and management of physician psychological symptoms during infectious disease outbreaks: a rapid review. *BMC Psych.*, **2021**, 21, 91. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03090-9>
 110. Alsuwailem, A. S., Khader, A., Saudagar, J. Impacts of COVID-19 on the Food Supply Chain: A Case Study on Saudi Arabia. *J. Inter. Math.*, **2021**, 24, 197.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1080/09720502.2020.1833461>

111. Excler, J.-L., Saville, M., S. Berkley, Kim, J. H. Vaccine development for emerging infectious diseases. *Nat. Med.*, **2021**, 27, 591. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01301-0>
112. Nadin, A., Hattotuwigama, C., Churcher, I. Lead-Oriented Synthesis: A New Opportunity for Synthetic Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 1114. <https://doi.org/10.1002/anie.201105840>
113. Doveston, R., Nelson, A. Towards the realisation of lead-oriented synthesis. *Drug Discov. Today*, **2014**, 19, 813. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.006>
114. Mykhailiuk, P. K. Saturated bioisosteres of benzene: where to go next? *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, 17, 2839. <https://doi.org/10.1039/C8OB02812E>
115. Wojaczyńska, E., Wojaczyński, J., Kleniewska, K., Dorsza, M., Olszewski, T. K. (2015). 2-Azanorbornane – a versatile chiral aza-Diels–Alder cycloadduct: preparation, applications in stereoselective synthesis and biological activity. *Org. Biomol. Chem.*, 13, 6116. <https://doi.org/10.1039/C5OB00173K>
116. Chang, L., Jiang, H., J. Fu, B. Liu, Li, C.-C., Yang, Z. Synthesizing the Tetracyclic Core of Nanolobatolide. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3609. <https://doi.org/10.1021/jo300039q>
117. Egunlusi, A. O., Malan, S. F., Omoruyi, S. I., Ekpo, O. E., Palchikov, V. A., Joubert, J. Open and rearranged norbornane derived polycyclic cage molecules as potential neuroprotective agents through attenuation of MPP⁺- and calcium overload-induced excitotoxicity in neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 204, 112617. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112617>
118. Petrova, T., Tarabara, I., Palchikov, V., Kasyan, L., Kosenkov, D., Okovytyy, S., Gorb, L., Shishkina, Shishkin, O., Leszczynski, J. Ethanolysis of N-substituted norbornane epoxyimides: Discovery of diverse pathways depending on substituent's character. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2142. <https://doi.org/10.1039/B917850C>
119. Thomas, G. L., R. J. Spandl, F. G. Glansdorp, M. Welch, A. Bender, J. Cockfield, J. A. Lindsay, C. Bryant, D. F. J. Brown, O. Loiseleur, H. Rudyk, M. Ladlow, D.

- R. Spring, anti-MRSA agent discovery using diversity-oriented Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 2808. <https://doi.org/10.1002/anie.200705415>
120. Meng, Z., Danishefsky, S. J. A synthetic pathway to either enantiomer of merrilactone. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1511. <https://doi.org/10.1002/anie.200462509>
 121. Šála, M., Hřebabecký, H., Dračinský, M., Masojídková, M., De Palma, A. M., J. Neyts, Holý, A. Norbornane as the novel pseudoglycone moiety in nucleosides. *Tetr.*, **2009**, 65, 9291. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.09.018>
 122. Álvarez, C., Peláez, R., Medarde, M. New dicyclopentadiene-based scaffolds. *Tetr.*, **2007**, 63, 2132. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.01.001>
 123. Kas'yan, L. I., Tarabara, I. N., Pal'chikov, V. A., Krishchik, O. V., Isaev, A. K., Kas'yan, A. O. Acylation of Aminopyridines and Related Compounds with Endic Anhydride. *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, 1530. <https://doi.org/10.1007/s11178-005-0378-5>
 124. Palchykov, V. A., Gaponova, R. G., Omelchenko, I. V., Kasyan, L. I. Synthesis of new azapolycyclic scaffolds via the domino aminolysis of dicyclopentadiene diepoxide in water. *Tetr. Lett.*, **2020**, 61, 152097. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152097>
 125. Shyyka, O. Ya., Pokhodylo, N. T., Palchykov, V. A., Finiuk, N. S., Stoika, R. S., Obushak, M. D. Cage-Like Amines in the Green Protocol of Transannular Thieno[2,3-d]Pyrimidinone Formation as Promising Anticancer Agents. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2020**, 56, 793. <https://doi.org/10.1007/s10593-020-02732-2>
 126. Zhao, C., Rakesh, K. P., Ravidar, L., Fang, W. Y., Qin, H. L. Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (SVI)-Containing motifs for drug discovery: A critical review. *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, 162, 679. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.11.017>
 127. A. Tačić, V. Nikolić, L. Nikolić, I. Savić, *Adv. Tech.* **2017**, 6, 58. <https://doi.org/10.5937/savteh1701058T>
 128. Kołaczek, A., Fusiarz, I., Ławecka, J., Branowska, D. Aktywność biologiczna i metody syntezy sulfonamidów (przegląd literaturowy). *Chemik.*, **2014**, 68, 620.

129. Liu, W., RajanBabu, T. V. Reactivity and selectivity in hydrovinylation of strained alkenes. *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7636. <https://doi.org/10.1021/jo1015135>
130. Heesing, A., Herdering, W. Nitrenium-und carbenium-ionen bei umlagerungen in 2-azabicyclischen systemen. *Chem. Ber.*, **1983**, 116, 1081. <https://doi.org/10.1002/cber.19831160323>
131. Kasyan, L. I., Sereda, S. V., Potekhin, K. A., Kasyan, A. O. Azabrendanes. I. Synthesis, structure and spectral parameters of N-(arylsulfonyl)-exo-2-hydroxy-4-azatricyclo[4.2.1.0^{3,7}]nonanes. *Het. Chem.*, **1997**, 8, 177. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1071\(1997\)8:2<177::AID-HC10>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1071(1997)8:2<177::AID-HC10>3.0.CO;2-O)
132. Kasyan, L. I., Okovity, S. I., Kasyan, A. O. Azabrendanes. II. Chemo-, regio- and stereoselective transformation of 3-oxatricyclo[3.2.1.0^{2,4}]octane-endo-6-carbonitrile in reaction with lithium aluminum hydride. *Het. Chem.* **1997**, 8, 185. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1071\(1997\)8:2<185::AID-HC11>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1071(1997)8:2<185::AID-HC11>3.0.CO;2-N)
133. Kas'yan, L. I., I. N. Tarabara, A. O. Kas'yan, E. A. Golodaeva, V. I. Avramenko, *Bull. Dnipro. Nat. Univ. Ser. Chem.* **2001**, (6), 54.
134. Kas'yan, A. O., Tarabara, I. N., Kas'yan, L. I. *Russ. J. Org. Chem.*, **1999**, 35, 624.
135. S.O. Sowemimo-Coker, *Transfus Med Rev.* **2002**, 16, 46. <https://doi.org/10.1053/tmrv.2002.29404>
136. R.B. Sawant, S.K. Jathar, S.B. Rajadhyaksha, P.T. Kadam, *Asian. J. Trans. Sci.* **2007**, 1, 47. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.33446>
137. M. Lootsik, N. Manko, O. Gromyko, S. Tistechok, M. Lutsyk, R. Stoika, *Ukr. Biochem. J.*, **2020**, 92, 143 <https://doi.org/10.15407/ubj92.06.143>
138. Пат. WO2012/106190 A1, МПК C07J 63/00 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01). C-17 and C-3 modified triterpenoids with HIV maturation inhibitory activity / A. Regueiro-Ren, Z. Liu, J. Swiderski, N. Sin, B. L. Venables, S.-Y. Sit, Y. Chen, J. Chen, N. A. Meanwell // PCT/US20 12/022852. Заявл. 31.01.2011; Опубли. 09.08.2012. – 516 p.
139. Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation. *World Health Organization*, **2015**. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/188783>
140. Open-access antimicrobial screening program <http://www.co-add.org/>

ДОДАТОК А

Рисунки спектрів основних типів синтезованих сполук

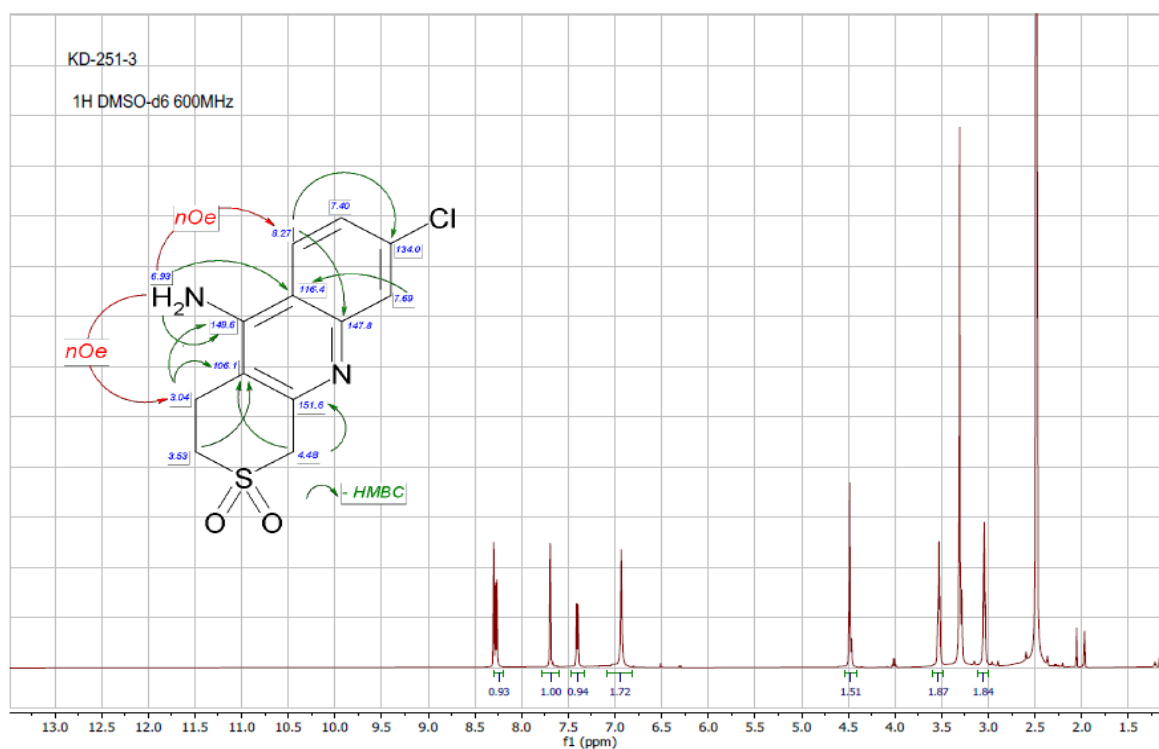


Рисунок А.1 - 2D ЯМР хімічні зсуви важливі двовимірні кореляції для 5-аміно-8-хлоро-3,4-дигідро-1H-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

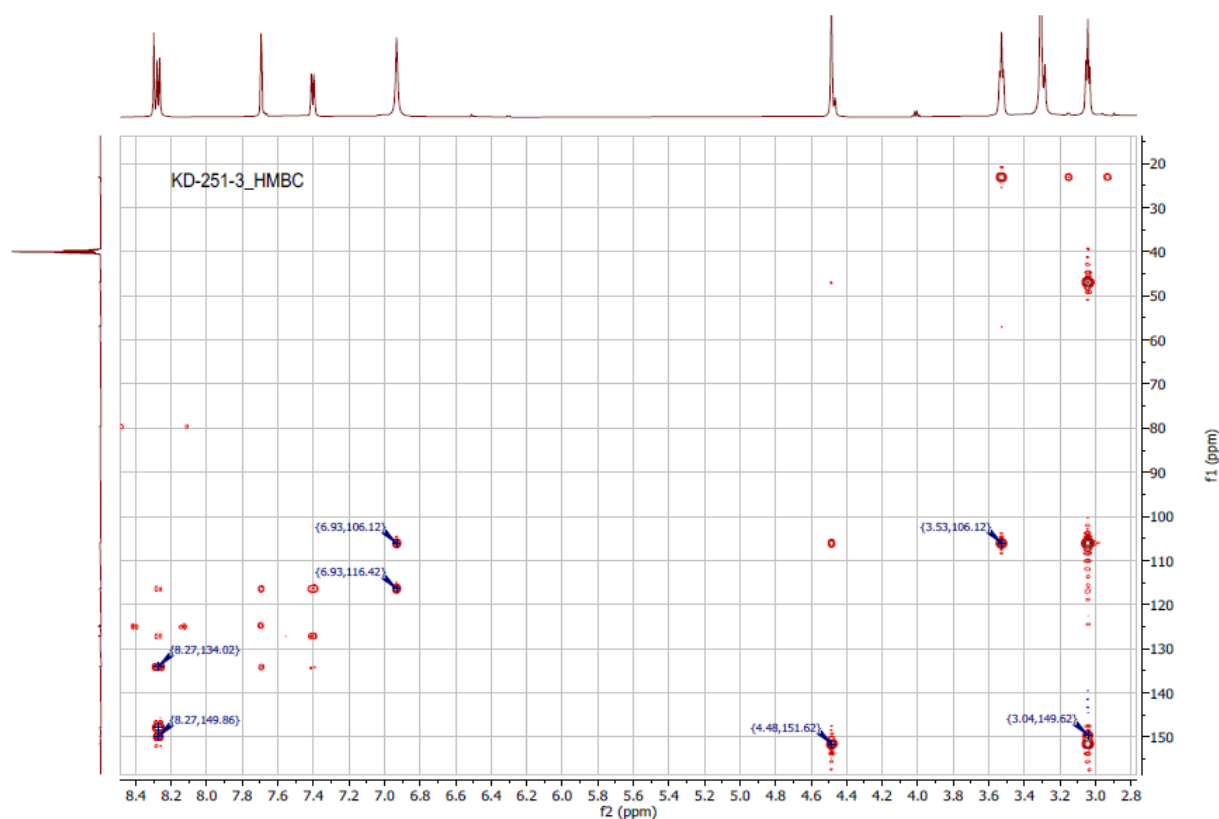


Рисунок. А.3 - Спектр НМВС 1H - ^{13}C 5-аміно-8-хлоро-3,4-дигідро-1H-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

