

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.02.060>
УДК 547.788

Я.О. Чучвера, <https://orcid.org/0009-0001-8584-8793>

О.В. Добриднев, <https://orcid.org/0000-0001-7628-0465>

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

E-mail: alexey.pierrot@gmail.com

Синтез та *in silico* дослідження 4-аміно-2,3,3,5-тетразаміщених-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів

Представлено академіком НАН України О.О. Іщенком

Розроблено ефективний метод синтезу 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів, у тому числі тих, що мають просторово напружені спіроциклічні замісники. Даний клас сполук, зокрема циклічні сульфінаміди, розглядаються як біоізостери відповідно заміщених лактамів (циклічних амідів). У результаті *in silico* досліджень та порівняння параметрів лікоподібності модельних сполук встановлено, що сульфінамідна група (SO—N) є найближчим еквівалентом карбоксамідної групи (CO—N) і може розглядатись як біоізостерний еквівалент нового покоління.

Ключові слова: сульфінаміди, циклізація, біоізостери, DFT-розрахунки.

Вступ. Біоізостерна заміна широко застосовується в сучасній медичній і фармацевтичній хімії для модифікації наявних лікарських засобів або біологічно активних сполук шляхом заміни структурних елементів молекули на ізоелектронний та/або конформаційно подібний еквівалент. Таким чином, біоізостерами є структурно відмінні сполуки, які однаково розпізнаються біологічними системами [1]. Біоізостеризм застосовується передусім для підвищення активності лікоподібних сполук, зниження їх токсичності, зміни біодоступності, метаболізму та покращення інших фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей [2]. Впродовж останніх десятиріч вважалося, що найближчим біоізостерним еквівалентом карбоксамідної групи є сульфонамідний фрагмент, на основі якого були створені перші протибактеріальні засоби широкого спектра дії — сульфаніламідні препарати, які використовуються і понині. Згідно з сучасними уявленнями, сульфінамідний фрагмент розглядається як біоізостерний еквівалент карбоксамідної групи нового покоління [3].

Мета. Розробити новий метод синтезу 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів і дослідити *in silico* біоізостерні ефекти та ADMET профіль модельних сполук.

Цит у в а н н я: Чучвера Я.О., Добриднев О.В. Синтез та *in silico* дослідження 4-аміно-2,3,3,5-тетразаміщених-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2024. № 2. С. 60—67. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.02.060>

© Видавець ВД «Академперіодика» НАН України, 2024. Стаття опублікована за умовами відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Результати дослідження і їх обговорення. Згідно з принципами біоізомерної заміни 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксиди (**1**) є аналогами відповідно заміщених 1,5-дигідро-2*H*-пірол-2-онів (**2**) та 2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксидів (**3**). Дані класи сполук можна розглядати як функціоналізовані похідні та біоізомери піролідону. Як модельні речовини для *in silico* дослідження були вибрані найпростіші представники кожного із зазначених класів сполук: **1a**, **2a** та **3a** (рис. 1, *a*, *b*). Фрагмент піролідону є відомим фармакофором і міститься як у природних біологічно активних сполуках (похідні тетрамової [4] та піроглутамінової кислот [5]), так і в лікарських засобах з дією на центральну нервову систему — рацетамах [6, 7] (див. рис. 1, *b*).

Проаналізувавши описані в літературі методи синтезу циклічних сульфінамідів, також відомих під назвою сульtimi (*sultims*), ми не знайшли посилань на опосередковану основами циклізацію функціоналізованих лінійних сульфінамідів [8]. А отже, ми розробили новий метод синтезу п'ятичленних сультимів за реакцією *сульфа*-Торпа.

Як вихідні речовини було використано *N*-метильовані α -амінонітрили **4** — легкодоступні продукти реакції Штрекера та бензилсульфінілхлорид **5**. Враховуючи важливість спіроциклічних сполук для медичної хімії [9], крім модельного 2-метил-2-(метиламіно)пропаннітрилу (**4a**) ми використали його циклічні аналоги, а саме 1-(метиламіно)циклопропан-1-карбонітрил (**4b**) та 1-(метиламіно)циклобутан-1-карбонітрил (**4c**), що дало можливість одержати спіроциклічні представники 4-аміно-2,3,3,5-тетразаміщених-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів.

