

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

АНДРІАШВІЛІ ВЛАДИСЛАВ АЛЬБЕРТОВИЧ

УДК 547.542+ 547.368.2

ДИСЕРТАЦІЯ

“ХЕМО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ СУЛЬФОНАМІДІВ“

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
_____ (Владислав АНДРІАШВІЛІ)

Науковий керівник
ТОЛМАЧОВ АНДРІЙ ОЛЕКСІЙОВИЧ
доктор хімічних наук, професор

КИЇВ – 2024

АНОТАЦІЯ

Андріашвілі В.А. **ХЕМО- ТА СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНИЙ СИНТЕЗ СУЛЬФОНАМІДІВ.** – 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, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вивченню реакцій синтезу функціоналізованих сульфонамідів, що протікають зі збереженням конфігурації вихідних сполук (для стереоселективних синтезів) або зі збереженням потенційно активних функціональних груп бічного ланцюга (для хемоселективних синтезів).

Враховуючи давню історію сульфонамідів та досить широке відоме навіть із загальної хімічної ерудиції коло методів для їх синтезу, було проведено літературне дослідження та порівняння сульфонілхлоридів та сульфонілфлуоридів (як основних джерел сульфонільного фрагменту) у реакціях поліфункціональних Сульфур-вмісних субстратів. Було показано, що навіть враховуючи більший час з моменту початку використання сульфонілхлоридів в органічному синтезі, для хемоселективних реакцій набагато більш прийнятним є сульфонілфлуориди. Причому варто відмітити, що дана закономірність відтворюється як для реакцій із збереженням активної сульфонільної групи (для SO₂F-вмісних об'єктів коло різноманітних перетворень представлено більш рівномірно, ніж для відповідного хлориду), так і для реакції по атому Сульфуру із збереженням іншої, потенційно активної, функціональної групи. Більше того, дана перевага є абсолютною – лише для хемоселективного синтезу сульфонамідів (найбільш розповсюдженого типу модифікацій) відома кількість літературних джерел на більше ніж 90% складається з реакцій сульфонілфлуоридів. Основною перевагою сульфонілхлоридів перед сульфонілфлуоридами для даної реакції є виключно реакції α,β -ненасичених

сульфонілгалогенідів – будучи чудовим акцептором Міхаеля, (заміщені) вінілсульфонілфлуориди продукують лише відповідні продукти приєднання до кратного зв'язку або подвійної реакції приєднання-заміщення у випадку використання надлишку нуклеофілу.

Одним із перспективних напрямків розвитку синтезу сульфонамідів є реакції сульфінатів. В дисертаційній роботі було протестовано і розширено сфери застосування методу Параса для синтезу *sp*³-збагачених сульфінатів, попередників відповідних сульфонамідів. Було показано, що реакція Міцунобу (ключова стадія у синтезі активної проміжної сполуки) не є необхідною для більшої частини об'єктів, зокрема тих, що були рацематами або взагалі не мали хіральних центрів. В той же час, синтез оптично активних сполук вимагав реакції Міцунобу, оскільки попередній запропонований метод призводив до суттєвої втрати оптичної чистоти цільових сполук.

Крім того, з метою оптимізації процедури для масштабованого синтезу відповідних сульфінатів, було знайдено безпечну альтернативу пероксидним окисникам з використання NaIO₄ як стехіометричного окисника у присутності каталітичної кількості RuCl₃·3H₂O у системі H₂O – CH₃CN – CCl₄.

Дані сульфінати було досліджено у реакції стереоселективного синтезу сульфонамідів із використанням похідних гідроксиамін-*O*-сульфонової кислоти. Було встановлено ряд закономірностей, зокрема суттєву залежність виходу реакції від характеру замісників на атомі Нітрогену в молекулі гідроксиаміну. Так, реакція проходила швидко і з високими виходами для похідних первинних аліфатичних амінів; використання похідних вторинних або третинних амінів дещо сповільнювало процес без суттєвого впливу на вихід продукту, тоді як гідрокси-похідні піролідину (вторинного циклічного аміну) та аніліну не давали бажаний продукт за жодних умов.

Варто зазначити, що такий підхід показав високу толерантність до оптичної чистоти – так, для всіх продуктів спостерігалось збереження значення

ee відповідних спиртів, а для 1,3-дизаміщених похідних циклобутану – відповідних значень діастереомерного надлишку.

Було досліджено хемоселективність реакції синтезу сульфонамідів для бібліотеки біфункціональних сульфонілхлорид- або сульфонілфлуоридвмісних сполук. На першому етапі дослідження було показано, що при конкурентному проходженні процесу ароматичного нуклеофільного заміщення S_NAr у відповідних субстратах сульфонілхлоридна група проявляє виключну селективність і реагує першочергово. В результаті паралельного синтезу із обраних рядів сульфонілхлоридів та амінів із теоретично можливих 410 членів бібліотеки у чистому вигляді було отримано 259 продуктів, що еквівалентно 63% успішності синтезу. Поруч із цим, було вивчено можливість постадійного амінування для S_NAr -реакційноздатних SO_2Cl -вмісних субстратів. Було знайдено, що такий підхід дозволяє отримати відповідні сульфонаміди з успішністю понад 69%, обмежуючись в основному S_NAr -неактивними об'єктами.

В той же час, було знайдено, що сульфонілфлуориди вимагають більш жорстких умов для синтезу відповідних сульфонамідів. Такі результати повністю змінили ряд селективності – для похідних сульфонілфлуоридів реакція арилювання виявилась домінуючою, особливо серед електронозбіднених субстратів (таких як флуоропіридин, α -хлорпіримідин, α -хлоропіразин і α -хлортіазол). Також було перевірено можливість постадійного амінування – в цьому разі на бібліотеці з 237 членів теоретичних продуктів було досягнуто 94% успішності синтезу із середнім виходом цільових продуктів 52%.

Базуючись на попередніх результатах, було згенеровано теоретичні продукти подвійної послідовної реакції амідування-арилування досліджуваних сульфонілхлоридів з комерційно доступними амінами. В результаті такого моделювання було створено теоретичний хімічний простір розміром 6.67 мільярдів хімічних сполук, досяжних простим хімічним синтезом (так звана REAL база даних). Аналіз отриманої бази даних показав, що її основу складають

сполуки, що з медхімічної точки зору знаходяться в основному поза правилом Ro5 (близько 68%), однак 32% можуть бути охарактеризовані як лікарсько-подібні (серед яких 110 млн. сполук відповідають «правилу чотирьох», а 52 млн. – найсуворішим з усіх попередніх правил Черчера).

Порівняння створеного простору із відомими базами фактично відомих сполук (зокрема, ChEMBL (v.33), PubChem, ZINC15 та стоковою колекцією сполук компанії “Снамін”) шляхом обчислення коефіцієнтів подібності за Танімото та застосуванням t-розподіленого вкладення стохастичної близькості показало високу унікальність створеного набору. В той же час, серед 115 сполук, що були присутні у базі даних ChEMBL, було знайдено ряд сполук із уже підтвердженою біологічною активністю, що демонструє корисність такого підходу для створення нових бібліотек на ранніх етапах розробки лікарських засобів.

***Ключові слова:** сульфурорганічні сполуки, нітрогеновмісні гетероцикли, sp^3 -збагачені сполуки, сульфінати, будівельні блоки, оптична чистота.*

SUMMARY

Andriashvili V.A. **Chemo- and stereoselective synthesis of sulfonylamides.** - 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, 2024.

The dissertation is devoted to the study of synthesis of functionalized sulfonamides, proceeded with preservation of the configuration of the starting compounds (for stereoselective syntheses) or with preservation of potentially active functional groups of the side chain (for chemoselective syntheses).

Taking into account the long history of sulfonylamides and the fairly high number of methods for their synthesis, a literature study and comparison of sulfonyl

chlorides and sulfonyl fluorides (as the main sources of the sulfonyl fragment) in the reactions of polyfunctional sulfur-containing substrates was conducted.

It was shown that even considering the longer time since the beginning of the use of sulfonyl chlorides in organic synthesis, sulfonyl fluorides are much more desirable for chemoselective transformations. Moreover, this regularity is reproduced either for reactions with the preservation of an active sulfonyl group and for the reaction on the Sulfur atom with the preservation of potentially active side functional group. It is worth noting that for the chemoselective synthesis of sulfonamides (the most widespread type of modifications), more than 90% of the known literature sources consist of sulfonyl fluoride reactions. The main advantage of sulfonyl chlorides over sulfonyl fluorides for this reaction is demonstrated on the reactions of α,β -unsaturated sulfonyl halides exclusively – being an excellent Michael acceptor, (substituted) vinyl sulfonyl fluorides produce only the corresponding Michael addition products to a multiple bond or a double addition-substitution reaction in case of using of an excess nucleophile.

One of the promising directions for the development of sulfonamide synthesis methodology is sulfinate transformations. In the work, the scope of application of the Paras method for the synthesis of sp^3 -enriched sulfonates, precursors of the corresponding sulfonamides, was tested and expanded. It was shown that the Mitsunobu reaction (the key step in the synthesis of the active intermediate) is not necessary for most of the objects, in particular those that were racemates or had no chiral centers at all. At the same time, the synthesis of optically active compounds required the Mitsunobu reaction, since the previously proposed method led to a significant loss of the optical purity of the target compounds.

In addition, in order to optimize the procedure for the large-scale synthesis of the corresponding sulfonates, a safe alternative to peroxide oxidants was found: using NaIO_4 as a stoichiometric oxidant in the presence of a catalytic amount of $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in the $\text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{CN} - \text{CCl}_4$ system.

Aforementioned sulfinates were tested in the reaction with hydroxylamine-O-sulfonic acid, producing stereochemically pure sulfonamides. As a result, a number of regularities were established. In particular, the significant dependence of the reaction yield on the nature of the substituents on the Nitrogen atom in the hydroxylamine molecule. Thus, the reaction proceeded quickly and with high yields for primary aliphatic amines derivatives; the use of secondary or tertiary amine derivatives slightly slowed the process without significantly affecting the product yield, while *N*-hydroxy derivatives of pyrrolidine (a secondary cyclic amine) and aniline did not give the desired product under any conditions.

It is worth noting that this approach showed a high tolerance for optical purity - for all products, *ee* values the corresponding alcohols was retained, and for 1,3-disubstituted cyclobutane derivatives, the corresponding values of the diastereomeric excess were observed.

The chemoselectivity of the sulfonamide synthesis for a library of bifunctional sulfonyl chloride or sulfonyl fluoride-containing compounds was investigated. At the first step of the study, it was shown that the sulfonyl chloride group shows exceptional selectivity and reacts firstly during the competitive process of the aromatic nucleophilic substitution in the corresponding substrates. As a result, in parallel synthesis of amino-sulfonylamides from selected series of sulfonyl chlorides and amines, 259 products were obtained in pure form from the theoretically possible 410 members of the library, which is equivalent to 63% success rate of the synthesis methodology. In addition, the possibility of stepwise amination of S_NAr -reactive SO_2Cl -containing substrates was studied. This approach was found to produce the corresponding sulfonamides with a greater than 69% success rate, mainly limited with S_NAr -inactive substrates.

At the same time, sulfonyl fluorides required more harsh conditions for the synthesis of the corresponding sulfonamides. In that case complete reversal of the selectivity order was found – for sulfonyl fluorides derivatives arylation step seems to be dominant, especially among the electron-deficient substrates (such as fluoropyridine, α -chloropyrimidine, α -chloropyrazine and α -chlorothiazole). The

possibility of stepwise amination was also tested – in this case, a 94% synthesis success rate was achieved on a library of 237 theoretical products with an average yield of 52%.

Based on the previous results, the theoretical products of the double sequential amidation-arylation reaction of the investigated sulfonyl chlorides with commercially available amines were generated. As a result, a theoretical chemical space of 6.67 billion chemical compounds achievable by simple chemical synthesis (the so-called REAL database) was created. The analysis of the obtained database showed that from a medical chemical point of view represented compounds are mostly outside the Ro5 rule (about 68%), but 32% can be characterized as drug-like compounds (among which 110 million compounds corresponds to the "rule of four", and 52 million – to the strictest Churcher's rules).

Comparison of the created space with known databases of known compounds (in particular, ChEMBL (v.33), PubChem, ZINC15 and the stock collection of compounds of Enamine) by calculating Tanimoto similarity coefficients and using t-SNE approach showed the high uniqueness of the created set. At the same time, among the 115 compounds present in the ChEMBL database, a number of compounds with already confirmed biological activity were found, demonstrating the utility of this approach for creating new libraries in the early stages of drug development.

Key words: organosulfur compounds, nitrogen-containing heterocycles, sp^3 -enriched compounds, sulfinates, building blocks, optical purity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації^[1–3]

1. Liashuk, O. S.; **Andriashvili, V. A.**; Tolmachev, A. O.; Grygorenko, O. O. Chemoselective reactions of functionalized sulfonyl halides. *Chem. Rec.* **2023**, e202300256. DOI: 10.1002/tcr.202300256.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення статистичної обробки інформації, написання статті.

2. Sosunovych, B.; Vashchenko, B. V.; **Andriashvili, V. A.**; Grygorenko, O. O. Bypassing sulfonyl halides: synthesis of sulfonamides from other sulfur-containing building blocks. *Chem. Rec.* **2023**, e202300258. DOI: 10.1002/tcr.202300258.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення статистичної обробки інформації, написання статті.

3. **Andriashvili, V. A.**; Zherish, S.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Synthesis of α -C-stereochemically pure secondary sulfonamides. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 6237–6246. DOI: 10.1021/acs.joc.2c00480

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

4. Naumchyk, V., **Andriashvili, V.**, Radchenko, D., Dudenko, D., Moroz, Y., Tolmachev, A., Grygorenko, O. S_NAr or Sulfonylation? Chemoselective Amination of Halo(het)arene Sulfonyl Halides for Synthetic Applications and Ultralarge Compound Library Design. *J. Org. Chem.* **2022**. DOI: 10.1021/acs.joc.3c02636

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

Статті в фахових журналах України

1. Анхім, М. О.; **Андріашвілі, В. А.**; Жерш, С. А.; Толмачов, А. О.; Григоренко, О. О. Синтез насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів. *Допов. Нац. Акад. Наук Укр.* **2023** (5), 26–36. DOI: 10.15407/dopovidi2023.05.026.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Синтез стереоізомерно чистих аліфатичних сульфонамідів / **Андріашвілі В.**, Жерш С., Григоренко О., Толмачов А. // XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021», 31 травня – 2 червня 2021 р. – Львів, 2021. – У17.
2. Stereoretentive electrophilic amination of secondary aliphatic sulfonates / **V. Andriashvili**, S. Zherish, A. Tolmachev, O. Grygorenko // XXIII International Conference for Students, PhD Students and Young Scientists «MODERN CHEMISTRY PROBLEMS» 18–20 травня 2022 р. – Київ, 2022. – С. 60.
3. Синтез стереоізомерно чистих вторинних аліфатичних сульфонамідів / **Андріашвілі В.**, Жерш С.А., Григоренко О.О. // Міжнародна конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Сучасні проблеми хімії» 2020, 20 - 22 травня 2020 р. – Київ, 2020. – С.137.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	9
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	13
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	21
1.1. Сульфонаміди в історії.....	21
1.2. Синтез сульфонамідів із S(II)-вмісних органічних сполук	25
1.2.1. Синтез з тіолів.....	25
1.2.2. Синтез із сульфенамідів.....	26
1.3. Синтез сульфонамідів із S(IV)-вмісних органічних сполук.....	29
1.3.1. Синтез із сульфінатів	29
1.3.2. Синтез сульфонамідів за схемою з оберненою полярністю (підхід <i>umprolung</i>).	40
1.3.3. Синтез із сульфінамідів	42
1.3.4. Синтез із сульфоксидів	42
1.3.5. Застосування <i>N</i> -сульфініл- <i>O</i> -(<i>трет</i> -бутил)гідроксиламіну (<i>t</i> -BuONSO).....	43
1.4. Синтез сульфаніламідів з S(VI)-вмісних органічних сполук (крім сульфонілгалогенідів).....	45
1.4.1. Синтез із сульфокислот	45
1.4.2. Синтез із сульфонілазидів	47
1.5. Стереоселективний синтез сульфонамідів.....	49
Висновок до розділу	50
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ДАНИХ ПО ХЕМОСЕЛЕКТИВНОМУ СИНТЕЗУ СУЛЬФОНАМІДІВ.....	52
2.1. Вступ. Проведення пошуку.	52
2.2. Реакції $SuFEx$ сульфонілфлуоридів з <i>N</i> -нуклеофілами.	55
2.3. Реакція сульфонілхлоридів з <i>N</i> -нуклеофілами.	57
Висновок до розділу	59
РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ НАСИЧЕНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФІНАТІВ	61
3.1. Вступ	61

3.2. Синтез насичених сульфінатів	63
Висновок до розділу	66
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ α -С-СТЕРЕОХІМІЧНО ЧИСТИХ ВТОРИННИХ СУЛЬФОНАМІДІВ	68
4.1. Вступ. Проблема епімеризації сульфонілгалогенідів	68
4.2. Результати і обговорення	70
Висновки до розділу	76
РОЗДІЛ 5. ХЕМОСЕЛЕКТИВНЕ АМІНУВАННЯ ГАЛОГЕН(ГЕТ)-АРИЛСУЛЬФОНІЛГАЛОГЕНІДІВ ДЛЯ СИНТЕТИЧНИХ ЗАСТОСУВАНЬ І ПРОЕКТУВАННЯ НАДВЕЛИКОЇ БІБЛІОТЕКИ СПОЛУК	78
5.1. Історична довідка	78
5.2. Результати і обговорення	80
5.2.1. Сульфонілхлориди	80
5.2.2. Сульфонілфлуориди	85
Висновки до розділу	92
РОЗДІЛ 6. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	95
6.1. Загальні характеристики	95
6.2. Експериментальна частина до Розділу 3	96
6.3. Експериментальна частина до Розділу 4	105
6.4. Експериментальна частина до Розділу 5	124
ВИСНОВКИ	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	171
ДОДАТКИ	197

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

Ar	Арильний замісник
Bn	Бензил
Boc	<i>трет</i> -Бутоксикарбоніл
<i>i</i> -Pr	Ізопропіл
LiHMDS	Гексаметилдисилазид літію
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Бутил
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Бутиллітій
Ph	Феніл
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -Бутил
THP	Тетрагідропіраніл
TMS	Триметилсиліл
v/v	Відсоток за об'ємом
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
ГХМС	Газова хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
DMSO- <i>d</i> ₆	Дейтерований диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформамід
ДХМ	Дихлорометан
NMM	<i>N</i> -метилморфолін
PFP	Пентафлуорофенол
TCP	Трихлорофенол
DABCO	Дізабіциклооктан
<i>t</i> -amylOH	<i>трет</i> -Аміловий спирт
НОВt	Гідроксибензотриазол
TMDS	Тетраметилдисилоксан
<i>ee</i>	Енантіомерний надлишок
ЕУ	Іонізація електронним ударом
м.ч.	Мільйонна частка

МСВРЗ	Мас-спектрометрія високої роздільної здатності
ESI-TOF	Тандем іонізації електроспреєм із часопролітним мас-детектором
SFC	Хроматографія з використанням надкритичних рідин у якості рухомої фази
РХМС	Рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією
ТГФ	Тетрагідрофуран
$T_{пл}$	Температура плавлення
ТФО	Трифлуороцтова кислота
XI	Хімічна іонізація
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність теми. Протягом майже століття сульфонілгалогеніди були одним з наймасовіших класів сіркоорганічних сполук, які широко використовувалися у розробці лікарських засобів, агрохімії та багатьох інших областях.

Їх хрестоматійне застосування пов'язане із синтезом сульфаніламідів, які є класичним хемотипом у розробці біологічно активних сполук. Зазвичай для цієї мети використовувались сульфонілхлориди – завдяки оптимальному поєднанню високої хімічної активності та синтетичної/комерційної доступності. Сульфонілфлуориди отримували набагато менше уваги аж до останнього десятиліття, коли Шарплессом було запропоновано нуклеофільне заміщення атому Флуору у SO_2F фрагменті (SuFEx) як нову і дуже перспективну клік-реакцію.

В той же час, розвиток медичної хімії з року в рік створює нові запити на підвищення структурного різноманіття молекул потенційних лікарських засобів, що в свою чергу генерує потребу в новітніх методах для синтезу таких сполук.

Одним із викликів, що постав перед хіміками-органіками, став перехід домінуючих концепцій медичної хімії – від використання плоских ароматичних органічних структур до об'ємних насичених моно-, полі- або спіроциклічних фрагментів. Це з часом призвело до потреби створення надійних методів синтезу спочатку діастереомерно-, а потім і енантіомерно чистих сполук, що у випадку синтезу хіральних сульфонамідів спочатку стало складною практичною задачею через підвищену кислотність зв'язку C-H у α -положенні до сульфонільних фрагментів. Певного розв'язку ця задача отримала після розробки нових методів синтезу сульфонамідів із відмінних від SO_2Cl і SO_2F функціональних груп, однак питання уніфікованого для лабораторного і для промислового використання протоколу залишається відкритим.

Ще одним малодослідженим аспектом хімічної поведінки сульфонілгалогенідів є їх конкурентна реакційна здатність у порівнянні з іншими

функціональними групами. Так, існує підхід з використанням різноманітних захисних груп, однак можливість економії часу та ресурсів завдяки використанню хемоселективних реакцій у поліфункціоналізованих субстратах уже давно стала однією із бажаних до розв'язку задач в органічній хімії. Стосовно сульфонілгалогенідів, їх селективність у реакціях з різними нуклеофілами уже була відома з розрізнених джерел, однак загальна картина їх реакційної здатності та узагальнене порівняння з іншими функціональними групами наразі є невисвітленими у літературі.

Базуючись на вищесказаному, розробка нових методів синтезу оптично чистих сульфонамідів із комерційно або синтетично доступних хіральных сполук є актуальною задачею сучасної органічної хімії. В той же час, вивчення протоколів хемоселективної модифікації поліфункціоналізованих сульфонілгалідів без сумніву може стати новим корисним способом синтезу складних та потенційно біологічно активних молекул з мінімальним використанням часових та матеріальних ресурсів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана на *кафедрі органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка в рамках бюджетної теми № 21БФ037-01М*.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є встановлення закономірностей синтезу сульфонамідів із поліфункціональних сполук та розробка методу по толерантному до хіральных фрагментів синтезу сульфонамідів. Для досягнення поставленої мети необхідним було вирішення наступних завдань:

- Проведення літературного пошуку та аналізу отриманого масиву даних по хемоселективній модифікації функціоналізованих сульфонілгалідів;

- Визначення оптимального типу прекурсорів (а саме сульфінатів) для проведення толерантного до хіральних сульфонільмисних сполук синтезу сульоніламідів;
- Синтез поліфункціональних сульфінатів шляхом алкілування піримідин-2(1*H*)-тіону із подальшим окисненням і нуклеофільним розщепленням отриманого проміжного сульфідіду;
- Оптимізація процедури синтезу сульфонамідів відповідно до реакційної здатності відповідних сульфінатів та активності джерел *N*-нуклеофілів в цьому перетворенні;
- Дослідження селективності амінування галогенвмісних арилсульфонільхлоридів та арилсульфонільфлуоридів у варіанті монозаміщення за різних умов;
- Дослідження селективності амінування галогенвмісних арилсульфонільхлоридів та арилсульфонільфлуоридів у варіанті дизаміщення за різних умов з використанням різних *N*-нуклеофілів на кожній із стадій.

Об'єкт дослідження – заміщені та додатково функціоналізовані сульфонаміди.

Предмет дослідження – методи синтезу функціоналізованих сульфонамідів або сульфонамідів з хіральним центром в α -положенні до сульфонільної групи.

Методи дослідження – органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, хроматографія, комп'ютерне моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Проведено синтез та характеристикацію нових симетричних та оптично активних сульфінатів. Методику синтезу оптимізовано відповідно до потреби мінімізації кількості побічних продуктів та обходу процедур хроматографічної очистки проміжних сполук. Проведено синтез ряду оптично чистих сульфонамідів, виходячи із синтетично

доступних хіральних сульфінатів із збереженням ступеня оптичної чистоти. Вивчено основні закономірності хемоселективного амінування S_NAr -реакційноздатних сульфонілгалогенідів, в тому числі з метою моно- або послідовного подвійного заміщення. Змодельовано хімічний простір, що стає доступним із використанням такого синтетичного підходу і показано його унікальність у порівнянні з найбільшими на сьогоднішній день базами даних відомих органічних сполук.

Практичне значення одержаних результатів. У результаті дослідження було вивчено та охарактеризовано стан відомостей про хемоселективний синтез сульфонамідів виходячи із комерційно найбільш доступних прекурсорів – сульфонілгалогенідів. Було показано, що і функціоналізовані сульфонілфлуориди, і сульфонілхлориди, як правило, здатні забезпечити контроль хемоселективності в їх хімічних перетвореннях. З іншого боку, велика різниця в реакційній здатності цих функціональних фрагментів призводить до деякого переважання однотипних відомих перетворень для сульфонілхлоридів, через що робиться висновок про обмеженість застосування відповідних сульфонільних сполук в хемоселективних реакціях. Порівняння їх активності в більш близьких умовах стало предметом експериментального дослідження в даній дисертаційній роботі і розглядається далі.

Було вивчено та оптимізовано літературний протокол для зручного та ефективного синтезу низки нових насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів. Цей підхід ґрунтується на мезилуванні комерційно доступних відповідних *N*-Вос-аміноспиртів з високими (94–98%) виходами та подальшому алкілуванні отриманими мезилатами піримідин-2(1*H*)-тіону. Після окиснення атома Сульфуру в каталітичному варіанті без використання пероксидних реагентів та розщепленні утвореного сульфону цільові сульфінати було отримано із хорошим загальним виходом (46–67%) на 3 стадії.

Було продемонстровано використання хіральних сульфінатів у синтезі оптично чистих сульфонамідів з використанням похідних гідроксиламіно-*O*-

сульфонової кислоти. Було показано, що на ефективність запропонованого методу в основному впливають стеричні фактори: реакція значно уповільнюється з похідними гідроксиламіну, що містять розгалужений *N*-алкільний замісник. Крім того, було показано, що процедура толерантна до кількох функціональних груп, включаючи естерну, фталімідну і *N*-Вос захищені амінні фрагменти. До того ж, масштабування даного перетворення у кількості до 40 г цільової сполуки продемонструвало привабливість цього протоколу для промислового використання.

Було проведено порівняльне дослідження реакційної здатності функціоналізованих сульфонілхлоридів та сульфонілфлуоридів у хемоселективному синтезі сульфонамідів. Продемонстровано, що для S_NAr -реакційоздатних субстратів з сульфонілхлоридними фрагментами зазвичай спочатку відбувається синтез сульфонамідів, тоді як відповідні сульфонілфлуориди піддаються невибіркового амінуванню. В той же час, раціональний підбір замісників в вихідних Сульфур-вмісних субстратах дозволяє поетапно провести хемоселективне перетворення обох функціональних груп з високою успішністю та середнім виходом.

Особистий внесок здобувача. Основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення результатів, проведення, аналіз та інтерпретація спектральних досліджень та встановлення структури синтезованих сполук були здійснені здобувачем особисто. Формулювання завдання дослідження, обговорення, узагальнення та оформлення результатів виконано спільно з науковим керівником, д.х.н., проф. Толмачовим А.О. д.х.н. Григоренком О.О. та к.х.н. Жершом С.А. Написання статей проведено спільно з д.х.н. Григоренком О.О., Ляшуком О.С., Сосуновичом Б.С. та PhD Ващенком Б.В. Синтез вихідних сполук, аналіз результатів спектральних досліджень та встановлення будови одержаних сполук було проведено разом з Анхімом М.О. Хемоінформатичний аналіз речовин був проведений спільно з PhD Дуденком Д.В. та к.х.н. Морозом Ю.С. Паралельний синтез бібліотек сполук було здійснено разом з к.х.н.

Наумчиком В.С. та к.х.н. Радченком Д.С. Рентгеноструктурні дослідження проведено у співпраці з к.х.н. Едуардом Русановим.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи були представлені й обговорені на одній українській конференції.

Публікації. Результати дисертації відображені в 4 статтях у провідних міжнародних та державних фахових журналах та 3 тезах доповідей на конференціях.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 199 сторінках і складається з вступу, 6 розділів, висновків, переліку використаних джерел (220 найменування), містить 13 рисунків, 42 схем та 3 таблиць.

Перший розділ (літературний огляд) присвячено аналізу відомих з літературних джерел прикладів синтезу сульфонамідів виходячи із похідних Сульфурі різних формальних ступенів окиснення.

У другому розділі проводиться порівняльний аналіз сульфонілгалогенідів (а саме, сульфонілхлоридів та сульфонілфлуоридів) у синтезі сульфонамідів для субстратів із конкуруючими реакційними центрами.

У третьому розділі розглядається синтез сульфінатів – попередників сульфонамідів у їх оптично чистому синтезі.

У четвертому розділі описано використання хіральных сульфінатів у синтезі оптично чистих сульфонамідів, включно з розробкою безпечного мультиграмового протоколу.

У п'ятому розділі представлено дослідження хемоселективного амінування функціоналізованих сульфонілхлоридів та –флуоридів, а також послідовної подвійної модифікації даних субстратів.

У шостому розділі розміщено опис експериментальної частини дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1. Сульфонаміди в історії

Історія практичного застосування сульфонамідів охоплює майже століття – від відкриття перших сульфонамідних антибіотиків (також відомих від збіркою назвою «сульфамідних препаратів»^[1,2]) до понад 100 препаратів, що присутні сьогодні на ринку, включаючи антибіотик Sulfamethoxazole, анальгетик Sumatriptan та протипухлинний засіб Belinostat (Рисунок 1.1).^[3] Довгий час сульфонаміди вважалися виключно синтетичними сполуками; однак, як виявилось, природні об'єкти також можуть містити ряд основних хемотипів сульфонамідів.^[4]

Як впливає з наведених вище прикладів, сульфонамідний фрагмент до цих пір викликає особливий інтерес у розробці лікарських засобів.⁵⁻⁷ Не в останню чергу це пов'язано з його використанням для біоізостерних замінів амідного фрагменту – найпоширенішої наразі групи в природних сполуках та синтетичних лікарських засобах.⁸⁻¹⁰ Загалом показано, що такі ізостерні заміни можуть покращити ефективність, селективність, метаболічну стабільність і фармакокінетику сполук-кандидатів у лікарський засіб, що було продемонстровано для багатьох амід/сульфонамідних пар.¹¹ Крім того, у той час як раніше практично важливі представники цього класу сполук були переважно ароматичними, останні тенденції демонструють підвищений інтерес до аналогів зі збагаченим вмістом *sp*³-гібридизованих атомів Карбону.¹² Окрім медичного використання, застосування сульфонамідів включає харчові добавки, барвники, хіральні допоміжні речовини та інші сфери.

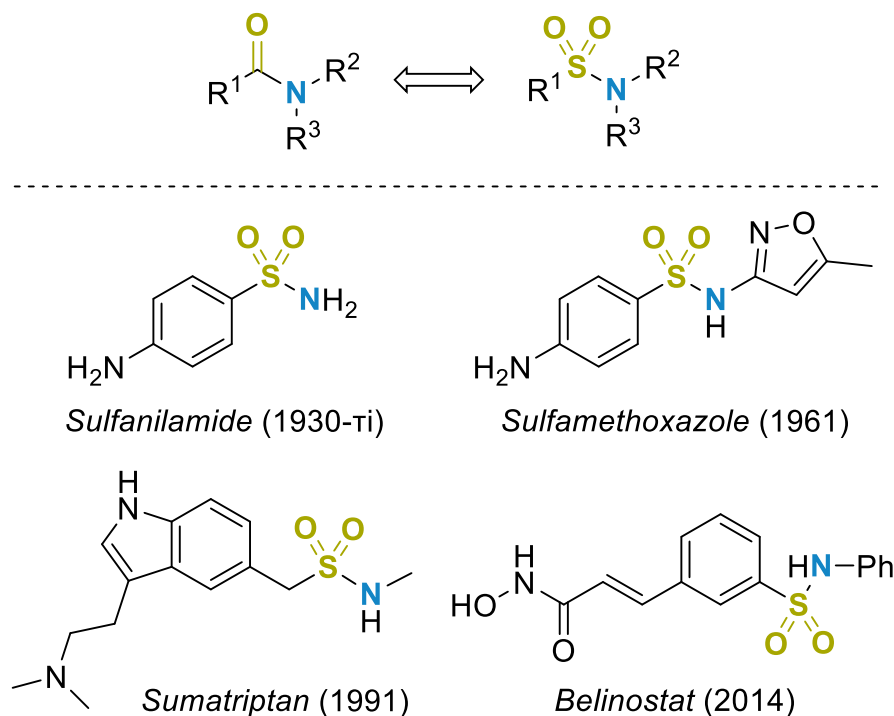


Рисунок 1.1 (A) Сульфонаміди як амідні біоізостери (B) Біологічно активні сульфонаміди.

Загальний і простий підхід до синтезу сульфонамідів **1.1** включає реакцію аміаку, первинного або вторинного аміну з сульфонілгалогенідом **1.2** (як правило, хлоридом або флуоридом) у присутності основи (допустиме використання надлишку нуклеофільного реагенту).

Для цієї мети зазвичай використовуються сульфонілхлориди завдяки оптимальному поєднанню високої хімічної реакційної здатності та синтетичної/комерційної доступності (Схема 1.1).¹³ В той же час, до останнього десятиліття сульфонілфлуоридам приділялося набагато менше уваги, аж до розробки Шарплессом нової концепції сульфофлуоридного кліку (SuFEx).¹⁴ Інші сульфонілгалогеніди (такі як бромід та йодид) мають обмежене синтетичне застосування через вкрай низьку стабільність.

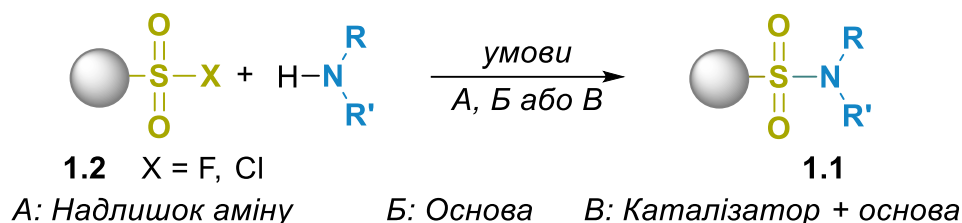


Схема 1.1 Загальна схема синтезу сульфонамідів **1.1** із відповідних сульфонілгалогенідів **1.2** та амінів.

Після оприлюднення процитованої вище основоположної публікації Шарплесса та його співробітників, сульфонілфлуориди та їх властивості були детально розглянуті в літературі.¹⁴⁻¹⁹ В той же час, сульфонілхлориди, будучи класичними та добре відомими реагентами, отримали менш повне висвітлення з точки зору вивчення сумісності цієї групи з іншими фрагментами та перетвореннями. Останні дослідження згадували їх переважно в контексті синтезу сульфонамідів²⁰⁻²³ або інших похідних сульфонової кислоти²⁴⁻²⁷ і механістичні аспекти даного перетворення.²⁸

Незважаючи на свою універсальність, цей метод синтезу цільових амідів має ряд суттєвих обмежень, головним чином через те, що деякі сульфонілгалогеніди є важкодоступними з синтетичної точки зору або вони є непридатими для тривалого зберігання та транспортування через їх високу реакційну здатність і низьку стабільність. З іншого боку, α -C-стереохімічно чисті сульфонілгалогеніди схильні до рацемізації (епімеризації) в умовах синтезу сульфонамідів через утворення сульфену.²⁹ Тому не дивно, що підходи, що дозволяють обійти сульфонілгалогенідні будівельні блоки в синтезі сульфонамідів, за останні роки привернули значну увагу. Незважаючи на те, що окремі аспекти синтезу сульфонамідів з відмінних від сульфонілгалідів будівельних блоків було розглянуто різними авторами,¹⁵⁻²³ до моменту підготовки даного дисертаційного дослідження узагальнень таких некласичних методів опубліковано не було. В опублікованому огляді, що є дотичним до літературного огляду даного дисертаційного дослідження було висвітлено

практично всі відомі на даний момент підходи до синтезу сульфонамідів, виходячи із різних типів сіркоорганічних будівельних блоків. Основною класифікацією цих будівельних блоків було обрано формальний ступінь окиснення атому Сульфуру у вихідній сполуці, а саме S(II)- , S(VI)- та S(VI)- вмісних сполук (Рисунок 1.2). Найбільш цінні з синтетичної точки зору підходи запропоновано до ознайомлення далі.

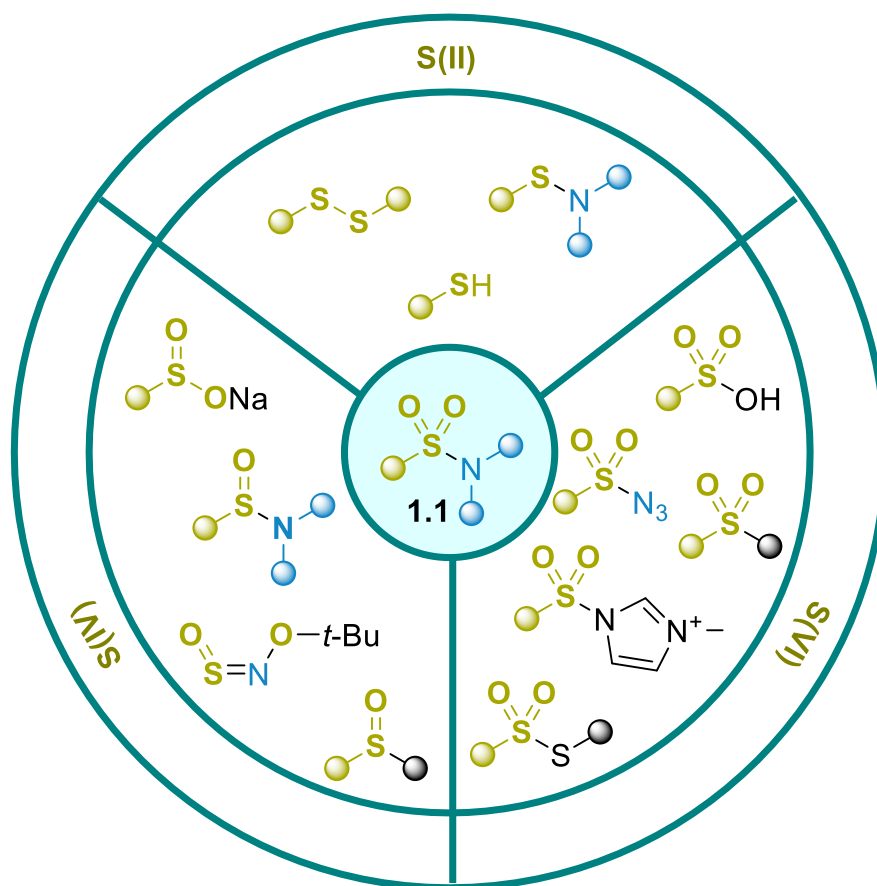


Рисунок 1.2 Методи синтезу сульфонамідів **1.1** та відповідні джерела Сульфур-вмісних сполук, класифікованих за формальним ступенем окиснення атома Сульфуру.

1.2. Синтез сульфонамідів із S(II)-вмісних органічних сполук

Очевидно, що синтез сульфонамідів **1.1** з S(II)-вмісних будівельних блоків, ймовірно, повинен включати трикомпонентну реакцію відповідної сіркоорганічної сполуки, аміну (або аміаку) та окисника. Дійсно, ця стратегія була реалізована для тіолів і дисульфідів; у багатьох випадках, однак, було показано утворення сульфонілгалогенідів *in situ*. Альтернативним шляхом проходження процесу є утворення сульфенамідів та подальше їх окислення до цільових сульфонамідів.

1.2.1. Синтез з тіолів

За літературними даними, одним із найпопулярніших окисників, що застосовується для перетворення тіолів у сульфонаміди **1.1** є перекис водню H_2O_2 з такими добавками як $TMSCl$,³⁰ $SOCl_2$,³¹ $ZrCl_4$,³² або $POCl_3$.³³ Ці добавки фактично є джерелом галогену і відіграють ключову роль у формуванні сульфонілгалогенідів **1.2** *in situ*, які в подальшому реагують з амінами з утворенням сульфонамідів **1.1** (Схема 1.2).³² Головною перевагою H_2O_2 як окисника є практична зручність та висока екологічність – в якості побічних продуктів такого перетворення можна зазначити лише утворення води. Варто зазначити, що серед усіх вищезазначених методів синтезу сульфонамідів на основі системи $H_2O_2 - ZrCl_4$ є найбільш використовуваним в силу найбільшої толерантності до чутливих фрагментів модифікованої молекули.

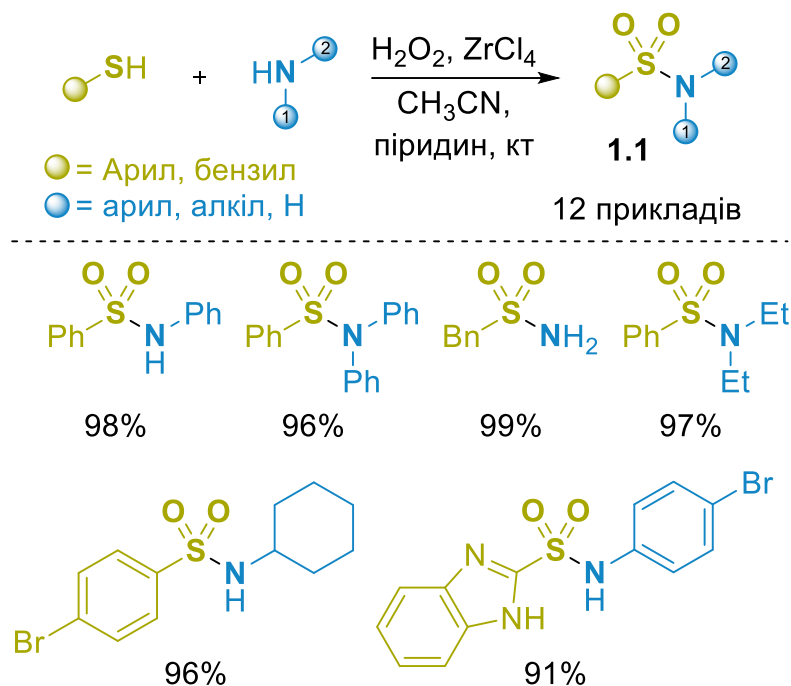


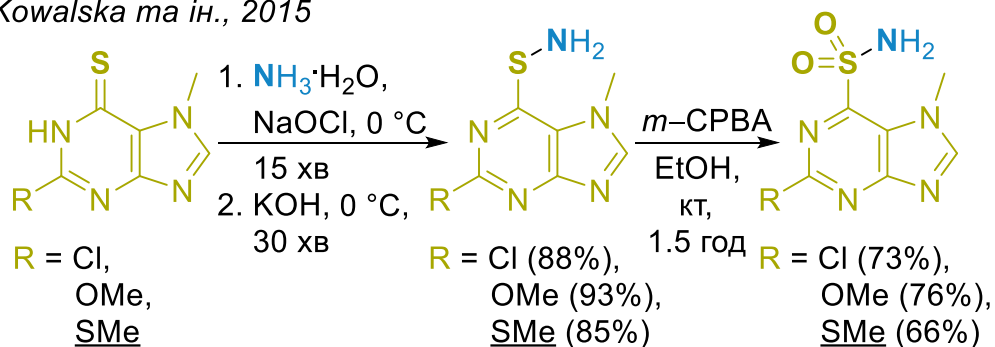
Схема 1.2 Синтез сульфонамідів з тіолів за допомогою $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{ZrCl}_4$.

1.2.2. Синтез із сульфенамідів

Ще одна можливість одержання сульфонамідів **1.1** із S(II)-вмісних реагентів полягає у створенні зв'язку S–N у сульфенамідах (сполуках загальної формули $\text{R}^3\text{S}–\text{NR}^1\text{R}^2$) з подальшим його окисненням. У свою чергу, сульфенаміди можуть бути отримані реакцією тіолів (або гетероциклічних тіонів) з амінами в присутності галогенуючого реагенту (наприклад, NaOCl , суміші $\text{I}_2 - t\text{-BuOOH}$ або *N*-галогенсукцинімідів). Така комбінація реагентів ймовірно призводить до утворення сульфенілгалогеніду ($\text{R}^3\text{–SX}$), який в подальшому реагує з *N*-нуклеофілом з утворенням цільового продукту.

Подальше перетворення сульфеніламідів у сульфонаміди **1.1** можна здійснити за допомогою дії одного із багатьох відомих окисників, найбільш застосовуваним серед яких на сьогоднішній день є *m*-CPBA.^{34–41} Цей окисник забезпечує високу хемоселективність: показано, що таким чином не відбувається побічних реакцій навіть на інших атомах Сульфуру (II), що присутні у молекулі субстрату (Схема 1.3).^{34,37}

Kowalska та ін., 2015



Mahato та ін., 2018

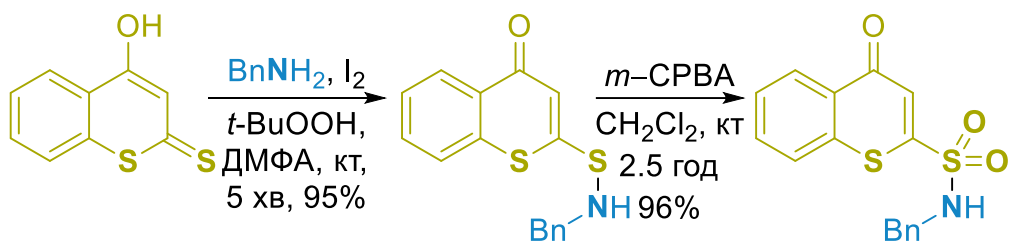


Схема 1.3 Синтез і хемоселективне окиснення сульфенамідів до сульфонамідів з використанням $m\text{-CPBA}$.

Іншим можливим реагентом є KMnO_4 , який використовувався для окиснення сульфенамідів у сульфонаміди **1.1** з хорошими виходами.^{41–43} Зокрема, яскравим прикладом такого підходу є отримання серії S -глікозилсульфонамідів **1.3** із високими виходами та повним збереженням оптичної чистоти (Схема 1.4).^{44–46} Останнім часом розповсюдження набуває використання системи для каталітичного окиснення сульфенамідного фрагменту за допомогою H_2O_2 у присутності $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.⁴⁷

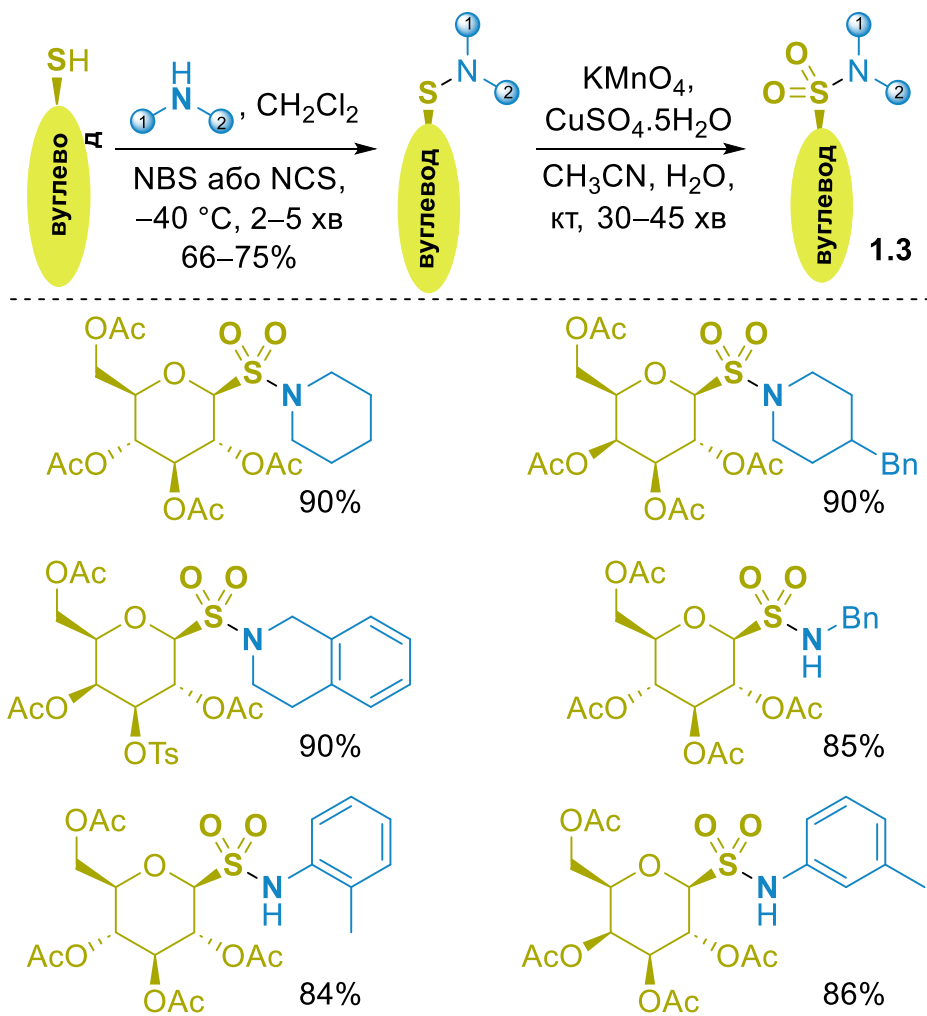
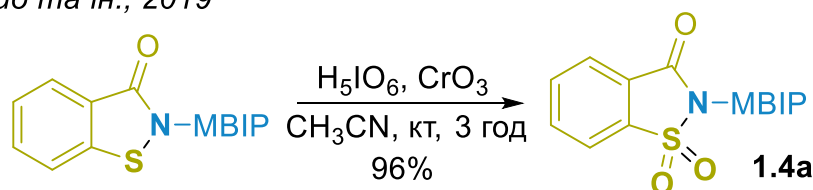


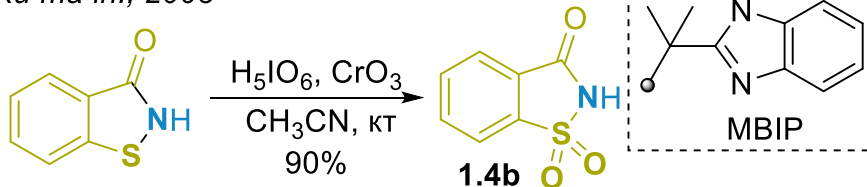
Схема 1.4 Синтез *S*-глікозилсульфонамідів **1.3** з відповідних сульфенамідів з використанням KMnO_4 .

Нарешті, в кількох публікаціях описано окислення циклічних сульфенамідів у відповідні циклічні сульфонаміди **1.4** (сультами) (Схема 1.5). Запропоновані процедури включали використання каталітичної системи $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$,^{48,49} *m*-CPBA,⁵⁰ або NaIO_4 ⁵¹ у якості окисників. Однак цей через відносно малу розповсюдженість такого типу субстратів цей підхід не вивчався систематично, а його обмеження і сфера застосування на сьогоднішній день належним чином не продемонстровані.

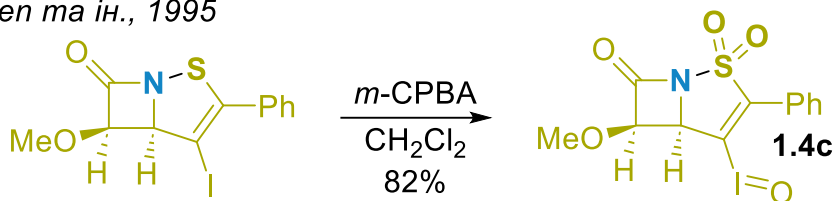
Guo та ін., 2019



Xu та ін., 2003



Ren та ін., 1995



Matsuyama та ін., 1985

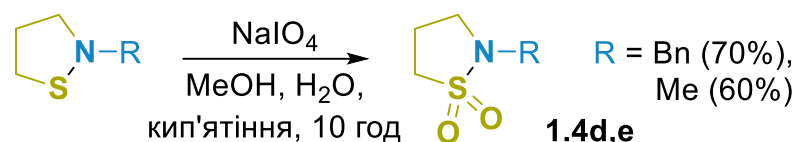


Схема 1.5 Синтез сульфамів **1.4a–e** із циклічних сульфенамідів

1.3. Синтез сульфонамідів із S(IV)-вмісних органічних сполук

1.3.1. Синтез із сульфінатів

Сульфінати **1.5** є найпопулярнішими та найбільш доступними реагентами серед S(IV)-вмісних (і, можливо, усіх нессульфонілгалогенідних) будівельних блоків для синтезу сульфонамідів **1.1**. Як і у випадку з описаними вище стратегіями для S(II)-похідних, протоколи для S(IV)-вмісних сполук здебільшого базуються на трикомпонентних реакціях за участю сульфінату, аміну та окисника. У цьому випадку очікується утворення сульфінільного (сульфонільного) радикала або сульфонілгалогеніду **1.2** як основного проміжного продукту (Схема 1.6, зліва). З іншого боку, теоретично можна передбачити двокомпонентну реакцію сульфінату та агенту амінування

електрофільного характеру (наприклад, активованого похідного гідроксиламіну). У цьому випадку відбувається формальна інверсія полярності реагентів (*Umpolung*) класичного синтезу сульфонамідів (Схема 1.6, справа).

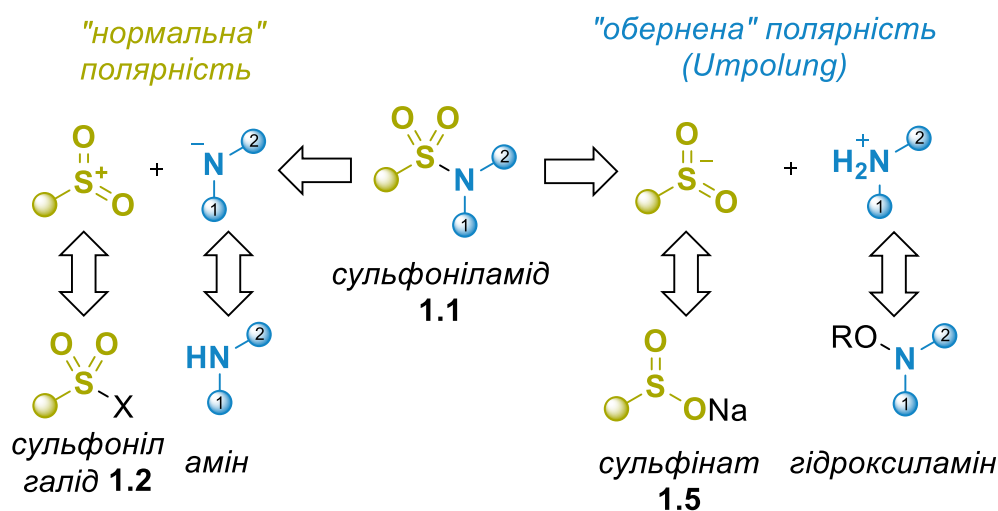


Схема 1.6 Звичайний (зліва) та оберненополярний ("Umpolung", справа) підхід до синтезу сульфонамідів 1.1 із сульфінатів 1.5.

Нижче обидва підходи обговорюються відповідно до природи використовуваного окисного реагенту.

Молекулярний йод.

Молекулярний I_2 є одним з найпростіших і найпоширеніших окисників у синтезі сульфонамідів із сульфінатів і амінів.⁵²⁻⁵⁴ Поряд із високою його ефективністю з точки зору виходу цільових продуктів, молекулярний йод також сумісний із принципом економії атомів (що є перевагою з точки зору зеленої хімії) та простий у використанні порівняно з багатьма альтернативними окисниками (включно з іншими галогенами, такими як Cl_2 та Br_2). Реакція протікає в м'яких аеробних умовах і охоплює широкий спектр (гетеро)ароматичних (але не аліфатичних, наприклад, $MeSO_2Na$) сульфінатів 1.5 і первинних або вторинних амінів (Схема 1.7).⁵² З огляду на обмеження цього методу, автори постулювали проміжне утворення арилсульфонійодиду ($ArSO_2I$) за цих умов.

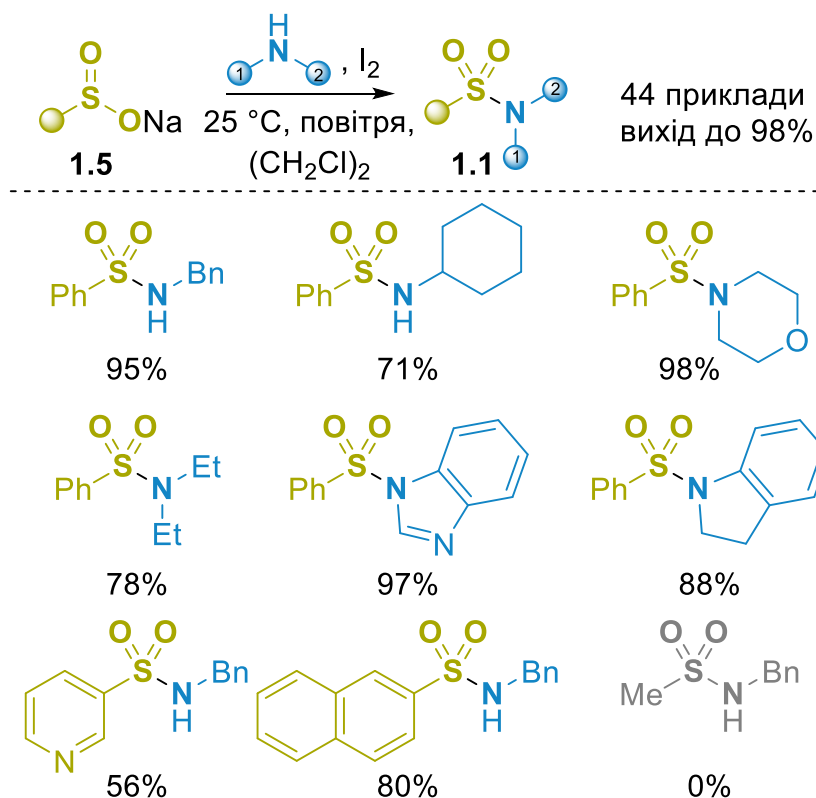


Схема 1.7 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів **1.5** з використанням I_2 .

Зазвичай використовують стехіометричні кількості I_2 , хоча існують модифікації, де його застосовують в каталітичних кількостях у присутності іншого стехіометричного окисника, наприклад H_2O_2 .⁵⁵ Цікава модифікація цього підходу базується на синтезі сульфонамідів **1.1** з третинних амінів, який протікає через деалкілювання найменшої алкільної групи в присутності I_2 і $t\text{-BuOOH}$ (Схема 1.8).⁵⁶

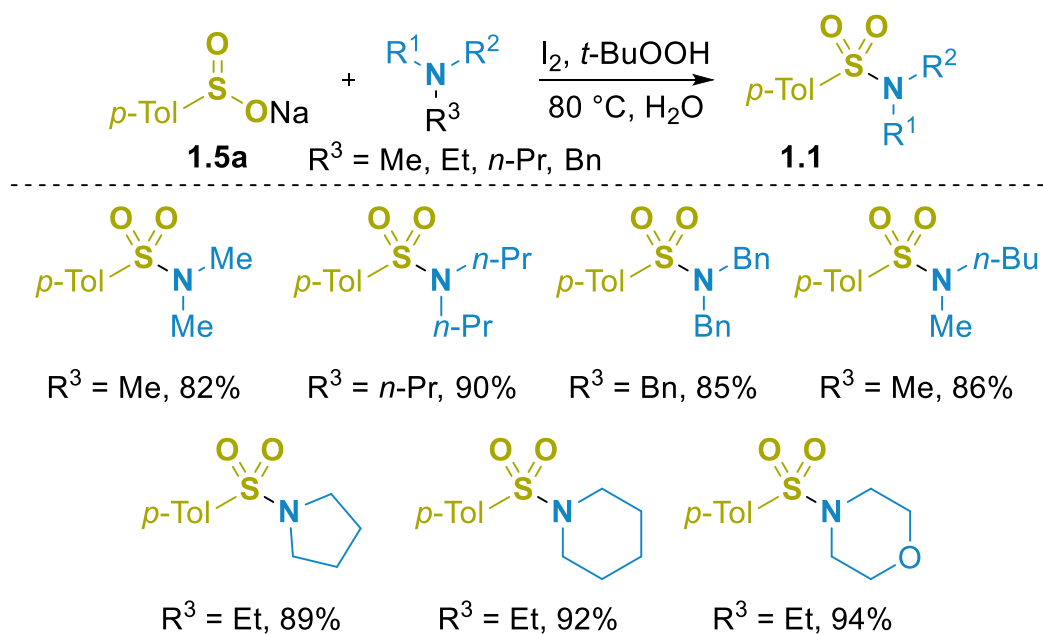


Схема 1.8 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінату **1.5a** і третинних амінів з використанням системи $\text{I}_2 - t\text{-BuOOH}$.

Також утворення сульфонамідів можна здійснити, починаючи з нітроаренів **1.6** шляхом відновлення нітрогрупи за допомогою $\text{V}_2(\text{OH})_4$ і послідовною реакцією з відповідним сульфінатом та I_2 (Схема 1.9).⁵⁷ Примітно, що такий метод відновлення нітросполук має ряд важливих переваг: дозволяє провести обидва перетворення в одноколбовому форматі, допускає наявність незахищених функціональних груп і в ході реакції генеруються водорозчинні побічні продукти виключно неорганічної природи.

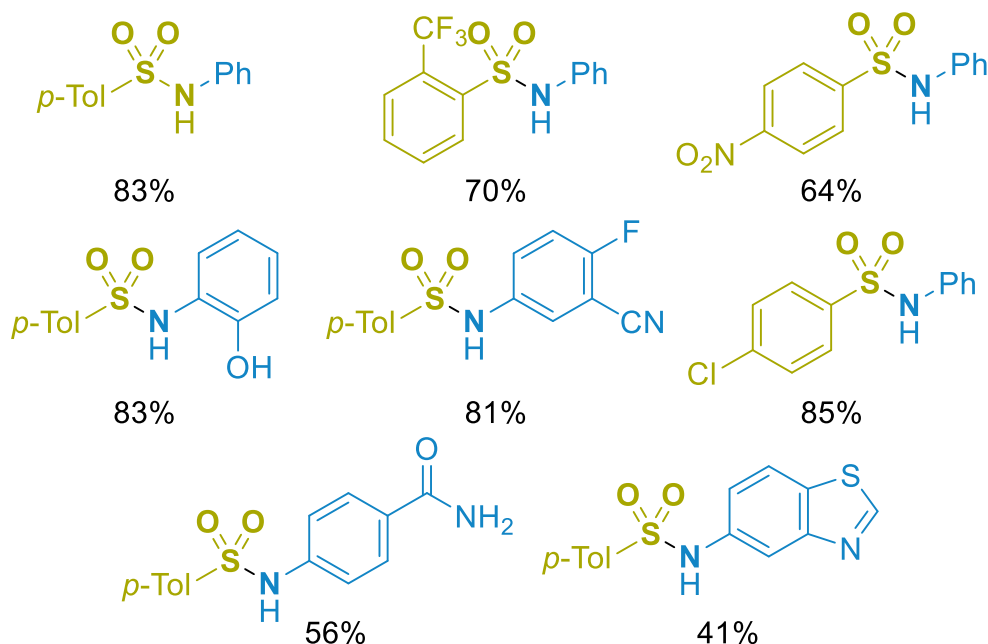
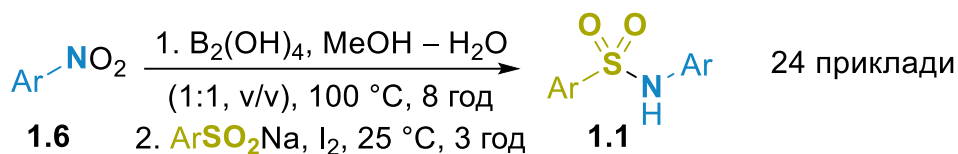


Схема 1.9 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів та нітроаренів **1.6**.

N-галогенсукциніміди.

На сьогодні відомо використання всіх поширентх *N*-галосукцинімідних реагентів (тобто NCS,^{58,59} NBS⁶⁰ і NIS⁶¹) для синтезу сульфонамідів **1.1**, виходячи із сульфінатів **1.5**. Як і для похідних Сульфуру в нижчому ступені окиснення, процес ймовірно включав утворення відповідних сульфонілгалогенідів.^{58–60} Область застосування реакції було продемонстровано для піперидину (Схема 1.10)⁵⁹ і похідних бензотіазолу **1.5b** (Схема 1.11).⁶⁰ Примітно, що це перетворення не спрацювало з найпростішим аміном – аміаком і ароматичними амінами; також були отримані погані результати для стерично утруднених амінів і субстратів, схильних до реакції з галогенуючим реагентом. Модифікація цього підходу включала використання формаїдів як джерела аміногруп.⁶¹

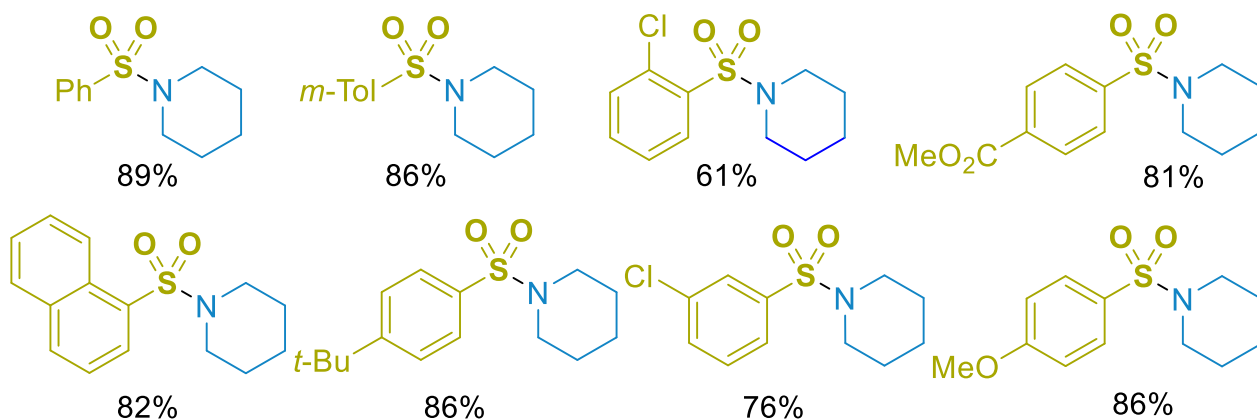


Схема 1.10 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів **1.5** за допомогою *N*-хлоросукциніміду.