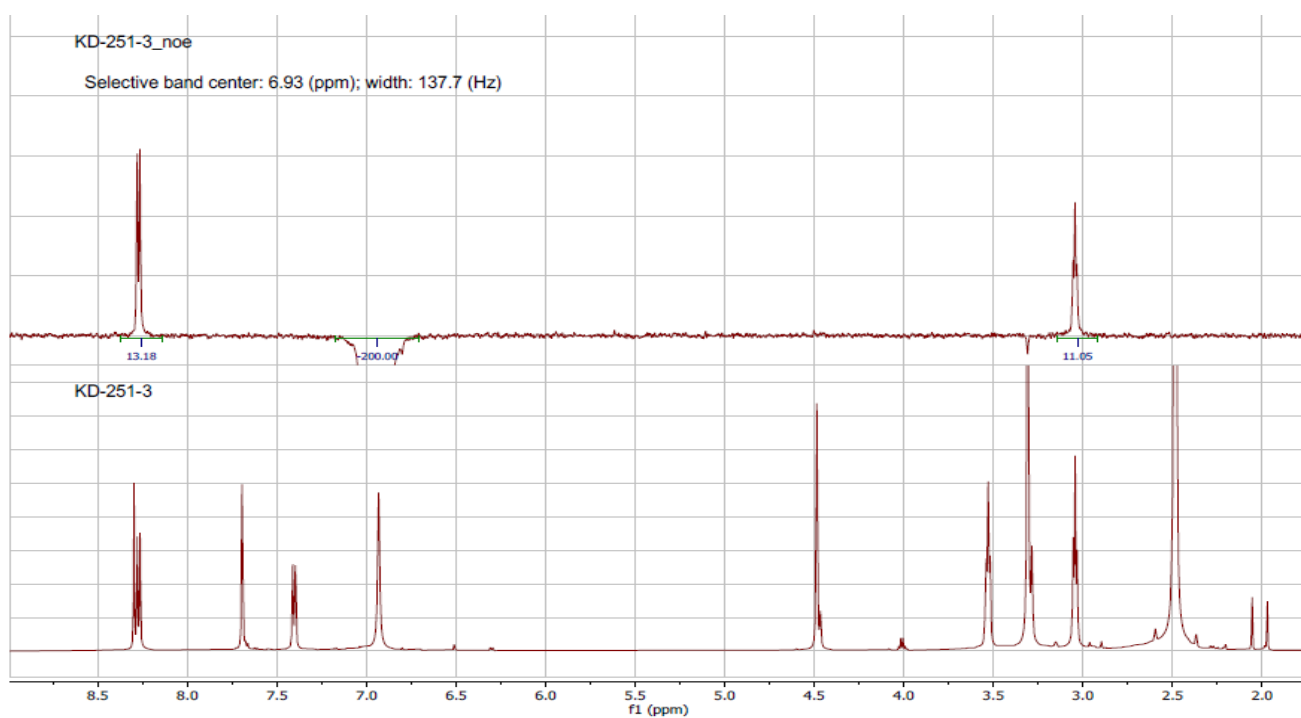


Рисунок А. 4 - Спектр ЯМР ^1H 5-аміно-8-хлоро-3,4-дигідро-1Н-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид та повний набір його одновимірних NOE спектрів **3.1.93** (400 МГц, DMSO-d_6 , м.ч.).

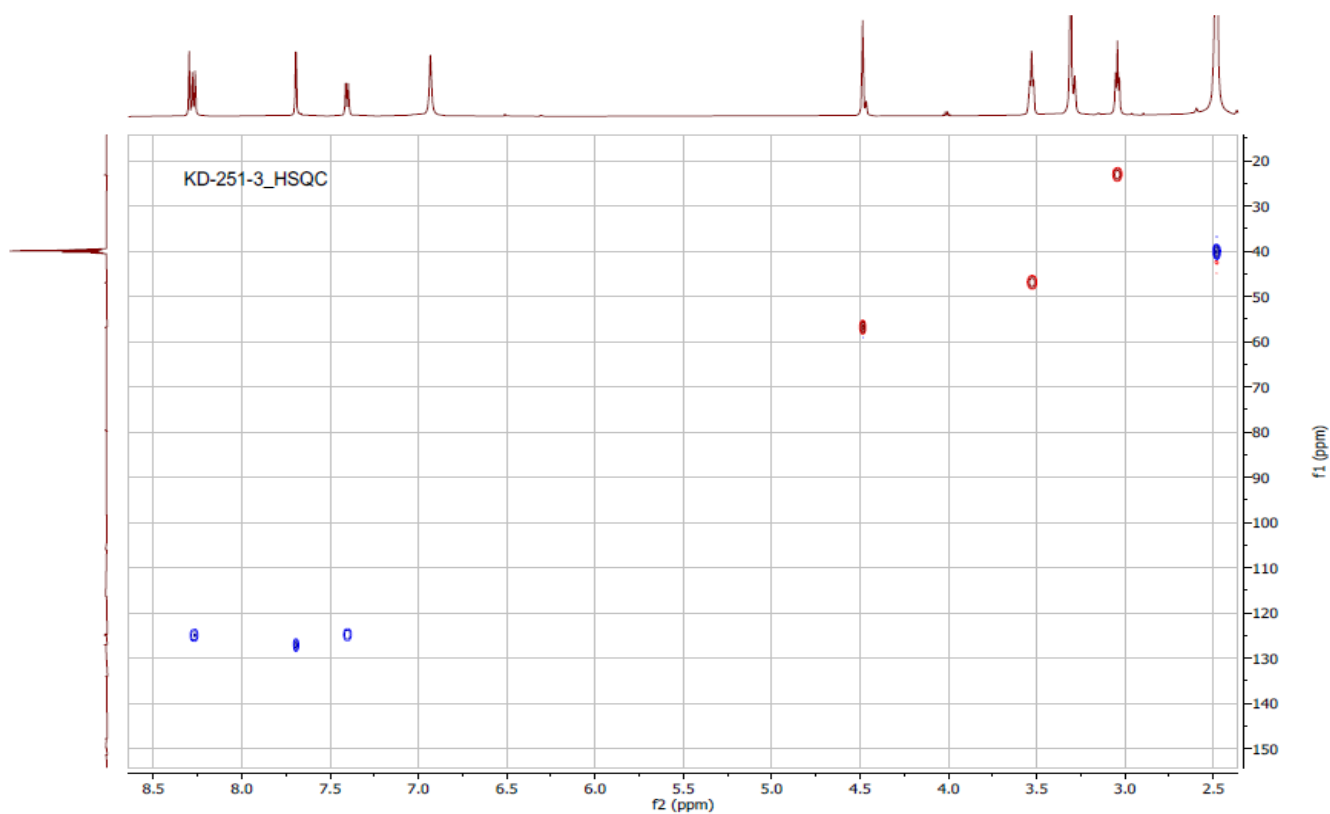


Рисунок. А.5 - Спектр HSQC ^1H - ^{13}C 5-аміно-8-хлоро-3,4-дигідро-1Н-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO-d_6 , м.ч.).

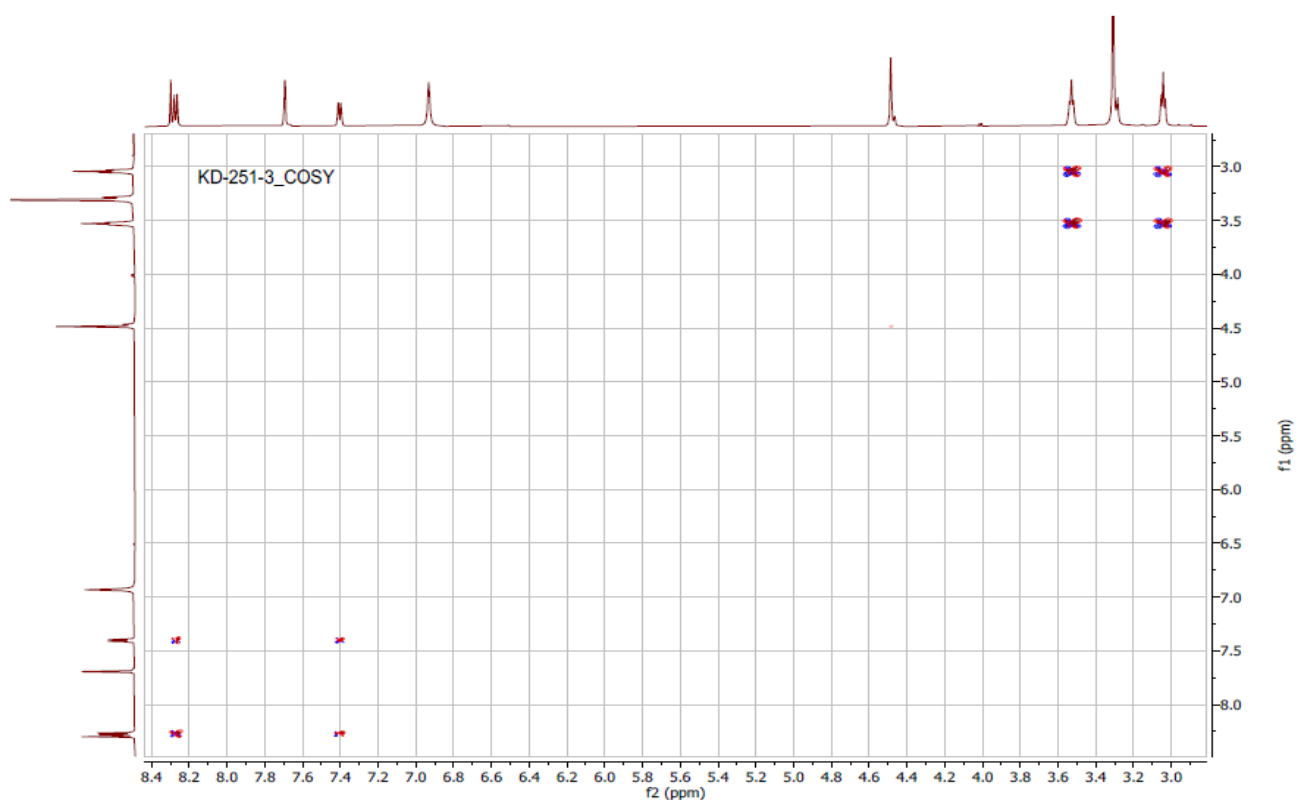


Рисунок А.6 - Спектр COSY ^1H - ^1H 5-аміно-8-хлоро-3,4-дигідро-1H-тіопірано[3,4-*b*]хінолін-2,2-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

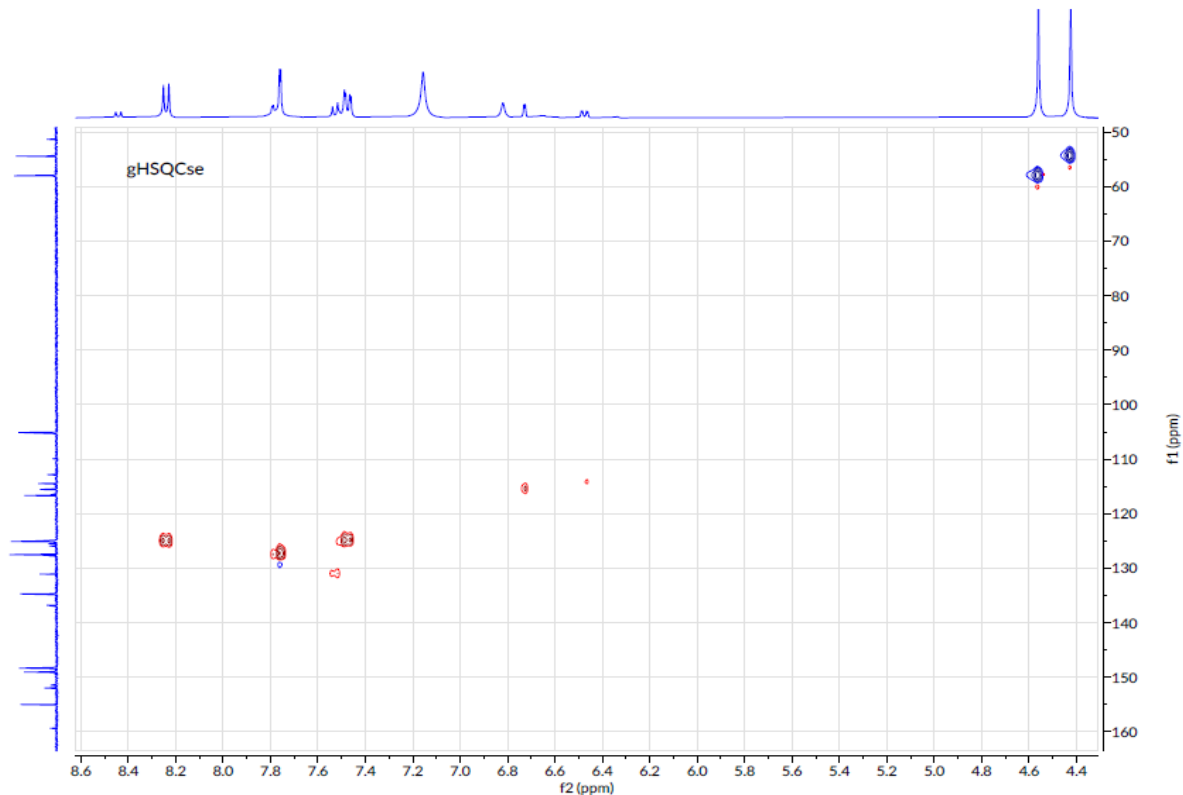


Рисунок А. 7 - Спектр HSQC ^1H - ^{13}C 4-аміно-7-хлоро-2,3-дигідротіофено[2,3-*b*]хінолін-1,1-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

