

С.В. Василюк, Г.М. Хоміцька, Н.Я. Монька, Г.Б. Шиян, В.І. Лубенець, В.П. Новіков  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
кафедра технології біологічно активних сполук, фармацевції та біотехнології

## СИНТЕЗ КАРБОКСИАЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ АРОМАТИЧНИХ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ НА ОСНОВІ ВІРТУАЛЬНОГО СКРИНІНГУ І DRUG-LIKE ХАРАКТЕРИСТИК

© Василюк С.В., Хоміцька Г. М., Монька Н.Я., Шиян Г. Б., Лубенець В.І., Новіков В.П., 2013

Синтезовано ряд карбоксиалкілових тіосульфоестерів алкілуванням натрієвих і калієвих солей ароматичних тіосульфокислот і визначено їх лікоподібні (“drug-like”) характеристики. За допомогою комп’ютерної програми PASS реалізовано прогнозування біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів.

**Ключові слова:** солі ароматичних тіосульфокислот, алкілування, циклічні естери, тіосульфоестер, лікоподібні характеристики, параметри Ліпінського, “правила п’яти”.

A number of carboxyalkyl thiosulfosters were synthesized by the alkylation of sodium and potassium salts of aromatic thiosulfonic acid with cyclic esters of carboxylic acids and their drug-like parameters were calculated. Prediction of the biological activity of synthesized thiosulfoesters was realized by means of the PASS computer program.

**Key words:** salts of aromatic thiosulfonic acids, alkylation, cyclic esters, thiosulfoester, drug-like parameters, Lipinski's parameters, rule of five.

**Постановка проблеми, аналіз останніх досліджень і публікацій.** Сьогодні взаємозв’язок біологічної активності і структури хімічних сполук, а також пошук на цій основі нових високоактивних лікарських речовин є фундаментальною проблемою, що має важливе значення для сучасної фармакології. Для пошуку нових фізіологічно активних сполук використовуються найрізноманітніші підходи, наприклад, нейрохімічні [1], біофізичні [2], класичний QSAR [3], математичне моделювання фізіологічних процесів [4]. Безсумнівним залишається й те, що неможливо здійснити експериментальні дослідження всіх відомих речовин на всі відомі види активностей. Навіть із застосуванням сучасних методів дослідження розроблення нової лікарської субстанції триває 12–15 років і вимагає колосальних затрат [5]. Тому, все частіше початковим етапом пошуку фармакологічно активних речовин стає використання доекспериментальних методів *in silico*, зокрема віртуального скринінгу, що передує експериментальним методам *in vitro* і *in vivo*. Серед напрямків такого скринінгу варто виокремити використання лікоподібних (“druglike”) характеристик в пошуку нових потенційних кандидатів у лікарську субстанцію та прогнозування біологічної активності сполук з використанням комп’ютерної програми PASS.

Термін лікоподібні характеристики почали широко використовувати після виходу роботи Lipinski і колег [6] і охоплює поняття про деякі властивості сполук, найбільш вигідні чи необхідні для успішного їх використання як лікарських засобів. Найважливішими параметрами сполуки-лідера з погляду вдалої її оптимізації в активну, селективну, орально біодоступну і нетоксичну лікарську субстанцію, очевидно, є молекулярна маса і ліпофільність [5]. Молекулярна маса є параметром, спорідненим з розміром молекули. Ліпофільність (розчинність в ліпідах; здатність проникати через мембрани) – параметр, який описує, як біологічно активні речовини

розподіляються між полярною і неполярною фазою. Він став найважливішим для передбачення транспорту і активності лікарських препаратів, пестицидів, а також різних ксенобіотиків. Розрахунок параметра, що описує гідрофобні властивості сполуки на основі її структури має велике значення. Система октанол – вода стала стандартною моделлю оцінки гідрофобності (виражають величиною  $\log P$ ). Як показує досвід молекула-кандидат у ліки під час оптимізації збільшується в розмірах і стає більш ліпофільною.

Ґрунтуючись на дослідженнях властивостей сполук, які впливають на їхній біологічний ефект, Ліпінський сформулював емпіричні правила (правила Ліпінського або “правила п’яти”). Згідно з цими правилами вимагається, щоб лікарська субстанція мала молекулярну масу не більше 500, ліпофільність  $\log P < 5$ , щоб у молекулі було не більше п’яти донорів водневого зв’язку і не більше 10 атомів нітрогену і оксисену (груба оцінка числа акцепторів водневого зв’язку) [6]. Якщо, дві або більше вимог з цих правил не буде дотримано, то існує великий ризик поганої біодоступності сполуки. Тому наведені правила зазвичай використовуються для прогнозування лікоподібних властивостей сполук під час планування експерименту та як один з критеріїв оптимізації сполук-лідерів [7].