Сульфінілювання амінонітрилів **4a—c** відбувалося в середовищі дихлорметану і в присутності триетиламіну як основи за зниженої температури ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Утворені таким чином *N*-(ціаноалкіл)-*N*-метил-1-бензилсульфінаміди **6a—c** були виділені з виходом 49—70 %. Подальша циклізація лінійних сульфінамідів **6a—c** за реакцією *сульфа*-Торпа відбувалася за умов оброблення LiHMDS. Реакцію проводили в середовищі зневодненого тетрагідрофурану за низької температури ($-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) з подальшою нейтралізацією надлишку основи водним розчином хлориду амонію. У результаті були виділені цільові 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксиди (**1a—c**) з виходом 52—80 % (схема 1). Характерними сигналами сультимів **1a—c** в ^1H ЯМР-спектрі є трипротонний синглет NCH_3 -групи при 2,67—2,91 м. ч., двопротонний синглет NH_2 -групи при 3,92—4,36 м. ч. і набір сигналів фенільного замісника (однопротонний триплет та двопротонні триплет з дублетом) при 7,18—7,50 м. ч.

Наступним етапом нашої роботи стало *in silico* дослідження циклічного сульфінаміду **1a** і його найближчих біоізомерів **2a** та **3a** (див. рис., 1, *a*) у контексті порівняння біоізомерного ефекту. Дані модельні сполуки відрізняються природою ендочиклічної функціональної групи, тобто біоізомерним фрагментом, а саме: карбоксамідна група (CO—N) у лактамі **2a**, сульфінамідна група (SO—N) у сульtimi **1a** та сульфонамідна група ($\text{SO}_2—\text{N}$) у сультами **3a**.

Тоді як сультим **1a** та сультам **3a** [10] є реальними сполуками, лактам **2a** не описаний в літературі. Тому, не маючи змоги отримати експериментальні значення геометричних параметрів модельних сполук, ми виконали квантово-механічні розрахунки в рамках формалізму теорії функціонала густини (DFT (*density functional theory*)) у наближенні PBE0 з базисними функціями QZVP у програмному пакеті ORCA 5.0.3 [11] і з подальшою візуалізацією результатів у програмі Avogadro 1.2.0 [12].

