

Н.Я. Монька, Д.О. Хоміцький, Г.Б. Шиян, С.В. Василюк,
Д.Б. Баранович, В.І. Лубенець, В.П. Новіков
Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ЕСТЕРІВ АЛІФАТИЧНИХ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ

© Монька Н.Я., Хоміцький Д.О., Шиян Г. Б.,
Василюк С.В., Баранович Д.Б., Лубенець В.І., Новіков В.П., 2010

Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності хіноксалінових та сим-триазинових естерів аліфатичних тіосульфокислот з використанням програми PASS. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу виявлено перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень вказаних тіосульфоестерів.

The predicted search of biological activity of quinoxaline and s-triazine esters of aliphatic thiosulfoacids with using of computerized program PASS has been performed. The perspective directions of experimental biological researches of indicated thiosulfoesters have been found out on the basis of information of virtual pharmacological screening.

Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій. Гетероцикли, які містять більше ніж один атом нітрогену, є ключовими структурами в дуже різноманітних біохімічних процесах. Наприклад, пурини, птеридини і флавіни, а також їхні комплекси металів відіграють важливу роль у багатьох ферментних реакціях. Останнім часом велику увагу привертають до себе сполуки класу діазинів – одна з найголовніших груп біологічно активних гетероциклів. Серед поліконденсованих гетероциклів, що містять фрагмент 1,4-діазину, є такі, як фолієва кислота, рибофлавін, тетрагідробіоптерін, ксантоптерін, які відіграють важливу роль у фізіологічних процесах [1]. Цікавими представниками вищезгаданого класу нітрогеновмісних органічних сполук є похідні хіноксаліну, які проявляють широкий спектр біологічної активності. Серед похідних хіноксаліну знайдено сполуки з антибактеріальною [2, 3], антидіабетичною [4], антивірусною (зокрема і до вірусу СНІДу) [4–6], протизапальною, транквілізуючою, антидепресантною [3, 7], кардіотонічною [8] та сильною антипроліферативною [9] активностями. У літературі також описані ефективний фунгіцид [10, 11], селективний гербіцид [3], інсектицидні і антигельмінтні агенти [12, 13], антираковий агент [3] на основі хіноксаліну.

Не менш вагомими гетероциклічними нітрогеновмісними структурами є триазини. Зокрема, 1,3,5-триазини або *сим*-триазини – добре відомий клас сполук, який все ще залишається цікавим об'єктом досліджень, завдяки їх широкому застосуванню у різноманітних галузях народного господарства, зокрема у виробництві гербіцидів і полімерних фотостабілізаторів [14–16]. Деякі 1,3,5-триазини проявляють важливі біологічні властивості, зокрема й антипухлинні [17–19]. Серед *сим*-триазинів є сполуки, відомі як потенційний засіб для захисту заліза від мікробного пошкодження [20], сполуки активні по відношенню до лейкоцитів С4 антагоніста, який проявляє захисний ефект на HCl-етаноліндуковані пошкодження шлунка [21]. Похідне 1,3,5-триазину показало добру *in vitro* активність проти протозойного паразита *Trypanosoma brucei*, який є причиною африканського трипаносомозу (сонна хвороба) у людей [22]. Відомі похідні *сим*-триазину, що проявляють антивірусну активність [23].

Позитивним чинником на розширення меж застосування вищевказаних нітрогеновмісних гетероциклічних систем може стати поєднання цих, так званих «привілейованих фрагментів» з тіосульфонатними фрагментами, оскільки тіосульфоестери вирізняються широким спектром біологічної активності і запропоновані як ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, консерванти фруктів та овочів, інсектициди, радіопротектори, лікарські засоби.

Сьогодні в пошуку і створенні нових біологічно активних сполук переважає підхід, за якого хімічні речовини тестуються лише на невелику кількість необхідних видів біологічної активності притаманних так званим «базовим структурам», а виявлені властивості в подальшому оптимізуються синтезом і дослідженням структурних аналогів. При цьому багато видів біологічної активності, які притаманні досліджуваній речовині, але є «побічними» стосовно вибраного напрямку досліджень, залишаються невивченими. Деякі з цих видів активності в подальшому виявляються як побічні токсичні ефекти, а інші стають основою для ресстрації препарату за новим призначенням.

