

Національна академія наук України
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря

Національна академія наук України
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОРНІЙ ЮРІЙ ЄВГЕНОВИЧ

УДК 547.783+615.281.8+615.277.3

ДИСЕРТАЦІЯ

**СИНТЕЗ НОВИХ ІМІНОГІДАНТОЇНОВИХ ПОХІДНИХ
З ПРОТИВІРУСНОЮ ТА ПРОТИРАКОВОЮ АКТИВНІСТЮ**

102 – Хімія
Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ (Ю. Є. Корній)

Науковий керівник:
Броварець Володимир Сергійович
доктор хімічних наук, професор

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Корній Ю. Є. Синтез нових іміногідантоїнових похідних з противірусною та протираковою активністю. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 "Хімія" (10 – Природничі науки). – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря. – Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря, Київ, 2021.

Дисертація присвячена розробці нових підходів до синтезу різноманітних іміногідантоїнових похідних, головним чином – із фармакофорним сульфамідним угрупованням, у тому числі з фрагментами амінокислот і трифлуорометилдіазирину, а також пошуку серед синтезованих речовин нових протиракових та противірусних засобів.

Завдяки аналізу літературних даних щодо застосування *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів для синтезу різноманітних гетероциклічних структур встановлено, що циклізації за участю *N*-карбамоїл-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів, які ведуть до утворення імідазолідинових похідних, досліджені лише на кількох прикладах. Ці перетворення могли б стати зручним інструментом для одержання різноманітних похідних іміногідантоїну із (що вкрай важливо для подальшого практичного використання) високим ступенем функціоналізації. Саме цей напрям і був головним у представленій роботі.

До нашого дослідження було відомо лише декілька похідних *N*-карбамоїл-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу, і їх одержання не є тривіальною задачею. Нами було показано, що їх синтез шляхом взаємодії 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу (ADAN) із активними похідними карбонатної кислоти є препаративно доцільним принаймні у випадку фенілізоціанату. З ізотіоціанатами ADAN за кімнатної температури не реагує, а

при нагріванні суміш осмолюється. Ацилювання ADAN діалкіламінокарбонілхлоридами (малодоступними реагентами) відбувається занадто повільно, і задовго до досягнення прийнятної конверсії починає розкладатись ADAN. Натомість із поліфункціональними похідними – 2-хлороетил- та 3-хлоропропілізоціанатами – ADAN реагує добре з утворенням відповідних сечовин з високими виходами. На жаль, при спробі гетероциклізації останніх виникають певні складнощі. Додавання основи до таких сечовин спричиняє часткове осмолення реакційної суміші, проте хроматографічно все ж вдається виділити основний продукт. У випадку хлоропропільної похідної після короткотривалого кип'ятіння в присутності основи було отримано 1-(3-хлоропропіл)-4-(дихлорометилен)-5-іміноімідазолідин-2-он. Хлороетильна похідна також швидко циклізується в 1(2хлороетил)-4-(дихлорометилен)-5-іміноімідазолідин-2-он, але на цьому реакція не зупиняється: тривале кип'ятіння приводить до утворення неочікуваного продукту – 3-(дихлорометилен)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]оксазол-2(3*H*)-іміну. Для доведення будови вищезгаданих продуктів було використано двовимірні гетероядерні кореляції у спектрах ЯМР.

N-(2,2-Дихлоро-1-ціаноетеніл)сечовини із одним чи двома метильними замісниками у положенні *N'* оптимально синтезувати починаючи із конденсації хлоралю з відповідною сечовиною з наступним введенням нітрильної групи дією силілціаніду. Нами було встановлено, що напрям циклізації таких сечовин залежить від характеру аміну, що виступає циклізуючим агентом. При обробці 1-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)-3-(ди)метилсечовини аміном у розчині метанолу в присутності Et₃N в слідових кількостях утворюються 2,5-діамінооксазоли. Внаслідок застосування до цього перетворення умов термодинамічного контролю, у випадку дії на 1-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)-3-(ди)метилсечовини морфоліну та похідних піперазину нам вдалося підвищити вміст

2,5-діаміно-4-ціанооксазолів до прийнятного рівня. Але при дії на 1-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)-3-метилсечовину бензиламінів відбувалась гетероциклізація по іншому типу, за участю двох еквівалентів аміну та з утворенням 4,5-ди(бензиламіно)-1-метил-1*H*-імідазол-2(5*H*)-онів. Будова останніх була однозначно доведена за допомогою РСА.

Хлоросульфонілізоціанат – один із небагатьох досліджених нами похідних карбонатної кислоти, здатних ефективно ацилювати аміногрупу ADAN. Характер взаємодії між ними більш складний, ніж ацилювання ADAN, наприклад, фенілізоціанатом: при дії на ADAN хлоросульфонілізоціанату зупинитися на стадії сечовини не вдається і гетероциклізація відбувається відразу в реакційній суміші без додаткового внесення основи. Власне гетероциклізація теж відбувається за більш складною схемою, і хлоросульфонільна група виявляється приєднаною не до ендоециклічного атому азоту гетероциклу, а до екзоциклічного атому азоту іміногрупи. Утворений таким чином (5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамоїлхлорид, не дивлячись на значну кількість полярних реакційноздатних фрагментів, порівняно стійкий: у атмосфері аргону при 0 °С його можна зберігати досить тривалий час.

При дослідженні реакційної здатності (5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамоїлхлориду по відношенню до амінів виявилось, що відповідні сульфаміди можна отримати за участю різноманітних амінів: простих аліфатичних, циклобутиламіну, бензиламінів та триптаміну, насичених циклічних вторинних амінів; також ця реакція буде результативною для естерів природних та синтетичних амінокислот, аміаку, а також *N*-Вос-гуанідину. При доведенні будови отриманих сульфамідів, з огляду на велику кількість гетероатомних угруповань, що неоднозначно ідентифікуються за допомогою спектральних методик, був застосований РСА морфолінової похідної.

(5(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфаміди показали себе здатними до подальших хімічних модифікацій. Успішними були три типи перетворень: гідроліз естерної групи, зняття Вос-захисту та селективне монометилування атому азоту імідазолонного фрагменту.

Для введення в базову структуру (5(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфаміду фоточутливого трифлуорометилдіазиринового фрагменту нами було розроблено наступну синтетичну схему. Комерційно доступні NBoc-похідні азетидину, піролідину та піперидину зі спиртовою групою (приєднаною до циклу за різними положеннями або безпосередньо, або через метиленову ланку) за допомогою стандартних реакцій було послідовно перетворено на: 1) альдегіди (за реакцією Сверна); 2) похідні трифлуороетанолу (внаслідок конденсації з трифлуорометилтриметилсиланом); 3) трифлуорометилкетони (окиснення реагентом Десса – Мартіна); 4) оксими та *O*-тозил(мезил)оксими; 5) діазирини (за одноколбовим методом через стадію утворення діазиридину). Будову окремих представників – 3-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирин-3-іл)азетидину та 2-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирин-3-іл)піролідину – було однозначно підтверджено за допомогою РСА. Синтезовані аміни із трифлуорометилдіазириновим фрагментом реагують із (5(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлоридом у ТГФ у присутності 2 екв Et₃N при низькій температурі та співвідношенні реагентів 1 : 1, утворюючи відповідні (5(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфаміди із трифлуорометилдіазириновим замісником у складі амінокомпоненти.

Для дослідження шляхів можливої взаємодії отриманих діазиринів із середовищем, ми провели фотохімічний експеримент за участю модельної сполуки: 1-тозил-4-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирин-3-іл)піперидину. Виявилось, що для утвореного при опроміненні карбену реалізуються два можливих шляхи перетворення: при опроміненні у спиртовому розчині на

довжині хвилі 350 нм відбувається ізомеризація в алкен – 1-тозил-4-(2,2,2-трифлуороетиліден)піперидин, – але за меншої довжини хвилі у 310 нм, окрім алкену, було знайдено помітну кількість продукту вклинення по ОН-зв'язку – 1тозил-4-(2,2,2-трифлуоро-1-метоксиетил)піперидину. Отже, карбеноїди, отримані при опроміненні таких азиридинів, дійсно можуть вклинюватись у зв'язки молекул середовища, що робить обґрунтованим їх подальше вивчення у якості фотоміток.

При аналізі противірусної активності *N*-[5-(дихлорометилєн)-2-оксоїмідазолідин-4-ілїден]сульфамїдів було виявлено, що найвищу активність проти штаму *Gardner Human polyomavirus 1* (ВК-вірусу) виявляють

(*Z*)-*N*-[5-(дихлорометилєн)-2оксоїмідазолідин-4-ілїден]-*N'*-циклобутилсульфамїд та (*Z*)1([5(дихлорометилєн)-2-оксоїмідазолідин-4-ілїден]сульфаміол)піперидин-4карбонова кислота; проти штаму *AD169 Human cytomegalovirus* – (*Z*)-*N*-[5-(дихлорометилєн)-2-оксоїмідазолідин-4-ілїден]-*N'*-(4-метоксифенїл)сульфамїд, *трет*-бутиловий естер (*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилєн)-2-оксоїмідазолідин-4ілїден)сульфаміол)піперазин-1-карбонової кислоти, метиловий естер (*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилєн)-2-оксоїмідазолідин-4-ілїден)сульфаміол)піперидин-3карбонової кислоти та метиловий естер (*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилєн)-2-оксоїмідазолідин-4-ілїден)сульфаміол)азетидин-3-карбонової кислоти; дві останні сполуки також помітно пригнічували розвиток штаму *GDGr K₁₇ Human cytomegalovirus*.

Рівень протиракової активності *N*-[5-(дихлорометилєн)-2-оксо-їмідазолідин-4-ілїден]сульфамїдів також виявився суттєво залежним від характеру залишку аміну. Було встановлено, що похідні незаміщеного бензиламіну та 4хлоробензиламіну – малоактивні, але поява у *пара*-положенні бензильного замісника електронодонорної групи – метильної чи, особливо,

метоксильної – протиракову активність різко збільшує; помірно активними є похідні триптаміну та *N*Вос-піперазину. Найбільш ефективні інгібітори росту ракових клітин можна розділити на дві групи: 1) сульфаміди на основі бензилметиламіну та алілметиламіну; 2) сульфаміди піперидину та етилзоніпекотату.

Встановлення *in vivo* гострої токсичності етилового естеру (Z)1-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамойл} піперидин-4 карбонової кислоти (сполуки, протиракова активність якої була однією із найвищих), дозволило віднести дану речовину до малотоксичних. Токсичність цієї речовини була навіть нижчою ніж токсичність (Z)-*N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]морфолін-4-сульфонаміду, який було визнано неперспективним для вивчення протиракової активності. Цей факт збільшує шанси на використання у майбутньому досліджуваних гідантоїнових сульфамідів як лікарських засобів.

Порівняння протиракової ефективності *N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів сульфамідів із відомими протираковими препаратами показало лише помірну кореляцію, таким чином, механізм дії таких сульфамідів в подальшому потребує окремого вивчення.

Ключові слова: *N*-карбамоїл-ADAN, іміногідантоїни, сульфонаміди, трифлуорометилдіазирини, противірусна активність, протиракова активність.

SUMMARY

Kornii Y. Eu. Synthesis of new iminohydantoin derivatives with antiviral and anticancer activity. – Qualifying scientific work on the rights of a manuscript.

Thesis for a scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty by specialty 102 "Chemistry" (10 – Natural sciences). – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine. – V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine, Kyiv, 2021.

This work is devoted to the development of new approaches to the synthesis of various iminohydantoin derivatives, mainly with pharmacophore sulfamide groups, including fragments of amino acids and trifluoromethyldiazirine; and the search for new anticancer and antiviral drugs among the synthesized substances is devoted too.

By the analysis of literature data on the *N*-acyl-2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile for the synthesis of various heterocyclic structures using, it was found that cyclizations with the participation of *N*-carbamoyl-2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile, which lead to the formation of imidazolidinone derivatives, was investigated by only a few examples. These transformations could be a convenient tool for obtaining various derivatives of iminohydantoin with (which is extremely important for further practical use) a high functionalization. The synthetic developments in this branch of heterocyclic chemistry were the main purpose of this work.

Before our study, only a few derivatives of *N*-carbamoyl-2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile were known, and their preparation is not a trivial task. We have shown that their synthesis by the interaction of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with active derivatives of carbonic acid is preparative, at least in the case of phenylisocyanate. ADAN doesn't react with isothiocyanate at room temperature, and the heating causes mixture degradation. The acylation of ADAN with dialkylaminocarbonylchlorides (inaccessible reagents) is too slow, and ADAN begins to decompose long before an acceptable conversion is

reached. But ADAN reacts well with polyfunctional derivatives (2-chloroethyl- and 3-chloropropylisocyanates) to form the corresponding ureas in high yields. Unfortunately, the subsequent heterocyclization accompanied by difficulties. The addition of a base to such ureas caused a partial degradation of the reaction mixture; however, chromatographically, it was still possible to isolate the main product. In the case of the chloropropyl derivative, after short-term reflux in the presence of a base, 1-(3-chloropropyl)-4(dichloromethylene)-5-imino-imidazolidin-2-one was obtained. The chloroethyl derivative also quickly cyclized to 1-(2-chloroethyl)-4-(dichloromethylene)-5iminoimidazolidin-2-one, but the reaction didn't stop there: prolonged reflux led to the unexpected product (3(dichloromethylene)-5,6-dihydroimidazo[2,1*b*]oxazole-2(3*H*)imine) formation. To prove the structure of the aforementioned products, two-dimensional heteronuclear correlations in the NMR spectra were used.

N-(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)ureas with one or two methyl substituents in the *N'* position are optimally synthesized starting from the condensation of chloral and the corresponding urea followed by the connection of a nitrile group by the action of silyl cyanide. We have found that the direction of cyclization of such ureas depends on the nature of the amine, which was added for cyclization. Treatment of 1(2,2-dichloro-1-cyanoethenyl)-3-(di)methylureas with amine in methanol solution in the presence of Et₃N led to 2,5-diaminooxazoles forming in trace amounts. As a result of applying the thermodynamic control conditions to this transformation in the case of morpholine and piperazine derivatives action on 1(2,2-dichloro-1cyanoethenyl)-3-(di)methylureas, we achieved to increase 2,5-diamino-4cyanooxazoles yeilds to satisfactory level. However, when 1(2,2-dichloro-1-cyanoethenyl)-3-methylurea was treated with the excess of benzylamines, heterocyclization occurred in a different way, with two equivalents of amine participation and the 4,5di(benzylamino)-1-methyl-1*H*-imidazol-2(5*H*)-ones formation. The structure of the last ones was unambiguously proved by X-ray structural analysis using.

Chlorosulfonyl isocyanate is one of the few carbonic acid derivatives that was caused the effectively acylation of the amino group of ADAN. The scheme of them interaction is more complex than the acylation of ADAN, for example, with phenyl isocyanate: when ADAN is treated with chlorosulfonyl isocyanate it isn't possible to stop at the urea stage, and heterocyclization occurs immediately in the reaction mixture without addition of a base. The actual heterocyclization also occurs according to a complex order, and the chlorosulfonyl group turns out to be attached not to the endocyclic Nitrogen atom of the heterocycle, but to the exocyclic Nitrogen atom of the imino group. The (5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamoyl chloride, which was formed in such manner, is relatively stable (despite the significant amount of polar reaction fragments): in an argon atmosphere at 0 °C it can be stored for a rather long time.

As a result of studying the (5-(dichloromethylene)-2-oxo-imidazolidin-4-ylidene)sulfamoyl chloride interaction with amines, it was shown that the corresponding sulfamides can be obtained with the participation of various amines: simple aliphatic amines, cyclobutylamine, benzylamines and tryptamines, saturated cyclic secondary amines; this reaction will be effective also for esters of natural and synthetic amino acids, ammonia, as well as *N*-Boc-guanidine. The proving of the obtained sulfonamides structure was complicated by the large number of heteroatomic groups, which are ambiguously identified by spectral techniques, so X-ray analysis of the morpholine derivative was used. (5-(Dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene) sulfamides demonstrate the ability to further chemical modifications. Three types of transformations were successful: hydrolysis of the ester group, removal of the Boc-protection, and selective monomethylation of the Nitrogen atom of the imidazolone fragment.

To connect a photosensitive trifluoromethyldiazirine fragment into the basic structure of (5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamides, we developed the following synthetic scheme. Commercially available *N*-Boc derivatives

of azetidine, pyrrolidine, and piperidine with an alcohol group (linked to the ring at different positions either directly or through the methylene unit) were successively converted using standard reactions into: 1) aldehydes (by Swern reaction) 2) trifluoroethanol derivatives (due to condensation with trifluoromethyltrimethylsilane) 3) trifluoromethyl ketones (oxidation with the Dess – Martin periodinane) 4) oximes and *O*-tosyl(mesyl)oximes; 5) diaziridine (according to the one-pot method through the stage of diaziridine formation). The structure of was unambiguously confirmed by X-ray analysis of 3(3(trifluoro)methyl)-3*H*-diazirin-3-yl)azetidine and 2-(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)pyrrolidine. The synthesized amines with a trifluoromethyldiazirine fragment reacted with (5-(dichloromethylene)-2-oxo-imidazolidin-4-ylidene)sulfamoyl chloride in THF in the presence of 2 equiv of Et₃N at a low temperature and a reagent ratio of 1 : 1, forming the corresponding (5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamides with trifluoromethyldiazirine substituent in the amino component.

To study the diazirins potential interaction with the medium, we conducted a photochemical experiment with the participation of a model compound – 1-tosyl-4(3-(trifluoromethyl)-3*H*-diazirin-3-yl)piperidine. It was found that two possible ways of transformation were realized for the created carbene: the isomerization into alkene – 1-tosyl-4-(2,2,2-trifluoroethyliden)piperidine (when the alcohol solution was treated by 350 nm irradiation), or the intercalation into OH-bond (on 310 nm irradiation not only the alkene, but the small amount of 1-tosyl-4-(2,2,2-trifluoro-1 methoxyethyl)piperidine was formed). Thus, the carbenoids obtained by irradiation of such aziridines can indeed wedge in the bonds of the molecules of the medium, which makes their further investigation as photomarkers worthwhile.

By investigation of the antiviral activity of *N*-[5(dichloromethylene)-2-oxo-imidazolidin-4-ylidene]sulfamides, it was found that

(Z)-N-[5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene]-N'-cyclobutylsulfamide and

(Z)-1-([5(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene]sulfamoyl)piperidine-4-carboxylic acid are the more active compound against *Human polyomavirus 1* (Gardner strain).

(Z)-N[5(Dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene]-N'-(4-methoxyphenyl)sulfamide, *tert*-butyl ester of (Z)-4-(N-(5-(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamoyl)piperazine-1-carboxylic acid, methyl ester of (Z)-4-(N-(5-dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamoyl)piperidine-3-carboxylic acid and methyl ester of (Z)-4-(N-(5-dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene)sulfamoyl)azetidine-3-carboxylic acid were active against the strain AD169 of *Human cytomegalovirus 1*. The two last compounds also significantly suppressed the growth of the *Human cytomegalovirus* GDGr K17 strain.

The indexes of the N-[5-(dichloromethylene)-2-oxo-imidazolidin-4-ylidene]sulfamides anticancer activity also demonstrated significantly dependent on the nature of the amine residue. For example, it was found that the derivatives of unsubstituted benzylamines and 4-chlorobenzylamine are inactive, but the appearance of the electron-donor group (methyl or, expressly, methoxy) in the *para*-position of the benzyl substituent increases anticancer activity significantly. The tryptamine and *N*Boc-piperazine derivatives are moderately active. The most effective inhibitors of the cancer cells growth can be divided into two groups: 1) sulfamides based on benzylmethylamine and allylmethylamine; 2) piperidine and methylisonipecotate sulfamides.

Establishment of *in vivo* general toxicity shown that the ethyl ester of (Z)-1-([5(dichloromethylene)-2-oxoimidazolidin-4-ylidene]sulfamoyl)piperidine-4-carboxylic acid (a compound with one of the highest anticancer activity) can be classified as low-toxic. The toxicity of this substance was even lesser than the

toxicity of (Z)*N*[5-(dichloromethylene)-2-oxo-imidazolidin-4-ylidene]morpholine-4-sulfonamide, which was found to be unpromising for the study of anticancer activity. This fact increases the chances of future using of the investigated hydantoin sulfamides as drugs.

Comparison of the *N*-[5-(dichloromethylene)-2-oxo-imidazolidin-4-ylidene]sulfamides anticancer efficiency with known anticancer drugs showed only a moderate correlation, thus, the mechanism of action of such sulfonamides requires a separate study in the future.

Keywords: *N*-carbamoyl-ADAN, iminohydantoins, sulfonamides, trifluoromethyldiazirins, antiviral activity, anticancer activity.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у фахових журналах

1. Shablykin, O. V.; **Kornii, Y. Eu.**; Dyakonenko, V. V.; Shablykina, O. V.; Brovarets, V. S. Synthesis and anticancer activity of new substituted imidazolidinone sulfonamides. *Curr. Chem. Lett.* **2019**, 8 (4), 199–210 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті*).
2. Шабликін, О. В.; **Корній, Ю. Є.**; Броварець, В. С.; Шабликін, О. В.; Хиля, В. П. Синтез нових оксоімідазолідинових сульфонамідів з протипухлинною активністю. *Доп. Нац. акад. наук Укр.* **2019**, (1), 79–85 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті*).
3. **Kornii, Y.**; Chumachenko, S.; Shablykin, O.; Prichard, M. N.; James, S. H.; Hartline, C.; Zhirnov, V.; Brovarets, V. New 2-Oxoimidazolidine Derivatives: Design, Synthesis and Evaluation of Anti-BK Virus Activities *in Vitro*. *Chem. Biodiversity* **2019**, 16, e1900391 (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук та підготовка статті*).
4. **Корній, Ю. Е.**; Чумаченко, С. А.; Шаблыкин, О. В. Русанов, Э. Б.; Броварец, В. С. Новые гетероциклизации N'-замещенных N-(2,2-дихлор-1-цианоэтан-1-ил)мочевин с алифатическими аминами. *Журн. общ. хим.* **2021**, 91 (6), 841–846 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз рентгеноструктурних та спектральних даних, доведення будови одержаних сполук, написання статті*).

Статті в інших виданнях

5. **Kornii, Y. Eu.**; Shablykin, O. V.; Shablykina, O. V.; Brovarets, V. S. New 4iminohydantoin sulfamide derivatives with antiviral and anticancer activity. *Ukr. Bioorg. Acta* **2021**, 16 (1), 10–17 (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних та написання статті*).

Тези доповідей на конференціях

6. **Корній, Ю. Є.**; Шабликін, О. В.; Броварець, В. С. Синтез 3-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирин-3-іл)азетидину. У збірці тез доповідей: II Всеукраїн. наук. конф. "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи", Житомир, Україна, 16 травня 2018; Житомир, 2018; с. 277–279 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
7. **Корній, Ю. Є.**; Шабликін, О. В.; Броварець, В. С. Синтез 3-заміщених 3-(трифлуорометил)-3*H*-діазеринів. У збірці тез доповідей: XXV Україн. конф. з органічної та біоорганічної хімії, Луцьк, Україна, 16–20 вересня 2019; Луцьк, 2019; с. 49 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
8. **Корній, Ю. Є.**; Шабликін, О. В.; Мітюхін, О. П.; Броварець, В. С. 2-Оксоімідазолідини як нові інгібітори ВК-вірусу. У збірці статей за матеріалами доповідей: XXXV Наук. конф. з біоорганічної хімії та нафтохімії, Київ, Україна, 23 квітня 2020; Київ, 2020; с. 92–97 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

9. **Kornii, Y.**; Shablykin, O.; Brovarets, V. New 2-oxoimidazolidine derivatives: design, synthesis and evaluation of anti-BK virus activities *in vitro*. In *book of abstracts: XII International Conference "Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials"* (ICEPOM-12), Kamianets-Podilskyi, Ukraine, June 1–5, 2020; Kamianets-Podilskyi, 2020; p. 230 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
10. **Корній, Ю. Є.**; Шабликін, О. В.; Броварець, В. С. Синтез нових амінокислотних іміногідантоїнових сульфонамідів. У *збірці тез доповідей: V Всеукраїн. наук. конф. "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи"*, Житомир, Україна, 15 квітня 2021; Житомир, 2021; с. 270–272 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
11. **Корній, Ю. Є.**; Клімова, О.О.; Шабликін, О. В.; Броварець, В. С.; Бражко, О. А. Оцінка токсичності амідів (5-(дихлорометилєн)-2-оксоімідазолідин-4-ілїден)сульфамінової кислоти. У *збірці тез доповідей: V Всеукраїн. наук. конф. "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи"*, Житомир, Україна, 15 квітня 2021; Житомир, 2021; с. 272–273 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
12. Шабликін О.В.; **Корній, Ю. Є.** Біологічна активність амідів (5-(дихлорометилєн)-2-оксо-імідазолідин-4-ілїден)сульфамінової кислоти. У *збірці: Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників*, Львів, Україна, 19–25 вересня **2021**; Львів, 2021; с. 123 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ N-АЦИЛ-2-АМІНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОНІТРИЛІВ. (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)	25
1.1. Утворення 4-ціанооксазолів з аміно-, меркапто- та оксигрупами у положенні 5	26
1.2. Особливості гетероциклізації (2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбаматів	41
1.3. Гетероциклізації N-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів, що відбуваються за участю амідного фрагменту та нітрильної групи	42
1.4. Гетероциклізації N-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів, що відбуваються без участі амідної групи	45
1.5. Гетероциклізації N-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів, що супроводжуються елімінуванням нітрильної групи	49
1.6. Інші гетероциклізації	51
Висновки до літературного огляду	53
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ЦИКЛІЗАЦІЯ N'-ЗАМІЩЕНИХ N-(2,2-ДИХЛОРО-1-ЦІАНОЕТИЛ)-СЕЧОВИНИ	54
2.1. Одержання N-карбамоїльних похідних 2-аміно-3,3-дихлоро- акрилонітрилу: можливості методології та її обмеження	54
2.2. Гетероциклізації 1-метил- та 1,1-диметил-3-(2,2-дихлоро- 1-ціановініл)сечовини: конкурентне утворення похідних оксазолу та 1 <i>H</i> -імідазол-2(5 <i>H</i>)-ону	58
Висновки до розділу 2	64

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ N-[5-(ДИХЛОРОМЕТИЛЕН)-2-ОКСОІМІДАЗОЛІДИН-4-ІЛІДЕН]СУЛЬФАМІДІВ	65
3.1. Взаємодія 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу з хлоросульфонілізоціанатом	65
3.2. Синтез сульфамідів на основі (5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамоїлхлориду	67
Висновки до розділу 3	74
РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ N-[5-(ДИХЛОРОМЕТИЛЕН)-2-ОКСОІМІДАЗОЛІДИН-4-ІЛІДЕН]СУЛЬФАМІДІВ З ТРИФЛУОРОМЕТИЛДІАЗИРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ В АМІНОВОМУ ЗАЛИШКУ	75
4.1. Синтез циклічних вторинних амінів із трифлуорометилдіазириновим фрагментом та їх фотохімічні властивості	76
4.2. Взаємодія трифлуорометилдіазириновмісних циклічних вторинних амінів із (Z)-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамоїлхлоридом	81
Висновки до розділу 4	83
РОЗДІЛ 5. ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ІМІНОГІДАНТОЇНОВИХ СУЛЬФАМІДІВ	84
5.1. Активність проти ВК вірусу	84
5.2. Активність проти цитомегаловірусу	86
Висновки до розділу 5	89
РОЗДІЛ 6. ПРОТИРАКОВА АКТИВНІСТЬ ІМІНОГІДАНТОЇНОВИХ СУЛЬФАМІДІВ	90
6.1. Вплив N-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-сульфамідів на швидкість росту ракових клітин	90

6.2. COMPARE аналіз показників протиракової активності N-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів	100
6.3. Загальна токсичність N-[5-(дихлорометилен)- 2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів	104
Висновки до розділу 6	106
 РОЗДІЛ 7. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	107
7.1. Загальні положення	107
7.2. Взаємодія N'-заміщених N-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)- сечовин з амінами	107
7.3. Синтез сульфамідів на основі (5-(дихлорометилен)- 2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлориду	113
7.4. Синтез аліфатичних похідних діазирину з трифлуорометильною групою	124
7.5. Дослідження <i>in vitro</i> противірусної активності синтезованих сполук	137
7.6. Дослідження <i>in vitro</i> протиракової активності синтезованих сполук	138
 ВИСНОВКИ	140
 ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	142
 ДОДАТОК А	151

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Ac	ацетил, $\text{CH}_3\text{CO}-$
APCI	хімічна іонізація при атмосферному тиску
Bn	бензил, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбоніл, $(t\text{-Bu})\text{O}-\text{CO}-$
DMFDMA	<i>N,N</i> -диметилформаміду диметилацеталь
HPLC	високоєфективна рідинна хроматографія
HRMS	маспектрометрія високої роздільної здатності
MS	маспектрометрія
Pu	піридин
TMS	триметилсиліл, $\text{Me}_3\text{Si}-$
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ІЧ	інфрачервоний
РСА	рентгено-структурний аналіз
ТГФ	тетрагідрофуран
ЯМР	ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гідантоїнова гетероциклічна система нерідко фігурує в біоактивних молекулах як природного, так і синтетичного походження. Цей фрагмент через його низьку ароматичність можна розглядати як циклічну комбінацію α -амінокислоти та сечовини з усіма перевагами таких похідних: можливістю варіації замісників при побудові циклу, відносною легкістю створення комбінаторних бібліотек, можливістю подальшої модифікації, а також біодоступністю та екологічністю. Ці фактори роблять похідні гідантоїну дуже привабливими для медичної хімії, і перелік придатних до застосування в медицині біоактивних гідантонів щороку поповнюється. Водночас не можна ігнорувати ймовірність негативних побічних ефектів деяких препаратів гідантоїну (із яких найбільш відомими є сполуки групи фенітоїну). Однак також очевидно, що основною причиною токсичності таких похідних є характер замісників, а не сам фрагмент гідантоїну (наприклад, алантоїн практично не виявляє небажаних ефектів). Таким чином, одержання нових речовин з фрагментом гідантоїну та вивчення можливих областей їх практичного застосування як лікарських засобів досі є цілком актуальним завданням.

Для створення нових похідних гідантоїну з різноманітними замісниками, у тому числі з активними функціональними угрупованнями, ми спирались на синтетичні можливості *N*-карбамоїльних похідних 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу. Гетероциклізація таких сполук в іміногідантоїнову систему вивчена вкрай обмежено, отже, це дослідження буде корисним не лише для створення нових біоактивних похідних, але й для розвитку препаративної органічної хімії імідазолідинів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконувалась в рамках бюджетних тем відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

ім. В. П. Кухаря 2017–2021 рр.: " Синтез нових біоактивних похідних азагетероциклів та дослідження їх властивостей " (тема 2.1.10.11-15, № держреєстрації 0115U002587) і «Синтези азотистих гетероциклів і фосфороорганічних сполук та дослідження їх біологічної активності» (тема: ЦПФД 1- 17, № держреєстрації 0117U000096), а також частково за рахунок грантової підтримки Національного фонду досліджень України «Розробка та синтез нових електроннодефіцитних азолів, активних проти вірусів, що викликають опортуністичні інфекції» (№ 2020.01/0075).

Мета і задачі дослідження. Метою даної роботи є створення нових іміногідантоїнових похідних з цінними біологічними характеристиками.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати наступні завдання:

- синтезувати ряд N' -заміщених похідних N -(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)сечовини та дослідити можливі напрямки їх циклізації;
- дослідити взаємодію 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу з хлоросульфонілізоціанатом на предмет використання цієї реакції для синтезу нового гідантоїну із хлоросульфонільною групою;
- залучити отриманий сульфохлорид у реакцію з різноманітними амінами та синтезувати набір нових гідантоїнових сульфамідів;
- розробити препаративні методики та синтезувати циклічні аліфатичні вторинні аміни з трифлуорометилдіазириновим замісником та застосувати їх для одержання гідантоїнових сульфамідів;
- вивчити фотохімічні та біологічні прояви активності похідних трифлуорометилдіазирину;
- надійно встановити будову синтезованих речовин та визначити критерії спектральної ідентифікації кожного з класів сполук;

- дослідити можливості використання синтезованих речовин у якості противірусних та протиракових засобів.

Об'єкт дослідження – похідні сечовини та 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу та гетероциклічні сполуки на їх основі, їх хімічні, біологічні та спектральні характеристики.

Предмет дослідження – гетероциклізації за участю *N*-карбамоїл-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів як спосіб утворення нових біологічно активних гетероциклічних похідних з противірусною та протираковою активністю

Методи дослідження: органічний синтез, ЯМР спектроскопія на ядрах ^1H , ^{13}C та ^{19}F , 2D ЯМР спектроскопія (COSY, NOESY, HMQC, HMBC), ІЧ спектроскопія; мас-спектрометрія (MS), елементний аналіз, рентгеноструктурний аналіз, високоефективна рідинна хроматографія (HPLC), біологічні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше проведено порівняльний аналіз способів синтезу та подальших напрямків гетероциклізації *N*-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)сечовин із різними замісниками у положенні *N'*.

Вперше показано що напрям гетероциклізації 1-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)-3(ди)метилсечовин залежить від характеру аміну: може утворитись як 2,5діаміно-4-ціанооксазол (при дії аліфатичного вторинного аміну), так і 4,5ді(бензиламіно)-1-метил-1*H*-імідазол-2(5*H*)-он (під дією надлишку бензиламінів).

Отримано раніше невідому похідну іміногідантону із хлоросульфонільною групою, а саме (5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамоїлхлорид, та синтезовано новий клас сульфамідів на його основі. Створено унікальні похідні, що поєднують у собі іміногідантоїнову систему, сульфамідну групу та фоточутливий 3-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазириновий фрагмент.

Вперше виявлено протиракові та противірусні властивості (5-(дихлорометилєн)-2-оксоїмідазолїдин-4їлідєн)сульфамїдїв та суттєву залежність рївня активностї від характеру замісникїв у сульфамїдному фрагментї.

Практичне значення одержаних результатїв полягає у розробцї простих препаративних методїв одержання нових їмїногїдантоїнових похїдних, як перспективних сполук для розробки противїрусних та протиракових засобїв.

Опрацьовано новї підходи до побудови функціоналізованих похїдних їмїногїдантоїну: бїльшїсть синтезованих сполук мають активнї функціональнї групи, якї можна легко залучити у характернї для них реакцїї без руйнування їмїногїдантоїнової системи, що значно посприяє розвитку препаративної хїмїї сполук ряду їмїдазолїдинону

Розроблено синтетичну послїдовнїсть, що дозволяє отримати у мультиграмових кїлькостях циклічнї вториннї аміни (похїднї азетидину, піролїдину та піперидину) з трифлурометилдїазириновим замісником – зручнї та перспективнї "бїлдїнг-блоки" для конструювання фоточутливих молекул. За участю таких амінів отримано молекули, що поєднують фармакофорнї фрагменти їмїногїдантоїну та сульфамїду з фоточутливим дїазириновим угрупованням, що суттєво розширює можливостї їх практичного використання.

Особистий внесок здобувача. Систематизацїя та аналіз лїтературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, оформлення та узагальнення отриманих результатїв, аналіз результатїв спектральних дослїджень та встановлення будови одержаних сполук проведенї здобувачем особисто. Постановка задачї та обговорення результатїв дослїдження проведенї з науковим керївником. Окремї експериментальнї дослїдження та узагальнення одержаних результатїв проведенї спїльно з к.х.н. О.В. Шабликїним, ст. досл., д.х.н. П.К. Михайлюком та к.х.н. С.А. Чумаченко. Рентгеноструктурнї дослїдження сполук виконанї у спївробїтництвї з ст. досл., к.х.н.

Е.Б. Русановим та к.х.н. В.В. Дяконенко; двовимірні ЯМР експерименти – з к.х.н. А.В. Козицьким. Дослідження протипухлинної активності здійснено разом із Національним інститутом раку США (National Cancer Institute of Heals, USA) в рамках Development Therapeutic Program; противірусної активності – у відділенні педіатрії Ун-ту Алабама, Бірмінгем. COMPARE аналіз проведено сумісно з д.м.н. В.В. Жирновим. Дослідження гострої токсичності проведено у співпраці з к.б.н. О.О. Клімовою та проф., д.б.н. О.А. Бражко (Запорізький національний університет).

Апробація результатів дисертації. Результати роботи доповідались і обговорювались на II Всеукраїнській науковій конференції "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи" (Житомир, Україна, 2018); XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (Луцьк, Україна, 2019); XXXV Науковій конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (Київ, Україна, 2020); XII International Conference "Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials" (ICEROM-12) (Кам'янець-Подільський, Україна, 2020); V Всеукраїнській науковій конференції "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи" (Житомир, Україна, 2021); Всеукраїнській конференції наукових дослідників (Львів, Україна, 2021).

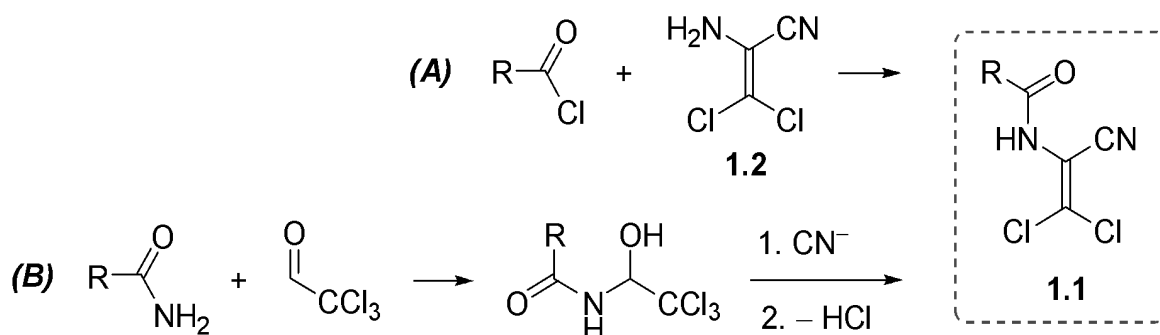
Публікації. Результати дисертації відображені у 12 публікації: 5 статтях, із яких 4 статті – у фахових наукових журналах, та 7 тезах доповідей на конференціях.

Структура і обсяг роботи. Дисертація складається зі вступу, семи розділів оригінальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 1 додатку. Обсяг дисертації – 154 сторінки, із них 140 сторінок основного тексту; дисертація містить 64 схеми реакцій, 8 таблиць та 17 рисунків. Список використаних джерел складається з 99 найменувань. Додаток 1 містить перелік публікацій автора за темою дисертації.

РОЗДІЛ 1
ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ
***N*-АЦИЛ-2-АМІНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОНІТРИЛІВ.**
(Літературний огляд)

Реакційна здатність поліфункціональних похідних – *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів загальної формули **1.1** (схема 1.1), – як і варіативність їх перетворень обумовлюють різноманітність гетероциклічних структур, що можуть бути отримані на основі таких субстратів. Разом із тим, даних про використання сполук **1.1** в синтезі гетероциклів все ще порівняно небагато, і для хіміка-синтетика у цій галузі залишається широке поле діяльності.

Схема 1.1



Перед розглядом синтетичних можливостей сполук **1.1**, а також практичної корисності отриманих за їх участю гетероциклічних похідних, варто уточнити, що переважну більшість підходів до одержання таких субстратів можна розділити на дві групи: шляхом ацилювання 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу (ADAN) **1.2** (схема 1.1, A), або ж при дії на відповідні амід хлоралу з наступним заміщенням групи OH на CN та елімінуванням (схема 1.1, B); вибір між цими варіантами залежить від замісника R і оптимальний спосіб встановлюється емпірично.

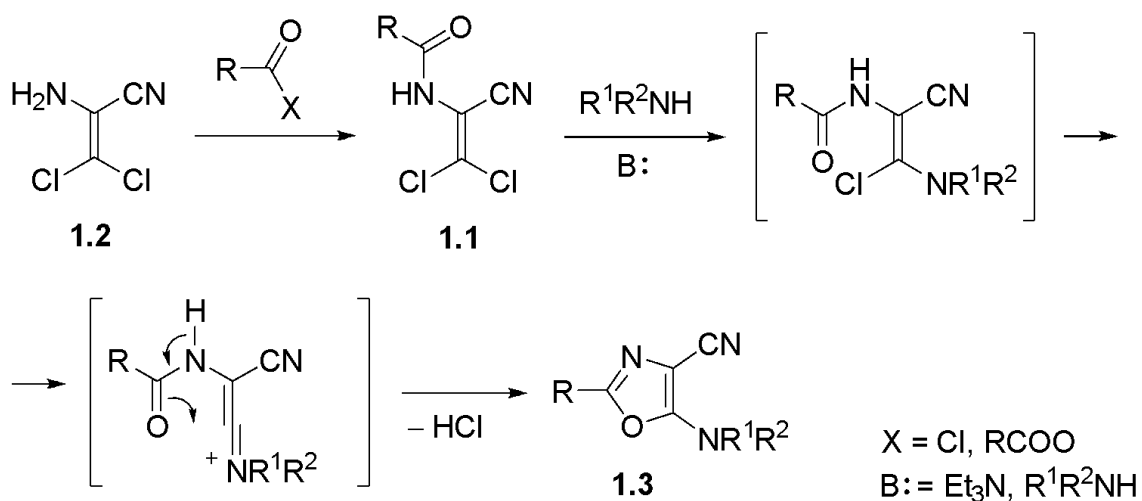
Матеріал огляду структуровано за типами гетероциклізацій субстратів **1.1**: спочатку розглядаються процеси, в яких бере участь амідодихлороетенільний

фрагмент, а ціаногрупа зберігається; потім – гетероциклізації за участю групи CN; і, нарешті, замикання циклів, під час яких відбувається елімінування нітрильної групи.

1.1. Утворення 4-ціанооксазолів з аміно-, меркапто- та оксигрупами у положенні 5

Одним із найбільш вивчених розділів хімії *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів **1.1** є їх циклізація в оксазоли загальної формули **1.3** (схема 1.2), що відбувається при дії первинних та вторинних амінів.

Схема 1.2



Вперше такі циклізації були проведені у 1970-х рр. науковими групами Драча [1] та Мацумури [2] при вивченні синтетичних можливостей ADAN **1.2**. Формування 5-аміно-4-ціанооксазолів **1.3** на основі ADAN передбачає утворення та вилучення амідів **1.1** (схема 1.2), а їх циклізація відбувається за м'яких умов (від 0 °С до кімнатної температури) при дії досить широкого кола сполук із первинною та вторинною аміногрупою. В процесі утворення оксазолів **1.3** відбувається заміна одного із атомів Cl відповідним аміном та втрата другого атома Cl з утворенням імінієвої солі, що і спричинює гетероциклізацію за участю атома Оксигену амідного фрагмента.

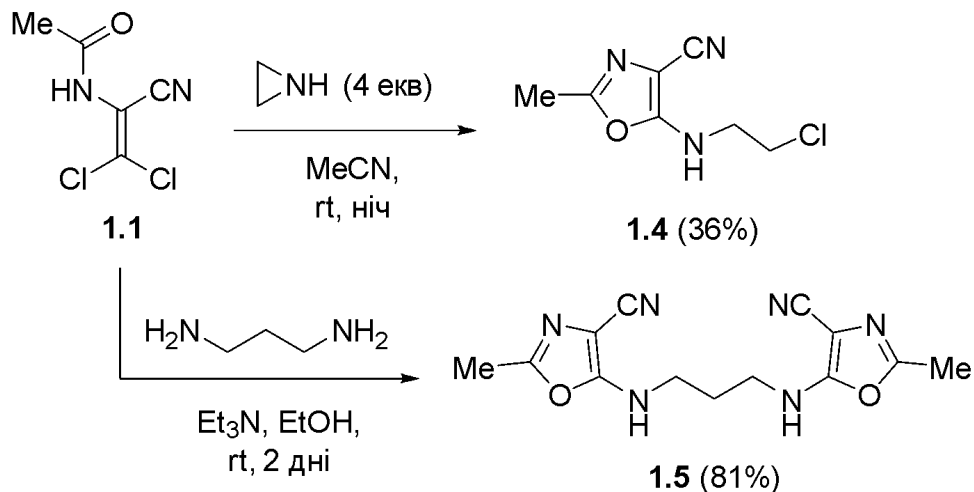
На обох стадіях (ацилювання ADAN та циклізація сполук **1.1**) необхідне дотримання температурного режиму: ADAN, як і його похідні, схильний полімеризуватись при підвищенні температури.

Окрім хлорпохідної **1.2** можуть бути використані аналогічні бромопохідні, у якості розчинників на стадії гетероциклізації можна застосовувати гексан, бензен, ацетонітрил, етер, спирт і навіть воду [2]. Коло амінів також може бути досить широким, включаючи аліфатичні первинні аміни (у тому числі просторово утрудненні на зразок *трет*-бутиламіну, аліл- та бензиламін, аміни із нітрильною та ацетальною групами), гідразин, ациклічні та циклічні вторинні аміни (діетиламін, морфолін, піперидин). У цій же публікації була показана здатність біфункціональних амінів реагувати одночасно за двома функціональними групами: зокрема, азиридин реагував із розкриттям циклу

-
- ¹. Drach, B. S.; Sviridov, E. P.; Kisilenko, A. A.; Kirsanov, A. V. Interaction of secondary amines with *N*-acyl-2,2-dichlorovinylamines and *N*-acyl-1-cyano-2,2-dichlorovinylamines. *J. Org. Chem. USSR* **1973**, 9, 1842–1846.
 - ². Matsumura, K.; Saraie, T.; Hashimoto, N. Studies of nitriles. VIII. Reaction of *N*-acyl derivatives of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) with amines. (1). A new synthesis of 2-substituted-5-(substituted amino)oxazole-4-carbonitriles and -4-*N*-acylcarbocamides. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 924–940.

хлорид-аніоном із утворенням хлорвмісного продукту **1.4**, а пропан-1,2-діамін утворював біс-оксазолну похідну **1.5** (схема 1.3) [2].

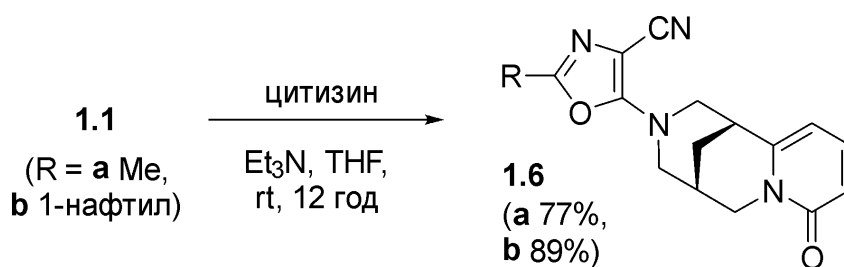
Схема 1.3



В наступних дослідженнях було значно розширено перелік вихідних сполук для утворення оксазолів **1.3**, і хлорангідридів, які забезпечували варіативність замісника у положенні 2 оксазолу, і амінокомпоненти [3–4]. Так, у публікації [5] описано застосування в синтезі 5-аміно-4-ціанооксазолів **1.6a,b** на основі ADAN цитизину у якості амінокомпоненти (схема 1.4).

- ³. Drach, B. S.; Sviridov, E. P.; Lavrenyk, T. Y. Reaction of α -acylamino- β,β -dichloroacrylonitriles with primary amines. *J. Org. Chem. USSR* **1974**, 10, 1278–1280.
- ⁴. Smolii, O. B.; Panchishin, S. Y.; Budnik, L. V.; Romanenko, E. A.; Drach, B. S. Transformations of Cyanomethylenetriphenylphosphorane-1,2,2,2-Tetrachloroethyl Isocyanate Adduct. *Russ. J. Gen. Chem.* **1997**, 67 (3), 365–369.
- ⁵. Abdurakhmanova, E. R.; Pil'ov, S. G.; Kondratyuk, K. M.; Golovchenko, A. V.; Brovarets, V.S. 1,3-Oxazole Derived Cytisines. *Russ. J. Gen. Chem.*, **2017**, 87 (2), 244–251.