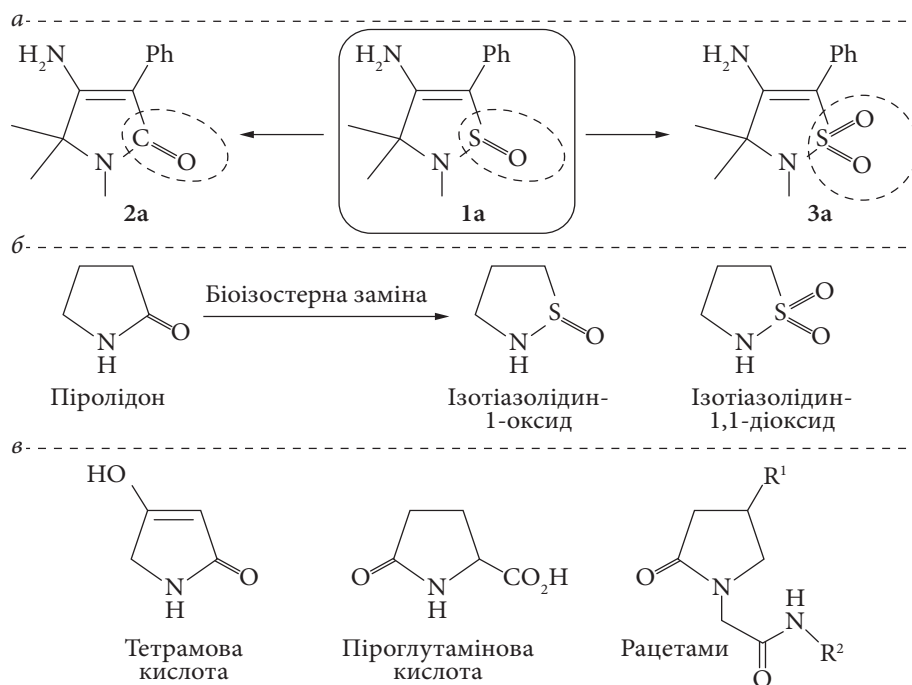


Рис. 1. 4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксид (**1a**) та його еквіваленти (*a*). Піролідон і його найближчі біоізомери (*б*). Біологічно активні сполуки, що містять в своєму складі фрагмент піролідону (*в*)

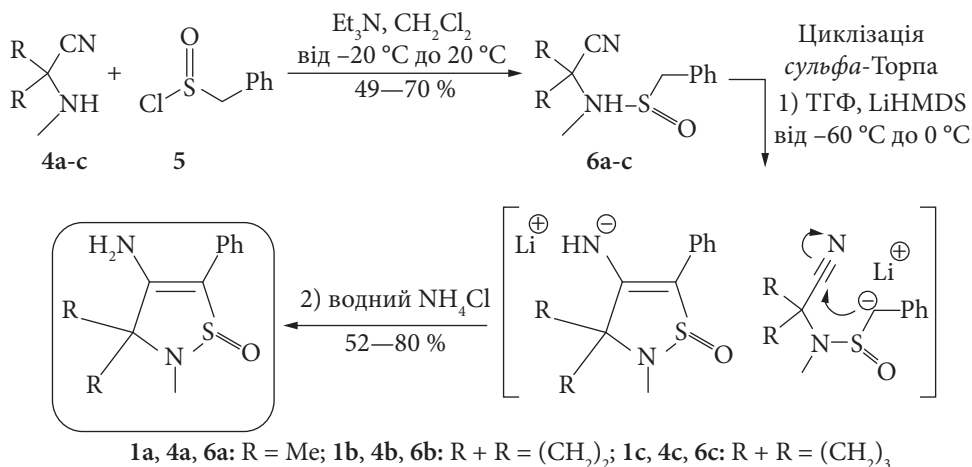


Схема 1. Синтез 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів **1a—c**

Результати аналізу оптимізованих геометрій молекул **1a**, **2a**, **3a** і передусім порівняння просторового об'єму функціональних груп свідчать про те, що сульфінамідна група є ближчим міметиком карбоксамідної групи, ніж сульфонамідний фрагмент (рис. 2, *a*). Крім того, аналізуючи поверхні молекулярних електростатичних потенціалів і часткових зарядів на ендо- та екзоциклічних атомах, ми також виявили більшу подібність сульфому **1a** та лактаму **2a** (див. рис. 2, *б*).

Рис. 2. Оптимізовані методом PBE0 QZVP геометрії лактаму **2a**, сульфиму **1a** і сультаму **3a** (а) та розраховані величини поверхні молекулярного електростатичного потенціалу з частковими зарядами на атомах (б)

