

<https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.05.003>

УДК 547.734

А.Ю. Коломієць¹, <https://orcid.org/0009-0004-0901-6903>

М.О. Балабушко¹, <https://orcid.org/0009-0008-8964-7754>

Д.С. Мілохов¹, <https://orcid.org/0000-0002-7493-3634>

А.О. Полюдов², <https://orcid.org/0000-0001-8627-0367>

Ю.М. Воловенко¹, <https://orcid.org/0000-0003-4321-1484>

О.В. Добридень¹, <https://orcid.org/0000-0001-7628-0465>

¹ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна

² НТУ України “Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”, Київ, Україна

E-mail: alexey.pierrot@gmail.com

Синтез та *in silico* дослідження 4,4-дизаміщених (E)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден] тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидів

Представлено академіком НАН України О.О. Іщенком

Розроблено ефективний метод синтезу 4,4-дизаміщених (E)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден] тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидів, у тому числі тих, що мають спіроциклічні замісники. Цей клас сполук розглядається як сульфаніламідні препарати нового покоління з широким спектром біологічної активності. Дослідження *in silico* показали, що синтезовані сполуки відповідають вимогам лікоподібності, мають перспективний ADMET профіль і потенційну протибактеріальну та протиракову активності.

Ключові слова: сульфонаміди, сульфони, азосполучення, DFT-розрахунки, молекулярний докінг.

Вступ. Сульфаніламідні препарати відіграють значну роль у сучасній медицині завдяки широкому спектру біологічної активності та різноплановому застосуванню [1]. Вони відомі насамперед своїми антибактеріальними властивостями, оскільки пригнічують синтез фолієвої кислоти в бактеріях, що є вирішальним для їх росту та розмноження. Крім того, сульфаніламідні препарати використовуються для лікування респіраторних інфекцій, за-

Ц и т у в а н н я: Коломієць А.Ю., Балабушко М.О., Мілохов Д.С., Полюдов А.О., Воловенко Ю.М., Добридень О.В. Синтез та *in silico* дослідження 4,4-дизаміщених (E)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден]тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидів. *Допов. Нац. акад. наук Укр.* 2024. № 5. С. 3—10. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2024.05.003>

© 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/>)

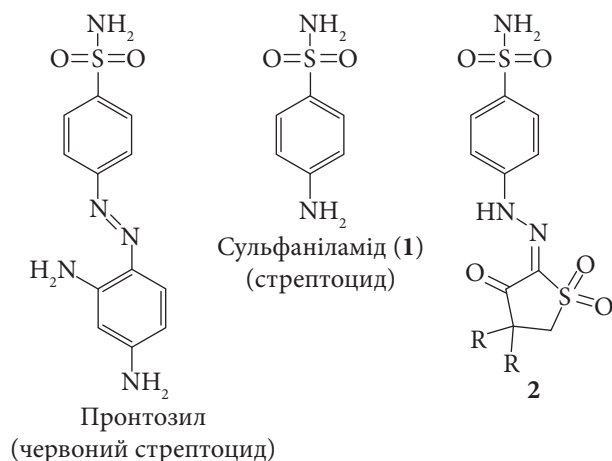


Рис. 1. Біологічно активні сульфонаміди

палень і в комбінованій протираковій терапії [2]. З огляду на відкриття нових біологічних мішеней і появу нових штамів бактерій, резистентних до відомих антибіотиків, існує нагальна потреба в ефективних препаратах нового покоління. При цьому сульфаніламідні препарати є відносно недорогими порівняно з багатьма сучасними антибіотиками. Тому ми роз-

робили ефективний метод синтезу нових представників класу сульфаніламідів з потенційною біологічною активністю на основі недорогих і доступних реагентів.

Мета. Розробити ефективний метод синтезу 4,4-дизаміщених (*E*)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден]тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидів, визначити їхню будову, дослідити *in silico* параметри лікоподібності та потенційну біологічну активність.