Жодну хімічну сполуку неможливо дослідити на усі відомі види активності [24], навіть беручи до уваги можливість сучасного висопродуктивного (highthroughput) скринінгу, оскільки скринінг також спрямований стосовно однієї чи кількох біологічних мішеней дії майбутніх біологічно активних сполук, що розглядаються як перспективні у певний період часу [25]. Єдина реальна можливість комплексного дослідження біологічних властивостей речовин і зниження ризику залишити поза увагою важливіші сьогодні види активності – застосування нових технологій комп'ютерного прогнозування для оцінки ймовірних видів активності хімічних сполук з подальшим тестуванням досліджуваних речовин відповідно до результатів прогнозу.

Мета роботи – скринінг біологічної активності хіноксалінових та сим-триазинових естерів аліфатичних тіосульфокислот за допомогою комп'ютерної програми PASS та пошук перспективних напрямків їх експериментальних біологічних досліджень.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (суспензія у вазеліновому маслі та заpresовка в таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі “Varian VXR-300” (хімічні зсуви ^1H , виражені в δ -шкалі стосовно тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук здійснено за допомогою програми PASS [26,27].

3-Хлоро-2-хіноксаліновий S-естер метантіосульфокислоти (8). До розчину 0,4 г (0,002 моль) 2,3-дихлорхіноксаліну в 15 мл ацетону за кімнатної температури та інтенсивного перемішування додавали 0,3 г (0,002 моль) калієвої солі метантіосульфокислоти в 10 мл ацетону та 1 мл води. Витримували 20 год. Осад відфільтровували. Ацетон відганяли у вакуумі. Утворений осад промивали водою, кристалізували з метанолу. Вихід кристалічного продукту 0,104 г (19 %).

$T_{\text{пл}}$ 113–114 °C.

Знайдено, % C 38,89 H 2,71 Cl 12,67 N 9,83 S 22,83 $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}_2$.

Обчислено, % C 39,35 H 2,57 Cl 12,91 N 10,20 S 23,34.

ІЧ-спектр, частота поглинання ν , cm^{-1} : 1126 $_{\text{гс}}$, 1310 $_{\text{гас}}$ (SO_2).

ЯМР ^1H -спектр, δ , м.д.: 3,43 с (3H, CH_3), 7,56-8,25 м (4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H).

2,4-Дихлортриазиновий S-естер ізобутантіосульфокислоти (9). До розчину 0,5 г (0,0027 моль) ціанурхлориду в 10 мл ацетону за температури $-5-0$ °C поступово додавали розчин 0,52 г (0,0027 моль) ізобутантіосульфону калію в 12 мл ацетону. Реакційну масу витримували за охолодження 0,5 год. Утворений осад фільтрували, фільтрат виливали на лід. Утворену в'язку масу розчиняли в метанолі, метанольний розчин сушили сульфатом магнію, розчинник випарювали у вакуумі. Вихід в'язкого продукту – (9) 0,294 г (36,0 %).

Знайдено, % C 27,53 H 3,23 Cl 23,18 N 13,67 S 20,85. $\text{C}_7\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$.

Обчислено, % C 27,82 H 3,00 Cl 23,46 N 13,90 S 21,22.

ІЧ-спектр, частота поглинання ν , cm^{-1} : 708 $^{\beta}$ ***, 806 $^{\gamma}$ ***, 992-1106**, 1406, 1546 $^{\gamma}$ (триазинове кільце), 854, 1156, 1260, 1298 (C-Cl), 1120 $_{\text{гс}}$, 1320 $_{\text{гас}}$ (SO_2);

(** ”диhaючі” коливання кільця. *** β – площинні деформаційні коливання кільця; γ –

позаплощинні деформаційні коливання кільця);

ЯМР ^1H -спектр, δ , м.д.: 1,2 д (6H, 2CH₃), 2,48 м (1H, CH(CH₃)₂), 3,36 м (2H, CH₂SO₂).