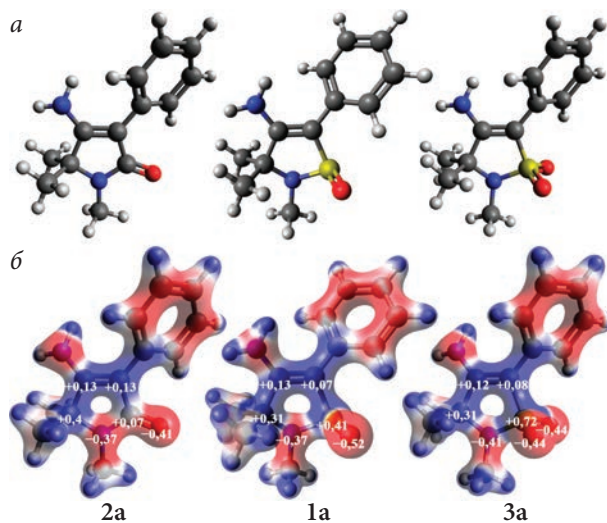
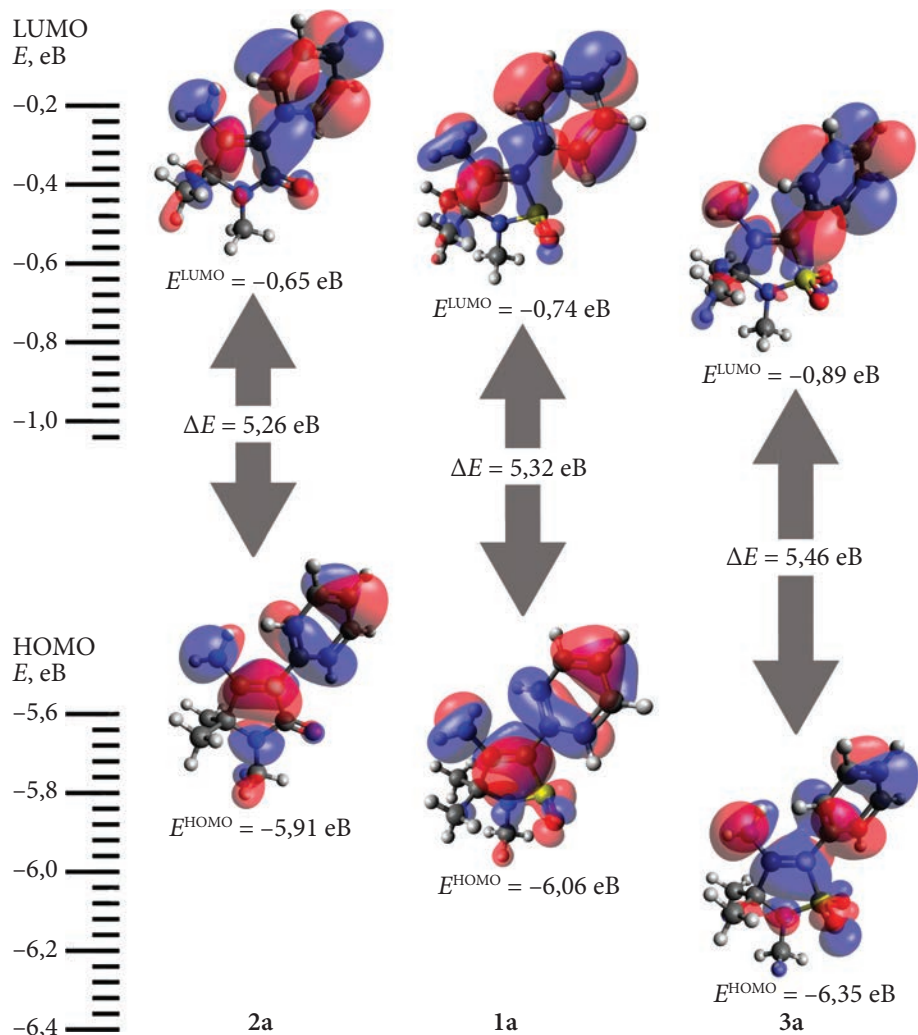


Рис. 3. Графічне зображення розрахованих методом PBE0 QZVP граничних молекулярних орбіталей НОМО та LUMO модельних сполук **1a**, **2a** та **3a**



Далі ми проаналізували параметри лікоподібності та спрогнозований ADMET (*absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity*) профіль модельних сполук **1a**, **2a**, **3a** за допомогою інструмента ADMETlab 2.0 [13], який широко використовується в процесі пошуку сколук-лідерів (*lead compounds*) для попереднього *in silico* оцінювання параметрів перед подальшими *in vitro* та *in vivo* дослідженнями біологічної активності. Таким чином встановлено, що досліджувані сполуки відповідають критеріям лікоподібності, зокрема повною мірою задовольняють вимоги правил Ліпінського [14] і мають перспективний ADMET профіль, що відкриває широкі можливості для подальшої функціоналізації та оптимізації біологічної активності.