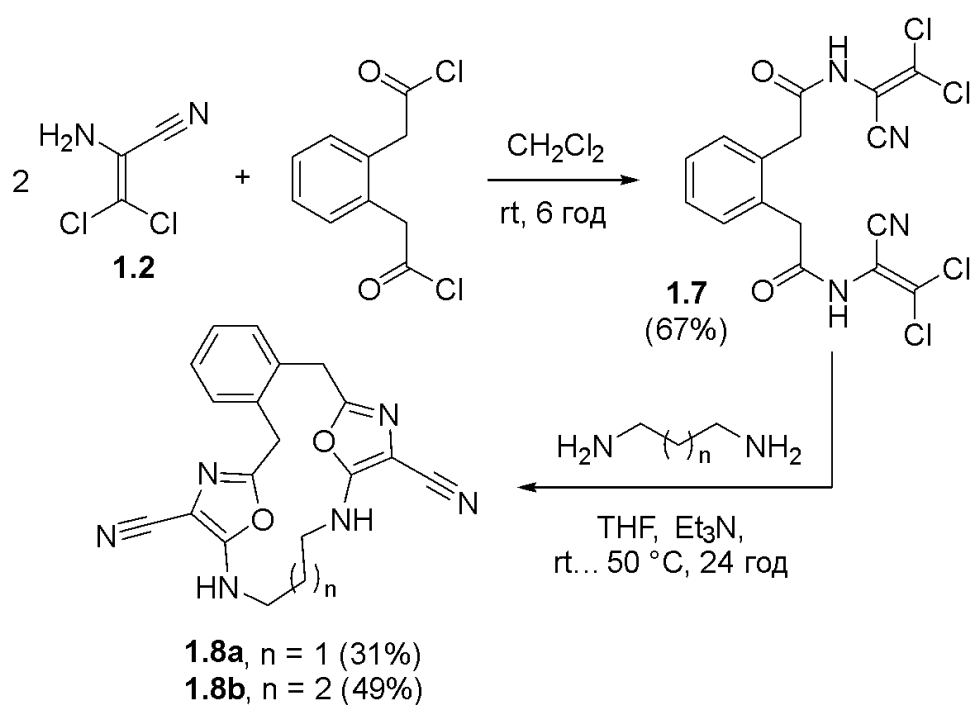
Схема 1.4



В роботах [6, 7], на основі ADAN з використанням дихлороангідриду та діамінів було синтезовано макроциклічні структури **1.8a,b** з двома оксазольними фрагментами (схема 1.5).

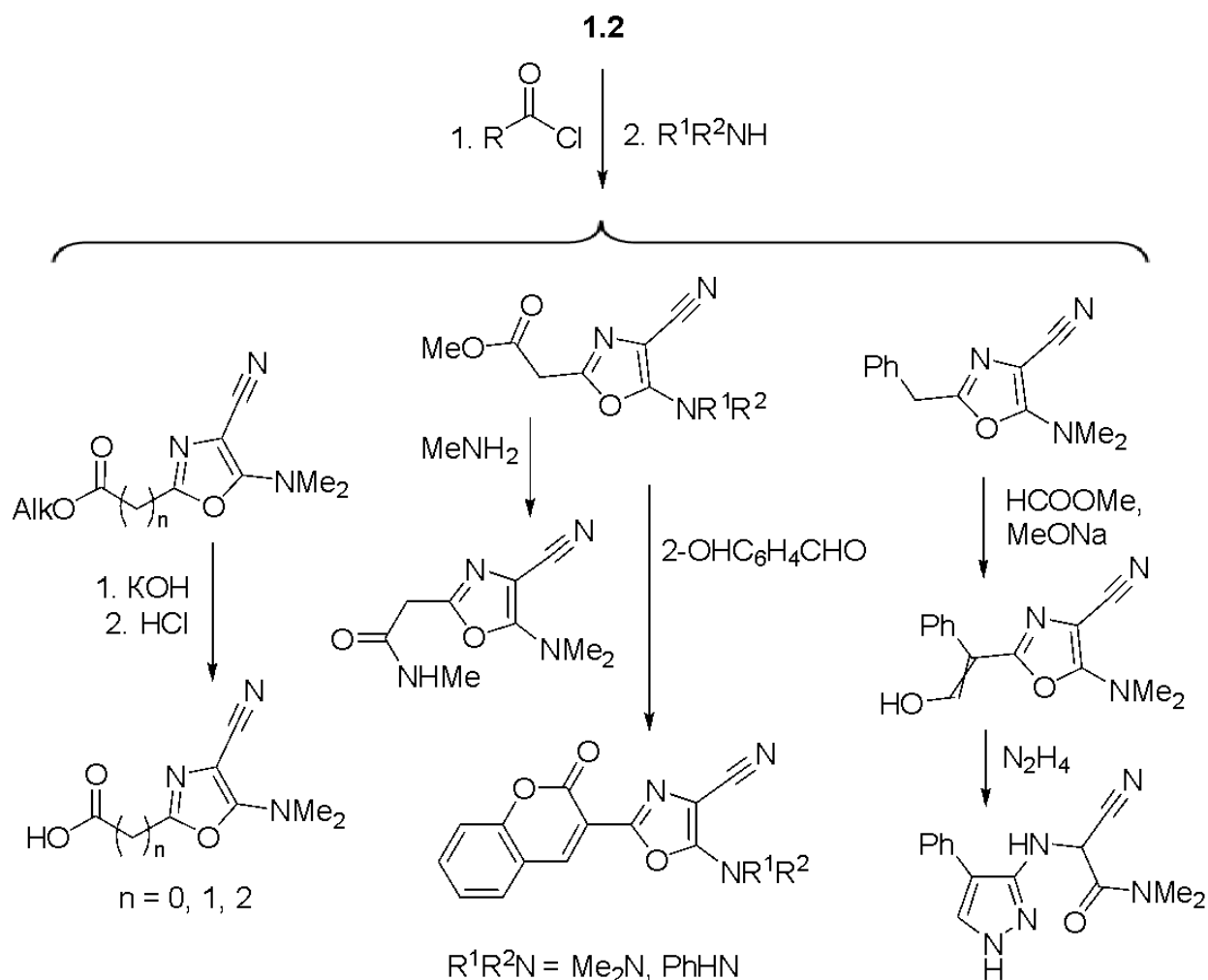
-
- ⁶. Merzhyievskiy, D.; Shablykin, O. V.; Shablykina, O. V.; Moskvina, V. S.; Kozytskiy, A. V. Rusanov, E. B.; Brovarets V. S. Functionalized 5-amino-4-cyanoxazoles, their hetero- and macrocyclic derivatives: preparation and synthetic applications. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100412>
- ⁷. Мержиєвський, Д. О.; Шаблікін, О. В.; Шаблікіна, О. В.; Шевченко, Н. М.; Броварець, В. С. Двостадійний трикомпонентний синтез 6,11-діаза-1,5(2,5)-діоксазола-3(1,2)-бензенциклоундекафан-1⁴,5⁴-дикарбоні трилу. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* **2020**, (11), 71–77

Схема 1.5



Також у публікації [8] повідомляється про одержання широкого кола функціоналізованих оксазолів та наводяться деякі способи їх подальших перетворень: одержання кислот та амідів, синтез похідних піразолу та кумарину (схема 1.6). Ще однією важливою знахідкою дослідження [8] було уточнення умов ацилювання аміногрупи ADAN: було показано, що заміна "стандартного" для таких перетворень Et_3N на більш м'яку основу – N,N -диметилпіридин дозволяє уникнути деяких побічних процесів.

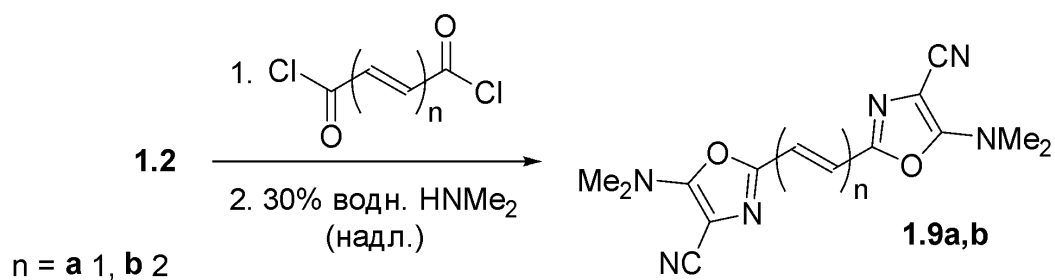
Схема 1.6



Продуктами послідовної обробки ADAN дихлороангідридами фумарової (і муконової) кислоти та диметиламіном були *бис*-оксазольні полієни **1.9a,b** (схема 1.7) [8]. В цій робот основна увага була зосереджена на спектральних характеристиках одержаних кон'югованих структур.

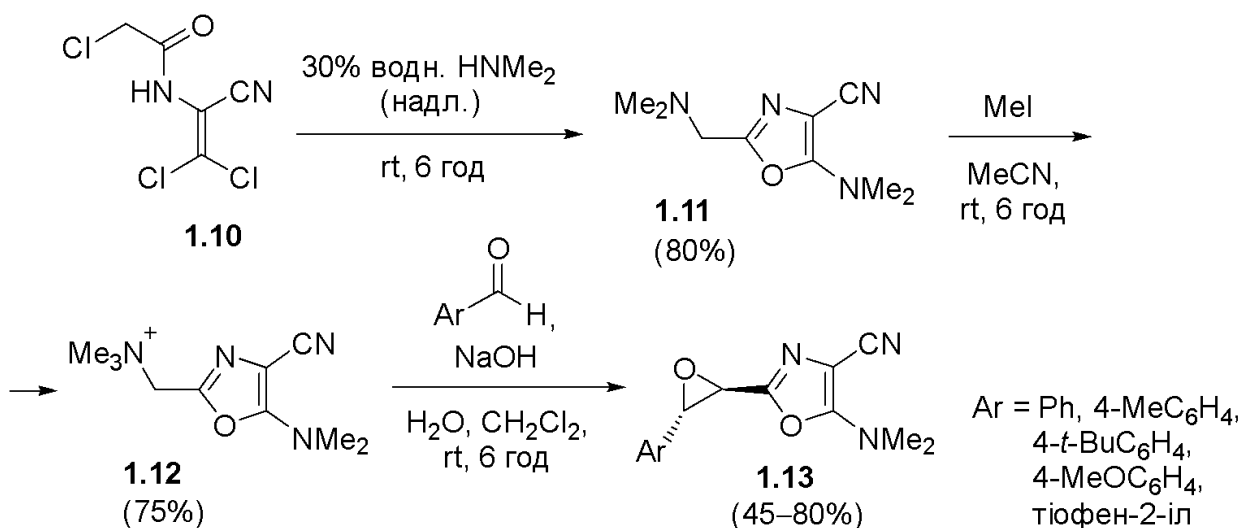
⁸. Maiko, K.; Merzhyievskiy, D.; Piryatinski, Yu.; Obernikhina, N.; Shablykin, O.; Prostota, Ya.; Dmitruk, I.; Kachkovsky, O.; Brovarets, V. Study of excited state relaxation by time-resolved spectroscopy in conjugated substituted polyene *bis*-oxazoles. *Struct. Chem.* **2021**, 32 (3), 977–987.

Схема 1.7



Продукт ацилювання ADAN хлороангідридом хлороцтової кислоти **1.10** реагує із двома еквівалентами HNMe_2 (схема 1.8), що приводить до амінометильної похідної оксазолу **1.11** [9]. Після перетворення третинного аміну **1.11** на четвертинну амонійну сіль **1.12** остання була успішно задіяна як метиленова компонента в конденсації Дарзана з ароматичними альдегідами.

Схема 1.8

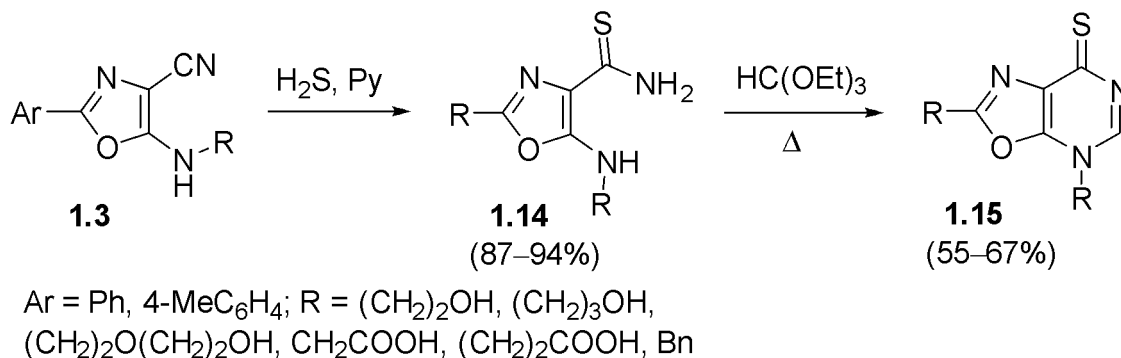


Щодо інших можливих напрямів модифікації 5-аміно-4-ціанооксазолів, то перетворення ціаногрупи на тіоамідний фрагмент (сполуки **1.14**) дозволило

⁹. Shablykin, O. V.; Volosheniuk, M. A.; Brovarets, V. S. Synthesis of New 2-(Oxiran-2-yl)-1,3-oxazoles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88 (7), 1542–1545.

здійснити анелювання до оксазольної системи тіопіримідинового циклу з утворенням похідних **1.15** (схема 1.9) [10].

Схема 1.9

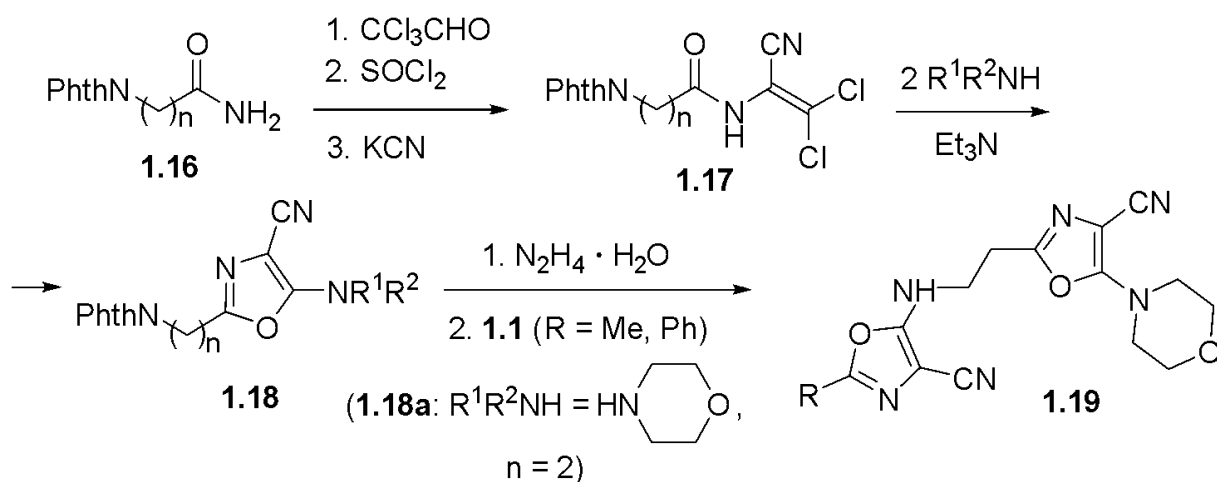


На поліфункціональних субстратах можливо побудувати 5-аміно-4-ціанооксазольну систему двічі. Так, при обробці амідів із додатковим фталімідним фрагментом хлоралем і наступному створенні дихлороаміоакрилонітрильного угруповання було отримано сполуки **1.17** (схема 1.10) [11]. При дії на ці речовини амінів формувалася перший оксазольний цикл; а після зняття захисту з аміногрупи морфолінової похідної **1.18a** та її реакції із амідами **1.1** – утворювався другий оксазольний фрагмент (схема 1.10).

¹⁰. Kozachenko, A. P.; Shablykin, O. V.; Brovarets, V. S. Synthesis of 4-alkyl-2-aryl-1,3-oxazole[5,4-*d*]pyrimidine-7(4*H*)-thiones and 6-alkyl-2-aryl-1,3-oxazole[5,4-*d*]pyrimidin-7(6*H*)-ones from 2-aroylamino-3,3-dichloroacrylonitriles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 82 (4), 739–743.

¹¹. Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Vasilenko, A. N.; Brovarets, V. S. Synthesis and some properties of 5-alkylamino-2-(phthalimidoalkyl)-1,3-oxazole-4-carbonitriles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47 (8), 1020–1028.

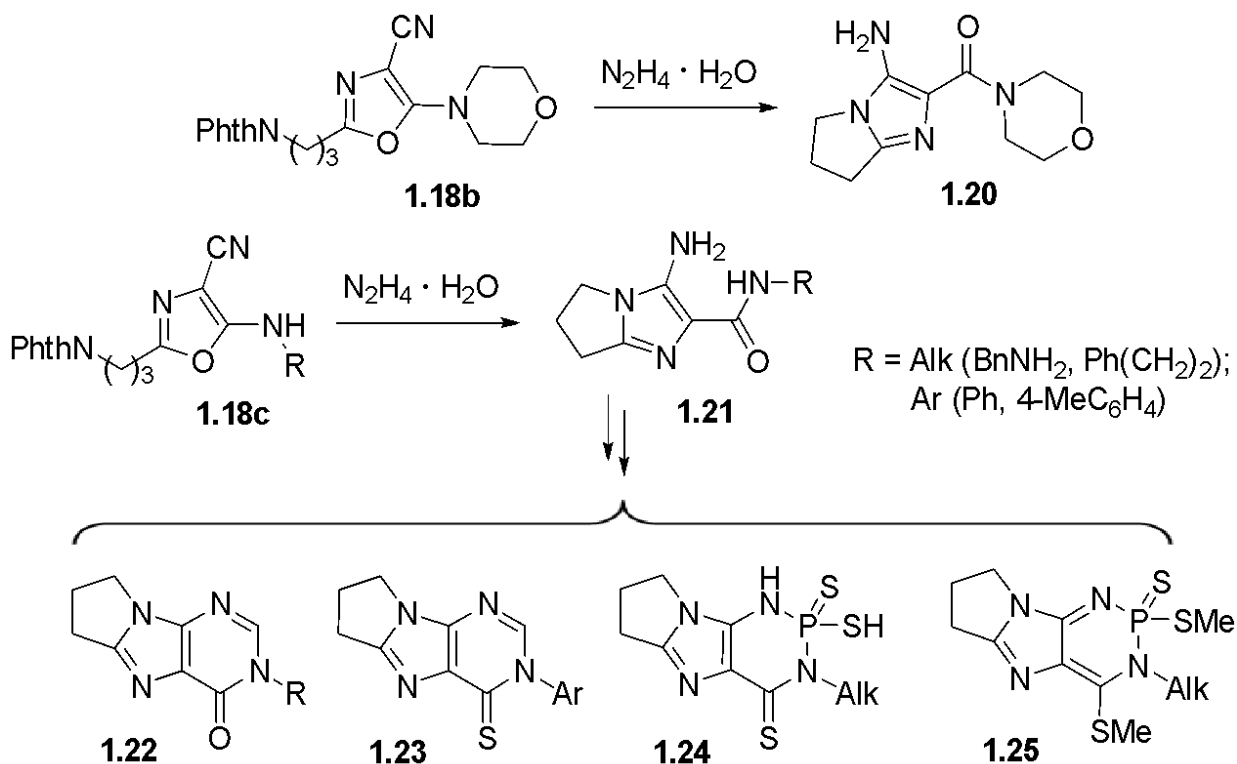
Схема 1.10



$n = 2, 3$

$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH} = \text{BnNH}_2, \text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2, \text{піперидин}, N\text{-метилпіперазин}, \text{морфолін}$

Схема 1.11

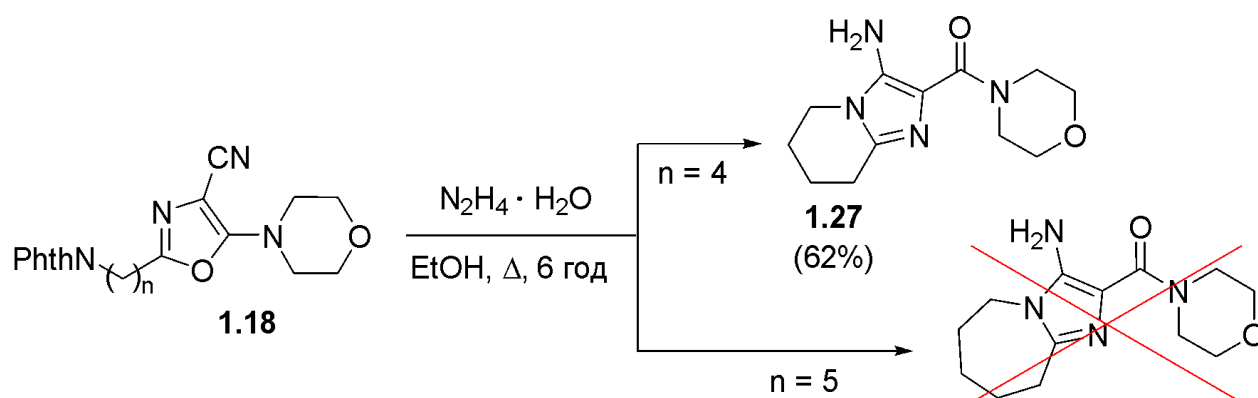


Сполука **1.18b** (схема 1.11) внаслідок зняття фталімідного захисту зазнавала рециклізації, що приводило до утворення піролоімідазольної системи **1.20**, і пізніше ця реакція була проведена і для речовин **1.18c** із

залишком первинного аміну [12]. Відповідні продукти **1.21** в подальшому було перетворено на ряд конденсованих трициклічних похідних **1.22–1.25** (схема 1.11).

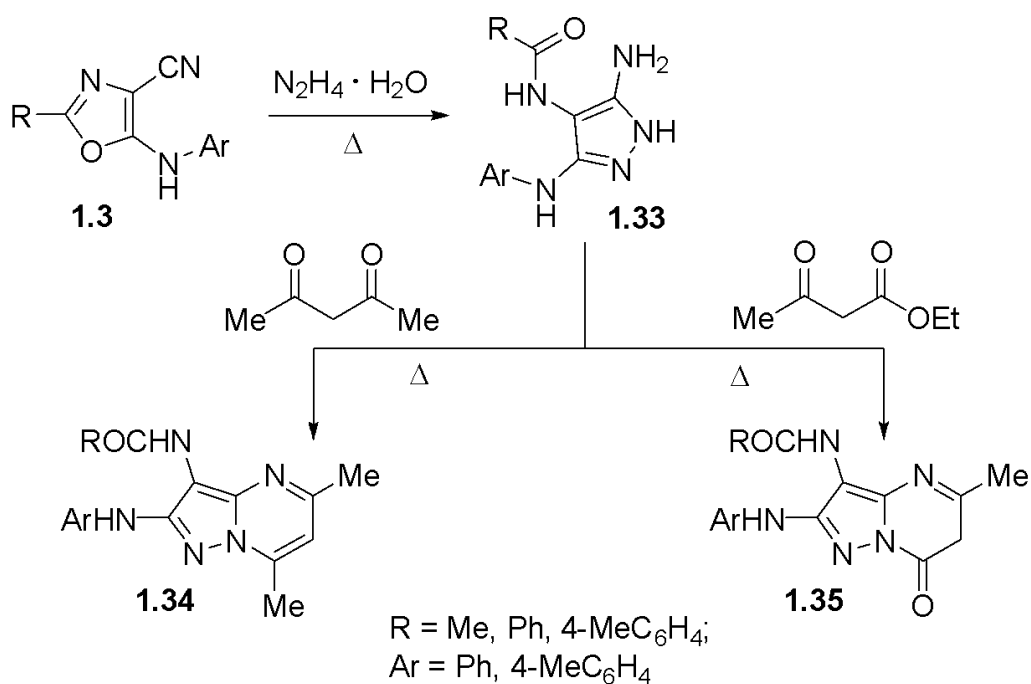
Пізніше тими ж авторами [13] була здійснена спроба синтезу за аналогічною методикою структур, гомологічних сполучі **1.20**. Виявилось, що за ідентичних умов шестичленний цикл **1.27** замикається, а семичленний – ні (схема 1.12).

Схема 1.12



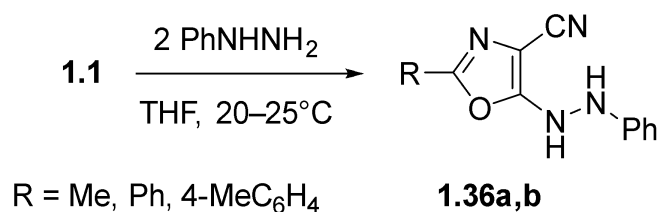
- ¹². Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Brovarets, V. S. Application of the Recyclization Products of 5-Alkyl(aryl)amino-2-(3-phthalimidopropyl)-1,3-oxazole-4-carbonitriles to the Synthesis of Condensed Tricyclic Nitrogenous Structures. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48 (12), 1832–1838.
- ¹³. Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Brovarets V. S. Interaction of 5-(morpholin-4-yl)-2-(4-phthalimidobutyl)- and 5-(morpholin-4-yl)-2-(5-phthal-imidopentyl)-1,3-oxazole-4-carbonitriles with hydrazine hydrate. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 50 (12), 1727–1730.

Схема 1.14



Взаємодіючи з фенілгідразином (потрібно 2 екв, цей реагент діє і як нуклеофіл, і як основа) субстрати **1.1** утворюють 5-фенілгідразинооксазоли **1.36** [¹⁶, ¹⁷] (схема 1.15).

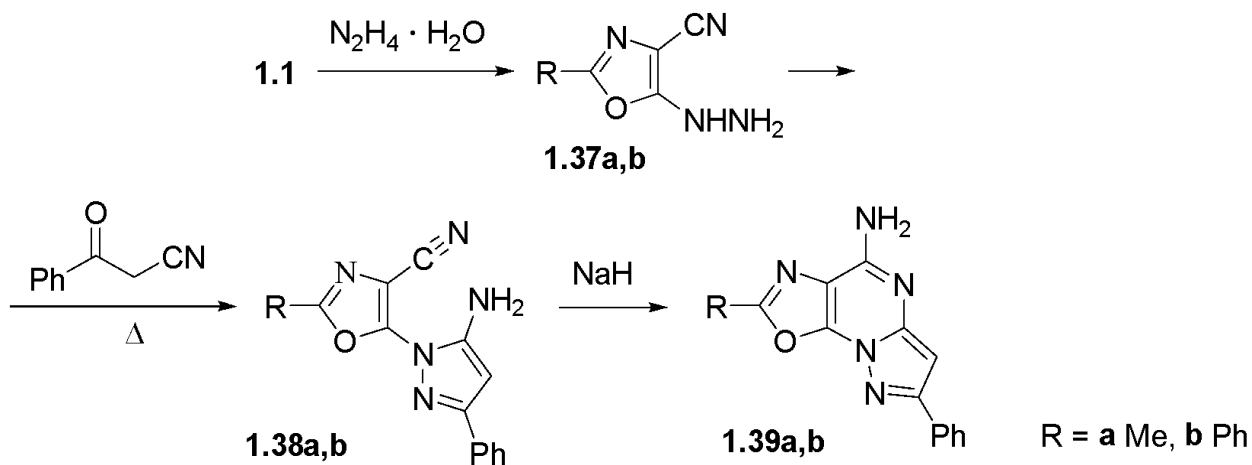
Схема 1.15



- ¹⁶. Brovarets, V. S.; Pil'o, S. G.; Romanenko, E. A.; Drach, B. S. Cyclizations of 2-Acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with Phenylhydrazine. *Russ. J. Gen. Chem.* **1998**, 68 (2), 320–321.
- ¹⁷. Brovarets, V. S.; Pil'o, S. G.; Chernega, A. N.; Romanenko, E. A.; Drach, B. S. Reaction of *N*-Acyl and *N*-Arylsulfonyl derivatives of 2-amino-3,3-dichloroacrylonitrile with phenylhydrazine. *Russ. J. Gen. Chem.* **1999**, 69 (1), 1577–1582.

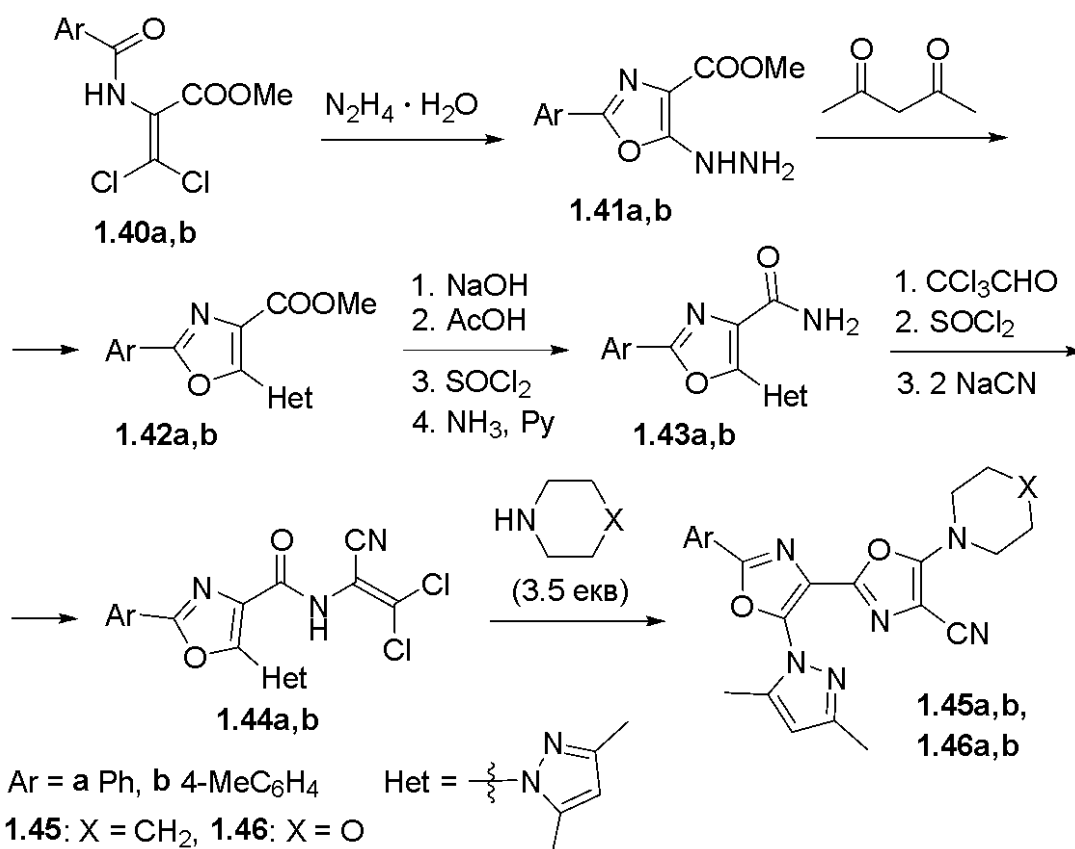
Наявність залишку гідразину у 5-му положенні 4-ціанооксазолів дозволяє провести добудову до оксазолу інших гетероциклів [¹⁸] (схема 1.16).

Схема 1.16



¹⁸. Shablykin, O. V.; Brovarets V. S. Transformation of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles into substituted 4-amino[1,3]oxazolo[4,5-*e*]pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, 77 (8), 1480–1481.

Схема 1.17



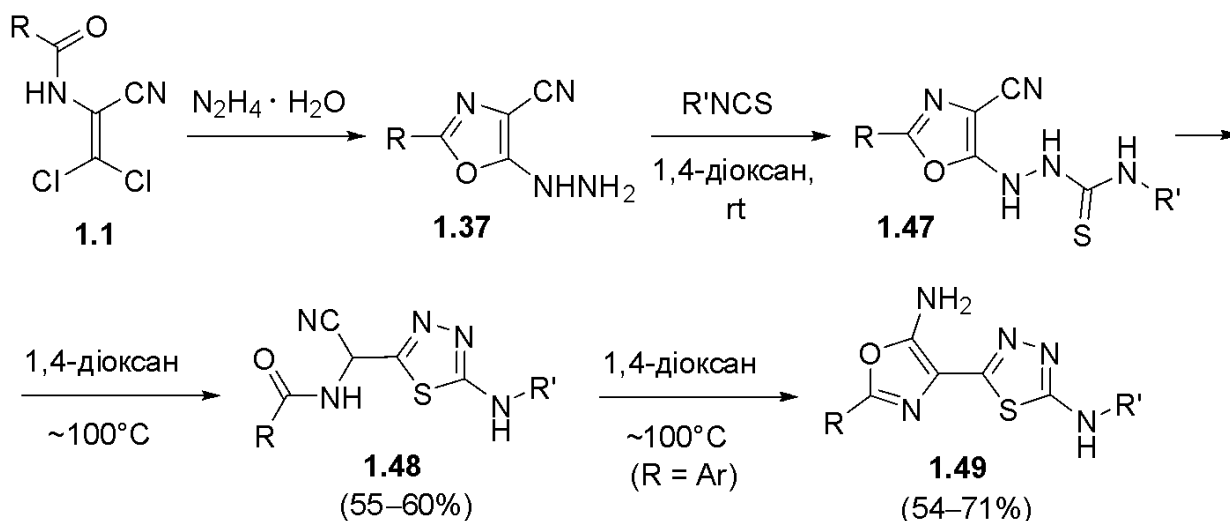
Подібною до сполук **1.1** реакційною здатністю володіють аналогічні естери **1.40** (схема 1.17), і виходячи з цих речовин було синтезовано ряд піразолілоксазолів, у тому числі речовини **1.43a,b** з амідною групою [19]. На основі останньої з використанням хлоралю було створено дихлороакрилонітрильний фрагмент, задіяний потім в циклізації зі вторинними амінами, що привело до створення піразолілоксазолілоксазолів **1.45**, **1.46** (схема 1.17).

Висока активність гідразинооксазолів по відношенню до електрофільних агентів може супроводжуватися рециклізацією оксазольної системи. Так, реагуючи із арилізотіоціанатами за кімнатної температури

¹⁹. Prokopenko, V. M.; Pil'o, S. G.; Vasilenko, A. N.; Brovarets, V. S. Synthesis and transformations of derivatives of 2-aryl-5-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1,3-oxazole-4-carboxylic acid. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80 (11), 2358–2365.

гідразинооксазоли **1.37** (схема 1.18) утворюють тіосемікарбази **1.47**, які при подальшому нагріванні рециклізуються у тіадіазоли **1.48**, при чому для деяких сполук можна здійснити повторне утворення оксазольної системи **1.49** [20].

Схема 1.18



R = Ph, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, Me, Et;

R' = Ph, 4-CH₃C₆H₄, Et, *n*-Bu

Схожа на одержання 5-аміно-4-ціанооксазолів схема гетероциклізації реалізується при дії на амід **1.1** S- [21] та Онуклеофілів.

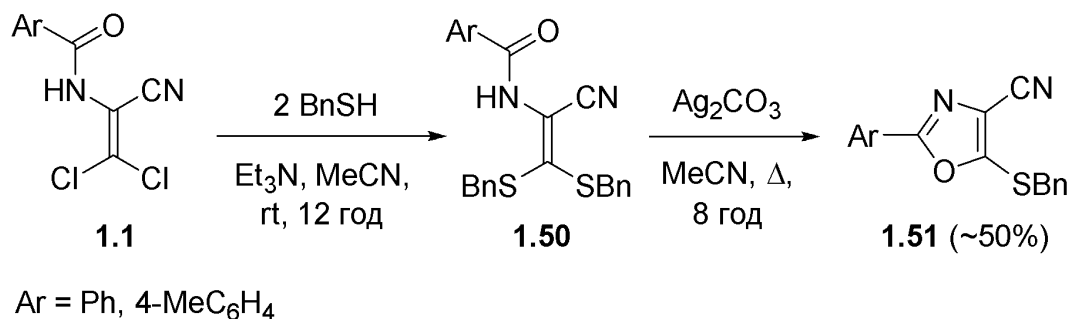
При дії на сполуки **1.1** інших нуклеофілів, наприклад, алкоксид-аніону чи тіолу, може відбутися заміщення обох атомів хлору [2]. Такі продукти **1.50** можна виділити, і потім увести в гетероциклізацію, отримавши, наприклад,

²⁰. Golovchenko, O. V.; Pilyo, S. G.; Brovarets, V. S.; Chernega, A. N.; Drach, B. S. A challenging synthesis of new 1,3,4-thiadiazole derivatives starting from 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitrile. *Heteroatom Chem.* **2004**, 15 (6), 454–458.

²¹. Vinogradova, T. K.; Kisilenko, A. A.; Drach, B. S. Synthesis of 2,4-substituted 5-mercaptooxazoles. *J. Org. Chem. USSR* **1982**, 18, 1630–1635.

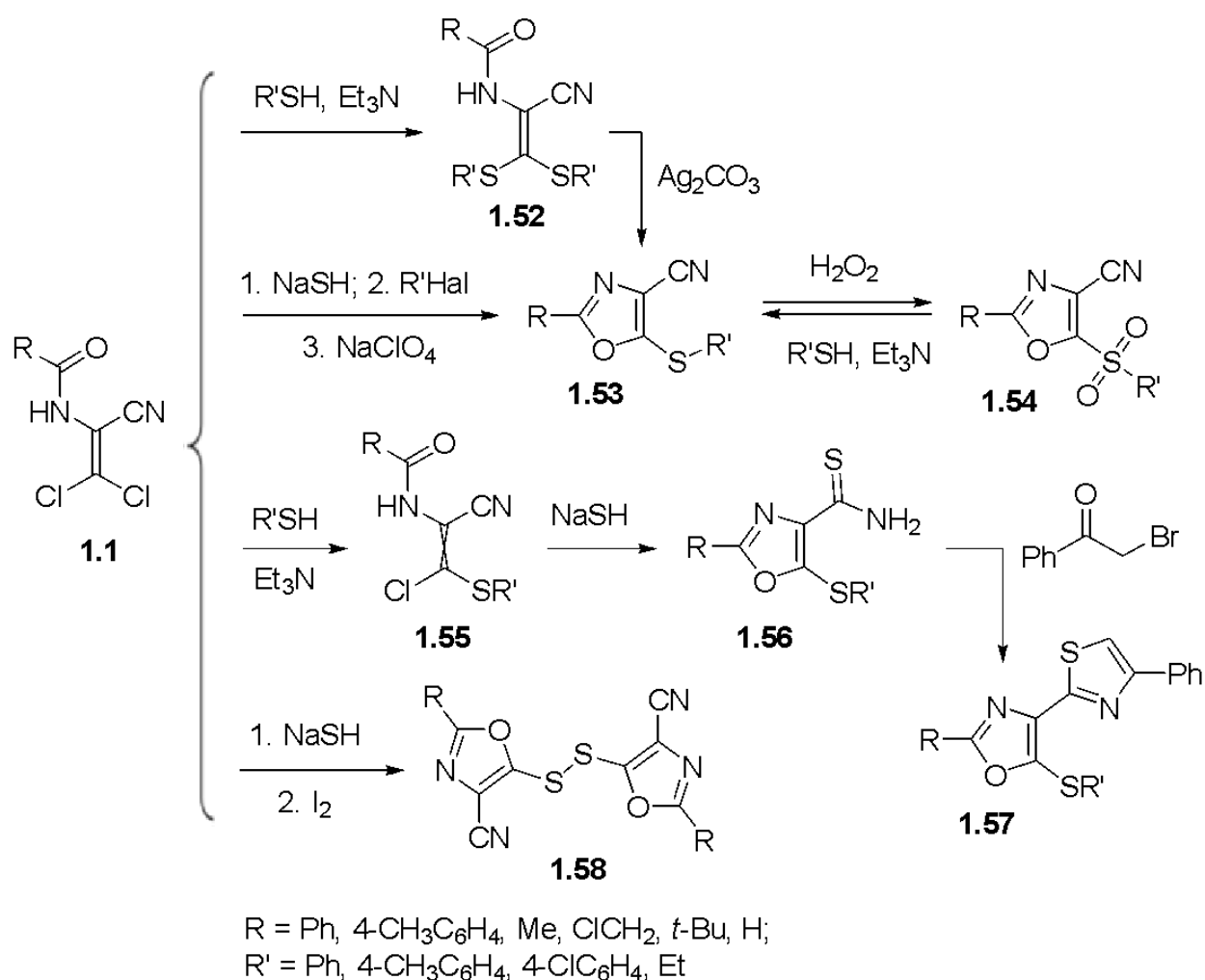
5меркапто-4-ціанооксазоли **1.51** (схема 1.19) [26]. Відмітимо, що вперше подібна реакція була описана у публікації [22].

Схема 1.19



- ²². Matsumura, K.; Miyashita, O.; Shimadzu, H.; Hashimoto, N. Studies of nitriles. X. Synthesis and reactions of 2 acylamino 3,3 bis (substituted mercapto)acrylonitriles and their derivatives. A new synthesis of 2 substituted 5 (substituted mercapto)oxazole 4 carbonitriles and their derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24 (5), 948–959.

Схема 1.20

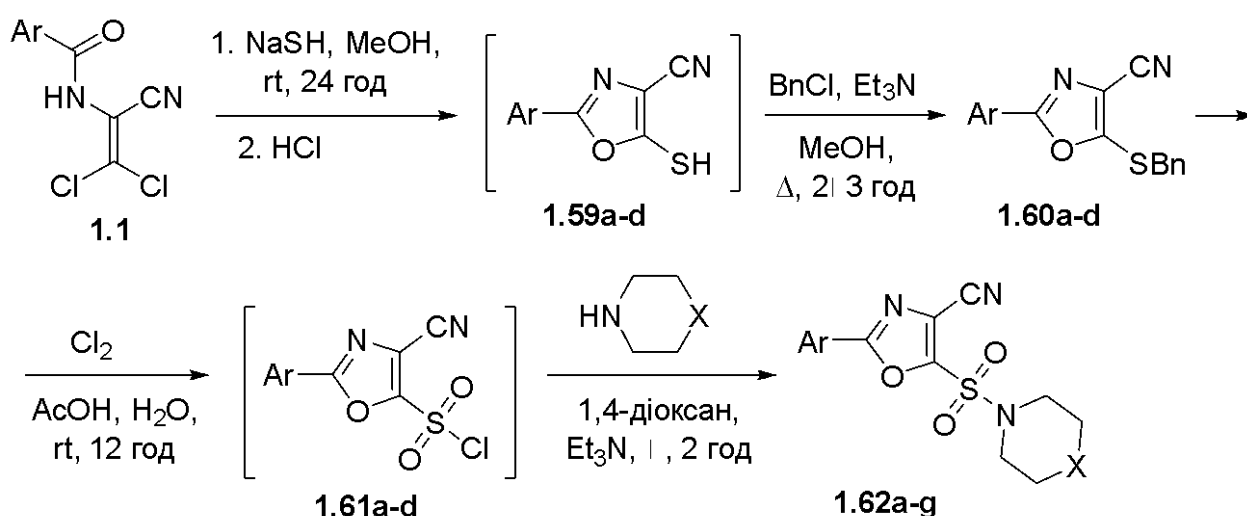


В роботі [23] представлено широкий спектр сірковмісних продуктів (схема 1.20), авторам навіть вдалося провести модифікацію продукту за нітрильною групою, синтезувавши на її основі тіазольний фрагмент. Окрім акрилонітрилів, у цій роботі були досліджені аналогічні сполуки із естерною, амідною та фосфонієвою групами замість нітрильної.

²³. Pil'о, S. G.; Brovarets, V. S.; Vinogradova, T. K.; Golovchenko, O. V.; Drach, B. S. Synthesis of new 5-mercapto-1,3-oxazole derivatives on the basis of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles and their analogs. *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, 72 (11), 1714–1723.

Виділити меркаптотіазоли на зразок **1.59** (схема 1.21) вдається не завжди. Зокрема, в роботі [24] ці сполуки переводили в бензилсульфанільні похідні **1.60** (схема 1.21), і лише потім вилучали та очищували. Окиснення хлором у водному середовищі бензильних похідних дозволило отримати сульфохлориди **1.61**. Останні виявились малостабільними сполуками, втрачаючи під час нагрівання при спробі кристалізації SO₂, що приводило до хлорооксазолів. Але сульфохлориди **1.61** можна було без додаткової очистки задіяти у реакції з піперидином та морфоліном і отримати низку сульфонамідів **1.62** (схема 1.21). Уточнимо, що на стадії сульфохлорування 4-метоксифенільний замісник перетворювався на 4-метокси-3,5-дихлорофенільний.

Схема 1.21



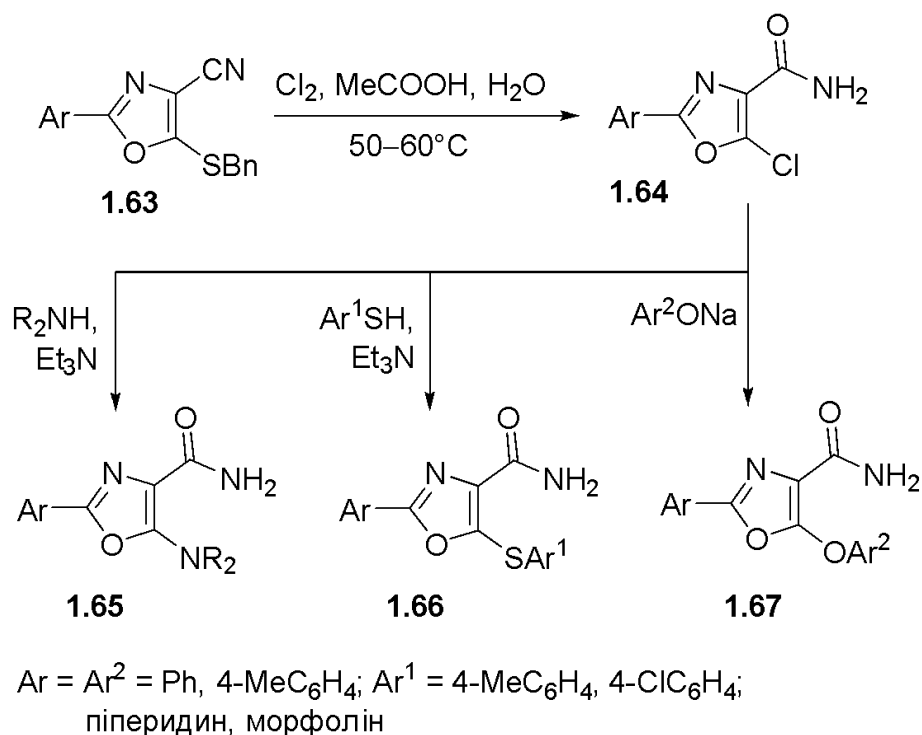
- 1.NH:** a Ar = Ph (74%); b Ar = 4-MeC₆H₄ (78%);
 c Ar = 4-ClC₆H₄ (75%); d Ar = 4-MeOC₆H₄ (75%);
1.NH: a Ar = Ph, X = CH₂ (70%); b Ar = 4-MeC₆H₄, X = CH₂ (70%); c Ar = 4-ClC₆H₄,
 X = CH₂ (70%); d Ar = Ph, X = O (72%); e Ar = 4-MeC₆H₄, X = O (75%);
 f Ar = 4-ClC₆H₄, X = O (75%); g Ar = 4-Me-3,5-Cl₂OC₆H₂, X = O (70%)

²⁴. Kornienko, A. N., Pil'ov, S. G.; Prokopenko, V. M.; Brovarets, V. S. Synthesis of 2-aryl-4-cyano-1,3-oxazole-5-sulfonyl chlorides and N-substituted sulfonamides. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82 (11), 1855–1858.

2-Арил-5-бензил-1,3-оксазол-4-карбонітрили **1.60** (схема 1.22) виявилися зручним джерелом для синтезу оксазолілкарбоксамідів **1.64–1.67** із хлоро-, аміно-, арилсульфаніл- та арилоксигрупами у положенні 5 [25].

Нещодавно було повідомлено про синтез 4-метокси-5-ціанооксазолів, що у реакції Дільса – Альдера з похідними малеїміду утворювали 1*H*-піроло[3,4-*c*]піридин-1,3(2*H*)-діони [26].

Схема 1.22



З часом акценти зміщувались з вивчення препаративних аспектів перетворення *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів **1.1** на 2-ціанооксазоли в бік дослідження практично корисних характеристик синтезованих

²⁵. Kornienko, A. N., Pil'ov, S. G., Prokopenko, V. M., Brovarets, V. S. Synthesis and properties of 2-substituted 5-chloro-1,3-oxazole-4-carboxamides. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84 (6), 1186–1189.

²⁶. Klyuchko, S. V.; Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Brovarets, V. S. Synthesis of New 1*H*-Pyrrolo[3,4-*c*]pyridine-1,3(2*H*)-diones. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, 91 (3), 348–356.

гетероциклів, головним чином, можливості їх використання у якості лікарських засобів.

Оксазол, синтезований із амідів **1.1** ($R = CH_3$) та моно-Вос-захищеного піперазину, поряд із іншими похідними піперазину, фігурує у патентній розробці [27], присвяченій пошуку речовин, придатних для лікування розладів нервової системи, – антагоністів ALPHA2C.

