

Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Міністерство освіти і науки України  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ГИСЬ ВАСИЛЬ ЮРІЙОВИЧ**

УДК

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ 1,2,4-ТІАДІАЗЕПІНІВ ТА**  
**1,2-ТІАЗЕПІНІВ НА ОСНОВІ АЛКІЛСУЛЬФОНАМІДІВ**

102 – хімія

Подається на здобуття наукового ступеня  
доктора філософії в галузі хімії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело  
\_\_\_\_\_ (В. Ю. Гись)

Науковий керівник  
**ВОЛОВЕНКО ЮЛІАН МИХАЙЛОВИЧ**  
доктор хімічних наук, професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

**Гись В. Ю. Синтез конденсованих 1,2,4-тіадіазепінів та 1,2-тіазепінів на основі алкілсульфонамідів. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 – хімія. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2023.

Відомо, що багато похідних сульфонамідів, включаючи циклічні варіанти, відомі як сультами, проявляють біологічну активність, що робить їх важливими будівельними блоками у багатьох дослідженнях. Також вони широко представлені в складі лікарських препаратів. Це пов'язано з структурними особливостями сульфонамідного ( $-\text{SO}_2\text{N}-$ ) фрагмента, який є стійкий до гідролізу у широких межах рН та дії ензимів, порівняно з його біоізостерним амідним фрагментом ( $-\text{CON}-$ ) [1], [2]. При цьому сульфонаміди зберігають всі позитивні властивості останніх. Сультами вже добре зарекомендували себе у клінічній практиці в якості нестероїдних протизапальних препаратів [3], антиконвульсантів [4],  $\beta$ 1-адреноблокаторів, сечогінних засобів [5] та інших. Також слід зазначити їх використання в сільському господарстві в якості пестицидів [6], [7]. Досить важливим є широке застосування та їх важлива роль в органічному та асиметричному синтезі [8]–[11].

Через значну роль сультамів було розроблено численні шляхи синтезу різноманітних біциклічних, трициклічних, тетрациклічних та подібних систем. Для цього використано весь синтетичний арсенал, в тому числі реакції сульфонілювання, алкілювання, арилювання, окиснення, синхронні реакції, такі як реакція Дільса-Альдера, реакції каталізовані перехідними металами та інші. Незважаючи на колосальну роботу зроблену в цій сфері, розробка нових методів отримання циклічних сульфонамідів та їх подальша функціоналізація є одним із важливих напрямків сучасної органічної хімії та викликає інтерес в багатьох дослідників.

Розроблено нові препаративні методи синтезу бензо- та гетероконденсованих 1,2-тіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів, досліджено їх хімічні властивості, та отримані їх *N*-незаміщені аналоги.

Вперше одержано серію похідних 1,2,4-тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів з  $\beta$ -кетосульфонамідним фрагментом. Одержані відповідні енаміни, гідразони, спирти та енамінокетони. Продемонстровано можливість використання отриманих енамінокетонів для створення нових гетероциклічних систем.

Розроблено метод отримання похідних 5-аміно-1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксидів на основі конденсації *сульфа*-Торпа відповідних ціаносульфонамідів. Продемонстровано можливість їх використання для отримання кетонів, аліфатичних амінів та піридинів.

Використані згадані методи до сполук з карбонільною групою та проведено внутрішньомолекулярну альдольно-кротонову конденсацію. Одержано відповідні похідні спиртів та алкенів (продукти дегідратації спиртів). Проведено гідрування похідних алкенів з утворенням насичених аліфатичних та алкани (продукти відновлення алкенів).

Розроблені препаративні нові та ефективні методи синтезу 1,2-дигідробензо[*d*][1,2]тіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів, 1,2-дигідрогетеро[*d*][1,2]тіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів, 2-метил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів, 5-аміно-2-метил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксидів, 5-гідрокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксидів. Проведено функціоналізацію отриманих сполук.

**Ключові слова:** гетероцикли; сульфонаміди, сультами; *сульфа*-Дікмана; *сульфа*-Торпа; альдольно-кротонова конденсація; циклізація; алкілювання; тіазепіни; бензоконденсовані; тіадіазепіни;  $\beta$ -кетосульфонамідний фрагмент; енаміни; іміни; спирти; алкени; піридин; піразол; піримідин; ізоксазол; тіофен; ізотіазол; фуран.

## SUMMARY

Hys V. Y. **Synthesis of fused 1,2,4-thiadiazepines and 1,2-thiazepines based on alkyl sulfonamides.** – Manuscript.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy by specialty 102 – chemistry. – Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Taras Shevchenko National University of Kyiv of MES of Ukraine, Kyiv, 2023.

Many sulfonamide derivatives, including cyclic (sultams), are known to exhibit biological activity, making them important building blocks in many researches. They are also widely represented in the composition of medicines. This is due to the structural features of the sulfonamide ( $-\text{SO}_2\text{N}-$ ) fragment, which is resistant to hydrolysis in a wide range of pH and enzyme action, compared to its bioisostere amide fragment ( $-\text{CON}-$ ) [1], [2]. At the same time, sulfonamides retain all the positive properties of amides. Sultams have already proven themselves in clinical practice as non-steroidal anti-inflammatory drugs [3], anticonvulsants [4],  $\beta$ 1-adrenergic blockers, diuretics [5] and others. It is important to note their use in agriculture as pesticides [6], [7]. Wide application and their big role in organic and asymmetric synthesis [8]–[11] are quite important.

Due to the significant role of sultams, numerous ways of synthesis of various bicyclic, tricyclic, tetracyclic and similar systems have been developed. For these goals, the entire synthetic arsenal was used, including reactions of sulfonylation, alkylation, arylation, oxidation, pericyclic reactions, such as Diels-Alder reaction, cross-coupling reactions and others. Despite of the tremendous work have been done in this field, the development of new methods for obtaining cyclic sulfonamides and their further functionalization is one of the important directions of modern organic chemistry and it arouses the interest of many researchers.

**Scientific novelty of the results.** New preparative methods for the synthesis of benzo- and heterofused 1,2-thiazepin-5(4*H*)-one 3,3-dioxides were developed, their chemical properties were investigated, and their *N*-unsubstituted analogues were obtained.

Firstly, a series of 1,2,4-thiadiazepine-5(4*H*)-one 3,3-dioxide derivatives with  $\beta$ -ketosulfonamide fragment was obtained. The corresponding enamines, hydrazones, alcohols and enamino ketones were obtained. The enamino ketones were used for creation of new heterocyclic systems.

A method of obtaining 5-amino-1,2,4-thiadiazepine-5(4*H*)-one 3,3-dioxide derivatives based on the *sulfa*-Thorpe condensation of the corresponding cyanosulfonamides was developed. They were used for the production of ketones, aliphatic amines and pyridines.

The mentioned methods were interpreted for compounds with a carbonyl group and an intramolecular aldol condensation was carried out. The corresponding derivatives of alcohols and alkenes were obtained. Alkene derivatives were hydrogenated with the formation of saturated aliphatic alkanes.

New and effective preparative methods of synthesis of 1,2-dihydrobenzo[*d*][1,2]thiazepin-5(4*H*)-one 3,3-dioxides, 1,2-dihydrohetero[*d*][1,2]thiazepin-5(4*H*)-one 3,3-dioxides, 2-methyl-1,2-dihydropyrrolo[1,2-*d*][1,2,4]thiadiazepin-5(4*H*)-one 3,3-dioxides, 5-amino-2-methyl-1,2-dihydropyrrolo[1,2-*d*][1,2,4]thiadiazepine 5-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydropyrrolo[1,2-*d*][1,2,4]thiadiazepine 3,3-dioxides have been developed. The obtained compounds were functionalized.

**Key words:** sulfonamides, sultams; *sulfa*-Dieckmann condensation; *sulfa*-Thorpe; aldol condensation; cyclization; alkylation; thiazepines; benzo fused; thiadiazepines;  $\beta$ -ketosulfonamide fragment; enamines; imines; alcohols; alkenes; pyridine; pyrazole; pyrimidine; isoxazole; thiophene; isothiazole; furan.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

*Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації:*

1. Нys V. Y., Milokhov D. S., Volovenko O. B., Konovalova I. S., Shishkina S. V., Volovenko Y.M. Synthetic Approach to Fused Azasultams with 1,2,4-Thiadiazepine Framework // Synthesis. – 2020.– Vol. 52, № 19. – P. 2857–2869. doi:[10.1055/s-0040-1707405](https://doi.org/10.1055/s-0040-1707405).

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

2. Нys V. Y., Milokhov D. S., Keda T.Ye., Omelchenko I. V., Konovalova I. S., Shishkina S. V., Volovenko Y. M. Efficient synthesis of seven-membered Azasultams: Heterofused amino-1,2,4-thiadiazepine dioxides // Tetrahedron. – 2021. – Vol. 88. – P. 132149. doi:[10.1016/j.tet.2021.132149](https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132149).

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

3. Нys V. Y., Babii M. V., Milokhov D. S., Dobrydnev A. V., Volovenko Y. M. Straightforward access to heterofused  $\epsilon$ -sultams annelated on face [d] // Tetrahedron Letters. – 2023. – P. 154541. doi:[10.1016/j.tetlet.2023.154541](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154541).

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

*Патенти України:*

1. **Гись В. Ю.,** Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані 1,2,4-тіадіазепіни та спосіб їх отримання. Патент України 118493UA; заявл. 07.04.2017 ; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 2.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка патенту.*

2. **Гись В. Ю.,** Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані аміно-1,2,4-тіадіазепіни та спосіб їх отримання. Патент України 122550UA; заявл. 10.07.2019 ; опубл. 25.11.2020, Бюл. № 22.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка патенту.*

*Тези наукових доповідей за темою дисертації:*

1. **Гись В. Ю.,** Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані 1,2,4-тіадіазепін-3,3-діоксиди // XVIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 17–19 травня 2017) : збірка тез доповідей. – К., 2017. – С. 89.
2. **Гись В. Ю.,** Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані 1,2,4-тіадіазепін-3,3-діоксиди. Синтез та властивості // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017» (Яремче, 12-16 вересня 2017 р.) : матеріали конференції. – 2017. – С. 29.
3. **Гись В. Ю.,** Мілохов Д. С. Сультами на основі 1,2,4-тіадіазепін-3,3-діоксидів // XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 15–17 травня 2019) : збірка тез доповідей. – К., 2019. – С. 104.
4. **Гись В. Ю.,** Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані сультами на основі піроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-3,3-діоксидів // II Міжнародна (XII

Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 19–21 березня 2019) : збірник тез доповідей. – В., 2019. – С. 75.

5. Пугач І.О., **Гись В.Ю.**, Воловенко О.Б., Мілохов Д.С., Кеда Т.Є. Хроматографічне розділення оптично активних сульфамів тіадіазепінового ряду // XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20–22 травня 2020) : збірка тез доповідей. – К., 2020. – С. 41.
6. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С. Конденсовані піразоли та піримідини на основі семичленних сульфамів // XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20–22 травня 2020) : збірка тез доповідей. – К., 2020. – С. 146.
7. Черепенко О. С., **Гись В. Ю.**, Воловенко О. Б., Мілохов Д. С., Кеда Т. Є. Розділення гідроксипохідних  $\epsilon$ -сульфамів хіральними нерухомими фазами // XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії" (Київ, 19–21 травня 2021) : збірка тез доповідей. – К., 2021. – С. 11.
8. Бабій М. В., **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С. Гетероконденсовані 1,2-тіазепін-1,1-діоксиди // XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії" (Київ, 19–21 травня 2021) : збірка тез доповідей. – К., 2021. – С. 90.

## ЗМІСТ

<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	<b>2</b>
<b>СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА</b> .....	<b>6</b>
<b>ЗМІСТ</b> .....	<b>9</b>
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ</b> .....	<b>12</b>
<b>ВСТУП</b> .....	<b>14</b>
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	<b>17</b>
1.1. Утворення зв'язку N-SO <sub>2</sub> .....	18
1.2. Утворення зв'язку C-NSO <sub>2</sub> .....	18
1.2.1. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції алкілювання (утворення зв'язку C-NSO <sub>2</sub> ).....	18
1.2.2. Синтез семичленних сультамів на основі реакції ацилювання (утворення зв'язку C-NSO <sub>2</sub> ).....	21
1.2.3. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції арилювання (утворення зв'язку C-NSO <sub>2</sub> ).....	23
1.2.4. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції відновного амінування (утворення зв'язку C-NSO <sub>2</sub> ) .....	24
1.3. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції Фріделя-Крафтса (утворення зв'язку C-SO <sub>2</sub> N).....	25
1.4. Утворення зв'язку C-C .....	25
1.4.1. Синтез семиланкових сультамів з використанням реакції метатезису алкенів (утворення зв'язку C-C).....	26
1.4.2. Синтез семичленних сультамів на основі реакції Хека (утворення зв'язку C-C) .....	28
1.4.3. Синтез семичленних сультамів на основі реакції радикальної циклізації (утворення зв'язку C-C) .....	29
1.4.4. Синтез семичленних сультамів конденсацією з аддуктом Вільсмаєра-Хаака (утворення зв'язку C-C).....	29

1.4.5. Синтез семичленних сультамів за допомогою C(sp <sup>2</sup> )-H активації (утворення зв'язку C-C) .....	30
1.5. Синтез семичленних кетосультамів.....	31
1.5.1. Синтез 1,2-тіазепін-6-он 1,1-діоксидів .....	31
1.5.2. Синтез 1,2-тіазепін-5-он 1,1-діоксидів .....	33
1.5.3. Синтез 1,2-тіазепін-4-он 1,1-діоксидів .....	36
2.3. Синтез семичленних сультамів з двома атомами нітрогену в циклі.....	38
2.3.1. Синтез конденсованих 1,2,4-тіадіазепін діоксидів.....	39

## **РОЗДІЛ 2 СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3,2-**

<b>БЕНЗОТІАЗЕПІН-5(4H)-ОН 3,3-ДІОКСИДІВ .....</b>	<b>45</b>
2.1. Вибір стратегії отримання 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів ...	45
2.2. Отримання 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів .....	48
2.3. Модифікації 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів по карбонільній групі.....	55
2.4. Синтез трициклічних сультамних систем на основі 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів .....	57
2.5. Отримання N-незаміщених 3,2-бензотіазепінів (NH-сультами).....	59
2.6. Отримання гетероконденсованих 1,2-тіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів .	64
2.7. Хімічні властивості гетероконденсованих 1,2-тіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів.....	69

## **РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ**

<b>1,2,4-ТІАДІАЗЕПІН-5(4H)-ОН 3,3-ДІОКСИДІВ .....</b>	<b>73</b>
3.1. Синтез конденсованих 1,2,4-тіадіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів .....	73
3.2. Хімічні властивості конденсованих 1,2,4-тіадіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів.....	81
3.2.1. Реакції карбонільної компоненти конденсованих 1,2,4-тіадіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів .....	81
3.2.2. Синтетичні можливості β-кетосульфонамідного фрагмента 1,2,4-тіадіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів.....	84

<b>РОЗДІЛ 4 СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КОНДЕНСОВАНИХ 5-АМІНО-1,2,4-ТІАДІАЗЕПІН 3,3-ДІОКСИДІВ.....</b>	<b>86</b>
4.1 Синтез конденсованих 5-аміно-1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксидів .....	86
4.2 Хімічні властивості конденсованих 5-аміно-1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксидів.....	92
<b>РОЗДІЛ 5 СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-ГІДРОКСИ ТА 1,2-ДИГІДРОПІРОЛО [1,2,4]ТІАДІАЗЕПІНІВ .....</b>	<b>96</b>
5.1. Синтез 5-гідрокси та 1,2-дигідропіроло тіадіазепінів.....	96
5.2. Хімічні властивості 5-гідрокси та 1,2-дигідропіроло [1,2,4]тіадіазепінів .....	103
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>105</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....</b>	<b>106</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>119</b>
<b>ДОДАТОК 1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ .....</b>	<b>119</b>
<b>ДОДАТОК 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....</b>	<b>122</b>
Д2.1. Загальна частина.....	122
Д2.2. Експериментальна частина до Розділу 2 .....	123
Д2.3. Експериментальна частина до Розділу 3 .....	175
Д2.4. Експериментальна частина до Розділу 4 .....	190
Д2.5. Експериментальна частина до Розділу 5 .....	204

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

Alk	алкіл
Ar	в атмосфері аргону
Boc	<i>tert</i> -бутоксикарбоніл ( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)
Bn	бензил (benzyl)
Bu	бутил
Circa, ca.	приблизно
DCM, ДХМ	дихлорметан, хлористий метилен
DMF, ДМФА	диметилформахід
DMFDMA, ДМФДМА	диметилацеталь <i>N,N</i> -диметилформаїду
DMSO, ДМСО	диметилсульфоксид
EtOAc	етилацетат
MTBE, МТБЕ	метил- <i>tert</i> -бутиловий етер
LC/MS (CI)	рїдинна хроматографїя з мас-спектрометричним детектуванням (хімічна іонїзація)
LDA	літїй діїзопропіламід (lithium diisopropylamide)
LiHMDS	літїй біс(триметилсилїл)амід (lithium bis(trimethylsilyl)amide)
MOM	метоксиметиловий етер (methoxymethyl ether)
Ms	мезил
PMB	<i>para</i> -метоксибензил ( <i>p</i> -methoxybenzyl)
PPA	полїфосфатна кислота (polyphosphoric acid)
PTSA	<i>para</i> -толуолсульфокислота ( <i>p</i> -toluenesulfonic acid)
Pu	пїридин (pyridine)
rt, кт	кімнатна температура
TBAB	тетра- <i>n</i> -бутиламонїй бромїд (tetra- <i>n</i> -butylammonium bromide)
THF, ТГФ	тетрагідрофуран

TFA	трифлуороцтова кислота (trifluoroacetic acid)
TsOH	<i>p</i> -толуенсульфокислота ( <i>p</i> -toluenesulfonic acid)
<i>J</i>	константа спін-спінової взаємодії, Гц
v/v	об'ємна частка
w/w	масова частка
екв.	еквівалент
ІЧ	інфрачервоний
кат.	каталізатор, каталітичний
РСА	рентгеноструктурний аналіз
T <sub>кип</sub>	температура кипіння, °С
T <sub>пл</sub>	температура плавлення (топлення), °С
м.ч.	мільйонна частка
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
TМС	тетраметилсилан
ТШХ	тонкошарова хроматографія
уш. с	уширений синглет
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
δ	хімічний зсув, м.ч. (ЯМР-спектроскопія)
ν	частота, см <sup>-1</sup> (ІЧ-спектроскопія)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Відомо, що багато похідних сульфонамідів, включаючи циклічні варіанти, відомі як сультами, проявляють біологічну активність, що робить їх важливими будівельними блоками у багатьох дослідженнях. Також вони широко представлені в складі лікарських препаратів. Це пов'язано з структурними особливостями сульфонамідного ( $-\text{SO}_2\text{N}-$ ) фрагмента, який є стійкий до гідролізу у широких межах рН та дії ензимів, порівняно з його біоізостерою амідним фрагментом ( $-\text{CON}-$ ) [1], [2]. При цьому сульфонаміди зберігають всі позитивні властивості останніх. Сультами вже добре зарекомендували себе у клінічній практиці в якості нестероїдних протизапальних препаратів [3], антиконвульсантів [4],  $\beta_1$ -адреноблокаторів, сечогінних засобів [5] та інших. Також слід зазначити їх використання в сільському господарстві в якості пестицидів [6], [7]. Досить важливим є широке застосування та їх важлива роль в органічному та асиметричному синтезі [8]–[11].

Через значну роль сультамів було розроблено численні шляхи синтезу різноманітних біциклічних, трициклічних, тетрациклічних та подібних систем. Для цього використано весь синтетичний арсенал, в тому числі реакції сульфонілювання, алкілювання, арилювання, окиснення, синхронні реакції, такі як реакція Дільса-Альдера, реакції каталізовані перехідними металами та інші. Незважаючи на колосальну роботу зроблену в цій сфері, розробка нових методів отримання циклічних сульфонамідів та їх подальша функціоналізація є одним із важливих напрямків сучасної органічної хімії та викликає інтерес в багатьох дослідників.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана у відповідності з дослідженнями, що проводяться на кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка.

**Мета і задачі роботи.** Дисертаційна робота присвячена розробці методів синтезу гетероциклів: бензо та гетероконденсованих семичленних сультамів, а також вивченню хімічних властивостей отриманих поліфункціональних сполук. Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- Розробити стратегію синтезу бензоконденсованих тiazепінів та адаптувати її для отримання гетероконденсованих тiazепінів та дослідити їх хімічні властивості
- Розробити методи синтезу [1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксидів з  $\beta$ -кетосульфонамідним, енаміновим фрагментами та спиртовою групою та дослідити їх хімічні властивості

**Об'єкт дослідження.** [1,2]тіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксиди, [1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*) 3,3-діоксиди.

**Предмет дослідження.** Синтез семичленних сультамів за реакціями *сульфа*-Дікмана, *сульфа*-Торпа, альдольно-критонової конденсації.

**Методи дослідження.** Органічний синтез, колонкова та флеш хроматографії, спектроскопія ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , двомірна спектроскопія ЯМР, ІЧ спектроскопія, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Розроблено нові препаративні методи отримання бензо- та гетероконденсованих тiazепінів з  $\beta$ -кетосульфонамідним фрагментом. Також розроблений підхід для отримання їх *N*-незахищених похідних.

Вперше використано біфункціональний *N*-(хлорметил)-*N*-метилсульфонамід для отримання сультамів.

Вперше розроблено підхід до синтезу [1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів з  $\beta$ -кетосульфонамідним, енаміновим та спиртовим фрагментами.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблені методи синтезу дозволяють розширити коло сульфамів, які можна отримати з подальшою можливістю дослідження їх хімічних та біологічних властивостей.

**Публікації за темою дисертації.** За темою дисертації опубліковано 3 статті у фахових журналах, 8 тез доповідей на наукових конференціях та одержано 2 патенти України на винаходи.

**Апробація матеріалів дисертації.** Результати роботи були представлені і доповідались на наукових конференціях:

**Особистий внесок здобувача.** Основний обсяг експериментальної роботи, аналіз спектральних даних та доведення будови одержаних сполук.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 118 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (109 найменувань), а також додатків (104 сторінки). Робота ілюстрована 101 схемою, 8 таблицями та 21 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Через надзвичайно широке використання сультамів в медичній, аграрній, синтетичній хімії та інших напрямках, існує безліч способів отримання циклічних сульфонамідів. Методи утворення сультамного кільця, в тому числі семичленних, можна розділити на дві групи реакцій: циклізації та розширення циклу. Реакції циклізації в свою чергу можна поділити за типом зв'язку, який формується останнім: N-SO<sub>2</sub>, C-NSO<sub>2</sub>, C-SO<sub>2</sub>N та C-C.

До реакцій при яких останнім утворюється N-SO<sub>2</sub> зв'язок відносяться реакції сульфонілювання, які ґрунтуються на проходженні реакції амінів з сульфогалогенідами, зазвичай сульфохлоридами чи сульфофторидами [12]–[19]. Хоча це є найпоширеніший метод синтезу ациклічних сульфонамідів, у випадку циклічних такий підхід сильно ускладнюється поганою сумісністю цих функціональних груп у складі однієї молекули.

Утворення C-NSO<sub>2</sub> є однією з найпоширеніших стратегій отримання сультамів. Ґрунтується зазвичай на реакціях алкілювання, ацилювання чи арилювання по атомові нітрогену чи амінуванням кратних зв'язків.

Утворення C-SO<sub>2</sub>N найменш вивчене з згаданих та мало описане. Проте останніми роками зростає кількість досліджень в цьому напрямку та ґрунтується на взаємодії сульфоаміол хлоридів (ClSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>) в реакціях електрофільного ароматичного заміщення (реакція Фріделя-Крафтса) [20]–[22], радикальних реакціях [23]–[26] та взаємодії з металоорганічними сполуками [27], [28]. В останньому випадку починають застосовувати також сульфоаміол фториди (FSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>).

Для утворення C-C зв'язку використовується весь арсенал синтетичної хімії, починаючи від класичних алкілювання та конденсацій, закінчуючи реакціями, які каталізують перехідні метали.

У випадку, коли в циклі є ще інші гетероатоми: Оксигену, Нітрогену чи Сульфуру, з'являється ще один спосіб циклізації – за рахунок утворення C-S,

C-N та C-O зв'язку. Зазвичай на основі простих реакцій алкілювання, арилювання чи приєднання до кратних зв'язків.

Також поширені є методи, при яких одноколбово відразу чи послідовно утворюються декілька різних типів зв'язків наприклад C-N і C-S.

Отримання сультамів за рахунок розширення циклу мало використовується через обмежену кількість описаних методів та речовин, які можна отримати.

В цьому розділі детальніше розглянемо загальні та специфічні методи синтезу циклічних семичленних сульфонамідів.

### 1.1. Утворення зв'язку N-SO<sub>2</sub>

Окремо хотілося б відмітити один з основних методів отримання 1,2,7-тіадіазепін 1,1-діоксидів [29]–[33]. Для циклізації автори використовують сульфонамід (NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) в присутності основи, за допомогою якого вдається створювати одночасно два N-SO<sub>2</sub> зв'язки, що зображено на схемі 1.1. Цей реагент м'якший та селективніший за сульфурил хлорид, що дозволяє авторам отримувати досить складні системи з різними замісниками та гарними виходами.

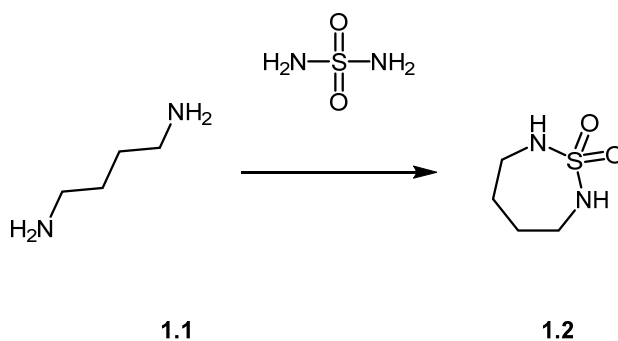


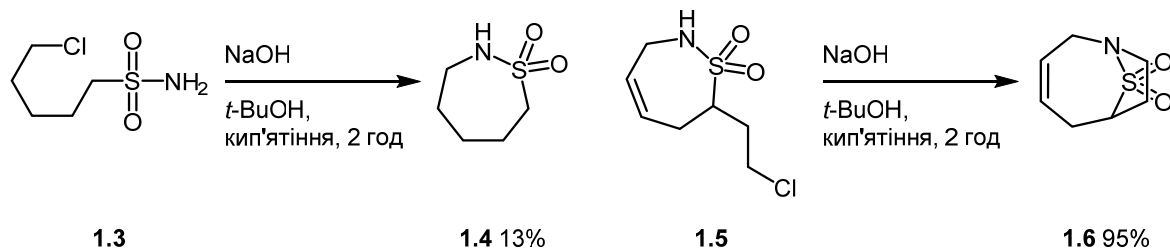
Схема 1.1

### 1.2. Утворення зв'язку C-NSO<sub>2</sub>

#### 1.2.1. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції алкілювання (утворення зв'язку C-NSO<sub>2</sub>)

Вперше семичленний сультам алкілюванням атому нітрогену отримали ще у 1987 році. Так, з 5-хлоропентан-1-сульфонаміда **1.3** при кип'ятінні в

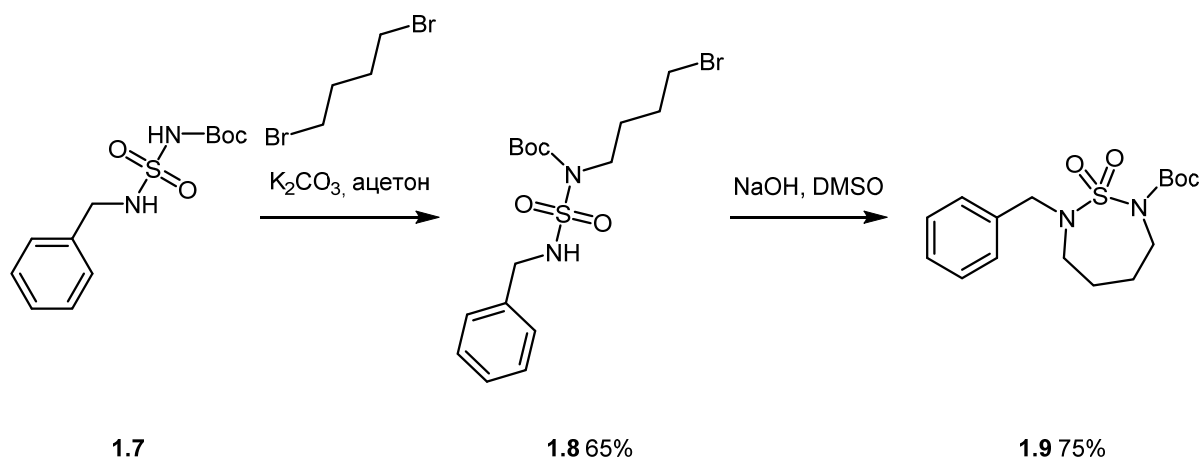
*трет*-бутанолі в присутності гідроксиду натрію отримали 1,2-тіазепін 1,1-діоксид **1.4** з виходом 13% (Схема 1.2). Тоді як п'ятичленний та шестичленні сультами цим методом отримали з кращими виходами (86% і 45% відповідно) [34].



**Схема 1.2**

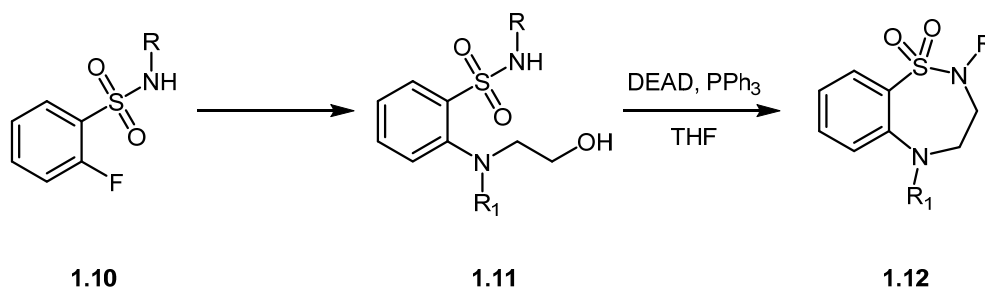
Крім тривіальних сполук цей метод можна використати для отримання більш складних гетероциклічних систем. При внутрішньомолекулярному алкілюванні **1.5** в присутності гідроксиду натрію з практично кількісним виходом автори отримали каркасний **1.6** [35] (Схема 1.2).

Монтеро зі співавторами [36] продемонстрували отримання 1,2,7-тіадіазепін 1,1-діоксид послідовним алкілюванням по атомах нітрогену. При проведенні реакції *трет*-бутил (*N*-бензилсульфамойл)карбамату **1.7** з дибромбутаном в присутності поташу в ацетоні селективно отримали лише один ізомер **1.8**, який піддали циклізації під дією гідроксиду натрію в ДМСО (Схема 1.3). Також авторами використаний цей метод для отримання від п'яти до п'ятнадцятичленних сультамів.



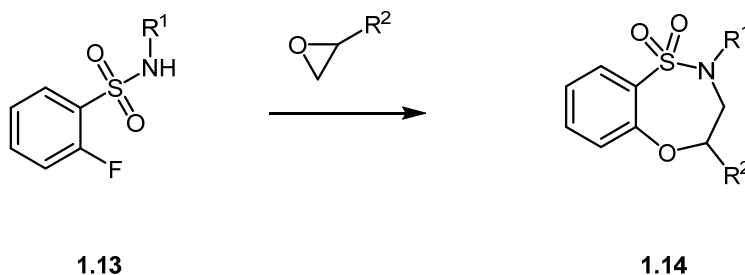
**Схема 1.3**

Реакція Міцуноба є популярна для отримання циклічних сульфонамідів. Це дозволяє використовувати в якості вихідних речовин спирти, замість алкілгалогенідів. Сультами **1.12** отримали з виходами 46–91% під дією на спирти **1.11** діетил азобіскарбоксилату (DEAD) та трифенілфосфіну ( $\text{PPh}_3$ ) в ТГФ, які в свою чергу отримали арилюванням аміноспиртів фторидами **1.10** при кип'ятінні в ДМФА в присутності  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  чи надлишку аміну в якості основи [37]–[39] (Схема 1.4).



**Схема 1.4**

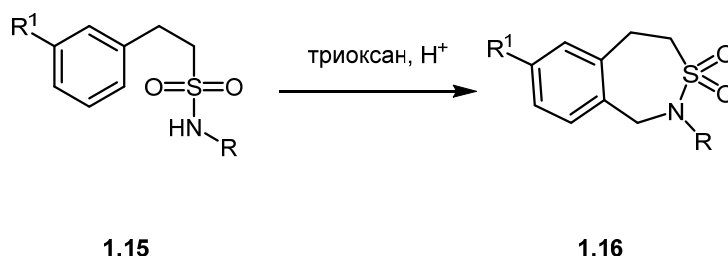
У роботах [40]–[42] продемонстрований тандем-метод отримання сульфамів, який ґрунтується на послідовному одноколбовому процесі розкриття епоксиду сульфонамідною групою з подальшим арилюванням утвореної спиртової групи (Схема 1.5). У роботах продемонстрована можливість отримання речовин з різними замісниками. У подальших роботах автори також синтезували серію конденсованих багатоциклічних сульфамів, використовуючи цей підхід.



**Схема 1.5**

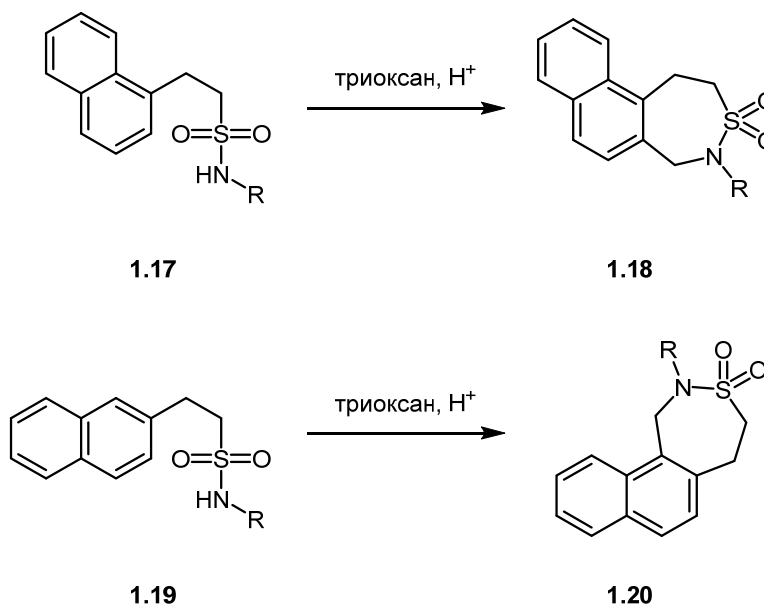
В серії робіт [40]–[43] продемонстровано метод одночасного алкілювання атому нітрогену та електрофільного ароматичного заміщення. Це дозволило отримати серію сульфамів **1.16** при дії триоксану в присутності кислоти на жирноароматичні сульфонаміди **1.15** (Схема 1.6). В перших

публікаціях автори використовували сильні органічні кислоти, такі як трифлуороцтова та метансульфонова кислоти, тоді як в пізніших роботах використали катіоніти, що дозволило пом'якшити умови реакції та покращити виходи. У випадку коли замісник R має ароматичне кільце, можливе протікання електрофільного заміщення і по ньому.



**Схема 1.6**

Браво та співавтори [44] використали цей підхід для отримання сультамів конденсованих до нафталіну. Характерно, що в обох випадках спостерігалось утворення лише одного ізомеру, зображеного на схемі 1.7.

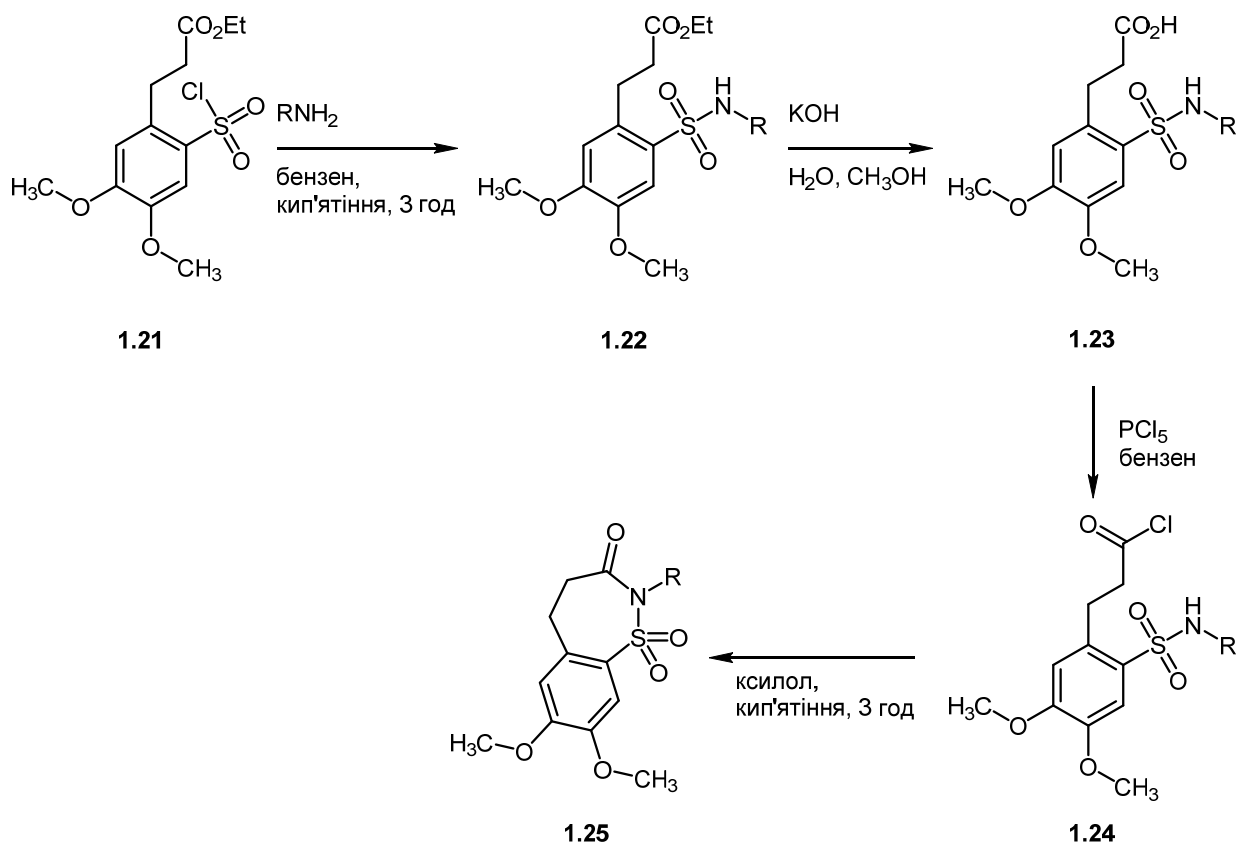


**Схема 1.7**

### 1.2.2. Синтез семичленних сультамів на основі реакції ацилювання (утворення зв'язку C-NSO<sub>2</sub>)

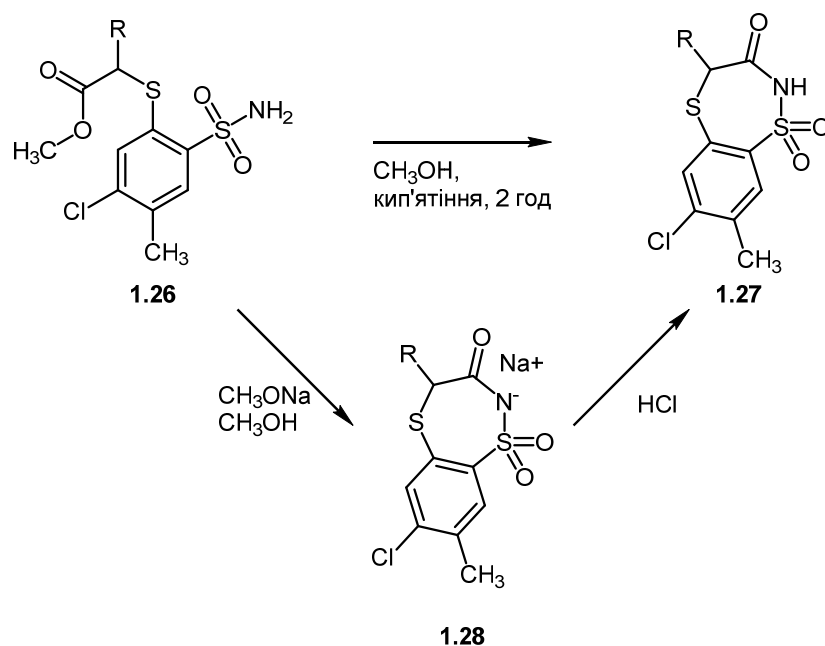
У серії робіт Катсулакоса та співавторів [45], [46] для ацилювання сульфонамідного фрагмента використовували хлорангідриди. Першою стадією цієї синтетичної послідовності є взаємодія сульфохлориду **1.21** з

ариламинами чи аміаком з утворенням сульфонамідів **1.22**. Після чого, внаслідок гідролізу естерної групи під дією гідроксиду калію утворюються кислоти **1.23**, які перетворюють в хлорангідриди **1.24** під дією пентахлориду фосфору. Ключову стадію циклізації проводять нагріванням хлорангідридів **1.24** в ксилолі та отримують аміді **1.25** (Схема 1.8).



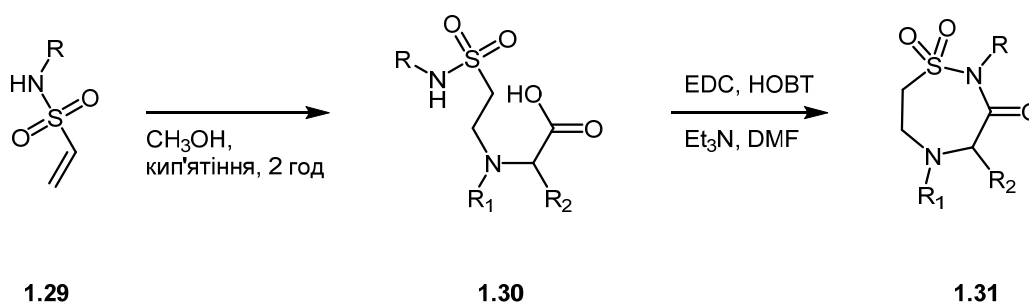
**Схема 1.8**

Подібно до попереднього методу при кип'ятінні естерів **1.26** в метанолі отримали сультами **1.27**, а при перемішуванні з метилатом натрію – натрієві солі **1.28**, які можна перевести при підкислюванні в **1.27** або запустити в реакції алкілювання по атомові нітрогену [47] (Схема 1.9).



**Схема 1.9**

У роботі [48] представлений дещо інший підхід до синтезу  $sp^3$ -збагачених сультамів, виходячи з амінокислот. Так при нагріванні вінілсульфонамідів **1.29** з амінокислотами в метанолі отримують кислоти **1.30**, які піддають циклізації під дією 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміда (EDC) та отримують аміді **1.31**. Також авторами вдалося отримати восьмичленні сультами, використавши  $\beta$ -амінокислоти (Схема 1.10).



**Схема 1.10**

### 1.2.3. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції арилювання (утворення зв'язку C-NSO<sub>2</sub>)

Вперше семичленні сультами отримали арилюванням ще у 1984 році [49]. При перемішуванні **1.32** та **1.33** з амідом калію в рідкому аміаці виділили вихідні речовини. Також, при використанні гідриду натрію в ТГФ та LDA в ТГФ при 50 °С не вдалося отримати цільовий 1,3,4,5-

тетрагідробензо[с][1,2]тіазепін 2,2-діоксид **1.34**. Тоді як, при кип'ятінні **1.33** з 2,2,6,6-тетраметилпіридином літію в ТГФ отримали **1.34** з гарним виходом (Схема 1.11).

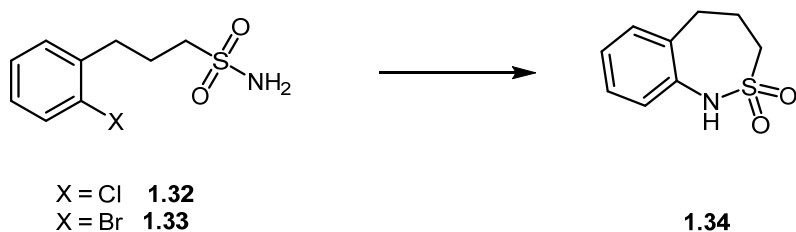


Схема 1.11

Смірнов та співавторами [50] розробили елегантну стратегію отримання оксатіазепінів типу **1.37** арилюванням фенолів **1.35** арил чи гетерилгалогенідами **1.36** в присутності  $K_2CO_3$  в ДМФА, що демонструє можливість отримання сультамів одночасним арилюванням сульфонамідного атома нітрогену та ще одного гетероатома (Схема 1.12).

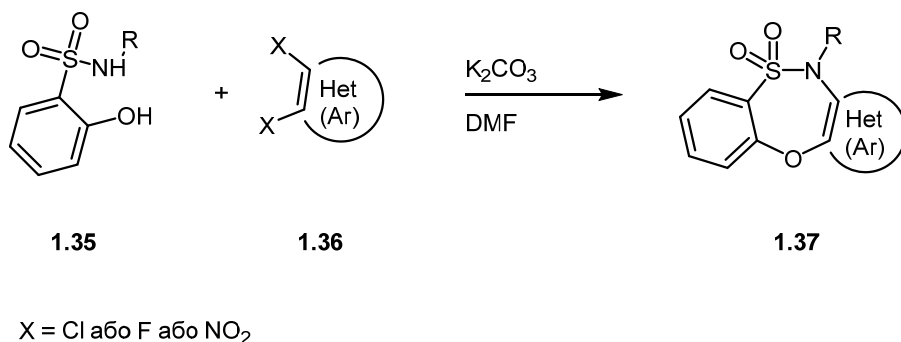


Схема 1.12

#### 1.2.4. Синтез семиланкових сультамів на основі реакції відновного амінування (утворення зв'язку C-NSO<sub>2</sub>)

Чжоу зі співавторами розробили метод паладій каталізованого енантіоселективного внутрішньомолекулярного відновного амінування з низьконуклеофільними сульфонамідами [51]. Через ентропійні фактори для синтезу семичленних сультамів автори використали трохи відмінні умови реакції та хіральний каталізатор, порівняно з отриманням шести та п'ятичленних систем, що дозволило отримати серію енантімерно чистих (ee = 93–99%) циклічних сульфонамідів **1.39** з практично кількісними виходами (87–98%) (Схема 1.13).

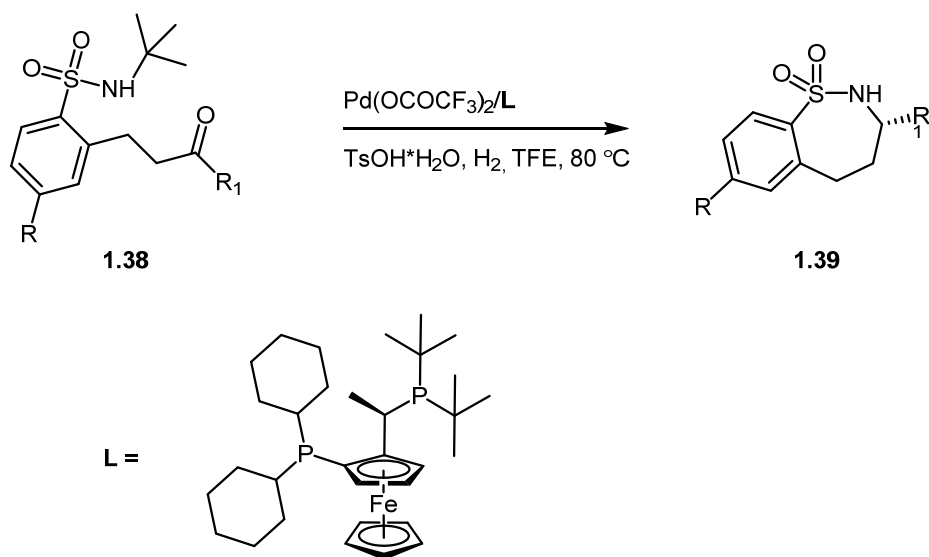


Схема 1.13

### 1.3. Синтез семиланкових сульфамів на основі реакції Фріделя-Крафтса (утворення зв'язку C-SO<sub>2</sub>N)

Сміт із працівниками, ще у 1992 році отримали бензотіазепін **1.42** внутрішньомолекулярною циклізацією **1.41** під дією безводного хлориду алюмінію в нітробензолі з виходом 42%. Сульфоаміохлорид в свою чергу отримують взаємодією аміну **1.40** з сульфурилхлоридом в хлороформі в присутності триетиламіну (Схема 1.14). Авторами також було отримано шестичленний та восьмичленний сульфами з виходами 30% та 29% відповідно [22].

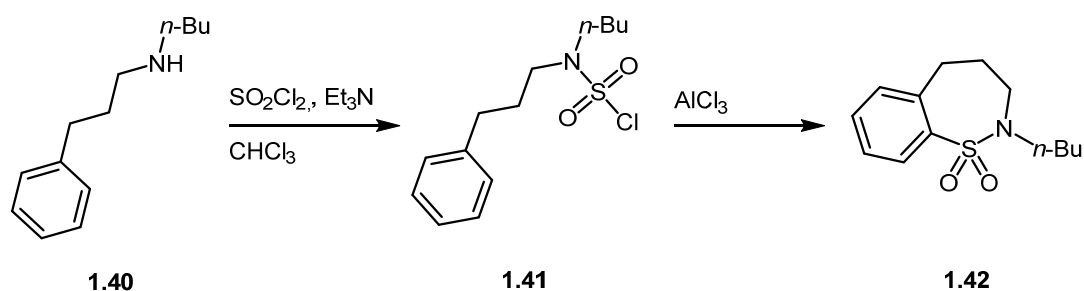


Схема 1.14

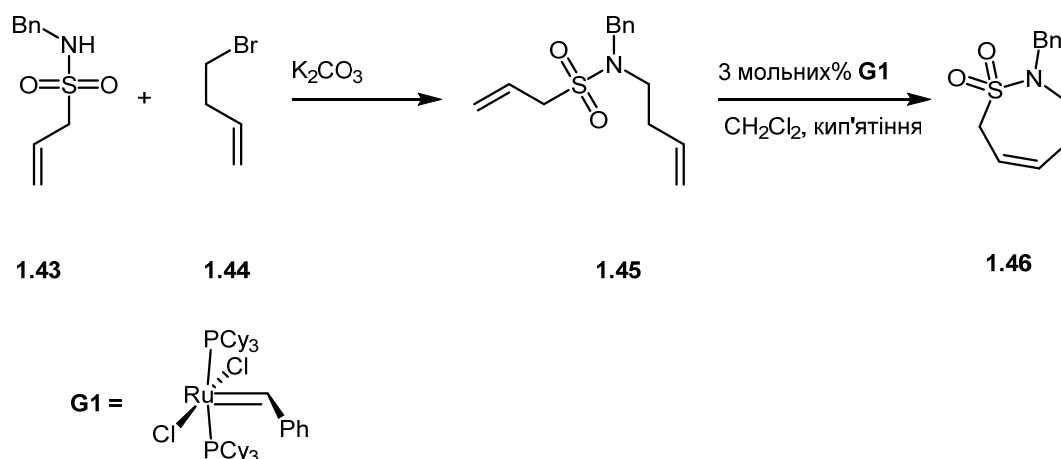
### 1.4. Утворення зв'язку C-C

Отримання сульфамів утворенням C-C зв'язку використовується найчастіше. Тому в цьому підрозділі розглянемо найцікавіші приклади.

### 1.4.1. Синтез семиланкових сультамів з використанням реакції метатезису алкенів (утворення зв'язку С-С)

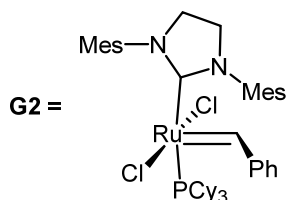
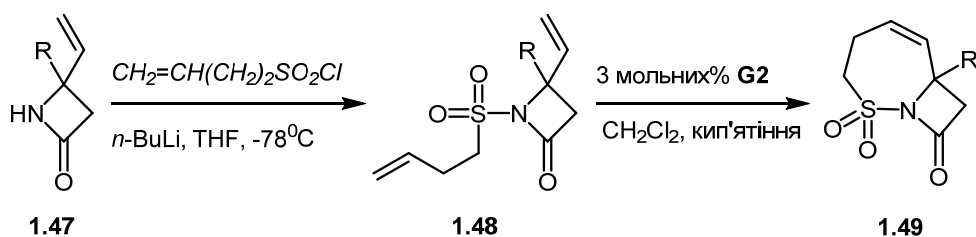
Незважаючи на різноманітність методів циклізації сультамів, відкриття реакції метатезису алкенів та каталізаторів Граббса призвело до широкого використання її для отримання циклічних сульфонамідів [52]–[60].

В піонерській роботі Яу із працівниками вперше використали реакцію метатезису з утворенням циклу (RCM) для отримання семичленних сультамів [56]. Автори на першій стадії провели алкілювання пропенсульфонамідів **1.43** гомоалілбромідом **1.44** при кип'ятінні в ацетоні в присутності поташу з утворенням дієну **1.45**, який піддали циклізації при кип'ятінні в дихлорметані протягом 10 хв в присутності каталізатора Граббса першого покоління (G1) з утворенням алкену **1.46** (Схема 1.15).



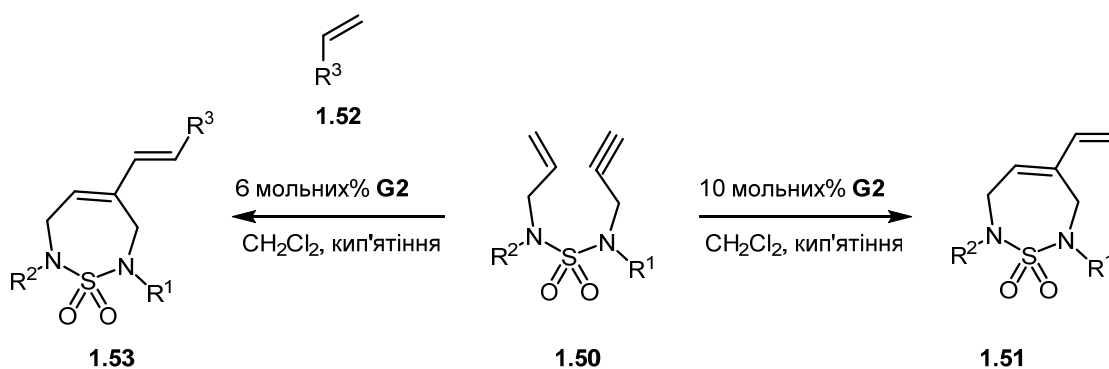
**Схема 1.15**

Також реакція RCM дозволяє отримувати складніші системи. Наприклад, в роботі [52] описано отримання сультамів **1.49**, анельованих до  $\beta$ -лактамного кільця, які отримали подібним методом з використанням дорожчого, але більш ефективного каталізатора Граббса другого покоління **G2** (Схема 1.16).



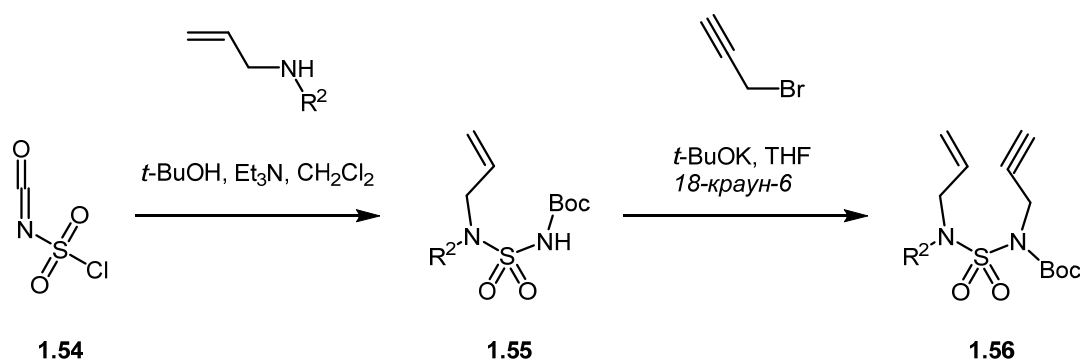
**Схема 1.16**

Браун та співавтори [61], [62] використали еніновий метатезис для отримання сультамів. Автори виходили з сульфонамідів **1.50**, які містять і алкен, і ацетилен, які в ході реакції перетворюються в дієни **1.51** з гарними виходами. При додаванні до реакції термінальних алкенів **1.52** вдалося одноколбово отримати заміщені дієни **1.53** (Схема 1.17). Слід зазначити, що отримані дієни можуть вступати в реакцію циклоприєднання Дільса-Альдера з різними дієнофілами, що було продемонстровано авторами.



**Схема 1.17**

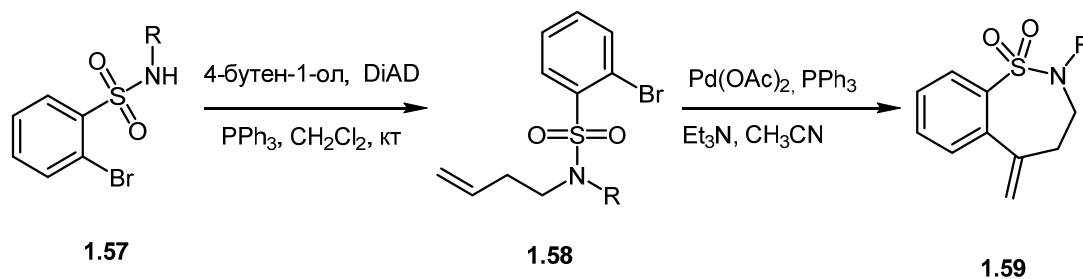
Для отримання ацетиленів автори використали хлорсульфоніл ізоціанат **1.54**, до якого додають по черзі *трет*-бутанол та аліламін в дихлорметані в присутності триетиламіну. Отриманий сульфонамід **1.55** піддають алкілюванню пропаргілбромідом та отримують Вос-захисений ацетилен **1.56** (Схема 1.18), який можна використовувати так або зняти третбутилоксикарбонільний захист та ввести на його місце інший замісник.



**Схема 1.18**

#### 1.4.2. Синтез семичленних сультамів на основі реакції Хека (утворення зв'язку С-С)

В серії робіт [63]–[65] продемонстрували метод циклізації бензотіазепінів, використовуючи реакцію Хека. Так на першій стадії проводять алкілювання сульфонамідів **1.57** 4-бутен-1-олом за реакцією Міцунобу. Отримані броміди **1.58** при нагріванні в ацетонітрилі в мікрохвильовому реакторі з ацетатом паладію та трифенілфосфіном перетворюються в сультамі **1.59** з задовільними виходами (Схема 1.19).



**Схема 1.19**

Також в роботі [64] зазначають, що при спробі отримати аналогічним методом шестичленні сультамі **1.61** спостерігають утворення невеликої кількості семичленних алкенів **1.62** в співвідношенні **1.61:1.62=7 : 1** (Схема 1.20).

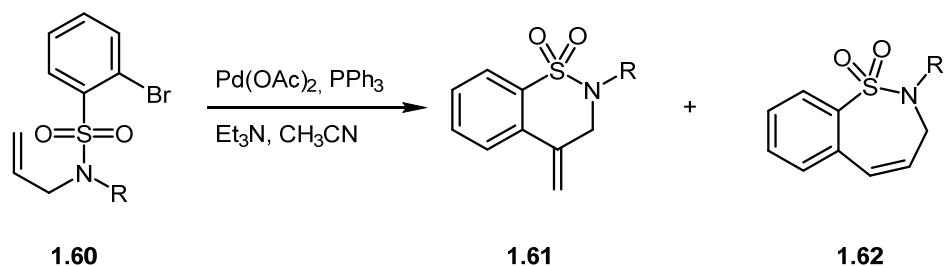


Схема 1.20

#### 1.4.3. Синтез семичленних сульфамів на основі реакції радикальної циклізації (утворення зв'язку C-C)

Гангулі та співавтори [66], показали, що при кип'ятінні бромалкенів **1.63** з трибутилстанумгідридом у присутності азобісбутиронітрила (AIBN) в толуені спостерігається утворення семичленних сульфамів **1.64**. Неочікувано, що утворюється саме продукт *ендо*-циклізації, а не шестичленний продукт *екзо*-циклізації. Це дозволило отримати цим методом серію циклічних сульфонамідів **1.65**, які є інгібіторами протеази ВІЛ-1 [67], [68] (Схема 1.21).

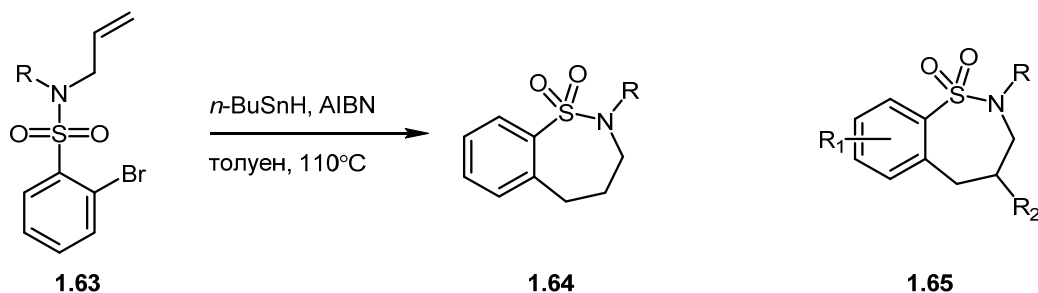


Схема 1.21

#### 1.4.4. Синтез семичленних сульфамів конденсацією з аддуктом Вільсмаєра-Хаака (утворення зв'язку C-C)

Цікавим способом синтезу сульфамів є утворення аддукту Вільсмаєра-Хаака з індолу **1.67** та одночасна внутрішньомолекулярна конденсація в умовах реакції формілювання з утворенням алкену з виходом 93%, який в подальшому піддали алкілюванню, гідролізу, декарбоксілюванню та відновленню та отримали кислоту **1.69** (Схема 1.22), яку використовували для синтезу стабільних, потужних та біодоступних інгібіторів  $\beta$ -секретази 1 (BACE-1) [69].

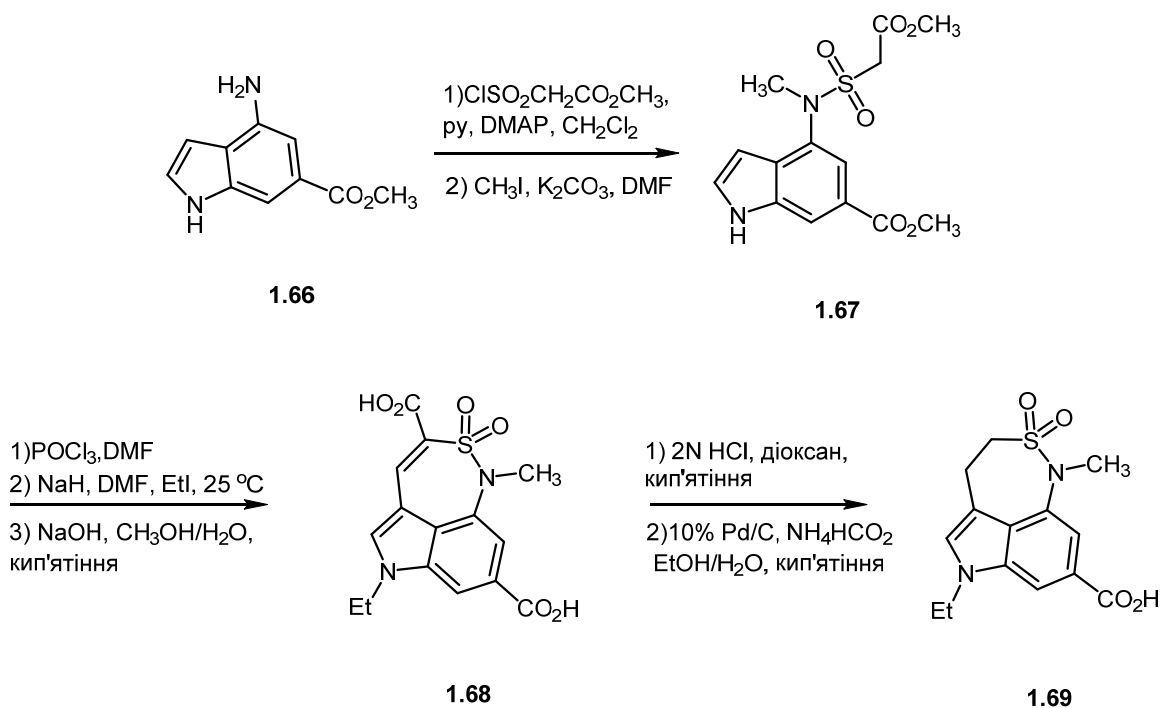


Схема 1.22

#### 1.4.5. Синтез семичленних сультамів за допомогою C(sp<sup>2</sup>)-Н активації (утворення зв'язку С-С)

Окиснювальна, каталізована перехідними металами, С–Н активація – це потужний метод функціоналізації ароматичного кільця. Він дозволяє отримати сполуки, які не можна отримати традиційними методами електрофільного чи нуклеофільного заміщення. Тому цей тип реакцій набуває все більшої популярності.

Так при використанні розробленої для синтезу шестичленних сультамів методики до сульфонамідів **1.70** вдалося отримати сультами **1.71** з гарними виходами [70] (Схема 1.23).

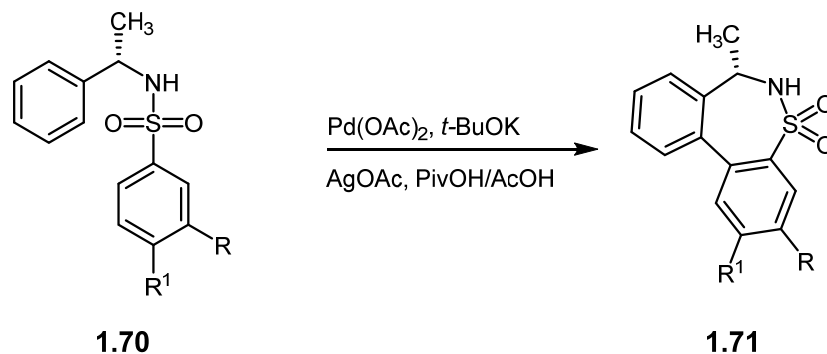
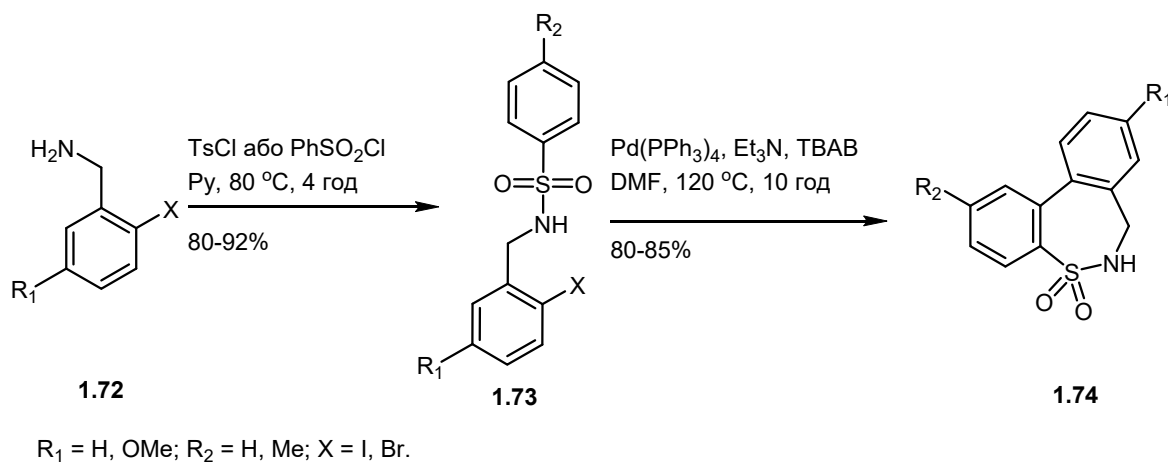


Схема 1.23

Подібним методом Нірупам та колеги [71] піддали циклізації галогеніди **1.73** за участі каталізатора  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та отримали серію циклічних сульфонамідів **1.74**. Сполуки **1.73** в свою чергу були отримані з хорошими виходами нагріванням 2-галоген-4-заміщених бензиламінів **1.72** з пара-толуолсульфонілхлоридом або бензолсульфонілхлоридом у піридині при  $80\text{ }^\circ\text{C}$  протягом 4 год (Схема 1.24).



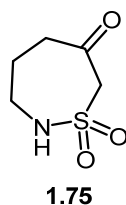
**Схема 1.24**

## 1.5. Синтез семичленних кетосультамів

Наявність кето групи в молекулі дозволяє значно розширити синтетичний потенціал молекули. Шляхом нескладних хімічних перетворень кетогрупу можна легко перетворити в відповідні спирти, аміни, етери, естери та ін. Тому такі білдинг-блоки є дуже важливі для дослідників, але за рахунок підвищеної лабільності карбонільної групи їх отримання зазвичай є більш складним та специфічним. Тому в цьому розділі окремо розглянемо отримання семичленних кетосультамів.

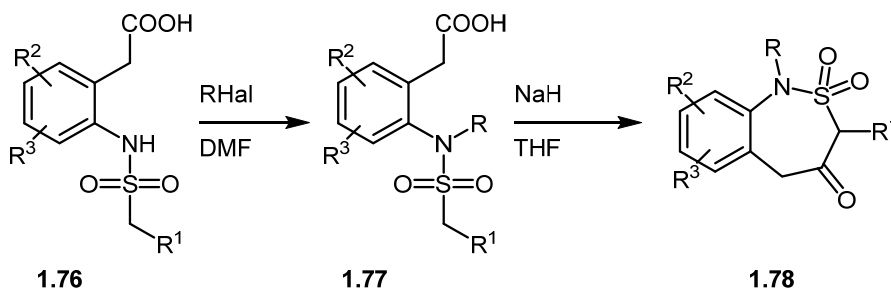
### 1.5.1. Синтез 1,2-тіазепін-6-он 1,1-діоксидів

За літературними даними відомо досить обмежена кількість методів синтезу гетероциклічної системи 1,2-тіазепін-6-он 1,1-діоксидів **1.75** (Схема 1.25).



**Схема 1.25**

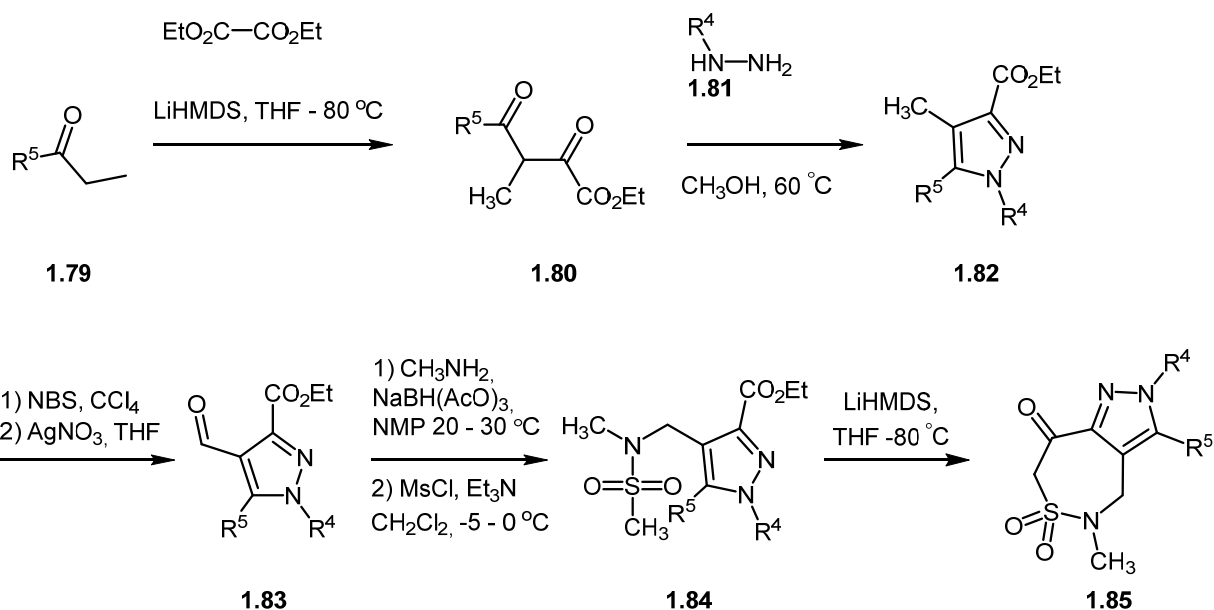
Вперше синтез сполук, які містили вказаний фрагмент, описаний авторами [72]. Вихідні сульфонаміди **1.76** алкілюють галогенідами в диметилформаміді або тетрагідрофурані. Отримані сполуки **1.77** піддають внутрішньомолекулярній циклізації в присутності сильної основи – гідриду натрію в ТГФ. При цьому отримують 2,1-бензотіазепін-4(3*H*)-он-2,2-діоксид **1.78** (Схема 1.26).



**Схема 1.26**

У роботі [73] описано багатостадійний синтез серії 1,2-тіазепін-6-он 1,1-діоксидів, конденсованих до піразольного кільця.

Етилкетони **1.79** взаємодіють з диетилоксалатом в присутності літій бис(триметилсиліл)аміду (LiHMDS) в ТГФ при температурах від  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , що дозволило отримати 1,3-дикарбонільні сполуки **1.80**, які при реакції з монозаміщеними гідразинами **1.81** в метанолі при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  утворюють піразоли **1.82**. Отримані піразоли бромували в тетрахлорметані при температурах від  $60$  до  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  під дією *N*-бромсукциніміду в присутності AIBN. При цьому отримували відповідні дибромпохідні, які піддають взаємодії з нітратом срібла в тетрагідрофурані та отримують альдегіди **1.83** (Схема 1.27).



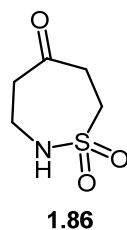
**Схема 1.27**

Сполуки **1.83** взаємодіють з гідрохлоридом метиламіну в *N*-метилпіролідині з утворенням імінів, які відновлюють дією триацетоксиборгідриду натрію при кімнатній температурі та отримують вторинні аміни. Отримані сполуки взаємодіють з мезилхлоридом в присутності триетиламіну при 0 °С з утворенням сульфонамідів **1.84**.

Сполуки **1.84** піддають внутрішньомолекулярній циклізації в цільові 2-метил-4,5-дигідро-2*H*-піразоло[4,3-*d*][1,2]тіазепін-8(7*H*)-он 6,6-діоксиди **1.85** при дії LiHMDS в ТГФ при –80 °С (Схема 1.27).

### 1.5.2. Синтез 1,2-тіазепін-5-он 1,1-діоксидів

Основним описаним методом отримання 1,2-тіазепін-5-он 1,1-діоксидів **1.86** (Схема 1.28) є внутрішньомолекулярне ацилювання за Фріделем-Крафтсом, хоча в літературі описано ще декілька специфічних перетворень.



**Схема 1.28**

У роботах [74]–[79] на першій стадії отримують сульфонаміди **1.89** з сульфохлориду **1.87** та з заміщених анілінів **1.88** в присутності основи, такої як піридин, діетиламін чи гідрид натрію, в залежності від замісників. **1.89** піддають лужному гідролізу та отримують відповідні кислоти **1.90**, які перетворюють в хлорангідриди під дією  $\text{SOCl}_2$  чи  $\text{POCl}_3$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  чи  $\text{CS}_2$ , без виділення та очистки запускають в ацилювання за Фріделем-Крафтсом, каталізоване хлоридом алюмінію, та отримують 1,2-тіазепін-5-он 1,1-діоксиди **1.91** з задовільними виходами (Схема 1.29). Авторами описані сполуки не тільки з різними замісниками R на атомі нітрогену, а також в обох бензольних кільцях, що дозволяє отримати серію кетонів, з яких в подальшому отримують відповідні спирти та аміни шляхом нескладних хімічних перетворень для отримання аналогів антидепресанту тіанептіну [80].