Показовим є порівняння розрахункових значень ліпофільності ($\log P_{o/w}$ в стандартній системі 1-октанол—вода). Хоча ліпофільність лактаму **2a** відрізняється від обох його біоізостерів на однакову величину (0,19 од.), ліпофільність сультиму **1a** має менше значення, що свідчить про кращу розчинність у воді та ширші можливості регулювання параметрів розчинності (таблиця).

Енергії граничних молекулярних орбіталей, зокрема найвищої зайнятої молекулярної орбіталі (НОМО (*highest occupied molecular orbital*)) та найнижчої вакантної молекулярної орбіталі (LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*)), є важливими електронними параметрами, адже їх абсолютні величини і різниця енергій ($\Delta E = E^{LUMO} - E^{HOMO}$) є мірою внутрішньомолекулярного перенесення заряду і використовується в дослідженнях біологічної активності [15]. Так, у разі дотримання інших вищенаведених умов найбільший біоізостеричний ефект спостерігається для сполук, що мають близькі значення енергій граничних орбіталей та величини ΔE . Таким чином, аналіз розрахункових значень енергії НОМО, LUMO і ΔE для модельних сполук **1a**, **2a**, **3a** також підтвердив більшу подібність **1a** та **2a**, ніж **2a** та **3a** (див. таблицю, рис. 3).

Висновки. Розроблено новий метод синтезу 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів (**1a—c**), у тому числі тих, що мають просторово напружені спіроциклічні замісники. Метод базується на неописаній раніше циклізації *N*-(ціаноалкіл)-*N*-метил-1-бензилсульфінамідів (**6a—c**) за реакцією *сульфа*-Торпа. За результатами дослідження *in silico* і порівняння параметрів лікоподібності модельного 4-аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксиду (**1a**) з його найближчими біоізостерами — відповідно заміщеними 1,5-дигідро-2*H*-пірол-2-оном (**2a**) та 2,3-дигідроізотіазол-1,1-діоксидом (**3a**) встановлено, що сульфінамідна група (SO—N) є найближчим еквівалентом карбоксамідної групи (CO—N). Отже, сульфінаміди (у тому числі циклічні — сульtimi) можуть розглядатись як біоізостери амідів (у тому числі циклічних — лактамів) нового покоління з кращими параметрами лікоподібності та ADMET профілем, що має допомогти медичним хімікам у створенні більш ефективних і селективних лікарських засобів.

Розрахункові значення ліпофільності ($\log P_{o/w}$), енергії граничних орбіталей (НОМО та LUMO) та величини енергетичного бар'єру між ними (ΔE)

Сполука	Біоізостерний фрагмент	$\log P_{o/w}$	E^{LUMO} , eB	E^{HOMO} , eB	ΔE , eB
1a	SO	1,62	-0,74	-6,06	5,32
2a	CO	1,81	-0,65	-5,91	5,26
3a	SO2	2,0	-0,89	-6,35	5,46

Загальний метод синтезу *N*-(ціаноалкіл)-*N*-метил-1-бензилсульфінамідів **ба—с.** До охолодженого (–20 °С) розчину α -(метиламіно)нітрилу **4а**—с (50 ммоль) та триетиламіну (11,1 г, 110 ммоль) у дихлорметані (100 мл) по краплях додають бензилсульфінілхлорид (**5**) (9,6 г, 55 ммоль) і одержану реакційну суміш перемішують 12 год за кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрують від гідрохлориду триетиламіну, а маточний розчин випаровують за зниженого тиску. Залишок розчиняють в етилацетаті (100 мл), промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (10 мл), осушують над безводним сульфатом натрію і випаровують за зниженого тиску, одержуючи бензилсульфінаміди **ба**—с.