Результати дослідження і їх обговорення. Сульфаніламідні препарати були першими і єдиними ефективними антибактеріальними засобами, використання яких спричинило революцію в медицині та врятувало сотні тисяч людських життів у 1930—40-х роках, тобто ще до появи пеніциліну [3]. Першим препаратом цієї групи був пронтозил (або червоний стрептоцид), введення якого в медичну практику Герхардом Домагком було відзначено Нобелівською премією в 1939 р. В роки Другої світової війни сульфаніламідні препарати відігравали головну роль у запобіганні інфекційному зараженню ран та лікуванні низки бактеріальних інфекцій.

На сьогодні сульфаніламідні препарати все ще широко використовуються і найбільш поширеними є, власне, сульфаніламід (або стрептоцид, **1**). Більше того, препарати даного класу привертають все більшу увагу як для лікування інфекцій, спричинених бактеріями, стійкими до антибіотиків, так і для лікування інших захворювань та розладів. Зокрема, активно вивчаються діазенілбензенсульфонаміди, які виявляють протиракову активність [4]. З огляду на ефективність сульфаніламідних препаратів і перспективність використання циклічних сульфонів у медичній хімії [5] ми зосередили увагу на 4,4-дизаміщених (*E*)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден]тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидах (**2**), як сульфаніламідів нового покоління, а також дослідили *in silico* їхні параметри лікоподібності та потенційну біологічну активність (рис. 1).

Цільові сполуки **2a—c** було одержано за реакцією азосполучення циклічних β -кетосульфонів **3a—c** із ацетатом діазонію **4**. Останній було приготовано *in situ* шляхом діазотування сульфаніламіду (**1**) у водній оцтовій кислоті за охолодження. Незважаючи на наявність у молекулі сульфаніламіду (**1**) двох NH_2 -груп за заданих умов з азотистою кислотою реагує лише ароматична аміногрупа, перетворюючись на відповідний катіон діазонію. Подальша взаємодія з β -кетосульфонами **3a—c** відбувалася в тому ж середовищі за зниженої температури (0°C) і завершувалася нагріванням до 45°C на фінальній стадії. Після цього продукти азосполучення **2a—c** було виділені з виходом 58—63 % у вигляді яскраво жовтих кристалів (схема 1).

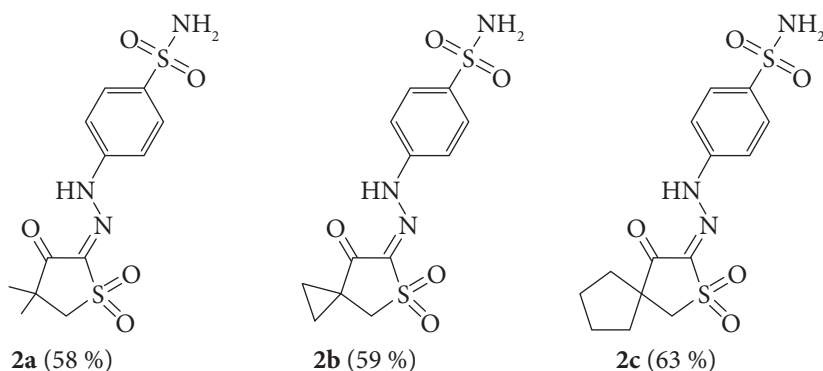
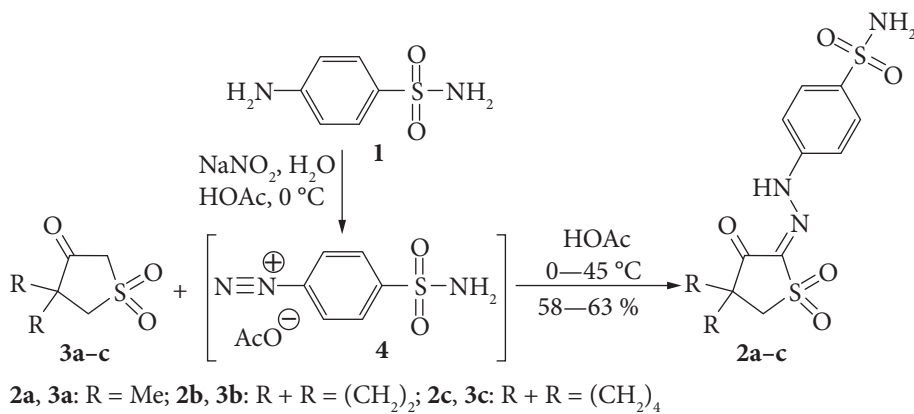