Взаємодія ціанурхлориду з ізобутантіосульфонатом калію. До розчину 0,5 г (0,0027 моль) ціанурхлориду в 10 мл ацетону за кімнатної температури поступово додавали ацетоновий розчин 1,04 г (0,0054 моль) ізобутантіосульфонату калію. Реакційну масу витримували за перемішування 0,5 год, осад фільтрували. Розчинник із фільтрату упарювали у вакуумі, утворений в'язкий продукт зтирали у діетиловому етері, утворений осад відфільтровували. Отримано 0,32г (28,2 %) $R_f = 0,37$ (2-пропанол:бензен – 1:1) продукту дизаміщення (10). Фільтрат діетилового етеру упарювали за кімнатної температури, отримали 0,088 г (10,8 %) $R_f = 0,71$ (2-пропанол:бензен – 1:1) в'язкого продукту монозаміщення (9).

Для продукту (10) Т.пл. 48 °С.

Знайдено, % С 36,63 Н 5,23 Cl 9,48 N 11,57 S 35,65. C₁₁H₁₈ClN₃O₄S₄.

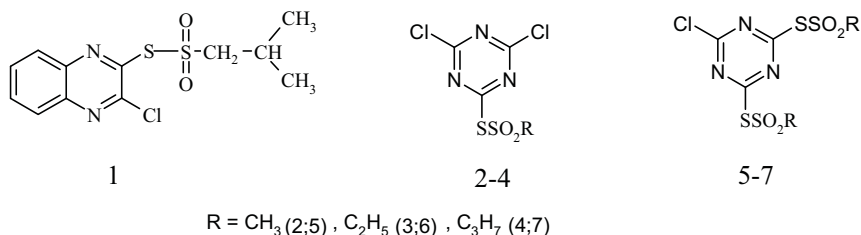
Обчислено, % С 37,13 Н 5,10 Cl 9,96 N 11,81 S 36,04.

ІЧ-спектр, частота поглинання ν , см⁻¹: 710 ^{β} ***, 804 γ ***, 996-1104**, 1420,1560 ^{γ} (триазинове кільце), 850, 1160, 1258, 1300 (C-Cl), 1124, _{γ_s} 1312 γ_{as} (SO₂);

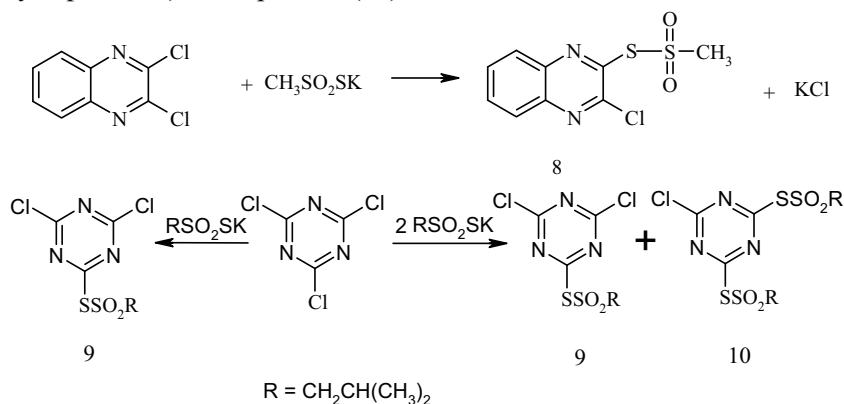
(** "діагональні" коливання кільця. *** β – площинні деформаційні коливання кільця; γ – позаплощинні деформаційні коливання кільця).

ЯМР ^1H -спектр, δ , м.д 1,18 д (12H, 4CH₃), 2,48 м (2H, 2CH(CH₃)₂), 3,34 м (4H, 2CH₂SO₂).