***N*-(2-Ціанопропан-2-іл)-*N*-метил-1-бензилсульфінамід (**ба**).** Вихід 70 %. Жовте масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., *J*, Гц): 1,32 (3H, с, CH_3), 1,40 (3H, с, CH_3), 2,81 (3H, с, NCH_3), 3,94 (2H, дд, *J* 13,0, 9,6, CH_2Ph), 7,18 (2H, д, *J* 7,6, CH, Ph-2,6), 7,23—7,35 (3H, м, CH, Ph-3,4,5). Масспектр, *m/z*: 237 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

***N*-(1-Ціаноциклопропіл)-*N*-метил-1-бензилсульфінамід (**бб**).** Вихід 49 %. Жовте масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., *J*, Гц): 0,56—0,68 (1H, м, CH_2 , циклопропіл), 0,86—0,98 (1H, м, CH_2 , циклопропіл), 1,23—1,33 (2H, м, CH_2 , циклопропіл), 2,88 (3H, с, NCH_3), 3,97 (2H, дд, *J* 13,0, 11,6, CH_2Ph), 7,14—7,22 (2H, м, CH, Ph-2,6), 7,28—7,38 (3H, м, CH, Ph-3,4,5). Масспектр, *m/z*: 235 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

***N*-(1-Ціаноциклобутил)-*N*-метил-1-бензилсульфінамід (**бс**).** Вихід 57 %. Жовте масло. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., *J*, Гц): 1,50—1,60 (1H, м, CH_2 , циклобутил), 1,77 (1H, дк, *J* 10,9, 8,6, CH_2 , циклобутил), 1,85 (1H, дт, *J* 10,9, 8,6, CH_2 , циклобутил), 2,05 (1H, к, *J* 10,9, CH_2 , циклобутил), 2,32—2,38 (2H, м, CH_2 , циклобутил), 2,62 (3H, с, NCH_3), 4,15 (2H, с, CH_2Ph), 7,28—7,42 (5H, м, CH, Ph). Масспектр, *m/z*: 249 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Загальний метод синтезу 4-аміно-2-метил-3,3-діалкіл-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксидів **1а—с.** До охолодженого (–60 °С) розчину бензилсульфінаміду **ба**—с (20 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (50 мл) в атмосфері аргону під час перемішування додають розчин LiHMDS (15 г, 90 ммоль) у тетрагідрофурані (85 мл). Реакційну масу витримують 30 хв за температури –60 °С, а потім вигравають до 0 °С впродовж 90 хв, виливають у насичений водний розчин хлориду амонію (100 мл) і екстрагують метил-*трет*-бутиловим етером (3 \times 100 мл). Одержаний органічний шар осушують над безводним сульфатом натрію і випаровують за зниженого тиску, одержуючи циклічні сульфінаміди **1а**—с.

4-Аміно-2,3,3-триметил-5-феніл-2,3-дигідроізотіазол-1-оксид (1а**).** Вихід 80 %. Т. топл. = 92—94 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., *J*, Гц): 1,31 (3H, с, CH_3), 1,54 (3H, с, CH_3), 2,85 (3H, с, NCH_3), 4,36 (2H, с, NH_2), 7,22 (1H, т, *J* 7,5, CH, Ph-4), 7,36 (2H, т, *J* 7,5, CH, Ph-3,5), 7,47 (2H, д, *J* 7,5, CH, Ph-2,6). Масспектр, *m/z*: 237 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

7-Аміно-4-метил-6-феніл-5-тіа-4-азаспіро[2,4]гепт-6-ен-5-оксид (1б**).** Вихід 52 %. Т. топл. = 115—117 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., *J*, Гц): 0,99 (1H, дд, *J* 11,6, 5,4, CH_2 , циклопропіл), 1,16 (1H, дд, *J* 11,6, 5,4, CH_2 , циклопропіл), 1,31—1,39 (2H, м, CH_2 , циклопропіл), 2,67 (3H, с, NCH_3), 3,92 (2H, с, NH_2), 7,26 (1H, т, *J* 7,5, CH, Ph-4), 7,39 (2H, т, *J* 7,5, CH, Ph-3,5), 7,50 (2H, д, *J* 7,5, CH, Ph-2,6). Масспектр, *m/z*: 235 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