Схема 1. Синтез 4,4-дизаміщених (*E*)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден]тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидів **2a–c**

Продукти азосполучення **2a–c** можуть існувати в чотирьох таутомерних формах: азокетон (**A**), азоенол (**B**) і два просторових ізомери кетогідрозонів (**C** та **D**), що показано на прикладі сполуки **2b** (схема 2).

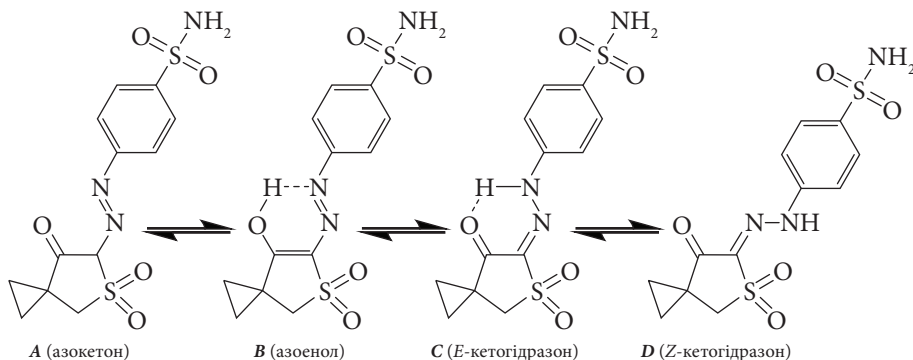


Схема 2. Таутомерні та ізомерні форми продукту азосполучення **2b**

Встановити структуру домінуючої таутомерної форми вдалося після детального аналізу ^1H та $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР-спектрів сполук **2a–c**. Так, у ^1H ЯМР-спектрах спостерігаються уширені синглети при 13,17–13,38 м. ч., які вказують на наявність внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, тобто належать гідрогену OH -групи таутомерної форми **B** або гідрогену NH -групи таутомерної форми **C**. Крім того, в ^1H ЯМР-спектрі не виявлено сигнали

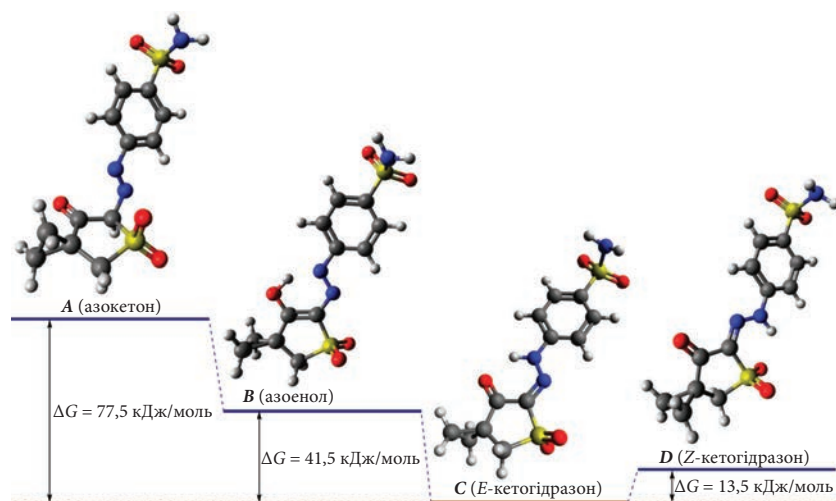


Рис. 2. Оптимізована геометрія і відносні значення вільної енергії Гіббса таутомерних форм сполуки **2b**, розрахованих методом PBE0 QZVP