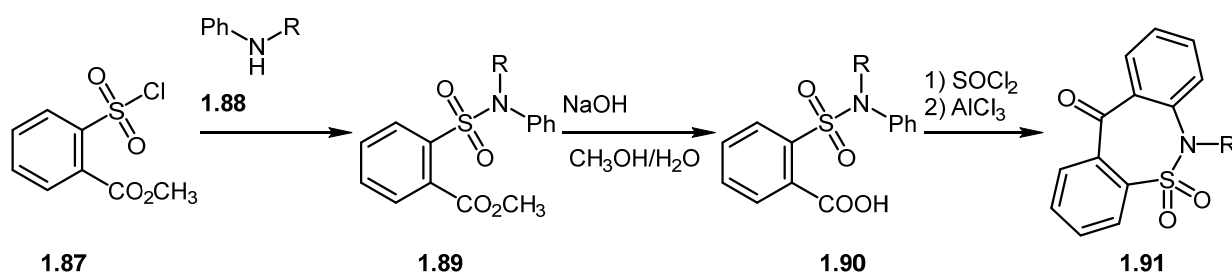


Схема 1.29

Також в роботах [81]–[83] успішно використали цей метод для отримання сультамів, конденсованих до піразольного **1.92**, **1.93** та тіофенового **1.94**, **1.95** кілець (Схема 1.30). Також автори паралельно описали використання поліфосфорної кислоти для отримання **1.92-1.95** з відповідних кислот, пропускаючи стадію отримання хлорангідриду. Піразоли **1.92**, **1.93** з кращими виходами вдалося отримати використовуючи  $\text{AlCl}_3$ , тоді як тіофени **1.94**, **1.95** з використанням поліфосфорної кислоти.

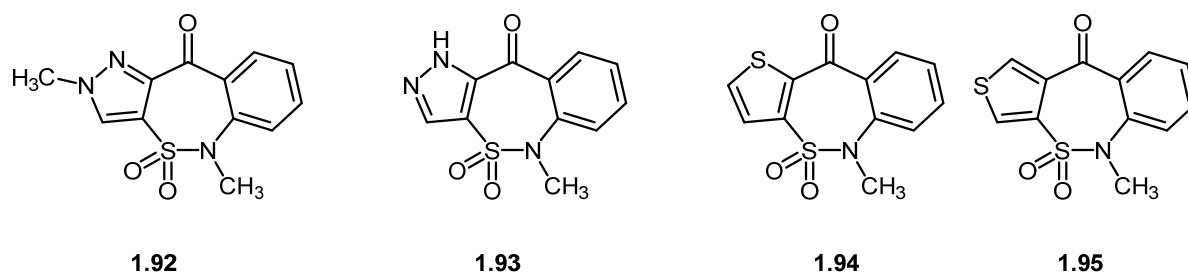
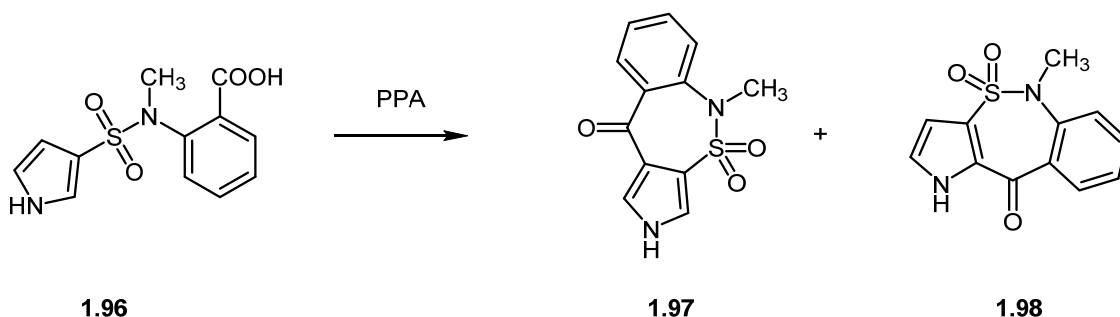


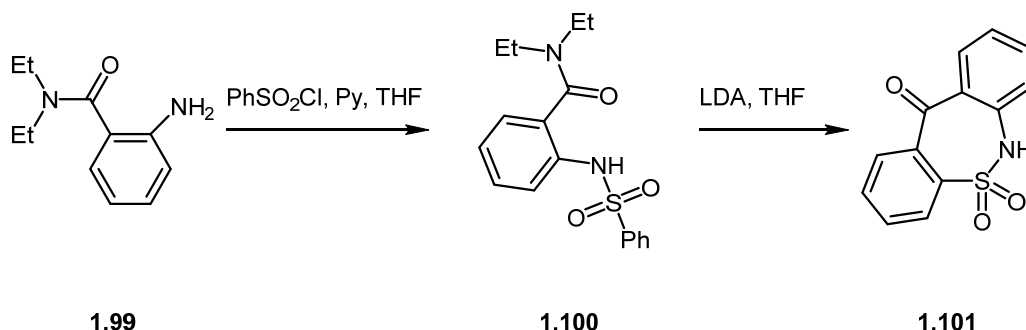
Схема 1.30

Йошіакі та співавтори [84] змогли отримати аналогічним методом ізомерні 1,2-тіазепін-5-он 1,1-діоксиди **1.97**, **1.98** конденсовані до пірольного кільця (Схема 1.31).



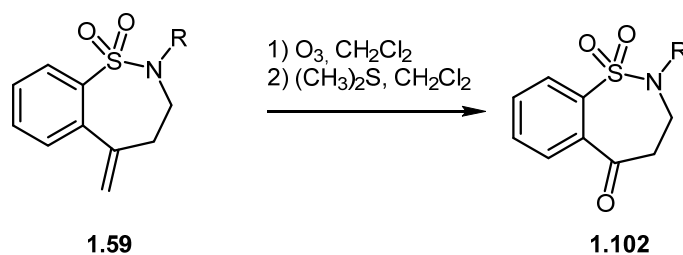
**Схема 1.31**

Альтернативний варіант отримання кетосультамів – це використання сильних основ. Автори робіт [85]–[87] використали LDA при 0 °С в ТГФ для циклізації диетиламиду **1.100**, який отримують сульфоцилюванням аміду антранілової кислоти **1.99** (Схема 1.32). Цей метод дозволив отримати *N*-незаміщений кетосультам **1.101**, який можна легко модифікувати алкілюванням.



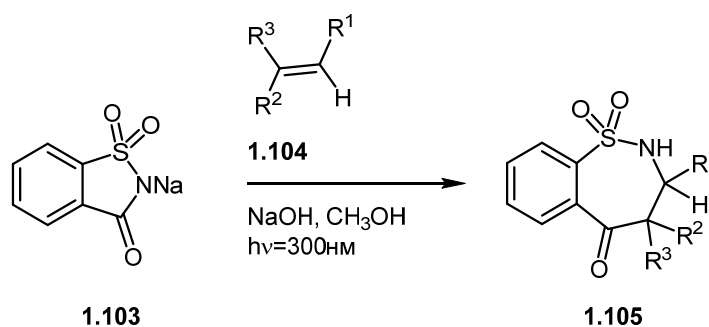
**Схема 1.32**

В статтях [88], [89] отримання кетонів **1.102** ґрунтується на озонолізі 5-метилєн-1,2-тіазепін 1,1-діоксидів **1.59** (Схема 1.33), отриманих реакцією Хека, описаних в розділі 1.2.4.



**Схема 1.33**

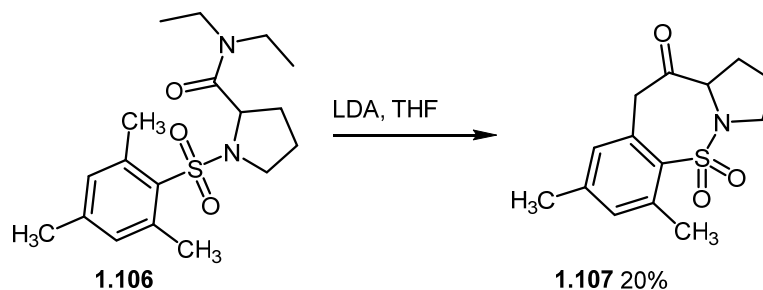
Цікавий підхід отримання кетосульфамів був реалізований при взаємодії натрієвої солі сахарину **1.103** з алкенами **1.104** з утворенням кетонів **1.105** (Схема 1.34). Реакцію проводили при опроміненні ультрафіолетом в метанолі. Також автори продемонстрували можливість проведення цієї реакції не тільки в колбі, а й в проточному реакторі [90].



**Схема 1.34**

### 1.5.3. Синтез 1,2-тіазепін-4-он 1,1-діоксидів

Вперше 1,2-тіазепін-4-он 1,1-діоксид отримали Снікус та співавтори [87]. Автори провели циклізацію амиду **1.106** під дією LDA та отримали сульфам **1.107** з виходом 20% (Схема 1.35).



**Схема 1.35**

У роботі [91] описано багатостадійний метод отримання семичленних сульфамів, перегрупуванням шестичленних. Бензотіазин **1.111** був отриманий

з 67% виходом циклізацією, в присутності паратолуолсульфо кислоти, дієстеру **1.110**, який в свою чергу був отриманий сульфонілюванням аміноєстеру **1.109** сульфохлоридом **1.108**. Кип'ятіння бензотіазину **1.111** в етанолі в присутності 2.5 еквівалентів етилату натрію призводить до утворення **1.112** з виходом 25%, який після лужного гідролізу та декарбоксілювання перетворили в бензотіазепін-4-он **1.113**. Низький вихід отримання сполуки **1.112** можна пояснити наявністю двох протонів, здатних до енолізації, що приводить до утворення побічних продуктів конденсації в присутності основи. Тоді як тіазепін **1.115**, в якого відсутні  $\alpha$ -протони, утворюється з вищим 48% виходом з тіазину **1.114**. Речовину **1.114** отримують реакцією **1.111** з двома еквівалентами етилідиду в присутності поташу (Схема 1.36).

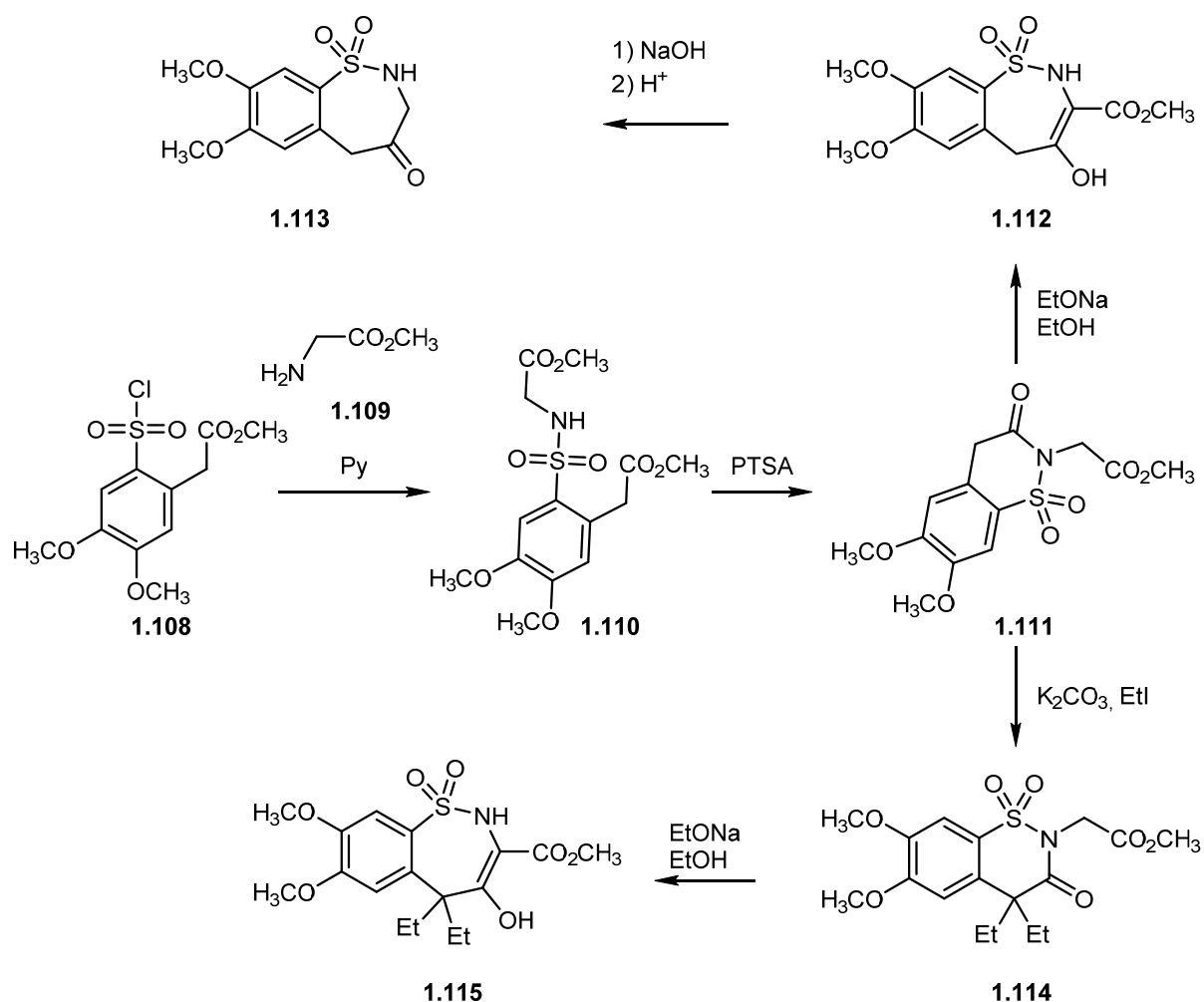
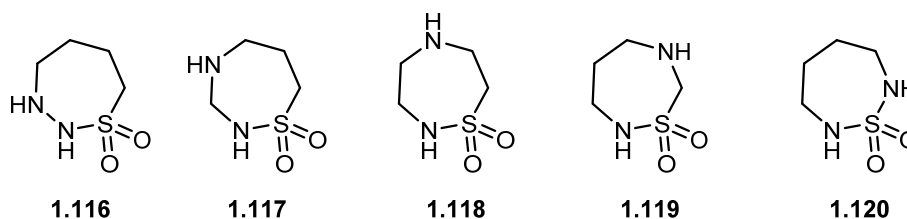


Схема 1.36

### 2.3. Синтез семичленних сультамів з двома атомами нітрогену в циклі

Теоретично існує п'ять типів тіадіазепінів в залежності від положення другого атома нітрогену, зображені на схемі 1.37. Проте 1,2,3-тіадіазепін-1,1-діоксиди **1.116** в літературі не описані.



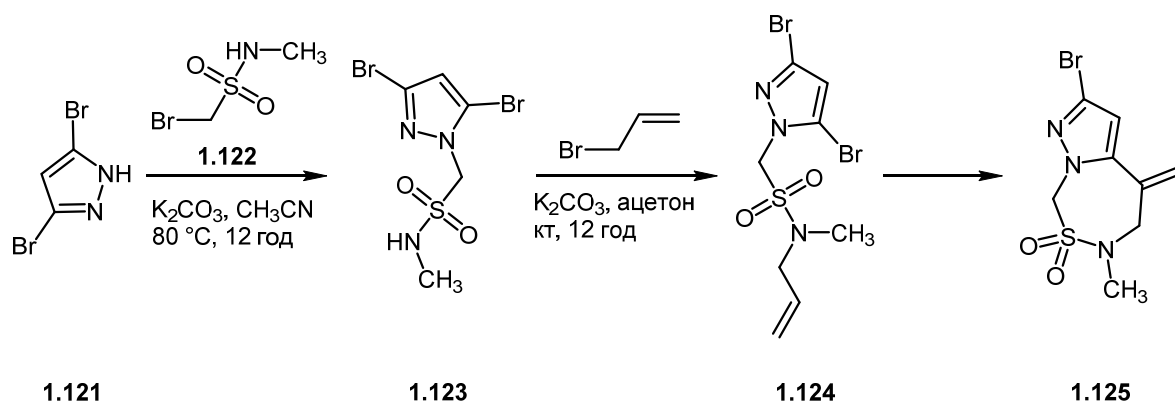
**Схема 1.37**

В літературі найбільше описано отримання 1,2,5-тіадіазепін 1,1-діоксидів **1.118** й це можна пояснити відносною легкістю їх отримання та тим, що деякі їх представники проявляють біологічну активність. Наприклад, модулятор основного білка вірусу гепатиту В [92], інгібітор міжбілкової взаємодії p53-MDM2 [93], для лікування запалення [94] та нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ-1 [95]. Їх зазвичай отримують утворенням С-N зв'язку, що були детально описані в минулих розділах.

Трохи менш описані в літературі 1,2,7-тіадіазепін 1,1-діоксиди, а методи їх отримання ґрунтуються на утворенні N-SO<sub>2</sub>-N зв'язків, згадані в розділі **1.1**, чи утворення С=C зв'язку реакцією метатезису, розділ **1.4.1**.

Так як методам синтезу 1,2,4-тіадіазепін 1,1-діоксидів **1.117** присвячена значна частина дисертаційної роботи і за літературними даними відомо досить обмежена кількість специфічних методів синтезу, розглянемо їх детальніше згодом.

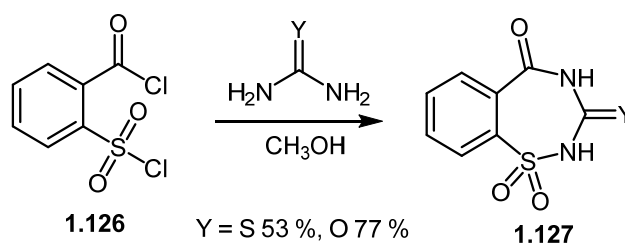
У літературі описано лише один метод отримання 1,2,6-тіадіазепін 1,1-діоксидів **1.119**. Сультам **1.125** отримують внутрішньомолекулярною реакцією Хека з алкену **1.124**, отриманого алкілюванням сульфонаміду **1.123** алілбромідом, який в свою чергу, отримали взаємодією дибромпіразолу **1.121** та броміду **1.122** при 80 °С в ацетонітрилі в присутності поташу (Схема 1.38).



**Схема 1.38**

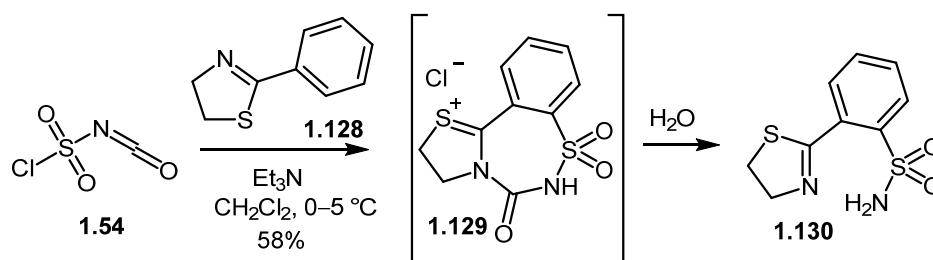
### 2.3.1. Синтез конденсованих 1,2,4-тіадіазепін діоксидів

У роботі [96] описано синтез двох тіадіазепінів, виходячи з хлорангідриду **1.126**, який вводили в реакцію з сечовиною та тіосечовиною в метанолі з утворенням відповідних сультамів **1.127** (Схема 1.39).



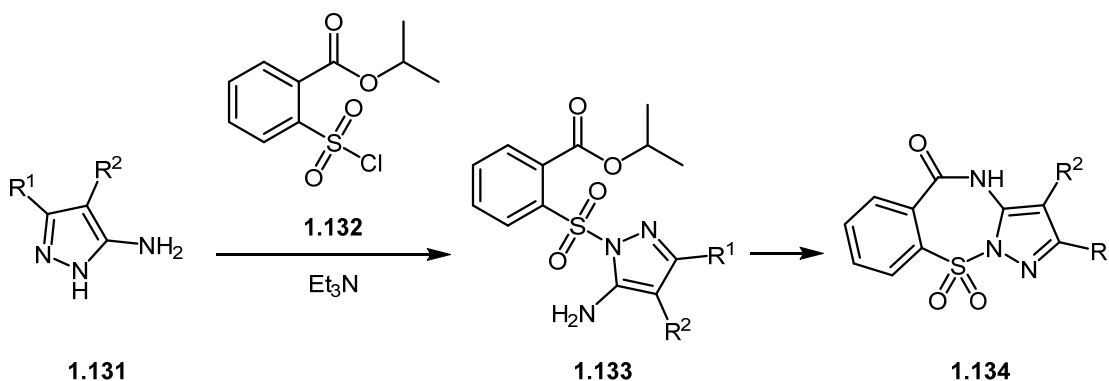
**Схема 1.39**

У роботі [97] отримують 5-оксо-2,3,5,6-тетрагідро[1,3]тіазол[3,2-*d*][1,2,4]бензотіадіазепін-1-іум 7,7-діоксид хлорид **1.129** шляхом взаємодії хлорсульфонілізоціанату **1.54** з 2-фенілтіазоліном **1.128** в дихлорметані при 0-5 °С з подальшою обробкою триетиламіном. Проте даний продукт був лише інтермедіатом цільового 2-(4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)бензенсульфонаміду **1.130**, який утворюється при додаванні води (Схема 1.40).



**Схема 1.40**

У роботі [98] описано синтез похідних піразоло[1,5-*b*][1,2,4]бензотіадіазепінів **1.134**. При взаємодії похідних 5-аміно-1*H*-піразолів **1.131** з ізопропіл 2-(хлорсульфоніл)бензоатом **1.132** в присутності триетиламіну з утворенням похідних ізопропіл 2-[(5-аміно-1*H*-піразол-1-іл)сульфоніл]бензоатів **1.133**, які циклізуються в **1.131** при кип'ятінні в бензолі (Схема 1.41).



$R^1 = \text{Ph}, \text{CH}_3; R^2 = \text{H}; R^1+R^2 = (\text{CH}_2)_5$  50–60%

Схема 1.41

Цікавим є те, що на першій стадії реакція протікає лише по циклічному атомі нітрогену, що унеможлиблює отримання ізомерного продукту.

У роботі [99] отримують 3,4-дигідро-2*H*-нафто[1,8-*ef*][1,2,4]тіадіазепін 1,1-діоксиди **1.136** шляхом дії 55% метанольного розчину формальдегіду на 8-(феніламіно)нафтален-1-сульфонаміди **1.135** (Схема 1.42). Вихідні сульфонаміди не є комерційно доступними, тому їх отримують багатостадійним синтезом з доступних речовин.

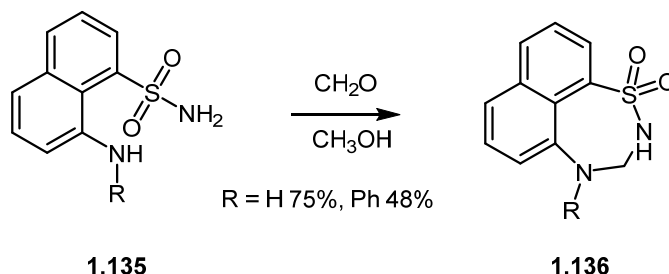
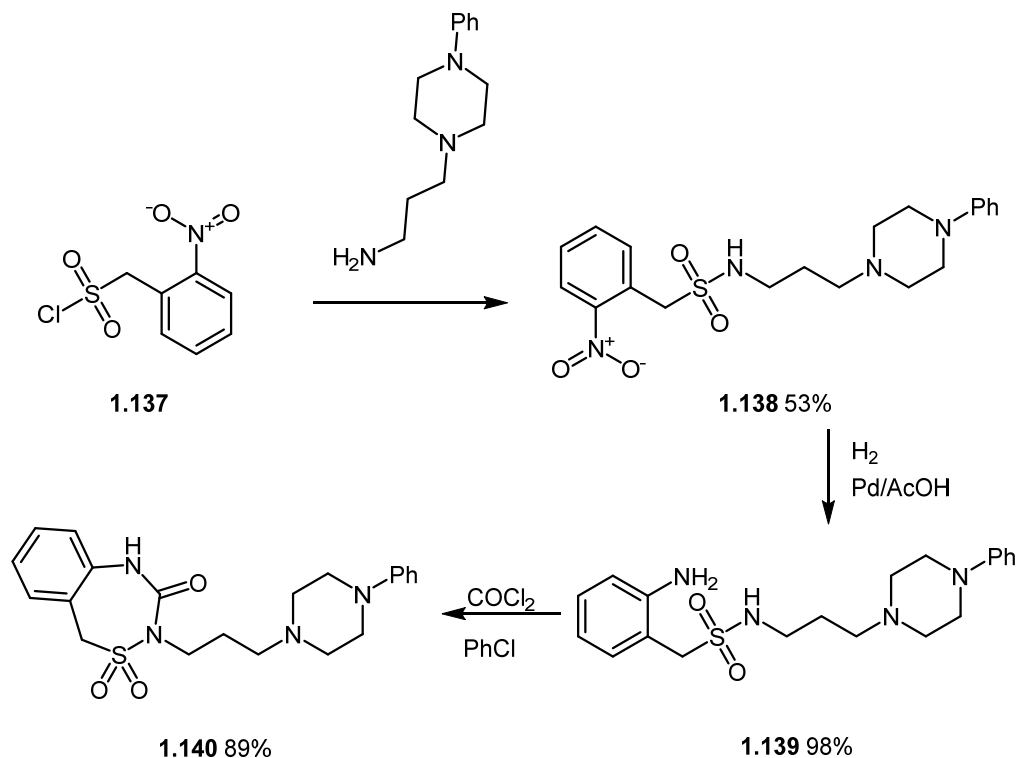


Схема 1.42

У роботі [100] проведено реакцію 3-(4-фенілпіпазін-1-іл)пропан-1-аміну з (2-нітрофеніл)метансульфоніл хлоридом **1.137** в суміші хлороформу та

10 % розчину гідроксиду натрію з утворенням 1-(2-нітрофеніл)-*N*-[3-(4-фенілпіпіразин-1-іл)пропіл]метансульфонамід **1.138**, який відновлюють воднем в присутності 10 % Pd на активованому вугіллі в оцтовій кислоті до 1-(2-амінофеніл)-*N*-[3-(4-фенілпіпіразин-1-іл)пропіл]метансульфонамід **1.139**. Взаємодією останнього з фосгеном в хлорбензолі отримують 3-[3-(4-фенілпіпіразин-1-іл)пропіл]-1,5-дигідро-4,1,3-бензотіадіазепін-2(3*H*)-он-4,4-діоксид **1.140** (Схема 1.43).



**Схема 1.43**

У роботі [101] розглянуто метод використання *N*-хлоросульфонілтрихлороацетімідоїл хлориду **1.141** для отримання 6, 7 та 8-членних сультамів.

Спочатку було отримано амідин **1.143** алкілюванням ненасиченого аміну **1.142** в присутності триетиламіну. Наступна стадія циклізації протікає в присутності  $\text{AlCl}_3$ , при цьому утворюється лише шестичленний цикл **1.144**, хоча теоретично можливе утворення семичленного **1.145** не спостерігається (Схема 1.44).

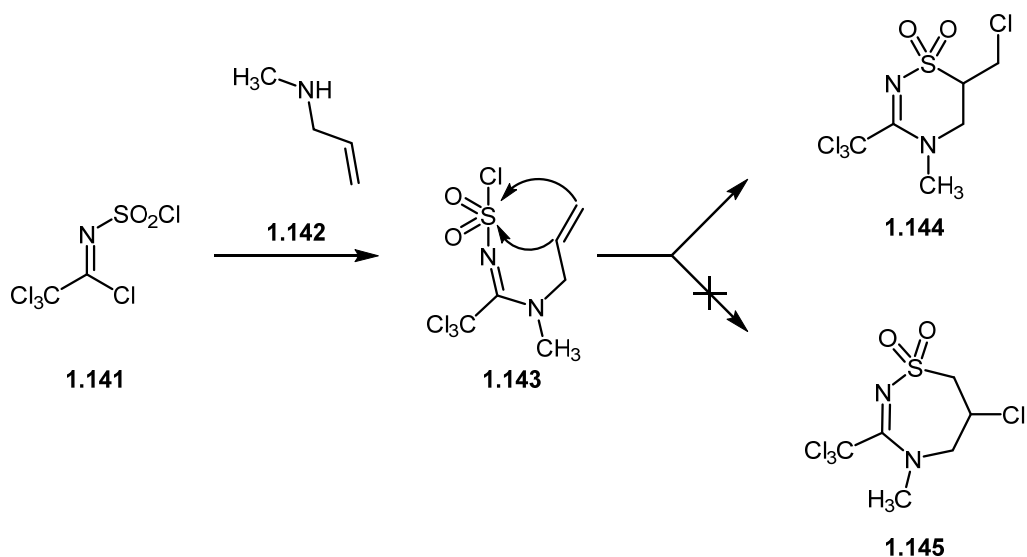


Схема 1.44

Проте в випадку аміна 1.146 утворюється суміш тіадіазину 1.147 та тіадіазепану 1.148 в співвідношенні 3.5:1 (Схема 1.45).

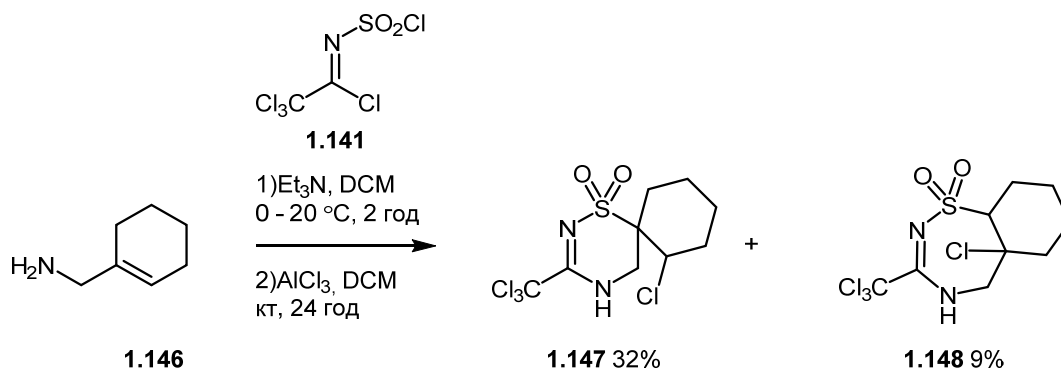


Схема 1.45

Для селективного отримання семичленних сультамів авторами було використано бензиламіни 1.149 (Схема 1.46):

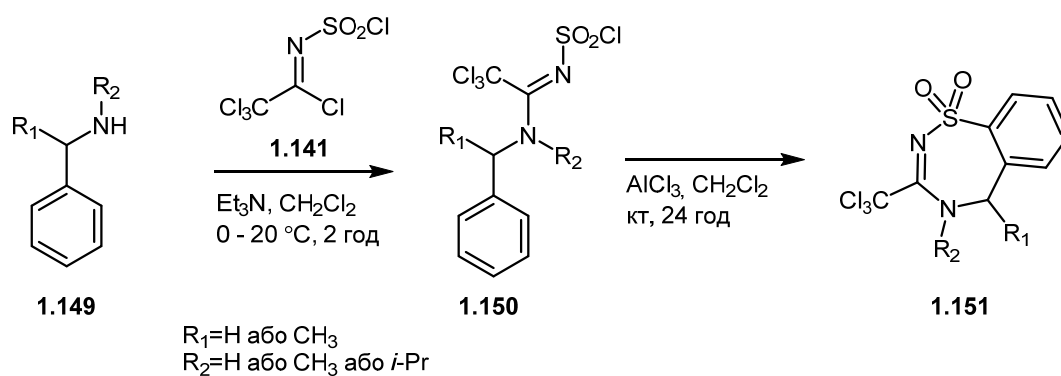


Схема 1.46

Також автори вирішили використати розроблений ними метод для ацетиленів. З ацетилену **1.152** вдалося отримати суміш восьмичленного **1.153** з невеликою кількістю семичленного **1.154** (Схема 1.47).

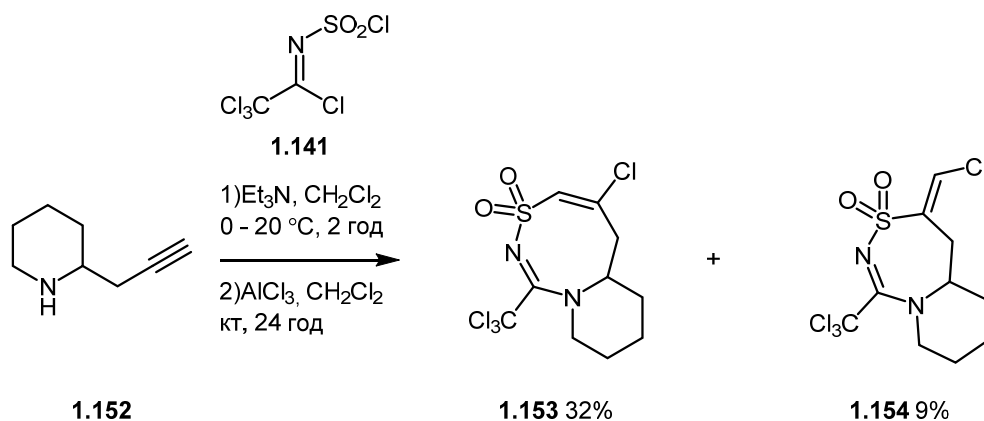


Схема 1.47

Фріщич та співавтори [102] використали каталізовану CuCl реакцію між сахарином **1.155** та карбодіімідами для одностадійного отримання тіадіазепінів **1.157** (Схема 1.48). Автори продемонстрували можливість проходження реакції, як при кип'ятінні в ацетонітрилі, так і при відсутності розчинника.

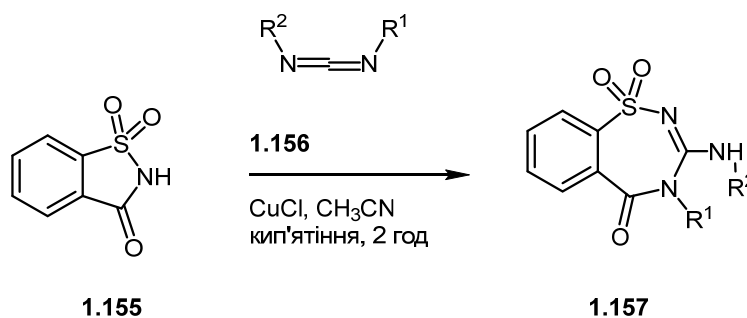
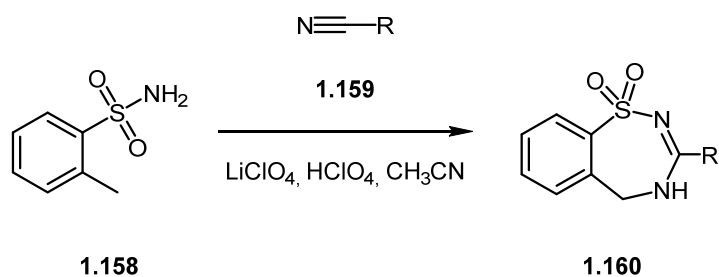


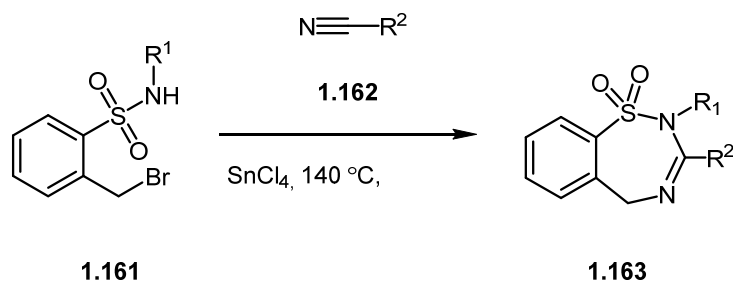
Схема 1.48

В роботі [103] було використано електрохімічний процес отримання 4,5-дигідробензо[*f*][1,2,4]тіадіазепін 1,1-діоксиди **1.160** взаємодією толуенсульфонамідів **1.158** та аліфатичних нітрилів **1.159** в присутності перхлорату літію та перхлоратної кислоти (Схема 1.49).



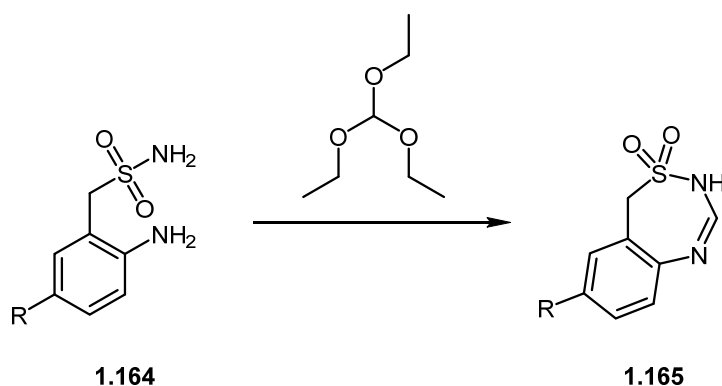
**Схема 1.49**

В роботі [104] було отримано 2-заміщені 4,5-дигідробензо[*f*][1,2,4]тіадіазепін 1,1-діоксиди **1.163** взаємодією *o*-бромметил-*N*-алкілбензосульфонамідів **1.161** та нітрилів **1.162** в  $\text{SnCl}_4$  при  $140\text{ }^\circ\text{C}$  (Схема 1.50).



**Схема 1.50**

Теодіно та співавтори [105] розробили метод циклізації аміносурьонамідів **1.164** при кип'ятінні з триетилортоформіатом в пропіленгліколі та отримали сурьтами **1.165** (Схема 1.51).



**Схема 1.51**

## РОЗДІЛ 2

### СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

#### 3,2-БЕНЗОТІАЗЕПІН-5(4H)-ОН 3,3-ДІОКСИДІВ

Сультами, циклічні сульфонаміди, мають важливе значення для медичної хімії, фармацевтичної хімії та агрохімії. Існує багато методів отримання п'яти та шестичленних сультамів, тоді як методів отримання семичленних значно менше. Тому нами було поставлено за мету розробити метод отримання семичленних бензо- та гетероконденсованих  $\beta$ -кето- $\gamma$ -сультамів на основі внутрішньомолекулярної конденсації *сульфа*-Дікмана.

#### 2.1. Вибір стратегії отримання 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів

При розгляді задачі створення методів синтезу 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів – бензосультамів, було використано ретросинтетичний аналіз зображений на схемі 2.1. Повна схема ретросинтетичного аналізу представлена в Додатку 2.

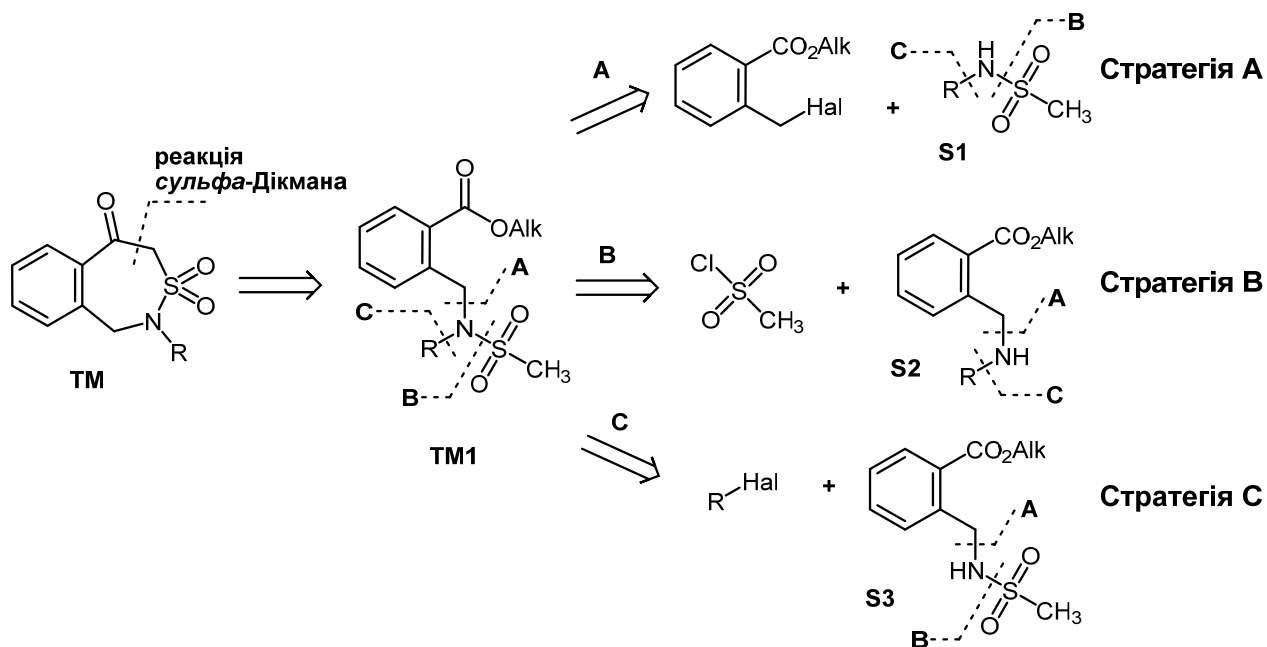


Схема 2.1

Утворення С–С зв'язку між карбонільною та метиленою групами було обрано стратегічним напрямком при отриманні бензосультамів **ТМ** з відповідних ациклічних сульфонамідів **ТМ1**. Дане перетворення можна

здійснити за допомогою реакції *сульфа-Дікмана*, яка широко використовується і показала гарні результати для отримання п'яти та шестичленних  $\beta$ -кето-сультамів.

Наступною трансформою є розчеплення зв'язку або **A**, або **B**, або **C**. Назва стратегії синтезу відповідає ключовим зв'язкам, які розщеплюються при ретросинтезі ациклічних сульфонамідів **TM1**. Розглянемо їх детальніше.

### Стратегія A

Трансформа ациклічних сульфонамідів **TM1** з розривом зв'язку **A** приводить до вторинних NH-сульфонамідів – синтон **S1**. Методи синтезу даних NH-сульфонамідів **S1** ґрунтуються на взаємодії первинних амінів з мезилхлоридом, що відповідає наступному розчепленню зв'язку **B** на схемі ретросинтезу. Також синтон **S1** можна отримати шляхом алкілювання/ацилювання метансульфонамідів, що відповідає розчепленню зв'язку **C**.

Нами апробована стратегія синтезу **A**, яка показала хороші та надійні результати на кожному етапі синтетичного шляху, що зображено на схемі 2.2. Запропонований синтетичний підхід буде детально розглянуто в наступному розділі.

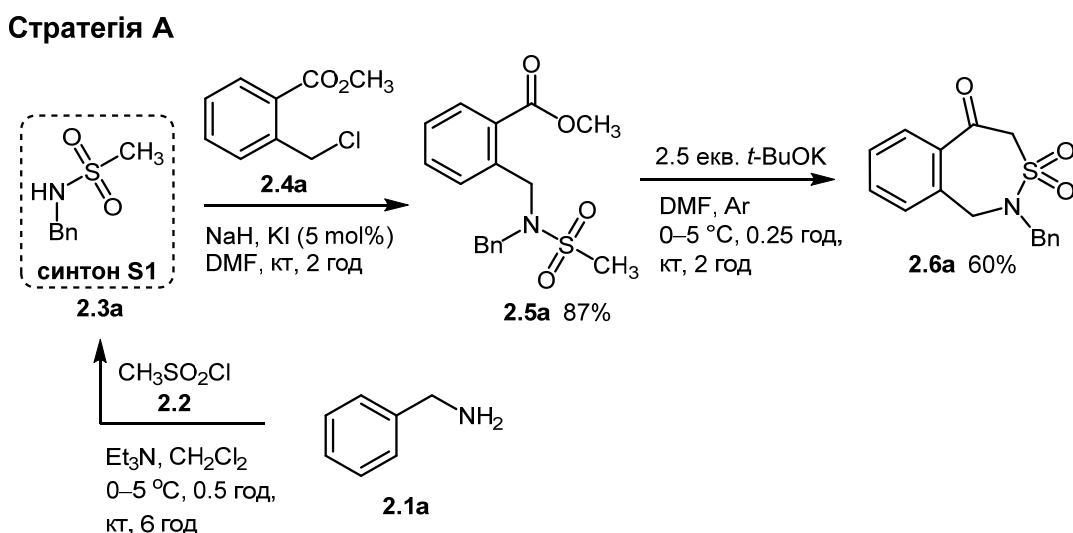


Схема 2.2

### Стратегія В

У випадку, коли трансформую ациклических сульфонамідів **ТМ1** є розрив зв'язку **В** – утворюється синтон **S2**. Похідні 2-(амінометил)бензоатів **S2** є нестабільними, особливо *N*-алкілзаміщені, які схильні перетворюватись у відповідні лактами в умовах синтезу [106], [107] (Схема 2.3).

#### Стратегія В

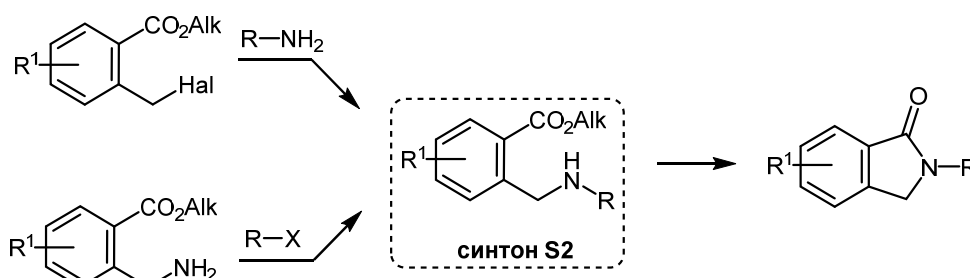


Схема 2.3

Варто зазначити, що в літературі описана обмежена кількість прикладів синтезу сполук типу **S2**, переважно це реакції ацилювання 2-(амінометил)бензоатів. Тому, синтетичний підхід **В** був відкинтий.

### Стратегія С

У випадку, коли трансформую є розрив зв'язку **С** – утворюється синтон **S3**. Наявність електронноакцепторної мезильної групи зменшує реакційну здатність в напрямку утворення лактаму. Подальший аналіз варіантів розщеплення синтону **S3** приводить до відповідних вихідних субстратів: 2-хлорметилбензоату **2.4** – стратегія **С(А)** або 2-амінометилбензоату **2.9** – стратегія **С(В)**. На схемі 2.4 наведено реалізацію відповідних синтетичних підходів.

Вже на першій стадії стратегія **С(А)** проявила свою непридатність. В умовах реакції алкілювання метансульфонамідів **2.3** утворюється лактам **2.7a** та/або діалкіл похідна **2.7b** (Схема 2.4). В роботі [108] описана подібна реакція, в результаті якої також утворюється *N*-мезилпохідна лактаму.

Водночас, мезилування 2-амінометилбензоату **2.8a** з утворенням синтону **S3** та подальшим метилуванням дозволяє реалізувати стратегію **С(В)**.

Варто зазначити, що синтон **S3** легко циклізується у лактам **2.7a** на кожній із стадій, що знижує кінцевий вихід ациклического сульфонаміду **2.5h** (Схема 2.4).

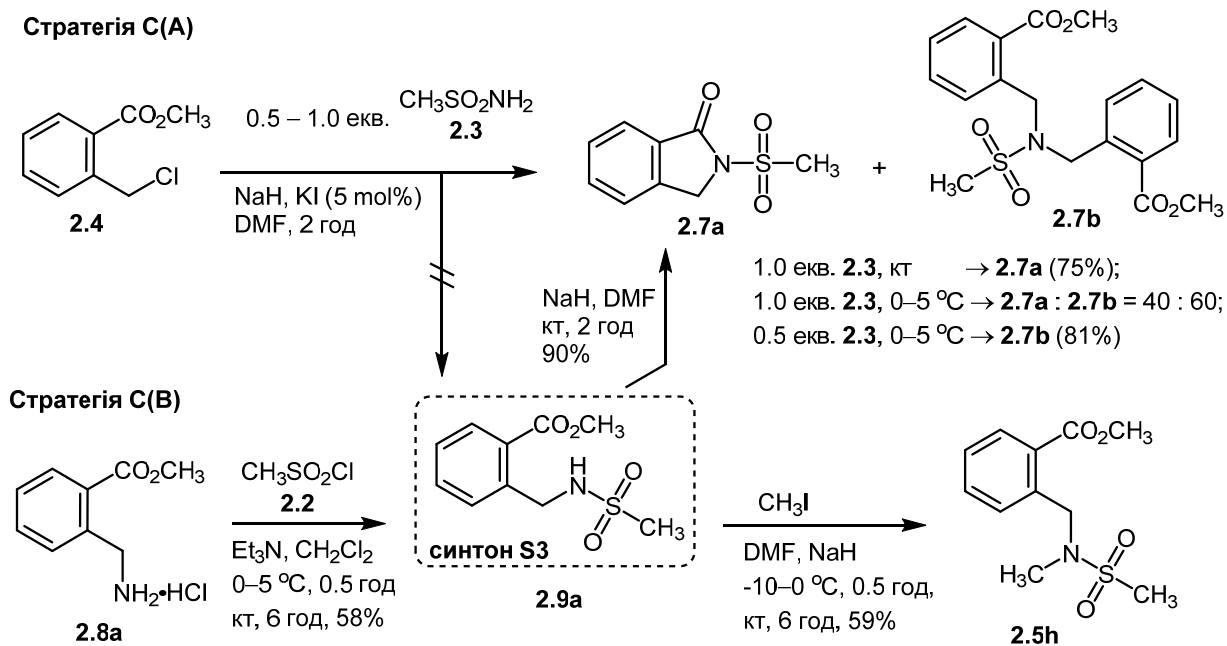


Схема 2.4

## 2.2. Отримання 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів

За результатами ретросинтетичного аналізу та попередніх досліджень було обрано **стратегію А** в якості основного синтетичного підходу до створення бензосульфамідів, як показано на схемі 2.2. Тому розглянемо її детальніше. Дана стратегія була реалізована для синтезу ряду бензосульфамідів **2.6a–h** з варіацією замісників біля атома Нітрогену сульфонамідного фрагмента (Схема 2.5).

Перша стадія включає отримання мезилсульфонамідів **2.3a–h**, які описані в літературі. Нами адаптовані методики їх отримання в мультиграмових кількостях з високими виходами. На наступній стадії сполуки **2.3a–h** алкілюють за допомогою 2-(хлорометил)бензоату **2.4a** в присутності 1 еквіваленту натрій гідриду в ДМФА в результаті чого утворювались ациклическі сульфонаміди **2.5a–h** з хорошим виходом (Схема 2.5).

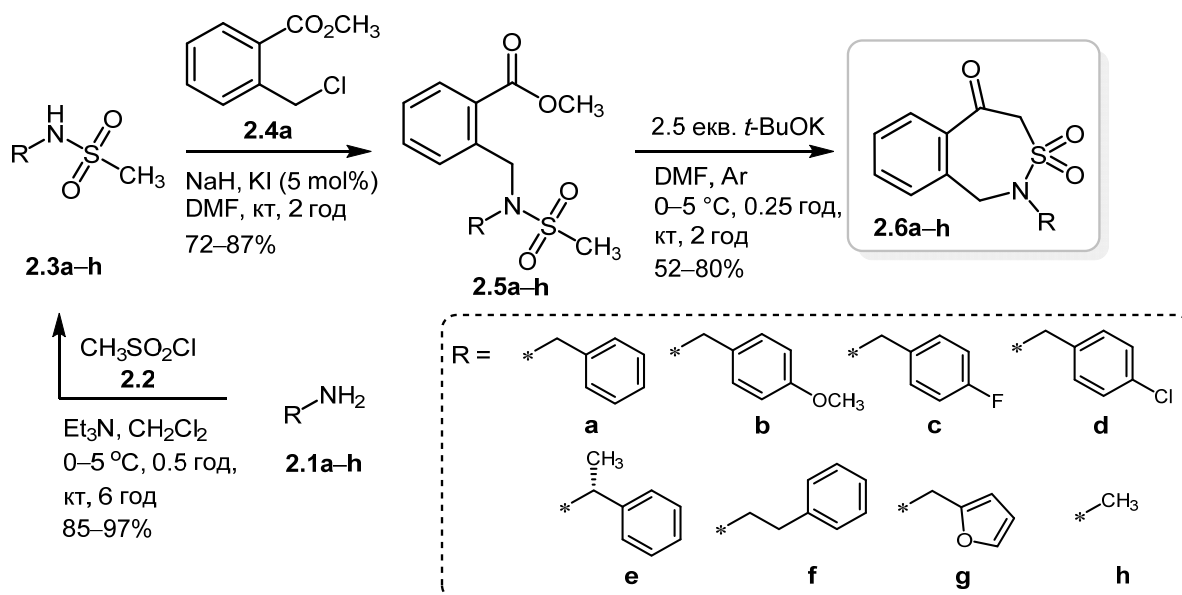


Схема 2.5

Використання інших систем основа/розчинник, а саме: поташ/ДМФА, поташ/ацетонітрил, натрій гідрид/ацетонітрил – призводить до зменшення виходів реакції. Система *t*-BuOK/THF спричинює подальшу циклізацію з утворенням суміші, що складається з продуктів реакції та вихідної речовини. Заміна атома Хлору на Бром в алкілюючому реагенті **2.4a** в практичному аспекті не впливає на перебіг реакції.

Циклізація сульфонамідів **2.5a–h** у бензосультами **2.6a–h** була проведена в ДМФА в присутності 2.5 еквівалентів *t*-BuOK в атмосфері Аргону. Розчин сполуки **2.5** в ДМФА поступово додають по краплях до суспензії *t*-BuOK в ДМФА підтримуючи температуру реакційної суміші в діапазоні (0–5) °С. Потім, реакційну суміш витримували впродовж 2 години за кімнатної температури.

Даний підхід був також розширений для отримання заміщених похідних як по бензоконденсованому фрагменту – бензосультами **2.6i,j**, так і по 4-му положенню тiazепінового кільця – бензосультам **2.6aa** (Схема 2.6).

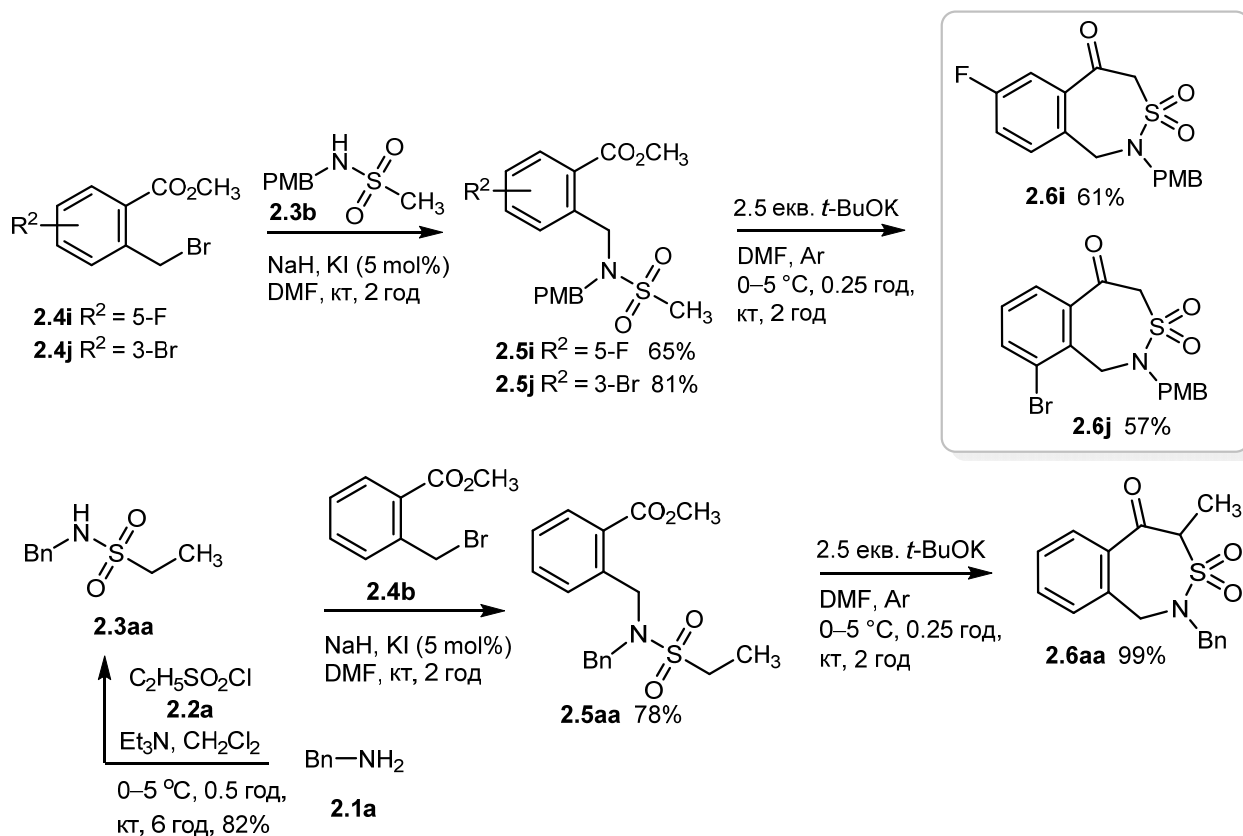
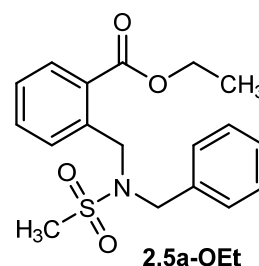


Схема 2.6

Досліджено умови циклізації *сульфа*-Дікмана для ациклічних сульфонамідів **2.5** в бензосультами **2.6**, а саме вплив розчинника та основи на перебіг реакції.

При використанні *метилату/етилату натрію* в метанолі/етанолі утворення циклічного продукту не спостерігалось. Водночас, в присутності етилату натрію в етанолі відбувалась повна перестерифікація, наприклад з утворенням етоксикарбоксилату **2.5a-OEt**.



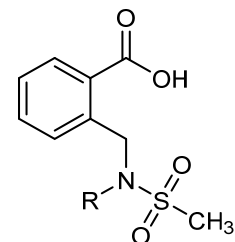
При дії *натрій гідриду* в ацетонітрилі були виділені лише вихідні речовини. Застосування натрій гідриду в ДМФА демонструє низьку конверсію реакції.

**Калій трет-бутилат** зарекомендував себе в якості хорошої основи в умовах циклізації *сульфа*-Дікмана. В ряду розчинників таких, як ацетонітрил, діоксан, тетрагідрофуран, ДМФА були отримані позитивні результати циклізації. Однак, загальні показники реакції, а саме час проходження, чистота

та вихід продукту були оптимальними для ДМФА. Водночас, використання тетрагідрофурану в якості розчинника для циклізації є прийнятною альтернативою ДМФА.

Застосування більш сильної основи, такої як **LDA** в тетрагідрофурані, суттєво не змінює позитивну картину перебігу циклізації. Використання умов **LDA/THF** може бути доцільним для складних субстратів, наприклад стерично утруднених *трет*-бутоксикарбоксилатів **2.10**, як буде показано на схемі 2.8.

Варто зазначити, що реакція *сульфа*-Дікмана є чутлива до присутності навіть слідів вологи, що відображається на різкому падінні виходу основного продукту. Побічним процесом в такому випадку є гідроліз естерної групи вихідних сульфонамідів **2.5** з утворенням відповідних кислот, наприклад було виділено сполуки **2.5b-OH** і **2.5f-OH**. Тому необхідно дотримуватися безводних умов проведення реакцій: вакуумне сушіння вихідних сульфонамідів **2.5**, використання абсолютизованих розчинників, проведення реакцій в атмосфері Аргону.



**2.5b-OH** R = PMB;  
**2.5f-OH** R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph

### Обмеження методу

За стратегією **A** були отримані ациклічні сульфонаміди **2.5k-m**, однак провести їх циклізацію у відповідні сультами не вдалося при використанні ряду основ, а саме: *t*-BuOK, NaH та LDA (Схема 2.7). Ймовірно, стеричні та електронні фактори заважають перебігу внутрішньомолекулярної циклізації.

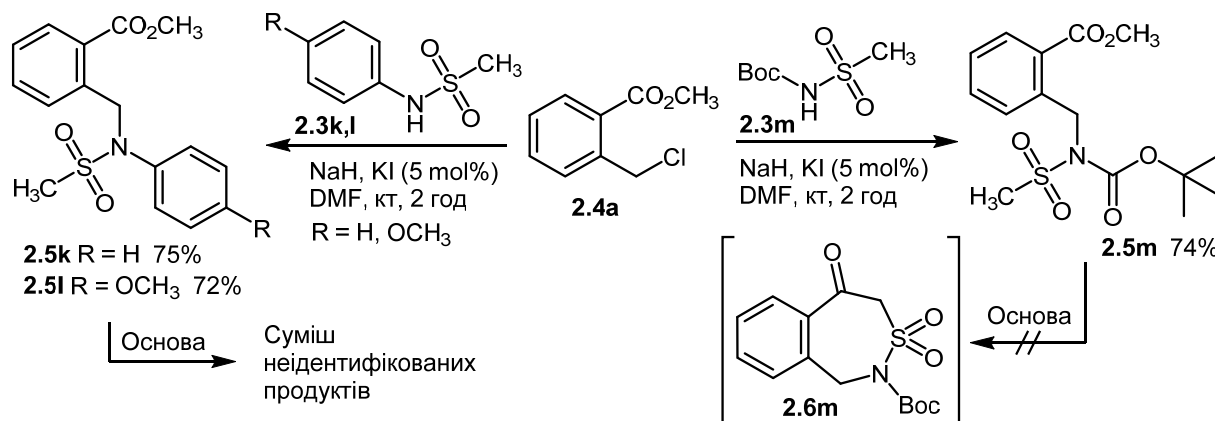


Схема 2.7

Проте вдалося оптимізувати стратегію **C(B)** шляхом заміни метилового на *трет*-бутиловий естер, що ускладнює утворення лактаму. Було отримано сульфонамід **2.9b** реакцією сульфонілювання аміну **2.8b** при низьких температурах з гарним виходом, який піддали алкілюванню в присутності гідриду натрію. Реакцію циклізації не вдалося провести в класичних для *сульфа*-Дікмана умовах з використанням *t*-BuOK, тоді як при використанні більш сильної основи LDA вдалося отримати відразу чистий цільовий продукт **2.6h,n** з гарним виходом. Недоліком стратегії є використання малодоступної та коштовної вихідної речовини **2.8b**, що ускладнює використання даного підходу для отримання широкого кола субстратів (Схема 2.8).

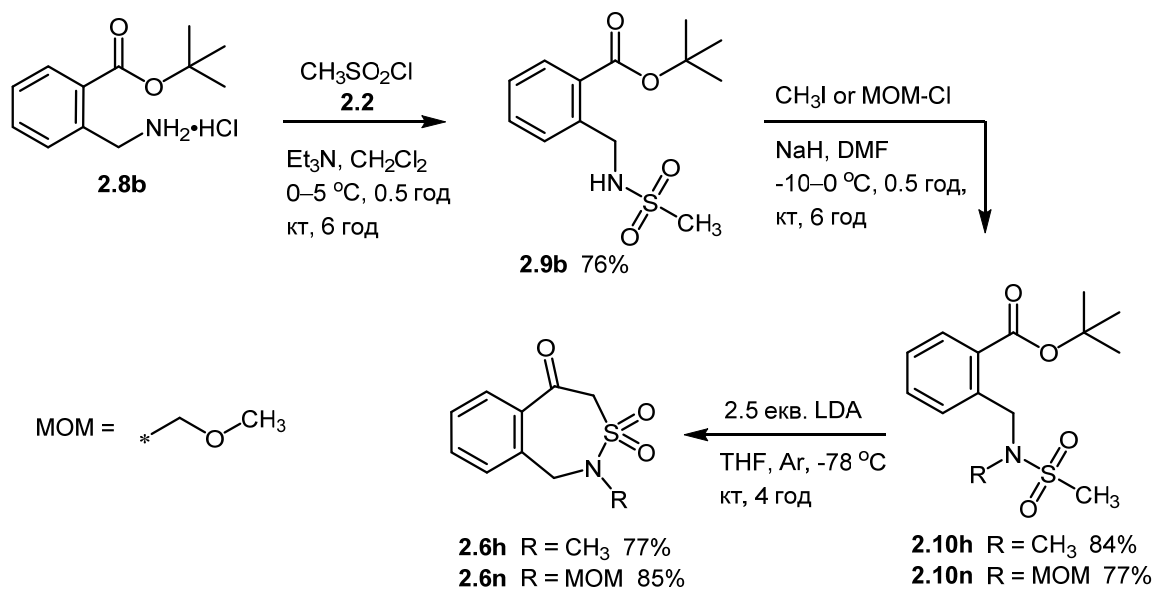
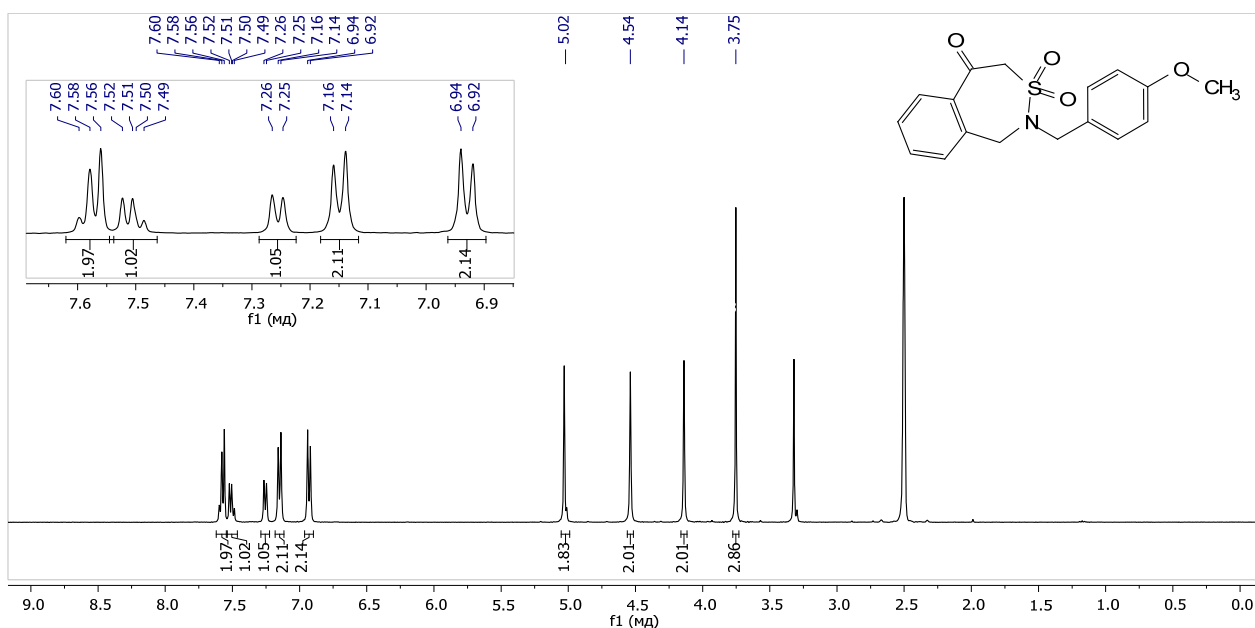


Схема 2.8

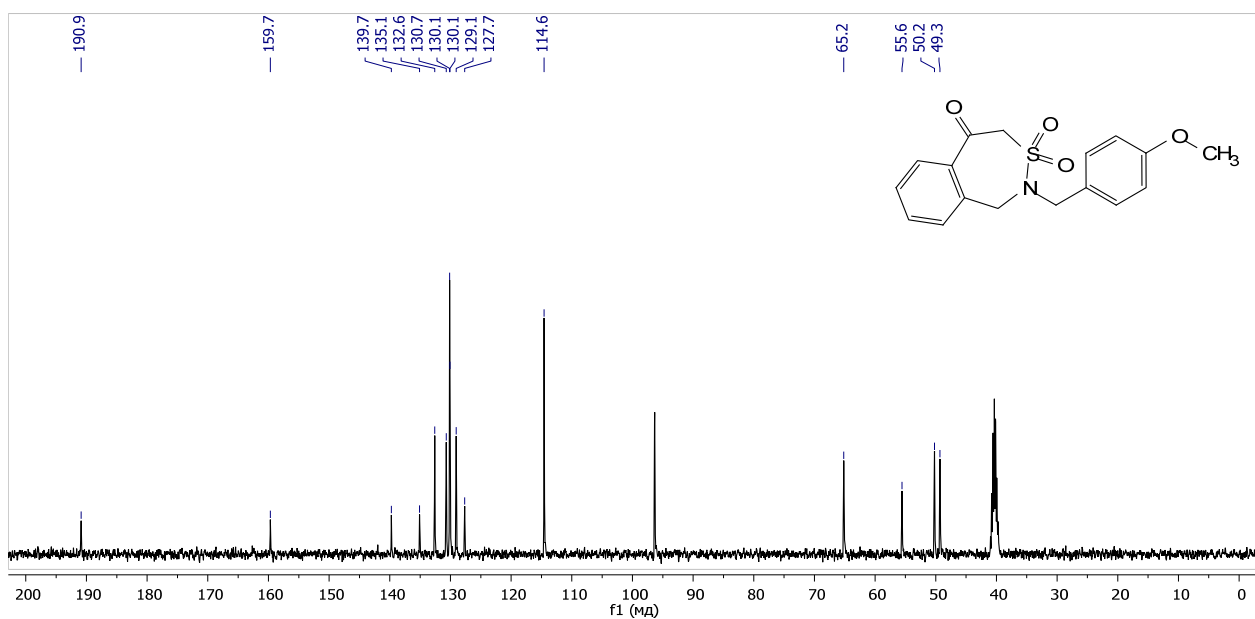
### Доказ будови

Структура сульфонамідів **2.6a–j,n** була підтверджена методами <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР, ІЧ спектроскопією та РСА. Наприклад, на спектрі <sup>1</sup>H ЯМР сполуки **2.6b** можемо спостерігати зникнення двох синглетів, що відповідають сульфонільній та естерній групам -CH<sub>3</sub>. Та появу синглету метиленової групи яка утворилася при циклізації  $\delta = 5.02$  м.ч.



**Рисунок 2.1.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.6b**

Разом з цим в спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР спостерігаємо характерний сигнал при 191 м.ч., який відповідає Карбону карбонільної групи.



**Рисунок 2.2.**  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр сполуки **2.6b**

В ІЧ-спектрах спостерігаються сильні смуги коливань  $\text{C}=\text{O}$  зв'язку фрагмента кетону при  $1700\text{ см}^{-1}$ . Крім того наявні дві характерні смуги коливань  $\text{O}=\text{S}=\text{O}$  зв'язків при  $1338\text{ см}^{-1}$  (асиметричні) та  $1160\text{ см}^{-1}$  (симетричні).

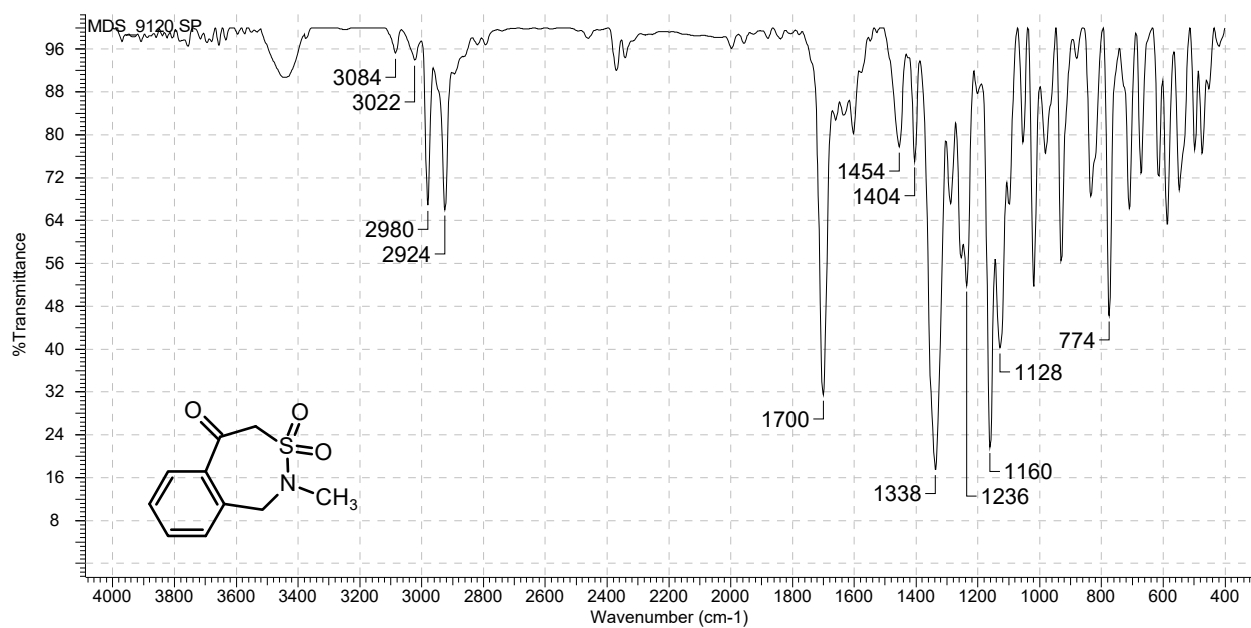


Рисунок 2.3. ІЧ спектр сполуки 2.6h

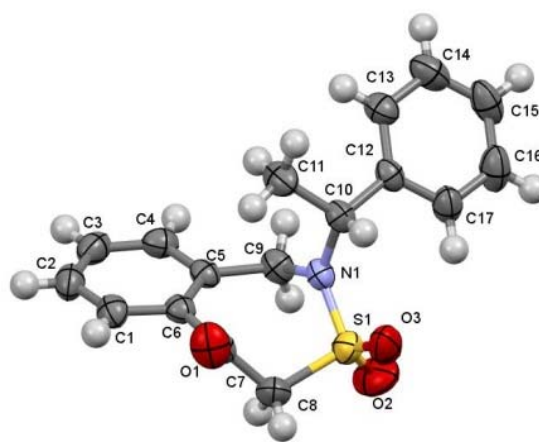
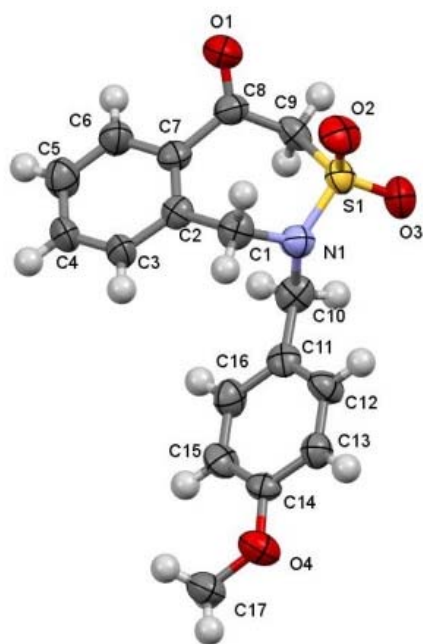


Рисунок 2.4. Молекулярна структура сполук 2.6b та 2.6e за даними РСА

### 2.3. Модифікації 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів по карбонільній групі

Сультами, отримані по попередніх методиках, мають активну карбонільну групу, яку можна використовувати для подальшої функціоналізації молекули. Було синтезовано дві модифікації – відповідний спирт та енамін, який можна в подальшому відновити до аміну.

Спочатку відновлено карбонільну групу кетонів **2.6a,b,j** боргідридом натрію в метанолі до відповідних спиртів **2.11a,b,j** з високими виходами (86–90%) (Схема 2.9).

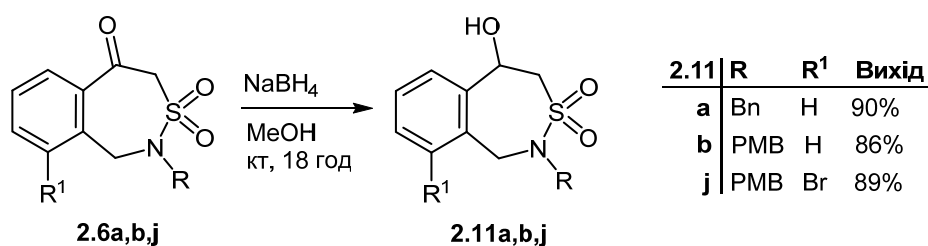


Схема 2.9

При кип'ятінні сульфамів **2.6a,b** з первинним та вторинним аміном в діоксані в обох випадках спостерігається утворення відповідних енамінів **2.12** та **2.13** з задовільним виходом 71–84%. Наступним кроком стало відновлення енамінів. Так, при взаємодії **2.13b,c** з борогідридом натрію в метанолі отримали аміни **2.14b,c** (Схема 2.10).