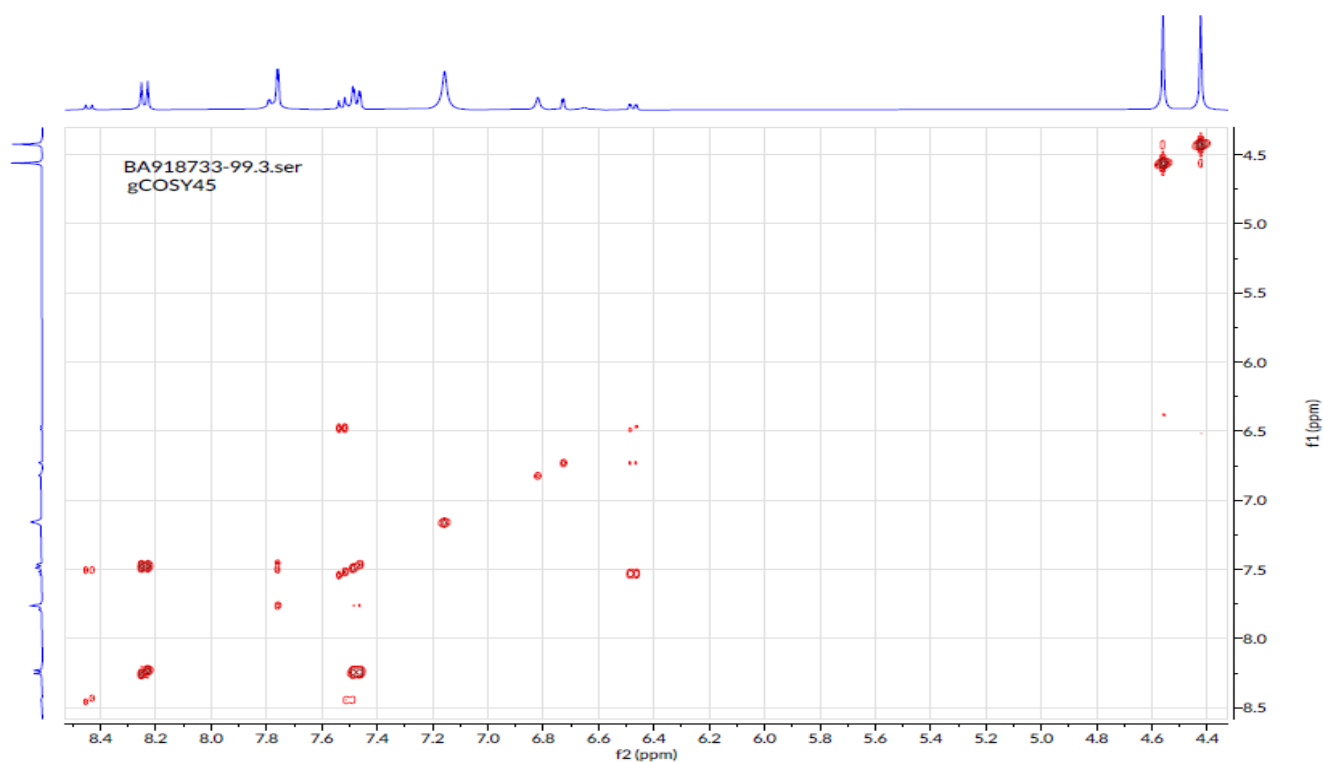


Рисунок А.8 - Спектр COSY ^1H - ^1H 5-аміно-7-хлоро-2,3-дигідротіофено[2,3-*b*]хінолін-1,1-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

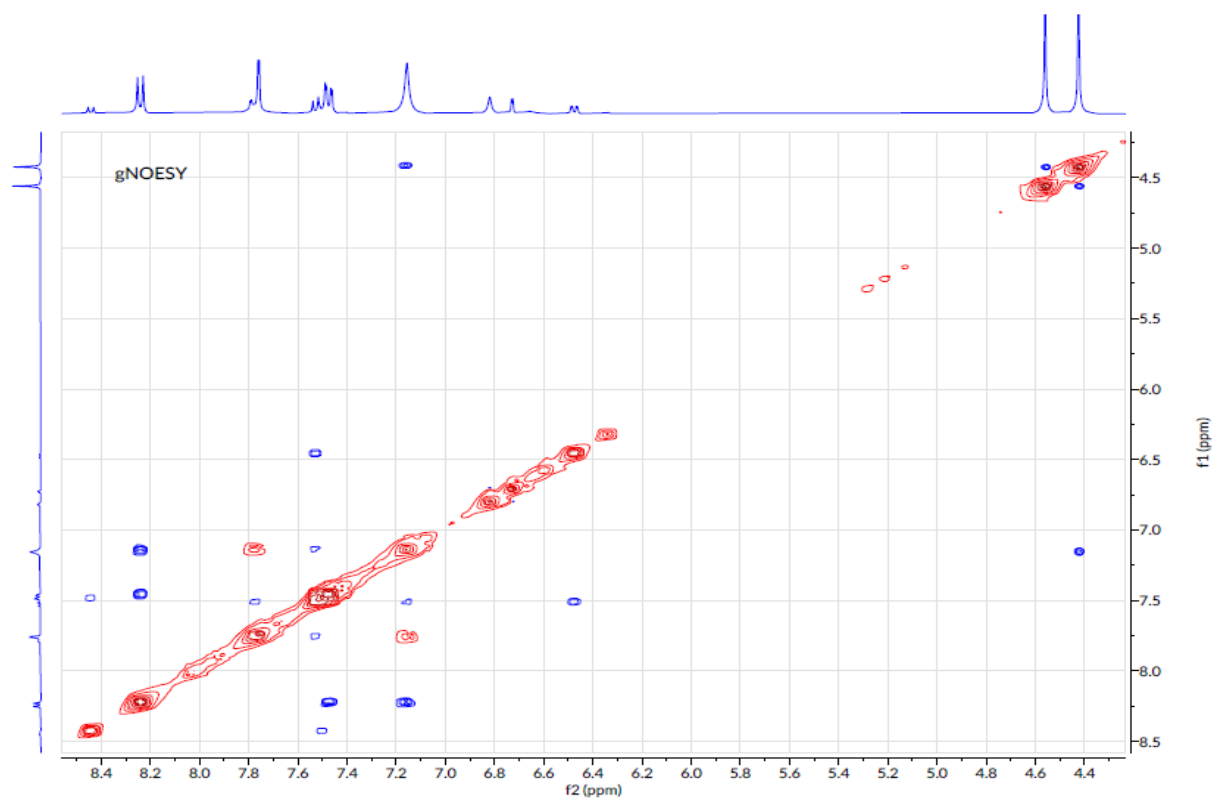


Рисунок А.9 - Спектр NOESY ^1H - ^1H 5-аміно-7-хлоро-2,3-дигідротіофено[2,3-*b*]хінолін-1,1-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

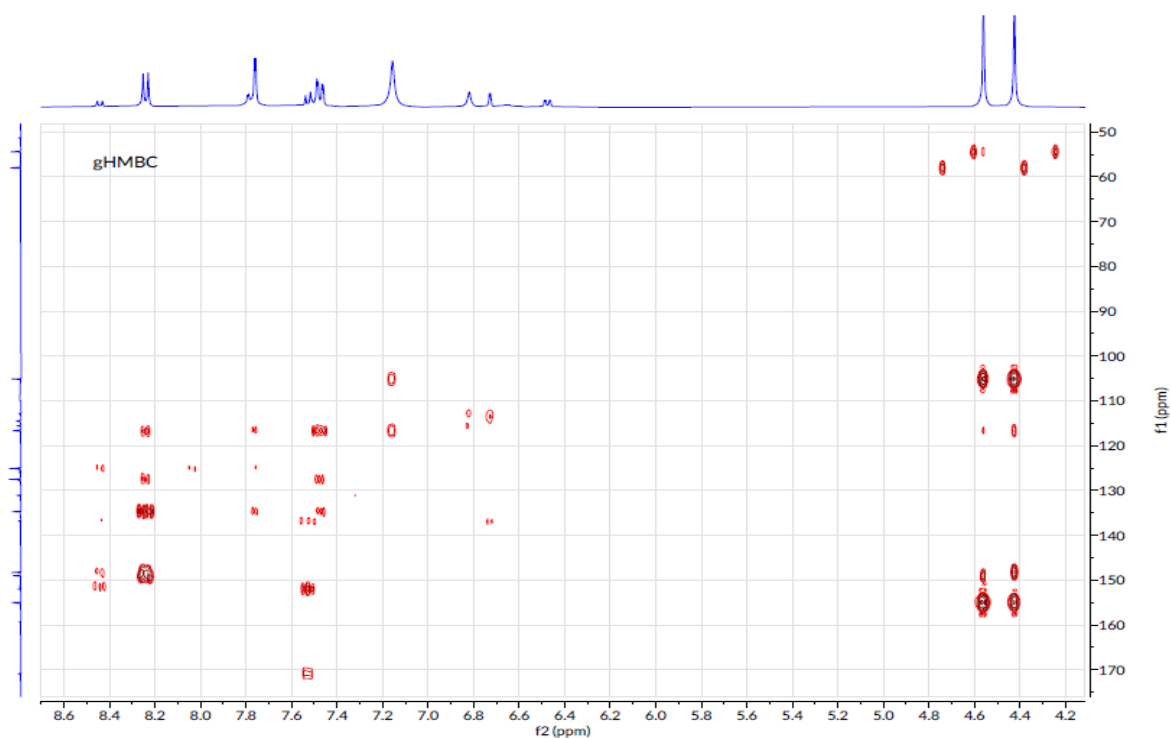


Рисунок А. 10 - Спектр НМВС ^1H - ^{13}C 5-аміно-7-хлоро-2,3-дигідротіофено[2,3-*b*]хінолін-1,1-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

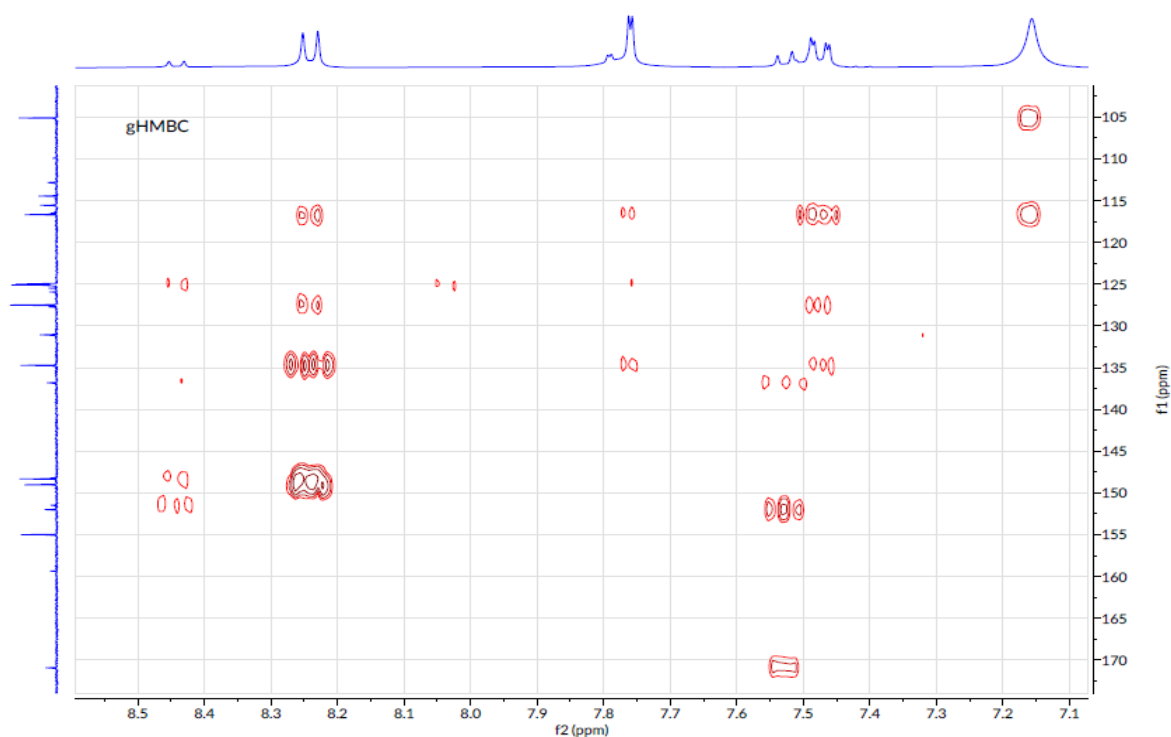


Рисунок А. 11 - Спектр HSQC ^1H - ^{13}C 5-аміно-7-хлоро-2,3-дигідротіофено[2,3-*b*]хінолін-1,1-діоксид **3.1.93** (400 МГц, DMSO- d_6 , м.ч.).

1328-1

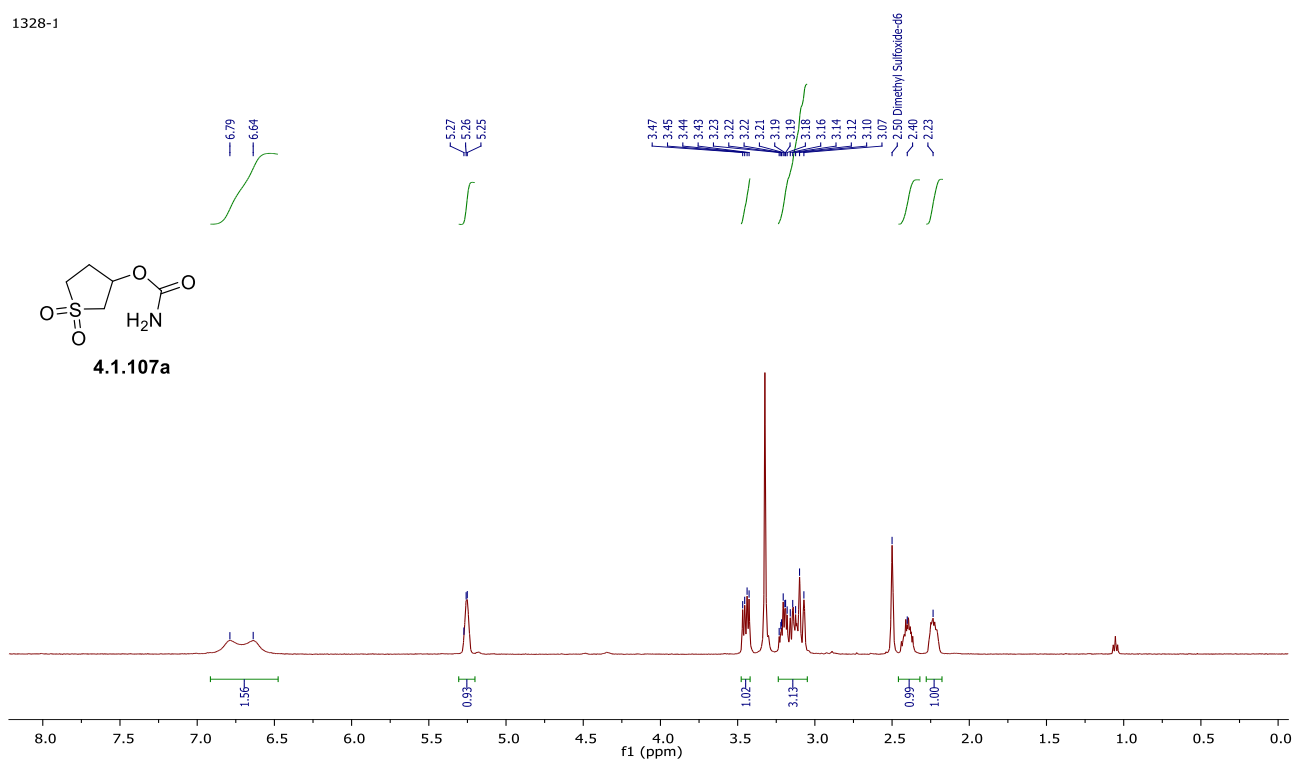


Рисунок А. 11 - ЯМР ¹H спектр для 1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл карбамат 4.1.107а.