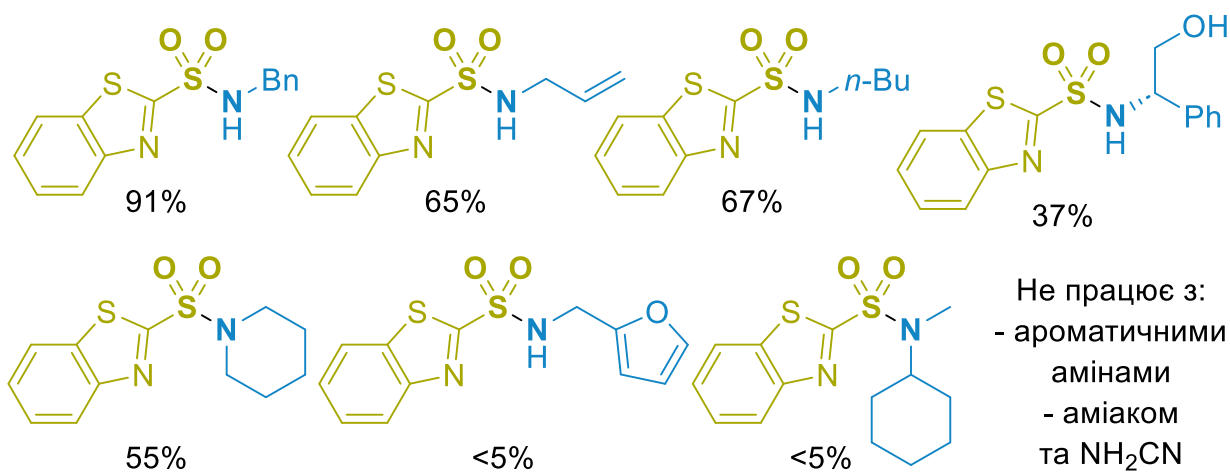


Схема 1.11 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінату **1.5b** за допомогою *N*-бромосукциніміду.

Гіпохлорит-аніон

Ефективний метод синтезу сульфонамідів **1.1** також включає реакцію сульфінатів і аліфатичних, ароматичних або різних функціоналізованих амінів у присутності NaOCl з виходом до 90%. Метод успішно застосований для сульфінатів літію,^{62,63} магнію,^{62,63} цинку^{62,63} і триетиламонію⁶⁴ (Схема 1.12).

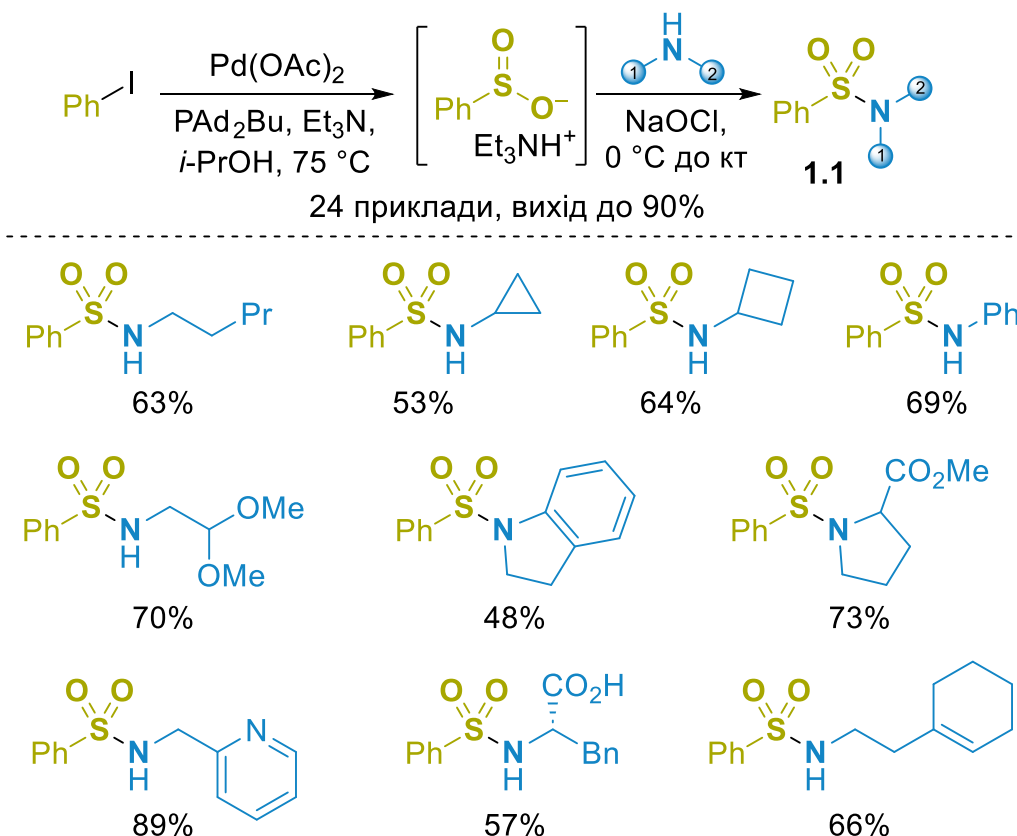


Схема 1.12 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів за допомогою NaOCl.

Електроліз.

Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів **1.5** за допомогою електролізу виглядає особливо перспективним з точки зору зеленої хімії та турботи про навколишнє середовище, оскільки окисник у цьому процесі – це по своїй суті вільний електрон, який не генерує побічних продуктів в ході перетворення. У 2016 році Зенг і його співробітники продемонстрували електролітичну реакцію аліфатичних і ароматичних сульфінатів натрію **1.5** з різними *N*-нуклеофілами

(наприклад, (циклоалкіл і бензиламинами, анілінами та деякими *N*-гетероциклами) з утворенням відповідних сульфонамідів **1.1** (Схема 1.13).⁶⁵

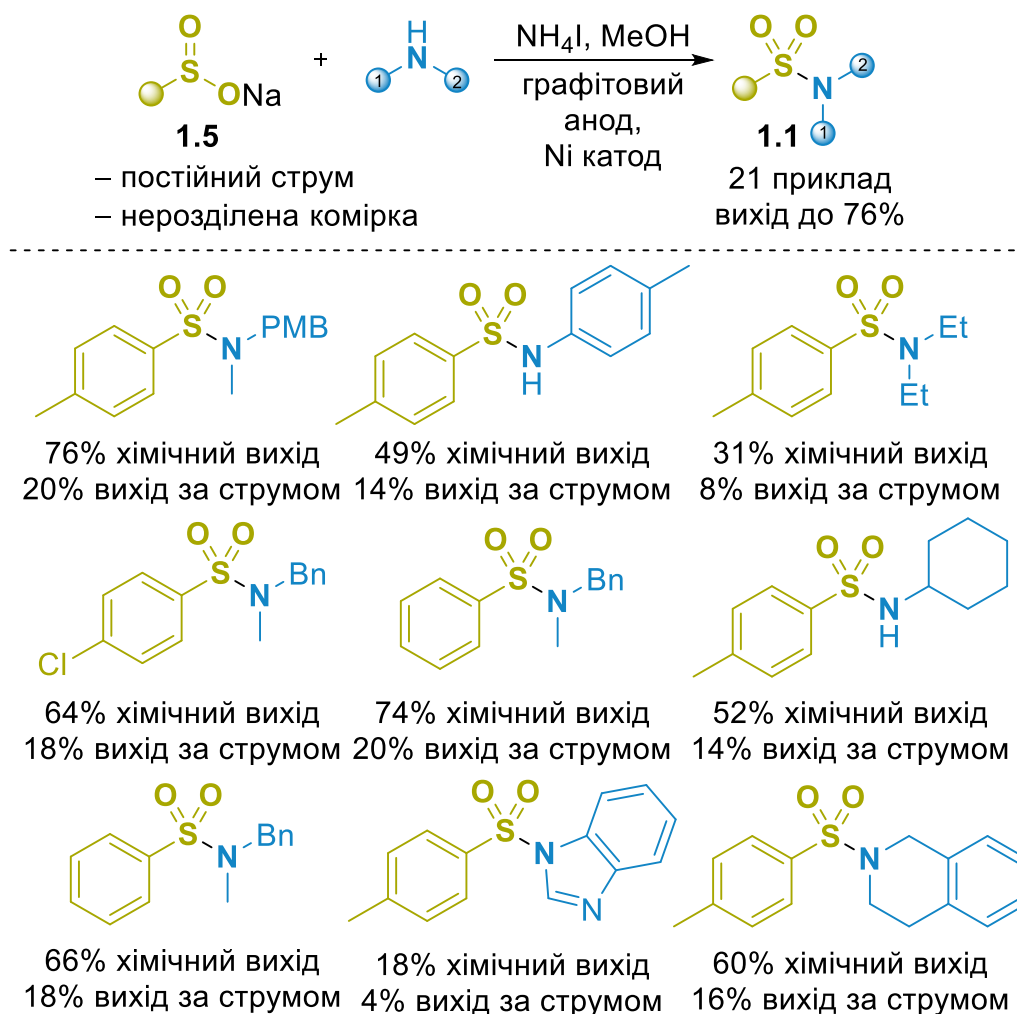


Схема 1.13 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів **1.5** за допомогою електролізу.

Пероксиди і молекулярний кисень

Звичайні органічні окисники, такі як *t*-BuOOH⁶⁶ та *m*-CPBA⁶⁷ були успішно застосовані для створення зв'язку S–N у реакції сульфінатів **1.5** з первинними та вторинними амінами (Схема 1.14). В обох випадках реакцію проводили в присутності агента міжфазового переносу – тетрабутиламоній галогеніду. Не зважаючи на схожі умови перетворень, для першого прикладу (системи *t*-BuOOH – (*n*-Bu)₄NI) було запропоновано радикальний механізм,⁶⁶ тоді як у

другому випадку (*m*-CPBA – (*n*-Bu)₄NBr) проміжне утворення сульфонілброміду було запропоновано у якості основної гіпотези.⁶⁷ Крім того, нещодавно було описано подібний підхід, що включає аеробне сполучення сульфінатів і аліфатичних амінів за допомогою NH₄I.⁶⁸

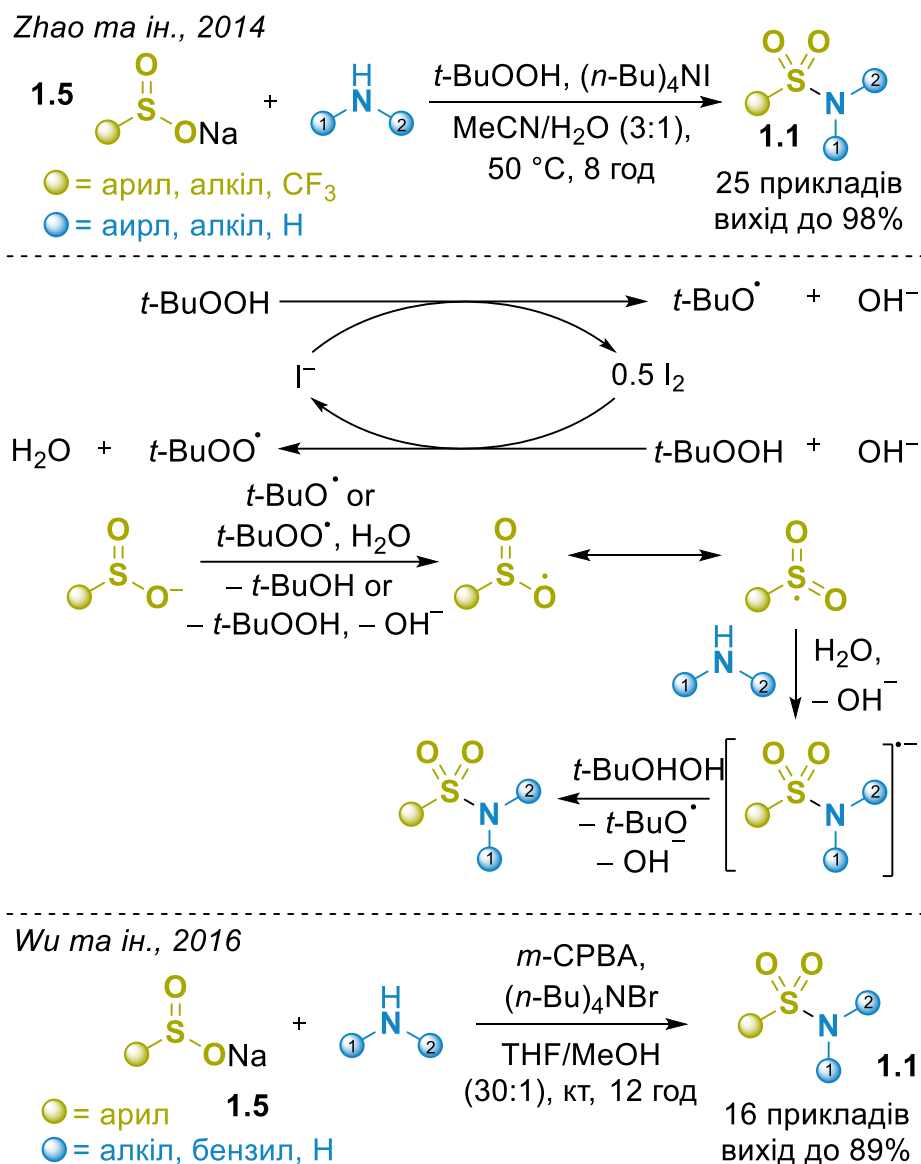


Схема 1.14 Синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів **1.5** за допомогою пероксидних реактивів.

Метал-каталізовані методи

Джанг і співавтори повідомили про CuBr_2 -каталізоване сполучення сульфінатів і аліфатичних амінів з використанням ДМСО як розчинника, так і як окисника (Схема 1.15).⁶⁹ Також було показано, що для ароматичних амінів проведення реакції в атмосфері O_2 було ключовим для отримання цільових продуктів. Запропонований механізм реакції включав подвійну роль металокаталізатора:

- (I) окислення сульфінату з утворенням сульфонільного радикалу ($\text{R}^1\text{SO}_2^\bullet$);
- (II) координація аміну, що призводить до його активації для радикальної атаки на атом Нітрогену.

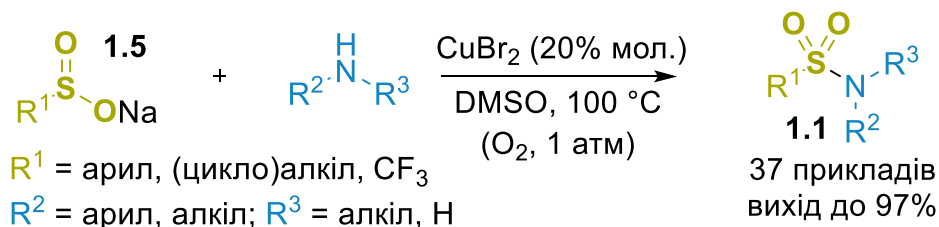


Схема 1.15 CuBr_2 -каталізований синтез сульфонамідів **1.1** із сульфінатів **1.5** та амінів.

Цікавий підхід включає метало-каталізовану реакцію сульфінатів і нітроаренів із утворенням первинних *N*-арилсульфонамідів (Схема 1.16). Повідомлялося про використання CuCl ,⁷⁰ Pd/C ,⁷¹ або FeCl_2 .⁷²

У цьому випадку надлишок сульфінату відіграє роль відновника нітрогрупи,^{70,71} також було запропоновано використання NaHSO₃ у якості альтернативного відновного реагенту.⁷²

Примітно, що запропонований механізм реакції не включає жодних «класичних» проміжних продуктів відновлення нітроарену, що було підтверджено контрольними експериментами (Схема 1.17).^{70,71}

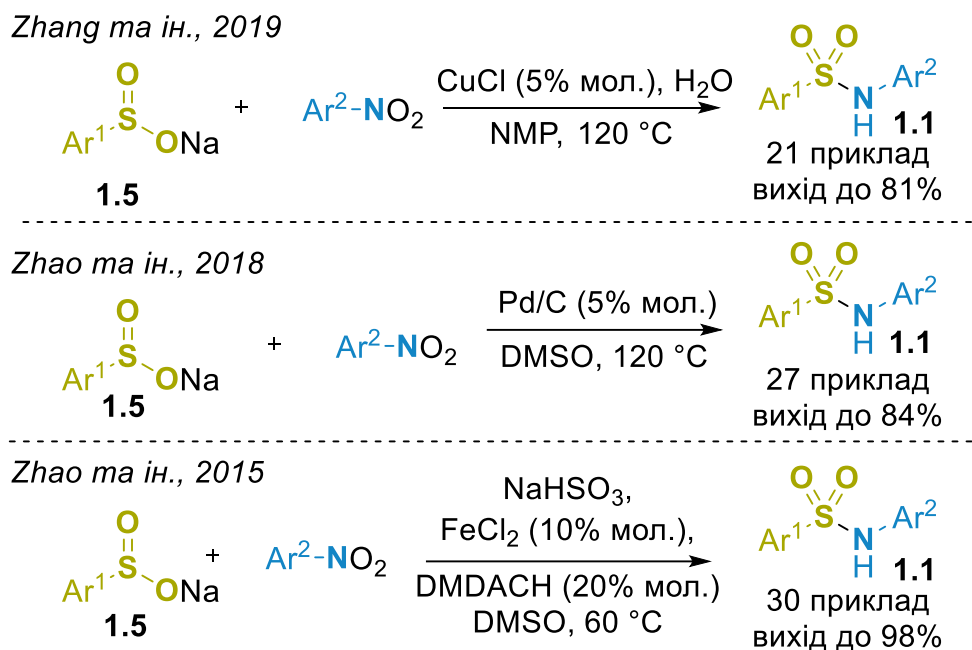


Схема 1.16 Синтез сульфонамідів із сульфінатів та нітроаренів (NMP – *N*-метилпіролідон, DMDACH – *транс-N,N*-диметилциклогексан-1,2-діамін).

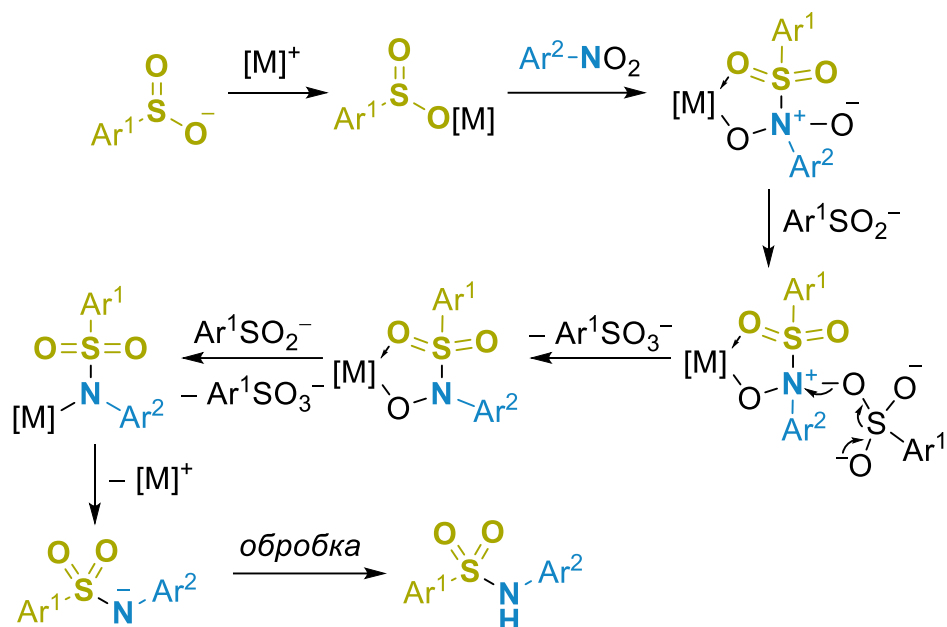


Схема 1.17 Пропонований механізм крос-сполучення нітроарен – сульфінат.

1.3.2. Синтез сульфонамідів за схемою з оберненою полярністю (підхід *umpolung*).

Ще в 1986 році було показано, що серед *N*-електрофільних компонентів гідроксиламін-*O*-сульфонова кислота **1.7** (HOSA) є одним із найефективніших і м'яких реагентів для отримання первинних сульфонамідів.^{73,74} У 2014 році Парас і співробітники розробили послідовність реакцій, що дозволяє одержати α -*C*-стереохімічно чисті сульфонаміди **1.1** з хіральных спиртів без впливу на хіральный центр (Схема 1.18).⁷⁵ Утворення сульфонаміду включало реакцію хіральных сульфінатів **1.5** і HOSA **1.7** у присутності ацетату натрію у водному середовищі.

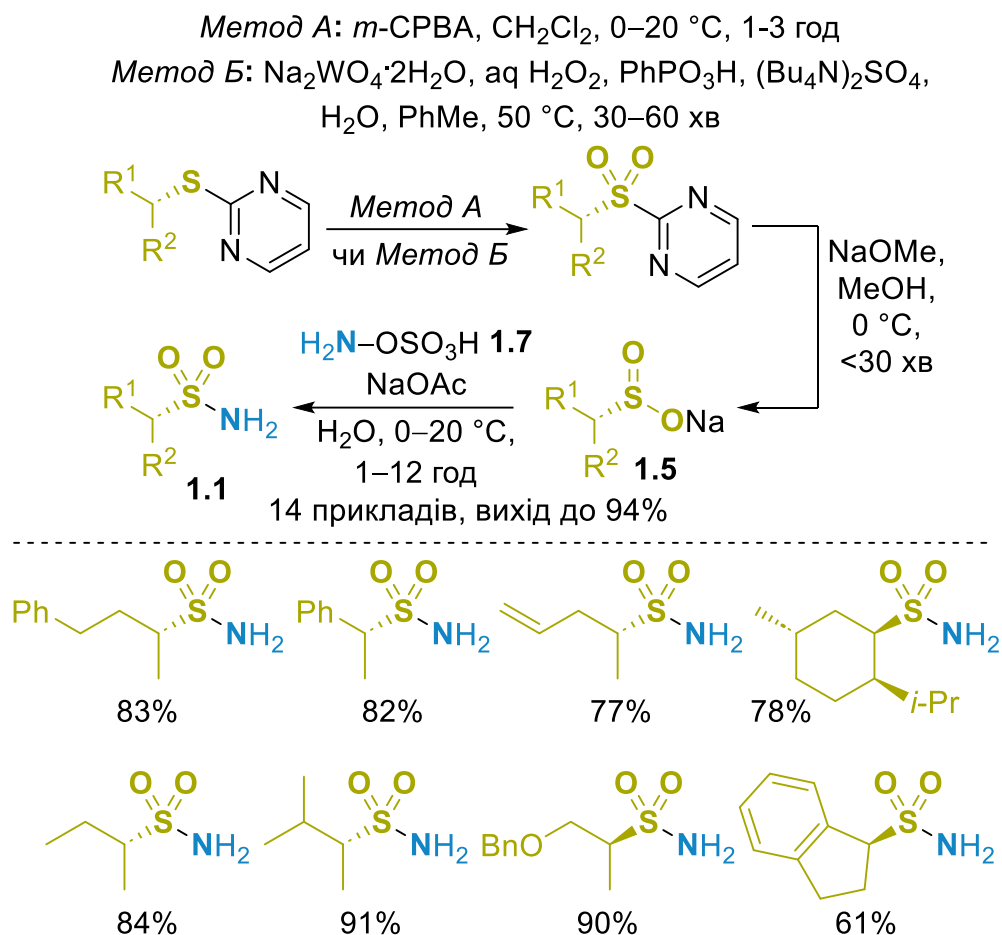


Схема 1.18 Синтез хіральних первинних сульфонамідів **1.1** із сульфінатів **1.5** та HOSA **1.7**.

Про ще один приклад використання стратегії оберненої полярності у синтезі сульфонамідів **1.1** повідомила група Ту (Схема 1.19).⁷⁶ Вони описали реакцію сульфінатів **1.5** і похідних *O*-бензоїлгідроксиламіну **1.8** у присутності CuBr₂. Придатність методу була продемонстрована лише для ароматичних сульфінатів і була обмежена отриманням третинних сульфонамідів. Запропонований механізм реакції включав окисне приєднання сульфінату Купруму (I) (R¹SO₂Cu) до *O*-бензоїлгідроксиламіну **1.8** (R²R³N–OBz) як ключову стадію з наступним відновним елімінуванням із отриманням цільового продукту **1.1**.

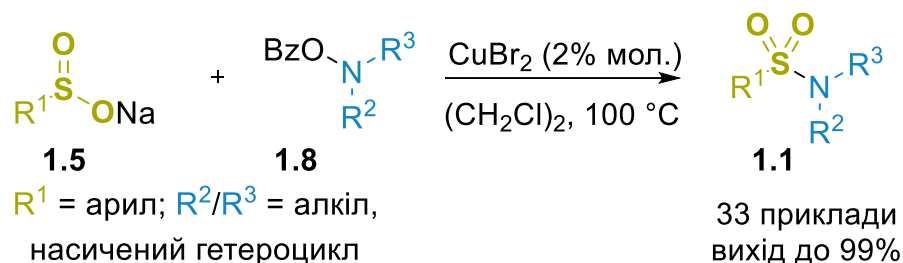


Схема 1.19 Синтез сульфонамідів із сульфінатів за допомогою металокаталізу.

1.3.3. Синтез із сульфінамідів

Окислення сульфаніламідів до сульфонамідів **1.1** є загальним простим підходом до синтезу останніх, який обмежений лише доступністю вихідних сполук. *m*-CPBA є класичним реагентом для цього перетворення,⁷⁷⁻⁸¹ однак інші окисники, наприклад NaIO₄/RuCl₃,⁸¹⁻⁸³ KMnO₄,^{84,85} або пероцтова⁸⁶ кислоти також підходять. Оскільки синтез α-С-хіральних сульфінамідів набагато рідше супроводжується рацемізацією, ніж синтез відповідних сульфонамідів, Ліскамп і його співробітники використали наведену вище стратегію для приготування хіральних сульфонамідних пептидоміметиків **1.1a** (Схема 1.20).⁸²

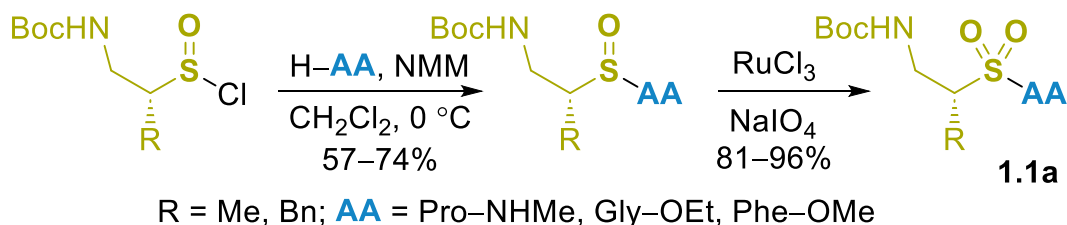


Схема 1.20 Окиснення сульфінамідів при синтезі пептидоміметиків **1.1a** (Pro, Gly, Phe – залишки проліну, гліцину та фенілаланіну відповідно).

1.3.4. Синтез із сульфоксидів

Лін та його співробітники описали цікавий метод синтезу сульфаніламідів **1.1b**, де ДМСО використовували як мезилуючий агент (і одночасно як розчинник, Схема 1.21).⁸⁷ Реакцію проводили електрохімічним способом у

нерозділеній комірці за кімнатної температури з доступом повітря. Відповідні продукти **1.1b** отримано з високими виходами (78–93%) з первинних і вторинних аліфатичних, а також ароматичних амінів.

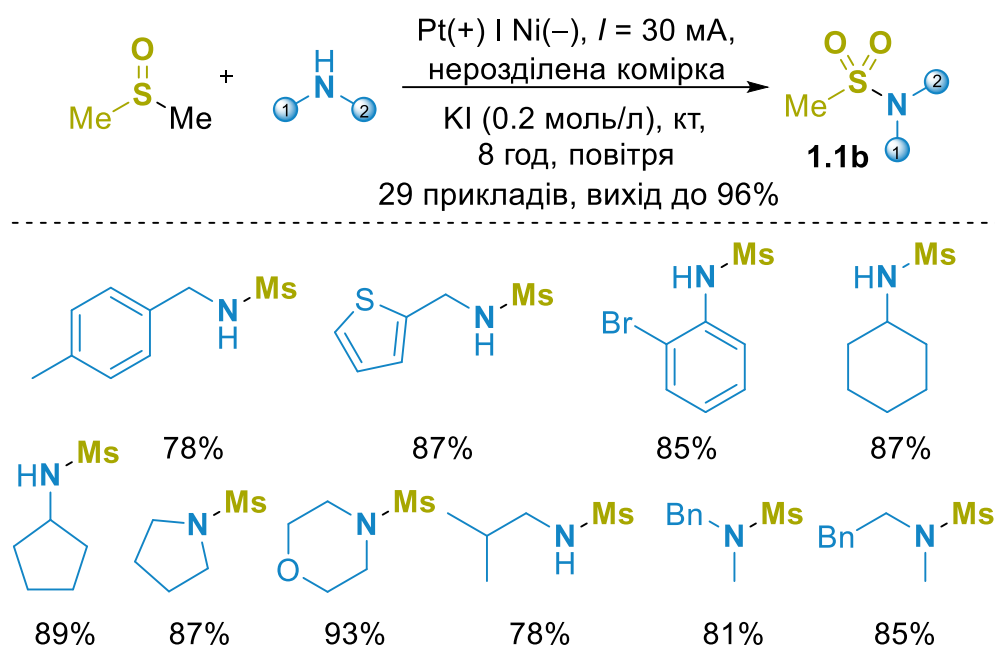


Схема 1.21 Синтез сульфаніламідів **1.1b** з ДМСО за допомогою електрохімічної реакції амідування.

1.3.5. Застосування *N*-сульфініл-*O*-(*трет*-бутил)гідроксиламіну (*t*-BuONSO)

Інший незвичний метод для отримання первинних сульфонамідів **1.1c** був розроблений Девісом та його співробітниками у 2020 році.⁸⁸ Підхід включав реакцію металоорганічних реагентів з *N*-сульфініл-*O*-(*трет*-бутил)гідроксиламіном **1.9** (*t*-BuONSO) (Схема 1.22).

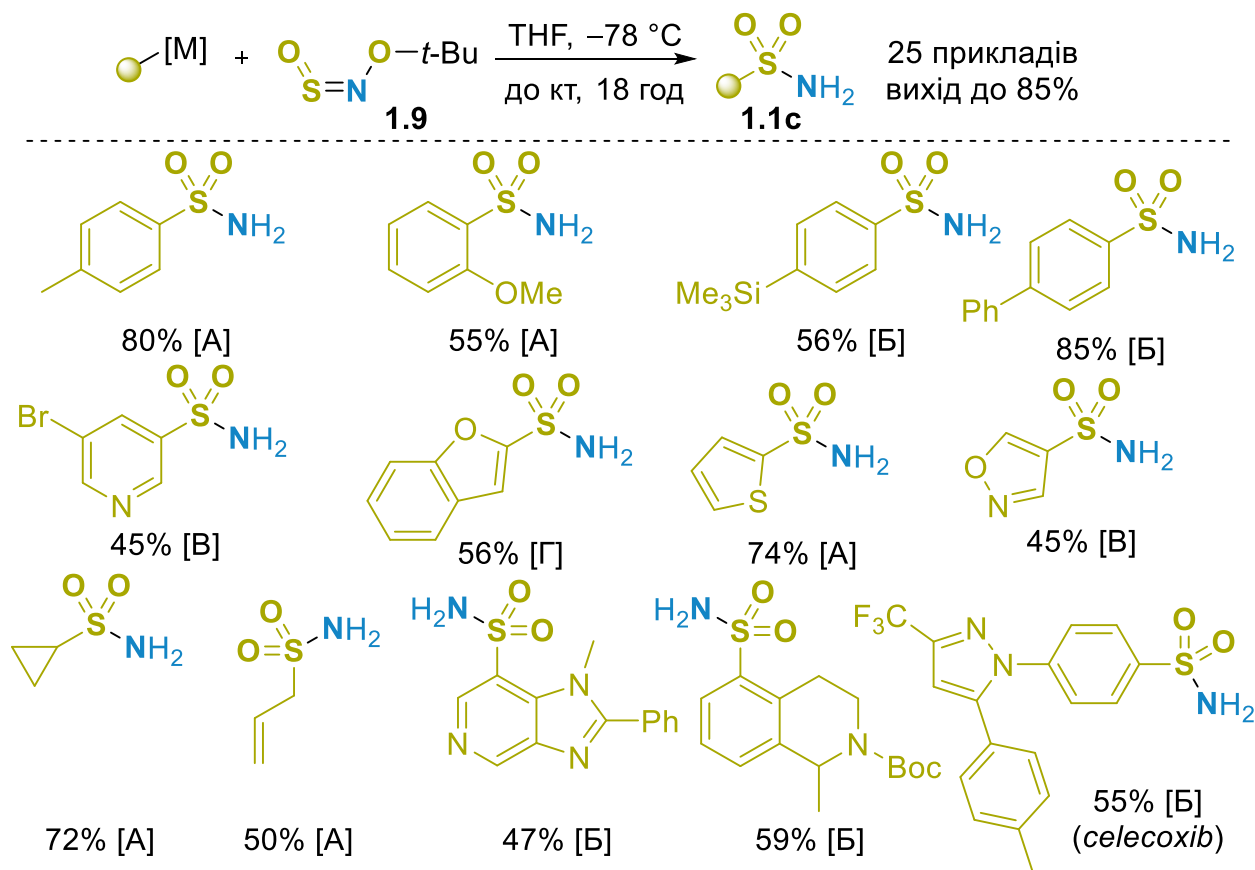


Схема 1.22 Синтез сульфаніламідів **1.1c** з використанням *t*-BuONSO **1.9**

[A] – використано комерційно доступний розчин реактиву Грін'єра;
 [Б] – літійорганічний реактив отримано реакцією (гет)арилброміду з *n*-BuLi;
 [В] – металоорганічний реактив отримано металюванням (гет)арилброміду *i*-PrMgBr·LiCl [Г] – літійорганічний реактив отримано С–Н металюванням з *n*-BuLi).

Метод виявився сумісним із комерційно доступними реактивами Грін'єра, «турбо»реактивами Грін'єра, отриманими реакцією (гет)арилбромідів з *i*-PrMgBr·LiCl, а також літійорганічними реагентами, отриманими металюванням зв'язків С–Н або С–Br.

Запропонований механізм реакції включав приєднання металоорганічного реагенту до подвійного зв'язку S=N у *t*-BuONSO **1.9** з наступною 1,2-міграцією *tert*-бутоксигрупи та подальшим елімінуванням ізобутилену (Схема 1.23).⁸⁸

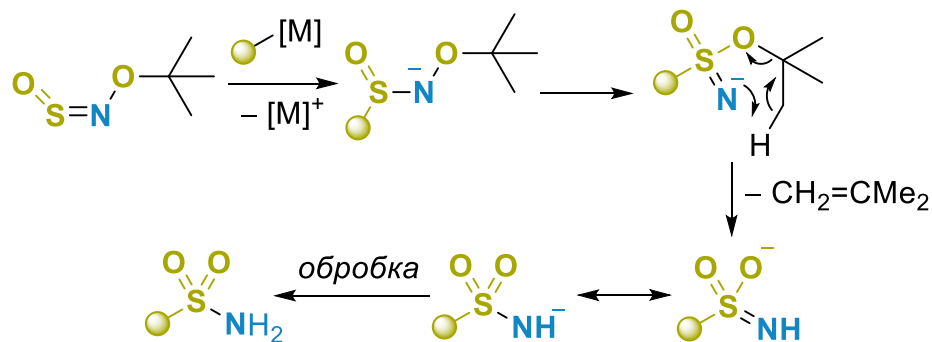


Схема 1.23 Запропонований механізм реакції металоорганічних нуклеофільних реагентів з *t*-BuONSO **1.9**.

1.4. Синтез сульфаніламідів з S(VI)-вмісних органічних сполук (крім сульфонілгалогенідів)

На відміну від реакцій сульфурорганічних будівельних блоків розглянутих вище, перетворення, що описані в цьому розділі, як правило, не вимагають окислення та можуть розглядатися як нуклеофільне заміщення біля атома Сульфуру. Приклади відповідних сполук S(VI) включають активовані похідні сульфокислот, сульфонілазиди і *N*-сульфонілазоли. Також вказано кілька окремих прикладів, зокрема відновні реакції сульфонілазидів, окислювально-відновні процеси з тіосульфонатами і розщеплення сульфонів у поєднанні з подальшим окисним амінуванням утворених сульфінатів. Варто зазначити, що вказані методи не є вичерпним списком доступних варіантів синтезу сульфонамідів із S(VI)-вмісних будівельних блоків; більш повну інформацію можна знайти у відповідному огляді.⁸⁹

1.4.1. Синтез із сульфокислот

Як і у випадку амідів карбонових кислот, сульфонаміди **1.1** не можуть бути безпосередньо утворені з сульфокислот і амінів через швидке утворення відповідних солей. Тому аналогічно до карбонових кислот, на першому етапі слід застосовувати активацію сульфокислот. Одним із можливих варіантів такої активації є складні естери з хорошою відхідною групою. До таких фрагментів

відносяться пентафлуорфеніл- (PFP, **1.10**)⁹⁰⁻⁹² і трихлорфеніл- (TCP, **1.11**)⁹⁰ естери сульфокислот (Схема 1.24 Схема 1.25).⁹³

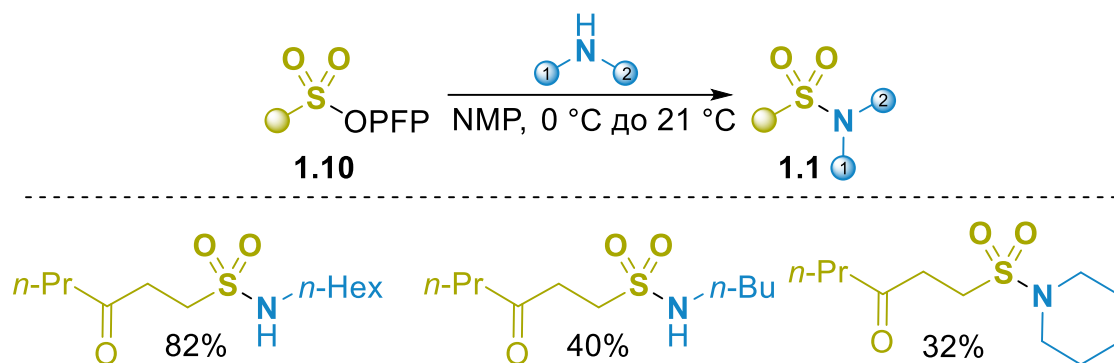


Схема 1.24 Синтез сульфонамідів **1.1** із PFP-сульфонатів **1.10**.

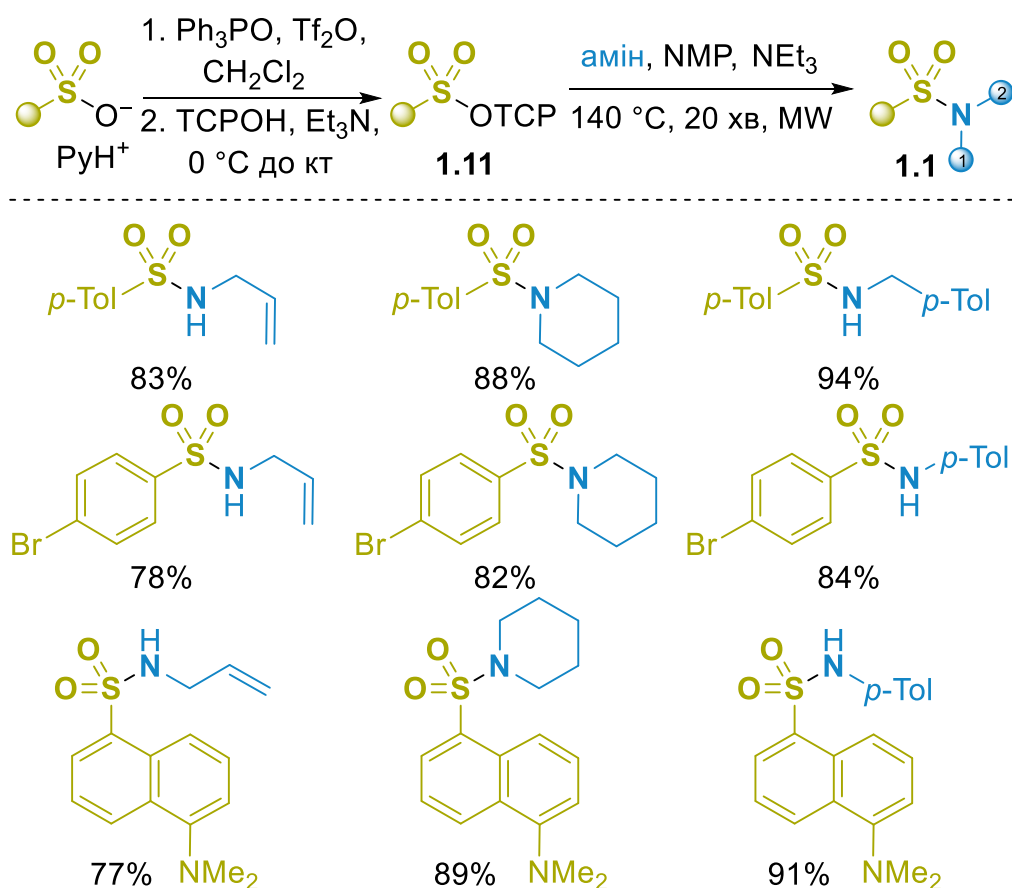


Схема 1.25 Синтез сульфаніламідів **1.1** із TCP-сульфонатів **1.11**.

1.4.2. Синтез із сульфонілазидів

Азид часто називають «псевдогалогеном», тому не дивно, що сульфонілазида **1.12** також було досліджено на предмет реакції з амінами. Так, Оделл і співавтори описали синтез сульфаніламідів за допомогою саме такого перетворення (Схема 1.26).⁹⁴ Реакція відбувається в м'яких умовах у присутності Et₃N в *N,N*-диметилацетаміді (DMA) за кімнатної температури. Цей підхід показав багатообіцяючі результати для широкого кола сполук – обмеження методу включали лише ароматичні аміни і бензилсульфонілазид. Також повідомлялося про мікрохвильову варіацію цього методу.⁹⁵

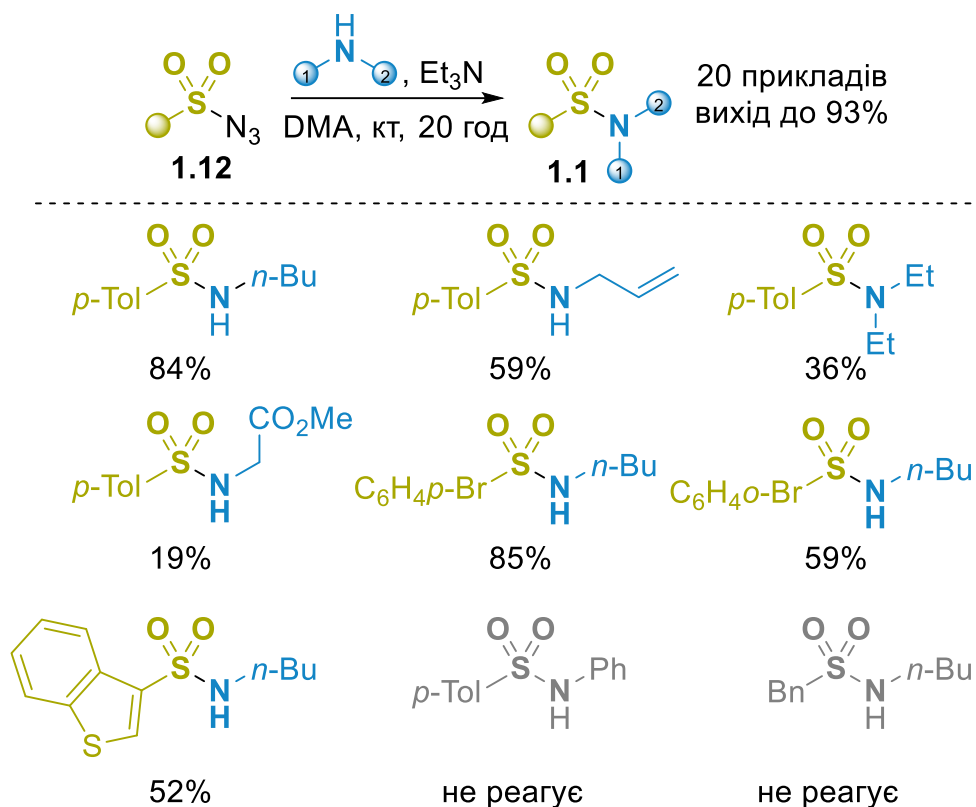


Схема 1.26 Синтез сульфаніламідів **1.1** шляхом нуклеофільного заміщення азидної групи в сульфонілазидах **1.12**.

Іншим цікавим підходом є відновлення сульфонілазидів **1.12** до первинних сульфаніламідів. Тут можна згадати декілька методів, включаючи каталітичне гідрування в присутності комерційно доступних або модифікованих Pd

каталізаторів,⁹⁵⁻⁹⁷ відновлення за допомогою HCO_2NH_4 у присутності наночастинок Cu (Схема 1.27),⁹⁸ або реакція Штаудінгера з фосфінами (Схема 1.28).^{95,99} Слід зазначити, що формально сульфонамідний фрагмент був присутній у вихідній молекулі, тому цей і наступні підходи дещо виходять за рамки цього огляду.

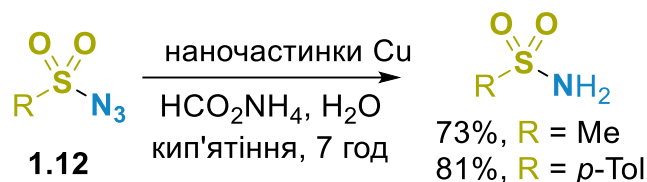


Схема 1.27 Синтез сульфаниламідів із сульфонілазидів з використанням HCO_2NH_4 та наночастинок Cu .

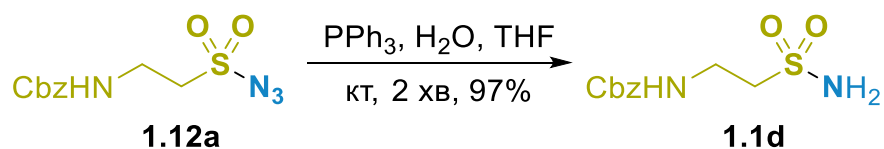


Схема 1.28 Приклад відновлення сульфонілазидів за Штаудінгером.

Нарешті, багатообіцяючий підхід спирається на реакцію типу Чена-Лема сульфонілазидів **1.12** і боронових кислот, про яку повідомили Мун і колеги в 2014 році.¹⁰⁰ У цьому випадку CuCl використовувався як каталізатор, що забезпечує високі виходи вторинних сульфаниламідів для довгого списку сполук за м'яких умов (MeOH , кімнатна температура, кисень повітря) (Схема 1.29). Після цих публікацій інші групи продовжили вивчення подібних перетворень з використанням інших мідних каталізаторів, наприклад CuCl ,¹⁰¹ $[\text{Cu}(\text{DMAP})_4]\text{I}$,¹⁰² $[\text{MCM-41-L-proline-CuCl}]$,¹⁰³ $[\text{GrFemImi}]\text{NHC@Cu}$ ¹⁰⁴ або $\text{CuCl}_2@\text{PAN}_{\text{PA-2F}}$.¹⁰⁵

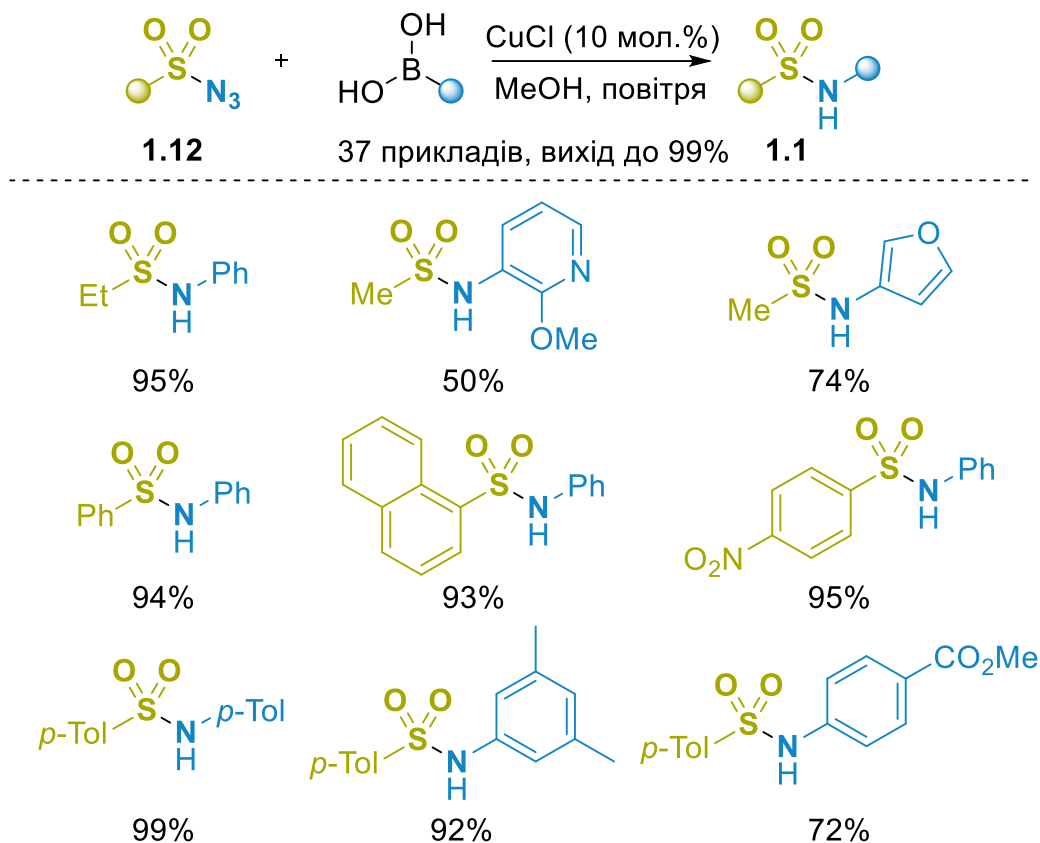


Схема 1.29 Синтез сульфаніламідів **1.1** за допомогою реакції Чена-Лема.

1.5.Стереоселективний синтез сульфонамідів

Важливою особливістю багатьох аліфатичних сульфонамідів, яка часто відповідає за їх непласку просторову структуру, є наявність асиметричних центрів. У таких випадках необхідним стає синтез оптично чистих сполук. Часто такі сульфонаміди **1.1** можуть бути отримані формуванням асиметричного атома Карбону виходячи з готових алкіл-¹⁰⁶⁻¹¹⁰ або вініл-¹¹¹ сульфонамідів, однак такі типи перетворень виходить за межі даного дослідження. В той же час, при формуванні зв'язку S–N особливо несприятливим для стереоселективного проходження реакції є випадок, коли хіральний центр знаходиться поруч із фрагментом SO₂. В цьому випадку класичний підхід, заснований на амінуванні сульфонілгалогенідів, за досить рідкісними винятками у вигляді розкриття циклічних хіральних β-сультонів та сультамів¹¹²⁻¹¹⁵ призводить до швидкої рацемізації (епімеризації) (Схема 1.30, А).¹¹⁶ Інші методи, що призводять до

утворення зв'язку S–N, базуються на окисному сполученні,¹¹⁷ серед багатьох можливих сіркоорганічних попередників сульфінати **1.5** дозволяють проводити реакцію селективно в дуже м'яких умовах.²⁹ Хоча доступно багато протоколів, що включають взаємодію цих будівельних блоків і амінів у присутності окисників, більшість із них в основному застосовуються для ароматичних субстратів.^{57, 59, 62,63, 65, 67,118–120} Кілька років тому Парас та його співробітники повідомили про «зелений» синтез¹²¹ α-С-хіральних первинних сульфонамідів **1** шляхом реакції енантіочистих вторинних сульфінатів **1.5** і гідроксиламін-*O*-сульфонової кислоти (HOSA) у воді (Схема 1.30, Б).⁷⁵

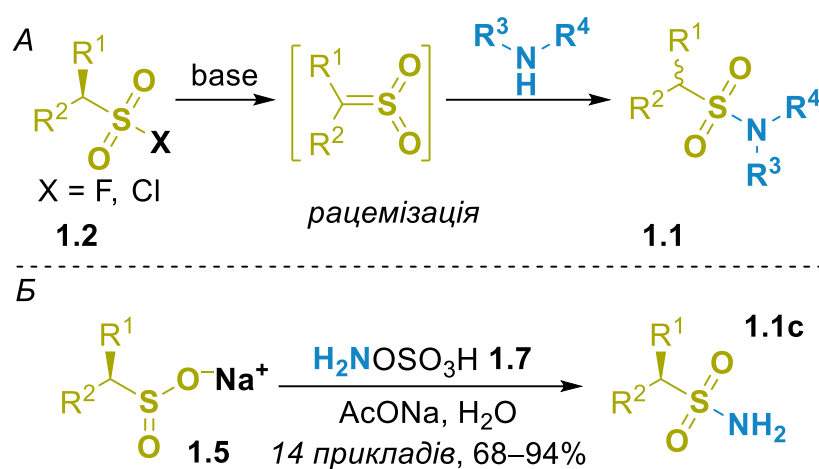


Схема 1.30 Синтез α-С-хіральних сульфонамідів

Висновок до розділу

Незважаючи на широку різноманітність синтетичних методів для синтезу сульфонамідів, багато проблем у цій галузі все ще потребують вирішення. Більшість підходів, розглянутих вище (за виключенням використання сульфонілгалогенідів), не можуть називатись універсальними, бо обмежуються або ароматичними сульфонамідами або лише певними окремими типами сульфонамідів (тобто первинними, вторинними або третинними). В той же час, сульфонілгаліди хоч і проявляють чудові результати з точки зору реакційної здатності (настільки, що реакції сульфонілфлуоридів з амінами навіть було

віднесено до типу клік-реакцій), така їх активність має і іншу, негативну сторону. Найбільш яскраво недоліки сульфонілгалогенідів проявляються у синтезі хіральних сульфонамідів, що часто закінчуються утворенням рацемічних сумішей. Крім того, надзвичайно бажана з точки зору синтетичної органічної хімії можливість хемоселективної модифікації поліфункціональних сполук також може стати суттєвою проблемою, про що буде мова далі. Іншою суттєвою проблемою, яка перешкоджає прогресу в цій галузі, є обмежена комерційна доступність багатьох типів реагентів, що обговорювались вище (зокрема, тіолів і сульфінатів).

Таким чином, розробка нових синтетичних підходів до сульфонамідів, особливо які дозволяють обійти використання сульфонілгалогенідів є актуальною задачею сучасної органічної хімії.

РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ДАНИХ ПО ХЕМОСЕЛЕКТИВНОМУ СИНТЕЗУ СУЛЬФОНАМІДІВ.

2.1. Вступ. Проведення пошуку.

І група SO_2Cl і група SO_2F є електрофільними фрагментами, які можуть виявляти ортогональну або конкуруючу реакційну здатність по відношенню до інших функціональних груп, присутніх у молекулі реагенту. У огляді, що присвячений дослідженню хемоселективних перетворенням функціоналізованих сульфонілгалідів було проаналізовано відомі дані з цієї тематики.¹²² Згідно з результатами пошуку у базі даних *Reaxys*[®],¹²³ на сьогоднішній день перетворення функціоналізованих сульфонілгалогенідів згадувалися в більше ніж 1500 публікаціях. Пошук було проведено по реакції перетворення окремо для сульфонілхлоридів та сульфонілфлуоридів у відповідний сульфонамід; для уникнення переобтяження нерелевантними даними з загального списку було виключено реакції функціоналізованих сульфонілгалогенідів по групі SO_2X , якщо друга функціональна група є очевидно неактивною у відповідних перетвореннях (таких як NO_2 або CN групи у Паладій-каталізованих реакціях або $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ -нереакційноздатні арилгалогеніди в умовах сульфонамідного крос-сполучення). Документи, що описують принаймні один приклад решти перетворень, були згруповані відповідно до типу згадуваної реакції та за природою другої функціональної групи.

Результати порівняння видів перетворень, що толерують присутність фрагменту SO_2X , показана на Рисунок 2.1. Спільною для обох функціональних груп є відносна стабільність при перетвореннях карбоксильної групи (у домінуючій кількості випадків це реакція синтезу амідів карбонових кислот за допомогою активуючих агентів або шляхом одноколбового синтезу відповідного галогенангідриду) та у реакціях нуклеофільного заміщення чи елімінування у бічному ланцюзі. Незважаючи на значно довшу історію сульфонілхлоридів, їх висока реакційна здатність суттєво обмежила коло потенційних

хемоселективних реакцій, обмежуючись реакціями циклоприєднання, певними видами реакцій окиснення чи відновлення, а також рядом радикальних реакцій.

З іншого боку, сульфонілфлуоридний фрагмент SO_2F очікувано виявився набагато більш стабільним у різноманітних умовах, що дозволило проводити ряд інших реакцій у його присутності, зокрема Паладій-каталізовані реакції, приєднання за Міхаелем до вінілсульфонілфлуоридів чи реакції конденсації по активній метиленовій ланці. Реакція Міхаеля заслуговує окремої уваги – об’ємне дослідження групою Мейра показало, що найпростіший вінілсульфофлуорид є одним із найкращих (якщо не найкращим!) відомим на сьогоднішній день акцептором Міхаеля.¹²⁴

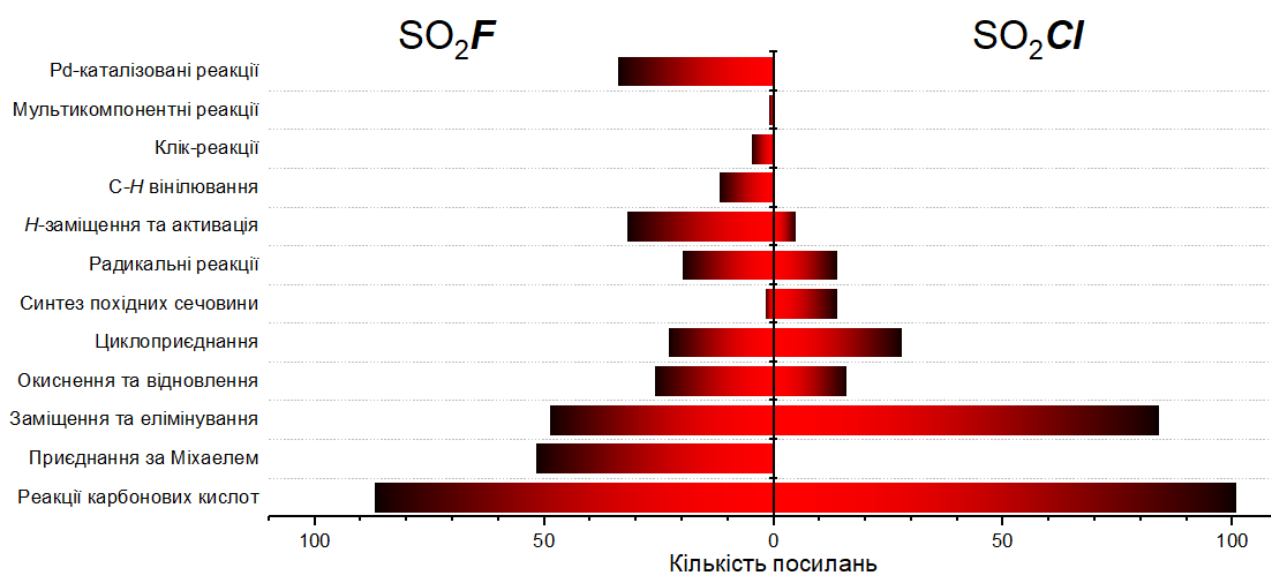


Рисунок 2.1 Реакції функціоналізованих сульфонілгалідів, що толерують присутність фрагменту SO_2X .

Друга частина цього дослідження полягала в порівняльному аналізі хемоселективних реакцій сульфонілгалідів у присутності інших функціональних груп.

Після групування знайдених реакцій по типу утворених продуктів та вільним функціональним групам (схематично зображено на Рисунок 2.2) стає

зрозуміло, що сульфонілфлуориди є незаперечними лідерами як у кількості різних функціональних груп, що толерують їх перетворення, так і в абсолютному значенні частоти появи таких перетворень в літературі. З великим відривом (більше ніж 260 публікацій) задокументовано синтез сульфонамідів з відповідних сульфонілфлуоридів у присутності карбонової кислоти, як ароматичної, так і аліфатичної. Також відносно часто зустрічається аналогічне перетворення у присутності анілінового фрагменту (близько 110 публікацій) та альдегідної групи (трохи більше 20 публікацій). Що стосується сульфонілхлоридів, то синтез сульфонамідів відомий у присутності аніліну, карбоксильної, карбонільної та складноестерної групи, хоч і у відносно малій кількості джерел (менше 10 публікацій для кожної групи).

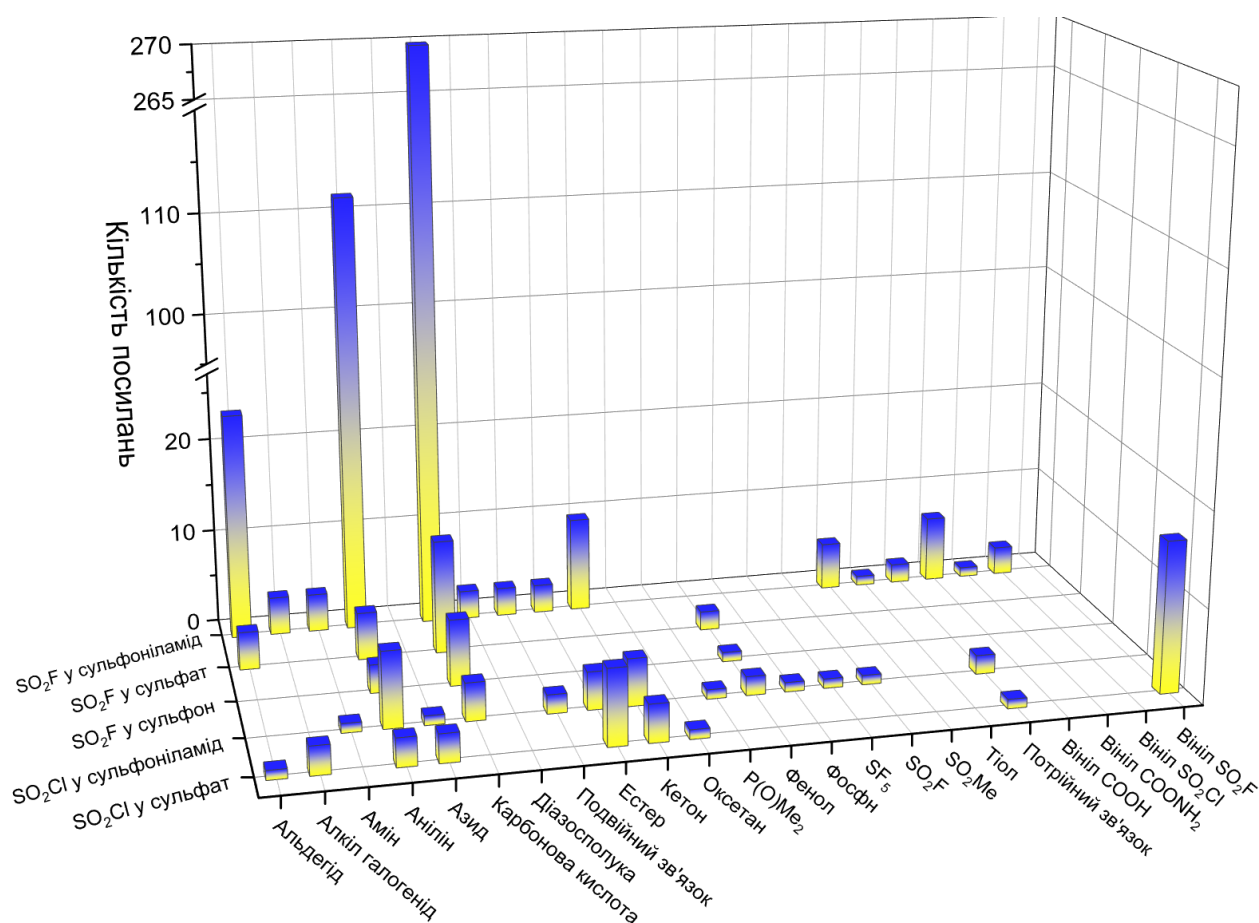


Рисунок 2.2 Реакції сульфонілгалідів, що проходять по атому Сульфуру та функціональні групи, що індиферентні до даних перетворень.

Відповідно до обраної тематики дисертаційної роботи, основну цікавість викликає більш детальний розгляд хемоселективного синтезу сульфонамідів шляхом реакції сульфонілгалідів з *N*-нуклеофілами, про що і піде мова далі. Також, враховуючи значну різницю в активності SO₂Cl та SO₂F, їх буде розглянуто окремо.

2.2. Реакції SuFEx сульфонілфлуоридів з *N*-нуклеофілами.