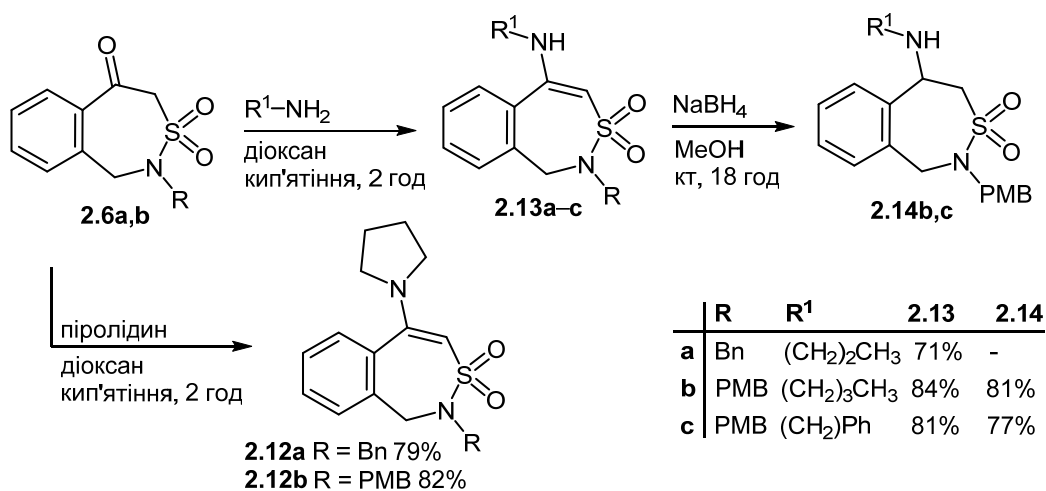
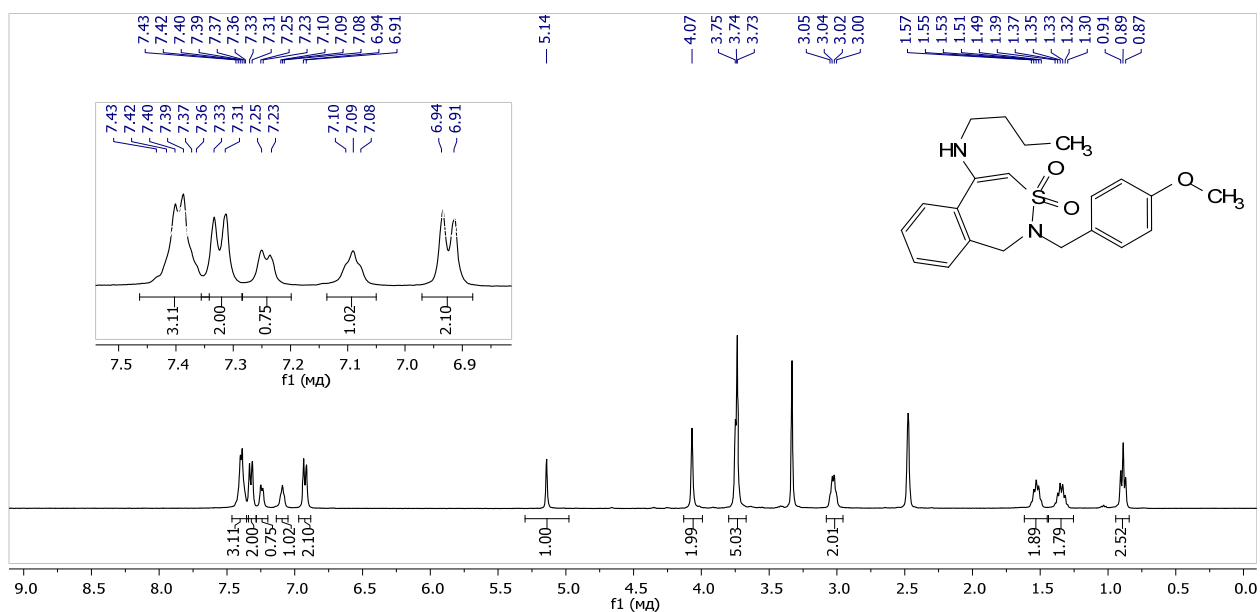


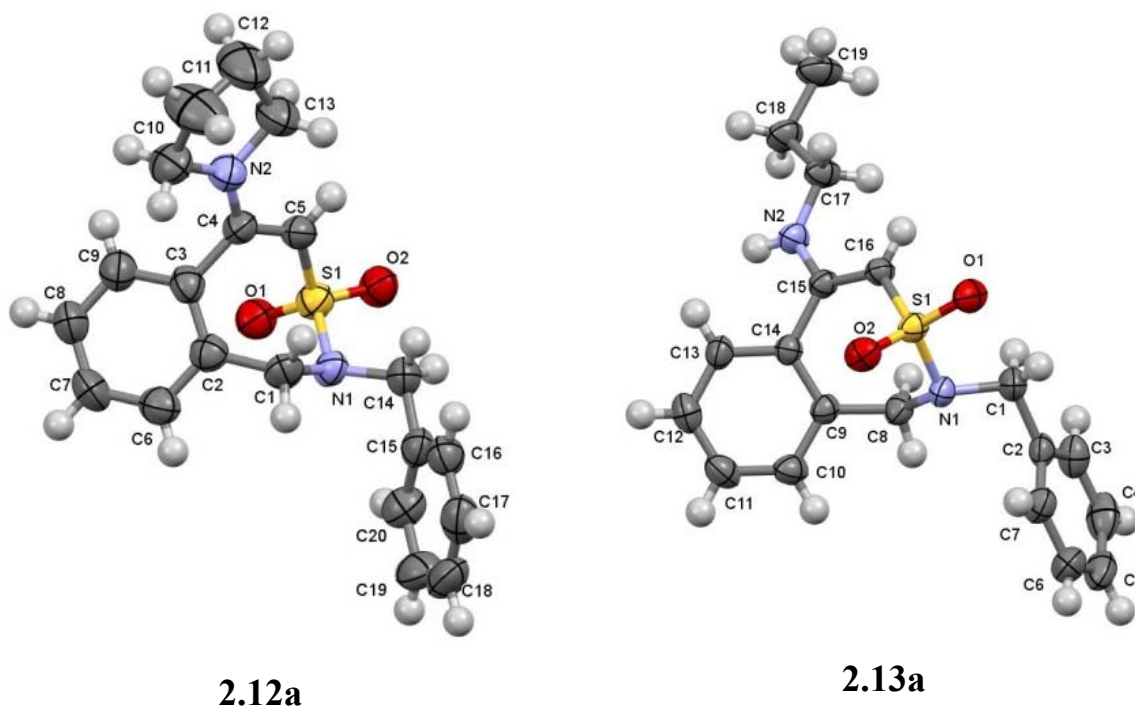
Схема 2.10

Довести, що сполука перебуває в формі енаміну можна по спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР по характерному синглету алкенового атому гідрогену при 5.15 м.ч (Рис. 2.5).



**Рисунок 2.5.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки 2.13b

Також будову сполуки 2.12a та 2.13a підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу:



**Рисунок 2.6.** Молекулярна структура сполук 2.12a та 2.13a за даними РСА

## 2.4. Синтез трициклічних сультамних систем на основі 3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів

Для перевірки активності метиленового фрагмента було використано реакцію з диметилацеталем диметилформаміду (ДМФДМА), продукт реакції якої дозволить вийти на нові перспективні гетероциклічні системи.

При кип'ятінні **2.6a,b** в толуені з 2 еквівалентами ДМФДМА отримали енамінокетон **2.15a,b** з гарними виходами. Що свідчить про високу активність метиленового фрагмента.

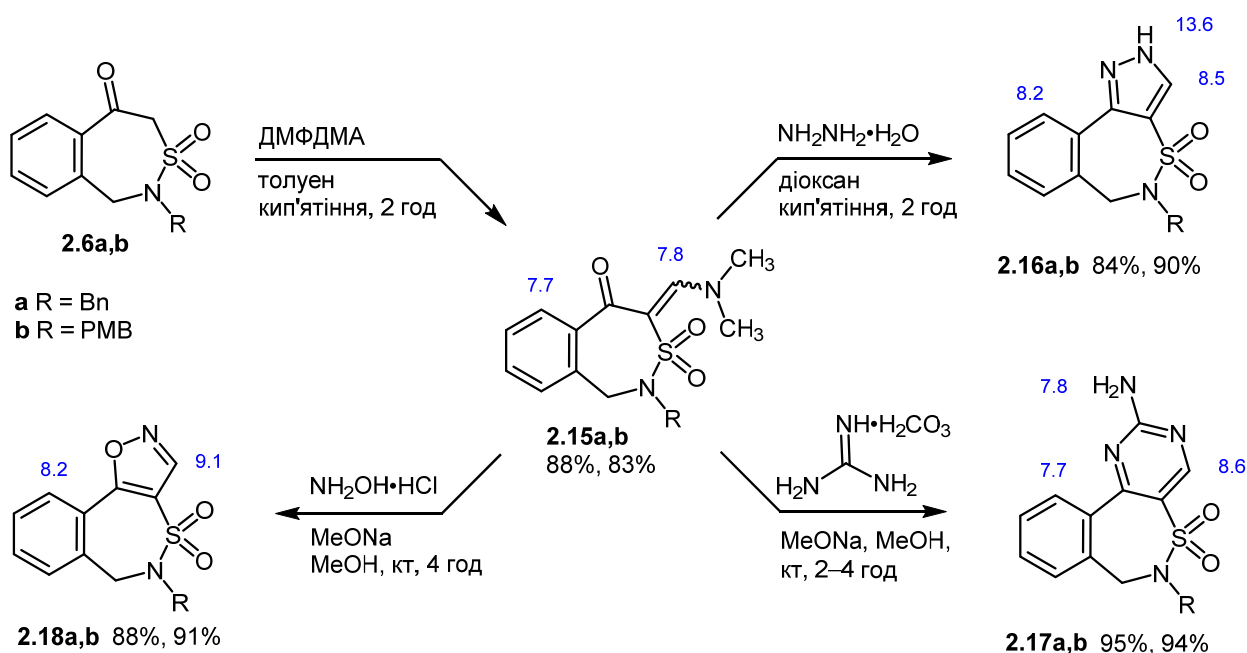


Схема 2.11

В подальшому при кип'ятінні **2.15a,b** з гідразин гідратом в діоксані отримали піразоли **2.16a,b**. Реакція **2.15a,b** з гуанідин карбонатом в метанолі в присутності метилату натрію дозволяє отримувати амінопіримідини **2.17a,b** з практично кількісними виходами. Взаємодія енамінокетону **2.15b** з гідроксиламін гідрохлоридом в умовах метилат натрію / метанол приводить до утворення ізоксазолу **2.18a,b** (Схема 2.11).

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР отриманих сполук спостерігаємо слабкопольний характеристичний сигнал в діапазоні 8.5–9.1 м.ч. від протону 3(4)-Н, що розташований в *альфа*-положенні відносно атома Нітрогену трициклічної системи. За характером зміщення хімічного зсуву 10(11)-Н протону

трициклічних сультамів **2.16–2.18** відносно вихідного енамікетону **2.15** можна оцінити взаємне просторове розташування бензольного та гетероциклічного фрагментів. Зміщення хімічного зсуву 10(11)-Н протону зумовлене анізотропним впливом гетероциклу. Так, слабопольний зсув сигналу 10-Н протону в область 8.2 м.ч. для піразолу **2.16** й ізооксазолу **2.18** вказує на планарність розташування бензольного кільця та відповідного гетероциклу. Водночас, сигнал 11-Н протону в сультамі **2.17** не зазнає значних змін, що дозволяє передбачити можливість не планарного розташування піримідинового та бензольного кілець (Схема 2.11Рис. 2.7, Рис. 2.8).

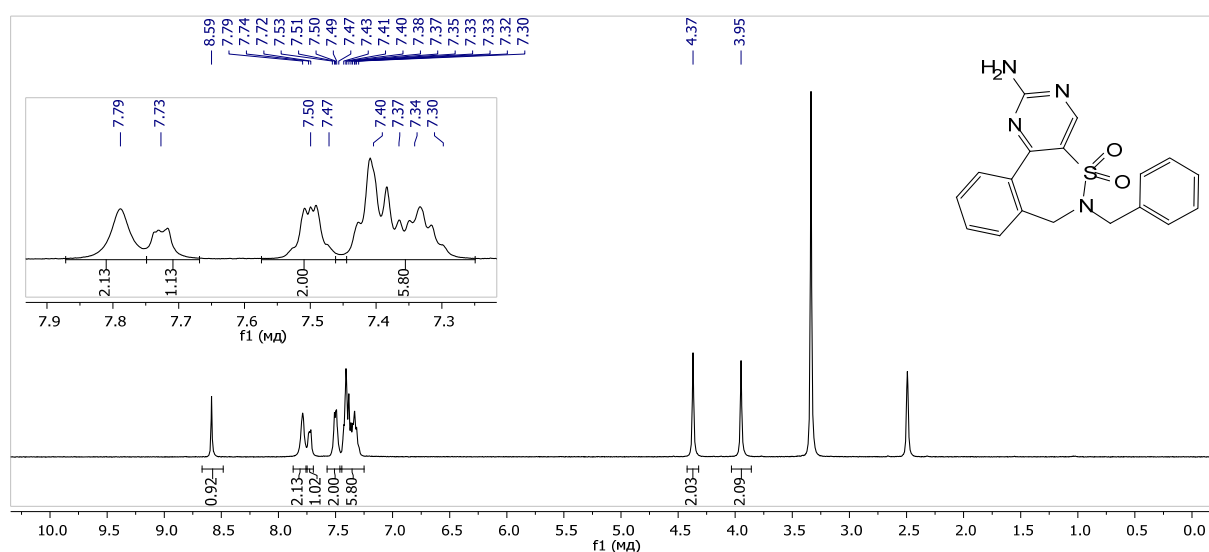


Рисунок 2.7.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.17a**

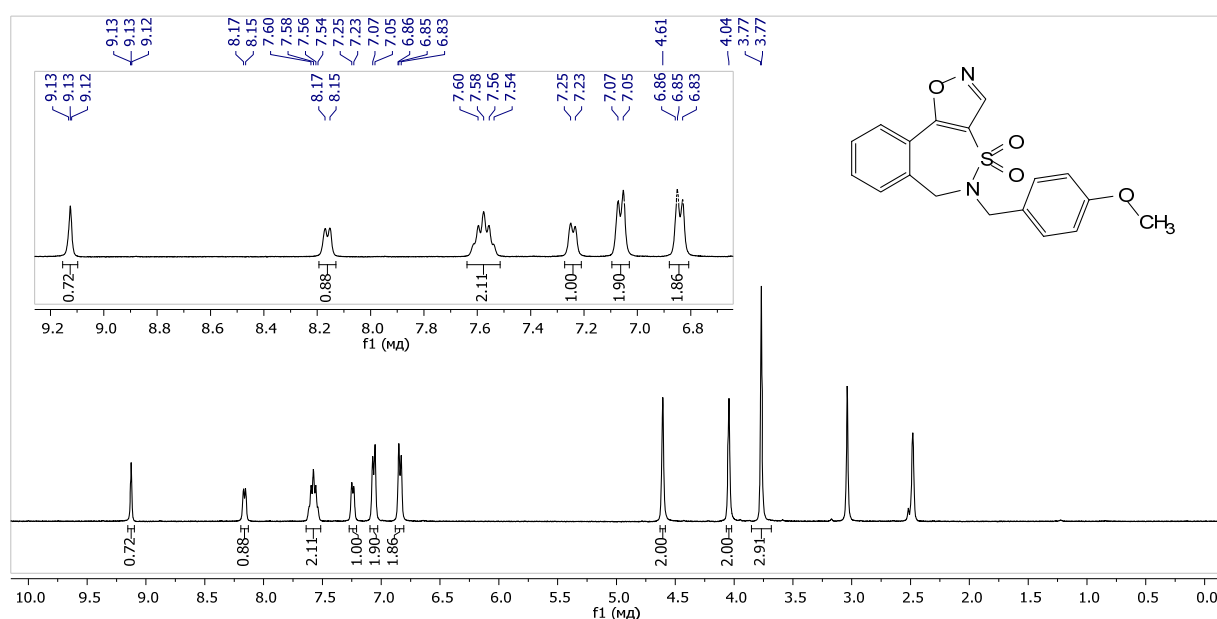


Рисунок 2.8.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки **2.18b**

## 2.5. Отримання N-незаміщених 3,2-бензотіазепінів (NH-сультами)

Наступною метою було отримати NH-сультами, які можуть утворювати водневий зв'язок, а отже мають ще одну точку зв'язування з біологічною мішенню. А також дозволяє модифікувати сультами по атому Нітрогену. Отримувати семичленні NH-сультами циклізацією відповідних NH-мезилсульфонамідів неможливо, тому що вони циклізуються в лактами (Схема 2.4), тому було вирішено отримувати N-захищені сультами, з подальшим зняттям захисту. Для цього були вибрані бензильний (Bn), *para*-метоксибензильний (PMB) та метоксиметилловий етерний (MOM) захисти, нажаль Вос-захищені похідні отримати не вдалось.

При використанні м'яких умов (Pd/C, 1 атм H<sub>2</sub> в метанолі) для зняття бензильного захисту з сульфонамідом **2.6a**, спостерігалось утворення відповідного спирту **2.11a**. При спробі зняття захисту вже з **2.11a**, в жорсткіших умовах (Pd/C, 100 атм 50 °C H<sub>2</sub> в метанолі) також залишалась чиста вихідна речовина. Аналогічна ситуація з *para*-метоксизаміщеним сульфонамідом **2.6b**, з якого утворився спирт **2.11b** й подальшого зняття захисту не спостерігалось (Таблиця 2.1).

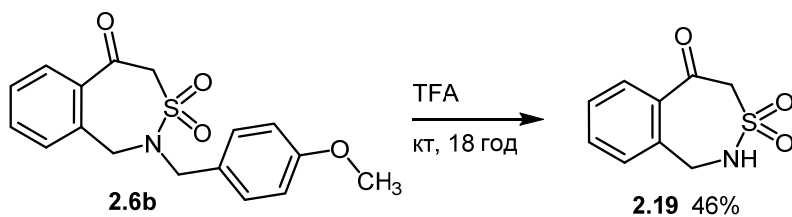
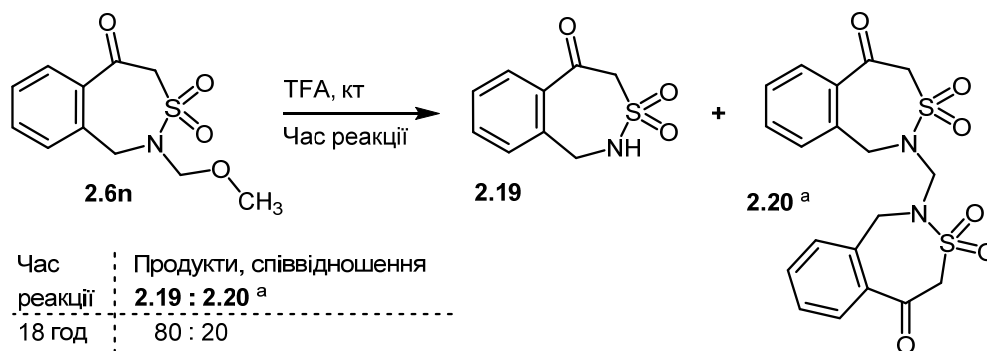
Наступним способом було використання трифлуороцтової кислоти (TFA). Сполука **2.6a** виявилась інертною до TFA. Тоді як при перемішуванні **2.6b** в трифлуороцтовій кислоті при кімнатній температурі, через 18 годин було отримано цільовий NH-сультам **2.19** з прийнятним виходом (46%), внаслідок значного осмолення реакційної суміші. Використання VBr<sub>3</sub> в дихлорметані при -78 °C привело до утворення суміші неіндифікованих сполук у випадку обох речовин **2.6a** і **2.6b** (Таблиця 2.1, Схема 2.12).

**Таблиця 2.1.** Оптимізація умов депротекції сультамів **2.6a,b,n**

Сультам	Захисна група, R	№ з/п	Реагенти та умови	Продукти
<b>2.6a</b>	Bn	1	H <sub>2</sub> , Pd/C, MeOH, 1 атм, кт, 48 год	Спирт <b>2.11a</b>
		2	TFA, кт, 18 год	Вихідна сполука <b>2.6a</b>
		3	BBr <sub>3</sub> , DCM, кт, 18 год	Суміші неіндифікованих сполук
<b>2.6b</b>	PMB	4	H <sub>2</sub> , Pd/C, MeOH, 1 атм, кт, 48 год	Спирт <b>2.11b</b>
		5	TFA, кт, 18 год	NH-сультам <b>2.19</b> , 46%
		6	BBr <sub>3</sub> , DCM, кт, 18 год	Суміші неіндифікованих сполук
<b>2.6n</b>	MOM	7	4 М HCl, діоксан, нагрівання, 18 год	NH-сультам <b>2.19</b> і побічні продукти (1 : 9) <sup>a</sup>
		8	TFA, кт, 18 год	NH-сультам <b>2.19</b> і дисультам <b>2.20</b> (8 : 2) <sup>a</sup>
		9	TFA, кт, 48 год	NH-сультам <b>2.19</b> , 69%

<sup>a</sup> Детектовано за даними <sup>1</sup>H ЯМР та LCMS

Також для отримання NH-сультаму **2.19** використали MOM-заміщений сультам **2.6n**. При використанні хлороводню в діоксані вдалося отримати продукт **2.19** з поганою чистотою (10%) за рахунок утворення побічних продуктів та осмолення. Тоді як в трифлуороцтової протягом 18 годин утворився бажаний NH-сультам **2.19** в суміші з метилendisультамом **2.20** в співвідношенні 8 : 2. А при проведенні реакції протягом 48 годин вдалося отримати з гарним виходом (69%) без домішок. Це можна пояснити тим, що **2.20** є проміжною речовиною, яка повністю перетворюється в продукт при збільшенні часу реакції (Таблиця 2.1, Схема 2.12).

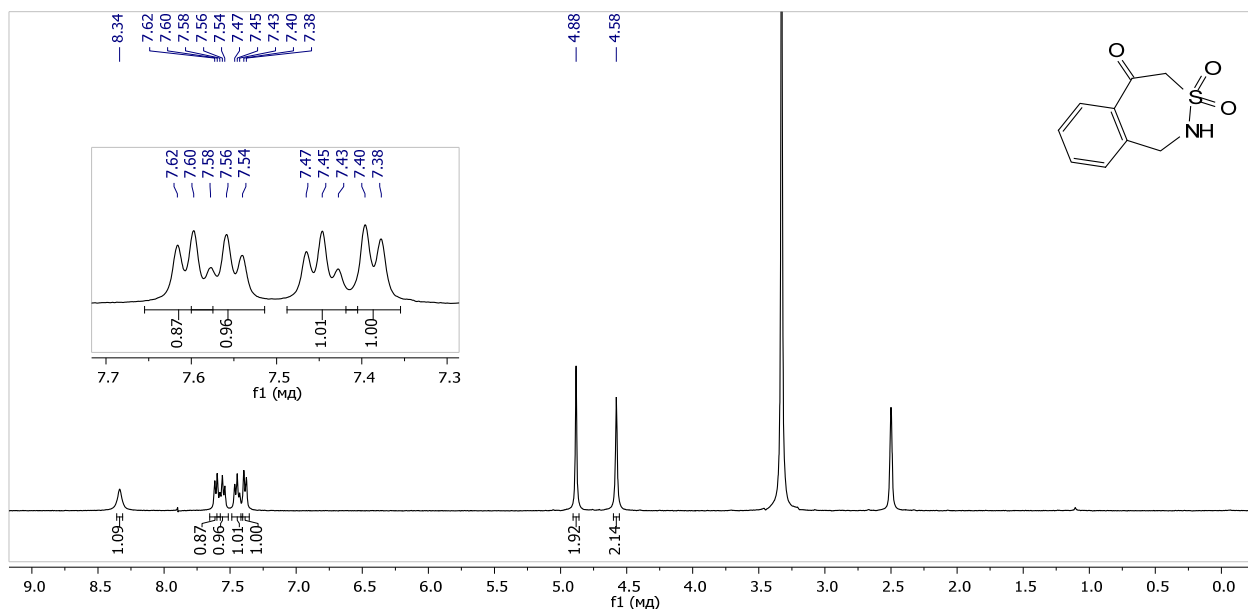
**Метод А****Метод Б**

Час реакції	Продукти, співвідношення 2.19 : 2.20 <sup>a</sup>
18 год	80 : 20
48 год	99 : 1 вихід: 69%

<sup>a</sup> Детектовано за даними ЯМР та LCMS

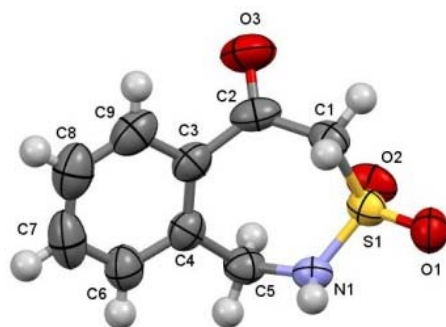
**Схема 2.12**

В спектрі <sup>1</sup>H ЯМР 2.19, окрім зникнення сигналів *para*-метоксibenзильного фрагмента, спостерігається характерний сигнал NH-групи сульфонаміду при 8.34 м.ч. (Рис. 2.9).



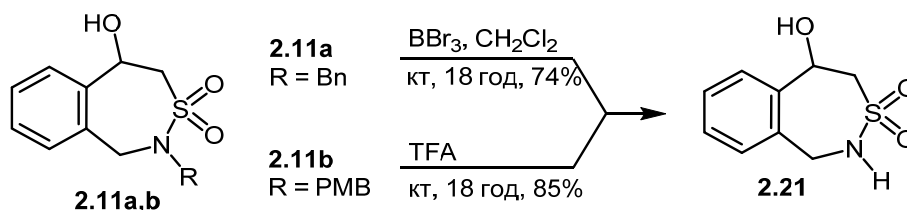
**Рисунок 2.9.** <sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 2.19

Будову сполуки 2.19 також підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу (Рис. 2.10).



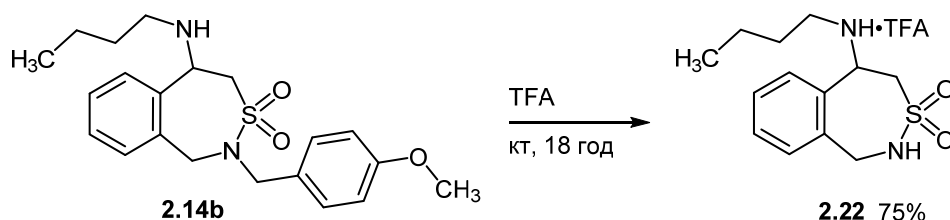
**Рисунок 2.10.** Молекулярна структура сполуки **2.19** за даними РСА

Після успішного зняття захисту з кетосультамів **2.6** вирішили перевірити використання цього методу для інших сультамів. РМВ-захищений спирт **2.11b** реагує добре як в трифлуороцтовій кислоті, так і під дією  $\text{BBr}_3$ . Вн-захищений сультам **2.11a** не реагував в трифлуороцтовій кислоті, тоді як реакція з  $\text{BBr}_3$  проходила з гіршою конверсією та виходами ніж з РМВ-захищеним. Отже, для отримання NH-циклічних сульфонамідів краще використовувати РМВ-захист та знімати його в трифлуороцтовій кислоті при кімнатній температурі з якою простіше і приємніше працювати ніж з  $\text{BBr}_3$  (Схема 2.13).



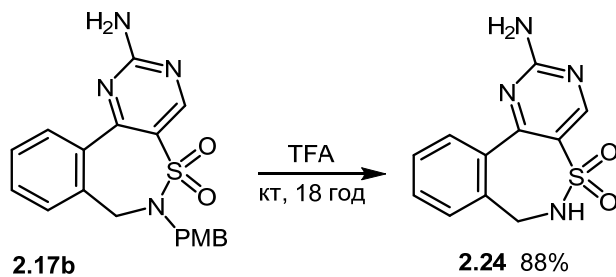
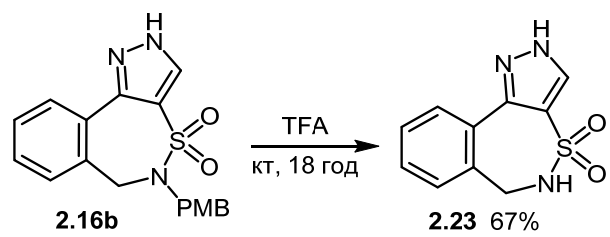
**Схема 2.13**

Також, отримано вторинний амін **2.22** у формі трифлуорацетату, який очистили перекристалізацією з етанолу (Схема 2.14).



**Схема 2.14**

По відпрацьованій методиці були отримані амінопіримідин **2.24** з добрим виходом та піразол **2.23** з гіршим виходом, який довелося очищати хроматографічно (Схема 2.15).



**Схема 2.15**

## 2.6. Отримання гетероконденсованих 1,2-тіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів

Наступним етапом стало перевірка можливості використання розробленого на бензольному кільці методу для отримання гетероконденсованих по грані [d]  $\epsilon$ -сультамів. Так як введення гетероциклу дає змогу значно розширити та зробити більш різноманітними кількість сполук, які можуть бути потенційно отримані.

Для перевірки першої стадії були обрані доступні гетарилгалогеніди: піридини **2.41–2.44**, ізомерні тіофени **2.45a,b** піразоли **2.46a,b**, бензофуран **2.47**, фуран **2.48** та ізотіазол **2.49**. А також в якості нуклеofilів: *N*-бензилсульфонамід **2.3a**, *N*-(4-метоксибензил)сульфонамід **2.3b** та метилсульфонамід **2.3h**

Спочатку алкілювання проводили за відпрацьованою на бензилхлориді **2.4a** (схема 2.5) методикою на модельному піридині **2.41** та отримали ациклічні піридини **2.51**, **2.51-PMB**, **2.51-Me**. Слід зазначити, що бензилсульфонамід **2.51** вдалося отримати з найкращим виходом, тоді як метилсульфонамід **2.51-Me** з найгіршим (Схема 2.16).

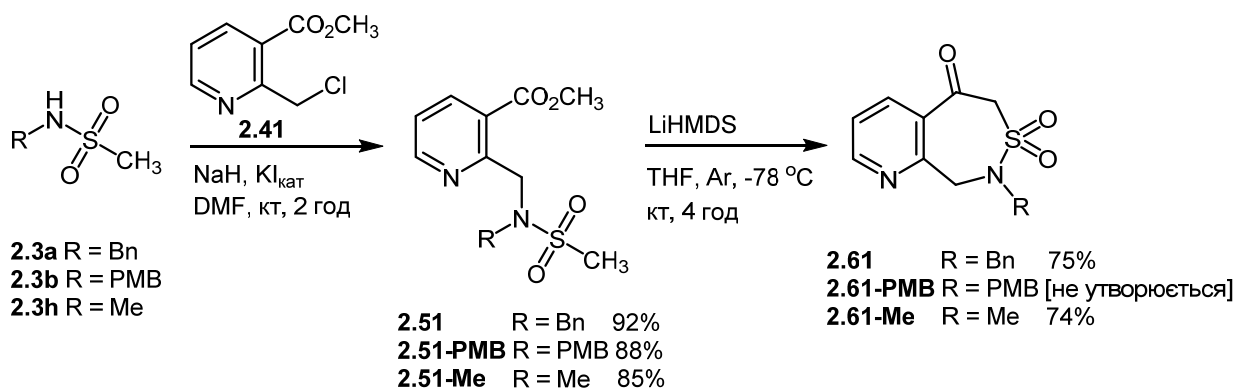


Схема 2.16

Перевірку умов ключової стадії циклізації почали з піридину **2.51**, який був отриманий з найкращим виходом та в найбільшій кількості, а також не містив додаткових функціональних груп, які могли б вплинути на перебіг реакції. Використання розробленої раніше методики циклізації з використанням *t*-BuOK в ДМФА протягом 2 годин не привело до утворення бажаного продукту. При заміні розчинника на ТГФ чи використання гідриду

натрію в ацетонітрилі не вдалося отримати навіть слідові кількості сультаму. Використавши сильнішу основу LDA отримали цільовий продукт **2.61**, але з великою кількістю смоли та низьким виходом (31%). При використанні LiHMDS при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  впродовж 16 годин отримали **2.61** з меншою кількістю домішок та кращим виходом (67%). Зменшення часу реакції дозволило досягти максимального 75% виходу (Таблиця 2.2).

В цих умовах вдалося отримати *N*-Me сультам **2.61-Me** з практично таким самим виходом, тоді як *N*-PMB **2.61-PMB** не вдалось отримати, а кількісно виділили вихідний ациклічний сульфонамід **2.61-PMB** (Схема 2.16).

**Таблиця 2.2.** Підбір умов циклізації сульфонамиду **2.51** в сультам **2.61**

Основа	Розчинник	Час реакції	Температура	Результат
<i>t</i> -BuOK	ДМФА	2 год	20 °C	Суміш неідентифікованих продуктів
<i>t</i> -BuOK	ТГФ	2 год	20 °C	Суміш неідентифікованих продуктів
NaN	CH <sub>3</sub> CN	18 год	20 °C	вихідний сульфонамід
LDA	ТГФ	16 год	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ – к.т.	Вихід 31%, сильне осмолення
LiHMDS	ТГФ	16 год	$-78\text{ }^\circ\text{C}$ – к.т.	Вихід 67%, часткове осмолення
<b>LiHMDS</b>	<b>ТГФ</b>	<b>4 год</b>	<b><math>-78\text{ }^\circ\text{C}</math> – к.т.</b>	<b>Вихід 67%, без осмолення</b>

Тому, для проведення реакцій з іншими гетероциклами був вибраний *N*-бензилсульфонамід **2.3a**, з яким обидві стадії протікають з кращими виходами.

За відпрацьованою методикою було отримано інтермедіати **2.52–2.59** з гарними та задовільними виходами. Характер гетероциклу принципово не впливає на перебіг реакції, а впливає лише на вихід бажаного продукту. Так з найкращими виходами було отримано піридини **2.52–2.54** та тіофени **2.55a,b**,



Таблиця 2.3. Сульфонаміди та сультами отримані відповідно до Схеми 2.17

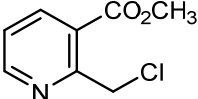
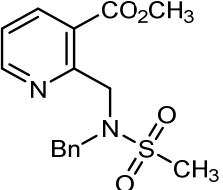
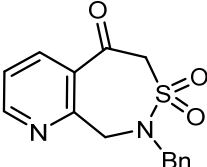
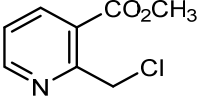
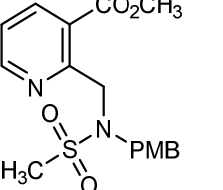
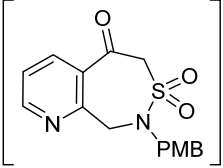
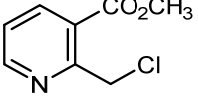
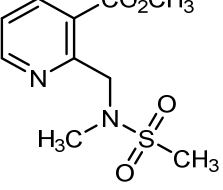
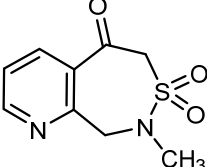
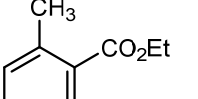
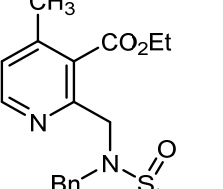
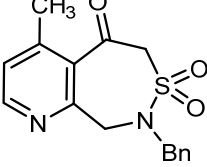
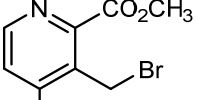
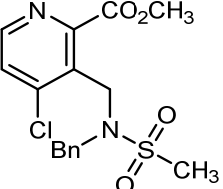
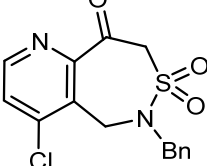
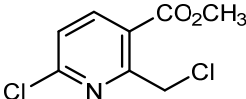
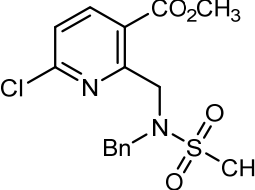
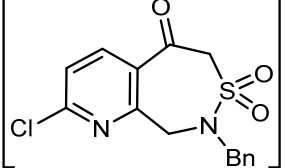
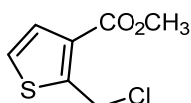
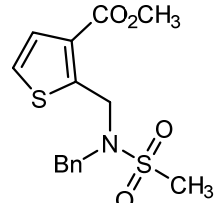
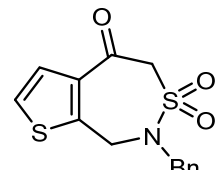
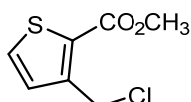
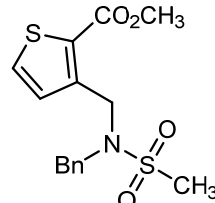
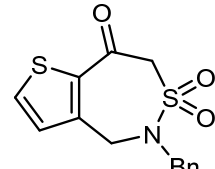
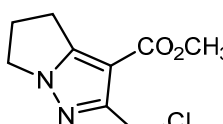
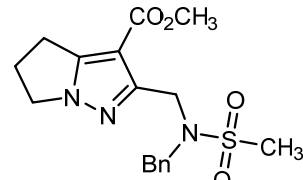
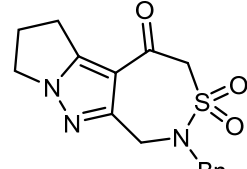
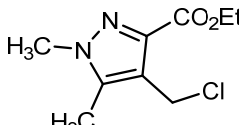
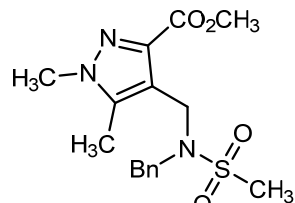
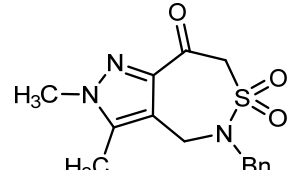
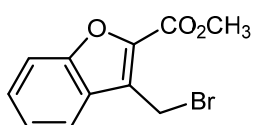
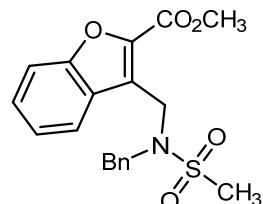
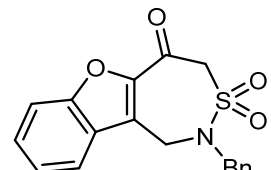
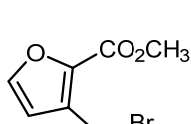
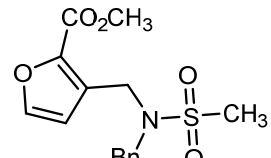
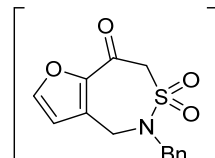
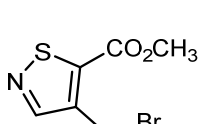
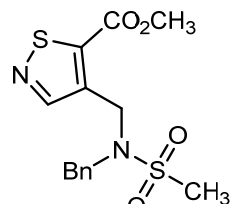
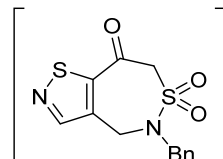
№ з/п	Вихідні речовини	Ациклічні сульфонаміди	Сультами
1	 <p><b>2.41</b></p>	 <p><b>2.51</b> 92%</p>	 <p><b>2.61</b> 75%</p>
2	 <p><b>2.41</b></p>	 <p><b>2.51-PMB</b> 88%</p>	 <p><b>2.61-PMB</b> не утворюється</p>
3	 <p><b>2.41</b></p>	 <p><b>2.51-Me</b> 85%</p>	 <p><b>2.61-Me</b> 74%</p>
4	 <p><b>2.42</b></p>	 <p><b>2.52</b> 92%</p>	 <p><b>2.62</b> 72%</p>
5	 <p><b>2.43</b></p>	 <p><b>2.53</b> 93%</p>	 <p><b>2.63</b> 65%</p>
6	 <p><b>2.44</b></p>	 <p><b>2.54</b> 89%</p>	 <p><b>2.64</b> 31%<sup>a</sup></p>

Таблица 2.3. (Продовження)

7	 2.45a	 2.55a 92%	 2.65a 70%
8	 2.45b	 2.55b 94%	 2.65b 72%
9	 2.46a	 2.56a 72%	 2.66a 75%
10	 2.46b	 2.56b 60%	 2.66b 79%
11	 2.47	 2.57 88%	 2.67 27% <sup>a</sup>
12	 2.48	 2.58 87%	 2.68 не утворюється
13	 2.49	 2.59 45%	 2.69 не утворюється

<sup>a</sup> 2.64, 2.67 детектований за даними <sup>1</sup>H ЯМР та LCMS

## 2.7. Хімічні властивості гетероконденсованих 1,2-тіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів

Для перевірки впливу конденсованого гетероциклу на хімічні властивості тіазепінового циклу було проведено ряд перетворень.

В умовах реакції модельного кетону **2.61** з ДМФДМА отримано енамін **2.71**, який використали для отримання піразолу **2.72** та амінопіримідину **2.73** аналогічно до **2.16** і **2.17**. Це демонструє, що піридинове кільце не впливає на проведення даних перетворень (Схема 2.18).

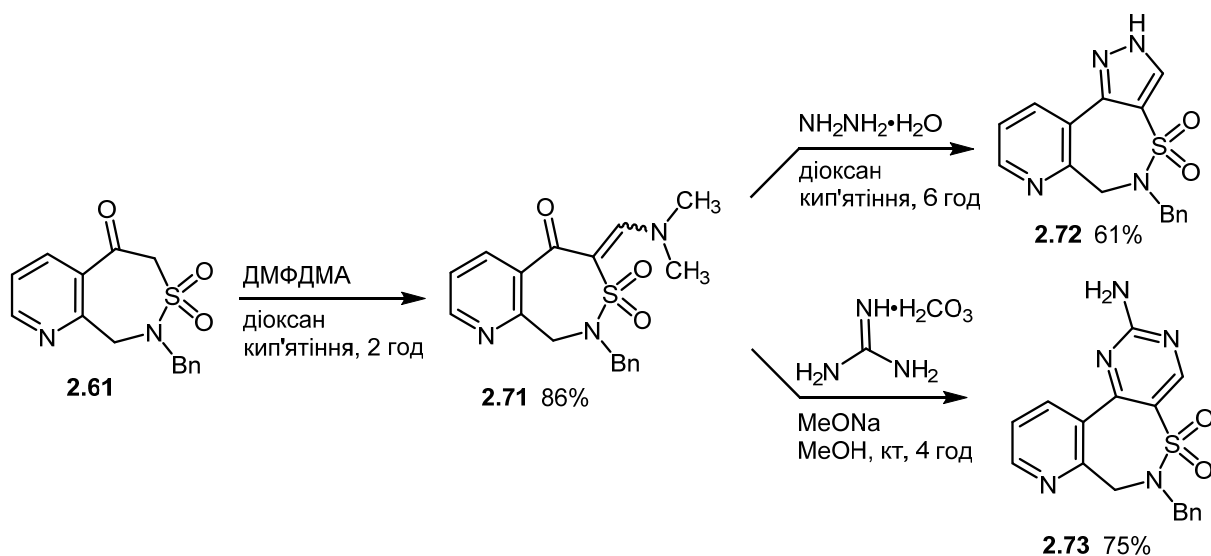


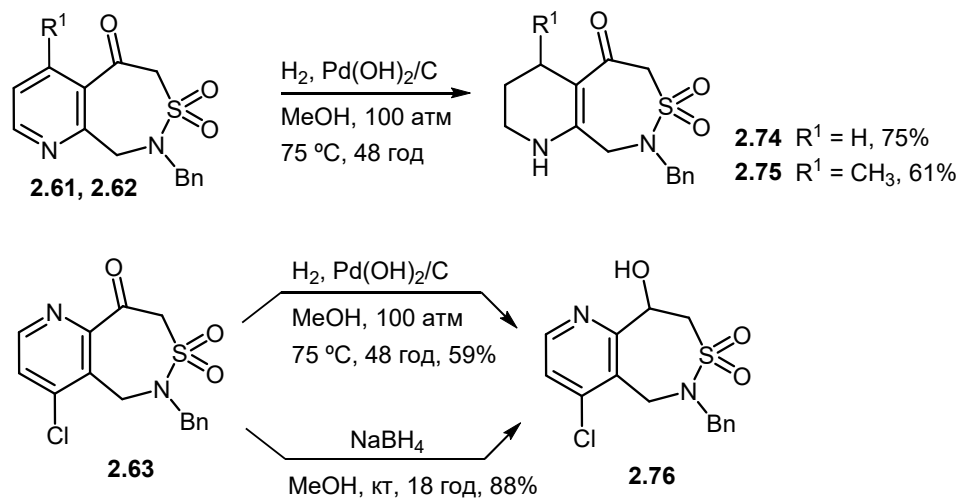
Схема 2.18

Відновлення піридинового кільця протікає при м'якіших умовах ніж бензольне кільце, що відкриває можливість отримувати  $\text{sp}^3$ -збагачені сультами.

При відновленні сполук **2.61** паладій гідроксидом в метанолі при кімнатній температурі при 100 атм отримали суміш вихідного піридину **2.61** та енамінокетону **2.74**. При проведенні реакції при 75 °C отримали лише енамінокетон **2.74** з слідовими кількостями дигідропіридину. При цьому не спостерігалось продуктів подальшого відновлення **2.74** (Схема 2.19).

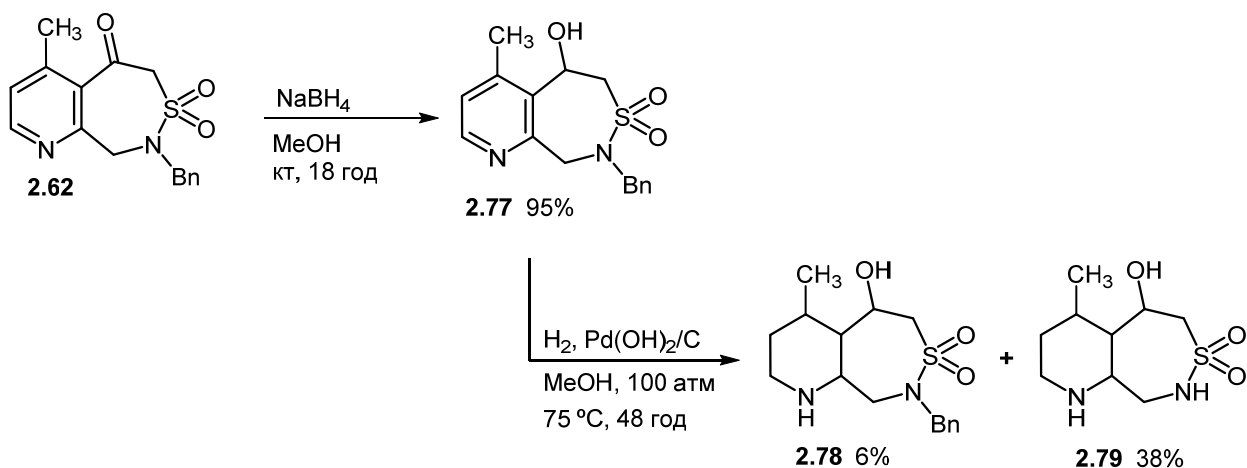
При відновленні піридинів **2.62** в аналогічних умовах утворився енамінокетон **2.75** з трохи меншим виходом і з більшою кількістю домішки дигідропіридину. Тоді як при реакції хлорпіридину **2.63** утворився лише спирт

**2.76**, який також можна отримати відновленням кетону з допомогою борогідриду натрію (Схема 2.19).



**Схема 2.19**

Було вирішено, що повне відновлення піридинового кільця не спостерігається через спряження з кето групою. Тому для повного відновлення піридинового кільця спочатку селективно відновили кето групу борогідридом натрію до спирту **2.77**, щоб унеможливити спряження енаміну, продукту неповного відновлення. При відновленні спирту **2.77** в аналогічних умовах отримали суміш діастеріомерів **2.78** та продуктів без бензилу **2.79**, які вдалося детектувати за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР та LCMS, але не вдалося розділити (Схема 2.20).



**Схема 2.20**

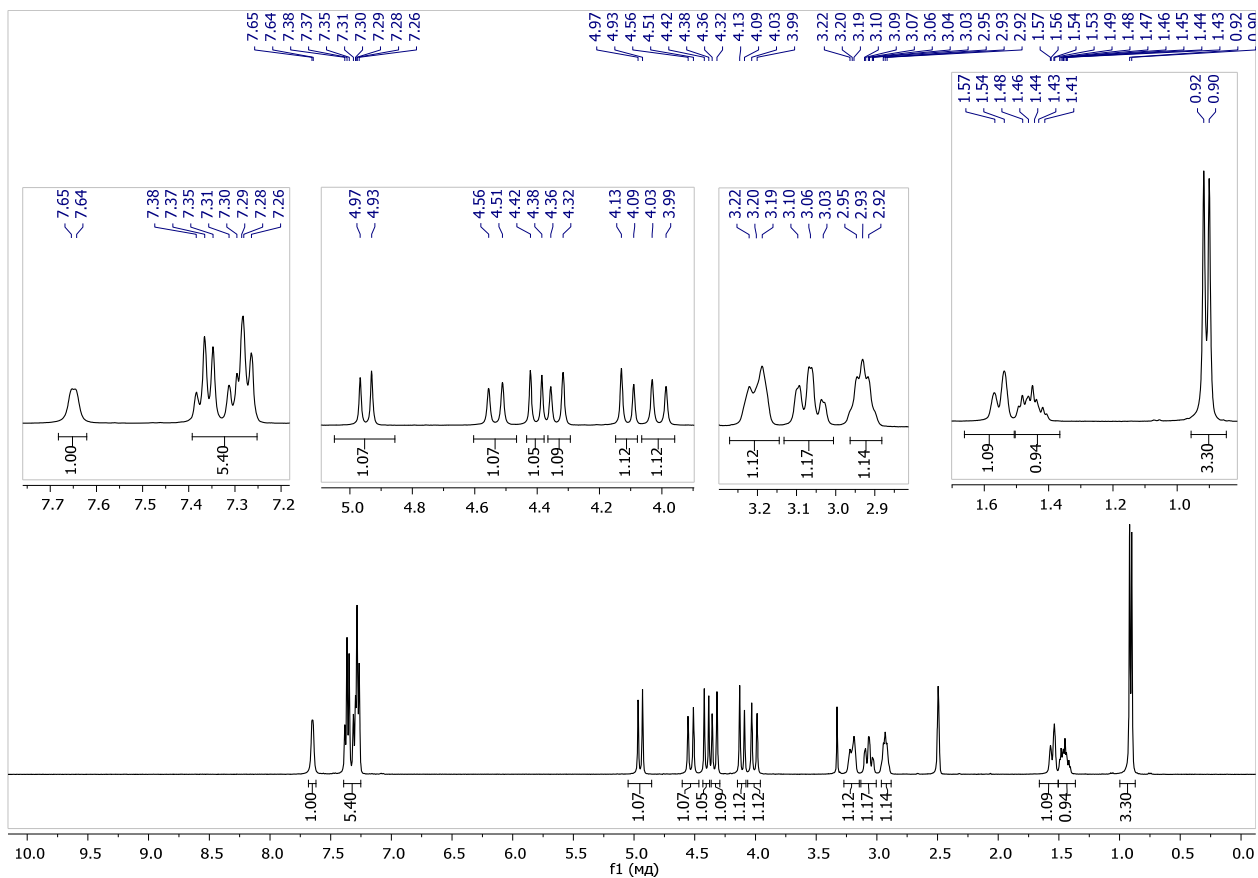


Рисунок 2.11.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр сполуки 2.74

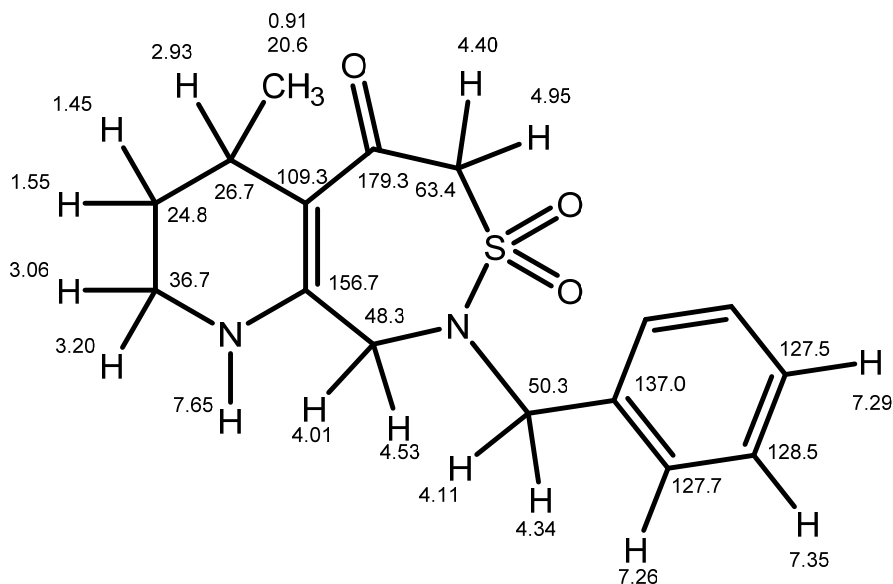


Рисунок 2.12. Молекулярна структура речовини 2.74 відповідно до 2D ЯМР спектроскопії

**Таблиця 2.4.** Повний перелік гетероядерних кореляцій  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  знайдених в спектрах HSQC та HMBC для сполуки **2.26n**.

$^1\text{H}$ сигнал, $\delta$ , м.ч.	Положення крос-піка у вимірі $^{13}\text{C}$ , м.ч.	
	HSQC	HMBC
0.91 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H, $\text{CH}_3$ )	20.6	24.8, 109.3
1.45 (м, 1H, $3^{\text{a}}\text{-H}$ )	24.8	20.6, 26.7, 36.2, 109.3
1.55 (м, 1H, $3^{\text{b}}\text{-H}$ )		
2.93 (м, 1H, 4-H)	26.7	20.6, 24.8, 36.7, 109.3, 156.7, 179.3
3.06 (м, 1H, $2^{\text{a}}\text{-H}$ )	36.7	24.8, 156.7
3.20 (м, 1H, $2^{\text{b}}\text{-H}$ )		
4.01 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H, $9^{\text{a}}\text{-H}$ )	48.3	50.3, 109.3, 156.7
4.11 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{a}}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ )	50.3	48.3, 127.7, 137.0
4.34 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H, $\text{H}^{\text{b}}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$ )		
4.40 (д, $J = 14.7$ Гц, 1H, $6^{\text{a}}\text{-H}$ )	63.4	48,3 109.3,179.3
4.53 (д, $J = 17.7$ Гц, 1H, $9^{\text{a}}\text{-H}$ )	48.3	50.3, 109.3, 156.7
4.95 (д, $J = 14.6$ Гц, 1H, $6^{\text{b}}\text{-H}$ )	63.4	48,3 109.3,179.3
7.26 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H, $o\text{-Ph}$ )	127.7	50.3, 127.5, 128.5
7.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H, $p\text{-Ph}$ )	127.5	127.7, 128.5
7.35 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H, $m\text{-Ph}$ )	128.5	127.5, 127.5, 137.0
7.65 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H, NH)	-	26.7, 36.7, 48.3, 109.3, 156.7, 179.3

### РОЗДІЛ 3

## СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### КОНДЕНСОВАНИХ 1,2,4-ТІАДІАЗЕПІН-5(4H)-ОН 3,3-ДИОКСИДІВ

#### 3.1. Синтез конденсованих 1,2,4-тіадіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів

Наступним кроком було отримання семичленних сультамів, конденсованих до пірольного кільця. Детально переглянувши літературу, було зрозуміло, що найлегший спосіб модифікації піролу – по атомові нітрогену. Тому нами було обрано біфункціональний сульфонамід **3.1**, який може вступати в реакцію алкілювання по нітрогену та каталізовані основою реакції конденсації по SO<sub>2</sub>Me групі. Однак в літературі раніше не було описано його використання для отримання циклічних сульфонамідів.

Алкілюючий реагент **3.1** було отримано з сульфонамідом **2.3h** під дією параформу в триметилсилілхлориді [43], [44] (Схема 3.1).

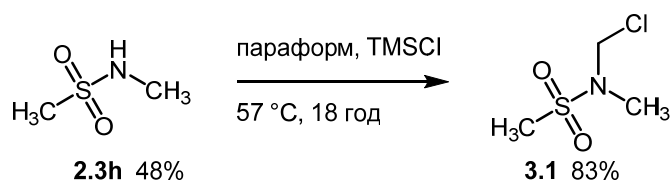


Схема 3.1

Вихідними речовинами були обрані 1H-азол-2-карбоксилати **3.2**, які можуть реагувати як по циклічному атомові азоту, так і по естерній групі.

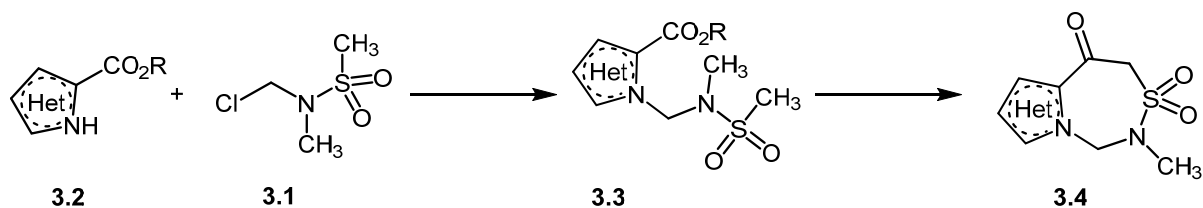
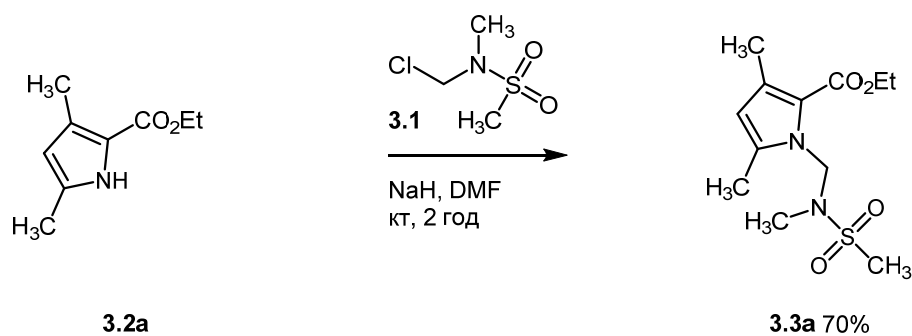


Схема 3.2

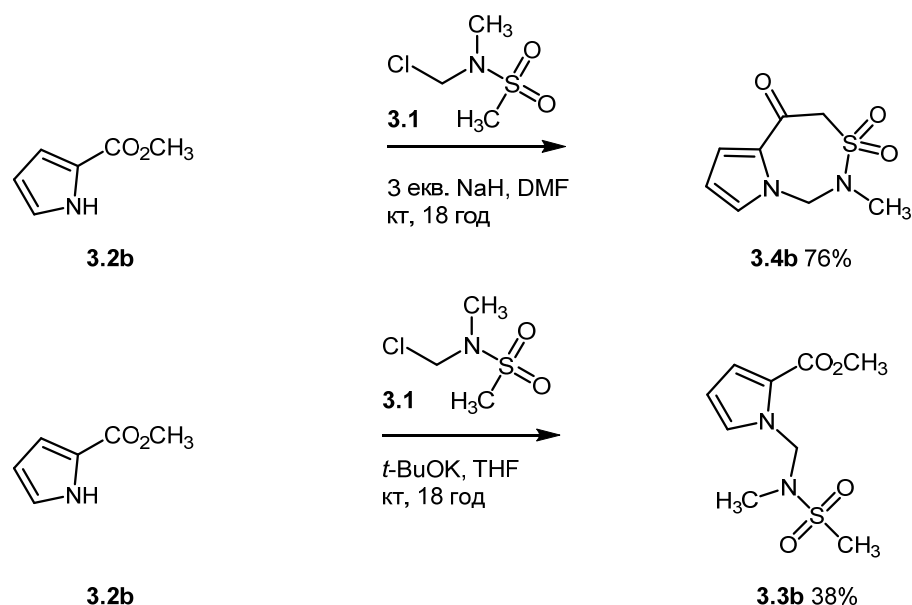
Спершу розглянемо отримання ациклічних сульфонамідів **3.3**, які потрібні для подальшої циклізації в сультамі **3.4**.

У ході реакції **3.2a** в ТГФ, використовуючи гідрид натрію як основу, було отримано **3.3a** з низькою конверсією та виходом (30%). Заміна розчинника на ДМФА допомогла збільшити вихід до 70% (Схема 3.3).



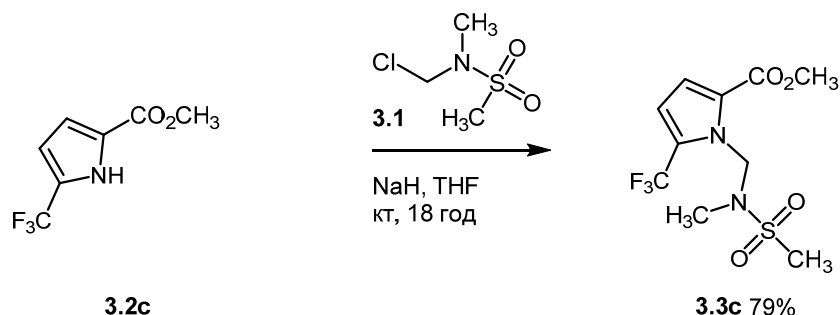
**Схема 3.3**

Продуктами реакції незаміщеного піролу **3.2b** в ТГФ з NaH була суміш алкільованих по атомах карбону та азоту продуктів, які не вдалося розділити. Використання *n*-BuLi як основи в ТГФ привело до аналогічного результату. Неочікуваним результатом було те, що реакція **3.2b** з одним еквівалентом NaH в ДМФА привела до утворення суміші цільового продукту **3.3b**, вихідної речовини **3.2b** та циклічного **3.4b**. Це можна пояснити тим, що частина основи була використана на циклізацію, що привело до неповної конверсії вихідної речовини. Використавши три еквіваленти NaH в ДМФА, отримали лише сультам **3.4b** з гарним виходом (76%). Селективно отримати **3.3b** вдалося, використовуючи *t*-BuOK в ТГФ, але з малою конверсією (38%) (Схема 3.4).



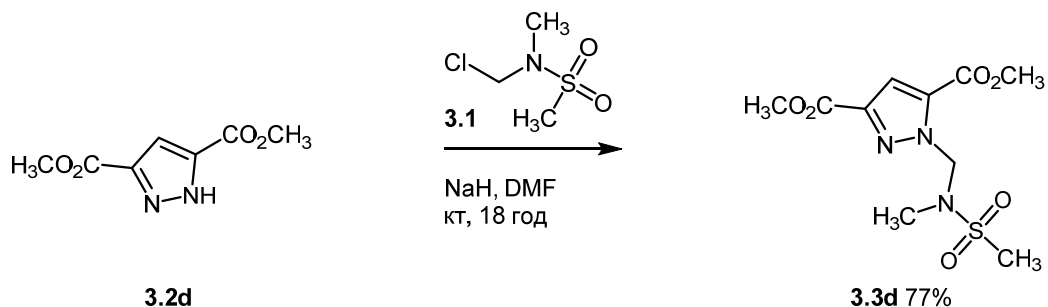
**Схема 3.4**

Пірол з акцепторним замісником **3.3c** вдалося отримати з гарним виходами (76% і 79%) як в ДМФА, так і ТГФ відповідно, виходячи з **3.2c** під дією **3.1** в присутності NaH (Схема 3.5).



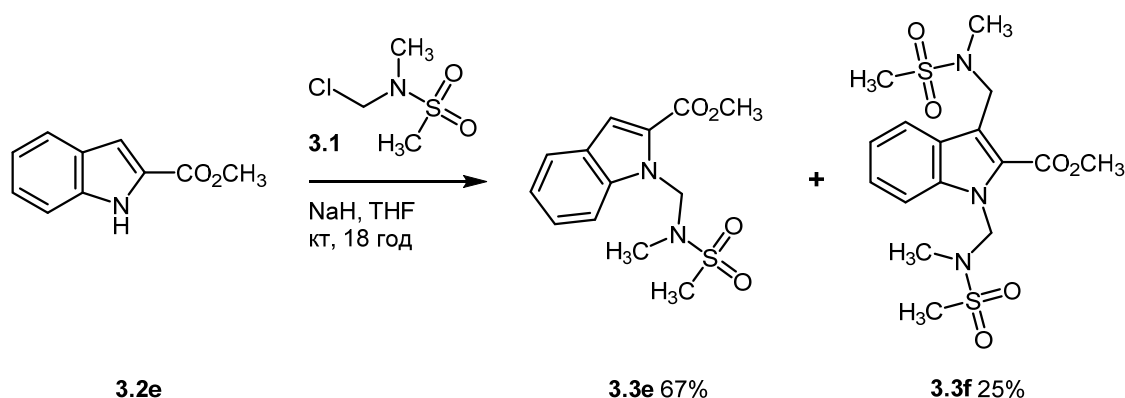
**Схема 3.5**

При алкілюванні по атомові азоту заміщених піразолів можливе утворення двох ізомерів. Для запобігання цьому вирішили використовувати симетричний **3.2d**, при алкілюванні якого в присутності NaH в ДМФА отримали **3.3d** з високим виходом 77% (Схема 3.6).



**Схема 3.6**

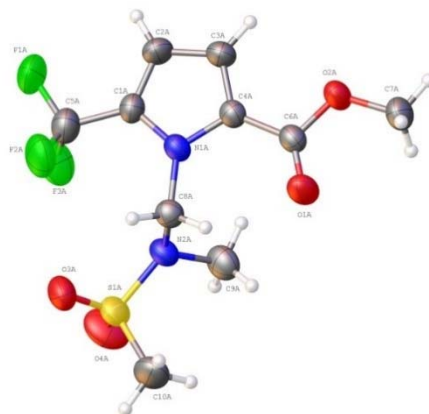
При алкілюванні індолу **3.2e** в ТГФ, використовуючи NaH, поряд з основним продуктом **3.3e** утворюється домішка діалкільованого продукту **3.3f** (Схема 3.7), які вдалося легко розділити за допомогою колонкової хроматографії. Співвідношення продуктів реакції не змінилося при збільшенні кількості основи та алкілюючого реагента. При проведенні реакції в ДМФА спостерігалось утворення побічних продуктів, які не вдалося ідентифікувати, що значно знижує вихід цільового продукту.



**Схема 3.7**

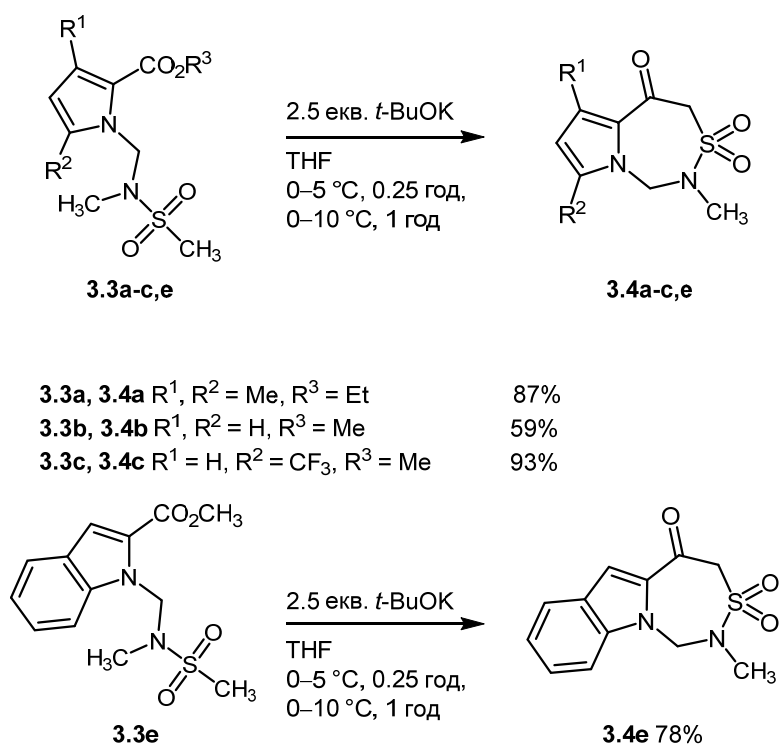
Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **3.3a–f** характеризуються наявністю сигналів протонів NMe групи при 2.64–2.84 м.ч. Сигнали протонів груп  $\text{SO}_2\text{Me}$  розташовані при 2.81–2.95 м.ч. Сигнали протонів  $\text{CO}_2\text{Alk}$  групи розташовані в діапазоні 1.35–4.41 м.ч. Сигнали протонів амінальної метиленової групи проявляються при 5.75–6.17 м.ч. Сигнали протонів гетероциклу розташовані при 5.83–7.88 м.ч.

Будову продуктів алкілювання підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу для сполуки **3.3c** (Рис. 3.1).



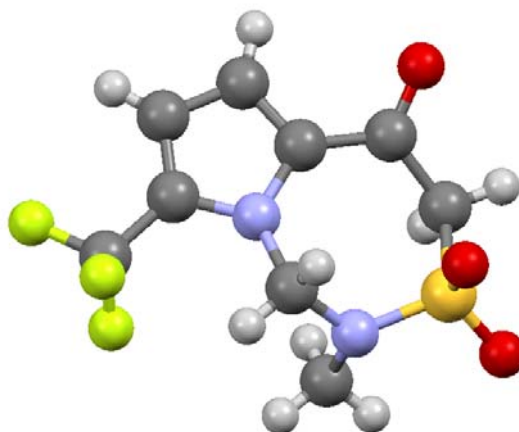
**Рисунок 3.1.** Будова сполуки **3.3c** за даними РСА

Друга стадія синтезу конденсованих 1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксидів **3.4a–c,e,f** – циклізація сполук **3.3a–c,e,f** протікає під дією *t*-BuOK в ТГФ при температурі 0 – 5 °C впродовж 1 години з виходами (78–93%) (Схема 3.8). На відміну від бензосультамів, в ДМФА реакція проходить з гіршими виходами, а використання 1,4-діоксану приводить до часткового отримання кислот, продуктів гідролізу естерів.



**Схема 3.8**

Будову цільових сульфамів підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу на прикладі сполуки **3.4c**:



**Рисунок 3.2.** Будова сполуки **3.4c** за даними РСА

При циклізації піразолу **3.3d**, в зазначених раніше умовах, було отримано кислоту **3.4d** з домішками вихідного діестеру **3.3d**, а також циклічного естеру **3.4d-Me** (детектований лише по <sup>1</sup>H ЯМР). Кислоту **3.4d** вдалося легко почистити перекристалізацією. При використанні більшої

кількості основи отримали **3.4d** з гіршим виходом та домішкою ациклічної дикислоти **3.2d-ОН** (детектований по  $^1\text{H}$  ЯМР) (Схема 3.9).

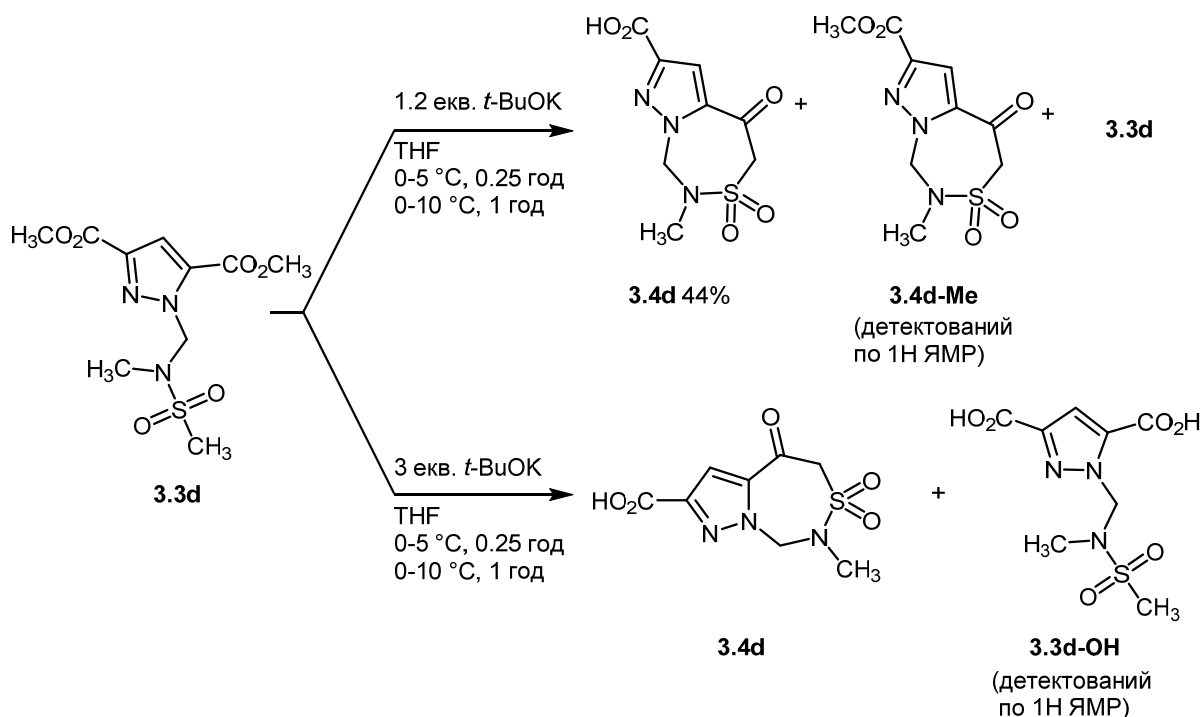


Схема 3.9

У випадку діалкільованого **3.3f** теоретично можливе утворення двох ізомерів. При проведенні реакції було виділено лише тіадіазепін **3.4f**, тоді як утворення тіазепіну **3.5f** не спостерігалось (Схема 3.10). Це свідчить про хемоселективність циклізації **3.3f**.