1328-1_C1:

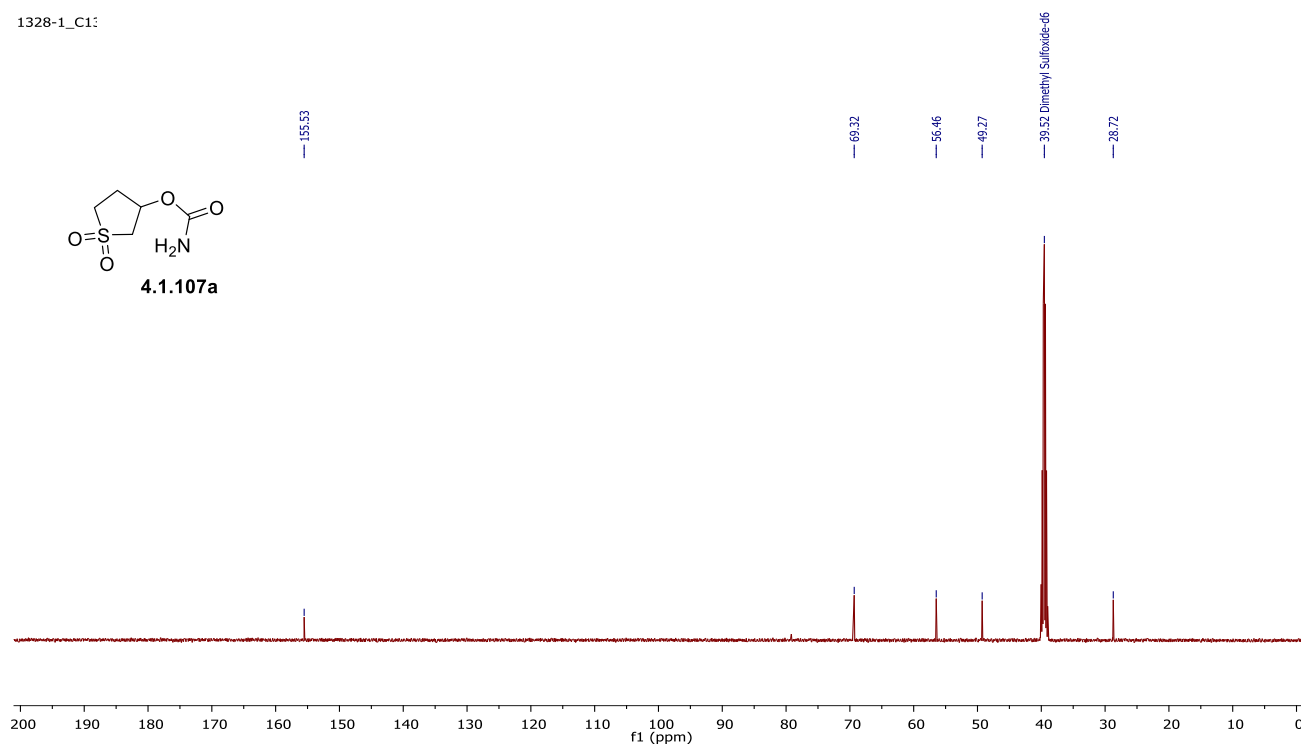


Рисунок А. 12 - ЯМР ¹³C спектр для 1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл карбамат 4.1.107а.

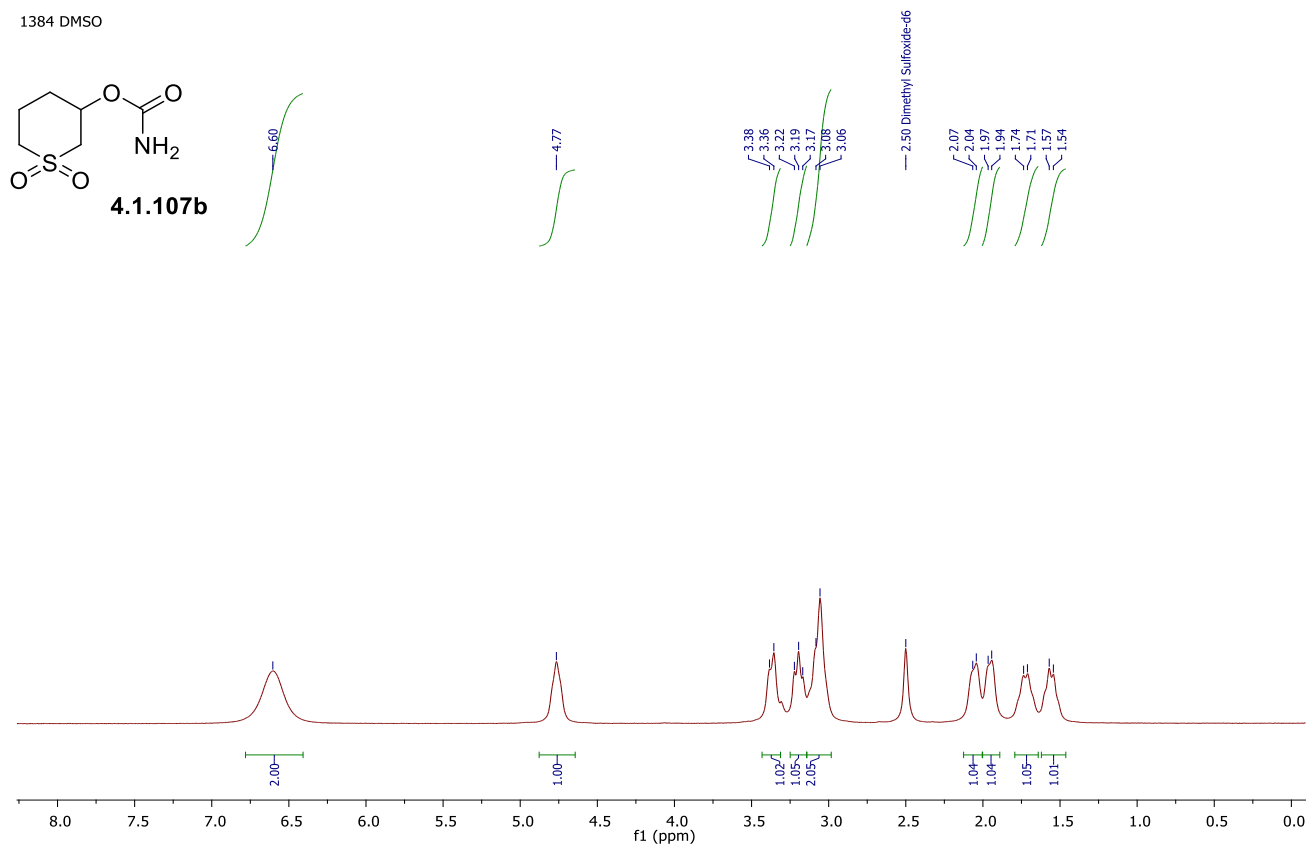


Рисунок А. 13 - ЯМР ^1H спектр для 1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-3-іл карбамат **4.1.107b.**

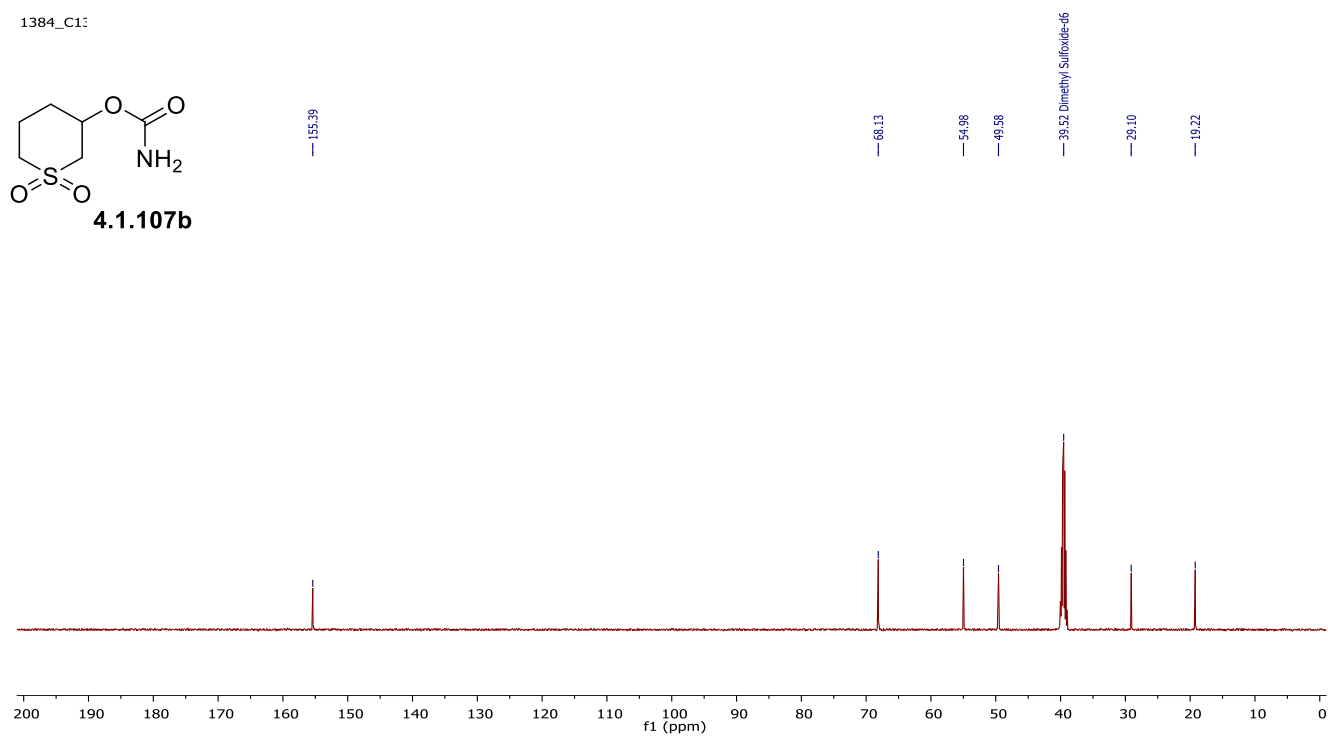


Рисунок А. 14 - ЯМР ^{13}C спектр для 1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-3-іл карбамат **4.1.107b.**

1327-1

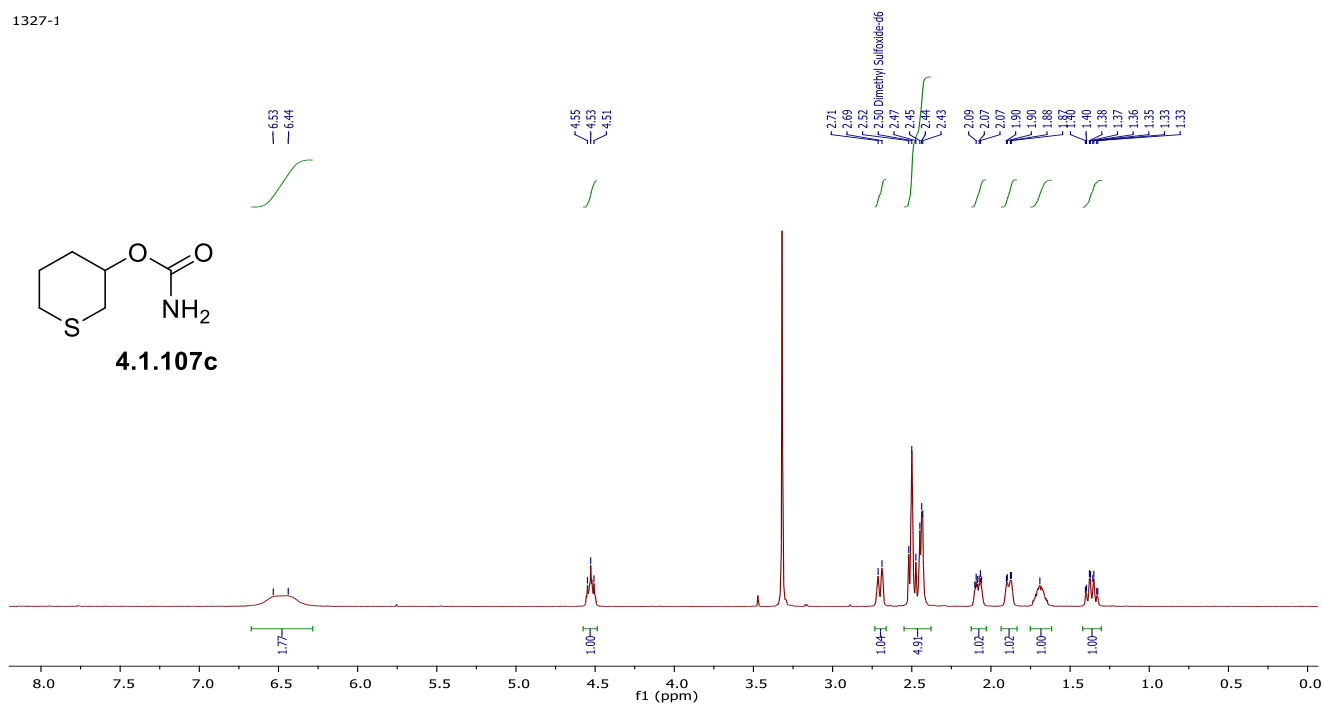


Рисунок А. 15 - ЯМР ^1H спектр для для тетрагідро-2Н-тіопіран-3-іл карбамату 4.1.107с.