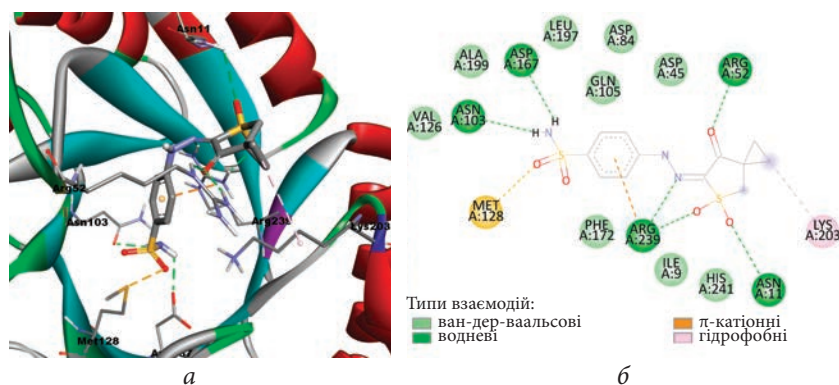


Рис. 3. Фрагмент структури комплексу **2b** з 1AD1 (а) та оточення **2b** в утвореному комплексі (б)

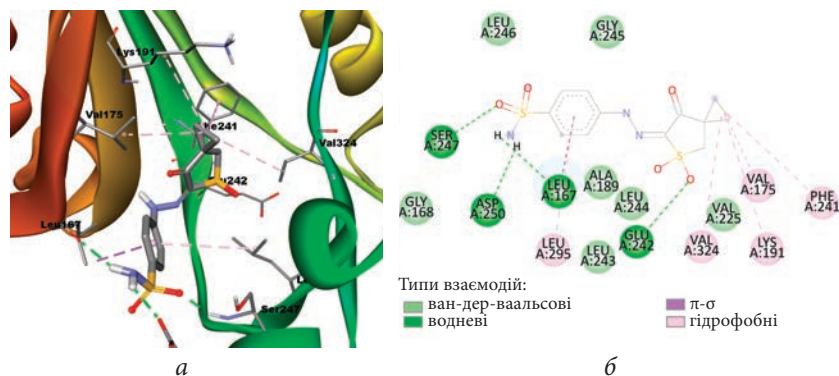


Рис. 4. Фрагмент структури комплексу **2b** з 6FYV (а) та оточення **2b** в утвореному комплексі (б)

Розрахункові значення енергії зв'язування (*E*) ліганду (**2b**) з рецептором і константи інгібування (*K_i*)

Рецептор	<i>E</i> , кДж/моль	<i>K_i</i> , мкмоль/л
1AD1	-27,5	15,37
6FYV	-35,8	0,523

гідрогенів аліфатичної СН-групи таутомерної форми **A**. Водночас у ¹³C{¹H} ЯМР-спектрі наявні сигнали атомів карбону карбонільної групи (C=O) при 190,7—194,3 м. ч. та іміногрупи (C=N) при 140,6—140,9 м. ч., що є характеристичною ознакою таутомерної форми **C**.

Одержані експериментальні дані підтверджуються результатами розрахунків у рамках формалізму теорії функціонала густини (DFT (*density functional theory*)). Так, ми провели оптимізацію геометрії таутомерних форм **A—D** досліджуваної сполуки **2b** (див. схему 2) і розраховали їхню енергію Гіббса в наближенні PBE0 з базисними функціями QZVP у програмному пакеті ORCA 5.0.3 [6] та подальшою візуалізацією результатів у програмному забезпеченні Avogadro 1.2.0 [7]. За результатами квантово-механічних розрахунків було встановлено, що таутомер **C** (E-кетогідрозон) є найбільш енергетично вигідним, що підтверджується вищенаведеними даними ЯМР-спектрів. Таутомерна форма **D** (Z-кетогідрозон) на 13,8 кДж/моль менш енергетично вигідна, що корелює з енергією водневого зв'язку. Водночас таутомерна форма **B** (азоенол), незважаючи на внутрішньомолекулярний водневий зв'язок, на 41,5 кДж/моль менш енергетично вигідна. Найменш енергетично вигідною є таутомерна форма **A** (азокетон), внутрішня енергія якої більша на 77,5 кДж/моль порівняно з таутомерною формою **C** (рис. 2).