Реакції функціоналізованих сульфонілфлуоридів з *N*-нуклеофілами (також відомі як SuFEx –Sulfur Fluoride Exchange) демонструють чудову сумісність з численними функціональними групами. Як правило, ці реакції виконуються з надлишком реагуючого аміну або в присутності основи, наприклад Et₃N, піридину або *i*-Pr₂NEt; інші відомі протоколи включають використання Ca(NTf₂)₂ у якості каталізатору¹²⁵ або промотору у присутності основи.¹²⁶

Що стосується хемоселективності, це перетворення виявилось сумісним з присутністю складного ефіру,^{127–132} нітрилу,^{126,133–135} ароматичного^{136,137} та аліфатичного¹²⁶ кетону чи халкону (Схема 2.1).¹³⁸ Крім того, допускається наявність інших функціональних груп, включаючи азидну,¹³⁹ фосфінову PPh₂¹²⁶ фосфітну P(O)R₂,¹⁴⁰ SF₅,¹³¹ і незахищену карбонову кислоту.^{126,141,142} Також толеруються вільні аліфатичні^{143–145} і ароматичні^{126,142} гідроксильні групи у вихідному сульфонілфлуориді; більше того, у випадку використання аліфатичних амінів як *N*-нуклеофілів наявність вільного анілінового фрагменту не є перешкодою для селективного проходження реакції.^{126, 144,146–149}

Важливо відмітити, що в реакціях *N*-нуклеофілів з α,β -ненасиченими сульфонілфлуоридами селективність може суттєво змінюватися в залежності від субстратів. Так, хоча утворення бажаних алкенілсульфонамідів і спостерігалось в деяких окремих випадках^{129,150–153}, але приєднання за Міхаелем в даному випадку є набагато більш поширеним результатом. Крім того, з первинними амінами спостерігалось утворення похідних β -сультаму (якщо використовуються стехіометричні кількості аміну)¹⁵¹ або продуктів подвійної реакції приєднання до подвійного зв'язку та нуклеофільної заміни атома Флуору

у сульфонілфлуоридному фрагменті (якщо використовується надлишок аміну)

154

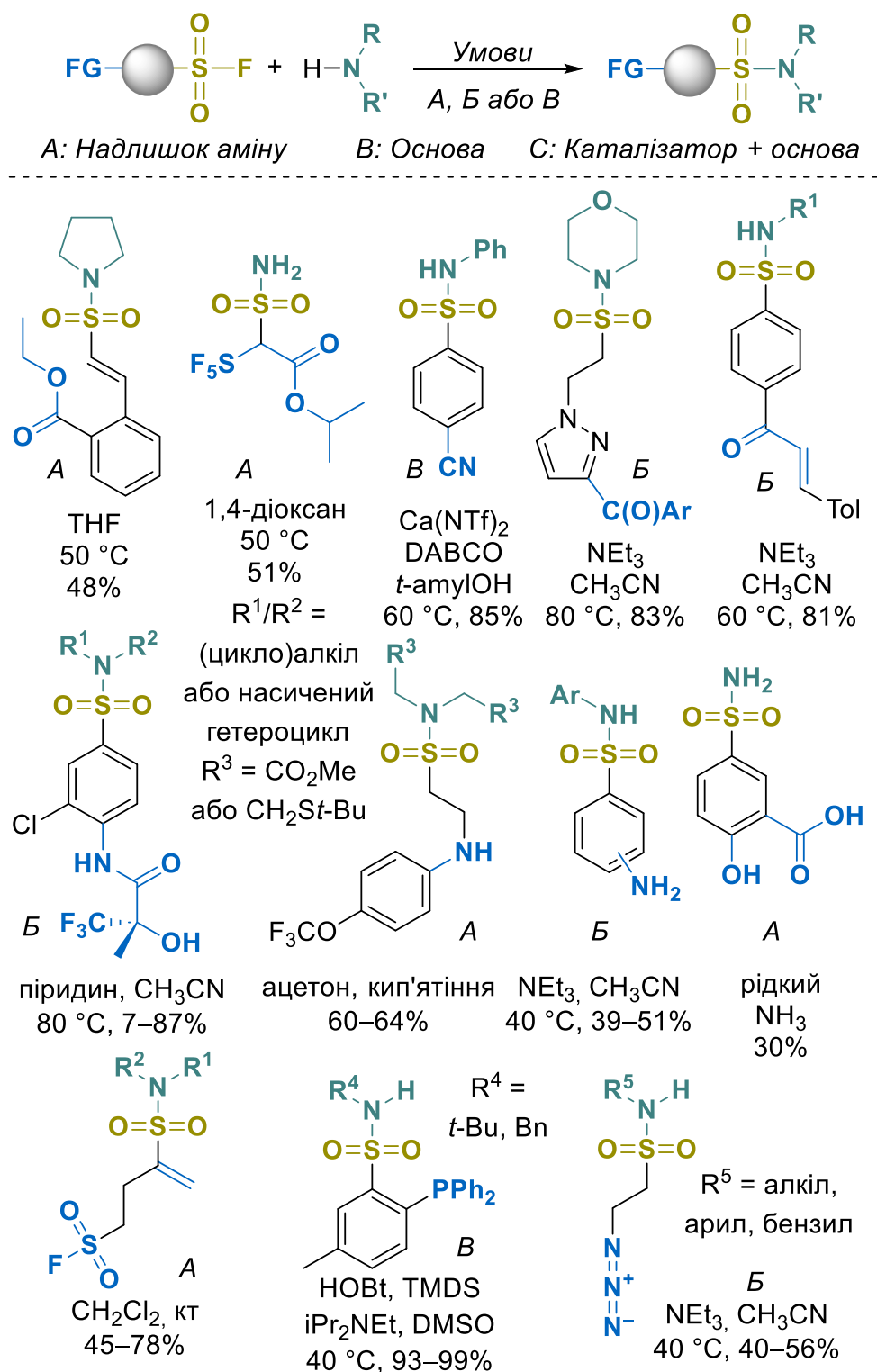


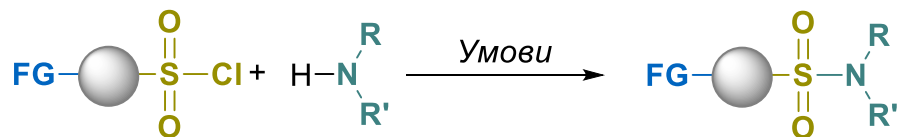
Схема 2.1 Приклади реакцій SuFEx функціоналізованих сульфонілфлуоридів з *N*-нуклеофілами.

2.3. Реакція сульфонілхлоридів з *N*-нуклеофілами.

Як уже згадувалося вище, сульфонілхлориди є основними електрофільними реагентами для синтезу сульфонамідів. Дійсно, понад 90% селективних перетворень функціоналізованих сульфонілхлоридів за фрагментом SO_2Cl включають їхні реакції з *N*-нуклеофілами (Рисунок 2.2). Ці реакції мають високу хемоселективність і, як було знайдено, допускають присутність алкілгалогеніду,¹⁵⁵ естерного фрагменту,¹⁵⁶ альдегіду^{157,158} або кетону,^{159,160} нітрилу,^{156,161} групи SO_2Me ,¹⁶² а також як кон'юговані, так і ізольовані подвійні^{163–165} або потрійні¹⁵⁶ зв'язки (Схема 2.2).

Також було відмічено, що міжмолекулярні реакції з амінами часто були кращими, ніж внутрішньо- та міжмолекулярні реакції з внутрішніми *N*- і особливо *O*-нуклеофілами (хоча в деяких випадках помірні виходи продуктів, про які повідомлялося, не дозволяють однозначно стверджувати хемоселективність). Іншими словами, сульфонілхлориди, що містять фрагменти незахищеного аміну (аліфатичного,^{166–170} ароматичного,^{156, 163,171–174} чи гетероароматичного^{171,175–181}), спирту^{181–187} або фенолу¹⁵⁶ можуть бути перетворені в відповідні сульфонаміди без використання захисних груп (Схема 2.2).

Особливої уваги заслуговує амінування сполук, що містять одночасно групи SO_2Cl і SO_2F . Було показано, що дане перетворення проходить з високою хемоселективністю виключно в сульфонілхлоридному фрагменті – ідеальна ілюстрація різної здатності в їхній реакційній здатності.¹⁸⁸



Якщо не вказано інше, R/R' може бути H, (цикло)алкіл
арил, насичений гетероцикл

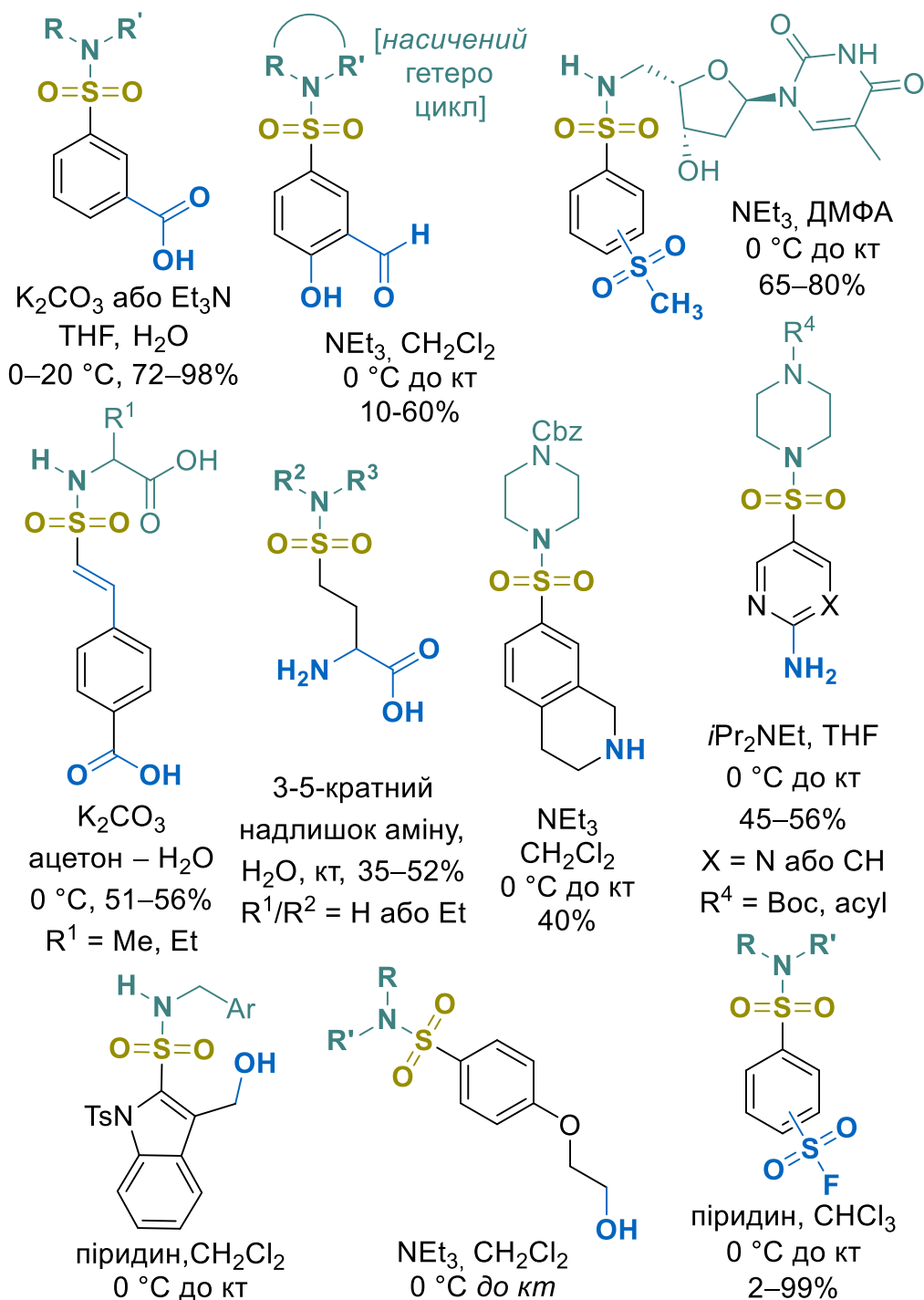


Схема 2.2 Приклади синтезу сульфонамідів з функціоналізованих сульфонілхлоридів.

Висновок до розділу

Загальновідомо, що сульфонілгалогеніди є одними з найбільш широко використовуваних реагентів (будівельних блоків) в органічній, медичній та інших областях хімії. Тому важливо розуміти синтетичні можливості, які надає цей клас сполук, коли в їх молекулах присутня додаткова функціональна група (тобто хемоселективність їх перетворення). На основі аналізу понад 1500 публікацій, опублікованих на сьогодні, в даному розділі було окреслено такі типи перетворень для двох найважливіших класів сульфонілгалогенідів – сульфонілфлуоридів і сульфонілхлоридів (Рисунок 2.3).

Було показано, що функціоналізовані сульфонілфлуориди, як правило, забезпечують відмінний контроль хемоселективності в їх хімічних перетвореннях. Так, довгий перелік функціональних груп, що сумісні з заміщенням атому Флуору біля S(VI) (SuFEx) в реакціях з *N*-нуклеофілами додатково підтверджує назву «клік-реакція», запропоновану для цього перетворення Шарплессом і співавторами.¹⁴ Певна хемоселективність також досягається в реакціях α,β -ненасичених сульфонілфлуоридів (наприклад, типова для *O*-нуклеофілів атака на групу SO₂F змінюється на переважне приєднання за Міхаелем для багатьох інших нуклеофілів).

В той же час, для функціоналізованих сульфонілхлоридів утворення сульфонамідів через *N*-нуклеофільну атаку на фрагмент сульфонілхлориду є дуже поширеним і не інтерферує з численними іншими функціональними групами, такими як карбоксильна, складноестерна, карбонільна та багато інших.

Незважаючи на величезну кількість літературних даних, деякі питання селективності реакцій сульфонілгалогенідів (зокрема з Нітроген-вмісними нуклеофілами) все ще потребують з'ясування. Зокрема, це стосується реакцій сульфонілгалогенідів, що містять додатковий S_N2- або S_NAr-реакційноздатний

електрофільний центр, що стане предметом даної дисертаційного дослідження і про мова про які піде в наступних розділах.

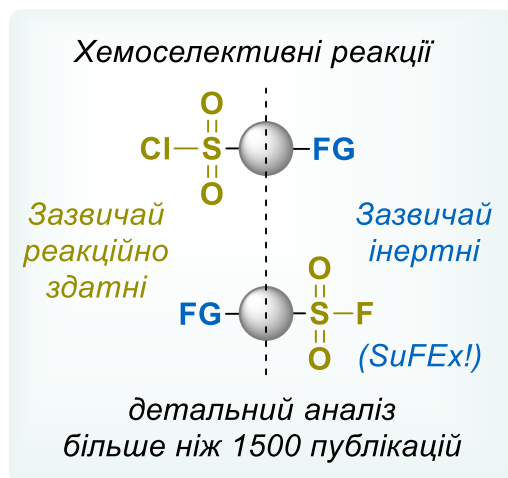


Рисунок 2.3 Хемоселективність у реакціях функціоналізованих сульфонілгалогенідів.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ НАСИЧЕНИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СУЛЬФІНАТІВ

3.1. Вступ

Протягом останніх десятиліть органосульфінати (похідні S(IV)) перетворилися з порівняно екзотичних представників сульфурорганічних сполук на один із найважливіших класів сполук для органічного синтезу.^{17,189} Вони широко використовуються у сучасних розробках як джерела радикалів,^{189,190} для синтезу стереоізомерно чистих сульфонамідів^{75,191} та інших SO₂-вмісних об'єктів. В той же час, відоме використання сульфінатів і у хімічній біології у якості біоортогональних реагентів (що використовуються для хемоселективного поєднання біомолекул в умовах живого організму) або як молекулярні зонди.¹⁹²

В той час як найпростіші ациклічні та аліциклічні сульфінати вже добре зарекомендували себе як будівельні блоки для введення відповідних фрагментів у цільові молекули,¹⁸⁹ їх насичені гетероциклічні аналоги досі залишаються порівняно маловивченими (Рисунок 3.1). Разом із тим, з огляду на існуючі концепції тривимірності, *sp*³-збагачення та лідер-подібності потенційних біологічно активних молекул у медичній хімії повністю насичені гетероциклічні системи привертають все більше уваги у пошуку нових лікарських засобів.¹⁹³ Саме тому розроблення ефективних підходів до синтезу насичених гетероциклічних сульфінатів, зокрема, в оптично чистому вигляді, є важливою та актуальною задачею.

Слід зазначити, що згідно з базою даних *Reaxys*[®], в літературі вже були описані представники цього підкласу **3.1–4**, останній – в оптично чистому вигляді.

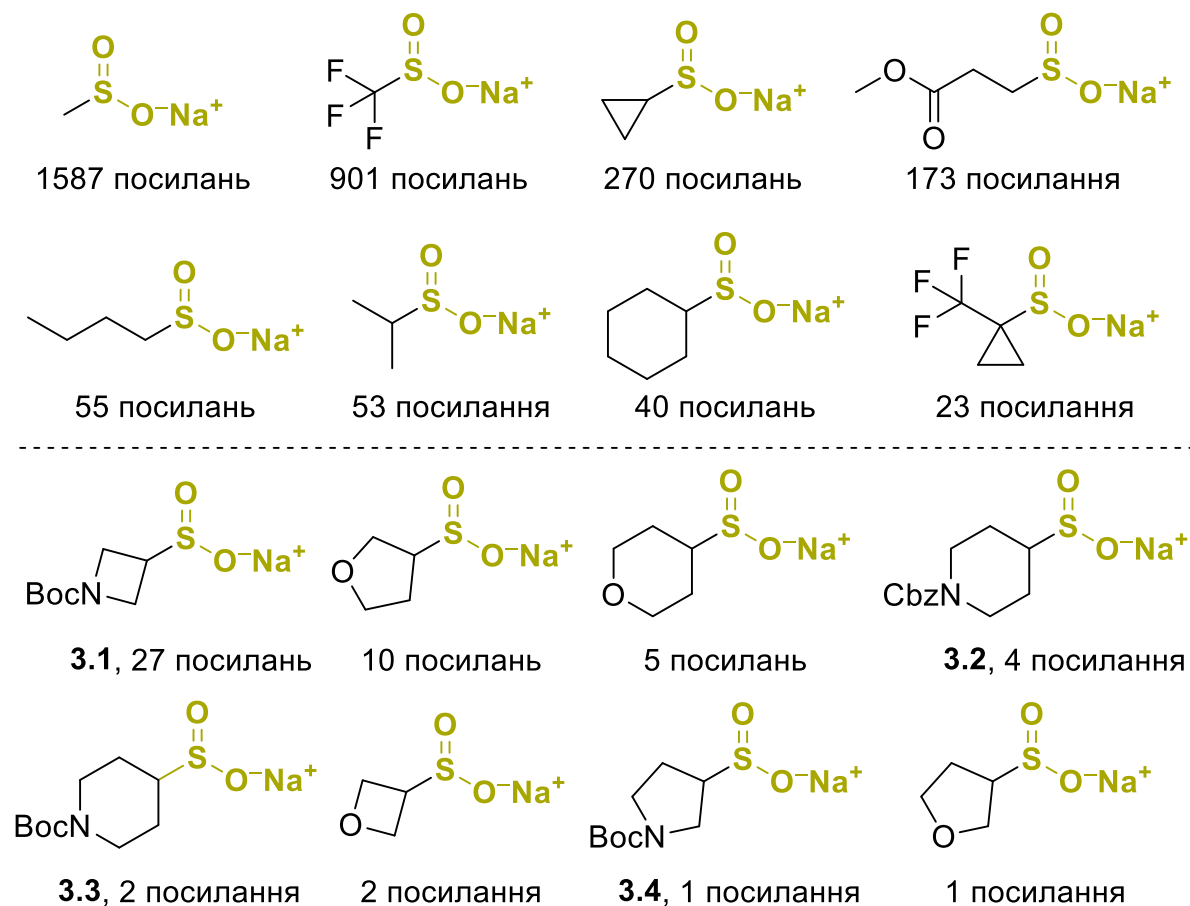


Рисунок 3.1 Насичені ациклічні, аліциклічні та гетероциклічні сульфінати (кількість посилань згідно бази даних *Reaxys*[®] (www.reaxys.com) станом на 12.06.2023 р.)

В рамках дисертаційного дослідження нами розширене коло насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів шляхом синтезу гомологічних представників **3.5a–f**, а також обох енантіомерів похідної піперидину **3.6** (Рисунок 3.2).

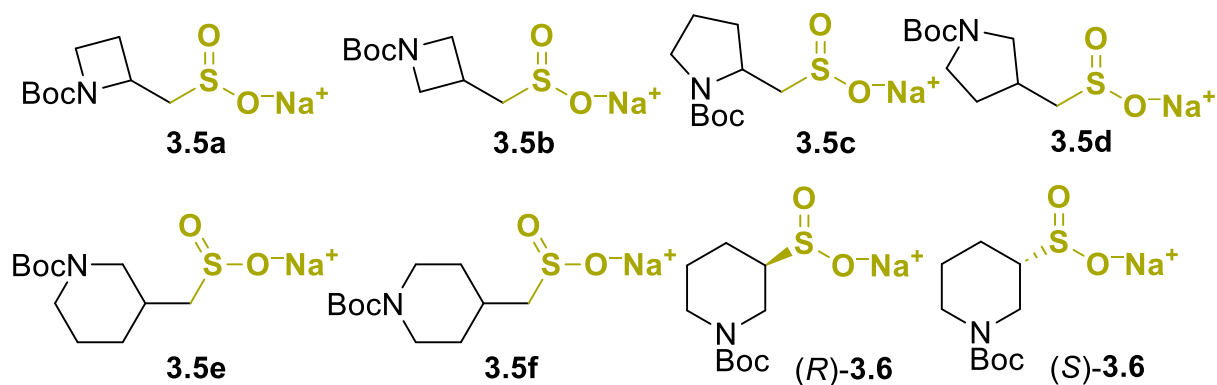


Рисунок 3.2 Насичені нітрогеновмісні гетероциклічні сульфінати **3.5,6** – цільові сполуки даного дослідження

3.2. Синтез насичених сульфінатів

Синтез сполук **3.5** було розпочато з комерційно доступних *N*-Boc-захищених аміноспиртів **3.7** та ґрунтувався на стратегії, запропонованій Парасом та колегами у 2014 р.⁷⁵ Згаданий підхід передбачав перетворення спиртів **3.7** на відповідні тіопіримідильні похідні **3.9** за умов реакції Міцунобу (піримідин-2(1*H*)-тіон, PPh_3 , діетилазодикарбоксилат (DEAD)). У ході проведення дисертаційного дослідження на прикладі сполуки **3.7b** було показано, що хоча дане перетворення і було успішним, продукт **3.9b** вдалось виділити лише з помірним виходом (64%). Основні труднощі для отримання цього продукту в чистому вигляді полягали в його очищенні від побічних продуктів реакції Міцунобу (трифенілфосфіноксид та діетил гідразин-1,2-дикарбоксилат у випадку використання DEAD), що виявилось нетривіальною задачею через діаметрально протилежні властивості цих домішок. Тому для одержання сполук типу **3.9** було запропоновано двостадійну послідовність реакцій, а саме, взаємодію спиртів **3.7** із мезилхлоридом у присутності триетиламіну та подальше алкілування піримідин-2(1*H*)-тіону утвореними мезилатами **3.8** (Схема 3.1). У випадку сполуки **3.7b** ці перетворення проходили з виходами 97% та 79%, відповідно (загальний вихід 77%).

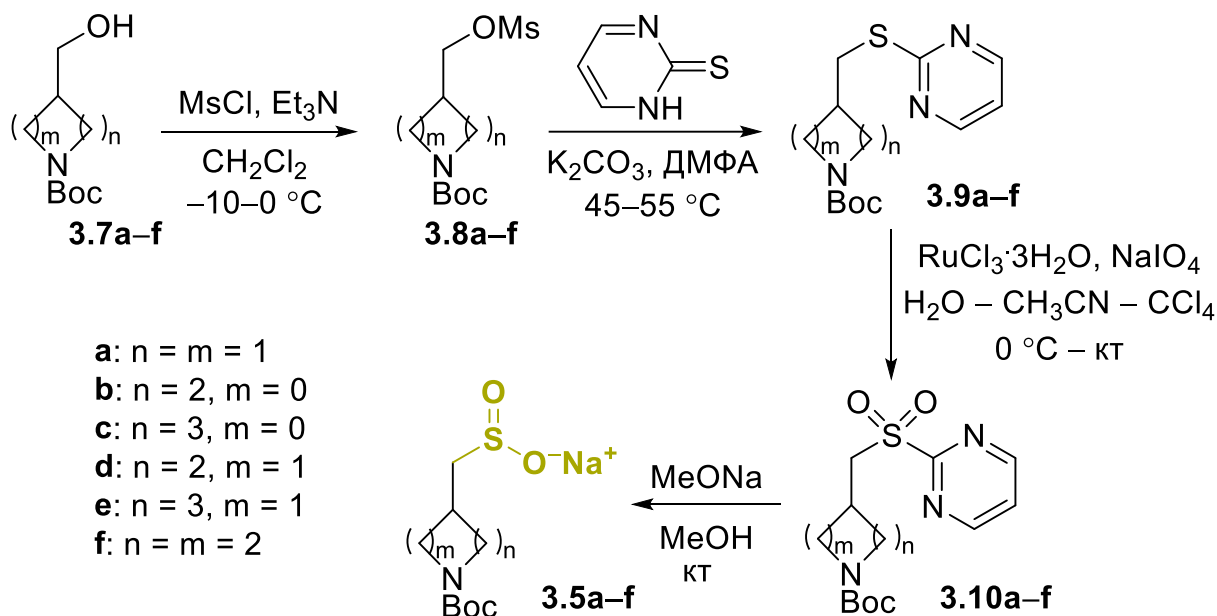


Схема 3.1 Синтез цільових сульфінатів 5.

Наступний крок у цій синтетичній послідовності – окиснення сульфідів **3.9** до сульфонів **3.10** – спочатку було проведено дією *m*-хлоропербензойної кислоти (*m*-CPBA) у CH_2Cl_2 .⁷⁵ Було знайдено, що в залежності від розчинності сульфонів типу **3.10** в даному органічному розчиннику виділення та очистка цільового продукту може ставати невиправдано складною. Крім того, масштабування цієї реакції, в якій як окиснювач використовується хоч і відносно стійка, але все ж пероксидна сполука, є потенційно небезпечним процесом. Тому було протестовано застосування NaIO_4 як стехіометричного окисника у присутності каталітичної кількості $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ у системі $\text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{CN} - \text{CCl}_4$, який не має таких недоліків. Валідація такого підходу і підходу з використанням *m*-хлоропербензойної кислоти на прикладі сполуки **3.9a** показала, що продукт **3.10a** можна отримати з виходами 91% та 73%, відповідно; таким чином, перший метод ($\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O} - \text{NaIO}_4$) справді мав вищу ефективність.

Розщеплення сульфону **3.10a** було проведено згідно з методикою з літературних джерел дією свіжоприготовленого розчину метилату натрію у метанолі за кімнатної температури. Сульфінат **3.5a** було одержано з високим виходом (96%); таким чином, ця стадія не потребувала подальшої оптимізації.

Наведену вище послідовність перетворень було успішно застосовано до всієї серії похідних аміноспиртів **3.7a–f**; відповідні продукти **3.5a–f** виділяли із загальними виходами 48–67% у кількостях до 59 г (Схема 3.1, Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1 Виходи сульфінатів **3.5a–f** та проміжних сполук у їх синтезі^[a]

№ з/п	Сульфінат	n	m	Вихід 3.8 , %	Вихід 3.9 , % (т-ра, час реакції)	Вихід 3.10 , %	Вихід 3.5 , %	Загальний вихід, %
1	3.5a	1	1	97	79 (45 °С, 12 год)	91	96	67
2	3.5b	2	0	94	78 (50 °С, 18 год)	86	89	56
3	3.5c	3	0	96	75 (45 °С, 12 год)	81	79	46
4	3.5d	2	1	98	71 (55 °С, 24 год)	85	81	48
5	3.5e	3	1	94	74 (45 °С, 18 год)	84	89	52
6	3.5f	2	2	98	73 (50 °С, 12 год)	88	82	52

^[a] Згідно Схеми 3.1

У випадку синтезу оптично активних сульфінатів (*R*)- та (*S*)-**3.6** наведену вище послідовність реакцій, починаючи з хіральных аміноспиртів (*R*)- та (*S*)-**3.11** реалізувати не вдалось. На стадії взаємодії відповідних мезилатів з піримідин-2(1*H*)-тіоном в основному середовищі спостерігалася часткова рацемізація, імовірно через паралельне проходження нуклеофільного заміщення кількома механізмами. Тому відповідні сульфіді **3.12** було одержано за реакцією Міцунобу за дещо модифікованою методикою Параса⁷⁵ із використанням дізопропілазодикарбоксилату (DIAD) замість його етильного аналогу DEAD (

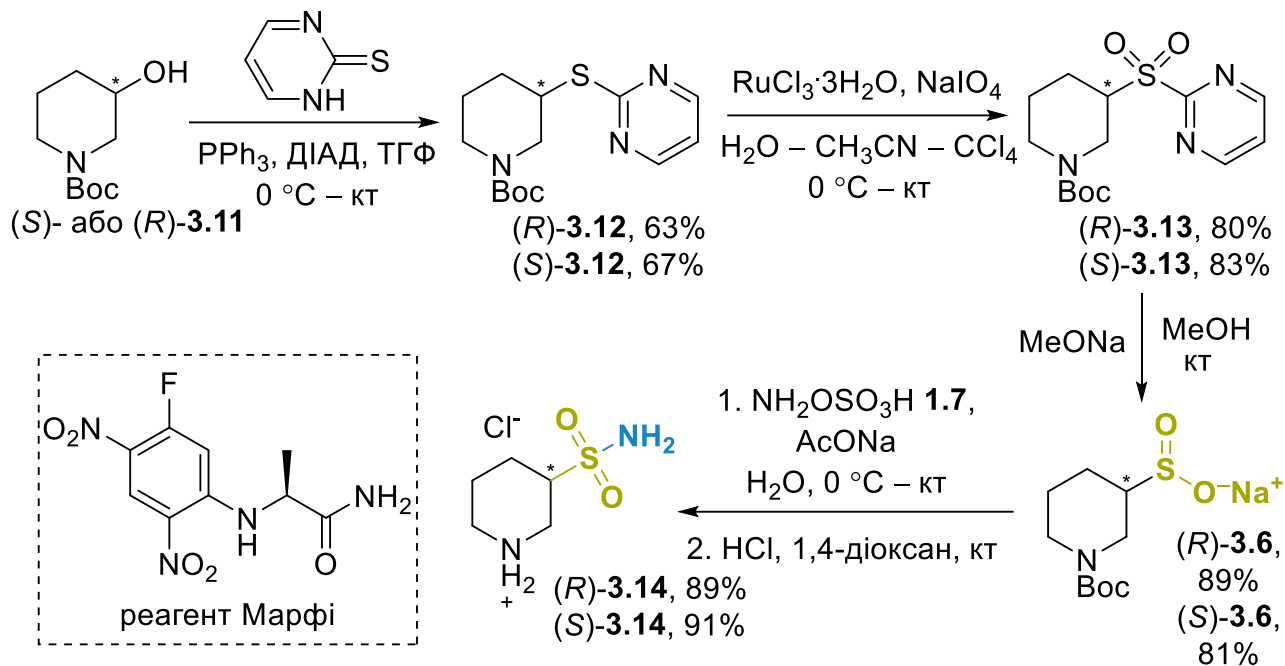


Схема 3.2). Подальші перетворення сполук **3.12** у відповідності до Схеми 3.2 дозволили одержувати цільові продукти (R)- та (S)-**3.6** із загальним виходом 45% у кількостях до 60 г.

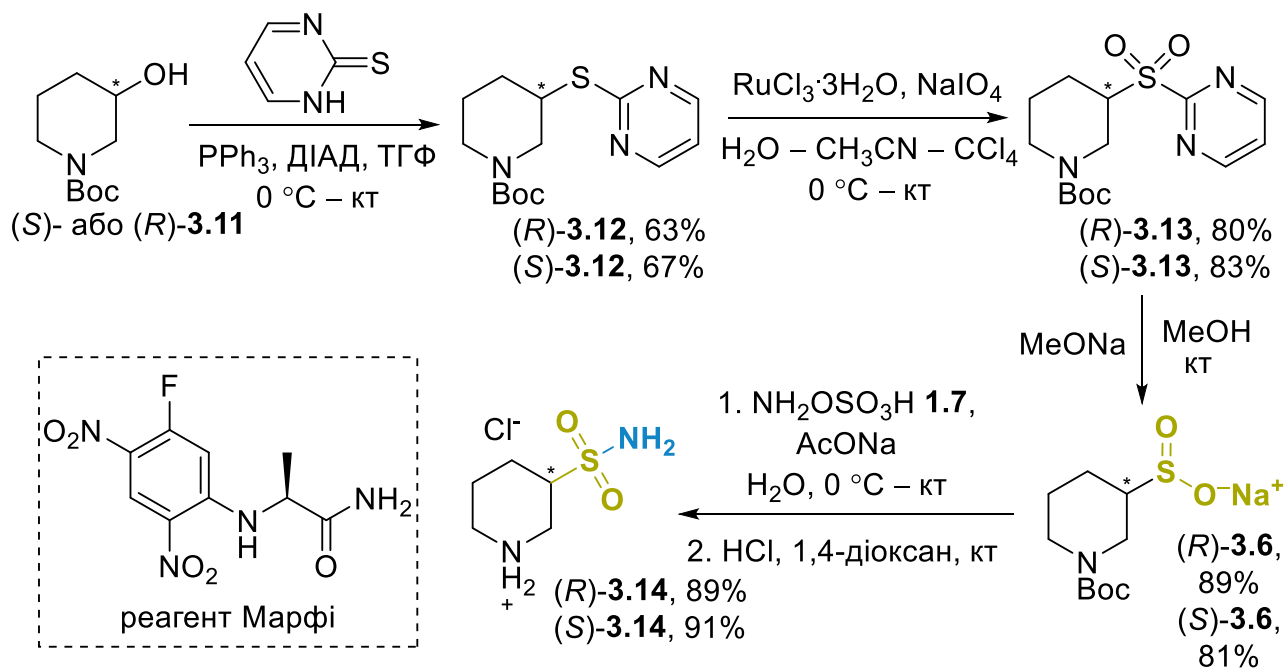


Схема 3.2 Перевірка застосовуваності даного методу для синтезу оптично чистих сульфонамідів **3.14**.

Для визначення оптичної чистоти одержаних продуктів їх було перетворено на сульфонаміди **3.14** взаємодією з гідроксиламін-*O*-сульфоною **1.7** кислотою у присутності ацетату натрію з подальшим кислотним зняттям карбаматного захисту. Енантіомерний надлишок одержаних продуктів встановлювали методом зворотньофазової вискоєфективної рідинної хроматографії після дериватизації реагентом Марфі (Marfey).¹⁹⁴ В обох випадках визначені значення *ee* перевищували 99%.

Висновок до розділу

Таким чином, у даному розділі дисертаційного дослідження описаний метод Параса було протестовано та оптимізовано для зручного та ефективного синтезу низки нових насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів. Він ґрунтується на мезилуванні комерційно доступних відповідних *N*-Boc-аміноспиртів, подальшому алкілуванні отриманими мезилатами піримідин-2(1*H*)-тіону, окисненні атома Сульфуру та розщепленні утвореного сульфону. Розроблені методики дозволяють одержувати цільові продукти з високими

препаративними виходами у мультиграмових кількостях. У випадку оптично активних похідних піперидину з метою уникнення рацемізації запропонована схема потребувала деяких модифікацій, зокрема, використання реакції Міцунобу. Це дало змогу отримувати бажані сульфурвмісні похідні з високою оптичною чистотою (*ee* понад 99%). Хіральні продукти було перетворено на відповідні сульфонамідні похідні реакцією з гідроксиламін-*O*-сульфоною кислотою зі збереженням оптичної чистоти цільового продукту.

РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ α -С-СТЕРЕОХІМІЧНО ЧИСТИХ ВТОРИННИХ СУЛЬФОНАМІДІВ

4.1. Вступ. Проблема епімеризації сульфонілгалогенідів.

За інформацією з пошукової бази даних Reaxys[®],¹²³ на сьогоднішній день стереохімічно чисті вторинні сульфонаміди загальної формули **4.1** з асиметричним центром у α -положенні не можуть бути стереоселективно отримані за допомогою S–N сполучення сульфонілгалогенідів (за виключенням деяких окремих прикладів^{132,195,196}). Даний факт має загальновизнане пояснення у формі швидкого формування ненасичених сульфенів шляхом елімінування HNaI , і утворення відповідних рацемічних сумішей продуктів після приєднання аміну до ненасиченого зв'язку (Схема 4.1, *A*).¹¹⁶ Варто зазначити, що альтернативні підходи до синтезу такого типу сполук існують, однак ряд суттєвих обмежень не дозволяють цим методам знайти широкого розповсюдження.^{106–108,197} Серед таких методів як найбільш протестований для синтезу незаміщених амідів можна виділити перетворення сульфінатів **4.2** при дії гідроксиламін-*O*-сульфонової кислоти **1.7** (Схема 4.1, *B*).⁷⁵

Не дивлячись на вищезазначені складнощі по синтезу відповідних сполук, α -С-хіральні сульфонаміди на сьогоднішній день уже представлені на ринку лікарських засобів (Схема 4.1, *B*), і щороку дедалі частіше з'являються у списках потенційно біологічно активних молекул. В переважній більшості задокументованих випадків, α -С-хіральний центр або формується шляхом енантіоселективних реакцій уже готових сульфонамідів,^{198–200} або оптично чисті сполуки отримують розділенням сумішей енантіо- чи діастереомерів хроматографічними методами.^{110,201}

Таким чином, розробка методу синтезу хіральних сульфонамідів із комерційно доступних будівельних блоків без використання дороговартісних

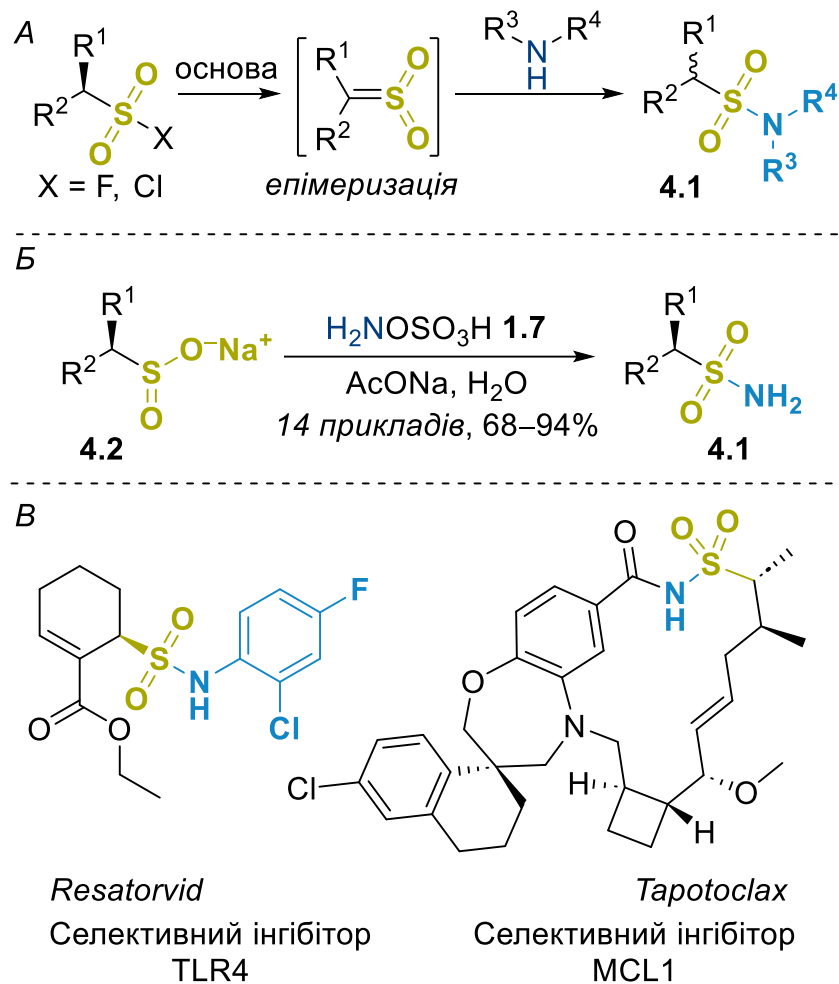


Схема 4.1 (А) Основний шлях рацемізації у синтезі хіральних сульфонамідів;
 (Б) Альтернативний підхід по синтезу α -С-хіральних сульфонамідів; (В)
 Приклади лікарських засобів, що містять хіральний сульфонамідний фрагмент.

методів очистки оптично-активних сполук безумовно є важливою задачею синтетичної органічної хімії.

Базуючись на результатах з попереднього розділу, у цій частині дисертаційної роботи була проведена розробка розширеного підходу до оптично чистих *N*-заміщених сульфонамідів **4.3**, починаючи з відповідних похідних гідроксиламіну **4.4** (Схема 4.2).

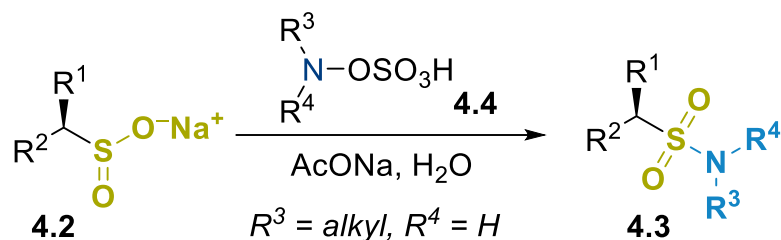


Схема 4.2 Синтез оптично чистих сульфонамідів 4.3.

4.2. Результати і обговорення

Дослідження почалось з отримання α -C-(псевдо)хіральних сульфінатів 4.2a–j. При дизайні даного набору було зроблено акцент на sp^3 -збагачені та функціоналізовані сполуки, що містять додаткові гетероатоми (Схема 4.3). Для більшості обраних субстратів синтез відповідав раніше згаданому підходу Параса⁷⁵ починаючи з реакції Міцунобу хіральних вторинних спиртів 4.5a–h та піримідин-2(1H)-тіону. Діастереомери 4.2i та 4.2j, отримані з 1,3-дизаміщеного циклобутану, були отримані з відомих *N*-Вос-захищених аміноспиртів 4.5i та 4.5j²⁰² з використанням дещо модифікованої послідовності реакції, що включала проміжне утворення мезилатів 4.8i та 4.8j.

Враховуючи сильно гідрофільну природу та гіпотетично низьку стабільність, *N*-заміщені похідні гідроксиламін-*O*-сульфонової кислоти 4.4a–j використовували у наступній стадії без характеристики після отримання реакцією відповідних похідних гідроксиламіну 4.9a–j з хлорсульфоновою кислотою (за протоколом Строма і Хартвіга, відомому для сполуки 4.9a²⁰³). (Таблиця 4.1).

Оскільки багато сульфінатів 4.2, синтезованих і досліджених у цій роботі, на сьогоднішній день не були відомі в літературі, а також для спрощення стереохімічного аналізу чистоти, спочатку було перевірено класичний протокол Параса, на основі системи НОСА/NaOAc⁷⁵ зі сполуками 4.2i та 4.2j. Було виявлено, що дана процедура дозволила отримати сульфонаміди 4.3ik і 4.3jk з хорошими виходами (87% і 90%) без жодних слідів інших діастереомерів згідно з даними ¹H ЯМР спектроскопії (Таблиця 4.1, запис 10).

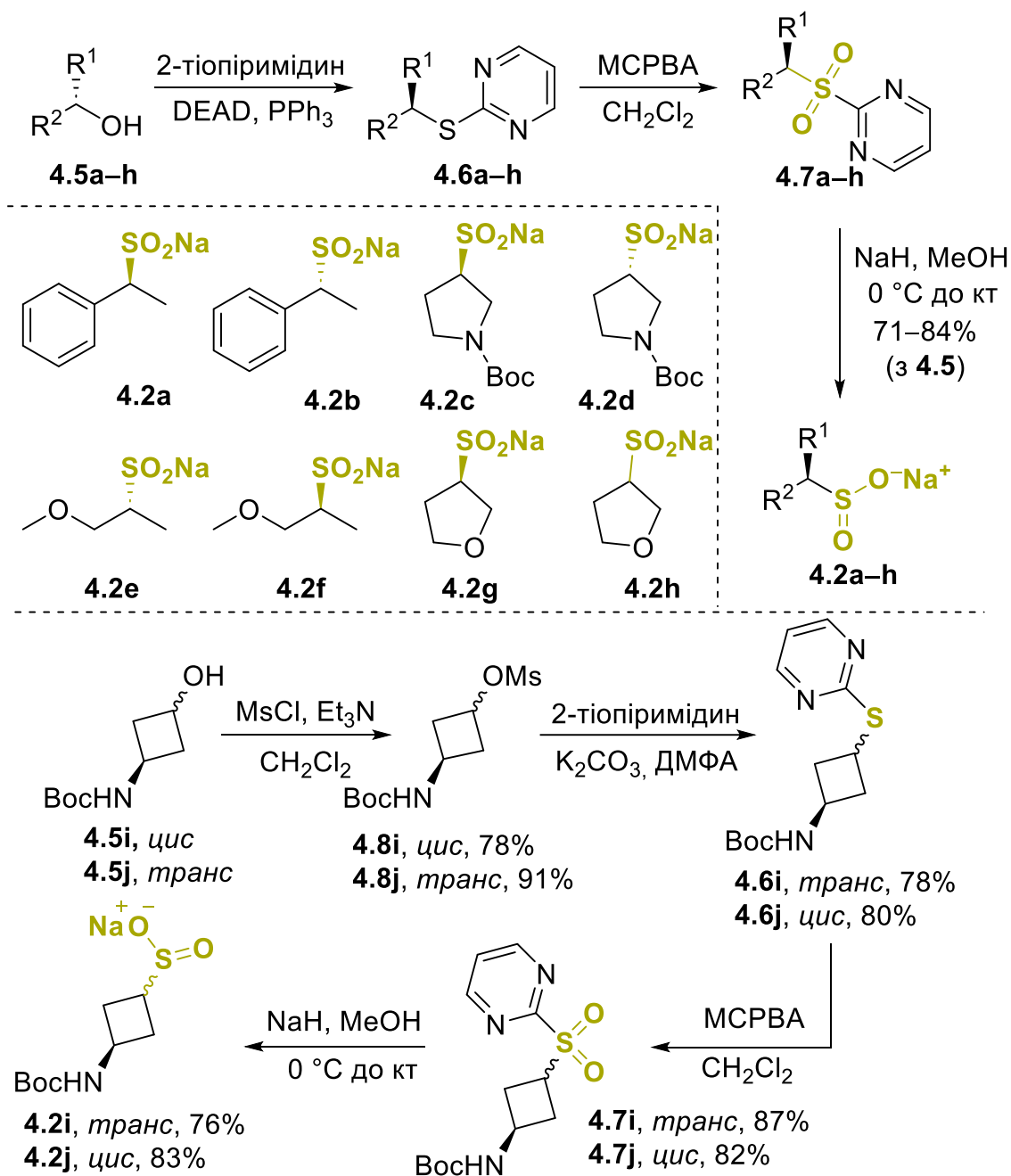


Схема 4.3 Синтез α -C-хіральних сульфінатів **4.2a–j**

Заміна гідроксиламіну на відповідну *N*-метилпохідну **4.4a** не мала впливу на результат реакції - цільовий продукт **4.3ia** було виділено з хорошим (96%) виходом. В той же час, відтворення даної методики із субстратами **4.4d** і **4.4h** призводило до незначного утворення відповідних продуктів (вихід менше 20%). Тим не менш, результат реакції можна було покращити шляхом додавання надлишкової кількості похідних HOSA: при використанні 3 еквівалентів **4.4d** і

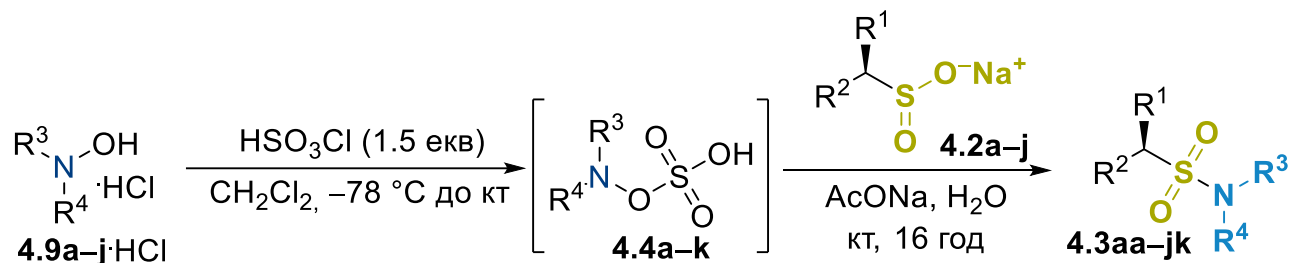
4.4h виходи сульфонамідів **4.3id** і **4.3ih** становили 55% і 52% відповідно. Подальше збільшення кількості агента амінування не призвело до підвищення виходу продуктів. На основі цих результатів з метою уніфікації підходу було вирішено використовувати трикратний надлишок **4.4a–i** у всіх подальших експериментах.

Після оптимізації методики, було проведено дослідження застосовуваності різних *N*-заміщених гідроксиламінів у реакції з обраними сульфінатами. Було виявлено, що прості первинні похідні *N*-алкілгідроксиламіну **4.4a**, **4.4b** і **4.4c** дуже добре працювали в цільовій реакції, і сульфонаміди **4.3aa–4.3jc** були отримані з виходом 78–96% (Таблиця 4.1, Записи 1–3). З похідною фталіміду сполукою **4.4g** виходи виділених продуктів були дещо нижчими (65–81%). Імовірно, це може знайти пояснення в більш високій гідрофільності відповідних продуктів, що ускладнює їх виділення та очистку (Запис 7). Також виявилось, що метод мав помірну ефективність із похідним *N*-бензилгідроксиламіну **4.4d** (46–57% вихід сульфонамідів, запис 4). У цьому випадку це було пов'язано з конкуруючим окисним розкладанням вихідного матеріалу; зокрема, утворення бензальдегіду спостерігалось за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії.

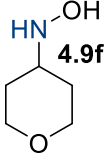
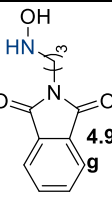
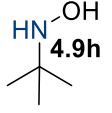
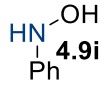
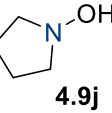
Вторинні похідні *N*-алкілгідроксиламіну **4.9e** і **4.9f** реагували з сульфінатами **4.2** повільніше, ніж їх первинні аналоги; ця особливість дещо знизила вихід продуктів **4.3ae – 4.3je** (68–74%, запис 5). Знову ж таки, дещо нижчі виходи, що спостерігаються у випадку **4.9f** (56–67%) можуть бути пов'язані з підвищеною гідрофільністю відповідних похідних сульфонаміду, а отже – збільшеними втратами при обробці сирової матерії. Ще менші швидкості спостерігалися для реакцій *N*-*трет*-бутилгідроксиламін-*O*-сульфонової кислоти (**4.4h**); тим не менш, відповідні продукти **4.3ch**, **4.3dh** і **4.3ih** можуть бути отримані з виходом 43–52%. В той же час, при реакції відповідних субстратів утворення *N*-фенілсульфонаміду **4.3ii** взагалі не спостерігалось, даючи натомість складну суміш неідентифікованих сполук. Було зроблено висновок, що

відповідна гідроксиламін-*O*-сульфонова кислота має обмежену стабільність у часі у поєднанні з низькою реакційною здатністю.

Таблиця 4.1 Синтез α -*C*-хіральних сульфонамідів **4.3aa** – **4.3jk**



#	Сполука 4.9	4.4	Продукт (вихід, ^a %) отриманий із сульфінату 4.2									
			4.2a	4.2b	4.2c	4.2d	4.2e	4.2f	4.2 g	4.2 h	4.2i	4.2j
1	 4.9a	4.4a	4.3aa (84)	4.3ba (78)	4.3ca (82)	4.3d (93)	4.3ea (90)	4.3fa (88)	4.3ga (94)	4.3ha (92)	4.3ia (96)	4.3ja (94)
2	 4.9b	4.4b	4.3ab (88)	4.3bb (83)	4.3cb (81)	4.3db (92)	4.3eb (89)	4.3fb (87)	4.3gb (79)	4.3hb (76)	4.3ib (88)	4.3jb (92)
3	 4.9c	4.4c	4.3ac (82)	4.3bc (81)	4.3cc (79)	4.3dc (80)	4.3ec (86)	4.3fc (84)	–	–	4.3ic (85)	4.3jc (91)
4	 4.9d	4.4d	4.3ad (49)	4.3bd (46)	4.3cd (51)	4.3dd (54)	4.3ed (50)	4.3fd (50)	4.3gd (54.3)	4.3hd (49)	4.3id (55)	4.3jd (57)
5	 4.9e	4.4e	4.3ae (70)	4.3be (68)	4.3ce (84)	4.3de (85)	–	–	–	–	4.3ie (75)	4.3je (74)

6		4.4f	-	-	4.3cf (62)	4.3df (67)	-	-	-	-	4.3if (56)	-
7		4.4g	-	-	4.3cg (65)	4.3dg (69)	-	-	-	-	4.3ig (81)	4.3jg (81)
8		4.4h	-	-	4.3ch (43)	4.3dh (44)	-	-	-	-	4.3ih (52)	-
9		4.4i									4.3ii (0)	
10		4.4j	-	-	-	-	-	-	-	-	10 ^c (24)	-
11	R ³ = R ⁴ = H	1.7 ^b	-	-	-	-	-	-	-	-	4.3ik (87)	4.3jk (91)

^a На основі сульфінату **2** ^б Комерційно доступна гідроксиламін-*O*-сульфонова кислота (**1.7**) використовувалася безпосередньо в реакції з сульфінатами **4.2i** та **4.2j** ^в Див. схему 4.3

Цікаво, що похідне *N,N*-діалкілгідроксиламіну **4.4j** також не давало цільового сульфонаміду при реакції з сульфінатом **4.2i**; замість цього відбувалося окиснення з утворенням сульфонату **4.10**, який було виділено з виходом 24% (Схема 4.4).

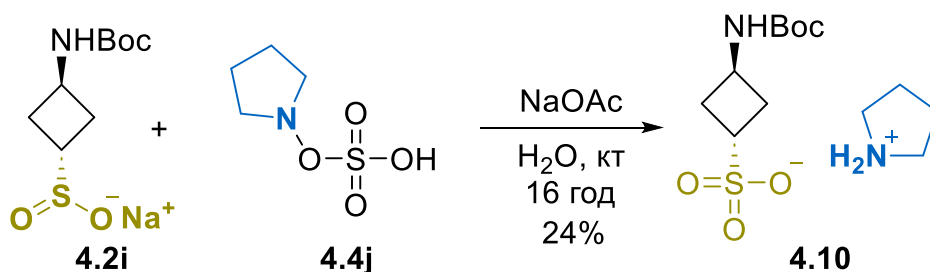


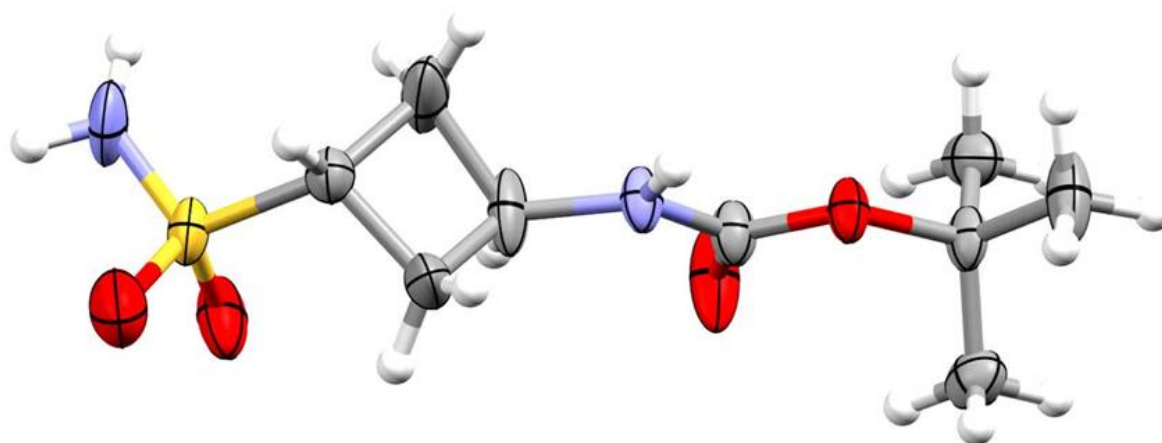
Схема 4.4 Формування продукту **4.10**.

З отриманих даних можна зробити висновок, що стеричний фактор є ключовим параметром для визначення реакційної здатності амінних субстратів в даній реакції. Так, збільшення розміру замісника монозаміщених гідроксиламінів призводить лише до сповільнення процесу; в той же час, використання вторинного аміну взагалі не призводить до утворення бажаного продукту.

У результаті вищеописаних перетворень отримано 56 (п'ятдесят шість) α -C-(псевдо)хіральних сульфонамідів **4.3aa** – **4.3jk** з виходом 43–96%. Важливо відмітити, що метод показав чудову масштабованість: сульфонаміди **4.3ea** – **4.3ga** можна було отримати у кількості до 40 г з одного завантаження без помітного впливу на вихід реакції. У всіх випадках реакція протікала з повним збереженням оптичної чистоти, а для сульфонамідів, отриманих з 1,3-дизаміщених похідних циклобутану **4.2i** та **4.2j** – із повним збереженням діастереомерної чистоти. Співвідношення ізомерів останніх сполук легко було визначено методом ^1H ЯМР-спектроскопії. Для решти продуктів аналіз методом ВЕРХ з хіральною нерухомою фазою було проведено для ключових представників ряду (21 із 38 оптично активних сполук). Знову ж таки, для жодного з них не відбулося достатньої для вимірювання епімеризації; спостережувані значення *ee* корелювали з тими, які були знайдені для вихідних сульфінатів **4.2** та/або спиртів **4.5**.

Для продуктів **4.3ik** і **4.3jk** відносна стереохімія також була підтверджена дослідженнями дифракції рентгенівських променів. Примітно, що для жодної з цих сполук не спостерігалось утворення очікуваних внутрішньомолекулярних водневих зв'язків у кристалічному стані. У випадку **4.3jk** як сульфонамідний, так і карбаматний фрагменти брали участь у мережах міжмолекулярних водневих зв'язків, що призводило до утворення нескінченних подвійних ланцюгів (Малюнок 4.1). Навпаки, для **4.3ik** спостерігалися одинарні ланцюги, головним чином стабілізованими за допомогою міжмолекулярних зв'язків $\text{C}=\text{O}\dots\text{H}-\text{N}$;

сульфонамідний фрагмент був невпорядкованим і не брав участі у структурно значущих взаємодіях (Малюнок 4.2).

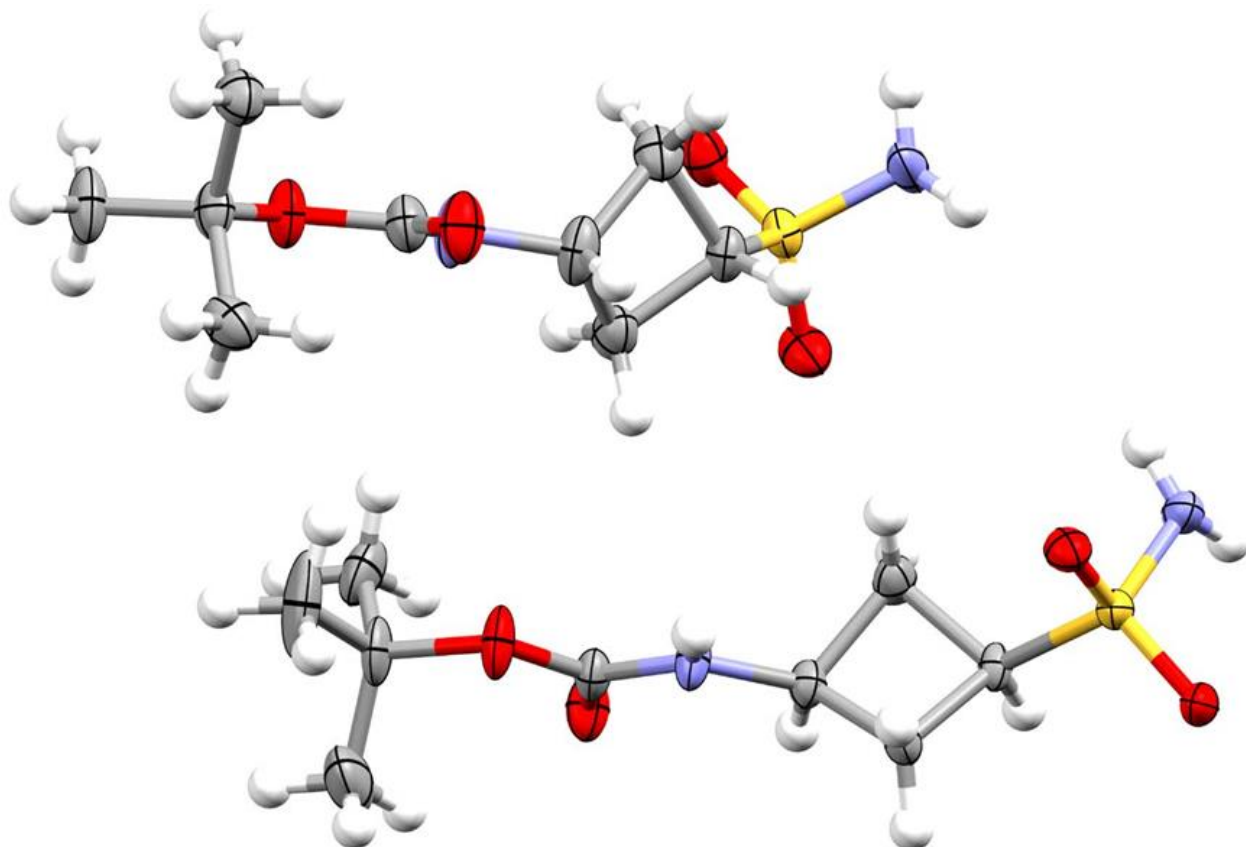


Малюнок 4.1 ORTEP діаграма сполуки **4.3jk** (термальні еліпсоїди вказують на 50% ймовірність).

Висновки до розділу

В цій частині дисертаційної роботи було показано, що електрофільне амінування α -С-(псевдо)хіральних сульфінатів *N*-алкілгідроксиламінсульфо кислотами (отриманих з відповідних похідних гідроксиламіну та хлорсульфонової кислоти) у водному середовищі є ефективним підходом до синтезу *sp*³-збагачених вторинних сульфонамідів. Безсумнівною перевагою даного протоколу є висока толерантність до хіральних фрагментів – оптична чистота продуктів є надзвичайно високою і визначається виключно аналогічним параметром вихідного сульфінату. На ефективність запропонованого методу в основному впливають стеричні фактори: реакція значно уповільнюється з похідними гідроксиламіну, що містять розгалужений *N*-алкільний замісник. Крім того, третинні сульфонаміди **1.1** не можуть бути отримані за поточною версією розробленого протоколу; замість цього відбувається окислення сульфінату до відповідної сульфо кислоти. Також було показано, що дана методологія синтезу толерантна до кількох функціональних

груп, включаючи естерну, фталімідну і *N*-Вос захищені амінні фрагменти. Нарешті, потенціал даного перетворення для промислового використання було показано шляхом масштабування перетворення у кількостях до 40 г цільового продукту без втрати кількісних характеристик перетворення.



Малюнок 4.2 ORTEP діаграма сполуки **4.3ik** (термальні еліпсоїди вказують на 50% ймовірність).

РОЗДІЛ 5. ХЕМОСЕЛЕКТИВНЕ АМІНУВАННЯ ГАЛОГЕН(ГЕТ)-АРИЛСУЛЬФОНІЛГАЛОГЕНІДІВ ДЛЯ СИНТЕТИЧНИХ ЗАСТОСУВАНЬ І ПРОЕКТУВАННЯ НАДВЕЛИКОЇ БІБЛІОТЕКИ СПОЛУК

5.1. Історична довідка

Як уже було сказано у попередніх розділах, сульфонілгалогеніди є одними з найбільш широко використовуваних реагентів в органічній та медичній хімії.²⁰⁴ В той же час, сульфонілгалогеніди, що містять додаткові функціональні групи на сьогоднішній день вважаються особливо перспективними для органічного синтезу та ранніх етапів проектування лікарських засобів. Зокрема, значний потенціал таких класів органічних речовин можна очікувати при створенні великих бібліотек сполук, за умови наявності потенційної можливості вибіркової модифікації кожної з наявних функціональних груп.¹²² Прикладами таких реагентів можна назвати етенсульфонілфлуорид (ESF, **5.1**)¹⁴⁹ та його похідні (BrESF, **5.2**),²⁰⁵ азидовмісні сульфонілфлуориди (**5.3**),¹³⁹ сполуки що містять боронову кислоту (наприклад, **5.4**),²⁰⁶ сульфонілхлорид (наприклад, **5.5**),¹⁸⁸ або сумісний з реакцією Сузукі гетарилбромід (наприклад, **5.6**)²⁰⁷ (Рисунок 5.1). Можливість селективної модифікації для цих біфункціональних субстратів забезпечується або використанням двох механістично різних перетворень або різкою різницею в реакційній здатності двох доступних центрів.

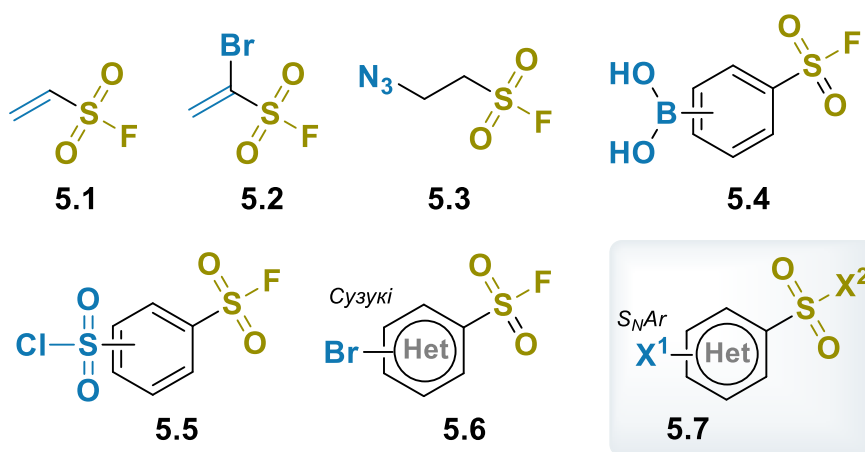


Рисунок 5.1 Приклади функціоналізованих сульфонілгалогенідів.

У цій частині дисертаційного дослідження було розглянуто сульфонілгалогеніди, що містять S_NAr -активний (гет)арилгалогенідний фрагмент (5.7), як біфункціональні будівельні блоки, що мають потенціал для ортогональної модифікації.

На сьогодні зрозуміло (зокрема, після проведення досліджень, описаних у розділі 2), що існує багато задокументованих прецедентів хемоселективної модифікації сполук 5.7 у реакціях з амінами,^{208–216} але, як виявилось при більш ретельному вивченні літературних джерел, систематичних досліджень у цій галузі не проводилося. Саме тому основним завданням даної частини дисертаційної роботи була розробка класифікації цих сполук відповідно до відносної реакційної здатності обох електрофільних центрів у реакціях амінування і як супутній результат – вивчення можливості їх застосування в одно- і двоетапному паралельному синтезі. Більше того, на основі отриманих знань було показано застосування цих будівельних блоків для генерації надвеликого легкодоступного («REAL»²¹⁷) хімічного простору (в даному випадку – майже 700-членної бібліотеки сполук).

5.2. Результати і обговорення

Для наочності і спрощення розуміння у даній частині дисертаційного дослідження була використана складена система нумерації, звичайна для робіт з комбінаторної хімії: будівельні блоки, використані для синтезу бібліотеки, були позначені як **5.7**{*i*}, **5.8**{*j*}, **5.11**{*k*}, тоді як відповідні члени бібліотеки – **5.9**{*i,j*} (отримано з **5.7**{*i*} і **5.8**{*j*}), **5.12**{*i,j,k*} (отримано з **5.7**{*i*}, **5.8**{*j*}, **5.11**{*k*}) тощо.