1327-1_C1:

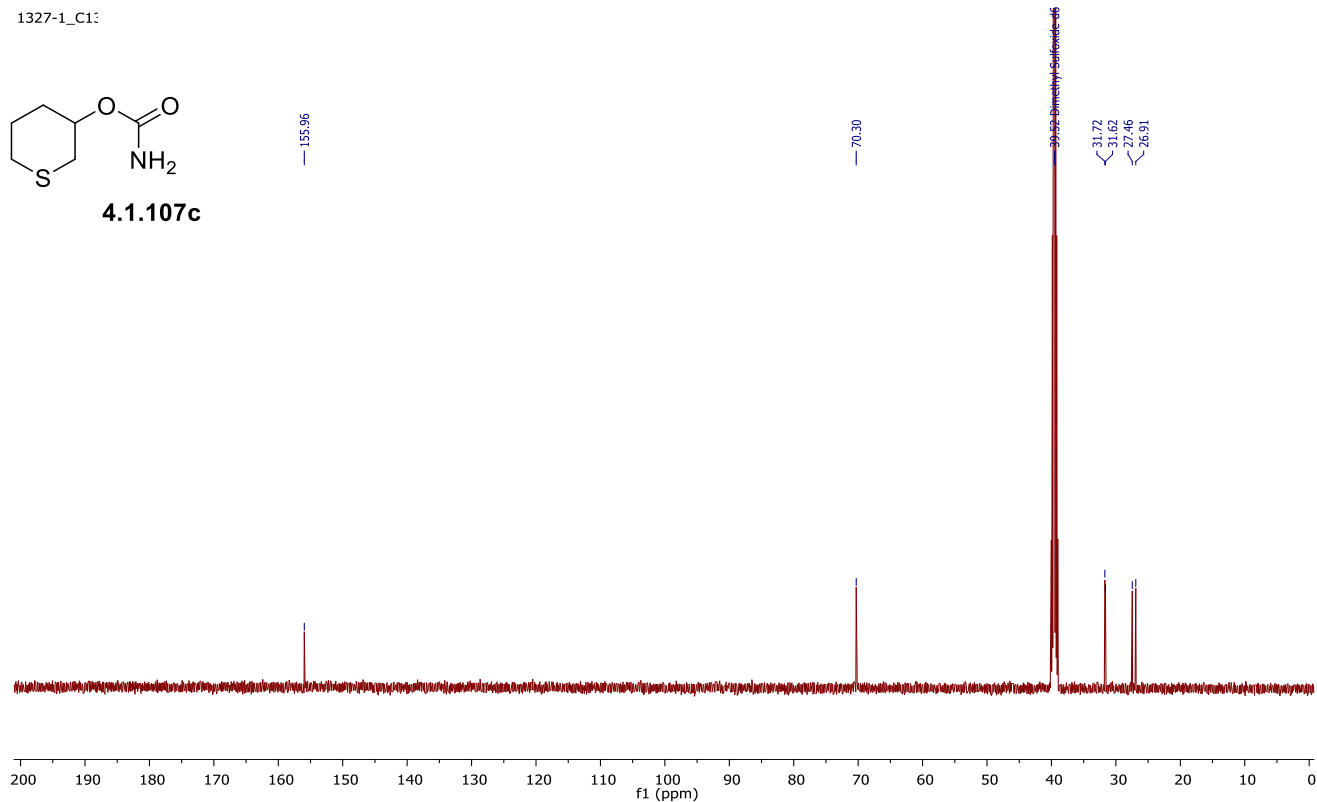


Рисунок А. 16 - ЯМР ^{13}C спектр для для тетрагідро-2Н-тіопіран-3-іл карбамату 4.1.107с.

1329-1

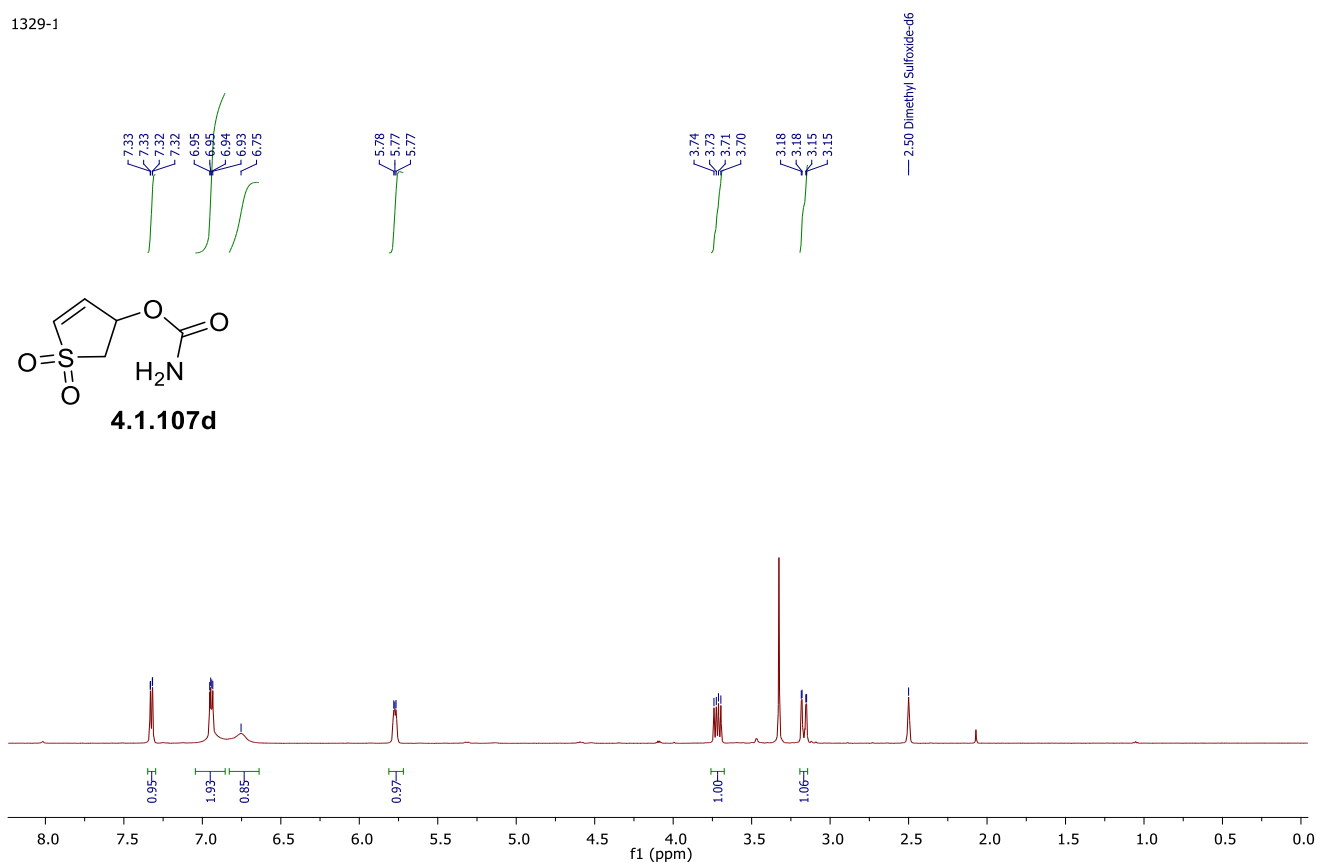


Рисунок А. 17 - ЯМР ^1H спектр для 1,1-діоксидо-2,3-дигідротіофен-3-іл карбамату **4.1.107d**.

1329-1_C1:

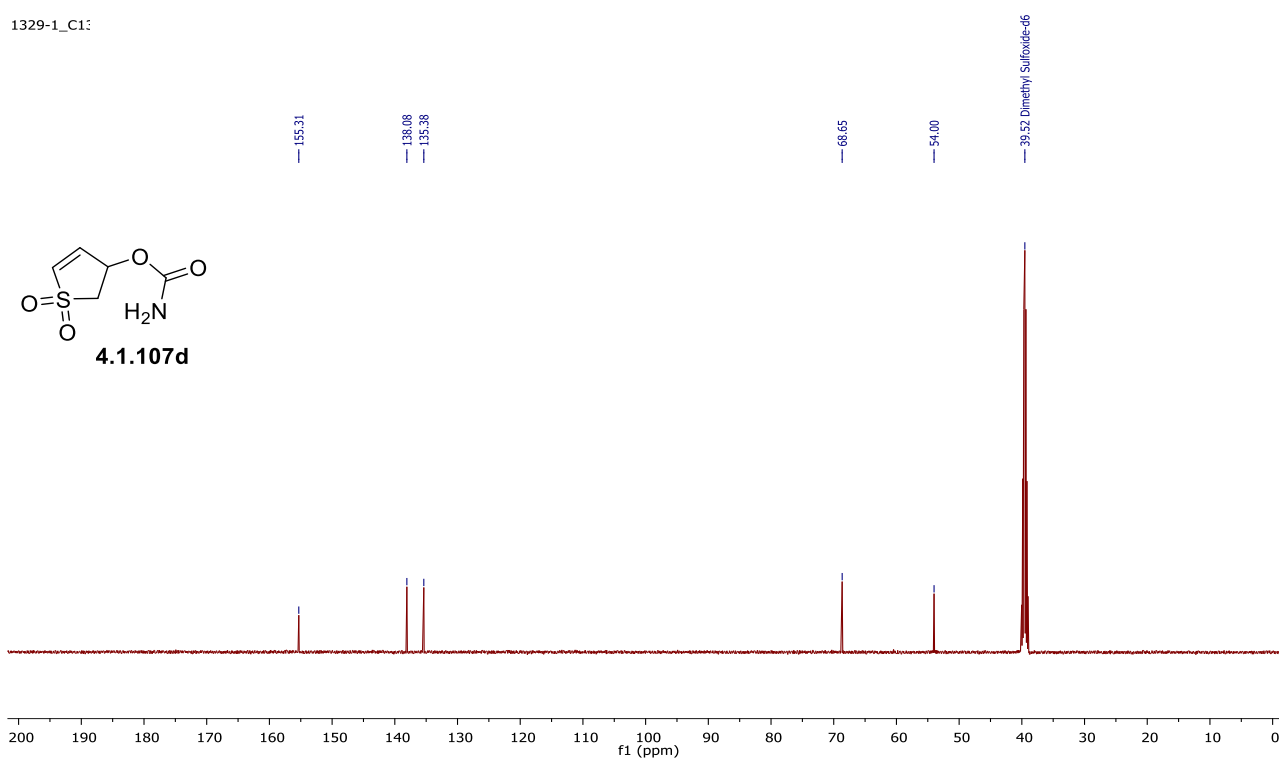


Рисунок А. 18 - ЯМР ^{13}C спектр для 1,1-діоксидо-2,3-дигідротіофен-3-іл карбамату **4.1.107d**.

1356 DMSO
STANDARD PROTON PARAMETERS

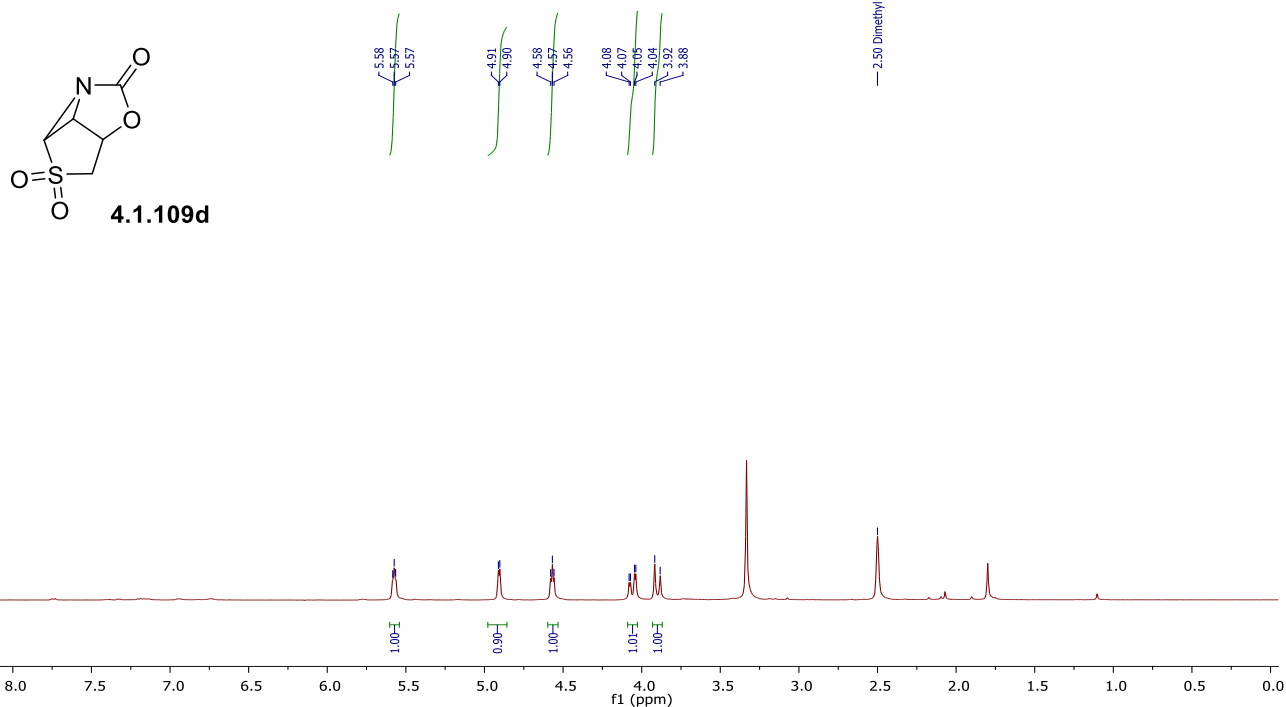


Рисунок А. 19 - ЯМР ^1H спектр для тетрагідро-3Н-4-окса-2-тіа-2b-азациклопропа[с, d]пентален-3-ону 2,2-діоксиду **4.1.109d**.