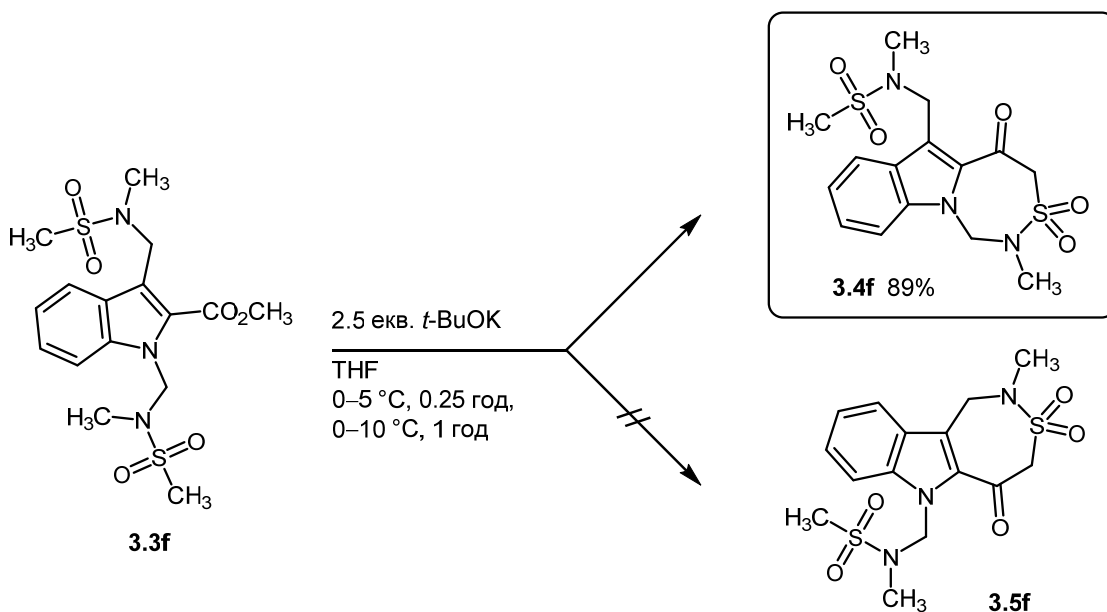
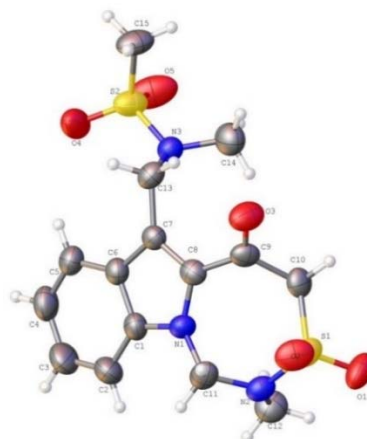


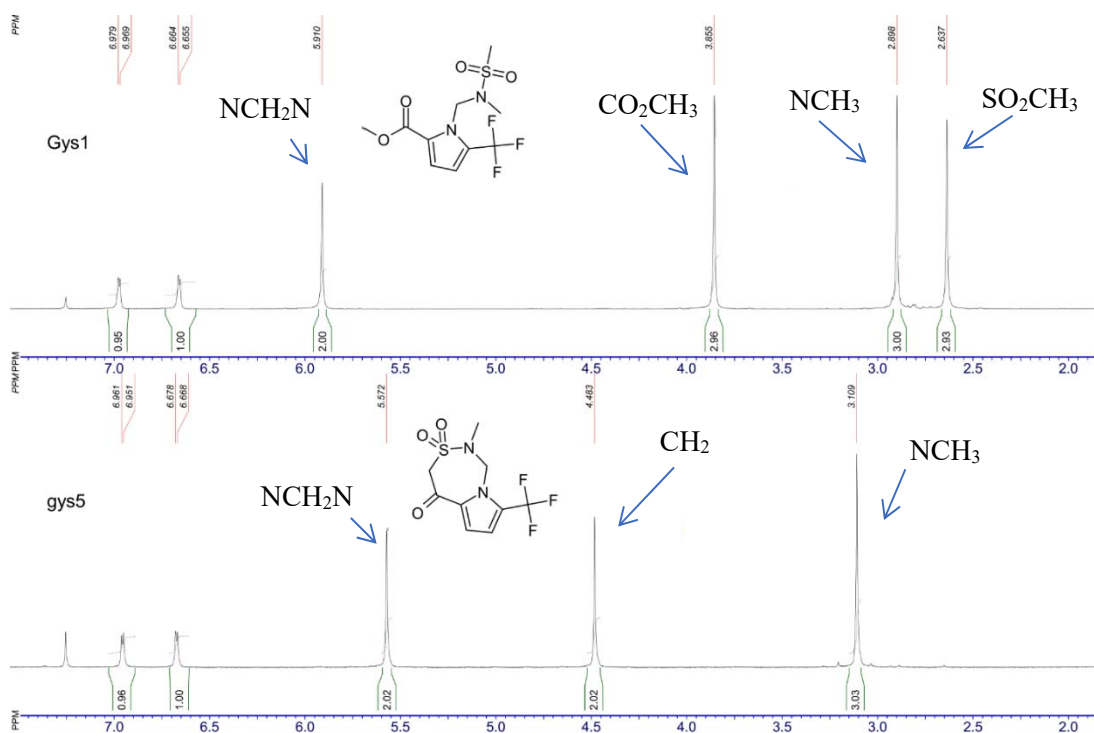
Схема 3.10

Будову сполуки **3.4f** підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу:



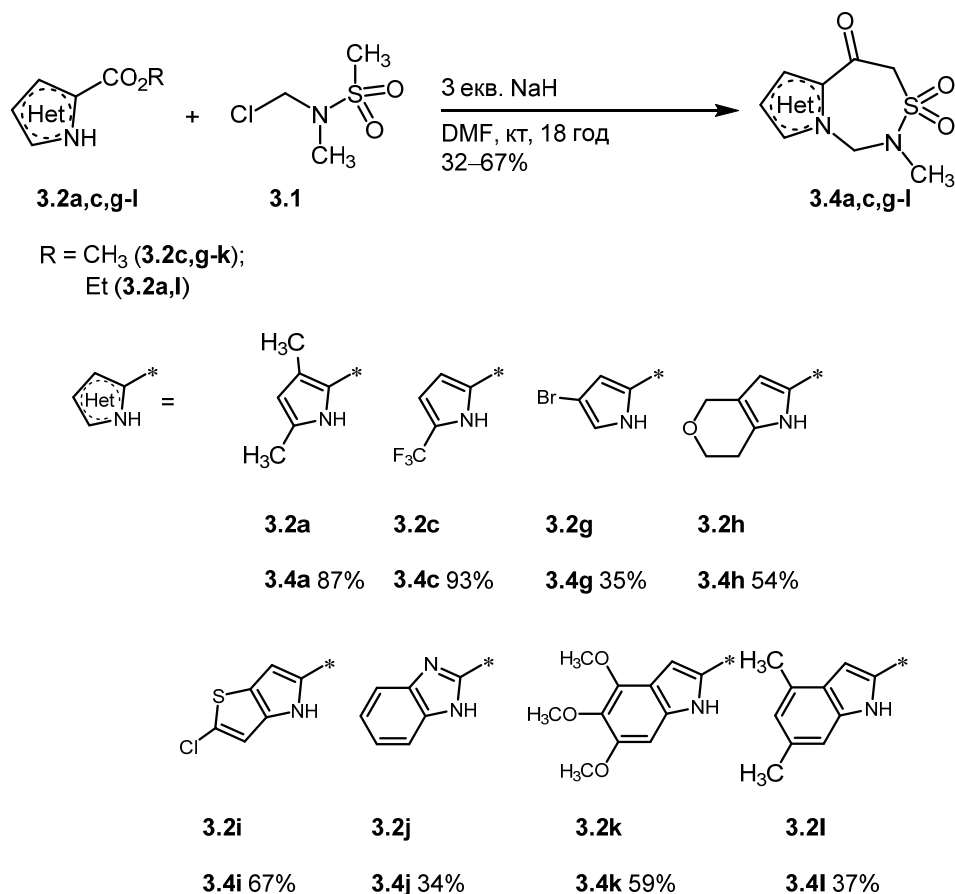
**Рисунок 3.3.** Будова сполуки **3.4f** за даними РСА

Внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації сульфонамідів **3.3** в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **3.4** з'являється сигнал протонів метиленої групи при 4.5 м.ч. та зникають сигнали протонів двох метильних груп естерної при 3.8 м.ч. та  $\text{SO}_2\text{Me}$  при 2.6 м.ч. Сигнал іншої метиленої ланки зазнає діаманітного зміщення з 5.91 м.ч. на 5.57 м.ч. Сигнали протонів інших груп, які безпосередньо не задіяні в циклізації, практично не змінюють свого положення в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР.



**Рисунок 3.4.** Фрагмент спектру  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **3.3с** та **3.4с**

Успішне отримання **3.4d** в одну стадію з піролу **3.2d** спонукало спробувати отримати інші цільові сультами таким шляхом. Одноколбовий метод ґрунтується на використанні тандем-реакцій алкілювання сульфонамідом **3.1** та наступної циклізації при використанні трьох еквівалентів NaH в ДМФА. Цим методом вдалось отримати з гарними виходами піроли **3.4a,c,g-i**, бензімідазол **3.4j** та індоли **3.4k,l** (Схема 3.11). Але використання трьох еквівалентів NaH для реакції індолу **3.2e** привело до отримання суміші неіндефікованих циклічних та ациклічних речовин. Тому слід зазначити, що цей підхід кращий через меншу кількість стадій та маніпуляцій, але деякі речовини отримати легше і з кращим сумарним виходом двостадійно.



**Схема 3.11**

Спектри <sup>1</sup>H ЯМР сполук **3.4** характеризуються наявністю сигналів протонів метиленої групи β-кетосульфонамідного фрагмента при 4.40–4.48 м.ч. Сигнали протонів амінальної метиленої групи розташовані при

5.32–5.84 м.ч. Сигнали протонів NMe групи спостерігаються при 2.99–3.11 м.ч. Сигнали протонів гетероциклів розташовані при 5.88–7.88 м.ч.

### 3.2. Хімічні властивості конденсованих 1,2,4-тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів

Конденсовані 1,2,4-тіадіазепіни 3,3-діоксиди містять декілька функціональних груп, в тому числі  $\beta$ -кетосульфонамідний фрагмент. Тому досліджувані сполуки вступають у реакції з електрофільними та нуклеофільними реагентами.

#### 3.2.1. Реакції карбонільної компоненти конденсованих 1,2,4-тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів

Досліджено реакції 2-метил-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он-3,3-диоксиду **3.4c** з гідрaziном, первинними та вторинними амінами.

У випадку вторинного аміну безперечно утворюється енамін **3.6** з хорошим виходом (Схема 3.12).

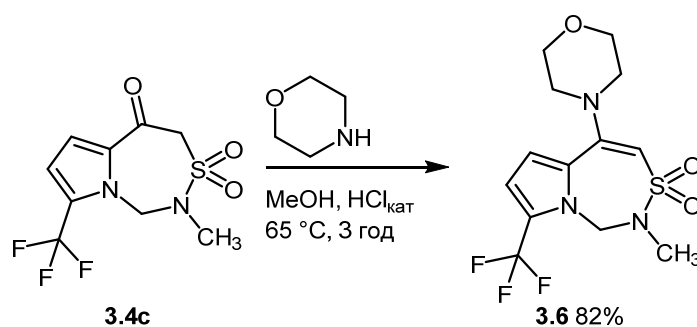
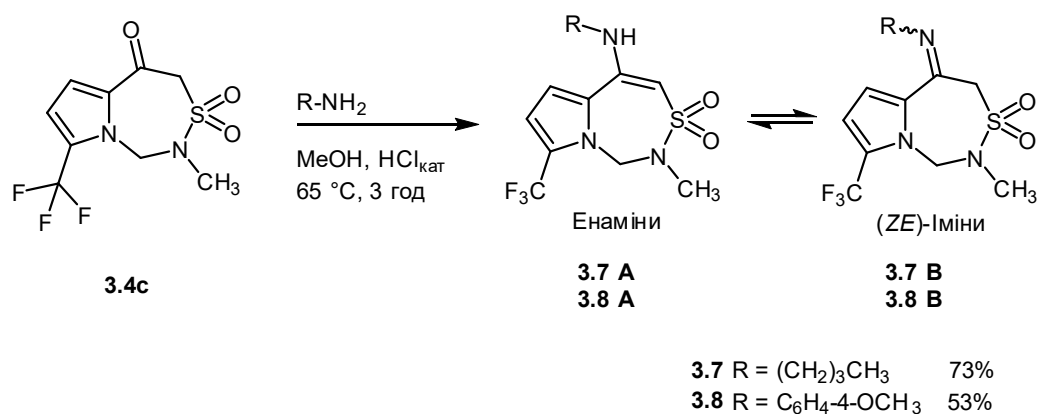


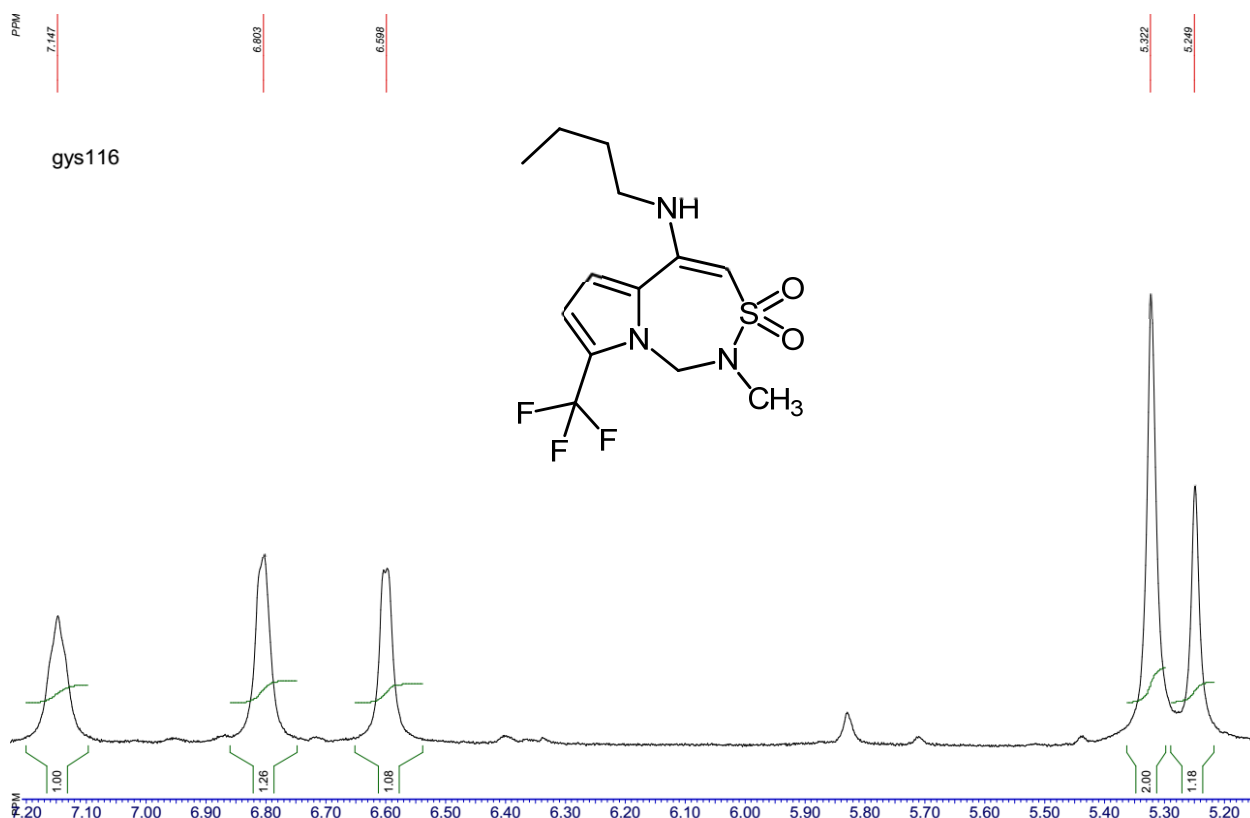
Схема 3.12

При взаємодії з первинними аміном, а саме бутиламіном та *n*-метоксианіліном, можливе утворення або енамінів **3.7 А**, **3.8 А**, або імінів **3.7 В**, **3.8 В** (Схема 3.13).



### Схема 3.13

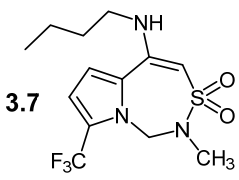
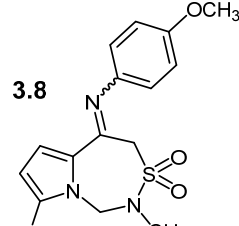
Спектри <sup>1</sup>H ЯМР сполуки **3.7** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> містять характеристичні сигнали для енамінової таутомерної форми. А саме, сигнал NH протонів при 7.14 м.ч. з інтегральною інтенсивністю один. А також сигнал СН протонів метинової ланки β-кетосульфонового фрагмента при 5.24 м.ч. з інтегральною інтенсивністю один (Рис. 5). Отже, сполука **3.7** в розчині ДМСО-*d*<sub>6</sub> існує в енаміній таутомерій формі **3.7 А**.



**Рисунок 3.5.** Фрагмент спектру <sup>1</sup>H ЯМР в ДМСО-*d*<sub>6</sub> сполуки **3.7**

При проведенні <sup>1</sup>H ЯМР експерименту **3.7** в інших розчинниках спостерігаються сигнали, які відповідають суміші таутомерів (Таблиця 3.1).

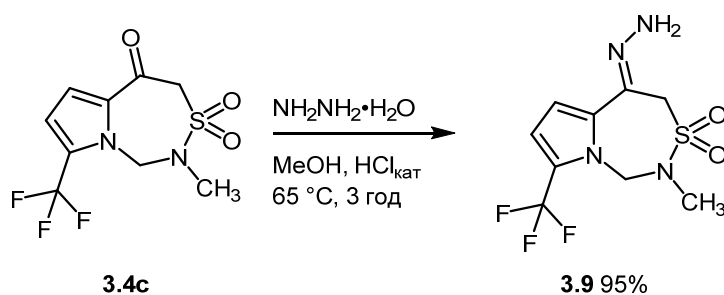
**Таблиця 3.1.** Вміст таутомерів **3.7**, **3.8** в різних розчинниках

Речовина	Розчинник	Енамін, %	( <i>EZ</i> )-Іміни, %	( <i>Z</i> )-імін, %	( <i>E</i> )-Імін, %
 <p><b>3.7</b></p>	DMCO- <i>d</i> <sub>6</sub>	97	<3	<3	<3
	CD <sub>3</sub> CN	77	23	18	5
	CDCl <sub>3</sub>	55	45	35	10
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	37	63	20	43
 <p><b>3.8</b></p>	DMCO- <i>d</i> <sub>6</sub>	59	41	22	19
	CD <sub>3</sub> CN	16	84	43	41
	CDCl <sub>3</sub>	8	92	69	23
	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	<3	97	<3	<3

Для сполуки **3.8** у дейтерованому бензолі спостерігається лише іміновий таутомер **3.8 В**. Для якого характерна наявність в <sup>1</sup>H ЯМР спектрі синглету з інтегральною інтенсивністю два, який відповідає метиленовій ланці у четвертому положенні тіадіазепінового циклу. Тоді як в більш полярних розчинниках спостерігається збільшення кількості енамінового таутомера **3.8 А**. Значення вмісту таутомерів в різних розчинниках наведені в (Таблиця 3.1).

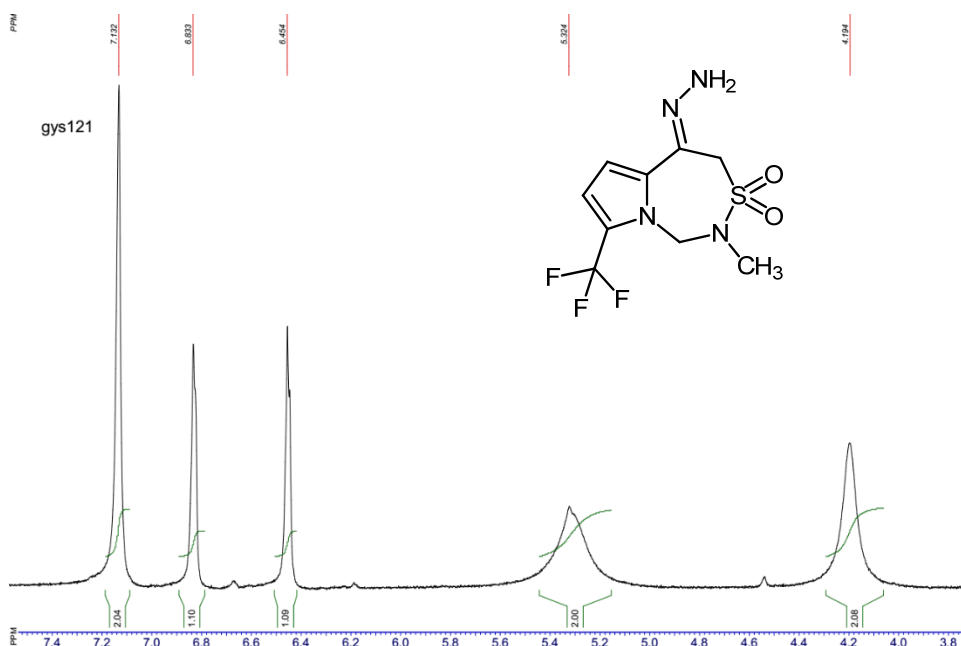
Дане явище можна пояснити тим, що в DMCO-*d*<sub>6</sub> відбувається стабілізація таутомерної форми енаміна за рахунок утворення водневих зв'язків між розчинником та атомом гідрогену вторинного аміну. У випадку неполярних розчинників утворення водневих зв'язків дає менший вииграш в енергії. Також варто зазначити, що для **3.7** більш вигідна енамінова таутомерна форма, тоді як в **3.8** домінує імінова. Це можна пояснити можливістю утворення спряження між пірольним та бензольним кільцями у випадку імінової форми **3.8 В**.

При взаємодії 2-метил-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазипін-5(4*H*)-он 3,3-діоксиду **3.4с** з гідразином утворюється гідразон **3.9** (Схема 3.14), структура якого доведена за допомогою спектрів <sup>1</sup>H ЯМР.



**Схема 3.14**

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **3.9** характеризуються наявністю сигналів протонів аміногрупи при 7.14 м.ч. та сигналів протонів двох метиленових груп при 4.19 та 5.32 м.ч. (Рис. 3.6).



**Рисунок 3.6.** Фрагмент спектру  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **3.9**

3.2.2. Синтетичні можливості  $\beta$ -кетосульфонамідного фрагмента 1,2,4-тіадіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксидів

Для перевірки реакційної здатності метиленової компоненти  $\beta$ -кетосульфонамідного фрагмента було обрано сполуку **3.4c** та реагент ДМФДМА.

Було проведено оптимізацію умов для проведення даної конденсації. Найкращого результату отримання **3.10** з повною конверсією вдалося досягти при нагріванні реакційної суміші в ДМФА при 100 °C впродовж 18 годин (Схема 3.15).

Варто зазначити, що в жорстких умовах амінальна метиленова компонента не реагує з ДМФДМА, що вказує на суттєву різницю в активності метиленової компоненти  $\beta$ -кетосульфонамідного та амінального фрагментів.

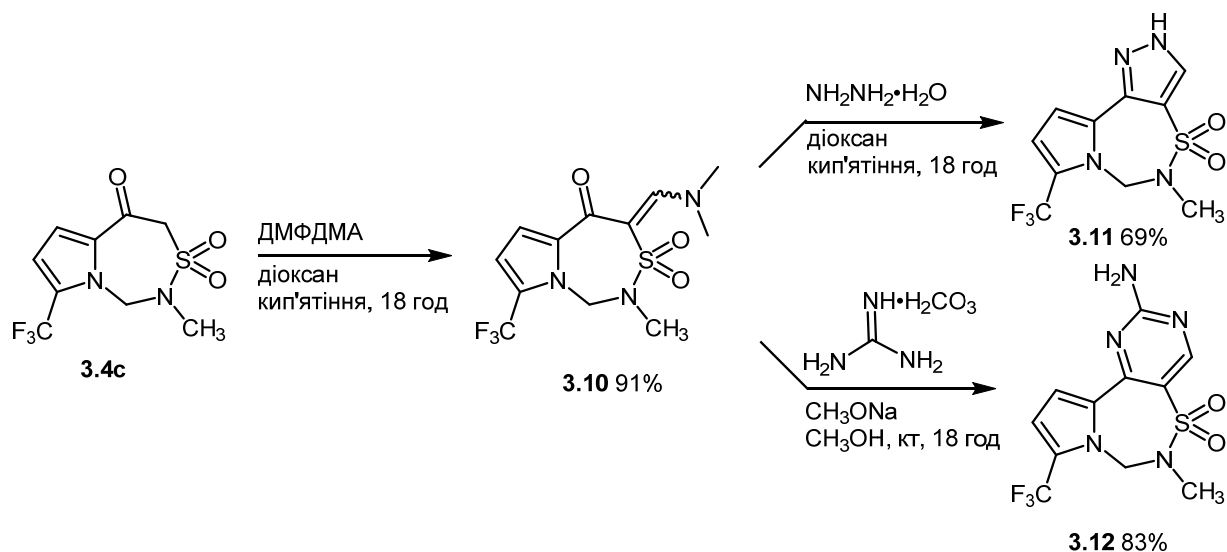


Схема 3.15

Отриманий енамін може бути використано для синтезу трициклічних сультамних систем, таких як піразол, ізоксазол, піримідин та інших.

При кип'ятінні 3.10 в діоксані з гідразином вдалося отримати піразол 3.11 з добрим виходом. При використанні гуанідин гідрохлориду в присутності метилату натрію отримали амінопіримідин 3.12 з гарним виходом (Схема 3.15).

Отже, конденсовані 1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксиди є гарними вихідними речовинами для створення нових гетероциклічних систем шляхом нескладних перетворень.

## РОЗДІЛ 4

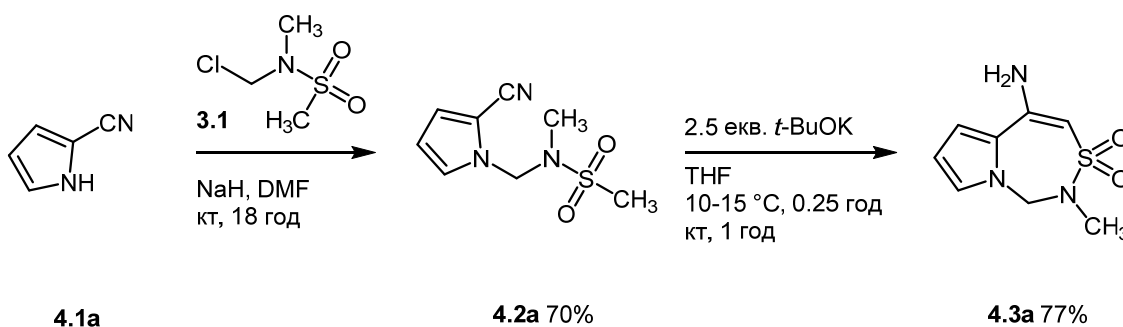
### СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

#### КОНДЕНСОВАНИХ 5-АМІНО-1,2,4-ТІАДІАЗЕПІН 3,3-ДІОКСИДІВ

#### 4.1 Синтез конденсованих 5-аміно-1,2,4-тіадіазепінів 3,3-діоксидів

Розроблений метод синтезу конденсованих кетотіадіазепінів було вирішено використати до 2-нітрил-1*H*-азолів, які також є біфункціональними. В основі ключової реакції циклізації вже буде лежати конденсація *сульфа*-Торпа ціаносульфонамідів. Тоді як у минулому розділі ґрунтувалась на реакції конденсації *сульфа*-Дікмана алкілкарбокисульфонамідів.

Ми вирішили почати з реакції алкілювання найпростішого пірола **4.1a**. Реакція **4.1a** з алкілхлоридом **3.1** в ДМФА, з використанням NaH, пройшла з утворенням сульфонамиду **4.2a** з гарним виходом (70%). На наступній стадії ми запустили сульфонамід **4.2a** в циклізацію під дією *t*-BuOK в ТГФ та отримали сультам **4.3a** з невисоким виходом (30%). Проте використання для екстракції системи EtOAc/ІПС замість EtOAc дозволило отримати сульфонамід **4.3a** з набагато кращим виходом (77%) (Схема 4.1), що можна пояснити високою розчинністю останнього в воді.

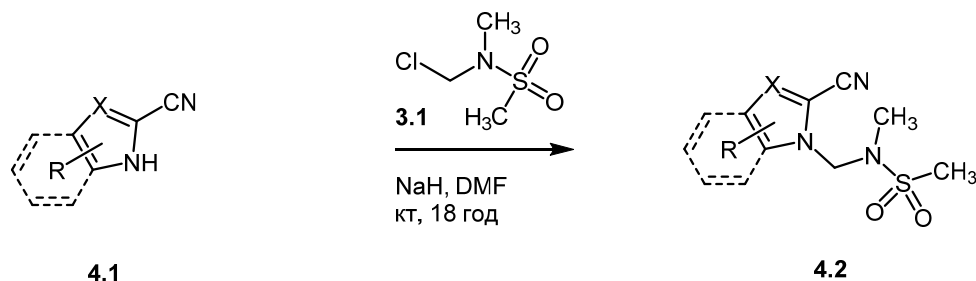


**Схема 4.1**

Проаналізувавши <sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки **4.3a**, можна точно стверджувати, що сполука **4.3a** знаходиться в таутомерній формі енаміна. Через наявність синглету алкенового протона при 5.28 м.ч. та уширеного двопротонного синглету на 5.96 м.ч., який відповідає NH<sub>2</sub> групі.

Після цього ми вирішили перевірити цей метод на інших 2-нітрил-1*H*-азолах, таких як піроли **4.1b–d**, імідазоли **4.1e,f** та індоли **4.1g–i**. Броміндол **4.1i**

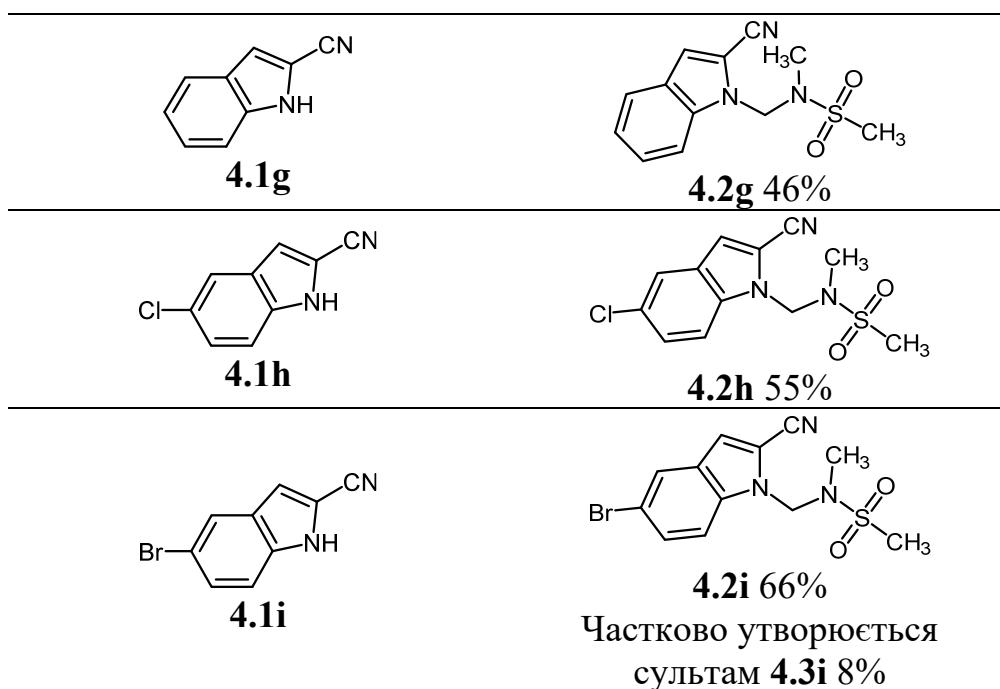
був вибраний через можливість вводити продукти його реакції в реакції крос-сполучення. Також вибрали біфункціональний пірол **4.1d** для того, щоб перевірити хемоселективність протікання реакції по нітрильній чи карбоксиметильній групах (Таблиця 4.1).



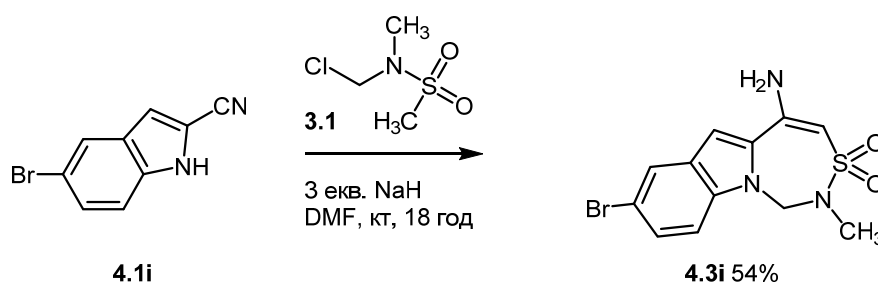
**Схема 4.2**

**Таблиця 4.1.** Реакція алкілювання 2-нітрил-1*H*-азолів

Вихідний азол	Продукт алкілювання
 <b>4.1b</b>	 <b>4.2b</b> 78%
 <b>4.1c</b>	 <b>4.2c</b> 83%
 <b>4.1d</b>	 <b>4.2d</b> 84%
 <b>4.1e</b>	 <b>4.2e</b> 72%
 <b>4.1f</b>	 <b>4.2f</b> 74%



Реакція **4.1b,c,dh** з алкілюючим реагентом **3.1** з використанням 1.2 еквівалентів NaH пройшла з утворенням відповідних сульфонамідів **4.2b,c,dh** з гарними виходами та чистотою. Проте продуктом реакції **4.1i** з алкілюючим реагентом **3.1** з використанням 1.2 еквівалентів NaH була суміш ациклічного **4.2i** та невеликої кількості циклічного енаміну **4.3i**. Це можна пояснити тим, що невеликий надлишок основи каталізує циклізацію **4.2i**. Тому було прийняте рішення провести реакцію з надлишком основи. При використанні 3 еквівалентів NaH отримали лише енамін **4.3i** з гарним виходом (Схема 4.3).



**Схема 4.3**

Друга стадія синтезу конденсованих 5-аміно-1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксидів **4.3** – циклізація сполук **4.2** під дією *трет*-бутилату калію в тетрагідрофурани при температурі 0 – 15 °С впродовж 1 години (Схема 4.4), контролюючи перебіг реакції за допомогою ТШХ. Ациклічні сульфонаміди мають значно більше значення R<sub>f</sub>, порівняно з продуктами циклізації, що

можна пояснити присутністю в продуктах реакції полярної аміногрупи. Наявність якої можна довести наявністю характерних смуг поглинання при 3477–3348  $\text{cm}^{-1}$ .

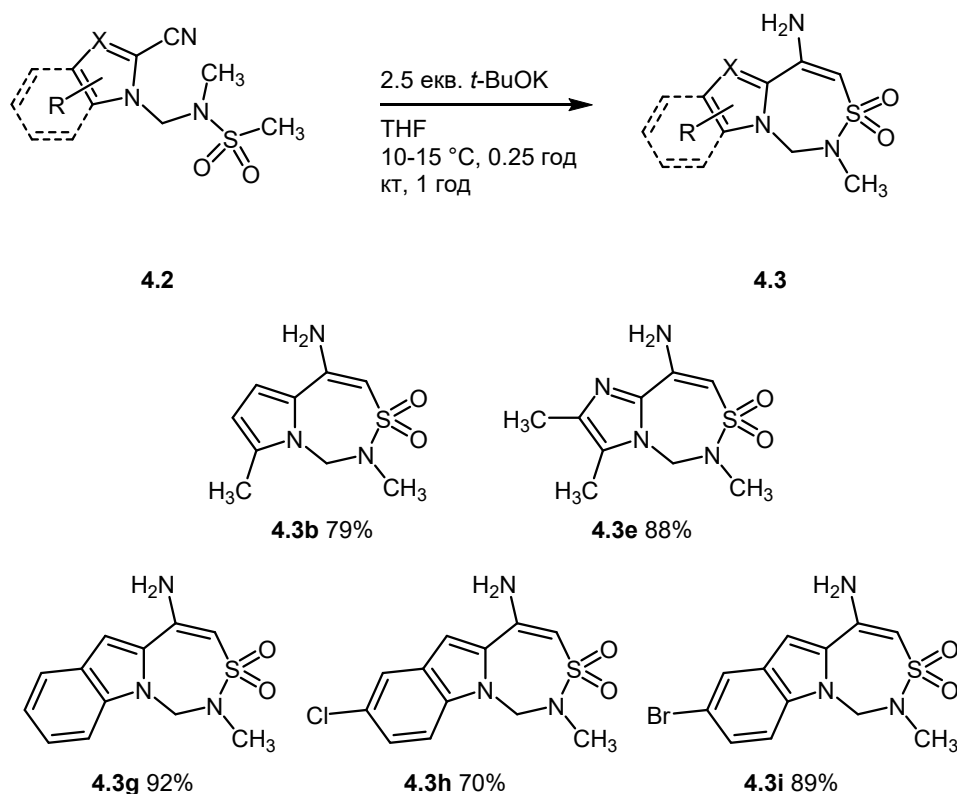


Схема 4.4

Султыами **4.3b,e,g-i** отримали з гарними виходами та були очищені за допомогою перекристалізації. Будову сполук **4.3a**, **4.3e** підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу:

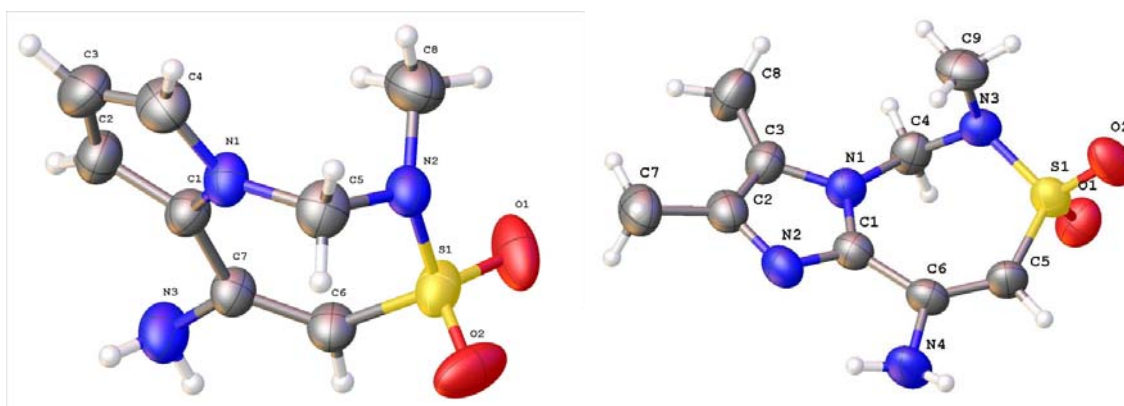


Рисунок 4.1. Будова сполуки **4.3a** та **4.3e** за даними РСА

При спробі циклізувати **4.2c**, **4.2f** з акцепторними замісниками не вдалося отримати цільових продуктів. Тоді як спостерігалось утворення N-H

незаміщених азолів **4.1c**, **4.1f** відповідно та третбутилового етеру **4.4** (Схема 4.5). Це можна пояснити тим, що при присутності сильних акцепторів в азольному кільці, гетероцикл стає гарною відхідною групою, що призводить до проходження реакції нуклеофільного заміщення по амінальній групі.

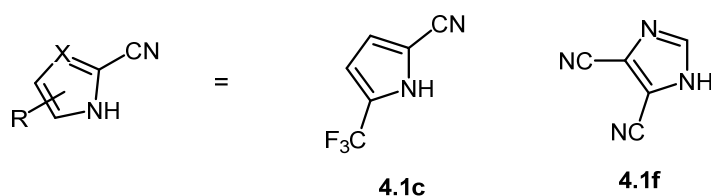
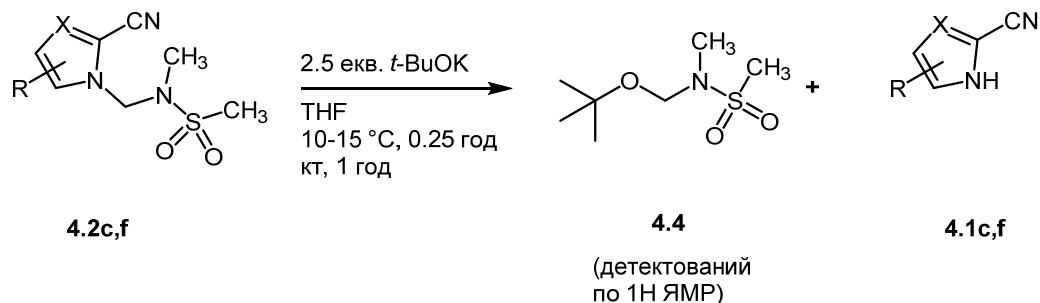


Схема 4.5

При циклізації **4.2d** теоретично можливе утворення  $\beta$ -кетосульфонаміду або енаміну. При дії 2.5 кратного надлишку *трет*-бутилату калію в тетрагідрофурани, **4.2d** перетворюється лише в **4.5d** з гарним виходом, тоді як утворення амініотіадіазепіну **4.3d** не спостерігалось (Схема 4.6).

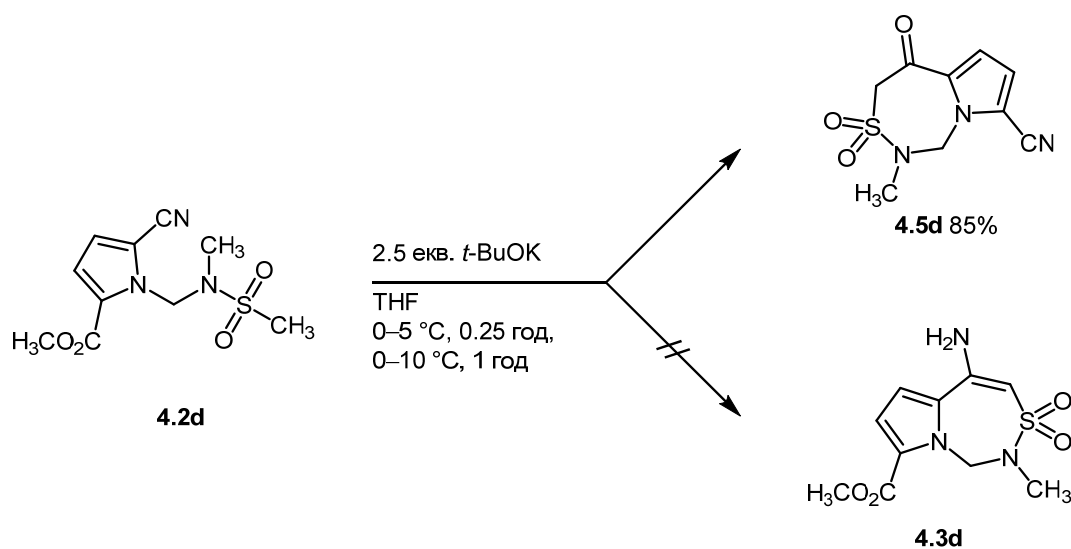
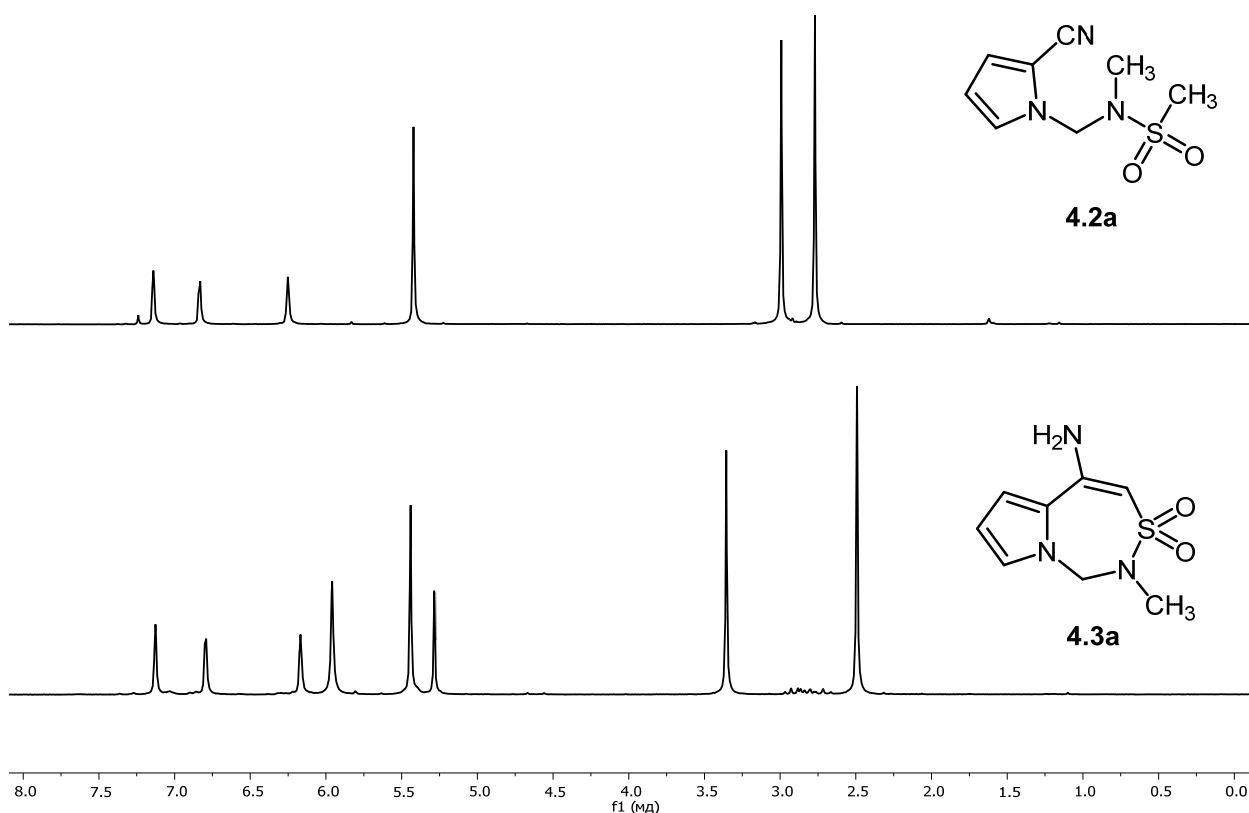


Схема 4.6

Хемоселективність циклізації можна пояснити більшою схильністю до нуклеофільного приєднання естерної групи, порівняно з нітрильною. А також необоротністю утворення еноляту.

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **4.3** характеризуються наявністю характерних сигналів протонів алкену при 5.28–5.57 м.ч., аміно групи, розташованих при 5.96–6.49 м.ч., амінальної метиленової групи при 5.42–5.70 м.ч. та протонів NMe групи, що спостерігаються при 2.46–3.36 м.ч.

Внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації сульфонамиду **4.2a** в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **4.3a** з'являється сигнал протонів алкену при 5.44 м.ч. та аміногрупи при 5.96 м.ч., але зникають сигнали протонів метальної групи  $\text{SO}_2\text{Me}$  при 2.77 м.ч. Сигнал амінальної метиленової ланки практично не зазнає зміщення з 5.42 м.ч. на 5.44 м.ч. Сигнали протонів інших груп, які безпосередньо не задіяні в циклізації, практично не змінюють свого положення в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР.



**Рисунок 4.2.** Фрагмент спектру  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **4.2a** та **4.3a**

## 4.2 Хімічні властивості конденсованих 5-аміно-1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксидів

Енаміни **4.3** можуть вступати в різні хімічні перетворення та бути вихідними речовинами для отримання різноманітних сполук. Тому вирішено дослідити їх хімічні властивості.

Спочатку спробували відновити подвійний зв'язок найпростішого енаміну **4.3a**, використовуючи ціаноборогідрид натрію в присутності оцтової кислоти в метанолі. Але вдалося виділити лише невелику аналітичну кількість  $\beta$ -аміносультаму **4.6**. Найімовірніше, це пов'язано з високою розчинністю останнього у воді. Тому було вирішено отримувати відповідний захищений *N*-Вос-амін **4.7**. Для цього реакційну суміш з речовиною **4.6** було випарувано при пониженому тиску і використано в наступній стадії без попередньої очистки. Наступну стадію проводили в дихлорметані з бок-ангідридом в присутності триетиламіну та було отримано захищений амін **4.7** з задовільним виходом. Який вдалося легко перевести в гідрохлорид аміну **4.8** під дією HCl в діоксані (Схема 4.7).

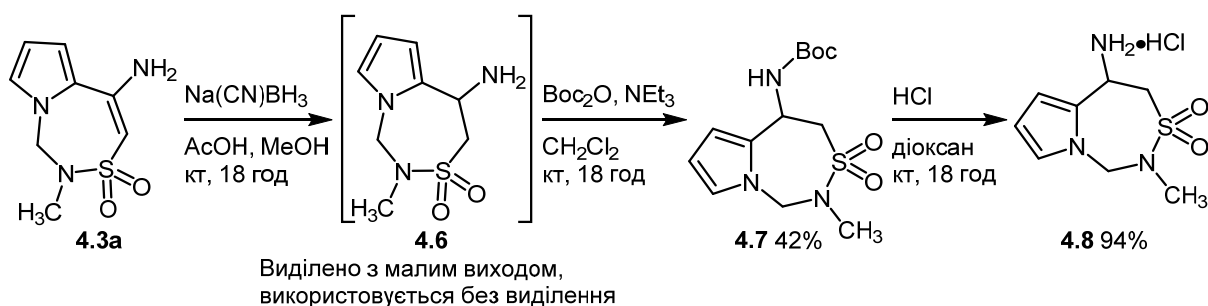
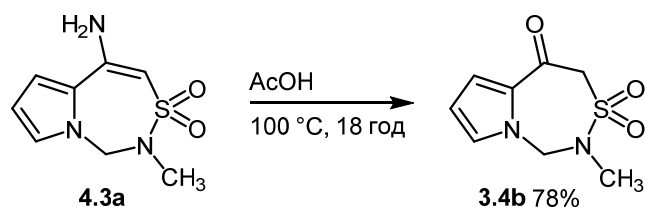


Схема 4.7

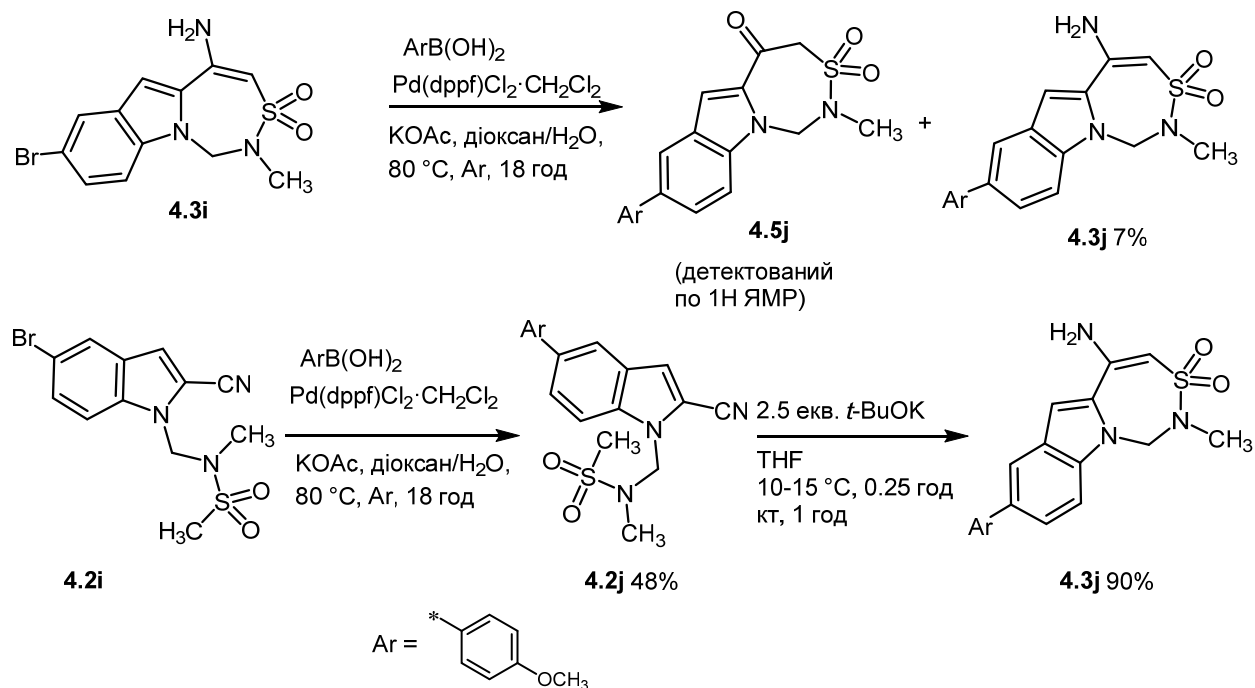
Також енамін **4.3a** вдалося перевести в відповідний кетон **3.4b** кип'ятінням в льодяній оцтовій кислоті. Фізичні та спектральні характеристики **3.4b** повністю співпали з отриманим раніше іншим методом (Схема 4.8).



**Схема 4.8**

Останніми роками все більшої популярності набувають паладій каталізовані крос-сполучення, тому було вирішено перевірити можливість використання 5-аміно-1,2,4-тіадіазепін 3,3-діоксидів у цих реакціях. Модельний субстрат **4.3i** був запущений в реакцію з *para*-метоксифенілбороною кислотою в присутності KOAc і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>\*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Було отримано бажаний продукт **4.3j** з низьким виходом та відповідний кетон **4.5j**, продукт гідролізу **4.3j**. У той же час реакцією ациклического нітрилу **4.2i** в аналогічних умовах було отримано **4.2j**, який легко було перетворено в **4.3j** у стандартних умовах (Схема 4.9).

Отже крос-сполучення Сузукі доцільніше проводити на ациклических сульфонамідах, які потім вводили в реакцію циклізації.



**Схема 4.9**

Також ми вирішили дослідити можливість використання отриманих нами сультамів для утворення нових гетероциклічних систем. Оскільки

$\beta$ -аміносульфонамідний фрагмент є 1,3-*C,N*-бінуклеофілом, то з 1,3-дикарбонільними сполуками має утворювати піридинове кільце.

При реакції з найпростішими 1,3-дикарбонільними реагентами отримали або вихідну речовину, або, при використанні кислотного каталізу, відповідний кетон, продукт гідролізу енаміну. Враховуючи це, було використано більш активний реагент **4.9** при кип'ятінні в діоксані з **4.3a,g** отримали продукти приєднання по Міхаелю, що визначає регіоселективність циклізації. Енамін **4.10a** був детектований за допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР та LCMS без виділення й очистки, тоді як **4.10g** був виділений чистим з гарним виходом. Наступну циклізацію проводили при нагріванні в крижаній оцтовій кислоті. При цьому піридин **4.11** вдалось отримати з низьким виходом, тоді як енамін **4.10g** повністю гідролізував до кетону **3.4e** в цих умовах (Схема 4.10).

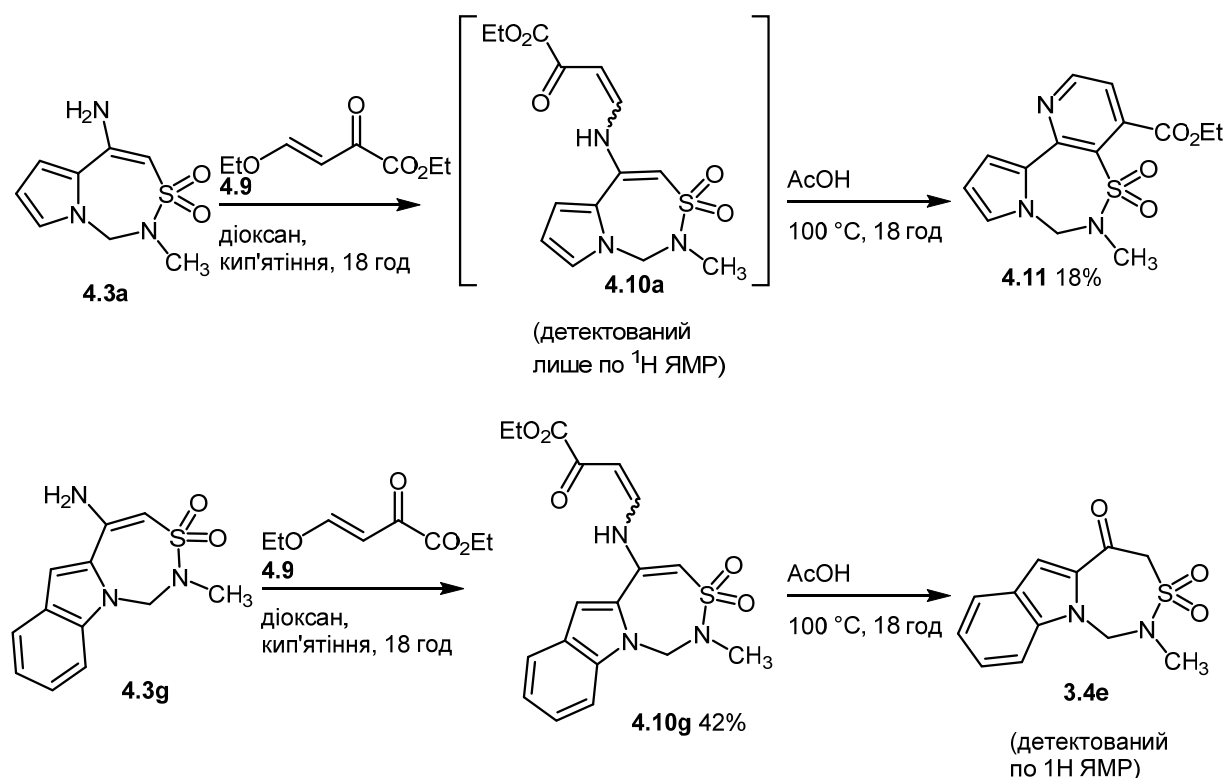


Схема 4.10

На спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР в полярному ДМСО-*d*<sub>6</sub> сполук **4.10** спостерігалась суміш *Z*- та *E*-ізомерів. Тоді як в менш полярному CDCl<sub>3</sub> спостерігався лише *Z*-ізомер, що можна пояснити утворенням внутрішньо молекулярного водневого зв'язку між NH (сигнал якого змістився від 10.2 до 11.6 м.ч.) та



## РОЗДІЛ 5 СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-ГІДРОКСИ ТА 1,2-ДИГІДРОПІРОЛО [1,2,4]ТІАДІАЗЕПІНІВ

### 5.1. Синтез 5-гідрокси та 1,2-дигідропіроло тіадіазепінів

Згадана раніше схема синтезу була успішно використана для 2-карбоксиметил- та 2-карбонітрил 1*H*-азолів. Тому було вирішено використати цей підхід до 1*H*-азолів з карбонільною групою для проведення внутрішньомолекулярної альдольно-кротонової конденсації.

При алкілюванні найпростішого представника **5.1a**, в присутності 1.2 кратного надлишку гідриду натрію, утворюється суміш зразу циклічного спирту **5.3a** та алкєну **5.4a** у співвідношенні 2 : 1 (Схема 5.1).

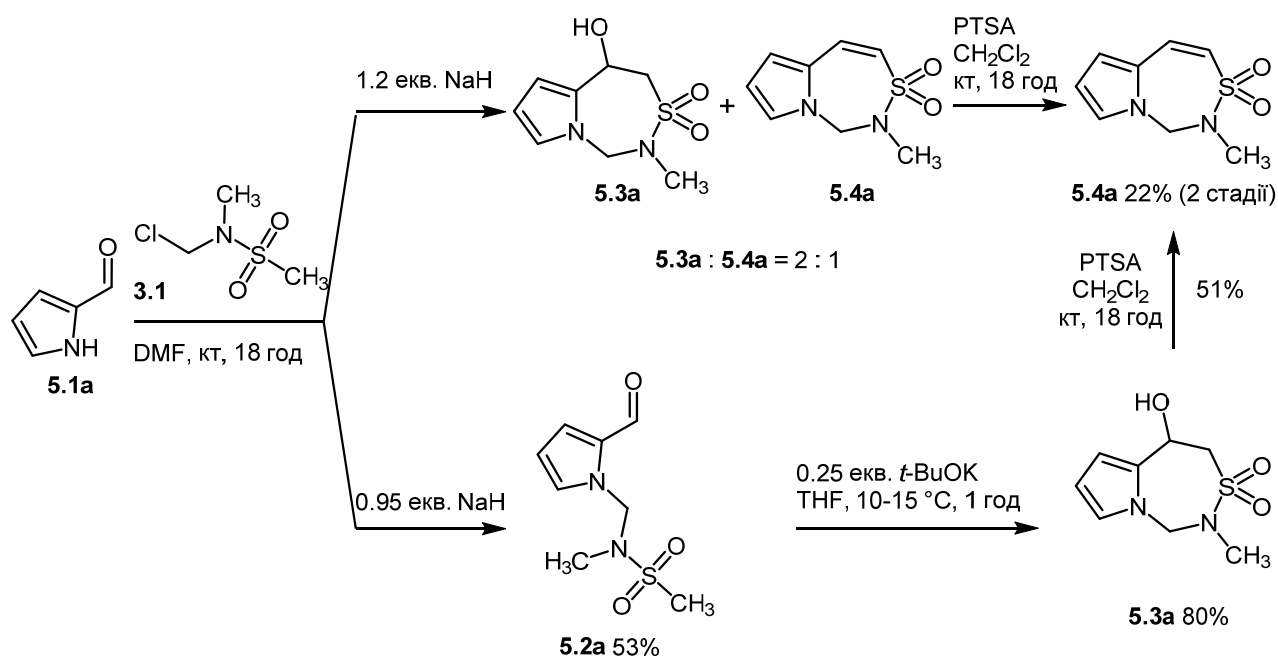


Схема 5.1

Це свідчить, що надлишок основи каталізує альдольну та частково кротонову конденсації. Збільшення надлишку основи та температури реакції суттєво не змінює перебіг реакції, а лише несуттєво змінює співвідношення продуктів, а саме – приводить до збільшення вмісту алкєну **5.4a** до 50%.

Отриману суміш вдалося повністю перевести в алкєн при дії PTSA в дихлорметані при кімнатній температурі впродовж 18 годин.

Селективно отримати спирт **5.3a** вдалося при циклізації алкілпіролу **5.2a** каталітичною кількістю *t*-BuOK в ТГФ.

Пірол **5.2a** в свою чергу отримали при алкілюванні **5.3a** хлоридом **3.1** у присутності невеликої нестачі основи. При цьому гідрид натрію повністю використовується на алкілювання і тому не може каталізувати циклізацію.

Також алкен **5.4a** можна отримати з чистого спирту **5.3a** в умовах, аналогічних до отримання його з суміші алкену зі спиртом. Але сумарний вихід по трьохстадійній схемі: нециклічний **5.2a**, спирт **5.3a**, алкен **5.4a** складає також 22%. Тому така схема отримання алкену є менш вигідною через більшу кількість маніпуляцій.

Проте отримувати спирт **5.3a** доцільніше двостадійно, адже при цьому він не містить домішки алкену **5.4a** та має більший сумарний вихід (Схема 5.1).

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **5.2a** характеризуються наявністю характерних сигналів протонів амінальної метиленової групи при 5.84 м.ч., метильних груп  $\text{SO}_2\text{Me}$  та  $\text{NMe}$ , що спостерігаються при 2.77 та 2.92 м.ч. відповідно, а також альдегіду при 9.54 м.ч.

При перетворенні сполук **5.2a** в **5.3a** в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР останньої зникають характеристичні сигнали протонів  $\text{SO}_2\text{Me}$  та альдегідної групи. Натомість з'являються сигнали протонів гідроксильної групи при 5.88 м.ч. та діастереотопних аліфатичних протонів, які проявляються мультиплетами при 3.32, 3.42, 5.00, 5.36 і 5.89 м.ч.

Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **5.4a** характеризуються наявністю характерних дублетів протонів алкену при 6.11 та 6.66 м.ч. з константою 12.0 Гц та двохпротонного синглету метиленової ланки при 5.45 м.ч.

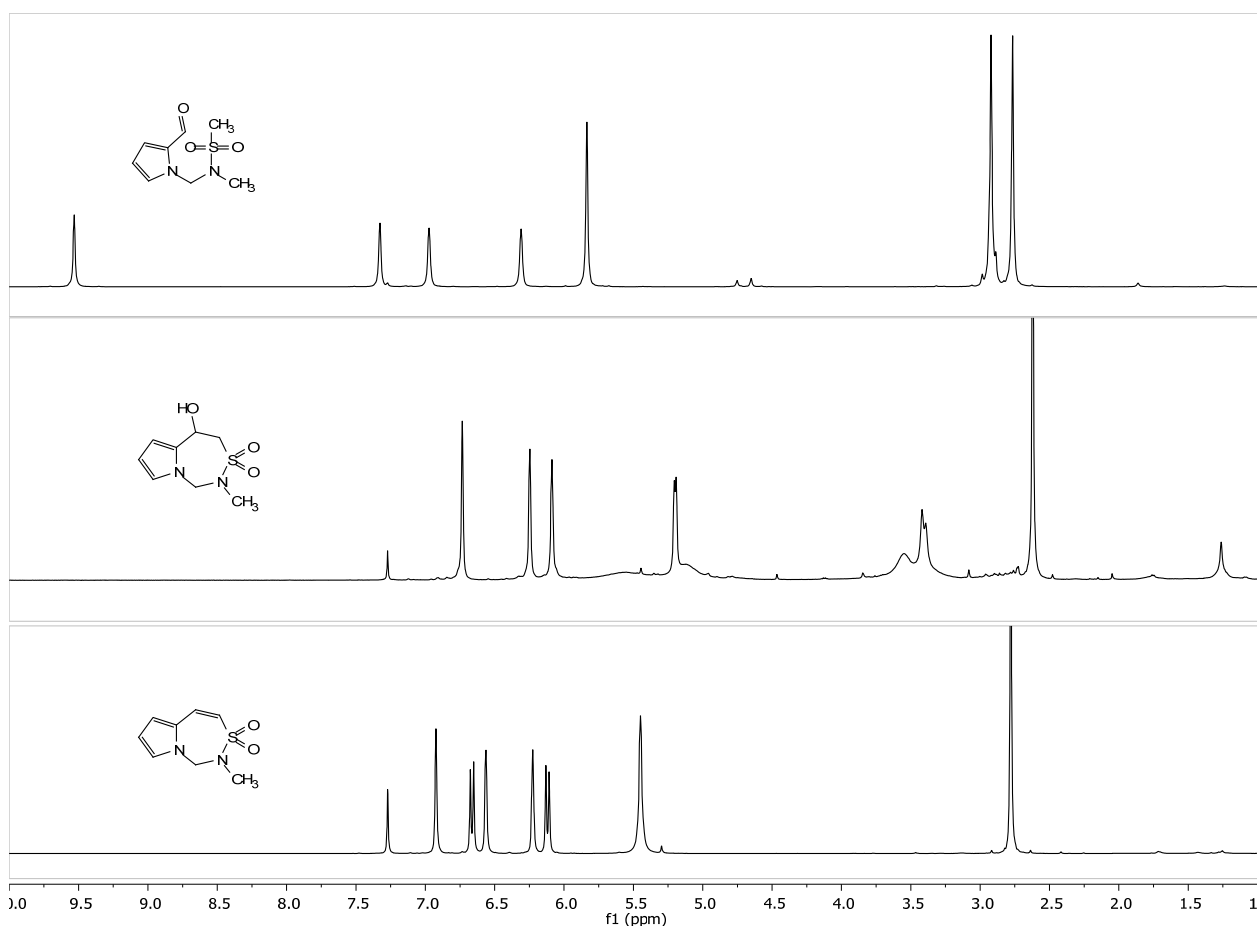


Рисунок 5.1. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **5.2a**, **5.3a** і **5.4a**

Наступним кроком стала перевірка використання піролу з кето групою. При алкілюванні ацилпіролу **5.1b** в присутності невеликої нестачі гідриду натрію отримали нециклічний **5.2b**. Тоді як в присутності невеликого надлишку гідриду утворюється лише спирт **5.3b**. Утворення алкену **5.4b** при цих умовах не спостерігалось на відміну від реакції з формілпіролом **5.1a**. Проте дегідратація **5.3b** вдалося в аналогічних до згаданих умова та отримати алкен **5.4b** (Схема 5.2).

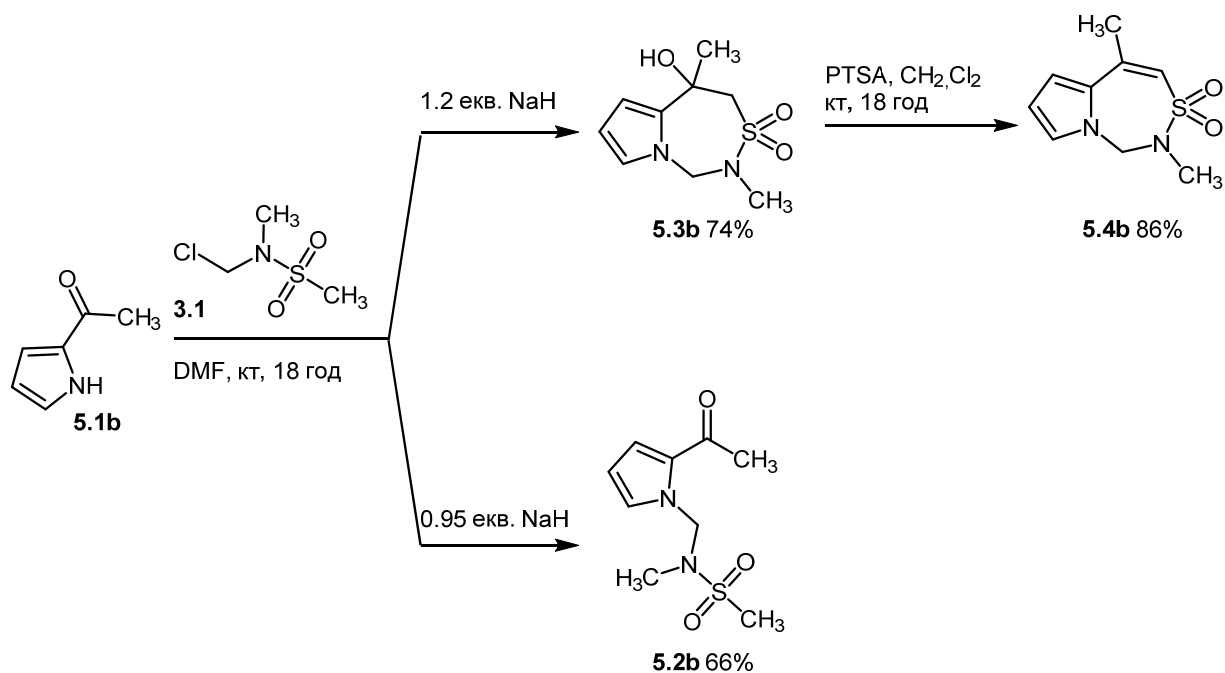


Схема 5.2

Будову сполук **5.4a,b** підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу:

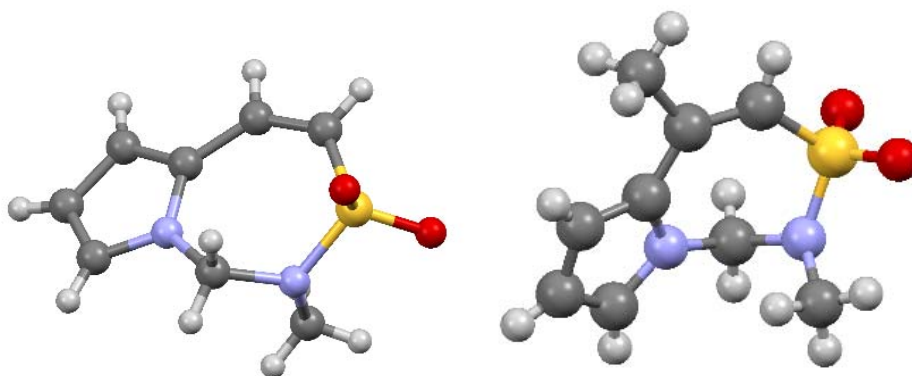
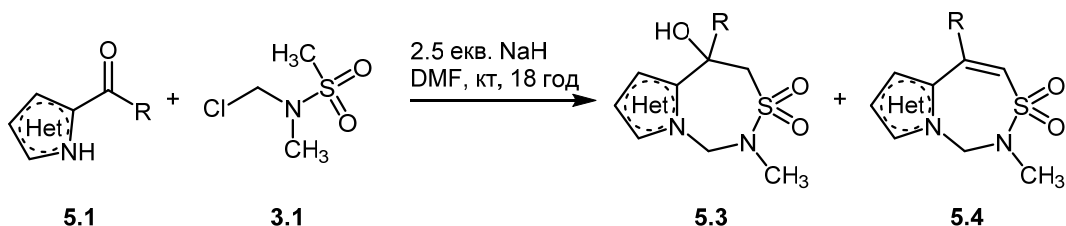
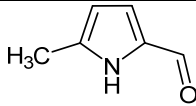
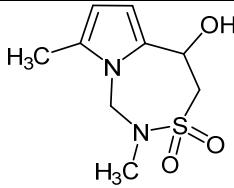
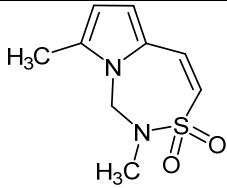
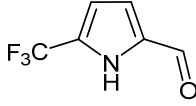
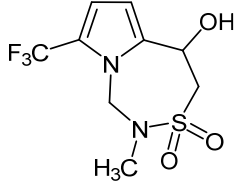
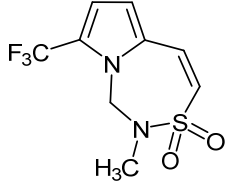
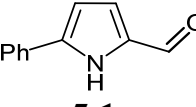
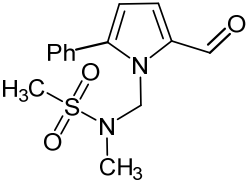
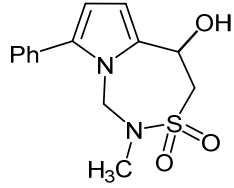
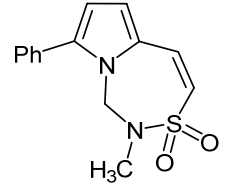
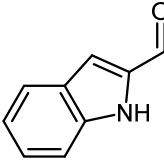
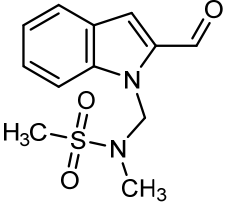
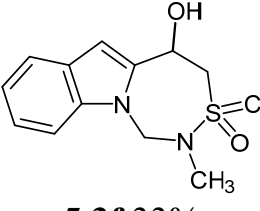
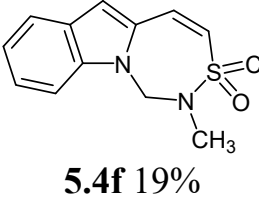
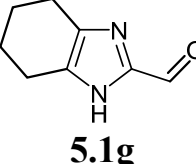
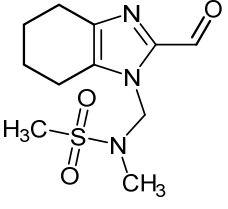
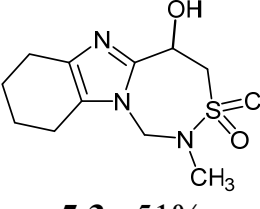
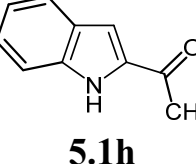
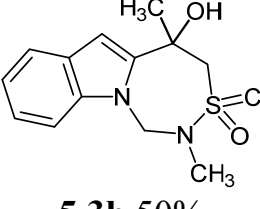
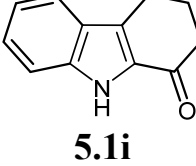
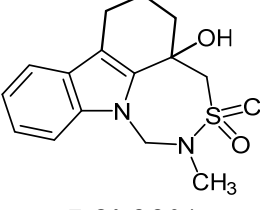


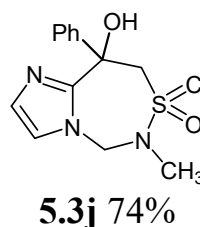
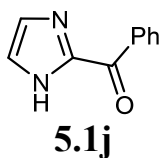
Рисунок 5.2. Будова сполук **5.4a,b** за даними РСА

Для виявлення інших закономірностей протікання реакції з надлишком основи була використана серія альдегідів **5.1c–g** та кетонів **5.1h–j** з різними замісниками.

Таблиця 5.1. Реакція отримання спиртів **5.3** та алкенів **5.4**



Вихідні	Ациклічні продукти	Спирти	Алкени
 <p><b>5.1c</b></p>		 <p><b>5.3c 30%</b></p>	 <p><b>5.4c 22%</b></p>
 <p><b>5.1d</b></p>		 <p><b>5.3d 58%</b></p>	 <p><b>5.4d 23%</b></p>
 <p><b>5.1e</b></p>	 <p><b>5.2e 64%</b></p>	 <p><b>5.3e 19%</b></p>	 <p><b>5.4e 19%</b></p>
 <p><b>5.1f</b></p>	 <p><b>5.2f 61%</b></p>	 <p><b>5.3f 33%</b></p>	 <p><b>5.4f 19%</b></p>
 <p><b>5.1g</b></p>	 <p><b>5.2g 58%</b></p>	 <p><b>5.3g 51%</b></p>	
 <p><b>5.1h</b></p>		 <p><b>5.3h 50%</b></p>	
 <p><b>5.1i</b></p>		 <p><b>5.3i 33%</b></p>	



Було виявлено, що в результаті реакції альдегідів утворюється суміш спирту з алкеном в різних співвідношеннях. При реакції донорного 2-метил-1*H*-пірол-2-карбальдегіду **5.1c** та індолу **5.1f** утворюється спирт з алкеном у співвідношенні 60:40, у випадку феніл заміщеного **5.1e** у співвідношенні 55:45, а при реакції акцепторного **5.1d** становить 70:30.

А з імідазолу **5.1g** отримати циклічний спирт **5.3g** із задовільним виходом не вдалося. Тому було отримано ациклічний сульфонамід **5.2g**, який під дією *t*-BuOK циклізується в цільовий спирт **5.3g**.

Продуктами реакції кетонів є лише спирти **5.3h**, які утворюються з гарними виходами. Слід зазначити, що характер замісника в пірольному циклі (донорний в **5.1c**, акцепторний в **5.1d** та ароматичний в **5.1e**), а також природа гетероциклу (індол **5.1f** та імідазол **5.1g**) суттєво не впливають на перебіг реакції. Також навіть стерично утруднені циклічний кетон **5.1i** та фенілкетон **5.1j** вступають у перетворення з високими виходами.

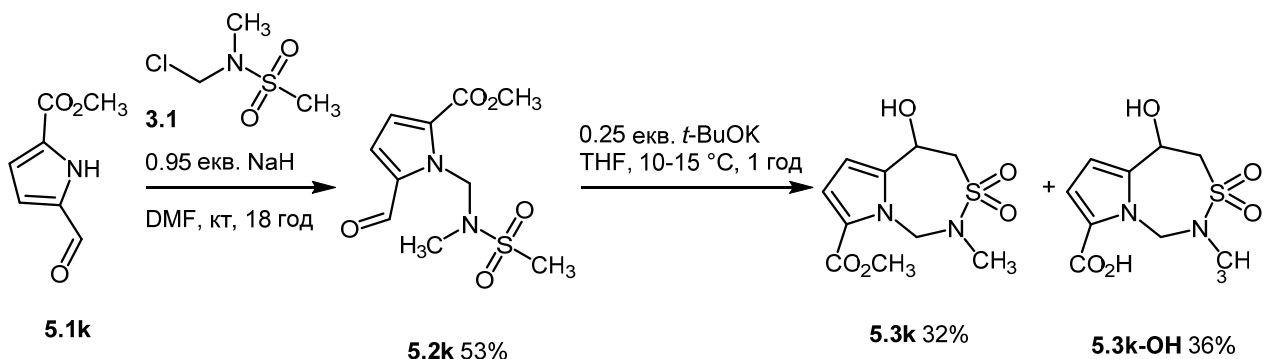
Отже, при взаємодії альдегідів утворюється суміш спирту та алкenu, тоді як з кетонів утворюються лише спирти.

Для відпрацювання методики отримання ациклічних сульфонамідів було отримано сульфонаміди **5.2e,f** з гарними виходами, використовуючи 0.95 еквівалента гідриду натрію.