Ефективність паралельного синтезу було оцінено за коефіцієнтом успішного синтезу (SSR), тобто відсотком експериментів, які дозволили отримати цільовий член бібліотеки в чистому вигляді, у порівнянні з середнім ізольованим виходом.

5.2.1. Сульфонілхлориди.

З попереднього досвіду та загальної хімічної ерудиції можна очікувати, що сульфонілхлориди будуть більш реакційноздатними до нуклеофільного заміщення, ніж більшість S_NAr-реакційноздатних (гет)арилгалогенідів. Саме тому дослідження починалось з валідації 32 комерційно доступних¹ сульфонілхлоридів **5.7**{1–32} у паралельному синтезі сульфонамідів за типових умов реакції (амін **5.8**, *i*-Pr₂NEt, MeCN, кт; 5–20 дослідів на кожен сульфонілхлорид) (Рисунок 5.2).

В якості нуклеофільного компоненту було обрано ряд комерційно доступних аліфатичних первинних та вторинних амінів **5.8**{1–343} з попередньо підтвердженою реакційною здатністю в синтезі сульфонамідів. З 410 запланованих членів бібліотеки сульфонамідів **5.9**{1–32,1–343} у чистому вигляді виділено 259 продуктів (63% успіху синтезу, 42% середній вихід) (Схема 5.1, А). Низька продуктивність спостерігалася для сполук **5.7**{13} і **5.7**{27}, що містять фрагмент 4-хлорпіридин-3-сульфонілхлориду (виділено лише 2 із 12

¹ Тут і далі в цьому розділі «комерційно доступний» мається на увазі наявний на складі готових сполук ТОВ «Снамін».

Згідно з даними РХМС аналізу неочищених реакційних сумішей, у цих випадках амінування відбувалось не хемоселективно, оскільки окрім цільових сульфонамідів **5.9** також було ідентифіковано значні кількості сульфокислот **5.10**. Подібні ефекти спостерігалися і для реакційних сумішей, отриманих із сполуки **5.7**{32}, хоча в цьому випадку відповідні сульфонаміди **5.9** все ще могли бути отримані після очистки за допомогою ВЕРХ.

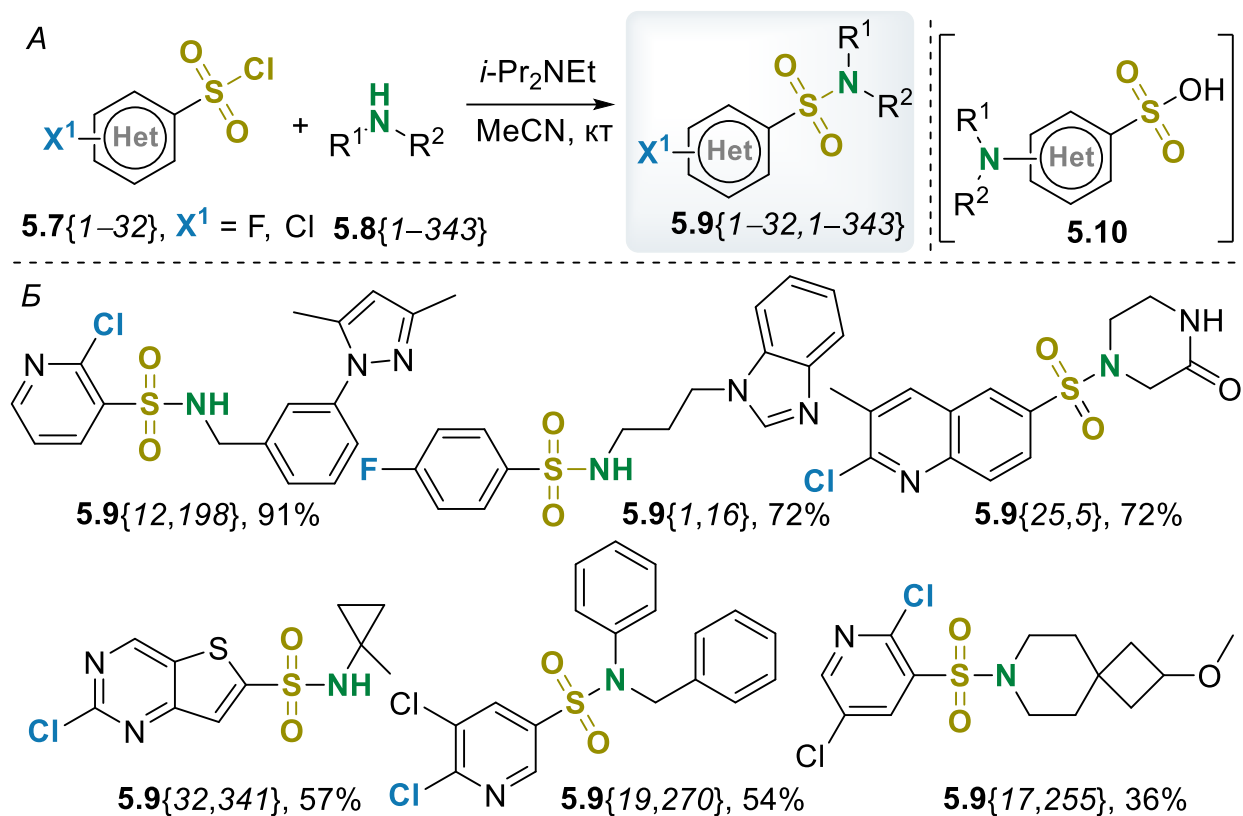


Схема 5.1 (А) Синтез бібліотеки сульфонамідів **5.9** (Б) Приклади отриманих членів бібліотеки **5.9**.

Після отримання цих результатів, наступним логічним кроком стало дослідження можливості селективного двостадійного паралельного подвійного амінування сульфонілхлоридів **5.7**. Для цього вихідний набір реагентів **5.7**{1–32} було розширено 35-ма додатковими сульфонілхлоридами **5.7**{33–67} (переважно гетероциклічними) (Рисунок 5.3).

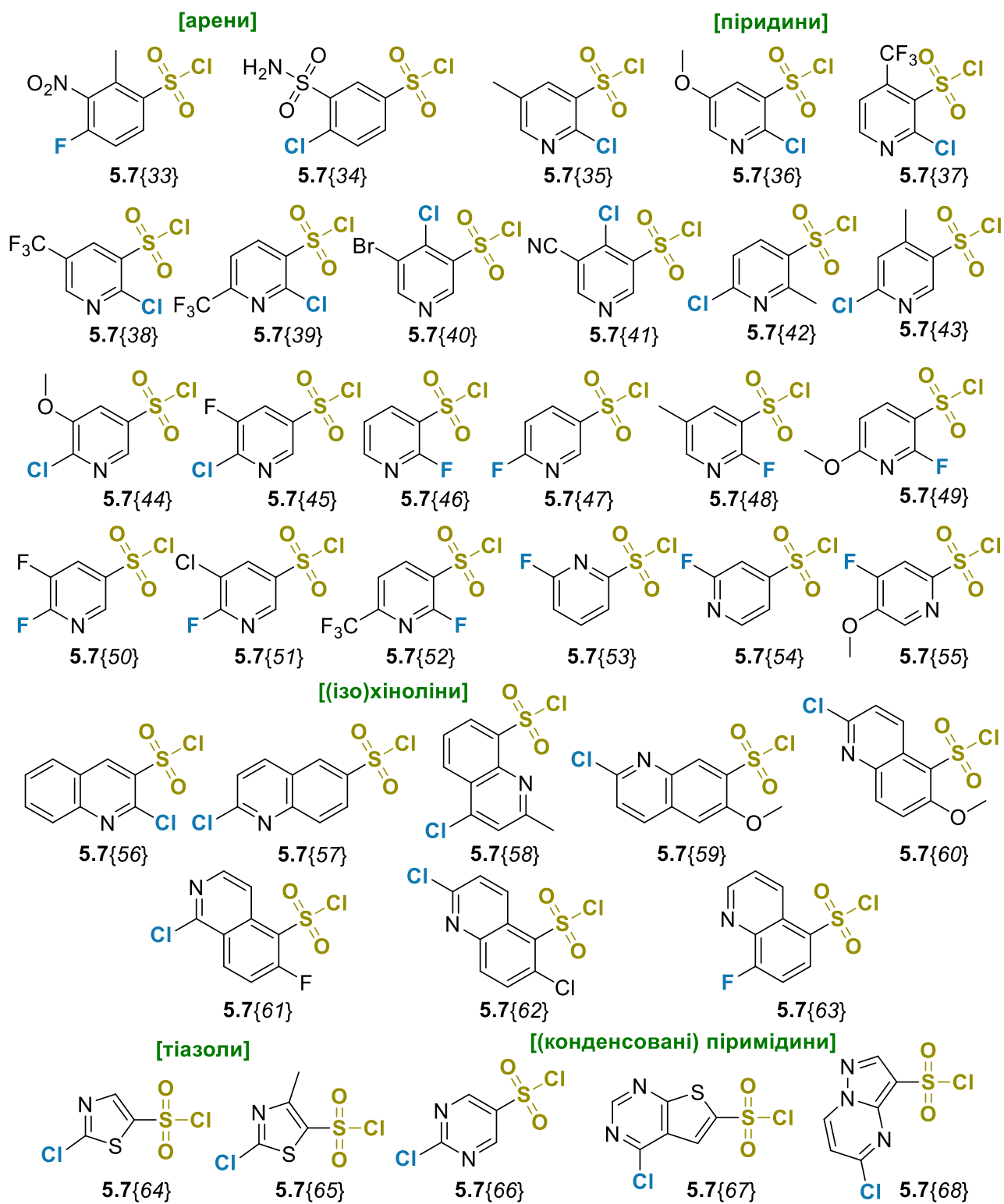


Рисунок 5.3 Додаткові гало(гет)аренсульфонілхлориди 5.7{33–68}, використані в паралельних експериментах із селективного подвійного амінування.

Знову ж таки, два набори аліфатичних первинних/вторинних амінів **5.8**{1–1281} і **5.11**{1–934} з попередньо перевіреною реакційною здатністю в синтезі сульфонамідів і реакціях S_NAr , відповідно, було обрано з каталогу комерційно доступних речовин. Стадію амінування сульфонілхлоридом було проведено в умовах, описаних вище (*i*-Pr₂NEt, MeCN, кт); для стадії арилювання реагенти нагрівали в *N*-метилпіролідоні (NMP) у присутності основи Х'юніга (*i*-Pr₂NEt) при нагріванні до 140 °С (Схема 5.2).

У результаті паралельного синтезу 689 із 1000 членів бібліотеки **5.12**{1–67,1–1281,1–943} було виділено після очищення ВЕРХ (рівень успіху синтезу 69%, середній вихід 44%). Аналіз отриманих результатів показав, що в досліджуваних умовах реакції виявилися проблемними наступні сульфонілхлориди:

- сполуки з порівнюваною реакційною здатністю двох електрофільних центрів (тобто 4-хлорпіридин-3-сульфонілхлориди **5.7**{27}, **5.7**{40}, **5.7**{41} (але не **5.7**{13}), електро-збіднений піридин **5.7**{23}, тіазоли **5.7**{64} і **5.7**{65}, піримідини **5.7**{32}, **5.7**{66} і **5.7**{67}. В цих випадках утворення відповідних сульфонових кислот **5.10** було виявлено за допомогою РХ-МС;
- сполуки, що є відносно інертними в умовах заміщення S_NAr , а саме бензенсульфонілхлориди **5.7**{1}, **5.7**{5}, **5.7**{6}, похідні піридину **5.7**{24} і **5.7**{54}. У цьому випадку утворення продуктів моноамінування **5.9** спостерігалось методом РХ-МС. Примітно, що навіть одного додаткового атома хлору (як у **5.7**{3} або **5.7**{4}) було достатньо, щоб активувати відповідні проміжні сполуки **5.9** до нуклеофільного заміщення;
- метоксизаміщені похідні **5.7**{36}, **5.7**{49}, **5.7**{55}, **5.7**{59} і **5.7**{60}. Причини такої поведінки досі невідомі, однак в деяких випадках продукти ймовірно *O*-деметилування спостерігалися за допомогою РХ-МС.

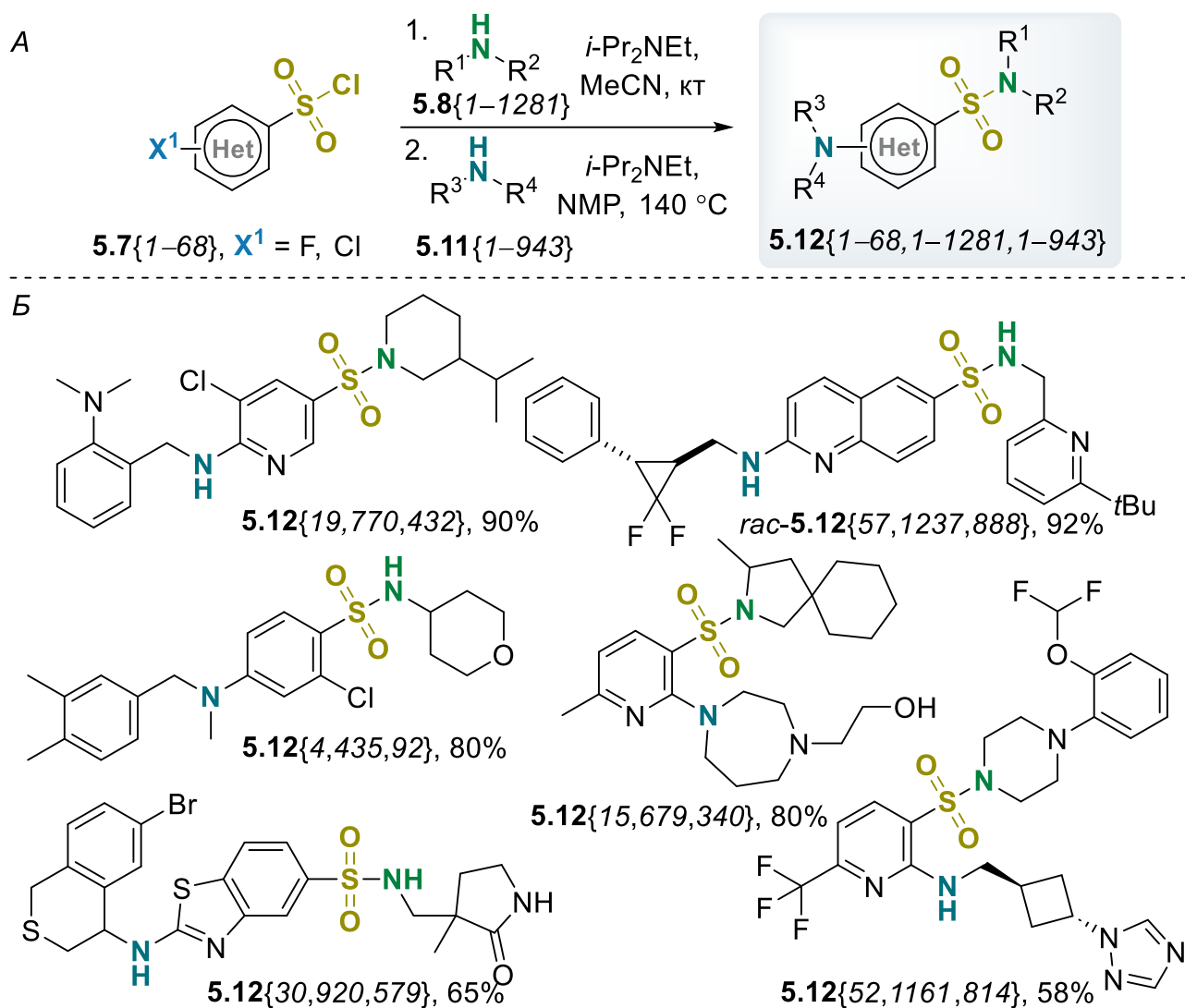


Схема 5.2 (А) Синтез бібліотеки сульфонамідів **5.12**. (Б) Приклади отриманих членів бібліотеки **5.12**.

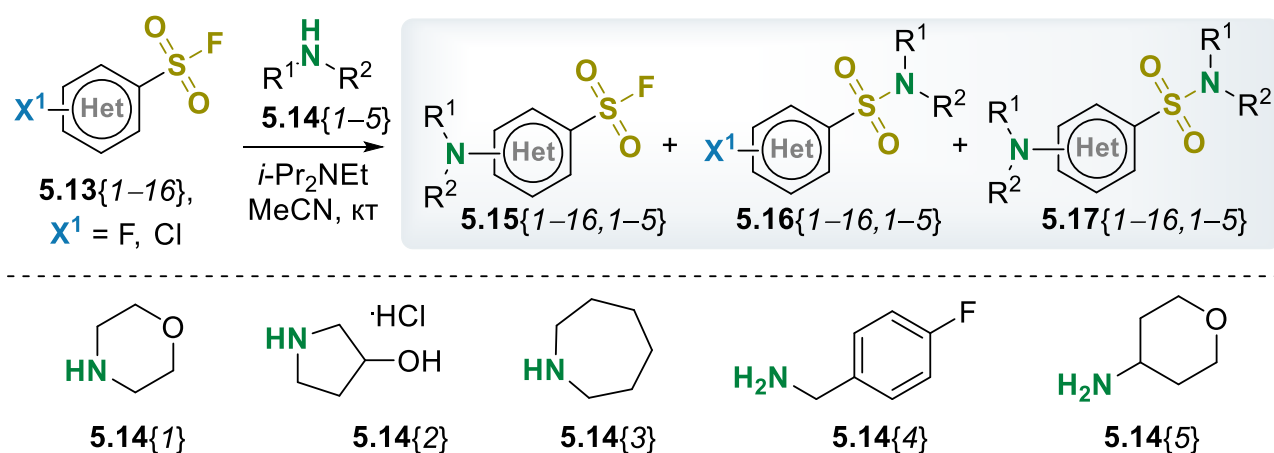
5.2.2. Сульфонілфлуориди.

Загальновизнаним є факт, що комерційна доступність сульфонілфлуоридів залишається відносно низькою;²⁰⁴ тим не менш, доступної наразі із комерційних джерел різноманітності SO_2F -заміщених арилгалогенідів було достатньо для оцінки хемоселективності реакції амінування.

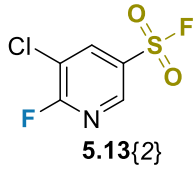
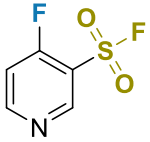

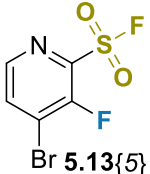
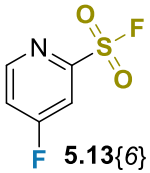
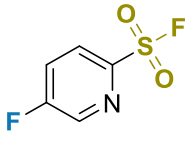
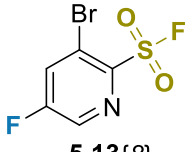
Перш за все, було перевірено можливість хемоселективного моноамінування обраних субстратів. Простим тестом швидко було виявлено, що

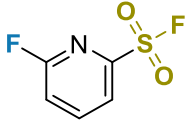
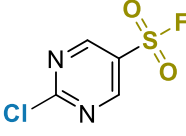
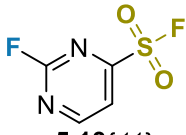
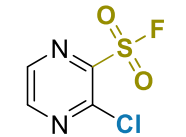
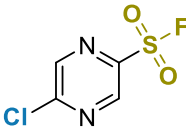
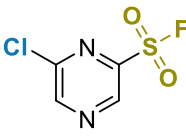
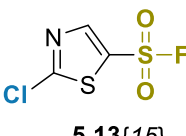
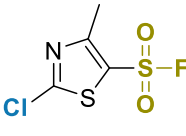
загалом реакція мала низьку селективність у звичайних умовах арилювання (а саме нагрівання в DMF або NMP у присутності органічної основи, *i*-Pr₂NEt). Таким чином, 16 доступних сульфонілфлуоридів **5.13**{1–16}, що мають S_NAr-реакційноздатний центр, і 5 модельних амінів **5.14**{1–5} були відібрані для більш ретельного вивчення процесу при нижчій температурі (Таблиця 5.1). Результат реакції оцінювався методом РХМС. Для випадку флуоровмісних гетарилсульфонілфлуоридів **5.13**{1–9} лише цього методу було недостатньо для встановлення хемоселективності реакції, тому співвідношення відповідних продуктів **5.15** і **5.16** було визначено методом ¹⁹F ЯМР спектроскопії (оскільки сигнали атомів Флуору у SO₂F і гетарилфлуориді легко розрізнити за їхніми хімічними зсувами).

Таблиця 5.1 Моноамінування галогенгетаренсульфонілфлуоридів **5.13**{1–16} амінами **5.14**{1–5}



Сульфонілфлуорид	Продукт(и) амінування ^a (вихід за РХМС ^b [ізолюваний вихід],%)				
	5.14 {1}	5.14 {2}	5.14 {3}	5.14 {4}	5.14 {5}
<p>5.13{1}</p>	5.15 {1,1} (69/53)	5.15 {1,2} (61/34) 5.17 {1,2} (30)	5.15 {1,3} (86/72)	5.15 {1,4} (69/51) 5.17 {1,4} (17)	5.15 {1,5} (67/55)

 <p>5.13{2}</p>	<p>5.15{2,1} (69/57)</p>	<p>5.15{2,2} (68/56)</p>	<p>5.15{2,3} (79/60)</p>	<p>5.15{2,4} (64/56) 5.17{2,4} (11)</p>	<p>5.15{2,5} (73/51)</p>
 <p>5.13{3}</p>	<p>5.15{3,1} (7) 5.17{1,2} (20)^B</p>	<p>5.15{3,2} (8)^B</p>	<p>5.15{3,3} (32/16) 5.17{3,3} (3)^B</p>	<p>5.15{3,4} (8) 5.17{3,3} (15)^B</p>	<p>5.15{3,5} (9) 5.17{3,3} (10)^B</p>
 <p>5.13{4}</p>	<p>5.15{4,1} (33) 5.17{4,1} (12)^B</p>	<p>5.15{4,2} (20) 5.16{4,2} (2) 5.17{4,2} (11)^B</p>	<p>5.15{4,3} (48) 5.17{4,1} (1)</p>	<p>5.17{4,4} (70)</p>	<p>5.15{4,5} (44) 5.17{4,5} (5)</p>
 <p>Br 5.13{5}</p>	<p>5.15{5,1} (50/38) 5.16{5,1} (<1)</p>	<p>5.15{5,2} (3)^B</p>	<p>5.15{5,3} (32/19)^B</p>	<p>5.15{5,4} (12/9) 5.17{5,4} (24)^B</p>	<p>5.15{5,5} (10) 5.17{5,5} (16)^B</p>
 <p>F 5.13{6}</p>	<p>5.15{6,1} (75/38)</p>	<p>5.15{6,2} (63/29)</p>	<p>5.15{6,3} (92/57)</p>	<p>5.15{6,4} (66/29) 5.16{6,4} (22)</p>	<p>5.15{6,5} (73/40) 5.16{6,4} (18)</p>
 <p>5.13{7}</p>	<p>5.15{7,1} (86/44) 5.16{7,1} (6)5.17{7,2} (7)</p>	<p>5.15{7,2} (34/21) 5.16{7,2} (26/15) 5.17{7,2} (2)</p>	<p>5.15{7,3} (82/40) 5.16{7,3} (3)</p>	<p>5.15{7,3} (60/27) 5.16{7,3} (21)</p>	<p>5.15{7,3} (46/22) 5.16{7,3} (40)</p>
 <p>5.13{8}</p>	<p>5.15{8,1} (70/49) 5.17{8,1} (13)</p>	<p>5.15{8,1} (85/78)</p>	<p>5.15{8,1} (77/58)</p>	<p>5.15{8,4} (72/41) 5.16{8,4} (11) 5.17{8,4} (2)</p>	<p>5.15{8,5} (75/39) 5.17{8,5} (9)</p>

 5.13{9}	5.15{9,1} (45) 5.16{9,1} (27) 5.17{9,2} (19)	5.15{9,2} (38) 5.16{9,1} (10) 5.17{9,2} (18)	5.15{9,1} (60/31) 5.16{9,1} (12) 5.17{9,2} (12)	5.15{9,1} (34/19) 5.16{9,1} (26) 5.17{9,2} (23)	5.15{9,1} (42/22) 5.16{9,1} (38) 5.17{9,2} (14)
 5.13{10}	5.15{10,1} (90/62)	5.15{10,2} (90/51)	5.15{10,3} (75/47)	5.15{10,4} (82/42)	5.15{10,5} (70/55)
 5.13{11}	-	5.17{11,2} (34) ^B	-	N/A	N/A
 5.13{12}	5.15{12,1} (54/27) 5.17{12,1} (16)	5.15{12,2} (53/26) 5.17{12,2} (5)	5.15{12,3} (75/37) 5.17{12,3} (4)	5.17{12,4} (23) ^B	5.15{12,5} (<1) ^B
 5.13{13}	5.15{13,1} (76/50)	5.15{13,2} (29/10) 5.17{13,2} (5)	5.15{13,3} (81/50)	5.15{13,4} (73/47)	5.15{13,5} (66/49)
 5.13{14}	5.15{14,1} (21/7) 5.17{14,1} (8) ^B	- ^C	5.15{14,3} (29/14) 5.17{14,3} (3) ^B	5.15{14,3} (4) 5.17{14,3} (4) ^B	5.15{14,5} (16) 5.17{14,5} (3) ^B
 5.13{15}	5.15{15,1} (92/57)	5.15{15,2} (89/48)	5.15{15,3} (90/68)	5.15{15,4} (52/25) 5.17{15,4} (3)	5.15{15,5} (79/57)
 5.13{16}	5.15{16,1} (92/71)	5.15{16,2} (99/56)	5.15{16,3} (90/50)	5.15{16,4} (82/47)	5.15{16,5} (97/67)

^a Умови: амін **5.14** (1 екв.), *i*-Pr₂NEt (2.5 екв., 3.5 екв. у випадку **5.14{2}**), MeCN, кт.

^b Вихід за РХ-МС, детектор з діодною матрицею при λ = 215 нм

^c Утворилася складна суміш продуктів, що містить зазначені сполуки (за наявності) за даними РХМС

Було виявлено, що коли реакцію проводили в присутності *i*-Pr₂NEt в CH₃CN за кімнатної температури, у більшості випадків арилювання було або домінуючим процесом, або переважаючим. Зокрема, флуорпіридини **5.13**{1}, **5.13**{2}, **5.13**{6} і **5.13**{8}, α -хлорпіримідин **5.13**{10}, α -хлоропіразин **5.13**{13} і α -хлортіазоли **5.13**{15} і **5.13**{16} продемонстрували чудову хемоселективність, так що відповідні сульфонілфлуориди **5.15** можна було виіdlити з 25–71% виходом. Спільною рисою цих субстратів є суттєва активація S_NAr-активного електрофільного центру атомами азину та додатковими електронноакцепторними замісниками. З менш активованими похідними піридину **5.13**{7} і **5.13**{9} було відмічено утворення суміші цільових сполук **5.15**, сульфонамідів **5.16** і продуктів подвійного амінування **5.17**. З огляду на це стає зрозуміло, що хемоселективність може бути змінена навіть мінімальною різницею в структурах субстрату, наприклад, стеричним ефектом атома бром у випадку пари **5.13**{7} і **5.13**{8}.

Піридини **5.13**{3–5}, що мають фрагменти гетарилфлуориду і SO₂F у сусідніх положеннях, а також піразин **5.13**{14} показали низьку результативність у вищевказаних умовах і давали складні суміші переважно неідентифікованих продуктів із низьким або помірним вмістом цільових продуктів арилювання **5.15**. Похідна піразину **5.13**{12} продемонструвала хорошу хемоселективність у випадку вторинних амінів **5.14**{1–3}; в той же час, з первинними утворювалися складні суміші, які взагалі не містять продуктів **5.15**.

Очевидно високореакційноздатна похідна α -флуоропіримідину **5.13**{11} показала низьку стабільність в умовах реакції – в цьому випадку було відмічено утворення складних сумішей без наявності продуктів **5.15** або **5.16**.

З іншого боку, підвищення нуклеофільності амінуючого реагенту покращило вихід продуктів арилювання **5.15**: найкращі результати були отримані для азепану (**5.14**{3}), тоді як первинні аміни **5.14**{4} і **5.14**{5} часто демонстрували низьку хемоселективність (зокрема, у згаданому вище випадку сульфонілфлуориду **5.13**{12}).

На підставі наведених вище результатів було обмежено вибірку сульфонілфлуоридів **5.13** сполуками **5.13{1}**, **5.13{2}**, **5.13{6}**, **5.13{8}**, **5.13{10}**, **5.13{13}**, **5.13{15}**, і **5.13{16}**. Обрані речовини було використано у паралельній реакції амінування з відібраними комерційно доступними аліфатичними первинними/вторинними амінами **5.14{6–238}** з підтвердженою ефективністю у реакції заміщення S_NAr за описаних вище умов. У результаті 223 з 237 членів бібліотеки були отримані у чистому вигляді після очистки за допомогою ВЕРХ (94% успіху синтезу), 211 з них (89% бібліотеки)—з виходом не менше 10%; середній вихід склав 52 % (Схема 5.3).

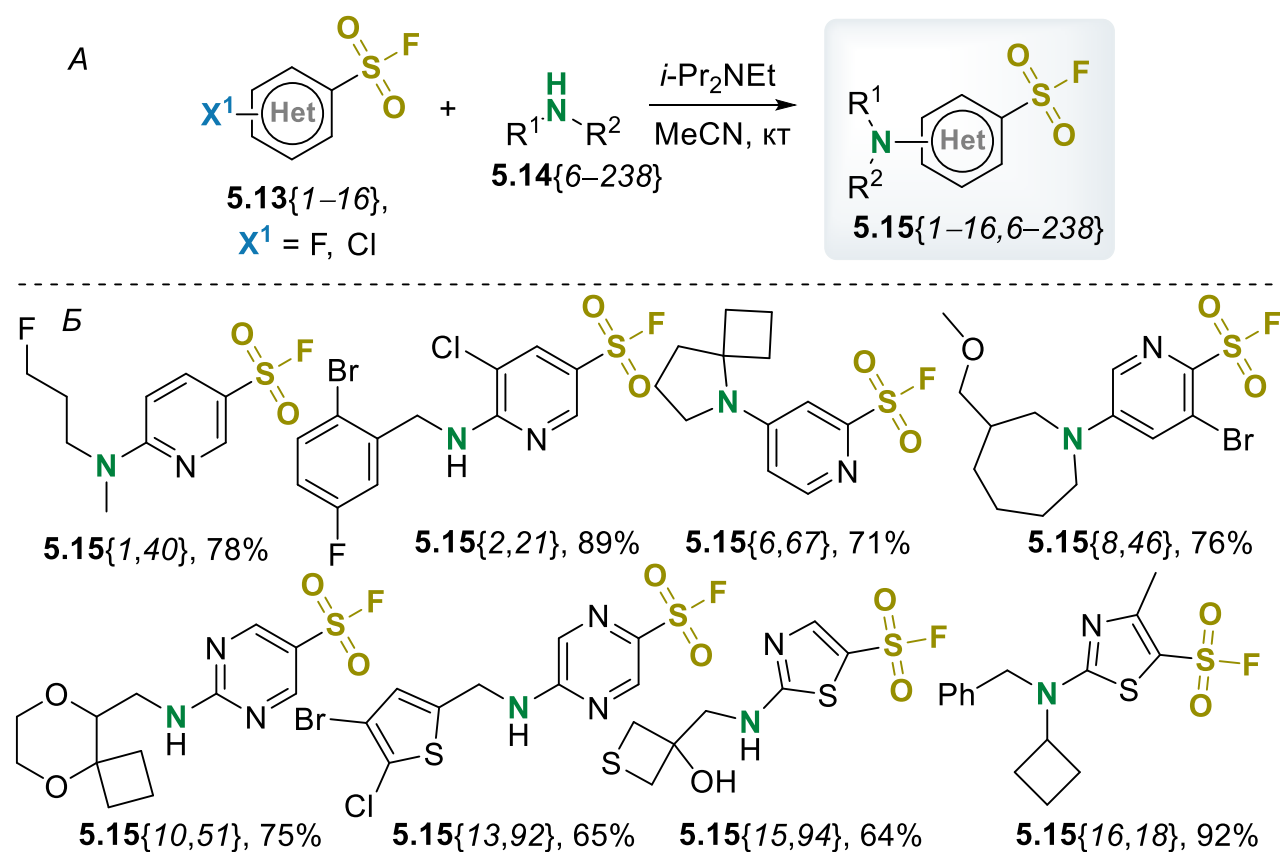


Схема 5.3 (А) Синтез бібліотеки сульфонамідів **5.15**. (Б) Приклади отриманих членів бібліотеки.

Після цього, сполуки **5.13{1}**, **5.13{2}**, **5.13{6}**, **5.13{8}**, **5.13{10}**, **5.13{13}** і **5.13{15}** було використано у двоетапному паралельному подвійному

амінуванні з відібраними комерційно доступними аліфатичними первинними/вторинними амінами **5.16**{1–176} на першому етапі та **5.17**{1–176} – на другому. Слід зазначити, що *N*-метилпіролідон використовувався як розчинник для обох стадій, тому заміна розчинника в цьому випадку не була необхідною, що дозволило провести реакцію в одноколбовому форматі. У результаті зі 191 члена бібліотеки було отримано у чистому вигляді 143 (75% успіху синтезу), з них 131 (68% бібліотеки) – з виходом не менше 10%; середній вихід склав 36% (Схема 5.4).

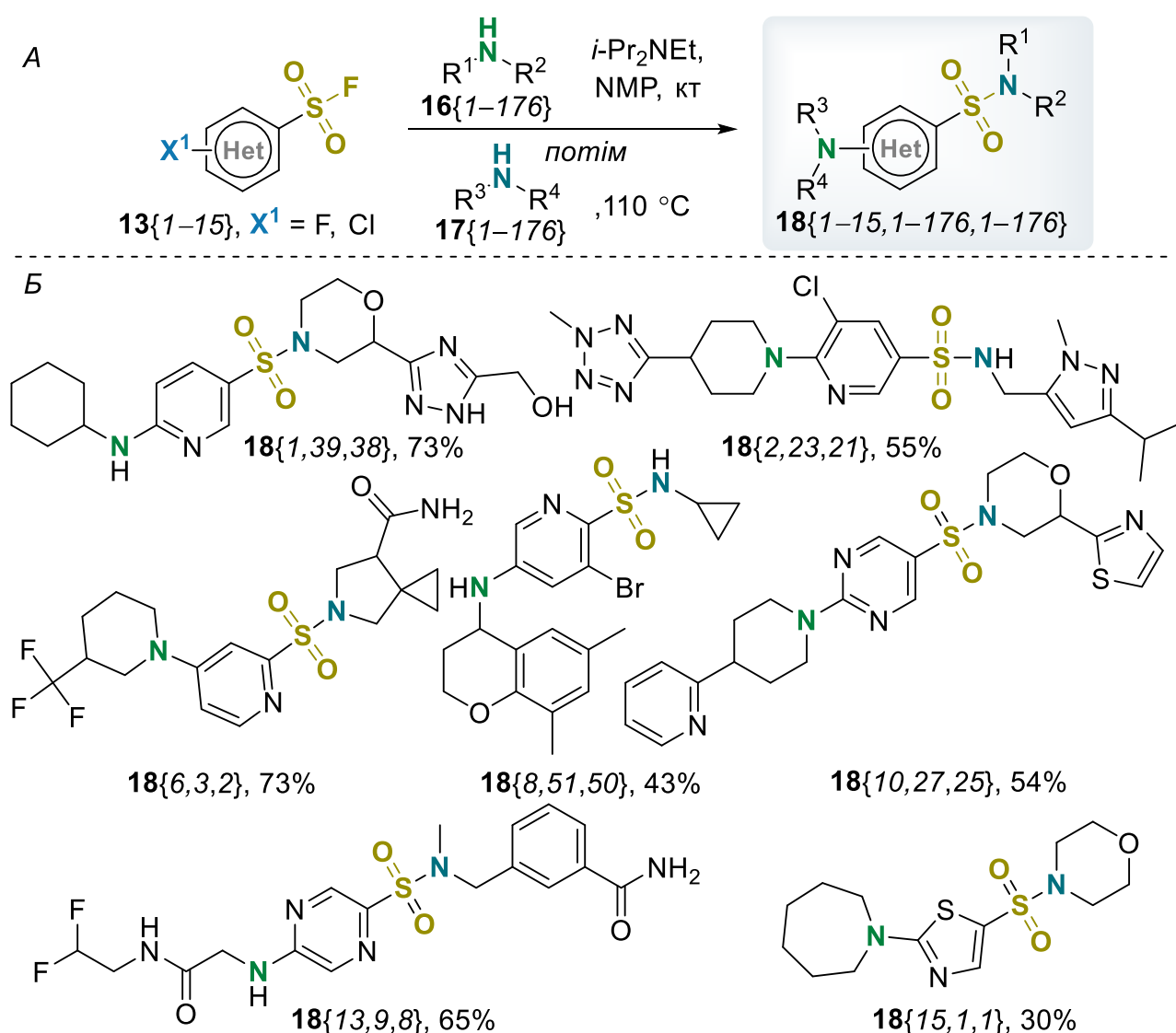


Схема 5.4 (A) Синтез бібліотеки сульфонамідів **5.18**. (B) Приклади отриманих членів бібліотеки.

Слід зазначити, що оскільки сульфонілхлориди, як правило, більш доступні та мають значно вищу реакційну здатність у реакціях амінування, ніж відповідні сульфонілфлуориди, застосування для подвійного амінування сульфонілфлуоридів **5.13** (згідно зі Схема 5.4) замість сульфонілхлоридів **5.7** (Схема 5.2) є доцільною, коли: (а) S_NAr -активні та SO_2Cl фрагменти мають порівнювану між собою реакційну здатність (наприклад, аналоги **5.13**{10} і **5.13**{15} – **5.7**{66} і **5.7**{64}, відповідно); (б) відповідний сульфонілхлорид нестабільний (наприклад, аналоги **5.13**{6}, **5.13**{8} і **5.13**{13}).

Висновки до розділу

Хемоселективні перетворення функціоналізованих сульфонілгалогенідів можуть бути потужним підходом до синтезу комплексних сульфонамідів та інших споріднених похідних, зокрема і у форматі паралельного синтезу. Хоча S_NAr -реакційноздатний і сульфонілгалогенідний електрофільні центри, як вважається, мають порівнювану реакційну здатність по відношенню до нуклеofilів, в даній частині дисертаційної роботи було показано, що вони можуть бути піддані контрольованому амінуванню в одному з центрів (а потім – в іншому). З сульфонілхлоридами зазвичай спочатку відбувається синтез сульфонамідів. Конкуруюча реакція S_NAr стає значною лише з найбільш реакційноздатними центрами арилювання (наприклад, галогеніди піримідину, тіазолу або нітропіридину, Рисунок 5.4). Для двостадійного хемоселективного подвійного амінування S_NAr -реакційноздатних сульфонілхлоридів ще одним обмеженням методу є низька реакційна здатність арилюючого центру. Примітно, що навіть невеликі структурні модифікації (наприклад, введення правильно розташованого атома Хлору) можуть вирішити цю проблему. Крім того, випадковою знахідкою було те, що метоксигрупа в молекулі сульфонілхлориду не була сумісна з умовами арилювання.

У той час як S_NAr -реакційноздатні сульфонілфлуориди піддаються невибірково амінуванню при нагріванні, можна досягти переважного

арилювання субстрату за контрольованої температури (КТ), якщо електрофільний центр має достатню електрофільність. Зокрема, цей підхід працює для SO₂F-вмісних флуорпіридину, 2-хлорпіримідину, -піразину або -тіазолу. Використовуючи ці реагенти, можна досягти синтезу бібліотек сульфонілфлуоридів з дуже високою ефективністю та селективністю. Обмеження методу включають субстрати з SO₂F і S_NAr-активним галогеном у сусідніх положеннях, а також занадто реакційноздатні арилюючі агенти (наприклад, похідні 2-флуорпіримідину). Запропонований метод виявився особливо цінним для підготовки бібліотек сульфонілфлуоридів – перспективних ковалентних лігандів для початкових етапів відкриття лікарських засобів і хімічної біології.

**ПОРІВНЮВАНА
АКТИВНІСТЬ**

**ХЕМОСЕЛЕКТИВНЕ
ПОСЛІДОВНЕ
АМІНУВАННЯ**

**ВИКЛЮЧНЕ
МОНОАМІНУВАННЯ**

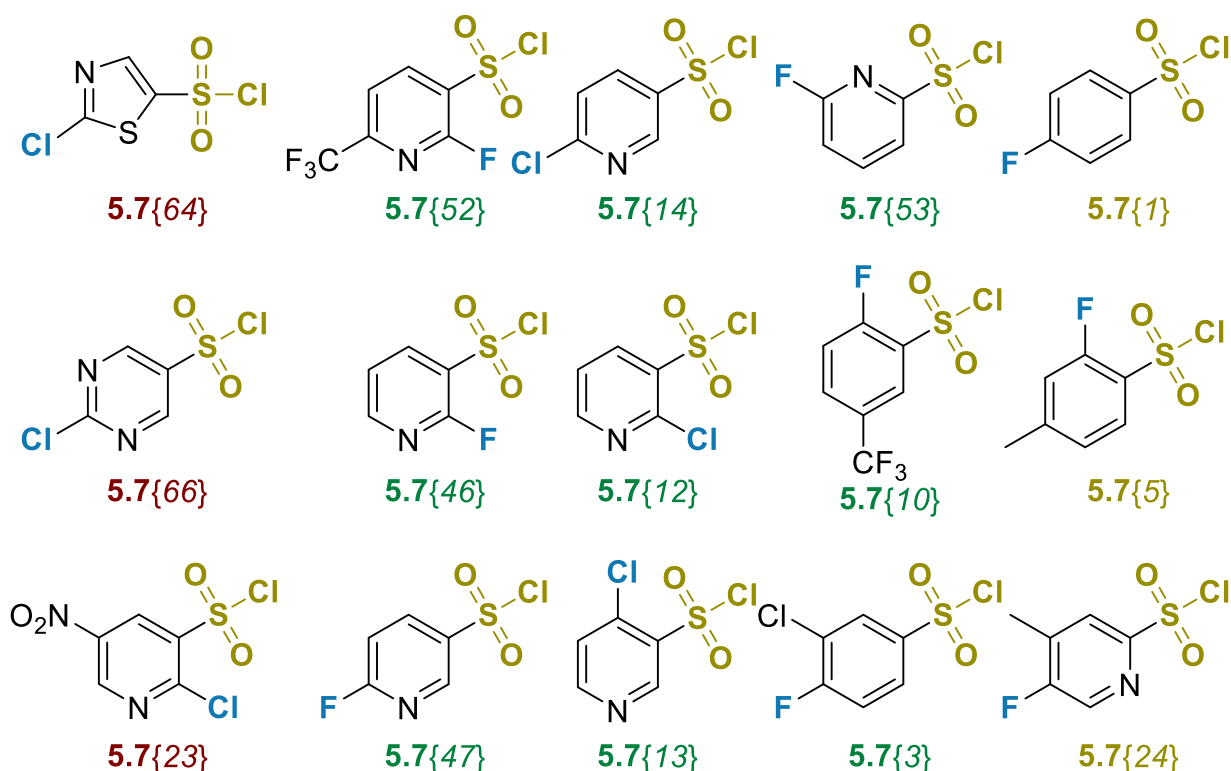


Рисунок 5.4 Підсумок щодо хемоселективного амінування S_NAr-реакційноздатних сульфонілхлоридів.

Крім того, поетапне подвійне амінування (включаючи клік-реакцію флуоридного обміну $SuFEx$ як другий етап) також можливе з вищезазначеними типами субстратів. У той час як використання відповідних аналогів сульфонілхлориду часто є кращим для цієї мети через вищу реакційну здатність і комерційну доступність, S_NAr -реакційноздатні сульфонілфлуориди також можуть бути корисними в деяких випадках. До них відноситься перетворення субстратів з порівнюваною реакційною здатністю S_NAr -активних фрагментів і SO_2Cl , або доступність відповідного сульфонілхлориду, який є нестабільним або іншим чином недоступним.

РОЗДІЛ 6. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

6.1. Загальні характеристики

Розчинники очищали згідно зі стандартними літературними процедурами.²¹⁸ Всі інші реагенти та вихідні матеріали було отримано з комерційних джерел.

Очищення методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) проводили за допомогою колонки Waters Sunfire C18 OBD Pre Column (розмір частинок 5 мкм, розмір пор 100 Å, розмір колонки 100 × 19 мм (довжина × внутрішній діаметр)) з фільтром SunFire C18 Prep Guard Cartridge (розмір частинок 10 мкм, розмір пор 100 Å, розмір колонки 19 × 10 (довжина × внутрішній діаметр)).

Колонкову хроматографію проводили з використанням силікагелю (230–400 mesh) в якості нерухомої фази.

¹H та ¹³C ЯМР спектри записують на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 (при 500 МГц для ¹H ЯМР, 126 МГц для ¹³C ЯМР та 470 МГц для ¹⁹F ЯМР) та Varian Unity Plus 400 спектрометрі (при 400 МГц для ¹H ЯМР, 101 МГц для ¹³C ЯМР, 128 МГц для ¹¹B ЯМР та 376 МГц для ¹⁹F ЯМР). Хімічні зсуви подані в мільйонних частках (мч, δ шкала) слабкопольно відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту та віднесені до хімічних зсувів дейтерованих розчинників при 7.26 та 77.16 мч для ¹H та ¹³C в CDCl₃, 2.50 та 39.52 мч для ¹H та ¹³C в ДМСО-*d*₆, 2.05 та 29.84 мч для ¹H та ¹³C в ацетоні-*d*₆, 3.31 та 49.00 мч для ¹H та ¹³C в CD₃OD. Константи сполук (*J*) показані в Гц. Спектри подані наступним чином: хімічний зсув (δ, мч), мультиплетність, константи спінової взаємодії (Гц), інтеграл.

Мас-спектри реєструють на приладі Agilent 1100 LCMSD SL (хімічна іонізація (XI)) та Agilent 5890 Series II 5972 GCMS (іонізація електронним ударом (ЕУ)). Мас-спектрометрію високої роздільної здатності (МСВРЗ) проводили на

приладі Agilent 1260 Infinity UHPLC поєднаним з мас-спектрометром Agilent 6224 Accurate Mass TOF.

Точки плавлення вимірюють в автоматизованій системі плавлення MPA100 OptiMelt. Елементний аналіз виконують за допомогою елементного аналізатора Elementar Vario MICRO Cube CHNS/O/Cl.

Рентгенографічні дослідження проводили на автоматичному дифрактометрі (графітове монохроматичне Mo K α випромінювання, CCD детектор, ω -сканування, $2\theta_{\max} = 60^\circ$).

CCDC містить допоміжні кристалографічні дані для цієї дисертації. Ці дані можна отримати безкоштовно в Кембриджському центрі кристалографічних даних за адресою www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

6.2. Експериментальна частина до Розділу 3

Загальна методика одержання мезилатів 3.8a–f.

До розчину спирту **3.5** (1 моль) та Et₃N (1.5 моль) у CH₂Cl₂ (500 мл) за температури –10 – 0 °С додають краплями MsCl (1.2 моль). УВАГА! Реакція дуже екзотермічна, тому слід чітко контролювати температуру. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, перемішують 0.5 год, промивають водою (3 × 100 мл), висушують над Na₂SO₄ та випарюють при пониженому тиску.

трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (3.8a). трет-Бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (**3.7a**, 80 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 110 г (97%). C₁₀H₁₉NO₅S. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м. ч.: 1.40 (д, $J = 1.0$ Гц, 9H), 2.83 – 2.95 (м, 1H), 3.01 (д, $J = 1.0$ Гц, 3H), 3.68 (дд, $J = 5.2, 8.8$ Гц, 2H), 4.01 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.31 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H).

трет-Бутил 2-(((метилсульфоніл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (3.8b). трет-Бутил 3-(гідроксиметил)азетидин-1-карбоксилат (**3.7b**, 100 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 134 г (94%). C₁₀H₁₉NO₅S. ¹H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 1.41 (с, 9H), 2.13 – 2.36 (м, 2H), 3.02 (с, 3H), 3.72 – 3.91 (м, 2H), 4.24 (дд, $J = 2.7, 10.8$ Гц, 1H), 4.40 (к, $J = 4.8$ Гц, 1H), 4.50 (д, 1H).

трет-Бутил 2-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат (3.8с). трет-Бутил 2-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат (**3.7с**, 100 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 133 г (96%). C₁₁H₂₁NO₅S. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 1.36 – 1.54 (м, 9H), 1.73 – 2.10 (м, 4H), 2.98 (с, 3H), 3.33 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 4.09 (с, 0.4H), 4.00 (с, 0.6H), 4.27 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H).

трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат (3.8d). трет-Бутил 3-(гідроксиметил)піролідин-1-карбоксилат (**3.7b**, 45 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 60 г (98%). C₁₁H₂₁NO₅S. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 1.43 (с, 9H), 1.63 – 1.79 (м, 1H), 1.94 – 2.08 (м, 1H), 2.52 – 2.67 (м, 1H), 3.01 (с, 3H), 3.05 – 3.22 (м, 1H), 3.33 (дт, $J = 7.6, 10.7$ Гц, 1H), 3.38 – 3.49 (м, 1H), 3.52 (дд, $J = 7.5, 11.2$ Гц, 1H), 3.99 – 4.33 (м, 2H).

трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (3.8e). трет-Бутил 3-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (**3.7e**, 15 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 19.2 г (94%). C₁₂H₂₃NO₅S. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1.29 (м, $J = 3.8, 10.3, 14.1$ Гц, 1H), 1.36 – 1.55 (м, 1H), 1.40 (с, 9H), 1.57 – 1.71 (м, 1H), 1.71 – 1.87 (м, 1H), 1.87 – 2.02 (м, 1H), 2.79 (д, $J = 20.0$ Гц, 1H), 2.89 (ддд, $J = 3.3, 10.4, 13.5$ Гц, 1H), 2.96 – 3.05 (с, 3H), 3.78 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 3.84 – 3.98 (м, 1H), 4.07 (тд, $J = 6.7, 8.5, 9.2$ Гц, 2H).

трет-Бутил 4-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (3.8f). трет-Бутил 4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат (**3.7f**, 60 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 80.4 г (98%). C₁₂H₂₃NO₅S. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 1.18 (квд, $J = 4.6, 12.4$ Гц, 2H), 1.42 (с, 9H), 1.71 (д, $J = 13.0$ Гц, 2H), 1.87 (квд, $J = 4.0, 9.7, 11.2$ Гц, 1H), 2.68 (т, $J = 12.9$ Гц, 2H), 2.98 (с, 3H), 4.03 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 4.11 (с, 2H).

Загальна методика одержання (піримідин-2-іл)сульфідів 3.9 та 3.12.

До суспензії K_2CO_3 (1.5 моль) у ДМФА (1.4 л) додають піримідин-2(1*H*)-тіон (1.2 моль) і перемішують протягом 30 хв., після чого прикrapують розчин мезилату **3.8** (1 моль) у ДМФА (500 мл). Реакційну суміш нагрівають при 45–55 °С; перебіг реакції контролюють за допомогою ТШХ (Табл. 1). Після завершення перетворення реакційну суміш виливають на лід, додають насичений розчин NaCl (2 л) та екстрагують *t*-BuOMe (щонайменше 3 × 1 л), доки органічний шар не перестає світитися під ультрафіолетовою лампою на пластині для ТШХ. Об'єднані органічні екстракти промивають водою (2 × 600 мл) та насиченим розчином NaCl (3 × 600 мл), висушують над Na_2SO_4 та випаровують при пониженому тиску. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт гексан – *t*-BuOMe (1:0 → 7:3) як елюент).

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтїо)метил)азетидин-1-карбоксилат (3.9a). трет-Бутил 3-(((метилсульфонїл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (**3.8a**, 132г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 92 г (79%). $C_{13}H_{19}N_3O_2S$. $T_{пл} = 86–88$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 1.42 (д, $J = 1.3$ Гц, 9H), 2.85 – 2.96 (м, 1H), 3.37 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 3.67 (ддд, $J = 1.3, 5.3, 9.0$ Гц, 2H), 4.00 – 4.06 (м, 2H), 6.96 (тд, $J = 1.4, 4.8$ Гц, 1H), 8.49 (дд, $J = 1.4, 4.9$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 27.9, 34.2, 78.9, 116.2, 155.9, 156.8, 171.2. РХМС (XI, m/z): 282 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтїо)метил)азетидин-1-карбоксилат (3.9b). трет-Бутил 3-(((метилсульфонїл)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (**3.8b**, 134 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 111 г (78%). $C_{13}H_{19}N_3O_2S$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 1.44 (с, 9H), 2.01 (ддт, $J = 6.3, 7.9, 11.7$ Гц, 1H), 2.19 – 2.40 (м, 1H), 3.35 (дд, $J = 8.2, 13.7$ Гц, 1H), 3.62 – 3.99 (м, 3H), 4.49 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.95 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.48 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H).

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтїо)метил)піролідин-1-карбоксилат (3.9c). трет-Бутил 2-(((метилсульфонїл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат

(3.8c, 133 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 105 г (75%). $C_{14}H_{21}N_3O_2S$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м. ч.: 1.39 (с, 9H), 1.67 – 2.03 (м, 4H), 3.04 – 3.39 (м, 3H), 3.52 (дд, $J = 4.3, 13.3$ Гц, 1H), 4.02 (с, 1H), 7.21 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.61 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H). РХМС (ЕСІ, m/z): 234 $[M+H]^+$.

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)піролідин-1-карбоксилат (3.9d). трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піролідин-1-карбоксилат (**3.8d**, 60 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 45 г (71%). $C_{14}H_{21}N_3O_2S$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 1.42 (с, 9H), 1.70 (дкв, $J = 8.3, 12.5$ Гц, 1H), 1.94 – 2.20 (м, 1H), 2.55 (септ, $J = 7.4$ Гц, 1H), 3.09 (дд, $J = 7.5, 10.9$ Гц, 1H), 3.15 – 3.23 (м, 2H), 3.28 (дт, $J = 7.8, 10.8$ Гц, 1H), 3.45 (с, 1H), 3.57 (дд, $J = 7.3, 10.9$ Гц, 1H), 6.95 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.49 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H).

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)піперидин-1-карбоксилат (3.9e). трет-Бутил 3-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (**3.8e**, 19 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 15 г (74%); $C_{15}H_{23}N_3O_2S$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 1.14 – 1.33 (м, 2H), 1.41 (с, 9H), 1.63 (дт, $J = 4.2, 13.2$ Гц, 1H), 1.74 – 1.88 (м, 1H), 1.93 (д, 1H), 2.43 – 2.97 (м, 2H), 3.06 (с, 2H), 3.64 – 4.35 (м, 2H), 6.92 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.46 (дд, $J = 1.5, 4.9$ Гц, 2H). РХМС (ЕСІ, m/z): 210 $[M+H-Box]^+$.

трет-Бутил 4-((піримідин-2-ілтіо)метил)піперидин-1-карбоксилат (3.9f). трет-Бутил 4-(((метилсульфоніл)окси)метил)піперидин-1-карбоксилат (**3.8f**, 80 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 62 г (73%). $C_{15}H_{23}N_3O_2S$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 1.18–1.23 (м, 2H), 1.43 (с, 9H), 1.74–1.83 (м, 3H), 2.66 (т, $J = 13.4$ Гц, 2H), 3.08 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 4.08 (с, 2H), 6.93 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.48 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H).

Загальна методика одержання (піримідин-2-іл)сульфонів 3.10 та 3.13.

Сульфід **3.9** або **3.12** (1 моль) розчиняють у суміші H_2O (2 л), CH_3CN (1 л) та CCl_4 (1 л), додають $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0.3 г), потім за охолодження (0–5 °С) порціями присипають $NaIO_4$ (2.5 моль). Після цього витримують згадану

температуру протягом 30 хв, прибирають охолоджуючу баню та перемішують протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують, органічні розчинники випарюють з фільтрату при пониженому тиску, залишок екстрагують EtOAc (щонайменше 3×1 л), доки органічний шар не перестає світитися ультрафіолеті на пластині для ТШХ. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим розчином NaHCO_3 (2 × 600 мл) та насиченим розчином NaCl (2 × 600 мл), висушують над Na_2SO_4 та випарюють при пониженому тиску.

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)азетидин-1-карбоксилат (3.10a). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**3.9a**, 92 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 83 г (91%). $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. ч.: 1.41 (с, 10H), 2.98 – 3.41 (м, 1H), 3.81 (с, 5H), 4.14 (т, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.58 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.95 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ , м. ч.: 22.7, 27.9, 54.3, 79.4, 123.6, 155.6, 158.3, 165.3. РХМС (ESI, m/z): 258 $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$.

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)азетидин-1-карбоксилат (3.10b). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтіо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**3.9b**, 110 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 106 г (86%). $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. ч.: 1.42 (с, 9H), 2.29 – 2.54 (м, 2H), 3.69 – 3.96 (м, 3H), 4.30 (д, $J = 14.5$ Гц, 1H), 4.71 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.59 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.98 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H). РХМС (ESI, m/z): 214 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)піролідин-1-карбоксилат (3.10d). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**3.9d**, 45 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 42.4 г (85%). $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , м. ч.: 1.33 – 1.46 (м, 1H), 1.40 (с, 9H), 1.71 (с, 1H), 2.16 – 2.22 (м, 1H), 2.69 – 2.85 (м, 1H), 3.03 (д, $J = 13.4$ Гц, 1H), 3.24 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.36 – 3.79 (м, 5H), 7.57 (дд, $J = 3.1, 6.2$ Гц, 1H), 8.88 – 8.99 (м, 2H).

трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)піролідин-1-карбоксилат (3.10c). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтію)метил)піролідин-1-карбоксилат (**3.9c**, 105 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 94.6 г (81%). $C_{11}H_{21}N_3O_4S$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 1.38 (с, 9H), 1.85 (квінт, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.02 – 2.27 (м, 2H), 3.19 – 3.50 (м, 3H), 4.07 (дд, $J = 14.0, 96.2$ Гц, 1H), 4.37 (с, 1H), 7.55 (дд, $J = 5.3, 10.0$ Гц, 1H), 8.93 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H). РХМС (ХІ, m/z): 258 $[M+H-Вос]^+$.

трет-Бутил 4-((піримідин-2-ілсульфоніл)метил)піперидин-1-карбоксилат (3.10f). трет-Бутил 4-((піримідин-2-ілтію)метил)піперидин-1-карбоксилат (**3.9f**, 62 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 59 г (86%). $C_{15}H_{23}N_3O_4S$. 1H ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м. ч.: 1.23 (тт, $J = 7.9, 15.4$ Гц, 2H), 1.38 (с, 9H), 1.76 (дд, $J = 3.7, 13.0$ Гц, 2H), 2.10 (ддт, $J = 3.9, 7.7, 11.1$ Гц, 1H), 2.72 (с, 2H), 3.60 (т, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.86 (д, $J = 13.2$ Гц, 2H), 7.87 (т, $J = 4.6$ Гц, 1H), 9.10 (д, $J = 4.5$ Гц, 2H).

трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((R)-3.13). трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((R)- **3.12**, 93 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 82 г (80%). $C_{14}H_{21}N_3O_4S$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ , м. ч.: 1.41 (с, 9H), 1.50 – 1.75 (м, 1H), 1.74 – 2.08 (м, 2H), 2.31 (с, 1H), 2.74 (т, $J = 12.9$ Гц, 1H), 3.10 (с, 1H), 3.79 (с, 1H), 4.08 (с, 1H), 4.41 (д, $J = 13.3$ Гц, 1H), 7.60 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 8.99 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H). РХМС (ЕСІ, m/z): 228 $[M+H-Вос]^+$

трет-бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((S)-3.13). трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((S)- **3.12**, 98 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 90 г (83%). Спектральні та фізичні характеристики були ідентичними характеристикам (R)-ізомеру.

Загальна методика синтезу сульфінатів 3.5 та 3.6.

Реакція проводилась в атмосфері аргону. У реактор наливають метанол (3 л) та шматочками розчиняють металічний Na (1 моль). Після повного розчинення Na реакційну суміш охолоджують до 0 °С та додають порціями сульфон **3.10** або **3.13** (1 моль). Суміш перемішують за кімнатної температури протягом 1 год та випарюють при пониженому тиску. Залишок розтирають з *t*-BuOMe, відфільтровують, промивають гексаном та висушують при пониженому тиску.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл)метансульфінат натрію (3.5a). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**3.10a**, 83 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 59 г (96%). C₉H₁₆NNaO₄S. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м. ч.: 1.35 (с, 9H), 2.16 (д, *J* = 7.6 Гц, 2H), 2.73 – 2.90 (м, 1H), 3.59 (с, 2H), 3.89 (с, 2H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м. ч.: 22.7, 27.9, 54.3, 79.4, 123.6, 155.6, 158.3, 165.3. РХМС (XI, *m/z*): 234 [M–Na][–].

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)азетидин-2-іл)метансульфінат натрію (3.5b). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтіо)метил)азетидин-1-карбоксилат (**3.10b**, 50.4 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 33.2 г (89%). C₉H₁₆NNaO₄S. T_{пл} = 132 – 135 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м. ч.: 1.34 (с, 9H), 2.04 – 2.12 (м, 1H), 2.16 – 2.25 (м, 1H), 2.29 (т, *J* = 11.1 Гц, 1H), 2.43 (дд, *J* = 3.7, 11.7 Гц, 1H), 4.25 – 4.33 (м, 1H). ¹³C ЯМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м. ч.: 22.6, 27.3, 28.6, 47.6, 67.8, 78.6, 155.7. РХМС (XI, *m/z*): 258 [M+H]⁺.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)піролідин-2-іл)метансульфінат натрію (3.5c). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтіо)метил)піролідин-1-карбоксилат (**3.10c**, 94 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 58.4 г (79%). C₁₀H₁₈NNaO₄S. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ, м. ч.: 1.38 (с, 9H), 1.62 – 1.87 (м, 4H), 1.87 – 2.13 (м, 1H), 2.26 (т, 1H), 3.08 – 3.30 (м, 2H), 3.88 (с, 1H). РХМС (XI, *m/z*): 272.0 [M+H]⁺, 248.0 [M–Na][–].

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)піролідин-3-іл)метансульфінат натрію (3.5d). трет-Бутил 3-((піримідин-2-ілтію)метил)піролідин-1-карбоксилат (**3.10d**, 42 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 28.4 г (81%). $C_{10}H_{18}NNaO_4S$. $T_{пл} = 98 - 100$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м. ч.: 1.26 – 1.57 (м, 1H), 1.40 (с, 9H), 1.92 – 1.99 (м, 3H), 2.32 (тт, $J = 7.8, 13.9$ Гц, 1H), 2.81 (т, $J = 9.6$ Гц, 1H), 3.09 (дт, $J = 8.6, 16.3$ Гц, 1H), 3.25 (т, $J = 9.2$ Гц, 1H), 3.43 (дт, $J = 5.9, 11.3$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м. ч.: 28.2, 31.0, 31.7, 32.7, 33.7, 44.8, 45.0, 51.1, 51.3, 66.0, 77.9, 78.0, 153.5. РХМС (ХІ, m/z): 248 $[M-Na]^-$.

(1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-4-іл)метансульфінат натрію (3.5f). трет-Бутил 2-((піримідин-2-ілтію)метил)піперидин-1-карбоксилат (**3.10f**, 59 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 40 г (82%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м. ч.: 1.01 (д, $J = 12.7$ Гц, 2H), 1.37 (с, 9H), 1.67 (д, $J = 12.9$ Гц, 2H), 1.78 (с, 3H), 2.68 (с, 2H), 3.83 (д, $J = 13.0$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м. ч.: 28.6, 31.8, 32.8, 78.8, 154.4. РХМС: (ХІ, m/z): 262 $[M-Na]^-$.

(R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-сульфінат натрію ((R)-3.6). трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((R)-**3.13**, 82 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 60 г (89%). $T_{пл} = 176-179$ °С. $[\alpha]_{20}^D = -19.7$ (с 0.1, MeOH). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м. ч.: 1.12 – 1.33 (м, 2H), 1.38 (с, 9H), 1.53 – 1.73 (м, 2H), 1.79 (с, 1H), 3.81 (д, $J = 12.9$ Гц, 1H), 4.01 (д, $J = 11.0$ Гц, 1H). РХМС (ХІ, m/z): 272 $[M+H-Na]^+$, 248 $[M-Na]^-$.

(S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-сульфінат натрію ((S)-3.6). трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((S)-**3.13**, 90 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 61 г (81%). $T_{пл} = 172 - 174$ °С. $[\alpha]_{20}^D = +21.8$ (с 0.1, MeOH). Інші спектральні та фізичні характеристики були ідентичними характеристикам (R)-ізомеру.

Загальна методика одержання хіральных піримідинілсульфідів 3.12.

До розчину Rh_3P (0.6 моль) у ТГФ (1 л) при 0° С додають краплинами ДЕАД (0.6 моль), та залишають перемішуватися протягом 0.5 год за цієї ж температури, потім додають спирт **3.11** (0.5 моль), підтримуючи температуру близько 0° С. До

реакційної суміші порціями досипають піримідин-2(1*H*)-тіон (0.6 моль), перемішують ще 0.5 год. при 0 °С та залишають на ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш випаровують, додають гексан (500 мл), осад, який утворився, відфільтровують та промивають гексаном (2×250 мл). Фільтрати випаровують при пониженому тиску. Отриману суміш очищують хроматографією (SiO₂, градієнт гексани – *t*-BuOMe (1:0→6:4) як елюент).

трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((R)-3.12). трет-Бутил (S)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат ((S)-3.11, 100 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 93 г (63%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, м. ч.: 1.42 (с, 9H), 1.56 – 1.97 (м, 3H), 2.13 (т, *J* = 8.7 Гц, 1H), 3.12 (с, 1H), 3.29 (с, 1H), 3.71 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H), 3.84 (тт, *J* = 4.2, 9.0 Гц, 1H), 4.11 (с, 1H), 6.96 (т, *J* = 4.9 Гц, 1H), 8.51 (д, *J* = 4.9 Гц, 2H).

трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтіо)піперидин-1-карбоксилат ((S)-3.12). трет-Бутил (R)-3-гідроксипіперидин-1-карбоксилат ((R)-3.11, 100 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 98 г (67%). Спектральні та фізичні характеристики були ідентичними характеристикам (R)-ізомеру.

Загальна методика синтезу хіральных сульфонамідів 3.14.