1356 DMSO_C13
Automated Probe tuning parameter
ft

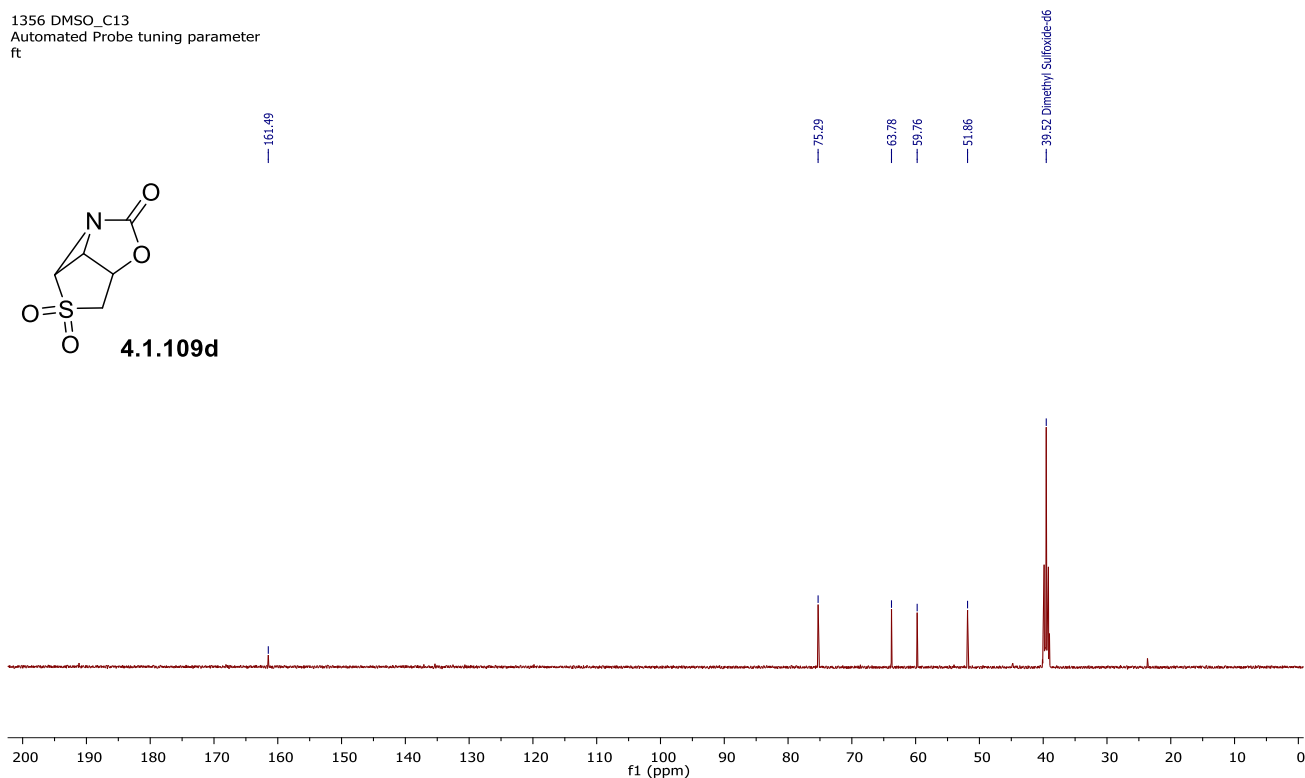


Рисунок А. 20 - ЯМР ^{13}C спектр для тетрагідро-3Н-4-окса-2-тіа-2b-азациклопропа[с, d]пентален-3-ону 2,2-діоксиду **4.1.109d**.

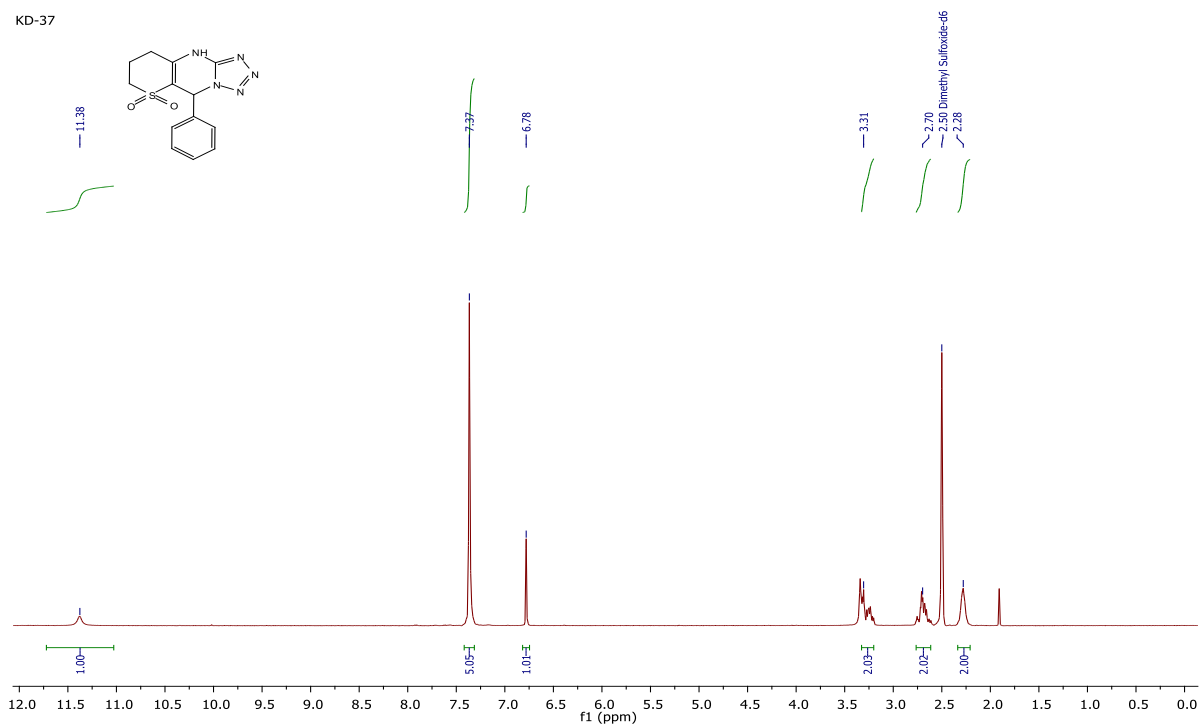


Рисунок А. 21 - ЯМР ^1H спектр для 5-феніл-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину-6,6-діоксиду **3.3.100**.

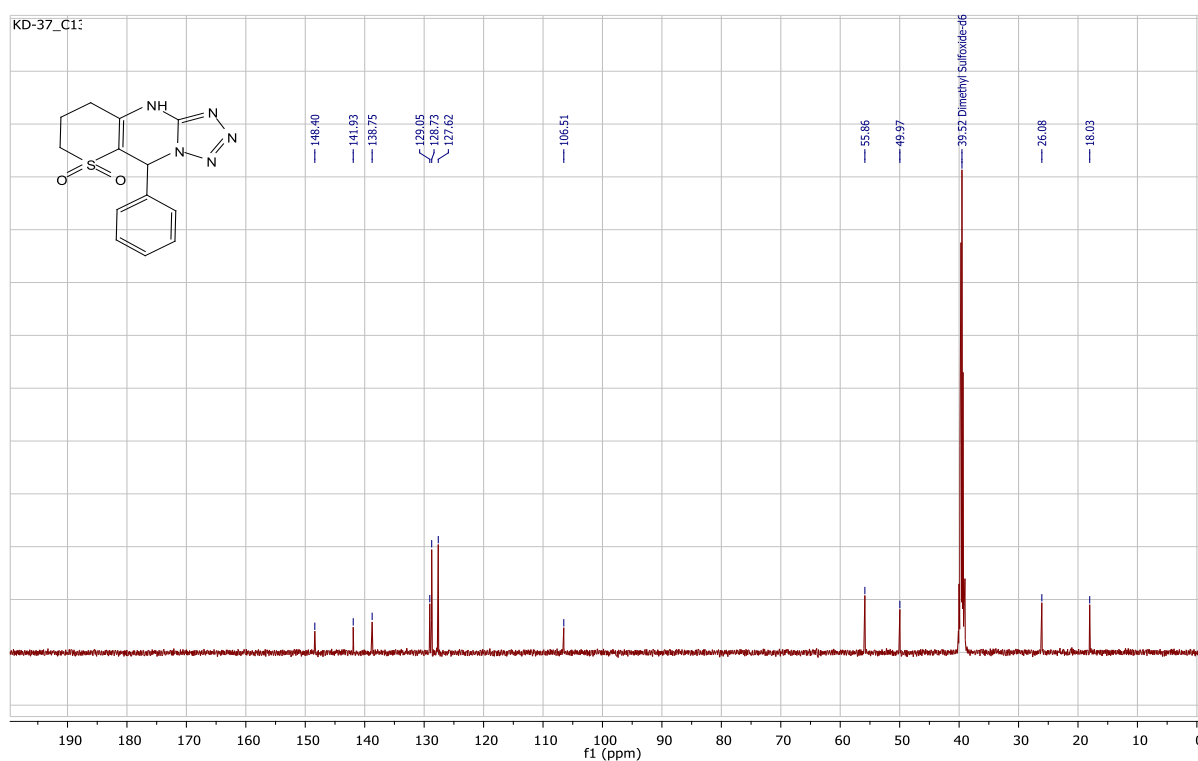


Рисунок А. 21 - ЯМР ^{13}C спектр для 5-феніл-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину 6,6-діоксиду **3.3.100**.

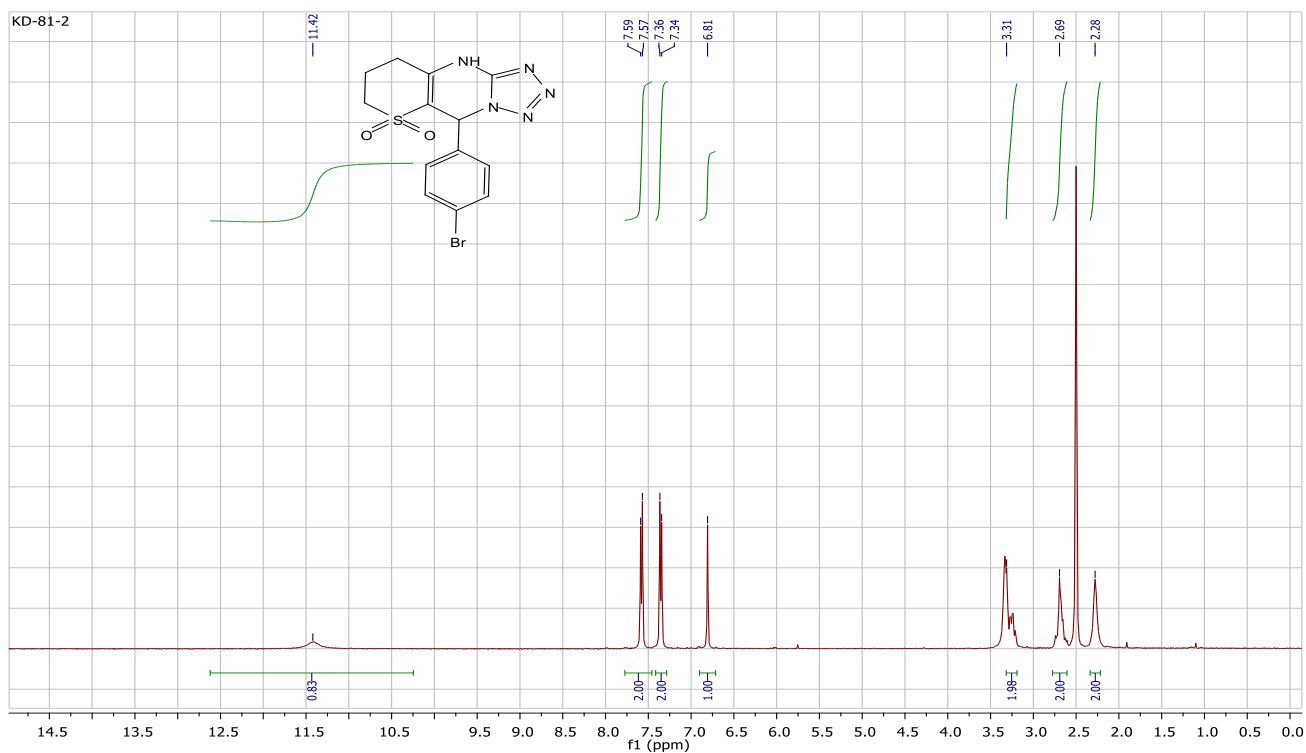


Рисунок А. 22 - ЯМР ^1H спектр для 5-(4-бромфеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину-6,6-діоксиду **3.3.102a**.