Для перевірки хемоселективності циклізації по естерній або альдегідній групах було вибрано субстрат **5.1k**. Який спочатку був перетворений в ациклічну алкілпохідну **5.2k** згаданим вище методом для кращого контролю наступної циклізації. У перевірених на інших субстратах умовах з 0.1 еквівалентом *t*-BuOK не вдалося досягти повної конверсії (контролюючи по ТШХ). Тоді як, використовуючи 0.5 еквівалента *t*-BuOK, вдалося досягти повної конверсії, але естер **5.3k** виділити з низьким виходом. Тоді як при

підкисленні водного шару соляною кислотою отримано також кислоту **5.3k-ОН**, продукт гідролізу **5.3k**.

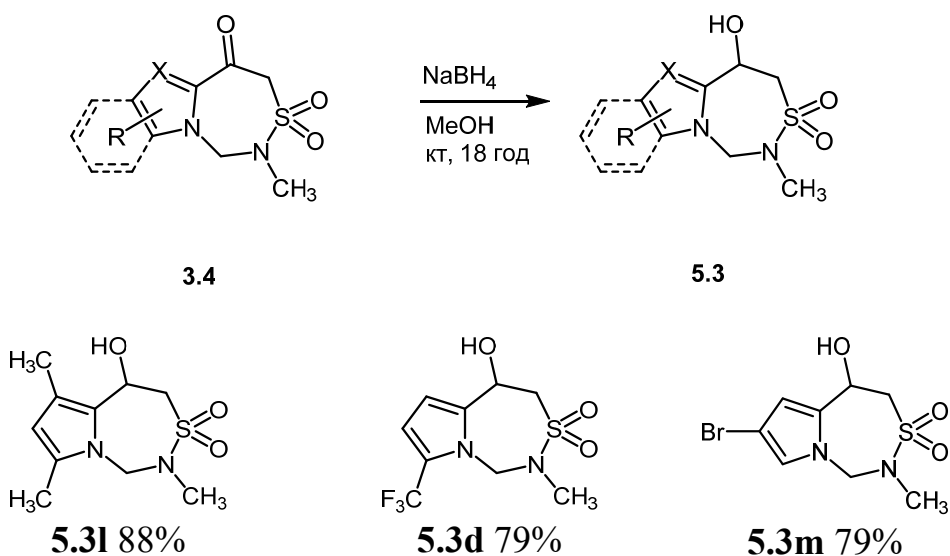
Отже, при можливості проходження циклізації як по естерній, так і по альдегідній групі, циклізація проходить хемоселективно по альдегіду. Що легко пояснюється різною активністю функціональних груп. Також у ході реакції спостерігається частковий гідроліз естеру.

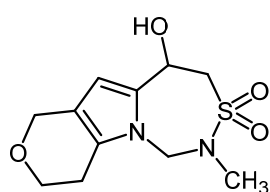


**Схема 5.3**

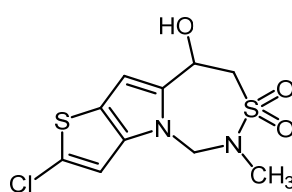
Альтернативним методом отримання 1,2,4-тіадіазепін-5-ол 3,3-діоксидів є відновлення карбонільної групи  $\beta$ -кетосультамів **3.4**, отриманих раніше. Реакції протікають в метанолі з використанням одного еквіваленту боргідриду натрію при кімнатній температурі, при цьому отримали спирти **5.3l–w** з гарними виходами.

**Таблиця 5.2.** Реакція отримання спиртів **5.3** відновленням кетонів

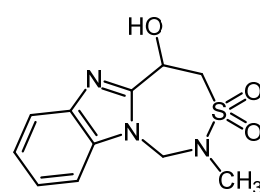




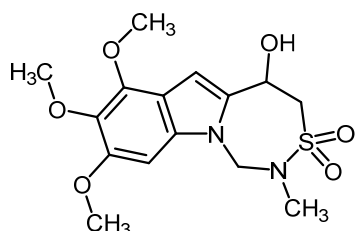
**5.3n** 83%



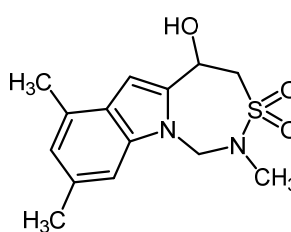
**5.3o** 80%



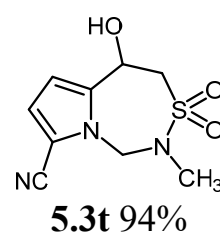
**5.3q** 77%



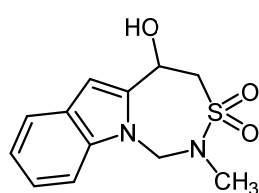
**5.3r** 89%



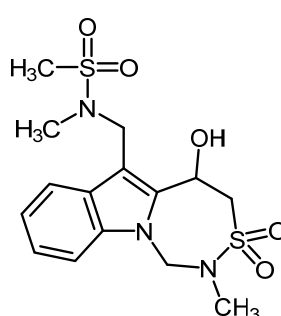
**5.3s** 87%



**5.3t** 94%

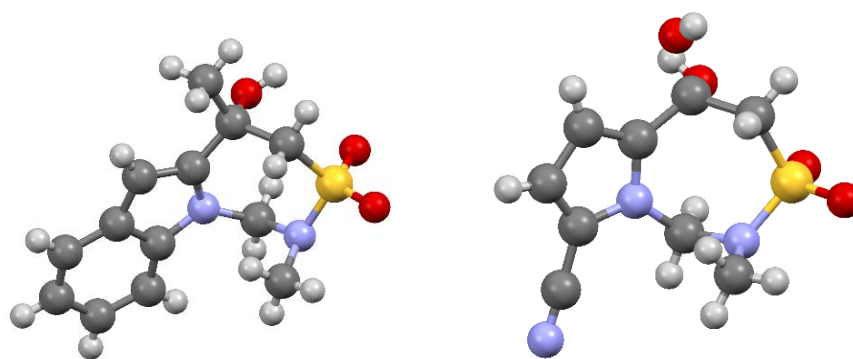


**5.3u** 85%



**5.3v** 93%

Будову сполук **5.3h** та **5.3t** підтверджено даними рентгеноструктурного аналізу:



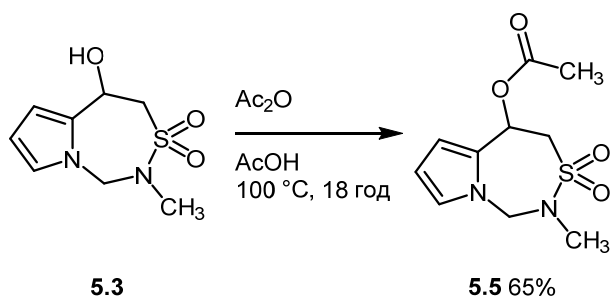
**Рисунок 5.3.** Будова сполук **5.3h** та **5.3t** за даними РСА

## 5.2. Хімічні властивості 5-гідрокси та 1,2-дигідропіроло [1,2,4]тіадіазепінів

Хімічні властивості 5-гідрокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепінів обумовлені наявністю спиртової групи, яка є досить лабільною, судячи з досвіду їх отримання та легкості перетворення її

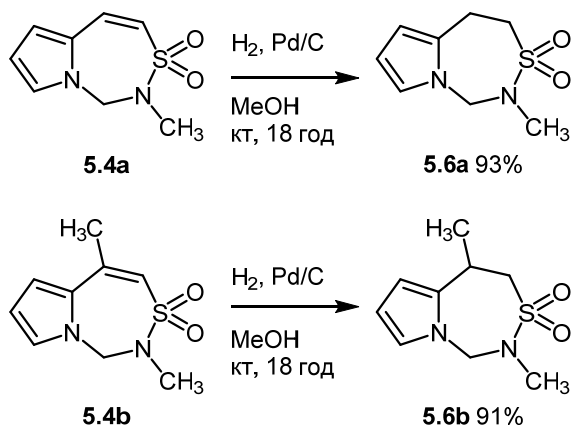
на алкен, що було згадано раніше. Тому нами було поставлено завдання перевірити можливість модифікації по ОН групі.

При спробі ацилювання спирту **5.3a** хлорангідридом оцтової кислоти отримано естер **5.5** з поганим виходом та низькою чистотою, який при спробі очистки осмолується. Тоді як при використанні ангідриду оцтової кислоти отримано **5.5** з високим виходом.



**Схема 5.4**

Отримані алкени **5.4a**, **5.4b** було відновлено до алканів **5.6a** та **5.6b** з гарними виходами. Що демонструє можливість отримання такого типу насичених гетероциклів.



**Схема 5.5**

## ВИСНОВКИ

У роботі наведено розроблені методи та стратегії синтезу нових бензо та гетероконденсованих семичленних сультамів та продемонстровано їх хімічні властивості.

1. Отримано більше десяти нових гетероциклічних систем;
2. Гетероконденсовані 1,2-тіазепіни, на відміну від бензоконденсованих, доцільно отримувати внутрішньомолекулярною конденсацією під дією LiHMDS в ТГФ;
3. Виявлено, що при можливості протікання циклізації з утворенням 1,2-тіазепінового чи 1,2,4-тіадіазепінового циклу утворюється регіоселективно останній;
4. При можливості протікання циклізації по нітрильній чи естерній групах реакція проходить хемоселективно по естерній групі з утворенням  $\beta$ -кетосультаму;
5. При можливості протікання циклізації по альдегідній чи естерній групах реакція проходить хемоселективно по альдегідній з утворенням спирту.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] S. Senger *et al.*, “Sulfonamide-related conformational effects and their importance in structure-based design,” *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 17, no. 10, pp. 2931–2934, May 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.02.034.
- [2] D. A. Adsmond and D. J. W. Grant, “Hydrogen Bonding in Sulfonamides.”
- [3] M. A. Gouda, B. H. M. Hussein, and Y. El-Said Sherif, “Synthesis and medicinal importance of oxicams and their analogues,” *Synthetic Communications*, vol. 47, no. 19. Taylor and Francis Inc., pp. 1709–1736, 2017. doi: 10.1080/00397911.2017.1350983.
- [4] N. Fejerman, R. Caraballo, R. Cersōsimo, S. M. Ferraro, S. Galicchio, and H. Amartino, “Sulthiame add-on therapy in children with focal epilepsies associated with encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep (ESES),” *Epilepsia*, vol. 53, no. 7, pp. 1156–1161, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03458.x.
- [5] J. Tamargo, J. Segura, and L. M. Ruilope, “Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: Thiazide and thiazide-like diuretics,” *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 15, no. 4. pp. 527–547, Mar. 2014. doi: 10.1517/14656566.2014.879118.
- [6] C. Patel *et al.*, “Synthesis and antimicrobial activity of 1,2-benzothiazine derivatives,” *Molecules*, vol. 21, no. 7, Jul. 2016, doi: 10.3390/molecules21070861.
- [7] K. Lei *et al.*, “Discovery of (2-benzoyl-1-ol)-containing 1,2-benzothiazine derivatives as novel 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD) inhibiting-based herbicide lead compounds,” *Bioorg Med Chem*, vol. 24, no. 2, pp. 92–103, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.bmc.2015.11.032.
- [8] M. M. Heravi and V. Zadsirjan, “Recent advances in the application of the Oppolzer camphorsultam as a chiral auxiliary,” *Tetrahedron Asymmetry*, vol. 25, no. 15. Elsevier Ltd, pp. 1061–1090, Aug. 15, 2014. doi: 10.1016/j.tetasy.2014.07.001.

- [9] M. Lee, "Clara M. Edmunds and the library of the United States information service, 1934-1948," *Libr Cult Rec*, vol. 42, no. 3, pp. 213–230, 2007, doi: 10.1353/lac.2007.0045.
- [10] J. Wrobel *et al.*, "Novel Spirosuccinimides with Incorporated Isoindolone and Benzisothiazole 1,1-Dioxide Moieties as Aldose Reductase Inhibitors and Antihyperglycemic Agents," 1992.
- [11] L. Zhang, L. Zhu, J. Yang, J. Luo, and R. Hong, "Stereoselective  $\alpha$ -Hydroxylation of Amides Using Oppolzer's Sultam as Chiral Auxiliary," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 81, no. 9, pp. 3890–3900, May 2016, doi: 10.1021/acs.joc.6b00068.
- [12] L. K. Lukanov and A. P. Venkov, "Synthesis of 2-acyltetrahydroisoquinolines and 2-acyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,2-benzothiazine-1,1-diones by electrophilic substitution reactions of N-acyl-2-phenylethylamines," *Synth Commun*, vol. 28, no. 12, pp. 2137–2147, 1998, doi: 10.1080/00397919808007028.
- [13] Z. Bluke, M. Sladek, U. Abel, and V. Kauss, "Evaluation of an enantioselective synthesis of 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylic acid 1,1-dioxide and its derivatives," *Chem Heterocycl Compd (N Y)*, vol. 51, no. 2, pp. 187–193, Feb. 2015, doi: 10.1007/s10593-015-1679-4.
- [14] J. Chen, B. Q. Huang, Z. Q. Wang, X. J. Zhang, and M. Yan, "Asymmetric Conjugate Addition of Ethylene Sulfonyl Fluorides to 3-Amido-2-oxindoles: Synthesis of Chiral Spirocyclic Oxindole Sultams," *Org Lett*, vol. 21, no. 23, pp. 9742–9746, Dec. 2019, doi: 10.1021/acs.orglett.9b03911.
- [15] J. X. Qiao *et al.*, "SAR and X-ray structures of enantiopure 1,2-cis-(1R,2S)-cyclopentylidiamine and cyclohexylidiamine derivatives as inhibitors of coagulation Factor Xa," *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 17, no. 16, pp. 4419–4427, Aug. 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.06.029.
- [16] C. Valente, R. C. Guedes, R. Moreira, J. Iley, J. Gut, and P. J. Rosenthal, "Dipeptide vinyl sultams: Synthesis via the Wittig-Horner reaction and activity against papain, falcipain-2 and Plasmodium falciparum," *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 16, no. 15, pp. 4115–4119, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.bmcl.2006.04.079.

- [17] O. P. Blahun *et al.*, “Twisting and Turning the Sulfonamide Bond: A Synthetic, Quantum Chemical, and Crystallographic Study,” *Journal of Organic Chemistry*, vol. 85, no. 8, pp. 5288–5299, Apr. 2020, doi: 10.1021/acs.joc.9b03394.
- [18] M. Treskow, J. Neudörfl, and R. Giernoth, “BINBAM - A new motif for strong and chiral brønsted acids,” *European J Org Chem*, no. 22, pp. 3693–3697, Aug. 2009, doi: 10.1002/ejoc.200900548.
- [19] P. Garcia-Garcia, F. Lay, P. Garcia-Garcia, C. Rabalakos, and B. List, “A powerful chiral counteranion motif for asymmetric catalysis,” *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 48, no. 24, pp. 4363–4366, Jun. 2009, doi: 10.1002/anie.200901768.
- [20] C. G. Frost, J. P. Hartley, and D. Griffin, “Catalytic Arylation of Sulfamoyl Chlorides: A Practical Synthesis of Sulfonamides,” *Synlett*, no. 11, 2002.
- [21] P. U. Naik, J. R. Harjani, S. J. Nara, and M. M. Salunkhe, “Ionic liquid enabled sulfamoylation of arenes: An ambient, expeditious and regioselective protocol for aryl sulfonamides,” *Tetrahedron Lett*, vol. 45, no. 9, pp. 1933–1936, Feb. 2004, doi: 10.1016/j.tetlet.2003.12.132.
- [22] A. R. Katritzky, J. Wu, S. Rachwal, B. Rachwal, D. W. Macomber, and T. P. Smith, “Preparation of 6-, 7- and 8-membered sultams by friedel-crafts cyclization of  $\omega$ -phenylalkanesulfamoyl chlorides,” *Org Prep Proced Int*, vol. 24, no. 4, pp. 463–467, 1992, doi: 10.1080/00304949209356228.
- [23] F. Montermini, E. Lacôte, and M. Malacria, “Reactivity of  $\beta$ -lactamido N-sulfonyl radicals,” *Org Lett*, vol. 6, no. 6, pp. 921–923, Mar. 2004, doi: 10.1021/ol0363725.
- [24] S. M. Hell *et al.*, “Silyl Radical-Mediated Activation of Sulfamoyl Chlorides Enables Direct Access to Aliphatic Sulfonamides from Alkenes,” *J Am Chem Soc*, vol. 142, no. 2, pp. 720–725, Jan. 2020, doi: 10.1021/jacs.9b13071.
- [25] M. Zhang *et al.*, “The photoredox-catalyzed hydrosulfamoylation of styrenes and its application in the novel synthesis of naratriptan,” *Chemical Communications*, vol. 57, no. 72, pp. 9140–9143, Sep. 2021, doi: 10.1039/d1cc04225d.
- [26] Q. Luo, R. Mao, Y. Zhu, and Y. Wang, “Photoredox-Catalyzed Generation of Sulfamyl Radicals: Sulfonamidation of Enol Silyl Ether with Chlorosulfonamide,”

- Journal of Organic Chemistry*, vol. 84, no. 21, pp. 13897–13907, Nov. 2019, doi: 10.1021/acs.joc.9b02062.
- [27] L. Tong *et al.*, “Expansion of SAR studies on triaryl bis sulfone cannabinoid CB2 receptor ligands,” *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 20, no. 22, pp. 6785–6789, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.08.126.
- [28] K. Tangdenpaisal *et al.*, “Synthesis of C4-C5 cycloalkyl-fused and C6-modified chromans via ortho-quinone methides,” *Chem Asian J*, vol. 10, no. 4, pp. 1050–1064, 2015, doi: 10.1002/asia.201403356.
- [29] F. Hirayama *et al.*, “Design, Synthesis and Biological Activity of YM-60828 Derivatives. Part 2: Potent and Orally-Bioavailable Factor Xa Inhibitors Based on Benzothiadiazine-4-one Template.”
- [30] J. Hultén *et al.*, “Cyclic HIV-1 Protease Inhibitors Derived from Mannitol: Synthesis, Inhibitory Potencies, and Computational Predictions of Binding Affinities,” 1997.
- [31] A. Gediz Erturk and Y. Bekdemir, “Microwave-assisted synthesis of some substituted sulfamides,” *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, vol. 189, no. 2, pp. 285–292, Jan. 2014, doi: 10.1080/10426507.2013.819868.
- [32] A. Ax, W. Schaal, L. Vrang, B. Samuelsson, A. Hallberg, and A. Karlén, “Cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitors, with sidechains spanning from P2/P2' to P1/P1',” *Bioorg Med Chem*, vol. 13, no. 3, pp. 755–764, Feb. 2005, doi: 10.1016/j.bmc.2004.10.042.
- [33] W. Schaal *et al.*, “Synthesis and comparative molecular field analysis (CoMFA) of symmetric and nonsymmetric cyclic sulfamide HIV-1 protease inhibitors,” *J Med Chem*, vol. 44, no. 2, pp. 155–169, Jan. 2001, doi: 10.1021/jm001024j.
- [34] E. H. White and H. M. Lim, “N-Nitroso Sultams: On the Direction of Approach of Nucleophiles Sulfonyl Group,” 1987.
- [35] V. A. Rassadin *et al.*, “Bicyclic sultams with a nitrogen at the bridgehead and a sulfur atom in the apex position: Facile preparation and conformational properties,” *European J Org Chem*, no. 18, pp. 3481–3486, Jun. 2010, doi: 10.1002/ejoc.201000345.

- [36] Z. Régaïnia, J. Y. Winum, F. Z. Smaine, L. Toupet, N. E. Aouf, and J. L. Montero, "General synthesis of n-membered cyclic sulfamides," *Tetrahedron*, vol. 59, no. 32, pp. 6051–6056, Aug. 2003, doi: 10.1016/S0040-4020(03)00982-7.
- [37] T. B. Samarakoon *et al.*, "A modular reaction pairing approach to the diversity-oriented synthesis of fused- and bridged-polycyclic sultams," *Org Lett*, vol. 13, no. 19, pp. 5148–5151, Oct. 2011, doi: 10.1021/ol201962n.
- [38] T. D. Heightman *et al.*, "Structure-Activity and Structure-Conformation Relationships of Aryl Propionic Acid Inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1/Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (KEAP1/NRF2) Protein-Protein Interaction," *J Med Chem*, vol. 62, no. 9, pp. 4683–4702, May 2019, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00279.
- [39] J. K. Loh, N. Asad, T. B. Samarakoon, and P. R. Hanson, "Modular, One-Pot, Sequential Aziridine Ring Opening-SNAr Strategy to 7-, 10-, and 11-Membered Benzo-Fused Sultams," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 80, no. 20, pp. 9926–9941, Oct. 2015, doi: 10.1021/acs.joc.5b01429.
- [40] A. Rolfe *et al.*, "SNAr-based, facile synthesis of a library of benzothiazepine-1,1'-dioxides," *J Comb Chem*, vol. 12, no. 6, pp. 850–854, Nov. 2010, doi: 10.1021/cc1001023.
- [41] J. Das, B. J. Borah, and S. K. Das, "Base-mediated intramolecular one-pot double-cyclization of epoxide-tethered 2-fluorobenzenesulfonamides: An avenue to 1,4-benzoxazine-fused benzothiazepine-1,1-dioxides," *Org Biomol Chem*, vol. 18, no. 2, pp. 220–224, 2020, doi: 10.1039/c9ob02377a.
- [42] J. Das, B. J. Borah, and S. K. Das, "Construction of Benzosultam-Containing Fused- and Linked-Biheterocycles by a Cascade Double Nucleophilic Cyclization," *European J Org Chem*, vol. 2022, no. 10, Mar. 2022, doi: 10.1002/ejoc.202101421.
- [43] Zinczuk, J.; Sorokin, I. H.; Orazi, O. O.; Corral, R. A. Intramolecular sulphonamidomethylation. Part II [1,2]. Fused heterocycles from 2-phenylethanesulphonamides. *J. Heterocycl. Chem.* 1992, 29, 859.

- [44] L. D. Sasiambarrena, A. S. Cánepa, C. N. Luna, and R. D. Bravo, "Intramolecular sulfonylamidomethylation of 2-(2-naphthyl) and 2-(1-naphthyl)ethanesulfonamides: Synthesis of new class of naphthosultams," *Tetrahedron Lett*, vol. 56, no. 16, pp. 2054–2058, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.tetlet.2015.02.130.
- [45] Camoutsis, C. and Catsoulacos, P. (1980), N-Substituted 4,5-dihydro-1,2-benzothiazepin-3-one 1,1-dioxide. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17: 1135-1136. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570170564>
- [46] Catsoulacos, Panayotis & Camoutsis, Ch. (2009). Synthesis of some N-substituted 4,5-dihydro-7,8-dirnethoxybenzothiazepin-3-one 1,1 -dioxides. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 13. 1309 - 1314. 10.1002/jhet.5570130632.
- [47] Pomarnacka, Elzbieta & Kornicka, Anita & Saczewski, Francieszek, "A Facile Synthesis and Chemical Properties of 3,4Dihydro2H-1,5,2-benzo[f]dithiazepin-3-ones with Potential Anticancer Activity," *Heterocycles*. 2001, 55. doi:10.3987/COM-00-9104.
- [48] N. Asad, T. B. Samarakoon, Q. Zang, J. K. Loh, S. Javed, and P. R. Hanson, "Rapid, scalable assembly of stereochemically rich, mono- and bicyclic acyl sultams," *Org Lett*, vol. 16, no. 1, pp. 82–85, Jan. 2014, doi: 10.1021/ol403070w.
- [49] R. A. Abramovitch, S. P. McManus, and M. R. Smith, "Solution and Flash Vacuum Pyrolyses of 3-Arylpropanesulfonyl and 2-(Aryloxy)ethanesulfonyl Azides. Synthesis of 7-Membered Sultams," 1984.
- [50] A. Sapegin, V. Panova, E. Reutskaya, A. V. Smirnov, and M. Krasavin, "A novel, flexible strategy to construct privileged dibenzo[b,f][1,4,5]oxathiazepine 5,5-dioxides and their heterocyclic isosteres," *Tetrahedron*, vol. 72, no. 47, pp. 7570–7578, 2016, doi: 10.1016/j.tet.2016.10.008.
- [51] B. Song, C. Bin Yu, Y. Ji, M. W. Chen, and Y. G. Zhou, "Synthesis of chiral sultams via palladium-catalyzed intramolecular asymmetric reductive amination," *Chemical Communications*, vol. 53, no. 10, pp. 1704–1707, 2017, doi: 10.1039/c6cc09493g.

- [52] S. Karsch, D. Freitag, P. Schwab, and P. Metz, "Ring closing metathesis in the synthesis of sultones and sultams," *Synthesis (Stuttg)*, no. 10, pp. 1696–1712, Jul. 2004, doi: 10.1055/s-2004-822408.
- [53] N. Luise and P. G. Wyatt, "Generation of Polar Semi-Saturated Bicyclic Pyrazoles for Fragment-Based Drug-Discovery Campaigns," *Chemistry - A European Journal*, vol. 24, no. 41, pp. 10443–10451, Jul. 2018, doi: 10.1002/chem.201801313.
- [54] S. Maechling, S. E. Norman, J. E. McKendrick, S. Basra, K. Köppner, and S. Blechert, "Ring-rearrangement metathesis of bicyclic amino acid derivatives," *Tetrahedron Lett*, vol. 47, no. 2, pp. 189–192, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.tetlet.2005.10.155.
- [55] C. J. Bungard *et al.*, "Design and Synthesis of Piperazine Sulfonamide Cores Leading to Highly Potent HIV-1 Protease Inhibitors," *ACS Med Chem Lett*, vol. 8, no. 12, pp. 1292–1297, Dec. 2017, doi: 10.1021/acsmchemlett.7b00386.
- [56] Paul R. Hanson, Donald A. Probst, Randall E. Robinson, Mei Yau, "Cyclic sulfonamides via the ring-closing metathesis reaction," *Tetrahedron Letters*, Volume 40, Issue 26, 1999, Pages 4761-4764, doi: 10.1016/S0040-4039(99)00878-3.
- [57] D. Freitag, P. Schwab, and P. Metz, "A concise synthesis of  $\beta$ -lactam-sulfonamide hybrids," *Tetrahedron Lett*, vol. 45, no. 18, pp. 3589–3592, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.tetlet.2004.03.055.
- [58] S. Hanessian, H. Sailes, and E. Therrien, "Synthesis of functionally diverse bicyclic sulfonamides as constrained proline analogues and application to the design of potential thrombin inhibitors," *Tetrahedron*, vol. 59, no. 35, pp. 7047–7056, Aug. 2003, doi: 10.1016/S0040-4020(03)00919-0.
- [59] M. Jiménez-Hopkins and P. R. Hanson, "An RCM strategy to stereodiverse  $\delta$ -sultam scaffolds," *Org Lett*, vol. 10, no. 11, pp. 2223–2226, Jun. 2008, doi: 10.1021/ol800649n.
- [60] J. H. Jun, J. M. Dougherty, M. D. S. Jiménez, and P. R. Hanson, "New strategies to symmetric and unsymmetric cyclic sulfamide analogs of DMP 323: A 'sulfur

- linchpin'/RCM approach," *Tetrahedron*, vol. 59, no. 45, pp. 8901–8912, Nov. 2003, doi: 10.1016/j.tet.2003.04.001.
- [61] J. T. Hill-Cousins, S. S. Salim, Y. M. Bakar, R. K. Bellingham, M. E. Light, and R. C. D. Brown, "One-pot enyne ring-closing metathesis-Diels-Alder reactions for the synthesis of polycyclic sulfamides," *Tetrahedron*, vol. 70, no. 23, pp. 3700–3706, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.tet.2014.04.014.
- [62] S. S. Salim, R. K. Bellingham, and R. C. D. Brown, "One-pot ring-closing metathesis-alkene cross metathesis reactions of sulfamide-linked enynes," *European J Org Chem*, no. 4, pp. 800–806, Feb. 2004, doi: 10.1002/ejoc.200300725.
- [63] N. J. Klus *et al.*, "Discovery of sultam-containing small-molecule disruptors of the huntingtin–calmodulin protein–protein interaction," *Medicinal Chemistry Research*, vol. 29, no. 7, pp. 1187–1198, Jul. 2020, doi: 10.1007/s00044-020-02583-8.
- [64] D. K. Rayabarapu *et al.*, "α-Haloarylsulfonamides: multiple cyclization pathways to skeletally diverse benzofused sultams," *Tetrahedron*, vol. 65, no. 16, pp. 3180–3188, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.tet.2008.11.053.
- [65] S. J. Ryan, C. L. Francis, and G. P. Savage, "Benzonitrile oxide cycloadditions with exocyclic methylene benzothiazepine dioxides," in *Australian Journal of Chemistry*, CSIRO, 2014, pp. 381–388. doi: 10.1071/CH13444.
- [66] D. Biswas, L. Samp, and A. K. Ganguly, "Synthesis of conformationally restricted sulfonamides via radical cyclisation," *Tetrahedron Lett*, vol. 51, no. 20, pp. 2681–2684, May 2010, doi: 10.1016/j.tetlet.2010.03.089.
- [67] A. K. Ganguly *et al.*, "Structural optimization of cyclic sulfonamide based novel HIV-1 protease inhibitors to picomolar affinities guided by X-ray crystallographic analysis," *Tetrahedron*, vol. 70, no. 18, pp. 2894–2904, May 2014, doi: 10.1016/j.tet.2014.03.038.
- [68] A. K. Ganguly *et al.*, "Design, synthesis, and X-ray crystallographic analysis of a novel class of Hiv-1 protease inhibitors," *J Med Chem*, vol. 54, no. 20, pp. 7176–7183, Oct. 2011, doi: 10.1021/jm200778q.

- [69] N. Charrier *et al.*, “Second generation of BACE-1 inhibitors part 3: Towards non hydroxyethylamine transition state mimetics,” *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 19, no. 13, pp. 3674–3678, Jul. 2009, doi: 10.1016/j.bmcl.2009.03.149.
- [70] J. K. Laha, K. P. Jethava, and N. Dayal, “Palladium-catalyzed intramolecular oxidative coupling involving double C(sp<sup>2</sup>)-H bonds for the synthesis of annulated biaryl sultams,” *Journal of Organic Chemistry*, vol. 79, no. 17, pp. 8010–8019, Sep. 2014, doi: 10.1021/jo5011334.
- [71] K. C. Majumdar, S. Mondal, and N. De, “Synthesis of polycyclic sultams by palladium-catalyzed intramolecular cyclization,” *Synthesis (Stuttg)*, no. 18, pp. 3127–3135, 2009, doi: 10.1055/s-0029-1216888.
- [72] Lab. Patent: US4803197, 1989.
- [73] Lab. Patent: WO2015155566A1, 2015.
- [74] G. Laconde, P. Depreux, P. Berthelot, and J. P. Hénichart, “Synthesis of substituted benzoindolothiazepines using 5- And 6-nitroindolines,” *Heteroatom Chemistry*, vol. 16, no. 1, pp. 39–43, 2005, doi: 10.1002/hc.20063.
- [75] R. A. Abramovitch, C. I. Azogu, I. T. McMaster, and D. P. Vanderpool, “Intramolecular Cyclizations of Diphenyl Ether, Benzophenone, and Related 2-Sulfonylnitrenesla,” 1978.
- [76] P. Gilleron *et al.*, “Design, synthesis and biological evaluation of substituted dioxodibenzothiazepines and dibenzocycloheptanes as farnesyltransferase inhibitors,” *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 17, no. 19, pp. 5465–5471, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.07.002.
- [77] G. Laconde, P. Depreux, P. Berthelot, N. Pommery, and J. P. Hénichart, “New antiproliferative benzoindolothiazepines derivatives,” *Eur J Med Chem*, vol. 40, no. 2, pp. 167–172, Feb. 2005, doi: 10.1016/j.ejmech.2004.10.008.
- [78] G. Berecz, A. Dancsó, D. R. Németh, L. Kiss, G. Simig, and B. Volk, “Towards Tianeptine Analogues: Synthesis of New Ring Systems Containing a Dibenzo[ c, f ][1,2]thiazepine S, S -Dioxide Core,” *Synthesis (Germany)*, 2022, doi: 10.1055/s-0040-1719885.

- [79] Y. Liu *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of baloxavir marboxil analogs for the treatment of influenza A (H1N1) virus,” *J Heterocycl Chem*, Dec. 2022, doi: 10.1002/jhet.4546.
- [80] N. Horlachuk, L. Logoyda, L. Mosula, and O. Polyak, “Chromatography-mass spectrometry analysis of tianeptine in urine.” [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/333105439>
- [81] Diaz, J.A. and Vega, S. (1994), Synthesis of 1H- and 2H-pyrazolo[3,4-c][2,1]benzothiazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 31: 93-96. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570310117>
- [82] Vega, S. and Diaz, J.A. (1993), Synthesis of thieno[3,4-c] and thieno[3,2-c][2,1]benzothiazepines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 30: 1509-1512. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570300608>
- [83] Vega, S. and Díaz, J.A. (1997), Synthesis of new hetero[2,1]benzothiazepine derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 34: 1191-1194. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570340416>
- [84] Akira Mizuno, Yukiko Kan, Harukazu Fukami, Tomoe Kamei, Kazuo Miyazaki, Shinsuke Matsuki, Yoshiaki Oyama, “Revisit to the sulfonation of pyrroles: is the sulfonation position correct?,” *Tetrahedron Letters*, Volume 41, Issue 34, 2000, doi: 10.1016/S0040-4039(00)01127-8.
- [85] P. Gilleron *et al.*, “Design, synthesis and biological evaluation of substituted dioxodibenzothiazepines and dibenzocycloheptanes as farnesyltransferase inhibitors,” *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 17, no. 19, pp. 5465–5471, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.bmcl.2007.07.002.
- [86] N. Lebegue, N. Flouquet, P. Berthelot, B. Pfeiffer, and P. Renard, “Novel dibenzothiazepines without substitution on the sulfonamide group,” *Synth Commun*, vol. 32, no. 18, pp. 2877–2884, 2002, doi: 10.1081/SCC-120006473.
- [87] Wouter Bakker, O. Familoni, James Padfield, Victor Snieckus, “Intramolecular Anionic Friedel-Crafts Equivalents. An Expedient Synthesis of 4 H -1,2-Benzothiazin-4-one 1,1-Dioxides from N -Arylsulfonylated Amino Acids,” *Synlett*, September 1997, doi: 10.1055/s-1997-1532.

- [88] J. D. Schloss, S. M. Leit, and L. A. Paquette, "Radical and anionic response of N-(bromomethanesulfonyl)-substituted  $\alpha,\alpha'$ -bridged piperidine substrates," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 65, no. 21, pp. 7119–7123, Oct. 2000, doi: 10.1021/jo000873b.
- [89] D. K. Rayabarapu *et al.*, " $\alpha$ -Haloarylsulfonamides: multiple cyclization pathways to skeletally diverse benzofused sultams," *Tetrahedron*, vol. 65, no. 16, pp. 3180–3188, Apr. 2009, doi: 10.1016/j.tet.2008.11.053.
- [90] F. N. Figueroa, A. A. Heredia, A. B. Peñeñory, D. Sampedro, J. E. Argüello, and G. Oksdath-Mansilla, "Regioselective Photocycloaddition of Saccharin Anion to  $\pi$ -Systems: Continuous-Flow Synthesis of Benzosultams," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 84, no. 7, pp. 3871–3880, Apr. 2019, doi: 10.1021/acs.joc.8b02984.
- [91] A. Khalaj and N. Adibpour, "Formation and ring contraction of benzo[f][1,2]thiazepine-1,1-dioxides from and to benzo[e][1,2]thiazine-1,1-dioxides," *Synth Commun*, vol. 38, no. 21, pp. 3662–3671, Jan. 2008, doi: 10.1080/00397910802213737.
- [92] L. Usmanova, D. Dar'In, M. S. Novikov, M. Gureev, and M. Krasavin, "Bicyclic Piperazine Mimetics of the Peptide  $\beta$ -Turn Assembled via the Castagnoli-Cushman Reaction," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 83, no. 10, pp. 5859–5868, May 2018, doi: 10.1021/acs.joc.8b00811.
- [93] Z. Yu *et al.*, "Design, synthesis and biological evaluation of sulfamide and triazole benzodiazepines as novel p53-MDM2 inhibitors," *Int J Mol Sci*, vol. 15, no. 9, pp. 15741–15753, Sep. 2014, doi: 10.3390/ijms150915741.
- [94] N. Fantò *et al.*, "Design, synthesis, and in vitro activity of peptidomimetic inhibitors of myeloid differentiation factor 88," *J Med Chem*, vol. 51, no. 5, pp. 1189–1202, Mar. 2008, doi: 10.1021/jm070723u.
- [95] R. di Santo *et al.*, "Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of TIBO-like cyclic sulfones as non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors," *ChemMedChem*, vol. 1, no. 1, pp. 82–95, 2006, doi: 10.1002/cmdc.200500020.

- [96] P. V. Ramana and A. R. Reddy, "Synthesis of a few cyclothiadiazanones and aminosulfonyl benzamides from saccharin," *Journal of Sulfur Chemistry*, vol. 31, no. 1, pp. 71–81, Feb. 2010, doi: 10.1080/17415990903480361.
- [97] J. Daniel and D. N. Dhar, "Reactions of chlorosulfonyl isocyanate with thiazolines and oxazolines: Formation of thiazolo and oxazolothiadiazines," *Synth Commun*, vol. 23, no. 1, pp. 121–129, Jan. 1993, doi: 10.1080/00397919308020410.
- [98] S. Plescia, P. Agozzino, I. Fabra. A Facile Syntesis of some Pyrazolo[1,5-b]-1,2,4-benzothiadiazepin-4(4H)-ones 10,10-dioxides. A New Ring System // J. Heterocycl. Chem. –1977. – Vol. 14. – P. 1431–1432.
- [99] Luts H.A. A New Thiadiazepine Ring System // J. Org. Chem. – 1968. – Vol. 33, № 12. – P. 4528–4529.
- [100] Lab. Patent: US3536702, 1970; Chem.Abstr., vol. 74, № 22907.
- [101] O. Shalimov, E. Rusanov, O. Muzychka, and P. Onys'ko, "Novel convenient approach to 6-, 7-, and 8-numbered nitrogen heterocycles incorporating endocyclic sulfonamide fragment," *Molecules*, vol. 25, no. 12, Jun. 2020, doi: 10.3390/molecules25122887.
- [102] D. Tan and T. Frišćić, "Carbodiimide insertion into sulfonimides: one-step route to azepine derivatives via a two-atom saccharin ring expansion," *Chemical Communications*, vol. 53, no. 5, pp. 901–904, 2017, doi: 10.1039/c6cc07331j.
- [103] Giovanni Palmisano, Bruno Danieli, Girdano Lesma, Giorgio Fiori, "Electrochemical heterocyclization of o-toluenesulfonamides to 3-alkyl-4,5-dihydro-1,2,4-benzothiazepine-1,1-dioxides," *Tetrahedron*, Volume 44, Issue 5, 1988, Pages 1545-1552, doi: 10.1016/S0040-4020(01)85933-0.
- [104] M. P. Fernandez-Tome, R. Madronero, J. Del Rio, and S. Vega, "2,5-Dihydro-1,2,4-benzothiadiazepine 1,1-dioxides. Synthesis and pharmacological evaluation," *Journal of Medicinal Chemistry* 1972 15 (9), 887-890, doi: 10.1021/jm00279a003.
- [105] Uberto M. Teotino and Giorgio Cignarella, "Synthesis of Derivatives of a New Heterocyclic Ring. 1,3-Dihydro-2,3,5-benzothiadiazepine 2,2-Dioxide," *Journal of the American Chemical Society* 1959 81 (18), 4935-4939, doi: 10.1021/ja01527a044.

- [106] D. Rogolino *et al.*, “Exploration of the 2,3-dihydroisoindole pharmacophore for inhibition of the influenza virus PA endonuclease,” *Bioorg Chem*, vol. 116, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105388.
- [107] B. H. Patel, A. M. Mason, H. Patel, R. C. Coombes, S. Ali, and A. G. M. Barrett, “Conversion of  $\alpha$ -amino acids into bioactive o-aminoalkyl resorcyates and related dihydroxyisoindolinones,” *Journal of Organic Chemistry*, vol. 76, no. 15, pp. 6209–6217, Aug. 2011, doi: 10.1021/jo2009356.
- [108] A. S. Degtyarenko, A. A. Tolmachev, Y. M. Volovenko, and A. V. Tverdokhlebov, “Chlorotrimethylsilane-mediated friedländer synthesis of 2-( $\alpha$ -chloroalkyl)quinoline derivatives,” *Synthesis (Stuttg)*, no. 24, pp. 3891–3895, Dec. 2007, doi: 10.1055/s-2007-990869.
- [109] B. R. Neustadt, “Facile Preparation of N-(Sulfonyl)carbamates,” *Tetrahedron Letters*, Volume 35, Issue 3, 1994, Pages 379-380, doi: 10.1016/0040-4039(94)85058-5.

## ДОДАТКИ

### ДОДАТОК 1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації:*

4. Нys V. Y., Milokhov D. S., Volovenko O. B., Konovalova I. S., Shishkina S. V., Volovenko Y.M. Synthetic Approach to Fused Azasultams with 1,2,4-Thiadiazepine Framework // Synthesis. – 2020.– Vol. 52, № 19. – P. 2857–2869. doi:[10.1055/s-0040-1707405](https://doi.org/10.1055/s-0040-1707405).

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

5. Нys V. Y., Milokhov D. S., Keda T.Ye., Omelchenko I. V., Konovalova I. S., Shishkina S. V., Volovenko Y. M. Efficient synthesis of seven-membered Azasultams: Heterofused amino-1,2,4-thiadiazepine dioxides // Tetrahedron. – 2021. – Vol. 88. – P. 132149. doi:[10.1016/j.tet.2021.132149](https://doi.org/10.1016/j.tet.2021.132149).

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

6. Нys V. Y., Babii M. V., Milokhov D. S., Dobrydnev A. V., Volovenko Y. M. Straightforward access to heterofused  $\epsilon$ -sultams annelated on face [d] // Tetrahedron Letters. – 2023. – P. 154541. doi:[10.1016/j.tetlet.2023.154541](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2023.154541).

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, написання статті.*

*Патенти України:*

3. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані 1,2,4-тіадіазепіни та спосіб їх отримання. Патент України 118493UA; заявл. 07.04.2017 ; опубл. 25.01.2019, Бюл. № 2.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка патенту.*

4. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані аміно-1,2,4-тіадіазепіни та спосіб їх отримання. Патент України 122550UA; заявл. 10.07.2019 ; опубл. 25.11.2020, Бюл. № 22.

*Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення експериментальних досліджень, встановлення будови отриманих сполук, підготовка патенту.*

*Тези наукових доповідей за темою дисертації:*

9. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані 1,2,4-тіадіазепін-3,3-діоксиди // XVIII Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 17–19 травня 2017) : збірка тез доповідей. – К., 2017. – С. 89.
10. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані 1,2,4-тіадіазепін-3,3-діоксиди. Синтез та властивості // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017» (Яремче, 12-16 вересня 2017 р.) : матеріали конференції. – 2017. – С. 29.
11. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С. Сультами на основі 1,2,4-тіадіазепін-3,3-діоксидів // XX Міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 15–17 травня 2019) : збірка тез доповідей. – К., 2019. – С. 104.
12. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С., Воловенко Ю. М. Конденсовані сультами на основі піроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-3,3-діоксидів // II Міжнародна (XII

Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Вінниця, 19–21 березня 2019) : збірник тез доповідей. – В., 2019. – С. 75.

13. Пугач І.О., **Гись В.Ю.**, Воловенко О.Б., Мілохов Д.С., Кеда Т.Є. Хроматографічне розділення оптично активних сультамів тіадіазепінового ряду // XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20–22 травня 2020) : збірка тез доповідей. – К., 2020. – С. 41.
14. **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С. Конденсовані піразоли та піримідини на основі семичленних сультамів // XXI Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 20–22 травня 2020) : збірка тез доповідей. – К., 2020. – С. 146.
15. Черепенко О. С., **Гись В. Ю.**, Воловенко О. Б., Мілохов Д. С., Кеда Т. Є. Розділення гідроксипохідних  $\epsilon$ -сультамів хіральними нерухомими фазами // XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії" (Київ, 19–21 травня 2021) : збірка тез доповідей. – К., 2021. – С. 11.
16. Бабій М. В., **Гись В. Ю.**, Мілохов Д. С. Гетероконденсовані 1,2-тіазепін-1,1-діоксиди // XXII Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених "Сучасні проблеми хімії" (Київ, 19–21 травня 2021) : збірка тез доповідей. – К., 2021. – С. 90.

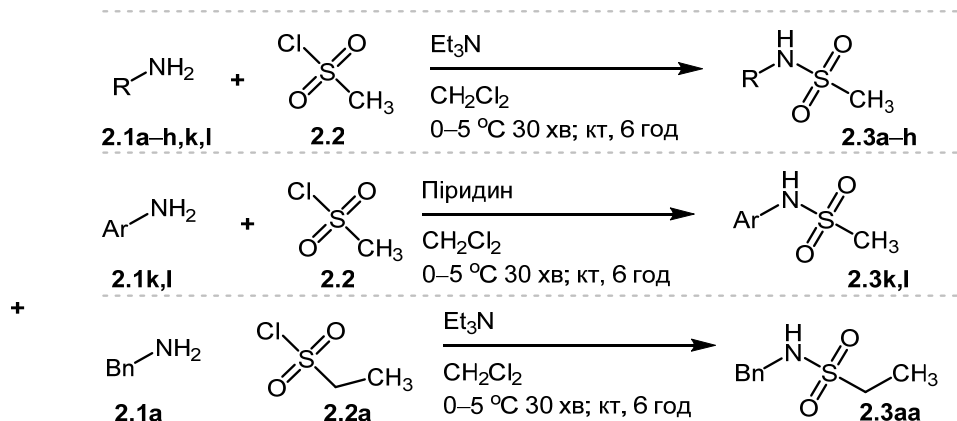
## ДОДАТОК 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### Д2.1. Загальна частина

Комерційно доступні реагенти для здійснення синтезів були одержані в компанії «УкрОргСинтез» та «Enamine», застосовувались без наступної очистки. Контроль реакції здійснювали, використовуючи тонкошарову хроматографію (ТШХ) на полімерних пластинах Polychrom SI F254 з візуалізацією під УФ-лампю. Колонкову хроматографію проводили, застосовуючи в якості стаціонарної фази силікагель Kieselgel Merck 60 (230–400 mesh). Точки плавлення вимірювали на малогабаритному нагрівальному столі типу Боеціус зі спостережним пристроєм РНМК 05 фірми VEB. Спектри  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  ЯМР та всі 2D ЯМР записувались на приладі Varian Gevvi 2000 при 400 МГц (для  $^1\text{H}$  ЯМР), 101 МГц (для  $^{13}\text{C}$  ЯМР) та 376 МГц (для  $^{19}\text{F}$  ЯМР) та на приладі Bruker 170 Avance 500 при 500 МГц (для  $^1\text{H}$  ЯМР), 126 МГц (для  $^{13}\text{C}$  ЯМР) та 470 МГц (для  $^{19}\text{F}$  ЯМР) відповідно, із використанням сигналу залишкового розчинника у якості внутрішнього стандарту. ІЧ спектри записані на приладі FTIR Spectrometer Perkin Elmer BX II в таблетках KBr. Елементний аналіз виконаний на аналізаторі “CHNOS elementar vario MICRO Cube”. Мас-спектри були виміряні на приладі Agilent 1100 Series з детектором Agilent LC/MSD SL або на приладі Agilent 7890. Мас-спектри високої роздільної здатності були одержані на спектрометрі LTQ-Orbitrap.

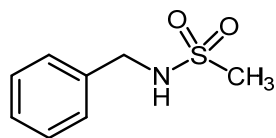
## Д2.2. Експериментальна частина до Розділу 2

### Загальна методика синтезу метансульфонамідів 2.3a–h, 2.3ab, 2.3k,l



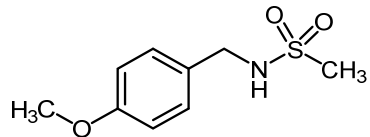
До розчину **2.1a–g** (50 ммоль, 1 екв.) в  $CH_2Cl_2$  (200 мл) додають  $Et_3N$  (для **2.1a–g** – 7.2 мл, 52 ммоль, 1.04 екв.; для гідрохлориду **2.1h** – 14.0 мл, 102 ммоль, 1.04 екв.) або піридину (для **2.1k,l** – 4.2 мл, 52 ммоль, 1.04 екв.) при перемішуванні за температури (0 – 5) °С. До отриманого розчину впродовж 30 хв додають по краплях при перемішуванні розчин  $CH_3SO_2Cl$  **2.2** (4.0 мл, 52 ммоль, 1.04 екв.) або  $C_2H_5SO_2Cl$  **2.2a** (4.9 мл, 52 ммоль, 1.04 екв.) в  $CH_2Cl_2$  (50 мл) підтримуючи температуру реакційної суміші в діапазоні (0 – 5) °С. Отриманий розчин залишають на 6 год за кімнатної температури, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 200 мл води, екстрагують двічі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають 50 мл насиченого водного розчину  $NaCl$ . Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отримані сульфонаміди очищують за допомогою: перекристалізації з суміші циклогексан/ $EtOAc$  (**2.3a–f**, **2.3aa** – білий кристалічний порошок), колонкової хроматографії на силікагелі (**2.3g** – білий кристалічний порошок), перегонці у вакуумі (**2.3h** – жовтувата рідина) та перекристалізації з етанолу (**2.3k,l** – білий кристалічний порошок) з виходами 82–97%. Фізичні та спектральні характеристики синтезованих сполук узгоджуються з літературними даними.

---

***N*-бензилметансульфонамід 2.3а**

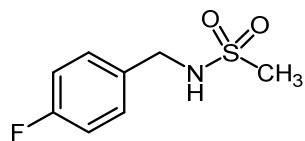
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.88 (с, 3H), 4.34 (д, *J* = 6.0 Гц, 2H), 4.66 (с, 1H), 7.29–7.43 (м, 5H).

---

***N*-(4-метоксибензил)метансульфонамід 2.3б**

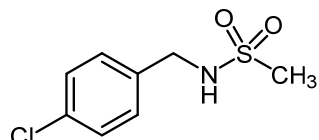
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.84 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 4.77 (с, 1H), 6.90 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H), 7.28 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H).

---

***N*-(4-флуоробензил)метансульфонамід 2.3с**

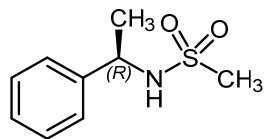
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.76 (с, 3H), 4.13 (д, *J* = 4.6 Гц, 2H), 7.07 (т, *J* = 8.6 Гц, 2H), 7.37 (дд, *J* = 8.4, 5.5 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H).

---

***N*-(4-хлоробензил)метансульфонамід 2.3д**

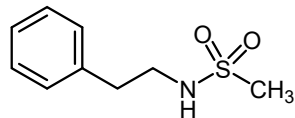
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.76 (с, 3H), 4.12 (с, 2H), 7.28–7.38 (м, 4H), 7.53 (с, 1H).

---

***N*-[(*R*)-1-фенілетил]метансульфонамід 2.3е**

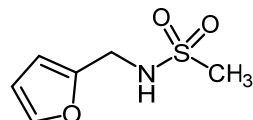
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.44 (д, *J* = 7.2 Гц, 3H), 2.47 (с, 3H), 4.44 (м, 1H), 7.22 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.26–7.45 (м, 4H), 7.67 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H).

---

***N*-фенетилметансульфонамід 2.3ф**

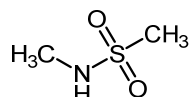
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.77 (т, *J* = 7.7 Гц, 2H), 2.82 (с, 3H), 3.17 (м, 2H), 7.07 (т, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.15–7.34 (м, 5H).

---

***N*-(фуран-2-ілметил)метансульфонамід 2.3г**

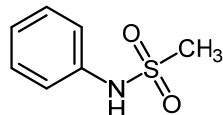
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.75 (с, 3H), 4.15 (д, *J* = 5.8 Гц, 2H), 6.30 (д, *J* = 3.3 Гц, 1H), 6.35 (м, 1H), 7.40–7.63 (м, 2H).

---

***N*-метилметансульфонамід 2.3h**

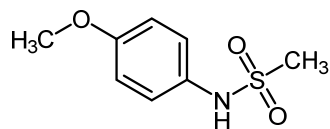
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.79 (д, *J* = 5.3 Гц, 3H), 2.93 (с, 3H), 4.80 (с, 1H).

---

***N*-фенілметансульфонамід 2.3к**

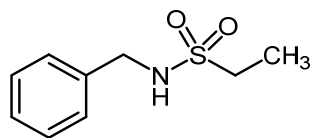
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.90 (с, 3H), 7.06 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.22 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 7.28 (т, *J* = 7.6 Гц, 2H), 9.62 (с, 1H).

---

***N*-(4-метоксифеніл)метансульфонамід 2.3l**

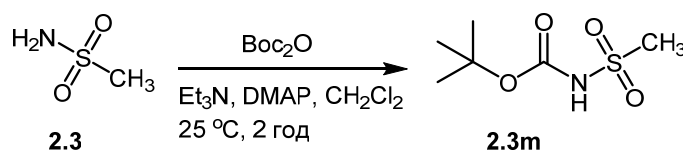
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.80 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 6.83 (д,  $J$  = 8.2 Гц, 2H), 7.13 (д,  $J$  = 8.2 Гц, 2H), 9.22 (с, 1H).

---

***N*-бензилетансульфонамід 2.3aa**

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.17 (т,  $J$  = 7.4 Гц, 3H), 2.79 (кв,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 4.12 (д,  $J$  = 6.3 Гц, 2H), 7.23 (д,  $J$  = 6.8 Гц, 1H), 7.25–7.43 (м, 4H), 7.53 (т,  $J$  = 6.3 Гц, 1H).

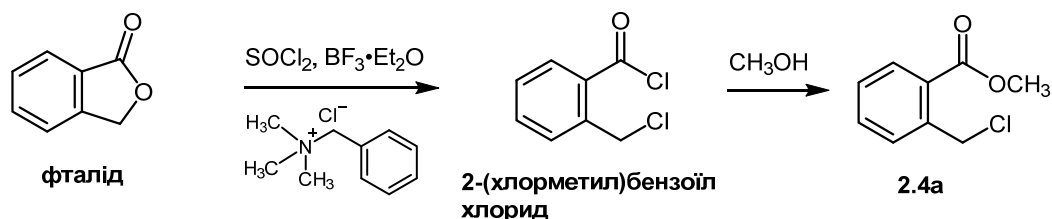
---

***трет*-Бутил (метилсульфоніл)карбамат 2.3m**

*трет*-Бутил (метилсульфоніл)карбамат **2.3m** отримано відповідно до опублікованої методики [Neustadt, B. R. Facile Preparation of *N*-(Sulfonyl)Carbamates. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (3), 379–380.[109]]. Вихід: 9.1 г (87.6 mmol, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.44 (с, 9H), 3.19 (с, 3H), 11.20 (с, 1H).

До суспензії **2.3** (5 г, 53 ммоль, 1 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) додають  $\text{Et}_3\text{N}$  (8 мл, 58.3 ммоль, 1.1 екв) та DMAP (0.6 г, 5.3 ммоль, 0.1 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. До отриманого розчину додають по краплях розчин  $\text{V}_2\text{O}_5$  (13.2 г, 61 ммоль, 1.15 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) при перемішуванні впродовж 8 хв. Отриманий розчин залишають на 2 год за кімнатної температури, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 200 мл 1 М  $\text{HCl}$ , екстрагують двічі по 100 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають 50 мл насиченого водного розчину  $\text{NaCl}$ . Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий сульфонамід очищують за допомогою перекристалізації з суміші циклогексан/ $\text{EtOAc}$ . Вихід: 9.1 г (87.6 ммоль, 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.44 (с, 9H), 3.19 (с, 3H), 11.20 (с, 1H).

## Метил 2-(хлорметилбензоат 2.4а

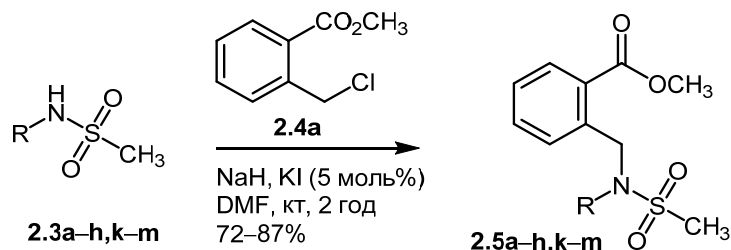


Метил 2-(хлорметилбензоат **2.4а** отримано відповідно до опублікованої методики [Dae Whang Kim; Young Kwan Ko; Dong Wan Koo; Hae Sung Chang; Jae Wook Ryu; Jae Chun Woo. Process for preparing o-(carboalkoxy)phenylmethanesulfonyl chloride derivatives. Korean Research Institute of Chemical Technology – US6222060, 2001, B1]

Суміш *фталіду* (134 г, 1 моль, 1 екв.),  $\text{SOCl}_2$  (95 мл, 1.3 моль, 1.3 екв.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.5 мл, 0.02 моль, 0.02 екв.) та бензилтриметиламоній хлориду (3.7 г, 0.02 моль, 0.02 екв.) перемішують при температурі (95 – 100) °С впродовж 15 годин, потім розчинники випаровують при пониженому тиску та отриманий *2-(хлорметил)бензоїл хлорид* очищують за допомогою перегонки у вакуумі. Вихід: 174 г (92%); безбарвна рідина;  $T_{\text{кип}} = 75\text{--}80$  °С (1 мм рт. ст.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.87$  (с, 2H), 7.48 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.56–7.70 (м, 2H), 8.25 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H).

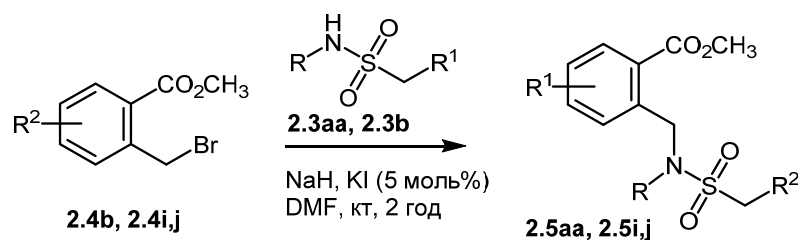
Отриманий *2-(хлорметил)бензоїл хлорид* (174 г, 0.92 моль) додають по краплях до метанолу (110 мл, 2.8 моль, 3 екв.) при перемішуванні впродовж 30 хв при (40 – 50) °С. Отриманий розчин залишають на 20 год за кімнатної температури, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 200 мл води, екстрагують двічі по 100 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають 50 мл насиченого водного розчину  $\text{NaCl}$ . Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий метил 2-(хлорметил)бензоат **2.4а** очищують за допомогою перегонки у вакуумі. Вихід: 161 г (95%); безбарвна рідина;  $T_{\text{кип}} = 77\text{--}80$  °С. (1 мм рт. ст.).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.93$  (с, 3H), 5.04 (с, 2H), 7.40 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.45–7.61 (м, 2H), 7.98 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H).

## Загальна методика синтезу сульфонамідів 2.5a–h, 2.5k–m (Методика 1)



Метансульфонамід **2.3a–h, 2.5k–m** (15 ммоль, 1 екв.) розчиняють в 75 мл абсолютизованого ДМФА. Розчин охолоджують до (0 – 5) °С, додають NaH (60% w/w, 15 ммоль, 0.60 г, 1 екв.) та перемішують впродовж 15 хв. До реакційної суміші додають метил 2-(хлорметил)бензоат **2.4a** (2.76 г, 15 ммоль, 1 екв.), каталітичну кількість KI (0.125 г, 0.75 ммоль, 5 моль%) та перемішують за кімнатної температури впродовж 2 год. Реакційну суміш виливають в 250 мл води з льодом. Нерозчинний продукт **2.5a–d** відділяють фільтруванням, промивають водою, сушать. Продукт **2.5e–h** екстрагують з водного розчину тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації з суміші циклогексан/EtOAc або колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc, 7:3). Для сульфонамідів **2.5a, b** загальна методика збільшена в 2 рази.

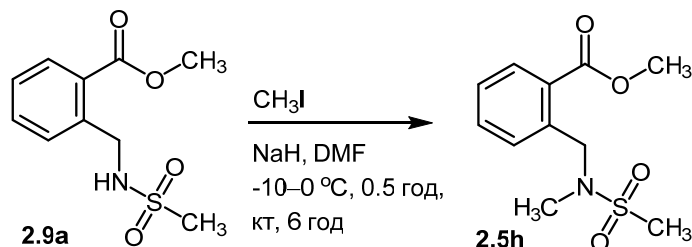
## Методика синтезу сульфонамідів 2.5aa, 2.5i, j (Методика 2)



Метансульфонамід **2.3aa, 2.3b** (10 ммоль, 1 екв.) розчиняють в 50 мл абсолютизованого ДМФА. Розчин охолоджують до (0 – 5) °С, додають NaH (60% w/w, 0.40 г, 10 ммоль, 1 екв.) та перемішують впродовж 15 хв. До реакційної суміші додають метил 2-(бромометил)бензоат **2.4b, 2.4i, j** (10 ммоль, 1 екв.), каталітичну кількість KI (0.08 г, 0.5 ммоль, 5 моль%) та

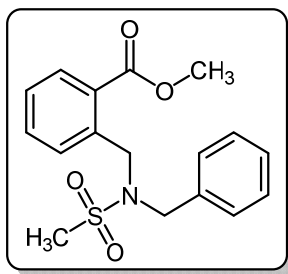
перемішують за кімнатної температури впродовж 2 год. Реакційну суміш виливають в 200 мл води з льодом. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Отриманий продукт **2.5i,j** використовують без очистки в наступній стадії циклізації у відповідний бензосультам **2.6i,j**.

### Методика синтезу сульфонаміду **2.5h** (Методика 3)



Метансульфонамід **2.9a** (0.24 г, 1 ммоль, 1 екв.) розчиняють в 10 мл абсолютизованого ДМФА. Розчин охолоджують до (-10 – 0) °С, додають NaH (60% w/w у мінеральному маслі; 0.04 г, 1 ммоль, 1 екв.) та перемішують впродовж 15 хв. До реакційної суміші додають CH<sub>3</sub>I (0.1 мл, 1.6 ммоль, 1.6 екв.) та перемішують за кімнатної температури впродовж 6 год. Після чого, реакційну суміш виливають в 50 мл води з льодом та екстрагують тричі по 20 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають насиченим водним розчином NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc, 7:3).

### Метил 2-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (**2.5a**)



Вихід: 8.70 г (87%); безбарвні мікрокристали (циклогексан/EtOAc, 8:2); T<sub>пл</sub> = 97–99 °С.

ІЧ (KBr): 3028, 2956, 1720, 1322, 1260, 1150, 1060, 794 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.91 (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.36 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.74 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar),

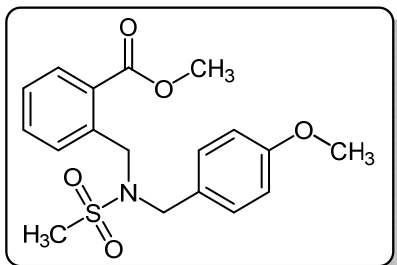
7.17–7.29 (м, 5H, H<sub>Ph</sub>), 7.32 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.50 (т, *J* = 7.6 Гц, 1H, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.57 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, 3-H<sub>Ar</sub>), 7.81 (д, *J* = 7.6 Гц, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 39.0, 48.7, 51.6, 52.0, 127.1, 127.6, 128.4 (2С), 128.6 (2С), 128.9, 129.0, 130.3, 132.2, 136.1, 138.5, 166.8.

LCMS (CI):  $m/z = 334 [M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{17}H_{19}NO_4S$ : C, 61.24; H, 5.74; N, 4.20; S, 9.62. Знайдено: C, 61.43; H, 5.81; N, 4.05; S, 9.74.

### Метил 2-{{(4-метоксибензил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5b)



Вихід: 9.27 г (85%); безбарвні мікрокристали (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 106-108\text{ }^\circ\text{C}$ .

ГЧ (KBr): 2951, 1716, 1310, 1255, 1144, 1078, 800  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.86$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.73 (с, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),

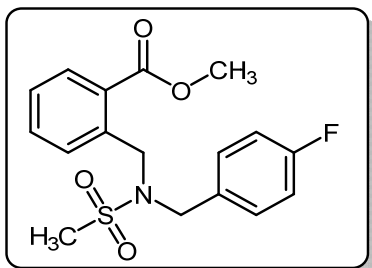
4.27 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$ ), 4.69 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 6.78 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ), 7.14 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 2,6- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ), 7.32 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{Ar}$ ), 7.51 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{Ar}$ ), 7.56 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{Ar}$ ), 7.82 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 39.0, 48.3, 51.0, 52.1, 55.1, 113.8$  (2C), 127.0, 127.7, 128.9 (2C), 130.1 (2C), 130.3, 132.2, 138.7, 159.0, 166.9.

LCMS (CI):  $m/z = 364 [M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{18}H_{21}NO_5S$ : C, 59.49; H, 5.82; N, 3.85; S, 8.82. Знайдено: C, 59.65; H, 5.93; N, 3.60; S, 8.87.

### Метил 2-{{(4-флюоробензил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5c)



Вихід: 4.32 г (82%); білий кристалічний порошок (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 71-73\text{ }^\circ\text{C}$ .

ГЧ (KBr): 3012, 2958, 1716, 1602, 1508, 1326, 1148, 1074, 966, 920, 858, 742  $\text{cm}^{-1}$ .

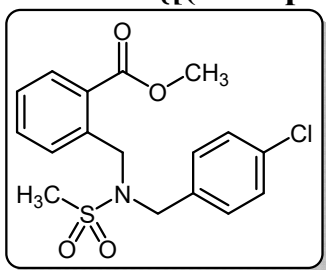
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.94$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.34 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F}$ ), 4.73 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 6.96 (дд,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц та  $^3J_{\text{HF}} = 8.5$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F})$ ), 7.22 (дд,  $^3J_{\text{HH}} = 8.5$  Гц та  $^4J_{\text{HF}} = 5.5$  Гц, 2H, 2,6- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-F})$ ), 7.30 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{Ar}$ ), 7.47 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{Ar}$ ), 7.53 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{Ar}$ ), 7.78 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{Ar}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 39.1, 49.3, 51.5, 52.5, 115.5$  (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21$  Гц, 2С),  $127.5, 129.3, 129.6, 130.6, 131.0$  (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8$  Гц, 2С),  $132.5, 132.7, 138.9, 162.25$  (д,  $^1J_{\text{CF}} = 245$  Гц),  $167.3$ .

LCMS (CI):  $m/z = 352$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FNO}_4\text{S}$ : С, 58.11; Н, 5.16; N, 3.99; S, 9.12. Знайдено: С, 58.25; Н, 5.21; N, 4.15; S, 9.28.

### Метил 2-{{(4-хлоробензил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5d)



Вихід: 4.41 г (80%); білий кристалічний порошок (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 83\text{--}85$  °С.

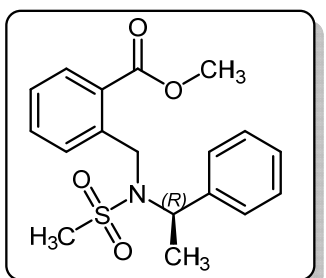
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.04$  (с, 3Н,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ),  $3.79$  (с, 3Н,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),  $4.36$  (с, 2Н,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl}$ ),  $4.73$  (с, 2Н,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ),  $7.20$  (д,  $J = 8.2$  Гц, 2Н,  $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl})$ ),  $7.28$  (д,  $J = 8.2$  Гц, 2Н,  $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Cl})$ ),  $7.34$  (м, 1Н, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $7.46\text{--}7.56$  (м, 2Н, 3,4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $7.73$  (д,  $J = 7.7$  Гц, 1Н, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 38.6, 49.4, 51.5, 52.6, 127.7, 128.6$  (2С),  $129.4, 129.5, 130.4, 130.5$  (2С),  $132.5, 132.5, 136.0, 138.4, 167.4$ .

LCMS (CI):  $m/z = 368$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}_4\text{S}$ : С, 55.51; Н, 4.93; Cl, 9.64; N, 3.81; S, 8.72. Знайдено: С, 55.37; Н, 5.02; Cl, 9.49; N, 3.94; S, 8.63.

### Метил (R)-2-{{(метилсульфоніл)(1-фенілетил)аміно}метил}бензоат (2.5e)



Вихід: 4.48 г (86%); безбарвна тверда речовина (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 61\text{--}63$  °С.

ІЧ (KBr): 2989, 1719, 1322, 1255, 1163, 1076, 961,  $753\text{ cm}^{-1}$ .

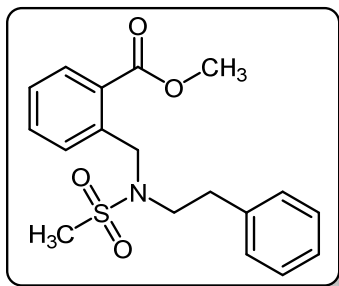
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.63$  (д,  $J = 7.2$  Гц, 3Н,  $\text{CHCH}_3$ ),  $2.92$  (с, 3Н,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ),  $3.99$  (с, 3Н,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),  $4.83$  (д,  $J = 18.0$  Гц, 1Н,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ),  $4.91$  (д,  $J = 18.0$  Гц, 1Н,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ),  $5.29$  (кв,  $J = 7.2$  Гц, 1Н,  $\text{CHCH}_3$ ),  $7.28\text{--}7.45$  (м, 4Н, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ , 3,4,5- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ),  $7.48$  (д,  $J = 7.8$  Гц, 2Н, 2,6- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ),  $7.56$  (т,  $J = 7.8$  Гц, 1Н, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $7.68$  (д,  $J = 7.8$  Гц, 1Н, 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),  $7.92$  (д,  $J = 7.8$  Гц, 1Н, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 19.0, 39.6, 45.3, 52.4, 56.9, 126.9, 128.2$  (2C), 128.3, 128.3, 128.8 (2C), 129.4, 130.3, 132.2, 140.2, 141.2, 167.4.

LCMS (CI):  $m/z = 348$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ : С, 62.23; Н, 6.09; N, 4.03; S, 9.23. Знайдено: С, 62.35; Н, 6.15; N, 3.98; S, 9.31.

### Метил 2-{{(метилсульфоніл)(2-фенілетил)аміно}метил}бензоат (2.5f)



Вихід: 4.32 г (83%); білий кристалічний порошок (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 52\text{--}54$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.74$  (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 2.84 (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.36 (т,  $J = 7.6$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.89 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.77 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ),

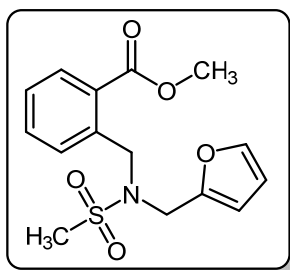
7.11 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.16 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.22 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.38 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.89 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.8, 38.4, 48.9, 49.9, 52.1, 126.4, 127.3, 128.4, 128.5$  (2C), 128.8 (2C), 129.1, 130.4, 132.3, 138.5, 139.0, 167.1.

LCMS (CI):  $m/z = 348$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ : С, 62.23; Н, 6.09; N, 4.03; S, 9.23. Знайдено: С, 62.31; Н, 6.02; N, 3.98; S, 9.29.

### Метил 2-{{(фуран-2-ілметил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5g)



Вихід: 3.69 г (76%); жовтувата олієподібна речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.87$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.85 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 4.33 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{furyl}$ ), 4.71 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 6.26 (д,  $J = 3.2$  Гц, 3- $\text{H}_{\text{furyl}}$ ), 6.33 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{furyl}}$ ),

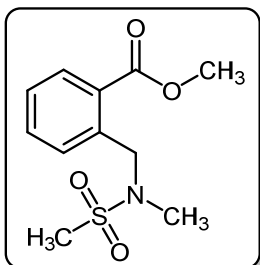
7.36 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 (с, 1H, 5- $\text{H}_{\text{furyl}}$ ), 7.53–7.66 (м, 2H, 3,4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.86 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 39.0, 44.1, 48.6, 52.5, 110.5, 111.0, 127.5, 128.7, 129.3, 130.7, 132.8, 138.8, 143.6, 149.8, 167.3$ .

LCMS (CI):  $m/z = 324 [M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{15}H_{17}NO_5S$ : C, 55.72; H, 5.30; N, 4.33; S, 9.91. Знайдено: C, 55.98; H, 5.47; N, 4.20; S, 10.08.

### Метил 2-{{метил(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5h)



Вихід: 2.78 г (72%, загальна методика); 0.15 г (59%, Методика 3); безбарвна тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 42-44$  °C.

ГЧ (KBr): 3014, 2954, 1716, 1438, 1332, 1260, 1148, 1000, 740  $cm^{-1}$ .

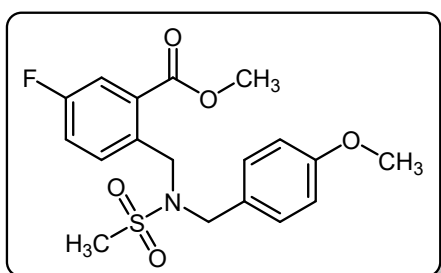
$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.75$  (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.94 (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.65 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 7.39 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.54–7.66 (м, 2H, 3,4-H<sub>Ar</sub>), 7.88 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>).

$^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 35.0, 35.4, 51.5, 52.1, 127.4, 128.5, 129.3, 130.5, 132.5, 138.1, 167.0$ .

LCMS (CI):  $m/z = 258 [M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{11}H_{15}NO_4S$ : C, 51.35; H, 5.88; N, 5.44; S, 12.46. Знайдено: C, 51.47; H, 5.95; N, 5.31; S, 12.60.

### Метил 5-флуоро-2-{{(4-метоксибензил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5i)

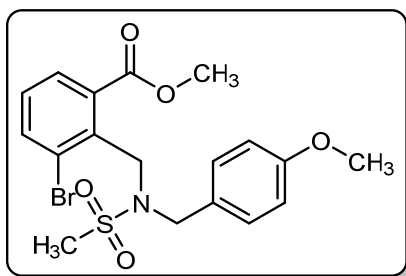


Вихід: 2.48 г (65%, Методика 2); жовтувата тверда речовина, містить 15% циклічного продукту 2.6i.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.76$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (с, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.30 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 4.79 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 6.78 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 3,5-H(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.15 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 2,6-H(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.18 (тд,  $J = 8.6, 2.8$  Гц, 1H, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.57 (дд,  $J = 8.6, 2.8$  Гц, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>), 7.61 (дд,  $J = 8.6, 5.5$  Гц, 1H, 3-H<sub>Ar</sub>).

$^{19}F$  ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -115.13$ .

**Метил 5-бромо-2-{{(4-метоксибензил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5j)**



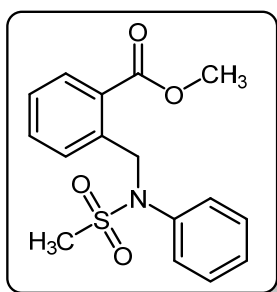
**бензоат (2.5j)**

Вихід: 3.58 г (81%, Методика 2); сіра тверда речовина, містить 10% циклічного продукту **2.6j**.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.67$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.74 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) 4.29 (с, 2,

$\text{NCH}_2(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ), 4.89 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 6.70 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ), 7.03 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 2,6- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ), 7.14 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, 6,4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

**Метил-2-{{феніл(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5k)**



Вихід: 3.59 г (75%); білий кристалічний порошок (циклогексан/ $\text{EtOAc}$ , 8:2);  $T_{\text{пл}} = 85\text{--}87$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 3.02$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.82 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.25 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 7.23 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.32 (м, 3H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ph}}$  та 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (д,  $J = 7.6$  Гц,

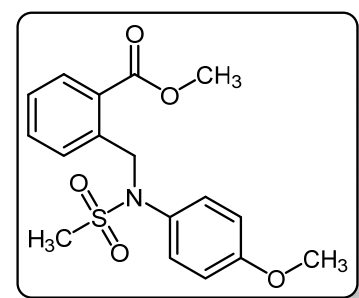
2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.51 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.66 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 37.2, 52.1, 52.2, 127.3, 127.5, 128.4$  (2C), 129.1 (2C), 129.3, 129.4, 130.2, 132.1, 138.2, 139.9, 167.1.

LCMS (CI):  $m/z = 320$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ : С, 60.17; Н, 5.37; N, 4.39; S, 10.04. Знайдено: С, 60.35; Н, 5.24; N, 4.47; S, 10.19.

**Метил-2-{{(4-метоксифеніл)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5l)**



Вихід: 3.77 г (72%); бежевий кристалічний порошок (циклогексан/ $\text{EtOAc}$ , 8:2);  $T_{\text{пл}} = 81\text{--}83$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 2.94$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.71 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.79 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.14 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 6.79 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ),

7.22–7.31 (м, 3H, 2,6- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$  та 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),

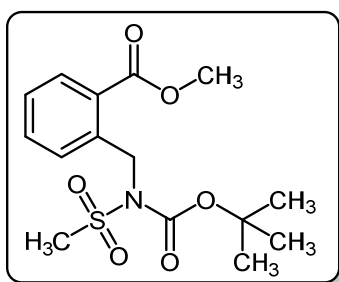
7.63 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 3- $H_{Ar}$ ), 7.71 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6- $H_{Ar}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 37.2, 52.4, 52.6, 55.7, 114.6$  (2C), 127.8, 129.9, 130.1, 130.2, 130.4 (2C), 132.3, 132.4, 137.8, 158.9, 167.8.