Обговорення результатів. У попередніх наших роботах були описані синтези хіноксалінового естеру *ізо*-бутил тіосульфоокислоти (1) [28], сим-триазинових естерів метан-, етан- і пропантіосульфоокислот (2-7) [29] заміщенням атомів галогенів солями лужних металів аліфатичних тіосульфоокислот в 2,3-дихлорхіноксаліні і ціанурхлориді відповідно.



Окрім описаних у вищезгаданих роботах нітрогеновмісних гетероциклічних естерів аліфатичних кислот, за аналогічними методиками ми отримали 3-хлоро-2-хіноксаліновий S-естер метантіосульфоокислоти (8), 2,4-дихлортриазиновий S-естер ізобутантіосульфоокислоти (9) і 6-хлоро-2,4-біс(*ізо*-бутилсульфонілітіо)-сим-триазин (10).



Сполуки (8-10) отримано нами вперше, їх індивідуальність підтверджена даними ТШХ, будова – елементним аналізом та методами ІЧ, ^1H ЯМР-спектроскопії.

Для нітрогеновмісних гетероциклічних аліфатичних тіосульфокислот (1-10) ми проведемо прогнозований скринінг фізіологічної активності. Для прогнозування активності вказаних сполук була вибрана комп'ютерна програма **PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances)**, що прогнозує за структурною формулою хімічної речовини 565 видів біологічної активності, які включають основні і побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність і ембріотоксичність [26]. Середня точність прогнозу для програми PASS становить близько 85 %, що цілком достатньо для її застосування на практиці з метою прогнозу спектра біологічної активності нових речовин [26]. Результати здійсненого нами прогнозу з ймовірністю $P_a \geq 70\%$ подано у табл. 1.

На основі отриманих результатів ми визначило напрямки перспективних експериментальних біологічних досліджень. Так, для *сим*-триазинових естерів аліфатичних кислот (2-7, 9, 10) першочергово варто здійснити експериментальні дослідження антидепресантного, антиастматичного, кардіотонічного, антитромботичного, антидіабетичного та психотропного ефектів, оскільки за результатами прогнозу ймовірність прояву вибраними об'єктами вказаних ефектів близько 100 %. Високою є й ймовірність (~100 %) того, що тіосульфоестери (2-7, 9, 10) сприятимуть відтворенню потомства і лікуватимуть чоловічі статеві дисфункції. Дещо нижчою (~97 %) є ймовірність прояву вищевказаними сполуками судинорозширювального і антиішемічного ефектів.

Для тіосульфоестерів (1, 8), що містять хіноксалиновий фрагмент, також існує ймовірність прояву психотропного, судинорозширювального, антиастматичного, антитромботичного, кардіотонічного і антиішемічного ефектів, однак порівняно з *сим*-триазиновими тіосульфоестерами вона є нижчою (70–83 %).

Тіосульфоестери (1, 3, 4, 6, 7, 9, 10) доцільно досліджувати на наявність дерматологічної дії, а сполуки (1, 8) – додатково ще й на прокінетичний ефект.

Ватро відзначити, що для монозаміщених тіосульфонатних похідних ціанурхлориду (2-4,9) попри корисні активності, результати прогнозу виявили ймовірність існування таких небажаних ефектів, як можливість подразнення шкіри (P_a 92–94 %) і подразнення очей (P_a 71–75 %). Для дизаміщених тіосульфонатних похідних ціанурхлориду (5-7, 10) цих побічних ефектів виявлено не було. Факт прояву вищезгаданих активностей ціанурхлоридом є підтвердженням. З огляду на це можна зробити висновок, що введення додаткової тіосульфонатної групи знижує можливість прояву побічних ефектів *сим*-триазинових тіосульфоестерів.