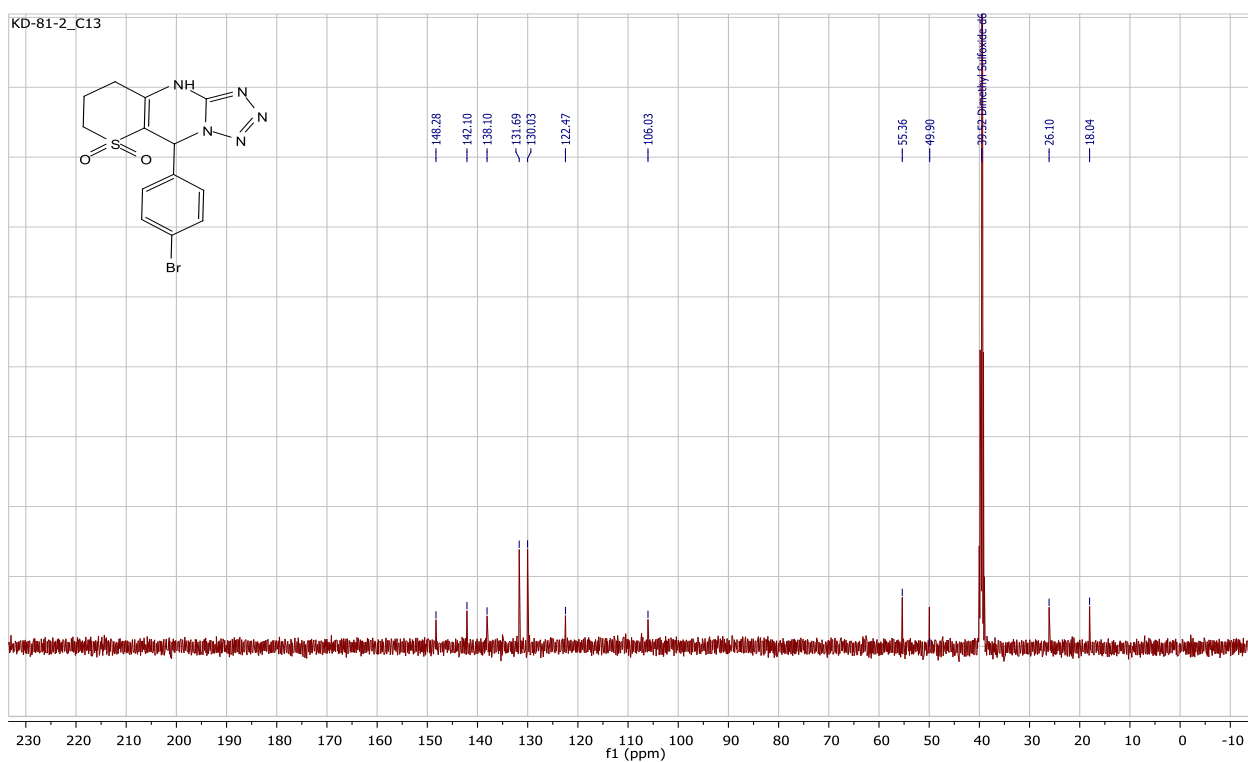


Рисунок А. 23 - ЯМР ^{13}C спектр для 5-(4-бромфеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину 6,6-діоксиду **3.3.102a**.

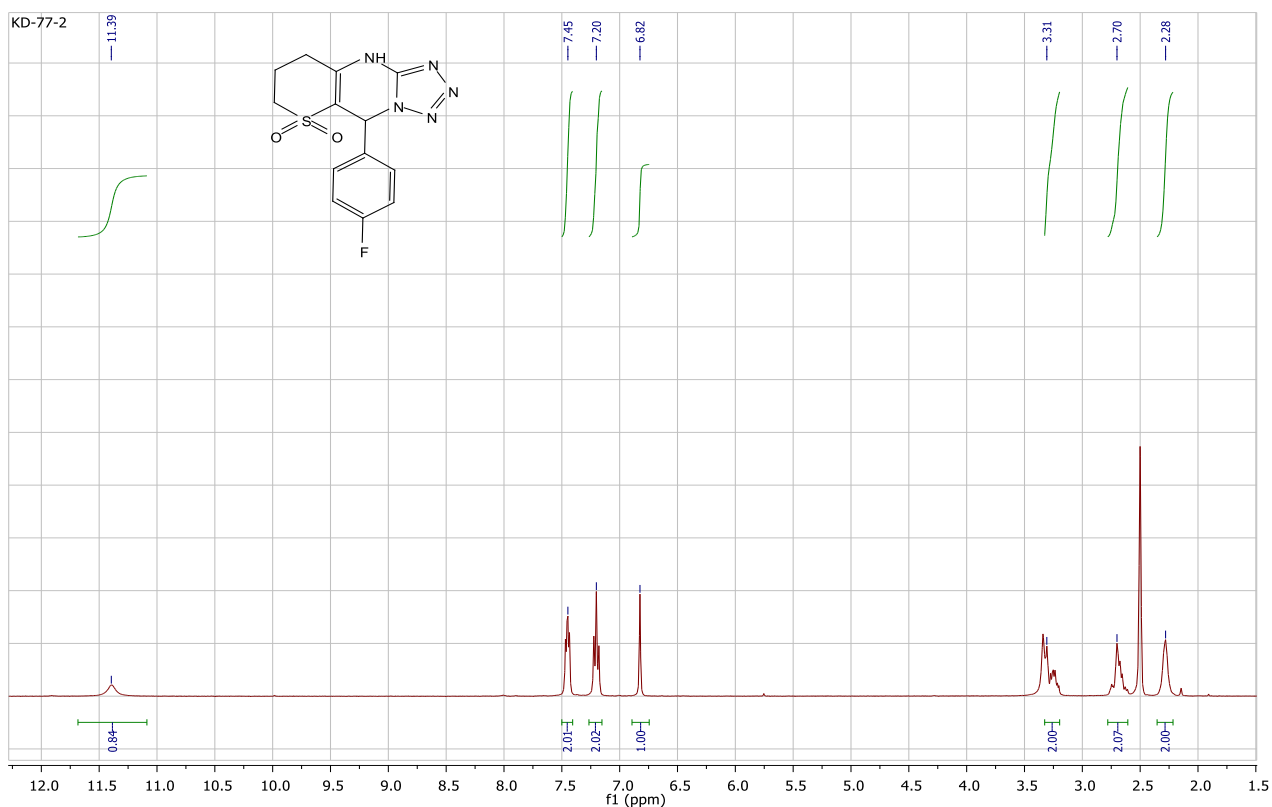


Рисунок А. 24 - ЯМР ^1H спектр для 5-(4-фторфеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину 6,6-діоксиду **3.3.102b**.

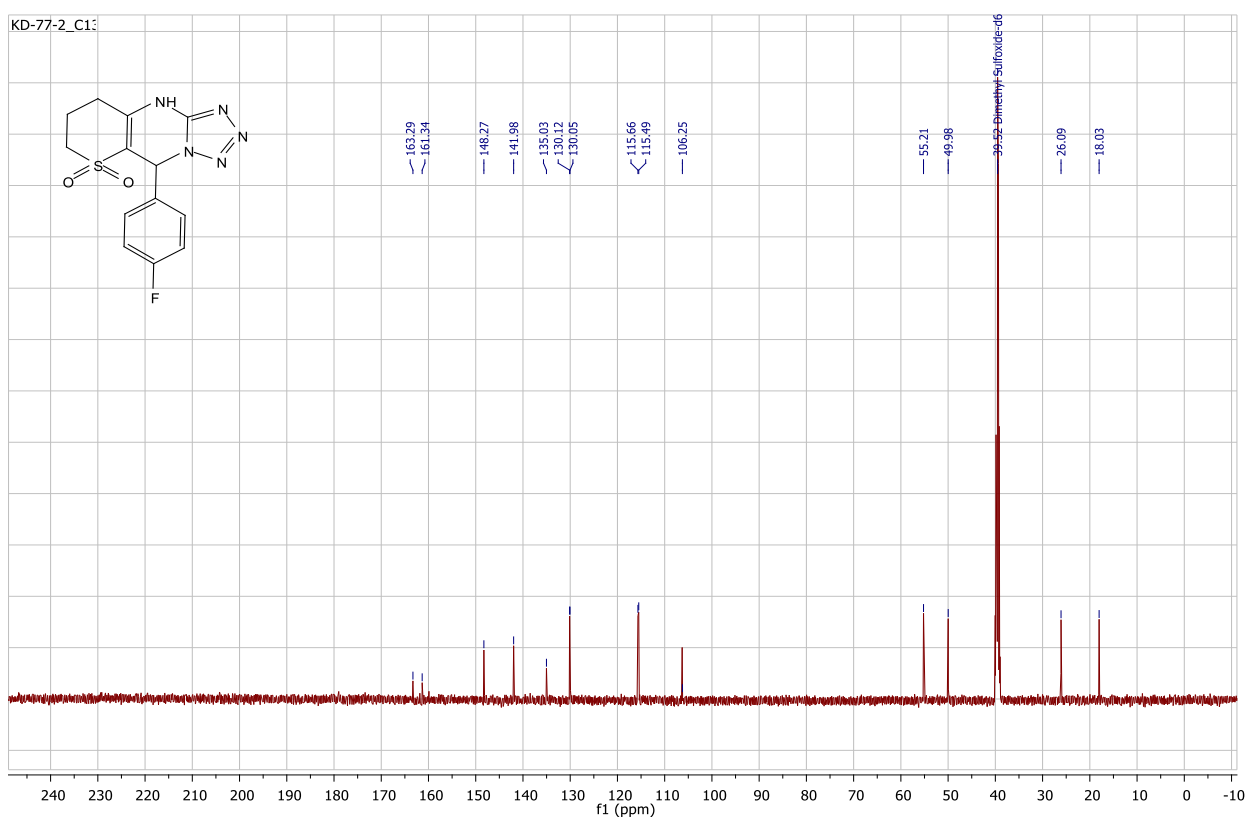


Рисунок А. 25 - ЯМР ^{13}C спектр для 5-(4-фторфеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину 6,6-діоксиду **3.3.102b**.

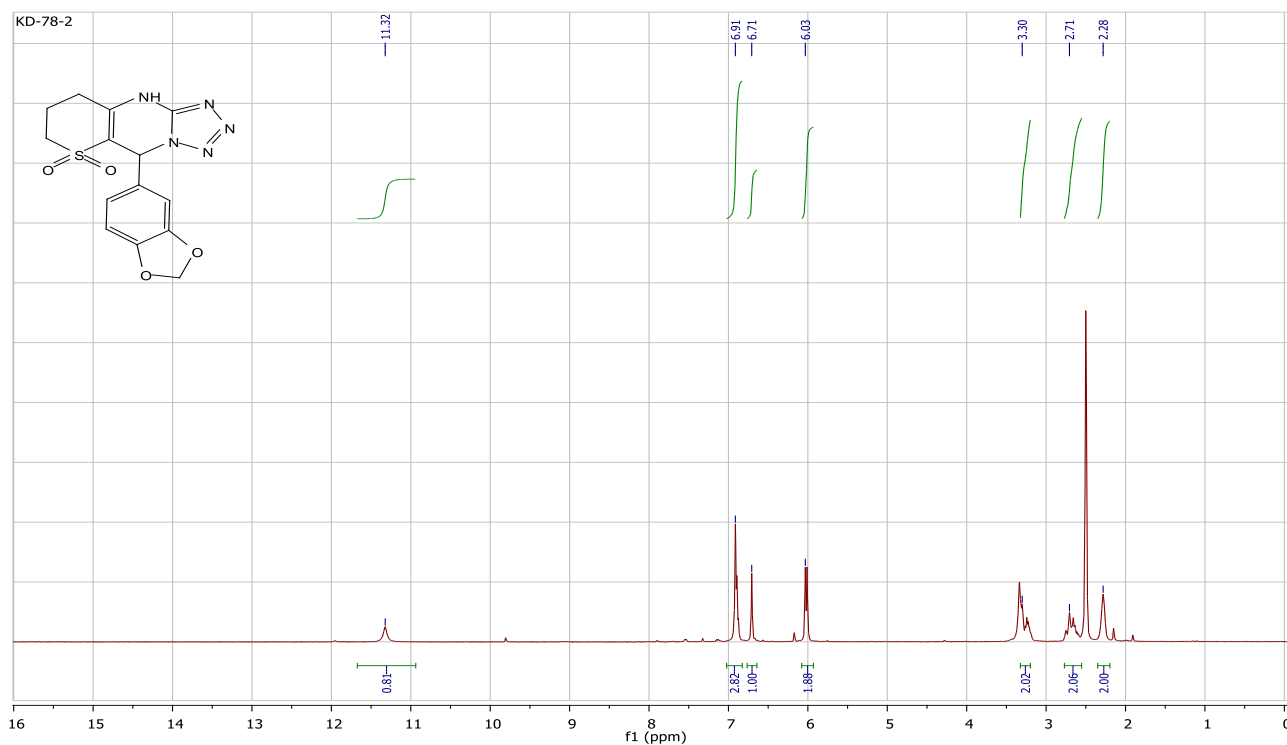


Рисунок А. 26 - ЯМР ^1H спектр для 5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2 -*d*]піримідин 6,6-діоксид **3.3.102с**.

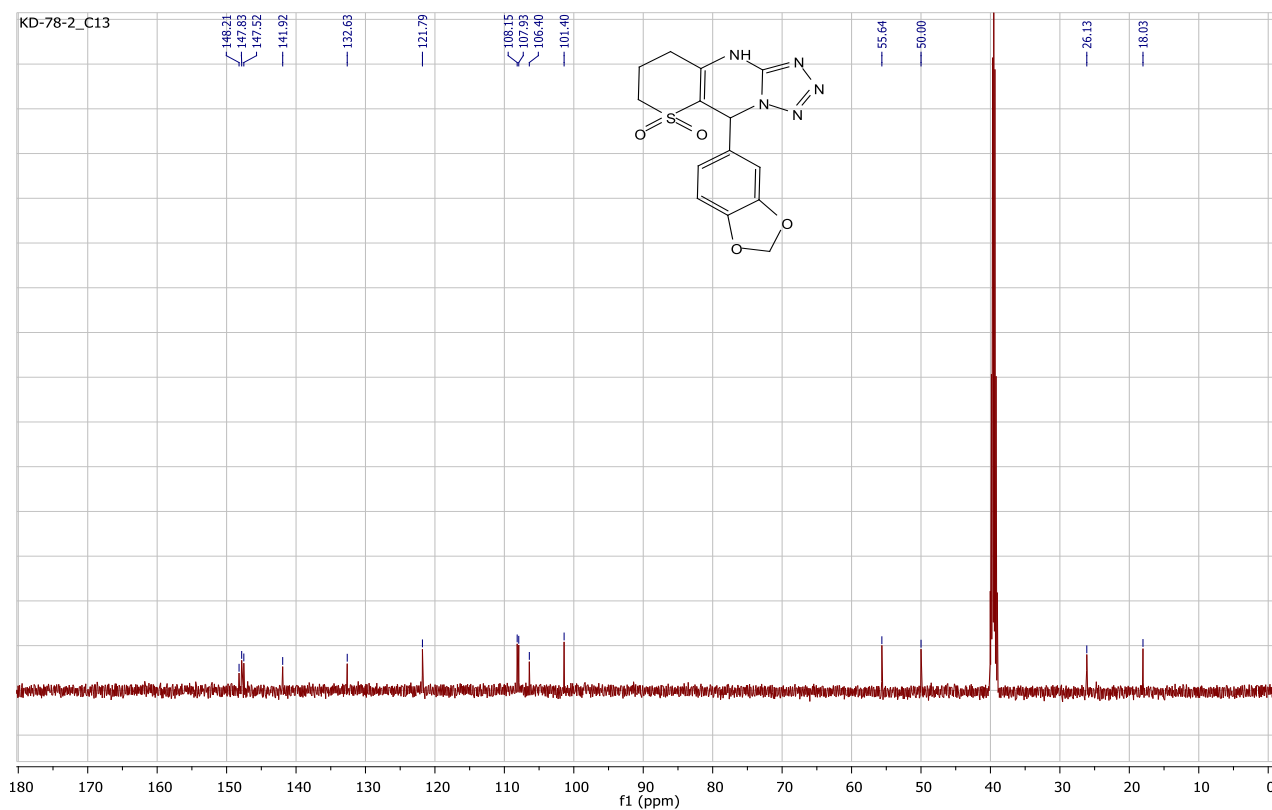


Рисунок А. 27 - ЯМР ^{13}C спектр для 5-(Бензо[*d*][1,3]діоксол-5-іл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2 -*d*]піримідин-6,6-діоксид **3.3.102с**.