LCMS (CI):  $m/z = 350$  [M + H] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{17}H_{19}NO_5S$ : C, 58.44; H, 5.48; N, 4.01; S, 9.18. Знайдено: C, 58.31; H, 5.60; N, 3.92; S, 9.25.

### Метил 2-{{(трет-бутоксикарбоніл)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат



#### (2.5m)

Вихід: 3.80 г (74%); білий кристалічний порошок (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 108-110$  °C.

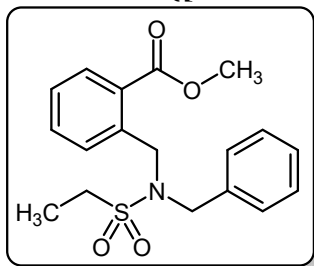
$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.38$  (с, 9H), 3.46 (с, 3H,  $SO_2CH_3$ ), 3.85 (с, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 5.12 (с, 2H,  $NCH_2Ar$ ), 7.26–

7.49 (м, 2H, 3,5- $H_{Ar}$ ), 7.65 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 4- $H_{Ar}$ ), 7.90 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6- $H_{Ar}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 27.9$  (3C), 42.2, 48.7, 52.7, 84.5, 126.3, 127.5, 128.1, 130.8, 133.2, 139.8, 151.5, 167.3. LCMS (CI):  $m/z = 344$  [M + H] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{15}H_{21}NO_6S$ : C, 52.47; H, 6.16; N, 4.08; S, 9.34. Знайдено: C, 52.58; H, 6.24; N, 4.01; S, 9.25.

### Метил 2-{{бензил(етилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5aa)



Вихід: 2.70 г (78%, Методика 2); білий кристалічний порошок (циклогексан);  $T_{пл} = 80-82$  °C.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.22$  (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H,  $CH_2CH_3$ ), 3.15 (кв,  $J = 7.3$  Гц, 2H,  $CH_2CH_3$ ), 3.76 (с, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 4.38 (с, 2H,  $NCH_2Ph$ ), 4.74 (с, 2H,  $NCH_2Ar$ ), 7.14–7.30 (м, 5H,  $H_{Ph}$ ), 7.34

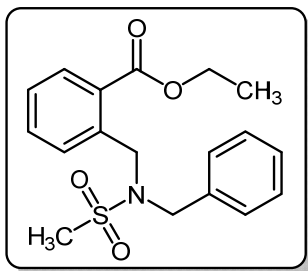
(т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 5- $H_{Ar}$ ), 7.49–7.55 (м, 2H, 3,4- $H_{Ar}$ ), 7.76 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6- $H_{Ar}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 7.7, 45.8, 48.7, 51.4, 52.0, 127.1, 127.5, 128.2$  (2C), 128.3 (2C), 128.6, 128.7, 129.9, 132.1, 136.2, 138.2, 166.9.

LCMS (CI):  $m/z = 348$  [M + H] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{18}H_{21}NO_4S$ : C, 62.23; H, 6.09; N, 4.03; S, 9.23. Знайдено: C, 62.35; H, 6.01; N, 3.88; S, 9.14.

## Етил 2-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.5a-OEt)



Аналітичний зразок. Білий кристалічний порошок (циклогексан/ЕtОAc, 8:2);  $T_{пл} = 73-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

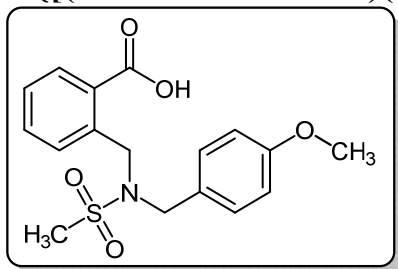
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.35$  (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H, OEt), 2.91 (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 4.27 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 2H, OEt), 4.37 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.75 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 7.24 (м, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.81 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 14.0, 38.5, 48.5, 51.5, 60.8, 127.1, 127.5, 128.3$  (2C), 128.4 (2C), 128.7, 129.2, 129.9, 132.0, 136.2, 138.1, 166.5.

LCMS (CI):  $m/z = 348$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ : C, 62.23; H, 6.09; N, 4.03; S, 9.23. Знайдено: C, 62.07; H, 6.15; N, 3.98; S, 9.37.

## 2-{{(4-Метоксибензил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензойна кислота (2.5b-OH)



Аналітичний зразок.

Біла тверда речовина (метанол);  $T_{пл} = 168-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.94$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.66 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.26 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$ ), 4.67 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 6.79 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ), 7.12 (д,  $J = 8.3$  Гц, 2H, 2,6- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3)$ ), 7.29 (м, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (м, 2H, 3,4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.77 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 13.02 (уш. с, 1H,  $\text{COOH}$ ).

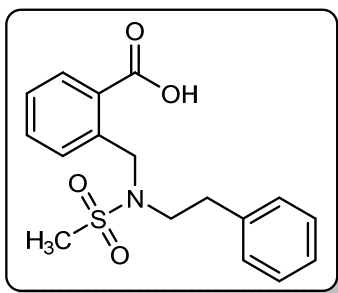
$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 38.8, 48.3, 50.9, 55.0, 113.8$  (2C), 126.9, 127.9, 128.3, 129.6, 130.0 (2C), 130.3, 131.8, 138.5, 158.7, 168.3.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S}$ : C, 58.44; H, 5.48; N, 4.01; S, 9.18. Знайдено: C, 58.65; H, 5.63; N, 3.89; S, 9.04.

## 2-{{(2-Фенілетил)(метилсульфоніл)аміно}метил}бензойна кислота (2.5f-OH)

Аналітичний зразок.

Біла тверда речовина (метанол);  $T_{пл} = 171-173\text{ }^{\circ}\text{C}$ .



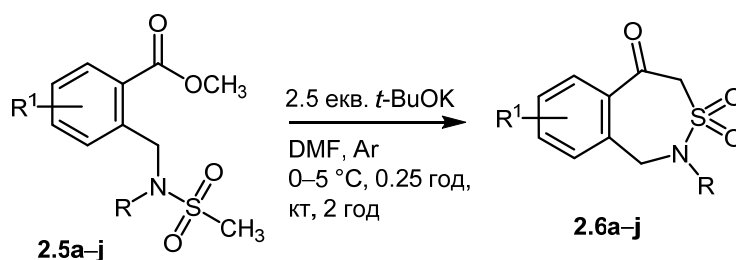
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.72 (т,  $J$  = 8.0 Гц, 2H), 2.93 (с, 3H), 3.35 (т,  $J$  = 8.1 Гц, 3H), 4.80 (с, 2H), 7.11 (д,  $J$  = 7.5 Гц, 2H), 7.17 (т,  $J$  = 7.2 Гц, 1H), 7.24 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 7.39 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 1H), 7.52–7.64 (м, 2H), 7.87 (д,  $J$  = 7.8 Гц, 1H), 13.14 (уш. с, 1H, COOH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 34.9, 38.6, 49.1, 50.2, 126.8, 127.7, 128.9, 129.1, 129.3, 130.6, 130.7, 132.4, 139.0, 139.1, 169.0.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ : С, 61.24; Н, 5.74; N, 4.20; S, 9.62. Знайдено: С, 61.38; Н, 5.81; N, 4.11; S, 9.69.

### 3,2-Бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксиди 2.6a–j, 2.6n, 2.6aa

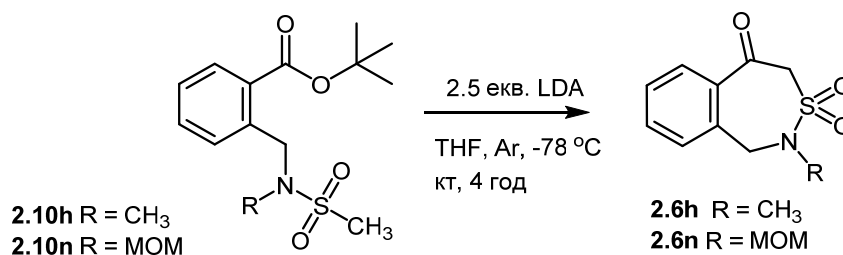
#### Загальна методика синтезу бензосультамів 2.6a–i, 2.6aa (Методика 1)



В 50 мл абсолютизованого ДМФА вносять *t*-BuOK (2.80 г, 25 ммоль, 2.5 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (0 – 5) °С в атмосфері Аргону та додають по краплях розчин сульфонаміду **2.5a–j**, **2.5aa** (10 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ДМФА впродовж 30 хв. Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 2 год, виливають в 200 мл води з льодом та нейтралізують 1 М HCl. Утворений осад **2.6a–d**, **2.6i,j**, **2.6aa** відфільтровують, промивають водою, сушать. Продукт **2.6e–h** екстрагують з водного розчину тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl, сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації з етанолу або колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/EtOAc, 7:3).

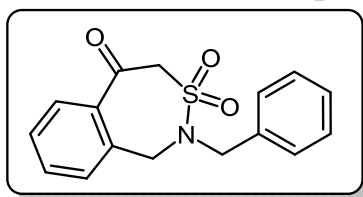
Для бензосультамів **2.6a,b** загальна методика збільшена в 2 рази. Для сполук **2.6i,j**, **2.6aa** загальна методика зменшена в 2 рази.

## Методика синтезу бензосультамів 2.6h,n (Методика 2)



В 50 мл абсолютизованого ТГФ вносять діізопропіламін (0.85 мл, 6 ммоль, 3 екв.) при перемішуванні в атмосфері Аргону. Реакційну суміш охолоджують до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  та додають по краплях розчин *n*-бутиллітію (2.0 мл, 2.5 М в гексані, 5 ммоль, 2.5 екв.). Отриману суспензію перемішують при  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$  впродовж 30 хв, потім охолоджують до  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  та додають по краплях розчин **2.10h,n** (2 ммоль, 1 екв.) в 10 мл абсолютизованого ТГФ. Реакційну суміш вигрівають до кімнатної температури та залишають на 4 год при перемішуванні. Після цього, реакційну суміш виливають в 200 мл води з льодом, нейтралізують 1 М НСІ та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl, сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/ЕтОАс, 7:3).

### 2-Бензил-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6a)



Вихід: 3.62 г (60%); білий кристалічний порошок (етанол);  $T_{\text{пл}} = 167\text{--}169\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 3032, 2982, 1702, 1352, 1236, 1160, 772  $\text{cm}^{-1}$ .

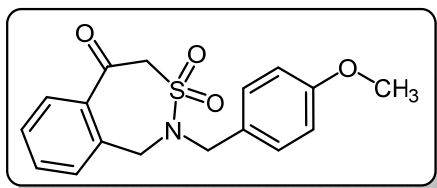
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.33$  (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.49 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 4.60 (с, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 7.05 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 9-H), 7.28 (д,  $J = 7.0$  Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ph</sub>), 7.31–7.41 (м, 3H, 3,4,5-H<sub>Ph</sub>), 7.47 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 7-H), 7.52 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 8-H), 7.62 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 6-H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 49.1, 50.7, 65.2, 128.4, 128.5$  (2C), 128.9 (2C), 129.1, 129.9, 130.2, 132.5, 133.8, 134.7, 139.4, 190.2.

LCMS (CI):  $m/z = 300$  [M – H]<sup>-</sup>, 236 [M – SO<sub>2</sub> – H]<sup>-</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S: С, 63.77; Н, 5.02; N, 4.65; S, 10.64. Знайдено: С, 63.91; Н, 5.09; N, 4.47; S, 10.82.

**2-(4-Метоксибензил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид**



**(2.6b)**

Вихід: 5.30 г (80%); білий кристалічний порошок (етанол); T<sub>пл</sub> = 170–172 °С.

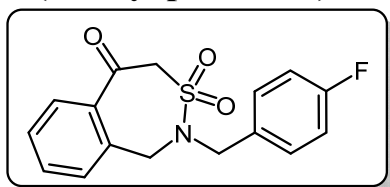
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.75 (с, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 4.13 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.53 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 5.03 (с, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 6.93 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.15 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.25 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, 9-H), 7.51 (т, *J* = 7.3 Гц, 1H, 7-H), 7.55–7.62 (м, 2H, 6,8-H).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 49.3, 50.2, 55.6, 65.2, 114.6 (2C), 127.7, 129.1, 130.0, 130.1 (2C), 130.7, 132.6, 135.1, 139.7, 159.7, 190.9.

LCMS (CI): *m/z* = 330 [M – H]<sup>–</sup>, 266 [M – SO<sub>2</sub> – H]<sup>–</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>S: С, 61.61; Н, 5.17; N, 4.23; S, 9.68. Знайдено: С, 61.85; Н, 5.28; N, 4.14; S, 9.80.

**2-(4-Флуоробензил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6c)**



Вихід: 1.85 г (58%); білий кристалічний порошок (етанол); T<sub>пл</sub> = 153–155 °С.

ІЧ (KBr): 3050, 2974, 2922, 1702, 1606, 1510, 1350,

1232, 1160, 826 cm<sup>–1</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 4.22 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.52 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 4.87 (с, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 7.09 (дд, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Гц та <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8.5 Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.18 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, 9-H), 7.28 (дд, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.5 Гц та <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 5.5 Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.40–7.60 (м, 3H, 6,7,8-H).

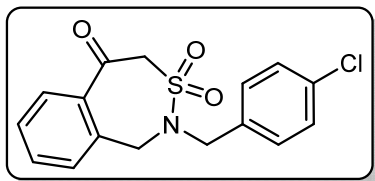
<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 49.9, 50.2, 64.8, 116.1 (д, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21 Гц, 2C), 129.3, 130.0, 130.7 (д, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8 Гц, 2C), 130.9, 132.9, 133.1, 135.9, 139.3, 162.4 (д, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 244 Гц), 191.4.

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = –115.3.

LCMS (CI): *m/z* = 318 [M – H]<sup>–</sup>, 254 [M – SO<sub>2</sub> – H]<sup>–</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>FNO<sub>3</sub>S: C, 60.18; H, 4.42; N, 4.39; S, 10.04. Знайдено: C, 60.31; H, 4.35; N, 4.47; S, 10.17.

**2-(4-Хлоробензил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6d)**



Вихід: 2.55 г (76%); білий кристалічний порошок (етанол); T<sub>пл</sub> = 164–166 °С.

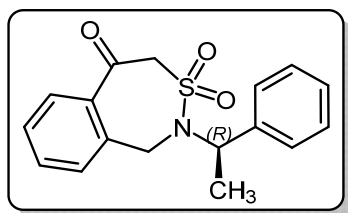
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.21 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.61 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 5.04 (с, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 7.27 (м, 3H, 9-Н та 2H<sub>Ar</sub>), 7.42 (д, *J* = 8.4 Гц, 2H<sub>Ar</sub>), 7.50 (т, *J* = 7.7 Гц, 1H, 8-Н), 7.57 (м, 2H, 6,7-Н).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 49.3, 49.5, 64.0, 128.6, 128.6 (2C), 129.3, 129.7 (2C), 130.2, 132.3, 132.4, 135.2 (2C), 138.5, 190.7.

LCMS (CI): *m/z* = 334 [M – H]<sup>–</sup>, 270 [M – SO<sub>2</sub> – H]<sup>–</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S: C, 57.23; H, 4.20; Cl, 10.56; N, 4.17; S, 9.55. Знайдено: C, 57.08; H, 4.31; Cl, 10.39; N, 4.05; S, 9.67.

**(R)-2-(1-Фенілетил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6e)**



Вихід: 2.30 г (73%); безбарвні мікрочастинки (етанол); T<sub>пл</sub> = 133–135 °С.

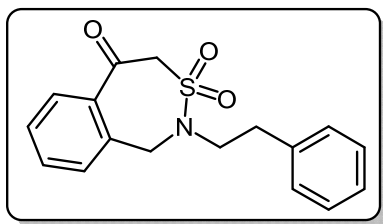
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 1.36 (д, *J* = 7.1 Гц, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 4.43 (д, *J* = 18.1 Гц, 1H, 1<sup>a</sup>-CH<sub>2</sub>N), 4.72 (д, *J* = 18.2 Гц, 1H, 1<sup>b</sup>-CH<sub>2</sub>N), 4.82 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H, 4<sup>a</sup>-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 4.96 (д, *J* = 13.6 Гц, 1H, 4<sup>b</sup>-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 5.29 (кв, *J* = 7.1 Гц, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 7.06 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, 9-Н), 7.19–7.27 (м, 5H<sub>Ph</sub>), 7.30–7.44 (м, 2H, 7,8-Н), 7.56 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H, 6-Н).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 18.5, 46.0, 54.9, 65.1, 128.0 (4C), 128.5, 128.7 (2C), 129.9, 132.6, 137.9, 139.8, 140.8, 189.8.

LCMS (CI): *m/z* = 314 [M – H]<sup>–</sup>, 250 [M – SO<sub>2</sub> – H]<sup>–</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 64.74; H, 5.43; N, 4.44; S, 10.17. Знайдено: C, 64.87; H, 5.52; N, 4.36; S, 10.30.

## 2-(2-Фенілетил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6f)



Вихід: 0.85 г (54%); жовтувата олієподібна речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3).

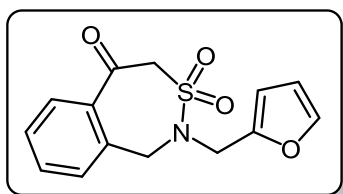
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  2.86 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H), 3.25 (т,  $J = 7.8$  Гц, 2H) 4.63 (с, 2H), 4.71 (с, 2H), 7.15 (м, 3H), 7.23 (т,  $J = 7.4$  Гц, 2H), 7.38 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.44 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H), 7.48–7.57 (м, 2H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.5, 46.7, 55.9, 63.2, 126.2, 128.5$  (3C), 128.5, 128.9 (2C), 129.9, 132.6, 137.9, 139.4, 140.8, 189.5.

LCMS (CI):  $m/z = 314$  [M – H] $^-$ , 250 [M – SO $_2$  – H] $^-$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C $_{17}$ H $_{17}$ NO $_3$ S: C, 64.74; H, 5.43; N, 4.44; S, 10.17. Знайдено: C, 64.92; H, 5.60; N, 4.25; S, 10.02.

## 2-(Фуран-2-ілметил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6g)



Вихід: 1.51 г (52%); безбарвна тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 137\text{--}139$  °C.

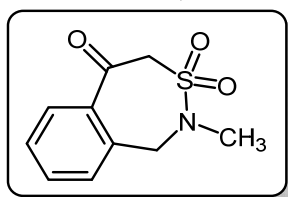
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.27$  (с, 2H, CH $_2$ furyl), 4.58 (с, 2H, 1-CH $_2$ N), 4.83 (с, 2H, CH $_2$ SO $_2$ ), 6.27 (м, 1H, 3-H $_{\text{furyl}}$ ), 6.32 (м, 1H, 4-H $_{\text{furyl}}$ ), 7.27 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 9-H), 7.40–7.48 (м, 2H, 5-H $_{\text{furyl}}$  та 7-H), 7.48–7.59 (м, 2H, 6,8-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 43.8, 50.0, 65.4, 110.4, 111.0, 129.0, 129.9, 130.8, 132.6, 135.1, 139.5, 143.7, 149.3, 190.8$ .

LCMS (CI):  $m/z = 290$  [M – H] $^-$ , 226 [M – SO $_2$  – H] $^-$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C $_{14}$ H $_{13}$ NO $_4$ S: C, 57.72; H, 4.50; N, 4.81; S, 11.01. Знайдено: C, 57.97; H, 4.65; N, 4.69; S, 11.12.

## 2-Метил-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6h)



Вихід: 1.46 г (65%, загальна методика); 0.35 г (77%, Методика 2); безбарвна тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 114\text{--}116$  °C.

ІЧ (KBr): 3084, 2980, 1700, 1454, 1338, 1160, 774  $\text{cm}^{-1}$ .

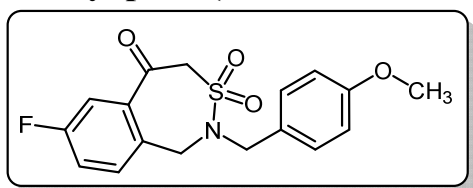
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.79$  (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.63 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 4.74 (с, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 7.41 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 9-H), 7.43–7.52 (м, 2H, 6,7-H), 7.55 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 35.2, 53.0, 63.9, 129.1, 129.7, 131.0, 132.6, 134.4, 140.0, 191.3$ .

LCMS (CI):  $m/z = 224$  [M – H]<sup>–</sup>, 160 [M – SO<sub>2</sub> – H]<sup>–</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>S: C, 53.32; H, 4.92; N, 6.22; S, 14.23. Знайдено: C, 53.47; H, 4.99; N, 6.31; S, 14.15.

### 7-Флуоро-2-(4-метоксибензил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он



#### 3,3-діоксид (2.6i)

Вихід: 1.06 г (61%); бежевий кристалічний порошок (етанол);  $T_{\text{пл}} = 145\text{--}147$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta 3.75$  (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 4.53 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 5.06 (с, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 6.92 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.15 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.29–7.38 (м, 2H, 8,9-H), 7.43 (д,  $J = 8.3$  Гц, 1H, 6-H).

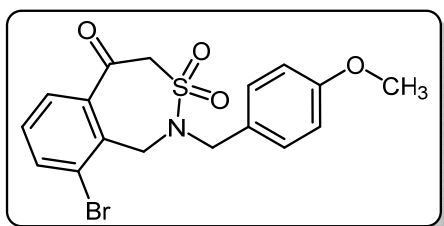
$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 48.1, 50.1, 55.3, 65.1, 114.3$  (2C), 117.0 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 24$  Гц), 119.1 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21$  Гц), 126.1, 129.8, 130.0 (2C), 132.3 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8$  Гц), 141.2, 159.7, 162.5 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 251$  Гц), 188.8.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (470 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -111.27$ .

LCMS (CI):  $m/z = 348$  [M – H]<sup>–</sup>, 284 [M – SO<sub>2</sub> – H]<sup>–</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>4</sub>S: C, 58.44; H, 4.62; N, 4.01; S, 9.18. Знайдено: C, 58.30; H, 4.51; N, 4.10; S, 9.23.

### 9-Бromo-2-(4-метоксибензил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он



#### 3,3-діоксид (2.5j)

Вихід: 1.17 г (57%); білий кристалічний порошок (етанол);  $T_{\text{пл}} = 135\text{--}137$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.70$  (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 4.75 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 5.08 (с, 2H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 6.85 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.09 (д,  $J = 8.4$  Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.37 (т,  $J = 7.8$  Гц,

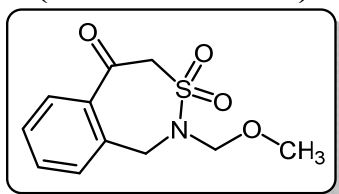
1H, 7-H), 7.53 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 8-H), 7.81 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 47.9, 49.7, 55.1, 63.5, 114.0, 123.6, 127.3, 129.0, 129.5, 129.9, 135.6, 136.4, 140.0, 158.9, 189.2$ .

LCMS (CI):  $m/z = 408$  [M - H] $^-$ , 344 [M - SO $_2$  - H] $^-$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C $_{17}$ H $_{16}$ BrNO $_4$ S: C, 49.77; H, 3.93; Br, 19.48; N, 3.41; S, 7.81. Знайдено: C, 49.89; H, 3.88; Br, 19.60; N, 3.31; S, 7.79.

### 2-(Метоксиметил)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6n)



Вихід: 0.43 г (85%, Методика 2), біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 59\text{--}61$  °C.

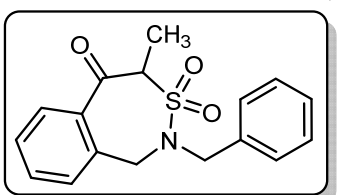
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.14$  (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.51 (с, 2H, 1-CH $_2$ N), 4.82 (с, 2H, CH $_2$ OCH $_3$ ), 5.02 (с, 2H, CH $_2$ SO $_2$ ), 7.41–7.52 (м, 2H, 7,9-H), 7.52–7.62 (м, 2H, 6,8-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 49.0, 55.6, 65.0, 79.4, 128.8, 129.8, 130.0, 133.0, 137.8, 138.0, 190.9$ .

LCMS (CI):  $m/z = 254$  [M - H] $^-$ , 190 [M - SO $_2$  - H] $^-$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C $_{11}$ H $_{13}$ NO $_4$ S: C, 51.75; H, 5.13; N, 5.49; S, 12.56. Знайдено: C, 51.83; H, 5.21; N, 5.40; S, 12.84.

### 2-Бензил-4-метил-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.6aa)



Вихід: 1.28 г (78%); білий кристалічний порошок (етанол);  $T_{\text{пл}} = 159\text{--}161$  °C.

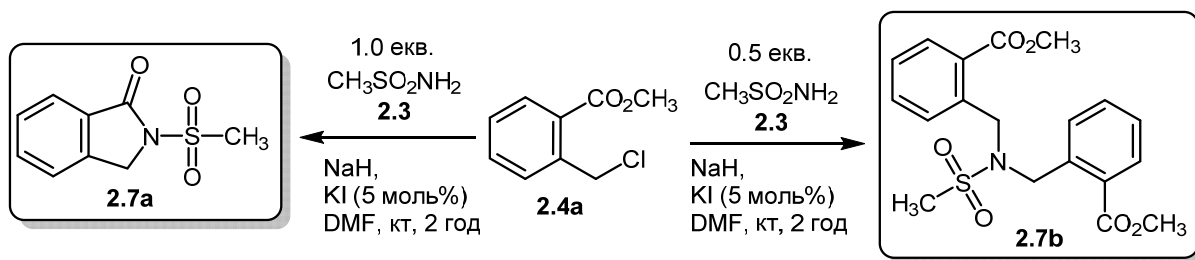
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.50$  (д,  $J = 6.8$  Гц, 3H, CH $_3$ ), 4.13 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H,  $^a\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.22 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H,  $^b\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.41 (д,  $J = 17.2$  Гц, 1H,  $1^a\text{-CH}_2\text{N}$ ), 4.73 (д,  $J = 17.2$  Гц, 1H,  $1^b\text{-CH}_2\text{N}$ ), 5.37 (кв,  $J = 6.8$  Гц, 1H, CH), 7.19–7.29 (м, 3H), 7.29–7.41 (м, 3H), 7.44–7.59 (м, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 9.6, 48.7, 50.3, 66.0, 127.8, 127.8$  (2C), 128.5, 128.6 (2C), 129.4, 129.8, 132.1, 135.1, 135.9, 138.8, 194.3.

LCMS (CI):  $m/z = 314$  [M - H] $^-$ , 250 [M - SO $_2$  - H] $^-$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C $_{17}$ H $_{17}$ NO $_3$ S: C, 64.74; H, 5.43; N, 4.44; S, 10.17. Знайдено: C, 64.91; H, 5.52; N, 4.23; S, 10.29.

## Методика синтезу сполук 2.7а та 2.7б



Метансульфонамід **2.3** (для **2.7а** – 0.48 г, 5 ммоль, 1 екв.; для **2.7б** – 0.24 г, 2.5 ммоль, 0.5 екв.) розчиняють в 25 мл абсолютизованого ДМФА. Розчин охолоджують до (0 – 5) °С, додають NaH (60% w/w, 0.20 г, 5 ммоль, 1 екв.) та перемішують впродовж 15 хв. До реакційної суміші додають метил 2-(хлорметил)бензоат **2.4а** (0.92 г, 5 ммоль, 1 екв.), каталітичну кількість KI (0.04 г, 0.25 ммоль, 5 моль%) та перемішують за кімнатної температури впродовж 2 год. Після чого, реакційну суміш виливають в 100 мл води з льодом. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать.

### 2-(Метилсульфоніл)-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-1-он (2.7а)

Вихід: 0.79 г (75%); біла тверда речовина (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 162\text{--}164$  °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.42$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.93 (с, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 7.59 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6-Н), 7.69 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 4-Н), 7.78 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5-Н), 7.83 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 7-Н).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 40.7, 50.3, 124.8$  (2С), 129.4, 130.2, 134.7, 142.9, 167.3.

LCMS (CI):  $m/z = 212$  [M + H]<sup>+</sup>. Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>S: С, 51.17; Н, 4.29; N, 6.63; S, 15.18. Знайдено: С, 51.32; Н, 4.37; N, 6.51; S, 15.29.

### Диметил 2,2'--{[(метилсульфоніл)іміно]диметандііл}добензоат (2.7б)

Вихід: 0.79 г (81%); біла тверда речовина (метанол);  $T_{пл} = 162\text{--}164$  °С.

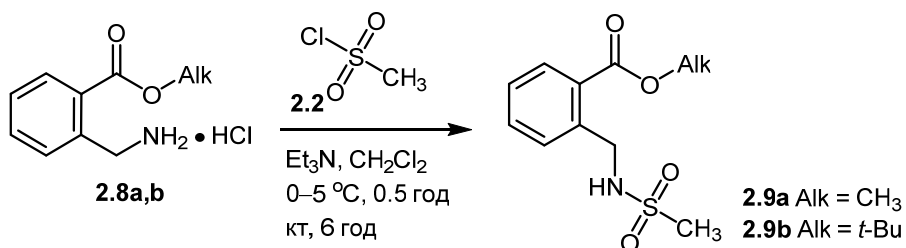
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.08$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 (с, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.76 (с, 4H, CH<sub>2</sub>), 7.30 (м, 2H, 5-Н<sub>Ar</sub>), 7.44–7.53 (м, 4H, 3,4-Н<sub>Ar</sub>), 7.69 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, 6-Н<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 38.2, 49.2$  (2С), 51.9 (2С), 127.2 (2С), 128.8 (2С), 129.1 (2С), 129.9 (2С), 132.0 (2С), 137.8 (2С), 166.8 (2С).

LCMS (CI):  $m/z = 392$  [M + H]<sup>+</sup>.

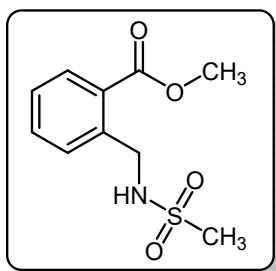
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S: С, 58.30; Н, 5.41; N, 3.58; S, 8.19. Знайдено: С, 58.11; Н, 5.48; N, 3.67; S, 8.07.

## Загальна методика синтезу сульфонамідів 2.9a,b



Розчин 2-(амінометил)бензоат гідрохлориду **2.8a,b** (20 ммоль, 1 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) охолоджують до  $(0 - 5)^\circ\text{C}$ , додають  $\text{Et}_3\text{N}$  (5.7 мл, 41 ммоль, 2.05 екв.) та залишають при перемішуванні впродовж 15 хв. До отриманого розчину впродовж 15 хв додають по краплях розчин  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$  **2.2** (1.6 мл, 21 ммоль, 1.05 екв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) при перемішуванні за температури  $(0 - 5)^\circ\text{C}$ . Отриманий розчин залишають на 6 год за кімнатної температури, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 200 мл води, екстрагують двічі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають 50 мл насиченого водного розчину  $\text{NaCl}$ . Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отримані сульфонаміди очищують за допомогою перекристалізації.

### Метил 2-{{(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.9a)



Вихід: 2.82 г (58%); біла тверда речовина (циклогексан/ $\text{EtOAc}$ , 8:2);  $T_{\text{пл}} = 55-57^\circ\text{C}$ .

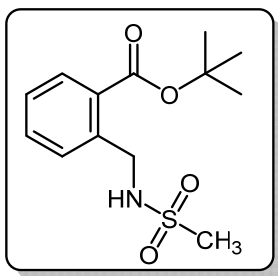
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 2.87$  (с, 3 H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ), 3.83 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.47 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ), 7.39–7.50 (м, 2H, NH та 5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (м, 2H, 3,4- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.84 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 39.9, 44.3, 52.2, 127.4, 128.7, 129.2, 130.2, 132.4, 139.3, 167.1$ .

LCMS (CI):  $m/z = 244$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ : C, 49.37; H, 5.39; N, 5.76; S, 13.18. Знайдено: C, 49.52; H, 5.45; N, 5.66; S, 13.11.

### *трет*-Бутил 2-{{(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (**2.9b**)



Вихід: 4.34 г (76%); біла тверда речовина (циклогексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 64-66\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

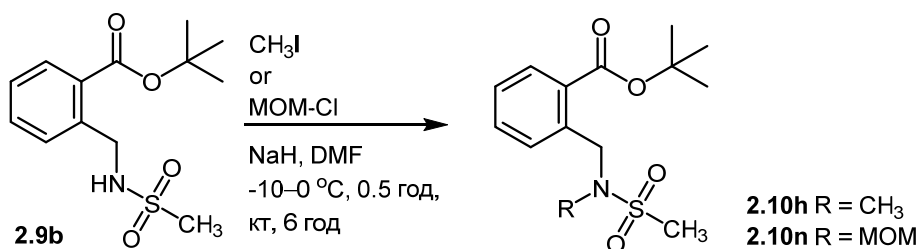
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.58$  (с, 9H, *t*-Bu), 2.83 (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.48 (д,  $J = 6.3$  Гц, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 7.27–7.40 (м, 2H, 5-H<sub>Ar</sub> та NH), 7.53 (т,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 4-H<sub>Ar</sub>), 7.60 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 3-H<sub>Ar</sub>), 7.80 (д,  $J = 7.7$  Гц, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 28.3$  (3C), 40.3, 44.8, 81.3, 127.2, 129.3, 130.5, 130.7, 132.0, 139.5, 166.1.

LCMS (CI):  $m/z = 286$  [M + H]<sup>+</sup>.

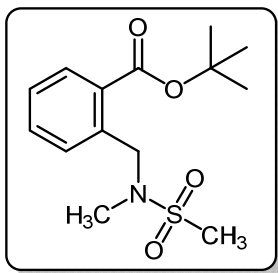
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 54.72; H, 6.71; N, 4.91; S, 11.24. Знайдено: C, 54.61; H, 6.76; N, 4.83; S, 11.05.

### Загальна методика синтезу сульфонамідів **2.10h,n**



В 30 мл абсолютизованого диметилформаміду вносять NaH (60 % w/w, 0.20 г, 5 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (-10 – 0) °C та додають по краплях розчин **2.9b** (1.4 г, 10 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого диметилформаміду. Отриману суспензію перемішують впродовж 15 хв потім додають MeI (0.5 мл, 8 ммоль, 1.6 екв.) або метоксиметил хлорид (0.6 мл, 8 ммоль, 1.6 екв.). Отриманий розчин залишають на 6 год за кімнатної температури, після чого розчин виливають в 200 мл води з льодом. Екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації або колонкової хроматографії на силікагелі.

### *трет*-Бутил 2-{{метил(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.10h)



Вихід: 1.26 г (84%); біла тверда речовина (циклогексан);

$T_{пл} = 46-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

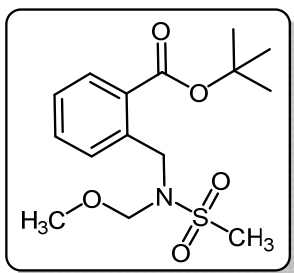
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.55$  (с, 9H, *t*-Bu), 2.72 (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.00 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.60 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 7.40 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.52–7.68 (м, 2H, 3,4-H<sub>Ar</sub>), 7.79 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 28.2$  (3C), 35.4, 35.7, 51.5, 81.8, 127.7, 128.6, 130.5, 131.5, 132.4, 137.7, 166.5.

LCMS (CI):  $m/z = 300$  [M + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 56.17; H, 7.07; N, 4.68; S, 10.71. Знайдено: C, 56.08; H, 7.14; N, 4.75; S, 10.54.

### *трет*-Бутил 2-{{метоксиметил(метилсульфоніл)аміно}метил}бензоат (2.10n)



Вихід: 1.26 г (77%), безбарвна олієподібна речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3).

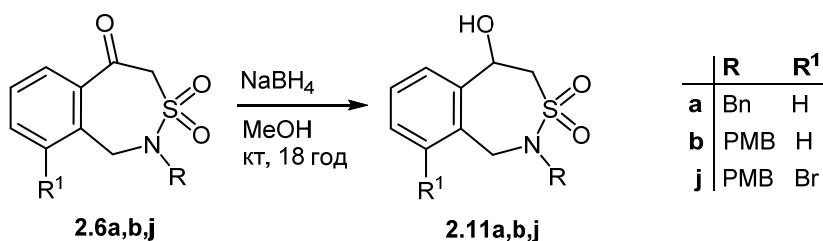
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.56$  (с, 9H, *t*-Bu), 3.07 (с, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.21 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.51 (с, 2H, NCH<sub>2</sub>Ar), 4.79 (с, 2H, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 7.39 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 5-H<sub>Ar</sub>), 7.52–7.62 (м, 2H, 3,4-H<sub>Ar</sub>), 7.79 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6-H<sub>Ar</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 28.2$  (3C), 40.6, 48.2, 55.9, 80.0, 81.8, 127.7, 128.9, 130.4, 131.3, 132.3, 138.1, 166.5.

LCMS (CI):  $m/z = 330$  [M + H]<sup>+</sup>.

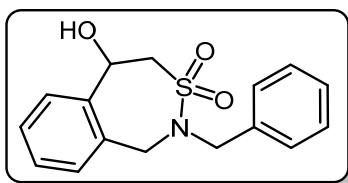
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S: C, 54.69; H, 7.04; N, 4.25; S, 9.73. Знайдено: C, 54.83; H, 6.97; N, 4.13; S, 9.86.

### Загальна методика синтезу спиртів 2.11a,b,j



В 50 мл метанолу вносять бензосультам **2.6a,b,j** (4 ммоль, 1 екв.) та порціями додають  $\text{NaBH}_4$  (0.15 г, 4 ммоль, 1 екв.) при 0 °С при перемішуванні. Реакційну суміш перемішують впродовж 18 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 50 мл води з льодом. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, сушать. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації з метанолу.

### 2-Бензил-5-гідрокси-1,2,4,5-тетрагідро-3,2-бензотіазепін 3,3-діоксид (**2.11a**)



Вихід: 1.09 г (90%); біла тверда речовина (MeOH);

$T_{\text{пл}} = 190\text{--}192$  °С.

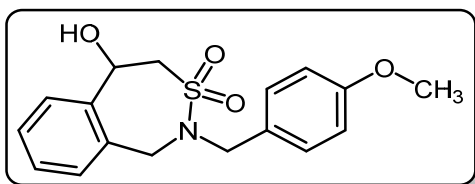
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 3.07$  (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{a}}\text{SO}_2$ ), 3.30 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}^{\text{a}}\text{Ph}$ ), 3.56 (д,  $J = 13.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}^{\text{b}}\text{SO}_2$ ), 3.74 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H, 1- $\text{CH}^{\text{a}}\text{N}$ ), 4.37 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}^{\text{b}}\text{Ph}$ ), 4.59 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H, 1- $\text{CH}^{\text{b}}\text{N}$ ), 5.08 (м, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 6.06 (д,  $J = 4.4$  Гц, 1H, OH), 6.96 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 9-H), 7.16–7.47 (м, 7H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$  та 7,8-H), 7.74 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 48.6, 49.6, 59.1, 65.5, 126.1, 127.3, 128.1, 128.6$  (2C), 129.0, 129.1 (2C), 131.1, 131.6, 136.3, 143.7.

LCMS (CI):  $m/z = 286$  [ $\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ : С, 63.35; Н, 5.65; N, 4.62; S, 10.57. Знайдено: С, 63.55; Н, 5.82; N, 4.74; S, 10.49.

### 2-(4-Метоксибензил)-5-гідрокси-1,2,4,5-тетрагідро-3,2-бензотіазепін 3,3-діоксид (**2.11b**)



**3,3-діоксид (2.11b)**

Вихід: 1.15 г (86%); біла тверда речовина (MeOH);  $T_{\text{пл}} = 181\text{--}183$  °С.

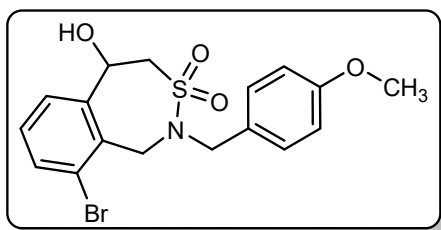
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 3.20\text{--}3.31$  (м, 2H,  $\text{CH}^{\text{a}}\text{SO}_2$  та  $\text{CH}^{\text{a}}\text{Ar}$ ), 3.55 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H,  $\text{CH}^{\text{b}}\text{SO}_2$ ), 3.72–3.87 (м, 4H, 1- $\text{CH}^{\text{a}}\text{N}$  та  $\text{OCH}_3$ ), 4.23 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H,  $\text{CH}^{\text{b}}\text{Ar}$ ), 4.56 (д,  $J = 15.9$  Гц, 1H, 1- $\text{CH}^{\text{b}}\text{N}$ ), 5.10 (д,  $J = 10.5$  Гц, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 6.21 (уш. с, 1H, OH), 6.95 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.06 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 9-H), 7.15 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 7-H), 7.45 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 8-H), 7.71 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 48.4, 48.9, 55.6, 58.7, 65.4, 114.5$  (2C), 127.4, 128.2, 129.0, 129.8 (2C), 131.3, 131.9, 143.5, 159.2.

LCMS (CI):  $m/z = 316$  [M – H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S: C, 61.24; H, 5.74; N, 4.20; S, 9.62. Знайдено: C, 61.45; H, 5.93; N, 4.09; S, 9.71.

## 2-(4-Метоксибензил)-5-гідрокси-9-бромо-1,2,4,5-тетрагідро-3,2-



### бензотіазепін 3,3-діоксид (2.11j)

Вихід: 1.47 г (89%); біла тверда речовина (MeOH); T<sub>пл</sub> = 146–148 °C.

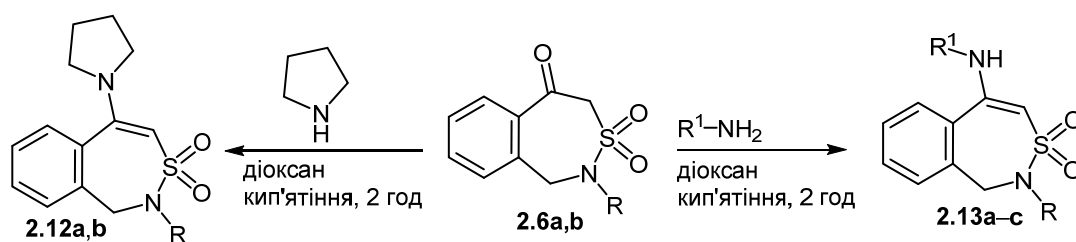
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.28$  (м, 1H, CH<sup>a</sup>SO<sub>2</sub>), 3.37 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H, CH<sup>a</sup>Ar), 3.58 (д,  $J = 13.8$  Гц, 1H, CH<sup>b</sup>SO<sub>2</sub>), 3.73 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.25 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H, CH<sup>b</sup>Ar), 4.53 (д,  $J = 16.4$  Гц, 1H, 1-CH<sup>a</sup>N), 4.63 (д,  $J = 16.4$  Гц, 1H, 1-CH<sup>b</sup>N), 5.14 (дд,  $J = 11.1, 4.4$  Гц, 1H, CHOH), 6.34 (д,  $J = 4.4$  Гц, 1H, OH), 6.91 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.23 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.37 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 7-H), 7.62 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 8-H), 7.73 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 46.6, 49.1, 55.2, 59.4, 65.5, 113.9$  (2C), 125.6 (2C), 128.8, 129.2 (2C), 130.1, 131.8, 131.9, 146.3, 159.1.

LCMS (CI):  $m/z = 394$  [M – H<sub>2</sub>O + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>4</sub>S: C, 49.52; H, 4.40; Br, 19.38; N, 3.40; S, 7.78. Знайдено: C, 49.64; H, 4.29; Br, 19.60; N, 3.51; S, 7.63.

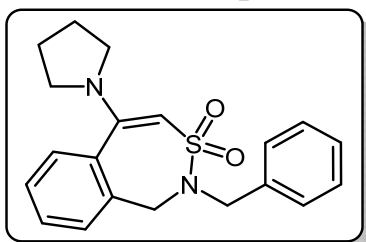
## Загальна методика синтезу енамінів 2.12a,b та 2.13a–c



Бензосульфам **2.6a,b** (0.30 г, 1 ммоль, 1 екв.) розчиняють в 25 мл діоксану, додають відповідний амін (2 ммоль, 2 екв.: 0.14 г піролідину для **2.12a,b**; 0.12 г пропіламіну для **2.13a**; 0.15 г бутиламіну для **2.13b**; 0.21 г

бензиламіну для **2.13с**). Отриманий розчин кип'ятять впродовж 2 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 100 мл води та екстрагують тричі по 30 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 30 мл води і 30 мл насиченого водного розчину NaCl. Отриманий екстракт сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації з метанолу.

### 2-Бензил-5-(піролідин-1-іл)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін 3,3-діоксид (**2.12а**)



Вихід: 0.28 г (79%); безбарвні мікрокристали (MeOH);  
T<sub>пл</sub> = 176–178 °С.

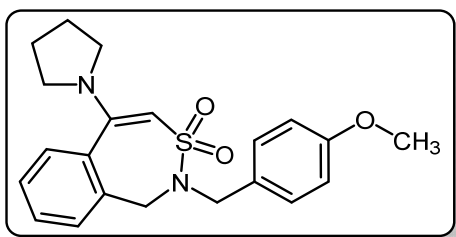
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.95 (уш. с, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.20 (уш. с, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 3.76 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 5.14 (с, 1H, CHSO<sub>2</sub>), 7.22 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H, 9-H), 7.28 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H, 7-H), 7.32–7.47 (м, 7H, H<sub>Ph</sub> та 6,8-H).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 25.8 (2C), 50.1 (2C), 53.1 (2C), 91.5, 127.8, 128.6, 128.8, 128.9 (2C), 129.0 (2C), 130.4, 130.7, 135.6, 135.9, 137.8, 156.7.

LCMS (CI): *m/z* = 355 [M + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 67.77; Н, 6.26; N, 7.90; S, 9.04. Знайдено: С, 67.93; Н, 6.31; N, 7.79; S, 9.17.

### 2-(4-Метоксибензил)-5-(піролідин-1-іл)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін



#### 3,3-діоксид (**2.12b**)

Вихід: 0.31 г (82%); безбарвні мікрокристали (MeOH); T<sub>пл</sub> = 191–193 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.88 (уш. с, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.25 (уш. с, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N), 3.76 (м, 5H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>), 4.07 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 5.15 (с, 1H, CHSO<sub>2</sub>), 6.95 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.27 (д, *J* = 6.9 Гц, 1H, 9-H), 7.33 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.36–7.48 (м, 3H, 6,7,8-H).

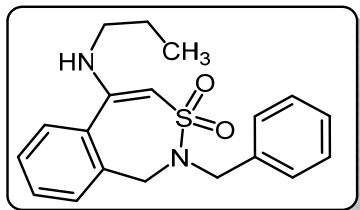
<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 25.4 (2C), 49.9 (2C), 51.9, 52.5, 55.5, 90.7, 114.3 (2C), 128.5, 128.7, 129.4, 130.4 (3C), 130.6, 135.6, 135.7, 156.7, 159.1.

LCMS (CI):  $m/z = 385 [M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ : C, 65.60; H, 6.29; N, 7.29; S, 8.34. Знайдено: C, 65.67; H, 6.26; N, 7.35; S, 8.31.

### 2-Бензил-5-(пропіламіно)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін 3,3-діоксид (2.13a)

Вихід: 0.24 г (71%); безбарвні мікрокристали (MeOH);  $T_{пл} = 136-138\text{ }^\circ\text{C}$ .



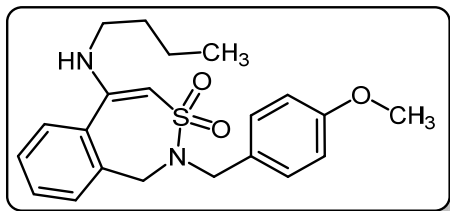
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.02$  (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H, 3- $H_{Pr}$ ), 1.69 (м, 2H, 2- $H_{Pr}$ ), 3.09 (т,  $J = 6.4$  Гц, 2H, 1- $H_{Pr}$ ), 3.82 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.18 (с, 2H, 1- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.16 (с, 1H,  $\text{CHSO}_2$ ), 6.96 (с, 1H,  $\text{NH}_{Pr}$ ), 7.23 (д,  $J = 7.0$  Гц, 1H, 9-H), 7.30 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 4- $H_{Ph}$ ), 7.26–7.47 (м, 7H,  $H_{Ph}$  та 6,7,8-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 12.3, 21.3, 45.8, 52.7, 52.8, 88.7, 127.8, 128.0, 128.7, 128.9$  (2C), 129.1 (2C), 130.4, 130.5, 135.8, 137.4, 137.7, 157.0.

LCMS (CI):  $m/z = 343 [M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{19}H_{22}N_2O_2S$ : C, 66.64; H, 6.48; N, 8.18; S, 9.36. Знайдено: C, 66.89; H, 6.55; N, 8.10; S, 9.48.

### 2-(4-Метоксибензил)-5-(бутиламіно)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін 3,3-діоксид (2.13b)



#### 3,3-діоксид (2.13b)

Вихід: 0.32 г (84%); безбарвні мікрокристали (MeOH);  $T_{пл} = 130-132\text{ }^\circ\text{C}$ .

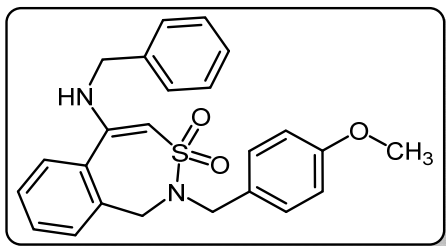
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta 0.89$  (т,  $J = 7.3$  Гц, 3H, 4- $H_{Bu}$ ), 1.34 (h,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 3- $H_{Bu}$ ), 1.53 (p,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 2- $H_{Bu}$ ), 3.03 (м, 2H, 1- $H_{Bu}$ ), 3.74 (м, 5H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$ ), 4.07 (с, 2H, 1- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 5.14 (с, 1H,  $\text{CHSO}_2$ ), 6.93 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 3,5- $H_{Ar}$ ), 7.10 (т,  $J = 5.3$  Гц, 1H, NH), 7.25 (д,  $J = 6.9$  Гц, 1H, 9-H), 7.33 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 2,6- $H_{Ar}$ ), 7.35–7.46 (м, 3H, 6,7,8-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 14.2, 20.3, 29.6, 43.4, 51.8, 52.0, 55.5, 88.2, 114.2$  (2C), 127.7, 128.8, 129.1, 130.4, 130.6 (3C), 135.6, 137.0, 156.9, 159.1.

LCMS (CI):  $m/z = 387 [M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{21}H_{26}N_2O_3S$ : C, 65.26; H, 6.78; N, 7.25; S, 8.29. Знайдено: C, 65.31; H, 6.82; N, 7.20; S, 8.34.

## 2-(4-Метоксибензил)-5-(бензиламіно)-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін



### 3,3-діоксид (2.13с)

Вихід: 0.34 г (81%); безбарвні мікрочастинки (MeOH);  $T_{пл} = 134-136\text{ }^\circ\text{C}$ .

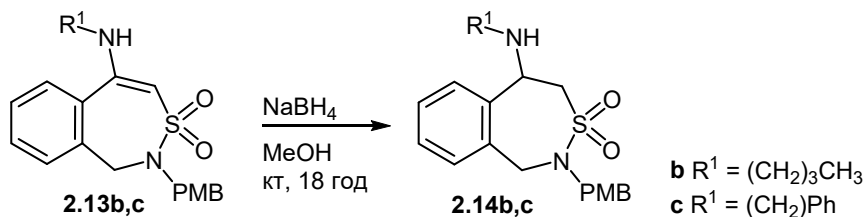
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.76$  (м, 5H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{OCH}_3$ ), 4.03 (с, 2H, 1- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.37 (д,  $J = 6.0$  Гц, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.17 (с, 1H,  $\text{CHSO}_2$ ), 6.92 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{OCH}_3)$ ), 7.27–7.33 (м, 4H, 2,6- $\text{H}(\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{OCH}_3)$ , 4- $\text{H}_{Ph}$  та 9- $\text{H}$ ), 7.38 (м, 4H,  $\text{H}_{Ph}$ ), 7.41–7.51 (м, 2H, 7,8- $\text{H}$ ), 7.54 (д,  $J = 6.9$  Гц, 1H, 6- $\text{H}$ ), 7.74 (т,  $J = 6.0$  Гц, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 46.9, 51.7, 52.1, 55.5, 89.8, 114.3$  (2C), 127.5 (3C), 127.7, 128.9, 129.0 (2C), 129.1, 130.4 (2C), 130.5, 130.7, 135.6, 136.9, 138.1, 156.7, 159.1.

LCMS (CI):  $m/z = 421$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

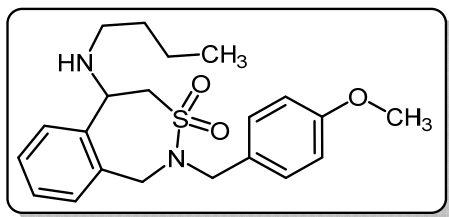
Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 68.55; Н, 5.75; N, 6.66; S, 7.62. Знайдено: С, 68.62; Н, 5.80; N, 6.75; S, 7.53.

### Загальна методика синтезу амінів 2.14b,c



В 10 мл метанолу вносять енаміни **2.13b,c** (0.5 ммоль, 1 екв.) та порціями додають  $\text{NaBH}_4$  (0.02 г, 0.5 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують впродовж 18 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 50 мл води та екстрагують тричі по 25 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 25 мл води і 25 мл насиченого водного розчину  $\text{NaCl}$ . Отриманий екстракт сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації з метанолу.

## 2-(4-Метоксибензил)-5-(бутиламіно)-1,2,4,5-тетрагідро-3,2-бензотіазепін



### 3,3-діоксид (2.14b)

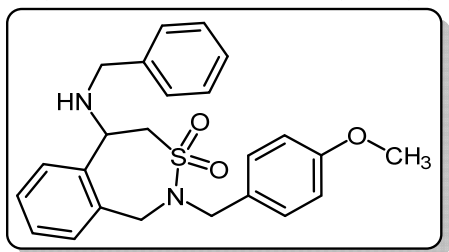
Вихід: 0.16 г (81%); білий кристалічний порошок (MeOH);  $T_{\text{пл}} = 138\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 0.88$  (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H, 4-Н<sub>Бу</sub>), 1.35 (м, 2H, 3-Н<sub>Бу</sub>), 1.46 (м, 2H, 2-Н<sub>Бу</sub>), 2.34 (уш. м, 2H, 1-Н<sub>Бу</sub>), 2.67–3.04 (уш. м, 3H), 3.36–3.74 (уш. м, 2H), 3.77 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, CHNH), 4.24 (уш. м, 1H), 4.53 (уш. м, 1H), 6.87 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 3,5-Н<sub>Ar</sub>), 6.97 (д,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 9-Н), 7.13 (д,  $J = 8.6$  Гц, 2H, 2,6-Н<sub>Ar</sub>), 7.23 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 7-Н), 7.36 (т,  $J = 7.3$  Гц, 1H, 8-Н), 7.59 (уш. с, 1H, 6-Н).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 14.4, 20.5, 32.2, 47.7, 48.1, 48.7, 55.3$  (2C), 56.4, 114.2 (2C), 126.4, 126.9, 127.6, 128.8, 129.7 (2C), 131.3, 133.5, 141.9, 159.2. LCMS (CI):  $m/z = 389$  [M + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64.92; H, 7.26; N, 7.21; S, 8.25. Знайдено: C, 65.04; H, 7.32; N, 7.15; S, 8.21.

## 2-(4-Метоксибензил)-5-(бензиламіно)-1,2,4,5-тетрагідро-3,2-бензотіазепін



### 3,3-діоксид (2.14c)

Вихід: 0.16 г (77%); білий кристалічний порошок (MeOH);  $T_{\text{пл}} = 183\text{--}185\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

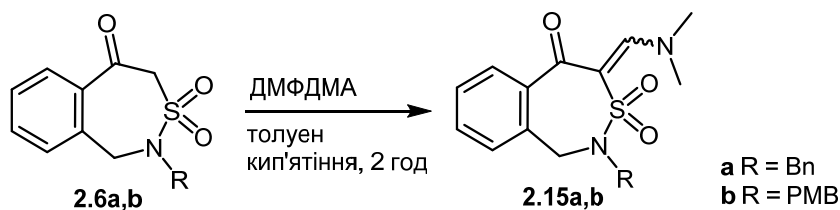
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.86\text{--}3.29$  (уш. м, 3H), 3.59–3.72 (уш. м, 4H), 3.75 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.18 (д,  $J = 9.6$  Гц, 1H, CHNH), 4.18–4.78 (уш. м, 2H), 6.94 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 3,5-Н(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.07 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 9-Н), 7.14 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 2,6-Н(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.23 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 7-Н), 7.24–7.40 (м, 5H, Н<sub>Ph</sub>), 7.45 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 8-Н), 7.70 (уш. с, 1H, 6-Н).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 48.5, 48.8, 51.3, 55.5$  (2C), 56.1, 114.5 (2C), 127.2 (3C), 128.2, 128.4 (2C), 128.6 (2C), 129.1, 129.8 (2C), 131.7, 133.8, 140.7, 141.7, 159.2.

LCMS (CI):  $m/z = 423$  [M + H]<sup>+</sup>.

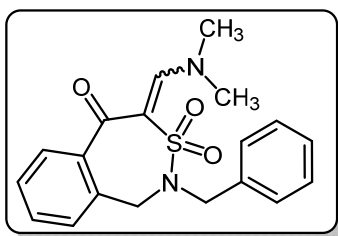
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 68.22; H, 6.20; N, 6.63; S, 7.59. Знайдено: C, 68.37; H, 6.28; N, 6.71; S, 7.50.

## Загальна методика синтезу енамінокетонів 2.15a,b



В 50 мл толуену вносять бензосультам **2.6a,b** (5 ммоль, 1 екв.) і ДМФДМА (1.19 г, 10 ммоль, 2 екв.). Реакційну суміш кип'ятять впродовж 2 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації з толуену.

### 2-Бензил-4-[(диметиламіно)метиліден]-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксид (**2.15a**)



Вихід: 1.57 г (88%); безбарвні мікрочастинки (MeOH);

$T_{\text{пл}} = 148\text{--}150\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

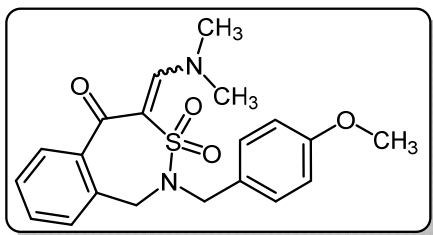
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.82$  (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.38 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.12 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.14 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 7.24 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H, 9-H), 7.34 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H, 7-H), 7.44 (м, 6H, H<sub>Ph</sub> та 8-H), 7.70 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H, 6-H), 7.83 (с, 1H, CH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 44.2, 48.3, 51.1, 52.2, 105.0, 128.1, 128.9$  (3C), 129.3, 129.5 (2C), 130.7, 132.0, 135.3, 136.8, 140.4, 156.4, 182.9.

LCMS (CI):  $m/z = 357$  [M + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 64.02; H, 5.66; N, 7.86; S, 8.99. Знайдено: C, 64.17; H, 5.58; N, 7.99; S, 9.06.

### 2-(4-Метоксибензил-4-[(диметиламіно)метиліден]-1,2-дигідро-3,2-бензотіазепін -5(4*H*)-он 3,3-діоксид (**2.15b**)



Вихід: 1.60 г (83%); безбарвні мікрочастинки (MeOH);  $T_{\text{пл}} = 136\text{--}138\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.80$  (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.36 (с, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.11 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>N), 6.96 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.23 (д,  $J$

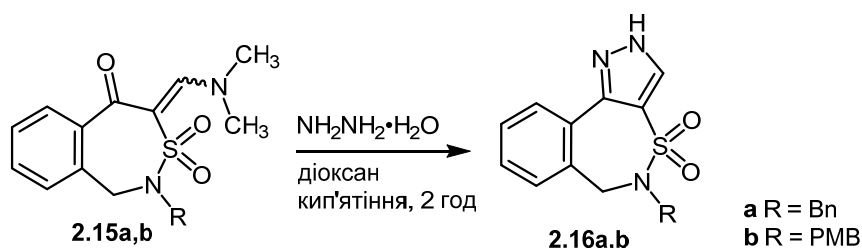
= 7.2 Гц, 1H, 9-H), 7.34 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 2,6-Н<sub>Ar</sub>), 7.41–7.54 (м, 2H, 7,8-H), 7.70 (д,  $J = 7.2$  Гц, 1H, 6-H), 7.79 (с, 1H, CH).

<sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 44.1, 48.1, 50.6, 51.8, 55.6, 104.5, 114.3, 128.2, 128.9, 129.0, 130.9, 130.9, 132.1, 135.4, 140.3, 156.4, 159.3, 182.7$ .

LCMS (CI):  $m/z = 387$  [M + H]<sup>+</sup>.

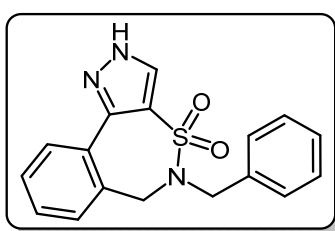
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: С, 62.16; Н, 5.74; N, 7.25; S, 8.30. Знайдено: С, 62.35; Н, 5.62; N, 7.14; S, 8.19.

### Загальна методика синтезу піразолів 2.16a,b



В 20 мл діоксану вносять енамінокетон **2.15a,b** (2 ммоль, 1 екв.) і N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O (1.2 г, 10 ммоль, 2 екв.). Отриманий розчин кип'ять при перемішуванні впродовж 2 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 30 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням та очищують за допомогою перекристалізації з метанолу.

### 5-Бензил-5,6-дигідро-2H-піразоло[4,3-*d*][3,2]бензотіазепін 4,4-діоксид (2.16a)



Вихід: 0.55 г (84%); білий кристалічний порошок (MeOH); T<sub>пл</sub> = 170–172 °С.

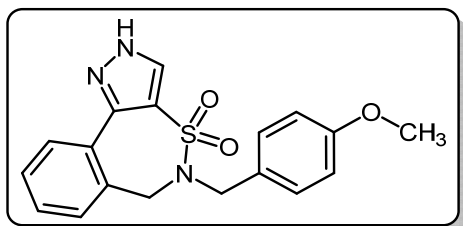
<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 4.05$  (с, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.56 (с, 2H, 6-CH<sub>2</sub>N), 7.15–7.24 (м, 3H, 2,6-Н<sub>Ph</sub> та 7-Н), 7.36 (м, 4H, 3,4,5-Н<sub>Ph</sub> та 9-Н), 7.50 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 8-Н), 8.23 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 10-Н), 8.51 (с, 1H, 3-Н), 13.68 (с, 1H, NH).

<sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 49.2, 50.2, 121.7, 128.1, 128.3$  (2С), 128.4 (2С), 129.1 (2С), 129.2, 129.6 (2С), 131.4 (2С), 133.1, 136.5.

LCMS (CI):  $m/z = 326$  [M + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: С, 62.75; Н, 4.65; N, 12.91;

S, 9.85. Знайдено: C, 62.94; H, 4.79; N, 13.02; S, 9.72.



**5-(4-Метоксибензил)-5,6-дигідро-2H-піразоло[4,3-*d*][3,2]бензотіазепін**

**4,4-діоксид (2.16b)**

Вихід: 0.64 г (90%); білий кристалічний порошок (MeOH);  $T_{пл} = 168-170\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

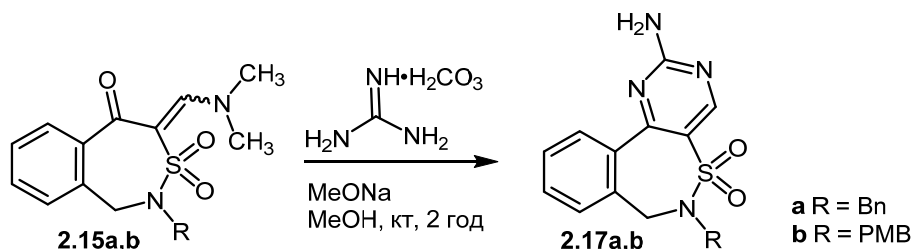
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.73$  (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.52 (с, 2H, 6-CH<sub>2</sub>N), 6.90 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.09 (д,  $J = 8.2$  Гц, 2H, 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.15 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 7-H), 7.38 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 9-H), 7.48 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 8-H), 8.25 (с, 1H, 10-H), 8.53 (с, 1H, 3-H), 14.02 (с, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 48.7, 49.9, 55.5, 114.5$  (2C), 121.7, 128.0, 128.2 (2C), 129.1, 129.5 (2C), 129.8 (2C), 131.4 (2C), 133.1, 159.3.

LCMS (CI):  $m/z = 356$  [M + H]<sup>+</sup>.

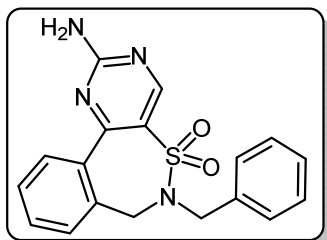
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 60.83; H, 4.82; N, 11.82; S, 9.02. Знайдено: C, 60.97; H, 4.88; N, 11.75; S, 8.93.

**Загальна методика синтезу піримідинів 2.17a,b**



До суспензії енамінокетону **2.15a,b** (2 ммоль, 1 екв.) і гуанідин карбонату (0.36 г, 4 ммоль, 2 екв.) в 50 мл абсолютизованого метанолу додають порціями метилат натрію (0.22 г, 4 ммоль, 2 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. Реакційну суміш залишають при перемішуванні впродовж 2 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 50 мл води та нейтралізують 1 М НСІ. Нерозчинний продукт відділяють фільтруванням, промивають водою, сушать. Отриманий продукт перекристалізують з метанолу.

## 2-Аміно-6-бензил-6,7-дигідропіримідо[5,4-*d*][3,2]бензотіазепін 5,5-діоксид



(2.17a)

Вихід: 0.67 г (95%); білий кристалічний порошок (MeOH);  $T_{\text{пл}} > 280$  °С.

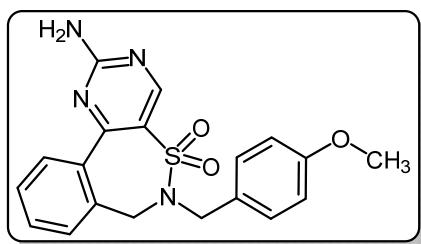
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 3.95$  (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.37 (с, 2H, 7-CH<sub>2</sub>N), 7.25–7.46 (м, 6H, 8-Н та H<sub>Ph</sub>), 7.44–7.57 (м, 2H, 9,10-Н), 7.73 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 11-Н), 7.79 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.59 (с, 1H, 4-Н).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 52.2, 53.9, 119.7, 128.2, 128.9, 129.0$  (2C), 129.1 (2C), 129.2, 130.9, 131.6, 135.1, 136.4, 138.6, 157.4, 164.6, 165.2.

LCMS (CI):  $m/z = 353$  [M + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: С, 61.35; Н, 4.58; N, 15.90; S, 9.10. Знайдено: С, 61.47; Н, 4.85; N, 16.01; S, 9.25.

## 2-Аміно-6-(4-метоксибензил)-6,7-дигідропіримідо[5,4-*d*][3,2]бензотіазепін 5,5-діоксид (2.17b)



5,5-діоксид (2.17b)

Вихід: 0.72 г (94%); білий кристалічний порошок (MeOH);  $T_{\text{пл}} = 208$ – $210$  °С.

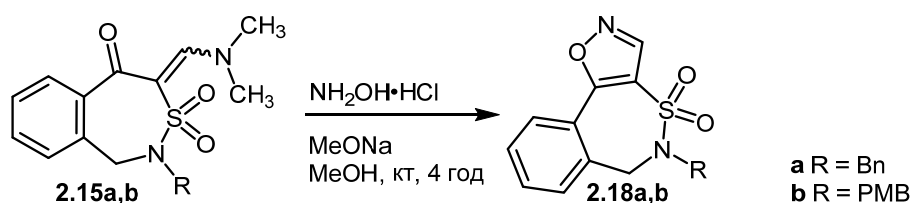
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 3.74$  (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.29 (с, 2H, 7-CH<sub>2</sub>N), 6.93 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, 3,5-H<sub>Ar</sub>), 7.29–7.39 (м, 3H, 8-Н та 2,6-H<sub>Ar</sub>), 7.44–7.56 (м, 2H, 9,10-Н), 7.71 (м, 1H, 11-Н), 7.79 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.56 (с, 1H, 4-Н).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 51.8, 53.4, 55.5, 114.4$  (2C), 119.8, 127.9, 128.9, 129.1, 130.7 (2C), 130.9, 131.5, 135.2, 138.6, 157.3, 159.3, 164.6, 165.2.

LCMS (CI):  $m/z = 383$  [M + H]<sup>+</sup>.

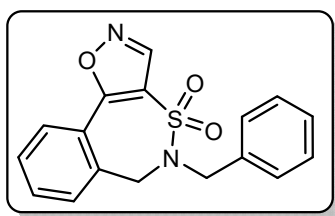
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S: С, 59.67; Н, 4.74; N, 14.65; S, 8.38. Знайдено: С, 59.85; Н, 4.81; N, 14.55; S, 8.32.

### Загальна методика синтезу ізоксазолів 2.18a,b



До суспензії енамінокетону **2.15a,b** (2 ммоль, 1 екв.) і гідроксиламін гідрохлориду (0.28 г, 4 ммоль, 2 екв.) в 50 мл абсолютизованого метанолу додають порціями метилат натрію (0.22 г, 4 ммоль, 2 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. Реакційну суміш залишають при перемішуванні впродовж 4 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 50 мл, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням, промивають водою, сушать. Отриманий продукт перекристалізують з метанолу.

#### 5-Бензил-5,6-дигідро[1,2]оксазоло[4,5-*d*][3,2]бензотіазепін 4,4-діоксид (**2.18a**)



Вихід: 0.57 г (88%); білий кристалічний порошок (MeOH);  $T_{пл} = 198-200\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

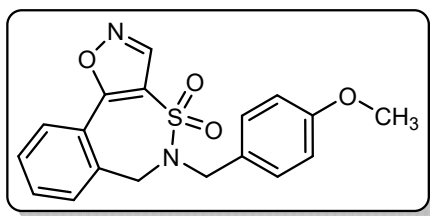
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 4.13$  (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.71 (с, 2H, 6-CH<sub>2</sub>N), 7.19 (д,  $J = 7.3$  Гц, 2H, 2,6-Н<sub>Ph</sub>), 7.25–7.43 (м, 4H, 7-Н та 3,4,5-Н<sub>Ph</sub>), 7.62 (м, 2H, 8,9-Н), 8.15 (м, 1H, 10-Н), 9.44 (с, 1H, 3-Н).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 49.3, 49.4, 119.8, 123.8, 127.8, 127.9$  (2С), 128.5, 128.6 (2С), 129.3, 131.3, 132.3, 133.9, 135.4, 149.4, 161.6.

LCMS (CI):  $m/z = 327$  [M + H]<sup>+</sup>.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: С, 62.56; Н, 4.32; N, 8.58; S, 9.82. Знайдено: С, 62.71; Н, 4.24; N, 8.70; S, 9.71.

#### 5-(4-Метоксибензил)-5,6-дигідро[1,2]оксазоло[4,5-*d*][3,2]бензотіазепін



#### 4,4-діоксид (**2.18b**)

Вихід: 0.65 г (91%); білий кристалічний порошок (MeOH);  $T_{пл} = 188-190\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 3.77$  (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (с, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 4.61 (с, 2H, 6-CH<sub>2</sub>N), 6.84 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, 3,5-Н<sub>Ar</sub>), 7.06 (д,  $J = 8.0$  Гц, 2H, 2,6-Н<sub>Ar</sub>), 7.24 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 7-Н), 7.58 (м, 2H, 8,9-Н), 8.16 (д,  $J = 7.4$  Гц, 1H, 10-Н), 9.13 (с, 1H, 3-Н).

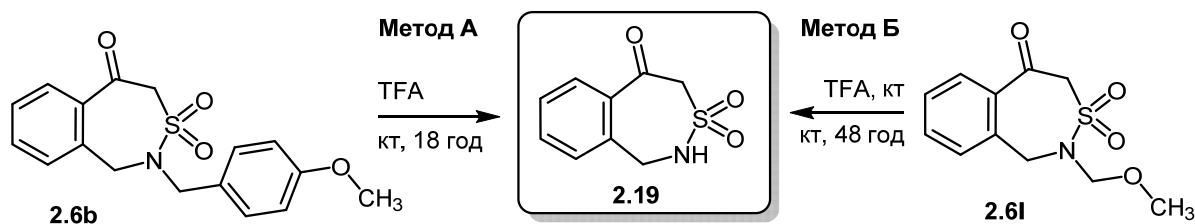
$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 49.3, 49.7, 55.6, 114.5$  (2С), 120.4, 124.4,

127.4, 129.0, 129.8, 130.0 (2C), 131.8, 132.8, 134.5, 149.9, 159.4, 162.1.

LCMS (CI):  $m/z = 357$   $[M + H]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{18}H_{16}N_2O_4S$ : С, 60.66; Н, 4.53; N, 7.86; S, 9.00. Знайдено: С, 60.73; Н, 4.48; N, 7.97; S, 8.89.

### 1,2-Дигідро-3,2-бензотіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (Сультам 2.19)



**Метод А.** Бензосультам **2.6b** (0.66 г, 2 ммоль) вносять в 50 мл трифлуороцтової кислоти, перемішують впродовж 18 год за кімнатної температури та випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 30 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням та очищують за допомогою перекристалізації з метанолу. Вихід: 0.19 г (46%).

**Метод Б.** Бензосультам **2.61** (0.25 г, 1 ммоль) вносять в 25 мл трифлуороцтової кислоти та перемішують за кімнатної температури впродовж 48 год. Потім, реакційну суміш випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 30 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням та очищують за допомогою перекристалізації з метанолу. Вихід: 0.15 г (69%).

Безбарвні мікрокристали;  $T_{пл} = 135-137$  °С (розкл.).

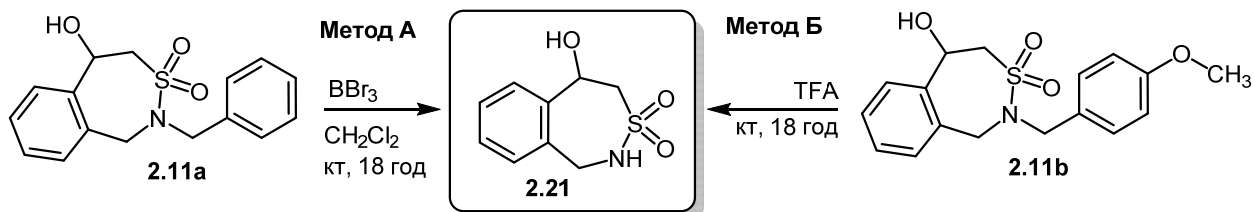
$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.58$  (с, 2H, 1- $CH_2N$ ), 4.88 (с, 2H,  $CH_2SO_2$ ), 7.39 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 9-H), 7.45 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 7-H), 7.56 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 8-H), 7.61 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 6-H), 8.34 (уш. с, 1H, NH).

$^{13}C$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 45.9, 65.2, 128.4, 129.5, 129.9, 132.9, 137.7, 140.4, 191.4$ .

LCMS (CI):  $m/z = 210$   $[M - H]^-$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_9H_9NO_3S$ : С, 51.17; Н, 4.29; N, 6.63; S, 15.18. Знайдено: С, 51.40; Н, 4.38; N, 6.51; S, 15.27.

### 5-Гідрокси-1,2,4,5-тетрагідро-3,2-бензотіазепін 3,3-діоксид (2.21)



**Метод А.** В 50 мл абсолютизованого дихлорметану вносять **2.11а** (0.61 г, 2 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні в атмосфері Аргону, охолоджують до  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  та додають порціями  $\text{BBr}_3$  (1.51 г, 6 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш вигрівають до кімнатної температури та залишають на 18 год при перемішуванні. Після чого, реакційну суміш виливають в 100 мл 10% водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  з льодом. Утворений осад відфільтровують, промивають водою, дихлорметаном, сушать та очищують за допомогою перекристалізації з метанолу. Вихід: 0.32 г (74%).

**Метод Б.** В 25 мл трифлуороцтової кислоти вносять **2.11b** (0.5 г, 1.5 ммоль) та перемішують за кімнатної температури впродовж 18 год. Потім, реакційну суміш випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 50 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням та очищують за допомогою перекристалізації з метанолу. Вихід: 0.27 г (85%).

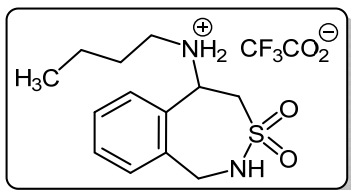
Біла тверда речовина;  $T_{\text{пл}} = 168\text{--}170\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 3.17$  (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{a}}\text{SO}_2$ ), 3.62–3.91 (м, 2H,  $\text{CH}^{\text{b}}\text{SO}_2$  та 1- $\text{CH}^{\text{a}}\text{N}$ ), 4.25 (д,  $J = 15.5$  Гц, 1H, 1- $\text{CH}^{\text{b}}\text{N}$ ), 4.48 (м, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 5.88 (м, 1H, OH), 7.25–7.43 (м, 3H, 8,7,9-H), 7.60 (м, 2H, 6-H та NH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 45.4, 45.7, 60.5, 128.9, 129.4, 130.1, 130.5, 138.9, 139.4$ .