Сульфінат **3.6** (4 ммоль) розчиняють у воді (10 мл), додають NaOAc (20 ммоль) при 0–5 °С, а потім порціями гідроксиламін-*O*-сульфокислоту **1.7** (10 ммоль). Суміш перемішують при вказаній температурі протягом 30 хв., охолоджуючу баню прибирають та залишають перемішуватись на ніч при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагують EtOAc (3 × 5 мл), органічний шар промивають насиченим розчином Na₂CO₃ (2 × 3 мл) та насиченим розчином NaCl (2 × 3 мл), висушують над Na₂SO₄ та випаровують при пониженому тиску. Отриманий продукт розчиняють у 4 М HCl – 1,4-діоксані (5 мл) та залишають перемішуватися при кімнатній температурі до появи осаду, який відфільтровують, промивають *t*-BuOMe (2×3 мл) та висушують при пониженому тиску.

(R)-Піперидин-3-сульфонамід, гідрохлорид ((R)-3.14). трет-Бутил (R)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((R)-3.6, 1.00 г) вводять у реакцію згідно загальної методики. Вихід 0.66 г (89%). $C_5H_{13}ClN_2O_2S$. *ee* 99.2%. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ , м. ч.: 1.60 (квд, $J = 3.9$, 12.6 Гц, 1H), 1.75 (квт, $J = 3.8$, 13.1 Гц, 1H), 1.89 (дт, $J = 3.6$, 14.2 Гц, 1H), 2.13 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.85 (квд, $J = 8.6$, 16.5, 21.0 Гц, 2H), 3.22 (д, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.35 (тт, $J = 3.7$, 12.0 Гц, 1H), 3.40 – 3.55 (м, 1H), 7.16 (с, 2H), 9.41 (с, 2H). РХМС (XI, m/z): 165 $[M-Cl]^+$.

(S)-Піперидин-3-сульфонамід, гідрохлорид ((S)-3.14). трет-Бутил (S)-3-(піримідин-2-ілтію)піперидин-1-карбоксилат ((S)-3.6, 1.00 г) вводять у реакцію згідно із загальною методикою. Вихід 0.68 г (91%). *ee* 99.5%. Спектральні характеристики отриманого ізомера ідентичні до характеристик (R)-ізомера.

6.3. Експериментальна частина до Розділу 4

Загальний коментар. Сульфінати **4.2a**, **4.2b**, **4.2e**, і **4.2f**,⁷⁵, а також мезилати **4.8i** і **4.8j**²⁰² отримують згідно з літературними методами і використовують на наступній стадії без додаткового очищення. Вихідні сполуки **4.5a–i** і **4.9a–j**·HCl були придбані з комерційних джерел. Оптична чистота (*ee*) вихідних речовин **4.5a** і **4.5b**, використаних для отримання **4.2a** і **4.2b**, становила 90%, що пояснює спостережувані значення *ee* для продуктів **4.3aa**, **4.3ab**, **4.3bb**, і **4.3ae**, отриманих із цих сульфінатів. Інші хіральні спирти **4.5b–g** були енантіочистими (понад 99% *ee*).

Загальна методика синтезу сульфінатів 4.2.

Сульфінати **4.2a–h** було синтезовано виходячи з відповідних спиртів **4.5a–h** згідно з протоколом Параса.⁷⁵ Спирт **4.5** (0.100 моль), 2-тіопіримідин (0.110 моль) і трифенілфосфін (0.110 моль) розчиняють в ТГФ (300 мл/0.1 моль **4.5**) і отриману суміш охолоджують до 0 °С в атмосфері аргону. Диетилазодикарбоксилат (0.110 моль) додають по краплях, підтримуючи температуру нижче 5 °С; отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють у вакуумі, а залишок

очищають колонковою хроматографією (градієнт гексан – EtOAc (9:1 до 7:3) як елюент), отримуючи похідне тіопіримідину **4.6**, яке використовують в наступній стадії без характеристики.

Отриману сполуку **4.6** розчиняють в CH_2Cl_2 (600 мл/0.1 моль **4.5**) і до цього розчину порційно додають *m*-CPBA (0.220 моль). Отриману реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, осад, що утворився, відфільтровують, фільтрат промивають 10% водним розчином Na_2SO_3 (2×300 мл/0,1 моль **4.5**), сушать над Na_2SO_4 і випарюють у вакуумі, отримуючи сульфон **7**, який використовують в наступній стадії без додаткової очистки.

Сполуку **7**, отриману вище, додають до охолодженого до 0°C розчину NaOMe (0.100 моль) у метанолі (200 мл/0.1 моль **4.5**). Отриманий розчин залишають перемішуватись за кімнатної температури на 1 год і потім органічний розчинник випарюють у вакуумі. Залишок розтирають з *t*-BuOMe (200 мл/0.1 моль **4.5**), фільтрують, промивають гексаном (500 мл) та сушать у вакуумі, отримуючи сульфінат **4.2**.

Натрію (R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-сульфінат (4.2c). Вихід 20.7 г (84%). Безбарвний порошок. $T_{\text{пл}} = >155^\circ\text{C}$ (розкл.). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.40 (дд, $J = 11.4, 5.1$ Гц, 1H), 3.24 – 3.11 (м, 3H), 2.30 – 2.16 (м, 1H), 2.04 – 1.87 (м, 1H), 1.83 – 1.71 (м, 1H), 1.39 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 153.5, 77.8, 65.8 і 64.8, 45.7 і 45.5, 44.8, 28.2, 24.8 і 24.1. $ee > 99\%$. ВЕРХ (Chiralpak[®] AS-H (250×4.6 мм, 5 μm), гексан (з 0.1% v/v ТФО) / *i*-PrOH = 70/30, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) $t_{\text{R}} = 8.5$ хв. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.15$ (с 0.25, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 258$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Пораховано для $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NNaO}_4\text{S}$: 258.0776. Знайдено 258.0772.

Натрію (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-3-сульфінат (4.2d). Вихід 20.4 г (81%). Безбарвний порошок. $T_{\text{пл}} = >155^\circ\text{C}$ (розкл.). $ee = 99.6\%$. ВЕРХ (Chiralpak[®] AS-H (250×4.6 мм, 5 μm), гексан (with 0.1% v/v ТФО) / *i*-PrOH = 70/30, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) $t_{\text{R}} = 8.4$ хв (minor), 10.1 хв (major). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.23$ (с 0.25, MeOH). Інші спектральні та фізичні параметри ідентичні до (R)-ізомеру **2c**.

Натрію (*R*)-тетрагідрофуран-3-сульфінат (4.2g). Вихід 36.6 г (83%). Бежевий порошок. $T_{пл} = >185$ °C (розкл.). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.81 (дд, $J = 9.0$, 5.3 Гц, 1H), 3.64 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 3.63 – 3.56 (м, 1H), 3.56 – 3.49 (м, 1H), 2.40 – 2.30 (м, 1H), 1.97 – 1.86 (м, 1H), 1.84 – 1.72 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 67.7, 66.8, 66.7, 26.1. $ee > 99\%$. ВЕРХ (дериватизація бензилсульфоном, Chiralpak[®] IB (250×4.6 мм, 5 μm), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 70/15/15, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) $t_R = 17.7$ хв. $[\alpha]_D^{20} = +29.8$ (с 0.5, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 135$ [M–Na][–]. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M–Na][–] Пораховано для C₄H₇O₃S: 135.0121. Знайдено 135.0122.

Натрію тетрагідрофуран-3-сульфінат (4.2h). Вихід 31.5 г (71%). Безбарвний порошок. $T_{пл} = >185$ °C (розкл.) (літ.²¹⁹ >300 °C). ВЕРХ (дериватизація бензилсульфоном, Chiralpak[®] IB (250×4.6 мм, 5 μm), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 70/15/15, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) $t_R = 17.8$ хв, 18.7 хв. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3.80 (дд, $J = 9.1$, 5.4 Гц, 1H), 3.64 (т, $J = 9.1$ Гц, 1H), 3.63 – 3.56 (м, 1H), 3.56 – 3.48 (м, 1H), 2.33 (тт, $J = 9.8$, 6.3 Гц, 1H), 1.91 (дк, $J = 12.6$, 6.3 Гц, 1H), 1.84 – 1.71 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 67.7, 66.8, 66.7, 26.1. РХМС (XI): $m/z = 135$ [M–Na][–]. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M–Na][–] Пораховано для C₄H₇O₃S: 135.0121. Знайдено 135.0120. Усі спектральні та фізичні характеристики відповідають раніше опублікованим.²¹⁹

транс-трет-Бутил *N*-[3-(піримідин-2-ілсульфаніл)циклобутил]карбамат (4.6i). Мезилат 4.8i розчиняють в ДМФА (850 мл), додають тіопіримідин (25.8 г, 0.223 моль) і карбонат калію (46 г, 0.334 моль), і отриману суміш перемішують при нагріванні на масляній бані до 60 °C протягом 24 год. Після охолодження додають воду (1,5 л) і екстрагують EtOAc (3 × 400 мл). Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином (4 × 500 мл), сушать над Na₂SO₄ і випарювали при пониженному тиску, отримуюючи сирий продукт 4.6i, який був достатньо чистим для наступного етапу. Аналітичний зразок отримували за допомогою ВЕРХ.

Вихід 47.2 г (78%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{\text{пл}} = 102\text{--}105\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.51 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H), 6.97 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 4.82 (уширений с, 1H), 4.42 (уширений с, 1H), 4.26 – 4.14 (м, 1H), 2.58 – 2.42 (м, 4H), 1.46 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 172.1, 156.7, 154.5, 116.0, 79.0, 43.9, 36.8, 32.9, 27.9. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 282.1271. Знайдено 282.1266.

цис-трет-Бутил N-[3-(піримідин-2-ілсульфаніл)циклобутил]карбамат (4.6j). Синтезовано з **4.8j** (25.0 г, 0.133 ммоль) аналогічно до **4.6i**. Вихід 26.0 г (80%). Безбарвний порошок. $T_{\text{пл}} = 125\text{--}126\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.61 (дд, $J = 4.9, 1.0$ Гц, 2H), 7.26 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.19 (тд, $J = 4.9, 1.0$ Гц, 1H), 4.00 – 3.82 (м, 2H), 2.76 – 2.65 (м, 2H), 2.02 – 1.92 (м, 2H), 1.37 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.2, 157.8, 154.4, 117.2, 77.7, 42.2, 38.3, 29.8, 28.2. РХМС (XI): $m/z = 282$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: 282.1271. Знайдено 282.1269.

транс-трет-Бутил N-[3-(піримідин-2-сульфоніл)циклобутил]карбамат (4.7i). Сполуку **4.6i** (47.2 г, 0.168 моль) розчиняють в CH_2Cl_2 (1 л). До отриманого розчину повільно додають *m*-CPBA (67.2 г, 0.389 моль) і залишають перемішуватись протягом 8 годин. Осад, що утворився, відфільтровують, фільтрат промивають 10% водним розчином Na_2SO_3 (2×500 мл), сушать над Na_2SO_4 , і упарюють при пониженому тиску, отримуючи продукт **4.7i**. Вихід 45.7 г (87%). Безбарвний порошок. $T_{\text{пл}} = 157\text{--}158\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.94 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H), 7.57 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 4.84 (уширений с, 1H), 4.49 – 4.38 (м, 1H), 4.38 – 4.29 (м, 1H), 3.04 – 2.93 (м, 2H), 2.61 (уширений с, 2H), 1.45 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 165.6, 158.6, 154.6, 123.8, 79.8, 46.9, 41.1, 32.1, 28.3. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$: 336.0994. Знайдено 336.0971.

цис-трет-Бутил N-[3-(піримідин-2-сульфоніл)циклобутил]карбамат (4.7j). Синтезовано з **4.6j** (26.0 г, 0.106 моль) аналогічно до **4.7i**. Вихід 23.9 г (82%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{\text{пл}} = 144\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-

d_6) δ 9.07 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 7.85 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.40 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.27 – 4.13 (м, 1H), 4.02 (br, 1H), 2.49 – 2.42 (м, 2H), 2.39 – 2.26 (м, 2H), 1.37 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 165.6, 158.6, 154.6, 123.9, 79.8, 46.9, 41.1, 32.1, 28.3. РХМС (XI): $m/z = 214$ $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2+\text{H}]^+$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$: 336.0994. Знайдено 336.0980.

транс-3-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклобутан-1-сульфінат натрію (4.2i). Сполуку **4.7i** (45.5 г, 0.145 моль) додають до розчину NaOMe (5.40 г, 0.100 моль) у метанолі (200 мл) при 0 °С. Отриманий розчин перемішують впродовж години, після чого органічний розчинник упарюють при пониженому тиску. Залишок розтирають з $t\text{-BuOMe}$ (200 мл), фільтрують, промивають гексаном (500 мл) та сушать у вакуумі, отримуючи сульфінат **4.2i**.

Вихід 28.5 г (76%). Безбарвний порошок. $T_{\text{пл}} = > 270$ °С (розкл.). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 3.88 (квінт, $J = 8.1$ Гц, 1H), 2.75 – 2.62 (м, 1H), 2.43 – 2.32 (м, 2H), 2.11 – 1.99 (м, 2H), 1.28 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, D_2O) δ 156.9, 80.7, 54.9, 42.9, 28.7, 27.2. РХМС (XI): $m/z = 234$ $[\text{M}-\text{Na}]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-\text{Na}]^-$ Пораховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$: 234.0806. Знайдено 234.0793.

цис-3-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклобутан-1-сульфінат натрію (4.2j). Синтезовано з **4.7j** (23.8 г, 87 ммоль) аналогічно до **4.2i**. Вихід 16.2 г (83%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{\text{пл}} = > 195$ °С (розкл.). ^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 3.85 (квінт, $J = 8.5$ Гц, 1H), 2.61 (квінт, $J = 8.8$ Гц, 1H), 2.28 (дд, $J = 9.8, 8.8$ Гц, 2H), 1.87 (дд, $J = 9.8, 8.5$ Гц, 2H), 1.28 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, D_2O) δ 156.9, 80.7, 51.9, 40.4, 28.5, 27.2. РХМС (XI): $m/z = 258$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}-\text{Na}]^-$ Пораховано для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$: 234.0806. Знайдено 234.0792.

Загальна процедура синтезу сульфонамідів 4.3. Гідроксиламін гідрохлорид **4.9**·HCl (10 ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (15–20 мл / 10 ммоль **4.9**), і отриманий розчин охолоджують до –78 °С в інертній атмосфері. До цього розчину по краплям додають хлоросульфову кислоту (15 ммоль, 1.5 ек) підтримуючи внутрішню температуру реакційної суміші нижче –70 °С, після чого повільно вигравають суміш до кт і вимішують протягом 8 годин. Гомогенний розчин

розбавляють Et₂O (100 мл/10 ммоль сполуки **4.9**). Отриманий осад фільтрують, промивають Et₂O (2×50 мл / 10 ммоль **4.9**) і сушать у вакуумі. Сирий продукт, гідроксиламіно-*O*-сульфонову кислоту **4.4** (близько 5–7.5 ммоль) використовують у наступній стадії без додаткової очистки.^{203,220}

Сполуку **4.4** (близ. 3 ммоль) додають до суміші сполуки **4.2** (1 ммоль) і NaOAc·3H₂O (3 ммоль) у H₂O (15–20 мл/1 ммоль **4.2**) при інтенсивному перемішуванні і залишають на 8 годин. Після цього додають насичений водний розчин NaHCO₃ (50 мл/1 ммоль **4.2**), екстрагують отриману суміш EtOAc (2 × 50 мл/1 ммоль **4.2**), отриманий органічний шар промивають насиченим сольовим розчином (2×50 мл/1 ммоль **4.2**), сушать над Na₂SO₄, і випарюють у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою ВЕРХ або перекристалізують з *t*-BuOMe з отриманням сульфонаміду **4.3**.

Для масштабованих експериментів (близько 0.25 моль сполук **4.2e–g**) було використано 1.2-кратний надлишок сполук **4.4a** і NaOAc·3H₂O.

(1S)-*N*-Метил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3aa). Вихід 167 мг (84%). Масло з жовтим відтінком. *ee* 89%. ВЕРХ (Chiralcel® OJ-H (250×4.6 мм, 5 μм), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 80/10/10, потік = 0.6 мл/хв, *l* = 215 нм) *t*_R = 21.8 хв (major), 34.0 хв (minor). $[\alpha]_D^{20} = -40.3$ (с 0.1, MeOH). Інші спектральні характеристики ідентичні до (*R*)-ізомеру **4.3ba**.

(1S)-*N*-Метил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3ba). Вихід 155 мг (78%). Масло з жовтим відтінком. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.47 (дд, *J* = 7.4, 2.3 Гц, 2H), 7.43 – 7.35 (м, 3H), 4.28 (к, *J* = 7.1 Гц, 1H), 3.93 (уширений с, 1H), 2.60 (с, 3H), 1.81 (д, *J* = 7.1 Гц, 3H). ¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 134.7, 128.6, 128.3, 128.3, 62.3, 29.5, 15.2. $[\alpha]_D^{20} = +44.4$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) *m/z* [M+Na]⁺ Пораховано для C₉H₁₃NNaO₂S: 222.0565. Знайдено 222.0560.

***трет*-Бутил (3R)-3-(метилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3ca)**. Вихід 216 мг (82%). Безбарвний порошок. *T*_{пл} = 126–128 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.51 (уширений с, 0.5H), 4.39 (уширений с, 0.5H), 3.73 (м, 3H), 3.62 (уширений с, 1H), 3.43 (уширений с, 1H), 2.85 (д, *J* = 5.3 Гц, 3H), 2.39 (уширений

c, 1H), 2.30 (уширений c, 1H), 1.47 (c, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, CDCl_3) δ 154.0, 80.0, 59.9 і 58.8, 46.5, 45.1 і 44.8, 29.6, 28.4, 27.0 і 26.5. $ee \geq 96\%$. SFC (Chiralcel[®] OJ-H (150×4.6 мм, 5 μm), $\text{CO}_2 / \text{MeOH} = 95/5$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 4.2$ хв (minor), 6.0 хв (major). $[\alpha]_D^{20} = -2.5$ (c 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 263$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 287.1041. Знайдено 287.1039.

трет-Бутил (3S)-3-(метилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3da). Вихід 246 мг (93%). Безбарвний порошок. $T_{\text{пл}} = 125\text{--}128$ °C. $ee > 99\%$. SFC (Chiralcel[®] OJ-H (150×4.6 мм, 5 μm), $\text{CO}_2 / \text{MeOH} = 95/5$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 4.4$ хв. $[\alpha]_D^{20} = +2.5$ (c 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 287.1041. Знайдено 287.1033. Інші спектральні характеристики відповідають (*R*)-ізомеру **4.3ca**.

(2R)-N-Метил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3ea). Вихід 39.0 г (90%) з 41.5 г (0.259 моль) сульфінату **4.2e**. Безбарвне масло. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.89 (к, $J = 4.9$ Гц, 1H), 3.63 (дд, $J = 9.4, 4.2$ Гц, 1H), 3.43 – 3.33 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 2.57 (д, $J = 4.8$ Гц, 3H), 1.23 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 71.6, 58.7, 54.7, 29.1, 12.5. $[\alpha]_D^{20} = +8.9$ (c 0.5, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}$ 190.0514. Знайдено 190.0509.

(2S)-N-Метил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3fa). Вихід 39.8 г (88%) з 43.3 г (0.270 моль) сульфінату **4.2g**. Безбарвне масло. $[\alpha]_D^{20} = -8.5$ (c 0.5, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}$ 190.0514. Знайдено 190.0509. Інші спектральні характеристики ідентичні до (*R*)-ізомеру **4.3ea**.

(3R)-N-метилоксолан-3-сульфонамід (4.3ga). Вихід 38.1 г (94%) з 38.8 г (0.245 моль) сульфінату **4.2g**. Масло з жовтим відтінком. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.12 – 7.05 (м, 1H), 3.97 – 3.90 (м, 1H), 3.89 (с, 1H), 3.89 – 3.87 (м, 1H), 3.83 – 3.76 (м, 1H), 3.71 – 3.64 (м, 1H), 2.60 (д, $J = 4.9$ Гц, 3H), 2.21 – 2.04 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 67.6, 67.4, 58.4, 28.6, 27.7. $[\alpha]_D^{20} = +22.9$

(с 0.5, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Пораховано для $C_5H_{12}NO_3S$: 166.0532. Знайдено 166.0535.

***N*-метилоксолан-3-сульфонамід (4.3ha).** Вихід 152 мг (92%). Масло з жовтим відтінком. Усі спектральні дані ідентичні до (*R*)-ізомеру **4.3ga**.

***транс-трет*-Бутил *N*-[3-(метилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3ia).** Вихід 253 мг (96%). Безбарвний порошок. $T_{пл} = 162-163$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.83 (с, 1H), 4.33 (с, 2H), 3.77 (тт, $J = 9.7, 4.7$ Гц, 1H), 2.83 (д, $J = 4.5$ Гц, 3H), 2.82 – 2.76 (м, 2H), 2.47 (с, 2H), 1.45 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 154.5, 77.9, 47.8, 42.7, 31.4, 28.7, 28.2. РХМС (XI): $m/z = 263$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{10}H_{20}N_2NaO_4S$: 287.1041. Знайдено 287.1033.

***цис-трет*-Бутил *N*-[3-(метилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3ja).** Вихід 248 мг (94%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 151-153$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.95 (уширений с, 1H), 4.18 (уширений с, 2H), 3.51 (квінт, $J = 8.4$ Гц, 1H), 2.80 (с, 3H), 2.78 – 2.71 (м, 2H), 2.42 – 2.25 (м, 2H), 1.44 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 154.3, 79.3, 46.9, 40.0, 32.9, 29.0, 27.9. РХМС (XI): $m/z = 263$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{10}H_{20}N_2NaO_4S$: 287.1041. Знайдено 287.1042.

(1*S*)-*N*-Етил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3ab). Вихід 187 мг (88%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{пл} = 85-86$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.46 – 7.29 (м, 5H), 7.05 (с, 1H), 4.35 (к, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.78 (кд, $J = 12.8, 7.2$ Гц, 2H), 1.59 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 0.98 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 135.9, 129.2, 128.2, 128.0, 61.1, 37.8, 15.9, 15.7. *ee* 91%. SFC (Chiralpak[®] AD-H (250×4.6 мм, 5 μ м), CO_2 / MeOH = 50/50, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 2.6$ хв (major), 3.2 хв (minor). $[\alpha]_D^{20} = +44.5$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 212$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Пораховано для $C_{10}H_{16}NO_2S$: 214.0896. Знайдено 214.0894.

(1*R*)-*N*-Етил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3bb). Вихід 177 мг (83%). Безбарвний порошок. $T_{пл} = 86-87$ °С. *ee* 90%. SFC (Chiralpak[®] AD-H (250×4.6 мм,

5 μm), $\text{CO}_2 / \text{MeOH} = 50/50$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 2.6$ хв (minor), 3.2 хв (major). $[\alpha]_D^{20} = -44.3$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2\text{S}$: 236.0721. Знайдено 236.0716. Інші спектральні характеристики ідентичні до (*S*)-ізомеру **4.3ab**.

трет-Бутил (3R)-3-(етилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3cb). Вихід 225 мг (81%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{\text{пл}} = 84\text{--}87$ °C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.43 (уширений с, 0.5H) і 4.34 (уширений с, 0.5H), 3.72 (д, $J = 9.3$ Гц, 3H), 3.62 (уширений с, 1H), 3.42 (уширений с, 1H), 3.22 (кд, $J = 7.3, 6.4$ Гц, 2H), 2.38 (уширений с, 1H), 2.29 (уширений с, 1H), 1.47 (с, 9H), 1.24 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 158.3 і 153.5, 79.5, 60.3 і 59.3, 46.1, 44.7 і 44.4, 38.2, 28.0, 26.6 і 26.1, 15.7. $ee > 99\%$. SFC (Chiralcel[®] OJ-H (250×4.6 мм, 5 μm), $\text{CO}_2 / \text{MeOH} = 95/5$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 4.2$ хв. $[\alpha]_D^{20} = +2.7$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 278$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 301.1198. Знайдено 301.1189.

трет-Бутил (3S)-3-(етилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3db). Вихід 256 мг (92%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{\text{пл}} = 83\text{--}84$ °C. $ee > 99\%$. SFC (Chiralcel[®] OJ-H (250×4.6 мм, 5 μm), $\text{CO}_2 / \text{MeOH} = 95/5$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 3.6$ хв. $[\alpha]_D^{20} = -2.3$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 301.1198. Знайдено 301.1183. Інші спектральні характеристики відповідають (*R*)-ізомеру **4.3cb**.

(2R)-N-Етил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3eb). Вихід 161 мг (89%). Безбарвна рідина. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.32 (уширений с, 1H), 3.72 (дд, $J = 9.9, 7.6$ Гц, 1H), 3.58 (дд, $J = 9.9, 5.1$ Гц, 1H), 3.39 (с, 3H), 3.36 – 3.27 (м, 1H), 3.24 – 3.13 (м, 2H), 1.38 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.22 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ ^{13}C ЯМР (126 МГц,) δ 72.2, 58.7, 55.6, 38.1, 15.4, 11.2. $[\alpha]_D^{20} = +2.0$ (с 0.1, MeOH). ГХМС (EУ): $m/z = 166$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ Пораховано для $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$: 182.0846. Знайдено 182.0846.

(2S)-N-Етил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3fb). Вихід 157 мг (87%). Безбарвна рідина. $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пораховано для $C_6H_{16}NO_3S$: 182.0846. Знайдено 182.0844. Інші спектральні характеристики відповідають енантіомеру **4.3eb**.

(3R)-N-Етилоксолан-3-сульфонамід (4.3gb). Вихід 141 мг (79%). Безбарвна рідина. $[\alpha]_D^{20} = +24.0$ (с 0.1, MeOH). Усі спектральні дані ідентичні до рацемату **3hb**.

N-Етилоксолан-3-сульфонамід (4.3hb). Вихід 136 мг (76%). Масло з жовтим відтінком. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.32 (уширений с, 1H), 4.15 – 4.03 (м, 2H), 4.03 – 3.95 (м, 1H), 3.90 – 3.82 (м, 1H), 3.82 – 3.74 (м, 1H), 3.24 (квінт, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.39 – 2.23 (м, 2H), 1.24 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 67.9, 67.8, 61.1, 38.2, 27.9, 15.7. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Пораховано для $C_6H_{14}NO_3S$: 180.0689. Знайдено 180.0689.

транс-трет-Бутил N-[3-(етилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3ib). Вихід 245 мг (88%). Безбарвний порошок. $T_{пл} = 152-153$ °C. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.24 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.03 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 4.19 – 4.06 (м, 1H), 3.65 (с, 1H), 3.00 – 2.88 (м, 2H), 2.47 (с, 2H), 2.34 – 2.21 (м, 2H), 1.37 (с, 9H), 1.05 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 154.5, 77.8, 49.1, 42.7, 37.4, 31.5, 28.2, 15.7. РХМС (XI): $m/z = 277$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{11}H_{22}N_2NaO_4S$: 301.1198. Знайдено 301.1190.

цис-трет-Бутил N-[3-(етилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3jb). Вихід 256 мг (92%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{пл} = 145-146$ °C. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.93 (уширений с, 1H), 4.15 (м, 2H), 3.47 (квінт, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.17 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.84 – 2.65 (м, 2H), 2.41 – 2.20 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.21 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 154.3, 79.3, 47.8, 37.9, 32.9, 27.9, 15.6. РХМС (XI): $m/z = 277$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{11}H_{22}N_2NaO_4S$: 301.1198. Знайдено 301.1195.

(1S)-N-Бутил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3ac). Вихід 198 мг (82%). Масло з жовтим відтінком. $[\alpha]_D^{20} = -59.6$ (с 0.1, $CHCl_3$). Усі спектральні дані ідентичні до (R)-ізомеру **4.3bc**.

(1R)-N-Бутил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3bc). Вихід 195 мг (81%). Масло з жовтим відтінком. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.44 – 7.29 (м, 5H), 7.01 (т, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.34 (к, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.81 – 2.62 (м, 2H), 1.58 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.38 – 1.28 (м, 2H), 1.28 – 1.16 (м, 2H), 0.82 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 135.9, 129.2, 128.2, 128.0, 61.2, 42.5, 32.0, 19.2, 15.9, 13.5. $[\alpha]_D^{20} = +66.3$ (с 0.1, CHCl_3). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2\text{S}$: 264.1034. Знайдено 264.1027.

трет-Бутил (3R)-3-(бутилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3cc). Вихід 241 мг (79%). Масло з жовтим відтінком. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.29 (с, 1H), 3.91 – 3.79 (м, 1H), 3.56 – 3.48 (м, 2H), 3.45 – 3.35 (м, 1H), 3.32 – 3.23 (м, 1H), 2.93 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.22 – 2.09 (м, 2H), 1.46 – 1.41 (м, 2H), 1.40 (с, 9H), 1.37 – 1.25 (м, 2H), 0.86 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 153.2, 78.7, 58.7 і 57.8, 46.2, 44.9 і 44.8, 42.1, 31.9, 28.1, 26.6 і 25.8, 19.2, 13.5. $ee > 99\%$. SFC (Chiralcel[®] OJ-H (250×4.6 мм, 5 μm), $\text{CO}_2 / \text{MeOH} = 95/5$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 3.6$ хв. $[\alpha]_D^{20} = +0.4$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 305$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 329.1511. Знайдено 329.1504.

трет-Бутил (3S)-3-(бутилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3dc). Вихід 245 мг (80%). Масло з жовтим відтінком. $ee > 99\%$. SFC (Chiralcel[®] OJ-H (250×4.6 мм, 5 μm), $\text{CO}_2 / \text{MeOH} = 95/5$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 4.4$ хв. $[\alpha]_D^{20} = -0.3$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$: 329.1511. Знайдено 329.1507. Інші спектральні характеристики ідентичні до (R)-ізомеру 4.3cc.

(2R)-N-Бутил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3ec). Вихід 180 мг (86%). Масло з жовтим відтінком. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.37 (с, 1H), 3.71 (дд, $J = 9.9, 7.6$ Гц, 1H), 3.58 (дд, $J = 9.9, 5.0$ Гц, 1H), 3.39 (с, 3H), 3.37 – 3.27 (м, 1H), 3.18 – 3.05 (м, 2H), 1.55 (квінт, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.45 – 1.32 (м, 2H), 1.38 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 0.94 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 72.2, 58.7, 55.6, 42.8, 31.9, 19.3, 13.1, 11.3. $[\alpha]_D^{20} = +10.7$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 210$

[M+H]⁺; 208[M-H]⁻. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Пораховано для C₈H₂₀NO₃S: 210.1158. Знайдено 210.1158.

(2S)-N-Бутил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3fc). Вихід 176 мг (84%). Масло з жовтим відтінком. $[\alpha]_D^{20} = -11.0$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Пораховано для C₈H₂₀NO₃S: 210.1158. Знайдено 210.1157. Інші спектральні характеристики ідентичні до (R)-ізомеру 4.3ec.

транс-трет-Бутил N-[3-(бутилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3ic). Вихід 260 мг (85%). Порошок з жовтим відтінком. T_{пл} = 144–145 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.82 (д, J = 7.0 Гц, 1H), 4.32 (уширений с, 2H), 3.80 – 3.67 (м, 1H), 3.13 (к, J = 6.7 Гц, 2H), 2.85 – 2.74 (м, 2H), 2.46 (уширений с, 2H), 1.53 (квінт, J = 7.3 Гц, 2H), 1.45 (с, 9H), 1.38 (sept, J = 7.3 Гц, 2H), 0.94 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 154.9, 79.7, 50.7, 43.5, 43.3, 32.6, 32.1, 28.4, 19.7, 13.6. РХМС (XI): $m/z = 305$ [M-H]⁻. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для C₁₃H₂₆N₂NaO₄S: 329.1511. Знайдено 329.1509.

цис-трет-Бутил N-[3-(бутилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3jc). Вихід 278 мг (91%). Безбарвний порошок. T_{пл} = 141–143 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.92 (с, 1H), 4.15 (с, 2H), 3.47 (квінт, J = 8.3 Гц, 1H), 3.14 – 3.06 (м, 2H), 2.81 – 2.68 (м, 2H), 2.39 – 2.25 (м, 2H), 1.53 (квінт, J = 7.0 Гц, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.41 – 1.32 (м, 2H), 0.94 (т, J = 7.3 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 154.8, 79.7, 48.2, 43.1, 40.3, 33.3, 32.5, 28.3, 19.7, 13.6. РХМС (XI): $m/z = 305$ [M-H]⁻. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для C₁₃H₂₆N₂NaO₄S: 329.1511. Знайдено 329.1510.

(1S)-N-Бензил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3ad). Вихід 135 мг (49%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.47 – 7.37 (м, 5H), 7.37 – 7.26 (м, 3H), 7.26 – 7.21 (м, 2H), 4.42 – 4.27 (м, 1H), 4.21 (к, J = 7.1 Гц, 1H), 4.10 – 3.92 (м, 2H), 1.80 (д, J = 7.2 Гц, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 136.6, 134.6, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 127.5, 63.6, 47.4, 15.3. $[\alpha]_D^{20} = -69.8$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 274$ [M-H]⁻. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для C₁₅H₁₇NNaO₂S: 298.0878. Знайдено 298.0870.

(1R)-N-Бензил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3bd). Вихід 126 мг (46%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. $[\alpha]_D^{20} = +73.5$ (с 0.1, MeOH). Усі інші спектральні та фізичні характеристики відповідають (*S*)-ізомеру **4.3ad**.

трет-Бутил (3R)-3-(бензилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3cd). Вихід 173 мг (51%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 141-143$ °C. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.47 – 7.30 (м, 5H), 4.76 (уширений с, 1H), 4.35 (с, 2H), 3.72 (уширений с, 1H), 3.68 – 3.47 (м, 3H), 3.47 – 3.32 (м, 1H), 2.34 (уширений с, 1H), 2.29 – 2.14 (м, 1H), 1.46 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (151 МГц, $CDCl_3$) δ 154.0, 136.9, 128.9, 128.1, 127.9, 80.0, 61.3 і 60.3, 47.4, 46.5, 45.1 і 44.8, 28.4, 27.0 і 26.5. *ee* > 99%. SFC (Chiralpak[®] AD-H (250×4.6 мм, 5 μ м), CO_2 / MeOH = 50/50, потік = 2.0 мл/хв, *l* = 210 нм) $t_R = 3.1$ хв. $[\alpha]_D^{20} = +10.0$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 339$ [M–H][–]. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для $C_{16}H_{24}N_2NaO_4S$: 363.1354. Знайдено 363.1347.

трет-Бутил (3S)-3-(бензилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3dd). Вихід 184 мг (54%). Yellow crystals. $T_{пл} = 141-143$ °C. *ee* > 98%. SFC (Chiralpak[®] AD-H (250×4.6 мм, 5 μ м), CO_2 / MeOH = 50/50, потік = 2.0 мл/хв, *l* = 210 нм) $t_R = 3.2$ хв (minor), 3.6 (major). $[\alpha]_D^{20} = -10.5$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для $C_{16}H_{24}N_2NaO_4S$: 363.1354. Знайдено 363.1346. Інші спектральні характеристики ідентичні до (*R*)-ізомеру **4.3cd**.

(2R)-N-Бензил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3ed). Вихід 122 мг (50%). Масло з жовтим відтінком. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 (с, 2H), 7.37 (с, 2H), 7.35 – 7.29 (м, 1H), 4.72 (т, *J* = 6.2 Гц, 1H), 4.31 (кд, *J* = 13.8, 6.2 Гц, 2H), 3.72 (дд, *J* = 10.0, 7.5 Гц, 1H), 3.60 (дд, *J* = 10.0, 4.9 Гц, 1H), 3.37 (с, 3H), 3.35 – 3.26 (м, 1H), 1.40 (д, *J* = 6.9 Гц, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 136.7, 128.3, 127.5, 127.4, 72.2, 58.7, 56.2, 47.0, 11.2. *ee* > 99%. ВЕРХ (Chiralpak[®] AD-H (250×4.6 мм, 5 μ м), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 70/15/15, потік = 0.6 мл/хв, *l* = 215 нм) $t_R = 18.2$ хв. $[\alpha]_D^{20} = +16.4$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 244$ [M+H]⁺; 242 [M–H][–]. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺ Пораховано для $C_{11}H_{18}NO_3S$: 244.1002. Знайдено 244.1002.

(2S)-N-Бензил-1-метоксипропан-2-сульфонамід (4.3fd). Вихід 122 мг (50%). Масло з жовтим відтінком. $ee > 99\%$. ВЕРХ (Chiralpak® AD-H (250×4.6 мм, 5 μм), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 70/15/15, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) $t_R = 16.0$ хв. $[\alpha]_D^{20} = -15.8$ (c 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Пораховано для $C_{11}H_{18}NO_3S$: 244.1002. Знайдено 244.1002. Інші спектральні характеристики ідентичні до (*R*)-ізомеру **4.3ed**.

(3R)-N-Бензилоксолан-3-сульфонамід (4.3gd). Вихід 128 мг (53%). Масло з жовтим відтінком. $[\alpha]_D^{20} = -19.2$ (c 0.1, MeOH). Усі інші спектральні характеристики ідентичні рацемату **4.3hd**.

N-Бензилоксолан-3-сульфонамід (4.3hd). Вихід 118 мг (49%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 70-71$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7.42 – 7.30 (м, 5H), 4.95 – 4.85 (м, 1H), 4.34 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 4.08 (дд, $J = 10.0, 5.5$ Гц, 1H), 3.99 – 3.89 (м, 2H), 3.84 – 3.75 (м, 1H), 3.62 (ддт, $J = 9.5, 7.9, 5.5$ Гц, 1H), 2.29 (ддт, $J = 13.4, 7.6, 5.7$ Гц, 1H), 2.18 (дддд, $J = 13.6, 9.6, 7.5, 6.3$ Гц, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 136.5, 128.4, 127.7, 127.4, 67.8, 67.8, 61.5, 46.9, 27.8. РХМС (XI): $m/z = 240$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{11}H_{15}NNaO_3S$: 264.0670. Знайдено 264.0662.

транс-трет-Бутил N-[3-(бензилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3id). Вихід 187 мг (55%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 176-179$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.73 (с, 1H), 7.40 – 7.30 (м, 5H), 7.30 – 7.21 (м, 1H), 4.14 (с, 2H), 3.54 – 3.43 (м, 1H), 3.33 (с, 1H), 2.49 – 2.43 (м, 2H), 2.20 (т, $J = 11.2, 9.6$ Гц, 2H), 1.36 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 154.9, 139.2, 128.8, 127.9, 127.6, 78.3, 50.1, 46.4, 43.0, 31.9, 28.6. РХМС (XI): $m/z = 339$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{16}H_{24}N_2NaO_4S$: 363.1354. Знайдено 363.1350.

цис-трет-Бутил N-[3-(бензилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3jd). Вихід 194 мг (57%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 179-180$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.59 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H), 7.38 – 7.29 (м, 5H), 7.29 – 7.24 (м, 1H), 4.13 (д, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.79 (к, $J = 7.9$ Гц, 1H), 3.47 – 3.36 (м, 1H), 2.37 – 2.28 (м, 2H), 2.21 – 2.09 (м, 2H), 1.36 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $DMSO$) δ 155.0, 139.2 і

138.6, 129.6 і 128.8, 127.9 і 120.6, 127.6 і 124.3, 78.2, 47.9 і 47.4, 46.3, 32.9, 32.9, 28.6. РХМС (XI): $m/z = 339$ [M-H]⁻. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для C₁₆H₂₄N₂NaO₄S: 363.1354. Знайдено 363.1352.

(1S)-N-Циклопентил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3ae). Вихід 131 мг (70%). Масло з жовтим відтінком. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.50 – 7.42 (м, 2H), 7.42 – 7.33 (м, 3H), 4.23 (к, $J = 7.1$ Гц, 1H), 3.96 (уширений с, 1H), 3.49 (к, $J = 6.7$ Гц, 1H), 1.90 (дк, $J = 12.5, 6.7$ Гц, 1H), 1.86 – 1.81 (м, 1H), 1.79 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.69 – 1.57 (м, 2H), 1.57 – 1.44 (м, 2H), 1.42 – 1.27 (м, 2H). ¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 135.3, 129.2, 128.7, 128.6, 63.8, 56.2 і 56.0, 34.1, 34.0, 23.1, 23.1, 15.9 і 15.9. *ee* 91%. ВЕРХ (Chiralcel[®] OJ-H (250×4.6 мм, 5 μм), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 70/15/15, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) $t_R = 14.3$ хв (minor), 28.5 хв (major). $[\alpha]_D^{20} = +36.6$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 252$ [M-H]⁻. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для C₁₃H₁₉NNaO₂S: 276.1034. Знайдено 276.1029.

(1R)-N-Циклопентил-1-фенілетан-1-сульфонамід (4.3be). Вихід 127 мг (68%). Масло з жовтим відтінком. *ee* = 96%. ВЕРХ (Chiralcel[®] OJ-H (250×4.6 мм, 5 μм), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 70/15/15, потік = 0.6 мл/хв, $l = 210$ нм) 14.2 хв (major), 28.8 хв (minor). $[\alpha]_D^{20} = -41.6$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z [M+Na]⁺ Пораховано для C₁₃H₁₉NNaO₂S: 276.1034. Знайдено 276.1025. Інші спектральні характеристики ідентичні до (*S*)-ізомеру **3ae**.

трет-Бутил (3R)-3-(циклопентилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3ce). Вихід 267 мг (84%). Бежеві кристали. $T_{пл} = 107-108$ °C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.37 (уширений с, 1H), 3.80 (к, $J = 7.1$ Гц, 1H), 3.72 (уширений с, 3H), 3.62 (уширений с, 1H), 3.48 – 3.37 (м, 1H), 2.36 (уширений с, 1H), 2.28 (уширений с, 1H), 2.07 – 1.96 (м, 3H), 1.77 – 1.66 (м, 3H), 1.66 – 1.56 (м, 2H), 1.51 (уширений с, 2H), 1.47 (с, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (151 МГц, CDCl₃) δ 154.0, 79.9, 61.2 і 60.2, 55.7, 46.6, 45.2 і 45.0, 34.2, 34.1, 28.4, 27.1 і 26.6, 23.2, 23.1. *ee* ≥ 99%. ВЕРХ (Chiralcel[®] OD-H (250×4.6 мм, 5 μм), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 80/10/10, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) 9.0 хв (minor), 10.1 хв (major). $[\alpha]_D^{20} = +1.0$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI):

$m/z = 317$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{14}H_{26}N_2NaO_4S$: 341.1511. Знайдено 341.1506.

трет-Бутил (3S)-3-(циклопентилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3de). Вихід 270 мг (85%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 107-108$ °С. $ee \geq 99\%$. ВЕРХ (Chiralcel® OD-H (250×4.6 мм, 5 μ м), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 80/10/10, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) 9.0 хв (major), 10.2 хв (minor). $[\alpha]_D^{20} = -0.9$ (с 0.1, MeOH). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{14}H_{26}N_2NaO_4S$: 341.1511. Знайдено 341.1504. Інші спектральні характеристики ідентичні до (*R*)-ізомеру **3се**.

транс-трет-Бутил *N*-[3-(циклопентилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3іе). Вихід 238 мг (75%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 193-196$ °С. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 7.24 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.08 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.15 – 4.06 (м, 1H), 3.64 – 3.57 (м, 1H), 3.58 – 3.49 (м, 1H), 2.49 – 2.44 (м, 1H), 2.29 – 2.18 (м, 1H), 1.83 – 1.73 (м, 2H), 1.62 – 1.54 (м, 2H), 1.44 (dtd, $J = 12.5, 8.4, 7.9, 3.7$ Гц, 2H), 1.35 (с, 9H). ^{13}C $\{^1H\}$ ЯМР (161 МГц, DMSO- d_6) δ 154.9, 78.3, 54.7, 50.0, 43.0, 33.7, 31.9, 28.6, 23.4. РХМС (XI): $m/z = 317$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{14}H_{26}N_2NaO_4S$: 341.1511. Знайдено 341.1505.

цис-трет-Бутил *N*-[3-(циклопентилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3је). Вихід 235 мг (74%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 158-160$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.92 (уширений с, 1H), 4.15 (уширений с, 2H), 3.80 – 3.70 (м, 1H), 3.47 (квінт, $J = 8.3$ Гц, 1H), 2.81 – 2.68 (м, 2H), 2.36 – 2.25 (м, 2H), 2.04 – 1.92 (м, 2H), 1.76 – 1.65 (м, 2H), 1.65 – 1.55 (м, 2H), 1.52 – 1.47 (м, 2H), 1.44 (с, 9H). ^{13}C $\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 154.3, 79.3, 54.8, 48.2, 39.7, 33.7, 32.9, 27.9, 22.7. РХМС (XI): $m/z = 317$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{14}H_{26}N_2NaO_4S$: 341.1511. Знайдено 341.150.

трет-Бутил (3R)-3-[(оксан-4-іл)сульфамойл]піролідин-1-карбоксилат (4.3cf). Вихід 207 мг (62%). Безбарвний порошок. $T_{пл} = 134-135$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.60 (уширений с, 1H), 4.01 – 3.91 (м, 2H), 3.76 – 3.64 (м, 3H), 3.63 (уширений с, 1H), 3.57 – 3.49 (м, 1H), 3.49 – 3.37 (м, 3H), 2.36 (уширений с, 1H),

2.33 – 2.23 (м, 1H), 2.01 – 1.90 (м, 2H), 1.66 – 1.53 (м, 2H), 1.47 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, CDCl_3) δ 153.6, 79.6, 66.2, 66.1, 61.4 і 60.5, 50.2, 46.2, 44.7, 34.4, 34.3, 28.0, 26.6 і 26.3. $[\alpha]_D^{20} = -2.8$ (с 0.5, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 333$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$: 357.1460. Знайдено 357.1452.

трет-Бутил (3S)-3-[(оксан-4-іл)сульфамойл]піролідин-1-карбоксилат (4.3df). Вихід 224 мг (67%). Безбарвний порошок. $T_{\text{пл}} = 132\text{--}135$ °C. $[\alpha]_D^{20} = +3.1$ (с 0.5, MeOH). $ee > 99\%$. ВЕРХ (Chiralcel® OJ-H (250×4.6 мм, 5 μm), гексан / *i*-PrOH / MeOH = 75/15/15, потік = 0.6 мл/хв, $l = 215$ нм) 9.6 хв (major), 10.6 хв (minor). МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$: 357.1460. Знайдено 357.1449. Інші спектральні характеристики відповідають (*R*)-ізомеру **3cf**.

транс-трет-Бутил *N*-[3-[(оксан-4-іл)сульфамойл]циклобутил] карбамат (4.3if). Вихід 187 мг (56%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{\text{пл}} = 200\text{--}201$ °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.23 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.19 – 4.07 (м, 1H), 3.82 – 3.75 (м, 2H), 3.70 – 3.62 (м, 1H), 3.32 (с, 2H), 3.29 (с, 1H), 3.26 (с, 1H), 2.48 – 2.44 (м, 1H), 2.31 – 2.20 (м, 2H), 1.73 – 1.66 (м, 2H), 1.47 – 1.39 (м, 2H), 1.37 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154.5, 77.8, 65.8, 50.1, 49.2, 42.5, 34.3, 31.5, 28.2. РХМС (XI): $m/z = 333$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Пораховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$: 357.1460. Знайдено 357.1451.

трет-Бутил (3R)-3-[[3-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1*H*-ізоіндол-2-іл)проп-іл]сульфамойл]піролідин-1-карбоксилат (4.3cg). Вихід 217 мг (65%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{\text{пл}} = 109\text{--}111$ °C. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90 – 7.80 (м, 4H), 7.42 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H), 3.86 (уширений с, 1H), 3.60 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.57 – 3.49 (м, 2H), 3.43 – 3.34 (м, 1H), 3.32 – 3.25 (м, 1H), 3.01 (к, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.22 – 2.10 (м, 2H), 1.78 (квінт, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.39 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.4, 153.7 і 153.5, 134.8, 132.2, 123.5, 79.1, 59.1 і 58.1, 46.6, 45.4 і 45.2, 40.8, 35.7, 29.3, 28.6, 27.0 і 26.2. $ee \geq 99\%$. SFC (Chiralpak® AD-H (250×4.6 мм, 5 μm), CO_2 / MeOH = 50/50, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_{\text{R}} = 14.3$ хв

(minor), 23.3 хв (major). $[\alpha]_D^{20} = -5.0$ (с 0.1, MeOH). РХМС (XI): $m/z = 436$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{20}H_{27}N_3NaO_6S$: 460.1518. Знайдено 460.1513.

трет-Бутил **(3S)-3-{[3-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)пропіл]сульфамойл}піролідин-1-карбоксилат (4.3dg)**. Вихід 302 мг (69%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{пл} = 109-110$ °С. $ee > 99\%$. SFC (Chiralpak® AD-H (250×4.6 мм, 5 μм), $CO_2 / MeOH = 50/50$, потік = 2.0 мл/хв, $l = 210$ нм) $t_R = 14.1$ хв. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{20}H_{27}N_3NaO_6S$: 460.1518. Знайдено 460.1516. Інші спектральні характеристики відповідають (R)-ізомеру **4.3cg**.

транс-трет-Бутил **N-[3-{[3-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)пропіл]сульфамойл}циклобутил]карбамат (4.3ig)**. Вихід 354 мг (81%). Бежевий порошок. M_p 142–144 °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.91 – 7.79 (м, 4H), 7.28 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.17 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H), 4.21 – 4.07 (м, 1H), 3.72 – 3.62 (м, 2H), 3.59 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.30 (с, 2H), 2.97 (к, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.36 – 2.21 (м, 2H), 1.75 (квінт, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.37 (с, 9H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 173.1 (2C), 159.7, 139.5 (2C), 136.9 (2C), 128.2 (2C), 83.0, 54.2, 47.8, 45.5, 40.5, 36.7 (2C), 34.2, 33.4 (3C). РХМС (XI): $m/z = 436$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+NH_4]^+$ Пораховано для $C_{20}H_{31}N_4O_6S$ 455.1959. Знайдено 455.1958.

цис-трет-Бутил **N-[3-{[3-(1,3-діоксо-2,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)пропіл]сульфамойл}циклобутил]карбамат (4.3jg)**. Вихід 354 г (81%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{пл} = 129-131$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.91 – 7.80 (м, 4H), 7.31 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.05 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 3.89 – 3.79 (м, 1H), 3.59 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.56 – 3.45 (м, 1H), 3.01 – 2.92 (м, 2H), 2.45 – 2.35 (м, 2H), 2.19 – 2.09 (м, 2H), 1.75 (квінт, $J = 7.1$ Гц, 2H), 1.36 (с, 9H). ^{13}C $\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, $CDCl_3$) δ 168.3, 154.3, 133.8, 131.4, 123.0, 79.2, 47.9, 39.7, 34.1, 32.9, 29.2, 27.9. РХМС (XI): $m/z = 436$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{20}H_{27}N_3NaO_6S$: 460.1518. Знайдено 460.1513.

трет-Бутил (3R)-3-(трет-бутилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3ch). Вихід 132 мг (43%). Безбарвний порошок. $T_{пл} = 144\text{--}145\text{ }^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = +0.9$ (с 0.1, MeOH). $ee > 99\%$. ВЕРХ (Chiralcel[®] OD-H (250×4.6 мм, 5 μм), гексан / *i*-PrOH = 95/5, потік = 1.0 мл/хв, $l = 215$ нм) 17.7 хв. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{13}H_{26}N_2NaO_4S$: 329.1511. Знайдено 329.1507. Інші спектральні характеристики відповідають (*S*)-ізомеру **4.3dh**.

трет-Бутил (3S)-3-(трет-бутилсульфамойл)піролідин-1-карбоксилат (4.3dh). Вихід 135 мг (44%). Порошок з жовтим відтінком. $T_{пл} = 142\text{--}143\text{ }^\circ\text{C}$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.36 (уширений с, 1H), 3.84 – 3.66 (м, 3H), 3.61 (уширений с, 1H), 3.43 (уширений с, 1H), 2.40 (уширений с, 1H), 2.27 (уширений с, 1H), 1.46 (с, 9H), 1.39 (с, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ 153.7, 79.4, 62.5 і 61.6, 54.7, 46.5 і 46.2, 44.9 і 44.5, 30.0, 28.0, 26.7 і 26.4. $[\alpha]_D^{20} = -1.6$ (с 0.1, MeOH). $ee > 99\%$. ВЕРХ (Chiralcel[®] OD-H (250×4.6 мм, 5 μм), гексан / *i*-PrOH = 95/5, потік = 1.0 мл/хв, $l = 215$ нм) 22.9 хв. РХМС (XI): $m/z = 305$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+Na]^+$ Пораховано для $C_{13}H_{26}N_2NaO_4S$: 329.1511. Знайдено 329.1502.

транс-трет-Бутил N-[3-(трет-бутилсульфамойл)циклобутил]карбамат (4.3ih). Вихід 159 мг (52%). Масло з жовтим відтінком. Сполука існує як суміш ротамерів 4:1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.22 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.81 (с, 1H), 4.13 – 4.02 (м, 1H), 3.63–3.52 (м, 1H), 2.66 – 2.52 (м, 1H), 2.37 – 2.12 (м, 3H), 1.35 (с, 9H), 1.26 (с, 0.2×9H), 1.20 (с, 0.8×9H). ¹³C ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 155.0, 78.2, 62.3, 53.4, 52.5, 32.1, 30.6, 28.7 і 28.0. РХМС (XI): $m/z = 329$ $[M+Na]^+$, 195 $[M+H-2C_4H_8]^+$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+NH_4]^+$ Пораховано для $C_{13}H_{30}N_3O_4S$ 324.1952. Знайдено 324.1951.

транс-трет-Бутил N-[3-сульфамойлциклобутил]карбамат (4.3ik). Вихід 346 мг (87%). Безбарвний порошок. $T_{пл} = 164\text{--}165\text{ }^\circ\text{C}$. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 5.68 (уширений с, 1H), 5.31 (с, 2H), 4.27 (уширений с, 1H), 3.74 – 3.62 (м, 1H), 2.71 – 2.60 (м, 2H), 2.48 – 2.35 (м, 2H), 1.44 (с, 9H). ¹³C {¹H} ЯМР (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 154.5, 77.8, 51.5, 42.4, 31.6, 28.2. РХМС (XI): $m/z = 249$ $[M-H]^-$.

МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Пораховано для $C_9H_{19}N_2O_4S$: 251.1060. Знайдено 251.1055.

цис-трет-Бутил *N*-[3-сульфамоїлциклобутил]карбамат (4.3jk). Вихід 255 мг (91%). Бежевий порошок. $T_{пл} = 145-147$ °С. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.25 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.69 (с, 2H), 3.84 (к, $J = 8.3$ Гц, 1H), 3.46 – 3.32 (м, 1H), 2.46 – 2.30 (м, 2H), 2.20 – 2.08 (м, 2H), 1.36 (с, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 155.0, 78.2, 49.6, 32.9, 28.6. РХМС (XI): $m/z = 249$ $[M-H]^-$. МСВРЗ (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$ Пораховано для $C_9H_{19}N_2O_4S$: 251.1060. Знайдено 251.1077.

Піролідин-1-іум цис-3-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклобутан-1-сульфонат (4.10). Вихід 34 мг (24%). Бежевий порошок. $T_{пл} = > 150$ °С (розкл.) 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7.36 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.96 – 3.80 (м, 1H), 3.76 – 3.60 (м, 1H), 3.25 – 3.12 (м, 4H), 2.48 – 2.37 (м, 1H), 2.28 – 2.16 (м, 2H), 1.85 – 1.76 (м, 4H), 1.36 (с, 9H); 2 протони уширені і не спостерігаються через інтенсивні обмінні процеси. $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 154.5, 77.8, 47.5, 44.1, 40.7, 33.0, 28.2, 25.2. РХМС (XI): $m/z = 250$ $[M-(CH_2CH_2)_2NH_2]^-$. Пораховано для $C_{13}H_{26}N_2O_5S$: С, 48.43; Н, 8.13; N, 8.69; S, 9.94. Знайдено: С, 48.68; Н, 7.79; N, 8.77; S, 9.90.

6.4. Експериментальна частина до Розділу 5

Загальна методика синтезу бібліотеки сполук 5.9. Амін **5.8** (0.3 ммоль) і *N,N*-діізопропіламін (0.75 ммоль + 0.3 ммоль на кожен гідрохлорид) змішують в сухому ацетонітрилі (1 мл), і додають сульфонілхлорид **7** (0.36 ммоль). Отриману суміш вимішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після цього органічний розчинник випарюють, а залишок розчиняють в DMSO (1 мл). Отриманий розчин перефільтровують, аналізують за допомогою РХМС та піддають очистці за допомогою ВЕРХ.

***N*-[Бензо[*d*]тіазол-2-ілметил)-6-хлорпіридин-3-сульфонамід 5.9{14,227}.** Вихід 125 мг (63%). Жовтуватий порошок, $T_{пл} = 164 - 165$ °С. 1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9.14 (уширений с, 1H), 8.79 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.21 (дд, $J = 8.4, 2.5$ Гц, 1H), 8.06 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.87 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H),

7.52 – 7.47 (м, 1H), 7.44 – 7.40 (м, 1H), 4.59 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 169.0, 153.7, 152.5, 147.8, 138.0, 136.4, 134.7, 126.2, 125.2, 124.9, 122.4, 122.3, 44.5. РХМС (ХІ) $m/z = 340/342$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$: С 45.95; Н 2.97; N 12.37; S 18.87; Cl 10.43. Знайдено: С 45.74; Н 2.95; N 12.47; S 18.88; Cl 10.22.

***N*-(3-(1H-Бензо[*d*]імідазол-1-іл)пропіл)-4-флуорбензенсульфонамід**

5.9{1,16}. Вихід 290 мг (73%). Порошок з оранжевим відтінком, $T_{\text{пл}} = 125 - 127$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.14 (с, 1H), 7.84 – 7.77 (м, 3H), 7.64 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.24 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.19 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.25 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.75 (к, $J = 6.6$ Гц, 2H), 1.89 (квінт, $J = 7.0$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 164.1 (д, $J = 251$ Гц), 143.9, 143.4, 136.5 (д, $J = 3.2$ Гц), 133.6, 129.4 (д, $J = 9.5$ Гц), 122.2, 121.4, 119.4, 116.4 (д, $J = 22.6$ Гц), 110.3, 41.4, 39.8, 29.3. РХМС (ХІ) $m/z = 334$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$: С 57.64; Н 4.84; N 12.60; S 9.62. Знайдено: С 57.82; Н 5.13; N 12.29; S 9.57.

***N*-(3-(1H-Бензо[*d*]імідазол-1-іл)пропіл)-3-хлор-2-флуорбензенсульфоніл-амід 5.9{8,16}**. Вихід 237 мг (99%). Порошок з оранжевим відтінком, $T_{\text{пл}} = 199 - 202$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.28 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 8.16 (с, 1H), 7.92 – 7.87 (м, 1H), 7.75 – 7.70 (м, 1H), 7.64 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.39 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.24 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.19 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.26 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.89 (к, $J = 6.5$ Гц, 2H), 1.93 (п, $J = 7.0$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 153.5 (д, $J = 255$ Гц), 143.9, 143.4, 135.2, 133.6, 129.8 (д, $J = 14.0$ Гц), 128.5, 125.8 (д, $J = 4.9$ Гц), 122.2, 121.5, 121.4 (д, $J = 17.5$ Гц), 119.5, 110.2, 41.4, 39.8, 29.5. РХМС (ХІ) $m/z = 368/370$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$: С 52.25; Н 4.11; N 11.42; S 8.72; Cl 9.64. Знайдено: С 52.51; Н 3.85; N 11.41; S 8.67; Cl 9.93.

3-Хлор-*N*-((2,3-дигідробензофуран-2-іл)метил)-2-флуорбензенсульфоніл-амід 5.9{8,142}. Вихід 140 мг (99%). Жовтуватий порошок, $T_{\text{пл}} = 82 - 85$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.51 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H), 7.89 – 7.83 (м, 1H), 7.78 – 7.72

(м, 1H), 7.39 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.15 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.02 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.78 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.49 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 4.81 – 4.70 (м, 1H), 3.30 – 3.23 (м, 1H), 3.23 – 3.13 (м, 2H), 2.94 (дд, $J = 16.0, 7.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 158.5, 153.6 (д, $J = 255$ Гц), 134.9, 130.6 (д, $J = 14.2$ Гц), 128.2, 127.7, 126.3, 125.6 (д, $J = 4.7$ Гц), 124.0, 121.3 (д, $J = 17.6$ Гц), 120.3, 108.8, 80.8, 46.2, 31.8. РХМС (XI) $m/z = 340/342$ [M–H][–]. Пораховано для C₁₅H₁₃ClFNO₃S: С 52.71; Н 3.83; N 4.10; S 9.38; Cl 10.37. Знайдено: С 53.02; Н 3.59; N 4.45; S 9.30; Cl 10.34.

6-Хлоро-*N*-(2-(піролідин-1-іл)бензил)піридин-3-сульфонамід 5.9{14,226}.

Вихід 144 мг (71%). Порошок з оранжевим відтінком, $T_{\text{пл}} = 118 - 119$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.65 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.25 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 8.05 (дд, $J = 8.4, 2.5$ Гц, 1H), 7.65 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.16 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.07 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.82 – 6.73 (м, 2H), 4.12 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.05 – 2.88 (м, 4H), 1.88 – 1.76 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 153.3, 148.2, 147.6, 137.7, 136.4, 130.1, 127.9, 126.5, 124.7, 119.9, 116.2, 51.1, 43.7, 24.5. РХМС (XI) $m/z = 352/354$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₆H₁₈ClN₃O₂S: С 54.62; Н 5.16; N 11.94; S 9.11; Cl 10.08. Знайдено: С 54.55; Н 5.27; N 12.25; S 8.97; Cl 9.72.

5-(1-((2,5-Дифлуорфеніл)сульфоніл)піперидин-4-іл)-3-метил-1,2,4-оксадіазол 5.9{6,119}. Вихід 124 мг (65%). Порошок з коричневим відтінком, $T_{\text{пл}} = 109 - 110$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 7.69 – 7.64 (м, 1H), 7.63 – 7.57 (м, 2H), 3.76 – 3.64 (м, 2H), 3.22 – 3.12 (м, 1H), 2.87 – 2.76 (м, 2H), 2.30 (с, 3H), 2.17 – 2.08 (м, 2H), 1.78 – 1.64 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 180.5, 166.7, 157.4 (дд, $J = 245, 2.0$ Гц), 154.5 (дд, $J = 250, 1.7$ Гц), 125.8 (дд, $J = 17.9, 6.1$ Гц), 122.6 (дд, $J = 24.1, 8.9$ Гц), 119.7 (дд, $J = 25.2, 8.2$ Гц), 117.2 (д, $J = 26.9$ Гц), 44.6, 32.1, 28.3, 11.1. РХМС (XI) $m/z = 344$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₄H₁₅F₂N₃O₃S: С 48.97; Н 4.40; N 12.24; S 9.34. Знайдено: С 49.29; Н 4.14; N 12.32; S 9.29.

2-((6-Хлор-5-метилпіридин)-3-сульфонамідо)-3-фенілпропанамід 5.9{16,252}. Вихід 202 мг (99%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 193 - 195$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.44 (уширений с, 1H), 8.34 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J =$

2.4 Гц, 1H), 7.48 (уширений с, 1H), 7.17 – 7.04 (м, 6H), 4.00 – 3.92 (м, 1H), 2.87 (дд, $J = 13.8$, 4.3 Гц, 1H), 2.63 (дд, $J = 13.8$, 10.4 Гц, 1H), 2.28 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 172.1, 153.4, 144.3, 137.2, 137.1, 136.7, 132.7, 129.1, 127.8, 126.1, 57.8, 38.3, 19.1. РХМС (ХІ) $m/z = 354/356$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$: С 50.92; Н 4.56; N 11.88; S 9.06; Cl 10.02. Знайдено: С 51.11; Н 4.55; N 12.23; S 9.09; Cl 9.74.

5,6-Дихлор-*N*-(2-(3,4-дифлуорфеноксид)етил)піридин-3-сульфонамід

5.9{19,273}. Вихід 252 мг (99%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 136 - 137$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.73 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.41 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.38 (уширений с, 1H), 7.35 – 7.25 (м, 1H), 6.90 – 6.80 (м, 1H), 6.63 – 6.57 (м, 1H), 3.93 (т, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.32 – 3.31 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 154.4 (дд, $J = 8.9$, 1.4 Гц), 150.9, 149.5 (дд, $J = 245$, 13.8 Гц), 145.2, 144.1 (дд, $J = 238$, 12.5 Гц), 137.9, 137.1, 130.0, 117.5 (д, $J = 18.4$ Гц), 110.5 (дд, $J = 6.1$, 3.2 Гц), 103.9 (д, $J = 20.3$ Гц), 67.0, 42.0. РХМС (ХІ) $m/z = 381/383/385$ $[\text{M}-\text{H}]^-$. Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: С 40.75; Н 2.63; N 7.31; S 8.37; Cl 18.50. Знайдено: С 40.35; Н 2.66; N 7.01; S 8.21; Cl 18.74.

2-Флуор-4-метил-*N*-((2-оксо-1,2-дигідрохінолін-4-іл)метил)бензенсульфоніламід 5.9{5,93}. Вихід 176 мг (99%). Порошок з коричневим відтінком, $T_{\text{пл}} = 208 - 211$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11.64 (с, 1H), 8.53 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.63 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.48 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.27 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.20 – 7.10 (м, 3H), 6.45 (с, 1H), 4.34 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.35 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 161.3, 158.0 (д, $J = 253$ Гц), 146.4 (д, $J = 8.6$ Гц), 146.3, 138.8, 130.3, 129.3, 125.5 (д, $J = 14.1$ Гц), 125.1 (д, $J = 2.9$ Гц), 124.0, 121.6, 120.2, 117.3, 117.2, 115.5, 42.9, 20.8. РХМС (ХІ) $m/z = 347$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: С 58.95; Н 4.37; N 8.09; S 9.26. Знайдено: С 58.84; Н 4.37; N 7.99; S 9.21.

5-(1-((3-хлор-2-флуорфеніл)сульфоніл)піперидин-4-іл)-5-метилімідазолідин-2,4-діон 5.9{8,138}. Вихід 146 мг (87%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 281 - 284$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 10.63 (с, 1H), 7.98 (с, 1H),

7.96 – 7.92 (м, 1H), 7.76 – 7.70 (м, 1H), 7.44 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.80 – 3.65 (м, 2H), 2.60 – 2.52 (м, 2H), 1.84 – 1.75 (м, 1H), 1.67 – 1.58 (м, 1H), 1.48 – 1.40 (м, 1H), 1.33 – 1.17 (м, 5H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 178.0, 156.6, 153.6 (д, $J = 255$ Гц), 135.7, 129.5, 126.5 (д, $J = 14.7$ Гц), 125.9 (д, $J = 4.5$ Гц), 121.8 (д, $J = 18.0$ Гц), 63.9, 45.4, 45.0, 40.3, 25.4, 24.8, 21.0. РХМС (ХІ) $m/z = 388/390$ [M–H][–]. Пораховано для C₁₅H₁₇ClFN₃O₄S: С 46.22; Н 4.40; N 10.78; S 8.22; Cl 9.09. Знайдено: С 46.04; Н 4.77; N 11.14; S 7.86; Cl 9.12.