8-Аміно-5-метил-7-феніл-6-тіа-5-азаспіро[3,4]окт-7-ен-6-оксид (1с**).** Вихід 65 %. Т. топл. = 173—174 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м. ч., *J*, Гц): 1,85—1,95 (1H, м, CH_2 , циклобутил), 1,96—2,06 (1H, м, CH_2 , циклобутил), 2,35—2,46 (3H, м, CH_2 , циклобутил), 2,53—2,57 (1H, м, CH_2 , циклобутил), 2,91 (3H, с, NCH_3), 4,29 (2H, с, NH_2), 7,18 (1H, т, *J* 7,5, CH, Ph-4), 7,36 (2H, т, *J* 7,5, CH, Ph-3,5), 7,40 (2H, д, *J* 7,5, CH, Ph-2,6). Масспектр, *m/z*: 249 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Meanwell N.A. Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *J. Med. Chem.* 2011. **54**, № 8. P. 2529—2591. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm1013693>
2. Langdon S.R., Ertl P., Brown N. Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. *Mol. Inform.* 2010. **29**, № 5. P. 366—385. <https://doi.org/10.1002/minf.201000019>
3. Wassermann A.M., Bajorath J. Large-scale exploration of bioisosteric replacements on the basis of matched molecular pairs. *Future Med. Chem.* 2011. **3**, № 4. P. 425—436. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.293>
4. Schobert R., Schlenk A. Tetramic and tetronic acids: an update on new derivatives and biological aspects. *Bioorg. Med. Chem.* 2008. **16**, № 8. P. 4203—4221. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.02.069>
5. Panday S.K. Pyroglutamic acid and its derivatives: the privileged precursors for the asymmetric synthesis of bioactive natural products. *Mini-Rev. Org. Chem.* 2020. **17**, № 6. P. 626—646. <https://doi.org/10.2174/1570193x16666190917142814>
6. Gualtieri F., Manetti D., Romanelli M.N., Ghelardini C. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr. Pharm. Des.* 2002. **8**, № 2. P. 125—138. <https://doi.org/10.2174/1381612023396582>
7. Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs. *Drugs.* 2010. **70**, № 3. P. 287—312. <https://doi.org/10.2165/11319230-000000000-00000>
8. Dobrydnev A.V., Popova M.V., Volovenko Y.M. Cyclic sulfinamides. *Chem. Rec.* 2024. **24**, № 2. e202300221. <https://doi.org/10.1002/tcr.202300221>
9. Zheng Y., Tice C.M., Singh S.B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. **24**, № 16. P. 3673—3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>
10. Dobrydnev A.V., Popova M.V., Yatsymyrskyi A.V., Shishkina S.V., Chuchvera Y.O., Volovenko Y.M. A rationalization for the structure—activity relationship of α -functionalized β -enamino γ -sultams. *J. Mol. Struct.* 2024. **1295**, № 1. 136745. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136745>
11. Neese F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2022. **12**, № 5. e1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
12. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.* 2012. **4**, 17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
13. Xiong G., Wu Z., Yi J., Fu L., Yang Z., Hsieh C., Yin M., Zeng X., Wu C., Lu A., Chen X., Hou T., Cao D. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.* 2021. **49**, № W1. P. W5—W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>
14. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* 1997. **23**, № 1—3. P. 3—25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
15. Padmaja L., Ravikumar C., Sajan D., Joe I.H., Jayakumar V.S., Pettit G.R., Nielsen O.F. Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2. *J. Raman Spectrosc.* 2009. **40**, № 4. P. 419—428. <https://doi.org/10.1002/jrs.2145>