Для визначення впливу тіосульфонатної групи на спектр біологічної дії нітрогеновмісних гетероциклічних структур ми здійснили прогнозований скринінг фізіологічної активності ціанурхлориду і 2,3-дихлорхіноксалину за допомогою програми PASS. Для тестованих сполук виявлено велику кількість можливих активностей з ймовірністю $P_a > 70\%$, зокрема ціанурхлорид може проявляти 2310 активностей, а 2,3-дихлорхіноксалин – 2221. У нітровмісних гетероциклічних структурах з тіосульфонатними фрагментами кількість можливих активностей істотно знизилась, відкриває перспективи створення лікарських субстанцій з цілеспрямованою корисною дією виключно в необхідну "мішень". Так, наприклад, для 3-хлоро-2-хіноксалинового S-естеру метантіосульфокислоти вона становить 7, а для 2,4-дихлортриазинового S-естеру ізобутантіосульфокислоти – 9.

Окрім того, ми порівняли числові значення ймовірностей прояву ефектів, визначених для нітрогеновмісних гетероциклічних тіосульфоестерів із значеннями ймовірностей прояву аналогічних ефектів "базовими" гетероциклічними структурами, і встановили, що введення тіосульфонатного фрагмента на значення ймовірностей впливає неістотно, зокрема для *сим*-триазинових тіосульфоестерів ймовірності здебільшого однакові, і лише в кількох випадках, є нижчими на 0,1 % (таблиця).

№ сполуки	Розрахункова ймовірності прояву біологічного ефекту (Pa >0,700)																
	Антидепресантний (<i>Antidepressant</i>)	Сприяючий вдтворюваності потомства (<i>Fertility enhancer</i>)	Судинорозширюючий (<i>Vasodilator</i>)	Психотропний (<i>Psychotropic</i>)	Антиастматичний (<i>Asthamatic</i>)	Дерматологічний (<i>Dermatologic</i>)	Антибіотичний (<i>Antibiotic</i>)	Антипромотичний (<i>Antipromototic</i>)	Кардіотонічний (<i>Cardiotonic</i>)	Лікування чоловічої статевої дисфункції (<i>Male reproductive dysfunction treatment</i>)	Антишемічний (<i>Antischemic</i>)	Антидіабетичний (<i>Antidiabetic</i>)	Ноотропний (<i>Nootropic</i>)	Подразнення шкіри (<i>Skin irritation</i>)	Подразнення очей (<i>Eye irritation</i>)	Для лікування серцевої недостатності (<i>Heart failure treatment</i>)	Прокінетичний (<i>Prokinetic</i>)
1	-	-	0,756	0,707	0,703	0,850	0,713	0,703	0,703	-	0,756	-	0,707	-	-	-	0,707
2	1,000	1,000	0,975	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	1,000	0,975	1,000	0,994	0,936	0,714	1,000	-
3	0,999	0,999	0,968	0,999	0,999	0,760	-	0,999	0,999	0,999	0,968	0,999	0,993	0,945	0,764	0,999	-
4	0,999	0,999	0,960	0,999	0,999	0,789	-	0,999	0,999	0,999	0,960	0,999	0,991	0,925	0,752	0,999	-
5	1,000	1,000	0,979	1,000	1,000	-	-	1,000	1,000	1,000	0,979	1,000	0,995	-	-	1,000	-
6	1,000	1,000	0,973	1,000	1,000	0,795	-	1,000	1,000	1,000	0,973	1,000	0,993	-	-	1,000	-
7	0,999	0,999	0,967	0,999	0,999	0,813	-	0,999	0,999	0,999	0,964	0,999	0,992	-	-	0,999	-
8	-	-	0,839	0,813	0,813	-	0,787	0,813	0,813	-	0,839	-	0,813	-	-	-	0,768
9	0,999	0,999	0,960	0,999	0,999	0,797	-	0,999	0,999	0,999	0,960	0,999	0,991	0,924	-	0,999	-
10	0,999	0,999	0,965	0,999	0,999	0,819	-	0,999	0,999	0,999	0,965	0,999	0,992	-	-	0,999	-

Висновки: 1. Доповнено комбінаторну бібліотеку нітрогеновмісних гетероциклічних естерів аліфатичних тіосульфокислот новими об'єктами.