Наступним етапом було дослідження *in silico* параметрів лікоподібності і прогнозування біологічної активності. За допомогою інструмента ADMETlab 2.0 [8] показано, що сполуки **2a—c** задовольняють вимоги правил Ліпінського [9] і мають перспективний ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity) профіль.

Далі було проведено молекулярний докінг методом генетичного алгоритму в програмі AutoDock 4 [10]. Як модельний ліганд використано структуру сполуки **2b**, а рецепторами вибрано дигідрооптероатсинтеазу (1AD1), яка впливає на ріст бактеріальної флори золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*), та білок CLK4 (6FYV), одним з ефектів якого є стимулювання утворення злоякісних пухлин. Молекулярні структури рецепторів було отримано з бази даних біологічних макромолекул Protein Data Bank (PDB, <https://www.rcsb.org/>) і оптимізовано для подальшого комп'ютерного моделювання.

Аналіз результатів молекулярного докінгу виявив, що значення енергії зв'язування ліганду з рецептором 1AD1 відповідає високій афінності і свідчить про потенційну антибактеріальну активність сполуки **2b**. Крім того, висока енергія зв'язування з рецептором 6FYV вказує на потенційну протиракову активність сполуки **2b** (рис. 3, 4, таблиця).

Висновки. Розроблено ефективний метод синтезу 4,4-дизаміщених (E)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден]тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидів (**2a—c**), у тому числі тих, що мають спіроциклічні замісники. Метод базується на реакції азосполучення 4-сульфамойлбензолдіазоній ацетату (**4**) з циклічними β-кетосульфонами (**6a—c**). Детальний аналіз ЯМР-спектрів і DFT-розрахунки дали можливість однозначно встановити будову досліджуваних сполук. *In silico* дослідження показали, що синтезовані сполуки відповідають

критеріям лікоподібності і мають потенційно високу біологічну активність, зокрема антибактеріальну та протиракову. Отже, подальші дослідження, модифікація та функціоналізація структури продуктів азосполучення β-кетосульфонів відкривають широкі можливості для підвищення і оптимізації біологічної активності. Це має сприяти створенню більш ефективних і селективних лікарських засобів нового покоління.

Загальний метод синтезу 4,4-дизаміщених (E)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден]тетрагідротіофен-1,1,3-триоксидів 2a–c. До охолодженого (0 °C) розчину сульфаміламіду (1) (340 мг, 2 ммоль) в 95 % водній оцтовій кислоті (9,5 мл НОAc і 0,5 мл Н₂O) по краплях додали розчин нітриту натрію (140 мг, 2 ммоль) у воді (5 мл), підтримуючи температуру нижче 5 °C, після чого реакційну суміш перемішували впродовж 40 хв. Одержаний у такий спосіб розчин ацетату діазонію 4 по краплях додали до охолодженого (0 °C) розчину β-кетосульфону 3a–c (2 ммоль) у 95 % водній оцтовій кислоті (9,5 мл НОAc і 0,5 мл Н₂O), підтримуючи температуру нижче 5 °C. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 4 год, а потім при 45 °C впродовж 2 год. Потім реакційну суміш охолодили, утворений осад відфільтрували та перекристалізували з ацетонітрилу і одержали цільові продукти 2a–c.

4,4-Диметил-(E)-2-[(4-сульфамойлфеніл)гідразиніліден]тетрагідротіофен-1,1,3-триоксид (2a). Вихід 58 %. Жовті кристали; Т. топл. >300 °C (розкл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м. ч., J, Гц): 1,34 (6H, с, 2 × CH₃), 3,66 (2H, с, CH₂), 7,38 (2H, с, NH₂), 7,75 (2H, д, J 8,4, 2 × CH, Ph-2,6), 7,88 (2H, д, J 8,4, 2 × CH, Ph-3,5), 13,38 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м. ч.): 24,2 (2C, 2 × CH₃), 43,5 (1C, C—CH₂), 59,7 (1C, C—CH₂), 116,6 (2C, Ph-2,6), 127,4 (1C, Ph-4), 132,9 (2C, Ph-3,5), 140,9 (1C, C=N), 143,9 (1C, Ph-1), 194,3 (1C, C=O). Масспектр, *m/z*: 346 [M+H]⁺. Розраховано для C₁₂H₁₅N₃O₅S₂, %: C 41,73; H 4,38; N 12,17; S 18,56. Знайдено, %: C 41,64; H 4,57; N 12,28; S 18,37.