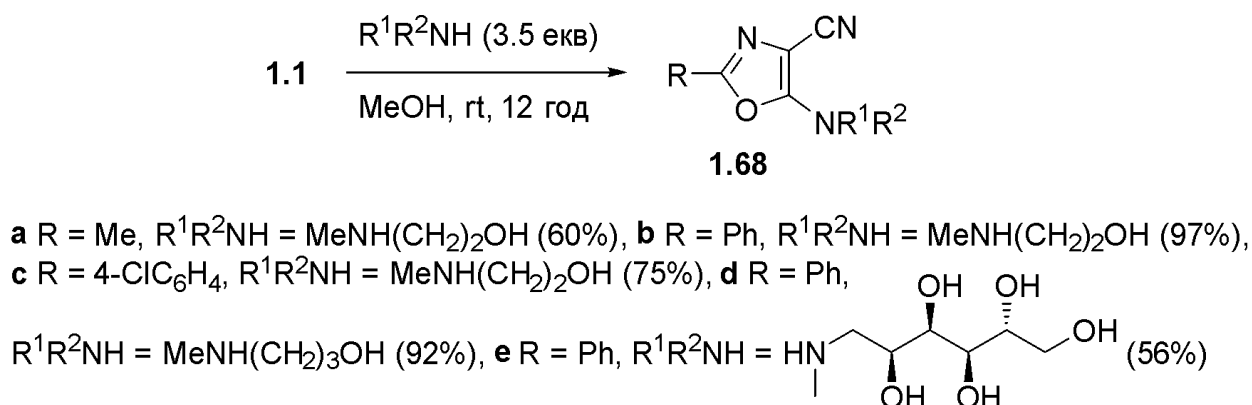
Оксазоли **1.68** (схема 1.23), синтезовані при дії на амідів **1.1** гідроксиалкіламінів були досліджені на противірусну активність [28]. Посередню активність проти людського Цитомегаловірусу (на порядок меншу, ніж препарат порівняння Ганцикловір) зі значенням EC_{50} 4.91 μM виявила раніше синтезована сполука **1.68e** [29] із залишком *N*-метил-*D*-глюкаміну, інші виявились малоактивними. Цікаво, що окрім 4-ціанооксазолів **1.68** у роботі [30] була вивчена противірусна активність аналогічних оксазолів із фосфонатним залишком замість групи CN, і найбільш активний фосфонат також містив фрагмент *N*-метил-*D*-глюкаміну.

²⁷. Wang, S.; Kumpulainen, E.; Pystynen, J.; Pohjakallio, A.; Haikarainen, A. 2-(1-Heteroaryl piperazin-4-yl)methyl-1,4-benzodioxane derivatives as ALPHA2C antagonists. WO2016/193551. 2016-12-08.

²⁸. Abdurakhmanova, E. R.; Brusnakov, M. Y.; Golovchenko, O. V.; Pilyo, S. G.; Velychko, N. V.; Harden, E. A.; Prichard, M. N.; James, S. H.; Zhirnov, V. V.; Brovarets, V. S. Synthesis and *in vitro* anticytomegalovirus activity of 5-hydroxyalkylamino-1,3-oxazoles derivatives. *Med. Chem. Res.* **2020**, 29 (9), 1669–1675.

²⁹. Abdurakhmanova, E. R.; Lukashuk, E. I.; Golovchenko, O. V.; Pil'ov, S. G., Brovarets, V. S. *N*-methyl-*D*-glucamine-derived 4-substituted 1,3-oxazoles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85 (4), 851–857.

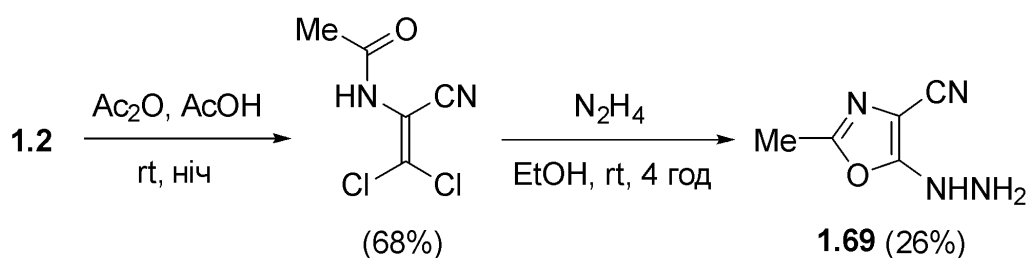
Схема 1.23



У публікації [30] у якості потенційних протівірусних препаратів досліджувались не лише сполуки із гідроксиалкіламіновими замісниками у положенні 5, але й сульфонаміди; за активністю ці сполуки дещо поступалися препаратам порівняння.

Патентна розробка [31] була присвячена пошуку серед великого масиву азолів модуляторів синтази 2 амінолевулінової кислоти (ALAS2), корисних для лікування захворювань крові, зокрема порфірії та анемії. На жаль, гідразоціанооксазол **1.69** (схема 1.24), синтезований, починаючи із ADAN, за стандартною схемою високої активності не виявив.

Схема 1.24

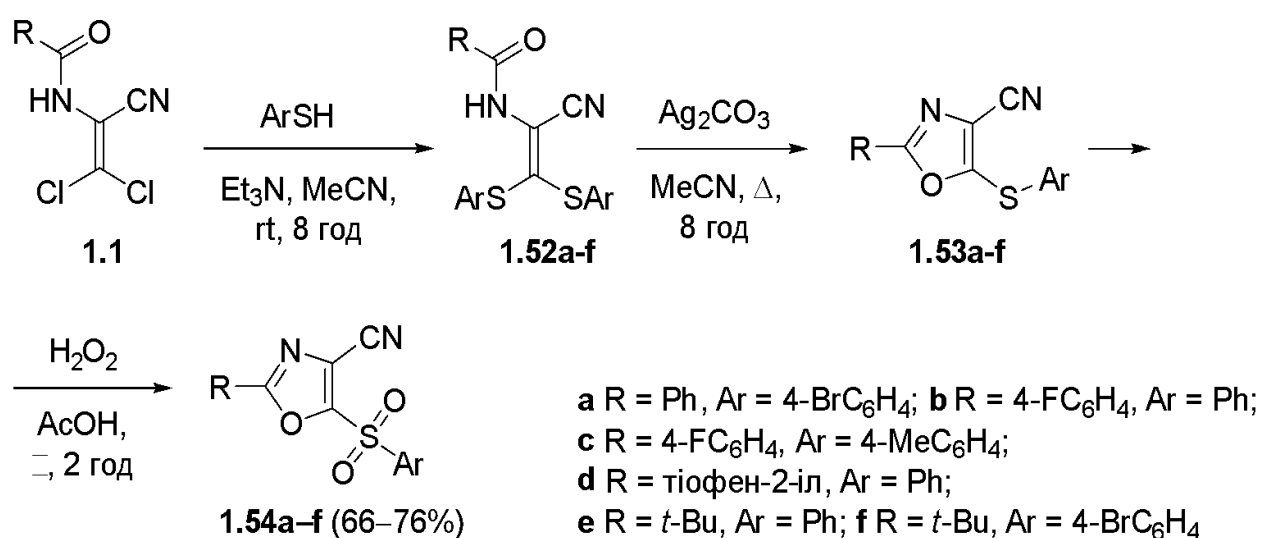


³⁰. Kachaeva, M. V.; Pilyo, S. G.; Hartline, C. B.; Harden, E. A.; Prichard, M. N.; Zhirnov, V. V.; Brovarets, V. S. *In vitro* activity of novel derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylate and 1,3-oxazole-4-carbonitrile against human cytomegalovirus. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28, 1205–1211.

³¹. Cianchetta, G.; Liu, P.; Jin, S.; Shook, B. C.; Sui, Z.; Lu, K. Methods of treatment with aminolevulinic acid synthase 2 (ALAS2) modulators. WO2020/247819, 2020, A2 2020-12-10.

Сульфони **1.54a-f**, синтезовані циклізацією акрилонітрилів **1.52a-f** з наступним окисненням сульфідного фрагменту (схема 1.25), показали достатньо високу протиракову активність [32]. Найбільш ефективними показниками вирізнялись сполуки **1.54e,f** із *трет*-бутильним залишком у положенні 2; наприклад, їх значення LC_{50} по відношенню до лінії ACHN раку нирок становили, відповідно, 6.23 μM та 5.89 μM .

Схема 1.25



Подальше вивчення протиракової активності 4-ціанооксазолів [33] з аміно-, арилсульфанільною, сульфанільною та сульфонамідними групами виявило залежність рівня активності від з електроноакцепторності замісника у положенні 5. Тому найвищі показники інгібування швидкості росту ракових

³². Kachaeva, M. V.; Pilyo, S. G.; Zhirnov, V. V.; Brovarets, V. S. Synthesis, characterization, and *in vitro* anticancer evaluation of 2-substituted 5-arylsulfonyl-1,3-oxazole-4-carbonitriles. *Med. Chem. Res.* **2019**, 28 (1), 71–80.

³³. Kachaeva, M. V.; Hodyna, D. M.; Obernikhina, N. V.; Pilyo, S. G.; Kovalenko, Y. S.; Prokopenko, V. M.; Kachkovsky, O. D.; Brovarets, V. S. Dependence of the anticancer activity of 1,3-oxazole derivatives on the donor/acceptor nature of his substitutes. *J. Heterocyclic Chem.* **2019**, 56 (11), 3122–3134.

клітин (PG, %, відносно до початкових показників росту за відсутності препарату) було зафіксовано для речовин **1.54a,b,e–h** із SO₂-фрагментом, які зображено на *рис. 1.1*; для препаратів наведено кількісні показники інгібування швидкості росту однієї із досліджених ліній – клітин колоректального раку SW-620.

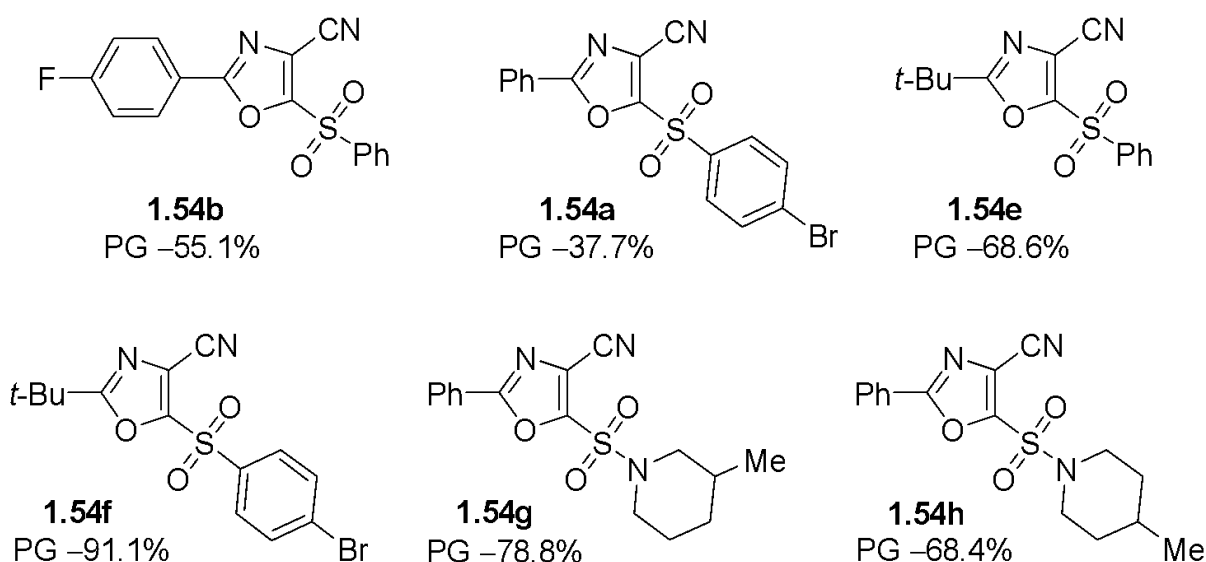


Рис. 1.1

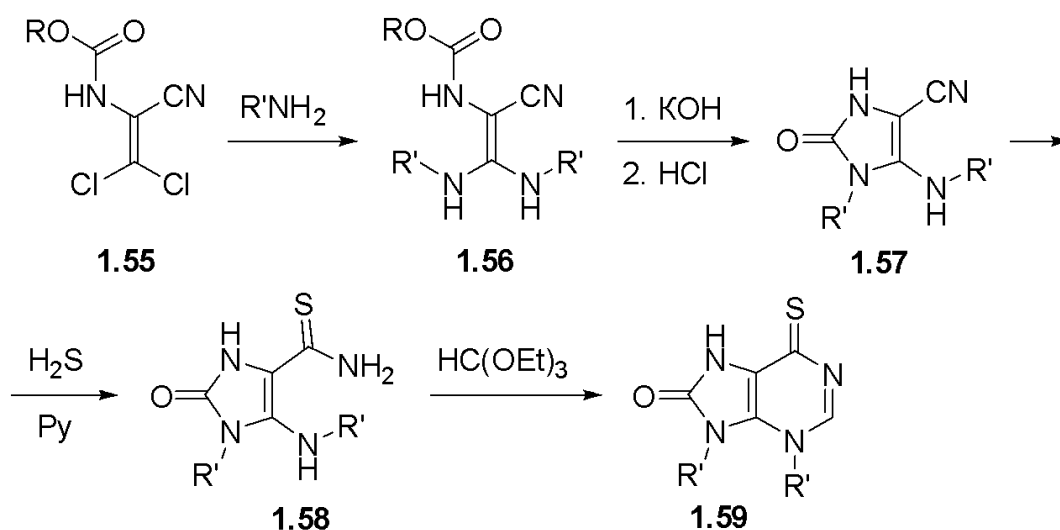
1.2. Особливості гетероциклізації (2,2-дихлоро-1-ціановініл)карбаматів

Для карбаматів **1.55** (схема 1.26) була проведена гетероциклізація, що приводить до ціаноаміноазолу, але відрізняється від реакцій, розглянутих у попередньому розділі: заміна обох атомів Хлору на залишок первинного аміну та наступна обробка отриманих аміналей лугом привела до утворення

аміноціаноімідазоліонів **1.57** [34], і в подальшому – до 6-тіоксо-3,6,7,9-тетрагідро-8H-пурин-8-онів **1.59** (схема 1.26).

Історично, карбамат **1.55** (R = Et) був першою із досліджених N-ацильних похідних ADAN [35]; отримували цю похідну із хлоралю. В наступній роботі [36] була проведена її обробка амінами та іншими нуклеофілами і, хоча в публікації не йдеться про гетероциклізацію, порівняння умов перетворення з більш сучасними роботами не виключає, що гетероцикли на основі ADAN були отримані набагато раніше, ніж вважається.

Схема 1.26



R = Me, Bn;

R' = Me, *n*-Pr, Bn, Ph(CH₂)₂, Ph, 4-MeC₆H₄;

R'+R' = (CH₂)₂, (CH₂)₃

³⁴. Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Kozachenko, A. P.; Osadchuk, T. V.; Brovarets, V. S. A new route for the synthesis of substituted 5-amino-4-cyanoimidazol-2-ones – precursors for the preparation of 3,6,7,9-tetrahydro-8H-purin-8-ones derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47 (3), 336–341.

³⁵. Diels, O.; Seib, C. Über Chloral-urethan. *Chem. Ber.* **1909**, 42 (3), 4062–4072.

³⁶. Diels, O.; Gukassianz, A. Über Chloral-urethan. *Chem. Ber.* **1910**, 43 (3), 3314–3320.

1.3. Гетероциклізації *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів, що відбуваються за участю амідного фрагменту та нітрильної групи

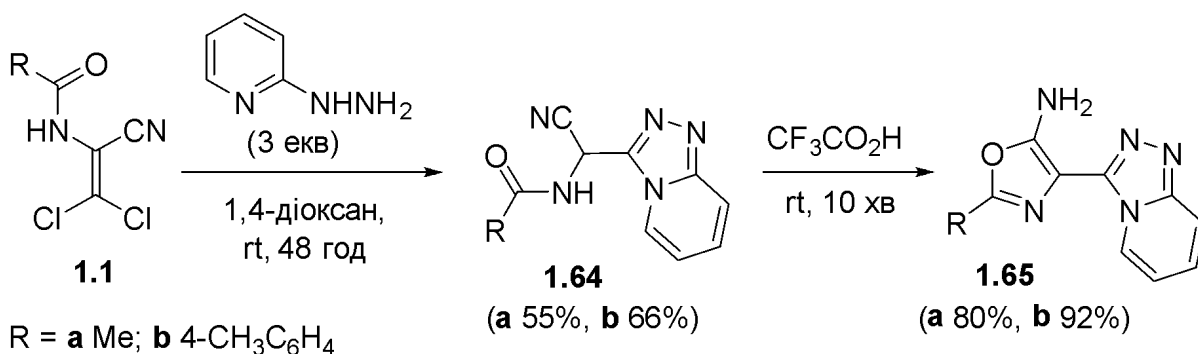
Утворення оксазольної системи на основі сполук **1.1** може відбуватись і за рахунок взаємодії амідного фрагменту з нітрильною групою. Внаслідок таких циклізацій утворюватимуться 5-NH₂оксазоли; нижче наведено один із перших прикладів синтезу цих похідних **1.61**, **1.62** (схема 1.27) [37]. Уточнимо, що проміжну сполуку **1.60** можна вилучити [4], а утворення оксазолілтiazолу **1.62** проходило без вилучення проміжної речовини.

При дії надлишку оамінотіофенолу утворюється проміжна сполука **1.63** (схема 1.27), що при подальшому нагріванні трансформується в оксазолілбензотіазол **1.62** [38].

³⁷. Shablykin, O. V.; Brovarets, V. S.; Drach, B. S. Synthesis of new derivatives of 5-amino-1,3-oxazole basing on 3-benzoylamino-3,3-dichloroacrylonitrile. *Russ. J. Gen. Chem.* **2007**, 77 (7), 1308–1309.

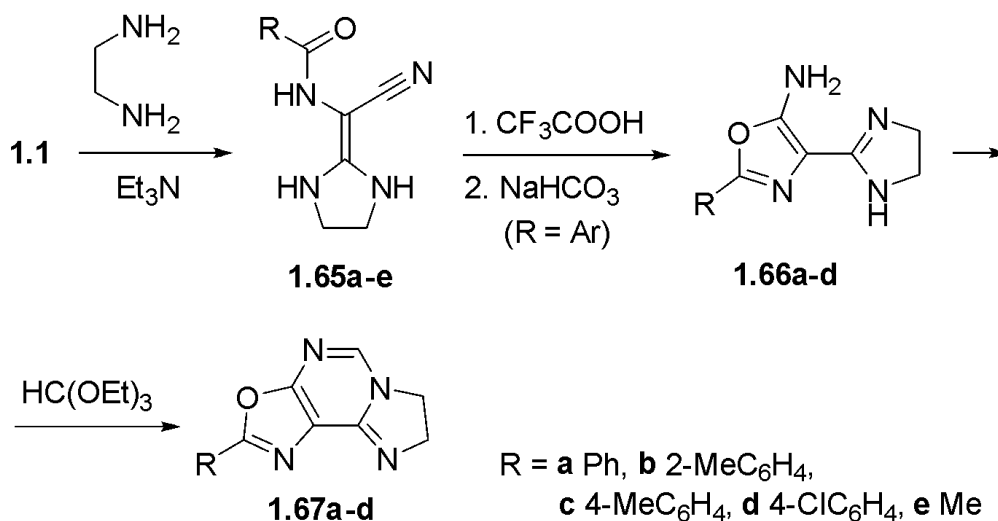
³⁸. Shablykin, O. V.; Chumachenko, S. A.; Brovarets, V. S. Reaction of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with 2-aminothiophenol. *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, 80 (9), 1795–1799.

Схема 1.28



Цікаву послідовність побудови 7,8-дигідроімідазо[1,2-с][1,3]оксазоло[4,5-е]піримідинів **1.67** продемонстровано в роботі [40]: формування почергово імідазолідинового циклу, амінооксазольного та, нарешті, їх об'єднання шляхом замикання піримідину (схема 1.29).

Схема 1.29

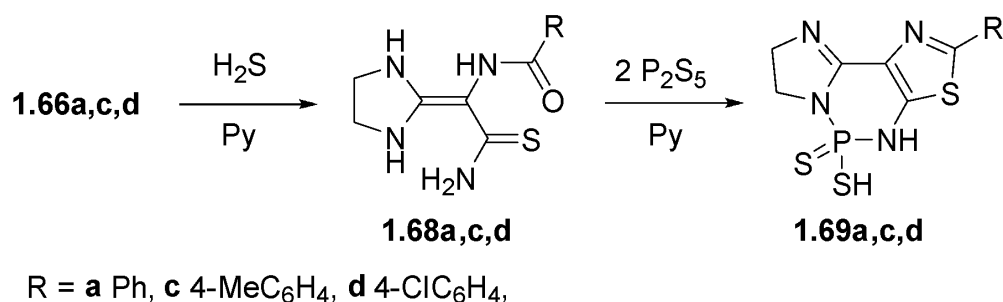


За аналогічною схемою була сформована 4,5,7,8-тетрагідроімідазо[1,2-с][1,3]тіазоло[4,5-е][1,3,2]діазафосфінінова

⁴⁰. Kozachenko, A. P.; Shablykin, O. V.; Chernega, A. N.; Brovarets, V. S. Synthesis of a new hetrocyclic system 7,8-dihydroimidazo[1,2-c][1,3]oxazolo[4,5-e]pyrimidine. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46 (9), 1116–1121.

система **1.69** (схема 1.30) [41]. Цікаво, що при алкілюванні сполук **1.69** залежно від умов та природи алкілюючого агента можна добути як моноалкільні похідні (за SH-фрагментом), так і діалкільні (за SH та 9-им атомом Нітрогену у гетероциклі).

Схема 1.30

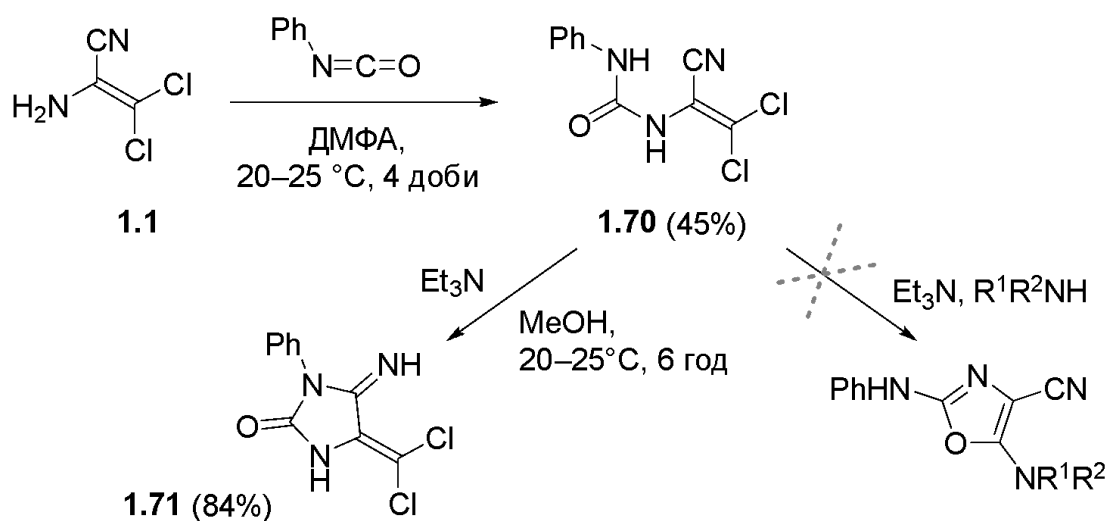


Ацилювання аміногрупи ADAN фенілізоціанатом дало змогу отримати похідну *N*-фенілсечовини **1.70** (схема 1.31), але при обробці аміном відбувалось не замикання оксазольного циклу із аміногрупою, а циклізація сечовини **1.70** (без участі аміну) в іміноімідазолон **1.71** (схема 1.31) [42].

⁴¹. Kozachenko, A. P.; Shablykin, O. V.; Gakh, A. A.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. Synthesis of new heterocyclic system of 4,5,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*c*][1,3]thiazolo[4,5-*e*][1,3,2]diazaphosphinine starting from 2-arylamino-3,3-dichloroacrylonitrile. *Heteroatom Chem.* **2010**, 21 (7), 492–498.

⁴². Chumachenko, S. A.; Kachaeva, M. V.; Shablykin, O. V.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. Reactions of *N*-(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)-*N'*-methyl(phenyl)ureas with Aliphatic Amines. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87 (5), 985–990.

Схема 1.31

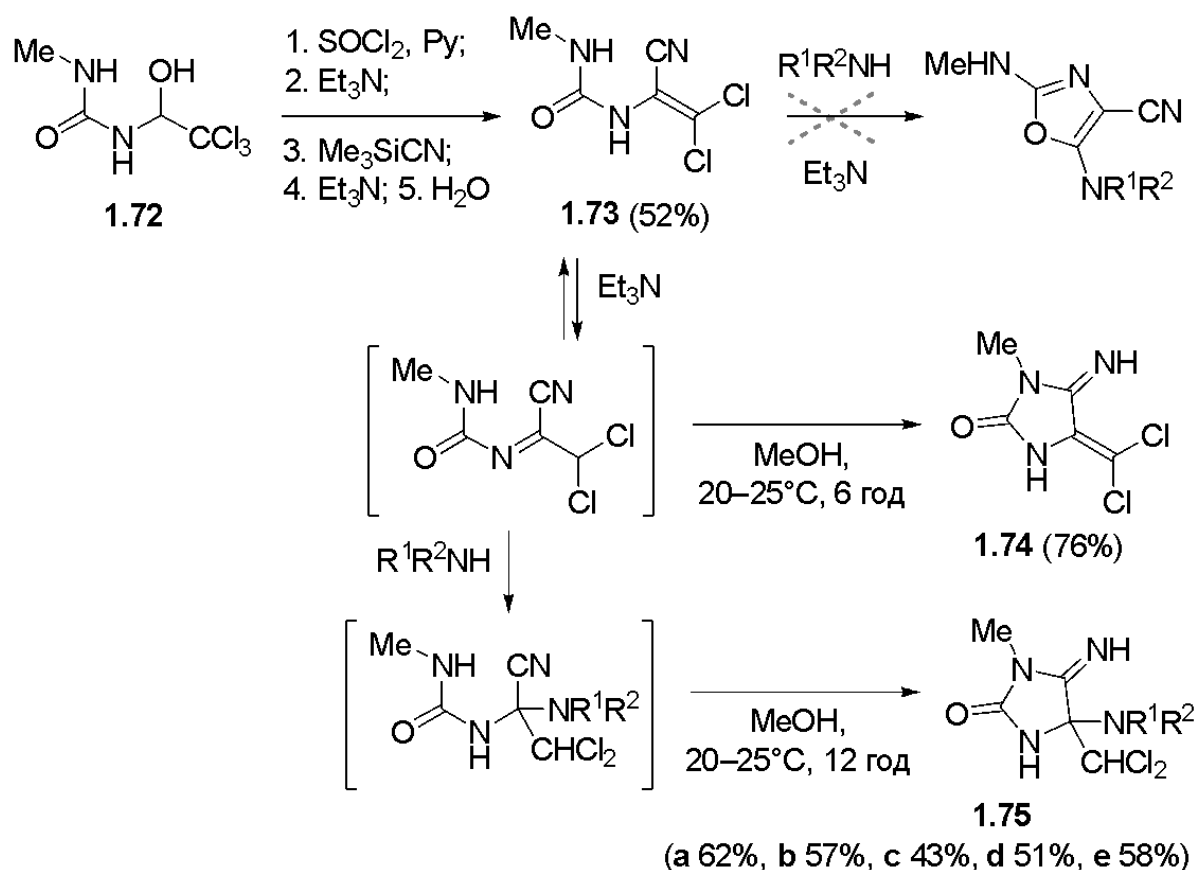


Цікаво, що аналогічна фенільній **1.70** *N*-метилсечовина **1.73** (отримана із похідної хлоралю **1.72**, *схема 1.32*) в середовищі Et_3N дійсно приєднує аліфатичний амін, але циклізація також відбувається з утворенням не оксазолу, а іміноімідазолону **1.75** (*схема 1.32*) [44]. Вочевидь, амін приєднується ще до утворення циклу, оскільки продукт **1.74** з амінами не взаємодіє.

У більш ранній публікації [⁴³] про вилучення внаслідок реакції між ADAN та арилсульфоізоціанатами нециклічних сечовин по типу **1.70** чи **1.73** не згадується: авторами було відразу отримано іміноімідазолони на зразок сполук **1.71** чи **1.74**. В подальшому, після заміни двох атомів Cl залишками тіолу, було проведено анелювання до імідазолонового ядра сірковмісних гетероциклів, а отримані сполуки, завдяки здатності інгібувати Hsp90, виявились хондропротекторами.

⁴³. Kimura, H.; Yukitake, H.; Tajima, Y.; Suzuki, H.; Chikatsu, T.; Morimoto, S.; Funabashi, Y.; Omae, H.; Ito, T.; Yoneda, Y.; Takizawa, M. ITZ-1, a Client-Selective Hsp90 Inhibitor, Efficiently Induces Heat Shock Factor 1 Activation. *Chem. Biol.* **2010**, *17*, 18–27

Схема 1.32



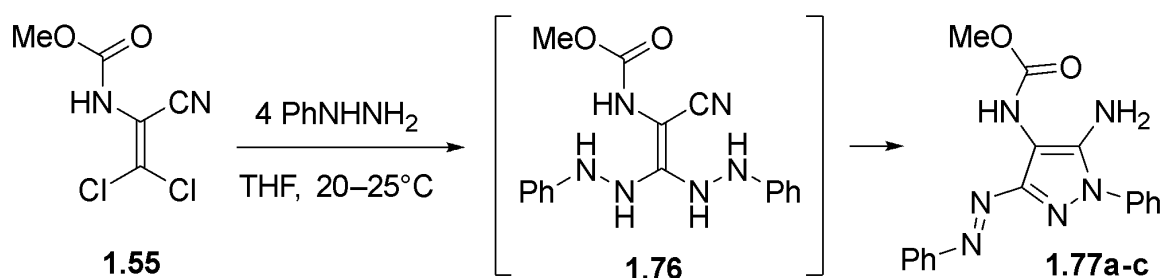
$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH} = \text{MeNH}_2$ (a), PhCH_2NH_2 (b), $(\text{Me})_2\text{NH}$ (c), 4-Вос- $\text{N}(\text{CH}_2)_4$ (d), $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}$ (e)

1.4. Гетероциклізації *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрilів, що відбуваються без участі амідної групи

У цьому розділі об'єднано гетероциклізації сполук **1.1**, що, принаймні на першій стадії, відбуваються без участі амідної групи.

На відміну від ароматичних чи аліфатичних амідів **1.1** (див. вище схеми 1.16–1.18), карбамат **1.55** при дії надлишку гідразину зазнає заміщення на гідразиновий фрагмент обох атомів Хлору і, одночасно, циклізації за участю нітрильної групи та окиснення киснем повітря, що приводить до утворення піразолів **1.77** (схема 1.33) [18, 19].

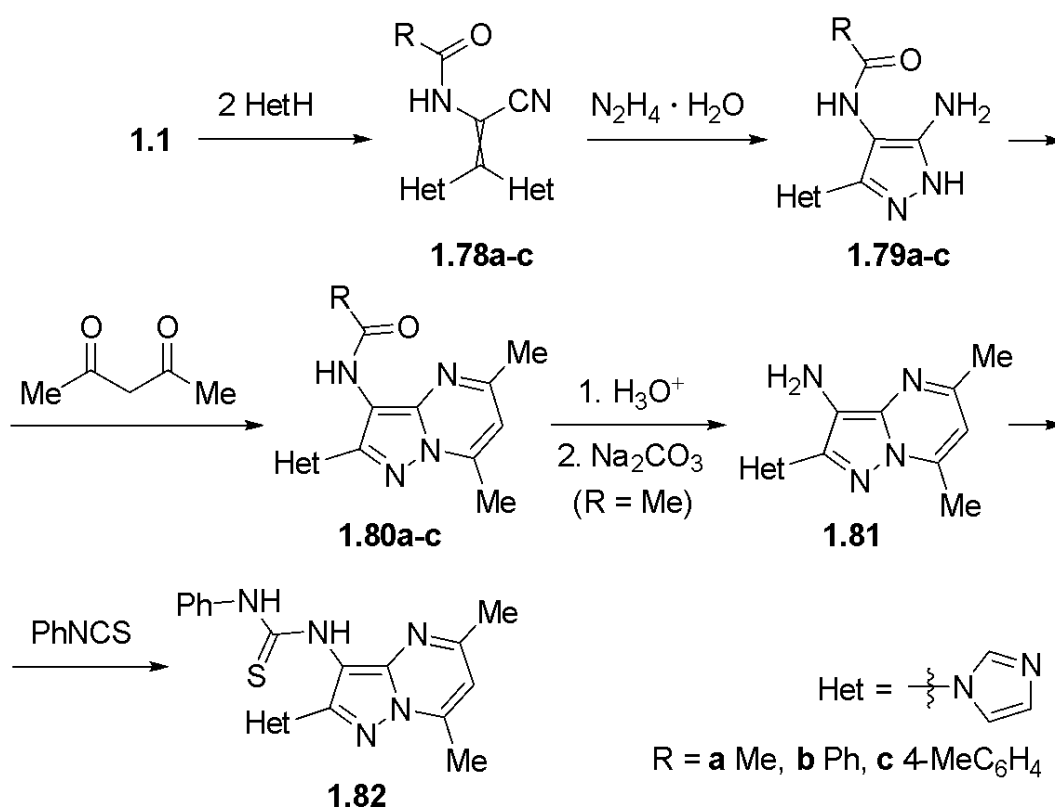
Схема 1.33



При дії надлишку імідазолу на субстрати **1.1** ^[44] обидва атоми Cl заміщуються на імідазольний залишок, утворюючи нециклічні продукти **1.78** (схема 1.34). При подальшому заміщенні одного із імідазольних фрагментів гідразином відбувалось формування гетероциклу – піразольного, після чого на основі отриманих 3(5)-амінопіразолів **1.79** (схема 1.34) було синтезовано деякі похідні піразоло[1,5-*a*]піримідину **1.80–1.82**.

⁴⁴. Kozachenko, A. P.; Shablykin, O. V.; Rusanov, E. B.; Vasilenko, A. N.; Brovarets, V. S. Transformation of the condensation products of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with imidazole into pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives. *Russ. J. Gen. Chem.* **2009**, 79 (5), 996–1000.

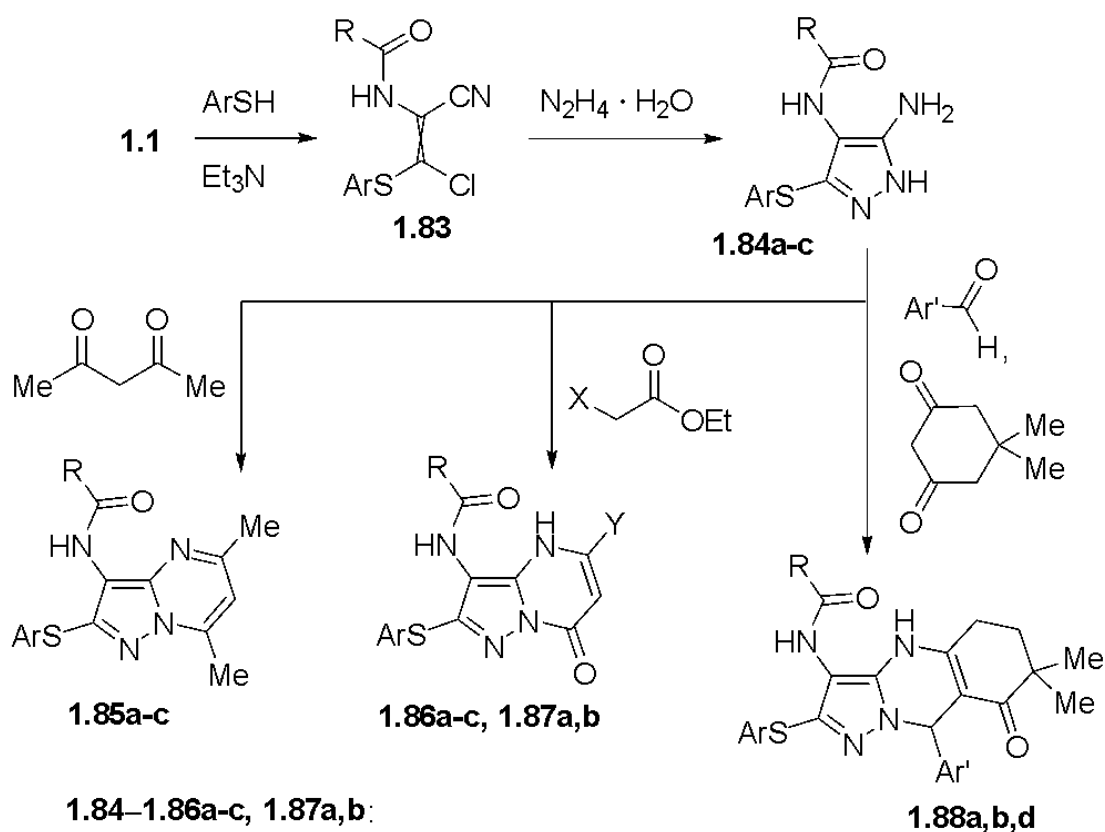
Схема 1.34



У роботі [45], присвяченій синтезу гетероциклічних сполук з піразольним фрагментом, вихідні речовини **1.1** було синтезовано за участю хлоралю (див. вище *схему 1.1, В*), після чого обидва атоми Cl було послідовно заміщено на залишок тіофену та гідразин. В останньому випадку відбувалось формування піразольного циклу із залученням нітрильної групи. Отримані таким чином 3(5)-амінопіразоли **1.84** з меркаптогрупою (*схема 1.35*) були залучені у типові для таких бінуклеофілів гетероциклізації, завдяки чому вдалося отримати ряд конденсованих гетероциклічних похідних **1.85–1.88**.

⁴⁵. Popil'nichenko, S. V.; Pil'ov, S. G.; Brovarets, B. S.; Chernega, A. N.; Drach, B. S. Synthesis of 3(5)-Amino-4-acylamino-5(3)-arylsulfanylpurazoles and Their Fused Derivatives on the Basis of *N*-(2,2,2-Trichloro-1-hydroxyethyl)benzamides. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75 (11), 1816–1820.

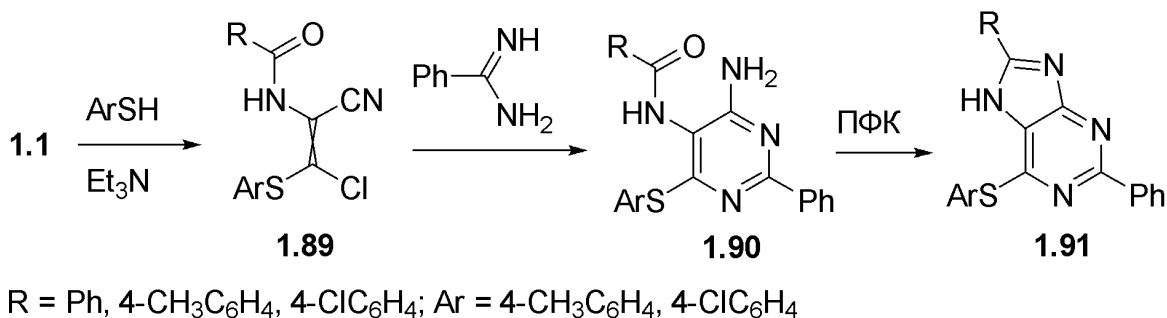
Схема 1.35



Меркаптохлоропохідні **1.89** під дією бензамідину циклізуються в похідні піримідину **1.90** також без участі амідної групи (схема 1.36, основою в цій реакції слугує надлишок амідину), але амідну групу можна використати для подальшого анелювання до піримідину імідазольного фрагменту [46].

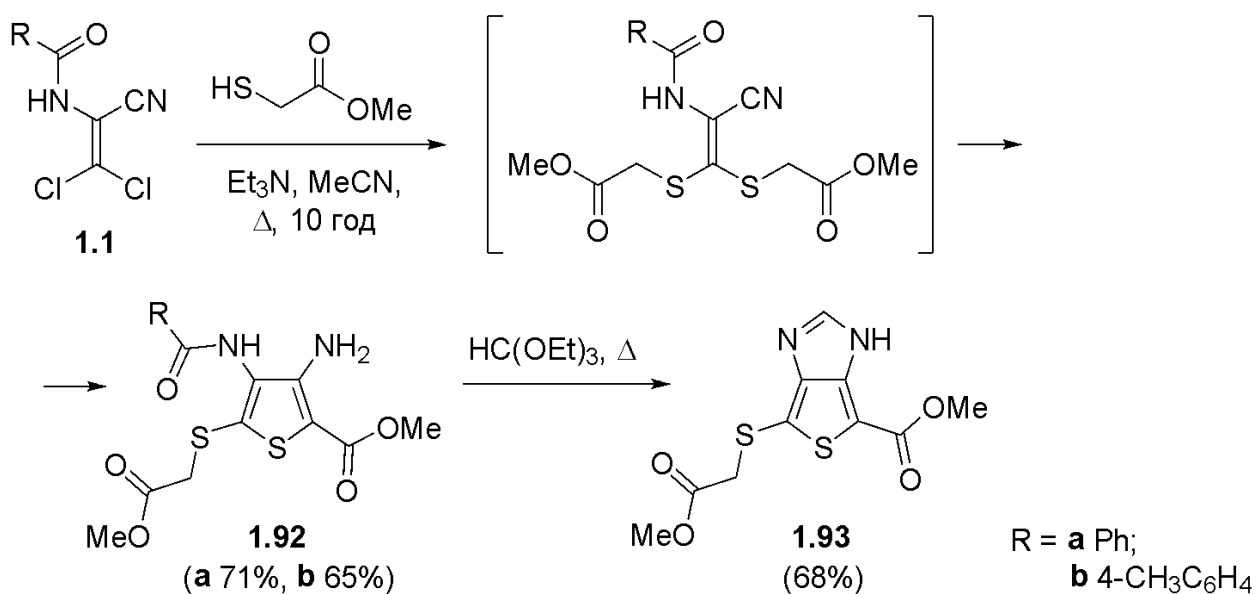
⁴⁶. Popil'nichenko, C. V.; Solomyannyj, R. N.; Brovarets, V. S. A new route for the synthesis of 4,5-diamino-6-arylsulfanylpurimidine derivatives and also purines on their basis. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, 47 (4), 492–496.

Схема 1.36



При заміні принаймні одного із атомів Cl в складі сполуки **1.1** на фрагмент естеру 2-тіогліколевої кислоти відбувається циклізація за участю активної метиленової ланки естеру та нітрильної групи. Утворені тіофени **1.92** (схема 1.37) містять активні функціональні угруповання, за рахунок яких можна, зокрема, здійснити анелювання імідазольного циклу [47].

Схема 1.37

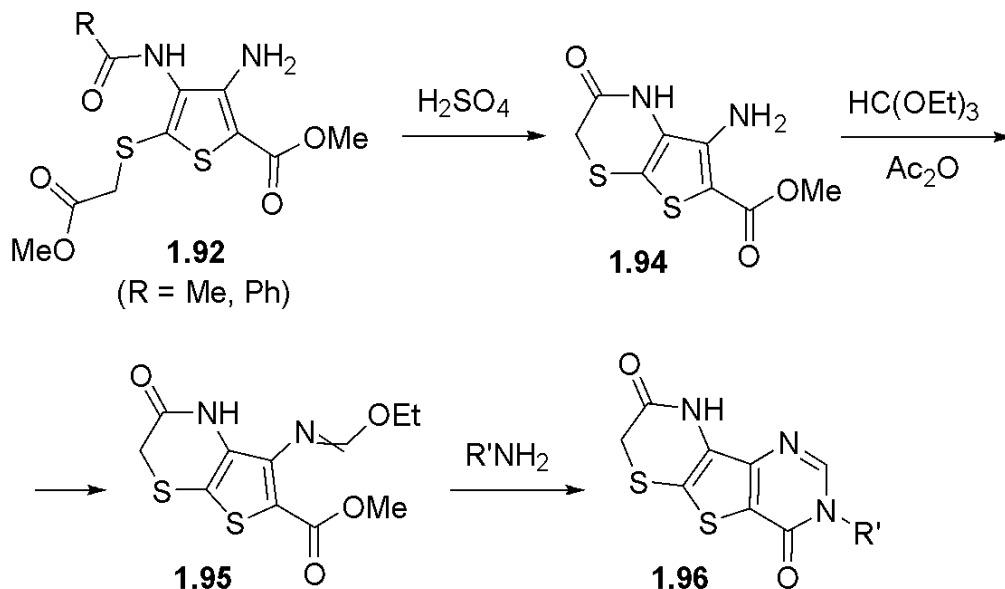


Інші шляхи подальших перетворень тіофенів **1.92** пов'язані з амідною групою та другим залишком тіооцтового естеру (в кислому середовищі ці групи формують тіазиноновий цикл, схема 1.38, сполуки **1.94**) та із створенням

⁴⁷. Popil'nichenko; Pil'o; Brovarets; Drach Syntheses of functionalized thieno[3,4d]imidazoles and thieno[3,2-d]pyrimidines from chlorine-containing enamidonitriles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76 (12), 1943–1947.

піримідинового фрагменту на основі аміно- та естерної груп (схема 1.38, сполуки **1.96**) [48].

Схема 1.38



R' = H, Me, Et, *n*-Pr, Bn, PhCH₂CH₂, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄CH₂, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-FC₆H₄CH₂, (фуран-2-іл)метил, циклопентил

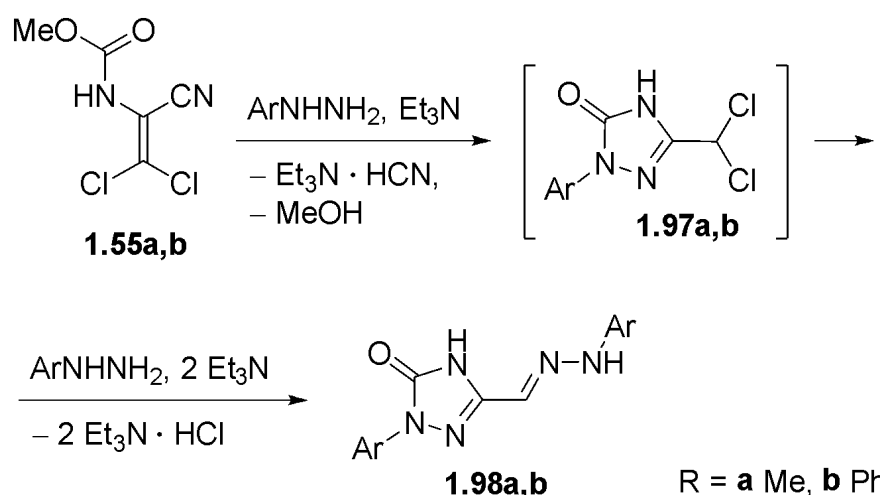
1.5. Гетероциклізації *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів, що супроводжуються елімінуванням нітрильної групи

Карбамати **1.55** в присутності Et₃N реагують із двома еквівалентами арилгідразину (схема 1.39); реакція супроводжується елімінуванням молекули HCN і, вірогідно, відбувається через стадію дихлорометилтріазолонів **1.97** [49].

⁴⁸. Popil'nichenko, S. V.; Brovarets, V. S.; Chernega, A. N.; Poltorak, D. V.; Drach, B. S. A facile synthesis of new thieno[2,3-*b*][1,4]-thiazine derivatives starting from 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles. *Heteroatom Chem.* **2006**, 17 (5), 411–415.

⁴⁹. Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Brovarets, V. S. Reaction of 2-methoxycarbonylamino-3,3-dichloroacrylonitrile with phenylhydrazine in the presence of triethylamine. *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, 81 (3), 613–614.