2. Здійснено прогнозований скринінг біологічної активності хіноксалінових та сим-триазинових естерів аліфатичних тіосульфокислот з використанням програми PASS, показано перспективні напрямки їх експериментальних досліджень.

1. G. Ohloff, I. Flament // *Heterocycles*. – 1978. – V. 11. – P. 663–695. 2. M. L. Edwards, R. E. Bambury, H. W. Ritter // *J. Med. Chem.* – 1975. – V. 18 (6). – P. 637–639. 3. G. Sakata, K. Makino, Y. Kurasawa // *Heterocycles*. – 1988. – V. 27, № 10. – P. 2481–2515. 4. C. J. Abraham, D. H. Paull, M. T. Scerba [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128, № 41. – P. 13370–13371. 5. I. Kurasawa, A. Takada, H. S. Kim // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1995. – V. 32 (4). – P. 1085–1114; 6. J-P. Kleim, R. Bender, U-M. Billhardt [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1993. – V. 37 (8). – P. 1659–1664. 7. Патент 3635971 США, МКИ C07d-51/78. // С.А. 99708r. 8. M.-K. Jeon, D.-S. Kim, H.J. La, Y.-D. Gong // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – V. 46. – P. 4979–4983. 9. H. J. Chung, O. J. Jung, M. J. Chae [et al.] // *Bioorg. Med.Chem. Lett.* – 2005. – V 15 (14). – P. 3380–3384. 10. C. W. Huffman, J. J. Krajewski, P. J. Kotz [et al.] // *J. Agr. Food Chem.* – 1971 – V. 1. – P. 298–301. 11. Патент 3560616 США, МКИ A01n-9/22. // С.А. 47839u. 12. K. Vig, D. Shing, P. Sharma // *Journal of environmental science and health. Part B. Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes*. – 2006. – V. 41, No 5. – P. 681–692. 13. Патент 36347425 США, МКИ C07d-51/78. // С.А. 99709s. 14. E. Hollink, E. E. Simanek, D. E. Bergbreiter // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 2005–2008. 15. A. Herrera, R. Martínez-Alvarez, P. Ramiro [et al.] // *Synthesis*. – 2004. – V 4. – P. 503–505. 16. B. Barton, S. Gouws, M. C. Schaefer, B. Zeelie // *Organic process research & development*. – 2003. – V. 7, No^o6. – P. 1071–1076. 17. F. Saczewski, A. Bulakowska, P. Bednarski, R. Grunert // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 41 (2). – P. 219–225. 18. F. Saczewski, A. Bulakowska // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 41(5). – P. 611–615. 19. S. Yaguchi, Y. Fukui, I. Koshimizu [et al.] // *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. – 2006. – V. 98 (8). – P. 545–556. 20. S. Ramurthy, M. J. Miller // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 4120–4124. 21. Y. Hasegawa, T. Yanagisawa, Y. Okui [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – V. 39, No 12. – P. 3180–3182. 22. B. Klenke, M. Stewart, M. P. Barrett [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – V. 44, No 21. – P. 3440–3452. 23. B. Golankiewicz, P. Januszczyk, S. Ikeda [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38 (18). – P. 3558–3565. 24. Баренбойм Г. М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска / Г. М. Баренбойм, А. Г. Маленков. – М.: Наука, 1986. – 362 с. 25. А. И. Арчаков, В. В. Поройков. – М.: НИИ биомедицинской химии РАМН, 1999. – 47 с. 26. Глориозова Т. А., Филимонов Д. А., Лагунин А. А., Поройков В. В. // *Хим.-фарм. журнал*. – 1998. – Т. 32, №12. – С. 32–39. 27. A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // *Bioinformatics*. – 2000. – V. 16 (8). – P. 747–748. 28. Лубенец В.И., Васылюк С.В., Новиков В.П. // *ХГС*. – 2005. – № 12(462). – С. 1872–1873. 29. Васылюк С.В., Лубенец В.И., Бычко Ю.И., Новиков В.П. // *ХГС*. – 2008. – №1. – С. 132–133.