(E)-6-[(4-Сульфамойлфеніл)гідразиніліден]-5-тіаспіро[2,4]гептан-5,5,7-триоксид (2b). Вихід 59 %. Жовті кристали; Т. топл. >300 °C (розкл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м. ч., J, Гц): 1,18—1,34 (2H, м, CH₂, циклопропіл), 1,40—1,63 (2H, м, CH₂, циклопропіл), 3,83 (2H, с, CH₂), 7,35 (2H, с, NH₂), 7,71 (2H, д, J 8,4, 2 × CH, Ph-2,6), 7,86 (2H, д, J 8,4, 2 × CH, Ph-3,5), 13,17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м. ч.): 18,1 (2C, 2 × CH₂, циклопропіл), 26,6 (1C, C—CH₂), 54,6 (1C, C—CH₂), 116,3 (2C, Ph-2,6), 127,4 (1C, Ph-4), 134,4 (2C, Ph-3,5), 140,6 (1C, C=N), 144,0 (1C, Ph-1), 190,7 (1C, C=O). Масспектр, *m/z*: 344 [M+H]⁺. Розраховано для C₁₂H₁₃N₃O₅S₂, %: C 41,98; H 3,82; N 12,24; S 18,67. Знайдено, %: C 41,88; H 3,89; N 12,37; S 18,53.

(E)-3-[(4-Сульфамойлфеніл)гідразиніліден]-2-тіаспіро[4,4]нонан-2,2,4-триоксид (2c). Вихід 63 %. Жовті кристали; Т. топл. 288—290 °C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м. ч., J, Гц): 1,65—1,98 (6H, м, 3 × CH₂, циклопентил), 1,98—2,21 (2H, м, CH₂, циклопентил), 3,62 (2H, с, CH₂), 7,22 (2H, с, NH₂), 7,74 (2H, д, J 8,4, 2 × CH, Ph-2,6), 7,84 (2H, д, J 8,4, 2 × CH, Ph-3,5), 13,36 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C{¹H} (101 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м. ч.): 25,2 (2C, 2 × CH₂, циклопентил), 36,8 (2C, 2 × CH₂, циклопентил), 53,6 (1C, C—CH₂), 58,9 (1C, C—CH₂), 116,2 (2C, Ph-2,6), 127,2 (2C, Ph-3,5), 133,2 (1C, Ph-4), 140,9 (1C, C=N), 143,8 (1C, Ph-1), 194,2 (1C, C=O). Масспектр, *m/z*: 372 [M+H]⁺. Розраховано для C₁₄H₁₇N₃O₅S₂, %: C 45,27; H 4,61; N 11,31; S 17,26. Знайдено, %: C 45,10; H 4,67; N 11,57; S 16,99.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine: Lesch J.E. (Ed.). New York: Oxford University Press, 2007. 364 pp.
2. Scozzafava A., Owa T., Mastrolorenzo A., Supuran C.T. Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr. Med. Chem.* 2003. **10**, № 11. P. 925—953. <https://doi.org/10.2174/0929867033457647>
3. Bentley R. Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence beta-lactams). *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2009. **36**, № 6. P. 775—786. <https://doi.org/10.1007/s10295-009-0553-8>
4. Carta F., Maresca A., Scozzafava A., Vullo D., Supuran C.T. Carbonic anhydrase inhibitors. Diazenylbenzenesulfonamides are potent and selective inhibitors of the tumor-associated isozymes IX and XII over the cytosolic isoforms I and II. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. **17**, № 20. P. 7093—7099. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.003>
5. Alam A., Shimada K., Jahan A., Khan W., Bhuiyan M.H., Alam M.S., Matin M.M. Synthesis, reactions and medicinal importance of cyclic sulfone derivatives: a review. *Nat. Prod. Chem. Res.* 2018. **6**, № 6. 350. <https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000350>
6. Neese F. Software update: The ORCA program system—Version 5.0. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* 2022. **12**, № 5. e1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
7. 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>
8. 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>
9. 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)
10. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 2009. **30**, № 16. P. 2785—2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>