Надійшло до редакції 25.01.2024

REFERENCES

1. Meanwell, N. A. (2011). Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. *J. Med. Chem.*, 54, No. 8, pp. 2529-2591. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm1013693>
2. Langdon, S. R., Ertl, P. & Brown, N. (2010). Bioisosteric replacement and scaffold hopping in lead generation and optimization. *Mol. Inform.*, 29, No. 5, pp. 366-385. <https://doi.org/10.1002/minf.201000019>
3. Wassermann, A. M. & Bajorath, J. (2011). Large-scale exploration of bioisosteric replacements on the basis of matched molecular pairs. *Future Med. Chem.*, 3, No. 4, pp. 425-436. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.293>
4. Schobert, R. & Schlenk, A. (2008). Tetramic and tetronic acids: an update on new derivatives and biological aspects. *Bioorg. Med. Chem.*, 16, No. 8, pp. 4203-4221. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.02.069>
5. Panday, S. K. (2020). Pyroglutamic acid and its derivatives: the privileged precursors for the asymmetric synthesis of bioactive natural products. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 17, No. 6, pp. 626-646. <https://doi.org/10.2174/1570193x16666190917142814>

- Gualtieri, F., Manetti, D., Romanelli, M. N. & Ghelardini, C. (2002). Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs. *Curr. Pharm. Des.*, 8, No. 2, pp. 125-138. <https://doi.org/10.2174/1381612023396582>
- Malykh, A. G. & Sadaie, M. R. (2010). Piracetam and piracetam-like. *Drugs*, 70, No. 3, pp. 287-312. <https://doi.org/10.2165/11319230-000000000-00000>
- Dobrydnev, A. V., Popova, M. V. & Volovenko, Y. M. (2024). Cyclic sulfonamides. *Chem. Rec.*, 24, No. 2, e202300221. <https://doi.org/10.1002/tcr.202300221>
- Zheng, Y., Tice, C. M. & Singh, S. B. (2014). The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24, No. 16, pp. 3673-3682. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.06.081>
- Dobrydnev, A. V., Popova, M. V., Yatsymyrskyi, A. V., Shishkina, S. V., Chuchvera, Y. O. & Volovenko, Y. M. (2024). A rationalization for the structure—activity relationship of α -functionalized β -enamino γ -sultams. *J. Mol. Struct.*, 1295, No. 1, 136745. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136745>
- Neese, F. (2022). Software update: the ORCA program system — Version 5.0. *WIREs Comput. Mol. Sci.*, 12, No. 5, e1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
- Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E. & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J. Cheminform.*, 4, 17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
- Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T. & Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Res.*, 49, No. W1, pp. W5—W14. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab255>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W. & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 23, No. 1-3, pp. 3-25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1)
- Padmaja, L., Ravikumar, C., Sajan, D., Joe, I. H., Jayakumar, V. S., Pettit, G. R. & Nielsen, O. F. (2009). Density functional study on the structural conformations and intramolecular charge transfer from the vibrational spectra of the anticancer drug combretastatin-A2. *J. Raman Spectrosc.*, 40, No. 4, pp. 419—428. <https://doi.org/10.1002/jrs.2145>

Received 25.01.2024

Y.O. Chuchvera, <https://orcid.org/0009-0001-8584-8793>

A.V. Dobrydnev, <https://orcid.org/0000-0001-7628-0465>

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

E-mail: alexey.pierrot@gmail.com

SYNTHESIS AND *IN SILICO* STUDY

OF 4-AMINO-2,3,3,5-TETRASUBSTITUTED-2,3-DIHYDROISOTHIAZOLE-1-OXIDES

An efficient method for the synthesis of 4-amino-2-methyl-3,3-dialkyl-5-phenyl-2,3-dihydroisothiazole-1-oxides, including the ones with space-constrained spirocyclic substituents, has been developed. This class of compounds and in particular cyclic sulfonamides are considered as bioisosters of appropriately substituted lactams (cyclic amides). *In silico* studies and comparison of drug similarity parameters of model compounds showed that sulfonamide group (SO—N) is the closest equivalent of carboxamide group (CO—N) and can be considered as a new generation bioisosteric equivalent.

Keywords: *sulfonamides, cyclization, bioisosteres, DFT calculations.*