На сучасному етапі для прогнозування біологічної активності сполук широко почали використовувати комп’ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) розроблену в Інституті біомедичної хімії імені В.М.Ореховіча РАМН [8–10]. За основу цієї програми були взяті ідеї, які виникли близько 40 років тому в межах Державної системи реєстрації нових хімічних сполук, синтезованих в СРСР [11]. Протягом минулих років автори програми досліджували тисячі різних хімічних дескрипторів і сотні варіантів алгоритмів з метою розробки єдиного підходу, що забезпечує побудову доволі точних і робастних моделей зв’язків “структура-активність” (SAR) на основі аналізу навчальних вибірок, які містять багато тисяч органічних молекул, що належать до різних хімічних класів і проявляють безліч видів біологічної активності. У результаті, сучасна версія комп’ютерної програми PASS прогнозує більше ніж 4300 видів біологічної активності з середньою точністю близько 95 % на основі аналізу навчальної вибірки, що містить інформацію про більш ніж 250000 лікарських субстанцій і біологічно активних сполук [12].

Попри все наведене не можна залишати без уваги і той факт, що розміри як фінансових, так і часових затрат на створення нового лікарського препарату є причиною цінності не лише остаточного результату досліджень – власне отриманих ліків, а й усієї сукупності інформації, що накопичується під час роботи. У зв’язку з цим перспективною залишається робота з відомими базовими структурами, яка дає змогу з більшою ймовірністю прогнозувати токсичність сполук і фармакокінетичні аспекти їх поведінки. Цей момент є вагомим аргументом для пошуку нових біологічно активних сполук серед речовин, що є аналогами відомих субстанцій з дослідженою біологічною дією.

Яскравим прикладом такого підходу є роботи, присвячені синтезу і дослідженню біологічної активності сполук з тіосульфонатним фрагментом, оскільки тіосульфоестери є структурними аналогами природних фітонцидів і вирізняються широким спектром та високим індексом біологічної дії [13]. Їх запропоновано до використання як ефективні засоби захисту рослин, рістрегулятори, біоцидні добавки, консерванти фруктів та овочів, інсектициди, радіопротектори та лікарські субстанції [13–19].

**Мета роботи** – синтез, вивчення параметрів лікоподібності та прогнозований скринінг біологічної активності карбоксиалкілових естерів ароматичних тіосульфокислот.

**Експериментальна частина.** ІЧ спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і

елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу.

**Натрієва сіль карбоксиетилового S-естеру 4-амінобензентіосульфокислоти (5a).** До розчину 10,6 г (0,05 моль) натрієвої солі 4-амінобензентіосульфокислоти (1a) в водному ацетоні (1:2) при температурі 0-10°C додавали 3,1мл (0,05 моль) β-пропіолактону (3). Реакційну масу витримували 24 год та фільтрували. З фільтрату розчинник видаляли у вакуумі. Осад, що випав, фільтрували і кристалізували з етанолу. Вихід 12 г (85 %).

Аналогічно були отримані сполуки (5б; 6a,б).

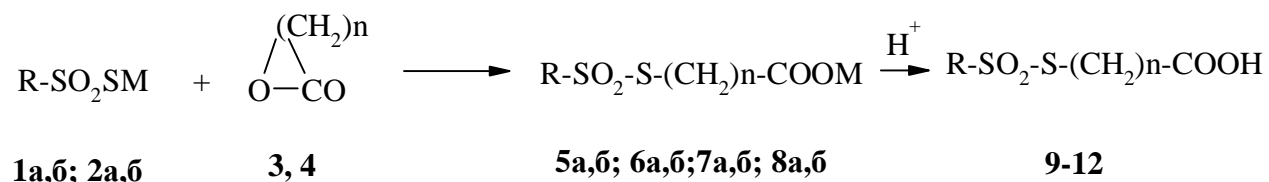
**Натрієва сіль карбоксипропілового S-естеру 4-амінобензентіосульфокислоти (7a).** До розчину 10,6 г (0,05 моль) натрієвої солі 4-амінобензентіосульфокислоти (1a) в 35 мл води додавали 3,8мл (0,05 моль) γ-бутиролактону (4). Реакційну масу витримували при температурі 180–200°C 20 год та фільтрували. З фільтрату розчинник видаляли у вакуумі. Осад, що випав, фільтрували і кристалізували з етанолу. Вихід 10,0 г (68%).