***N*-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піридин-3-ілметил)-3-хлор-2-флуорбензенсульфоніламід 5.9{8,145}**. Вихід 179 мг (95%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 232 - 233$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9.06 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 8.38 (д, $J = 6.8$ Гц, 1H), 7.68 – 7.64 (м, 1H), 7.62 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.48 – 7.41 (м, 1H), 7.34 (дд, $J = 9.2, 6.5$ Гц, 1H), 7.16 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.01 (т, $J = 6.8$ Гц, 1H), 4.76 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 153.1 (д, $J = 255$ Гц), 149.3, 142.5, 134.8, 129.2 (д, $J = 13.7$ Гц), 128.1, 127.7, 125.3 (д, $J = 4.7$ Гц), 123.5, 120.8 (д, $J = 17.3$ Гц), 115.1, 113.5, 36.6. РХМС (ХІ) $m/z = 341/343$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₃H₁₀ClFN₄O₂S: С 45.82; Н 2.96; N 16.44; S 9.41; Cl 10.40. Знайдено: С 45.85; Н 3.22; N 16.42; S 9.41; Cl 10.64.

2-Хлоро-*N*-(4-метоксибензил)бензо[*d*]тіазол-6-сульфонамід 5.9{29,331}. Вихід 124 мг (61%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 180 - 181$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.55 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 8.23 (т, $J = 6.2$ Гц, 1H), 8.09 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.89 (дд, $J = 8.5, 1.9$ Гц, 1H), 7.09 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.74 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 3.97 (д, $J = 6.2$ Гц, 2H), 3.66 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 158.3, 156.8, 152.3, 138.2, 136.0, 129.02, 128.97, 124.9, 122.9, 122.0, 113.5, 55.0, 45.8. РХМС (ХІ) $m/z = 369/371$ [M+H]⁺, 121 [CH₃OC₇H₆]⁺ Пораховано для C₁₅H₁₃ClN₂O₃S₂: С 48.85; Н 3.55; N 7.59; S 17.38; Cl 9.61. Знайдено: С 49.21; Н 3.31; N 7.90; S 17.49; Cl 9.95.

6-Хлоро-5-метил-*N*-(2-((1-феніл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно)етил)піридин-3-сульфонамід 5.9{16,235}. Вихід 358 мг (99%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 198 - 201$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 9.16 (с, 1H), 8.54 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.23 (с, 1H), 8.06 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.60 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.34 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H),

7.00 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 4.42 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.36 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.36 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 154.0, 152.4, 144.6, 139.8, 137.5, 136.0, 133.5, 128.9, 121.8, 117.6, 45.2, 41.0, 19.0. РХМС (ХІ) $m/z = 394/396$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₅H₁₆ClN₇O₂S: С 45.74; Н 4.09; N 24.90; S 8.14; Cl 9.00. Знайдено: С 45.60; Н 3.92; N 25.10; S 8.49; Cl 8.82.

N-(1-(3-(1H-1,2,4-тріазол-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-3-метилбутил)-3-хлор-4-флуорбензенсульфонамід 5.9{3,62}. Вихід 194 мг (98%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 197 - 199$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 14.68 (уширений с, 1H), 9.14 – 8.94 (м, 1H), 8.78 (уширений с, 1H), 7.85 (дд, $J = 6.8, 2.3$ Гц, 1H), 7.75 – 7.66 (м, 1H), 7.50 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 4.83 – 4.70 (м, 1H), 1.83 – 1.76 (м, 1H), 1.72 – 1.66 (м, 1H), 1.64 – 1.54 (м, 1H), 0.88 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H), 0.82 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 178.7, 162.2, 159.3 (д, $J = 254$ Гц), 151.1, 145.3, 137.9 (д, $J = 3.6$ Гц), 129.0, 127.7 (д, $J = 9.0$ Гц), 120.6 (д, $J = 18.8$ Гц), 117.8 (д, $J = 22.5$ Гц), 48.3, 41.4, 23.9, 22.3, 21.0. РХМС (ХІ) $m/z = 415/417$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₅H₁₆ClFN₆O₃S: С 43.43; Н 3.89; N 20.26; S 7.73; Cl 8.55. Знайдено: С 43.21; Н 3.82; N 20.48; S 8.08; Cl 8.54.

3-(1-((4-Флуорфеніл)сульфоніл)азепан-2-іл)-5-(метоксиметил)-1,2,4-оксадіазол 5.9{1,19}. Вихід 262 мг (65%). Порошок з бежевим відтінком, $T_{\text{пл}} = 67 - 68$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 7.69 (дд, $J = 8.9, 5.1$ Гц, 2H), 7.30 (т, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.14 (дд, $J = 11.2, 6.6$ Гц, 1H), 4.59 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 4.56 (д, $J = 14.8$ Гц, 1H), 3.84 – 3.72 (м, 1H), 3.38 – 3.32 (м, 1H), 3.27 (с, 3H), 2.30 – 2.20 (м, 1H), 1.88 – 1.69 (м, 4H), 1.58 – 1.47 (м, 1H), 1.45 – 1.35 (м, 1H), 1.35 – 1.24 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 176.4, 169.6, 164.2 (д, $J = 252$ Гц), 136.3 (д, $J = 2.9$ Гц), 129.6 (д, $J = 9.6$ Гц), 116.1 (д, $J = 22.7$ Гц), 64.1, 58.6, 52.1, 44.6, 33.3, 30.0, 28.6, 24.3. РХМС (ХІ) $m/z = 370$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₆H₂₀FN₃O₄S: С 52.02; Н 5.46; N 11.38; S 8.68. Знайдено: С 52.10; Н 5.10; N 11.03; S 8.66.

2-((4-Бром-2-флуорфеніл)сульфонамідо)пент-4-инамід 5.9{9,158}. Вихід 210 мг (99%). Порошок з коричневим відтінком, $T_{\text{пл}} = 196 - 198$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 8.34 (уширений с, 1H), 7.76 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.71 (т, $J = 8.5$

Гц, 1H), 7.58 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.12 (с, 1H), 3.89 (дд, $J = 8.4, 5.5$ Гц, 1H), 2.78 (т, $J = 2.6$ Гц, 1H), 2.49 – 2.46 (м, 1H), 2.45 – 2.39 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 170.5, 158.2 (д, $J = 259$ Гц), 130.9, 128.3 (д, $J = 14.2$ Гц), 127.7 (д, $J = 3.6$ Гц), 127.1 (д, $J = 9.2$ Гц), 120.4 (д, $J = 24.6$ Гц), 80.0, 73.1, 55.2, 23.0. РХМС (XI) $m/z = 347/349$ [M-H]⁻. Пораховано для C₁₁H₁₀BrFN₂O₃S: С 37.84; Н 2.89; N 8.02; S 9.18; Br 22.88. Знайдено: С 37.92; Н 2.55; N 8.01; S 9.01; Br 22.99.

4-((3-хлор-4-флуорфеніл)сульфоніл)-1-етил-2-(1H-імідазол-2-іл)піперазин 5.9{3,6I}. Вихід 131 мг (66%). Безбарвний порошок, $T_{\text{пл}} = 211 - 214$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 11.91 (уширений с, 1H), 8.00 (дд, $J = 6.8, 2.2$ Гц, 1H), 7.86 – 7.77 (м, 1H), 7.72 (т, $J = 8.8$ Гц, 1H), 6.93 (с, 2H), 3.65 – 3.57 (м, 1H), 3.51 (дд, $J = 10.2, 3.2$ Гц, 1H), 3.45 – 3.40 (м, 1H), 3.08 – 3.01 (м, 1H), 2.57 – 2.53 (м, 1H), 2.49 – 2.45 (м, 1H), 2.35 – 2.18 (м, 2H), 2.04 – 1.94 (м, 1H), 0.80 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 160.0 (д, $J = 254$ Гц), 145.0, 132.3 (д, $J = 3.4$ Гц), 130.1 (2С), 129.2 (д, $J = 8.9$ Гц, 2С), 121.2 (д, $J = 18.7$ Гц), 118.3 (д, $J = 22.3$ Гц), 58.9, 49.8, 49.1, 47.4, 45.9, 10.8. РХМС (XI) $m/z = 373/375$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₅H₁₈ClFN₄O₂S: С 48.32; Н 4.87; N 15.03; S 8.60; Cl 9.51. Знайдено: С 48.19; Н 5.12; N 14.99; S 8.64; Cl 9.52.

2-((5-Хлор-2-флуорфеніл)сульфонамідо)-N-(піридин-3-іл)ацетамід 5.9{7,133}. Вихід 206 мг (99%). Порошок з коричневим відтінком, $T_{\text{пл}} = 150 - 152$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ 10.34 (с, 1H), 8.65 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.62 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 8.28 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H), 7.97 – 7.90 (м, 1H), 7.77 (дд, $J = 6.1, 2.6$ Гц, 1H), 7.76 – 7.69 (м, 1H), 7.48 (т, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.38 (дд, $J = 8.4, 4.6$ Гц, 1H), 3.92 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 167.0, 157.1 (д, $J = 254$ Гц), 143.8, 140.0, 135.4, 134.7 (д, $J = 8.9$ Гц), 130.4 (д, $J = 16.2$ Гц), 128.6, 128.2 (д, $J = 3.2$ Гц), 126.8, 124.0, 119.3 (д, $J = 23.4$ Гц), 45.5. РХМС (XI) $m/z = 344/346$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₃H₁₁ClFN₃O₃S: С 45.42; Н 3.23; N 12.22; S 9.33; Cl 10.31. Знайдено: С 45.34; Н 3.27; N 12.02; S 9.05; Cl 10.23.

N-Бензил-5-бром-6-хлорпіридин-3-сульфонамід 5.9{20,276}. Вихід 192 мг (92%). Жовтуватий порошок, $T_{\text{пл}} = 168 - 169$ °С. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ

8.66 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.59 (с, 1H), 8.29 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.33 – 7.13 (м, 5H), 4.14 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 152.6, 145.8, 140.3, 137.6, 136.6, 128.2, 127.8, 127.3, 119.9, 46.2. РХМС (ХІ) $m/z = 361/363/365$ [M+H]⁺. Пораховано для C₁₂H₁₀BrClN₂O₂S: С 39.86; Н 2.79; N 7.75; S 8.87; Cl 9.80; Br 22.09. Знайдено: С 39.55; Н 2.87; N 7.54; S 8.97; Cl 9.57; Br 21.99.

Загальна процедура синтезу бібліотеки сполук 5.12.

Амін **5.8** (0.3 ммоль) і *N,N*-діізопропіламін (0.75 ммоль + 0.3 ммоль на кожен гідрохлорид) змішують в сухому ацетонітрилі (1 мл), і додають сульфонілхлорид **7** (0.36 ммоль). Отриману суміш вимішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після цього органічний розчинник випарюють, а залишок розчиняють в *N*-метилпіролідоні (1 мл). До розчину додають амін **5.11** (0.3 ммоль) і *N,N*-діізопропіламін (0.75 ммоль + 0.3 ммоль на кожен гідрохлорид) і вимішують отриману суміш 16 год при 140 °С. Після цього розчин охолоджують, органічні розчинники упарюють і залишок розчиняють в DMSO (1 мл). Отриманий розчин перефільтровують, аналізують за допомогою РХМС та піддають очистці за допомогою ВЕРХ.

5-Бром-*N*-(2-(4-флуорфеніл)пропіл)-6-(1-(гідроксиметил)-6-азаспіро[2.5]октан-6-іл)піридин-3-сульфонамід 5.12{20,784,446}. Вихід 52.5 мг (79%). Безбарвний аморфний порошок. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.42 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.01 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.70 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.24 – 7.14 (м, 2H), 7.08 – 6.96 (м, 2H), 4.45 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H), 3.69 – 3.48 (м, 3H), 3.41 – 3.33 (м, 2H), 3.32 – 3.27 (м, 1H), 3.00 – 2.89 (м, 2H), 2.87 – 2.79 (м, 1H), 1.76 – 1.67 (м, 1H), 1.57 – 1.48 (м, 2H), 1.43 – 1.34 (м, 1H), 1.14 (д, $J = 6.9$ Гц, 3H), 0.94 – 0.83 (м, 1H), 0.49 (дд, $J = 8.6, 4.3$ Гц, 1H), 0.19 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 160.8 (д, $J = 242$ Гц), 160.5, 144.5, 140.2, 140.1 (д, $J = 2.3$ Гц), 129.3, 129.0 (д, $J = 8.0$ Гц), 114.8 (д, $J = 21.0$ Гц), 109.1, 60.7, 49.1, 49.0, 48.8, 38.7, 36.1, 29.4, 25.5, 21.3, 19.3, 15.3. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –117.2. РХМС (ХІ) $m/z = 512/514$ [M+H]⁺. Пораховано для C₂₂H₂₇BrFN₃O₃S: С 51.57; Н 5.31; N 8.20; S 6.26; Br 15.59. Знайдено: С 51.32; Н 5.55; N 8.48; S 6.56; Br 15.20.

(1-(3-((2-Циклопропілпіролідин-1-іл)сульфоніл)-5-(трифлуорметил)-піридин-2-іл)піперидин-4-іл)диметилфосфін оксид 5.12{38,972,626}. Вихід 52.4 мг (79%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.77 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.28 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 4.26 – 4.15 (м, 1H), 4.07 – 3.99 (м, 1H), 3.51 – 3.44 (м, 1H), 3.38 – 3.32 (м, 1H), 3.21 – 3.11 (м, 1H), 3.04 (т, $J = 11.7$ Гц, 1H), 2.85 (т, $J = 11.7$ Гц, 1H), 1.98 – 1.78 (м, 4H), 1.79 – 1.49 (м, 5H), 1.36 (с, 3H), 1.34 (с, 3H), 0.87 – 0.75 (м, 1H), 0.40 – 0.31 (м, 1H), 0.29 – 0.18 (м, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160.7, 147.8 (к, $J = 3.4$ Гц), 137.7 (к, $J = 2.9$ Гц), 124.1, 123.6 (к, $J = 272$ Гц), 117.0 (к, $J = 33.2$ Гц), 65.1, 51.8 (д, $J = 13.6$ Гц), 50.2 (д, $J = 13.8$ Гц), 48.6, 36.0 (д, $J = 71.5$ Гц), 31.4, 24.2 (д, $J = 2.1$ Гц), 24.0, 23.9 (д, $J = 2.4$ Гц), 16.2, 13.9 (д, $J = 10.2$ Гц), 13.4 (д, $J = 10.2$ Гц), 4.6, 2.5. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -60.5. РХМС (ХІ) $m/z = 480$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{PS}$: С 50.10; Н 6.10; N 8.76; S 6.69. Знайдено: С 50.16; Н 5.88; N 8.69; S 6.68.

6-((3*R,4*S**)-3-(4-Хлорфеніл)-4-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)-*N*-(хроман-4-іл)піридин-3-сульфонамід 5.12{14,668,328}**. Вихід 56.5 мг (85%). Порошок з оранжєвим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.52 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 8.02 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.87 (дд, $J = 9.1, 2.6$ Гц, 1H), 7.52 – 7.27 (м, 4H), 7.16 – 7.11 (м, 1H), 7.06 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.87 – 6.81 (м, 1H), 6.73 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.65 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 4.84 – 4.72 (м, 1H), 4.44 – 4.31 (м, 1H), 4.18 – 4.09 (м, 2H), 4.06 – 3.78 (м, 2H), 3.55 – 3.39 (м, 3H), 2.62 – 2.50 (м, 3H), 1.91 – 1.72 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 157.7, 154.6, 147.5, 139.9, 135.3, 131.3, 129.6, 129.5, 128.8, 128.5, 124.4, 122.5, 120.2, 116.5, 106.1, 62.6, 60.4, 53.6, 50.1, 47.3, 46.6, 44.3, 29.2. РХМС (ХІ) $m/z = 500/502$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: С 60.05; Н 5.24; N 8.40; S 6.41; Cl 7.09. Знайдено: С 59.85; Н 4.90; N 8.70; S 6.17; Cl 7.32.

***N*-(3-((1-Бензилпіперидин-4-іл)окси)пропіл)-6-((2-(2-(*трет*-бутил)тіазол-4-іл)етил)аміно)піридин-3-сульфонамід 5.12{14,667,327}**. Вихід 52.3 мг (78%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.31

(д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.62 (дд, $J = 8.9, 2.5$ Гц, 1H), 7.50 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.32 – 7.19 (м, 6H), 7.15 (с, 1H), 6.54 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 3.60 (к, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.40 (с, 2H), 3.35 – 3.28 (м, 4H), 3.20 – 3.10 (м, 1H), 2.93 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.76 (к, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.65 – 2.54 (м, 2H), 2.02 (т, $J = 10.6$ Гц, 2H), 1.78 – 1.68 (м, 2H), 1.56 (квінт, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.35 (с, 9H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 179.5, 160.2, 153.4, 147.6, 138.6, 134.8, 128.6, 128.1, 126.7, 123.0, 113.1, 74.3, 64.1, 62.1, 50.6, 40.2, 37.1, 31.0, 30.9, 30.6, 29.5. РХМС (XI) $m/z = 572$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$: С 60.92; Н 7.23; N 12.25; S 11.21. Знайдено: С 61.06; Н 6.97; N 12.11; S 10.99.

2-Хлоро-4-((10,10-дифлуор-2-окса-7-азаспіро[4.5]декан-7-іл)сульфоніл)-N-((6-(2,2,2-трифлуоретокси)піридин-2-іл)метил)анілін 5.12{3,418,75}. Вихід 59.4 мг (89%). Аморфний порошок з бежевим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.77 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.64 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.46 (дд, $J = 8.7, 2.2$ Гц, 1H), 7.07 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 7.03 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.86 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 4.97 (к, $J = 9.1$ Гц, 2H), 4.53 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 3.79 (к, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.72 (дд, $J = 8.7, 6.3$ Гц, 2H), 3.59 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.16 – 2.88 (м, 3H), 2.87 – 2.75 (м, 1H), 2.24 – 1.95 (м, 3H), 1.75 – 1.64 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 160.7, 155.8, 147.8, 140.8, 128.2, 128.0, 124.0 (к, $J = 278$ Гц), 123.0 (т, $J = 246$ Гц), 121.6, 117.5, 115.5, 111.1, 108.9, 70.5, 67.3, 60.9 (к, $J = 34.6$ Гц), 51.7, 50.6 (т, $J = 20.7$ Гц), 47.0, 43.1 (т, $J = 5.5$ Гц), 31.5 (т, $J = 23.8$ Гц), 30.7. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -72.9, -107.6 (д, $J = 243$ Гц), -108.8 (д, $J = 243$ Гц). РХМС (XI) $m/z = 556/558$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: С 47.53; Н 4.17; N 7.56; S 5.77; Cl 6.38. Знайдено: С 47.77; Н 4.04; N 7.18; S 5.99; Cl 6.52.

3-Хлоро-4-((4-гідроксибут-2-ен-1-іл)аміно)-N-((4-(4-метилбензил)-морфолін-2-іл)метил)бензенсульфонамід 5.12{3,409,67}. Вихід 59.2 мг (89%). Жовтувате в'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.59 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.48 (дд, $J = 8.6, 2.2$ Гц, 1H), 7.43 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H), 7.15 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.12 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 6.72 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.39 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H), 5.68 – 5.57 (м,

1H), 5.47 – 5.33 (м, 1H), 4.77 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 4.11 (т, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.90 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 3.73 – 3.66 (м, 1H), 3.43 – 3.35 (м, 3H), 2.75 – 2.63 (м, 3H), 2.56 – 2.51 (м, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.04 – 1.93 (м, 1H), 1.74 – 1.62 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 146.9, 136.0, 134.5, 132.7, 128.8, 128.7, 127.5, 127.1, 127.0, 126.7, 117.0, 110.2, 73.9, 65.8, 62.0, 57.1, 55.6, 52.4, 45.1, 39.8, 20.7. РХМС (XI) $m/z = 480/482$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: С 57.55; Н 6.30; N 8.75; S 6.68; Cl 7.39. Знайдено: С 57.17; Н 6.01; N 8.69; S 6.43; Cl 7.13.

2-(((2-Хлор-4-((2-(3,4-дихлорфеніл)піролідин-1-іл)сульфоніл)феніл)-аміно)метил)-3,3,3-трифлуорпропан-1-ол 5.12{3,393,51}. Вихід 55.8 мг (84%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.67 – 7.49 (м, 4H), 7.35 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.88 (дд, $J = 8.4, 3.0$ Гц, 1H), 6.52 – 6.36 (м, 1H), 5.18 (т, $J = 5.3$ Гц, 1H), 4.72 (дд, $J = 8.2, 4.6$ Гц, 1H), 3.78 – 3.61 (м, 2H), 3.59 – 3.47 (м, 3H), 3.32 – 3.24 (м, 1H), 2.80 – 2.69 (м, 1H), 2.05 – 1.94 (м, 1H), 1.83 – 1.63 (м, 2H), 1.59 – 1.47 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 147.1, 145.0, 130.7, 130.2, 128.32, 128.26, 128.20, 127.2 (к, $J = 282$ Гц), 126.7, 123.7, 123.6, 117.5, 110.1, 61.7, 56.8, 49.3, 43.6 (к, $J = 22.8$ Гц), 38.5, 35.3, 23.8. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –67.1. РХМС (XI) $m/z = 531/533/535/537$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$: С 45.17; Н 3.79; N 5.27; S 6.03; Cl 20.00. Знайдено: С 45.38; Н 3.93; N 5.06; S 6.25; Cl 19.80.

(2S*,6R*)-4-((2-хлор-4-(4-(3-метилпіридин-2-іл)піперидин-1-іл)феніл)-сульфоніл)-2,6-диметил-1-(2,2,2-трифлуоретил)піперазин 5.12{4,445,103}. Вихід 57.3 мг (86%). Коричневе в'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.31 (дд, $J = 4.7, 1.7$ Гц, 1H), 7.69 (д, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.15 – 7.05 (м, 2H), 7.00 (дд, $J = 9.1, 2.6$ Гц, 1H), 4.08 (д, $J = 13.0$ Гц, 2H), 3.42 (д, $J = 11.4$ Гц, 2H), 3.38 – 3.31 (м, 3H), 3.26 – 3.13 (м, 1H), 3.08 (тд, $J = 12.9, 2.7$ Гц, 2H), 2.79 – 2.70 (м, 2H), 2.42 – 2.32 (м, 4H), 1.91 – 1.78 (м, 2H), 1.78 – 1.67 (м, 2H), 1.03 (д, $J = 6.3$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 161.6, 153.5, 146.4, 137.7, 133.2, 132.7, 130.1, 125.8 (к, $J = 282$ Гц), 121.3, 120.3, 115.4, 111.4, 55.3, 50.7, 47.0, 39.9, 39.0, 29.7, 18.0, 17.5. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –67.6. РХМС (XI)

$m/z = 545/547$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{25}H_{32}ClF_3N_4O_2S$: C 55.09; H 5.92; N 10.28; S 5.88; Cl 6.50. Знайдено: C 54.81; H 5.60; N 10.39; S 5.59; Cl 6.67.

2-(4-(6-Метил-3-((3-метил-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)сульфоніл)піридин-2-іл)-1,4-діазепан-1-іл)етан-1-ол 5.12{15,679,340}. Вихід 53.0 мг (79%). В'язке масло з оранжевим відтінком. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.95 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.35 – 4.26 (м, 1H), 3.97 – 3.89 (м, 1H), 3.69 – 3.51 (м, 4H), 3.48 – 3.41 (м, 2H), 3.32 (уширений с, 1H), 3.18 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 2.89 (д, $J = 10.3$ Гц, 1H), 2.82 – 2.71 (м, 2H), 2.68 – 2.59 (м, 2H), 2.36 (с, 3H), 1.95 (дд, $J = 12.6, 7.2$ Гц, 1H), 1.90 – 1.76 (м, 2H), 1.48 – 1.11 (м, 13H), 1.11 – 1.04 (м, 2H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 159.3, 157.9, 140.7, 119.5, 113.8, 59.4, 59.1, 57.7, 55.2, 54.9, 54.6, 52.8, 51.7, 46.0, 40.9, 35.7, 33.5, 27.5, 25.5, 24.0, 23.2, 22.3, 21.8. РХМС (XI) $m/z = 451$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{23}H_{38}N_4O_3S$: C 61.30; H 8.50; N 12.43; S 7.11. Знайдено: C 61.46; H 8.32; N 12.24; S 6.93.

N-(1-Алілциклобутил)-5-флуор-6-(4-(3-фенілпропаноіл)піперазин-1-іл)-піридин-3-сульфонамід 5.12{45,858,695}. Вихід 54.8 мг (82%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.35 – 8.27 (м, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.74 (дд, $J = 13.3, 2.0$ Гц, 1H), 7.31 – 7.22 (м, 4H), 7.20 – 7.14 (м, 1H), 5.75 – 5.66 (м, 1H), 5.08 – 4.95 (м, 2H), 3.64 – 3.50 (м, 8H), 2.87 – 2.77 (м, 2H), 2.69 – 2.64 (м, 2H), 2.42 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.10 – 1.99 (м, 2H), 1.87 – 1.73 (м, 2H), 1.68 – 1.54 (м, 2H). $^{13}C\{H\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 170.2, 150.0 (д, $J = 6.0$ Гц), 146.9 (д, $J = 259$ Гц), 141.34, 141.29 (д, $J = 5.0$ Гц), 134.0, 130.1, 128.4, 128.2, 125.9, 121.4 (д, $J = 22.1$ Гц), 118.1, 57.9, 46.6 (д, $J = 6.8$ Гц), 46.4 (д, $J = 6.8$ Гц), 44.4, 41.6, 40.7, 34.0, 32.1, 30.7, 14.0. $^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –128.0. РХМС (XI) $m/z = 487$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{25}H_{31}FN_4O_3S$: C 61.71; H 6.42; N 11.51; S 6.59. Знайдено: C 61.56; H 6.16; N 11.37; S 6.57.

N-Етил-1-(3-флуор-5-((3-метоксипіролідин-1-іл)сульфоніл)піридин-2-іл)-N-пропілазетидин-3-амін 5.12{45,884,687}. Вихід 50.2 мг (75%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.25 – 8.21 (м, 1H), 7.74 (дд, $J = 11.8, 2.0$ Гц, 1H), 4.30 – 4.20 (м, 2H), 4.03 – 3.96 (м, 2H),

3.87 – 3.79 (м, 1H), 3.75 – 3.68 (м, 1H), 3.28 – 3.18 (м, 3H), 3.14 – 3.00 (м, 4H), 2.55 – 2.51 (м, 2H), 2.41 – 2.32 (м, 2H), 1.86 – 1.75 (м, 2H), 1.43 – 1.32 (м, 2H), 0.93 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H), 0.84 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 151.2 (д, $J = 10.4$ Гц), 146.0 (д, $J = 257$ Гц), 143.2 (д, $J = 4.8$ Гц), 120.28 (д, $J = 18.1$ Гц), 120.25, 78.8, 56.3, 55.6, 52.8, 52.7, 52.4, 50.8, 46.1, 43.5, 30.5, 19.8, 11.8, 11.4. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –139.8. РХМС (ХІ) $m/z = 401$ [M+H] $^+$. Пораховано для C₁₈H₂₉FN₄O₃S: С 53.98; Н 7.30; N 13.99; S 8.00. Знайдено: С 54.37; Н 7.24; N 14.04; S 7.87.

***N*-(2-(*трет*-Бутоксипропіл)-2-(5,8-диметокси-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)хінолін-6-сульфонамід 5.12{57,1216,870}**. Вихід 51.5 мг (77%). В'язке масло з оранжевим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.23 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 8.18 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.82 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.55 (т, $J = 6.3$ Гц, 1H), 7.42 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 6.81 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 4.79 (с, 2H), 3.97 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.73 (с, 3H), 3.60 – 3.53 (м, 1H), 2.77 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.72 – 2.66 (м, 1H), 2.59 – 2.54 (м, 1H), 1.04 (с, 9H), 0.97 (д, $J = 6.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 157.9, 150.5, 149.7, 149.1, 138.3, 133.0, 127.2, 126.7, 126.3, 124.2, 123.3, 121.3, 111.3, 108.0, 107.7, 73.1, 65.9, 55.51, 55.49, 49.2, 42.4, 41.4, 28.0, 22.8, 20.7. РХМС (ХІ) $m/z = 514$ [M+H] $^+$. Пораховано для C₂₇H₃₅N₃O₅S: С 63.14; Н 6.87; N 8.18; S 6.24. Знайдено: С 62.82; Н 7.01; N 8.08; S 6.16.

4-((2-(4-(2-Ізопропоксіетил)піперазин-1-іл)-5-(трифлуорметил)феніл)сульфоніл)-3-метилморфолін 5.12{10,604,260}. Вихід 51.8 мг (78%). Коричневе в'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.10 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 8.00 (дд, $J = 8.5, 2.5$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 3.87 – 3.81 (м, 1H), 3.78 (дд, $J = 11.4, 2.9$ Гц, 1H), 3.62 – 3.42 (м, 5H), 3.31 – 3.24 (м, 2H), 3.22 – 3.12 (м, 3H), 2.98 – 2.86 (м, 2H), 2.67 – 2.51 (м, 6H), 1.08 (д, $J = 6.1$ Гц, 6H), 0.95 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 155.8, 136.0, 131.0 (к, $J = 3.4$ Гц), 127.8 (к, $J = 3.2$ Гц), 124.7, 124.4 (к, $J = 32.9$ Гц), 123.5 (д, $J = 272.0$ Гц), 70.7, 70.6, 66.4, 65.4, 57.5, 53.6, 53.0, 48.8, 41.4, 22.0, 14.0. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376

МГц, DMSO- d_6) δ -61.4. РХМС (ХІ) m/z = 480 [M+H]⁺. Пораховано для C₂₁H₃₂F₃N₃O₄S: С 52.60; Н 6.73; N 8.76; S 6.69. Знайдено: С 52.62; Н 6.96; N 8.73; S 6.45.

6-(1-(Гідроксиметил)-6-азаспіро[2.5]октан-6-іл)-N-((1-(2-метоксиетил)-циклогексил)метил)-4-(трифлуорметил)піридин-3-сульфонамід 5.12{21,789,446}. Вихід 57.0 мг (85%). В'язке масло з оранжевим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.60 (с, 1H), 7.26 (уширений с, 1H), 7.15 (с, 1H), 4.46 (т, J = 5.1 Гц, 1H), 3.98 – 3.89 (м, 1H), 3.87 – 3.78 (м, 1H), 3.77 – 3.65 (м, 2H), 3.61 – 3.54 (м, 1H), 3.31 – 3.25 (м, 3H), 3.16 (с, 3H), 2.71 (с, 2H), 1.67 – 1.57 (м, 1H), 1.52 – 1.18 (м, 15H), 0.93 – 0.85 (м, 1H), 0.51 (дд, J = 8.6, 4.3 Гц, 1H), 0.22 (т, J = 4.8 Гц, 1H). ¹³C{H} NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 159.2, 151.2, 135.4 (к, J = 33.1 Гц), 122.1 (к, J = 275 Гц), 119.5, 104.1 (к, J = 5.0 Гц), 67.9, 60.7, 57.9, 49.2, 44.8, 44.7, 35.8, 35.2, 34.5, 33.1, 29.2, 25.63, 25.57, 21.7, 20.9, 15.2. ¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -59.7. РХМС (ХІ) m/z = 520 [M+H]⁺. Пораховано для C₂₄H₃₆F₃N₃O₄S: С 55.48; Н 6.98; N 8.09; S 6.17. Знайдено: С 55.58; Н 7.33; N 8.21; S 6.33.

6-((3-Бром-4-хлорбензил)аміно)-N-(3,3-дифлуорциклогептил)піридин-3-сульфонамід 5.12{14,643,302}. Вихід 50.3 мг (75%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.32 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.98 (т, J = 6.1 Гц, 1H), 7.71 – 7.64 (м, 2H), 7.60 – 7.52 (м, 2H), 7.33 (дд, J = 8.2, 2.0 Гц, 1H), 6.64 (д, J = 8.9 Гц, 1H), 4.54 (д, J = 6.1 Гц, 2H), 3.22 – 3.11 (м, 1H), 2.21 – 1.84 (м, 4H), 1.76 – 1.65 (м, 1H), 1.63 – 1.56 (м, 1H), 1.54 – 1.27 (м, 4H). ¹³C{H} NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 160.0, 147.4, 141.1, 135.0, 132.3, 131.2, 130.3, 128.1, 125.0 (т, J = 239 Гц), 124.6, 121.3, 48.2 (дд, J = 11.9, 2.7 Гц), 44.1 (т, J = 26.4 Гц), 42.8, 36.8 (т, J = 25.6 Гц), 35.6, 24.4, 20.4 (т, J = 6.3 Гц). ¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -80.0 (д, J = 243 Гц), -85.5 (д, J = 243 Гц). РХМС (ХІ) m/z = 508/510/512 [M+H]⁺. Пораховано для C₁₉H₂₁BrClF₂N₃O₂S: С 44.85; Н 4.16; N 8.26; S 6.30; Cl 6.97; Br 15.70. Знайдено: С 44.96; Н 4.44; N 7.95; S 6.19; Cl 6.59; Br 16.03.

1-(5-((4-(2-Метоксибензил)піперидин-1-іл)сульфоніл)піридин-2-іл)-*N,N*,3-триметилпіперидин-3-амін 5.12{14,641,300}. Вихід 55.1 мг (83%). Аморфний порошок з бежевим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (д, *J* = 2.6 Гц, 1H), 7.60 (дд, *J* = 9.2, 2.6 Гц, 1H), 7.15 (тд, *J* = 7.5, 1.8 Гц, 1H), 7.04 (дд, *J* = 7.5, 1.8 Гц, 1H), 6.94 – 6.86 (м, 2H), 6.82 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 3.91 (д, *J* = 13.4 Гц, 1H), 3.72 (с, 3H), 3.69 – 3.63 (м, 1H), 3.57 – 3.42 (м, 3H), 3.37 – 3.33 (м, 2H), 2.44 (д, *J* = 7.0 Гц, 2H), 2.20 – 2.06 (м, 7H), 1.84 – 1.65 (м, 2H), 1.56 (д, *J* = 12.5 Гц, 2H), 1.53 – 1.36 (м, 3H), 1.27 – 1.12 (м, 2H), 0.80 (с, 3H). ¹³C{H} HMR (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 159.7, 157.2, 148.0, 136.4, 130.5, 127.6, 127.3, 120.0, 117.5, 110.6, 105.3, 55.2, 55.0, 51.9, 45.9, 44.3, 37.8, 35.9, 34.8, 34.4, 30.8, 20.8, 13.7. РХМС (ХІ) *m/z* = 487 [M+H]⁺. Пораховано для C₂₆H₃₈N₄O₃S: С 64.17; Н 7.87; N 11.51; S 6.59. Знайдено: С 64.46; Н 8.18; N 11.83; S 6.58.

6-(((1-Метил-1*H*-піразол-3-іл)метил)аміно)-*N*-(1-(трифлуорметил)сульфо-ніл)піперидин-4-іл)піридин-3-сульфонамід 5.12{47,1065,715}. Вихід 54.7 мг (82%). Аморфний порошок з бежевим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (д, *J* = 2.5 Гц, 1H), 7.74 (т, *J* = 5.6 Гц, 1H), 7.69 – 7.62 (м, 2H), 7.58 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H), 6.62 (д, *J* = 8.9 Гц, 1H), 6.13 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H), 4.44 (д, *J* = 5.6 Гц, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.69 – 3.57 (м, 2H), 3.32 – 3.18 (м, 3H), 1.80 – 1.69 (м, 2H), 1.46 – 1.34 (м, 2H). ¹³C{H} HMR (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 160.1, 149.2, 147.3, 134.6, 131.4, 124.3, 119.6 (к, *J* = 324 Гц), 108.3, 104.0, 48.0, 44.8, 38.34, 38.29, 32.0. ¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -76.2. РХМС (ХІ) *m/z* = 483 [M+H]⁺. Пораховано для C₁₆H₂₁F₃N₆O₄S₂: С 39.83; Н 4.39; N 17.42; S 13.29. Знайдено: С 39.63; Н 4.41; N 17.09; S 13.32.

1-(6-((4-(*o*-Толілсульфоніл)піперазин-1-іл)сульфоніл)піридин-2-іл)-3-(трифлуорметил)піролідин-3-іл)метанол 5.12{53,1174,829}. Вихід 56.3 мг (84%). Аморфний порошок з бежевим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.79 – 7.69 (м, 2H), 7.58 (т, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.46 – 7.35 (м, 2H), 7.06 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.78 (д, *J* = 8.6 Гц, 1H), 5.42 (т, *J* = 5.7 Гц, 1H), 3.69 – 3.48 (м, 6H), 3.32 – 3.24 (м, 4H), 3.20 – 3.08 (м, 4H), 2.51 (с, 3H), 2.22 (т, *J* = 7.2 Гц, 2H). ¹³C{H} HMR (151

МГц, DMSO- d_6) δ 156.0, 153.5, 138.8, 137.3, 135.0, 133.3, 133.0, 129.6, 128.3 (κ , $J = 282$ Гц), 126.5, 111.0, 110.1, 60.8, 52.1, 51.9, 48.7, 46.0, 45.7, 45.5, 44.8, 27.1, 20.1. РХМС (XI) $m/z = 549$ [M+H]⁺. Пораховано для C₂₂H₂₇F₃N₄O₅S₂: С 48.17; Н 4.96; N 10.21; S 11.69. Знайдено: С 48.51; Н 5.23; N 10.34; S 11.80.

***N*-(1-Алілциклопент-3-ен-1-іл)-4-(((2-(2-метоксиетокси)піридин-3-іл)-метил)аміно)піридин-3-сульфонамід 5.12{13,626,283}**. Вихід 52.6 мг (79%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.48 (с, 1H), 8.15 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 8.06 (дд, $J = 5.0, 1.8$ Гц, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.56 (дд, $J = 7.3, 1.8$ Гц, 1H), 6.97 – 6.87 (м, 2H), 6.63 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 5.74 – 5.60 (м, 1H), 5.48 (с, 2H), 5.01 – 4.93 (м, 2H), 4.52 – 4.41 (м, 4H), 3.78 – 3.65 (м, 2H), 3.33 (с, 3H), 2.47 (д, $J = 15.2$ Гц, 2H), 2.36 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 2.26 (д, $J = 15.2$ Гц, 2H). ¹³С{H} NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 160.6, 152.5, 149.1, 148.9, 145.4, 136.7, 134.0, 128.2, 121.3, 119.9, 118.2, 117.0, 106.4, 70.2, 64.9, 64.8, 58.3, 43.9, 43.6, 40.0. РХМС (XI) $m/z = 445$ [M+H]⁺. Пораховано для C₂₂H₂₈N₄O₄S: С 59.44; Н 6.35; N 12.60; S 7.21. Знайдено: С 59.54; Н 5.99; N 12.78; S 7.17.

(1-((2-((2-(4-Метоксифеніл)-2-(піперидин-1-іл)етил)аміно)-6-метил-піридин-3-іл)сульфоніл)-4,4-диметилпіперидин-3-іл)метанол 5.12{15,689,352}. Вихід 50.8 мг (76%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. В'язке коричневе масло. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.65 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.25 – 7.15 (м, 3H), 6.89 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.54 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.49 (κ , $J = 5.2$ Гц, 1H), 3.78 – 3.56 (м, 8H), 3.40 – 3.36 (м, 0.5×1H), 3.32 – 3.28 (м, 0.5×1H), 3.07 – 2.98 (м, 1H), 2.56 (дд, $J = 12.8, 9.7$ Гц, 1H), 2.46 – 2.14 (м, 8H), 1.56 – 1.22 (м, 9H), 0.91 (с, 0.5×3H), 0.90 (с, 0.5×3H), 0.64 (с, 0.5×3H), 0.63 (с, 0.5×3H). ¹³С{H} NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 162.3, 158.4, 153.7, 139.3, 129.72, 129.66, 128.6, 128.5, 113.2, 110.4, 110.2, 110.1, 79.2, 66.6, 66.5, 58.9, 54.9, 49.8, 47.0, 47.0, 44.7, 44.6, 42.1, 41.9, 41.2, 30.0, 29.2, 25.8, 24.5, 24.4, 19.2. РХМС (XI) $m/z = 531$ [M+H]⁺. Пораховано для C₂₈H₄₂N₄O₄S: С 63.37; Н 7.98; N 10.56; S 6.04. Знайдено: С 63.30; Н 7.80; N 10.23; S 6.05.

***N*-(2-(1,1-Дифлуоретил)бензил)-2-((3-етокси-4-метоксибензил)аміно)-5-метилпіридин-3-сульфонамід 5.12{48,1082,732}**. Вихід 51.4 мг (77%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.43 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 8.04 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.65 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.49 – 7.41 (м, 2H), 7.40 – 7.29 (м, 2H), 6.96 (с, 1H), 6.90 – 6.81 (м, 2H), 6.68 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.55 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 4.18 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.93 (к, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.71 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 1.93 (т, $J = 19.1$ Гц, 3H), 1.27 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 152.1, 151.6, 147.84, 147.80, 138.3, 134.6, 134.3 (т, $J = 25.3$ Гц), 132.2, 130.0, 129.4, 127.3, 125.4 (т, $J = 8.0$ Гц), 123.2 (т, $J = 239$ Гц), 120.0, 119.3, 116.4, 112.5, 111.8, 63.5, 55.5, 44.0, 42.5, 25.3 (т, $J = 28.5$ Гц), 16.4, 14.7. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ – 81.6. РХМС (ХІ) $m/z = 506$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: С 59.39; Н 5.78; N 8.31; S 6.34. Знайдено: С 59.38; Н 5.94; N 8.01; S 6.03.

4-Метил-*N*-(1-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)етил)-6-((2,2,3-триметилбутил)аміно)піридин-3-сульфонамід 5.12{43,1032,682}. Вихід 57.8 мг (87%). Аморфний порошок з бежевим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.33 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 8.19 (с, 1H), 7.02 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 6.36 (с, 1H), 4.71 (квінт, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.32 – 3.25 (м, 1H), 3.14 (дд, $J = 13.6, 5.8$ Гц, 1H), 2.46 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 1.59 – 1.53 (м, 1H), 1.37 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 0.82 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H), 0.79 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.4, 155.5, 154.6, 149.3, 144.7, 121.5, 109.6, 48.7, 45.0, 36.7, 33.0, 23.6, 22.1, 19.4, 17.4, 11.9. РХМС (ХІ) $m/z = 412$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$: С 52.53; Н 7.10; N 17.02; S 15.58. Знайдено: С 52.43; Н 7.29; N 16.83; S 15.42.

1-(1-((6-((1,8-Діоксаспіро[4.5]декан-3-іл)аміно)-4-метилпіридин-3-іл)сульфоніл)піперидин-3-іл)імідазолідин-2-он 5.12{43,1012,666}. Вихід 50.8 мг (76%). Жовтувате в'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.29 (с, 1H), 7.60 (д, $J = 6.5$ Гц, 1H), 6.42 (с, 1H), 6.33 (с, 1H), 4.62 – 4.39 (м, 1H), 4.02 (дд, $J = 9.0, 6.2$ Гц, 1H), 3.72 – 3.62 (м, 2H), 3.60 – 3.40 (м, 6H), 3.31 – 3.25 (м, 2H), 3.20 – 3.16 (м, 2H), 2.61 – 2.54 (м, 1H), 2.48 – 2.42 (м, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.18 (дд, $J = 12.9, 8.1$ Гц, 1H), 1.78 – 1.43 (м, 9H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.3, 160.3,

150.7, 145.9, 119.5, 110.2, 78.9, 70.5, 64.5, 64.4, 51.3, 48.2, 46.9, 44.6, 42.9, 40.7, 37.7, 37.5, 36.9, 26.8, 24.0, 19.9. РХМС (ХІ) $m/z = 480$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{22}H_{33}N_5O_5S$: С 55.10; Н 6.94; N 14.60; S 6.68. Знайдено: С 55.30; Н 7.33; N 14.26; S 6.44.

6-(2-(2-Метоксиетил)-2-метилморфоліно)-4-метил-N-(2-((тетрагідрофуран-2-іл)метокси)етил)піридин-3-сульфонамід 5.12{43,995,286}. Вихід 53.9 мг (81%). Жовтувате в'язке масло. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.35 (с, 1H), 7.50 (с, 1H), 6.79 (с, 1H), 3.85 – 3.78 (м, 1H), 3.71 – 3.64 (м, 3H), 3.61 – 3.33 (м, 9H), 3.22 (д, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.21 (с, 3H), 2.94 – 2.83 (м, 2H), 2.45 (с, 3H), 1.89 – 1.63 (м, 5H), 1.50 – 1.39 (м, 1H), 1.13 (с, 3H). $^{13}C\{H\}$ НМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 160.1, 148.6, 147.0, 123.1, 107.7, 77.1, 72.9, 72.2, 69.1, 67.5, 67.2, 59.5, 57.9, 52.3, 44.0, 41.9, 35.7, 27.7, 25.1, 21.8, 19.7. РХМС (ХІ) $m/z = 458$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{21}H_{35}N_3O_6S$: С 55.12; Н 7.71; N 9.18; S 7.01. Знайдено: С 54.97; Н 7.89; N 8.82; S 7.37.

4-(((5,7-Диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-іл)метил)аміно)-3-флуор-N-(4-гідроксибутан-2-іл)-N-метилбензенсульфонамід 5.12{2,358,15}. Вихід 57.3 мг (70%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.38 (дд, $J = 11.4, 2.3$ Гц, 1H), 7.35 (дд, $J = 8.6, 2.3$ Гц, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.08 – 6.98 (м, 1H), 6.92 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 4.63 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.43 – 4.32 (м, 1H), 3.97 (h, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.32 – 3.25 (м, 2H), 2.68 (с, 3H), 2.58 – 2.52 (м, 6H), 1.56 – 1.33 (м, 2H), 0.79 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H). $^{13}C\{H\}$ НМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 165.1, 164.4, 155.0, 149.3 (д, $J = 242$ Гц), 146.8, 140.2 (д, $J = 11.6$ Гц), 125.2 (д, $J = 5.4$ Гц), 124.6 (д, $J = 2.6$ Гц), 113.1 (д, $J = 20.8$ Гц), 111.4 (д, $J = 4.1$ Гц), 110.7, 57.9, 49.5, 40.7, 36.6, 27.4, 24.4, 16.6, 16.5. $^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -133.7. РХМС (ХІ) $m/z = 437$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{19}H_{25}FN_6O_3S$: С 52.28; Н 5.77; N 19.25; S 7.34. Знайдено: С 52.30; Н 5.91; N 19.35; S 7.52.

3-Флуор-N-(4-(гідроксиметил)фенетил)-4-(((1-ізопропіл-1H-піразол-3-іл)метил)аміно)бензенсульфонамід 5.12{2,371,28}. Вихід 54.3 мг (84%). Жовтувате в'язке масло. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.62 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H),

7.39 – 7.31 (м, 3H), 7.19 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.08 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 6.85 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.78 – 6.72 (м, 1H), 6.09 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 5.10 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 4.47 – 4.37 (м, 3H), 4.32 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.90 – 2.84 (м, 2H), 2.62 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 1.37 (д, $J = 6.7$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 149.3 (д, $J = 242$ Гц), 148.6, 140.4, 140.2 (д, $J = 11.6$ Гц), 137.1, 128.3, 128.2, 126.5, 125.4 (д, $J = 5.2$ Гц), 124.3 (д, $J = 1.8$ Гц), 112.7 (д, $J = 21.0$ Гц), 111.0 (д, $J = 4.2$ Гц), 103.2, 62.7, 52.6, 44.2, 40.1, 34.9, 22.7. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –134.0. РХМС (XI) $m/z = 447$ [M+H] $^+$. Пораховано для C₂₂H₂₇FN₄O₃S: C 59.18; H 6.09; N 12.55; S 7.18. Знайдено: C 59.55; H 6.33; N 12.36; S 7.00.

***N*-(3-Бром-6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-бензо[7]анулен-6-іл)-3-флуор-4-(2-(метоксиметил)морфоліно)бензенсульфонамід 5.12{2,370,27}**. Вихід 51.1 мг (70%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.67 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.60 – 7.48 (м, 2H), 7.26 (дд, $J = 8.0, 2.0$ Гц, 1H), 7.20 (тд, $J = 8.6, 2.0$ Гц, 1H), 7.02 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.83 (т, $J = 2.4$ Гц, 1H), 3.92 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.81 – 3.74 (м, 1H), 3.69 (тд, $J = 11.4, 2.5$ Гц, 1H), 3.50 – 3.40 (м, 2H), 3.40 – 3.35 (м, 2H), 3.27 (с, 3H), 3.07 – 2.95 (м, 1H), 2.94 – 2.86 (м, 1H), 2.82 (дд, $J = 13.6, 9.7$ Гц, 1H), 2.75 – 2.66 (м, 1H), 2.66 – 2.59 (м, 2H), 2.55 (д, $J = 13.6$ Гц, 1H), 1.88 – 1.70 (м, 2H), 1.64 – 1.54 (м, 1H), 1.30 – 1.20 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 153.4 (д, $J = 248$ Гц), 142.72 (д, $J = 1.5$ Гц), 142.67 (д, $J = 1.7$ Гц), 142.4, 140.3, 133.9 (д, $J = 6.6$ Гц), 132.1, 130.9, 129.2, 123.9, 118.9, 118.6, 114.6 (д, $J = 4.5$ Гц), 114.4 (д, $J = 4.5$ Гц), 73.8, 72.8, 65.5, 58.6, 51.98, 51.78, 51.75, 51.74, 51.71, 49.4, 49.34, 49.31, 49.28, 42.0, 38.2, 33.8, 24.8. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –120.4, –120.5. РХМС (XI) $m/z = 527/529$ [M+H] $^+$. Пораховано для C₂₃H₂₈BrFN₂O₄S: C 52.38; H 5.35; N 5.31; S 6.08; Br 15.15. Знайдено: C 52.70; H 5.27; N 5.24; S 5.76; Br 15.53.

***N*-(1-((3-Флуор-4-(((2,2,5,5-тетраметилтетрагідрофуран-3-іл)метил)аміно)-феніл)сульфоніл)піперидин-4-іл)піримідин-2-амін 5.12{2,360,17}**. Вихід 58.1 мг (78%). Аморфний порошок з бежевим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.22 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H), 7.36 (дд, $J = 8.5, 2.1$ Гц, 1H), 7.32 (дд, $J = 11.4, 2.1$ Гц,

1H), 7.13 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.88 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.53 (т, $J = 4.8$ Гц, 1H), 6.45 (т, $J = 3.9$ Гц, 1H), 3.71 – 3.61 (м, 1H), 3.53 – 3.40 (м, 2H), 3.26 – 3.17 (м, 1H), 3.12 – 3.02 (м, 1H), 2.47 – 2.37 (м, 3H), 2.03 (дд, $J = 12.2, 6.7$ Гц, 1H), 1.93 – 1.85 (м, 2H), 1.65 (т, $J = 12.2$ Гц, 1H), 1.59 – 1.48 (м, 2H), 1.21 (с, 3H), 1.21 (с, 3H), 1.11 (с, 3H), 1.04 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 161.6, 157.9, 149.2 (д, $J = 242$ Гц), 140.9 (д, $J = 11.7$ Гц), 125.6, 119.9 (д, $J = 5.5$ Гц), 113.6 (д, $J = 21.0$ Гц), 110.5 (д, $J = 4.2$ Гц), 110.0, 81.0, 78.0, 46.9, 46.4, 45.0, 43.4, 42.9, 30.7, 30.4, 30.0, 29.6, 23.8. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –133.7. РХМС (XI) $m/z = 492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$: С 58.63; Н 6.97; N 14.25; S 6.52. Знайдено: С 58.79; Н 7.09; N 14.22; S 6.31.

2-Хлор-4-((3,4-диметилбензил)(метил)аміно)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)бензенсульфонамід 5.12{4,435,92}. Вихід 58.0 мг (80%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.69 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.54 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.07 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.95 (с, 1H), 6.88 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.80 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.72 (дд, $J = 9.0, 2.6$ Гц, 1H), 4.58 (с, 2H), 3.72 (дт, $J = 11.6, 3.5$ Гц, 2H), 3.18 (тд, $J = 11.6, 2.5$ Гц, 2H), 3.14 – 3.05 (м, 4H), 2.21 – 2.12 (м, 6H), 1.52 – 1.38 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 152.2, 136.4, 134.8, 132.1, 131.7, 129.7, 127.7, 124.0, 123.9, 113.0, 109.4, 65.6, 54.6, 49.2, 38.7, 33.2, 19.5, 19.0. РХМС (XI) $m/z = 423/425$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$: С 59.63; Н 6.43; N 6.62; S 7.58; Cl 8.38. Знайдено: С 59.96; Н 6.76; N 6.29; S 7.29; Cl 8.73.

2-Хлоро-4-(3-циклопропіл-1-окса-2,8-діазаспіро[4.5]дек-3-ен-8-іл)-N-(2-(4-(тетрагідрофуран-3-іл)-1H-піразол-1-іл)етил)бензенсульфонамід 5.12{4,469,127}. Вихід 60.3 мг (88%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.66 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.60 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.30 (с, 1H), 7.07 (д, $J = 2.6$ Гц, 1H), 6.95 (дд, $J = 9.0, 2.6$ Гц, 1H), 4.07 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.92 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.86 – 3.78 (м, 1H), 3.74 (к, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.49 – 3.37 (м, 5H), 3.23 – 3.16 (м, 1H), 3.13 (к, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.63 (с, 2H), 2.24 – 2.14 (м, 1H), 1.82 – 1.63 (м, 6H), 0.85 – 0.78 (м, 2H), 0.75 – 0.68 (м,

2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 160.8, 153.0, 137.5, 132.2, 131.9, 127.9, 124.0, 121.6, 115.5, 111.5, 82.5, 73.6, 67.1, 50.5, 44.4, 43.5, 42.5, 34.6, 34.3, 33.7, 9.1, 5.2. РХМС (XI) $m/z = 534/536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$: С 56.22; Н 6.04; N 13.11; S 6.00; Cl 6.64. Знайдено: С 56.22; Н 6.40; N 13.28; S 6.06; Cl 6.79.

2-Хлор-4-((ізохроман-4-ілметил)аміно)-N-(3-(метоксиметил)циклобутил)-бензенсульфонамід 5.12{4,448,106}. Вихід 55.4 мг (68%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. Жовтувате в'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.71 – 7.54 (м, 2H), 7.30 (дд, $J = 5.6, 3.5$ Гц, 1H), 7.23 – 7.16 (м, 2H), 7.10 – 6.99 (м, 2H), 6.75 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 6.66 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 4.77 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 4.67 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 4.03 (дд, $J = 11.6, 2.0$ Гц, 1H), 3.74 (дд, $J = 11.6, 3.3$ Гц, 1H), 3.47 – 3.35 (м, 1H), 3.33 – 3.20 (м, 3H), 3.19 – 3.14 (м, 4H), 2.91 – 2.82 (м, 1H), 2.27 – 2.14 (м, 0.5H), 2.01 – 1.91 (м, 2.5H), 1.76 – 1.71 (м, 0.5H), 1.64 – 1.54 (м, 1.5H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 152.6, 134.9, 134.5, 132.21, 132.16, 132.0, 129.0, 126.43, 126.36, 124.2, 123.4, 123.3, 113.1, 109.2, 76.2, 75.0, 67.4, 65.6, 58.0, 57.9, 46.1, 45.8, 44.2, 36.1, 33.6, 31.9, 27.8, 27.7. РХМС (XI) $m/z = 451/453$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$: С 58.59; Н 6.03; N 6.21; S 7.11; Cl 7.86. Знайдено: С 58.91; Н 6.13; N 6.07; S 7.27; Cl 7.59.

5-Хлоро-2-((4-(2-гідроксіетокси)бензил)аміно)-N-(3-метокси-2,2-диметилциклобутил)бензенсульфонамід 5.12{7,508,165}. Вихід 65.2 мг (77%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. В'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.14 (д, $J = 8.5$ Гц, 0.5H), 8.06 (д, $J = 8.5$ Гц, 0.5H), 7.51 (дд, $J = 5.6, 2.5$ Гц, 1H), 7.34 (дт, $J = 9.0, 2.5$ Гц, 1H), 7.28 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.89 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.72 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 6.48 – 6.40 (м, 1H), 4.83 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.38 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.95 (т, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.69 (к, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.32 – 3.23 (м, 1H), 3.19 – 3.03 (м, 3.5H), 2.89 (к, $J = 8.6$ Гц, 0.5H), 2.25 – 2.16 (м, 0.5H), 1.96 – 1.89 (м, 1H), 1.65 – 1.58 (м, 0.5H), 0.92 (с, 2H), 0.87 (с, 1H), 0.85 (с, 1H), 0.79 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 157.8, 143.9, 143.8, 133.42, 133.40, 130.29, 130.28, 128.34, 128.31, 123.0, 122.95, 118.14, 118.11, 114.4, 114.21, 114.17, 79.0, 76.2, 69.5, 59.6, 56.2, 56.1, 52.9, 48.7, 46.5, 45.67, 45.65, 44.8, 32.6, 31.0, 27.1,

21.7, 21.0, 15.3. РХМС (XI) $m/z = 467/469$ [M-H]⁻. Пораховано для C₂₂H₂₉ClN₂O₅S: C 56.34; H 6.23; N 5.97; S 6.84; Cl 7.56. Знайдено: C 56.59; H 6.63; N 6.27; S 6.92; Cl 7.26.

4-(2-Бензилморфоліно)-3-хлор-N-(2-(3-метилпіролідин-1-іл)етил)бензен-сульфонамід трифлуороацетат 5.12{3,400,58}. Вихід 50.1 мг (70%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.02 – 9.87 (м, 1H), 8.03 (т, *J* = 6.1 Гц, 1H), 7.71 (дд, *J* = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.76 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H), 7.32 – 7.24 (м, 4H), 7.23 – 7.17 (м, 1H), 3.98 – 3.89 (м, 1H), 3.87 – 3.77 (м, 1H), 3.72 – 3.46 (м, 4H), 3.32 – 2.98 (м, 7H), 2.94 – 2.79 (м, 2H), 2.74 (дд, *J* = 13.8, 6.2 Гц, 1H), 2.67 – 2.57 (м, 1.5H), 2.54 – 2.51 (м, 0.5H), 2.48 – 2.42 (м, 0.5H), 2.31 – 2.25 (м, 0.5H), 2.18 – 2.03 (м, 1H), 1.62 – 1.55 (м, 0.5H), 1.50 – 1.41 (м, 0.5H), 1.13 – 0.92 (м, 3H). ¹³C{H} NMR (126 МГц, DMSO-*d*₆) δ 158.2 (к, *J* = 30.8 Гц), 152.1, 137.8, 133.7, 129.2, 128.7, 128.2, 127.1, 126.9, 126.2, 121.1, 117.17 (к, *J* = 298.7 Гц), 76.1, 66.0, 59.6, 59.2, 54.9, 54.3, 53.7, 53.6, 53.1, 50.1, 38.7, 38.6, 31.6, 31.5, 30.7, 30.3, 18.2, 17.1. ¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -74.1. РХМС (XI) $m/z = 478/480$ [M-ТФО+H]⁺. Пораховано для C₂₆H₃₃ClF₃N₃O₅S: C 52.74; H 5.62; N 7.10; S 5.41; Cl 5.99. Знайдено: C 53.09; H 5.73; N 6.80; S 5.23; Cl 5.65.

1-((3-хлор-4-(((4-хлор-1-метил-1*H*-піразол-3-іл)метил)аміно)феніл)сульфоніл)-*N,N*-біс(2-метоксиетил)азетидин-3-амін 5.12{3,397,55}. Вихід 57.1 мг (80%). Жовтувате в'язке масло. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (с, 1H), 7.62 – 7.59 (м, 1H), 7.53 (дд, *J* = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 6.95 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.71 (т, *J* = 5.7 Гц, 1H), 4.41 (д, *J* = 5.7 Гц, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.68 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 3.52 – 3.46 (м, 1H), 3.41 (т, *J* = 7.5 Гц, 2H), 3.21 – 3.10 (м, 10H), 2.42 (т, *J* = 5.7 Гц, 4H). ¹³C{H} NMR (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 147.6, 144.2, 129.8, 128.8, 128.7, 120.0, 117.5, 110.7, 106.3, 70.2, 57.9, 55.3, 51.2, 49.3, 39.2, 38.2. РХМС (XI) $m/z = 506/508/510$ [M+H]⁺. Пораховано для C₂₀H₂₉Cl₂N₅O₄S: C 47.43; H 5.77; N 13.83; S 6.33; Cl 14.00. Знайдено: C 47.59; H 5.67; N 13.94; S 6.07; Cl 14.38.

1-((2-Хлор-4-(((2*R,4*S**)-2-метил-4-(трифлуорметил)піролідин-1-іл)сульфоніл)феніл)аміно)-3-(3,4-дигідроізохінолін-2(1*H*)-іл)пропан-2-ол трифлуороацетат 5.12{3,413,71}**. Вихід 55.1 мг (85%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. В'язке масло з оранжевим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.04 (уширений с, 1H), 7.65 (т, *J* = 1.8 Гц, 1H), 7.58 (д, *J* = 9.2 Гц, 1H), 7.32 – 7.20 (м, 3H), 7.18 (д, *J* = 7.4 Гц, 1H), 6.98 (д, *J* = 8.8 Гц, 1H), 6.41 – 6.28 (м, 1H), 4.66 – 4.47 (м, 1H), 4.46 – 4.32 (м, 1H), 4.31 – 4.20 (м, 1H), 3.82 – 3.36 (м, 9H), 3.26 – 2.95 (м, 3H), 2.81 – 2.67 (м, 1H), 2.28 – 2.15 (м, 1H), 1.61 – 1.48 (м, 1H), 1.29 (д, *J* = 6.1 Гц, 3H). ¹³C{H} NMR (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 158.8 (к, *J* = 31.3 Гц), 148.5, 132.0, 131.8, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.4, 127.4 (к, *J* = 277 Гц), 127.3, 123.1, 118.3, 117.8 (к, *J* = 298 Гц), 111.6, 64.5, 64.4, 59.1, 58.4, 56.4, 54.4, 52.3, 51.0, 48.9, 48.7, 47.5, 34.1, 25.3, 25.0, 22.0. ¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ -69.9, -74.2. РХМС (ХІ) *m/z* = 532/534 [М-ТФО+H]⁺. Пораховано для C₂₆H₃₀ClF₆N₃O₅S: С 48.34; Н 4.68; N 6.50; S 4.96; Cl 5.49. Знайдено: С 48.19; Н 4.42; N 6.58; S 4.74; Cl 5.45.

4-(((2-Хлор-4-((3-метил-8-окса-2-азаспіро[4.5]декан-2-іл)сульфоніл)-феніл)аміно)метил)-2-метилбензенсульфонамід 5.12{3,420,77}. Вихід 57.4 мг (80%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7.78 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.67 (д, *J* = 2.2 Гц, 1H), 7.48 (дд, *J* = 8.7, 2.2 Гц, 1H), 7.30 (с, 2H), 7.26 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H), 7.22 (дд, *J* = 8.1, 1.7 Гц, 1H), 7.09 (т, *J* = 6.2 Гц, 1H), 6.59 (д, *J* = 8.7 Гц, 1H), 4.52 (д, *J* = 6.2 Гц, 2H), 3.52 – 3.46 (м, 1H), 3.42 – 3.37 (м, 1H), 3.33 – 3.30 (м, 2H), 3.24 – 3.18 (м, 2H), 3.05 (д, *J* = 11.3 Гц, 1H), 2.54 (с, 3H), 1.85 (дд, *J* = 12.6, 6.8 Гц, 1H), 1.47 – 1.25 (м, 6H), 0.85 – 0.77 (м, 1H), 0.40 – 0.33 (м, 1H). ¹³C{H} NMR (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 147.2, 142.9, 140.8, 136.0, 130.1, 128.2, 127.8, 127.4, 123.9, 123.6, 117.4, 110.7, 64.4, 63.4, 57.3, 54.5, 45.9, 45.1, 38.4, 35.3, 33.4, 22.6, 19.9. РХМС (ХІ) *m/z* = 528/530 [М+H]⁺. Пораховано для C₂₃H₃₀ClN₃O₅S₂: С 52.31; Н 5.73; N 7.96; S 12.14; Cl 6.71. Знайдено: С 52.64; Н 6.10; N 7.99; S 12.46; Cl 6.89.

5-Хлор-6-((1-циклопентилпіперидин-4-іл)аміно)-*N*-метил-*N*-(1-(*n*-толіл)-етил)піридин-3-сульфонамід 5.12{19,741,405}. Вихід 54.6 мг (75%). Жовтувате в'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.35 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.79 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.17 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.12 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 6.94 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 5.10 (к, $J = 7.1$ Гц, 1H), 4.01 – 3.93 (м, 1H), 2.93 (д, $J = 10.8$ Гц, 2H), 2.52 (с, 3H), 2.47 – 2.42 (м, 1H), 2.27 (с, 3H), 1.96 (т, $J = 11.1$ Гц, 2H), 1.83 – 1.72 (м, 4H), 1.69 – 1.55 (м, 4H), 1.52 – 1.43 (м, 2H), 1.35 – 1.27 (м, 2H), 1.26 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 155.0, 145.8, 136.9, 136.6, 134.0, 128.8, 127.0, 123.1, 113.7, 66.6, 54.5, 51.2, 48.7, 31.1, 30.1, 28.4, 23.7, 20.6, 15.9. РХМС (ХІ) $m/z = 491/493$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: С 61.14; Н 7.18; N 11.41; S 6.53; Cl 7.22. Знайдено: С 61.23; Н 7.35; N 11.52; S 6.65; Cl 7.04.

5-Хлор-*N*-(1-(фуран-2-іл)-2-фенілетил)-6-((3-метоксибутил)аміно)-піридин-3-сульфонамід 5.12{19,763,425}. Вихід 56.8 мг (70%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 4:1. В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.24 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.08 (д, $J = 2.2$ Гц, 0.2H), 8.06 (д, $J = 2.2$ Гц, 0.8H), 7.43 – 7.36 (м, 2H), 7.24 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.18 – 7.03 (м, 5H), 6.20 (дд, $J = 3.2, 1.8$ Гц, 1H), 6.09 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 4.50 (к, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.14 – 4.03 (м, 1H), 3.67 – 3.56 (м, 1H), 3.15 (с, 3H), 3.00 (дд, $J = 13.6, 6.9$ Гц, 1H), 2.91 (дд, $J = 13.6, 8.4$ Гц, 1H), 2.67 – 2.56 (м, 2H), 2.06 – 1.93 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 154.6, 153.3, 144.8, 141.9, 137.2, 133.3, 129.0, 127.9, 126.2, 125.3, 113.4, 110.0, 107.1, 68.0, 54.7, 52.6, 40.0, 38.0, 37.3, 37.3. РХМС (ХІ) $m/z = 462/464$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$: С 57.20; Н 5.24; N 9.10; S 6.94; Cl 7.67. Знайдено: С 56.92; Н 5.02; N 9.27; S 6.58; Cl 7.78.