LCMS (CI):  $m/z = 196$  [ $\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ : C, 50.69; H, 5.20; N, 6.57; S, 15.03. Знайдено: C, 50.94; H, 5.37; N, 6.48; S, 14.92.

**N-Бутил-1,2,4,5-тетрагідро-3,2-бензотіазепін-5-амоніум****3,3-діоксид****трифлуорацетат (2.22)**

В 10 мл трифлуороцтової кислоти вносять **2.14b** (0.20 г, 0.5 ммоль) та перемішують за кімнатної температури

впродовж 18 год. Потім, реакційну суміш випаровують при пониженому тиску. Отриманий залишок очищують за допомогою перекристалізації з етанолу. Вихід: 0.14 г (75%); білий кристалічний порошок;  $T_{пл} = 122-124\text{ }^\circ\text{C}$ .

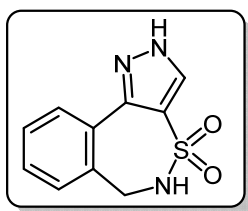
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 0.91$  (т,  $J = 7.4$  Гц, 3H, 4- $\text{H}_{Bu}$ ), 1.36 (м, 2H, 3- $\text{H}_{Bu}$ ), 1.70 (м, 2H, 2- $\text{H}_{Bu}$ ), 2.99 (уш. м, 1H), 3.23 (уш. м, 1H), 3.49 (уш. м, 2H), 3.94 (уш. м, 1H), 4.34 (уш. м, 2H, 1- $\text{H}_{Bu}$ ), 4.87 (д,  $J = 9.3$  Гц, 1H, CHNH), 7.43 (м, 2H), 7.48 (м, 2H), 7.61 (с, 1H,  $\text{NH}\text{SO}_2$ ), 9.62 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 13.5, 19.3, 27.6, 45.5, 46.1, 54.1, 54.8, 117.1$  (кв,  $^1J_{CF} = 280$  Гц), 128.3 (2С), 128.8, 130.4, 134.2, 137.7, 158.3 (кв,  $^2J_{CF} = 32$  Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -74.2$ .

LCMS (CI):  $m/z = 269$  [ $\text{M} - \text{CF}_3\text{CO}_2$ ] $^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : С, 47.11; Н, 5.54; N, 7.33; S, 8.38. Знайдено: С, 46.88; Н, 5.42; N, 7.21; S, 8.57.

**5,6-Дигідро-2H-піразоло[4,3-d][3,2]бензотіазепін 4,4-діоксид (2.23)**

В 25 мл трифлуороцтової кислоти вносять **2.16b** (0.50 г, 1.4 ммоль) та перемішують за кімнатної температури впродовж 18 год. Реакційну суміш випаровують при пониженому тиску, до отриманого залишку додають 50 мл

10% водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагують тричі по 25 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають водою та насиченим водним розчином  $\text{NaCl}$ , сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: гексан/ $\text{EtOAc}$ , 7:3;  $R_f = 0.45$ ).

Вихід: 0.22 г (67%); біла тверда речовина;  $T_{пл} = 246-248\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.33$  (д,  $J = 5.8$  Гц, 2H, 6- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.20–7.53

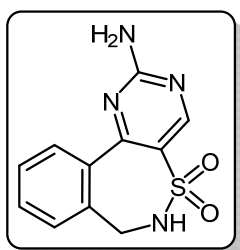
(м, 3H, 7,8,9-H), 7.88 (уш. с, 1H, 10-H), 8.07 (т,  $J = 5.8$  Гц, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 8.53 (уш. с, 1H, 3-H), 13.85 (с, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = 46.3, 123.0, 128.2, 128.7$  (2С), 130.0, 131.6, 137.1, 139.0, 143.1.

LCMS (CI):  $m/z = 236$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : С, 51.05; Н, 3.86; N, 17.86; S, 13.63. Знайдено: С, 50.92; Н, 3.92; N, 17.97; S, 13.58.

### 2-Аміно-6,7-дигідропіримідино[5,4-*d*][3,2] бензотіазепін 5,5- діоксид (2.24)



В 25 мл трифлуороцтової кислоти вносять **2.17b** (0.50 г, 1.3 ммоль), перемішують за кімнатної температури впродовж 18 год, потім випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 50 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням та очищують за допомогою перекристалізації з метанолу.

Вихід: 0.30 г (88%); біла тверда речовина;  $T_{\text{пл}} > 280$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = 4.08$  (с, 2H, 7- $\text{CH}_2\text{N}$ ), 7.42–7.60 (м, 3H, 8,9,10-H), 7.65–7.79 (м, 3H, 11-H та  $\text{NH}_2$ ), 8.02 (с, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 8.61 (с, 1H, 4-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta = 46.3, 122.0, 129.0, 129.3, 130.9, 131.4, 135.7, 138.9, 156.6, 163.9, 165.1$ .

LCMS (CI):  $m/z = 263$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

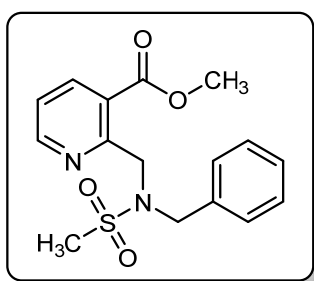
Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : С, 50.37; Н, 3.84; N, 21.36; S, 12.22. Знайдено: С, 50.52; Н, 3.93; N, 21.28; S, 12.15.

### Загальна методика синтезу сульфонамідів 2.51–2.59

В 50 мл абсолютизованого ДМФА вносять  $\text{NaN}$  (60% w/w, 0.20 г, 5 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 10 °С та додають по краплях розчин **2.3a,b,h** (5 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують впродовж 15 хв, після чого додають **2.41–2.49** (5 ммоль, 1 екв.) та каталітичну кількість  $\text{KI}$

(43 мг, 0.25 ммоль, 0.05 екв.). Отриманий розчин перемішують впродовж 18 год за кімнатної температури. Після чого розчин виливають в 200 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води і 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації або колонкової хроматографії на силікагелі. Для сульфонамідів **2.5m,n** загальна методика збільшена в 2 рази.

### Метил 2-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}піридин-3-карбоксилат



**(2.51)**

Вихід: 3.08 г (9.2 ммоль, 92%); бежева тверда речовина (МТБЕ); T<sub>пл</sub> = 49–51 °С.

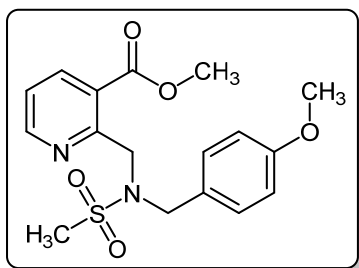
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.09 (с, 3H), 3.74 (с, 3H), 4.41 (с, 2H), 4.77 (с, 2H), 7.17–7.35 (м, 5H), 7.47 (дд,

*J* = 8.0 Гц, 4.8, 1H), 8.18 (д, *J* = 8.0 Гц, 1H), 8.78 (д, *J* = 4.8 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 49.4, 50.9, 52.9, 123.1, 125.5, 127.8, 128.1, 128.3, 128.8, 128.8, 137.1, 139.0, 152.4, 156.8, 166.3.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: С, 57.47; Н, 5.43; N, 8.38; S, 9.59. Знайдено: С, 57.55; Н, 5.42; N, 8.44; S, 9.70.

### Метил 2-{{(4-метоксибензил)(метилсульфоніл)аміно}метил}піридин-3-карбоксилат (2.51-РМВ)



Вихід: 1.70 г (4.4 ммоль, 88%); бежева тверда речовина (МТБЕ); T<sub>пл</sub> = 75–78 °С.

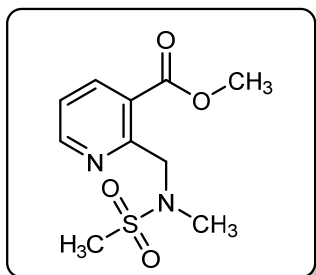
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.08 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 4.34 (с, 2H), 4.74 (с, 2H), 6.86 (д, *J* =

8.7 Гц, 2H), 7.13 (д, *J* = 8.7 Гц, 2H), 7.48 (дд, *J* = 7.9, 4.8 Гц, 1H), 8.19 (д, *J* = 7.9 Гц, 1H), 8.79 (д, *J* = 4.5 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 49.1, 50.3, 52.9, 53.0, 55.5, 114.3, 123.1, 125.5, 128.7, 129.9, 139.1, 152.4, 157.0, 159.1, 166.3.

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{17}H_{20}N_2O_5S$ : С, 56.03; Н, 5.53; N, 7.69; S, 8.80. Знайдено: С, 56.64; Н, 5.48; N, 7.79; S, 8.69.

**Метил 2-{{метил(метилсульфоніл)аміно}метил}піридин-3-карбоксилат**



**(2.51-Me)**

Вихід: 1.10 г (4.3 ммоль, 85%); біла тверда речовина (МТБЕ);  $T_{пл} = 85-88\text{ }^\circ\text{C}$ .

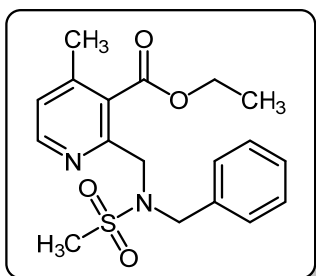
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.78$  (с, 3H), 2.98 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 4.78 (с, 2H), 7.50 (дд,  $J = 7.8, 4.8$  Гц, 1H),

8.20 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 8.76 (д,  $J = 4.8$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 35.0, 36.7, 52.6, 52.9, 122.7, 125.6, 138.3, 151.7, 156.1, 166.3$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{10}H_{14}N_2O_4S$ : С, 46.50; Н, 5.46; N, 10.85; S, 12.41. Знайдено: С, 46.64; Н, 5.49; N, 10.78; S, 12.36.

**Етил 2-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}-4-метилпіридин-3-карбоксилат (2.52)**



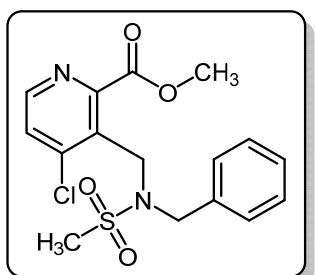
Вихід: 3.20 г (9.2 ммоль, 92%); бежева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{пл} = 83-85\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.15$  (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 2.26 (с, 3H), 3.07 (с, 3H), 4.18 (кв,  $J = 7.1$  Гц, 2H), 4.34 (с,

2H), 4.43 (с, 2H), 7.18–7.35 (м, 7H), 8.52 (д,  $J = 5.0$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 14.1, 19.3, 49.2, 50.5, 61.9, 125.0, 127.8, 128.3, 128.7, 129.3, 136.7, 145.7, 150.1, 152.7, 167.2$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{18}H_{22}N_2O_4S$ : С, 59.65; Н, 6.12; N, 7.73; S, 8.85. Знайдено: С, 59.72; Н, 6.05; N, 7.79; S, 8.80.



**Метил 3-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}-4-хлоропіридин-2-карбоксилат (2.53)**

Вихід: 1.71 г (4.7 ммоль, 93%); бежева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{пл} = 121-123\text{ }^\circ\text{C}$ .

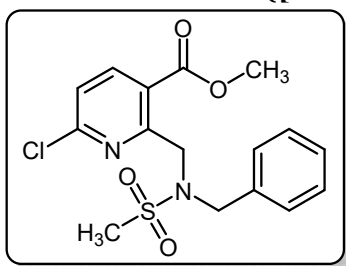
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.02$  (с, 3H), 3.89 (с, 2H),

4.32 (с, 2H), 4.68 (с, 2H), 7.00–7.13 (м, 5H), 7.38 (д,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 8.27 (д,  $J = 5.2$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 37.0, 46.5, 52.2, 53.4, 126.8, 127.4, 127.6, 128.2, 128.4, 137.1, 146.0, 149.8, 152.3, 166.4$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ : С, 52.10; Н, 4.65; Cl, 9.61; N, 7.60; S, 8.69. Знайдено: С, 52.17; Н, 4.71; Cl, 9.53; N, 7.67; S, 8.64.

**Метил 3-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}-6-хлоропіридин-3-карбоксилат (2.54)**



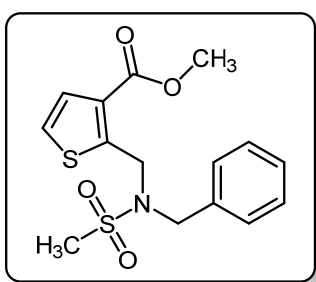
Вихід: 1.64 г (4.5 ммоль, 89%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{\text{пл}} = 80\text{--}82$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.16$  (с, 3H), 3.75 (с, 3H), 4.40 (с, 2H), 4.77 (с, 2H), 7.11–7.47 (м, 5H), 7.57 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H), 8.19 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 40.5, 49.3, 50.9, 53.1, 123.7, 124.7, 127.9, 128.4, 128.8, 136.9, 142.5, 152.9, 158.6, 165.3$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ : С, 52.10; Н, 4.65; Cl, 9.61; N, 7.60; S, 8.69. Знайдено: С, 52.12; Н, 4.67; Cl, 9.65; N, 7.63; S, 8.65.

**Метил 2-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}тіофен-3-карбоксилат (2.55a)**



Вихід: 1.56 г (4.6 ммоль, 92%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);

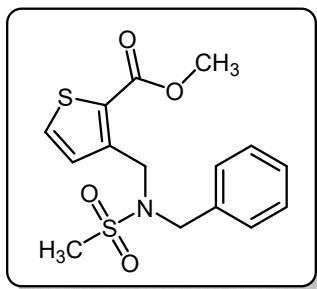
$T_{\text{пл}} = 63\text{--}65$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.04$  (с, 3H), 3.71 (с, 3H), 4.40 (с, 2H), 4.89 (с, 2H), 7.15–7.35 (м, 6H), 7.42 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 38.6, 46.3, 52.1, 52.4, 125.5, 128.1, 128.4, 128.6, 128.8, 129.0, 136.5, 151.7, 163.4$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$ : С, 53.08; Н, 5.05; N, 4.13; S, 18.89. Знайдено: С, 53.12; Н, 5.11; N, 4.17; S, 18.85.

**Метил 3-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}тіофен-2-карбоксилат**



**(2.55b)**

Вихід: 1.6 г (4.7 ммоль, 94%); коричнева олієподібна речовина.

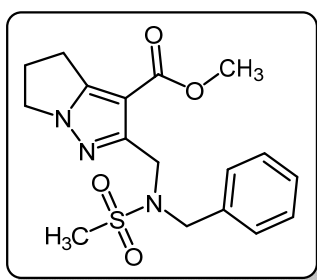
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.03 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 4.36 (с, 2H), 4.70 (с, 2H), 7.12 (д,  $J$  = 5.2 Гц, 1H), 7.15–

7.32 (м, 5H), 7.74 (д,  $J$  = 5.1 Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 38.7, 45.9, 52.3, 52.5, 127.2, 127.9, 128.6, 128.7, 130.6, 132.2, 136.7, 146.4, 162.4.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}_2$ : С, 53.08; Н, 5.05; N, 4.13; S, 18.89. Знайдено: С, 53.01; Н, 4.97; N, 4.19; S, 18.75.

**Метил 2-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}-5,6-дигідро-4H-піроло[1,2-*b*]піразол-3-карбоксилат (2.56a)**



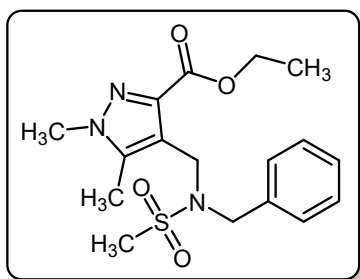
Вихід: 1.31 г (3.6 ммоль, 72%); біла тверда речовина (МТБЕ);  $T_{\text{пл}}$  = 109–111 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.51 (кв,  $J$  = 7.3 Гц, 4H), 2.93 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 3.05 (с, 3H), 3.61 (с, 3H), 4.10 (т,  $J$  = 7.3 Гц, 2H), 4.38 (с, 2H), 4.51 (с, 2H), 7.21–7.48 (м, 5H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 24.5, 25.5, 40.4, 43.1, 48.6, 50.2, 51.4, 105.3, 127.7, 128.2, 128.7, 137.4, 151.7, 152.8, 163.5.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 56.18; Н, 5.82; N, 11.56; S, 8.82. Знайдено: С, 56.35; Н, 5.90; N, 11.63; S, 8.75.

**Етил 4-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}-1,5-диметил-1H-піразол-3-карбоксилат (2.56b)**



Вихід: 1.1 г (3.0 ммоль, 60%); біла тверда речовина (МТБЕ);  $T_{\text{пл}}$  = 128–130 °С.

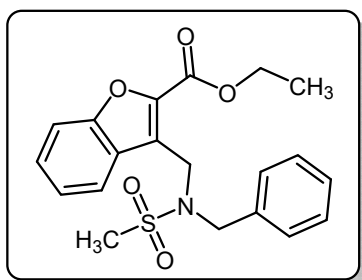
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.27 (т,  $J$  = 7.1 Гц, 3H), 2.04 (с, 3H), 2.98 (с, 3H), 3.59 (с, 3H), 4.23 (д,  $J$  = 7.4 Гц, 5H), 4.51 (с, 2H), 7.01 (д,  $J$  = 7.1 Гц, 2H), 7.06–

7.34 (м, 3H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 9.0, 14.2, 36.6, 36.8, 41.5, 50.5, 60.0, 114.8, 126.7, 127.0, 127.7, 137.8, 139.0, 140.5, 162.4$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : С, 55.87; Н, 6.34; N, 11.50; S, 8.77. Знайдено: С, 55.80; Н, 6.29; N, 11.57; S, 8.83.

**Етил 3-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}-1-бензофуран-2-карбоксилат (2.57)**



Вихід: 1.71 г (4.4 ммоль, 88%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{\text{пл}} = 88\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$ .

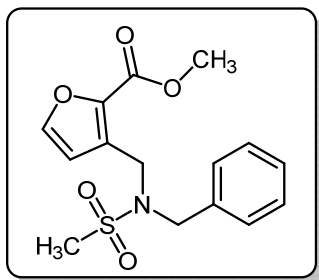
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.33$  (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H), 3.10 (с, 3H), 4.22–4.48 (м Гц, 4H), 4.94 (с, 2H), 6.80–7.17 (м, 5H), 7.36 (т,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 7.48 (т,  $J =$

7.6 Гц, 1H), 7.57 (д,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.99 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 14.1, 37.1, 42.5, 52.1, 61.2, 111.8, 122.3, 123.6, 123.7, 126.9, 127.1, 127.4, 127.6, 128.1, 136.4, 141.5, 153.6, 159.1$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{S}$ : С, 62.00; Н, 5.46; N, 3.62; S, 8.28. Знайдено: С, 62.15; Н, 5.54; N, 3.69; S, 8.33.

**Метил 3-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}фуран-2-карбоксилат (2.58)**



(2.58)

Вихід: 1.41 г (4.4 ммоль, 87%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{\text{пл}} = 69\text{--}71\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.05$  (с, 2H), 3.71 (с, 2H), 4.35 (с, 2H), 4.54 (с, 2H), 6.58 (д,  $J = 1.8$  Гц, 1H), 7.18–

7.33 (м, 5H), 7.80 (д,  $J = 1.8$  Гц, 1H).

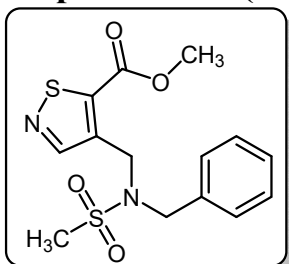
$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 38.4, 42.3, 51.4, 51.6, 113.5, 127.5, 128.1, 128.2, 131.1, 136.4, 139.3, 146.4, 158.6$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$ : С, 55.71; Н, 5.30; N, 4.33; S, 9.92. Знайдено: С, 55.64; Н, 5.37; N, 4.27; S, 9.97.

Метил

4-{{бензил(метилсульфоніл)аміно}метил}-1,2-тіазол-5-

карбоксилат (2.59)



Вихід: 0.77 г (2.3 ммоль, 45%); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 95-98\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.11$  (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 4.40 (с, 2H), 4.72 (с, 2H), 7.04–7.48 (м, 5H), 8.43 (с, 1H).

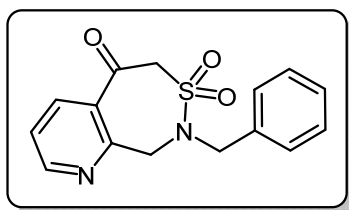
$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 37.7, 43.5, 52.4, 52.8, 127.6, 128.2, 128.2, 136.2, 140.3, 149.3, 160.0, 160.2$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 49.40; H, 4.74; N, 8.23; S, 18.84. Знайдено: C, 49.27; H, 4.86; N, 8.10; S, 18.66.

### Загальна методика синтезу сультамів 2.61–2.69

В 150 мл абсолютизованого ТГФ в атмосфері Аргону при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  вносять LiHMDS (6 мл, 1 М в ТГФ, 6 ммоль, 3 екв.) при перемішуванні та додають по краплях розчин **2.51–2.59** (2 ммоль, 1 екв.) в 15 мл абсолютизованого ТГФ. Отриманий розчин перемішують впродовж 3 год за кімнатної температури, потім виливають в 200 мл 1 М водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та випаровують при пониженому тиску. Отримані продукти очищують за допомогою перекристалізації з МТБЕ. Для сультамів **2.61, 2.62** загальна методика збільшена в 4 рази.

### 8-Бензил-8,9-дигідропіrido[2,3-*d*][1,2]тіазепін-5(6*H*)-он 7,7-діоксид (2.61)



Вихід: 1.80 г (6.0 ммоль, 75%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{пл} = 112-115\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.26$  (с, 2H), 4.75 (с, 2H), 5.17 (с, 2H), 7.19 (д,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 7.24–7.41 (м, 3H), 7.53 (дд,  $J = 7.7, 4.8$  Гц, 1H), 7.97 (дд,  $J = 7.7, 1.8$  Гц, 1H), 8.66 (дд,  $J = 4.8, 1.8$  Гц, 1H).

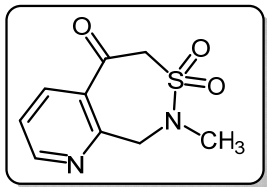
$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 50.6, 51.9, 63.9, 123.5, 127.8, 128.0, 128.6,$

133.8, 135.6, 137.7, 151.7, 155.6, 189.3.

LCMS (CI):  $m/z = 303 [M + H]^+$ ,  $301 [M - H]^-$ ,  $237 [M - SO_2 - H]^-$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{15}H_{14}N_2O_3S$ : C, 59.59; H, 4.67; N, 9.27; S, 10.61. Знайдено: C, 59.55; H, 4.63; N, 9.29; S, 10.65.

### 8-Метил-8,9-дигідропіrido[2,3-*d*][1,2]тіазепін-5(6*H*)-он 7,7-діоксид (2.61-Ме)



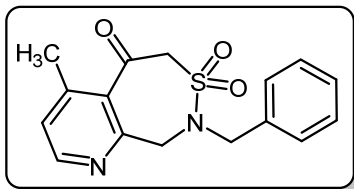
Вихід: 0.33 г (1.5 ммоль, 74%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{пл} = 105-107\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.49$  (с, 3H), 2.78 (с, 3H), 4.79 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 7.56 (дд,  $J = 7.8, 4.5$  Гц, 1H), 7.94 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H), 8.72 (д,  $J = 4.5$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 35.1, 55.2, 63.1, 123.6, 134.3, 137.6, 151.8, 154.1, 189.9$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_9H_{10}N_2O_3S$ : C, 47.78; H, 4.45; N, 12.38; S, 14.17. Знайдено: C, 47.65; H, 4.52; N, 12.45; S, 14.24.

### 8-Бензил-4-метил-8,9-дигідропіrido[2,3-*d*][1,2]тіазепін-5(6*H*)-он 7,7-діоксид (2.62)



#### 7,7-діоксид (2.62)

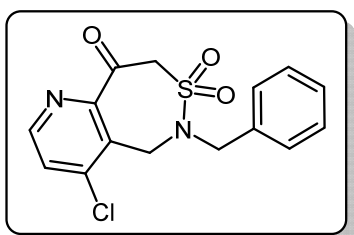
Вихід: 1.84 г (5.6 ммоль, 72%); світло-жовта тверда речовина (МТБЕ);  $T_{пл} = 155-157\text{ }^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.27$  (с, 3H), 4.19 (с, 2H), 4.49 (с, 2H), 5.02 (с, 2H), 7.26 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.29–7.59 (м, 4H), 8.49 (д,  $J = 4.2$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 19.0, 50.3, 51.8, 125.8, 127.9, 128.1, 128.7, 135.5, 146.4, 149.8, 151.7, 191.9$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{16}H_{16}N_2O_3S$ : C, 60.74; H, 5.10; N, 8.85; S, 10.14. Знайдено: C, 60.91; H, 5.04; N, 8.71; S, 10.27.

### 6-Бензил-4-хлоро-5,6-дигідропіrido[3,2-*d*][1,2]тіазепін-9(8*H*)-он 7,7-діоксид (2.63)



#### 7,7-діоксид (2.63)

Вихід: 0.44 г (1.3 ммоль, 65%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{пл} = 161-163\text{ }^\circ\text{C}$ .

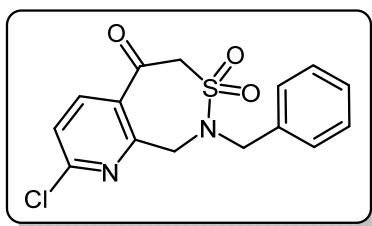
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 4.26$  (с, 2H), 4.70 (с,

2H), 5.14 (с, 2H), 7.19–7.40 (м, 5H), 7.72 (д,  $J = 5.2$  Гц, 1H), 8.57 (д,  $J = 5.2$  Гц, 1H).  
 $^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 43.3, 50.4, 63.5, 126.5, 127.9, 128.0, 128.6, 129.5, 135.5, 143.5, 150.0, 156.0, 188.7$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 53.49; Н, 3.89; Cl, 10.53; N, 8.32; S, 9.52. Знайдено: С, 53.65; Н, 3.96; Cl, 10.39; N, 8.22; S, 9.68.

### 8-Бензил-2-хлоро-8,9-дигідропіrido[2,3- $d$ ][1,2]тіазепін-5(6H)-он

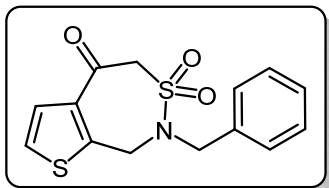
#### 7,7-діоксид (2.64)



Вихід: 0.43 г (са. 31%); коричнева тверда речовина.  
 $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.30$  (с, 2H), 4.75 (с, 2H), 5.18 (с, 2H), 7.20–7.38 (м), 7.61 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H), 7.97 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H).

LCMS (CI) for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ :  $m/z = 335.0$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 337.0  $[\text{M}+2-\text{H}]^-$ .

### 7-Бензил-7,8-дигідротієно[2,3- $d$ ][1,2]тіазепін-4(5H)-он 6,6-діоксид (2.65a)



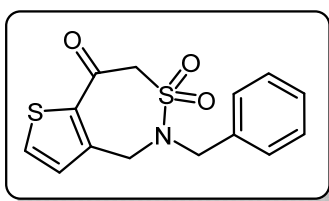
Вихід: 0.43 г (1.4 ммоль, 70%); коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{\text{пл}} = 110\text{--}113$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.33$  (с, 2H), 4.60 (с, 2H), 4.98 (с, 2H), 7.28–7.44 (м, 6H), 7.54 (д,  $J = 5.3$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 44.4, 50.8, 63.8, 125.4, 128.0, 128.2, 128.8, 129.8, 135.5, 139.4, 143.7, 183.8$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}_2$ : С, 54.70; Н, 4.26; N, 4.56; S, 20.86. Знайдено: С, 54.83; Н, 4.18; N, 4.64; S, 20.73.

### 5-Бензил-4,5-дигідропіrido[3,2- $d$ ][1,2]тіазепін-8(7H)-он 6,6-діоксид (2.65b)



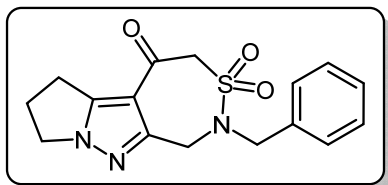
Вихід: 0.44 г (1.4 ммоль, 72%); світло-коричнева тверда речовина (МТБЕ);  $T_{\text{пл}} = 109\text{--}113$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 4.35$  (с, 2H), 4.54 (с, 2H), 5.05 (с, 2H), 7.09 (д,  $J = 5.0$  Гц, 1H), 7.27–7.46 (м, 5H), 8.03 (д,  $J = 5.1$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 47.2, 51.8, 63.2, 128.4, 128.5, 129.2, 131.6, 135.9, 136.3, 140.2, 143.3, 182.2$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: С, 54.70; Н, 4.26; N, 4.56; S, 20.86. Знайдено: С, 54.53; Н, 4.34; N, 4.64; S, 20.75.

**2-Бензил-4,6,7,8-тетрагідро-4H-піроло[1',2':1,5]піразоло[3,4-d][1,2]тіазепін-5(6H)-он 3,3-діоксид (2.66a)**



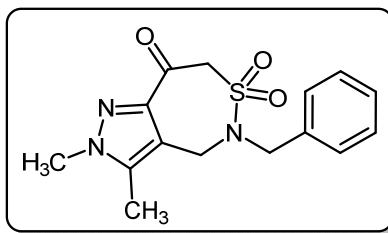
Вихід: 0.50 г (1.5 ммоль, 75%); біла тверда речовина (МТБЕ); T<sub>пл</sub> = 117–119 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.56 (кв, *J* = 7.5 Гц, 2H), 2.98 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 4.08 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 4.34 (с, 2H), 4.35 (с, 2H), 4.82 (с, 2H), 7.28–7.49 (м, 5H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 24.4, 25.1, 45.2, 47.8, 50.9, 63.4, 114.6, 128.0, 128.2, 128.8, 135.5, 150.3, 153.5, 182.4.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: С, 57.99; Н, 5.17; N, 12.68. Знайдено: С, 58.10; Н, 5.25; N, 12.73.

**5-Бензил-2,3-диметил-4,5-дигідро-2H-піразоло[4,3-d][1,2]тіазепін-8(7H)-он 6,6-діоксид (2.66b)**



**6,6-діоксид (2.66b)**

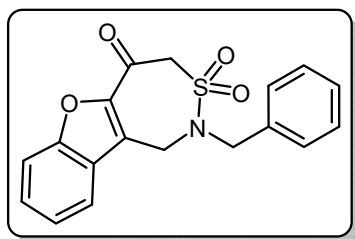
Вихід: 0.50 г (1.6 ммоль, 79%); біла тверда речовина (МТБЕ); T<sub>пл</sub> = 132–135 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.06 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 4.13 (с, 2H), 4.25 (с, 2H), 4.83 (с, 2H), 7.21–7.58 (м, 5H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 8.7, 37.0, 40.9, 50.5, 63.3, 113.5, 128.0, 128.5, 128.8, 135.6, 138.6, 145.9, 182.9.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: С, 56.41; Н, 5.37; N, 13.16; S, 10.04. Знайдено: С, 56.53; Н, 5.44; N, 13.19; S, 10.12.

**5-Бензил-1,2-дигідробензофуоро[3,2-d][1,2]тіазепін-5(4H)-он 3,3-діоксид (2.67)**

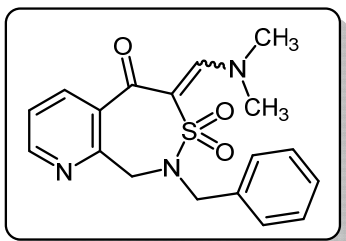


Вихід: 0.40 г (са. 27%); Світло коричневий осад.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.48 (с, 2H), 4.72 (с, 2H), 5.05 (с, 3H), 7.29–7.43 (м, 6H), 7.60 (т, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.72 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.77 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H).

LCMS (CI) for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S: *m/z* = 340.0 [M–H]<sup>–</sup>, 342.0 [M+2–H]<sup>–</sup>.

**8-Бензил-6-((диметиламіно)метиліден)-8,9-дигідропіrido[2,3-*d*][1,2]тіазепін-5(6*H*)-он 7,7-діоксид (2.71)**



В 50 мл діоксану вносять **2.61** (0.60 г, 2 ммоль, 1 екв.) та ДМФДМА (0.24 г, 2 ммоль, 1 екв.). Отриманий розчин кип'ятять при перемішуванні впродовж 2 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого продукту додають 100 мл води та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації з МТБЕ.

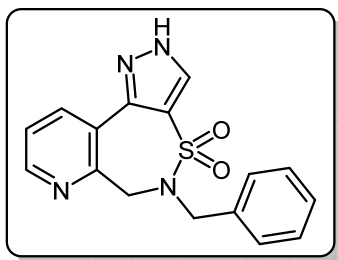
Вихід: 0.61 г (1.7 ммоль, 86%); коричнева тверда речовина; T<sub>пл</sub> = 137–139 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.88 (с, 3H), 3.41 (с, 3H), 4.15 (с, 2H), 4.25 (с, 2H), 7.26–7.63 (м, 6H), 7.89 (с, 1H), 8.02 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.59 (с, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 44.3, 48.2, 51.9, 54.6, 104.3, 124.2, 128.2, 129.0, 129.5, 136.1, 136.4, 136.7, 151.5, 154.8, 156.9, 181.7.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: С, 60.49; Н, 5.36; N, 11.76; S, 8.97. Знайдено: С, 60.57; Н, 5.45; N, 11.68; S, 9.09.

**5-Бензил-5,6-дигідро-2*H*-піразоло[3,4-*f*]піrido[2,3-*d*][1,2]тіазепін**



**4,4-діоксид (2.72)**

В 25 мл діоксану вносять **2.71** (0.18 г, 0.5 ммоль, 1 екв.) та гідразин гідрат (0.10 г, 2 ммоль, 4 екв.). Отриманий розчин кип'ятять при перемішуванні впродовж 6 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 30 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням. Отриманий осад очищають перекристалізацією з метанолу.

Вихід: 0.10 г (0.3 ммоль, 61%); коричнева тверда речовина; T<sub>пл</sub> = 213–215 °С.

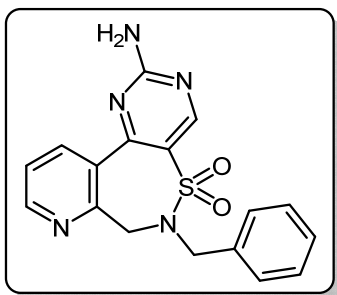
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.09 (с, 2H), 4.74 (с, 2H), 7.18 (д, *J* = 7.0 Гц, 2H), 7.27–7.41 (м, 3H), 7.52 (дд, *J* = 8.1, 4.7 Гц, 1H), 8.54 (дд, *J* = 4.7, 1.7 Гц,

1H), 8.60–8.70 (м, 2H), 13.58 (с, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 50.0, 53.0, 118.9, 121.9, 123.9, 126.2, 128.2, 128.5, 129.0, 133.0, 135.9, 140.8, 149.6, 152.1.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: С, 58.88; Н, 4.32; N, 17.17; S, 9.82. Знайдено: С, 58.76; Н, 4.45; N, 17.24; S, 9.94.

## 2-Аміно-6-бензил-6,7-дигідропіrido[2,3-*d*]піримідо[4,5-*f*][1,2]тіазепін



### 5,5-діоксид (2.73)

В 20 мл метанолу вносять **2.71** (0.18 г, 0.5 ммоль, 1 екв.) та гуанідин карбонат (0.180 г, 2 ммоль, 2 екв.). Додають порціями метилат натрію (0.05 г, 1 ммоль, 2 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. Отриманий розчин залишають при перемішуванні впродовж 4 год. Розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 100 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням. Отриманий продукт перекристалізують з метанолу.

Вихід: 0.13 г (0.38 ммоль, 75%); коричнева тверда речовина; T<sub>пл</sub> = 223–225 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 4.18 (с, 2H), 4.31 (с, 2H), 7.07–7.48 (м, 5H), 7.53 (с, 1H), 7.85 (с, 2H), 8.21 (д, *J* = 7.8 Гц, 1H), 8.61 (с, 2H).

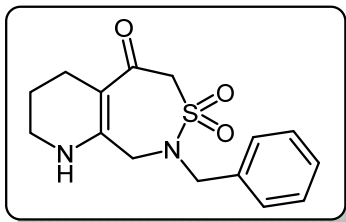
<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 53.9, 55.0, 120.4, 123.8, 128.3, 128.9, 129.0, 133.6, 136.1, 137.5, 151.4, 154.9, 157.8, 162.0, 165.1.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: С, 57.78; Н, 4.28; N, 19.82; S, 9.07. Знайдено: С, 57.86; Н, 4.36; N, 19.74; S, 9.12.

## Загальна методика синтезу 2.74–2.76

В 50 мл метанолу вносять **2.61–2.63** (1 ммоль) і 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.03 г). Отриману суспензію перемішують впродовж 48 год в атмосфері H<sub>2</sub> при 75 °С та P = 100.0 атм в автоклаві. Після охолодження автоклаву і вирівнювання тиску з атмосферним осад відфільтровують, а фільтрат випаровують при пониженому тиску та очищують за допомогою перекристалізації з метанолу.

### 8-Бензил-1,2,3,4,8,9-гексагідропіридо[2,3-*d*][1,2]тіазепін-5(6*H*)-он



#### 7,7-діоксид (2.74)

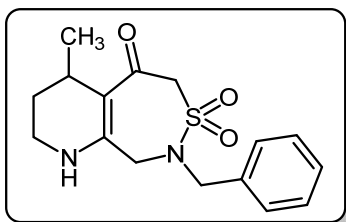
Вихід: 0.23 г (0.75 ммоль, 75%); коричнева тверда речовина;  $T_{пл} = 45-47\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.60$  (т,  $J = 6.1$  Гц, 2H), 2.22 (т,  $J = 6.1$  Гц, 2H), 3.07 (с, 2H), 4.24 (с, 2H), 4.26 (с, 2H), 4.69 (с, 2H), 7.23–7.42 (м, 5H), 7.64 (с, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 21.0, 22.0, 41.4, 48.5, 50.9, 63.5, 104.3, 128.0, 128.2, 129.0, 137.5, 158.2, 179.8$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 58.80; Н, 5.92; N, 9.14; S, 10.47. Знайдено: С, 58.94; Н, 5.99; N, 9.07; S, 10.33.

### 8-Бензил-4-метил-1,2,3,4,8,9-гексагідропіридо[2,3-*d*][1,2]тіазепін-5(6*H*)-он



#### 7,7-діоксид (2.75)

Вихід: 0.20 г (0.61 ммоль, 61%); коричнева тверда речовина;  $T_{пл} = 155-157\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 0.91$  (д,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 1.45 (м, 1H), 1.55 (м, 1H), 2.93 (м, 1H, 4-H), 3.06 (м, 1H), 3.20 (м, 1H), 4.01 (д,  $J = 17.7$  Гц, 1H), 4.11 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H), 4.34 (д,  $J = 15.8$  Гц, 1H), 4.40 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H), 4.53 (д,  $J = 17.7$  Гц, 1H), 4.95 (д,  $J = 14.6$  Гц, 1H), 7.26 (д,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.29 (т,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 7.35 (т,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 7.65 (д,  $J = 4.6$  Гц, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 20.6, 24.8, 26.7, 36.7, 48.3, 50.3, 63.4, 109.3, 127.5, 127.7, 128.5, 137.0, 156.7, 179.3$ .

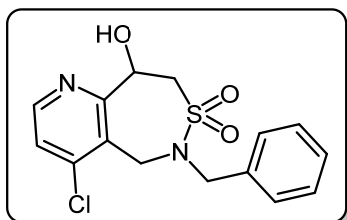
Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 59.98; Н, 6.29; N, 8.74; S, 10.01. Знайдено: С, 59.95; Н, 6.24; N, 8.77; S, 10.05.

### Загальна методика синтезу спиртів 2.76, 2.77

В 20 мл метанолу вносять **2.62**, **2.63** (1 ммоль, 1 екв.) та додають порціями борогідрид натрію (0.04 г, 1 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні при  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Отриманий розчин перемішують впродовж 3 год за кімнатної температури. Потім розчинники випаровують при пониженому тиску. До отриманого

продукту додають 50 мл води та екстрагують тричі по 30 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 30 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску.

### 6-Бензил-4-хлоро-9-гідрокси-5,6,8,9-тетрагідропіридо[2,3-*d*][1,2]тіазепін



#### 7,7-діоксид (2.76)

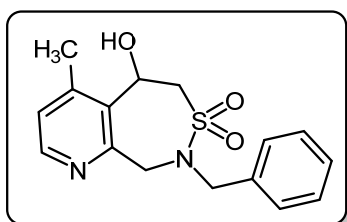
Вихід: 0.30 г (0.88 ммоль, 88%, NaBH<sub>4</sub>); 0.20 г (0.59 ммоль, 59%, H<sub>2</sub>/Pd); коричнева тверда речовина (MeOH); T<sub>пл</sub> = 172–174 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 3.43–3.54 (м, 2H), 3.68 (д, *J* = 13.9 Гц, 1H), 4.28 (с, 1H), 4.60 (с, 2H), 5.18 (д, *J* = 10.3 Гц, 1H), 5.94 (с, 1H), 7.15–7.50 (м, 5H), 7.64 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H), 8.57 (д, *J* = 5.4 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 41.8, 49.6, 56.4, 66.9, 124.2, 127.2, 127.5, 127.6, 128.5, 136.5, 144.6, 148.2, 160.6.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: С, 53.17; Н, 4.46; Cl, 10.46; N, 8.27; S, 9.46. Знайдено: С, 60.53; Н, 5.79; N, 8.75; S, 9.93.

### 8-Бензил-5-гідрокси-4-метил-5,6,8,9-тетрагідропіридо[2,3-*d*][1,2]тіазепін



#### 7,7-діоксид (2.77)

Вихід: 0.30 г (0.95 ммоль, 95%); біла тверда речовина (MeOH); T<sub>пл</sub> = 169–171 °С.

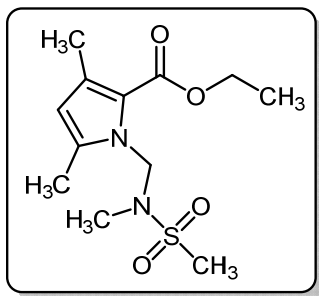
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.42 (с, 3H), 3.46 (д, *J* = 15.1 Гц, 1H), 3.54 (д, *J* = 14.5 Гц, 1H), 3.80 (дд, *J* = 14.7, 6.3 Гц, 1H), 4.04 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H), 4.26 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H), 5.19 (д, *J* = 15.2 Гц, 1H), 5.46 (дд, *J* = 5.3, 3.2 Гц, 1H), 5.79 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H), 7.19–7.44 (м, 5H), 8.30 (д, *J* = 4.9 Гц, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 20.0, 49.9, 51.2, 56.0, 63.2, 126.3, 127.9, 128.5, 129.0, 135.7, 137.1, 146.4, 147.5, 156.1.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: С, 60.36; Н, 5.70; N, 8.80; S, 10.07. Знайдено: С, 60.49; Н, 5.79; N, 8.75; S, 9.93.

## Д2.3. Експериментальна частина до Розділу 3

### Етил 3,5-диметил-1-((*N*-метилметилсульфонамідо)метил)-*H*-пірол-2-карбоксилат (3.3а)



В 30 мл абсолютизованого ДМФА додають NaH (60 % w/w; 0.30 г, 7 ммоль, 1.2 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин **3.2а** (1.0 г, 6 ммоль, 1 екв.) в 10 мл

абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують впродовж 1 год за кімнатної температури, потім охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (1.40 г, 9 ммоль, 1.2 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Вихід: 1.20 г (70%); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 9:1); T<sub>пл</sub> = 75–77 °С.

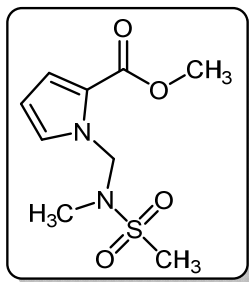
ІЧ (KBr): 2976, 1673, 1336, 1169, 1133, 932, 789 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (т, *J* = 7.0 Гц, 3H, OEt), 2.27 (с, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.31 (с, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 2.68 (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 2.82 (с, 3H, NMe), 4.26 (кв, *J* = 7.0 Гц, 2H, OEt), 5.78 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.83 (с, 1H, 4-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.5, 14.5, 14.6, 32.1, 36.5, 57.3, 59.8, 112.7, 119.1, 131.4, 137.9, 162.4.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: С, 49.98; Н, 6.99; N, 9.71. Знайдено: С, 49.60; Н, 7.21; N, 9.59.

### Метил 1-((*N*-метилметилсульфонамідо)метил)-1*H*-пірол-2-карбоксилат



#### (3.3b)

В 50 мл абсолютизованого ТГФ вносять **3.2b** (1.0 г, 8 ммоль, 1 екв.) та *t*-BuOK (1.07 г, 9.6 ммоль, 1.2 екв.). Реакційну суміш перемішують впродовж 3 год за кімнатної температури, потім додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (1.50 г, 9.6 ммоль, 1.2 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину  $K_2CO_3$  та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Вихід: 0.75 г (38%); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 64-66\text{ }^\circ\text{C}$ .

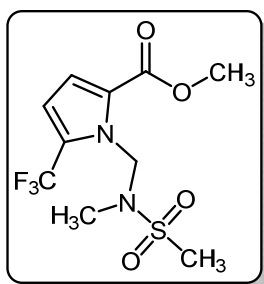
ІЧ (KBr): 2948, 1710, 1329, 1239, 1138, 936, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.70$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.91 (с, 3H, NMe), 3.80 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 5.84 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.19 (т,  $J = 3.5$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.96 (дд,  $J = 3.5, 1.5$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.19 (м, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.9, 38.3, 51.3, 60.2, 109.6, 119.4, 122.0, 129.5, 161.7$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C, 43.89; H, 5.73; N, 11.37. Знайдено: C, 44.30; H, 5.40; N, 11.39.

### Метил 1-((*N*-метилметилсульфонамідо)метил)-5-(трифлуорометил)-1*H*-пірол-2-карбоксилат (3.3c)



В 100 мл абсолютизованого ТГФ вносять NaN (60 % w/w; 1.25 г, 31 ммоль, 1.2 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до  $0\text{ }^\circ\text{C}$  та додають по краплях розчин **3.2c** (5.0 г, 26 ммоль, 1 екв.) в 50 мл абсолютизованого ТГФ. Отриману суспензію перемішують впродовж 1 год за

кімнатної температури, потім охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (4.90 г, 21 ммоль, 1.2 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Вихід: 6.20 г (76%); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 9:1); T<sub>пл</sub> = 81–83 °С.

ГЧ (KBr): 2963, 1719, 1341, 1249, 1170, 1135, 934, 791 см<sup>-1</sup>.

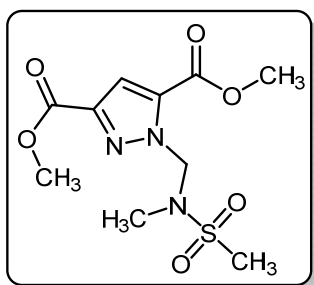
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.64 (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 2.90 (с, 3H, NMe), 3.86 (с, 3H, CO<sub>2</sub>Me), 5.93 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.66 (д, J = 4.0 Гц, 1H, 4-H<sub>Het</sub>), 6.97 (д, J = 4.0 Гц, 1H, 3-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.6, 37.3, 52.0, 58.1, 112.7, 117.7, 120.3 (кв, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 268 Гц), 127.0, 127.6 (кв, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 39 Гц), 161.0.

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = -58.8.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: 315.0620; знайдено: 315.0631.

### Диметил 1-((*N*-метилметилсульфонамідо)метил)-1*H*-піразол-3,5-дикарбоксилат (**3.3d**)



В 30 мл абсолютизованого ДМФА вносять NaN (60 % w/w; 0.43 г, 11 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин **3.2d** (2.0 г, 11 ммоль, 1 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують впродовж 1 год за кімнатної температури, потім охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (2.0 г, 13 ммоль, 1.2 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА та перемішують за кімнатної

температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину  $K_2CO_3$  та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Вихід: 2.54 г (77%); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 162-164^\circ C$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.86$  (с, 3H,  $SO_2Me$ ), 3.01 (с, 3H, NMe), 3.84 (с, 3H,  $CO_2Me$ ), 3.88 (с, 3H,  $CO_2Me$ ), 5.98 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.31 (с, 1H, 4- $H_{Het}$ ).

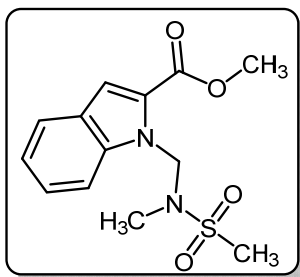
$^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.1, 38.3, 52.6, 53.2, 64.1, 113.7, 135.2, 142.9, 159.4, 161.5$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  розраховано для  $C_{10}H_{15}N_3O_6S$ : 306.0754; знайдено: 306.0754.

### Загальна методика синтезу індолів (3.3e) і (3.3f)

В 100 мл абсолютизованого ТГФ вносять NaN (60 % w/w; 0.70 г, 17 ммоль, 1.2 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до  $0^\circ C$  та додають по краплях розчин **3.2e** (2.50 г, 14 ммоль, 1 екв.) в 50 мл абсолютизованого ТГФ. Отриману суспензію перемішують впродовж 1 год за кімнатної температури, потім охолоджують до  $0^\circ C$  та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (2.70 г, 17 ммоль, 1.2 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 200 мл води з льодом, екстрагують тричі по 150 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 150 мл води, 150 мл 10% водного розчину  $K_2CO_3$  та 150 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт розділяють на **3.3e** і **3.3f** за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

**Метил 1-((*N*-метилметилсульфонамідо)метил)-1*H*-індол-2-карбоксилат**



**(3.3e)**

Вихід: 2.80 г (67%); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 129-131\text{ }^\circ\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 2962, 1710, 1332, 1256, 1230, 1147, 938, 790  $\text{cm}^{-1}$ .

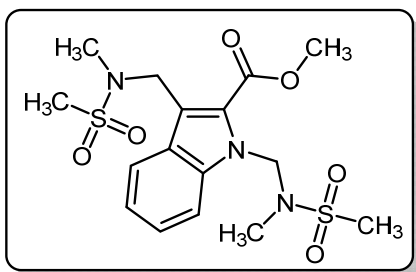
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.79$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.81 (с, 3H, NMe), 3.94 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 6.17 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.23 (т,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.39 (с, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.43 (т,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.69 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.88 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.7, 37.5, 52.0, 57.0, 111.9, 113.1, 121.9, 122.7, 126.2, 126.2, 127.2, 139.4, 162.6$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : С, 52.69; Н, 5.44; N, 9.45.

Знайдено: С, 52.99; Н, 5.23; N, 9.22.

**Метил 1,3-біс((*N*-метилметилсульфонамідо)метил)-1*H*-індол-2-карбоксилат (3.3f)**



Вихід: 1.50 г (25%); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 0:10);  $T_{пл} = 149-151\text{ }^\circ\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 2952, 1708, 1318, 1255, 1240, 1148, 1125, 929, 793  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 2.59$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.63 (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.96 (с, 3H, NMe), 3.00 (с, 3H, NMe), 3.92 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 4.68 (с, 2H,  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 5.93 (с, 2H,  $\text{NCH}_2\text{N}$ ), 7.24 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.43 (т,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.85 (д,  $J = 8.2$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.96 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 34.1, 34.4, 34.7, 36.8, 44.2, 52.7, 58.5, 112.4, 118.7, 121.6, 121.9, 126.3, 126.8, 127.5, 138.5, 162.3$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ : С, 46.03; Н, 5.55; N, 10.07.

Знайдено: С, 46.21; Н, 5.37; N, 10.17.

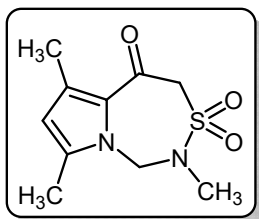
## Загальна методика синтезу конденсованих 1,2,4-гіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксидів 3.4 (Методика 1)

*Одноколбовий метод (one-pot procedure).* В 30 мл абсолютизованого ДМФА вносять NaH (60 % w/w; 0.72 г, 18 ммоль, 3 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин **3.2a–c**, **3.2g–l** (6 ммоль, 1 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують впродовж 1 год за кімнатної температури, потім охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (1.40 г, 9 ммоль, 1.2 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, нейтралізують 1 М HCl, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації чи колонкової хроматографії на силікагелі.

## Методика синтезу сультамів 3.4 (Методика 2)

*Циклізація ациклических сульфонамідів в сультами (one-step procedure).* В 30 мл абсолютизованого ТГФ вносять *t*-BuOK (0.56 г, 5 ммоль, 2.5 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (0 – 5) °С та додають по краплях розчин сульфонаміду **3.3a–f** (2 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ. Отриману суспензію перемішують впродовж 1 год при (0 – 10) °С, виливають в 200 мл води з льодом та нейтралізують 1 М HCl та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації.

## 2,6,8-Триметил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]гіадіазепін-5(4*H*)-он



### 3,3-діоксид (3.4a)

Вихід: 0.78 г (54%, методика 1); 0.42 г (87%, методика 2);

біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 8:2);

$T_{пл} = 86-88\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 2991, 2937, 1639, 1480, 1349, 1174, 933  $\text{cm}^{-1}$ .

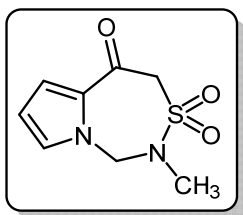
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.21$  (с, 3H, 8- $\text{CH}_3$ ), 2.27 (с, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2.99 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.40 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.32 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.88 (с, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.8, 13.7, 33.9, 59.8, 63.2, 113.1, 131.9, 135.6, 137.5, 175.7$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 243.0797;

Знайдено: 243.0798.

## 2-Метил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]гіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксид (3.4b)



Вихід: 0.41 г (32%, методика 1); 0.25 г (59%, методика 2); біла

тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 58-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 3123, 2976, 1642, 1340, 1121, 931, 770  $\text{cm}^{-1}$ .

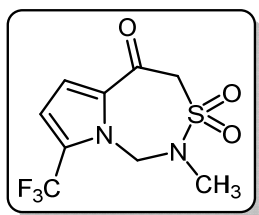
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  2.85 (с, 1H,  $\text{NMe}$ ), 4.95 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.65 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.25 (м, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.98 (м, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.28 (м, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.2, 62.4, 64.0, 110.4, 123.2, 129.6, 134.9, 176.2$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 215.0484;

знайдено: 215.0484.

## 2-Метил-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]гіадіазепін-



### 5(4*H*)-он 3,3-діоксид (3.4c)

Вихід: 1.07 г (63%, методика 1); 2.62 г (93%, методика 2);

біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 9:1);  $T_{пл} = 92-94\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 2991, 1666, 1354, 1252, 1158, 1130, 946, 798  $\text{cm}^{-1}$ .

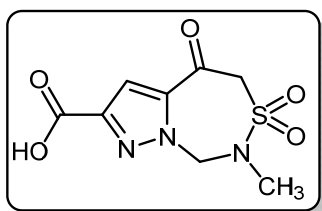
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.11$  (с, 3H,  $\text{NMe}$ ), 4.48 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.57 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.67 (д,  $J = 3.9$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.96 (д,  $J = 3.9$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.9, 61.0, 62.7, 112.4, 119.5, 120.2$  (кв,  $^1J_{\text{CF}} = 269$  Гц),  $127.4$  (кв,  $^2J_{\text{CF}} = 39$  Гц),  $138.6, 177.5$ .

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -58.09$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 283.0358; знайдено: 283.0361.

### 7-Метил-4-окса-4,5,7,8-тетрагідропіразоло[1,5-*d*][1,2,4]тіадіазепін-2-



#### карбоксил 6,6- діоксид (3.4d)

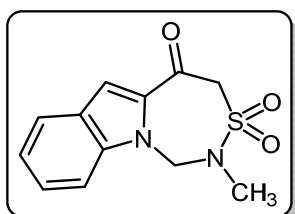
Вихід: 0.23 г (44%, методика 2); біла тверда речовина (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 5:5);  $T_{\text{пл}} = 195\text{--}197$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 3.03$  (с, 3H,  $\text{NMe}$ ), 5.16 (с, 2H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.91 (с, 2H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.24 (с, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 13.21 (уш. с, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 34.6, 63.0, 67.3, 115.3, 143.5, 144.4, 162.4, 179.5$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : 260.0335; знайдено: 260.0339.

### 2-Метил-1,2-дигідро[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол-5(4*H*)-он 3,3-діоксид (3.4e)



Вихід: 0.41 г (78%, методика 2); біла тверда речовина (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 7:3);  $T_{\text{пл}} = 77\text{--}79$  °С.

ІЧ (KBr): 2973, 1671, 1519, 1350, 1147, 1051, 934  $\text{cm}^{-1}$ .

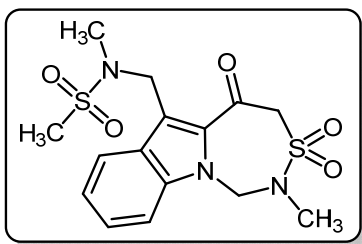
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 3.02$  (с, 3H,  $\text{NMe}$ ), 5.05 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.84 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.23 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.31 (с, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.46 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 9- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.75 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.88 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta = 34.2, 60.1, 62.8, 112.0, 113.7, 122.1, 123.4, 126.0, 127.0, 140.5, 140.7, 181.3$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : 265.0641; знайдено: 265.0645.

### *N*-Метил-*N*-((2-метил-3,3-диоксо-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідро- [1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол-6-іл)метил)метансульфонамід (3.4f)

Вихід: 0.66 г (86%, методика 2); біла тверда речовина (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 6:4);



$T_{\text{пл}} = 206\text{--}208\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

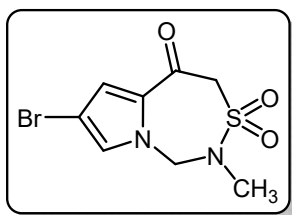
ІЧ (KBr): 2983, 2926, 1671, 1534, 1346, 1324, 1146, 1133, 939  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.61$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 3.00 (с, 3H, NMe), 3.07 (с, 3H, NMe), 4.47 (с, 2H,  $\text{CCH}_2\text{N}$ ), 5.01 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.79 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.24 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.48 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 9- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.88 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.95 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.2, 34.6, 34.7, 44.0, 60.2, 63.5, 111.8, 120.3, 122.1, 122.2, 126.1, 127.3, 138.3, 139.8, 182.7$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ : 386.0838; знайдено: 386.0834.

### 7-Бromo-2-метил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он



#### 3,3-діоксид (3.4g)

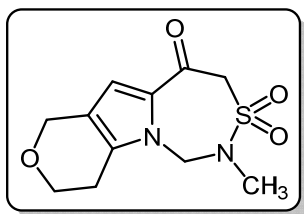
Вихід: 0.62 г (35%, методика 1); бежева тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 123\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.90$  (с, 3H, NMe), 4.98 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.62 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.97 (с, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.42 (с, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.1, 62.9, 63.3, 96.8, 121.9, 130.0, 134.8, 177.2$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$ : 292.9589; знайдено: 292.9588.

### 2-Метил-1,2,9,10-тетрагідро-7*H*-пірано[3',4':4,5]піроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксид (3.4h)



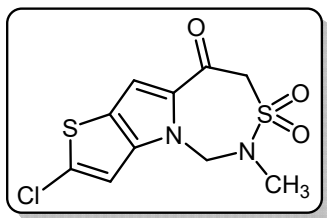
Вихід: 0.88 г (54%, методика 1); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 147\text{--}149\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.76$  (т,  $J = 5.6$  Гц, 2H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 2.84 (с, 3H, NMe), 3.88 (т,  $J = 5.6$  Гц, 2H, 9- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 4.51 (с, 2H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 4.91 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.49 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.79 (с, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 23.3, 34.0, 59.6, 62.7, 64.1, 64.2, 116.8, 118.2, 133.7, 136.3, 176.5$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  розраховано для  $C_{11}H_{14}N_2O_4S$ : 271.0747;  
знайдено: 271.0747.

## 2-Хлоро-6-метил-5,6-дигідротієно[2',3':4,5]піроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-



### 5(4*H*)-он 3,3-діоксид (3.4і)

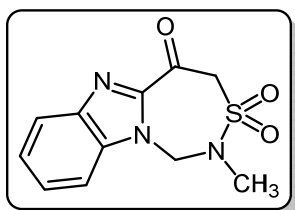
Вихід: 1.22 г (67%, методика 1); сіра тверда речовина  
( $CH_3CN$ );  $T_{пл} = 182-184$  °C.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.93$  (с, 3H, NMe), 4.97  
(с, 2H, 8- $H_{Het}$ ), 5.75 (с, 2H, 5- $H_{Het}$ ), 7.23 (с, 1H, 3- $H_{Het}$ ), 7.63 (с, 1H, 10- $H_{Het}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.4, 62.3, 62.7, 113.0, 113.6, 121.1, 133.9,$   
138.2, 143.7, 178.1.

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  розраховано для  $C_{10}H_9ClN_2O_3S_2$ : 304.9815;  
знайдено: 304.9815.

## 2-Метил-1,2-дигідро[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]бензімідазол-5(4*H*)-он



### 3,3-діоксид (3.4j)

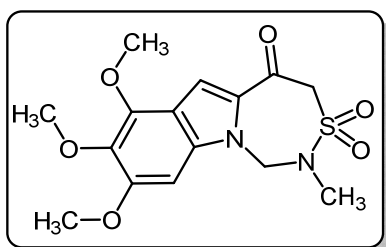
Вихід: 0.54 г (34%, методика 1); бежева тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{пл} = 151-153$  °C.

$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 3.02$  (с, 3H, NMe), 5.16  
(с, 2H, 4- $H_{Het}$ ), 5.95 (с, 2H, 1- $H_{Het}$ ), 7.37 (т,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 9- $H_{Het}$ ), 7.50 (т,  $J = 7.9$   
Гц, 1H, 8- $H_{Het}$ ), 7.82 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 10- $H_{Het}$ ), 7.94 (д,  $J = 7.9$  Гц, 1H, 7- $H_{Het}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.3, 59.0, 62.4, 111.9, 121.6, 124.2, 126.3,$   
135.8, 141.3, 150.1, 181.9.

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  розраховано для  $C_{11}H_{11}N_3O_3S$ : 266.0593;  
знайдено: 266.0593.

## 7,8,9-Триметокси-2-метил-1,2-дигідро[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол-5(4*H*)-



### он 3,3-діоксид (3.4к)

Вихід: 1.25 г (59%, методика 1); бежева тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{пл} = 172-174$  °C.

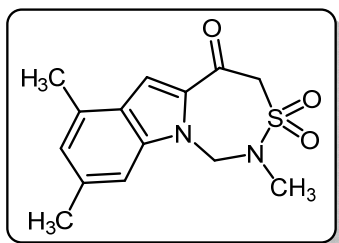
$^1H$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.99$  (с, 3H, NMe),  
3.69 (с, 3H, OMe), 3.89 (с, 3H, OMe), 3.98 (с, 3H, OMe), 4.97 (с, 2H, 4- $H_{Het}$ ), 5.74

(с, 2H, 1-H<sub>Het</sub>), 7.19 (с, 1H, 10-H<sub>Het</sub>), 7.26 (с, 1H, 6-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 34.1, 56.8, 60.4, 61.2, 61.3, 62.6, 89.9, 112.1, 113.7, 136.6, 138.4 (2C), 146.7, 155.5, 179.6.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: 355.0958; знайдено: 355.0961.

### 2,7,9-Триметил-1,2-дигідро[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол-5(4*H*)-он



#### 3,3-діоксид (3.4l)

Вихід: 0.65 г (37%, методика 1); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3); T<sub>пл</sub> = 167–169 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.38 (с, 3H, 9-Me), 2.42 (с, 3H, 7-Me), 2.94 (с, 3H, NMe), 4.96 (с, 2H, 4-H<sub>Het</sub>), 5.72 s, 2H, 1-H<sub>Het</sub>), 6.80 (с, 1H, 8-H<sub>Het</sub>), 7.28 (с, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 7.43 (с, 1H, 10-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 18.5, 22.3, 34.1, 60.1, 62.7, 109.0, 112.8, 124.1 (2C), 132.4, 137.2, 139.0, 141.2, 180.6.

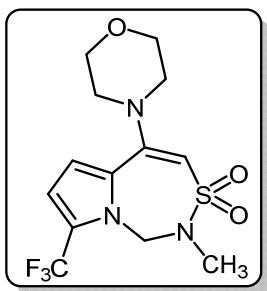
HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 293.0954; знайдено: 293.0954.

### Загальна методика синтезу 3.6–9

В 15 мл метанолу вносять кетосультам **3.4с** (0.20 г, 0.7 ммоль, 1 екв.), додають відповідний амін (2.1 ммоль, 3 екв.: морфолін для **3.6**, *n*-бутиламін для **3.7**, *p*-метоксианілін для **3.8**) та краплю соляної кислоти. Отриманий розчин кип'ятять при перемішуванні впродовж 3 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманої суміші додають 10 мл етилацетату, нерозчинний залишок відділяють фільтруванням, маточний розчин випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації.

### 2-Метил-5-морфолін-4-іл-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (3.6)

Вихід: 0.20 г (82%); біла тверда речовина (гексан/МТБЕ, 8:2);



$T_{\text{пл}} = 185\text{--}187\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ГЧ (KBr): 2901, 1539, 1277, 1156, 1116, 804  $\text{cm}^{-1}$ .

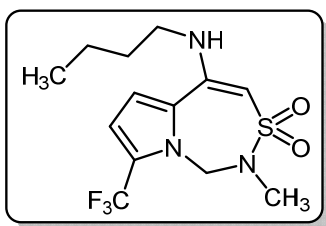
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.64$  (с, 3H, NMe), 3.24 (с, 4H, N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.68 (с, 4H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.26 (с, 2H, 1-H<sub>Het</sub>), 5.64 (с, 1H, 4-H<sub>Het</sub>), 6.51 (д,  $J = 3.4$  Гц, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.85 (д,  $J = 3.4$  Гц, 1H, 7-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.5, 49.65, 60.9, 66.1, 96.0, 112.8, 113.1, 121.1$  (кв,  $^1J_{\text{CF}} = 267$  Гц), 123.3 (кв,  $^2J_{\text{CF}} = 38$  Гц), 130.7, 151.2.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -56.74$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: 352.0937; знайдено: 352.0947.

**N-Бути-2-метил-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-d][1,2,4]тіадіазепін-5-амін 3,3-діоксид (3.7), енамінова форма**



Вихід: 0.17 г (73%); біла тверда речовина (гексан/МТБЕ, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 96\text{--}98\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ГЧ (KBr), енамінова форма: 3318, 2946, 1537, 1392, 1305, 1112, 1040, 940  $\text{cm}^{-1}$ .

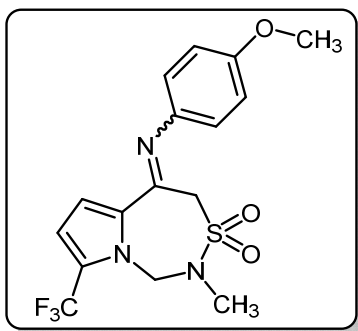
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 0.91$  (т,  $J = 7.5$  Гц, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56 (м, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (с, 3H, NMe), 3.06 (кв,  $J = 6$  Гц, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 5.25 (с, 1H, 4-H<sub>Het</sub>), 5.32 (с, 2H, 1-H<sub>Het</sub>), 6.60 (д,  $J = 3.7$  Гц, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.81 (д,  $J = 3.7$  Гц, 1H, 7-H<sub>Het</sub>), 7.15 (т,  $J = 6$  Гц, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 14.2, 20.3, 29.9, 33.2, 43.5, 61.0, 87.3, 111.5, 112.3, 121.1$  (кв,  $^1J_{\text{CF}} = 268$  Гц), 123.1 (кв,  $^2J_{\text{CF}} = 37$  Гц), 132.9, 147.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -56.40$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 338.1144; знайдено: 338.1143.

**4-Метил-N-[2-метил-3,3-діоксидо-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-d][1,2,4]тіадіазепін-5(4H)-ілідин]амін (3.8), (EЗ)-імінові форми**



Вихід: 0.15 г (53%); жовтувата тверда речовина (гексан/МТБЕ, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 109\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ІЧ (KBr), імінова форма: 3093, 2956, 1624, 1604, 1508, 1351, 1268, 1107, 941  $\text{cm}^{-1}$ .

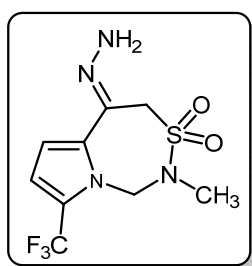
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 2.26$  (с, 3H, NMe), 3.27 (с, 3H, OMe), 3.62 (с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 4.62 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.35 (с, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.58 (д,  $J = 8.1$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.75 (д,  $J = 8.8$  Гц, 2H, 3,5- $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.13 (с, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ );

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 32.5, 51.4, 54.7, 59.3, 111.6, 112.9, 114.7, 121.4, 127.9, 139.8, 141.5, 147.4, 157.7$

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = -56.63$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 388.0937; знайдено: 388.0940.

### **(5Z)-5-Гідразоно-2-метил-8-(трифлуорометил)-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-d][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (3.9)**



В 15 мл метанолу вносять кетосультам **3.4c** (0.28 г, 1 ммоль, 1.2 екв.), гідразин моногідрат (0.15 г, 3 ммоль, 3 екв.) та краплю соляної кислоти. Отриманий розчин кип'ятять при перемішуванні впродовж 3 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 30 мл води, нерозчинний продукт відділяють фільтруванням. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації. Вихід: 0.28 г (95%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 181\text{--}183\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 3337, 3207, 1344, 1270, 1148, 1102, 810  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.72$  (с, 3H, NMe), 4.20 (уш. с, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.30 (уш. с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.45 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.83 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.13 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

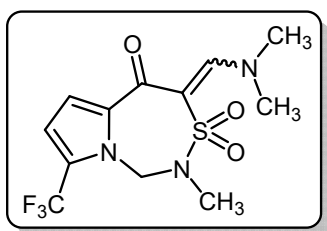
$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.1, 57.6, 59.8, 111.1, 112.3, 121.5$  (кв,  $^1J_{\text{CF}}$

= 268 Гц), 121.9 (кв,  $^2J_{CF} = 38$  Гц), 122.9, 130.0.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -56.84$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ : 297.0627; знайдено: 297.0632.

#### 4-[(Диметиламіно)метиліден]-2-метил-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он-3,3-діоксид (3.10)



В 15 мл ДМФА вносять **3.4c** (1.0 г, 3.5 ммоль, 1 екв.) та ДМФДМА (2.1 г, 17.5 ммоль, 5 екв.). Отриманий розчин перемішують при 100 °С впродовж 18 год, потім розчинники випаровують при пониженому тиску.

Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації. Вихід: 0.21 г (91%); жовтувата тверда речовина (гексан/МТБЕ, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 170\text{--}172$  °С.

ІЧ (KBr): 1645, 1328, 1247, 1142, 1103, 922  $\text{cm}^{-1}$ .

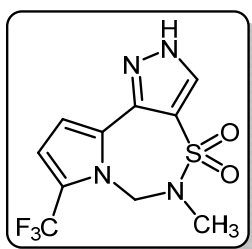
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.73$  (с, 3H, NMe), 2.88 (с, 3H, N(Me)<sub>2</sub>), 3.39 (с, 3H, N(Me)<sub>2</sub>), 5.56 (с, 2H, 1- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.77 (д,  $J = 3.6$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.82 (д,  $J = 3.6$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.83 (с, 1H, CH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 32.6, 42.7, 47.9, 61.5, 102.5, 111.6, 116.2, 120.1$  (кв,  $^1J_{CF} = 268$  Гц), 124.6 (кв,  $^2J_{CF} = 35$  Гц), 138.2, 156.0, 172.7.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -57.60$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : 338.0780; знайдено: 338.0787.

#### 5-Метил-8-(трифлуорометил)-5,6-дигідро-2*H*-піразоло[3,4-*f*]піроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 4,4-діоксид (3.11)



В 25 мл діоксану вносять **3.10** (0.25 г, 0.75 ммоль, 1 екв.) та  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (0.37 г, 7.5 ммоль, 10 екв.). Отриманий розчин перемішують за кімнатної температури впродовж 18 годин.

Після чого розчин виливають в 100 мл води, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають

двічі по 50 мл води і 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Отриманий екстракт сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою HPLC в градієнтному режимі в системі елюентів: деіонізована вода / ацетонітрил. Вихід: 0.16 г (69%); жовтувата тверда речовина; T<sub>пл</sub> = 180–181 °С.

ІЧ (KBr): 3417, 3329, 3130, 1338, 1147, 1090, 798, 623 см<sup>-1</sup>.

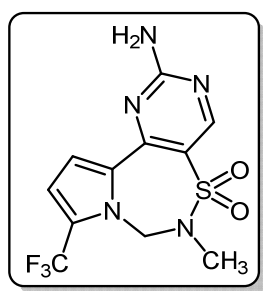
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ = 2.75 (с, 3H, NMe), 5.71 (с, 2H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.79 (д, J = 3.9 Гц, 1H 9-H<sub>Het</sub>), 6.91 (д, J = 3.9 Гц, 1H, 10-H<sub>Het</sub>), 8.14 (с, 1H, 3-H<sub>Het</sub>), 11.86 (с, 1H, NH).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ = 32.0, 60.1, 109.8, 112.3 (кв, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3 Гц), 118.7, 121.1 (кв, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 266 Гц), 122.9 (кв, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34 Гц), 129.2 (уш. с), 132.5–133.8 (уш. с, 2C).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>CN): δ = -57.4.

HRMS (ESI-TOF): m/z [M + H]<sup>+</sup> розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: 307.0471; знайдено: 307.0477.

## 2-Аміно-6-метил-9-(трифлуорометил)-6,7-дигідропіримідо[4,5-f]піроло[1,2-d][1,2,4]тіадіазепін-5(4H)-он 5,5-діоксид (3.12)



До суспензії енамінокетону **3.11** (0.25 г, 0.75 ммоль, 1 екв.) і гуанідин карбонату (0.14 г, 1.5 ммоль, 2 екв.) в 50 мл абсолютного метанолу додають порціями метилат натрію (0.14 г, 1.5 ммоль, 2 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. Реакційну суміш залишають при перемішуванні впродовж 18 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 50 мл води та нерозчинний продукт відділяють фільтруванням, промивають водою та сушать. Отриманий продукт перекристалізують з метанолу. Вихід: 0.21 г (83%); біла тверда речовина (метанол); T<sub>пл</sub> = 259–260 °С.

ІЧ (KBr): 3458, 3313, 3180, 1657, 1579, 1325, 1173, 756 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.72 (с, 3H, NMe), 5.67 (с, 2H, 7-H<sub>Het</sub>), 6.89

(д,  $J = 4.3$  Гц, 1H, 10- $H_{\text{Het}}$ ), 7.38 (д,  $J = 4.3$  Гц, 1H, 11- $H_{\text{Het}}$ ), 7.65 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.63 (с, 1H, 4- $H_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.4, 61.5, 112.9, 117.4, 118.5, 120.9$  (кв,  $^1J_{\text{CF}} = 268$  Гц), 125.1 (кв,  $^2J_{\text{CF}} = 39$  Гц), 135.9, 150.9, 159.8, 164.2.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -57.3$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 334.0580; знайдено: 334.0584.

## Д2.4. Експериментальна частина до Розділу 4

### Загальна методика синтезу сульфонамідів 3а–е

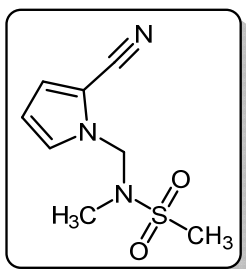
В 30 мл абсолютизованого ДМФА вносять NaH (60 % w/w; 0.48 г, 12 ммоль, 1.2 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин **4.1** (10 ммоль, 1 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (1.90 г, 12 ммоль, 1.2 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації або колонкової хроматографії на силікагелі.

### *N*-[(2-Ціано-1*H*-пірол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (**4.2a**)

Вихід: 1.49 г (7.0 ммоль, 70%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);

$T_{\text{пл}} = 75\text{--}78$  °С;  $R_f = 0.74$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5).

ІЧ (KBr): 2223, 1470, 1325, 1152, 947, 790  $\text{cm}^{-1}$ .

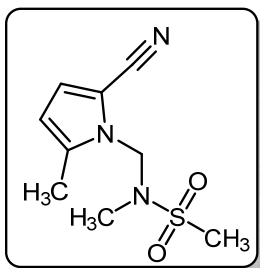


$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.77$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.99 (с, 3H, NMe), 5.42 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.25 (т,  $J = 3.5$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.83 (дд,  $J = 3.5, 1.7$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.14 (м, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.4, 38.8, 61.4, 104.0, 111.0, 113.5, 121.3, 127.4$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : С, 45.06; Н, 5.20; N, 19.70; S, 15.03. Знайдено: С, 45.27; Н, 5.29; N, 19.58; S, 15.11.