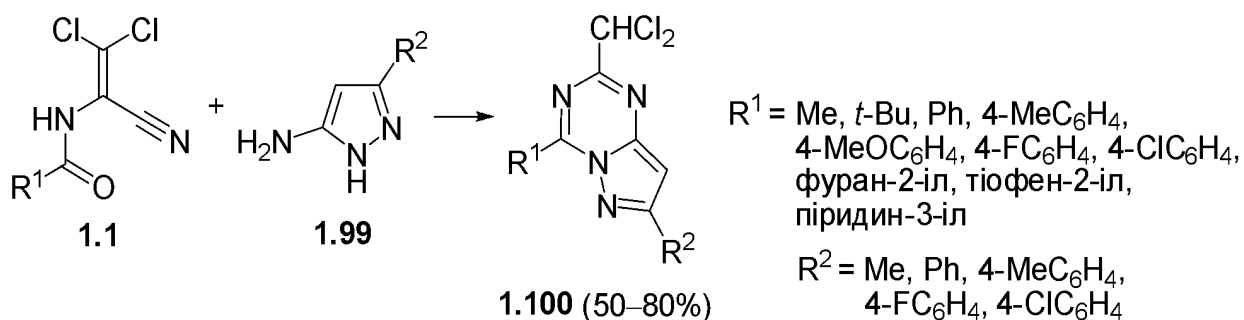
Схема 1.39



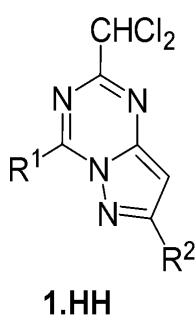
Широке коло амідів **1.1**, синтезованих з використанням хлоралю, представлено в серії робіт, присвячених синтезу 2-(дихлорометил)піразоло[1,5a][1,3,5]триазинів **1.100** [⁵⁰ – ⁵²]. Вказані гетероцикли утворюються при взаємодії субстратів **1.1** з 1H-піразол-5-амінами **1.99** (схема 1.40); реакція відбувається в присутності Et₃N у розчині THF, суміш спочатку витримують добу за кімнатної температури, після чого нагрівають 2 год при 55–60 °С. Ймовірний механізм перетворення передбачає приєднання аміногрупи піразолу за активованим кратним зв'язком акрилонітрилу, відщеплення HCN і власне гетероциклізацію, хоча інтермедіати зафіксовані не були.

- ⁵⁰. Velihina Ye. S.; Pil'o S. G.; Zybrev V. S.; Brovarets V. S. Synthesis and antiviral activity of 2-(dichloromethyl)pyrazolo[1,5-a][1,3,5]-triazines. *Dopov. Nac. akad. nauk. Ukr.* **2019**, (7), 75–80.
- ⁵¹. Brovarets, V. S.; Moskvina, V. S.; Pil'O, S. G.; Shablykina, O. V.; Velihina, Ye. S.; Zybrev, V. S. 2-(Dichloromethyl)pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines: Synthesis and anticancer activity. *Biopolym. and Cell* **2020**, 36 (1), 61–74.
- ⁵². Velihina, Y.; Kachaeva, M.; Pil'o, S.; Moskvina, V.; Shablykina, O., Brovarets, V. Synthesis of 4-hetaryl-2-(dichloromethyl)pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines. *Ukr. Chem. J.* **2020**, 86 (5), 53–62.

Схема 1.40



Отримані за такою схемою 4-заміщені 2-(дихлорометил)піразоло[1,5a][1,3,5]триазини **1.100** виявили помірну протівірусну [52] і досить потужну протиракову активність [53], і цікаво, що рівень останньої залежав головним чином від замісника у 4-му положенні системи: протираковою активністю володіли лише 4-арилпохідні, а цитотоксичність 4-алкілзаміщених піразолотріазинів була дуже низька. На *рис. 1.2* наведено структури тих сполук **1.100**, що виявили найвищу протиракову активність і, для прикладу, показник $\lg \text{LC}_{50}$ по відношенню до лінії HCC2998 клітин колоректального раку.



R^1	R^2	$\lg \text{LC}_{50}$
Ph	Me	-5.16
Ph	Ph	-5.69
4-MeC ₆ H ₄	Me	-5.25
4-ClC ₆ H ₄	Me	-5.24
4-ClC ₆ H ₄	Ph	-5.56

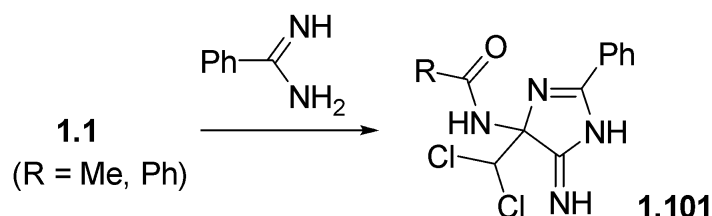
Рис. 1.2

1.6. Інші гетероциклізації

При дії на сполуки **1.1** амідинів реакція відбувається виключно по положенням 1 та 2 акрилонітрилу, у гетероциклізації не беруть участь ні

амідний, ні CCl_2 фрагмент (схема 1.41) [53]. Нітрильна група, залучена до формування гетероциклу, формує іміногрупу, що в подальшому може бути прогідролізована до оксогрупи.

Схема 1.41

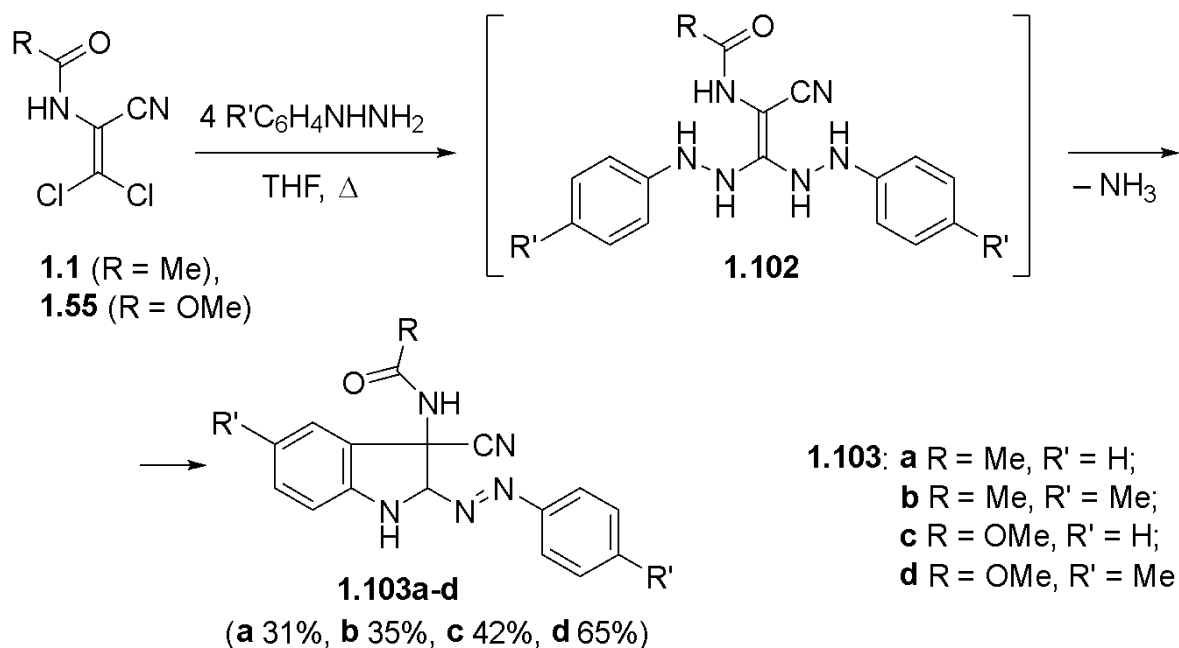


Вище згадувалось про утворення триазолонів **1.98** із карбамату **1.55** під дією надлишку арилгідразину за кімнатної температури (див. схему 1.39); але наслідком кип'ятіння реакційної суміші були інші продукти – дигідроіндоли **1.103** (схема 1.42) [54]. Фактично анелювання гетероциклу відбувається за кратним зв'язком акрилонітрилу, без участі амідної та нітрильної групи та, за аналогією із класичною реакцією Фішера супроводжується виділенням аміаку; аналогічно реагує ацетильна похідна **1.1** (схема 1.42), хоча виходи продуктів **1.103** невисокі.

⁵³. Vinogradova, T. K.; Mis'kevich, G. N.; Drach, B. S. Reaction of functional derivatives of 3,3-dichloro-2-acylaminoacrylic acids with benzamidine. *J. Org. Chem. USSR* **1980**, 16, 1587–1592.

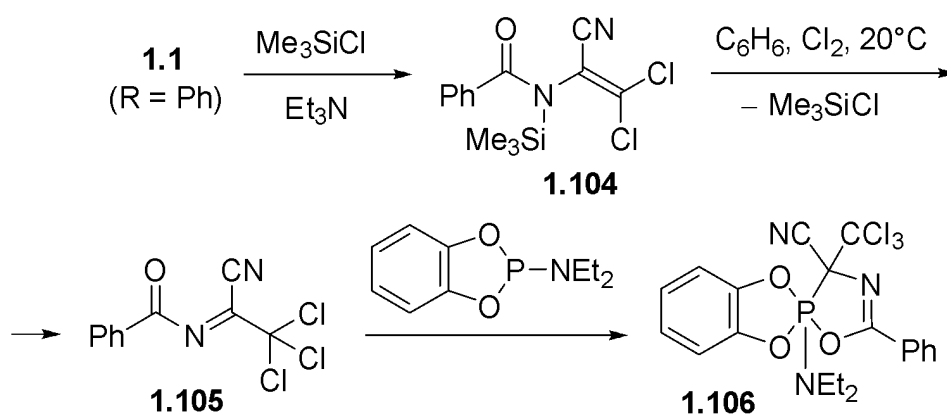
⁵⁴. Chumachenko, S. A.; Shablykin, O. V.; Vasilenko, A. N.; Rusanov, E. B.; Brovarets, V. S. Formation of 3-acylamino-2-arylhydrazono-3-cyano-2,3-dihydro-1H-indoles in the reaction of 2-acylamino-3,3-dichloroacrylonitriles with arylhydrazines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48 (6), 881–887.

Схема 1.42



Хлорування субстрату **1.1** (з попереднім триметилсилільним захистом атома Нітрогену) дає трихлоропохідну **1.105** (схема 1.43), що з *o*-фенілендіетиламідифосфітом реагує за схемою [4+1] циклізації з утворенням спіроциклічного фосфорану **1.106** [55]. При дії на похідну **1.105** $(\text{EtO})_2\text{POCl}$ в основному середовищі вона повертається до аміді **1.1**.

Схема 1.43



⁵⁵. Khomutnik, Y. Y.; Onys'ko, P. P.; Rassukanaya, Y. V.; Vlasenko, A. G.; Chernega, A. N.; Brovarets, V. S.; Pil'o, S. G.; Sinita, A. D. Trichloropyruvate *N*-acylimines. Reactions with phosphorus nucleophiles. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, 82 (6), 1058–1064.

Висновки до літературного огляду

Отже, на основі *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилів можуть бути синтезовані різноманітні класи гетероциклічних похідних, але усі продукти гетероциклізації об'єднані спільною ознакою – високим ступенем функціоналізації. Завдяки цьому синтетичні схеми не зупиняються на стадії гетероциклізації *N*-ацил-2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу, оскільки продукти можуть бути залучені у подальші перетворення. Окрім суто наукового інтересу, гетероцикли, отримані із застосуванням *N*-ацильних похідних ADAN, можуть виявляти практично корисні властивості; і хоча дослідження у цьому напрямі розпочалися порівняно недавно, уже знайдено похідні, що володіють лікарським ефектом (зокрема, протираковою та противірусною активністю), а також цікавими спектральними характеристиками.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ЦИКЛІЗАЦІЯ N'-ЗАМІЩЕНИХ N-(2,2-ДИХЛОРО-1-ЦІАНОЕТЕНІЛ)-СЕЧОВИНИ

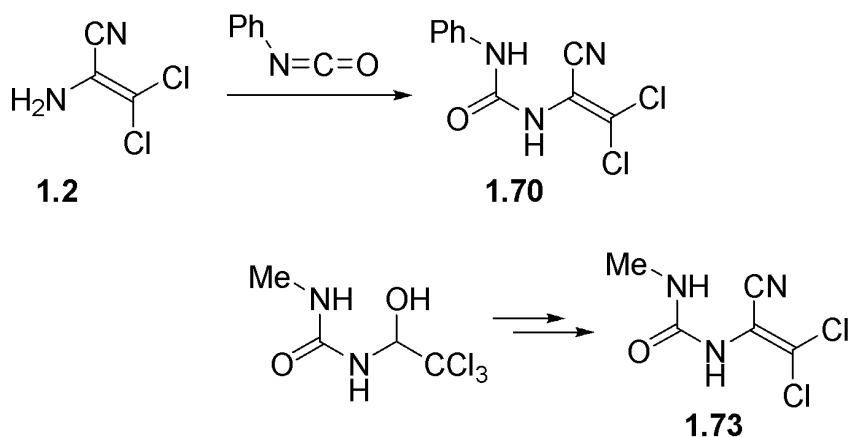
2.1. Одержання N-карбамоїльних похідних 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу: можливості методології та її обмеження

У літературному огляду було продемонстровано, що більшість добре досліджених гетероциклізацій на основі ADAN та його аналогів включають стадію ацилювання аміногрупи та наступну гетероциклізацію амідів в оксазол під дією амінів; а утворення інших типів гетероциклічних похідних за участю ADAN відображено в дещо меншій кількості публікацій. Подекуди відхилення від стандартної схеми було зафіксовано для карбаматних похідних ADAN [44], і особливо нас зацікавили випадки утворення оксоїмідазолідинонів, оскільки цей гетероцикл включає звичний для біологічних середовищ фрагмент – сечовину. Це відкриває певні можливості для метаболізму таких сполук в організмі, що, як ми сподівались, посприятиме їх малій токсичності. Разом із тим, наявної інформації поки що мало для встановлення будь-яких закономірностей: заміщений карбамоїл-ADAN не є доступним та добре вивченим реагентом; отже, спочатку потрібно було окреслити коло таких похідних, що придатні до препаративних перетворень.

Вище вже згадувалось, що стратегії синтезу похідних феніл- та метилсечовини – **1.70** та **1.73**, відповідно, – відрізняються (схема 2.1).

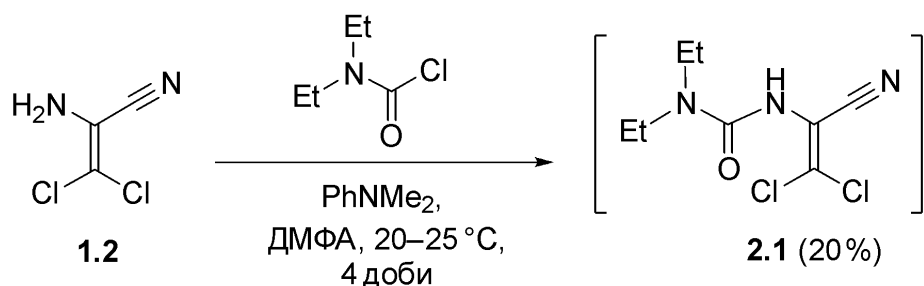
Уточнимо, що з ізотіоціанатами ADAN за кімнатної температури не реагує, а при нагріванні – суміш осмолюється.

Схема 2.1



Діалкілсечовини можна було б отримати при взаємодії ADAN із діалкіламінокарбонілхлоридами, але, по-перше, лише кілька таких реагентів є доступними, і, головне, – реакція з ними відбувається дуже повільно, і задовго до досягнення прийнятної конверсії починає розкладатись ADAN. Наприклад, речовина **2.1** (схема 2.2) була зафіксована в реакційній суміші лише у кількості близько 20 %.

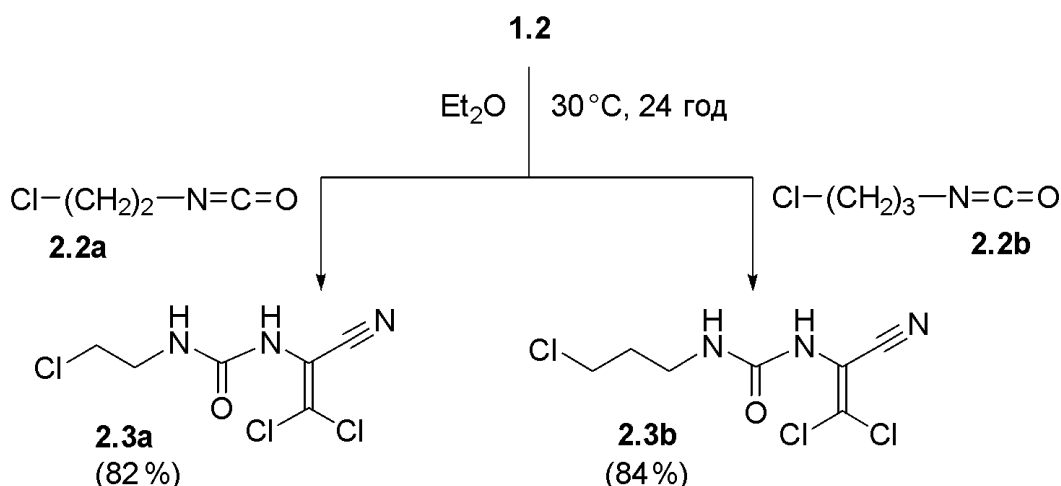
Схема 2.2



Із хлоретил- та хлоропропілізоціанатами **2.2a,b**, ADAN реагує добре (схема 2.3) з утворенням відповідних сечовин **2.3a,b** з високими виходами.

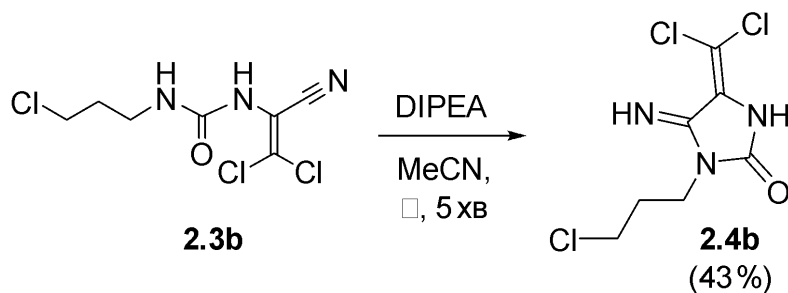
На жаль, при дослідженні синтетичних можливостей речовин **2.3a,b** на стадії гетероциклізації виникають певні складнощі.

Схема 2.3



Додавання основи до таких сечовин спричиняє часткове осмолення реакційної суміші, проте хроматографічно все ж вдається виділити основний продукт. У випадку хлоропропільної похідної **2.3b** після короткотривалого кип'ятіння в присутності основи було отримано продукт **2.4b** (схема 2.4) – імідазолінон з хлоропропільним залишком. Подальше нагрівання призводило лише до повної деструкції продукту.

Схема 2.4



Саме такий напрям циклізації підтверджується характеристичними для іміноімідазолінонової системи хімічними зсувами у спектрах ¹³C ЯМР сполуки **2.4b** та кореляціями атомів вуглецю C=O та C=N фрагментів із протонами однієї із метиленових ланок хлоропропільного фрагменту (рис. 2.1).

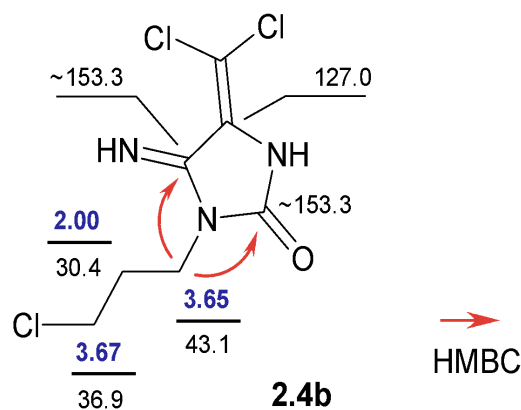
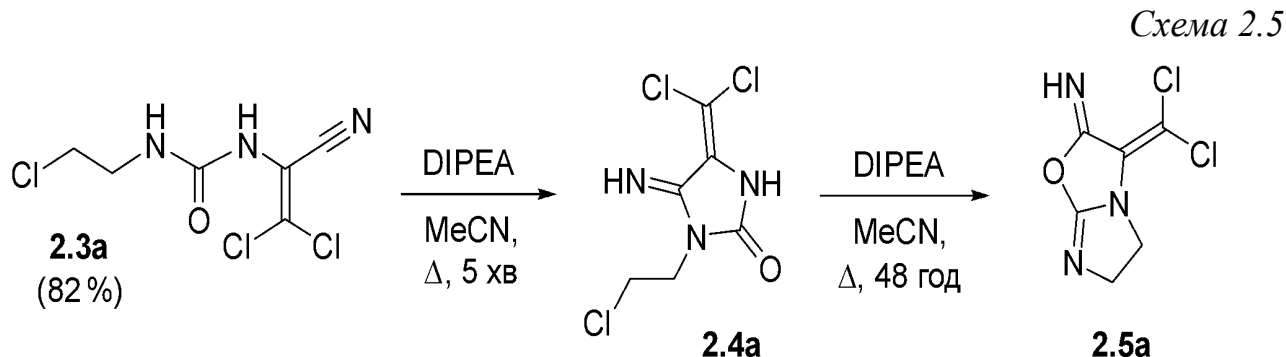


Рисунок 2.1

Віднесення сигналів (м.ч.) та основні кореляції HMBC у спектрах ЯМР сполуки **2.4b**

Хлороетильна похідна **2.3a** також швидко циклізується в імідазолідинон **2.4a** (схема 2.5), але на цьому реакція не зупиняється. Тривале кип'ятіння приводить до утворення продукту **2.5**, для визначення будови якого потрібні були додаткові експерименти.



За спектральними даними відбулась подвійна циклізація, але кореляції в ЯМР спектрах не підтвердили жодну із гідантоїнових структур **2.6** або **2.6'** (рис. 2.2). Отримані дані для продукту **2.5a** узгоджуються зі структурою, наведеною на рис. 2.2 – лише у такому варіанті можливо спостерігати інтенсивні гетероядерні кореляції між однією із метиленових ланок і атомом вуглецю подвійного зв'язку.

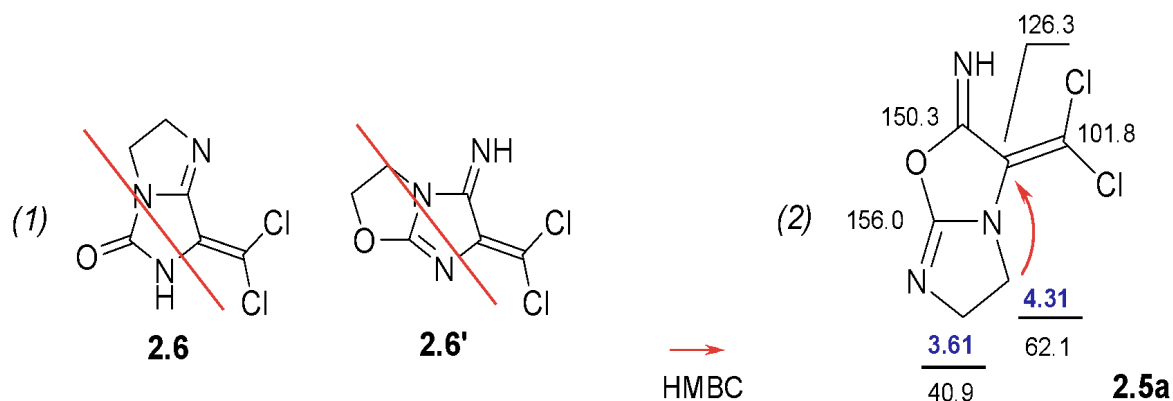


Рисунок 2.2
Віднесення сигналів (м.ч.) та основні кореляції НМВС
у спектрах ЯМР сполуки **2.5a**

Утворення такої структури потребує не лише внутрішньомолекулярного алкілювання атома азоту хлороалкільним залишком, але й розкриття імідазолідинової системи та її наступної рециклізації за участю атома кисню у складі фрагменту сечовини. Така рухливість атома хлору аліфатичного фрагменту дає підстави розглядати сполуки **2.4a,b** як унікальні алкілюючі засоби із іміногідантоїновим фрагментом.

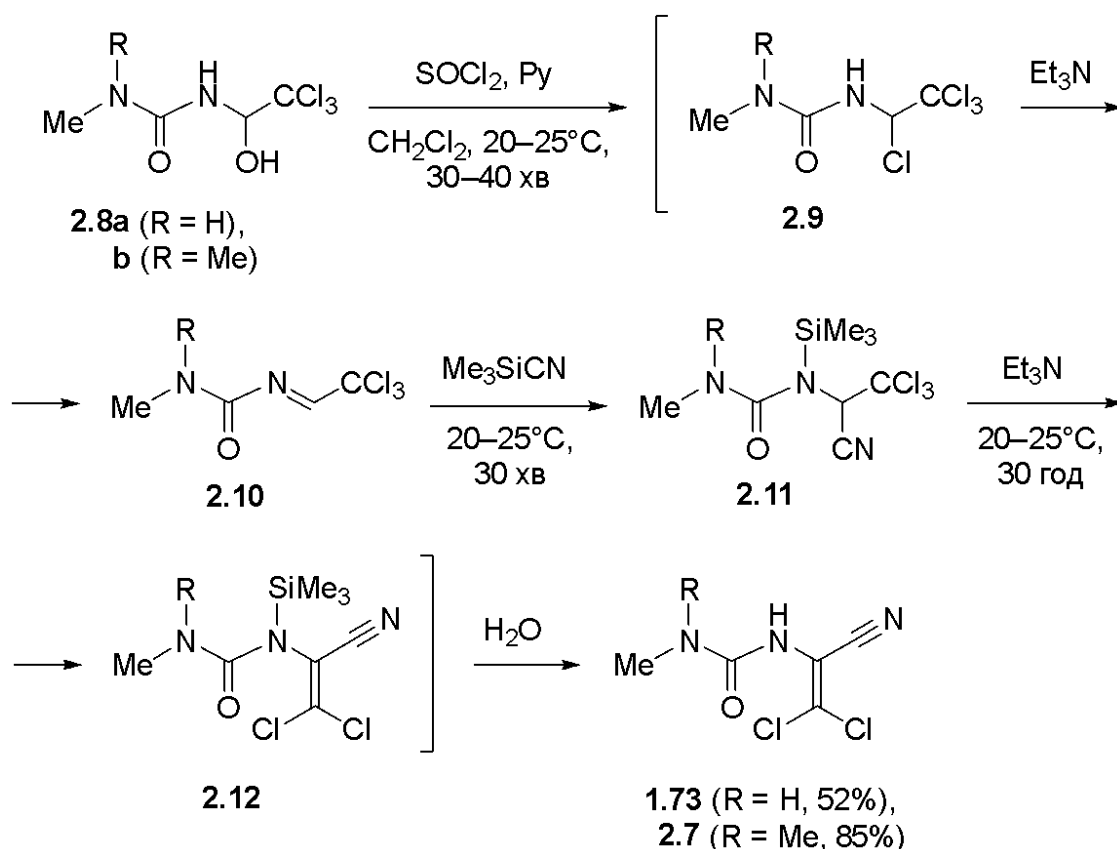
Отже, із опрацьованих варіантів найбільш зручними об'єктами для дослідження виявились 3-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовини із метильними групами у фрагменті сечовини.

2.2. Гетероциклізації 1-метил- та 1,1-диметил- 3-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовини: конкурентне утворення похідних оксазолу та 1*H*-імідазол-2(5*H*)-ону

Як було показано в літературному огляді (схема 1.31, 1.32), раніше провести циклізацію *N*-карбамоїл-ADAN у похідні діамінооксазолу не вдавалось. У роботі [44] цю реакцію безуспішно намагались провести у розчині метанолу в присутності Et₃N.

Виходи кінцевих продуктів були не дуже високими, що свідчило про наявність конкурентних процесів, серед яких могло бути утворення оксазольного циклу. І дійсно, при аналізі реакційної суміші було знайдено невеликі кількості діамінооксазолів. Для збільшення вмісту цих продуктів нами було вирішено випробувати умови циклізації, альтернативні "класичним".

Схема 2.6



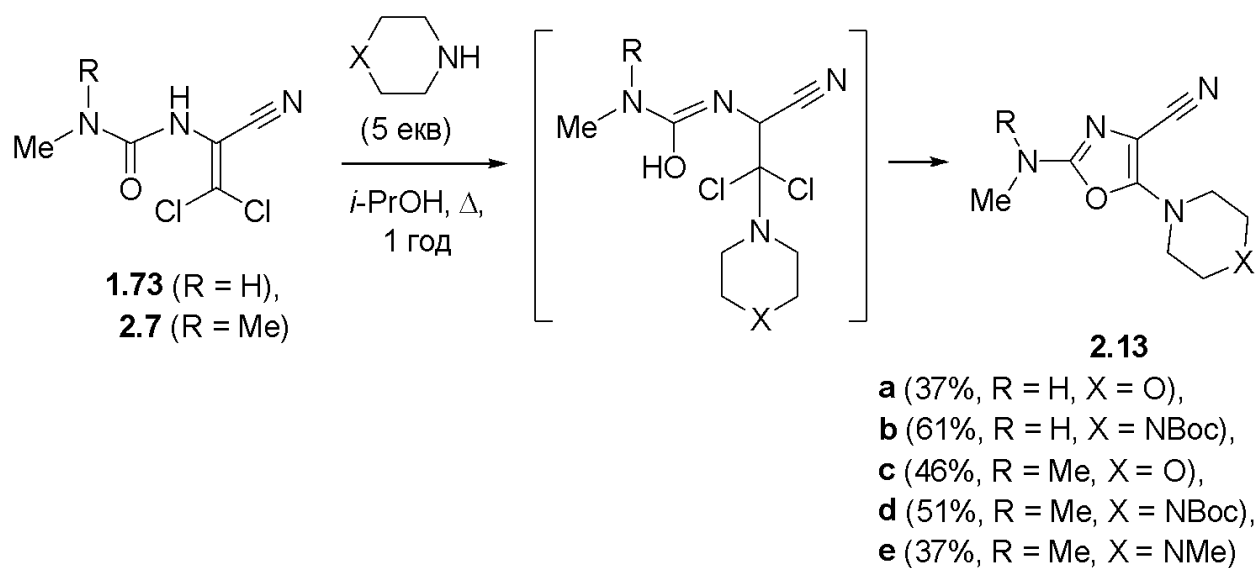
Необхідні вихідні речовини – 1-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)-3-метилсечовина (**1.73**) та 3-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)-1,1-диметилсечовина (**2.7**) були синтезовані за описаною раніше [44] методикою, що базується на використанні продукту конденсації хлоралю з відповідною сечовиною (субстрати **2.8a,b**) (схема 2.6). Синтез із карбаміду **2.8** продуктів **1.73** та **2.7** проводиться одноколовим методом, а саме: послідовною обробкою тіонілхлоридом (утворюється проміжна сполука **2.9**), триетиламіном (імін **2.10**), триметилсилілціанідом (нітріл **2.11**) та знову триетиламіном. На останній стадії утворюється нестійка

N-триметилсилільна похідна **2.12**, що при обробці реакційної суміші водою і утворює цільову сечовину **1.73** або **2.7**.

Зазвичай оксазоли синтезують, додаючи до розчину ADAN за кімнатної температури відповідний амін [1, 2, 8], але сполуки **1.73** та **2.7** за цих умов утворюють складну суміш. Припустивши, що вихід оксазолів можна підвищити, застосовуючи умови термодинамічного контролю, ми модифікували методику та використали додавання сечовини **1.73** або **2.7** до киплячого розчину відповідного аміну.

В реакції з аліфатичними циклічними вторинними амінами, хоча і з задовільними виходами, було добуто 2,5-діаміно-4-ціанооксазоли **2.13** (схема 2.7) [Помилка! Закладку не визначено.].

Схема 2.7



Підтвердженням утворення системи оксазолу **2.13**, окрім хроматомас-, ІЧ та одновимірних ЯМР спектрів (див. експ. частину, підрозділ 7.2), стали гетероядерні кореляції у спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР (рис. 2.3). Також відзначимо інші спектральні ознаки, характеристичні для 5-аміно-4-ціанооксазолів: незвично інтенсивну смугу поглинання $\text{C}\equiv\text{N}$ -зв'язку близько 2200 cm^{-1} в ІЧ спектрах, сигнал атома Карбону CN-групи в області 116–117 м.ч. у ^{13}C ЯМР

спектрі, а також та типовий для таких оксазолів сигнал 4-С гетероциклу у досить сильному полі (86–88 м.ч.) у спектрі ^{13}C ЯМР.

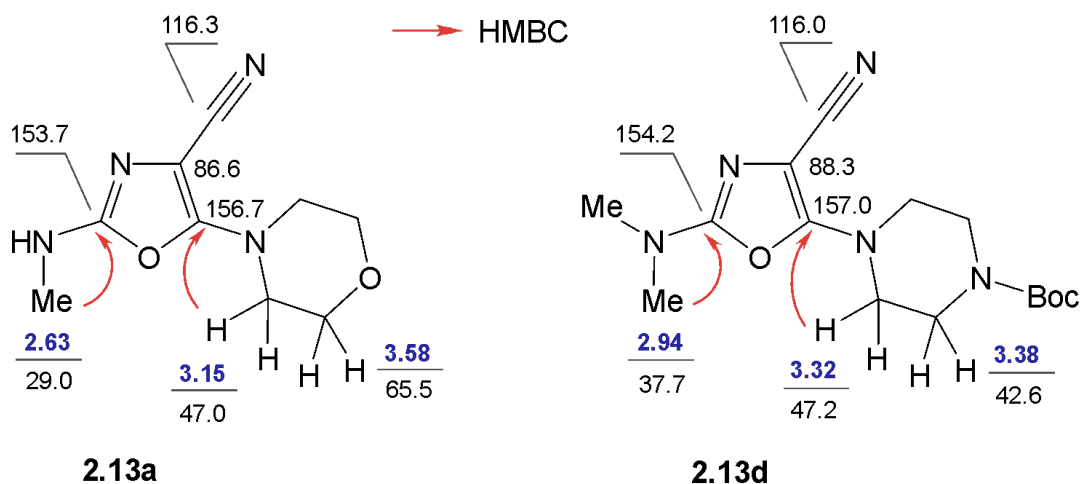
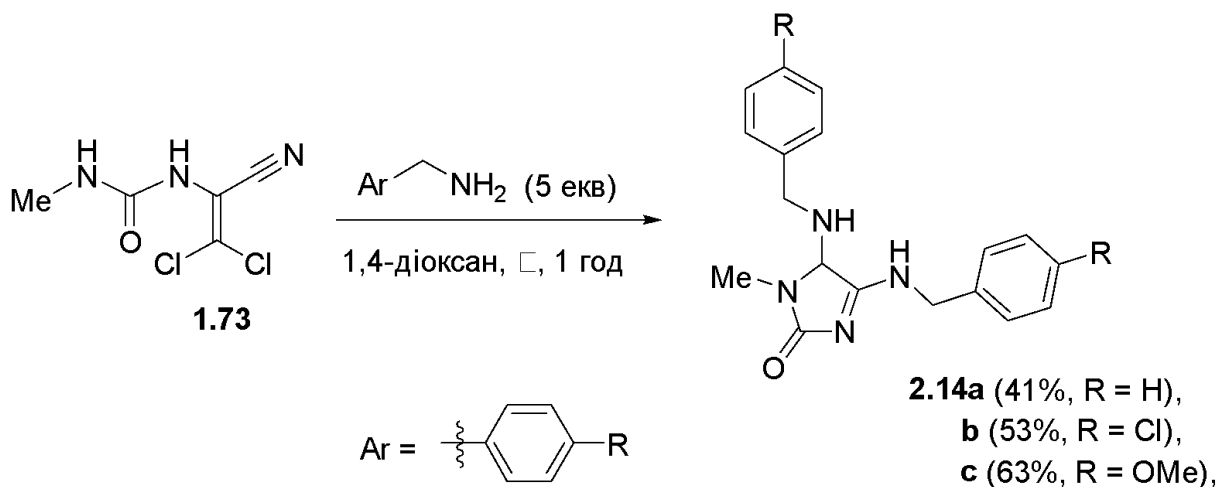


Рисунок 2.3

Віднесення сигналів (м.ч.) у спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР сполук **2.13a** та **2.13d** та основні кореляції HMBC

Неочікувано, але коло амінів, придатних для синтезу оксазолів **2.13** обмежується морфоліном і піперазинами: при взаємодії в тих же умовах *N*-метилсечовини **1.73** з бензиламінами відбувалась гетероциклізація по іншому типу, за участю двох еквівалентів аміну та з утворенням імідазолонів **2.14** (схема 2.8).

Схема 2.8



Хоча наведена формула узгоджується із даними ЯМР спектроскопії і мас-спектрометрії, для надійного встановлення будови сполук **2.14** цього не достатньо; тому було здійснено РСА однієї із похідних (рис. 2.4).

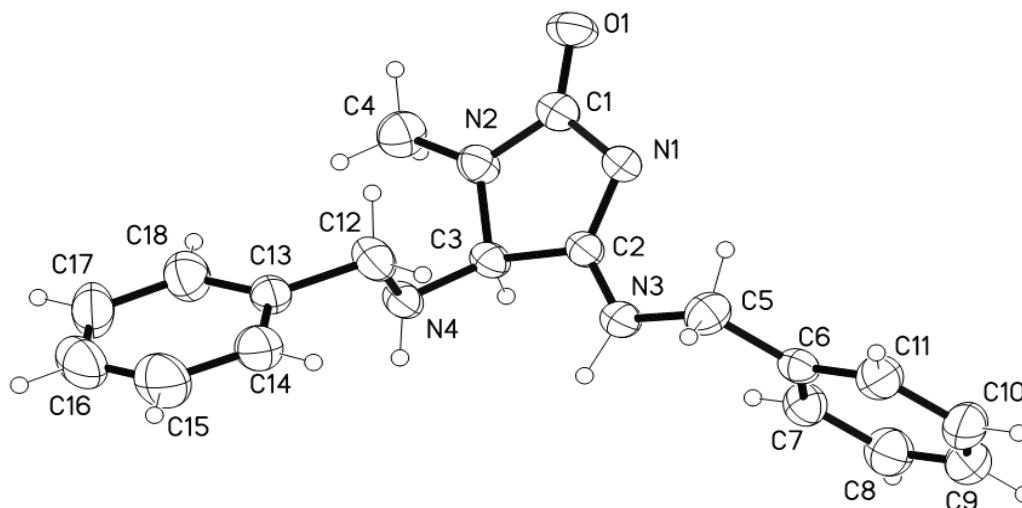


Рисунок 2.4

Загальний вигляд молекули сполуки **2.14a**.

Основні довжини зв'язків і валентні кути:

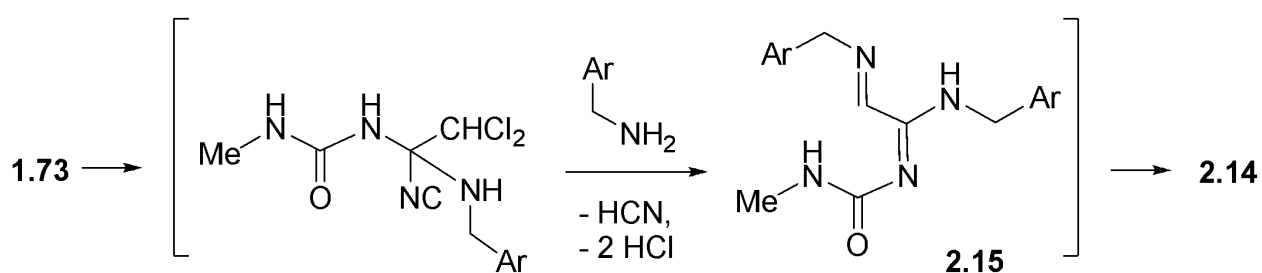
O¹-C¹ 1.252(3), N¹-C² 1.348(3), N¹-C¹ 1.430(3), N²-C¹ 1.393(3), N²-C³ 1.467(3),
C²-C³ 1.553(3), N³-C² 1.324(3), N³-C⁵ 1.476(3), N⁴-C³ 1.465(3), N⁴-C¹² 1.473(3) Å;
C²-N¹-C¹ 106.0(2), N²-C¹-N¹ 110.3(2), C¹-N²-C³ 111.3(2), N²-C³-C² 98.5(2),
N¹-C²-C³ 113.5(2), C²-N³-C⁵ 124.0(2), C³-N⁴-C¹² 115.9(2) °

У структурі **2.14a** центральний цикл C¹C²C³N¹N² планарний, вихід атомів з середньоквадратичної площини становить 0.0270 Å, а фенільні кільця C⁶-C¹¹ і C¹³-C¹⁸ розгорнуті і утворюють з ним двогранні кути 72.0(1) і 45.3(1)°, відповідно. Розподіл довжин зв'язків у гетероциклах свідчить про спряження в системі атомів N¹N²C¹C², оскільки зв'язки мають проміжне значення між одинарними та подвійними (див. підпис до рис. 2.4). Цікаво відзначити, що зв'язки N¹-C² 1.348(3) і N³-C² 1.324(4) значно коротші, ніж типовий одинарний CN-зв'язок (1.45 Å), а атоми азоту N¹ і N³ в кристалі утворюють між собою скорочений міжмолекулярний контакт 2.999(3) Å через утворення N³-H³ⁿ ... N¹ водневого зв'язку з параметрами N³-H³ⁿ 0.96(2) Å, N³-H³ⁿ-N¹

175(2)°. Атом N³ має плоскотригональну, а N⁴ – пірамідальну конфігурацію зв'язків. Відповідні суми валентних кутів при цих атомах складають 359.3(2) та 348(3)°.

Структура **2.14** може сформуватись, якщо ще до стадії циклізації один залишок бензиламіну замістить у вихідній сечовині нітрильну групу, а інший – два атоми хлору, внаслідок чого утвориться проміжна сполука **2.15** (схема 2.9).

Схема 2.9



Висновки до розділу 2

Отже, внаслідок пошуку препаративно доцільних способів утворення функціоналізованих іміноімідазолідинонів на основі похідних *N*-карбамоїл-ADAN, нами вперше були отримані *N*-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовини із хлороетильним та хлоропропільним залишком біля атому *N'*. Не зважаючи на те, що стадія гетероциклізації ускладнена утворенням продуктів розкладу, було отримано продукти їх циклізації —

1-(3-хлороетил/пропіл)-4-(дихлорометилен)-5іміноімідазолідин-2они. Останні можуть бути рекомендовані для введення в молекули іміногідантоїнового залишку шляхом алкілювання.

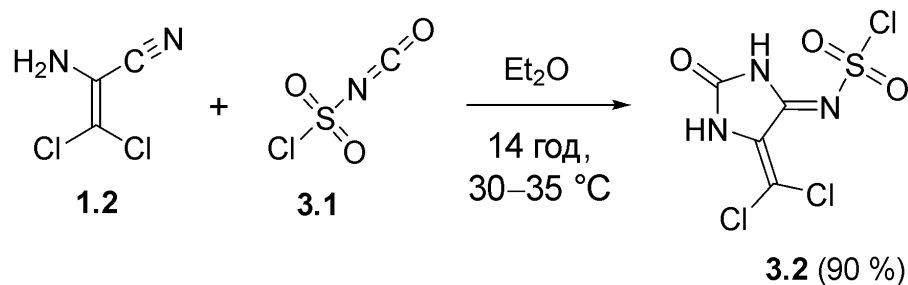
Зі свого боку, *N*-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовини з однією або двома метильними групами біля атому *N'* під дією надлишку аміну можуть зазнавати гетероциклізації за двома напрямками. 1-(2,2-Дихлоро-1-ціановініл)-3-метилсечовина та 3-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)-1,1-диметилсечовина із морфоліном, *N*-Вос- та *N*-метилпіперазином утворюють 2,5-діаміно-4-ціанооксазоли. Натомість з бензиламинами 1-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)-3-метилсечовина реагує із утворенням 4,5-ді(бензиламино)-1-метил-1*H*-імідазол-2(5*H*)-онів, що потребує заміщення двома залишками аміну і двох атомів Cl, і CN-групи. Обидві реакції відбуваються із невисокими виходами і, вочевидь, супроводжуються багатьма побічними процесами, але розроблена нами методика (додавання сечовини до киплячого розчину аміну) дозволяє збільшити виходи кінцевих сполук до прийнятних.

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ N-[5-(ДИХЛОРОМЕТИЛЕН)-2-ОКСОІМІДАЗОЛІДИН-4-ІЛІДЕН]СУЛЬФАМІДІВ

3.1. Взаємодія 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу з хлоросульфонілізоціанатом

Хлоросульфонілізоціанат (**3.1**) – один із небагатьох досліджених нами похідних карбонатної кислоти, здатних ефективно ацилювати аміногрупу ADAN **1.2**. Характер взаємодії між сполуками **1.2** та **3.1** більш складний, ніж ацилювання ADAN, наприклад, фенілізоціанатом. Остання реакція зображена вище на схемі 1.31, і полягає у звичайному ацилюванні аміногрупи з утворенням похідної фенілсечовини **1.70**. Але при дії на ADAN **1.2** ізоціанату **3.1** зупинитися на стадії сечовини не вдається: гетероциклізація з утворенням іміноімідазолідинону **3.2** відбувається відразу в реакційній суміші без додаткового внесення основи. Іншою суттєвою відмінністю від гетероциклізації за участю фенілізоціанату було те, що хлоросульфонільна група була приєднана не до ендоециклічного атому азоту гетероциклу, а до екзоциклічного атому азоту іміногрупи (схема 3.1) [Помилка! Закладку не визначено., Помилка! Закладку не визначено.] (цей факт було встановлено згодом при рентгеноструктурному аналізі однієї із похідних цього сульфохлориду).

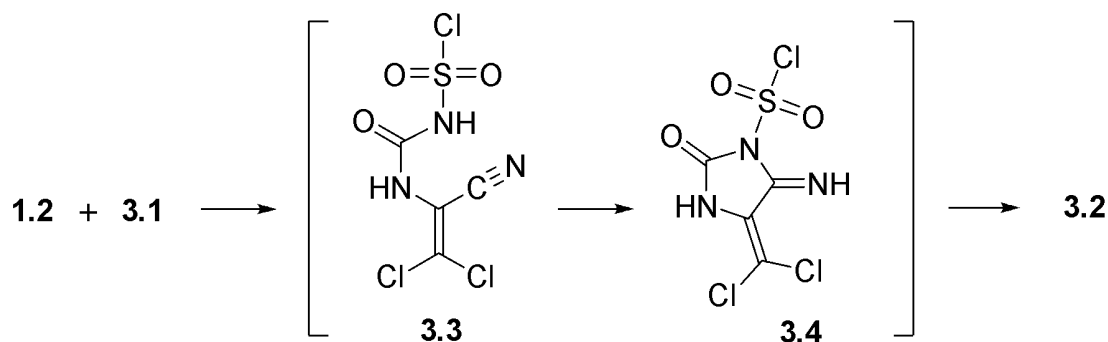
Схема 3.1



Пояснити утворення сполуки **3.2** можна наступним чином (схема 3.1). На першій стадії ізоціанат **3.1** ацилює аміногрупу ADAN **1.2** з утворенням

проміжної сечовини **3.3**, яка зазнає внутрішньомолекулярної гетероциклізації за участю ціаногрупи у імідазолідинон **3.4**; ці структури аналогічні продуктам реакції, що послідовно утворюються на основі ADAN та фенілізоціанату; для порівняння – див. *схему 1.31*, сполуки **1.70**, **1.71**. А ось для трансформації іміноімідазолідинону **3.4** у ізомерну йому сполуку **3.2** можна запропонувати два варіанти: відбувається або міграція катіону хлоросульфонію, або рециклізація на зразок перегрупування Дімрота. В будь якому випадку, рушійною силою останньої стадії є, вочевидь, зменшення стеричної напруги та відштовхування між електронегативними атомами.