Аналогічно отримано сполуки (7б; 8a,б).

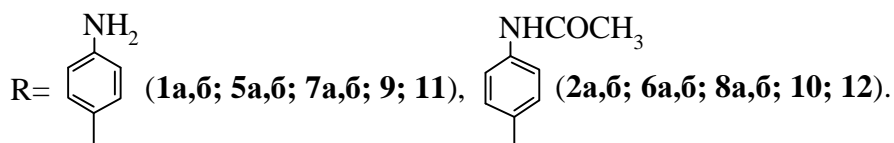
**Загальна методика синтезу карбоксиалкілових S-естерів ароматичних тіосульфокислот (9-12).** Солі лужних металів карбоксиалкілових тіосульфокислот розчиняли в мінімальній кількості води при кімнатній температурі підкисляли розчином HCl. Осад, який випав, фільтрували.

**Обговорення результатів.** Відомо, що алкілові естери, зокрема етилові, 4-ацетиламіно- та 4-амінобензентіосульфокислот, будучи малотоксичними сполуками (LD<sub>50</sub>=2500 мг/кг та LD<sub>50</sub>=2000 відповідно), проявляють широкий спектр протимікробної дії, високу антибактеріальну та фунгіцидну активність і є рекомендовані як консерванти для захисту томатів від біопшкоджень у разі тривалого зберігання [13, 19]. У цьому напрямку перспективним може бути синтез нових алкілфункціоналізованих естерів згаданих вище тіосульфокислот.

З огляду на це досліджено алкілування солей лужних металів ароматичних тіосульфокислот циклічними естерами карбонових кислот, зокрема, β-пропіолактоном та γ-бутиролактоном.



M = Na (a), K (б)      n = 2 ( 3; 5a,б; 6a,б; 9; 10), 3 ( 4; 7a,б; 8a,б; 11; 12)



Взаємодію солей (1a,б; 2a,б) з β-пропіолактоном проводили в ацетонводному середовищі при низькій температурі, у той час як для отримання сполук (7a,б; 8a,б) γ-бутиролактон нагрівали в запаяних ампулах з водними розчинами сполук (1a,б; 2a,б) до 180-200°C. Карбоксиалкілові тіосульфокислоти (9-12) одержували підкисленням розчинів солей лужних металів (5a,б; 6a,б; 7a,б; 8a,б) хлоридною кислотою.

Сполуки ( 5a,б; 6a,б; 7a,б; 8a,б; 9-12) отримані вперше, їх індивідуальність підтверджена даними ТШХ, будова – елементним аналізом (табл. 1) та методом ІЧ спектроскопії (табл. 2).

Характеристики сполук (5а,б; 6а,б; 7а,б; 8а,б; 9-12)

№ спол.	Вихід, %	Т.топл., °С розч. для кристал.	Знайдено, % Обчислено, %		Брутто-формула
			N	S	
1	2	3	4	5	6
5а	85	> 300 етанол	<u>4,66</u> 4,94	<u>22,37</u> 22,64	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Na
5б	85	> 300 етанол	<u>4,42</u> 4,68	<u>21,13</u> 21,42	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> K
6а	87	> 300 етанол	<u>4,04</u> 4,31	<u>19,48</u> 19,71	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Na
6б	86	> 300 етанол	<u>3,86</u> 4,10	<u>18,51</u> 18,78	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> K
7а	68	> 300 етанол	<u>4,50</u> 4,71	<u>21,29</u> 21,57	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> Na
7б	70	> 300 етанол	<u>4,22</u> 4,47	<u>20,20</u> 20,46	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub> K
8а	70	> 300 етанол	<u>3,91</u> 4,13	<u>18,66</u> 18,90	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> Na
8б	73	> 300 етанол	<u>3,70</u> 3,94	<u>17,81</u> 18,04	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub> K
9	60	108-110	<u>5,19</u> 5,36	<u>24,28</u> 24,54	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
10	66	123-124	<u>4,41</u> 4,62	<u>20,91</u> 21,14	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
11	64	92-94	<u>4,84</u> 5,09	<u>23,04</u> 23,29	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>
12	68	110-112	<u>4,19</u> 4,41	<u>19,98</u> 20,21	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub> S <sub>2</sub>