5-Бром-2-(((2*R,4*R**)-4-метокси-2-метилпіперидин-1-іл)сульфоніл)-*N*-(2-(2-метилморфоліно)етил)анілін 5.12{9,585,241}**. Вихід 54.4 мг (81%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.50 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.95 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 6.83 (дд, $J = 8.4, 1.8$ Гц, 1H), 6.48 – 6.40 (м, 1H), 4.03 – 3.93 (м, 1H), 3.80 – 3.73 (м, 1H), 3.57 – 3.36 (м, 4H), 3.30 – 3.14 (м, 6H), 2.78 – 2.70 (м, 1H), 2.69 – 2.61 (м, 1H), 2.59 – 2.52 (м,

2H), 2.12 – 2.01 (м, 1H), 1.83 – 1.63 (м, 3H), 1.56 – 1.48 (м, 1H), 1.45 – 1.35 (м, 1H), 1.20 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.06 (д, $J = 2.3$ Гц, 1.5H), 1.05 (д, $J = 2.3$ Гц, 1.5H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 146.3, 131.5, 128.1, 120.3, 117.5, 114.6, 72.3, 71.2, 71.1, 65.83, 65.80, 59.3, 58.9, 55.5, 55.4, 52.3, 51.9, 47.6, 38.6, 35.5, 32.02, 31.99, 28.41, 28.38, 18.9, 18.7. РХМС (XI) $m/z = 490/492$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{BrN}_3\text{O}_4\text{S}$: С 48.98; Н 6.58; N 8.57; S 6.54; Br 16.29. Знайдено: С 48.67; Н 6.25; N 8.84; S 6.88; Br 16.48.

4-Бром-2-(((6-хлорпіридин-2-іл)метил)аміно)-N-((3R*,4R*)-3,4-диметоксициклопентил)бензенсульфонамід 5.12{9,590,246}. Вихід 53.3 мг (68%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. Коричневе в'язке масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.88 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.84 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.52 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.38 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.90 – 6.85 (м, 2H), 6.82 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.58 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.58 – 3.52 (м, 1H), 3.51 – 3.42 (м, 2H), 3.18 (с, 3H), 3.12 (с, 3H), 2.12 – 2.03 (м, 1H), 1.73 – 1.64 (м, 1H), 1.60 – 1.51 (м, 1H), 1.31 – 1.23 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 159.4, 149.7, 145.8, 140.5, 131.3, 127.8, 122.8, 121.3, 120.3, 118.2, 114.5, 83.5, 82.9, 56.3, 55.8, 50.5, 47.3, 37.0, 36.3. РХМС (XI) $m/z = 504/506/508$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrClN}_3\text{O}_4\text{S}$: С 45.21; Н 4.59; N 8.32; S 6.35; Cl 7.02; Br 15.83. Знайдено: С 45.22; Н 4.51; N 8.44; S 6.69; Cl 6.90; Br 16.16.

N-(Циклопентилметил)-2-((1-(4-(2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл)етил)аміно)бензо[d]тіазол-6-сульфонамід 5.12{29,888,549}. Вихід 51.4 мг (77%). Аморфний порошок з бежевим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.88 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 8.09 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.58 (дд, $J = 8.5, 2.0$ Гц, 1H), 7.51 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.45 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.42 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H), 7.33 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.90 (с, 1H), 5.08 – 4.95 (м, 1H), 3.80 (дд, $J = 9.2, 6.8$ Гц, 2H), 3.38 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.59 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.93 – 1.84 (м, 1H), 1.64 – 1.53 (м, 2H), 1.52 – 1.35 (м, 7H), 1.13 – 1.02 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 168.1, 159.0, 155.3, 139.6, 136.8, 132.3, 130.6, 126.2, 124.3, 120.1, 117.6, 117.0, 53.2, 47.5, 44.5, 39.0,

36.6, 29.7, 24.7, 22.9. РХМС (ХІ) $m/z = 500 [M+H]^+$. Пораховано для $C_{24}H_{29}N_5O_3S_2$: С 57.69; Н 5.85; N 14.02; S 12.83. Знайдено: С 58.05; Н 5.94; N 14.14; S 12.64.

2-((4-(Азепан-1-карбоніл)бензил)аміно)-N-(гекса-3,4-дієн-1-іл)-бензо[d]тіазол-5-сульфонамід 5.12{30,924,582}. Вихід 53.2 мг (80%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.85 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.89 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.57 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.46 – 7.39 (м, 3H), 7.34 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 5.12 – 4.93 (м, 2H), 4.66 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.53 (т, $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.29 (т, $J = 5.8$ Гц, 2H), 2.77 (к, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.07 – 1.95 (м, 2H), 1.74 – 1.66 (м, 2H), 1.64 – 1.37 (м, 9H). $^{13}C\{H\}$ NMR (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 204.5, 170.0, 167.8, 152.5, 139.3, 138.0, 136.3, 135.0, 127.3, 126.5, 121.6, 118.7, 115.4, 87.1, 85.8, 49.1, 47.0, 45.4, 42.5, 28.9, 28.7, 27.2, 26.8, 25.8, 14.1. РХМС (ХІ) $m/z = 525 [M+H]^+$. Пораховано для $C_{27}H_{32}N_4O_3S_2$: С 61.81; Н 6.15; N 10.68; S 12.22. Знайдено: С 61.90; Н 5.92; N 10.79; S 12.12.

N-(2-Гідроксіетил)-N-(4-метоксибензил)-2-((3-((2-метоксифеніл)тіо)-2-метилпропіл)аміно)хінолін-3-сульфонамід 5.12{56,1204,862}. Вихід 50.9 мг (76%). В'язке коричневе масло. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.62 (с, 1H), 7.87 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.71 – 7.63 (м, 1H), 7.56 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.32 – 7.24 (м, 1H), 7.19 (дд, $J = 7.8, 1.6$ Гц, 1H), 7.14 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.12 – 7.07 (м, 1H), 6.95 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 6.92 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.82 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.78 (дд, $J = 7.6, 1.3$ Гц, 1H), 4.79 (т, $J = 5.0$ Гц, 1H), 4.40 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 3.72 – 3.60 (м, 4H), 3.55 – 3.46 (м, 1H), 3.32 – 3.27 (м, 2H), 3.27 – 3.21 (м, 2H), 3.07 (дд, $J = 12.9, 5.0$ Гц, 1H), 2.72 (дд, $J = 12.9, 8.3$ Гц, 1H), 2.25 – 2.15 (м, 1H), 1.05 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H). $^{13}C\{H\}$ NMR (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 158.8, 156.2, 151.0, 148.9, 140.5, 132.5, 129.6, 129.4, 127.9, 126.9, 126.1, 125.6, 124.9, 122.7, 121.2, 120.9, 120.6, 113.8, 110.7, 58.9, 55.6, 55.0, 50.7, 48.4, 46.1, 35.4, 32.1, 17.5. РХМС (ХІ) $m/z = 582 [M+H]^+$. Пораховано для $C_{30}H_{35}N_3O_5S_2$: С 61.94; Н 6.06; N 7.22; S 11.02. Знайдено: С 61.97; Н 5.91; N 7.23; S 10.78.

N-Метил-6-((2-метил-6,7-дигідрооксазоло[4,5-с]піридин-5(4H)-іл)сульфоніл)-N-пропілхінолін-2-амін 5.12{57,1239,890}. Вихід 50.7 мг (76%).

Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.22 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.16 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.76 (дд, $J = 8.9, 2.2$ Гц, 1H), 7.58 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.19 (д, $J = 9.3$ Гц, 1H), 4.05 (т, $J = 2.1$ Гц, 2H), 3.60 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.44 (т, $J = 5.7$ Гц, 2H), 3.16 (с, 3H), 2.68 – 2.62 (м, 2H), 2.31 (с, 3H), 1.64 – 1.55 (м, 2H), 0.88 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160.0, 158.0, 149.9, 143.5, 137.9, 129.6, 128.3, 128.2, 126.5, 126.4, 121.0, 111.1, 50.9, 43.6, 43.3, 36.0, 21.8, 20.2, 13.5, 11.1. РХМС (XI) $m/z = 401$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: С 59.98; Н 6.04; N 13.99; S 8.00. Знайдено: С 59.97; Н 6.19; N 14.37; S 7.95.

***N*-(1-(4-флуорфеніл)-3-гідроксипропіл)-2-((3*R**,5*S**)-3-гідрокси-5-метилпіперидин-1-іл)хінолін-6-сульфонамід 5.12{57,1226,139}**. Вихід 52.5 мг (79%). Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.11 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 8.00 (дд, $J = 9.4, 1.7$ Гц, 1H), 7.84 (т, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.59 (дд, $J = 8.8, 2.2$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 7.28 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 7.13 (дд, $J = 8.6, 5.6$ Гц, 2H), 6.85 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.99 (д, $J = 4.6$ Гц, 1H), 4.79 – 4.66 (м, 1H), 4.51 – 4.32 (м, 3H), 3.50 – 3.41 (м, 1H), 3.26 – 3.18 (м, 1H), 3.15 – 3.06 (м, 1H), 2.55 – 2.51 (м, 1H), 2.42 (т, $J = 12.3$ Гц, 1H), 2.05 – 1.94 (м, 1H), 1.85 – 1.74 (м, 1H), 1.67 – 1.54 (м, 2H), 1.07 (к, $J = 11.7$ Гц, 1H), 0.95 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 160.8 (д, $J = 243$ Гц), 157.5, 148.9, 138.2, 138.1, 133.6 (д, $J = 2.8$ Гц), 128.4 (д, $J = 8.1$ Гц), 127.0 (д, $J = 2.6$ Гц), 126.1, 120.8, 114.6, 114.4, 110.9, 65.3, 57.2, 54.0, 51.3, 51.2, 42.9, 40.2, 29.5, 18.7. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ –116.68, –116.70. РХМС (XI) $m/z = 474$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$: С 60.87; Н 5.96; N 8.87; S 6.77. Знайдено: С 60.77; Н 6.23; N 9.11; S 6.59.

4-((1-((2-(3-(2,2-Дифлуоретил)-3-фенілазетидин-1-іл)хінолін-6-іл)сульфоніл)піперидин-3-іл)метил)морфолін 5.12{57,396,443}. Вихід 54.7 мг (82%). В'язке масло з оранжевим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.25 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 8.18 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.73 (дд, $J = 8.9, 2.1$ Гц, 1H), 7.68 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.44 – 7.37 (м, 4H), 7.30 – 7.27 (м, 1H), 6.90 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 5.72 (тт, J

= 55.8, 4.9 Гц, 1H), 4.42 (с, 4H), 3.61 – 3.43 (м, 6H), 2.70 – 2.61 (м, 2H), 2.39 – 2.18 (м, 5H), 2.13 – 1.97 (м, 3H), 1.77 – 1.68 (м, 1H), 1.66 – 1.60 (м, 1H), 1.59 – 1.52 (м, 1H), 1.49 – 1.40 (м, 1H), 0.90 – 0.79 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ HMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 159.3, 149.5, 143.6, 138.0, 128.60, 128.57, 128.4, 127.0, 126.8, 126.4, 126.2, 121.9, 116.7 (т, $J = 238$ Гц), 110.7, 66.2, 61.5, 60.9, 53.7, 50.0, 46.6, 44.2 (т, $J = 20.3$ Гц), 40.1, 32.1, 27.7, 23.7. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –114.3. РХМС (ХІ) $m/z = 571$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: С 63.14; Н 6.36; N 9.82; S 5.62. Знайдено: С 63.44; Н 6.55; N 10.16; S 6.00.

(9-(5-((2-(ізопропоксиметил)морфоліно)сульфоніл)ізохінолін-8-іл)-1,4-діокса-9-азаспіро[5.5]ундекан-2-іл)метанол 5.12{28,878,541}. Вихід 56.0 мг (84%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 9.45 (с, 1H), 8.63 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H), 8.36 (д, $J = 6.1$ Гц, 1H), 8.21 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 7.31 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 4.67 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 3.87 – 3.77 (м, 3H), 3.71 (д, $J = 11.3$ Гц, 1H), 3.61 – 3.39 (м, 6H), 3.33 – 3.10 (м, 10H), 2.47 – 2.39 (м, 1H), 2.34 – 2.27 (м, 1H), 1.95 – 1.79 (м, 2H), 1.65 – 1.55 (м, 1H), 0.99 (д, $J = 6.0$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ HMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 155.8, 149.4, 144.7, 135.8, 133.4, 122.2, 122.2, 117.2, 113.7, 79.2, 73.9, 73.2, 71.2, 68.85, 68.79, 68.5, 67.8, 65.1, 61.8, 48.8, 48.1, 47.0, 44.9, 33.7, 28.4, 21.85, 21.82. РХМС (ХІ) $m/z = 536$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: С 58.30; Н 6.96; N 7.84; S 5.99. Знайдено: С 58.44; Н 6.86; N 8.16; S 5.85.

Загальна процедура синтезу бібліотеки сполук 5.15.

Амін **5.14** (0.3 ммоль) і N,N -діізопропіламін (0.75 ммоль + 0.3 ммоль на кожен гідрохлорид) змішують в сухому ацетонітрилі (1 мл), і додають сульфонілфлуорид **5.15** (0.36 ммоль). Отриману суміш вимішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після цього органічний розчинник випарюють, а залишок розчиняють в DMSO (1 мл). Отриманий розчин перефільтровують, аналізують за допомогою РХМС та піддають очистці за допомогою ВЕРХ.

6-(Азепан-1-іл)піридин-3-Сульфонілфлуорид 5.15{1,3}. Вихід 90.3 мг (72%). Амorfний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.64 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 7.96 (дд, $J = 9.4, 2.6$ Гц, 1H), 6.86 (д, $J = 9.4$ Гц, 1H), 3.85 (с,

2H), 3.61 (с, 2H), 1.72 (с, 4H), 1.48 (с, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 160.4, 150.2, 136.4, 112.6, 112.4, 105.9, 48.3, 47.3, 27.0, 26.2, 26.0. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 69.6. РХМС (XI) $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: С 51.15; Н 5.85; N 10.85; S 12.41. Знайдено: С 51.16; Н 5.86; N 10.83; S 12.43.

6-(((4-(3-Метилбензил)морфолін-2-іл)метил)аміно)піридин-3-сульфоніл-флуорид трифлуороацетат 5.15{I,13}. Вихід 80.6 мг (97%). Жовтувате в'язке масло. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10.34 (уширений с, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.43 (с, 1H), 7.92 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.30 (дт, $J = 31.9, 9.8$ Гц, 4H), 6.74 (д, $J = 9.2$ Гц, 1H), 4.30 (с, 2H), 4.03 (д, $J = 11.6$ Гц, 1H), 3.87 (с, 1H), 3.70 (т, $J = 12.1$ Гц, 1H), 3.55 (с, 2H), 3.31 (дд, $J = 25.0, 12.2$ Гц, 2H), 3.05 (т, $J = 10.4$ Гц, 1H), 2.86 (т, $J = 11.2$ Гц, 1H), 2.32 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 158.3 (к, $J = 34.5$ Гц), 150.5, 138.2, 135.5, 131.9, 130.3, 129.0, 128.7, 128.5, 115.1, 114.0, 113.8, 109.8, 71.84, 63.1, 59.5, 52.6, 50.3, 42.3, 20.9. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 69.1, -74.9. РХМС (XI) $m/z = 380$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: С 48.68; Н 4.70; N 8.52; S 6.50. Знайдено: С 48.64; Н 4.71; N 8.56; S 6.54.

6-(3-(4-(Морфолінометил)-1H-піразол-5-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-сульфонілфлуорид трифлуороацетат 5.15{I,16}. Вихід 77.5 мг (93%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.98 (с, 1H), 8.66 (с, 1H), 8.00 (дд, $J = 9.4, 2.5$ Гц, 1H), 7.71 (с, 1H), 7.10 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 4.59 (с, 2H), 4.22 (с, 2H), 3.98 (с, 2H), 3.62 (т, $J = 11.9$ Гц, 2H), 3.40 – 3.17 (м, 3H), 3.07 (с, 4H), 2.07 (с, 1H), 1.92 (д, $J = 16.7$ Гц, 1H), 1.85 (д, $J = 11.8$ Гц, 2H), 1.56 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 160.4, 158.3 (к, $J = 35.4$ Гц), 150.1, 118.1, 116.9, 116.3, 115.0, 113.0 (д, $J = 23.7$ Гц), 106.7, 105.1, 63.5, 50.2, 49.8, 49.0, 32.4, 31.1, 24.7, 1.2. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 69.4, -75.1. РХМС (XI) $m/z = 410$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: С 45.89; Н 4.81; N 13.38; S 6.12. Знайдено: С 45.84; Н 4.96; N 13.16; S 5.95.

5-Хлоро-6-(4-((3-флуорфеніл)сульфоніл)піперазин-1-іл)піридин-3-сульфонілфлуорид 5.15{2,9}. Вихід 86.1 мг (99%). Аморфний порошок з жовтуватим

відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.73 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 7.73 (д, $J = 5.6$ Гц, 1H), 7.61 (т, $J = 8.4$ Гц, 3H), 3.76 (с, 4H), 3.12 (с, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.90 (д, $J = 249.2$ Гц), 159.9, 146.5, 138.6, 137.1 (д, $J = 6.7$ Гц), 132.0 (д, $J = 8.0$ Гц), 123.8, 120.7 (д, $J = 21.1$ Гц), 119.1 (д, $J = 24.6$ Гц), 118.4, 114.6 (д, $J = 24.4$ Гц), 47.1, 45.6. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 68.8, -110.3. РХМС (XI) $m/z = 438$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$: С 41.15; Н 3.22; N 9.60; S 14.64. Знайдено: С 41.16; Н 3.26; N 9.61; S 14.65.

5-Хлоро-6-((2-хлор-4-флуорбензил)аміно)піридин-3-сульфонілфлуорид

5.15{2,11}. Вихід 82.0 мг (98%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.61 (с, 2H), 8.32 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.45 (дд, $J = 8.7$, 2.5 Гц, 1H), 7.31 – 7.22 (м, 1H), 7.16 (тд, $J = 8.5$, 2.5 Гц, 1H), 4.72 (д, $J = 5.7$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.0 (д, $J = 246.4$ Гц), 157.5, 148.5, 134.9, 132.4 (д, $J = 10.6$ Гц), 131.8 (д, $J = 2.8$ Гц), 129.5 (д, $J = 8.9$ Гц), 116.5 (д, $J = 25.1$ Гц), 115.1 (д, $J = 24.3$ Гц), 114.9, 114.3 (д, $J = 21.0$ Гц), 42.0. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 69.2, -114.3. РХМС (XI) $m/z = 353$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 40.81; Н 2.28; N 7.93; S 9.08. Знайдено: С 40.79; Н 2.27; N 7.95; S 9.10.

5-Хлоро-6-(((2-(диметиламіно)гіазол-4-іл)метил)аміно)піридин-3-сульфонілфлуорид 5.15{2,17}. Вихід 77.2 мг (93%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.62 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H), 8.45 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 8.26 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 6.34 (с, 1H), 4.56 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.00 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 170.7, 157.5, 149.8, 148.5, 134.6, 114.6, 114.5 (д, $J = 24.0$ Гц), 101.7, 97.2, 41.9. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 69.3. РХМС (XI) $m/z = 351$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}_2$: С 37.66; Н 3.45; N 15.97; S 18.28. Знайдено: С 37.44; Н 3.61; N 16.16; S 18.15.

6-((2-Бром-5-флуорбензил)аміно)-5-хлорпіридин-3-сульфонілфлуорид

5.15{2,21}. Вихід 74,2 мг (89%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.60 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 8.33 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.67 (дд, $J = 8.7$, 5.3 Гц, 1H), 7.11 (тд, $J = 8.5$, 3.0 Гц, 1H), 7.02 (дд, $J = 9.7$, 2.9 Гц, 1H),

4.69 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 161.6 (д, $J = 244.5$ Гц), 157.5, 148.4, 139.8 (д, $J = 7.1$ Гц), 134.9, 134.1 (д, $J = 8.1$ Гц), 116.3 (д, $J = 2.6$ Гц), 115.9 (д, $J = 22.6$ Гц), 115.4 (д, $J = 24.3$ Гц), 115.1, 115.0 (д, $J = 24.2$ Гц), 45.0. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 69.2, -114.8. РХМС (XI) $m/z = 399$ [M+H] $^+$. Пораховано для $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrClF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 36.25; Н 2.03; N 7.05; S 8.06. Знайдено: С 36.24; Н 2.06; N 7.16; S 7.85.

5-Хлоро-6-(метил(2-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)етил)аміно)піридин-3-сульфонілфлуорид трифлуороацетат 5.15{2,30}. Вихід 68.2 мг (82%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 14.37 (с, 1H), 14.33 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.29 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.59 (д, $J = 1.8$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 4.45 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 4.06 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.34 (с, 3H), 2.64 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 158.9, 158.3 (к, $J = 35.4$ Гц), 146.2, 144.7, 122.5, 117.9, 117.7, 116.9, 116.7, 115.3, 114.9, 51.0, 44.2, 10.3. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 69.0, -74.7. РХМС (XI) $m/z = 333$ [M+H] $^+$. Пораховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: С 37.64; Н 3.38; N 12.54; S 7.18. Знайдено: С 37.44; Н 3.66; N 12.16; S 6.85.

5-((Тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно)піридин-2-сульфонілфлуорид 5.15{7,5}. Вихід 18.7 мг (22%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.16 (д, $J = 2.7$ Гц, 1H), 7.92 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.14 (дд, $J = 8.9, 2.6$ Гц, 1H), 3.87 (дд, $J = 8.3, 3.1$ Гц, 2H), 3.73 – 3.60 (м, 1H), 3.43 (тд, $J = 11.4, 1.9$ Гц, 2H), 1.88 (д, $J = 10.9$ Гц, 2H), 1.59 – 1.28 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 148.4, 136.6, 133.2 (д, $J = 28.0$ Гц), 126.9, 115.9, 65.6, 47.5, 31.9. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 59.4. РХМС (XI) $m/z = 261$ [M+H] $^+$. Пораховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: С 46.15; Н 5.03; N 10.76; S 12.32. Знайдено: С 46.01; Н 4.86; N 10.78; S 12.33.

3-Бром-5-(3-гідроксипіролідін-1-іл)піридин-2-сульфонілфлуорид 5.15{8,2}. Вихід 97.9 мг (78%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.05 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.37 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 5.13 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H), 4.44 (с, 1H), 3.52 (br. s, 3H), 2.04 (дтд, $J = 13.2, 9.0, 4.5$ Гц, 1H), 1.94 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 147.1, 132.2, 131.5

(д, $J = 31.6$ Гц), 121.9, 120.0, 68.9, 56.0, 46.0, 33.3. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 58.8. РХМС (ХІ) $m/z = 326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{O}_3\text{S}$: С 33.25; Н 3.10; N 8.62; S 9.86. Знайдено: С 33.27; Н 3.12; N 8.60; S 9.85.

6-Флуоро-*N*-(4-флуорбензил)піридин-2-сульфонамід 5.16{9,4}. Вихід 23.8 мг (19%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.61 (с, 1H), 8.20 (к, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.81 (дд, $J = 7.3, 1.6$ Гц, 1H), 7.45 (дд, $J = 8.2, 1.8$ Гц, 1H), 7.25 (дд, $J = 8.2, 5.8$ Гц, 2H), 7.06 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 4.14 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.6 (д, $J = 90.1$ Гц), 160.7 (д, $J = 89.3$ Гц), 155.5 (д, $J = 12.0$ Гц), 144.6 (д, $J = 7.9$ Гц), 133.8 (д, $J = 2.8$ Гц), 129.6 (д, $J = 8.2$ Гц), 119.8 (д, $J = 3.4$ Гц), 114.9 (д, $J = 21.4$ Гц), 113.6 (д, $J = 36.0$ Гц), 45.6. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -66.8, -116.1. РХМС (ХІ) $m/z = 307$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: С 50.70; Н 3.55; N 9.85; S 11.28. Знайдено: С 50.41; Н 3.86; N 10.16; S 11.25.

6-Флуор-*N*-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піридин-2-сульфонамід 5.16{9,5}. Вихід 33.7 мг (22%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.27 (к, $J = 7.8$ Гц, 1H), 8.18 (д, $J = 5.4$ Гц, 1H), 7.90 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $J = 8.1, 1.5$ Гц, 1H), 3.74 (д, $J = 11.5$ Гц, 2H), 3.23 (т, $J = 11.0$ Гц, 2H), 1.56 (д, $J = 11.1$ Гц, 2H), 1.40 (ддд, $J = 15.6, 12.0, 4.3$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.1 (д, $J = 244$ Гц), 156.4 (д, $J = 11.5$ Гц), 144.8 (д, $J = 17.6$ Гц), 119.6 (д, $J = 3.8$ Гц), 113.7 (д, $J = 35.9$ Гц), 65.6, 49.8, 33.5. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -66.7. РХМС (ХІ) $m/z = 261$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: С 46.15; Н 5.03; N 10.76; S 12.32. Знайдено: С 46.31; Н 4.86; N 10.56; S 12.25.

5-(Метил)аміно)піразин-2-сульфонілфлуорид 5.15{13,26}. Вихід 70.3 мг (84%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.84 (с, 1H), 8.50 (с, 1H), 7.21 (с, 1H), 5.19 (с, 2H), 3.31 (с, 3H), 2.33 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 164.3, 155.2, 152.2, 144.6, 132.0, 131.4 (д, $J = 27.7$ Гц), 114.8, 50.5, 36.7, 16.7. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 60.4. РХМС

(XI) $m/z = 303$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{10}H_{11}FN_4O_2S_2$: C 39.73; H 3.67; N 18.53; S 21.21. Знайдено: C 39.44; H 3.56; N 18.36; S 21.25.

2-(Циклогептил(метил)аміно)тіазол-5-сульфонілфлуорид 5.15{15,10}.

Вихід 83.8 мг (99%). В'язке коричневе масло. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.23 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 4.38 (уширений с, 1H), 3.03 (с, 3H), 1.75 (ддд, $J = 21.1, 12.7, 4.3$ Гц, 6H), 1.63 – 1.38 (м, 6H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 175.8, 154.0, 107.1, 68.9, 40.1, 31.1, 26.9, 24.3. $^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 72.7. РХМС (XI) $m/z = 293$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{11}H_{17}FN_2O_2S_2$: C 45.19; H 5.86; N 9.58; S 21.93. Знайдено: C 45.18; H 5.86; N 9.58; S 21.91.

трет-Бутил (3aR*,7aR*)-6-(5-(флуорсульфоніл)тіазол-2-іл)октагідро-1H-піроло[2,3-с]піридин-1-карбоксилат 5.15{15,20}. Вихід 74.5 мг (89%).

Аморфний порошок з коричневим відтінком. Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.22 (с, 1H), 4.00 (с, 1H), 3.84 (дд, $J = 12.5, 7.2$ Гц, 1H), 3.77 – 3.40 (м, 2H), 3.32 – 3.27 (м, 2H), 2.03 – 1.57 (м, 4H), 1.44 (с, 0.5 \times 9H), 1.40 (с, 0.5 \times 9H), 1.30 – 1.17 (м, 2H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 175.9 і 175.8, 154.1 і 153.3, 108.1 і 108.0, 54.5 і 54.0, 53.5, 45.5 і 45.3, 41.7, 35.3 і 34.4, 28.1, 27.7 і 26.5, 24.3, 18.0 і 16.7, 12.4. $^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 72.6. РХМС (XI) $m/z = 392$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{15}H_{22}FN_3O_4S_2$: C 46.02; H 5.66; N 10.73; S 16.38. Знайдено: C 46.04; H 5.86; N 10.86; S 16.55.

2-(2-(3,4-Дифлуор-5-метоксифеніл)піролідин-1-іл)тіазол-5-сульфоніл-флуорид 5.15{15,22}. Вихід 73.8 мг (89%). Аморфний порошок з коричневим відтінком.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.22 (с, 1H), 6.99 (с, 1H), 6.94 (с, 1H), 5.00 (с, 2H), 3.97 (с, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.74 (д, $J = 14.4$ Гц, 1H), 2.05 (дд, $J = 13.0, 5.8$ Гц, 2H), 1.92 (дд, $J = 11.1, 5.6$ Гц, 1H). $^{13}C\{H\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 172.9, 153.6, 151.0 (д, $J = 11.1$ Гц), 149.4 (д, $J = 10.4$ Гц), 148.8, 139.0 (д, $J = 259.1$ Гц), 109.3, 109.0 (д, $J = 27.9$ Гц), 106.9 (д, $J = 185.2$ Гц), 64.7, 56.7, 51.8, 35.6, 23.0. $^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 72.8, -137.6, -161.4. РХМС (XI) $m/z = 379$ $[M+H]^+$. Пораховано для $C_{14}H_{13}F_3N_2O_3S_2$: C 44.44; H 3.46; N 7.40; S 16.95. Знайдено: C 44.64; H 3.52; N 7.16; S 16.85.

2-(1,4-Диметил-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)тіазол-5-сульфонілфлуорид 5.15{15,25}. Вихід 71.9 мг (86%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.21 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 3.48 (д, $J = 11.4$ Гц, 1H), 3.10 (с, 1H), 1.84 (м, 1H), 1.80 – 1.76 (м, 3H), 1.76 – 1.53 (м, 5H), 1.20 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 172.4, 153.8, 107.5 (д, $J = 27.5$ Гц), 72.6, 66.3, 52.2, 43.3, 35.1, 32.8, 18.7, 17.5. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 72.7. РХМС (XI) $m/z = 291$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$: С 45.50; Н 5.21; N 9.65; S 22.08. Знайдено: С 45.44; Н 5.36; N 9.76; S 22.15.

2-(3-(Етилсульфонамідо)азетидин-1-іл)тіазол-5-сульфонілфлуорид 5.15{15,28}. Вихід 69.4 мг (83%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.25 (с, 1H), 8.04 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 4.51 (т, $J = 8.4$ Гц, 2H), 4.44 (м, 1H), 4.09 (дд, $J = 9.5, 4.8$ Гц, 2H), 3.03 (к, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.20 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174.9, 154.0, 109.8 (д, $J = 28.0$ Гц), 61.3, 46.4, 43.6, 8.0. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 72.6. РХМС (XI) $m/z = 330$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$: С 29.17; Н 3.67; N 12.76; S 29.20. Знайдено: С 29.44; Н 3.66; N 12.16; S 29.35.

2-(Бензил(циклобутил)аміно)-4-метилтіазол-5-сульфонілфлуорид 5.15{16,18}. Вихід 76.8 мг (92%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.36 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.28 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 4.91 (с, 2H), 4.51 (с, 1H), 2.45 (с, 3H), 2.21 (к, $J = 7.6$ Гц, 4H), 1.70 – 1.60 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.8, 163.2, 136.5, 128.7, 127.4, 126.4, 103.3 (д, $J = 26.0$ Гц), 55.1, 50.2, 27.8, 17.0, 14.2. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 74.2. РХМС (XI) $m/z = 326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}_2$: С 52.92; Н 5.03; N 8.23; S 18.83. Знайдено: С 53.04; Н 5.16; N 8.16; S 18.85.

2-(4-(3,5-Диметил-1H-1,2,4-тріазол-1-іл)піперидин-1-іл)-4-метилтіазол-5-сульфонілфлуорид 5.15{16,19}. Вихід 74,6 мг (90%%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 4.60 – 4.45 (м, 1H), 4.09 (с, 2H), 3.52 – 3.36 (м, 2H), 2.46 (с, 3H), 2.38 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 1.98 (д, $J = 8.9$ Гц, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR

(151 МГц, DMSO- d_6) δ 172.1, 164.0, 158.0, 151.4, 103.1 (д, $J = 25.9$ Гц), 52.6, 47.4, 30.5, 17.0, 13.7, 11.2. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 74.1. РХМС (ХІ) $m/z = 360$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2$: С 43.44; Н 5.05; N 19.48; S 17.84. Знайдено: С 43.44; Н 4.86; N 19.16; S 17.85.

2-((1-(4-Метоксифеніл)етил)аміно)-4-метилтіазол-5-сульфонілфлуорид 5.15{16,32}. Вихід 67.5 мг (81%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.66 (с, 1H), 7.29 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.92 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.73 (с, 1H), 3.73 (с, 3H), 2.40 (с, 3H), 1.46 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (151 МГц, DMSO- d_6) δ 163.4, 158.6, 134.1, 127.4, 114.0, 102.0, 101.8, 57.5, 55.1, 22.8, 16.8. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 74.0. РХМС (ХІ) $m/z = 331$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$: С 47.26; Н 4.58; N 8.48; S 19.41. Знайдено: С 46.99; Н 4.66; N 8.16; S 19.75.

2-((2R*,3R*)-3-Гідрокси-2-(2-метоксифеніл)піролідин-1-іл)-4-метилтіазол-5-сульфонілфлуорид 5.15{16,34}. Вихід 67.3 мг (81%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7.29 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 6.89 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 5.01 (д, $J = 4.5$ Гц, 2H), 4.53 (квінт, $J = 5.2$ Гц, 1H), 3.92 (с, 1H), 3.84 (с, 4H), 2.42 (с, 3H), 2.23 – 2.14 (м, 1H), 1.99 (дк, $J = 12.0, 6.0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (126 МГц, DMSO- d_6) δ 169.6, 163.0, 157.8, 128.8 (д, $J = 52.6$ Гц), 121.3, 120.1, 111.0, 102.9, 102.7, 71.0, 64.0, 55.7, 49.0, 32.2, 16.9. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ 74.2. РХМС (ХІ) $m/z = 373$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}_2$: С 48.38; Н 4.60; N 7.52; S 17.22. Знайдено: С 48.44; Н 4.86; N 7.36; S 17.23.

Загальна процедура синтезу бібліотеки сполук 5.18.

Амін **5.16** (0.3 ммоль) і *N,N*-діізопропіламін (0.75 ммоль + 0.3 ммоль на кожен гідрохлорид) змішують в сухому *N*-метилпіролідоні (1 мл), і додають сульфонілфлуорид **5.13** (0.36 ммоль). Отриману суміш вимішують за кімнатної температури впродовж 16 год. Після цього до розчину додають амін **5.11** (0.3 ммоль) і вимішують отриману суміш 16 год при 110 °С. Після цього розчин охолоджують, органічні розчинники упарюють і залишок розчиняють в ДМСО

(1 мл). Отриманий розчин перефільтровують, аналізують за допомогою РХМС та піддають очистці за допомогою ВЕРХ.

5-Хлоро-*N*-((2,6-диметоксипіридин-3-іл)метил)-6-((3-(2,2,2-трифлуоретокси)пропіл)аміно)піридин-3-сульфонамід 5.18{2,10,9}. Вихід 42.4 мг (64%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.15 (с, 1H), 7.80 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.46 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.30 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 6.23 (д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 4.04 (к, $J = 9.4$ Гц, 2H), 3.90 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.77 (д, $J = 8.4$ Гц, 6H), 3.65 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.47 (дд, $J = 12.4, 6.1$ Гц, 2H), 1.87 – 1.77 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.8, 159.3, 155.3, 145.3, 141.4, 133.5, 124.6 (к, $J = 279.5$ Гц), 124.4, 113.5, 109.8, 100.3, 69.9, 67.0 (к, $J = 32.6$ Гц), 53.1, 52.9, 40.3, 38.1, 28.7. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -73.3. РХМС (XI) $m/z = 499$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: С 43.33; Н 4.44; N 11.23; S 6.43. Знайдено: С 43.43; Н 4.39; N 11.11; S 6.48.

5-Хлоро-*N*-((3-ізопропіл-1-метил-1*H*-піразол-5-іл)метил)-6-(4-(2-метил-2*H*-тетразол-5-іл)піперидин-1-іл)піридин-3-сульфонамід 5.18{2,23,21}. Вихід 36.8 мг (55%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.42 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 8.21 (т, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.91 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 5.79 (с, 1H), 4.32 (с, 3H), 4.10 (д, $J = 5.2$ Гц, 2H), 4.03 (д, $J = 13.1$ Гц, 2H), 3.62 (с, 3H), 3.29 – 3.21 (м, 1H), 3.15 (т, $J = 12.1$ Гц, 2H), 2.70 (дк, $J = 13.7, 6.9$ Гц, 1H), 2.11 (д, $J = 11.1$ Гц, 2H), 1.92 – 1.78 (м, 2H), 1.08 (д, $J = 6.9$ Гц, 6H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 168.7, 159.0, 155.8, 144.2, 137.8, 136.9, 129.3, 119.2, 102.6, 47.9, 37.1, 35.8, 32.2, 30.2, 27.0, 22.6. РХМС (XI) $m/z = 494$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClN}_9\text{O}_2\text{S}$: С 48.63; Н 5.71; N 25.52; S 6.49. Знайдено: С 48.41; Н 5.86; N 25.31; S 6.62.

3-((3-Хлоро-5-((3-ізобутилпіперидин-1-іл)сульфоніл)піридин-2-іл)аміно)-1-(піролідин-1-іл)пропан-1-он 5.18{2,26,24}. Вихід 36.2 мг (54%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.30 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 7.82 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.42 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 3.66 (дд, $J = 12.9, 6.8$ Гц, 2H), 3.44 (дд, $J = 17.2, 8.5$ Гц, 2H), 3.37 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.28 (дд, $J = 14.2, 7.3$ Гц, 2H), 2.57 (т, $J =$

7.0 Гц, 2H), 2.31 (т, $J = 10.4$ Гц, 1H), 1.99 (т, $J = 10.7$ Гц, 1H), 1.90 – 1.81 (м, 2H), 1.76 (п, $J = 6.7$ Гц, 2H), 1.70 – 1.52 (м, 4H), 1.46 (дд, $J = 22.2, 9.8$ Гц, 1H), 1.10 – 0.95 (м, 2H), 0.84 (дд, $J = 6.3, 4.8$ Гц, 6H), 0.82 – 0.81 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 169.0, 155.7, 146.4, 134.3, 119.4, 114.0, 51.2, 46.3, 45.9, 45.16, 42.3, 37.2, 33.2, 32.7, 29.5, 25.5, 24.1, 23.9, 22.6, 22.5. РХМС (XI) $m/z = 457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$: С 55.19; Н 7.28; N 12.26; S 7.01. Знайдено: С 55.39; Н 6.97; N 12.13; S 6.85.

5-Хлоро-6-((2-(4-циклопропіл-1H-піразол-1-іл)етил)аміно)-N-((1-етил-1H-піразол-3-іл)метил)піридин-3-сульфонамід 5.18{2,31,30}. Вихід 34.2 мг (51%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.24 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.89 (т, $J = 6.1$ Гц, 1H), 7.72 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.43 (с, 1H), 7.35 (т, $J = 5.5$ Гц, 1H), 7.23 (с, 1H), 6.02 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 4.21 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 4.01 – 3.90 (м, 4H), 3.75 (к, $J = 6.1$ Гц, 2H), 1.69 – 1.57 (м, 1H), 1.27 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 0.81 – 0.72 (м, 2H), 0.47 – 0.36 (м, 2H).. $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 155.2, 147.2, 145.3, 136.9, 134.0, 129.8, 127.19, 125.0, 123.5, 113.7, 104.0, 49.8, 45.9, 41.4, 40.4, 15.4, 7.9, 5.4. РХМС (XI) $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$: С 50.72; Н 5.38; N 21.79; S 7.13. Знайдено: С 50.63; Н 5.41; N 21.66; S 6.87.

5-Хлоро-6-(4-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-іл)-N-(3-(4-гідроксипіперидин-1-іл)пропіл)піридин-3-сульфонамід 5.18{2,34,33}. Вихід 33.6 мг (50%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.29 (д, $J = 2.1$ Гц, 1H), 7.77 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 7.47 (с, 1H), 4.75 (с, 2H), 4.51 (с, 1H), 3.84 (дд, $J = 9.5, 2.4$ Гц, 1H), 3.61 (с, 2H), 3.28 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 3.17 (с, 1H), 2.76 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.62 – 2.53 (м, 2H), 2.17 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 1.87 (т, $J = 10.1$ Гц, 2H), 1.79 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 1.61 (дд, $J = 32.6, 9.4$ Гц, 4H), 1.53 – 1.43 (м, 2H), 1.39 (т, $J = 11.0$ Гц, 2H), 1.35 – 1.21 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 154.7, 144.7, 136.7, 124.6, 113.5, 66.4, 62.5, 59.9, 59.3, 54.9, 50.9, 48.6, 40.9, 34.4, 29.6, 29.2, 26.3. РХМС (XI) $m/z = 459$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$: С 52.34; Н 6.81; N 12.21; S 6.98. Знайдено: С 52.21; Н 6.86; N 12.26; S 6.85.

4-((4-(Азепан-1-іл)піридин-2-іл)сульфоніл)морфолін 5.18{6,1,1}. Вихід 51.9 мг (78%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.19 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.01 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 6.84 (дд, $J = 5.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.63 – 3.57 (м, 4H), 3.52 (т, $J = 6.0$ Гц, 4H), 3.17 – 3.09 (м, 4H), 1.71 (с, 4H), 1.46 (с, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155.6, 153.7, 149.8, 108.5, 104.7, 65.6, 48.5, 46.5, 26.1, 26.1. РХМС (ХІ) $m/z = 326$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: С 55.36; Н 7.12; N 12.91; S 9.85. Знайдено: С 55.42; Н 6.99; N 13.01; S 10.02.

N-(4-Флуорбензил)-2-(морфоліносульфоніл)піридин-4-амін 5.18{6,2,1}. Вихід 51.6 мг (77%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.14 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.75 (т, $J = 5.5$ Гц, 1H), 7.38 (дд, $J = 8.1, 5.8$ Гц, 2H), 7.18 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.04 (с, 1H), 6.71 (с, 1H), 4.38 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.61 – 3.54 (м, 4H), 3.06 (с, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.3 (д, $J = 242.6$ Гц), 155.1, 154.8, 149.8, 134.3, 134.3, 129.2 (д, $J = 8.1$ Гц), 115.3 (д, $J = 21.3$ Гц), 109.0, 65.6, 46.4, 44.6. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -116.2. РХМС (ХІ) $m/z = 352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$: С 54.69; Н 5.16; N 11.96; S 9.12. Знайдено: С 54.51; Н 4.98; N 12.03; S 8.97.

N-((5-хлорпіридин-3-іл)метил)-2-((3-(2-етилфеніл)піролідин-1-іл)сульфоніл)піридин-4-амін 5.18{6,5,4}. Вихід 47.5 мг (71%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.56 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 8.53 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.22 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.77 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.19 – 7.08 (м, 5H), 6.79 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.78 (дд, $J = 9.9, 7.6$ Гц, 1H), 3.55 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 3.46 – 3.37 (м, 1H), 3.31 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 3.18 (т, $J = 9.9$ Гц, 1H), 2.54 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 2.09 – 2.01 (м, 1H), 1.96 – 1.85 (м, 1H), 1.04 (т, $J = 7.5$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ НМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 156.1, 154.5, 150.1, 147.2, 146.9, 142.0, 137.7, 135.9, 134.8, 131.0, 128.7, 126.6, 126.2, 125.6, 55.0, 48.4, 42.3, 38.7, 32.7, 25.3, 15.9. РХМС (ХІ) $m/z = 457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: С 60.45; Н 5.51; N 12.26; S 7.02. Знайдено: С 60.44; Н 5.56; N 12.21; S 6.91.

***N*-(2-(*N*-циклогексилсульфамоїл)етил)-4-((3*R**,5*S**)-3-флуор-5-метокси-піперидин-1-іл)піридин-2-сульфонамід 5.18{6,6,5}**. Вихід 47.4 мг (71%). В'язке коричневе масло. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (д, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.30 (д, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.15 (д, *J* = 7.5 Гц, 1H), 7.09 (дд, *J* = 5.9, 2.5 Гц, 1H), 4.88 – 4.59 (м, 1H), 3.83 – 3.76 (м, 1H), 3.71 (дд, *J* = 15.9, 5.9 Гц, 1H), 3.63 – 3.55 (м, 1H), 3.46 – 3.39 (м, 2H), 3.29 (с, 3H), 3.25 (дд, *J* = 9.4, 6.0 Гц, 2H), 3.13 (дд, *J* = 9.6, 5.9 Гц, 2H), 3.00 (кд, *J* = 10.7, 5.7 Гц, 1H), 2.33 – 2.23 (м, 1H), 1.86 (дк, *J* = 19.5, 6.5 Гц, 1H), 1.76 (д, *J* = 11.9 Гц, 2H), 1.64 (д, *J* = 13.0 Гц, 2H), 1.50 (д, *J* = 12.9 Гц, 1H), 1.28 – 1.11 (м, 4H), 1.05 (дд, *J* = 24.1, 12.1 Гц, 1H). ¹³C{H} NMR (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 158.3, 155.4, 149.9, 109.9, 105.0, 85.6 (д, *J* = 175.5 Гц), 72.4 (д, *J* = 5.7 Гц), 56.0, 52.0 (д, *J* = 37.1 Гц), 49.0 (д, *J* = 24.9 Гц), 48.3, 38.1, 34.3, 34.2, 33.8, 24.9, 24.6. ¹⁹F{H} ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ –180.6. РХМС (ХІ) *m/z* = 479 [M+H]⁺. Пораховано для C₁₉H₃₁FN₄O₅S₂: С 47.68; Н 6.53; N 11.71; S 13.40. Знайдено: С 47.52; Н 6.81; N 11.76; S 13.26.

4-(((1*R,5*S**,6*r**)-3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-6-іл)аміно)-*N*-(4-етокси-3-метилбензил)піридин-2-сульфонамід 5.18{6,8,7}**. Вихід 44.8 мг (67%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (д, *J* = 5.1 Гц, 1H), 8.02 (т, *J* = 5.9 Гц, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.03 (д, *J* = 2.1 Гц, 1H), 6.98 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 6.95 (с, 1H), 6.78 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 6.69 (д, *J* = 3.8 Гц, 1H), 4.03 – 3.89 (м, 6H), 3.66 (д, *J* = 8.2 Гц, 2H), 2.19 (д, *J* = 1.7 Гц, 1H), 2.07 (с, 3H), 1.79 (с, 2H), 1.31 (т, *J* = 6.9 Гц, 3H). ¹³C{H} NMR (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 158.5, 155.6, 155.1, 149.7, 129.9, 129.4, 126.2, 125.2, 110.8, 68.4, 63.1, 46.1, 32.0, 25.3, 16.0, 14.8. РХМС (ХІ) *m/z* = 404 [M+H]⁺. Пораховано для C₂₀H₂₅N₃O₄S: С 59.53; Н 6.25; N 10.41; S 7.95. Знайдено: С 59.41; Н 6.27; N 10.17; S 7.89.

***N*-((8,8-Дифлуордиспіро[2.0.3⁴.1³]октан-6-іл)метил)-4-((2-(*N*-метилметил-сульфонамідо)етил)аміно)піридин-2-сульфонамід 5.18{6,15,14}**. Вихід 40.7 мг (61%). В'язке коричневе масло. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.14 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H), 7.68 (дт, *J* = 34.6, 5.7 Гц, 1H), 7.19 (т, *J* = 5.6 Гц, 1H), 7.10 (д, *J* = 9.9 Гц, 1H), 6.70 (д, *J* = 5.2 Гц, 1H), 3.36 (дд, *J* = 12.3, 6.1 Гц, 2H), 3.20 (т, *J* = 6.3 Гц, 2H),

2.88 (с, 3H), 2.85 (т, $J = 6.3$ Гц, 2H), 2.82 (с, 3H), 2.36 (дд, $J = 14.5, 7.5$ Гц, 1H), 2.31 – 2.17 (м, 2H), 1.99 – 1.83 (м, 1H), 1.65 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 1.05 (с, 2H), 1.01 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 158.2, 154.7, 149.8, 114.7(д, $J = 293.2$ Гц), 48.0, 47.6, 47.5, 40.38, 40.1, 34.9 (д, $J = 29.3$ Гц), 28.6, 27.9 (д, $J = 169.8$ Гц), 26.0, 25.9, 21.4 (д, $J = 9.7$ Гц), 5.6, 5.6. $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ –139.0. РХМС (XI) $m/z = 465$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: С 46.54; Н 5.64; N 12.06; S 13.80. Знайдено: С 46.44; Н 5.86; N 12.16; S 13.85.

***N,N*-Диметил-1-((4-(2-((4-метилпіперазин-1-іл)метил)морфоліно)піридин-2-іл)сульфоніл)піперидин-3-амін 5.18{6,17,16}**. Вихід 39.2 мг (59%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.28 (д, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.22 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 7.01 (дд, $J = 5.9, 2.5$ Гц, 1H), 3.93 (дд, $J = 11.6, 2.3$ Гц, 1H), 3.81 (т, $J = 14.3$ Гц, 2H), 3.66 (т, $J = 10.0$ Гц, 2H), 3.59 – 3.48 (м, 2H), 2.92 (тд, $J = 12.2, 3.5$ Гц, 1H), 2.71 – 2.65 (м, 1H), 2.59 (ддд, $J = 28.3, 17.3, 10.2$ Гц, 3H), 2.47 – 2.38 (м, 5H), 2.16 (с, 7H), 2.14 (с, 3H), 1.73 (дд, $J = 16.1, 6.4$ Гц, 2H), 1.47 – 1.34 (м, 1H), 1.23 (тд, $J = 14.2, 4.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 156.7, 155.6, 150.1, 110.0, 106.0, 72.9, 65.1, 60.12, 60.06, 54.7, 53.4, 48.5, 48.5, 46.5, 45.8, 45.1, 41.6, 26.2, 23.6. РХМС (XI) $m/z = 467$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: С 56.63; Н 8.21; N 18.01; S 6.87. Знайдено: С 56.52; Н 7.95; N 18.13; S 6.85.

6-(4-((4-((1-(4-Метилпіримідин-2-іл)етил)аміно)піридин-2-іл)сульфоніл)-піперазин-1-іл)піколінонітрил 5.18{6,28,27}. Вихід 35.5 мг (53%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.62 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 8.05 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.75 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.70 (дд, $J = 8.8, 7.3$ Гц, 1H), 7.27 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 7.22 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.16 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.08 (с, 1H), 6.61 (с, 1H), 4.71 (квінт, $J = 6.8$ Гц, 1H), 3.58 (с, 4H), 3.20 – 3.06 (м, 4H), 2.44 (с, 3H), 1.51 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 170.0, 167.3, 158.3, 157.1, 155.1, 154.3, 149.6, 138.8, 130.1, 119.4, 118.3, 117.8, 112.3, 54.0, 48.6, 45.9, 43.8, 23.7, 20.5. РХМС (XI) $m/z = 465$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$: С 56.88; Н 5.21; N 24.12; S 6.90. Знайдено: С 56.63; Н 4.91; N 23.99; S 7.01.

4-((5-(Азепан-1-іл)-3-бромпіридин-2-іл)сульфоніл)морфолін 5.18{8,1,1}.

Вихід 37.4 мг (56%). Аморфний порошок з жовтуватим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.08 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.39 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 3.68 – 3.62 (м, 4H), 3.54 (т, $J = 5.9$ Гц, 4H), 3.44 – 3.37 (м, 4H), 1.71 (с, 4H), 1.47 (с, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 146.6, 140.1, 130.1, 122.0, 118.1, 66.0, 48.7, 46.8, 26.1, 26.1. РХМС (ХІ) $m/z = 406$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: С 44.56; Н 5.48; N 10.39; S 7.93. Знайдено: С 44.42; Н 5.62; N 10.37; S 8.02.

5-Бром-6-((3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)сульфоніл)-N-(1-(1-метил-1H-1,2,3-тріазол-4-іл)етил)піридин-3-амін 5.18{8,35,34}.

В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.93 (с, 1H), 7.89 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.35 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 7.17 (т, $J = 5.8$ Гц, 4H), 4.90 – 4.80 (м, 1H), 4.56 (с, 2H), 3.99 (с, 3H), 3.65 (т, $J = 5.8$ Гц, 2H), 2.88 (т, $J = 5.7$ Гц, 2H), 1.50 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 149.2, 146.7, 141.1, 133.5, 132.3, 131.9, 128.8, 126.5, 126.2, 126.1, 122.7, 122.5, 117.9, 47.9, 44.4, 44.1, 36.2, 28.7, 21.2. РХМС (ХІ) $m/z = 477$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$: С 47.80; Н 4.43; N 17.60; S 6.72. Знайдено: С 47.76; Н 4.56; N 17.37; S 6.85.

2-(Азепан-1-іл)-N-циклопентилпіримідин-5-сульфонамід 5.18{10,1,26}.

Вихід 36.1 мг (54%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.59 (с, 2H), 7.55 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 3.77 (т, $J = 6.0$ Гц, 4H), 3.42 (дд, $J = 13.6, 6.8$ Гц, 1H), 1.71 (с, 4H), 1.68 – 1.61 (м, 2H), 1.54 (дт, $J = 13.9, 8.7$ Гц, 2H), 1.53 – 1.44 (м, 4H), 1.41 (дд, $J = 6.8, 4.4$ Гц, 2H), 1.36 – 1.25 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 161.1, 156.7, 122.9, 54.3, 47.0, 32.6, 26.8, 26.4, 22.9. РХМС (ХІ) $m/z = 325$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: С 55.53; Н 7.46; N 17.27; S 9.88. Знайдено: С 55.44; Н 7.53; N 16.98; S 10.03.

трет-Бутил (1-((5-((4-(метоксиметил)-4-метилпіперидин-1-іл)сульфоніл)піримідин-2-іл)аміно)пропан-2-іл)карбамат 5.18{10,24,22}.

Вихід 36.8 мг (55%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.54 (д, $J = 3.0$ Гц, 1H), 8.49 (д, $J = 2.4$ Гц, 1H), 8.18 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 6.71 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H), 3.74 (дт, $J = 13.6, 6.7$ Гц, 1H), 3.38 – 3.28 (м, 7H), 3.19 – 3.11

(м, 2H), 3.02 (с, 2H), 2.72 (т, $J = 9.5$ Гц, 2H), 1.53 (т, $J = 9.8$ Гц, 2H), 1.33 (д, $J = 17.8$ Гц, 9H), 1.03 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 0.81 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 163.0, 157.6, 157.5, 155.0, 118.3, 80.3, 77.5, 58.7, 46.0, 45.3, 41.7, 32.6, 32.2, 28.2, 21.3, 18.2. РХМС (XI) $m/z = 458$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$: С 52.50; Н 7.71; N 15.31; S 7.01. Знайдено: С 52.44; Н 7.81; N 15.16; S 6.85.

5-((2-Окса-8-азаспіро[4.5]декан-8-іл)сульфоніл)-N-(1-(фенілтіо)пропан-2-іл)піримідин-2-амін 5.18{10,30,29}. Вихід 34.4 мг (52%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.51 (д, $J = 11.0$ Гц, 2H), 8.33 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.36 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.31 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.17 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.21 (дт, $J = 13.5, 6.8$ Гц, 1H), 3.68 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.37 (с, 2H), 3.23 (дд, $J = 13.3, 6.7$ Гц, 1H), 3.11 – 2.96 (м, 3H), 2.87 (дд, $J = 11.5, 5.7$ Гц, 2H), 1.59 (дт, $J = 10.4, 6.0$ Гц, 6H), 1.27 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 162.2, 157.7, 136.1, 129.0, 128.0, 125.6, 118.3, 76.6, 66.3, 46.3, 43.6, 40.7, 37.7, 36.1, 33.5, 19.3. РХМС (XI) $m/z = 449$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$: С 56.23; Н 6.29; N 12.49; S 14.29. Знайдено: С 58.44; Н 6.86; N 8.16; S 5.85.

2-((2-(4,5-Диметил-1H-імідазол-1-іл)етил)аміно)-N-(4-(2-метилциклопропіл)бутил)піримідин-5-сульфонамід 5.18{10,32,31}. Вихід 34.0 мг (51%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. Сполука існує у вигляді суміші діастереомерів 1:1. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.54 (д, $J = 9.7$ Гц, 2H), 8.21 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H), 7.49 (дт, $J = 8.4, 4.2$ Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 4.01 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H), 3.56 (к, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.80 – 2.68 (м, 2H), 2.05 (с, 3H), 1.98 (с, 3H), 1.47 – 1.25 (м, 4H), 1.25 – 1.05 (м, 2H), 0.96 (д, $J = 6.1$ Гц, 3H), 0.76 – 0.48 (м, 2H), 0.41 – 0.25 (м, 1H), 0.10 (ддт, $J = 12.4, 8.5, 4.3$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 162.6, 157.0 і 156.8, 135.2, 132.1, 123.3, 121.8, 42.9 і 42.4, 41.4, 33.0, 28.8 і 28.7, 27.4, 26.7 і 26.2, 19.2 і 18.8, 15.1, 13.0 і 12.6, 12.6 і 12.1, 11.7, 8.9 і 7.9. РХМС (XI) $m/z = 407$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: С 56.13; Н 7.44; N 20.67; S 7.89. Знайдено: С 56.31; Н 7.56; N 20.87; S 7.81.

N-((2,2-диметилхроман-4-іл)метил)-2-(((1r,3r)-3-гідроксициклобутил)-аміно)піримідин-5-сульфонамід 5.18{10,33,32}. Вихід 33.6 мг (50%).

Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.58 (д, $J = 19.0$ Гц, 2H), 8.48 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 7.61 (д, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.25 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.06 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H), 6.79 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 6.69 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.04 (д, $J = 5.3$ Гц, 1H), 4.37 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H), 4.30 (дд, $J = 11.3, 5.8$ Гц, 1H), 3.40 – 3.34 (м, 1H), 2.92 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 2.27 – 2.07 (м, 4H), 1.93 (дд, $J = 13.6, 5.1$ Гц, 1H), 1.54 – 1.44 (м, 1H), 1.34 (с, 3H), 1.12 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 162.0, 156.9, 156.9, 153.5, 127.6, 127.3, 122.9, 121.9, 119.7, 117.0, 74.0, 63.0, 46.3, 42.2, 37.2, 31.2, 29.6, 24.0. РХМС (ХІ) $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: С 57.40; Н 6.26; N 13.39; S 7.66. Знайдено: С 57.37; Н 6.51; N 13.13; S 7.85.

5-((3-Циклопентилпіперидин-1-іл)сульфоніл)-N-(3,3-дифлуорпентил)-піразин-2-амін 5.18{13,4,3}. Вихід 47.9 мг (72%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.38 (с, 1H), 8.15 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 3.57 – 3.46 (м, 4H), 2.55 (т, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.33 (т, $J = 10.9$ Гц, 1H), 2.24 – 2.11 (м, 2H), 1.99 – 1.83 (м, 2H), 1.75 – 1.62 (м, 4H), 1.56 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 1.51 – 1.37 (м, 4H), 1.23 (д, $J = 9.6$ Гц, 1H), 1.11 – 0.99 (м, 2H), 0.95 (дд, $J = 15.6, 8.2$ Гц, 4H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 155.3, 142.5, 136.8, 133.5, 125.4 (т, $J = 240.0$ Гц), 50.9, 46.5, 42.7, 41.0, 34.2 (т, $J = 24.4$ Гц), 30.0, 29.9, 29.0 (т, $J = 25.3$ Гц), 28.5, 24.7 і 24.5, 24.2, 6.4 (т, $J = 5.4$ Гц). $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -98.5. РХМС (ХІ) $m/z = 417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пораховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: С 54.79; Н 7.26; N 13.45; S 7.70. Знайдено: С 54.68; Н 7.31; N 13.29; S 7.73.

N-(4-(((5-((3-Гідроксиметил)-3-пропілпіролідин-1-іл)сульфоніл)піразин-2-іл)аміно)метил)феніл)циклопропанкарбоксамід 5.18{13,12,11}. Вихід 42.0 мг (63%). В'язке коричневе масло. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.17 (с, 1H), 8.47 (т, $J = 5.6$ Гц, 1H), 8.37 (с, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.55 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.26 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.67 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 4.50 (д, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.33 – 3.28 (м, 2H), 3.12 (д, $J = 5.8$ Гц, 3H), 2.92 (д, $J = 10.1$ Гц, 1H), 1.80 – 1.71 (м, 1H), 1.67 (дд, $J = 12.7, 6.4$ Гц, 1H), 1.50 – 1.39 (м, 1H), 1.22 – 1.01 (м, 4H), 0.81 – 0.72 (м, 7H). $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171.5, 155.4, 142.4, 138.4, 136.9, 132.8, 127.9, 119.0,

63.4, 54.8, 48.6, 47.2, 47.0, 43.4, 36.7, 32.2, 17.0, 14.7, 14.5, 7.1. РХМС (ХІ) $m/z = 474 [M+H]^+$. Пораховано для $C_{23}H_{31}N_5O_4S$: С 58.33; Н 6.60; N 14.79; S 6.77. Знайдено: С 58.44; Н 6.86; N 14.76; S 6.85.

5-((2-Ізопропіл-2-метилморфоліно)сульфоніл)-N-((6-фенілпіридин-2-іл)-метил)піразин-2-амін 5.18{13,13,12}. Вихід 40.9 мг (61%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.69 (с, 1H), 8.38 (с, 1H), 8.18 (д, $J = 1.0$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.85 (дд, $J = 7.6, 5.6$ Гц, 2H), 7.48 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.43 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.33 (дд, $J = 5.1, 3.3$ Гц, 1H), 4.76 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.64 (т, $J = 4.8$ Гц, 2H), 3.07 (дд, $J = 10.5, 5.6$ Гц, 1H), 2.96 (дд, $J = 15.3, 8.6$ Гц, 2H), 2.84 (д, $J = 11.8$ Гц, 1H), 2.00 (дт, $J = 13.6, 6.8$ Гц, 1H), 0.99 (с, 3H), 0.81 (дд, $J = 11.9, 6.9$ Гц, 6H). $^{13}C\{H\}$ НМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 157.6, 155.8, 155.5, 142.8, 138.4, 137.9, 136.5, 129.1, 128.7, 126.5, 120.0, 118.6, 74.7, 59.0, 52.5, 45.9, 45.8, 31.2, 16.9, 16.2, 15.7. РХМС (ХІ) $m/z = 468 [M+H]^+$. Пораховано для $C_{24}H_{29}N_5O_3S$: С 61.65; Н 6.25; N 14.98; S 6.86. Знайдено: С 61.59; Н 6.37; N 15.19; S 7.02.

N-(1-(4-Флуор-3-метилфеніл)етил)-5-((3-(метоксиметил)піперидин-1-іл)-сульфоніл)піразин-2-амін 5.18{13,14,13}. Вихід 40.8 мг (61%). Аморфний порошок з коричневим відтінком. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.51 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.29 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 7.21 (с, 1H), 7.08 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H), 5.08 (с, 1H), 3.61 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 3.51 (д, $J = 11.1$ Гц, 1H), 3.19 (д, $J = 2.5$ Гц, 4H), 3.10 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H), 2.31 (т, $J = 11.0$ Гц, 1H), 2.21 (с, 3H), 1.75 (с, 1H), 1.61 (дд, $J = 33.4, 12.2$ Гц, 2H), 1.45 (д, $J = 6.7$ Гц, 4H), 0.97 (к, $J = 11.0$ Гц, 1H). $^{13}C\{H\}$ НМР (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 159.6 (д, $J = 241.8$ Гц), 154.6, 142.5, 139.8, 136.8, 129.3 (д, $J = 4.9$ Гц), 125.2 (д, $J = 9.3$ Гц), 124.0 (д, $J = 17.2$ Гц), 114.7 (д, $J = 22.1$ Гц), 74.2 (д, $J = 3.9$ Гц), 58.1, 49.3 (д, $J = 3.5$ Гц), 49.0, 46.6, 35.6, 25.9, 23.9, 22.7, 14.3, 14.2. $^{19}F\{H\}$ ЯМР (376 МГц, $DMSO-d_6$) δ -120.9. РХМС (ХІ) $m/z = 423 [M+H]^+$. Пораховано для $C_{20}H_{27}FN_4O_3S$: С 56.85; Н 6.44; N 13.26; S 7.59. Знайдено: С 56.74; Н 6.81; N 13.32; S 7.52.

5-((3-(1*H*-індол-3-іл)піролідин-1-іл)сульфоніл)-*N*-(2-((2-метоксиетил)сульфініл)етил)піразин-2-амін 5.18{13,18,17}. Вихід 38.6 мг (58%). В'язке коричневе масло. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.87 (с, 1H), 8.43 (с, 1H), 8.37 (с, 1H), 8.02 (д, *J* = 7.1 Гц, 1H), 7.40 (дд, *J* = 7.6, 5.2 Гц, 1H), 7.33 (д, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.06 (т, *J* = 7.5 Гц, 1H), 6.95 (т, *J* = 7.4 Гц, 1H), 3.85 (тд, *J* = 9.6, 7.4 Гц, 1H), 3.81 – 3.70 (м, 2H), 3.70 – 3.66 (м, 2H), 3.58 (дд, *J* = 9.0, 4.2 Гц, 1H), 3.48 – 3.37 (м, 2H), 3.28 (д, *J* = 4.1 Гц, 1H), 3.26 (д, *J* = 5.7 Гц, 3H), 3.14 – 3.04 (м, 2H), 2.98 – 2.87 (м, 2H), 2.26 – 2.17 (м, 1H), 1.99 – 1.90 (м, 1H). ¹³C{¹H} НМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 155.4, 142.4, 137.4, 136.4, 126.3, 121.6, 121.1, 118.4, 113.7, 113.7, 111.6, 64.6, 58.1, 53.7, 51.4, 50.7, 50.7, 48.1, 35.6, 34.4, 31.7, 31.6. РХМС (ХІ) *m/z* = 478 [M+H]⁺. Пораховано для C₂₁H₂₇N₅O₄S₂: С 52.81; Н 5.70; N 14.66; S 13.43. Знайдено: С 52.73; Н 5.81; N 14.59; S 13.71.

***N*-(2-(7-Етил-1*H*-індол-3-іл)етил)-5-((2-(5-метилоксазол-2-іл)етил)аміно)-піразин-2-сульфонамід 5.18{13,29,28}**. Вихід 35.1 мг (53%). В'язке коричневе масло. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (с, 1H), 8.39 (д, *J* = 0.9 Гц, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.94 (д, *J* = 0.9 Гц, 1H), 7.69 (т, *J* = 5.8 Гц, 1H), 7.22 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H), 7.10 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.97 – 6.83 (м, 2H), 6.67 (д, *J* = 0.9 Гц, 1H), 3.68 (дд, *J* = 12.8, 6.7 Гц, 2H), 3.13 – 3.03 (м, 2H), 2.95 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H), 2.86 – 2.73 (м, 4H), 2.20 (с, 3H), 1.23 (т, *J* = 7.5 Гц, 3H). ¹³C{¹H} НМР (151 МГц, DMSO-*d*₆) δ 160.6, 155.3, 148.3, 141.2, 139.5, 134.8, 126.8, 122.5, 122.5, 119.6, 118.6, 115.6, 111.4, 43.5, 37.9, 27.2, 25.8, 23.6, 14.4, 10.4. РХМС (ХІ) *m/z* = 455 [M+H]⁺. Пораховано для C₂₂H₂₆N₆O₃S: С 58.30; Н 6.96; N 7.84; S 5.99. Знайдено: С 58.44; Н 6.86; N 8.16; S 5.85.