Схема 3.2



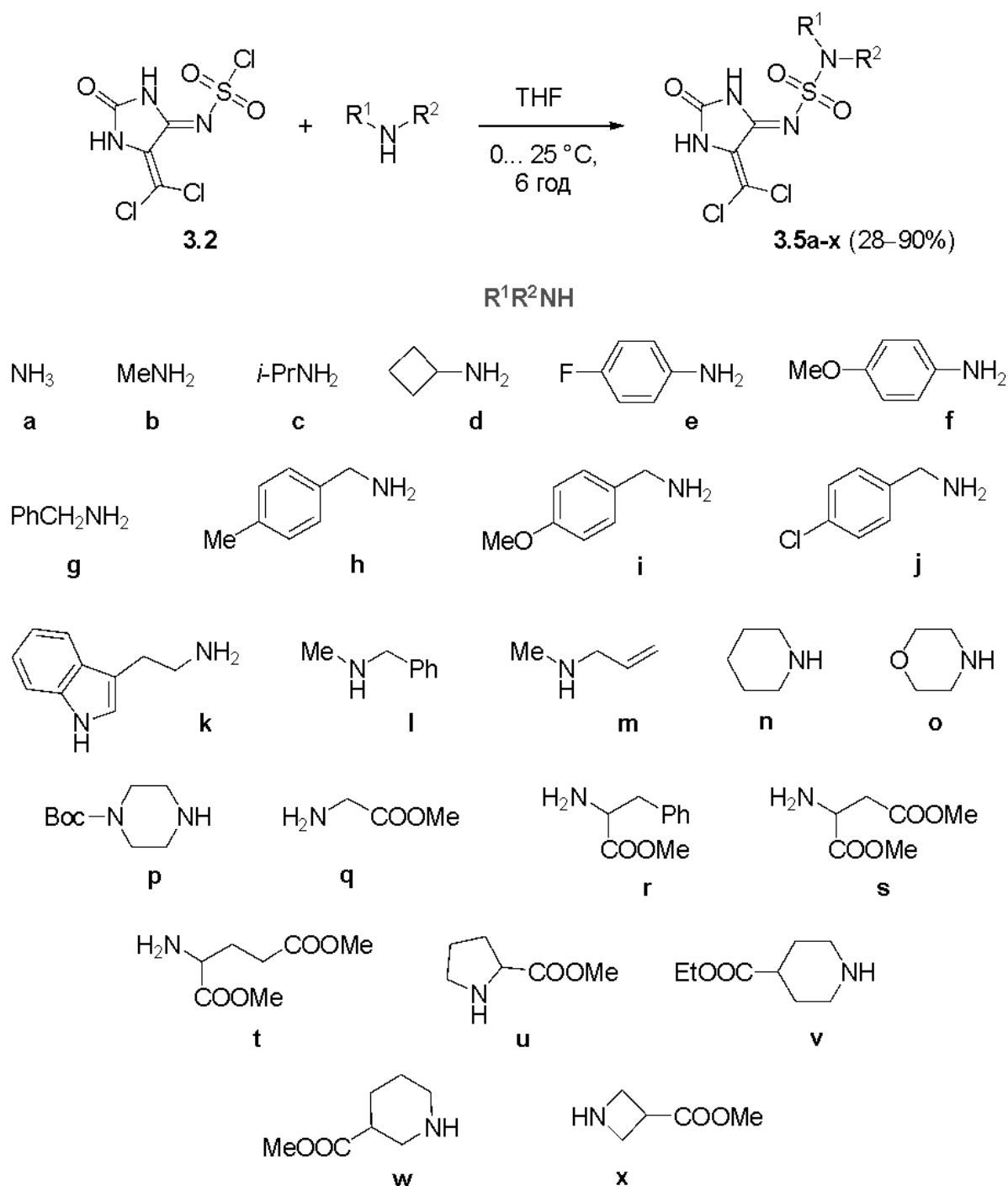
Утворення сульфохлориду **3.2** відбувається за м'яких умов і з високим виходом. Не зважаючи на зосередження в цій малій молекулі великої кількості полярних реакційноздатних фрагментів, сполуку **3.2** можна вважати порівняно стійкою: у атмосфері аргону при 0 °C її можна зберігати досить тривалий час. Разом із тим, на нашу думку, ця речовина мала б бути достатньо реакційноздатною, в першу чергу – за рахунок хлоросульфонільного фрагменту, тому було вирішено перевірити активність цього субстрату в реакціях з різноманітними амінами, що в перспективі могло дати нові похідні іміноімідазолідинону з фармакофорною сульфамідною групою.

3.2. Синтез сульфамідів на основі

(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлориду

При дослідженні реакційної здатності сульфохлориду **3.2** по відношенню до амінів виявилось, що сульфаміди загальної формули **3.5** можна отримати за участю різноманітних амінів.

Схема 3.3



Це перетворення було проведене за участю простих аліфатичних амінів, циклобутиламіну, бензиламінів та триптаміну, насичених циклічних вторинних амінів; також ця реакція буде результативною для естерів природних та синтетичних амінокислот та аміаку [Помилка! Закладку не визначено. – Помилка! Закладку не визначено., Помилка! Закладку не визначено., Помилка! Закладку не визначено.]. У більшості випадків виходи сульфамів **3.5** були близько 70 % (за винятком речовин на основі аміаку і метиламіну).

Враховуючи, що вихідний сульфохлорид **3.2** не рекомендується нагрівати, реакцію його з амінами проводили в абсолютному ТГФ, протягом тривалого часу, поступово підвищуючи температуру від 0 °С до кімнатної. Оскільки для реакції використовується значний надлишок аміну, додавання основи не потрібне.

При доведенні будови отриманих сульфамідів, з огляду на велику кількість гетероатомних угруповань, що неоднозначно ідентифікуються за допомогою спектральних методик, вкрай необхідним було застосування РСА. Завдяки цьому дослідженню, проведеному для морфолінової похідної **3.5o** (рис. 3.1).

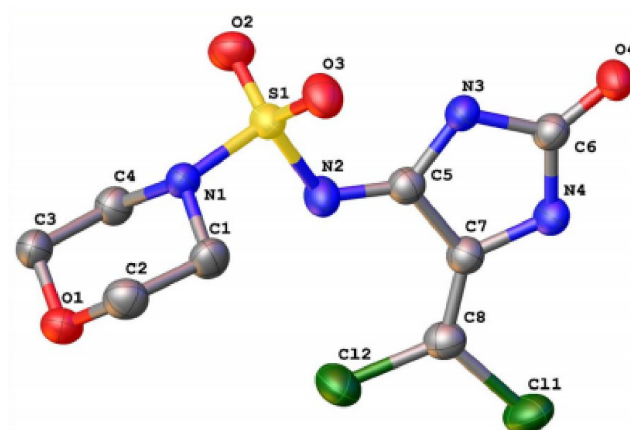


Рисунок 3.1

Загальний вигляд молекули сполуки **3.5o**

Саме рентгено-структурне дослідження сполуки **3.5o** виявило той факт, що сульфонільна група знаходиться біля екзоциклічного атому азоту. Також, згідно

з даними РСА, C=N-зв'язок у молекулі **3.5o** знаходиться у більш стерично вигідній *Z*-конфігурації з кутом скручення N³-C⁵-N²-S¹ близько 8° (*рис. 3.1*).

Що стосується інших спектральних характеристик, то найбільш лаконічні, вочевидь, – спектри ¹H ЯМР, в яких спільним для усіх сульфамідів **3.5** є лише наявність двох уширених синглетів NH-протонів (приклад ¹H та ¹³C ЯМР спектрів зображено на *рис. 3.2*).

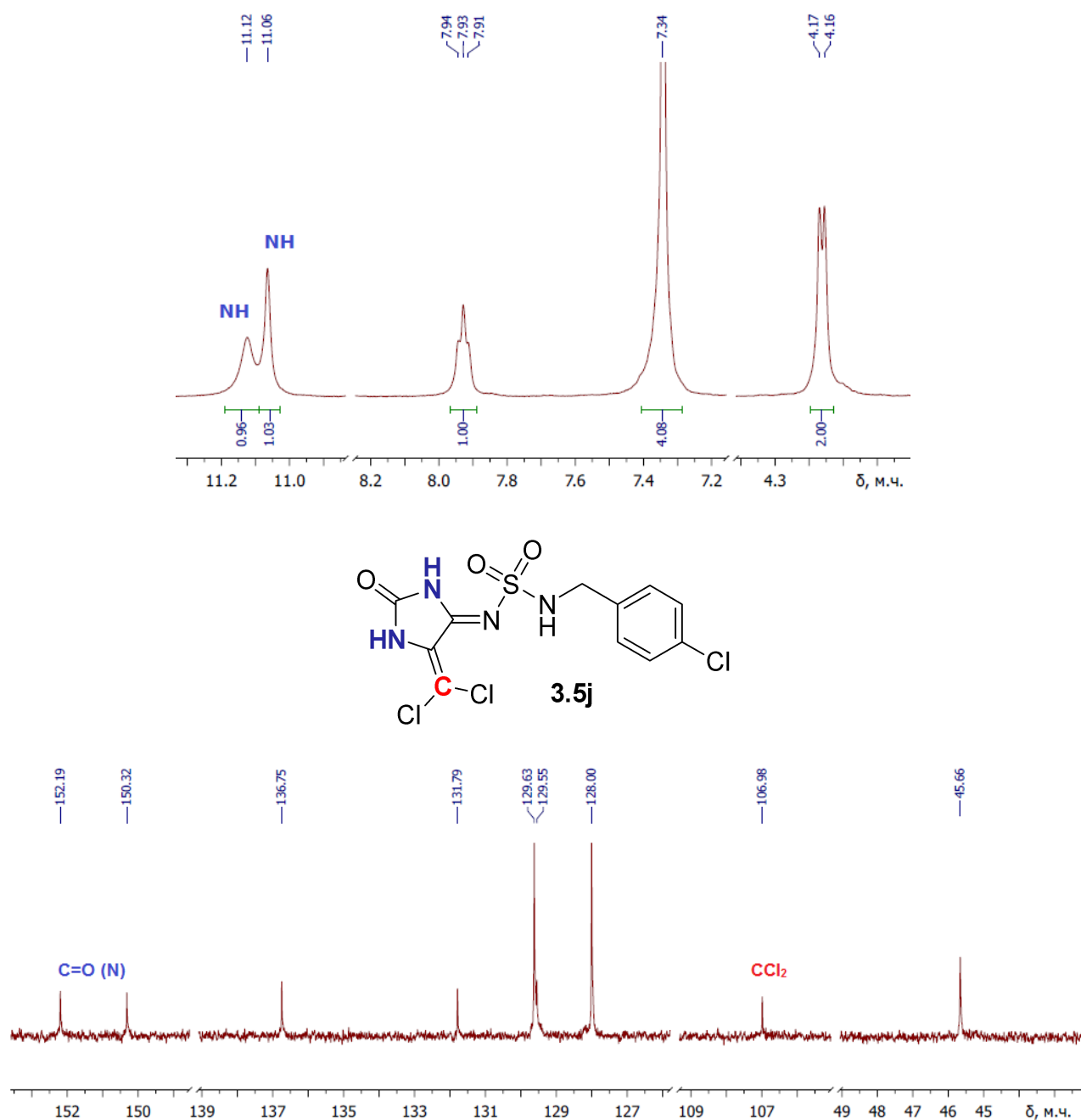


Рисунок 3.2
¹H та ¹³C ЯМР спектри сполуки **3.5j**

Розташування сигналів чотирьох атомів вуглецю імідазолідинової системи в спектрах ¹³C ЯМР є цілком передбачуваним; тут звертає на себе увагу сигнал у найбільш сильному полі – близько 107 м.ч., – що належить атому вуглецю CCl₂-групи (рис. 3.2).

ІЧ спектри виявилися досить інформативними, у більшості випадків можна спостерігати окремо інтенсивні смуги поглинання карбонільної групи фрагменту сечовини, подвійних C=C та C=N зв'язків, та дещо менш інтенсивні смуги поглинання сульфонільної групи (рис. 3.3).

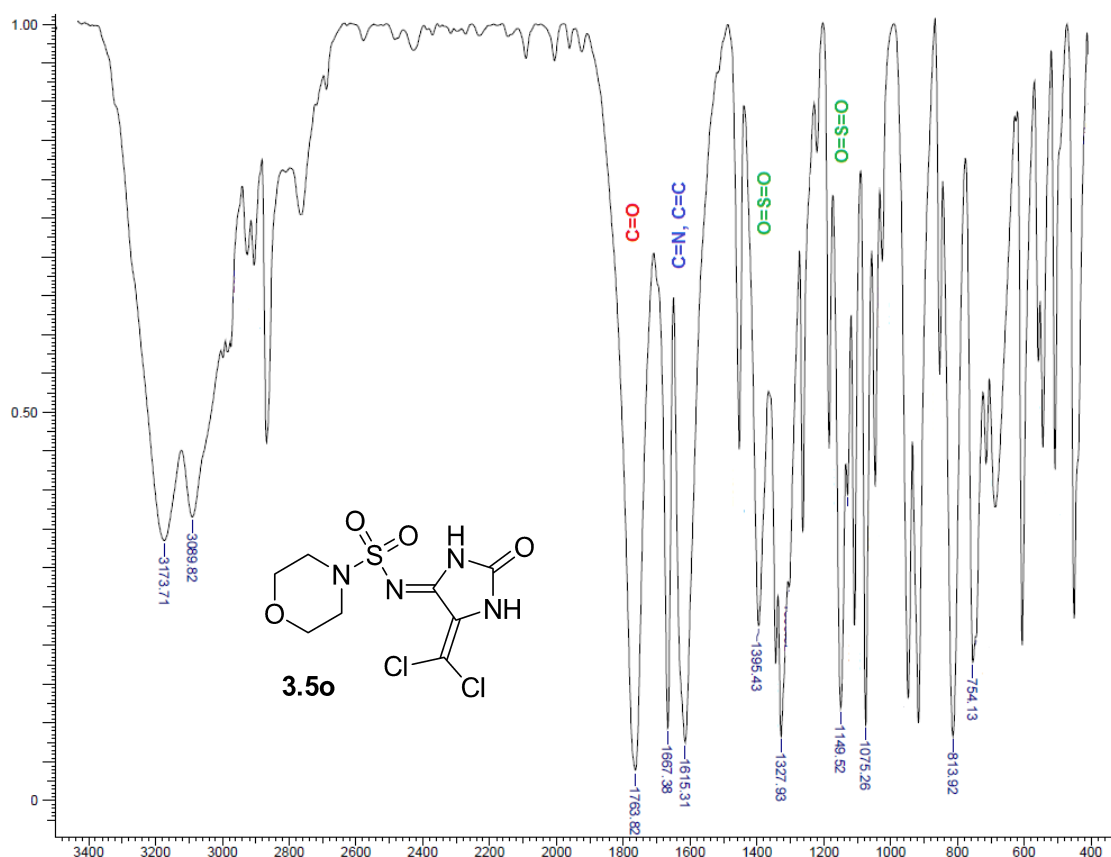


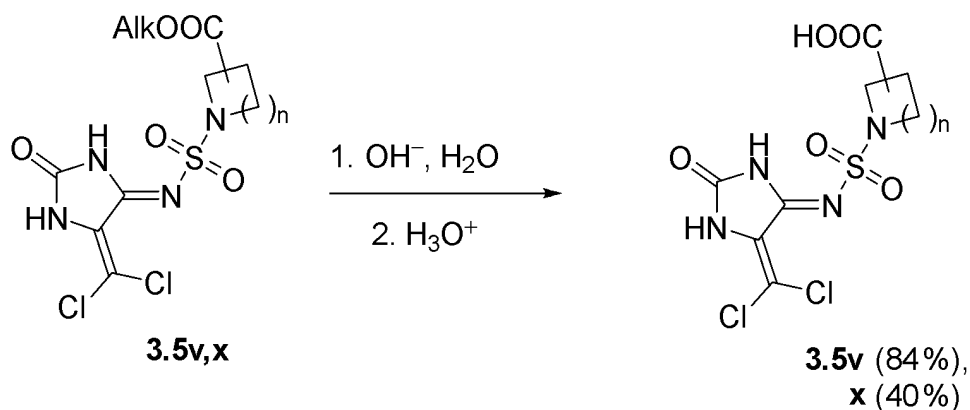
Рисунок 3.3
ІЧ спектр сполуки **3.5o**

Сульфаміди **3.5** показали себе здатними до подальших хімічних модифікацій. Успішними були три типи перетворень: гідроліз естерної групи, зняття Вос-захисту та алкілювання атому азоту імідазолонового фрагменту.

Речовини з вільною карбоксильною групою були отримані із естерів **3.5v,x** в умовах лужного гідролізу (схема 3.4) [Помилка! Закладку не визначено. – Помилка! Закладку не визначено., Помилка! Закладку не визначено.], що характерно, гідролізу

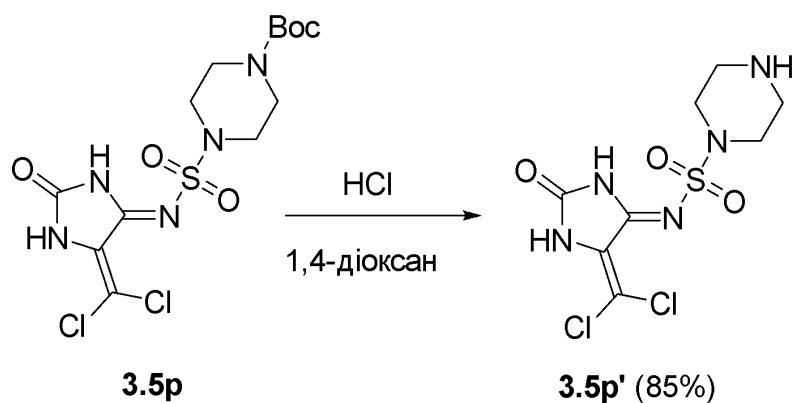
інших функціональних груп молекули та її гетероциклічного фрагменту не спостерігалось. Збереження імідазолонового циклу можна пояснити тим, що гідантоїни в лужному середовищі існують у вигляді стабільного до гідролізу аніону.

Схема 3.4



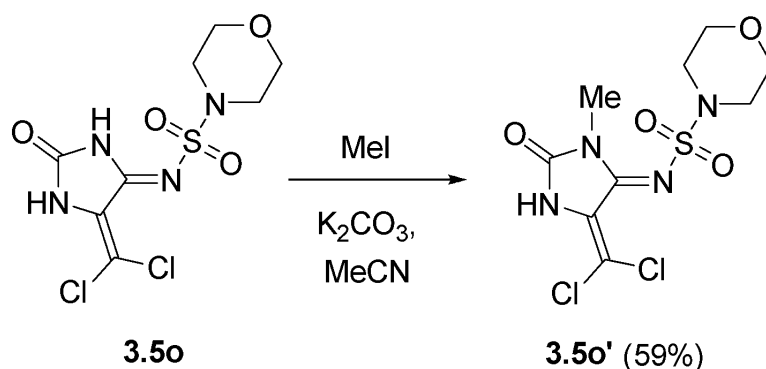
Зняття Вос-захисту речовини **3.5p** було проведено дією розчину сухого хлороводню в абсолютному діоксані (схема 3.5); амін **3.5p'**, звісно, був вилучений у вигляді гідрохлориду [Помилка! Закладку не визначено.].

Схема 3.5



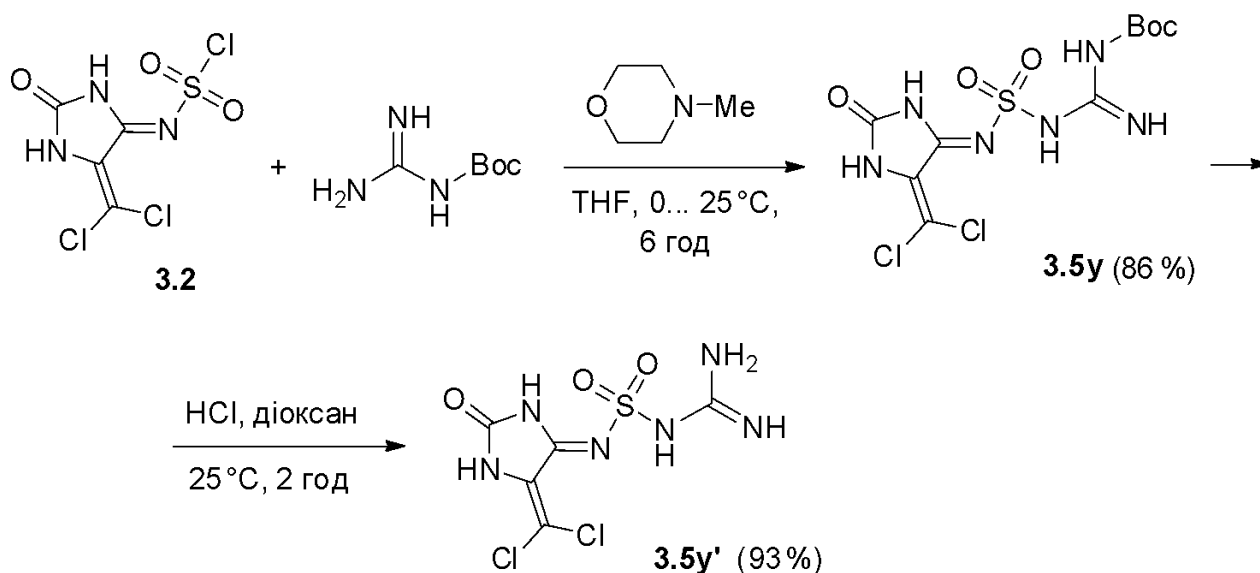
Алкілювання 3-го атому азоту імідазолідинової системи похідної **3.5o** відбувається з досить непоганою селективністю, в умовах реакції $\text{S}_{\text{N}}2$ (схема 3.6) [Помилка! Закладку не визначено.].

Схема 3.6



Окремо хотілось би згадати про синтез на основі сульфохлориду **3.2** сульфаміду **3.5y** з Вос-захищеним гуанідиновим фрагментом (схема 3.7): в цьому випадку використовувався лише невеликий надлишок *N*-Вос-гуанідину та *N*-метилморфолін у якості основи. Зняття Вос-захисту та утворення гідрохлориду **3.5y'** відбувалось за стандартною методикою, у діоксановому розчині HCl і з високим виходом (схема 3.7).

Схема 3.6



Зауважимо, що, майбуть, найбільш відомим сульфамідом із залишком гуанідину є Фамотидин – препарат для лікування виразки шлунку (рис. 3.4).

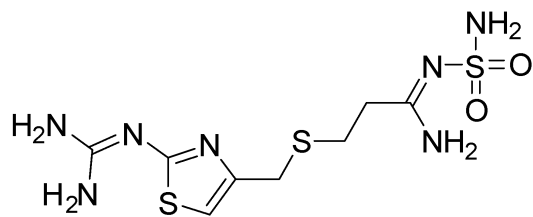


Рисунок 3.4

Фамотидин – засіб для лікування пептичної виразки
та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби,
антагоніст H_2 -рецепторів

Висновки до розділу 3

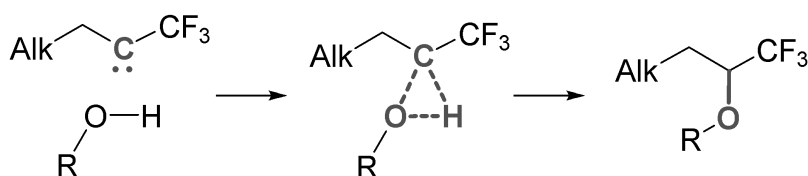
Отже, взаємодія 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрилу з хлоросульфонілізоціанатом є зручною препаративною методикою синтезу унікального за своєю будовою сульфохлориду – (5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлориду. Вказана сполука володіє усіма необхідними характеристиками "білдінг-блоку", зручного для синтезу сульфамідів: її легко отримати з високим виходом, вона придатна до тривалого зберігання (хоча і в інертній атмосфері за низької температури) та реагує з утворенням сульфамідів із широким колом амінів: аміаком, простими аліфатичними амінами, циклобутиламином, бензиламинами та триптаміном, насиченими циклічними вторинними амінами та естерами природних та синтетичних амінокислот. Ряд отриманих сульфамідів можна урізноманітнити також шляхом подальшої модифікації, а саме: гідролізом естерної групи та зняття Вос-захисту у складі залишку аміну та алкілюванням атому азоту імідазолонного фрагменту.

**РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ N-[5-(ДИХЛОРОМЕТИЛЕН)-
2-ОКСОІМІДАЗОЛІДИН-4-ІЛІДЕН]СУЛЬФАМІДІВ
З ТРИФЛУОРОМЕТИЛДІАЗИРИНОВИМ ФРАГМЕНТОМ
В АМІНОВОМУ ЗАЛИШКУ**

Як показано у попередньому розділі, (Z)-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлорид (3.2) може реагувати із багатьма амінами, що відрізняються як за активністю аміногрупи, так і за наявністю різноманітних, досить активних угруповань. Тому нами було вирішено ввести в молекулу таких гідантоїнових сульфамідів угруповання, цікаве для фотохімічних досліджень. Фрагментом, що нас зацікавив, був діазирин із трифторметильною групою. Такі похідні фігурують у сучасних розробках фотозондів (міток), що можна було б в перспективі застосовувати у біологічних середовищах [⁵⁶, ⁵⁷].

Розкладаючись при опроміненні, діазирин формує карбен (карбеноїд) [⁵⁸], здатний взаємодіяти із середовищем, зокрема, "вклинюватись" у активні зв'язки (схема 4.1).

Схема 4.1



-
- ⁵⁶. Das, J. Aliphatic Diazirines as Photoaffinity Probes for Proteins: Recent Developments. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4405–4417.
- ⁵⁷. Zhang, T.; Ondrus, A. E. Structure, Bonding, and Photoaffinity Labeling Applications of Dialkyldiazirines. *Synlett* **2021**, *asap* (doi: 10.1055/a-1437-8202).
- ⁵⁸. Schmitz, E.; Habisch, D.; Stark, A. Diazirines as Carbene Precursors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 548-548.

На нашу думку, молекули, що поєднують гідантоїновий цикл, фармакофорну сульфамідну групу та фотоактивний діазириновий фрагмент можуть виявити комплексну дію на біологічні системи. Для створення таких речовин, нами було вирішено розробити синтез циклічних вторинних амінів із трифлуорометилдіазириновим фрагментом та отримати дією на них сульфамойлхлориду **3.2** відповідні сульфаміди.

Вибір на користь саме таких цільових структур було обумовлено літературними даними. По-перше, циклічні вторинні аміни – азетидин, піролідин, піперидин тощо – одні з найбільш популярних вторинних амінів у хімії лікарських засобів [59, 60]. По-друге, трифлуорометильна група в перспективі, при використанні речовини у якості мітки може забезпечити більшу селективність, що підтверджено літературними даними. Так, у в результаті дослідження можливості використання ароматичних діазиринів у якості фотомітки [61] було показано, що ці похідні при опроміненні швидко ізомеризуються у діазосполуки [62], які, внаслідок малої стабільності та високої активності, спричиняють неспецифічне мічення. Пізніше було запропоновано вирішити цю проблему шляхом введення до діазиринового циклу CF₃-групи [63]:

⁵⁹. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. Rings in Drugs. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845–5859.

⁶⁰. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257–10274.

⁶¹. Smith, R. A. G.; Knowles, J. R. Aryldiazirines. Potential Reagents for Photolabeling of Biological Receptor Sites. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5072–5073.

⁶². Smith, R. A. G.; Knowles, J. R. The Preparation and Photolysis of 3-Aryl-3H-diazirines. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1975**, 7, 686–694.

⁶³. Brunner, J.; Senn, H.; Richards, F. M. 3-Trifluoromethyl-3-phenyldiazirine. A New Carbene Generating Group for Photolabeling Reagents. *J. Biol. Chem.* **1980**, 255, 3313–3318.

навіть якщо відповідні діазосполуки утворювались, вони були стабільними та неактивними і не призводили до неспецифічного мічення молекул.

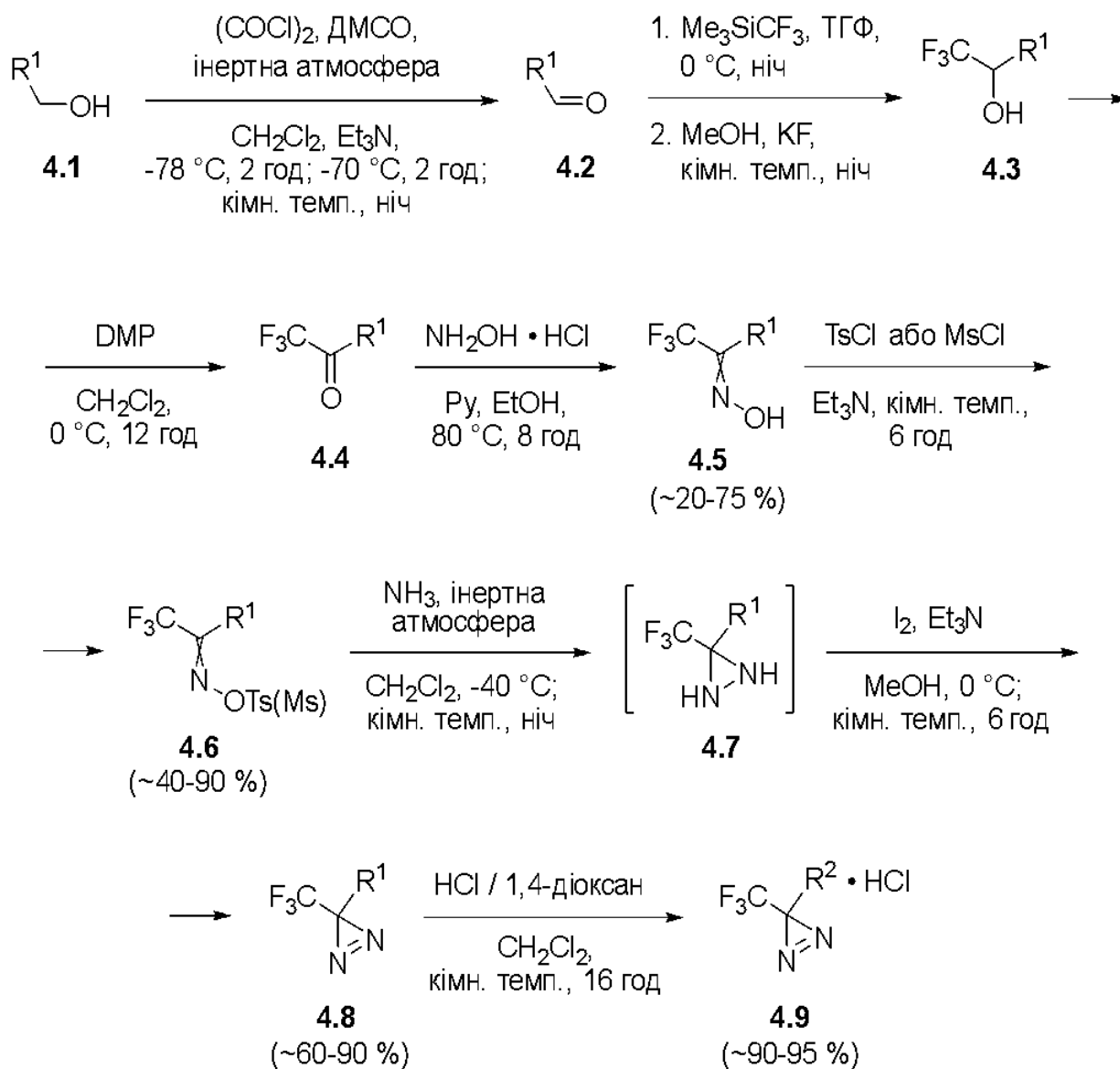
4.1. Синтез циклічних вторинних амінів із трифлуорометилдіазириновим фрагментом та їх фотохімічні властивості

У синтезі цільових амінів ми виходили із комерційно доступних спиртів **4.1** [Помилка! Закладку не визначено.]. Ці сполуки за допомогою стандартних реакцій (*схема 4.2*) були послідовно перетворені на:

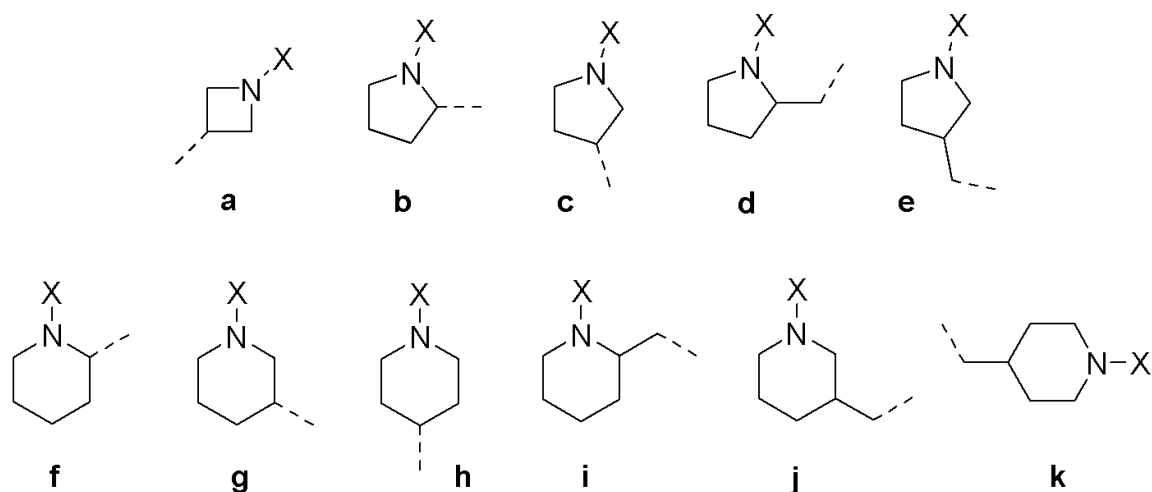
- 1) альдегіди **4.2** (за реакцією Сверна);
- 2) похідні трифлуороетанолу **4.3** (внаслідок конденсації з трифлуорометилтриметилсиланом);
- 3) трифлуорометилкетони **4.4** (окиснення реагентом Десса – Мартіна);
- 4) оксими **4.5** та *O*-тозил(мезил)оксими **4.6**;
- 5) діазирини **4.8** (за одноколбовим методом через стадію утворення діазиридину **4.7**).

Після формування діазиринового циклу на завершальній стадії було проведено зняття Вос-захисту та отримані цільові аміни **4.9** у вигляді гідрохлоридів (*схема 4.2*). У випадку несиметрично заміщених піролідинів та піперидинів продукти, звісно, були вилучені у формі рацемічної суміші.

Схема 4.2



Цю схему було реалізовано для багатьох похідних піперидину, піролідину, а також для 3-заміщеного азетидину (рис. 4.1).



R^1 (X = Boc), R^2 (X = H)

Рисунок 4.1

Перелік фрагментів R^1 та R^2 (на схемі 4.2)

В експериментальній частині (розділ 7.4) наведено загальні методики, а також дані репрезентативного набору сполук на основі амінів **4.9b** та **4.9h** (рис. 4.2), які в подальшому було використано для одержання гідантоїнових сульфамідів і інших субстратів для біологічних та фотохімічних експериментів, а також азетидинової похідної **4.9a**. Остання є переконливим прикладом результативності методики: усі стадії можуть бути проведені в мультиграмових кількостях із достатніми виходами, навіть для речовини, що є комбінацією двох достатньо напружених циклів – азетидинового і діазиринового. Власне кінцевий продукт **4.9a** було отримано у кількості понад 5 г після 8 стадій із 122 г Вос-захищеного 3-гідроксиметилазетидину **4.1a**.

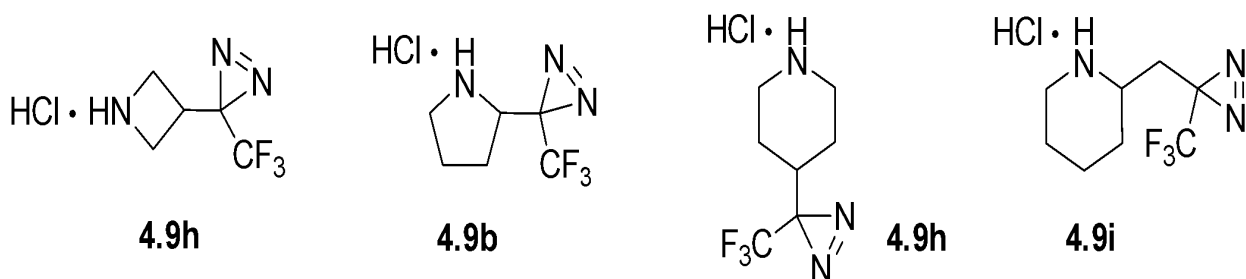
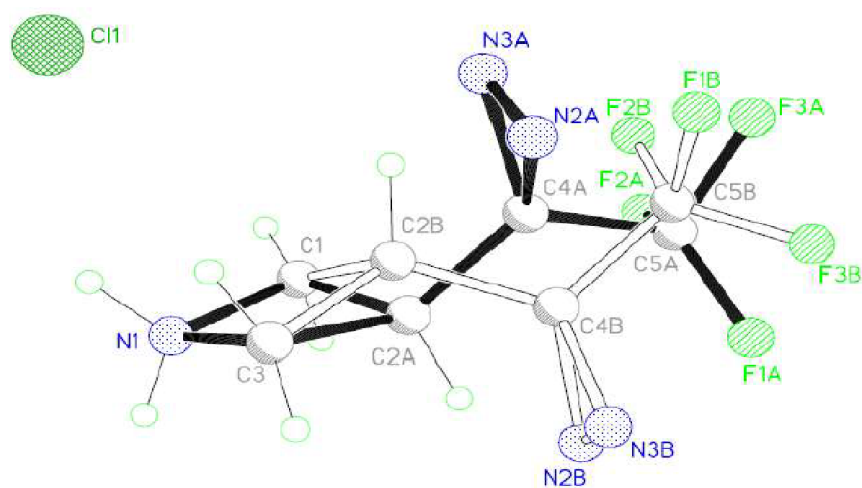
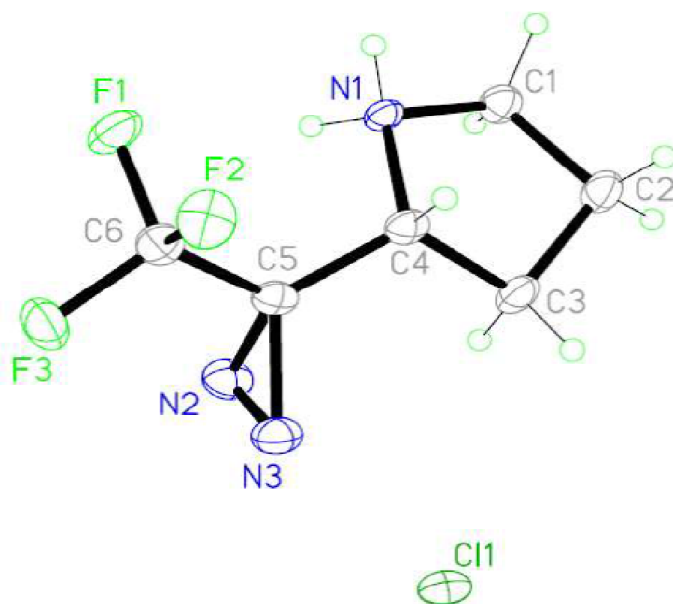


Рисунок 4.2

Окрім реєстрації необхідних спектральних та фізико-хімічних параметрів діазиринів, для однозначного доказу їх будови був використаний РСА, проведений для азетидину **4.9a** та одного із ключових представників ряду піролідину **4.3b** (рис. 4.3a,b, відповідно).



(a)



(b)

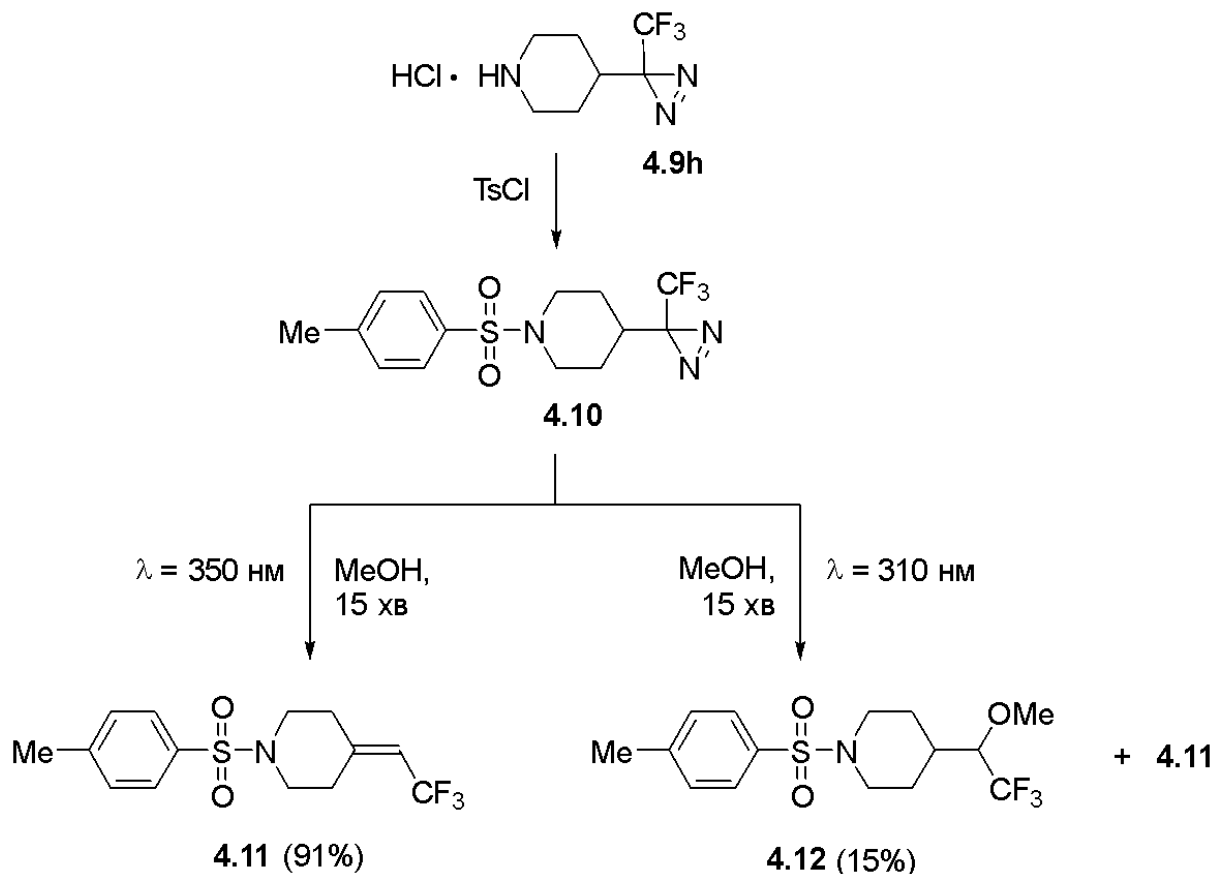
Рисунок 4.3

Просторова структура молекул амінів
4.9a · HCl та *rac*-**4.9b · HCl** згідно з даними РСА;
 (теплові еліпсоїди наведено з 50 % вірогідністю)

Для дослідження шляхів можливої взаємодії отриманих діазиринів із середовищем, ми провели фотохімічний експеримент за участю модельного сульфаміду **4.10** (схема 4.3).

Виявилось, що для утвореного карбену реалізуються два можливих шляхи перетворень: ізомеризація в алкен [64] та вклинення по ОН-зв'язку. При опроміненні у спиртовому розчині на довжині хвилі 350 нм за короткий час речовина майже повністю перетворилась в алкен **4.11** (схема 4.3), але за меншої довжини хвилі у 310 нм, окрім алкenu **4.11**, було знайдено помітну кількість метоксипохідної **4.12**. Отже, карбеноїди, отримані при опроміненні таких азиридинів, дійсно можуть вклинюватись у зв'язки молекул середовища, що робить обґрунтованим їх подальше вивчення у якості фотоміток.

Схема 4.3



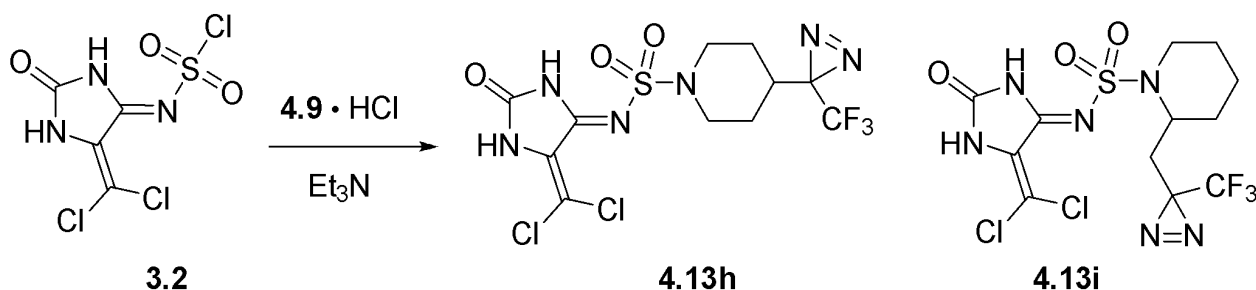
⁶⁴. Modarelli, D. A.; Morgan, S.; Platz, M. S. Carbene Formation, Hydrogen Migration, and Fluorescence in the Excited States of Dialkyldiazirines. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7034–7041.

**4.2. Взаємодія трифлуорометилдіазириновмісних
циклічних вторинних амінів із (Z)-(5-(дихлорометилен)-
2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлоридом**

Синтезовані аміни із трифлуорометилдіазириновим фрагментом вилучаються та зберігаються у формі гідрохлоридів, отже їх реакція із сульфохлоридом **3.2** потребує додавання основи. Таким чином, синтез цільових сульфамідів **4.13** було проведено у ТГФ при співвідношенні реагентів 1 : 1 в присутності 2 екв Et_3N (схема 4.4).

Інших відмінностей поведінки таких амінів у реакції з сульфохлоридом від поведінки амінів більш простої будови не спостерігалось: продукти були вилучені із досить високими виходами та очищені колонковою хроматографією (див. експ. частину, розділ 7.4).

Схема 4.4



Про присутність у молекулі трифлуорометилдіазирину свідчить наявність у спектрах ^{13}C ЯМР сигналів атому вуглецю CF_3 -групи (квартет у області 120–125 м.ч.), а також малоінтенсивний сигнал атому вуглецю діазирину – близько 85 м.ч. (рис. 4.4). Хімічний зсув CF_3 -групи у ^{19}F ЯМР, очікувано, – близько 70 м.ч.

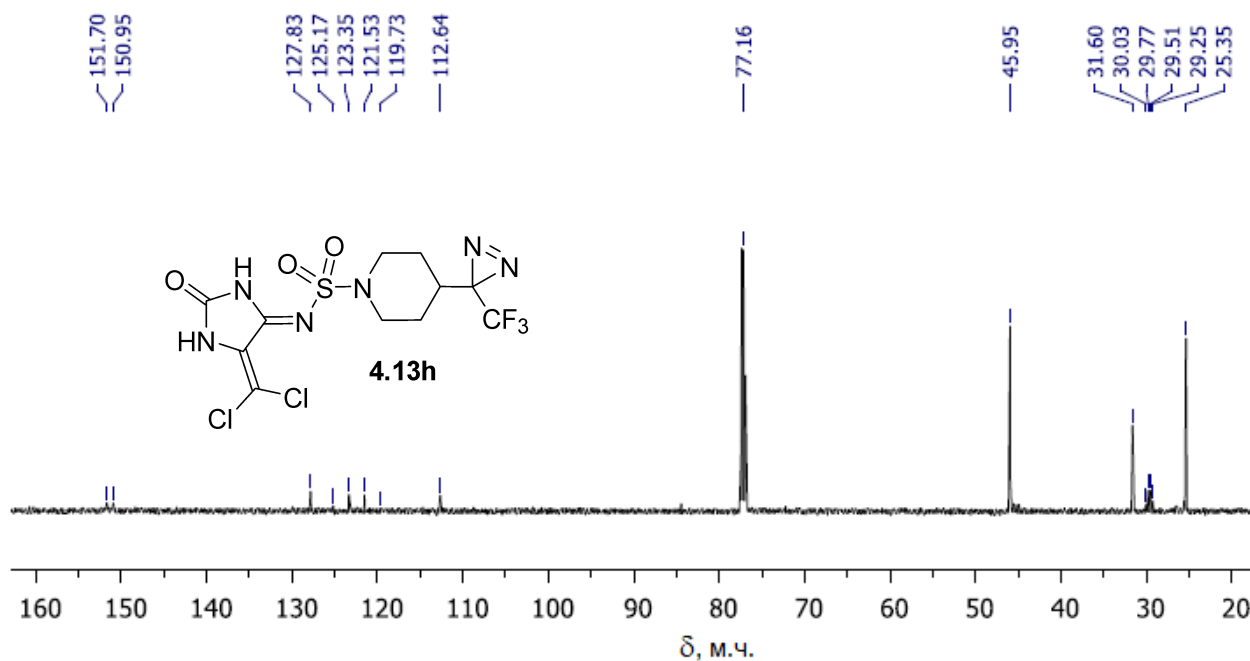


Рисунок 4.4
Спектр ^{13}C ЯМР діазирину **4.13h**

На завершення обговорення варто підкреслити відносну стійкість діазиринового фрагменту. Так, вихідні аміни з діазириновим фрагментом у формі гідрохлоридів без будь-яких помітних змін можуть зберігатися протягом кількох місяців. Короткотривале нагрівання до 100 °C також не викликає деструкції речовини, а ознаки її руйнування спостерігаються лише за температур >120 °C. Проведені перетворення, – зняття Вос-захисту, утворення сульфамідів та супутні процедури виділення та очистки, – також відбувались без супроводжених з розкладом діазирину побічних процесів, що свідчить на користь значних синтетичних можливостей цих субстратів.