Таблиця 2

Дані ІЧ спектроскопії сполук (9-12)

№ спол	ІЧ спектр, частота поглинання $\nu$ , см <sup>-1</sup>
9	1134 $\nu_{\text{с}}$ , 1328 $\nu_{\text{ас}}$ (SO <sub>2</sub> ); 1578, 1590, 1602 (Ar); 1704 (CO); 1638 (NH); 3378, 3470 (NH <sub>2</sub> )
10	1148 $\nu_{\text{с}}$ , 1312 $\nu_{\text{ас}}$ (SO <sub>2</sub> ); 1596, 1600, 1606 (Ar); 1680, 1704, 1716 (CO);
11	1126 $\nu_{\text{с}}$ , 1312 $\nu_{\text{ас}}$ (SO <sub>2</sub> ); 1588, 1596, 1600 (Ar); 1706 (CO); 1626 (NH); 3248, 3388 (NH <sub>2</sub> )
12	1136 $\nu_{\text{с}}$ , 1308 $\nu_{\text{ас}}$ (SO <sub>2</sub> ); 1592, 1600, 1608 (Ar); 1684, 1708, 1712, (CO);

Для синтезованих тіосульфоестерів (9-12) проведено прогноз біологічної активності за структурною формулою в інтернет-версії комп'ютерної програми PASS [20]. Результати прогнозу наведено в табл. 3.

## Ймовірність вияву деяких видів біологічної активності для тіосульфоестерів (9-12)

Номер сполуки	Мукоембранний протектор ( <i>Mucotransparent protector</i> )	Стимулятор агрегації тромбоцитів ( <i>Platelet aggregation stimulant</i> )	Лікування аденоматозного поліпозу ( <i>Adenomatous polyposis treatment</i> )	Лікування облісіння ( <i>Alopecia treatment</i> )	Антивірусна ( <i>Antiviral (Picornavirus)</i> )	Протигрибкова ( <i>Antifungal</i> )	Антисеборейна ( <i>Antiseborrheic</i> )	Лікування розладів-фобій ( <i>Phobic disorders treatment</i> )	Стимулятор лейкопозу ( <i>Leukopoiesis stimulant</i> )	Стимулятор еритропозу ( <i>Erythropoiesis stimulant</i> )	Стимулятор функції нирок ( <i>Kidney function stimulant</i> )
9	0,634	0,600	0,560	0,592	0,571	0,502	0,515	0,643	0,656	0,459	0,485
10	0,514	0,412	0,425	0,463	0,393	0,358	0,228	0,516	0,505	0,411	0,422
11	0,672	0,619	0,585	0,564	0,536	0,505	0,433	0,593	0,627	0,483	0,447
12	0,581	0,439	0,466	0,435	0,358	0,362	0,194	0,460	0,471	0,434	0,380

За допомогою інтернет-сервісу [21], який пропонує програмний пакет оброблення введених структур та обчислення властивостей, проведено розрахунок критеріїв Ліпінського.

Таблиця 4

## Значення критеріїв лікоподібності тіосульфоестерів (9–12)

Номер сполуки	Log P	Молекулярна полярна поверхня, Å <sup>2</sup>	Кількість неводневих атомів	Молекулярна маса	Кількість акцепторів водневого зв'язку (атоми O та N)	Кількість донорів водневого зв'язку (групи NH та OH)	Кількість зв'язків, що обертаються	Молекулярний об'єм, Å <sup>3</sup>
9	0,34	97,46	16	261,32	5	3	5	205,5
10	0,48	100,54	19	303,36	6	2	6	242,2
11	0,61	97,46	17	275,35	5	3	6	222,3
12	0,75	100,54	20	317,39	6	2	7	258,96

Аналіз отриманих результатів розрахунку критеріїв лікоподібності (табл.4) вказує на те, що тіосульфоестери (9-12) не мають жодних відхилень від правил Ліпінського. Це, своєю чергою, є важливим аргументом для проведення подальших експериментальних біологічних досліджень синтезованих сполук (9-12) на ті види біологічної активності, що відібрані за допомогою програми PASS і подані у табл.3.