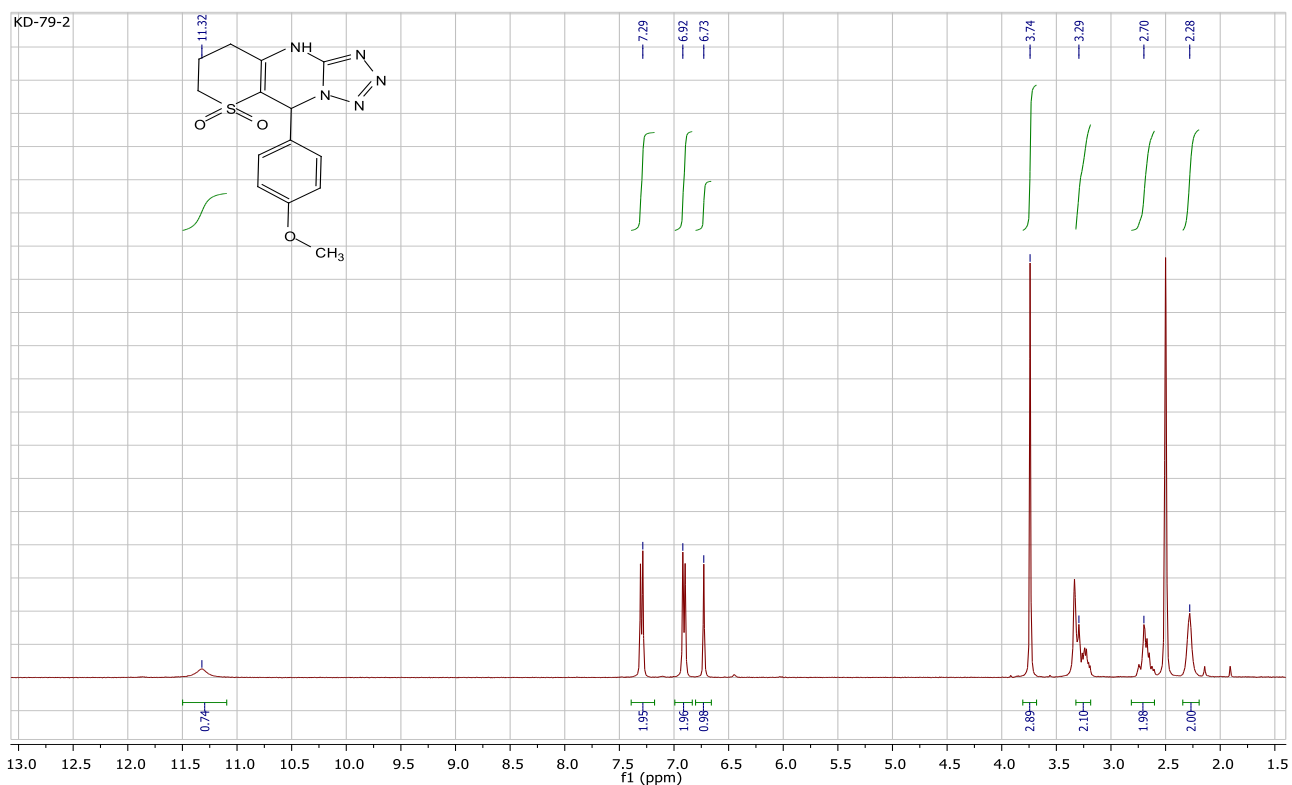


Рисунок А. 28 - ЯМР ^1H спектр для 5-(4-метоксифеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину-6,6-діоксиду **3.3.102d**.

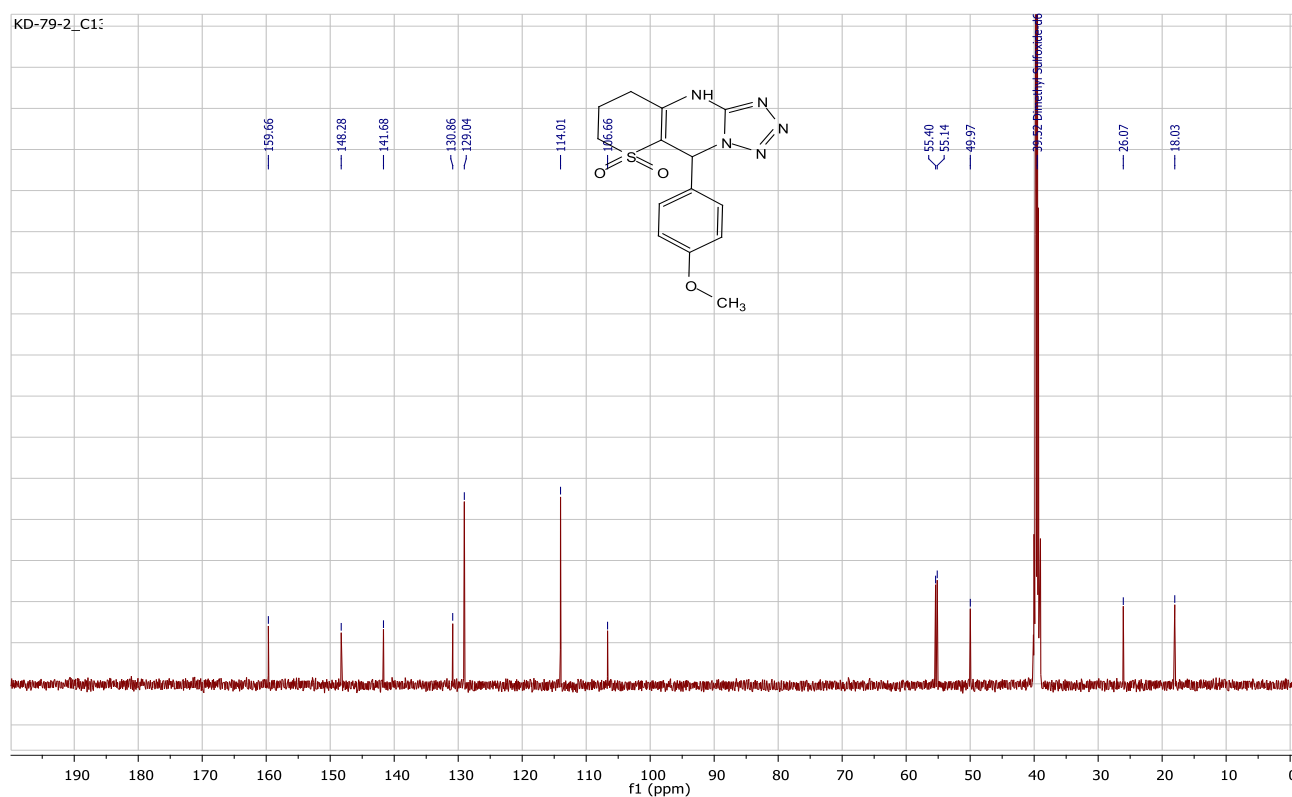


Рисунок А. 29 - ЯМР ^{13}C спектр для 5-(4-метоксифеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину-6,6-діоксиду **3.3.102d**.

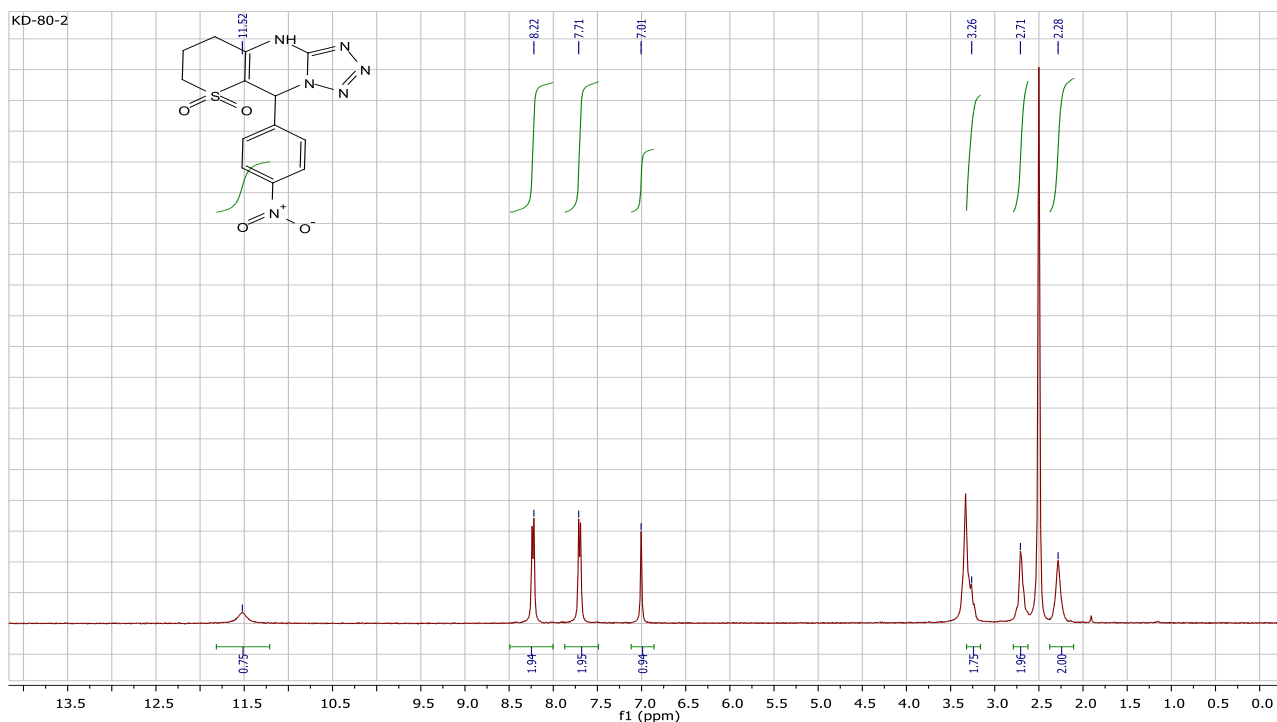


Рисунок А. 30 - ЯМР ^1H спектр для 5-(4-метоксифеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину-6,6-діоксиду 5- (4-нітрофеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксиду **3.3.102e**.

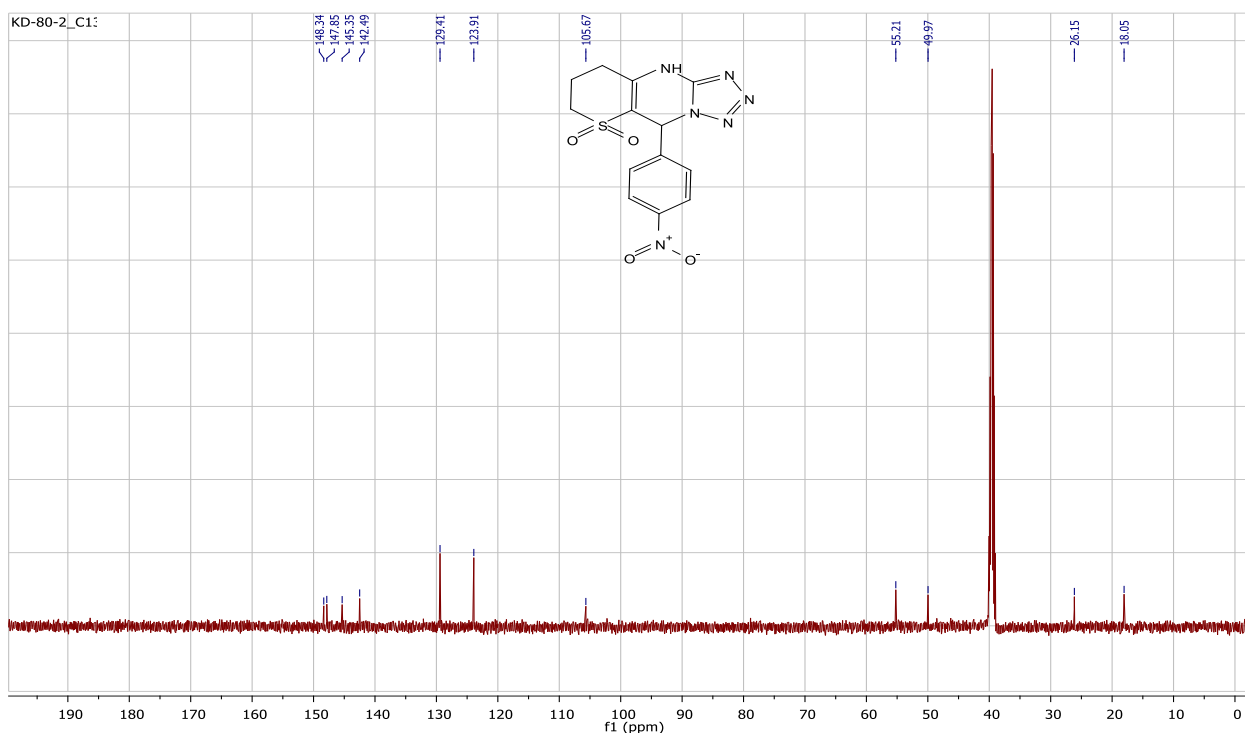


Рисунок А. 31 - ЯМР ^{13}C спектр для 5-(4-метоксифеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідину-6,6-діоксиду 5- (4-нітрофеніл)-5,8,9,10-тетрагідро-7Н-тетразоло[1,5-*a*]тіопірано[3,2-*d*]піримідин-6,6-діоксиду **3.3.102e**.