Висновки до розділу 4

Отже, взаємодія (Z)-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4іліден)сульфамойлхлориду та вторинних циклічних амінів з трифлуорометилдіазириновим замісником – результативна стратегія введення фоточутливого діазиринового фрагменту в молекулу потенційно біологічно активного гідантоїнового сульфаміду. Хоча створення трифлуорометилдіазиринового залишку на основі альдегідної групи – багатостадійний процес, однак нам вдалось розробити надійні препаративні методики кожної зі стадій, що дозволило досягти високих виходів навіть 3-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирин-3-іл)азетидину. Також було отримано низку піролідинів та піперидинів до яких трифлуорометилдіазириновий замісник було приєднано за різними положеннями як безпосередньо, так і через метиленову ланку.

Також нам вдалося продемонструвати можливість використання синтезованих гідантоїнових сульфамідів із фрагментом 3-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирину: карбен, утворений із модельної похідної трифлуорометилдіазирину виявив здатність вклинюватись в ОН-зв'язки середовища, а для піперидинових сульфамідів було показано (шляхом порівняння профілів протиракової активності), що в окремих біологічних експериментах введення в базову молекулу трифлуорометилдіазиринової фоточутливої мітки позначається на лікувальних ефектах не суттєво.

РОЗДІЛ 5. ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ІМІНОГІДАНТОЇНОВИХ СУЛЬФАМІДІВ

5.1. Активність проти ВК вірусу

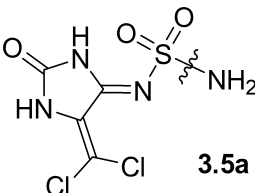
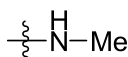
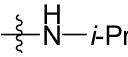
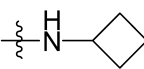
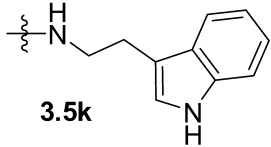
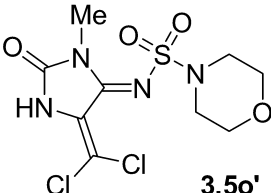
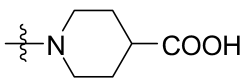
Human polyomavirus 1 (ВК-вірус) – ДНК-вірус, з кільцевою двохланцюжковою молекулою ДНК. Як відомо, це тип вірусів є дуже розповсюдженим, і часто прихованим в організмі господаря; але при може спричиняти утворення пухлин у разі пригнічення імунітету, наприклад, внаслідок імуносупресії при трансплантації. Специфічної терапії для ВК-вірусу не існує [65], зазвичай застосовують противірусні препарати класу інгібіторів ДНК-полімерази [66]. Останнім часом з'явилися дані про виявлення у деяких похідних імідазолідинонів та імідазолідин-2,4-діонів противірусної активності [67]. Це дало нам підстави розпочати дослідження можливих проявів противірусної активності синтезованих нами сульфамідів.

Таблиця 5.1

Первинні дослідження противірусної активності та цитотоксичності
N-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів,
проведені для штаму ВК-вірусу Gardner у клітині-хазяїні лінії HFF *

	EC ₅₀	EC ₉₀	CC ₅₀	SI ₅₀	SI ₉₀
--	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

- ⁶⁵. Chemaly, R. F.; Hill, J. A.; Voigt, S.; Peggs, K. S. *In vitro* comparison of currently available and investigational antiviral agents against pathogenic human doublestranded DNA viruses: A systematic literature review. *Antiviral Res.* **2019**, *163*, 50–58.
- ⁶⁶. Chong, S.; Antoni, M.; Macdonald, A.; Reeves, M.; Harber, M.; Magee, C. N.; BK virus: current understanding of pathogenicity and clinical disease in transplantation. *Rev. Med. Virol.* **2019**, *8*, e2044.
- ⁶⁷. Swain, S. P.; Mohanty, S. Imidazolidinones and imidazolidine-2,4-diones as antiviral agents. *Chem. Eur. J.* **2019**, *14*, 291–302.

Цидофовір	4.65	24.16	>150.0	>32	>6
 3.5a	14.99	28.89	>150.0	>10	>5
 3.5b	17.83	>30.00	73.20	4	<2
 3.5c	>6.00	>6.00	24.77	<4	<4
 3.5d	5.47	>30.00	56.12	10	<2
 3.5k	>6.00	>6.00	7.68	<1	1
 3.5o'	>6.00	>6.00	16.92	<3	<3
Цидофовір	4.62	54.50	>150.0	>32	>3
 3.5v'	5.43	145.56	>150.0	>28	>1

* Вказані концентрації речовин у μM .

Концентрації досліджуваних сполук та стандартів були в діапазоні 0.048–150 μM . Носій – ДМСО. EC_{50} – концентрація сполуки, яка зменшує реплікацію вірусу на 50%; EC_{90} – концентрація сполуки, яка зменшує реплікацію вірусу на 90%; CC_{50} – концентрація сполуки, яка знижує життєздатність бактеріальних клітин на 50%; $\text{SI}_{50} = \text{CC}_{50} / \text{EC}_{50}$; $\text{SI}_{90} = \text{CC}_{50} / \text{EC}_{90}$.

Для дослідження було обрано сульфаміди **3.5a–d, k, o**, метильована за гетероциклом похідна **3.5o'**, а також кислоту **3.5v'**. Встановлення чисельних показників протівірусної активності було проведено *in vitro* для штаму ВК-вірусу Gardner у клітині-хазяїні лінії HFF. Основні дані узагальнено у

табл. 5.1, де подано параметри інгібування сполукою розвитку вірусу, її цитотоксичності по відношенню до бактерії-хазяїна та індекси селективності.

Частина досліджених сполук дійсно виявила досить високу активність проти ВК-вірусу. Найбільш ефективною виявилась речовина **3.5v'**: її концентрація (EC_{50}), що уповільнює розвиток вірусу на 50%, близька до показників препарату порівняння – Цидофовіру, а також ця похідна має досить високий показник $SI_{50} > 28$. Показник EC_{50} циклобутильної похідної **3.5d** також достатній, але, на жаль, ця речовина суттєво поступається препарату порівняння за EC_{90} і, відповідно, індексом селективності SI_{50} . Інші речовини мало пригнічували розвиток вірусу, особливо у порівнянні з їх токсичністю по відношенню до клітини-хазяїна.

Отже, характер залишку аміну у складі досліджених сульфамідів має суттєвий вплив на рівень ефективності сполуки проти ВК-вірусу. Якщо оперувати значенням EC_{50} , сульфаміди за їх аміновими фрагментами можна розташувати у такий ряд відносної противірусної активності:

циклобутанамін = піперидин-4-карбонова кислота > амін $\approx$ метиламін >
> ізопропіламін, триптамін, морфолін

Поки ще не можна з впевненістю стверджувати про механізм дії досліджуваних препаратів на життєвий цикл ВК-вірусу. Але відомо [69], що для раніше досліджених на противірусну активність імідазолонів мішенню є саме білки, наприклад, протеаза HCV та вірусу денге, або капсидний білок VP1 людського ентеровірусу 71.

5.2. Активність проти цитомегаловірусу

Наступним типом вірусу, по відношенню до якого випробовувалась противірусна активність синтезованих сульфамідів, був Human cytomegalovirus. Це – ДНК-вірус, що відповідальний за виникнення герпесу, особливо сильно

вважаючи клітини слинних залоз людини [68, 69]. Основною терапією проти цитомегаловірусу зараз є комплексне застосування декількох противірусних препаратів, зокрема, ганцикловір, валацикловір, валганцикловір, лефлуномід, фоскарнет або цидофовір [70, 71], але і в цьому випадку, як для багатьох вірусних захворювань, пошук більш ефективних противірусних засобів залишається актуальною задачею.

Для перевірки активності проти ряду штамів цитомегаловірусу були обрані сполуки **3.5f,h–j,l,m,p,s,t,w,x**. На жаль, деякі із досліджених сполук виявили низьку противірусну активність і недостатній індекс селективності. Розвиток цитомегаловірусу, зокрема, майже не пригнічувався сульфамідами **3.5h–j,l,m,s,t**.

Таблиця 5.2

Первинні дослідження противірусної активності та цитотоксичності
N-[5-(дихлорометилєн)-2-оксоімідазолідин-4-ілїден]сульфамідів,
по відношенню до *Human cytomegalovirus* у клітині-хазяїні лінії HFF *

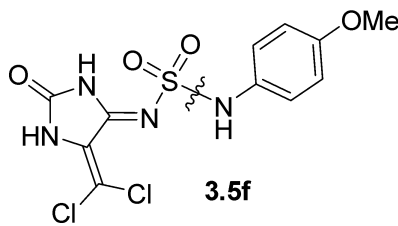
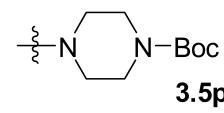
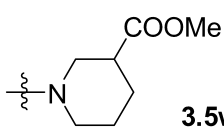
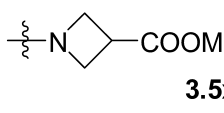
	EC ₅₀	EC ₉₀	CC ₅₀	SI ₅₀	SI ₉₀
штам AD169					

⁶⁸. Smith MG (1956) Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SVG) disease. Proc Soc Exp Biol Med 92:424-430

⁶⁹. Adrianne Walker, Susan J. Petheram, Linda Ballard, Jody R. Murph, Gail J. Demmler, and James F. Bale Jr. Characterization of Human Cytomegalovirus Strains by Analysis of Short Tandem Repeat Polymorphisms J. Clin. Microbiol. June 2001 vol. 39 no. 6 2219—2226

⁷⁰. Martin, D. F.; Sierra-Madero, J.; Walmsley, S.; Wolitz, R. A.; Macey, K.; Georgiou, P.; Robinson, C. A.; Stempien, M. J. A Controlled Trial of Valganciclovir as Induction Therapy for Cytomegalovirus Retinitis. *New Engl. J. Med.* **2002**, 346, 1119–1126.

⁷¹. Henderly, D. E.; Freeman, W. R.; Causey, D. M.; Rao, N. A. Cytomegalovirus Retinitis and Response to Therapy with Ganciclovir. *Ophthalmology* **1987**, 94 (4), 425–434.

Ганцикловір	0.39	1.13	>150.00	>383	>133
 3.5f	0.21	>6.00	14.42	69	<2
 3.5p	0.95	>6.00	15.87	17	<3
 3.5w	0.15	>6.00	14.34	96	<2
 3.5x	0.19	>30.00	68.08	353	<2
штам GDGr K ₁₇					
Ганцикловір	13.44	>150.00	>150.00	>11	1
Цидофовір	0.11	>30.00	117.81	1061	<4
3.5w	0.13	>6.00	15.99	119	<3
3.5x	0.54	>30.00	70.90	131	<2

* Спосіб контролю: CellTiter-Glo (цитопатичний ефект/токсичність)

Концентрації досліджуваних сполук та стандартів були в діапазоні 0.048–150 μ M. Носій – ДМСО. EC₅₀ – концентрація сполуки, яка зменшує реплікацію вірусу на 50%; EC₉₀ – концентрація сполуки, яка зменшує реплікацію вірусу на 90%; CC₅₀ – концентрація сполуки, яка знижує життєздатність бактеріальних клітин на 50%; SI₅₀ – CC₅₀ / EC₅₀; SI₉₀ – CC₅₀ / EC₉₀.

Інші сполуки виявилися значно ефективніші, але не для усіх видів вірусу. Так, сульфаміди **3.5f,p** були дуже малоактивними по відношенню до штаму GDGr K₁₇ *Human cytomegalovirus*, проте ефективно протидіяли розвитку штаму AD169 *Human cytomegalovirus* (див. табл. 5.2).

Похідні **3.5w,x** з фрагментами, відповідно, естерів ніпекотинової та азетидин-3-карбонової кислоти також були активними до повних штамів цитомегаловірусу і практично не впливали на розвиток інших. Зокрема, сульфаміди **3.5w,x** не були активними проти *Guinea pig cytomegalovirus* (22122),

Murine cytomegalovirus (Smith), але були ефективними проти *Human cytomegalovirus* (див. табл. 5.2). Чисельні значення показників протівірусної активності залежали також від метода визначення. Наприклад, за показником EC_{50} по відношенню до штаму AD169 *Human cytomegalovirus*, визначеному шляхом кількісної ланцюгово-полімеразної реакції, речовини **3.5w,x** можна віднести до малоактивних, у той же час як визначений за допомогою методу CellTiter-Glo показник EC_{50} речовин **3.5w,x** має значення, близьке до препаратів порівняння (табл. 5.2).

Підсумовуючи вищевикладене, із групи досліджених на ефективність проти цитомегаловірусу речовин, 4 представники виявили активність, що заслуговує на увагу, – це були сульфаміди **3.5f,p,w,x** із залишками, відповідно, *n*-анізидину, *N*-Вос-піперазину, естерів ніпекотинової та азетидин-3-карбонової кислоти. Значення EC_{50} , що продемонстрували ці сполуки, були близькі до препаратів порівняння; хоча, на жаль, показники індексів селективності були невисокими, особливо SI_{90} .

Висновки до розділу 5

При аналізі противірусної активності *N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів було виявлено, що найвищу активність проти штаму *Gardner Human polyomavirus 1* (ВК-вірусу) виявляють

(*Z*)-*N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-циклобутилсульфамід та

(*Z*)-1([5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамойл)піперидин-4-карбонова кислота; проти штаму *AD169 Human cytomegalovirus* –

(*Z*)-*N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-(4-метоксифеніл)сульфамід, *трет*-бутиловий естер

(*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл)піперазин-1-карбонової кислоти, метиловий естер

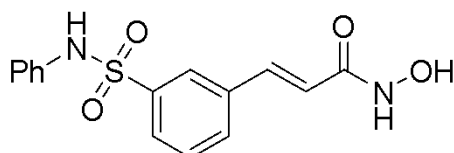
(*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл)піперидин-3-карбонової кислоти (**3.5w**) та метиловий естер

(*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл)азетидин-3-карбонової кислоти (**3.5x**); дві останні сполуки також помітно пригнічували розвиток штаму *GDGr K₁₇ Human cytomegalovirus*. Було встановлено, що у вказаних речовин показники EC_{50} (концентрація, що зменшує реплікацію вірусу на 50%) близькі до відповідних характеристик препарату порівняння, але показники селективності (хіміотерапевтичний індекс) були недостатньо високі. З іншого боку, враховуючи сильну залежність рівня противірусної активності досліджуваних сульфамідів від характеру залишку аміну, є сенс продовжувати пошук більш ефективних препаратів серед цієї групи речовин.

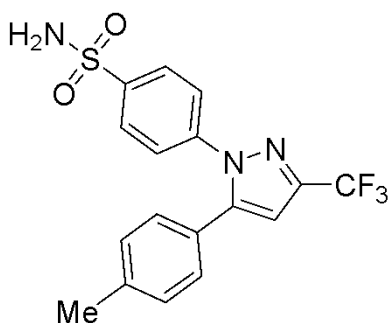
РОЗДІЛ 6. ПРОТИРАКОВА АКТИВНІСТЬ ІМІНОГІДАНТОЇНОВИХ СУЛЬФАМІДІВ

6.1. Вплив *N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]- сульфамідів на швидкість росту ракових клітин

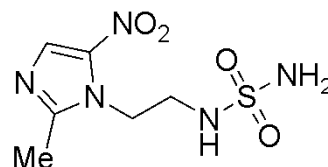
Як уже було вказано вище, і імідазолідинон, і сульфамід вважаються фармакофорними фрагментами, що, залежно від оточення, можуть виявляти різноманітні види біологічної активності та бути корисними для лікування ряду захворювань.



Беліностат (PXD101)
проти периферійної Т-клітинної лімфоми



Celecoxib
nonsteroidal anti-inflammatory drug,
reduces angiogenesis of tumor



DTP348
potential antineoplastic activity,
CAIX inhibitor

Рисунок 6.1

Протираківі препарати класу сульфонамідів та сульфамідів

Синтезовані нами сульфаміди виявили помірну противірусну активність, але було не виключено, що цим речовинам притаманні інші типи біологічної дії. В першу чергу нас зацікавило, чи можуть посприяти ці сполуки вирішенню такої гострої проблеми сьогодення як лікування ракових захворювань. Загалом

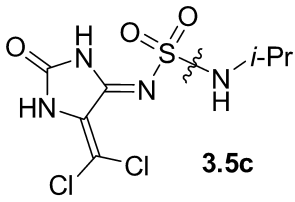
зараз уже відомі зареєстровані лікарські засоби класу сульфонамідів та сульфамідів, які пригнічують розвиток злоякісних пухлин (рис. 6.1).

Дослідження протиракової активності синтезованих сульфамідів були проведені у Національному інституті раку США (NCI) [72]. На першому етапі *in silico* було визначено найбільш перспективні структури, після чого були проведені одноступінчасті випробування на панелі із 60 ліній ракових клітин (встановлено вплив зразку у концентрації 10^{-5} М на ріст ракових клітин); для найбільш активних речовин були здійснені п'ятиступінчасті випробування, що дали змогу визначити концентрації GI_{50} (за якої відбувається уповільнення росту ракових клітин на 50 %), TGI (повністю зупиняється ріст клітин) та LC_{50} (загибель 50 % клітин).

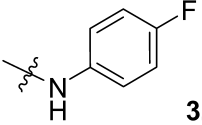
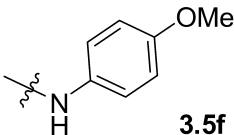
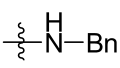
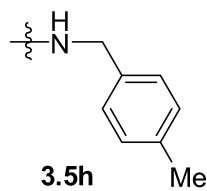
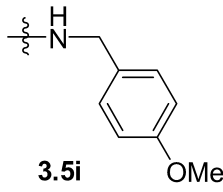
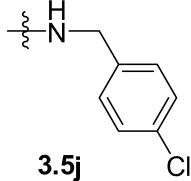
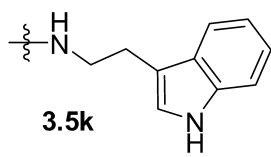
Дані одноступінчастих випробувань та перелік задіяних у цьому дослідженні [Помилка! Закладку не визначено., Помилка! Закладку не визначено., Помилка! Закладку не визначено.] субстратів узагальнено у таблиці 6.1.

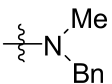
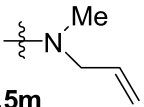
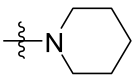
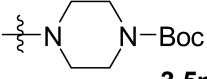
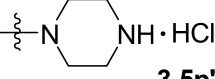
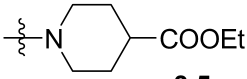
Таблиця 6.1

Вплив *N*-[5-(дихлорометил)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів, на ріст ракових клітин, визначених для панелі із 60 ліній у ході одноступінчастих випробувань *

Сполука (код NCS)	GP, середнє значен ня, %	GP, діапазо н, %	N_{50}	N_0	Найвищі значення інгібування, GP, %
 3.5c (812426)	95.5	102.6	1	—	19.7 SR (лейкемія)

⁷². <http://dtp.cancer.gov>

 3.5e (827223)	100.8	58.9	—	—	69.7 SNB-75 (рак ЦНС)
 3.5f (827225)	93.8	108.7	4	—	15.4 MDA-MB-468 (рак молочної залози)
 3.5g (802751)	96.7	82.1	1	—	45.1 MDA-MB-468 (рак молочної залози)
 3.5h (827227)	52.9	121.6	29	3	-8.7 BT-549 (рак молочної залози) -3.0 SNB-75 (рак ЦНС) -1.1 HOP-92 (рак легенів)
 3.5i (827226)	26.8	106.4	47	7	-23.2 SNB-75 (рак ЦНС) -22.9 SF-295 (рак ЦНС) -11.1 HL-60(TB) (лейкемія)
 3.5j (827224)	98.7	82.7	1	—	44.1 MDA-MB-468 (рак молочної залози)
 3.5k (812428)	56.4	135.9	23	3	-3.3 MDA-MB-468 (рак молочної залози) -4.6 KM12 (колоректальний рак) -25.8 OVCAR-3 (рак яєчників)

 3.5l (828790)	36.0	201.2	30	13	-90.8 ACHN (рак нирок) -84.5 LOX IMVI (меланома) -81.7 OVCAR-3 (рак яєчників)
 3.5m (828791)	20.88	200.41	35	21	-96.7 ACHN (рак нирок) -88.3 LOX IMVI (меланома) -84.3 OVCAR-3 (рак яєчників)
 3.5n (802752)	14.9	216.9	43	21	-84.5 COLO 205 (колоректальний рак) -82.3 NCI-H522 (рак легенів) -81.8 HOP-92 (рак легенів)
 3.5p (827229)	83.9	176.1	7	1	-52.4 NCI-H522 (рак легенів)
 3.5p' (827228)	102.0	48.3	–	–	72.5 SNB-75 (рак ЦНС)
 3.5v (NSC 795241)	-0.2	204.3	50	26	-86.7 U251 (рак ЦНС) -81.2 OVCAR-3 (рак яєчників) -72.6 HCT-15 (колоректальний рак)

* Концентрація речовини – 10^{-5} M.

GP (Growth Percent) – ріст ракових клітин, % відносно контролю; N_{50} – число ліній ракових клітин з GP $\leq 50\%$; N_0 – число ліній ракових клітин з GP $\leq 0\%$

За наведеними даними (табл. 6.1) можна зробити висновок, що рівень протиракової активності знаходиться у сильній залежності від характеру залишку аміну, і навіть невеликі зміни у структурі можуть привести до різючих відмінностей у прояві цитотоксичності. Так, похідні незаміщеного бензиламіну та 4-хлоробензиламіну виявилися однаково малоактивними, і чисельні

показники їх впливу на ріст клітин були практично ідентичними. Але поява у *пара*-положенні бензильного замісника електронодонорної групи – метильної чи, особливо, метоксильної – різко збільшує здатність уповільнювати ріст ракових клітин. Помірно активними виявились також похідна триптамін у та *N*Вос-піперазину; остання сполука, зауважимо, уповільнює ріст ракових клітин значно ефективніше, ніж відповідна похідна без Вос-захисту.

Із решти сполук вирізняються 4 представники з найбільш потужною протираковою дією, які були летальними для значної кількості досліджуваних ліній ракових клітин. Ці структури за подібністю будови можна розділити на дві пари: 1) сульфаміди **3.5l,m**, утворені, відповідно, із бензилметиламіну та алілметиламіну (ще раз підкреслимо, що похідна бензиламіну **3.5g** виявилась практично неактивною); 2) сульфаміди **3.5n,v** піперидину та етилового естеру ізоніпекотинової кислоти. Профілі активності другої пари сполук мають більше відмінностей (*рис. 6.2*), ніж першої: речовини **3.5l,m** виявляють селективну здатність пригнічувати ріст одних і тих же ліній ракових клітин (*рис. 6.3*), навіть із близькими чисельними параметрами.

Рисунок 6.2
Граф однодозових (10^{-5} М) випробувань
впливу речовин **3.51,m** на ріст ракових клітин (GP, %)

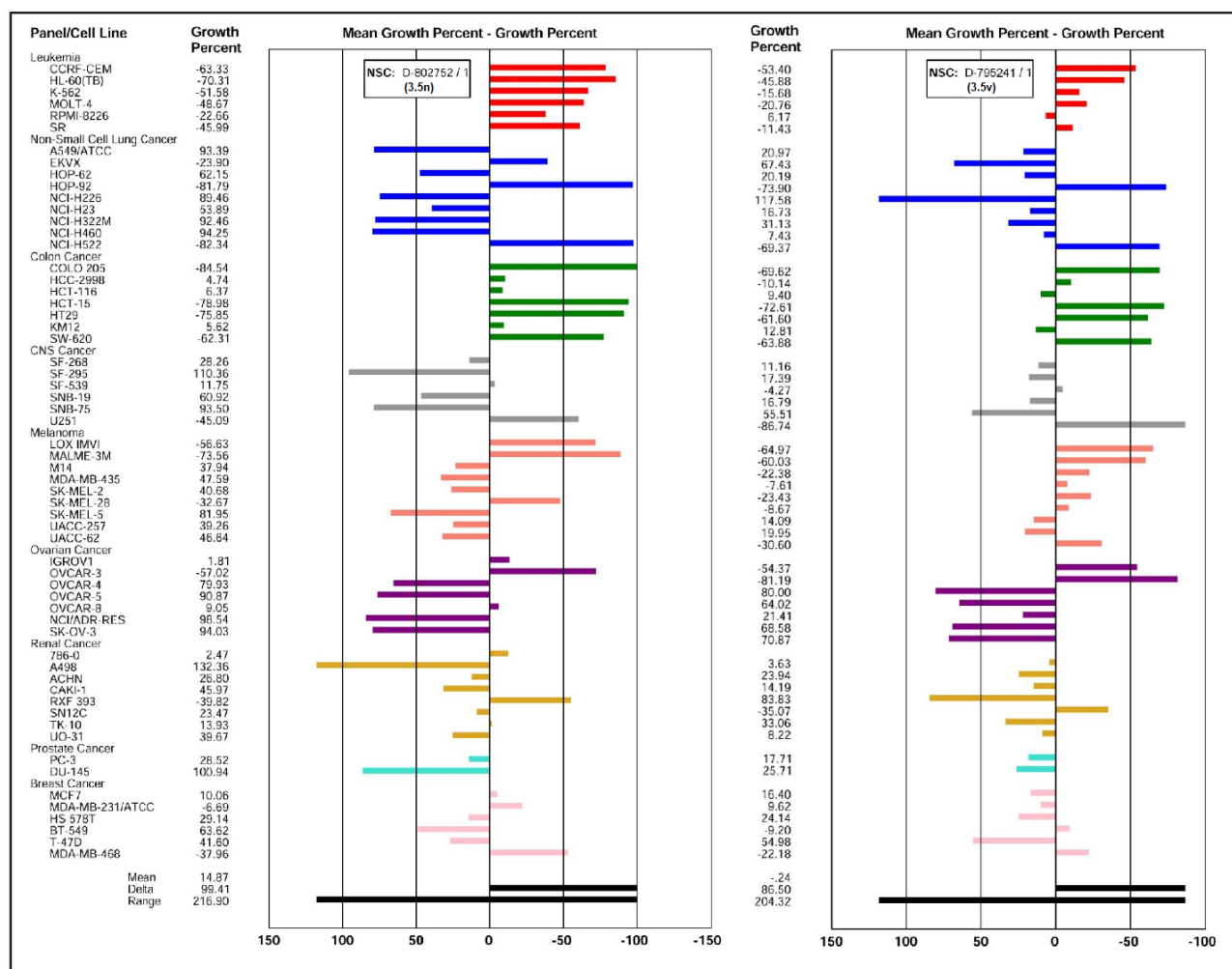


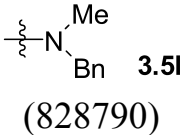
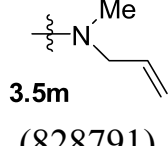
Рисунок 6.3

Граф однодозових (10^{-5} М) випробувань
впливу речовин **3.5n,v** на ріст ракових клітин (GP, %)

У речовин **3.5l,m** є ще одна цікава особливість прояву протиракової активності: залежно від клітинної лінії, рівень активності може змінюватися у досить широких межах, і сполуки виявляють високу селективність до певних ліній клітин в межах одного типу раку. Наприклад, обидві сполуки лише незначно пригнічують ріст більшості ліній меланому, але виявляють високий відсоток летальності для лінії LOX IMVI (табл. 6.2). Таку ж селективність ці речовини виявляють по відношенню до окремих ліній колоректального раку, раку нирок та яєчників. Але сульфаміди **3.5l,m** були ефективними проти усіх клітинних ліній раку лейкемії: від помітного уповільнення росту до значної летальності.

Таблиця 6.2

Вплив сульфамідів **3.5l,m** на ріст ракових клітин меланоми та лейкоїї, визначений у ході односторових випробувань *

Лінія	GP, %	
	 3.5l (828790)	 3.5m (828791)
меланома		
LOX IMVI	-84.5	-88.3
MALME-3M	-19.9	-69.4
MDA-MB-435	79.6	34.4
SK-MEL-2	87.8	90.0
SK-MEL-28	11.2	-83.6
SK-MEL-5	95.7	91.6
UACC-257	68.2	57.4
UACC-62	62.2	32.9
лейкемія		
CCRF-CEM	-12.9	-27.1
HL-60(TB)	-29.8	-51.7
K-562	1.1	-3.5
MOLT-4	10.3	-19.7
RPMI-8226	-1.1	5.2
SR	-0.4	-18.7

* Концентрація речовини – 10^{-5} М.

GP (Growth Percent) – ріст ракових клітин, % відносно контролю

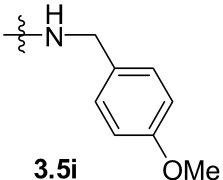
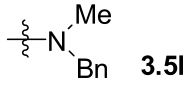
П'ятидозові випробування були проведені для найбільш активних представників, що містили залишки *n*-метоксибензиламіну (речовина **3.5i**), бензилметиламіну (**3.5l**), алілметиламіну (**3.5m**), піперидину (**3.5n**) та етилового естеру ізонікотинової кислоти (**3.5v**). Основні результати наведені у *табл. 6.3*,

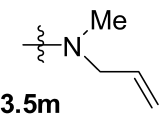
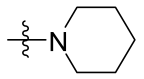
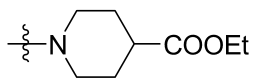
де вказано показники GI_{50} , TGI та LC_{50} для тих ліній, ріст яких найбільше уповільнився в ході одноклизових випробувань, а також для тих ліній, інгібування яких потребувало найменшої кількості речовини (у таблиці ці рекордні показники виділено кольором).

В цілому, із п'яти досліджених сполук децю менш активною є сполука **3.5i**, показники усіх інших сполук досить близькі, хоча за усередненими по усій панелі значеннями активність сульфаміду **3.5v** – максимальна.

Таблиця 6.3

Вплив сульфамідів **3.5i,l-n,v**
на ріст окремих ліній ракових клітин,
визначений у ході п'ятидозових випробувань *

Сполука (код NCS)	Лінії ракових клітин	Рівень уповільнення росту ракових клітин		
		lg GI_{50}	lg TGI	lg LC_{50}
 3.5i (827226)	<i>середнє значення</i>	-5.75	-4.46	-4.07
	SNB-75 (рак ЦНС)	-5.87	> -4.00	> -4.00
	SF-295 (рак ЦНС)	-5.54	> -4.00	> -4.00
	HL-60(TB) (лейкемія)	-6.12	-5.25	> -4.00
	MDA-MB-468 (рак молочної залози)	-6.74	-6.19	-4.11
 3.5l (828790)	<i>середнє значення</i>	-5.74	-5.26	-4.69
	ACHN (рак нирок)	-5.75	-5.50	-5.24
	OVCAR-3 (рак яєчників)	-5.75	-5.47	-5.18
	KM12 (колоректальний рак)	-6.57	-6.13	-4.44

 3.5m (828791)	<i>середнє значення</i>	-5.66	-5.14	-4.61
	ACHN (рак нирок)	-5.75	-5.50	-5.24
	LOX IMVI (меланома)	—	—	—
	OVCAR-3 (рак яєчників)	-5.72 -	5.42	—
	MCF7 (рак молочної залози)	-6.41	> -4.00	> -4.00
	RPMI-8226 (лейкемія)	-6.39	-5.01	> -4.00
	KM12 (колоректальний рак)	-6.36	-4.59	> -4.00
 3.5n (802752)	<i>середнє значення</i>			
	COLO 205 (колоректальний рак)	-5.70	-5.41	-5.13
	NCI-H522 (рак легенів)	-5.80	-5.47	-5.14
	HOP-92 (рак легенів)	-5.76	-5.48	-5.20
	KM12 (колоректальний рак)	-6.30	-4.99	-4.40
	RPMI-8226 (лейкемія)	-6.26	-5.37	> -4.00
 3.5v (NSC 795241)	<i>середнє значення</i>			
	U251 (рак ЦНС)	-5.72	-5.46	-5.20
	OVCAR-3 (рак яєчників)	-5.75	-5.48	-5.22
	HCT-15 (колоректальний рак)	-5.74	-5.45	-5.16
	MDA-MB-468 (рак молочної залози)	-6.41	-5.55	> -4.00
	KM12 (колоректальний рак)	-6.30	-5.99	> -4.00
	RPMI-8226 (лейкемія)	-6.26	-5.37	> -4.00

* GI₅₀ (ріст-уповільнююча активність) – концентрація речовини, що викликає уповільнення росту клітин на 50 %;

TGI (цитостатична активність) – концентрація речовини, що викликає повну зупинку росту;

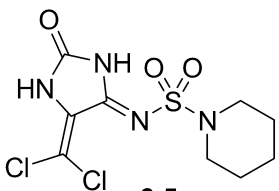
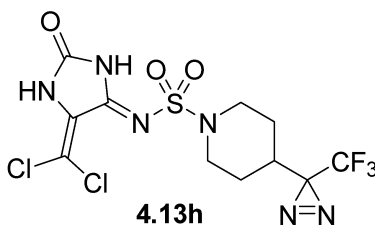
LC₅₀ (цитотоксична активність) – концентрація речовини, що викликає загибель 50 % від початкової кількості клітин за інкубаційний період у 48 год

Хоча досліджувані речовини виявляють селективну дію до різних ліній клітин, все ж можна прослідкувати певну подібність: на наш погляд, найбільші перспективи сульфаміди **3.5** мають при лікуванні колоректального раку, раку молочної залози і, можливо, лейкемії.

Вище йшлося про модифікацію гідантоїнових сульфамідів залишком трифлуорометилдіазирину. Фоточутливість останнього і його здатність взаємодіяти із молекулами середовища була підтверджена експериментально, але для використання таких діазиринів в біологічних і медичних дослідженнях важливо було знайти приклад, коли введення трифлуорометилдіазиринового залишку не спричинить вирішального впливу на біологічну активність молекули.

Таблиця 6.4

Порівняння впливу сульфамідів **3.5n** та **4.13h**
на ріст окремих ліній ракових клітин,
визначений у ході однодозових випробувань *

Лінія	GP, %	
	 3.5n (802752)	 4.13h
Leukemia (K-562)	-51.6	8.7
Cell Lung Cancer (NCI-H522)	-82.3	-58.0
Colon Cancer (HCT-15)	-79.0	-60.6
Colon Cancer (SW-620)	-62.3	-36.4
Ovarian Cancer (OVCAR-3)	-57.0	40.0

* Концентрація речовини – 10^{-5} M.

GP (Growth Percent) – ріст ракових клітин, % відносно контролю

При порівнянні профілю одноклизових випробувань ефективності інгібування ракових клітин піперидиновим сульфамідом **3.5n** та його аналогом із залишком діазирину – сполукою **4.13h** – було виявлено, що наявність трифлуорометилдіазиринового замісника в середньому протиракову активність зменшує. Але все ж для деяких ліній ракових клітин зниження інгібуючої здатності було некритичним, що наведено у *табл. 6.4*. Це є аргументом на користь подальших розробок у напрямку практичного застосування фоточутливих трифлуорометилдіазиринових маркерів для протидії раковим захворюванням.

6.2. COMPARE аналіз

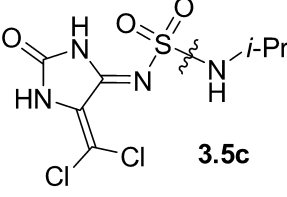
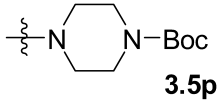
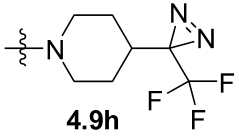
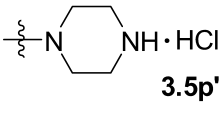
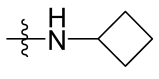
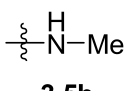
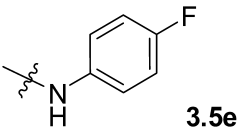
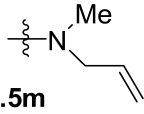
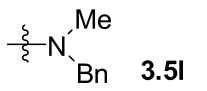
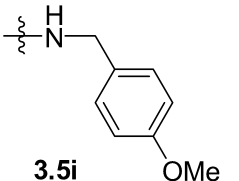
показників протиракової активності *N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів

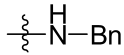
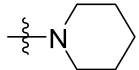
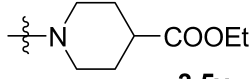
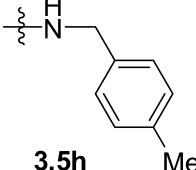
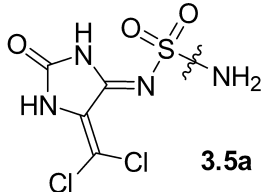
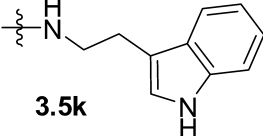
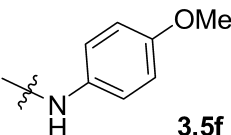
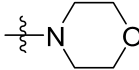
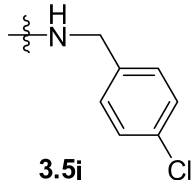
Для досліджуваних нами сульфамідів із протираковою активністю було проведено COMPARE аналіз кількісних показників інгібування росту певних ракових клітин, але було виявлено лише помірну позитивну кореляцію характеру дії синтезованих сполук із відомими препаратами [**Помилка! Закладку не визначено.**]. Ці дані узагальнено в *табл. 6.5* в порядку спадання коефіцієнту подібності.

Таблиця 6.5

COMPARE: порівняння профілей протиракової активності за даними одноклизових випробувань із бази даних NCI₆₀

Сполука	NCI код	IgGI ₅₀ [*]	Аналог	NCI код аналогу	IgGI ₅₀ аналогу	Коефіцієнт подібності
---------	---------	---------------------------------	--------	-----------------	----------------------------	-----------------------

 3.5c	812426	-5	CCNU	79037	-4.0	0.67
 3.5p	827229	-5	diglycoald ehyde	118994	-2.6	0.6
 4.9h	818679	-5	diglycoald ehyde	118994	-2.6	0.56
 3.5p'	827228	-5	VP-16 (etoposide)	141540	-6.0	0.55
 3.5d	812425	-5	CCNU	79037	-4.0	0.54
 3.5b	812429	-5	CCNU	79037	-4.0	0.51
 3.5e	827223	-5	menogaril	269148	-8.0	0.51
 3.5m	828791	-4.0	L-cysteine analogue	303861	-2.6	0.51
 3.5l	828790	-4.0	tamoxifen	180973	-4.0	0.5
 3.5i	827226	-4.0	cyanomorp holino-AD R	357704	-7.7	0.49
3.5i	827226	-4.0	anthrapyra zole	355644	-4.0	0.49

 3.5g	802751	-5	D-tetrandrine	77037	-4.0	0.48
 3.5n	802752	-4.0	rifamycin SV	133100	-4.0	0.47
 3.5v	795241	-4.0	L-cysteine analogue	303861	-2.6	0.46
 3.5h	827227	-5	daunorubicin (daunomycin)	82151	-4.0	0.46
 3.5a	812427	-5	tetraplatin	363812	-4.0	0.45
 3.5k	812428	-5	phyllanthoside	328426	-5.6	0.43
 3.5f	827225	-5	cytembena	104801	-3.0	0.43
 3.5o	812430	-5	tetraplatin	363812	-4.0	0.42
 3.5j	827224	-5	didemnin B	325319	-7.0	0.41

* GI_{50} – концентрація (моль/л), що викликає уповільнення росту ракових клітин на 50 %

Цікаво, що найвище значення подібності було встановлено для похідної ізопропіламіну **3.5c** відносно до ломустину (Lomustine, CCNU) – сполуки з фрагментом *N*-нітросечовини. Це є аргументом на користь припущення про важливу роль гідантоїнового фрагменту у проявах біологічної активності синтезованих нами сульфамідів.

Механізм дії ломустину (рис. 6.4) полягає в алкілюванні ДНК і РНК та в інгібуванні синтезу ДНК шляхом карбамоїлювання ДНК-полімерази та інших ферментів репарації ДНК [73].

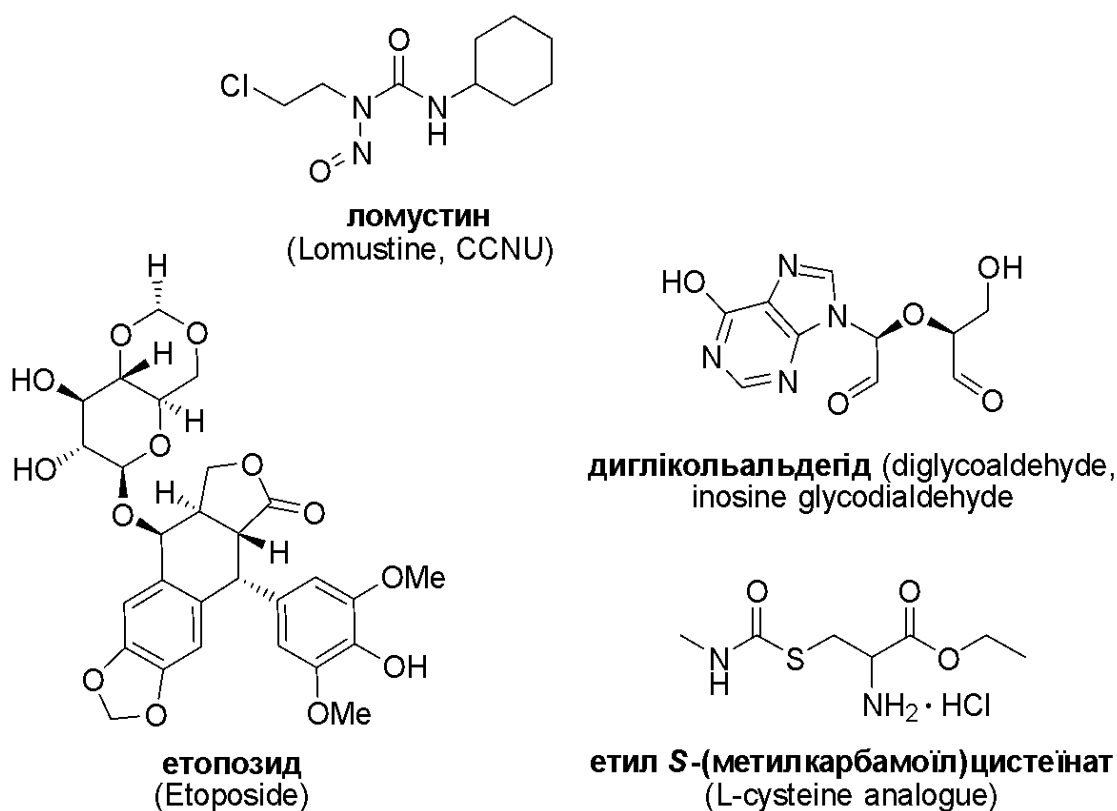


Рисунок 6.4

Протипракові препарати, для яких шляхом COMPARE аналізу виявлено коефіцієнти подібності > 0.5 із дослідженими на протипракову активність сполуками **3.5** та **4.13**

⁷³. Weiss, R. B.; Issell B. F. The nitrosoureas: carmustine (BCNU) and lomustine (CCNU). *Cancer Treat. Rev.* **1982**, 9 (4), 313–330.

Інший препарат – диглікольальдегід (diglysoaldehyde) впливає на декілька етапів життєвого циклу клітини та інгібує синтез білків, ДНК та РНК [74]. Етопозид — напівсинтетичний препарат, що призупиняє реплікацію ДНК, транскрипцію РНК та завершення мітозу, інгібуючи необхідну на цих стадіях топоізомеразу II [75]. Етиловий естер *S*(*N*-метилкарбамоїл)цистеїну (L-cysteine analogue) – антагоніст L-глутаміна та селективно зв'язується з ферментами біосинтезу пуринових нуклеотидів [76].

6.3. Загальна токсичність

N-[5-(дихлорометилен)- 2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамідів

При оцінці можливостей застосування речовин у якості протиракових засобів необхідним є також встановлення їх загальної токсичності, оскільки не можна виключати, що цитотоксичність речовина виявляє не лише по відношенню до ракових клітин, але також є токсичною до організму взагалі.

У співпраці із науковцями Запорізького національного університету [Помилка! Закладку не визначено.] було проведено дослідження гострої токсичності сполуки **3.5v** – одного із ефективних інгібіторів росту злоякісних клітин – та морфолінової похідної **3.5o**, яка за попередньою оцінкою не була віднесена до перспективних протипухлинних засобів.

⁷⁴. Plagemann, P. G. W.; Graff, J. C.; Behrens, M. Mechanism of Action of Inosine Dialdehyde (NSC 118994) in the Inhibition of Proliferation of Tumor Cells in Culture. *Cancer Research* **1977**, 37, 2188–2195.

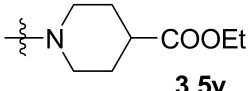
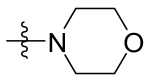
⁷⁵. Hande, K. R. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur. J. Cancer* **1998**, 34 (10), 1514–1521.

⁷⁶. Jayaram, H. N.; Lui, S.; Plowman, J.; Pillwein, K.; Reardon, A.; Elliott, W. L.; Weber, G. Oncolytic activity and mechanism of action of a novel L-cysteine derivative, L-cysteine, ethyl ester, *S*-(*N*-methylcarbamate) monohydrochloride. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1990**, 26 (2), 88–92.

За прогнозованими *in silico* показниками токсичності (програмний пакет GUSAR [77]) досліджувані речовини **3.5o,v** можуть бути визнані малотоксичними (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Результати дослідження гострої токсичності
сполук **3.5o,v**

Сполука	LD ₅₀ при внутрішньочеревинному введенні, мг/кг		Клас токсичності	Ступінь токсичності
	<i>in silico</i>	<i>in vivo</i>		
 3.5v	~ 170	142 ± 11	IV	мало-токсичн і
 3.5o	~ 680	71 ± 5,6	III	помірнотокси чні

Дослідження LD₅₀ *in vivo* були проведені на білих безпородних мишах обох статей масою 16–24 г. Сполуки **3.5o,v** вводили одноразово внутрішньочеревинно у вигляді тонкої суспензії у фізіологічному розчині, стабілізованій Твіном 80 [78]. Результати експерименту підсумовані у табл. 6.4.

Отримані дані свідчать, що, не зважаючи на наявність у молекулі синтезованих нами іміногідантоїнових сульфамідів ряду досить активних фрагментів, принаймні деякі із представників цієї групи речовин – мало- або помірнотоксичні, що дає підстави продовжувати пошук серед них потенційних лікарських засобів. Цікаво також відмітити, що висока біологічна активність

⁷⁷. <http://www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html>

⁷⁸. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. – 1978. – № 4. – С. 497–502.

таких речовин не обов'язково має бути пов'язана із їх токсичністю: так, похідна **3.5v**, для якої дійсно встановлена висока протипухлинна активність, на практиці виявила токсичність помітно нижчу, ніж сполука **3.5o**.

Висновки до розділу 6

Отже, рівень протиракової активності *N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксо-імідазолідин-4-іліден]сульфамідів дійсно суттєво залежить від характеру залишку аміну. Було встановлено, що похідні незаміщеного бензиламіну та 4хлоробензиламіну – малоактивні, але поява у *para*-положенні бензильного замісника електронодонорної групи – метильної чи, особливо, метоксильної – протиракову активність різко збільшує; помірно активними є похідні триптаміну та *N*Вос-піперазину. Найбільш ефективні інгібітори росту ракових клітин можна розділити на дві групи: 1) сульфаміди на основі бензилметиламіну та алілметиламіну; 2) сульфаміди піперидину та етилзоніпекотату. Оцінка рівня цитотоксичності вказаних похідних дозволяє припустити, що найбільші перспективи вказані сульфаміди мають при лікуванні колоректального раку, раку молочної залози та лейкемії.

Встановлення *in vivo* гострої токсичності етилового естеру (Z)1-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамойл} піперидин-4 карбонової кислоти (сполуки, протиракова активність якої була однією із найвищих), дозволило віднести дану речовину до малотоксичних. Токсичність цієї речовини була навіть нижчою ніж (Z)-*N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]морфолін-4-сульфонаміду, який було визнано неперспективним для вивчення протиракової активності. Цей факт збільшує можливість використання досліджуваних гідантоїнових сульфамідів як лікарських засобів.

Порівняння протиракової ефективності гідантоїнових сульфамідів із відомими протираковими препаратами показало лише помірну кореляцію, таким чином, механізм дії таких сульфамідів в подальшому потребує окремого вивчення.