**Висновки.** 1. Проаналізовано та наведено значення віртуального скринінгу, зокрема, використання лікоподібних (“druglike”) характеристик та прогнозування біологічної активності сполук з використанням комп'ютерної програми PASS у пошуку нових потенційних лікарських субстанцій.

2. Розроблено препаративні методики алкілювання натрієвих та калієвих солей 4-ацетиламіно- та 4-амінобензентіосульфокислот β-пропіолактоном та γ-бутиролактоном.

3. Проведено розрахунок критеріїв лікоподібності та прогнозований скринінг біологічної активності з використанням програми PASS для синтезованих сполук і показано перспективність карбоксиалкілових естерів ароматичних тіосульфокислот як лікарських субстанцій.

1. Воронина Т. А., Середенин С. Б. // *Эксперим. и клин. фармакол.* – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 4–18. 2. *Вопросы медицинской биофизики* / Л. А. Пирузян, М. А. Ландау. – М. : Наука, 1988. – 206 с. 3. Кабанкин А.С., Габриелян Л.И.// *Химико-фармацевтический журнал*, 2008. – N 5. – С. 30–32. 4. Ataullakhanov FI, Panteleev MA.// *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2005;34(2-3):60-70. 5. Г. Кубиньши // *Рос. хим. журн.* – 2006. – №2. – С. 5–17. С.А. 6. Lipinski, F. Lombardo, B.W.Dominy, P.J. Feeney // *Adv. Drug Delivery Rev.* – 1997. – Vol. 23. – P. 4–25. 7. Д.В. Камінський, І.В. Драпак Б.С. Зіменковський, Д.В. Хилюк, Р.Б. Лесик// *Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація.* – 2011. – №1-2. – С. 182–189. 8. Свидетельство об офіційній реєстрації програми для ЕВМ PASS № 2006613275 от 15 сентября 2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. 9. Филимонов Д.А., Поройков В.В. // *Рос. хим. журн.*, 2006, 50 (2), 66-75. 10. Filimonov D.A., Poroikov V.V., in: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening.* Alexandre Varnek and Alexander Tropsha, Eds. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008, p.182-216. 11. Буров Ю.В., Корольченко Л.В., Поройков В.В. *Бюлл. Всесоюзн. научн. центра безопасн. биол. активн. веществ.* 1990, № 1, 4-25. 12. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Поройков В.В. / *Сборник тезисов участников выступлений деловой программы X Московского международного салона инноваций и инвестиций, г. Москва, Гостиный двор, 7–10 сентября 2010 года, с.108-109.* 13. Болдырев Б.Г., Билозор Т.К., Вязло Р.И., Кожарский А.И., Лубенец В.И., Лужецкая О.В., Спас Л.Е., Солонин В.Н. // *Биоповреждения в промышленности.* - Горький: ГГУ. - 1983. - С. 44-52. 14. Патент 2 573 077 Франція, МКИ С 07 D 235/28; А 61 К 31/47. / Seville Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франція). – № 8417286; Заявлен. 13.11.84; Опубл. 16.05.86 // РЖХ. 90138П. 15. Заявка 3443 225. ФР., МКИ, С07Д 205/08. (Otsuka Kagaku, Kobushi Kaisaka) // 1985. – № 12. 16. Пат. 46117 Україна. МПК 7 А61К31/4184, 33/06, 47/02, 47/12, 47/30, 47/36. Новіков В. П., Лубенець В. І., Андрійчук П. Є., Успенський О. Ю., Портак Ю. Р., Косенко М. В. – № 99020831; Заявл. 12.02.1999; Опубл. 15.05.2002. – Бюл. № 5. 17. I. Petrikovich, L. Pei, W.D. McGuinn, E.P. Cannon // *Toxicological Science.* – 1994. – V.23, №1. – P. 70–75. 18. Maher J. *The Physiological Functions of Phytonutrients, Part III* / J. Maher // *Dynamic Chiropractic.* – 2003. – V. 21. – Issue 26. 19. В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О.В. Лужецька-Швед [та ін.] // *Вісник ДУ “Львівська політехніка”. “Хімія, технологія речовин та їх застосування”.* – 1997. – № 332. – С. 215–219. 20. Orechovich V. N. *Institute of Biomedical Chemistry. PASS: <http://www.pharmaexpert.ru/> PASSOnline/.* 21. *Molinspiration Chemoinformatics: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>.*