Надійшло до редакції 30.07.2024

REFERENCES

1. Lesch, J. E. (Ed.). (2007). The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine. New York: Oxford University Press.
2. Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A. & Supuran, C. T. (2003). Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr. Med. Chem.*, 10, No. 11, pp. 925-953. <https://doi.org/10.2174/0929867033457647>
3. Bentley, R. (2009). Different roads to discovery; Prontosil (hence sulfa drugs) and penicillin (hence beta-lactams). *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.*, 36, No. 6, pp. 775-786. <https://doi.org/10.1007/s10295-009-0553-8>
4. Carta, F., Maresca, A., Scozzafava, A., Vullo, D. & Supuran, C. T. (2009). Carbonic anhydrase inhibitors. Diazenylbenzenesulfonamides are potent and selective inhibitors of the tumor-associated isozymes IX and XII over the cytosolic isoforms I and II. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, No. 20, pp. 7093-7099. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.09.003>
5. Alam, A., Shimada, K., Jahan, A., Khan, W., Bhuiyan, M. H., Alam, M. S. & Matin, M. M. (2018). Synthesis, reactions and medicinal importance of cyclic sulfone derivatives: a review. *Nat. Prod. Chem. Res.*, 6, No. 6, 350. <https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000350>
6. Neese, F. (2022). Software update: the ORCA program system —Version 5.0. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.*, 12, No. 5, e1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
7. 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>

8. 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>
9. 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)
10. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.*, 30, No. 16, pp. 2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>

Received 30.07.2024

A.Y. Kolomiets¹, <https://orcid.org/0009-0004-0901-6903>

M.O. Balabushko¹, <https://orcid.org/0009-0008-8964-7754>

D.S. Milokhov¹, <https://orcid.org/0000-0002-7493-3634>

A.O. Poliudov², <https://orcid.org/0000-0001-8627-0367>

Y.M. Volovenko¹, <https://orcid.org/0000-0003-4321-1484>

A.V. Dobrydney¹, <https://orcid.org/0000-0001-7628-0465>

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

²NTU of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Kyiv, Ukraine

E-mail: alexey.pierrot@gmail.com

SYNTHESIS AND *IN SILICO* STUDY OF 4,4-DISUBSTITUTED (*E*)-2-[(4-SULFAMOYLPHENYL)HYDRAZINEYLIDENE]TETRAHYDROTHIOPHENE-1,1,3-TRIOXIDES

An efficient method for the synthesis of 4,4-disubstituted (*E*)-2-[(4-sulfamoylphenyl)hydrazineylidene]tetrahydrothiophene-1,1,3-trioxides, including those with spirocyclic substituents, has been developed. The method is based on the azo coupling of cyclic β -ketosulfones with 4-sulfamoylbenzene diazonium acetate ((obtained in situ from the corresponding 4-aminobenzenesulfonamide). Detailed analysis of NMR spectra and DFT calculations unambiguously established the structure of the studied compounds. This class of compounds is considered as a new generation of sulfa drugs with a wide spectrum of biological activity. *In silico* studies have shown that the studied compounds fulfill the requirements of drug affinity, have a promising ADMET profile and possess potential antibacterial and antitumor activity. In particular, molecular docking showed that the studied compounds have high affinity for binding to dihydropteroate synthetase (1AD1), which affects the growth of *Staphylococcus aureus*, and CLK4 protein (6FYV), one of the effects of which is the stimulation of malignant tumor formation.

Keywords: sulfonamides, sulfones, azo coupling, DFT calculations, molecular docking.