РОЗДІЛ 7

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

7.1. Загальні положення

Контроль за проходженням реакції та чистотою одержаних продуктів здійснювався методом ТІХ на платівках 60 F₂₅₄ Merck. Елементний аналіз проведено в Аналітичній лабораторії Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України. Температури топлення визначені на установці Fisher-Johns. Спектри ¹H та ¹³C ЯМР виміряні на приладі Varian Unityplus 400 (робоча частота, відповідно 400 та 100 МГц, внутрішній стандарт – ТМС); спектрометри Bruker Avance DRX 500 (робоча частота 500 та 125 МГц). ІЧ спектри зареєстровані за допомогою спектрометру Vertex 70 в таблетках KBr. Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI); вказані значення маси іонів із ізотопом ³⁵Cl.

7.2. Взаємодія *N'*-заміщених *N*-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)сечовин з амінами

Загальна методика синтезу *N*-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)сечовин 2.3a,b. До розчину ADAN 1.2 (15.07г, 0.11 моль) в абсолютному Et₂O (100 мл) при перемішуванні додають поступово хлороалкілізоціанат **2.2a,b** (0.12 моль); утворену суміш перемішують протягом 24 год при 30 °С (більш тривала витримка, протягом тижня, дозволяє досягти майже кількісної конверсії). Утворюється осад, який відфільтровують та промивають Et₂O.

1-(2-Хлороетил)-3-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовина (**2.3a**). Вихід 82 %, т. пл. 135 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 8.74 (с, 1H, NH), 6.98

(уш. с, 1H, NH), 3.65 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H, CH₂), 3.38 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H, CH₂). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 153.0, 123.7, 112.5, 112.0, 44.1 (CH₂), 41.4 (CH₂). LC/MS (m/z): 241.9 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 29.68; Н 2.54; Cl 43.77; N 17.35. C₆H₆Cl₃N₃O. Розраховано, %: С 29.72; Н 2.49; Cl 43.86; N 17.33.

1-(3-Хлоропропіл)-3-(2,2-дихлоро-1-ціановініл)сечовина (2.3b). Вихід 84 %, т. пл. 141 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 8.66 (с, 1H, NH), 6.95 (уш. с, 1H, NH), 3.64 (т, $J = 6.4$ Гц, 2H), 3.24–3.12 (м, 2H), 1.86 (п, $J = 6.6$ Гц, 2H). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 153.1, 123.3, 112.6, 112.2, 42.9 (CH₂), 36.8 (CH₂), 32.3 (CH₂). LC/MS (m/z): 256.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 32.65; Н 3.19; Cl 41.41; N 16.45. C₇H₈Cl₃N₃O. Розраховано, %: С 32.78; Н 3.14; Cl 41.46; N 16.38.

Загальна

методика

синтезу

1-(хлороалкіл)-4-(дихлорометилен)-5-іміноімідазолідин-2-онів 2.4a,b. До розчину сечовини **2.3a,b** (0.02 моль) у сухому ацетонітрилі (75 мл) додають DIPEA (5.53 мл, 0.026 моль, 1.3 екв) швидко доводять до кипіння та кип'ятять при перемішуванні 5 хв. Реакційну суміш упарюють досуха та відділяють продукт від смолистих домішок шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з CH₂Cl₂ у якості елюента.

Застереження. Реєстрацію спектрів сполук **2.4** та синтетичні операції за їх участю слід проводити максимально швидко, оскільки при тривалому перебуванні в полярних розчинниках ці похідні поступово розкладаються.

1-(2-Хлороетил)-4-(дихлорометилен)-5-іміноімідазолідин-2-он (2.4a). Вихід 47 %, т. пл. 165 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 10.80 (с, 1H, NH), 8.71 (с, 1H, NH), 3.83 (с, 4H, 2 CH₂). LC/MS (m/z): 242.0 [M+1]⁺.

1-(3-Хлоропропіл)-4-(дихлорометилен)-5-іміноімідазолідин-2-он (2.4b). Вихід 43 %, т. пл. 117 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 10.76 (уш. с, 0.5H, NH), 3.69–3.58 (м, 4H, 2 CH₂), 2.07–1.93 (м, 2H, CH₂). Спектр ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 152.9, 152.6, 126.9, 42.7 (CH₂), 36.6 (CH₂), 30.1 (CH₂). LC/MS (m/z): 255.8 [M+1]⁺.

*3-(Дихлорометилен)-5,6-дигідроімідазо[2,1-*b*]оксазол-2(3*H*)-імін (2.5a).*

До розчину сечовини **2.3a,b** (0.02 моль) у сухому ацетонітрилі (75 мл) додають DIPEA (5.53 мл, 0.026 моль, 1.3 екв) та кип'ятять при перемішуванні 48 год. Реакційну суміш упарюють, до сухого залишку додають 100 мл води, екстрагують із отриманої суспензії продукт етилацетатом (двічі по 50 мл). Органічну фазу висушують Na_2SO_4 , упарюють розчинник та очищують продукт шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з CH_2Cl_2 у якості елюента.

Вихід 56 %, т. пл. 155 °С. Спектр ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 10.38 (с, 1H, NH), 4.31 (т, $J = 8.9$ Гц, 2H, CH_2), 3.61 (т, $J = 8.9$ Гц, 2H, CH_2). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 156.0, 150.3, 126.3, 100.8, 62.1 (CH_2), 40.9 (CH_2).

N-(2,2-Дихлоро-1-ціаноетеніл)-*N'*-метилсечовина (**1.73**) отримана за розробленою раніше методикою [44]; у цій же публікації наведено характеристики речовини **2.1a**.

N,N-Диметил-*N'*-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)сечовина (**2.7**) отримана із *N,N*-диметил-*N'*-(2,2,2-трихлоро-1-гідроксиетил)сечовини (**2.8b**) як описано в роботі [44]. Вихід 85 %, т. пл. 164–166 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2.87 (с, 6H, 2CH_3), 8.61 (с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 34.4 (2CH_3), 111.5, 112.4, 130.6 (CN), 153.1 (C=O). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1501, 1520, 1595, 1658, 2229 (CN), 3057–3378 (NH). LC/MS (m/z): 208 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 34.50; H 3.47; Cl 33.96; N 20.02. $\text{C}_6\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Розраховано, %: C 34.64; H 3.39; Cl 34.08; N 20.20.

N,N-Диметил-*N'*-(2,2,2-трихлоро-1-гідроксиетил)сечовина (**2.8b**) отримана за описаною раніше методикою [79]. Вихід 82 %, т. пл. 156–158 °С (літ. 157 °С [81]). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2.83 (с, 6H, 2CH_3), 5.70 (д, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Гц, 1H, CH), 6.60 (д, $^3J_{\text{HH}} = 11.0$ Гц, 1H, OH), 7.44 (уш. с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 34.5 (2CH_3), 82.3 (CH), 102.9

⁷⁹. Chattaway F.D., James E.J.F. // J. Chem. Soc. 1934. P. 109-113. doi 10.1039/JR9340000109

(CCl₃), 156.3 (C=O). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1518, 1625 (C=O), 3035–3316 (NH+OH). LC/MS (m/z): 235 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 25.71; Н 3.87; Cl 45.09; N 11.98. C₅H₉Cl₃N₂O₂. Розраховано, %: С 25.50; Н 3.85; Cl 45.16; N 11.90.

Загальна

методика

синтезу

2,5-ді(алкіламіно)-1,3-оксазол-4-карбонітрилів 2.13а–е. До розчину 0.1 моль відповідного аміну в 40 мл пропан-2-олу порціями при кип'ятінні та інтенсивному перемішуванні додавали 20 ммоль сполуки **1.73** або **2.7**. Суміш кип'ятили протягом 1 год, потім охолоджували. Осад, що випав, відфільтровували, промивали великою кількістю води і очищували сполуки **2.13а–е** перекристалізацією із пропан-2-олу.

2-(Метиламіно)-5-(морфолін-4-іл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (2.13а).

Вихід 37 %, т. пл. 168 °С (розкл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 2.63 (д, ³J_{HH} = 5.0 Гц, 3Н, CH₃), 3.10–3.20 (м, 4Н, CH₂), 3.53–3.62 (м, 4Н, CH₂), 5.71 (уш. с, 1Н, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 29.0 (CH₃), 47.0 (CH₂ морфолін), 65.5 (CH₂ морфолін), 86.6 (С-4 оксазол), 116.3 (CN), 153.7 (С-2 оксазол), 156.7 (С-5 оксазол). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1519, 1604, 1681, 2210 (CN), 3005–3325 (NH). LC/MS (m/z): 209 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 51.74; Н 5.87; N 27.05. C₉H₁₂N₄O₂. Розраховано, %: С 51.92; Н 5.81; N 26.91.

трет-Бутил-4-[4-ціано-2-(метиламіно)-1,3-оксазол-5-іл]піперазин-1-карб оксилат (2.13б). Вихід 61 %, т. пл. 140 °С (розкл.). Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 1.39 (с, 9Н, CH₃), 2.66 (д, ³J_{HH} = 4.5 Гц, 3Н, CH₃), 3.19–3.32 (м, 4Н, CH₂), 3.40–3.52 (м, 4Н, CH₂), 7.11 (д, ³J_{HH} = 4.5 Гц, 1Н, NH). Спектр ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 28.4 (3CH₃), 29.1 (CH₃), 42.3 (CH₂ піперазин), 47.0 (CH₂ піперазин), 79.8 (C(CH₃)₃), 86.1 (С-4 оксазол), 117.0 (CN), 154.1, 154.2, 157.0 (С-5 оксазол). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1534, 1600, 1696 (смука з плечем), 2207 (CN), 3095–3385 (NH). LC/MS (m/z): 308 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 54.74; Н 6.70; N 22.96. C₁₄H₂₁N₅O₃. Розраховано, %: С 54.71; Н 6.89; N 22.79.

2-(Диметиламіно)-5-(морфолін-4-ил)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (2.13с).

Вихід 46 %, т. пл. 93–95 °С. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 2.86 (с,

6H, CH₃), 3.18–3.34 (м, 4H, CH₂), 3.60–3.75 м (4H, CH₂). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 37.7 (2CH₃), 47.1 (CH₂ морфолін), 65.5 (CH₂ морфолін), 86.1 (C-4 оксазол), 116.9 (CN), 154.1 (C-2 оксазол), 157.6 (C-5 оксазол). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1462, 1597, 1681, 2199 (CN). LC/MS (*m/z*): 223 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 54.17; Н 6.44; N 25.10. C₁₀H₁₄N₄O₂. Розраховано, %: С 54.04; Н 6.35; N 25.21.

трет-Бутил-4-[4-ціано-2-(диметиламіно)-1,3-оксазол-5-іл]-піперазин-1-карбоксилат (2.13d). Вихід 51 %, т. пл. 97–99 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 1.45 (с, 9H, CH₃), 2.94 (с, 6H, CH₃), 3.28–3.36 (м, 4H, CH₂), 3.34–3.42 (м, 4H, CH₂). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 28.3 (3CH₃), 37.7 (2CH₃), 42.6 (CH₂ піперазин), 47.2 (CH₂ піперазин), 80.4 (C(CH₃)₃), 88.3 (C-4 оксазол), 116.0 (CN), 154.2 (C-2 оксазол), 154.4 (C=O), 157.0 (C-5 оксазол). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1478, 1598, 1680, 1698, 2208 (CN). LC/MS (*m/z*): 322 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 55.89; Н 7.09; N 21.91. C₁₅H₂₃N₅O₃. Розраховано, %: С 56.06; Н 7.21; N 21.79.

2-(Диметиламіно)-5-(4-метилпіперазин-1-іл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (2.13e). Вихід 37 %, олієподібна рідина. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 2.19 (с, 3H, CH₃), 2.35–2.44 (м, 4H, CH₂), 2.86 (с, 6H, CH₃), 3.30–3.45 (м, 4H, CH₂). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 37.8 (2CH₃), 46.1 (CH₃), 46.9 (CH₂ піперазин), 53.7 (CH₂ піперазин), 85.8 (C-4 оксазол), 117.1 (CN), 154.0 (C-2 оксазол), 157.6 (C-5 оксазол). ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1450, 1589, 1672, 2206 (CN). LC/MS (*m/z*): 236 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 56.28; Н 7.20; N 29.63. C₁₁H₁₇N₅O. Розраховано, %: С 56.15; Н 7.28; N 29.76.

<i>Загальна</i>	<i>методика</i>	<i>синтезу</i>
4,5-ді(алкіламіно)-1-метил-1H-імідазол-2(5H)-онів 2.14a–с.		
До суспензії 0.02 моль сполуки 1.73 у 40 мл діоксану при інтенсивному перемішуванні додавали 0.1 моль відповідного аміну. Суміш кип'ятили протягом 1 год, після чого охолодили. Розчинник видалили при пониженому тиску, залишок обробили 30 мл води та екстрагували дихлорометану (3 × 30 мл). Екстракт промили		

водою (4×5 мл) та висушили Na_2SO_4 , розчинник видалили при пониженому тиску. Отримані сполуки **2.14a–c** очищували перекристалізацією із діоксану.

4,5-Ди(бензиламіно)-1-метил-1H-імідазол-2(5H)-он (2.14a). Вихід 41 %, т. пл. 151–153 °C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2.70 (с, 3H, CH_3), 3.17–3.21 (м, 1H, CH_2), 3.35–3.40 (м, 1H, CH_2), 3.53–3.58 (м, 1H, NH), 4.37–4.54 (м, 2H, CH_2), 4.91 (д, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$ Гц, 1H, CH), 7.20–7.37 (м, 10H, H_{Ar}), 8.57 (т, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 26.9 (CH_3), 45.3 (CH_2), 45.5 (CH_2), 74.3 (CH), 127.1, 127.5, 128.0, 128.5, 128.6, 128.7, 139.0, 140.4, 167.5, 176.4. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1497, 1597, 1624, 1703 (C=O), 3029–3345 (NH). LC/MS (m/z): 309 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 70.28; H 6.61; N 18.02. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$. Розраховано, %: C 70.11; H 6.54; N 18.17.

4,5-Ди(4-метоксибензиламіно)-1-метил-1,5-дигідроімідазол-2-он (2.14b). Вихід 63 %, т. пл. 155–157 °C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2.70 (с, 3H, CH_3), 3.05–3.11 (м, 1H, CH_2), 3.26–3.32 (м, 1H, CH_2), 3.39–3.43 (м, 1H, NH), 3.70 (с, 6H, 2CH_3), 4.30–4.47 (м, 2H, CH_2), 4.91 (д, $^3J_{\text{HH}} = 4.5$ Гц, 1H, CH), 6.80–6.92 (м, 4H, H_{Ar}), 7.16 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, 2H, H_{Ar}), 7.24 (д, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц, 2H, H_{Ar}), 8.49 (т, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 26.9 (CH_3), 44.6 (CH_2), 45.0 (CH_2), 55.4 (CH_3O), 55.5 (CH_3O), 74.2 (CH), 113.8, 114.2, 129.4, 129.7, 130.9, 132.3, 158.5, 158.8, 167.5, 176.2. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1462, 1513, 1584, 1612, 1633, 1710 (C=O), 3060–3375 (NH). LC/MS (m/z): 369 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: C 65.15; H 6.70; N 15.35. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$. Розраховано, %: C 65.20; H 6.57; N 15.21.

4,5-Ди(4-хлорбензиламіно)-1-метил-1,5-дигідроімідазол-2-он (2.14c). Вихід 53 %, т. пл. 147–149 °C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 2.69 (с, 3H, CH_3), 3.12–3.18 (м, 1H, CH_2), 3.36–3.43 (м, 1H, CH_2), 3.66–3.69 (м, 1H, NH), 4.37–4.45 (м, 2H, CH_2), 4.92 (уш. с, 1H, CH), 7.26–7.40 (м, 8H, H_{Ar}), 8.61 (уш. с, 1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 27.0 (CH_3), 44.6 (CH_2), 44.8 (CH_2), 74.2 (CH), 128.3, 128.6, 129.8, 130.3, 131.6, 132.0, 138.0, 139.5, 167.3, 176.3. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1490, 1623, 1704 (C=O), 3027–3319 (NH). LC/MS

(m/z): 377 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 57.48; H 4.77; Cl 18.82; N 14.97. $C_{18}H_{18}Cl_2N_4O$. Розраховано, %: C 57.31; H 4.81; Cl 18.79; N 14.85.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки **2.14a** ($0.07 \times 0.20 \times 0.43$ мм) було проведено за кімнатної температури на дифрактометрі Bruker Smart Apex II (λMoK_{α} -випромінювання, графітовий монохроматор, $\theta_{\text{макс}} 25^\circ$, сегмент сфери $-16 \leq h \leq 17$, $-15 \leq k \leq 15$, $-11 \leq l \leq 11$). Усього було зібрано 13097 відбить, із яких 2856 є незалежними (R -фактор усереднення 0.1172). Була введена корекція поглинання за програмою SADABS методом мультисканування (відношення $T_{\text{мін}}/T_{\text{макс}} = 0.6356/0.9940$). Кристали сполуки **2.14a** моноклінні, просторова група $P2_1/c$, a 14.468(10), b 12.971(11), c 9.326(7) Å, β 90.12(4)°, V 1750(2) Å³, Z 4, d_{calc} 1.166 г/см³, μ 0.075 мм⁻¹, $F(000)$ 652. Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні з використанням комплексу програм Bruker SHELXTL [80]. Усі СН атоми Гідрогену посаджені геометрично та уточнені як "вершники". Прикінцеві значення факторів розбіжності $R_1(F)$ 0.0485, $wR_2(F^2)$ 0.0739 по 1064 відбить з $I > 2\sigma(I)$, $R_1(F)$ 0.1628, $wR_2(F^2)$ 0.0885, GOF 0.814 за усіма незалежними відбиттями, 218 уточнюваних параметрів. Використана вагова схема $\omega = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.015P)^2]$, де $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, відношення максимального (середнього) зсуву до похибки в останньому циклі 0.008(0.00), введена поправка на ізотропну екстинкцію. Остаточна електронна густина із різницевого ряду Фур'є після останнього циклу уточнення – 0.12 та -0.13 е/Å³. Структура була задепонована в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC2076261).

⁸⁰. Sheldrick, G.M., Acta Crystallogr. (A), 2008, vol. 64, p. 112. doi 10.1107/S0108767307043930

7.3. Синтез сульфамідів на основі (5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)- сульфамойлхлориду

(Z)-(5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлорид

(3.2). До розчину ADAN **1.2** (31.0 г, 0.233 моль) в абсолютному Et₂O (300 мл) при перемішуванні додають краплями хлоросульфонілізоціанат **3.1** (20.28 мл, 0.233 моль); утворену суміш перемішують протягом 14 год при 30–35 °С. Утворюється осад, який відфільтровують та промивають Et₂O. Вихід 90%, т. пл. 120–125 °С (розкл.). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 11.25 (1H, с, NH), 12.76 (1H, уш. с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 108.6. 139.9. 152.8. 159.4. ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3311, 3178, 3073, 1766, 1654, 1596, 1389, 1363, 1323, 1139, 1034, 922, 822, 753, 581. Знайдено, %: С 17.21, Н 0.74, Cl 38.18, N 15.05, S 11.55. C₄H₂Cl₃N₃O₃S. Розраховано, %: С 17.25, Н 0.72, Cl 38.19, N 15.09, S 11.51.

Загальна методика синтезу сульфонамідів 3.5а-х. Сульфамойлхлорид **3.2** (1 г, 3.6 ммоль) присипають порціями приблизно по 0.1 г при перемішуванні до розчину 6 екв відповідного аміну (21.6 ммоль) в 50 мл ТГФ при 0–5 °С. Реакційну суміш перемішують 6 год при 20–25 °С, розчинник упарюють у вакуумі. До залишку додають 10 мл води, охолоджують до 0–5 °С та підкислюють конц. соляною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, висушують та перекристалізують із етилового спирту.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамід (3.5a). Вихід 30%, т. пл. 213 °С (розкл.). Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 7.19 (2H, уш. с, NH₂); 10.96 (1H, уш. с, NH); 11.07 (1H, уш. с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 107.1, 130.2, 150.2, 152.8. LC/MS (*m/z*): 259.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 18.68, Н 1.72, Cl 27.34, N 21.65, S 12.45. C₄H₄Cl₂N₄O₃S. Розраховано, %: С 18.54, Н 1.56, Cl 27.37, N 21.63, S 12.38.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-метилсульфамі
д (3.5b). Вихід 43%, т. пл. 121–122 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ,

м.ч.: 2.58 (3H, с, CH₃), 7.17 (1H, уш. с, NHCH₃), 11.09 (1H, с, NH), 11.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 25.5, 107.2, 130.3, 150.9, 152.9. ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3280, 3220, 2860, 1760, 1665, 1443, 1386, 1324, 921, 815, 755, 660. LC-MS, *m/z*: 273 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 21.95, Н 2.25, Cl 25.94, N 20.49, S 11.79. C₅H₆Cl₂N₄O₃S. Розраховано, %: С 21.99, Н 2.21, Cl 25.96, N 20.52, S 11.74.

(*Z*)-*N*-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-(пропан-2-іл)сульфамід (**3.5c**). Вихід 67%, т. пл. 210 °С (розкл.). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.10 (6H, д, *J* = 6.4 Гц, CHMe₂), 3.32–3.47 (1H, м, CHMe₂), 7.27 (1H, д, *J* = 6.8 Гц, NH), 11.07 (1H, уш. с, NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 23.6 (CHMe₂), 46.2 (CHMe₂), 106.8, 130.3, 150.5, 152.8. LC-MS, *m/z*: 301.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 27.99, Н 3.23, Cl 23.57, N 18.49, S 10.70. C₇H₁₀Cl₂N₄O₃S. Розраховано, %: С 27.92, Н 3.35, Cl 23.54, N 18.60, S 10.65.

(*Z*)-*N*-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-циклобутилсульфамід (**3.5d**). Вихід 74%, т. пл. 182 °С (розкл.). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.53–1.57 (2H, м, CH₂), 1.90–1.96 (2H, м, CH₂), 2.47–2.52 (2H, м, CH₂), 3.72–3.77 (1H, м, CH), 7.70 (1H, уш. с, NH); 11.07 (2H, уш. с, 2 NH). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 15.1, 31.1, 48.3, 107.2, 130.14, 150.7, 152.7. LC-MS, *m/z*: 313.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 30.75, Н 3.26, Cl 22.48, N 17.97, S 10.14. C₈H₁₀Cl₂N₄O₃S. Розраховано, %: С 30.68, Н 3.22, Cl 22.64, N 17.89, S 10.24.

(*Z*)-*N*-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-(4-флуорофеніл)сульфамід (**3.5e**). Вихід 28%, т. пл. 220–221 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 7.05–7.28 (4H, м, H_{Ar}), 9.92 (1H, с, SO₂NH), 11.15 (1H, уш. с, NH), 11.47 (1H, уш. с, NH). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 107.3 (CCl₂), 115.56 × 2 (д, *J*_{CF} = 22.5 Гц, CHCF), 122.85 × 2 (д, *J*_{CF} = 8.2 Гц, CHCHCF), 129.7 (C=CCl₂), 134.4 (д, *J*_{CF} = 1.6 Гц, C–NHS), 151.1, 152.2, 158.91 (д, *J*_{CF} = 240.1 Гц, C–F). LC-MS, *m/z*: 353.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 34.06, Н 2.02, Cl 20.11, N 15.91,

S 9.13. $C_{10}H_7Cl_2FN_4O_3S$. Розраховано, %: C 34.01, H 2.00, Cl 20.08, N 15.86, S 9.08.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-(4-метоксифеніл)сульфамід (3.5f). Вихід 74%, т. пл. 195 °С (розкл.). Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.70 (3H, с, CH_3O), 6.87 (2H, д, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 7.13 (2H, д, $J = 8.6$ Гц, H_{Ar}), 9.60 (1H, с, SO_2NH), 11.13 (1H, с, NH), 11.38 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 55.2 (CH_3O), 107.2 (CCl_2), 114.1 $\times 2$, 123.8 $\times 2$, 129.7 ($\underline{C=CCl_2}$), 130.6, 150.9, 152.2, 156.5 ($C_{Ar}-O$). LC-MS, m/z : 363.0 $[M-1]^-$. $]^+$. Знайдено, %: C 36.10, H 2.80, Cl 19.44, N 15.38, S 8.76. $C_{11}H_{10}Cl_2N_4O_4S$. Розраховано, %: C 36.18, H 2.76, Cl 19.42, N 15.34, S 8.78.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-бензилсульфамід (3.5g). Вихід 75%, т. пл. 210–212 °С (розкл.). Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 4.18 (2H, д, $J=5.6$ Гц, $NHCH_2$), 7.15–7.40 (5H, м, H_{Ph}), 7.85 (1H, т, $J=5.6$ Гц, $NHCH_2$), 11.03 (1H, с, NH), 11.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 46.4. 106.9. 127.1. 127.8. 128.1. 129.6. 137.6. 150.3. 152.2. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3298, 3224, 3065, 2864, 1766, 1668, 1624, 1440, 1390, 1324, 1136, 921, 809, 750, 694, 624. LC-MS, m/z : 349 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 37.80, H 2.91, Cl 20.35, N 16.11, S 9.09. $C_{11}H_{10}Cl_2N_4O_3S$. Розраховано, %: C 37.84, H 2.89, Cl 20.31, N 16.04, S 9.18.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-(4-метилбензил)сульфамід (3.5h). Вихід 70%, т. пл. 165–166 °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 2.26 (3H, с, CH_3), 4.12 (2H, д, $J = 6.6$ Гц, $NHCH_2$), 7.08 (2H, д, $J = 6.8$ Гц, H_{Ar}), 7.19 (2H, д, $J = 6.8$ Гц, H_{Ar}), 7.80 (1H, т, $J = 6.6$ Гц, $NHCH_2$), 11.02 (2H, м, 2 NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 20.7 (CH_3), 46.3 (CH_2), 106.9 (CCl_2), 127.8 $\times 2$, 128.5 $\times 2$, 129.5 ($\underline{C=CCl_2}$), 134.4, 136.3, 150.2, 152.2. LC-MS, m/z : 361.0 $[M-1]^-$. Знайдено, %: C 39.61, H 3.36, Cl 19.51, N 15.44,

S 8.86. $C_{12}H_{12}Cl_2N_4O_3S$. Розраховано, %: C 39.68, H 3.33, Cl 19.52, N 15.42, S 8.83.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-(4-метоксибензил)сульфамід (**3.5i**). Вихід 90%, т. пл. 190–191 °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.72 (3H, с, CH_3O), 4.09 (2H, д, $J = 5.6$ Гц, $NHCH_2$), 6.83 (2H, д, $J = 7.9$ Гц, H_{Ar}), 7.22 (2H, д, $J = 7.9$ Гц, H_{Ar}), 7.76 (1H, т, $J = 5.6$ Гц, $NHCH_2$), 11.03 (2H, уш. с, 2 NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 46.0 (CH_2), 55.1 (CH_3O), 106.9 (CCl_2), 113.4 $\times$ 2, 129.2 $\times$ 2, 129.4, 129.6 ($C=CCl_2$), 150.1, 152.2, 158.5 ($C_{Ar}-O$). LC-MS, m/z : 379.0 $[M-1]^-$. Знайдено, %: C 39.61, H 3.36, Cl 19.51, N 15.44, S 8.86. $C_{12}H_{12}Cl_2N_4O_3S$. Розраховано, %: C 39.68, H 3.33, Cl 19.52, N 15.42, S 8.83.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-(4-хлоробензил)сульфамід (**3.5j**). Вихід 82%, т. пл. 202–203 °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 4.16 (2H, д, $J = 5.7$ Гц, $NHCH_2$), 7.29–7.41 (4H, м, H_{Ar}), 7.93 (1H, т, $J = 5.7$ Гц, $NHCH_2$), 11.06 (1H, с, NH), 11.12 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 45.7 (CH_2), 107.0 (CCl_2), 128.0 $\times$ 2, 129.5 ($C=CCl_2$), 129.6 $\times$ 2, 131.8, 136.8, 150.3, 152.2. LC-MS, m/z : 383.0 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 34.41, H 2.35, Cl 27.75, N 14.62, S 8.37. $C_{11}H_9Cl_2N_4O_3S$. Розраховано, %: C 34.44, H 2.36, Cl 27.72, N 14.60, S 8.36.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-[2-(1H-індол-3-іл)етил]сульфамід (**3.5k**). Вихід 56%, т. пл. 100–102 °С. Спектр 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 2.91 (2H, т, $J = 7.5$ Гц, $NHCH_2CH_2$), 3.21–3.26 (2H, м, $NHCH_2CH_2$), 6.95 (1H, т, $J = 7.5$ Гц, H_{Ar}), 7.05 (1H, т, 7.5 Гц, H_{Ar}), 7.15 (1H, с, H_{Ar}), 7.30–7.36 (2H, м, H_{Ar} , NH), 7.46 (1H, д, $J = 7.5$ Гц, H_{Ar}), 10.81 (1H, уш. с, NH), 11.00 (2H, уш. с, 2 NH). LC-MS, m/z : 402.0 $[M+1]^+$. Знайдено, %: C 41.85, H 3.31, Cl 17.55, N 17.34, S 7.96. $C_{14}H_{13}Cl_2N_5O_3S$. Розраховано, %: C 41.80, H 3.26, Cl 17.63, N 17.41, S 7.97.

(*Z*)-*N'*-Бензил-*N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-метилсульфамід (**3.5l**). Вихід 88%, т. пл. 180–181 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 2.63 (3H, с, CH₃), 4.19 (2H, с, CH₂), 7.22–7.46 (5H, м, H_{Ph}), 11.13 (1H, уш. с, NH), 11.41 (1H, уш. с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 35.1, 54.2 (CH₃N), 107.2 (CCl₂), 127.6, 128.4×4, 129.8 (C=CCl₂), 136.0, 151.5, 152.4. LC-MS, *m/z*: 363.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 39.71, Н 3.31, Cl 19.55, N 15.40, S 8.81. C₁₂H₁₂Cl₂N₄O₃S. Розраховано, %: С 39.68, Н 3.33, Cl 19.52, N 15.42, S 8.83.

(*Z*)-*N'*-Аліл-*N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-метилсульфамід (**3.5m**). Вихід 69%, т. пл. 102–103 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 2.67 (3H, с, CH₃), 3.66 (2H, д, *J* = 5.7 Гц, NCH₂), 5.21 (1H, д, *J*_{цис} = 10.1 Гц, =CH₂), 5.28 (1H, д, *J*_{транс} = 17.1 Гц, =CH₂), 5.77–5.93 (1H, м, –CH=), 11.12 (1H, уш. с, NH), 11.52 (1H, уш. с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 34.8, 53.2, 107.1 (CCl₂), 118.9, 129.8 (C=CCl₂), 132.8, 151.5, 152.4. LC-MS, *m/z*: 313.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 30.65, Н 3.23, Cl 22.61, N 17.93, S 10.25. C₈H₁₀Cl₂N₄O₃S. Розраховано, %: С 30.68, Н 3.22, Cl 22.64, N 17.89, S 10.24.

(*Z*)-*N*-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]піперидин-1-сульфонамід (**3.5n**). Вихід 78%, т. пл. 163–164 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 1.40–1.75 (6H, м, CH_{pip}), 3.04 (4H, уш. с, CH_{pip}), 10.8–11.4 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 20.1. 21.2. 23.2. 43.7. 43.1. 106.0. 130.1. 153.8. ІЧ спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3598, 3176, 3051, 2990, 2942, 2852, 2767, 1767, 1667, 1620, 1378, 1317, 1136, 1053, 930, 821, 732, 583. LC-MS, *m/z*: 327 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 33.00, Н 3.72, Cl 21.61, N 17.18, S 9.72. C₉H₁₂Cl₂N₄O₃S. Розраховано, %: С 33.04, Н 3.70, Cl 21.67, N 17.12, S 9.8.

(*Z*)-*N*-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]морфолін-4-сульфонамід (**3.5o**). Вихід 82%, т. пл. 240–243 °С (з розкл.). Спектр ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.03 (4H, с, CH_{morph}), 3.66 (4H, с, CH_{morph}), 11.15 (1H, уш. с, NH), 11.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 46.9. 65.6. 107.8. 130.4. 152.8. 152.9. ІЧ спектр (KBr), ν , см $^{-1}$: 3175, 3090, 2866, 1765, 1667, 1615, 1454, 1394, 1326, 1150, 1074, 948, 917, 814, 749, 687, 606. LC-MS, m/z : 329 [M+1] $^+$. Знайдено, %: С 29.27, Н 3.01, Cl 21.52, N 17.04, S 9.77. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Розраховано, %: С 29.19, Н 3.06, Cl 21.54, N 17.02, S 9.74.

трет-Бутиловий

естер

(Z)-4-(N-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл)піперазин-1-карбонової кислоти (**3.5p**). Вихід 66%, т. пл. 198–199 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.39 (9H, с, C(CH₃)₃), 2.96–3.09 (4H, м, N(CH₂)₂), 3.37–3.50 (4H, м, N(CH₂)₂), 11.13 (1H, уш. с, NH), 11.64 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 28.0 $\times$ 3 (C(CH₃)₃), 46.1 $\times$ 4 (2 N(CH₂)₂), 79.3 (O–C), 107.1 (CCl₂), 130.0 (C=CCl₂), 152.3, 152.5, 153.8 (CO₂). LC-MS, m/z : 426.0 [M–1] $^-$. Знайдено, %: С 36.38, Н 4.49, Cl 16.53, N 16.39, S 7.37. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: С 36.46, Н 4.47, Cl 16.56, N 16.35, S 7.49.

Метиловий

естер

(Z)-[N-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл]гліцину (**3.5q**). Вихід 70%, т. пл. 179–180 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.62 (3H, с, CH₃O), 3.84 (2H, д, J = 5.8 Гц, NHCH₂), 7.79 (1H, т, J = 5.8 Гц, NHCH₂), 11.16 (2H, м, 2 NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 44.0 (CH₂), 51.9 (CH₃O), 107.3 (CCl₂), 129.8 (C=CCl₂), 151.2, 152.4, 169.7 (CO₂). LC-MS, m/z : 331.0 [M+1] $^+$. Знайдено, %: С 25.45, Н 2.44, Cl 21.41, N 16.92, S 9.68. $\text{C}_7\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: С 25.39, Н 2.44, Cl 21.41, N 16.92, S 9.68.

Метиловий

естер

(Z)-[N-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл]фенілаланін у (**3.5r**). Вихід 82%, т. пл. 174–175 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 2.87 (1H, дд, J_{gem} = 13.6 Гц, J_{vic} = 8.8 Гц, CH₂), 2.99 (1H, дд, J_{gem} = 13.6 Гц, J_{vic} = 5.8 Гц, CH₂), 4.10–4.23 (1H, м, NHCH), 7.13–7.30 (5H, м, H_{Ph}), 7.96 (1H, д, J = 9.0 Гц, NHCH), 10.82–11.18 (2H, м, 2 NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 38.0 (CH_2), 51.9 (CH_3O), 57.3 (NHCH), 107.4 (CCl_2), 126.6, 128.1 $\times$ 2, 129.1 $\times$ 2, 129.6 ($\text{C}=\text{CCl}_2$), 136.2, 151.1, 152.3, 171.6 (CO_2). LC-MS, m/z : 421.0 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 39.85, Н 3.26, Cl 16.91, N 13.35, S 7.64. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: С 39.92, Н 3.35, Cl 16.83, N 13.30, S 7.61.

Диметилловий

естер

(*Z*)-[*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл]аспарагінов
ої кислоти (**3.5s**). Вихід 77%, т. пл. 168–169 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 2.83 (2H, д, $J = 4.9$ Гц, CHCH_2), 3.59 (3H, с, CH_3O), 3.62 (3H, с, CH_3O), 4.23–4.38 (1H, м, CHNH), 7.98 (1H, д, $J = 7.9$ Гц, CHNH), 11.20 (1H, уш. с, NH), 11.27 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 36.8 (CH_2), 51.7 (CHNH), 52.3 (CH_3O), 52.4 (CH_3O), 107.4 (CCl_2), 129.7 ($\text{C}=\text{CCl}_2$), 151.3, 152.3, 170.1 (CO_2), 170.5 (CO_2). LC-MS, m/z : 403.0 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 29.85, Н 2.97, Cl 17.62, N 13.79, S 8.05. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Розраховано, %: С 29.79, Н 3.00, Cl 17.59, N 13.90, S 7.95.

Диметилловий

естер

(*Z*)-[*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл]глутамінов
ої кислоти (**3.5t**). Вихід 78%, т. пл. 175–176 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.75–1.88 (1H, м, CHCH_2), 1.90–2.02 (1H, м, CHCH_2), 2.34–2.46 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.58 (3H, с, CH_3O), 3.61 (3H, с, CH_3O), 3.91–4.03 (1H, м, CH), 7.97 (1H, д, $J = 9.0$ Гц, SO_2NH), 11.07–11.25 (2H, м, 2 NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 27.2 (CH_2), 29.2 (CH_2), 51.4 (CH_3O), 52.1 (CH_3O), 54.8 (NHCH), 107.3 (CCl_2), 129.7 ($\text{C}=\text{CCl}_2$), 151.0, 152.2, 171.6 (CO_2), 172.4 (CO_2). LC-MS, m/z : 415.0 $[\text{M}-1]^-$. Знайдено, %: С 31.59, Н 3.34, Cl 16.94, N 13.48, S 7.73. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Розраховано, %: С 31.67, Н 3.38, Cl 16.99, N 13.43, S 7.69.

Метилловий

естер

(*Z*)-[*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл]проліну
(**3.5u**). Вихід 63%, т. пл. 142–143 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.78–1.98 (3H, м, H_{pyr}), 2.12–2.27 (1H, м, H_{pyr}), 3.30 (2H, м, NCH_2 , співпадає

з сигналом H₂O), 3.65 (3H, с, CH₃O), 4.15–4.25 (1H, м, NCH), 11.12 (1H, уш. с, NH), 11.52 (1H, уш. с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 24.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 49.7 (NCH₂), 52.1 (CH₃O), 60.9 (NCH), 107.2 (CCl₂), 130.0 (C=CCl₂), 152.2, 152.4, 172.3 (CO₂). LC-MS, *m/z*: 371.2 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 32.39, Н 3.16, Cl 19.15, N 15.13, S 8.61. C₁₀H₁₂Cl₂N₄O₅S. Розраховано, %: С 32.36, Н 3.26, Cl 19.10, N 15.09, S 8.64.

Етиловий

естер

(*Z*)-1-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамойл}піперидин-4-карбонової кислоти (**3.5v**). Вихід 86%, т. пл. 166–167 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.17 (3H, т, *J*=7.0 Гц, CH₂CH₃), 1.67 (2H, кв, *J*=10.5 Гц, CH_{pip}), 1.89 (2H, д, *J*=10.1 Гц, CH_{pip}), 2.47 (1H, м, CH_{pip}), 2.77 (2H, т, *J*=10.1 Гц, CH_{pip}), 3.47 (2H, д, *J*=12.2 Гц, CH_{pip}), 4.06 (2H, кв, *J*=7.0 Гц, CH₂CH₃), 11.17 (1H, уш. с, NH), 11.61 (1H, уш. с, NH). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 14.6. 27.1. 46.1. 60.5. 107.7. 130.3. 152.3. 152.9. 174.2. ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3389, 3182, 3092, 2989, 1757, 1730, 1669, 1633, 1383, 1291, 1197, 1134, 1020, 925, 814, 751, 607. LC-MS, *m/z*: 399 [M+1]⁺.

Знайдено, %: С 36.16, Н 4.01, Cl 17.71, N 14.05, S 8.10. C₁₂H₁₆Cl₂N₄O₅S. Розраховано, %: С 36.10, Н 4.04, Cl 17.76, N 14.03, S 8.03.

Метилловий

естер

(*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл)піперидин-3-карбонової кислоти (**3.5w**). Вихід 56%, т. пл. 151–152 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 1.29–1.63 (4H, м, H_{pip}), 1.63–1.80 (1H, м, H_{pip}), 1.80–1.99 (1H, м, H_{pip}), 2.62–2.78 (1H, м, H_{pip}), 2.78–2.96 (1H, м, H_{pip}), 3.45–3.65 (4H, м, CH₃O, H_{pip}), 10.39–11.98 (2H, уш. с, 2 NH). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 23.3, 26.0, 46.7, 48.2, 51.9, 107.6 (CCl₂), 130.2 (C=CCl₂), 152.1, 152.7, 173.0 (CO₂). LC-MS, *m/z*: 385.0 [M+1]⁺. Знайдено, %: С 34.20, Н 3.69, Cl 18.47, N 14.50, S 8.35. C₁₁H₁₄Cl₂N₄O₅S. Розраховано, %: С 34.30, Н 3.66, Cl 18.41, N 14.54, S 8.32.

Метилувий

естер

(*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойл)азетидин-3-карбонової кислоти (**3.5x**). Вихід 58%, т. пл. 211–212 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 3.59–3.49 (1H, м, CHCO₂Me), 3.65 (3H, с, OCH₃), 4.06–3.92 (4H, м, N(CH₂)₂), 11.17 (1H, уш. с, NH), 11.74 (1H, уш. с, NH). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 30.8 (CHCO₂Me), 52.1 $\times$ 2 (N(CH₂)₂), 53.2 (OCH₃), 107.5 (CCl₂), 130.0 (C=CCl₂), 152.4, 152.9, 171.9 (CO₂). LC-MS, *m/z*: 355.0 [M–1][–]. Знайдено, %: С 30.19, Н 2.87, Cl 19.81, N 15.75, S 8. 93. C₉H₁₀Cl₂N₄O₅S. Розраховано, %: С 30.27, Н 2.82, Cl 19.85, N 15.69, S 8. 98.

(*Z*)-*N*-[5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-*N'*-(*N*-трет-бутоксика рбонілкарбамімідоїл)сульфамід (**3.5y**). Сульфамойлхлорид **3.2** (1 г, 3.6 ммоль) присипають порціями приблизно по 0.1 г при перемішуванні та температурі 0–5 °С до розчину *N*-Вос-гуанідину (0.69 г, 4.3 ммоль, 1.2 екв) та *N*-метилморфоліну (0.47 мл, 4.3 ммоль, 1.2 екв) в 50 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішують 6 год при 20–25 °С, розчинник упарюють у вакуумі. До залишку додають 10 мл води, охолоджують до 0–5 °С та підкислюють конц. соляною кислотою. Осад, що утворився, відфільтровують, висушують та перекристалізують із етилового спирту.

Вихід 86 %, т. пл. 124 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.ч.: 1.45 (с, 6H, CMe₃), 7.67 (с, 1H, NH), 8.39 (с, 1H, NH), 10.44 (с, 1H, NH), 10.71 (уш. с, 1H, NH), 11.07 (уш. с, 1H, NH).

Загальна методика гідролізу естерів 3.5v–x. Готують розчин 0.28 г (5 ммоль) гідроксиду калію у 5 мл води, додають 2.5 ммоль естеру **3.5v–x** та нагрівають при перемішуванні до кипіння та повного розчинення естеру. Після охолодження реакційну суміш підкислюють конц. соляною кислотою; осад, що при цьому утворюється, відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із етилового спирту.

(*Z*)-1-([5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]сульфамоїл)піперидин-4-карбонова кислота (**3.5v'**). Вихід 84%, т. пл. 250 °С (розкл.). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 1.50–1.75 (2H, м, p_{ip}), 1.87 (2H, м, $\text{CH}_{\text{p}_{\text{ip}}}$), 2.37 (1H, уш. с, $\text{CH}_{\text{p}_{\text{ip}}}$), 2.75 (2H, м, $\text{CH}_{\text{p}_{\text{ip}}}$), 3.46 (2H, м, $\text{CH}_{\text{p}_{\text{ip}}}$), 11.04 (1H, уш. с, NH), 11.56 (1H, уш. с, NH), 12.30 (1H, уш. с, CO_2H). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 26.7. 45.7. 107.2. 129.8. 151.7. 152.4. 175.4. ІЧ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3400–2800 (ш), 3191, 3070, 2951, 2930, 1750 (ш), 1663, 1619, 1415, 1350, 1327, 1286, 1042, 917, 814, 747, 659, 603. LC-MS, m/z : 371 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 32.42, Н 3.19, Cl 19.13, N 15.15, S 8. 55. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: С 32.36, Н 3.26, Cl 19.10, N 15.09, S 8. 64.

(*Z*)-4-(*N*-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамоїл)азетидин-3-карбонова кислота (**3.5x'**). Вихід 40%, т. пл. 225 °С (розкл.). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 12.70 (уш. с, 1H, COOH), 11.70 (1H, уш. с, NH), 11.15 (1H, уш. с, NH), 3.96 (4H, уш. с, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.36–3.34 (1H, м, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 173.4, 153.2, 152.8, 130.3, 108.0, 53.8×2 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 31.40 (CH). LC-MS, m/z : 343.0 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 28.07, Н 2.31, Cl 20.69, N 16.34, S 9. 22. $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Розраховано, %: С 28.00, Н 2.35, Cl 20.66, N 16.33, S 9. 34.

Загальна методика зняття Вос-захисту сполук **3.5p,y**. Розчиняють у 10 мл сухого CH_2Cl_2 0.50 г (1.17 ммоль) Вос-похідної **3.5p** або **3.5y** та додають 1.5 мл (5 екв) 4 М розчину HCl у 1,4-діоксані. Суміш перемішують за кімнатної температури (8 год у випадку речовини **3.5p** або 8 год у випадку **3.5y**), розчинник випарюють, до сухого залишку додають 15 мл МТВЕ. Осад відфільтровують та промивають МТВЕ (2×10 мл).

Гідрохлорид

(*Z*)-*N*-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]піперазин-1-сульфонамід у (**3.5p'**). Вихід 85%, т. пл. 218–219 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 3.13–3.25 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.30–3.38 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 9.50 (2H, уш. с,

NH_2^+), 11.19 (1H, уш. с, NH), 11.94 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (100 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 41.7×2 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 43.4×2 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 108.2 (CCl_2), 129.6 ($\text{C}=\text{CCl}_2$), 152.3, 152.6. LC-MS, m/z : 328.0 $[\text{M}+1]^+$.

Знайдено, %: С 26.28, Н 3.37, Cl 29.11, N 19.29, S 8.72. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$.
Розраховано, %: С 26.35, Н 3.32, Cl 29.17, N 19.21, S 8.79.

Гідрохлорид

*(Z)-N-[5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден]-N'-карбамімідоїл]*сульфамід (**3.5y'**). Вихід 93%, т. пл. 173 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 11.09 (с, 1H, NH), 7.16 (уш. с, 6H, 6 NH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 157.20, 152.17, 149.61, 129.85, 106.63. LC-MS, m/z : 301.2 $[\text{M}+1]^+$.

(Z)-N-[5-(Дихлорометилен)-3-метил-2-оксоімідазолідин-4-іліден]морфолін-4-сульфонамід (3.5o'). До суспензії 0.5 г (1.5 ммоль) сульфаміду **3.5o** та 5 екв (7.5 ммоль) K_2CO_3 у 20 мл сухого MeCN при 0–5 °С додають по краплинах 3.3 екв (5 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 20–25 °С 12 год, після чого розчинник випарюють у вакуумі. До залишку додають 10 мл води та підкислюють суміш розведеною соляною кислотою до pH 5–6. Осад, що при цьому утворюється, відфільтровують, промивають водою та висушують на повітрі. Вихід 59%, т. пл. 222 °С (розкл.). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: (3H, с, NMe), 3.01–3.06 (4H, м, $\text{CH}_{2\text{morph}}$), 3.64–3.68 (4H, м, $\text{CH}_{2\text{morph}}$), 11.95 (1H, уш. с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 30.9 (Me), 46.8 ($\text{CH}_{2\text{morph}}$), 65.6 ($\text{CH}_{2\text{morph}}$), 109.7, 130.8, 153.0, 153.6. LC-MS, m/z : 343.0 $[\text{M}+1]^+$.
Знайдено, %: С 31.57, Н 3.61, Cl 20.68, N 16.22, S 9.25. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$.
Розраховано, %: С 31.50, Н 3.52, Cl 20.66, N 16.33, S 9.34.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки **3.5o**.