ВИСНОВКИ

У результаті виконання дисертаційного дослідження було розроблено та оптимізовано підходи до хемоселективних та стереотолерантних реакцій синтезу сульфонамідів в умовах класичного лабораторного та паралельного синтезу.

- Проведено систематичний аналіз літературних джерел та виявлено основні закономірності синтезу сульфонамідів виходячи із (полі)функціоналізованих сульфонілгалогенідів; встановлено, що сульфонілфлуориди на сьогоднішній день є домінуючими реагентами серед сульфовмісних сполук, що здатні до хемоселективної модифікації.
- Переверено та оптимізовано процедуру для масштабованого синтезу (цикло)алкілзаміщених сульфінатів. Було показано, що використання стратегії класичного нуклеофільного заміщення є пріоритетним у випадку ахіральних об'єктів, а реакції Міцунобу – для синтезу оптично активних сполук.
- Було показано, що такий підхід є ефективним методом синтезу насичених гетероциклічних сульфінатів. Крім того, потенціал цих сполук було випробувано на окремому прикладі синтезу сульфонамідів із збереженням конфігурації та оптичної чистоти вихідного сульфінату.
- Виявлено, що ефективність реакції сульфінатів з похідними гідроксиламін-*O*-сульфонової кислоти та час її проходження суттєво залежать від характеру заміщення вихідного гідроксиламіну – при збільшенні об'єму та кількості замісників вихід продукту зменшується від 96 до 0%.
- Було продемонстровано, що такий підхід відрізняється високою толерантністю до наявності асиметричних центрів. Так, такий підхід дозволив проводити синтез цільових сульфонамідів із повним збереженням оптичної чистоти вихідних сполук та для випадків поліфункціональних сполук – їх діастереомерного надлишку.

- На основі перетворень функціоналізованих арилсульфонілгалідів було досліджено основні схожості та відмінності сульфонілхлоридів та сульфонілфлуоридів у реакціях з N-нуклеофілами.
- Було показано, що для S_NAr -активних субстратів, черговість взаємодії з нуклеофілом є різною. Так, для сульфонілхлоридів у переважній більшості субстратів першою реагувала саме сульфонілгалогенідна група, тоді як у сульфонілфлуоридів спостерігався розподіл по усіх трьох можливих продуктах.
- В той же час, коригування умов перетворення дозволило провести для S_NAr -активних сульфонілфлуоридів реакцію арилювання без втрати SO_2F . Таким чином було реалізовано і протестовано дві кардинально різні стратегії – арилювання-амідування (для сульфонілфлуоридів) та амідування-арилування (для сульфонілхлоридів).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- (1) Lesch, J. E. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*; Oxford University Press: Oxford.
- (2) E.J. Corey, B Czakó, and L. Kürti; John Wiley & Sons, 2008; Vol. 36.
- (3) Wishart, D. S.; Feunang, Y. D.; Guo, A. C.; Lo, E. J.; Marcu, A.; Grant, J. R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaran, I.; Liu, Y.; MacIejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, Di.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. DrugBank 5.0: A Major Update to the DrugBank Database for 2018. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074–D1082.
- (4) Mujumdar, P.; Poulsen, S.-A. Natural Product Primary Sulfonamides and Primary Sulfamates. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1470–1477.
- (5) Nelson, J. D. Aliphatic Nucleophilic Substitution. In *Practical Synthetic Organic Chemistry: Reactions, Principles, and Techniques*; John Wiley & Sons, Ltd, 2020; pp 1–63.
- (6) Bedford, C. T. Reactions of Carboxylic, Phosphoric, and Sulfonic Acids and Their Derivatives. In *Organic Reaction Mechanisms. 2015: An annual survey* ; John Wiley & Sons, Ltd, 2019; pp 73–106.
- (7) Azevedo-Barbosa, H.; Dias, F. D.; Franco, L. L.; Hawkes, A. J.; Carvalho, T. D. From Antibacterial to Antitumour Agents: A Brief Review on The Chemical and Medicinal Aspects of Sulfonamides. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry.* 2020, pp 2052–2066.
- (8) Brown, N. *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*; Brown, N., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2012.
- (9) Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147–3176.
- (10) Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529–2591.
- (11) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies

- on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- (12) Kumari, S.; Carmona, A. V.; Tiwari, A. K.; Trippier, P. C. Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 12290–12358.
- (13) Grygorenko, O. O.; Vashchenko, B. V.; Blahun, O. P.; Zherish, S. Saturated Bicyclic Sultams. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, No. 36, 5787–5800.
- (14) Berredjem, M.; Bouchareb, F.; Djouad, S.-E.; Bouasla, R.; Bahadi, R.; Redjemia, R.; Boussaker, M.; Dekir, A. Recent Progress in Synthesis of Sulfonamides and N-Acylsulfonamides, Biological Applications and Their Structure-Activity Relationship (SAR) Studies. *ChemistrySelect* **2023**, *8*, e202301859.
- (15) Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Barry Sharpless, K. Sulfur(VI) Fluoride Exchange (SuFEx): Another Good Reaction for Click Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430–9448.
- (16) Lou, T. S. B.; Willis, M. C. Sulfonyl Fluorides as Targets and Substrates in the Development of New Synthetic Methods. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6*, 146–162.
- (17) Chinthakindi, P. K.; Arvidsson, P. I. Sulfonyl Fluorides (SFs): More Than Click Reagents? *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3648–3666.
- (18) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Vashchenko, B. V. Emerging Building Blocks for Medicinal Chemistry: Recent Synthetic Advances. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6478–6510.
- (19) Carneiro, S. N.; Khasnavis, S. R.; Lee, J.; Butler, T. W.; Majmudar, J. D.; am Ende, C. W.; Ball, N. D. Sulfur(VI) Fluorides as Tools in Biomolecular and Medicinal Chemistry. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 1356–1372.
- (20) Wilson Lucas, S.; Zijian Qin, R.; Rakesh, K. P.; Sharath Kumar, K. S.; Qin, H. L. Chemical and Biology of Sulfur Fluoride Exchange (SuFEx) Click Chemistry for Drug Discovery. *Bioorg. Chem.* **2023**, *130*, 106227.
- (21) Ashfaq, M.; Shah, S. S. A.; Najjam, T.; Shaheen, S.; Rivera, G. Synthetic Routes of Sulfonamide Derivatives: A Brief Review. *Mini Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*,

160–170.

- (22) Mondal, S.; Malakar, S. Synthesis of Sulfonamide and Their Synthetic and Therapeutic Applications: Recent Advances. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131662.
- (23) Yousif, M. N. M.; El-Gazzar, A.-R. B. A.; Hafez, H. N.; Fayed, A. A.; El-Rashedy, A.; Yousif, N. M. Recent Advances in the Chemistry and Biological Activity of Sulfonamide Derivatives. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2022**, *19*, 695–707.
- (24) Wu, L.; Peng, L.; Hu, Z.; Jiao, Y.; Tang, Z. Recent Advances of Sulfonylation Reactions in Water. *Curr. Org. Synth.* **2020**, *17*, 271–281.
- (25) Chaudhary, R.; Natarajan, P. Visible Light Photoredox Activation of Sulfonyl Chlorides: Applications in Organic Synthesis. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6458–6479.
- (26) Wu, R.; Huang, K.; Qiu, G.; Liu, J. B. Synthesis of Thioethers from Sulfonyl Chlorides, Sodium Sulfinates, and Sulfonyl Hydrazides. *Synthesis* **2019**, *51*, 3567–3587.
- (27) Liu, W.; Hao, L.; Zhang, J.; Zhu, T. Progress in the Electrochemical Reactions of Sulfonyl Compounds. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102557.
- (28) Fu, Y.; Zhao, X.; Hou, B. Progress on the Sulfonylation and Desulfonylative Reactions of Sulfonyl Chlorides. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1184.
- (29) D'Souza, M. J.; Kevill, D. N. Mechanistic Studies of the Solvolysis of Alkanesulfonyl and Arenesulfonyl Halides. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 120–132.
- (30) Liang, S.; Hofman, K.; Friedrich, M.; Manolikakes, G. Recent Advances in the Synthesis and Direct Application of Sulfinates Salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, No. 30, 4664–4676.
- (31) Sohrabnezhad, S.; Bahrami, K.; Hakimpoor, F. High Yielding Protocol for Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides. *J. Sulfur Chem.* **2019**, *40*, 256–264.
- (32) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Soheilizad, M. Direct Conversion of Thiols to Sulfonyl Chlorides and Sulfonamides. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9287–9291.

- (33) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Soheilzad, M. Direct Conversion of Thiols and Disulfides into Sulfonamides. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4843–4846.
- (34) Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Abbasi, J. Synthesis of Sulfonamides and Sulfonic Esters via Reaction of Amines and Phenols with Thiols Using H₂O₂–POCl₃ System. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5095–5101.
- (35) Kowalska, A.; Latocha, M.; Pluta, K. Synthesis and Anticancer Activity of Thiosubstituted Purines. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 3107–3116.
- (36) He, M.; Yan, Z.; Zhu, F.; Lin, S. Copper-Catalyzed Coupling Reactions of Cyclobutanone Oxime Esters with Sulfur Nucleophiles at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15438–15448.
- (37) Xiong, H.-Y.; Bayle, A.; Pannecoucke, X.; Besset, T. An Electrophilic Reagent for the Direct Introduction of the SCF₂PO(OEt)₂ Group to Molecules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13490–13494.
- (38) Mahato, K.; Arora, N.; Ray Bagdi, P.; Gattu, R.; Ghosh, S. S.; Khan, A. T. An Oxidative Cross-Coupling Reaction of 4-Hydroxydithiocoumarin and Amines/Thiols Using a Combination of I₂ and TBHP: Access to Lead Molecules for Biomedical Applications. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1513–1516.
- (39) Obrecht, D.; Zumbunn, C.; Müller, K. Regioselective Synthesis of Highly Substituted Aromatic Sulfides *via* Carbonyl–Alkyne Exchange Reaction. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6182–6189.
- (40) Larsen, R. D.; Roberts, F. E. Improved Oxidation of the Sulfenamide Functionality: Efficient Synthesis of 6-Ethoxy-2-Benzothiazolesulfonamide. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 899–903.
- (41) Moeker, J.; Mahon, B. P.; Bornaghi, L. F.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; McKenna, R.; Poulsen, S.-A. Structural Insights into Carbonic Anhydrase IX Isoform Specificity of Carbohydrate-Based Sulfamates. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8635–8645.
- (42) Schoenwald, R. D.; Eller, M. G.; Dixson, J. A.; Barfknecht, C. F. Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 810–812.

- (43) Francotte, P.; Tullio, P. de; Podona, T.; Diouf, O.; Fraikin, P.; Lestage, P.; Danober, L.; Thomas, J.-Y.; Caignard, D.-H.; Pirotte, B. Synthesis and Pharmacological Evaluation of a Second Generation of Pyridothiadiazine 1,1-Dioxides Acting as AMPA Potentiators. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9948–9956.
- (44) Petrova, E.; Rasina, D.; Jirgensons, A. N -Sulfonylcarboxamide as an Oxidizing Directing Group for Ruthenium-Catalyzed C-H Activation/Annulation. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1773–1779.
- (45) Gucchait, A.; Jana, K.; Misra, A. K. Convenient Preparation of Thioglycomimetics: S-Glycosyl Sulfenamides, Sulfinamides and Sulphonamides. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 32478–32487.
- (46) Lopez, M.; Drillaud, N.; Bornaghi, L. F.; Poulsen, S.-A. Synthesis of S-Glycosyl Primary Sulfonamides. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2811–2816.
- (47) Rankin, G. M.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; Poulsen, S.-A. Phosphate Chemical Probes Designed for Location Specific Inhibition of Intracellular Carbonic Anhydrases. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7580–7590.
- (48) Iakovenko, R. O.; Chrenko, D.; Kristek, J.; Desmedt, E.; Zálešák, F.; De Vleeschouwer, F.; Pospíšil, J. Heteroaryl Sulfonamide Synthesis: Scope and Limitations. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 3154–3159.
- (49) Guo, J.-R.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. Nickel(II)-Catalyzed C(sp²)-H Sulfuration/Annulation with Elemental Sulfur: Selective Access to Benzoisothiazolones. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5029–5037.
- (50) Xu, L.; Cheng, J.; Trudell, M. L. Chromium(VI) Oxide Catalyzed Oxidation of Sulfides to Sulfones with Periodic Acid. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5388–5391.
- (51) Ren, X.-F.; Konaklieva, M. I.; Turos, E. Synthesis of Inversely-Fused Bicyclic .Beta.-Lactams. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4980–4981.
- (52) Matsuyama, H.; Izuoka, A.; Kobayashi, M. Synthesis of N-Alkylisothiazolidines. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1897.
- (53) Wei, W.; Liu, C.; Yang, D.; Wen, J.; You, J.; Wang, H. Metal-Free Direct

- Construction of Sulfonamides *via* Iodine-Mediated Coupling Reaction of Sodium Sulfinates and Amines at Room Temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 987–992.
- (54) Yang, K.; Ke, M.; Lin, Y.; Song, Q. Sulfonamide Formation from Sodium Sulfinates and Amines or Ammonia under Metal-Free Conditions at Ambient Temperature. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1395–1399.
- (55) Pan, X.; Gao, J.; Liu, J.; Lai, J.; Jiang, H.; Yuan, G. Synthesis of Sulfonamides *via* I₂-Mediated Reaction of Sodium Sulfinates with Amines in an Aqueous Medium at Room Temperature. *Green Chem.* **2015**, *17*, 1400–1403.
- (56) Buathongjan, C.; Beukeaw, D.; Yotphan, S. Iodine-Catalyzed Oxidative Amination of Sodium Sulfinates: A Convenient Approach to the Synthesis of Sulfonamides under Mild Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1575–1582.
- (57) Lai, J.; Chang, L.; Yuan, G. I₂/TBHP Mediated C–N and C–H Bond Cleavage of Tertiary Amines Toward Selective Synthesis of Sulfonamides and β -Arylsulfonyl Enamines: The Solvent Effect on Reaction. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3194–3197.
- (58) Jiang, X.; Zhang, K.; Zhao, R.; Bai, D.; Wang, J.; Li, B.; Liu, Q.; Zhou, H. Metal-Free One-Pot Synthesis of *N*-Arylsulfonamides from Nitroarenes and Sodium Sulfinates in an Aqueous Medium. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152397.
- (59) Lo, P. K. T.; Chen, Y.; Willis, M. C. Nickel(II)-Catalyzed Synthesis of Sulfinates from Aryl and Heteroaryl Boronic Acids and the Sulfur Dioxide Surrogate DABSO. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10668–10673.
- (60) Zhang, W.; Luo, M. Iron-Catalyzed Synthesis of Arylsulfinates through Radical Coupling Reaction. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2980–2983.
- (61) Zálešák, F.; Kováč, O.; Lachetová, E.; Št'astná, N.; Pospíšil, J. Unified Approach to Benzo[*d*]Thiazol-2-ylsulfonamides. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 11291–11309.
- (62) Bao, X.; Rong, X.; Liu, Z.; Gu, Y.; Liang, G.; Xia, Q. Potassium *tert*-Butoxide-Mediated Metal-Free Synthesis of Sulfonamides from Sodium Sulfinates and

- N,N*-Disubstituted Formamides. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2853–2858.
- (63) Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Willis, M. C. Combining Organometallic Reagents, the Sulfur Dioxide Surrogate DABSO, and Amines: A One-Pot Preparation of Sulfonamides, Amenable to Array Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1168–1171.
- (64) Chung Leung, G. Y.; Ramalingam, B.; Loh, G.; Chen, A.; Yiu Chung Leung, G.; Ramalingam, B.; Loh, G.; Chen, A.; Chung Leung, G. Y.; Ramalingam, B.; Loh, G.; Chen, A.; Yiu Chung Leung, G.; Ramalingam, B.; Loh, G.; Chen, A. Efficient and Practical Synthesis of Sulfonamides Utilizing SO₂ Gas Generated On Demand. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 546–554.
- (65) Flegeau, E.; Harrison, J.; Willis, M. One-Pot Sulfonamide Synthesis Exploiting the Palladium-Catalyzed Sulfination of Aryl Iodides. *Synlett* **2015**, *27*, 101–105.
- (66) Jiang, Y.; Wang, Q.-Q.; Liang, S.; Hu, L.-M.; Daniel Little, R.; Zeng, C.-C.; Little, R. D.; Zeng, C.-C. Electrochemical Oxidative Amination of Sodium Sulfinates: Synthesis of Sulfonamides Mediated by NH₄I as a Redox Catalyst. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4713–4719.
- (67) Zhao, J.; Xu, J.; Chen, J.; Wang, X.; He, M. Metal-Free Oxidative Coupling of Amines with Sodium Sulfinates: A Mild Access to Sulfonamides. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 64698–64701.
- (68) Wu, S.; Zhang, Y.; Zhu, M.; Yan, J. One-Pot Synthesis of Sulfonamides from Sodium Sulfinates and Amines via Sulfonyl Bromides. *Synlett* **2016**, *27*, 2699–2704.
- (69) Tian, H.; Li, R.; Guo, F.; Chen, X. An Efficient Method for the Preparation of Sulfonamides from Sodium Sulfinates and Amines. *ChemistryOpen* **2022**, *11*.
- (70) Tang, X.; Huang, L.; Qi, C.; Wu, X.; Wu, W.; Jiang, H. Copper-Catalyzed Sulfonamides Formation from Sodium Sulfinates and Amines. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6102.
- (71) Liu, S.; Chen, R.; Zhang, J. Copper-Catalyzed Redox Coupling of Nitroarenes with Sodium Sulfinates. *Molecules* **2019**, *24*, 1407.

- (72) Yang, B.; Lian, C.; Yue, G.; Liu, D.; Wei, L.; Ding, Y.; Zheng, X.; Lu, K.; Qiu, D.; Zhao, X. Synthesis of *N*-Arylsulfonamides Through a Pd-Catalyzed Reduction Coupling Reaction of Nitroarenes with Sodium Arylsulfinates. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8150–8154.
- (73) Zhang, W.; Xie, J.; Rao, B.; Luo, M. Iron-Catalyzed *N*-Arylsulfonamide Formation through Directly Using Nitroarenes as Nitrogen Sources. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3504–3511.
- (74) Graham, S. L.; Scholz, T. H. The Reaction of Sulfinic Acid Salts with Hydroxylamine-*O*-Sulfonic Acid. A Useful Synthesis of Primary Sulfonamides. *Synthesis* **1986**, *1986*, 1031–1032.
- (75) Hlasta, D. J.; Court, J. J.; Desai, R. C. The Synthesis of Substituted Saccharins through the *O*-Lithiative Sulfonamidation of *N,N*-Diethylbenzamides. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7179–7182.
- (76) Johnson, M. G.; Gribble, M. W.; Houze, J. B.; Paras, N. A. Convenient Route to Secondary Sulfinates: Application to the Stereospecific Synthesis of α -*C*-Chiral Sulfonamides. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6248–6251.
- (77) Zhu, H.; Shen, Y.; Deng, Q.; Tu, T. Copper-Catalyzed Electrophilic Amination of Sodium Sulfinates at Room Temperature. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16573–16576.
- (78) García Ruano, J. L.; Parra, A.; Marzo, L.; Yuste, F.; Mastranzo, V. M. One-Pot Synthesis of Sulfonamides from Methyl Sulfinates Using Ultrasound. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2905–2910.
- (79) García Ruano, J.; Parra, A.; Yuste, F.; Mastranzo, V. Mild and General Method for the Synthesis of Sulfonamides. *Synthesis* **2008**, *2008*, 311–319.
- (80) Combs, A. P.; Glass, B.; Galya, L. G.; Li, M. Asymmetric Synthesis of the (*S*)-1,1-Dioxido-Isothiazolidin-3-One Phosphotyrosine Mimetic *via* Reduction of a Homochiral (*R*)-Oxido-Isothiazolidin-3-One. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1279–1282.
- (81) Wang, Q.; Tang, X.-Y.; Shi, M. Metal-Free Cross-Coupling of Arylboronic Acids and Derivatives with DAST-Type Reagents for Direct Access to Diverse

- Aromatic Sulfinamides and Sulfonamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10811–10815.
- (82) Sun, P.; Weinreb, S. M.; Shang, M. *tert*-Butylsulfonyl (Bus), a New Protecting Group for Amines. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8604–8608.
- (83) Moree, W. J.; van der Marel, G. A.; Liskamp, R. J. Synthesis of Peptidosulfinamides and Peptidosulfonamides: Peptidomimetics Containing the Sulfinamide or Sulfonamide Transition-State Isostere. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5157–5169.
- (84) Oliver, G. A.; Loch, M. N.; Augustin, A. U.; Steinbach, P.; Sharique, M.; Tambar, U. K.; Jones, P. G.; Bannwarth, C.; Werz, D. B. Cycloadditions of Donor–Acceptor Cyclopropanes and -butanes Using S=N-Containing Reagents: Access to Cyclic Sulfinamides, Sulfonamides, and Sulfinamidines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 25825–25831.
- (85) Yusuff, N.; Doré, M.; Joud, C.; Visser, M.; Springer, C.; Xie, X.; Herlihy, K.; Porter, D.; Touré, B. B. Lipophilic Isosteres of a π – π Stacking Interaction: New Inhibitors of the Bcl-2-Bak Protein–Protein Interaction. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 579–583.
- (86) Edwards, P. D.; Andisik, D. W.; Bryant, C. A.; Ewing, B.; Gomes, B.; Lewis, J. J.; Rakiewicz, D.; Steelman, G.; Strimpler, A.; Trainor, D. A.; Tuthill, P. A.; Mauger, R. C.; Veale, C. A.; Wildonger, R. A.; Williams, J. C.; Wolanin, D. J.; Zottola, M. Discovery and Biological Activity of Orally Active Peptidyl Trifluoromethyl Ketone Inhibitors of Human Neutrophil Elastase. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1876–1885.
- (87) Heldreth, B.; Long, T. E.; Jang, S.; Reddy, G. S. K.; Turos, E.; Dickey, S.; Lim, D. V. N-Thiolated β -Lactam Antibacterials: Effects of the *N*-Organothio Substituent on Anti-MRSA Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3775–3784.
- (88) Lin, Z.; Huang, L.; Yuan, G. Electrosynthesis of Sulfonamides from DMSO and Amines under Mild Conditions. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 3579–3582.
- (89) Davies, T. Q.; Tilby, M. J.; Skolc, D.; Hall, A.; Willis, M. C. Primary

- Sulfonamide Synthesis Using the Sulfinylamine Reagent *N*-Sulfinyl-*O*-(*tert*-Butyl)Hydroxylamine, *t*-BuONSO. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9495–9499.
- (90) Sosunovych, B.; Vashchenko, B. V.; Andriashvili, V. A.; Grygorenko, O. O. Bypassing Sulfonyl Halides: Synthesis of Sulfonamides from Other Sulfur-Containing Building Blocks. *Chem. Rec.* **2023**, *n/a*, e202300258.
- (91) Chudasama, V.; Akhbar, A. R.; Bahou, K. A.; Fitzmaurice, R. J.; Caddick, S. Metal-Free, Hydroacylation of C=C and N=N Bonds via Aerobic C–H Activation of Aldehydes, and Reaction of the Products Thereof. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7301.
- (92) Caddick, S.; Wilden, J.; Bush, H.; Judd, D. Synthesis of Functionalised Sulfonamides via Microwave Assisted Displacement of PFP-Sulfonates with Amines. *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 902–905.
- (93) Caddick, S.; Wilden, J. D.; Bush, H. D.; Wadman, S. N.; Judd, D. B. A New Route to Sulfonamides via Intermolecular Radical Addition to Pentafluorophenyl Vinylsulfonate and Subsequent Aminolysis. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2549–2551.
- (94) Wilden, J. D.; Geldeard, L.; Lee, C. C.; Judd, D. B.; Caddick, S. Trichlorophenol (TCP) Sulfonate Esters: A Selective Alternative to Pentafluorophenol (PFP) Esters and Sulfonyl Chlorides for the Preparation of Sulfonamides. *Chem. Commun.* **2007**, No. 10, 1074–1076.
- (95) Chow, S. Y.; Stevens, M. Y.; Odell, L. R. Sulfonyl Azides as Precursors in Ligand-Free Palladium-Catalyzed Synthesis of Sulfonyl Carbamates and Sulfonyl Ureas and Synthesis of Sulfonamides. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2681–2691.
- (96) Brouwer, A. J.; Merks, R.; Dabrowska, K.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. Synthesis and Applications of β -Aminoethanesulfonyl Azides. *ChemInform* **2006**, *37*.
- (97) Zhou, M.; Li, T.; Xu, B. Easy-Handling and Low-Leaching Heterogeneous Palladium and Platinum Catalysts via Coating with a Silicone Elastomer. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 948–952.

- (98) Li, T.; Xu, B. Mechanically Strong Heterogeneous Catalysts *via* Immobilization of Powderous Catalysts to Porous Plastic Tablets. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2673–2678.
- (99) Ahammed, S.; Saha, A.; Ranu, B. C. Hydrogenation of Azides over Copper Nanoparticle Surface Using Ammonium Formate in Water. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7235–7239.
- (100) Andersen, N. G.; Ramsden, P. D.; Che, D.; Parvez, M.; Keay, B. A. A Simple Resolution Procedure Using the Staudinger Reaction for the Preparation of *P*-Stereogenic Phosphine Oxides. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7478–7486.
- (101) Moon, S.-Y.; Nam, J.; Rathwell, K.; Kim, W.-S. Copper-Catalyzed Chan–Lam Coupling between Sulfonyl Azides and Boronic Acids at Room Temperature. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 338–341.
- (102) Won, S.-Y.; Kim, S.-E.; Kwon, Y.-J.; Shin, I.; Ham, J.; Kim, W.-S. Chan–Lam Coupling Reaction of Sulfamoyl Azides with Arylboronic Acids for Synthesis of Unsymmetrical *N*-Arylsulfamides. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 2493–2497.
- (103) Roy, S.; Sarma, M. J.; Kashyap, B.; Phukan, P. A Quick Chan–Lam C–N and C–S Cross Coupling at Room Temperature in the Presence of Square Pyramidal [Cu(DMAP)₄I]I as a Catalyst. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1170–1173.
- (104) You, C.; Yao, F.; Yan, T.; Cai, M. A Highly Efficient Heterogeneous Copper-Catalyzed Chan–Lam Coupling Reaction of Sulfonyl Azides with Arylboronic Acids Leading to *N*-Arylsulfonamides. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 43605–43612.
- (105) Gajare, S.; Jagadale, M.; Naikwade, A.; Bansode, P.; Rashinkar, G. Facile Chan–Lam Coupling Using Ferrocene Tethered *N*-heterocyclic Carbene-Copper Complex Anchored on Graphene. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, *33*, e4915.
- (106) Zhang, C.; Zhu, H.; Gang, K.; Tao, M.; Ma, N.; Zhang, W. Immobilization of Copper(II) into Polyacrylonitrile Fiber toward Efficient and Recyclable Catalyst in Chan–Lam Coupling Reactions. *React. Funct. Polym.* **2021**, *160*, 104831.
- (107) Choi, J.; Martín-Gago, P.; Fu, G. Stereoconvergent Arylations and Alkenylations of Unactivated Alkyl Electrophiles: Catalytic Enantioselective

- Synthesis of Secondary Sulfonamides and Sulfones. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12161–12165.
- (108) Yamashita, Y.; Igarashi, R.; Suzuki, H.; Kobayashi, S. Catalytic Asymmetric Direct-Type 1,4-Addition Reactions of Alkanesulfonamides. *Synlett* **2017**, *28*, 1287–1290.
- (109) Xiong, Z.; Pei, C.; Xue, P.; Lv, H.; Zhang, X. Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of Racemic α -Substituted β -Keto Sulfonamides *via* Dynamic Kinetic Resolution. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3883–3886.
- (110) Ayya Swamy P, C.; Varenikov, A.; de Ruiter, G. Direct Asymmetric Hydrogenation and Dynamic Kinetic Resolution of Aryl Ketones Catalyzed by an Iridium-NHC Exhibiting High Enantio- and Diastereoselectivity. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2333–2337.
- (111) He, S.-J.; Wang, J.-W.; Li, Y.; Xu, Z.-Y.; Wang, X.-X.; Lu, X.; Fu, Y. Nickel-Catalyzed Enantioconvergent Reductive Hydroalkylation of Olefins with α -Heteroatom Phosphorus or Sulfur Alkyl Electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 214–221.
- (112) Wang, P.-S.; Shen, M.-L.; Wang, T.-C.; Lin, H.-C.; Gong, L.-Z. Access to Chiral Hydropyrimidines through Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic C–H Amination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 16032–16036.
- (113) Bernabeu, M. C.; Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Nájera, C. Asymmetric Diels–Alder Reactions of Optically Active Oxazolidinone-Derived Vinylsulfonamides. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1811–1815.
- (114) Koch, F. M.; Peters, R. Lewis Acid/Base Catalyzed [2+2]-Cycloaddition of Sulfenes and Aldehydes: A Versatile Entry to Chiral Sulfonyl and Sulfinyl Derivatives. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3679–3692.
- (115) Zajac, M.; Peters, R. Catalytic Asymmetric Formation of β -Sultams. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2007–2010.
- (116) Koch, F. M.; Peters, R. Catalytic Enantio- and Diastereoselective Formation of β -Sultones: Ring-Strained Precursors for Enantioenriched β -Hydroxysulfonyl

- Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2685–2689.
- (117) Cram, D. J.; Trepka, R. D.; Janiak, P. Electrophilic Substitution at Saturated Carbon. XXV. Structural Requirements for Functional Groups Centered around Second-Row Elements to Preserve Asymmetry of Carbanions. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2749–2759.
- (118) Mulina, O. M.; Ilovaisky, A. I.; Terent'ev, A. O. Oxidative Coupling with S–N Bond Formation. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 34, 4648–4672.
- (119) Poeira, D. L.; Macara, J.; Faustino, H.; Coelho, J. A. S.; Gois, P. M. P.; Marques, M. M. B. Hypervalent Iodine Mediated Sulfonamide Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, No. 15, 2695–2701.
- (120) Liu, W.; Deng, W.; Sun, S.; Yu, C.; Su, X.; Wu, A.; Yuan, Y.; Ma, Z.; Li, K.; Yang, H.; Peng, X.; Dietrich, J. A Strategy for the Synthesis of Sulfonamides on DNA. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9909–9913.
- (121) Day, J. J.; Neill, D. L.; Xu, S.; Xian, M. Benzothiazole Sulfinate: A Sulfinic Acid Transfer Reagent under Oxidation-Free Conditions. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3819–3822.
- (122) Mondal, S. Sulfonamide Synthesis under Green Conditions. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 1023–1044.
- (123) Liashuk, O. S.; Andriashvili, V. A.; Tolmachev, A. O.; Grygorenko, O. O. Chemoselective Reactions of Functionalized Sulfonyl Halides. *Chem. Rec.* **2023**, e202300256.
- (124) Reaxys[®] Database <https://www.reaxys.com/>.
- (125) Chen, Q.; Mayer, P.; Mayr, H. Ethenesulfonyl Fluoride: The Most Perfect Michael Acceptor Ever Found? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12664–12667.
- (126) Mahapatra, S.; Woroch, C. P.; Butler, T. W.; Carneiro, S. N.; Kwan, S. C.; Khasnavis, S. R.; Gu, J.; Dutra, J. K.; Vetelino, B. C.; Bellenger, J.; am Ende, C. W.; Ball, N. D. SuFEx Activation with Ca(NTf₂)₂: A Unified Strategy to Access Sulfamides, Sulfamates, and Sulfonamides from S(VI) Fluorides. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4389–4394.

- (127) Wei, M.; Liang, D.; Cao, X.; Luo, W.; Ma, G.; Liu, Z.; Li, L. A Broad-Spectrum Catalytic Amidation of Sulfonyl Fluorides and Fluorosulfates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 7397–7404.
- (128) Davies, A. T.; Curto, J. M.; Bagley, S. W.; Willis, M. C. One-Pot Palladium-Catalyzed Synthesis of Sulfonyl Fluorides from Aryl Bromides. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1233–1237.
- (129) Frye, N. L.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. Radical 1-Fluorosulfonyl-2-Alkynylation of Unactivated Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115593.
- (130) Wang, S.-M.; Moku, B.; Leng, J.; Qin, H.-L. Rh-Catalyzed Carboxylates Directed C–H Activation for the Synthesis of Ortho-Carboxylic 2-Arylethenesulfonyl Fluorides: Access to Unique Electrophiles for SuFEx Click Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4407–4410.
- (131) Chevalier, K.; Grün, A.; Stamm, A.; Schmitt, Y.; Gerhards, M.; Diller, R. ESIPT and Photodissociation of 3-Hydroxychromone in Solution: Photoinduced Processes Studied by Static and Time-Resolved UV/Vis, Fluorescence, and IR Spectroscopy. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 11233–11245.
- (132) Winter, R.; Gard, G. L.; Mews, R.; Noltemeyer, M. Anionic Derivatives of Pentafluoro- λ^6 -Sulfanyl (Fluorosulfonyl) Acetic Acid Esters. *J. Fluor. Chem.* **1993**, *60*, 109–123.
- (133) Li, Y.-N.; Chang, X.; Xiong, Q.; Dong, X.-Q.; Wang, C.-J. Cu-Catalyzed Endo-Selective Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with Ethenesulfonyl Fluorides: Efficient Access to Chiral Pyrrolidine-3-Sulfonyl Fluorides. *Chinese Chem. Lett.* **2021**, *32*, 4029–4032.
- (134) Han, B.; Khasnavis, S. R.; Nwerem, M.; Bertagna, M.; Ball, N. D.; Ogba, O. M. Calcium Bistriflimide-Mediated Sulfur(VI)–Fluoride Exchange (SuFEx): Mechanistic Insights toward Instigating Catalysis. *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 9746–9755.
- (135) Chatelain, P.; Muller, C.; Sau, A.; Brykczyńska, D.; Bahadori, M.; Rowley, C. N.; Moran, J. Desulfonative Suzuki–Miyaura Coupling of Sulfonyl Fluorides.

Angew. Chem. Int. Ed. **2021**, *60*, 25307–25312.

- (136) Mukherjee, P.; Woroch, C. P.; Cleary, L.; Rusznak, M.; Franzese, R. W.; Reese, M. R.; Tucker, J. W.; Humphrey, J. M.; Etuk, S. M.; Kwan, S. C.; am Ende, C. W.; Ball, N. D. Sulfonamide Synthesis via Calcium Triflimide Activation of Sulfonyl Fluorides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3943–3947.
- (137) Yang, W.-F.; Shu, T.; Chen, H.-R.; Qin, H.-L.; Tang, H. A Cascade Reaction for Regioselective Construction of Pyrazole-Containing Aliphatic Sulfonyl Fluorides. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 3506–3510.
- (138) Feng, Q.; Fu, Y.; Zheng, Y.; Liao, S.; Huang, S. Electrochemical Synthesis of β -Keto Sulfonyl Fluorides via Radical Fluorosulfonylation of Vinyl Triflates. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3702–3706.
- (139) Semenok, D.; Kletskov, A.; Dikumar, E.; Potkin, V.; Lukin, O. Efficient Synthesis of Chalcone-4'-Sulfonyl Chlorides and Fluorides. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 372–374.
- (140) Zhang, X.; Moku, B.; Leng, J.; Rakesh, K. P.; Qin, H.-L. 2-Azidoethane-1-Sulfonylfluoride (ASF): A Versatile Bis-Clickable Reagent for SuFEx and CuAAC Click Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, No. 8, 1763–1769.
- (141) Fedyk, A.; Slobodyanyuk, E. Y.; Stotska, O.; Vashchenko, B. V.; Volochnyuk, D. M.; Sibgatulin, D. A.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Heteroaliphatic Dimethylphosphine Oxide Building Blocks: Synthesis and Physico-Chemical Properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, No. 47, 6591–6603.
- (142) Haack, R. A.; Hershberger, S. J.; Best, Q. A.; Swift, K. M.; Tetin, S. Y. Chemoselective Reaction of Bifunctional Carboxysulfonic Acid Systems: Preparation of Useful Intermediates for Chemiluminescent, Fluorescent and UV Absorbing Bifunctional Linkers. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152332.
- (143) Steinkopf, W. Über Aromatische Sulfofluoride. *J. für Prakt. Chemie* **1927**, *117*, 1–82.
- (144) Thomas, J.; Fokin, V. V. Regioselective Synthesis of Fluorosulfonyl 1,2,3-Triazoles from Bromovinylsulfonyl Fluoride. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3749–3752.

- (145) Bebernitz, G. R.; Aicher, T. D.; Stanton, J. L.; Gao, J.; Shetty, S. S.; Knorr, D. C.; Strohschein, R. J.; Tan, J.; Brand, L. J.; Liu, C.; Wang, W. H.; Vinluan, C. C.; Kaplan, E. L.; Dragland, C. J.; DelGrande, D.; Islam, A.; Lozito, R. J.; Liu, X.; Maniara, W. M.; Mann, W. R. Anilides of (*R*)-Trifluoro-2-Hydroxy-2-Methylpropionic Acid as Inhibitors of Pyruvate Dehydrogenase Kinase. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2248–2257.
- (146) Empfield, J. R.; Mayhugh, D.; Ohnmacht, C. J.; Frank, C. A.; Grant, T.; Li, J. 4-Sulfonamidoanilide Tertiary Carbinols: A Novel Series of Potassium Channel Openers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 775–778.
- (147) Jimonet, P.; Audiau, F.; Barreau, M.; Blanchard, J. C.; Boireau, A.; Bour, Y.; Coléno, M. A.; Doble, A.; Doerflinger, G.; Huu, C. D.; Donat, M. H.; Duchesne, J. M.; Ganil, P.; Guérémy, C.; Honor, E.; Just, B.; Kerphirique, R.; Gontier, S.; Hubert, P.; Laduron, P. M.; Le Blevec, J.; Meunier, M.; Miquet, J. M.; Nemecek, C.; Mignani, S. Riluzole Series. Synthesis and in Vivo “Antiglutamate” Activity of 6-Substituted-2-Benzothiazolamines and 3-Substituted-2-Imino-Benzothiazolines. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2828–2843.
- (148) Scozzafava, A.; Banciu, M. D.; Popescu, A.; Supuran, C. T. Carbonic Anhydrase Inhibitors: Inhibition of Isozymes I, II and IV by Sulfamide and Sulfamic Acid Derivatives. *J. Enzyme Inhib.* **2000**, *15*, 443–453.
- (149) Briganti, F.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Sulfonylamido Derivatives of Aminoglutethimide and Their Copper(II) Complexes: A Novel Class of Antifungal Compounds. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32*, 901–910.
- (150) Krutak, J. J.; Burpitt, R. D.; Moore, W. H.; Hyatt, J. A. Chemistry of Ethenesulfonyl Fluoride. Fluorosulfonylethylation of Organic Compounds. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3847–3858.
- (151) Lou, T. S.-B.; Bagley, S. W.; Willis, M. C. Cyclic Alkenylsulfonyl Fluorides: Palladium-Catalyzed Synthesis and Functionalization of Compact Multifunctional Reagents. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18859–18863.
- (152) Li, C.; Zheng, Y.; Rakesh, K. P.; Qin, H.-L. But-3-Ene-1,3-Disulfonyl

- Difluoride (BDF): A Highly Selective SuFEx Clickable Hub for the Quick Assembly of Sultam-Containing Aliphatic Sulfonyl Fluorides. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8075–8078.
- (153) Chen, X.-Y.; Wu, Y.; Zhou, J.; Wang, P.; Yu, J.-Q. Synthesis of β -Arylethenesulfonyl Fluoride via Pd-Catalyzed Nondirected C–H Alkenylation. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1426–1429.
- (154) Leng, J.; Alharbi, N. S.; Qin, H.-L. Construction of α -(Hetero)Aryl Ethenesulfonyl Fluorides for SuFEx Click Chemistry. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, No. 35, 6101–6105.
- (155) Khumalo, M. F.; Akpan, E. D.; Chinthakindi, P. K.; Brasil, E. M.; Rajbongshi, K. K.; Makatini, M. M.; Govender, T.; Kruger, H. G.; Naicker, T.; Arvidsson, P. I. Synthesis of Novel 1,2,4-Thiadiazinane 1,1-Dioxides *via* Three Component SuFEx Type Reaction. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 37503–37507.
- (156) Pöpel, W.; Laban, G.; Faust, G.; Dietz, G. [Derivatives of 6,7-dimethoxy-1-thiaisochroman-1,1-dioxide and 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxide (author's transl)]. *Pharmazie* **1980**, *34*, 266–278.
- (157) Chan, M.; Lao, F. S.; Chu, P. J.; Shpigelman, J.; Yao, S.; Nan, J.; Sato-Kaneko, F.; Li, V.; Hayashi, T.; Corr, M.; Carson, D. A.; Cottam, H. B.; Shukla, N. M. Structure-Activity Relationship Studies To Identify Affinity Probes in Bis-Aryl Sulfonamides That Prolong Immune Stimuli. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9521–9540.
- (158) Wolter, M.; Valenti, D.; Cossar, P. J.; Hristeva, S.; Levy, L. M.; Genski, T.; Hoffmann, T.; Brunsveld, L.; Tzalis, D.; Ottmann, C. An Exploration of Chemical Properties Required for Cooperative Stabilization of the 14-3-3 Interaction with NF-KB—Utilizing a Reversible Covalent Tethering Approach. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 8423–8436.
- (159) Zhao, T.; Grütze, M.; Götz, K. H.; Druzenko, T.; Huhn, T. Synthesis and X-Ray Structure Analysis of Cytotoxic Heptacoordinate Sulfonamide Salan Titanium(IV)-Bis-Chelates. *Dalt. Trans.* **2015**, *44*, 16475–16485.

- (160) Bigolin, Á.; Maioral, M. F.; Stefanos, N. M.; Mascarello, A.; Chiaradia-Delatorre, L. D.; Nunes, R. J.; Yunes, R. A.; Santos-Silva, M. C. A Novel Sulfonamide Derivative as a Strong and Selective Apototic Agent against Hematological Malignancies. *Chem. Pap.* **2020**, *74*, 2965–2976.
- (161) Supuran, C. T.; Scozzafava, A.; Briganti, F.; Clare, B. W. Protease Inhibitors: Synthesis and QSAR Study of Novel Classes of Nonbasic Thrombin Inhibitors Incorporating Sulfonylguanidine and O-Methylsulfonylisourea Moieties at P1. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1793–1806.
- (162) Leaver, D. J.; Cleary, B.; Nguyen, N.; Priebbenow, D. L.; Lagiakos, H. R.; Sanchez, J.; Xue, L.; Huang, F.; Sun, Y.; Mujumdar, P.; Mudududdla, R.; Varghese, S.; Teguh, S.; Charman, S. A.; White, K. L.; Katneni, K.; Cuellar, M.; Strasser, J. M.; Dahlin, J. L.; Walters, M. A.; Street, I. P.; Monahan, B. J.; Jarman, K. E.; Sabroux, H. J.; Falk, H.; Chung, M. C.; Hermans, S. J.; Parker, M. W.; Thomas, T.; Baell, J. B. Discovery of Benzoylsulfonohydrazides as Potent Inhibitors of the Histone Acetyltransferase KAT6A. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7146–7159.
- (163) Byun, Y.; Vogel, S. R.; Phipps, A. J.; Carnrot, C.; Eriksson, S.; Tiwari, R.; Tjarks, W. Synthesis and Biological Evaluation of Inhibitors of Thymidine Monophosphate Kinase from *Bacillus Anthracis*. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27*, 244–260.
- (164) Siles, R.; Kawasaki, Y.; Ross, P.; Freire, E. Synthesis and Biochemical Evaluation of Triazole/Tetrazole-Containing Sulfonamides against Thrombin and Related Serine Proteases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5305–5309.
- (165) Grove, R. C.; Malehorn, S. H.; Breen, M. E.; Wheeler, K. A. A Photoreactive Crystalline Quasiracemate. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7322–7324.
- (166) Finn, P. W.; Bandara, M.; Butcher, C.; Finn, A.; Hollinshead, R.; Khan, N.; Law, N.; Murthy, S.; Romero, R.; Watkins, C.; Andrianov, V.; Bokaldere, R. M.; Dikovska, K.; Gailite, V.; Loza, E.; Piskunova, I.; Starchenkov, I.; Vorona, M.; Kalvinsh, I. Novel Sulfonamide Derivatives as Inhibitors of Histone Deacetylase.

Helv. Chim. Acta **2005**, *88*, 1630–1657.

- (167) Su, D.-S.; Qu, J.; Schulz, M.; Blackledge, C. W.; Yu, H.; Zeng, J.; Burgess, J.; Reif, A.; Stern, M.; Nagarajan, R.; Pappalardi, M. B.; Wong, K.; Graves, A. P.; Bonnette, W.; Wang, L.; Elkins, P.; Knapp-Reed, B.; Carson, J. D.; McHugh, C.; Mohammad, H.; Kruger, R.; Luengo, J.; Heerding, D. A.; Creasy, C. L. Discovery of Isoxazole Amides as Potent and Selective SMYD3 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 133–140.
- (168) Milewski, S.; Hoffmann, M.; Andruszkiewicz, R.; Borowski, E. Investigation of Mechanism of Nitrogen Transfer in Glucosamine 6-Phosphate Synthase with the Use of Transition State Analogs. *Bioorg. Chem.* **1997**, *25*, 283–296.
- (169) Bendale, P.; Olepu, S.; Suryadevara, P. K.; Bulbule, V.; Rivas, K.; Nallan, L.; Smart, B.; Yokoyama, K.; Ankala, S.; Pendyala, P. R.; Floyd, D.; Lombardo, L. J.; Williams, D. K.; Buckner, F. S.; Chakrabarti, D.; Verlinde, C. L. M. J.; Van Voorhis, W. C.; Gelb, M. H. Second Generation Tetrahydroquinoline-Based Protein Farnesyltransferase Inhibitors as Antimalarials. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4585–4605.
- (170) Chen, Y.; Shi, Q.; Yang, H.; Li, J.; Zhou, K.; Zhang, J.; Wang, Z.; Shi, H.; Xiong, B.; Liu, J.; Huang, X.; Liu, T. Structure-Activity Relationship Study of a Series of Nucleoside Derivatives Bearing Sulfonamide Scaffold as Potent and Selective PRMT5 Inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2023**, *130*, 106228.
- (171) Kang, D.; Wang, Z.; Chen, M.; Feng, D.; Wu, G.; Zhou, Z.; Jing, L.; Zuo, X.; Jiang, X.; Daelemans, D.; De Clercq, E.; Pannecouque, C.; Zhan, P.; Liu, X. Discovery of Potent HIV-1 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors by Exploring the Structure-Activity Relationship of Solvent-Exposed Regions I. *Chem. Biol. Drug Des.* **2019**, *93*, 430–437.
- (172) Cole, D. C.; Lennox, W. J.; Stock, J. R.; Ellingboe, J. W.; Mazandarani, H.; Smith, D. L.; Zhang, G.; Tawa, G. J.; Schechter, L. E. Conformationally Constrained N1-Arylsulfonyltryptamine Derivatives as 5-HT₆ Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4780–4785.

- (173) Varano, F.; Catarzi, D.; Colotta, V.; Squarcialupi, L.; Matucci, R. 1,2,4-Benzothiadiazine-1,1-Dioxide Derivatives as Ionotropic Glutamate Receptor Ligands: Synthesis and Structure-Activity Relationships. *Arch. Pharm.* **2014**, *347*, 777–785.
- (174) de Tullio, P.; Boverie, S.; Becker, B.; Antoine, M.-H.; Nguyen, Q.-A.; Francotte, P.; Counerotte, S.; Sebille, S.; Pirotte, B.; Lebrun, P. 3-Alkylamino-4*H*-1,2,4-Benzothiadiazine 1,1-Dioxides as ATP-Sensitive Potassium Channel Openers: Effect of 6,7-Disubstitution on Potency and Tissue Selectivity. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4990–5000.
- (175) Cipriano, A.; Milite, C.; Feoli, A.; Viviano, M.; Pepe, G.; Campiglia, P.; Sarno, G.; Picaud, S.; Imaide, S.; Makukhin, N.; Filippakopoulos, P.; Ciulli, A.; Castellano, S.; Sbardella, G. Discovery of Benzo[*d*]imidazole-6-Sulfonamides as Bromodomain and Extra-Terminal Domain (BET) Inhibitors with Selectivity for the First Bromodomain. *ChemMedChem* **2022**, *17*, e202200343.
- (176) Chen, X.; Yang, Y.; Ma, B.; Zhang, S.; He, M.; Gui, D.; Hussain, S.; Jing, C.; Zhu, C.; Yu, Q.; Liu, Y. Design and Synthesis of Potent and Selective Aldose Reductase Inhibitors Based on Pyridylthiadiazine Scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1536–1544.
- (177) Prime, M. E.; Andersen, O. A.; Barker, J. J.; Brooks, M. A.; Cheng, R. K. Y.; Toogood-Johnson, I.; Courtney, S. M.; Brookfield, F. A.; Yarnold, C. J.; Marston, R. W.; Johnson, P. D.; Johnsen, S. F.; Palfrey, J. J.; Vaidya, D.; Erfan, S.; Ichihara, O.; Felicetti, B.; Palan, S.; Pedret-Dunn, A.; Schaertl, S.; Sternberger, I.; Ebneith, A.; Scheel, A.; Winkler, D.; Toledo-Sherman, L.; Beconi, M.; Macdonald, D.; Muñoz-Sanjuan, I.; Dominguez, C.; Wityak, J. Discovery and Structure–Activity Relationship of Potent and Selective Covalent Inhibitors of Transglutaminase 2 for Huntington’s Disease. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1021–1046.
- (178) Pietranico, S. L.; Foley, L. H.; Huby, N.; Yun, W.; Dunten, P.; Vermeulen, J.; Wang, P.; Toth, K.; Ramsey, G.; Gubler, M.-L.; Wertheimer, S. J. C-8

- Modifications of 3-Alkyl-1,8-Dibenzylxanthines as Inhibitors of Human Cytosolic Phosphoenolpyruvate Carboxykinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3835–3839.
- (179) Xin, B.; Tang, W.; Wang, Y.; Lin, G.; Liu, H.; Jiao, Y.; Zhu, Y.; Yuan, H.; Chen, Y.; Lu, T. Design, Synthesis and Biological Evaluation of β -Carboline Derivatives as Novel Inhibitors Targeting B-Raf Kinase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4783–4786.
- (180) Lin, G.; Wang, Y.; Zhou, Q.; Wang, J.; Yang, T.; Wang, Z.; Lu, T. Synthesis of a Novel Series of 1,6-Disubstituted-3-(Cyclohexylmethoxy)- β -Carboline Derivatives via Minisci Reaction. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1895–1910.
- (181) Markwalder, J. A.; Arnone, M. R.; Benfield, P. A.; Boisclair, M.; Burton, C. R.; Chang, C.-H.; Cox, S. S.; Czerniak, P. M.; Dean, C. L.; Doleniak, D.; Grafstrom, R.; Harrison, B. A.; Kaltenbach, R. F. 3rd; Nugiel, D. A.; Rossi, K. A.; Sherk, S. R.; Sisk, L. M.; Stouten, P.; Trainor, G. L.; Worland, P.; Seitz, S. P. Synthesis and Biological Evaluation of 1-Aryl-4,5-Dihydro-1H-Pyrazolo[3,4-*d*]Pyrimidin-4-One Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 5894–5911.
- (182) Gadakh, B.; Smaers, S.; Rozenski, J.; Froeyen, M.; Van Aerschot, A. 5'-(N-Aminoacyl)-Sulfonamido-5'-Deoxyadenosine: Attempts for a Stable Alternative for Aminoacyl-Sulfamoyl Adenosines as AaRS Inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *93*, 227–236.
- (183) Bursi, R.; Sawa, M.; Hiramatsu, Y.; Kondo, H. A Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationship Study of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor Shedding Inhibitors Using Comparative Molecular Field Analysis. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 781–788.
- (184) Gregory, W. A.; Brittelli, D. R.; Wang, C. L. J.; Wuonola, M. A.; McRipley, R. J.; Eustice, D. C.; Eberly, V. S.; Slee, A. M.; Forbes, M.; Bartholomew, P. T. Antibacterials. Synthesis and Structure-Activity Studies of 3-Aryl-2-Oxooxazolidines. 1. The B Group. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1673–1681.

- (185) Bukvić Krajacić, M.; Novak, P.; Cindrić, M.; Brajsa, K.; Dumić, M.; Kujundzić, N. Azithromycin-Sulfonamide Conjugates as Inhibitors of Resistant *Streptococcus Pyogenes* Strains. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 138–145.
- (186) Greig, I. R.; Baillie, G. L.; Abdelrahman, M.; Trembleau, L.; Ross, R. A. Development of Indole Sulfonamides as Cannabinoid Receptor Negative Allosteric Modulators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4403–4407.
- (187) Van der Plas, S. E.; Kelgtermans, H.; Mammoliti, O.; Menet, C.; Tricarico, G.; De Blicke, A.; Joannesse, C.; De Munck, T.; Lambin, D.; Cowart, M.; Dropsit, S.; Martina, S. L. X.; Gees, M.; Wesse, A.-S.; Conrath, K.; Andrews, M. Discovery of GLPG2451, a Novel Once Daily Potentiator for the Treatment of Cystic Fibrosis. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 343–353.
- (188) Lee, C.; Stidham, D. B.; Field, L. Sulfinic Acids and Related Compounds. 22. Derivatives of 2-Hydroxyethane Sulfinic Acid. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1990**, *47*, 53–59.
- (189) Tolmachova, K. A.; Moroz, Y. S.; Konovets, A.; Platonov, M. O.; Vasylychenko, O. V.; Borysko, P.; Zozulya, S.; Gryniukova, A.; Bogolubsky, A. V.; Pipko, S.; Mykhailiuk, P. K.; Brovarets, V. S.; Grygorenko, O. O. (Chlorosulfonyl)Benzenesulfonyl Fluorides—Versatile Building Blocks for Combinatorial Chemistry: Design, Synthesis and Evaluation of a Covalent Inhibitor Library. *ACS Comb. Sci.* **2018**, *20*, 672–680.
- (190) Kuttruff, C. A.; Haile, M.; Kraml, J.; Tautermann, C. S. Late-Stage Functionalization of Drug-Like Molecules Using Diversinates. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 983–987.
- (191) Smith, J. M.; Dixon, J. A.; Degruyter, J. N.; Baran, P. S. Alkyl Sulfinates: Radical Precursors Enabling Drug Discovery. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2256–2264.
- (192) Andriashvili, V. A.; Zherish, S.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Synthesis of α -C-Stereochemically Pure Secondary Sulfonamides. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6237–6246.

- (193) Lo Conte, M.; Carroll, K. S. Chemoselective Ligation of Sulfinic Acids with Aryl-Nitroso Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6502–6505.
- (194) Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Judd, D. B. The Symbiotic Relationship Between Drug Discovery and Organic Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1196–1237.
- (195) Bhushan, R.; Brückner, H. Marfey's Reagent for Chiral Amino Acid Analysis: A Review. *Amino Acids* **2004**, *27*, 231–247.
- (196) Bouchez, L. C.; Dubbaka, S. R.; Turks, M.; Vogel, P. Sulfur Dioxide Mediated One-Pot, Three- and Four-Component Syntheses of Polyfunctional Sulfonamides and Sulfonic Esters: Study of the Stereoselectivity of the Ene Reaction of Sulfur Dioxide. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6413–6418.
- (197) Zhang, Z.; Zhang, S.-L.; Wu, C.; Li, H.-H.; Zha, L.; Shi, J.; Liu, X.; Qin, H.-L.; Tang, W. Sulfur-Fluoride Exchange (SuFEx)-Enabled Lead Discovery of AChE Inhibitors by Fragment Linking Strategies. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *257*, 115502.
- (198) Kim, D.-K.; Um, H.-S.; Park, H.; Kim, S.; Choi, J.; Lee, C. Silyloxymethanesulfinate as a Sulfoxylate Equivalent for the Modular Synthesis of Sulfones and Sulfonyl Derivatives. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 13071–13078.
- (199) Velázquez, F.; Arasappan, A.; Chen, K.; Sannigrahi, M.; Venkatraman, S.; McPhail, A. T.; Chan, T.-M.; Shih, N.-Y.; Njoroge, F. G. Stereoselective Synthesis of β -Substituted β -Amino Sulfones and Sulfonamides *via* Addition of Sulfonyl Anions to Chiral N-Sulfinyl Imines. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 789–792.
- (200) Yamashita Ryo; Suzuki, Hirotsugu; Kobayashi, Shū, Y. I.; Yamashita, Y.; Igarashi, R.; Suzuki, H.; Kobayashi, S. Catalytic Asymmetric Direct-Type 1,4-Addition Reactions of Alkanesulfonamides. *Synlett* **2017**, *28*, 1287–1290.
- (201) Uddin Minoru; Takedatsu, Ken; Arai, Ken-Ichi; Fujimoto, Tetsuya; Motoyoshiya, Jiro; Kakehi, Akikazu; Iriye, Ryozo; Shirai, Hirofusa; Yamamoto, Iwao, M. J. K. Synthesis and Structure of Condensed Heterocycles Derived from Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Transient and Enantiomerically

- Pure α -Allylamino Nitrones and Nitrile Oxides in a High Level of Diastereoselectivity. *Synthesis* **2000**, 2000, 365–374.
- (202) Fauber, B. P.; René, O.; Deng, Y.; DeVoss, J.; Eidenschenk, C.; Everett, C.; Ganguli, A.; Gobbi, A.; Hawkins, J.; Johnson, A. R.; La, H.; Lesch, J.; Lockey, P.; Norman, M.; Ouyang, W.; Summerhill, S.; Wong, H. Discovery of 1-{4-[3-Fluoro-4-((3*S*,6*R*)-3-Methyl-1,1-Dioxo-6-Phenyl-[1,2]Thiazinan-2-ylmethyl)-Phenyl]-Piperazin-1-yl}-Ethanone (GNE-3500): A Potent, Selective, and Orally Bioavailable Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor C (ROR γ or ROR γ) Inverse Agonist. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 5308–5322.
- (203) Radchenko, D. S.; Pavlenko, S. O.; Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Komarov, I. V. Cyclobutane-Derived Diamines: Synthesis and Molecular Structure. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5941–5952.
- (204) E. Strom, A.; F. Hartwig, J. One-Pot Anti-Markovnikov Hydroamination of Unactivated Alkenes by Hydrozirconation and Amination. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8909–8914.
- (205) Zabolotna, Y.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Horvath, D.; Gavrilenko, K. S.; Marcou, G.; Moroz, Y. S.; Oksiuta, O.; Varnek, A. A Close-up Look at the Chemical Space of Commercially Available Building Blocks for Medicinal Chemistry. *J. Chem. Inf. Model.* **2022**, 62, 2171–2185.
- (206) Smedley, C. J.; Giel, M.-C.; Molino, A.; Barrow, A. S.; Wilson, D. J. D.; Moses, J. E. 1-Bromoethene-1-Sulfonyl Fluoride (BESF) Is Another Good Connective Hub for SuFEx Click Chemistry. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6020–6023.
- (207) Lou, T. S.-B.; Willis, M. C. Arylsulfonyl Fluoride Boronic Acids: Preparation and Coupling Reactivity. *Tetrahedron* **2020**, 76, 130782.
- (208) Cherepakha, A. Y.; Stepannikova, K. O.; Vashchenko, B. V.; Gorichko, M. V.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Hetaryl Bromides Bearing the SO₂F Group – Versatile Substrates for Palladium-Catalyzed C–C Coupling Reactions. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, No. 47, 6682–6692.

- (209) Karpina, V. R.; Kovalenko, S. S.; Kovalenko, S. M.; Drushlyak, O. G.; Bunyatyan, N. D.; Georgiyants, V. A.; Ivanov, V. V.; Langer, T.; Maes, L. A Novel Series of [1,2,4]Triazolo[4,3-*a*]Pyridine Sulfonamides as Potential Antimalarial Agents: In Silico Studies, Synthesis and In Vitro Evaluation. *Molecules* **2020**, *25*, 4485.
- (210) Abdelsamie, A. S.; Salah, M.; Siebenbürger, L.; Merabet, A.; Scheuer, C.; Frotscher, M.; Müller, S. T.; Zierau, O.; Vollmer, G.; Menger, M. D.; Laschke, M. W.; Van Koppen, C. J.; Marchais-Oberwinkler, S.; Hartmann, R. W. Design, Synthesis, and Biological Characterization of Orally Active 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Inhibitors Targeting the Prevention of Osteoporosis. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7289–7301.
- (211) Kang, S. M.; Nam, K. Y.; Jung, S. Y.; Song, K. H.; Kho, S.; No, K. T.; Choi, H. K.; Song, J. Y. Inhibition of Cancer Cell Invasion by New ((3,4-Dihydroxy Benzylidene)Hydrazinyl)Pyridine-3-Sulfonamide Analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1322–1328.
- (212) Zhang, N.; Zhang, X.; Zhu, J.; Turpoff, A.; Chen, G.; Morrill, C.; Huang, S.; Lennox, W.; Kakarla, R.; Liu, R.; Li, C.; Ren, H.; Almstead, N.; Venkatraman, S.; Njoroge, F. G.; Gu, Z.; Clausen, V.; Graci, J.; Jung, S. P.; Zheng, Y.; Colacino, J. M.; Lahser, F.; Sheedy, J.; Mollin, A.; Weetall, M.; Nomeir, A.; Karp, G. M. Structure-Activity Relationship (SAR) Optimization of 6-(Indol-2-yl) Pyridine-3-Sulfonamides: Identification of Potent, Selective, and Orally Bioavailable Small Molecules Targeting Hepatitis C (HCV) NS4B. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2121–2135.
- (213) Nishimura, N.; Norman, M. H.; Liu, L.; Yang, K. C.; Ashton, K. S.; Bartberger, M. D.; Chmait, S.; Chen, J.; Cupples, R.; Fotsch, C.; Helmering, J.; Jordan, S. R.; Kunz, R. K.; Pennington, L. D.; Poon, S. F.; Siegmund, A.; Sivits, G.; Lloyd, D. J.; Hale, C.; St. Jean, D. J. Small Molecule Disruptors of the Glucokinase-Glucokinase Regulatory Protein Interaction: 3. Structure-Activity Relationships within the Aryl Carbinol Region of the *N*-Arylsulfonamido-*N'*-Arylpiperazine

- Series. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3094–3116.
- (214) Naegell, C.; Kündig, W.; Brandenburger, H. 2-Amino-Pyridin-5-Sulfonsäureamid Und Einige Abkömmlinge. *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1746–1756.
- (215) Hurley, K. A.; Santos, T. M. A.; Fensterwald, M. R.; Rajendran, M.; Moore, J. T.; Balmond, E. I.; Blahnik, B. J.; Faulkner, K. C.; Foss, M. H.; Heinrich, V. A.; Lammers, M. G.; Moore, L. C.; Reynolds, G. D.; Shearn-Nance, G. P.; Stearns, B. A.; Yao, Z. W.; Shaw, J. T.; Weibel, D. B. Targeting Quinolone- and Aminocoumarin-Resistant Bacteria with New Gyramide Analogs That Inhibit DNA Gyrase. *Medchemcomm* **2017**, *8*, 942–951.
- (216) Ambler, J.; Bentley, D.; Brown, L.; Dunnet, K.; Farr, D.; Janus, D.; Le Grand, D.; Menear, K.; Mercer, M.; Talbot, M.; Tweed, M.; Wathey, B. The Discovery of Orally Available Thrombin Inhibitors: Optimisation of the P1 Pharmacophore. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1103–1108.
- (217) Liegéois, J. -F.; Dive, G.; Dupont, L.; Delarge, J. New Alkoxy-pyridine-Sulfonamides: Synthesis, Biological Evaluation, and Physicochemical Properties. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1764–1772.
- (218) Armarego, W. L. F.; Chai, C. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Elsevier: Oxford, 2003.
- (219) Gianatassio, R.; Kawamura, S.; Eprile, C. L.; Foo, K.; Ge, J.; Burns, A. C.; Collins, M. R.; Baran, P. S. Simple Sulfinate Synthesis Enables C–H Trifluoromethylcyclopropanation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9851–9855.
- (220) Smith, P. A. S.; Alul, H. R.; Baumgarten, R. L. The Reactions of Hydroxylamine-O-Sulfonic Acids with Water and with Hydriodic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1139–1145.

ДОДАТКИ

Статті в іноземних фахових періодичних виданнях за темою дисертації^[1–3]

1. Liashuk, O. S.; **Andriashvili, V. A.**; Tolmachev, A. O.; Grygorenko, O. O. Chemoselective reactions of functionalized sulfonyl halides. *Chem. Rec.* **2023**, e202300256. DOI: 10.1002/tcr.202300256.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення статистичної обробки інформації, написання статті.

2. Sosunovych, B.; Vashchenko, B. V.; **Andriashvili, V. A.**; Grygorenko, O. O. Bypassing sulfonyl halides: synthesis of sulfonamides from other sulfur-containing building blocks. *Chem. Rec.* **2023**, e202300258. DOI: 10.1002/tcr.202300258.

Особистий внесок здобувача: збір літературних даних, проведення статистичної обробки інформації, написання статті.

3. **Andriashvili, V. A.**; Zherish, S.; Tolmachev, A. A.; Grygorenko, O. O. Synthesis of α -C-stereochemically pure secondary sulfonamides. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 6237–6246. DOI: 10.1021/acs.joc.2c00480

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

4. Naumchyk, V., **Andriashvili, V.**, Radchenko, D., Dudenko, D., Moroz, Y., Tolmachev, A., Grygorenko, O. S_NAr or Sulfonylation? Chemoselective Amination of Halo(het)arene Sulfonyl Halides for Synthetic Applications and Ultralarge Compound Library Design. *J. Org. Chem.* **2022**. DOI: 10.1021/acs.joc.3c02636

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

Статті в фахових журналах України

1. Анхім, М. О.; **Андріашвілі, В. А.**; Жерш, С. А.; Толмачов, А. О.; Григоренко, О. О. Синтез насичених нітрогеновмісних гетероциклічних сульфінатів. *Допов. Нац. Акад. Наук Укр.* **2023** (5), 26–36. DOI: 10.15407/dopovidi2023.05.026.

Тези наукових доповідей за темою дисертації:

1. Синтез стереоізомерно чистих аліфатичних сульфонамідів / **Андріашвілі В.**, Жерш С., Григоренко О., Толмачов А. // XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання – 2021», 31 травня – 2 червня 2021 р. – Львів, 2021. – У17.
2. Stereoretentive electrophilic amination of secondary aliphatic sulfonates / **V. Andriashvili**, S. Zherish, A. Tolmachev, O. Grygorenko// XXIII International Conference for Students, PhD Students and Young Scientists «MODERN CHEMISTRY PROBLEMS» 18–20 травня 2022 р. – Київ, 2022. – С. 60.