#### ***N*-((2-Ціано-5-метил-1*H*-пірол-1-іл)метил)-*N*-метилметансульфонамід (4.2b)**



Вихід: 1.77 г (7.8 ммоль, 78%); біла тверда речовина (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 5:5);  $T_{\text{пл}} = 82\text{--}84$  °С;

$R_f = 0.6$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 5:5).

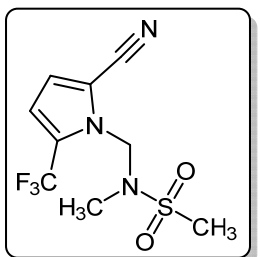
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 2.31$  (с, 3H, 5- $\text{CH}_3$ ), 2.74 (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 3.05 (с, 3H, NMe), 5.35 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.07 (д,  $J =$

4.0 Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.95 (д,  $J = 4.0$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 12.7, 34.1, 37.1, 60.0, 130.3, 110.3, 114.5, 121.4, 137.5$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : С, 47.56; Н, 5.77; N, 18.49; S, 14.11. Знайдено: С, 47.61; Н, 5.79; N, 18.28; S, 14.02.

#### ***N*-((2-Ціано-5-(трифлуорометил)-1*H*-пірол-1-іл)метил)-*N*-метилметансульфонамід (4.2c)**



Вихід: 2.33 г (8.3 ммоль, 83%); біла тверда речовина (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 7:3);  $T_{\text{пл}} = 104\text{--}105$  °С;

$R_f = 0.85$  (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 5:5).

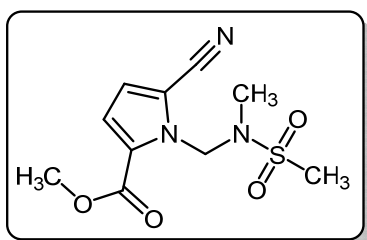
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 2.75$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 3.07 (с, 3H, NMe), 5.51 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.91 (д,  $J = 4.2$  Гц, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.18 (д,  $J = 4.2$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 34.1, 36.3, 61.4, 109.0, 111.8, 113.6$  (кв,  $J = 4.0$  Гц), 119.7 (кв,  $J = 268.2$  Гц), 120.4, 124.9 (кв,  $J = 39.2$  Гц).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = -57.33$ .

HRMS (ESI-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  обчислено для  $C_9H_{10}F_3N_3O_2S$ : 281.2548;  
Знайдено: 281.2546.

**Метил 5-ціано-1-((метилметансульфоніламідо)метил)-1H-пірол-2-**



**карбоксилат (4.2d)**

Вихід: 2.28 г (8.4 ммоль, 84%); біла тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 78-80\text{ }^\circ\text{C}$ ;  
 $R_f = 0.25$  (гексан/EtOAc, 7:3).

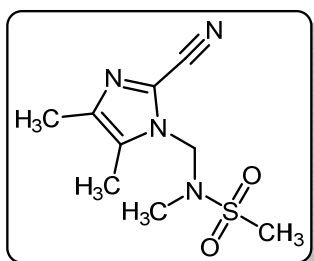
ІЧ (KBr): 2236, 1714, 1477, 1344, 1250, 1246, 1136, 979, 788  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.84$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 3.00 (с, 3H, NMe), 3.83 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 5.81 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (д,  $J = 4.4$ , Гц 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.13 (д,  $J = 4.4$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 35.7, 36.3, 52.6, 60.8, 110.1, 112.9, 118.1, 121.0, 127.5, 160.3$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{10}H_{13}N_3O_4S$ : С, 44.27; Н, 4.83; N, 15.49; S, 11.82. Знайдено: С, 44.45; Н, 4.90; N, 15.38; S, 11.95.

**N-[(2-Ціано-4,5-диметил-1H-імідазол-1-іл)метил]-N-метилметансульфонамід (4.2e)**



Вихід: 1.74 г (7.2 ммоль, 72%); біла тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 117-120\text{ }^\circ\text{C}$ ;  
 $R_f = 0.25$  (гексан/EtOAc, 5:5).

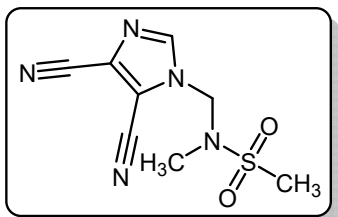
ІЧ (KBr): 2929, 2224, 1435, 1323, 1150, 984, 791  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.11$  (с, 3H, 5-Me), 2.25 (с, 3H, 4-Me), 2.81 (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 3.08 (с, 3H, NMe), 5.44 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 9.2, 12.9, 34.6, 37.1, 59.9, 112.4, 119.2, 129.8, 137.8$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_9H_{14}N_4O_2S$ : С, 44.61; Н, 5.82; N, 23.12; S, 13.23. Знайдено: С, 44.78; Н, 5.94; N, 23.01; S, 13.30.

***N*-[(4,5-Диціано-1*H*-імідазол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (4.2f)**



Вихід: 1.77 г (7.4 ммоль, 74%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 121-123\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

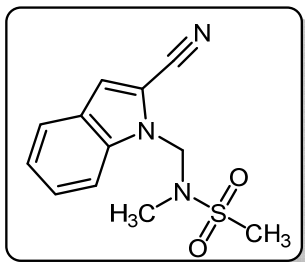
$R_f = 0.3$  (гексан/EtOAc, 5:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.96$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 3.06 (с, 3H, NMe), 5.61 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.36 (с, 1H, 2-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 35.1, 37.2, 61.4, 108.4, 111.7, 112.3, 122.2, 143.3$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: C, 40.16; H, 3.79; N, 29.27; S, 13.40. Знайдено: C, 40.23; H, 3.57; N, 29.01; S, 13.61.

***N*-[(2-Ціано-1*H*-індол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (4.2g)**



Вихід: 1.21 г (4.6 ммоль, 46%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 110-113\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

$R_f = 0.91$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

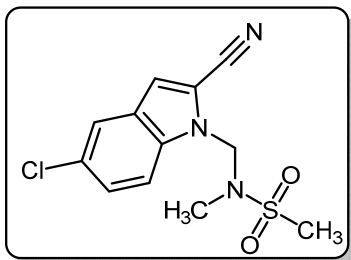
ІЧ (KBr): 2220, 1457, 1329, 1144, 950, 790  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.80$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 3.05 (с, 3H, NMe), 5.72 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.26 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 7.47 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 7.57 (с, 1H, 3-H<sub>Het</sub>), 7.74 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 7-H<sub>Het</sub>), 7.82 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 4-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.3, 37.4, 59.8, 109.8, 112.1, 113.8, 115.7, 122.5, 122.8, 126.6, 126.8, 137.7$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 54.74; H, 4.98; N, 15.96; S, 12.18. Знайдено: C, 54.92; H, 5.05; N, 15.87; S, 12.26.

***N*-[(5-Хлоро-2-ціано-1*H*-індол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (4.2f)**



Вихід: 1.64 г (5.5 ммоль, 55%); біла тверда речовина (EtOAc);  $T_{пл} = 147-149\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.3$  (гексан/EtOAc, 5:5).

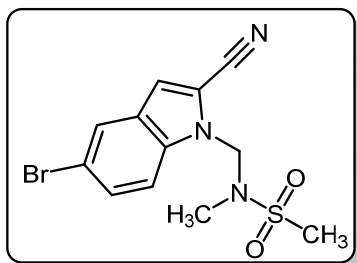
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.79$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 3.05 (с, 3H, NMe), 5.70 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.49 (д,  $J = 9.1$  Гц, 1H, 7-H<sub>Het</sub>), 7.52 (с, 1H, 3-H<sub>Het</sub>), 7.75-7.98 (м, 2H, 4-H<sub>Het</sub> + 6-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.0, 37.0, 59.6, 110.8, 112.9, 113.4, 114.6,$

121.4, 126.4, 126.7, 127.1, 135.67.

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{12}H_{12}ClN_3O_2S$ : C, 48.40; H, 4.06; N, 14.11; S, 10.77. Знайдено: C, 48.51; H, 4.05; N, 14.08; S, 10.80.

#### ***N*-[(5-Бromo-2-ціано-1*H*-індол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (4.2i)**



Вихід: 2.26 г (6.6 ммоль, 66%); блідо жовта тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{пл} = 170-172\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

$R_f = 0.88$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 95:5).

ІЧ (KBr): 2221, 1461, 1320, 1137, 957, 793  $cm^{-1}$ .

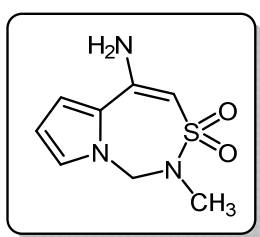
$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta = 2.80$  (с, 3H,  $SO_2Me$ ), 3.06 (с, 3H,  $NMe$ ), 5.71 (с, 2H,  $CH_2$ ), 7.53 (с, 1H, 3- $H_{Het}$ ), 7.61 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, 7- $H_{Het}$ ), 7.77 (д,  $J = 8.8$  Гц, 1H, 6- $H_{Het}$ ), 7.97 (с, 1H, 4- $H_{Het}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (126 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta = 34.5, 37.4, 60.0, 111.1, 113.3, 114.2, 114.9, 115.0, 125.0, 128.2, 129.3, 136.4$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{12}H_{12}BrN_3O_2S$ : C, 42.12; H, 3.53; N, 12.28; S, 9.37. Знайдено: C, 42.30; H, 3.58; N, 12.28; S, 9.45.

#### **2-Метил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепіно-5-аміно 3,3-діоксид (4.3a)**

В 30 мл абсолютизованого ТГФ вносять *t*-БуОК (1.12 г, 10 ммоль, 2.5 екв.) при



перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (10 – 15)  $^{\circ}\text{C}$  та додають по краплях розчин **3a** (4 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ. Отриману суспензію

перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім виливають в 200 мл води з льодом. Екстрагують тричі по 100 мл суміші

(EtOAc/ізопропіловий спирт, 8:2). Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації. Вихід: 0.27 г (1.3 ммоль, 32%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 147-149\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.84$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$ , 95:5).

ІЧ (KBr): 3471, 3362, 1587, 1277, 1113, 719  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 3.36 (с, 3H, NMe), 5.28 (с, 1H, 4-H), 5.44 (с, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ), 5.96 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.17 (т,  $J$  = 3.5 Гц, 1H, 7-H), 6.80 (д,  $J$  = 3.5 Гц, 1H, 6-H), 7.13 (м, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 32.9, 62.0, 90.9, 108.2, 114.7, 126.3, 127.4, 142.5.  
Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : С, 45.06; Н, 5.20; N, 19.70; S, 15.03. Знайдено: С, 45.22; Н, 5.28; N, 19.60; S, 15.13.

### Загальна методика синтезу сультамів 4.3 (Методика 1)

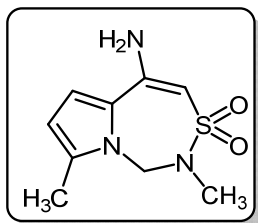
В 50 мл абсолютизованого ТГФ вносять *t*-BuOK (1.12 г, 10 ммоль, 2.5 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (10 – 15) °С та додають по краплях розчин **4.2** (4 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ. Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім виливають в 200 мл води з льодом, екстрагують тричі по 100 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації.

### Методика синтезу сультаму 4.3i (Методика 2)

*Одноколбовий метод (one-pot procedure)*. В 30 мл абсолютизованого ДМФА вносять NaN (60 % w/w; 0.48 г, 12 ммоль, 3 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин **4.1i** (0.88 г, 4 ммоль, 1 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (0.76 г, 4.8 ммоль, 1.2 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та 50 мл

насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та упарюють при пониженому тиску. Отриманий продукт чистять перекристалізацією.

### 2,8-Диметил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепіно-5-аміно



#### 3,3-діоксид (4.3b)

Вихід: 0.72 г (3.2 ммоль, 79%); біла тверда речовина (EtOAc);

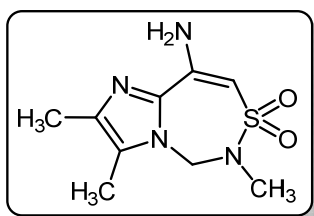
$T_{пл} = 165-167\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.25$  (гексан/EtOAc, 5:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.28$  (с, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2.5 (с, 3H, NMe), 5.22 (с, 1H, 4-H), 5.32 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 5.71-6.08 (м, 3H, 7-H<sub>Het</sub> + NH<sub>2</sub>), 6.64 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, 6-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 12.9, 32.9, 59.0, 89.7, 108.1, 113.5, 126.1, 134.9, 143.9$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 47.56; H, 5.77; N, 18.49; S, 14.11. Знайдено: C, 47.48; H, 5.67; N, 18.52; S, 14.20.

### 2,3,6-Триметил-5,6-дигідроімідазол[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-9-аміно



#### 7,7-діоксид (4.3e)

Вихід: 0.85 г (3.5 ммоль, 88%); біла тверда речовина

(гексан/EtOAc, 9:1);  $T_{пл} = 210-212\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

$R_f = 0.49$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

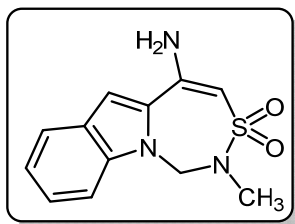
ГЧ (KBr): 3477, 3373, 2924, 1603, 1422, 1304, 1125  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.11$  (с, 3H, 3-Me), 2.22 (с, 3H, 2-Me), 2.62 (с, 3H, NMe), 5.42 (с, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 5.51 (с, 1H, 8-H), 6.20 (с, 2H, NH<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 9.4, 12.8, 33.7, 60.4, 90.6, 128.2, 133.6, 137.8, 141.2$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 44.61; H, 5.82; N, 23.12; S, 13.23. Знайдено: C, 44.84; H, 5.92; N, 22.99; S, 13.31.

## 2-Метил-1,2-дигідропіроло[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол-5-аміно



### 3,3-діоксид (4.3g)

Вихід: 0.97 г (3.7 ммоль, 92%); біла тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 9:1);  $T_{пл} = 235-237\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

$R_f = 0.51$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).

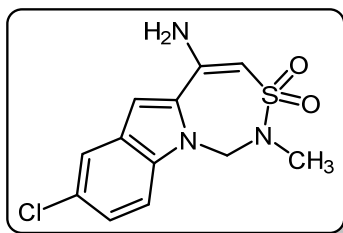
ІЧ (KBr): 3443, 3348, 1639, 1588, 1451, 1283, 1112 см<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.47$  (с, 3H, NMe), 5.54 (с, 1H, 4-H), 5.70 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.41 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.11 (с, 1H, 6-H), 7.15 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 8-H), 7.31 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 9-H), 7.66 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 10-H), 7.75 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 7-H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 33.3, 58.4, 93.0, 106.7, 110.7, 121.1, 121.9, 124.5, 126.1, 133.2, 138.9, 144.2$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 54.74; H, 4.98; N, 15.96; S, 12.18. Знайдено: C, 54.95; H, 5.06; N, 16.10; S, 12.12.

## 8-Хлоро-2-метил-1,2-дигідро[1,2,4]тіадіазепін[4,5-*a*]індол-5-аміно



### 3,3-діоксид (4.3h)

Вихід: 0.84 г (2.8 ммоль, 70%); біла тверда речовина  
(EtOAc);  $T_{пл} = 173-175\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.35$  (EtOAc).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.45$  (с, 3H, NMe), 5.55 (с, 1H, 4-H), 5.69 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.44 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.06 (с, 1H, 6-H), 7.30 (д,  $J = 8.9$  Гц, 1H, 10-H), 7.73 (с, 1H, 7-H), 7.79 (д,  $J = 9.0$  Гц, 1H, 9-H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 32.8, 58.1, 93.1, 105.7, 112.0, 120.5, 124.0, 125.3, 126.8, 134.2, 136.8, 143.5$ .

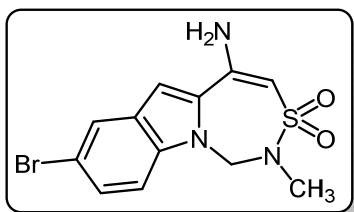
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 48.40; H, 4.06; N, 14.11; S, 10.77. Знайдено: C, 48.41; H, 4.12; N, 14.03; S, 10.71.

## Бromo-2-метил-1,2-дигідро[1,2,4]тіадіазепін[4,5-*a*]індол-5-аміно

### 3,3-діоксид (4.3i)

Вихід: 1.22 г (3.6 ммоль, 89%, загальна методика), 1.13 г (3.3 ммоль, 83%, методика 2); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 287-289\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

$R_f = 0.53$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5).



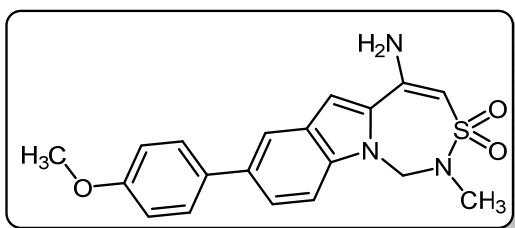
ГЧ (KBr): 3451, 3358, 1634, 1596, 1449, 1292, 1117  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.46 (с, 3H, NMe), 5.57 (с, 1H, 4-H), 5.70 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.49 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.08 (с, 1H, 6-H), 7.43 (д,  $J$  = 9.0 Гц, 1H, 10-H), 7.76 (д,  $J$  = 9.0 Гц, 1H, 9-H), 7.89 (с, 1H, 7-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 33.3, 58.5, 93.5, 106.0, 113.0, 113.6, 124.1, 127.0, 127.9, 134.5, 137.5, 143.9.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: C, 42.12; H, 3.53; N, 12.28; S, 9.37. Знайдено: C, 42.01; H, 3.78; N, 12.43; S, 9.17.

### 5-Аміно-8-(4-метоксифеніл)-2-метил-1,2-дигідро[1,2,4]тіадіазепіно [4,5-*a*]індол 3,3-діоксид (4.3j)



Вихід: 0.69 г (1.8 ммоль, 90%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3);

$T_{\text{пл}}$  = 214–216 °C;

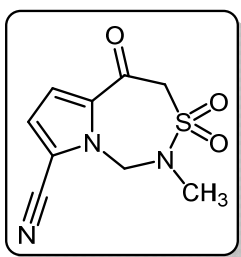
$R_f$  = 0.42 (гексан/EtOAc, 5:5).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.48 (с, 3H, NMe), 3.80 (с, 3H, OMe), 5.57 (с, 1H, 4-H), 5.73 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.44 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.02 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2H, 3,5-H(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.16 (с, 1H, 6-H), 7.57 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 1H, 10-H), 7.63 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 2H, 2,6-H(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.80 (д,  $J$  = 8.7 Гц, 1H, 9-H), 7.86 (с, 1H, 7-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 33.3, 55.6, 58.5, 93.2, 107.0, 111.1, 114.8 (2C), 119.0, 123.7, 126.7, 128.3 (2C), 133.4, 133.7, 133.8, 138.1, 144.0, 158.9.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 61.77; H, 5.18; N, 11.37; S, 8.68. Знайдено: C, 61.85; H, 5.23; N, 11.24; S, 8.76.

### 2-Метил-5-оксо-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-8-карбонітрил 3,3-діоксид (4.5d)



В 50 мл абсолютизованого ТГФ вносять *t*-BuOK (1.34 г, 12 ммоль, 2.5 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (0–5) °C та додають по краплях розчин **3g** (1.3 г, 4.8 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ.

Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім виливають в 200 мл води з льодом, нейтралізують 1 М НСІ та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації. Вихід: 0.97 г (4.1 ммоль, 85%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 6:4);  $T_{пл} = 153-155\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.45$  (гексан/EtOAc, 7:3).

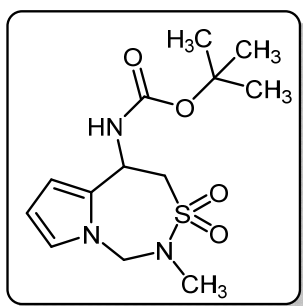
ІЧ (KBr): 2982, 2231, 1678, 1517, 1353, 1174, 802  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.98$  (с, 3H, NMe), 5.09 (с, 2H, 4-CH<sub>2</sub>), 5.72 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.99 (д,  $J = 3.8$  Гц, 1H, 7-H), 7.16 (т,  $J = 3.8$  Гц, 1H, 6-H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 34.3, 62.8, 63.0, 110.0, 112.3, 119.7, 120.5, 138.7, 179.0$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 45.18; H, 3.79; N, 17.56; S, 13.40. Знайдено: C, 45.37; H, 3.88; N, 17.73; S, 13.50.

**трет-Бутил (2-метил-3,3-діоксидо-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5-іл)карбонату (4.7)**



До розчину **4.3a** (1.20 г, 5.63 ммоль, 1 екв.) і оцтової кислоти (0.34 г, 5.63 ммоль, 1 екв.) в 100 мл метанолу додають порціями ціаноборогідрид натрію (0.43 г, 6.76 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, упарюють у вакуумі. Отриманий залишок суспендують в 250 мл дихлорметану. До отриманої суміші додають триетиламін (1.42 г, 14.1 ммоль, 2.5 екв.) та  $\text{Vos}_2\text{O}$  (1.47 г, 6.76 ммоль, 1.2 екв.) за кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 18 год. Після чого розчин промивають двічі по 50 мл 1 М розчину  $\text{NaHSO}_4$  та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при

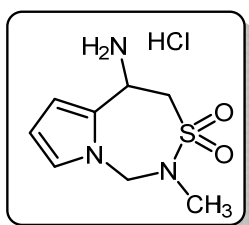
пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі. Вихід: 0.27 г (2.2 ммоль, 39%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 178-179\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;  $R_f = 0.55$  (гексан/EtOAc, 6:4). IR (KBr): 3431, 2980, 1703, 1508, 1344, 1255, 1176, 928,  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta = 1.40$  (с, 9H,  $t\text{-Bu}$ ), 2.44 (с, 3H, NMe), 3.22 (уш. с, 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.43 (д,  $J = 13.9$  Гц, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 4.99 (т,  $J = 9.6$  Гц, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 5.24 (уш. с, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.41 (уш. д,  $J = 15.0$  Гц, 1H, 1<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.95 (м, 1H, 7-H), 6.01 (м, 1H, 6-H), 6.89 (м, 1H, 8-H), 7.68 (уш. с, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 28.6$  (3C), 32.9, 44.6, 54.1, 60.9, 79.1, 106.6, 107.8, 124.5, 132.7, 155.0.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : C, 49.51; H, 6.71; N, 13.32; S, 10.17. Знайдено: C, 49.44; H, 6.78; N, 13.15; S, 10.12.

## 2-Метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]гіадіазепін-5-амоніум 3,3-діоксид хлорид (4.7)



До розчину гідроген хлориду в 25 мл діоксану додають **4.6** (0.50 г, 1.9 ммоль). Отриману суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 18 год. Нерозчинний продукт відділяють фільтруванням, промивають МТБЕ, сушать. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації. Вихід: 0.37 г (1.8 ммоль, 94%); біла тверда речовина (ізопропіловий спирт);  $T_{пл} = 213-215\text{ }^{\circ}\text{C}$  (розклад).

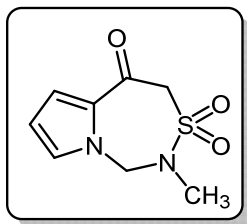
IR (KBr): 3425, 2860, 1335, 1146, 924  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.50$  (с, 3H, NMe), 3.53 (м, 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.87 (м, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 4.79 (уш. с, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 5.51 (уш. с, 2H, 1-H<sub>Het</sub>), 6.03 м, 1H, 7-H), 6.21 м, 1H, 6-H), 7.03 (м, 1H, 8-H), 9.22 (уш. с, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.0$ , 44.0, 51.4, 60.9, 106.9, 109.5, 125.7, 127.5.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ : C, 38.17; H, 5.61; Cl, 14.08; N, 16.69; S, 12.74. Знайдено: C, 37.95; H, 5.76; Cl, 13.98; N, 16.57; S, 12.65.

## 2-Метил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5(4*H*)-он 3,3-діоксид

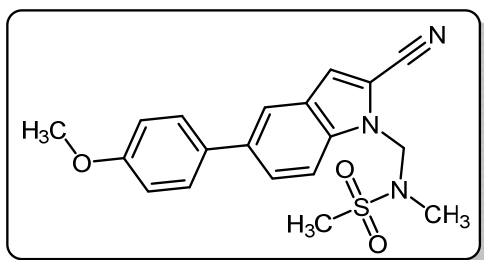


(3.4b)

До 30 мл льодяної оцтової кислоти вносять **4.3a** (0.15 г, 0.7 ммоль). Отриману суміш перемішують при 100 °С впродовж 18 год, упарюють у вакуумі, додають 100 мл води з льодом та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та упарюють у вакуумі. Отриманий продукт чистять перекристалізацією.

Вихід: 0.12 г (0.55 ммоль, 78%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 58-60$  °С.

## *N*-((2-Ціано-5-(4-метоксифеніл)-1*H*-індол-1-іл)метил)-*N*-метилметансульфонамід (4.2j)



До суміші 100мл/20мл діоксан/вода додають Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.24 г, 0.3 ммоль, 0.1 екв.), **4.2i** (1.0 г, 2.9 ммоль, 1 екв.), AcOK (0.86 г, 8.7 ммоль, 3 екв.) та 4-метоксифенілборонову кислоту (0.44 г, 2.9 ммоль, 1 екв.). Отриману суміш перемішують впродовж 18 год при 100 °С в атмосфері аргону та виливають в 200 мл води з льодом. Екстрагують тричі по 100 мл етилацетату, органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

Вихід: 0.51 г (1.4 ммоль, 48%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 179-181$  °С;  $R_f = 0.72$  (гексан/EtOAc, 5:5).

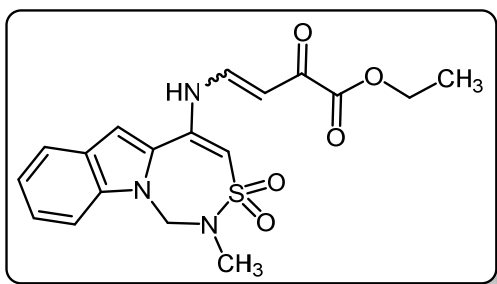
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.82$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 3.08 (с, 3H, NMe), 3.80 (с, 3H, OMe), 5.73 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.04 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, 3,5-H(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.59 (с, 1H, 3-H<sub>Het</sub>), 7.64 (д,  $J = 8.7$  Гц, 2H, 2,6-H(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-OCH<sub>3</sub>)), 7.75 (д,  $J = 8.5$

Гц, 1H, 7-Н<sub>Het</sub>), 7.86 (д,  $J = 8.5$  Гц, 1H, 6-Н<sub>Het</sub>), 7.93 (с, 1H, 4-Н<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 34.3, 37.4, 55.6, 59.9, 110.3, 112.5, 113.8, 114.8$  (2С), 115.9, 119.8, 126.0, 127.2, 128.4(2С), 133.1, 134.7, 136.9, 159.1.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: С, 61.77; Н, 5.18; N, 11.37; S, 8.68. Знайдено: С, 61.63; Н, 5.11; N, 11.45; S, 8.60.

**Етил 4-((2-метил-3,3-діоксидо-1,2-дигідро-[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол-5-іл)аміно)-2-оксобут-3-еноату (4.10g)**



До 25 мл діоксану додають **4a** (0.20 г, 0.76 ммоль, 1 екв.) та етилл (*E*)-4-етокси-2-оксабут-3-еноат (0.16 г, 0.9 ммоль, 1.2 екв.). Отриману суміш перемішують при 100 °С впродовж 18 год, упарюють у вакуумі та

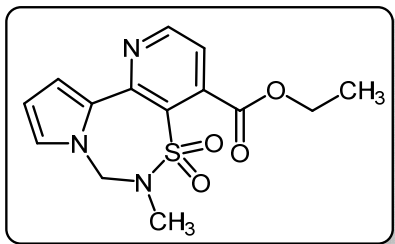
додають 25 мл МТБЕ. Нерозчинний продукт відділяють фільтруванням, промивають МТБЕ, сушать. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації. Вихід: 0.12 г (0.32 ммоль, 42%); жовта тверда речовина (гексан/ЕтОАс, 5:5);  $T_{пл} = 177-178$  °С.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.40$  (т,  $J = 7.1$  Гц, 3H, OEt), 2.64 (с, 3H, NMe), 4.36 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 2H, OEt), 5.73 (с, 2H, 1-Н<sub>Het</sub>), 6.27 (с, 1H, 4-Н<sub>Het</sub>), 6.31 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 3-Н<sub>бутен</sub>), 7.22 (м, 1H, 8-Н<sub>Het</sub>), 7.28 (с, 1H, 6-Н<sub>Het</sub>), 7.45–7.34 (м, 2H, 7,9-Н<sub>Het</sub>), 7.51 (дд,  $J = 11.7, 7.9$  Гц, 1H, 4-Н<sub>бутен</sub>), 7.68 (д,  $J = 8.1$  Гц, 1H, 10-Н<sub>Het</sub>), 11.81 (д,  $J = 11.8$  Гц, 1H, NH).

<sup>13</sup>С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 14.4, 33.1, 57.4, 61.9, 102.2, 109.3, 110.2, 110.8, 121.6, 122.4, 125.6, 125.9, 130.8, 135.9, 139.6, 149.3, 163.7, 181.6$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: С, 55.52; Н, 4.92; N, 10.79; S, 8.23. Знайдено: С, 55.65; Н, 4.98; N, 10.72; S, 8.17.

**Етил 6-метил-6,7-дигідропіридо[2,3-*f*]піроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-4-карбоксилат 5,5-діоксид (4.11)**



До 25 мл діоксану додають **4a** (0.50 г, 2.3 ммоль, 0.1 екв.) та етилл (*E*)-4-етокси-2-оксабут-3-еноат (0.48 г, 2.8 ммоль, 1.2 екв.). Отриману суміш перемішують при 100 °С впродовж 18 год, випаровують при пониженому тиску, додають 20 мл крижаної оцтової кислоти та перемішують при 100 °С впродовж 18 год. Отриманий продукт упарюють, випаровують при пониженому тиску та очищують за допомогою HPLC хроматографії в системі елюентів (деіонізована вода /HPLC-градієнт ацетонітрил).

Вихід: 0.13 г (0.4 ммоль, 18%); бежева тверда речовина;  $T_{пл} = 121-122$  °С.

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.40$  (т,  $J = 7.2$  Гц, 3H, OEt), 2.82 (с, 3H, NMe), 4.43 (кв,  $J = 7.2$  Гц, 2H, OEt), 5.58 (с, 2H, 7- $H_{Het}$ ), 6.29 (дд,  $J = 4.1, 2.7$  Гц, 1H, 10- $H_{Het}$ ), 6.87 (дд,  $J = 2.0, 2.7$  Гц, 1H, 9- $H_{Het}$ ), 7.16 (д,  $J = 4.5$  Гц, 1H, 3- $H_{Het}$ ), 7.56 (дд,  $J = 4.1, 2.0$  Гц, 1H, 11- $H_{Het}$ ), 8.71 (д,  $J = 4.5$  Гц, 1H, 2- $H_{Het}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (151 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 13.9, 33.4, 63.0, 63.4, 110.3, 119.4, 121.0, 126.1, 127.4, 131.6, 143.5, 144.8, 152.5, 166.6$ .

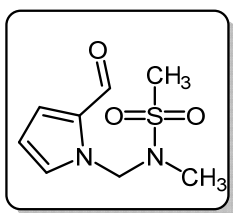
Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{14}H_{15}N_3O_4S$ : С, 52.33; Н, 4.70; N, 13.08; S, 9.98. Знайдено: С, 52.20; Н, 4.77; N, 13.12; S, 10.05.

## Д2.5. Експериментальна частина до Розділу 5

### Загальна методика синтезу ациклічних сульфонамідів (5.2a,b,e-g,k)

В 30 мл абсолютизованого ДМФА вносять NaH (60 % w/w; 0.38 г, 9.5 ммоль, 0.95 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин **5.1a,b,e-g,k** (10 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім охолоджують до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонамід **3.1** (1.90 г, 12 ммоль, 1.2 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації.

### *N*-[(2-Форміл-1*H*-пірол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (5.2a)



Вихід: 1.15 г (53%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);

$T_{пл} = 71-72\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.77$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 2.92 (с, 3H, NMe), 5.84 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.31 (м, 1H, 4-H<sub>Het</sub>), 6.97 (м, 1H, 3-H<sub>Het</sub>),

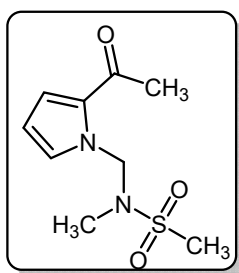
7.33 (м, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 9.54 (с, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 33.8, 38.5, 60.2, 111.3, 126.2, 131.6, 132.1, 179.9$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 44.43; H, 5.59; N, 12.95; S, 14.83. Знайдено: C, 44.27; H, 5.48; N, 12.70; S, 15.02.

### *N*-[(2-Ацетил-1*H*-пірол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (5.2b)

Вихід: 1.52 г (66%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{пл} = 38-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

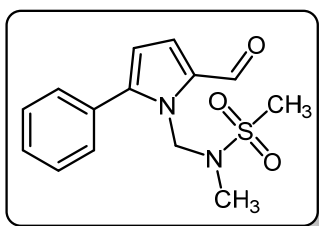


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.43$  (с, 3H, COMe), 2.73 (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.90 (с, 3H, NMe), 5.87 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.20 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.00 (м, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.23 (м, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.4, 33.9, 38.3, 60.6, 109.7, 121.6, 130.4, 130.9, 189.1$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 46.94; Н, 6.13; N, 12.16; S, 13.92. Знайдено: С, 46.61; Н, 6.25; N, 12.02; S, 13.79.

### ***N*-[(2-Форміл-5-феніл-1*H*-пірол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід**



**(5.2e)**

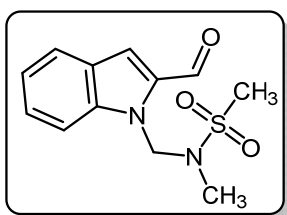
Вихід: 1.87 г (64%); біла тверда речовина (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 8:2);  $T_{\text{пл}} = 73\text{--}75$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.54$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.55 (с, 3H, NMe), 5.92 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.39 (м, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.08 (м, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.40–7.55 (м, 5H, Ph), 9.60 (с, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.2, 37.3, 57.8, 112.7, 126.7, 128.9, 129.3, 129.4, 130.5, 133.3, 145.5, 179.8$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 57.52; Н, 5.52; N, 9.58. Знайдено: С, 57.34; Н, 5.48; N, 9.72.

### ***N*-[(2-форміл-1*H*-індол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (5.2f)**



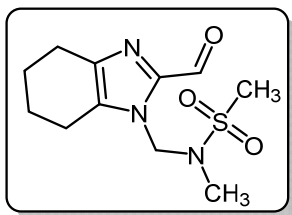
Вихід: 1.62 г (61%); біла тверда речовина (гексан/ $\text{EtOAc}$ , 7:3);  $T_{\text{пл}} = 71\text{--}73$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 2.67$  (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 3.04 (с, 3H, NMe), 5.99 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.24 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.48 (т,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.60 (с, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.82 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.85 (д,  $J = 8.0$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 9.94 (с, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 33.6, 37.0, 58.2, 112.5, 120.0, 122.2, 123.9, 126.9, 127.8, 136.1, 140.4, 184.2$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 54.12; Н, 5.30; N, 10.524. Знайдено: С, 54.16; Н, 5.28; N, 10.50.

***N*-[(2-Форміл-4,5,6,7-тетрагідро-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)метил]-*N*-метилметансульфонамід (5.2g)**



Вихід: 1.57 г (58%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 109\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

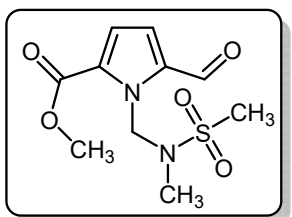
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.79\text{--}1.92$  (м, 4H, 5,6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 2.65 (т,  $J = 5.7$  Гц, 2H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 2.74 (т,  $J = 5.7$  Гц, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ),

2.78 (с, 3H,  $\text{SO}_2\text{Me}$ ), 2.92 (с, 3H,  $\text{NMe}$ ), 5.80 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 9.67 (с, 1H,  $\text{CHO}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.3, 22.2, 22.7, 24.3, 32.8, 37.4, 57.0, 135.8, 142.2, 142.4, 181.7$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : С, 48.69; Н, 6.32; N, 15.49. Знайдено: С, 48.71; Н, 6.34; N, 15.52.

**Метил 5-Форміл-1-((*N*-метилметилсульфоніламід)метил)-1*H*-пірол-2-карбоксилат (5.2k)**



Вихід: 1.45 г (53%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 101\text{--}103\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.82$  (с, 6H,  $\text{SO}_2\text{Me} + \text{NMe}$ ), 3.87 (с, 3H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 6.19 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.96 (с, 2H, 3,4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 9.75 (с, 1H,  $\text{CHO}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.4, 36.6, 52.3, 58.4, 118.2, 123.2, 130.3, 135.7, 161.2, 181.4$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : С, 43.79; Н, 5.14; N, 10.21. Знайдено: С, 43.77; Н, 5.11; N, 10.22.

**Загальна методика синтезу спиртів 5.3a–f,h–j та алкенів 5.4a,c–f  
(Методика 1)**

*Одноколбовий метод (one-pot procedure)*. В 30 мл абсолютизованого ДМФА вносять NaH (60 % w/w; 0.60 г, 15 ммоль, 1.5 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  та додають по краплях розчин **5.1a–f,h–j** (10 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ДМФА. Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім охолоджують

до 0 °С та додають по краплях розчин *N*-(хлорметил)-*N*-метилметансульфонаміду **3.1** (1.87 г, 12 ммоль, 1.2 екв.) в 10 мл абсолютизованого ДМФА та перемішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після чого розчин виливають в 100 мл води з льодом, екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл води, 50 мл 10% водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації чи колонкової хроматографії на силікагелі.

### **Загальна методика синтезу спиртів 5.3a,g циклізацією ациклічних сульфонамідів (Методика 2)**

В 20 мл абсолютизованого ТГФ вносять *t*-BuOK (0.11 г, 1 ммоль, 0.25 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (10 – 15) °С та додають по краплях розчин **5.2a,g** (4 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ. Реакційну суміш перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім розчин виливають в 50 мл води, екстрагують тричі по 30 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації.

### **Загальна методика синтезу спиртів 5.44–5.51 відновленням кетонів (Методика 3)**

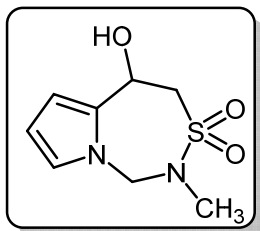
В 50 мл метанолу вносять **5.36–5.43** (1 ммоль, 1 екв.) та порціями додають борогідрид натрію (0.04 г, 1 ммоль, 1 екв.) при перемішуванні за кімнатної температури. Отриманий розчин перемішують впродовж 3 год за кімнатної температури. Потім розчинники випаровують при пониженому тиску. До отриманого продукту додають 50 мл води та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по

50 мл води та 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації.

#### Методика синтезу алкенів 5.4a,b дегідратацією спиртів (Методика 4).

В 50 мл дихлорметану вносять 5.3a,b (2 ммоль, 1 екв.) та *пара*-толуолсульфокислоту (0.2 ммоль, 0.1 екв.). Реакційну суміш перемішують впродовж 18 год за кімнатної температури. Після чого розчин промивають двічі по 30 мл 10% водного розчину K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та 30 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою перекристалізації.

#### 2-Метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5-ол 3,3-діоксид

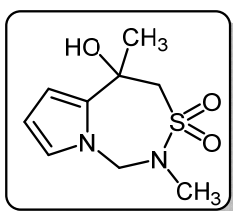


##### (5.3a)

Вихід: 0.55 г (24%, методика 1); 0.69 г (80%, методика 2); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5); T<sub>пл</sub> = 94–96 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.43 (с, 3H, NMe), 3.32 (м, 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.42 (д, J = 14.0 Гц, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.00 (м, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 5.36 (м, 2H, 1-H<sub>Het</sub>), 5.89 (с, 1H, OH), 5.97 (м, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.10 (м, 1H, 7-H<sub>Het</sub>), 6.89 (с, 1H, 8-H<sub>Het</sub>).  
<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 32.9, 56.0, 60.7, 62.7, 106.5, 108.0, 124.1, 134.8.  
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 44.43; H, 5.59; N, 12.95.  
Знайдено: C, 44.65; H, 5.71; N, 12.73.

#### 2,5-Диметил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5-ол



##### 3,3-діоксид (5.3b)

Вихід: 1.70 г (74%, методика 1); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5); T<sub>пл</sub> = 97–98 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 1.61 (с, 3H, 5-Me), 2.37 (с, 3H, NMe), 3.37 (д, J = 14.6 Гц, 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.49 (д, J = 14.6 Гц, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.16 (д, J = 14.2 Гц, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.50 (с, 1H, OH), 5.82 (д, J = 14.2 Гц, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>),

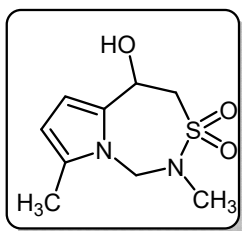
5.92 (м, 1H, 6- $H_{\text{Het}}$ ), 6.09 (м, 1H, 7- $H_{\text{Het}}$ ), 6.91 (м, 1H, 8- $H_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 29.8, 32.8, 59.9, 60.7, 67.3, 105.9, 108.5, 125.1, 136.4.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 46.94; Н, 6.13; N, 12.16.

Знайдено: С, 47.12; Н, 6.21; N, 12.02.

### 5-гідрокси-2,8-диметил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін



#### 3,3-діоксид (5.3с)

Вихід: 0.69 г (30%, методика 1); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{\text{пл}}$  = 96–97 °С.

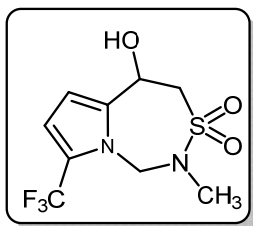
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.27 (с, 3H, 8-Me), 2.58 (с, 3H, NMe), 3.18–3.77 (м, 3H, OH+4- $H_{\text{Het}}$ ), 5.00–5.23 (м, 2H, 1<sup>a</sup>,5- $H_{\text{Het}}$ ), 5.45 (уш. с, 1H, 1<sup>b</sup>- $H_{\text{Het}}$ ), 5.83 (д,  $J$  = 3.6, 1H, 7- $H_{\text{Het}}$ ), 6.1 (д,  $J$  = 3.6, 1H, 6- $H_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.3, 32.7, 54.8, 57.3, 63.5, 77.3, 106.4, 108.8, 131.2, 131.9.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 46.94; Н, 6.13; N, 12.16.

Знайдено: С, 47.10; Н, 6.11; N, 12.12.

### 2-Метил-8-(трифлуорометил)-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5-ол 3,3-діоксид (5.3d)



Вихід: 1.65 г (58%, методика 1); 0.26 г (90%, методика 3);

біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 7:3);

$T_{\text{пл}}$  = 124–126 °С.

ІЧ (KBr): 3529, 3480, 1347, 1247, 1144, 1098, 933  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 2.50 (с, 3H, NMe), 3.48 (дд,  $J$  = 14.0, 9.0 Гц, 1H, 4<sup>a</sup>- $H_{\text{Het}}$ ), 3.54 (дд,  $J$  = 14.0, 2.0 Гц, 1H, 4<sup>b</sup>- $H_{\text{Het}}$ ), 5.09 (дд,  $J$  = 9.0, 2.0 Гц, 1H, 5- $H_{\text{Het}}$ ), 5.25 (уш. с, 1H, 1<sup>a</sup>- $H_{\text{Het}}$ ), 5.59 (д,  $J$  = 15.0 Гц, 1H, 1<sup>b</sup>- $H_{\text{Het}}$ ), 6.23 (с, 1H, OH), 6.26 (д,  $J$  = 3.5 Гц, 1H, 6- $H_{\text{Het}}$ ), 6.66 (д,  $J$  = 3.5 Гц, 1H, 7- $H_{\text{Het}}$ ).

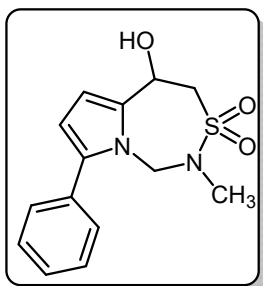
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  = 32.8, 55.6, 58.7, 62.5, 107.3, 111.5, 121.4 (кв,  $^1J_{\text{CF}}$  = 38 Гц), 121.6 (кв,  $^2J_{\text{CF}}$  = 267 Гц), 141.6.

$^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = -55.48$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 38.03; Н, 3.90; N, 9.86.

Знайдено: С, 38.24; Н, 3.71; N, 10.07.

### 5-Гідрокси-2-метил-8-феніл-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.3e)



Вихід: 0.56 г (19%, методика 1); біла тверда речовина (елюент: гексан/ЕtОAc, 5:5);  $T_{\text{пл}} = 109\text{--}111$  °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.10$  (с, 3H, NMe), 3.39 (уш с, 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.49 (уш с, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.11 (с, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.32 (уш с, 1H, 1<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.45 (уш с, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 6.03 (с, 1H,

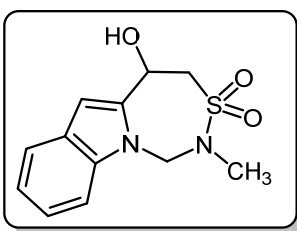
ОН), 6.14 (д,  $J = 3.5$ , 1H, 7-H<sub>Het</sub>), 6.25 (д,  $J = 3.5$ , 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 7.26–7.41 (м, 3H, 2,4,6-H<sub>Ph</sub>), 7.45 (т,  $J = 7.5$ , 2H, 3,5-H<sub>Ph</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 32.6, 55.8, 58.05, 62.9, 108.0, 108.2, 127.9, 129.3, 129.5, 132.3, 136.6, 137.3$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 57.52; Н, 5.52; N, 9.58.

Знайдено: С, 57.50; Н, 5.84; N, 9.55.

### 2-Метил-1,2,4,5-тетрагідро[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол-5-ол 3,3-діоксид (5.3f)



(5.3f)

Вихід: 0.88 г (33%, методика 1); 0.23 г (85%, методика 3),

біла тверда речовина (елюент: гексан/ЕtОAc, 7:3);

$T_{\text{пл}} = 204\text{--}206$  °С.

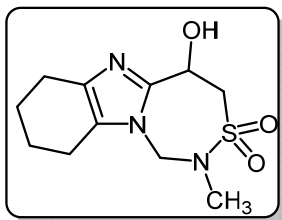
ІЧ (KBr): 3513, 1461, 1323, 1143, 924, 750  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.40$  (с, 3H, NMe), 3.55 (м, 2H, 4-H<sub>Het</sub>), 5.27 (м, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 5.61 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.80 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H, 1<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 6.27 (с, 1H, ОН), 6.56 (с, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 7.06 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 8-H<sub>Het</sub>), 7.17 (т,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 9-H<sub>Het</sub>), 7.56 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 10-H<sub>Het</sub>), 7.73 (д,  $J = 7.5$  Гц, 1H, 7-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.3, 56.2, 56.9, 63.0, 100.9, 109.7, 120.3, 121.0, 122.2, 126.8, 138.6, 143.0$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{12}H_{14}N_2O_3S$ : С, 54.12; Н, 5.30; N, 10.52.  
Знайдено: С, 53.99; Н, 5.43; N, 10.30.

**5-Гідрокси-2-метил-1,2,4,5,7,8,9,10-октагідробензо[4,5]імідазола 1,2-d][1,2,4]гіадіазепін 3,3-діоксид (5.3f)**



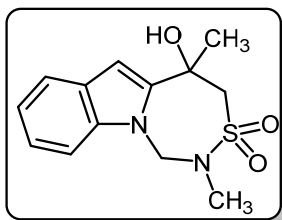
Вихід: 0.55 г (51%, методика 2); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 6:4);  $T_{пл} = 259-261$  °С.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.56-1.86$  (м, 4H, 8,9- $H_{Het}$ ), 2.27-2.70 (м, 7H, 7,10- $H_{Het}$  + NMe), 3.36-3.67 (м, 2H, 1- $H_{Het}$ ), 5.00 (уш с, 1H, 5- $H_{Het}$ ), 5.16 (д,  $J = 15.2$  Гц, 1H, 1<sup>a</sup>- $H_{Het}$ ), 5.36 (д,  $J = 15.2$  Гц, 1H, 1<sup>b</sup>- $H_{Het}$ ), 9.91 (уш с, 1H, OH).

$^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 20.4, 22.9, 23.4, 24.1, 33.1, 53.3, 56.3, 63.5, 128.2, 133.3, 146.6$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{11}H_{17}N_3O_3S$ : С, 48.69; Н, 6.32; N, 15.49.  
Знайдено: С, 48.71; Н, 6.28; N, 15.50.

**5-Гідрокси-2,5-диметил-1,2,4,5-тетрагідро-[1,2,4]гіадіазепіно[4,5-*a*]індол 3,3-діоксид (5.3h)**



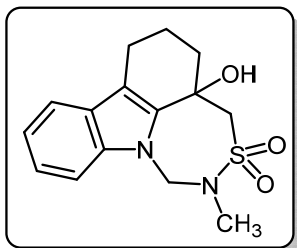
Вихід: 1.40 г (50%, методика 1); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 6:4);  $T_{пл} = 121-122$  °С.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.75$  (с, 3H, 5-Me), 2.24 (с, 3H, NMe), 3.52 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H, 4<sup>a</sup>- $H_{Het}$ ), 3.60 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H, 4<sup>b</sup>- $H_{Het}$ ), 5.72 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H, 1<sup>a</sup>- $H_{Het}$ ), 6.87 (с, 1H, OH), 6.01 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H, 1<sup>b</sup>- $H_{Het}$ ), 6.54 (с, 1H, 6- $H_{Het}$ ), 7.03 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 8- $H_{Het}$ ), 7.16 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 9- $H_{Het}$ ), 7.53 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 10- $H_{Het}$ ), 7.69 (д,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 7- $H_{Het}$ ).

$^{13}C$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 29.7, 33.1, 56.6, 59.8, 68.0, 101.9, 109.8, 120.3, 121.2, 122.7, 126.2, 138.9, 144.0$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{13}H_{16}N_2O_3S$ : С, 55.70; Н, 5.75; N, 9.99.  
Знайдено: С, 55.75; Н, 5.73; N, 10.01.

**4a-Гідрокси-2-метил-2,4,4a,5,6,7-гексагідро-1H-[1,2,4]тіадіазепіно [6,5,4-*jk*]карбазол 3,3-діоксид (5.3i)**



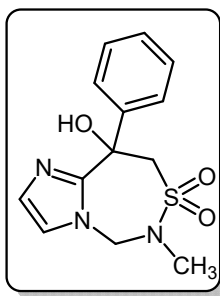
Вихід: 1.01 г (33%, методика 1); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 6:4);  $T_{пл} = 133-135\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.67-2.04$  (м, 4H, 5,6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 2.37 (с, 3H, NMe), 2.60–2.77 (м, 1H, 7<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 3.52–3.67 (м, 1H, 7<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 3.56 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H, 4<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 3.63 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H, 4<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.56 (с, 1H, OH), 5.69 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H, 1<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.81 (д,  $J = 15.0$  Гц, 1H, 1<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.04 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.19 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 11- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.48 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.68 (д,  $J = 7.6$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 20.0, 21.5, 33.1, 41.0, 56.4, 59.6, 66.9, 109.7, 113.8, 119.4, 119.8, 122.9, 125.7, 136.7, 137.7$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 58.80; Н, 5.92; N, 9.14. Знайдено: С, 58.75; Н, 5.93; N, 9.05.

**9-Гідрокси-6-метил-9-феніл-5,6,8,9-тетрагідроімідазол[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 7,7-діоксид (5.3j)**



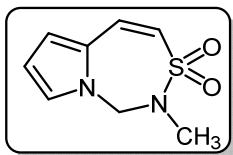
Вихід: 2.17 г (74%, методика 1); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{пл} = 218-220\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.27$  (с, 3H, NMe), 3.45 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H, 8<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 4.25 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H, 8<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.33 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H, 5<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.90 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H, 5<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.49 (с, 1H, OH), 6.72 (с, 1H, 2- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.23–7.35 (м, 3H, 3,4,5- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.37 (с, 1H, 3- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.47 (д,  $J = 7.5$  Гц, 2H, 2,6- $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.3, 57.5, 59.3, 72.5, 124.1, 125.4, 127.0, 127.6$  (2C), 144.2, 149.1.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : С, 53.23; Н, 5.15; N, 14.32. Знайдено: С, 58.75; Н, 5.93; N, 9.05.

## 2-Метил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.4a)

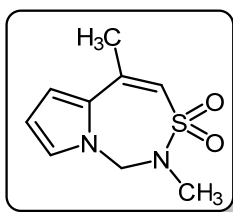


Вихід: 0.27 г (14%, методика 1); 0.20 г (51%, методика 4); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 94\text{--}96\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  
 $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.78$  (с, 3H, NMe), 5.45 (с, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ), 6.11 (д,  $J = 12.0$  Гц, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.23 (м, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.56 (м, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.66 (д,  $J = 12.0$  Гц, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.92 (м, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.2, 63.0, 109.7, 118.1, 121.5, 124.1, 127.1, 128.2$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 48.47; Н, 5.08; N, 14.13.  
Знайдено: С, 48.55; Н, 5.15; N, 14.07; S, 16.30.

## 2,5-Диметил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.4b)



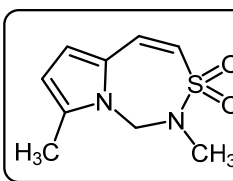
Вихід: 0.365 г (86%, методика 4); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);  $T_{\text{пл}} = 90\text{--}92\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  
 $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.26$  (с, 3H, 5-Me), 2.73 (с, 3H, NMe), 5.43 (с, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ), 6.12 (с, 1H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.24 (т,  $J = 3.4$  Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.66 (м, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.90 (м, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.3, 32.9, 62.5, 109.0, 118.0, 118.6, 126.6, 129.4, 132.1$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 50.92; Н, 5.70; N, 13.20.  
Знайдено: С, 50.79; Н, 5.61; N, 13.08.

## 2,8-Диметил-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.4c)

Вихід: 0.47 г (22%, методика 1); біла тверда речовина (елюент: гексан/EtOAc, 9:1);  $T_{\text{пл}} = 88\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

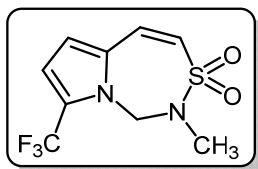


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.32$  (с, 3H, 8-Me), 2.75 (с, 3H, NMe), 5.39 (с, 2H, 1- $\text{CH}_2$ ), 5.93–6.16 (м, 2H, 4,7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.46 (д,  $J = 3.8$ , 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.59 (д,  $J = 11.9$ , 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.2, 33.2, 59.4, 109.5, 116.0, 120.7, 124.5, 127.9, 136.0$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 50.92; Н, 5.70; N, 13.20.  
Знайдено: С, 50.88; Н, 5.68; N, 13.18.

## 2-Метил-8-(трифлуорометил)-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]гіадіазепін 3,3-діоксид (5.4d)



### 3,3-діоксид (5.4d)

Вихід: 0.61 г (23%, методика 1); біла тверда речовина  
(елюент: гексан/EtOAc, 9:1); T<sub>пл</sub> = 110–111 °С.

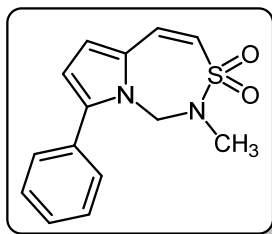
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.79 (с, 3H, NMe), 5.54 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.34 (д, 1H, *J* = 12.1, 4-H<sub>Het</sub>), 6.53 (д, 1H, *J* = 4.0, 7-H<sub>Het</sub>), 6.64 (д, *J* = 4.0, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.68 (д, *J* = 12.1, 1H, 5-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 33.0, 60.2, 112.0, 119.06, 120.4 (кв, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 268 Гц), 122.7, 123.2, 126.0 (кв, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 39 Гц), 132.0.

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = -58.63.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> обчислено для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: 283.0358;  
Знайдено: 283.0361.

## 2-Метил-8-феніл-1,2-дигідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]гіадіазепін 3,3-діоксид (5.4e)



### (5.4e)

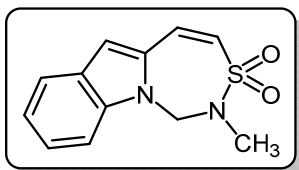
Вихід: 0.52 г (19%, методика 1); біла тверда речовина  
(елюент: гексан/EtOAc, 8:2); T<sub>пл</sub> = 131–133 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.52 (с, 3H, NMe), 5.57 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.20–6.47 (м, 2H, 4,7-H<sub>Het</sub>), 6.79 (д, *J* = 4.0, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.97 (д, *J* = 11.8, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 7.34–7.60 (м, 5H, Ph).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 33.0, 60.3, 111.0, 118.0, 121.5, 125.3, 128.8, 129.2, 129.3, 129.8, 131.5, 141.2.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: С, 61.29; Н, 5.14; N, 10.21.  
Знайдено: С, 61,31; Н, 5.17; N, 10.22.

## 2-Метил-1,2-дигідро-[1,2,4]тіадіазепін[4,5-*a*]індол 3,3-діоксид (5.4f)



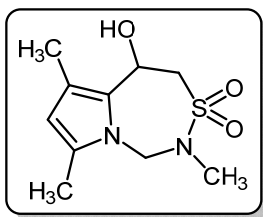
Вихід: 0.47 г (19%, методика 1); біла тверда речовина  
(елюент: гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 173\text{--}175\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.63$  (с, 3H, NMe), 5.79 (с, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 6.67 (д,  $J = 12.0$ , 1H, 4-H<sub>Het</sub>), 7.08 (с, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 7.10–7.18 (м, 2H, 5,8-H<sub>Het</sub>), 7.31 (т,  $J = 7.9$ , 1H, 4-H<sub>Het</sub>), 7.58–7.73 (м, 2H, 7,10-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.2, 58.5, 111.1, 114.1, 121.2, 122.2, 123.5, 124.9, 125.3, 126.6, 133.9, 139.3$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S: C, 58.05; H, 4.87; N, 11.28.  
Знайдено: C, 58.15; H, 4.91; N, 11.20.

## 5-Гідрокси-2,6,8-триметил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.3l)



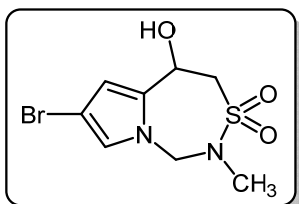
Вихід: 0.33 г (88%, методика 3); біла тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 108\text{--}111\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 1.94$  (с, 3H, 5-Me), 2.17 (с, 3H, 7-Me), 2.36 (с, 3H, NMe), 3.24 (д,  $J = 14.5$ , 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.62 (дд,  $J = 14.5$ , 5.9, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 4.83–5.22 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 5.27–5.53 (м, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 5.58 (с, 2H, OH+7-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 11.6, 12.3, 32.4, 55.5, 56.7, 60.3, 108.3, 116.4, 128.1, 129.6$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 49.16; H, 6.60; N, 11.47  
Знайдено: C, 49.20; H, 6.64; N, 11.45.

## 7-Бром-5-гідрокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.3m)



Вихід: 0.23 г (79%, методика 3); біла тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{\text{пл}} = 166\text{--}169\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.63$  (с, 3H, NMe), 3.23–3.78 (м, 3H, OH+4-H<sub>Het</sub>), 4.49–5.31 (м, 2H, 1-CH<sub>2</sub>), 5.38–5.76 (м,

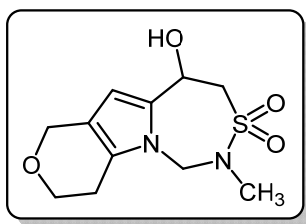
1H, 5-H<sub>Het</sub>), 6.25 (с, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.72 (с, 1H, 8-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.6, 12.3, 32.4, 55.5, 56.7, 60.3, 108.3, 116.4, 128.1, 129.6.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C, 32.55; H, 3.76; N, 9.49.

Знайдено: C, 32.56; H, 3.78; N, 9.52.

### 5-Гідрокси-2-метил-2,4,5,7,9,10-гексагідро-1H-пірано[3',4':4,5]піроло[1,2-d][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.3n)



Вихід: 0.23 г (83%, методика 3); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3); T<sub>пл</sub> = 176–178 °С.

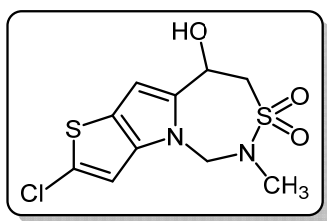
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.41 (с, 3H, NMe), 2.61 (с, 2H, 10-H<sub>Het</sub>), 3.36–3.41 (м, 3H, OH+4-H<sub>Het</sub>), 3.82 (с, 2H, 9-H<sub>Het</sub>), 4.45 (с, 2H, 7-H<sub>Het</sub>), 4.96 (д, *J* = 9.8, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.17 (с, 2H, 5,1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.87 (с, 1H, 6-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 22.3, 32.3, 55.7, 56.4, 62.3, 64.0, 64.3, 102.8, 113.8, 126.3, 133.7.

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S: C, 48.52; H, 5.92; N, 10.29.

Знайдено: C, 48.50; H, 5.94; N, 10.33.

### 2-Хлоро-9-гідрокси-6-метил-5,6,8,9-тетрагідро[2',3':4,5]піроло[1,2-d][1,2,4]тіадіазепін 7,7-діоксид (5.3o)



Вихід: 0.25 г (80%, методика 3); коричнева тверда речовина (гексан/EtOAc, 3:7); T<sub>пл</sub> = 261–263 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 2.24 (с, 3H, NMe), 3.38–3.69 (м, 2H, 8-H<sub>Het</sub>), 5.03–5.24 (м, 1H, OH), 5.42–5.71 (м, 2H, 5-H<sub>Het</sub>), 6.16 (с, 1H, 9-H<sub>Het</sub>), 6.44 (с, 1H, 10-H<sub>Het</sub>), 7.50 (с, 1H, 3-H<sub>Het</sub>).

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ = 33.3, 56.0, 59.5, 62.9, 100.6, 112.0, 118.8, 125.1, 138.4, 140.0.

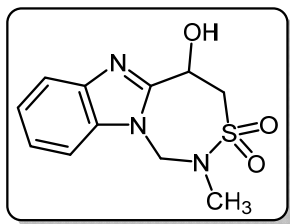
Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>: C, 39.15; H, 3.61; N, 9.13.

Знайдено: C, 39.20; H, 3.59; N, 9.16.

### 5-Гідрокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідробензо[4,5]імідазол

1,2-

#### *d*[1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.3q)



Вихід: 0.21 г (77%, методика 3); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{\text{пл}} = 247\text{--}279\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.46$  (с, 3H, NMe), 3.46–3.87 (м, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.19–5.40 (м, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.71 (д,  $J = 15.2$ , 1H, 1<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.85 (д,  $J = 15.2$ , 1H, 1<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.29 (с, 1H, OH), 7.23 (т,  $J = 7.5$ , 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.30 (т,  $J = 7.5$ , 1H, 9- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.67 (д,  $J = 8.0$ , 1H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.82 (д,  $J = 8.0$ , 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

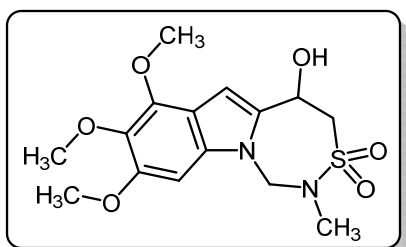
$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.5$ , 53.3, 56.5, 63.8, 110.3, 119.9, 122.5, 123.5, 136.8, 141.2, 155.3.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : С, 49.43; Н, 4.90; N, 15.72.

Знайдено: С, 49.45; Н, 4.88; N, 15.70.

### 5-Гідрокси-7,8,9-триметокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідро-[1,2,4]

#### тіадіазепіно[4,5-*a*]індол 3,3-діоксид (5.3r)



Вихід: 0.23 г (89%, методика 3); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{\text{пл}} = 193\text{--}195\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

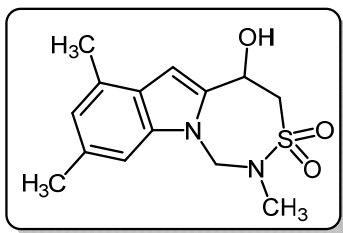
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta = 2.42$  (с, 3H, NMe), 3.37–3.59 (м, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 3.70 (с, 3H, 8-OMe), 3.83 (с, 3H, 9-OMe), 3.95 (с, 3H, 7-OMe), 5.18 (д,  $J = 9.1$ , 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.52 (д,  $J = 15.3$ , 1H, 1<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.70 (д,  $J = 15.3$ , 1H, 1<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.09 (с, 1H, OH), 6.51 (с, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 7.11 (с, 1H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 33.3$ , 56.2, 56.7, 57.0, 60.8, 61.2, 63.0, 59.2, 98.4, 113.5, 135.5, 135.7, 140.6, 145.5, 151.2.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ : С, 50.55; Н, 5.66; N, 7.86.

Знайдено: С, 50.48; Н, 5.68; N, 7.90.

**5-Гідрокси-2,7,9-триметил-1,2,4,5-тетрагідро-[1,2,4]тіадіазепіно[4,5-*a*]індол 3,3-діоксид (5.3s)**



Вихід: 0.26 г (87%, методика 3); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5); Тпл 155–157 °С.

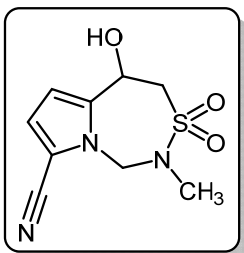
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2.43 (с, 3H, 9-Me), 2.44 (с, 3H, 7-Me), 2.47 (с, 3H, NMe), 3.32–3.92 (м, 3H, OH + 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.09–5.63 (м, 3H, 1,5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.55 (с, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.80 (с, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.86 (с, 1H, 10- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 18.0, 21.5, 32.8, 54.5, 56.5, 63.3, 100.5, 105.3, 122.3, 123.8, 130.2, 132.7, 137.9, 138.1.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : С, 57.12; Н, 6.16; N, 9.52.

Знайдено: С, 57.15; Н, 6.13; N, 9.55.

**5-Гідрокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-8-карбонітрил 3,3-діоксид (5.3t)**



Вихід: 0.23 г (94%, методика 3); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2); Тпл = 109–111 °С.

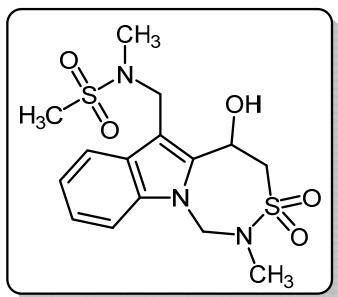
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  = 2.47 (с, 3H, NMe), 3.35–3.67 (м, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.04 (с, 1H, 1<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.24 (с, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.56 (д,  $J$  = 15.5 Гц, 1H, 1<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.07–6.43 (м, 2H, OH + 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.97 (д,  $J$  = 3.9 Гц, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  33.3, 55.3, 59.8, 62.6, 105.2, 109.0, 113.5, 119.9, 142.7, 183.1.

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : С, 44.80; Н, 4.60; N, 17.42.

Знайдено: С, 44.80; Н, 4.64; N, 17.45.

***N*-((5-Гідрокси-2-метил-3,3-діоксидо-1,2,4,5-тетрагідро-  
[1,2,4]гіадіазепіно[4,5-*a*]індол-6-іл)метил)-*N*-метилметансульфонамід**



**(5.3v)**

Вихід: 0.36 г (93%, методика 3), біла тверда речовина  
(гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{\text{пл}} = 178\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

ІЧ (KBr): 3504, 2930, 1465, 1323, 1145, 1035, 929,  
788  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 2.32$  (с, 3H, SO<sub>2</sub>Me), 2.59 (с, 3H, NMe), 2.96 (с, 3H, NMe), 3.45 (д,  $J = 14.7$  Гц, 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.80 (дд,  $J = 14.7, 6.0$  Гц, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 4.50 (с, 2H, CCH<sub>2</sub>N), 5.55 (м, 1H, 5-H<sub>Het</sub>), 5.77 (д,  $J = 15.4$  Гц, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.91 (д,  $J = 15.4$  Гц, 1H, 1<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 6.08 (с, 1H, OH), 7.12 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 8-H<sub>Het</sub>), 7.25 (т,  $J = 7.8$  Гц, 1H, 9-H<sub>Het</sub>), 7.76 (д,  $J = 7.8$  Гц, 2H, 7-H<sub>Het</sub> та 10-H<sub>Het</sub>).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 33.1, 34.2, 34.7, 43.7, 55.1, 56.6, 60.8, 108.8, 109.9, 120.0, 120.5, 123.3, 126.6, 138.0, 138.6$ .

Елементний аналіз. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C, 46.50; H, 5.46; N, 10.84.  
Знайдено: C, 46.39; H, 5.63; N, 10.91.

### Методика синтезу 5.3k та 5.3k–ОН

В 50 мл абсолютизованого ТГФ вносять *t*-BuOK (0.10 г, 0.9 ммоль, 0.5 екв.) при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджують до (0 – 5) °С та додають по краплях розчин **5.33** (0.50 г, 1.8 ммоль, 1 екв.) в 20 мл абсолютизованого ТГФ. Отриману суспензію перемішують за кімнатної температури впродовж 1 год, потім виливають в 200 мл води з льодом та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт естеру **5.34** очищують за допомогою перекристалізації.

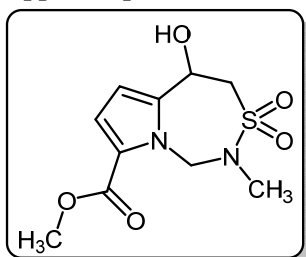
Водний шар після екстракції підкисляють до pH=3 1 М HCl та екстрагують тричі по 50 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують,

промивають двічі по 50 мл насиченого водного розчину NaCl. Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт кислоти **5.35** очищують за допомогою перекристалізації.

### Метил

### 5-гідрокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-

### *d*][1,2,4]тіадіазепін-8-карбоксилат 3,3-діоксид (**5.3k**)



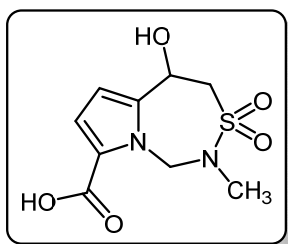
Вихід: 0.16 г (36%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 7:3);  $T_{пл} = 129-131\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.46$  (с, 3H, NMe), 3.35–3.63 (м, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 3.75 (с, 3H, OMe), 5.08 (уш. с, 1H, 1<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.55 (уш. с, 1H, 1<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.13–6.44 (м, 3H, OH + 1<sup>a</sup>,6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.92 (д,  $J = 3.6$ , 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР(101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 32.8, 51.8, 55.5, 57.2, 62.6, 107.7, 117.8, 123.2, 144.2, 161.6$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : С, 43.79; Н, 5.14; N, 10.21. Знайдено: С, 43.80; Н, 5.11; N, 10.12.

### 5-Гідрокси-2-метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-8-карбонова кислота 3,3-діоксид (**5.3k-OH**)



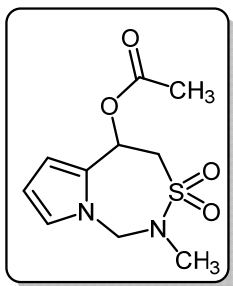
Вихід: 0.17 г (36%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 5:5);  $T_{пл} = 156-158\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 2.46$  (с, 3H, NMe), 3.23–3.61 (м, 2H, 4- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.06 (уш. с, 1H, 1<sup>a</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.50 (уш. с, 1H, 1<sup>b</sup>- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.21 (с, 1H, 6- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.34 (уш. с, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.86 (с, 1H, 7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 12.55 (уш. с, 2H, OH + COOH).

$^{13}\text{C}$  ЯМР(101 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 32.7, 55.5, 56.9, 62.6, 107.3, 117.6, 124.2, 143.6, 162.8$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ : С, 41.53; Н, 4.65; N, 10.76. Знайдено: С, 41.57; Н, 4.69; N, 10.81.

## 2-Метил-3,3-діоксидо-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін-5-іл ацетату (5.5)



В 1 мл оцтового ангідриду та 1 мл піридину вносять **3.14** (0.20 г 0.925 ммоль) при перемішуванні за кімнатної температури. Отриманий розчин залишають при перемішуванні за кімнатної температури впродовж 3 год, потім розчинник випаровують при пониженому тиску. До отриманого залишку додають 100 мл води, екстрагують тричі по 30 мл етилацетату. Органічні екстракти об'єднують, промивають двічі по 30 мл води, 30 мл 10% водного розчину  $K_2CO_3$  та 30 мл насиченого водного розчину  $NaCl$ . Органічний екстракт сушать над безводним натрій сульфатом та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

Вихід: 0.16 г (65%); безбарвна рідина (елюент: гексан/ $EtOAc$ , 7:3).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 2.13 (с, 3H, Ac), 2.61 (с, 3H, NMe), 3.18–3.37 (м, 1H, 4<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 3.89 (с, 1H, 4<sup>b</sup>-H<sub>Het</sub>), 4.99 (с, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 5.82 (с, 1H, 1<sup>a</sup>-H<sub>Het</sub>), 6.07 (с, 2H, 5,7-H<sub>Het</sub>), 6.25 (с, 1H, 6-H<sub>Het</sub>), 6.78 (с, 1H, 8-H<sub>Het</sub>).

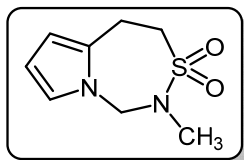
$^{13}C$  ЯМР (101 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  20.9, 33.1, 51.5, 61.7, 63.8, 107.4, 112.3, 125.0, 127.8, 169.8.

Елементний аналіз. Розраховано для  $C_{10}H_{14}N_2O_4S$ : C, 46.50; H, 5.46; N, 10.85. Знайдено: C, 46.48; H, 5.44; N, 10.85.

### Загальна методика синтезу адканів 5.6a,b

В 15 мл метанолу вносять **5.4, 5.8** (1 ммоль) і 10% Pd/C (0.05 г). Отриману суспензію перемішують в атмосфері  $H_2$  за кімнатної температури та  $P = 1.0$  атм впродовж 18 год. Після чого осад відфільтровують, а фільтрат випаровують при пониженому тиску та очищують за допомогою перекристалізації.

## 2-Метил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.6a)



Вихід: 0.19 г (93%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);

$T_{\text{пл}} = 110\text{--}112\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

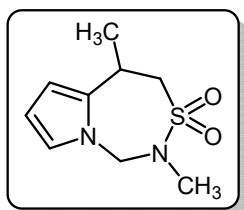
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.61$  (с, 3H, NMe), 2.93–3.51 (м, 4H, 4,5- $\text{CH}_2$ ), 4.79 (с, 1H,  $1^{\text{a}}\text{-H}_{\text{Het}}$ ), 5.69 (с, 1H,  $1^{\text{b}}\text{-H}_{\text{Het}}$ ), 5.93–6.31 (м, 2H, 6,7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.70 (с, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.1, 33.1, 49.1, 61.9, 107.3, 109.9, 123.0, 129.8$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 47.98; Н, 6.04; N, 13.99.

Знайдено: С, 48.55; Н, 5.15; N, 14.07.

## 2,5-Диметил-1,2,4,5-тетрагідропіроло[1,2-*d*][1,2,4]тіадіазепін 3,3-діоксид (5.6b)



Вихід: 0.20 г (91%); біла тверда речовина (гексан/EtOAc, 8:2);

$T_{\text{пл}} = 130\text{--}132\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta = 1.37$  (д,  $J = 7.1$  Гц, 3H, 5-Me), 2.40 (с, 3H, NMe), 2.97 (т,  $J = 12.7$  Гц, 1H,  $4^{\text{a}}\text{-H}_{\text{Het}}$ ), 3.19 (тд,  $J = 12.7, 12.0, 7.1$  Гц, 1H,  $4^{\text{b}}\text{-H}_{\text{Het}}$ ), 3.26–3.40 (м, 1H, 5- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 5.13 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H,  $1^{\text{a}}\text{-H}_{\text{Het}}$ ), 5.46 (д,  $J = 14.8$  Гц, 1H,  $1^{\text{b}}\text{-H}_{\text{Het}}$ ), 5.79–6.12 (м, 2H, 6,7- $\text{H}_{\text{Het}}$ ), 6.89 (т,  $J = 2.5$  Гц, 1H, 8- $\text{H}_{\text{Het}}$ ).

$^{13}\text{C}$  ЯМР (101 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta = 18.8, 27.4, 32.9, 55.0, 60.7, 106.5, 106.8, 123.9, 135.5$ .

Елементний аналіз. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : С, 50.45; Н, 6.59; N, 13.07.

Знайдено: С, 50,77; Н, 6,40; N, 13,31.