Дослідження було проведено за кімнатної температури на дифрактометрі "Xcalibur-3" (λMoK_α -випромінювання, графітовий монохроматор, $2\theta_{\text{макс}}$ 55°). Безбарвний кристал сульфаміду **3.5o** ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_4\text{Cl}_2\text{S}$, $M_r = 329.16$)

моноклінний. Параметри комірки, зафіксовані при 293 К: a 5.8274(2), b 18.4851(5), c 12.4109(3) Å, β 102.555(3)°, V 1304.92(7) Å³, Z 4, просторова група P21/c, d_{calc} = 1.675 г/см³, μ 0.673 мм⁻¹, $F(000)$ 672. Усього було зібрано 10648 відбить, із яких 3000 є незалежними (R -фактор усереднення 0.033). Структура розшифрована прямим методом і уточнена методом найменших квадратів у повноматричному анізотропному наближенні з використанням комплексу програм Bruker SHELXTL [82]; 3000 відбить для wR_2 0.085 (R_1 0.035 для 2504 відбить з $F > 4\sigma(F)$, S 1.024). Положення атомів Гідрогену локалізовано за картами електронної густини та уточнено з використанням моделі "вершники" з $U_{\text{iso}} = 1.2U_{\text{eq}}$. Кристалографічні дані молекули **3.5o** задепоновані в Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 1894776).

7.4. Синтез аліфатичних похідних діазирину з трифлуорометильною групою

Загальна методика окиснення спиртів 4.1 до альдегідів 4.2. До розчину 122.00 г (0.96 моль, 1.8 екв) оксалілхлориду в 800 мл абсолютного CH₂Cl₂ в атмосфері аргону при -78 °С та перемішуванні додають краплями 103.40 г (1.32 моль, 2.5 екв) ДМСО. Суміш перемішують 30 хв при -78 °С, після чого додають краплями розчин 0.53 моль (1.0 екв) відповідного спирту **4.1** у 200 мл абсолютного CH₂Cl₂. Утворену суміш перемішують 2 год при -78 °С, після чого поступово додають 242.70 г (2.40 моль, 4.5 екв) Et₃N, підтримуючи температуру не вище -70 °С. Суміш перемішують ще 2 год при -70 °С та залишають на ніч за кімнатної температури. Отриману суміш концентрують при зниженому тиску, залишок розчиняють у воді та екстрагують органічну речовину МТБЕ (двічі по 500 мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (двічі по 300 мл), висушують над безводним Na₂SO₄ та, відділивши осушник, упарюють при зниженому тиску. Отриманий таким чином продукт є достатньо чистим для подальших процедур; за необхідності він може бути очищений перегонкою у вакуумі масляного насосу.

трет-Бутиловий естер 3-формілазетидин-1-карбонової кислоти (4.2a). Вихід 80%, жовта олієподібна рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 9.72 (с, 1H, CHO), 4.03–3.93 (м, 4H), 3.29–3.22 (м, 1H), 1.32 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 199.0 (CHO), 156.0, 79.9, 48.8 (уш. с), 38.6, 28.2. GC-MS: 185 [M]. HRMS (ESI-TOF), m/z : 186.1133 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 186.1130 для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$.

Загальна методика синтезу трифлуорометилкарбінолів 4.3. До розчину 0.346 моль (1.0 екв) альдегіду **4.2** у 600 мл абсолютного ТГФ додають краплями 69.00 г (0.484 моль, 1.4 екв) Me_3SiCF_3 та 34.6 мл (0.1 екв) 1 М розчину ТВАФ, підтримуючи температуру близько 0 °С. Одержаній суміші дозволяють поступово досягти кімнатної температури та залишають її на ніч, після чого упарюють розчинник при зниженому тиску. Залишок розчиняють у 300 мл MeOH та за кімнатної температури додають насичений розчин 60.15 г (1.038 моль, 3.0 екв) KF. Суміш залишають при перемішуванні на ніч, розводять водою (близько 300 мл) та екстрагують 500 мл МТБЕ. Органічний шар промивають водою (двічі по 100 мл), висушують над безводним Na_2SO_4 та, відділивши осушник, упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (нерухома фаза – силікагель; елюент гексан / етилацетат, градієнт 10–100% етилацетату).

трет-Бутиловий естер 3-(2,2,2-трифлуоро-1-гідроксиетил)азетидин-1-карбонової кислоти (4.3a). Вихід 79%, жовта олієподібна рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.86 (уш. с, 1H), 4.10–3.90 (м, 4H), 3.90–3.81, (м, 1H), 2.92–2.79 (м, 1H), 1.41 (с, 9H, CMe_3). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 156.8, 125.1 (кв, $J_{\text{CF}} = 282.9$ Гц, CF_3), 80.3, 69.8 (уш. с), 50.9 (уш. с), 49.9, 28.6, 28.4. Спектр ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 79.2 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 256.1165 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 256.1161 для $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$.

трет-Бутиловий естер 2-(2,2,2-трифлуоро-1-гідроксиетил)піролідин-1-карбонової кислоти (4.3b). Вихід

80%, т. пл. 84–85 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 5.42 (уш. с, 1H), 4.40–4.08 (м, 1H), 3.53 (уш. с, 1H), 3.28 (уш. с, 1H), 2.31–1.83 (м, 3H), 1.76 (уш. с, 1H), 1.46 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 156.8, 124.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 283.6$ Гц, CF_3), 81.0, 71.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 28.8$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 59.1, 47.7, 27.6, 24.3. Спектр ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 75.2 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 270.1319 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 270.1317 для $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$.

трет-Бутиловий

естер

4-(2,2,2-трифлуоро-1-гідроксиетил)піперидин-1-карбонової кислоти (4.3h).

Вихід 89%, т. пл. 65–66 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.76 (уш. с, 1H), 4.08 (уш. с, 2H), 3.65 (уш. с, 1H), 2.63 (уш. с, 2H), 1.86–1.75 (м, 2H), 1.65–1.53 (м, 1H), 1.39 (с, 9H, CMe_3), 1.35–1.24 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.8, 125.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 283.8$ Гц, CF_3), 79.6, 72.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 29.4$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 43.2 (уш. с), 36.8, 28.4, 28.3, 26.5. Спектр ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 75.4 (с). GC-MS: 283 $[\text{M}]$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 284.1471 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 284.1474 для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3$.

трет-Бутиловий

естер

2-(3,3,3-трифлуоро-2-гідроксипропіл)піперидин-1-карбонової кислоти (4.3i).

Вихід 79%, безбарвна олієподібна рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.62–4.27 (м, 2H), 4.03–3.83 (м, 2H), 2.92–2.51 (м, 2H), 1.90–1.75 (м, 1H), 1.73–1.50 (м, 5H), 1.44 та 1.42 (2 с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 156.9, 156.1, 125.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 280.6$ Гц, CF_3), 125.3 (кв, $J_{\text{CF}} = 281.7$ Гц, CF_3), 81.4, 80.9, 69.2 (кв, $J_{\text{CF}} = 31.3$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 67.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 32.2$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 47.7, 45.8, 39.6, 32.7, 31.2, 30.4, 29.3, 28.5, 28.4, 25.4, 25.3, 19.2, 18.9. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 78.8 (с). GC-MS: 297 $[\text{M}]$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 298.1635 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 298.1630 для $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_3$.

Загальна методика синтезу трифлуорометилкетонів 4.4. До розчину 0.273 моль (1.0 екв) відповідного спирту **4.3** у 1 л CH_2Cl_2 при 0 °С порціями додають 185.29 г (0.437 моль, 1.6 екв) реагента Десса – Мартіна. Суміш

перемішується 12 год, після чого до неї додають насичений розчин NaHCO_3 порціями до припинення виділення газу. Суміш концентрують при зниженому тиску, розводять 300 мл води та 500 мл МТБЕ. Утворену суміш фільтрують від осаду, осад також додатково промивають МТБЕ (двічі по 200 мл). Відділяють та об'єднують органічні фази, промивають їх водою та висушують над безводним Na_2SO_4 . Осушник відфільтровують, розчин упарюють при зниженому тиску, отримуючи спектрально чистий цільовий продукт.

трет-Бутиловий естер 3-(2,2,2-трифлуороацетил)азетидин-1-карбонової кислоти (4.4a). Вихід 85%, т. пл. 69–70 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.14 (д, $J = 7.1$ Гц, 4H), 3.88–3.77 (м, 1H), 1.42 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 189.3 (кв, $J_{\text{CF}} = 35.7$ Гц, CCF_3), 156.0, 115.7 (кв, $J_{\text{CF}} = 291.7$ Гц, CF_3), 80.7, 50.0, 34.0, 28.4. GC-MS: 253 [M]. HRMS (ESI-TOF), m/z : 254.1001 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 254.1004 для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$.

трет-Бутиловий естер 2-(2,2,2-трифлуороацетил)піролідин-1-карбонової кислоти (4.4b). Вихід 75%, безбарвна олієподібна рідина. Кетон знаходиться у рівновазі зі своєю гідратованою формою $\sim 3 : 2$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.81–4.74 (м, 1H), 4.74–4.65 (м, 1H), 4.23–4.13 (м, 1H), 4.07 (уш. с, 1H), 3.60–3.50 (м, 2H), 3.46–3.41 (м, 1H), 3.35–3.26 (м, 1H), 2.42–2.26 (м, 1H), 1.98–1.90 (м, 5H), 1.79–1.66 (м, 1H), 1.44 (с, 9H, CMe_3), 1.38 (с, 9H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 190.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 33.4$ Гц, CCF_3), 154.2, 153.2, 115.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 293.2$ Гц, CF_3), 115.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 293.4$ Гц, CF_3), 81.1, 80.7, 60.6, 60.4, 46.7, 46.6, 30.1, 28.5, 28.4, 28.2, 24.3, 23.6. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 76.7 (с), 82.3 (с). LC-MS, m/z : 266 $[\text{M}-1]^-$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 268.1165 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 268.1161 для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$.

трет-Бутиловий естер 4-(2,2,2-трифлуороацетил)піперидин-1-карбонової кислоти (4.4h). Вихід 72%, т. пл. 69–70 °С. Кетон знаходиться у рівновазі зі своєю гідратованою формою $\sim 4 : 1$. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 6.60 (с, 2H), 4.00 (уш. с, 2H), 2.61 (уш. с, 2H), 1.91–1.75 (м, 1H), 1.75–1.69 (м, 2H), 1.38 (с, 9H, CMe_3), 1.31–1.17 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3),

δ , м.ч.: 192.8 (кв, $J_{CF} = 32.5$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 153.8, 153.8, 124.4 (кв, $J_{CF} = 290.8$ Гц, CF_3), 115.5 (кв, $J_{CF} = 293.8$ Гц, CF_3), 93.7 (кв, $J_{CF} = 29.2$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 79.2, 78.9, 43.7, 42.9, 42.4, 41.7, 28.1, 28.0, 26.3, 25.2. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.ч.: 75.71 (с), 75.73 (с), 79.75 (с), 79.76 (с). GC-MS: 281 [M]. HRMS (ESI-TOF), m/z : 282.1320 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 282.1317 для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$.

трет-Бутиловий

естер

2-(3,3,3-трифлуоро-2-оксопропіл)піперидин-1-карбонової кислоти (4.4h). Вихід 84%, т. пл. 70–72 °С. Кетон знаходиться у рівновазі зі своєю гідратованою формою ~3 : 2. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.ч.: 6.68 та 6.66 (2 с, 1H), 4.93–4.09 (м, 1H), 3.92–3.77 (м, 1H), 3.25 та 3.08 (2 с, 1H), 2.76 (с, 1H), 1.90 та 1.79 (2 с, 1H), 1.70–1.41 (м, 5H), 1.39 та 1.36 (2 с, 9H, CMe_3), 1.32–1.18 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.ч.: 189.6 (кв, $J_{CF} = 34.7$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 188.0, 123.9 (кв, $J_{CF} = 289.2$ Гц, CF_3), 115.2 (кв, $J_{CF} = 292.6$ Гц, CF_3), 92.6 (кв, $J_{CF} = 30.8$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 79.0, 78.9, 48.7, 46.9, 45.1, 37.0, 35.0, 34.3, 28.1, 27.9, 26.8, 25.0, 18.5, 18.4. GC-MS: 295 [M]. HRMS (ESI-TOF), m/z : 296.1478 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 296.1474 для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3$.

Загальна методика синтезу оксимів 4.5. До розчину 0.232 моль (1.0 екв) кетону **4.4** у 400 мл піридину додається розчин $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ у 200 мл EtOH. Суміш перемішують при 80 °С 8 год, охолоджують до кімнатної температури, упарюють при зниженому тиску, розводять водою та відфільтровують отриманий осад. Осад декілька раз промивають дистильованою водою та висушують, отримуючи безбарвний кристалічний продукт.

трет-Бутиловий

естер

3-(2,2,2-трифлуоро-1-(гідроксиіміно)етил)азетидин-1-карбонової кислоти (4.5a). Вихід 40%, т. пл. 118–119 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 10.62 (с, 1H), 4.25–4.13 (м, 4H), 3.84–3.76 (м, 1H), 1.44 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 156.9, 147.4 (кв, $J_{CF} = 31.5$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 120.9 (кв, $J_{CF} = 274.2$ Гц, CF_3), 80.9, 52.3, 28.4, 25.8. ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 66.8 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 269.1109 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 269.1113 для $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$.

*трет-Бутиловий**естер*

2-(2,2,2-трифлуоро-1-(гідроксиіміно)етил)піролідин-1-карбонової *кислоти*
(4.5b). Вихід 39%, т. пл. 132–134 °С. Суміш *син*- та *анти*-ізомерів ~3 : 2. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 12.49 та 12.43 (2 с, 1H), 4.63–4.51 (м, 2H), 3.50–2.96 (м, 2H), 2.34–1.94 (м, 1H), 2.02–1.51 (м, 3H), 1.38 та 1.33 (2 с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 152.9, 152.7, 145.1 (кв, $J_{\text{CF}} = 26.4$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 118.3 (кв, $J_{\text{CF}} = 283.3$ Гц, CF_3), 78.7, 55.9, 55.7, 46.1, 45.9, 30.6, 29.6, 28.1, 27.9, 22.7, 21.9. Спектр ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 65.0 (с), 65.1 (с). LC-MS, m/z : 281 $[\text{M}-1]^-$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 283.1266 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 283.1270 для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$.

*трет-Бутиловий**естер*

4-(2,2,2-трифлуоро-1-(гідроксиіміно)етил)піперидин-1-карбонової *кислоти*
(4.5h). Вихід 75%, т. пл. 100–101 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 10.51 (с, 1H), 4.18 (уш. с, 2H), 3.10 (т, $J = 12.3$ Гц, 1H), 2.69 (уш. с, 2H), 1.87–1.75 (м, 2H), 1.74–1.65 (м, 2H), 1.43 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.2, 150.2 (кв, $J_{\text{CF}} = 30.0$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 121.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 275.0$ Гц, CF_3), 80.4, 44.2 (уш. с), 34.2, 28.5, 26.9. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 66.8 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 297.1420 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 297.1426 для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$.

*трет-Бутиловий**естер*

2-(3,3,3-трифлуоро-2-(гідроксиіміно)пропіл)піперидин-1-карбонової *кислоти*
(4.5i). Вихід 65%, т. пл. 103–104 °С. Суміш *син*- та *анти*-ізомерів ~3 : 2. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 10.27 (уш. с, 1H), 4.61 та 4.50 (2 с, 1H), 3.99 (с, 1H), 3.09 (с, 1H), 2.95 (т, $J = 13.0$ Гц, 1H), 2.87–2.70 (м, 1H), 2.52–2.28 (м, 1H), 1.75–1.49 (м, 5H), 1.42 та 1.41 (2 с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.5, 155.4, 147.3 (кв, $J_{\text{CF}} = 31.8$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 121.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 273.9$ Гц, CF_3), 118.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 282.9$ Гц, CF_3), 80.6, 48.7 (уш. с), 38.7 (уш. с), 30.1, 29.6, 28.4, 28.3, 25.4, 25.2, 19.0, 18.8. ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 65.2 (с), 68.9 (с). LC-MS, m/z : 309 $[\text{M}-1]^-$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 311.1585 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 311.1583 для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$.

Загальна методика синтезу *O*-тозил(мезил)оксимів 4.6. До розчину 0.093 моль (1.0 екв) оксиму **4.5** та 11.27 г Et₃N (0.111 моль, 1.2 екв) у 300 мл ТГФ при 0 °С додають порціями 0.102 моль (1.1 екв) TsCl або MsCl. Суміш перемішують за кімнатної температури 6 год, осад відфільтровують та додатково промивають ТГФ (двічі по 80 мл). Об'єднані органічні фази упарюють при зниженому тиску, отримуючи безбарвний кристалічний продукт.

трет-Бутиловий

естер

3-(2,2,2-трифлуоро-1-((тозилокси)іміно)етил)азетидин-1-карбонової кислоти (4.6a). Вихід 85%, т. пл. 114–115 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 7.85 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.37 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H), 4.20 (т, *J* = 8.9 Гц, 2H), 4.05 (т, *J* = 7.8 Гц, 2H), 3.90–3.81 (м, 1H), 2.46 (с, 3H), 1.43 (с, 9H, CMe₃). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 155.9, 155.5 (кв, *J*_{CF} = 32.8 Гц, CCF₃), 146.6, 130.9, 130.1, 129.3, 119.5 (кв, *J*_{CF} = 277.5 Гц, CF₃), 80.4, 52.0, 28.4, 26.7, 21.9. Спектр ¹⁹F ЯМР (470 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 66.8. HRMS (ESI-TOF), *m/z*: 423.1204 [M+1]⁺; розраховано 423.1202 для C₁₇H₂₂F₃N₂O₅S.

трет-Бутиловий

естер

2-(2,2,2-трифлуоро-1-(((метилсульфоніл)окси)іміно)етил)піролідин-1-карбонової кислоти (4.6b). Вихід 90%, т. пл. 77–78 °С. Суміш *син*- та *анти*-ізомерів ~3 : 2. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 4.80 (д, *J* = 7.2 Гц), 4.75 (д, *J* = 6.5 Гц, 1H), 3.50 (т, *J* = 6.0 Гц), 3.42 (т, *J* = 6.8 Гц, 2H), 3.15 та 3.12 (2 с, 3H), 2.39–2.24 (м, 1H), 2.04–1.89 (м, 3H), 1.44, 1.41 (2 с, 9H, CMe₃). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: 153.9, 153.1, 117.0 (кв, *J*_{CF} = 283.1 Гц, CF₃), 80.9, 80.4, 57.1, 57.0, 46.5, 46.3, 36.7, 36.5, 30.8, 29.7, 28.4, 28.3, 23.3, 22.5. Спектр ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.: -65.05 (с), -65.11 (с). HRMS (ESI-TOF), *m/z*: 361.1045 [M+1]⁺; розраховано 361.1045 для C₁₂H₂₀F₃N₂O₅S.

трет-Бутиловий

естер

4-(2,2,2-трифлуоро-1-((тозилокси)іміно)етил)піперидин-1-карбонової кислоти (4.6h). Вихід 90%, т. пл. 108–109 °С. Спектр ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.ч.:

7.89 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 7.44 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.23 (уш. с, 2H), 3.12 (уш. с, 1H), 2.75 (уш. с, 2H), 2.51 (с, 3H), 1.85–1.65 (м, 4H), 1.49 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 157.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 31.2$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 154.0, 146.0, 130.5, 129.6, 128.7, 119.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 278.3$ Гц, CF_3), 79.4, 42.9, 40.3–39.2 (м), 35.4, 27.9, 26.5, 21.3. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 67.1 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 451.1520 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 451.1515 для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$.

трет-Бутиловий

естер

2-(3,3,3-трифлуоро-2-(((метилсульфоніл)окси)іміно)пропіл)піперидин-1-карбонов
ої кислоти (4.6i). Вихід 90%, т. пл. 62–64 °С. Суміш *син*- та *анти*-ізомерів ~3 : 2. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.62 (уш. с, 1H), 4.04 (уш. с, 1H), 3.19 (с, 3H), 2.87 (т, $J = 12.7$ Гц, 1H), 2.42 (уш. с, 1H), 1.81–1.60 (м, 3H), 1.62–1.51 (м, 2H), 1.38 (с, 9H, CMe_3), 1.36–1.18 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 156.2 (кв, $J_{\text{CF}} = 33.3$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 154.5, 119.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 277.1$ Гц, CF_3), 80.4, 48.8 (уш. с), 38.5 (уш. с), 37.0, 29.6, 28.2, 27.4, 25.1, 19.0. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 68.7 (с), 68.8 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 389.1360 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 389.1358 для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$.

Загальна методика синтезу трифлуорометилдіазиринів 4.8. Стадія 1.

До розчину 0.079 моль (1.0 екв) у 300 мл CH_2Cl_2 в атмосфері аргону при -40 °С додають 200 мл рідкого аміаку. Суміш перемішують за кімнатної температури ніч, концентрують при зниженому тиску, розводять 300 мл води та екстрагують 500 мл МТБЕ. Органічну фазу промивають водою (двічі по 100 мл), висушують над безводним Na_2SO_4 , відфільтровують осушник та випарюють при зниженому тиску, отримуючи діазиридин **4.7**. Останній залучають у наступну стадію без додаткової очистки. *Стадія 2.* У суміші 150 мл MeOH та 9.17 г Et_3N (0.091 моль, 2.3 екв) розчиняють 0.040 моль (1.0 екв) продукту **4.7**, охолоджують розчин до 0 °С та додають порціями 10.53 г (0.041 моль, 1.1 екв) I_2 . Суміш перемішують за кімнатної температури 6 год, упарюють при зниженому тиску. До залишку додають 300 мл води та екстрагують 300 мл CHCl_3 . Органічний шар промивають водою (двічі по 100 мл), висушують над

безводним Na_2SO_4 , пропускають через шар силікагелю та упарюють розчинник при зниженому тиску.

трет-Бутиловий

естер

3-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)азетидин-1-карбонової кислоти (4.8a).

Вихід 70%, жовта олієподібна рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 3.90 (т, $J = 8.8$ Гц, 2H), 3.58–3.44 (м, 2H), 3.36–3.23 (м, 1H), 1.39 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 155.8, 122.1 (кв, $J_{\text{CF}} = 274.9$ Гц, CF_3), 80.3, 49.2 (уш. с), 28.4, 24.8. ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 69.7 (с). GC-MS: 265 [M]. HRMS (ESI-TOF), m/z : 266.1111 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 266.1116 для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$.

трет-Бутиловий

естер

2-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)піролідин-1-карбонової кислоти (4.8b).

Вихід 50%, безбарвна олієподібна рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.35 (уш. с, 1H), 3.35–3.16 (м, 1H), 3.04–2.89 (м, 1H), 2.18–2.00 (м, 2H), 1.84–1.73 (м, 1H), 1.68–1.55 (м, 1H), 1.52 (с, 9H, CMe_3). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 153.8, 122.2 (кв, $J_{\text{CF}} = 275.4$ Гц, CF_3), 81.1, 52.2, 46.3, 29.4, 28.4, 23.9. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 68.9 (с), 69.1 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 280.1270 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 280.1273 для $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$.

трет-Бутиловий

естер

4-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)піперидин-1-карбонової кислоти (4.8h).

Вихід 72%, безбарвна олієподібна рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.06 (уш. с, 2H), 2.62 (уш. с, 2H), 2.22 (т, $J = 11.7$ Гц, 1H), 1.59–1.47 (м, 2H), 1.38 (с, 9H, CMe_3), 0.92–0.76 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.5, 122.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 275.1$ Гц, CF_3), 79.8, 42.8 (уш. с), 32.3, 29.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 38.7$ Гц, CCF_3), 28.4, 26.3. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 69.0 (с). GC-MS: 293 [M]. HRMS (ESI-TOF), m/z : 294.1425 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 294.1429 для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$.

трет-Бутиловий

естер

2-((3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)метил)піперидин-1-карбонової

кислоти (**4.8i**). Вихід 72%, жовтувата олієподібна рідина. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 4.19–3.99 (м, 1H), 3.91 (уш. с, 1H), 2.50 (уш. с, 1H), 1.93 (дд, $J = 15.4, 8.1$ Гц, 1H), 1.79 (дд, $J = 15.3, 6.7$ Гц, 1H), 1.62–1.46 (м, 5H), 1.39 (с, 9H, CMe_3), 1.36–1.27 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 154.3, 122.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 274.5$ Гц, CCF_3), 79.9, 77.4, 45.8, 38.5, 28.3, 28.0, 26.2 (кв, $J_{\text{CF}} = 40.3$ Гц, CCF_3), 25.2, 18.7. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 70.1 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 308.1584 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 308.1586 для $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$.

Загальна методика зняття Вос-захисту сполук 4.8 і одержання амінів 4.9. До розчину 0.027 моль сполуки **4.8** у 100 мл CH_2Cl_2 додають 50 мл 1 М розчину HCl у діоксані. Суміш перемішують за кімнатної температури 16 год та упарюють при зниженому тиску. Залишок розтирають у невеликій кількості МТБЕ, відфільтровують та висушують, отримуючи гідрохлорид цільового продукту у вигляді безбарвного кристалічного осаду.

Гідрохлорид 3-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)азетидину (4.9a**).** Вихід 95%, т. пл. 147–148 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 9.55 (уш. с, 2H), 3.93–3.84 (м, 2H), 3.64–3.43 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 121.6 (кв, $J_{\text{CF}} = 275.2$ Гц, CF_3), 44.4, 27.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 39.8$ Гц, CCF_3), 26.7. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 68.6 (с). LC-MS, m/z : 166 $[\text{M}+1]^+$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 166.0590 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 166.0592 для $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_3$.

Гідрохлорид 2-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)піролідину (4.9b**).** Вихід 91%, т. пл. 124–125 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 10.35 (уш. с, 2H), 4.57–4.40 (м, 1H), 3.19–3.04 (м, 2H), 1.99–1.82 (м, 1H), 1.81–1.74 (м, 1H), 1.74–1.65 (м, 1H), 1.09–0.79 (м, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 121.2 (кв, $J_{\text{CF}} = 275.5$ Гц, CF_3), 53.9, 44.9, 26.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 40.7$ Гц, CCF_3), 25.3, 22.3. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.ч.: 68.0 (с). LC-MS, m/z : 180 $[\text{M}+1]^+$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 180.0745 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 180.0749 для $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3$.

Гідрохлорид 4-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)піперидину (4.9h). Вихід 90%, т. пл. 159–161 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.29 (с, 2H), 3.17 (д, $J = 11.3$ Гц, 2H), 2.89 (т, $J = 12.0$ Гц, 2H), 2.75–2.59 (м, 1H), 1.64 (д, $J = 12.4$ Гц, 2H), 1.34–1.08 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 122.1 (кв, $J_{\text{CF}} = 275.2$ Гц, CF_3), 41.7, 29.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 38.6$ Гц, CCF_3), 28.6, 22.4. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 68.2 (с). LC-MS, m/z : 194 $[\text{M}+1]^+$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 194.0908 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 194.0905 для $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3$.

Гідрохлорид 2-((3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)метил)піперидину (4.9h). Вихід 94%, т. пл. 147–149 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 9.49 (с, 1H), 9.44 (с, 1H), 3.18 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H), 2.87 (дд, $J = 39.0, 7.9$ Гц, 2H), 2.42 (дд, $J = 15.3, 1.5$ Гц, 1H), 2.08 (дд, $J = 14.9, 10.8$ Гц, 1H), 1.94 (д, $J = 13.0$ Гц, 1H), 1.79–1.38 (м, 5H). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 121.8 (кв, $J_{\text{CF}} = 274.6$ Гц, CF_3), 50.2, 43.5, 29.1, 27.3, 24.9 (кв, $J_{\text{CF}} = 40.6$ Гц, CCF_3), 21.3, 21.2. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.ч.: 69.0 (с). LC-MS, m/z : 208 $[\text{M}+1]^+$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 208.1061 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 208.1062 для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3$.

1-Тозил-4-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)піперидин (4.10). До розчину 2.0 г (8.7 ммоль, 1.0 екв) гідрохлориду аміну **4.9h** у 50 мл ТГФ додають 2.0 г (19.2 ммоль, 2.2 екв) Et_3N , після чого, охолодивши розчин до 0 °С, додають краплями розчин 1.70 г (9.2 ммоль, 1.05 екв) TsCl у 20 мл ТГФ. Отриману суміш перемішують 5 год та упарюють при пониженому тиску. До залишку додають 50 мл води та екстрагують органічну речовину 60 мл МТБЕ. Відділяють органічний шар, промивають його водою (двічі по 20 мл), висушують безводним Na_2SO_4 та, відфільтрувавши осушник, упарюють при пониженому тиску, отримуючи спектрально чистий продукт. Вихід 93%, т. пл. 88–89 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7.61 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.78 (д, $J = 11.8$ Гц, 2H), 2.43 (с, 3H), 2.25–2.17 (м, 1H), 2.04 (тт, $J = 12.2, 3.7$ Гц, 1H), 1.64 (д, $J = 12.6$ Гц, 2H), 1.20–1.06 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 143.9, 133.0, 129.9, 127.8, 122.4 (кв, $J_{\text{CF}} =$

275.4 Гц, CF₃), 45.4, 31.6, 29.6 (кв, $J_{CF} = 38.9$ Гц, CCF₃), 25.8, 21.7. Спектр ¹⁹F ЯМР (470 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 68.9 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 348.0999 [M+1]⁺; розраховано 348.0994 для C₁₄H₁₇F₃N₃O₂S.

1-Тозил-4-(2,2,2-трифлуороетиліден)піперидин (4.11). Розчин 1.20 г (3.45 ммоль, 1.0 екв) тозиламідy **4.10** у 350 мл MeOH дегазують пропусканням аргону 15 хв. Реактор закривають септою та опромінюють 15 хв УФ світлом з $\lambda_{\max}$ 365 нм. Реакційну суміш упарюють при пониженому тиску, отримуючи продукт, який очищають за допомогою оберненофазової хроматографії. Вихід 91%, т. пл. 92–93 °С. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 7.63 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 5.46 (кв, $J = 7.8$ Гц, 1H), 3.15–3.07 (м, 4H), 2.57 (уш. с, 2H), 2.43 (с, 3H), 2.36 (уш. с, 2H). Спектр ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 148.7 (кв, $J_{CF} = 5.5$ Гц, CCF₃), 144.0, 133.3, 129.9, 127.7, 122.9 (кв, $J_{CF} = 271.3$ Гц, CF₃), 114.7 (кв, $J_{CF} = 33.8$ Гц, CCF₃), 47.2, 46.6, 34.9, 29.1, 21.7. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ , м.ч.: 57.1 (с). LC-MS, m/z : 320 [M+1]⁺. HRMS (ESI-TOF), m/z : 320.0928 [M+1]⁺; розраховано 320.0932 для C₁₄H₁₇F₃NO₂S.

1-Тозил-4-(2,2,2-трифлуоро-1-метоксиетил)піперидин (4.12). Розчин 1.20 г (3.45 ммоль, 1.0 екв) тозиламідy **4.10** у 350 мл MeOH дегазують пропусканням аргону 15 хв. Реактор закривають септою та опромінюють 15 хв УФ світлом з $\lambda_{\max}$ 310 нм. Реакційну суміш упарюють при пониженому тиску, отримуючи продукт, який очищають за допомогою оберненофазової хроматографії (50–100%, 0–5 хв, H₂O / MeOH / 0.1% NH₄OH). Таким чином отримують 320 мг субстанції, що за даними ¹H ЯМР є сумішшю двох продуктів **4.11** та **4.12** у співвідношенні 85 : 15 відповідно. Для відділення міnorного продукту **4.12** попередньо окиснюють алкен **4.11**. Для цього суміш розчиняють у суміші 20 мл MeOH та 10 мл H₂O, додають 0.70 г (6 ммоль, 6.0 екв) NMO та 5 мг OsO₄, перемішують 60 год за кімнатної температури та упарюють при пониженому тиску. До залишку додають 20 мл води та екстрагують органічну речовину 20 мл МТБЕ. Відділяють органічний шар, промивають його водою (двічі по

10 мл), висушують безводним Na_2SO_4 та, відфільтрувавши осушник, упарюють при пониженому тиску. Отриманий таким чином продукт очищають за допомогою оберненофазової хроматографії (50–80%, 0–5 хв, $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN}$). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 7.63 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.32 (д, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.83 (д, $J = 11.4$ Гц, 2H), 3.52 (с, 3H), 3.29–3.16 (м, 1H), 2.43 (с, 3H), 2.27–2.10 (м, 2H), 1.87 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H), 1.74–1.55 (м, 4H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 143.7, 133.0, 129.8, 127.9, 125.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 285.9$ Гц, CF_3), 82.5 (кв, $J_{\text{CF}} = 28.5$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 61.7, 46.1 (кв, $J_{\text{CF}} = 5.3$ Гц, $\underline{\text{CCCF}}_3$), 36.1, 28.0, 26.0, 21.7. ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 73.7 (с). LC-MS, m/z : 352 $[\text{M}+1]^+$. HRMS (ESI-TOF), m/z : 352.1192 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 352.1194 для $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$.

Загальна методика синтезу діазиринових сульфамідів 4.13. До розчину 0.500 г (1.79 ммоль, 1.0 екв) (Z)-(5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)сульфамойлхлориду (**3.2**) та 0.412 г (1.79 ммоль, 1.0 екв) гідрохлориду аміну **4.9h** у 15 мл абсолютного ТГФ при 21 °С додають краплями розчин 0.380 г (3.8 ммоль, 2.0 екв) Et_3N у 5 мл абсолютного ТГФ. Суміш витримують 6 год за кімнатної температури, відфільтровують від нецільового осаду, який також додатково промивають ТГФ (двічі по 10 мл). Об'єднавши фільтрат, концентрують його при пониженому тиску і очищують залишок колонковою хроматографією на силікагелі (елюент – EtOAc : гексан, 2 : 8).

N-(5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)-4-(3-(трифлуорометил)-3H-діазирин-3-іл)піперидин-1-сульфонамід (**4.13h**). Вихід 45%, т. пл. 88–89 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 8.59 (уш. с, 2H), 3.76 (д, $J = 11.8$ Гц, 2H), 2.67 (т, $J = 11.7$ Гц, 2H), 2.28–2.18 (м, 1H), 1.69 (д, $J = 12.4$ Гц, 2H), 1.24–1.13 (м, 2H). Спектр ^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 151.7, 151.0, 127.8, 123.4 (кв, $J_{\text{CF}} = 275.1$ Гц, CF_3), 112.6, 46.0, 31.6, 29.6 (кв, $J_{\text{CF}} = 39.0$ Гц, $\underline{\text{CCF}}_3$), 25.4. Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 68.8 (с). HRMS (ESI-TOF), m/z : 435.0028 $[\text{M}+1]^+$; розраховано 435.0021 для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$.

N-(5-(Дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4-іліден)-2-[(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирин-3-іл)метил]піперидин-1-сульфонамід (**4.13i**). Вихід 43%, т. пл. 76–77 °С. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.ч 9.50–7.50 (уш. с, 2H), 3.93 (уш. с, 1H), 3.66 (д, $J = 12.7$ Гц, 1H), 3.31 (кв, $J = 7.2$ Гц, 1H), 2.86 (т, $J = 10.4$ Гц, 1H), 2.36 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 2.02 (м, 1H),), 1.91 (м, 1H),), 1.71–1.62 (м, 4H), 1.46 (м, 1H), 1.28 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H). Спектр ^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 68.8 (с). LC-MS, m/z : 371 $[\text{M}+1]^+$. Знайдено, %: С 32.15, Н 2.99, Cl 15.68, N 18.67, S 7.17. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2 \text{ F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$. Розраховано, %: С 32.08, Н 2.92, Cl 15.78, N 18.71, S 7.14.

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів сполук 4.9a,b. Кристал гідрохлориду **4.9a**, придатний для РСА, було отримано повільним випаровуванням розчину в суміші хлороформ – етанол 10 : 1. Кристал гідрохлориду **4.9b** (рацемату) було отримано повільним випаровуванням розчину в ацетонітрилі. Дані дифракції фіксувались за кімнатної температури та дифрактометрі Xcalibur-3 з графітним монохроматором (випромінювання $\text{Mo K}\alpha$, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), що працює в режимі ω сканування. Структури було розшифровано загальними методами та уточнено повноматричним методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням пакету програм SHELXTL. Кристалографічні дані депоновані у базі Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC 2085823 – **4.9a** · HCl; CCDC 2085822 – **4.9b** · HCl).

7.5. Дослідження *in vitro* протівірусної активності синтезованих сполук

Культури клітин та штами вірусів. Одержання клітин фібробластів крайньої плоти людини (HFF) було описано методами, опублікованими раніше, і добуто з тканини крайньої плоти людини, отриманої з Університету Алабами (Бірмінгем) при закупівлі тканин за процедурою, схваленою інституційною

оглядовою радою [81]. Штам Gardner вірусу ВКРyV було отримано з ATCC (Manassas VA). Посів клітин HFF в мінімальній кількості стандартного середовища із солями Ерла з додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS, Hyclone, Inc., Logan UT) та стандартними концентраціями L-глутаміну, пеніциліну та гентаміцину. Усі клітини HFF, задіяні в дослідженні, були використані менш ніж за 10 пасажів.

Противірусна на цитотоксична активність. Для оцінки життєздатності клітин використовували метод CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega), and 50 % рівень цитотоксичності визначали згідно з [82]. Моношар клітин HFF) було використано для виконання первинних аналізів ВКРyV, як це описано в роботі [83]. Плазмід рMP526 було використано як стандарт ДНК [84]. Цитотоксичність оцінювали на паралельній планшеті з еквівалентною експозицією сполуки та еквівалентною кількістю клітин.

-
- ⁸¹. Prichard, M. N.; Williams, J. D.; Komazin-Meredith, G.; Khan, A. R.; Price, N. B.; Jefferson, G. M.; Harden, E. A.; Hartline, C. B.; Peet, N. P. Bowlin, T. L. Synthesis and antiviral activities of methylenecyclopropane analogs with 6alkoxy and 6-alkylthio substitutions that exhibit broad-spectrum antiviral activity against human herpesviruses. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57, 3518–3527.
- ⁸². Chou, S.; Merigan, T. C. Rapid detection and quantitation of human cytomegalovirus in urine through DNA hybridization. *New Engl. J. Med.* **1983**, 308, 921–925.
- ⁸³. Manos-Turvey, A.; Al-Ashtal, H. A.; Needham, P. G.; Hartline, C. B.; Prichard, M. N.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. Dihydropyrimidinones and -thiones with improved activity against human polyomavirus family members. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5087–5091.
- ⁸⁴. Leung, A. Y.; Suen, C. K.; Lie, A. K.; Liang, R. H.; Yuen, K. Y.; Kwong, Y. L. Quantification of polyoma BK viruria in hemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation. *Blood* **2001**, 98, 1971–1978.

7.6. Дослідження *in vitro* протиракової активності синтезованих сполук

Однодозові випробування на 60 лініях ракових клітин. Синтезовані речовини було передано до вивчення у National Cancer Institute NCI, Bethesda, Maryland, U.S.A., в рамках Developmental Therapeutic Program DTP. Повна панель клітинних ліній включає 60 окремих ліній людських злоякісних клітин 9 різних типів раку. Досліджуваним сполукам присвоєно коди NCI (див. *табл. 6.1–6.3 у розділі 6*). Первинний однодозовий скрінінг *in vitro* включає повну панель NCI із 60 ліній ракових клітин внесених в серію стандартних 96-лункових мікротитровальних планшети на день 0 при 5000–40,00 клітин на лунку в середовищі RPMI 1640, що містило 5 % фетальний бичачий альбумін та 2 мМ L-глутамін, а потім попередньо інкубували за відсутності препарату при 37 °C та 5 % CO₂ протягом 24 год. Потім досліджувані сполуки додавали в концентрації 10⁻⁵ М до кожної із 60 ліній клітин (приготування розчину речовини див. [85]) та витримували протягом наступних 48 год в однакових

⁸⁵. Zyabrev, V. S.; Babiy, S. B.; Turov, K. V.; Vasilenko, O. M.; Vinogradova, T. K.; Brovarets, V. S. 2,4-Disulfanyl-5-cycloamino substituted thiazoles and their using as anticancer drugs (in Ukrainian). Patent 109165 UA. 2015.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Статті у фахових журналах

-
1. Shablykin, O. V.; **Kornii, Y. Eu.**; Dyakonenko, V. V.; Shablykina, O. V.; Brovarets, V. S. Synthesis and anticancer activity of new substituted imidazolidinone sulfonamides. *Curr. Chem. Lett.* **2019**, 8 (4), 199–210 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті*).
 2. Шабликін, О. В.; **Корній, Ю. Є.**; Броварець, В. С.; Шабликін, О. В.; Хиля, В. П. Синтез нових оксоімідазолідинових сульфонамідів з протипухлинною активністю. *Доп. Нац. акад. наук Укр.* **2019**, (1), 79–85 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, планування експерименту, хімічний синтез, аналіз результатів та підготовка статті*).
 3. **Kornii, Y.**; Chumachenko, S.; Shablykin, O.; Prichard, M. N.; James, S. H.; Hartline, C.; Zhirnov, V.; Brovarets, V. New 2-Oxoimidazolidine Derivatives: Design, Synthesis and Evaluation of Anti-BK Virus Activities *in Vitro*. *Chem. Biodiversity* **2019**, 16, e1900391 (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, доведення будови одержаних сполук та підготовка статті*).
 4. **Корній, Ю. Е.**; Чумаченко, С. А.; Шаблыкин, О. В. Русанов, Э. Б.; Броварец, В. С. Новые гетероциклизации N'-замещенных N-(2,2-дихлор-1-цианоэтил)мочевин с алифатическими аминами. *Журн. общ. хим.* **2021**, 91 (6), 841–846 (*Особистий внесок здобувача: літературний пошук, хімічний синтез, аналіз рентгеноструктурних та спектральних даних, доведення будови одержаних сполук, написання статті*).

-
5. **Kornii, Y. Eu.**; Shablykin, O. V.; Shablykina, O. V.; Brovarets, V. S. New 4iminohydantoin sulfamide derivatives with antiviral and anticancer activity. *Ukr. Bioorg. Acta* **2021**, 16 (1), 10–17 (*Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних та написання статті*).

Тези доповідей на конференціях

6. **Корній, Ю. Є.**; Шабликін, О. В.; Броварець, В. С. Синтез 3-(3-(трифлуорометил)-3*H*-діазирин-3-іл)азетидину. У збірці тез доповідей: II Всеукраїн. наук. конф. "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи", Житомир, Україна, 16 травня 2018; Житомир, 2018; с. 277–279 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
7. **Корній, Ю. Є.**; Шабликін, О. В.; Броварець, В. С. Синтез 3-заміщених 3-(трифлуорометил)-3*H*-діазеринів. У збірці тез доповідей: XXV Україн. конф. з органічної та біоорганічної хімії, Луцьк, Україна, 16–20 вересня 2019; Луцьк, 2019; с. 49 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
8. **Корній, Ю. Є.**; Шабликін, О. В.; Мітюхін, О. П.; Броварець, В. С. 2-Оксоімідазолідини як нові інгібітори ВК-вірусу. У збірці статей за матеріалами доповідей: XXXV Наук. конф. з біоорганічної хімії та нафтохімії, Київ, Україна, 23 квітня 2020; Київ, 2020; с. 92–97 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).

-
9. **Kornii, Y.**; Shablykin, O.; Brovarets, V. New 2-oxoimidazolidine derivatives: design, synthesis and evaluation of anti-BK virus activities *in vitro*. In *book of abstracts: XII International Conference "Electronic Processes in Organic and Inorganic Materials"* (ICEPOM-12), Kamianets-Podilskyi, Ukraine, June 1–5, 2020; Kamianets-Podilskyi, 2020; p. 230 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, написання тези, підготовка доповіді).
 10. **Корній, Ю. Є.**; Шаблікін, О. В.; Броварець, В. С. Синтез нових амінокислотних іміногідантоїнових сульфонамідів. У збірці тез доповідей: V Всеукраїн. наук. конф. "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи", Житомир, Україна, 15 квітня 2021; Житомир, 2021; с. 270–272 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, підготовка доповіді).
 11. **Корній, Ю. Є.**; Клімова, О.О.; Шаблікін, О. В.; Броварець, В. С.; Бражко, О. А. Оцінка токсичності амідів (5-(дихлорометилєн)-2оксоімідазолідин-4-ілїден)сульфамінової кислоти. У збірці тез доповідей: V Всеукраїн. наук. конф. "Актуальні задачі хімії: дослідження та перспективи", Житомир, Україна, 15 квітня 2021; Житомир, 2021; с. 272–273 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, написання тези, підготовка постеру , підготовка доповіді).

умовах інкубації. Після цього середовище видаляли, клітини фіксували *in situ*, промивали та сушили. Для визначення щільності клітин використовували метод з sulforhodamine B, що заснований на вимірюванні вмісту клітинного білка. Після інкубаційного періоду клітинні моношари фіксували 10 % (маса до об'єму) розчином трихлорооцтової кислоти та фарбували протягом 30 хв, після чого надлишок барвника видаляли повторним промиванням 1 % (об'єм до об'єму) оцтовою кислотою. Зв'язану пляму розчиняли у 10 мМ розчині основи Tris і вимірювали на автоматичних зчитувачах мікропланшетів спектрофотометричним датчиком для визначення оптичної густини при 510 нм.

П'ятидозові випробування на 60 лініях ракових клітин. Всі 60 ліній ракових клітин, що представляють 9 типів раку, було інкубовано в присутності досліджуваних речовин у п'яти різних концентраціях (0.01, 0.1, 1, 10 та 100 μM ; техніку приготування розчинів див. [87]). Результати були використані для розрахунку кривої залежності концентрації ($\log_{10}$) від ефективності інгібування росту клітин (у %), а також трьох супутніх параметрів: **GI₅₀**, **TGI** та **LC₅₀**, – для кожної із ліній. Показник GI₅₀ (growth inhibitory activity) позначає концентрацію, що викличе уповільнення розту клітин на 50 %. Показник TGI (cytostatic activity) – концентрація, що викличе зупинку росту. Показник LC₅₀ (cytotoxic activity) – концентрація, що за 48 год інкубації призведе до загибелі 50 %

-
12. Шабликін О.В.; **Корній, Ю. Є.** Біологічна активність амідів (5-(дихлорометилен)-2-оксо-імідазолідин-4-іліден)сульфамінової кислоти. У збірці: Записки Української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників, Львів, Україна, 19–25 вересня **2021**; Львів, 2021; с. 123 (Особистий внесок здобувача: хімічний синтез, аналіз спектральних даних, написання тези , підготовка доповіді).

початкових клітин. Розрахунки проводилися за методами, описаними NCI Development Therapeutics Program [74].

ВИСНОВКИ

Розроблено зручні методики синтезу різноманітних іміногідантоїнових похідних, головним чином – із фармакофорним сульфамідним угрупованням. Дослідження противірусної та протиракової активності синтезованих сполук переконливо демонструє визначальний вплив замісників у базовій структурі на тип та рівень активності.

1. Встановлено передумови утворення на основі заміщених 3,3-дихлоропроп-2-єнїтрилів із залишком *N*-метил- чи *N,N*-диметилсечовини у положенні 2 двох альтернативних продуктів: 2,5-ді(алкіламіно)-1,3-оксазол-4карбонїтрилів (утворюються в реакції з вторинними аліфатичними амінами) та 4,5-ді(алкіламіно)-1-метил-1*H*-імідазол-2(5*H*)-онів (утворюються внаслідок реакції з бензиламінами).

2. Отримано невідомі раніше гідантоїнові сульфаміди – продукти взаємодії (5-(дихлорометилен)-2-оксоїмідазолїдин-4-їлідєн)сульфамоїлхлориду з аміаком, простими аліфатичними амінами, анілінами, бензиламінами, Вос-захищєним піперазином, метилалїламіном, естерами амінокислотам з первинною та вторинною аміногрупою, а також гуанїдином та циклічними вторинними амінами із трифлуорометилдіазириновим угрупованням.

3. Опрацьовано можливі варіанти подальшої модифікації (5-(дихлорометилен)-2-оксоїмідазолїдин-4-їлідєн)сульфамїдів: лужний гідролїз наявних в молекулі естерних угрупуваль, зняття Вос-захисту, метилування гідантоїнового фрагменту.

4. Розроблено препаративні методи синтезу вторинних аліфатичних амінів з фоточутливим трифторметилдіазириновим замісником та (5-(дихлорометилен)-2-оксоїмідазолїдин-4-їлідєн)сульфамїдів на їх основі.

5. Для окремих представників (5-(дихлорометилен)-2-оксоімідазолідин-4іліден)сульфамідів – похідних циклобутиламіну, *пара*-анізидину, ізоніпекотинової кислоти, естерів азетидин-3карбонової та ніпекотинової кислоти, *N*-Вос-піперазину – встановлено протівірусну активність, близьку до препаратів порівняння.

6. Показано високу протиракову активність ряду (5-(дихлорометилен)-2оксоімідазолідин-4іліден)сульфамідів, у тому числі – сполук із трифлуорометилдіазириновим замісником у залишку аміну. Найвища активність зафіксована для сульфамідів на основі бензилметиламіну, алілметиламіну, піперидину та етилового естеру ізоніпекотинової кислоти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