

5-(4-Ацетилбензил)-2-амінотіазол-4(5H)-он (7a).

1.6 г (0.0064 моль) 3-(4-ацетилфеніл)-2-тіоціанатопропанаміду **3a** розчиняли в суміші 20 мл ДМФА і 1 мл триетиламіну. розчин кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 6 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували 20 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою і сушили безводним кальцій хлоридом. Отриманий після упарювання етеру твердий залишок перекристалізовували з метанолу. Одержано 1.5 г (93 %) сполуки **7a** у вигляді безбарвних кристалів з Т пл. 215-217 °С (з метанолу). Сполука **7b** одержана аналогічно.

Література

1. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеofilів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський, М. І. Ганущак // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 3 (23). – С. 16–32.
2. Baranovsky V. S. Anionarylation of acrylic and methacrylic acids derivatives with p- and m-phenylenebisdiazonium tetrafluoroborates / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2014. – Vol. 84, № 8. – P. 1505-1509.
3. Baranovsky V. S. Bisdiazonium Tetrafluoroborates as Arylating Agents in Anionarylation of Acrylamides and Methacrylamides / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2013. – Vol. 83, № 11. – P. 2040-2043.
4. Reactions of Bisdiazonium Salts Derived from Monosubstituted m-Phenylenediamines with Amides and Nitriles of Unsaturated Acids under Anionarylation Conditions / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, A. N. Vasilenko, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. 85, № 8. – P. 1821-1825.

УДК 547.732.3

¹Крук А.С., ²Янченко О.В., ¹Циганков С.А., ²Янченко В.О., ¹Суховєєв В.В.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г. Шевченка

МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 2-ТІОГІДАНТОЇНУ З СУЛЬФАЛАНОВИМ КІЛЬЦЕМ В УМОВАХ IN SILICO

Проведено моделювання фармакологічних та токсичних властивостей похідних 2-тіогідантоїну, що містить сульфоланове кільце, за умов in silico. Показано, що вони можуть виявляти поліфункціональний терапевтичний ефект.

Ключові слова: сульфоланамісні амінокислоти, похідні 2-тіогідантоїну, PASS, GUSAR.

Смоделировано фармакологические и токсические свойства производных 2-тиогидантоина, содержащий сульфолановое кольцо, в условиях in silico. Показано, что они способны проявлять полифункциональный терапевтический эффект.

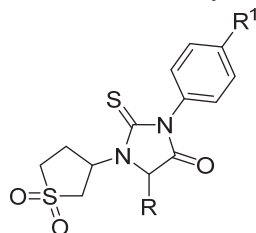
Ключевые слова: сульфоланомодержащие аминокислоты, производные 2-тиогидантоина, PASS, GUSAR.

The pharmacological and toxic properties of 2-thiogidantoin derivatives containing a sulfolane ring are simulated, in in silico conditions. It is shown that they are capable of exhibiting a polyfunctional therapeutic effect.

Key words: sulfolanearmino acids, derivatives of 2-thiogidantoin, PASS, GUSAR.

Похідні 4-оксоімідазолідин-2-тіони знайшли застосування як біологічно активні речовини. Вони здатні виявляти фармакологічні властивості (антиаріtmічну [1], антигіпертензивну [2, 3], протисудомну [4, 5], протитромбічну [6], протипухлинну, анти-ВІЧ-активність [7]), крім того, фунгіцидну і гербіцидну дії [8].

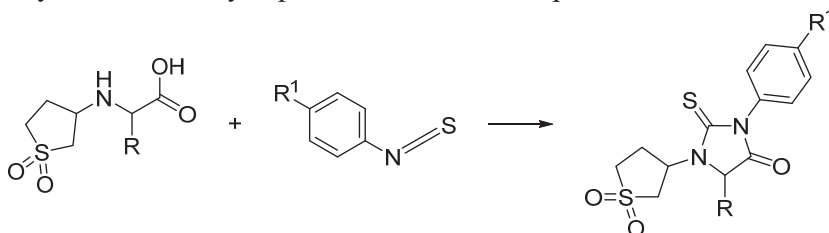
Предметом роботи є прогнозування можливої фармакологічної активності та токсичності похідних сульфолан-2-тіогідантоїну:



де R = H, CH₃, C₆H₅, R¹ = H, CH₃, OCH₃.

Серед відомих методів синтезу похідних 2-тіогідантоїну можна відмітити взаємодію арил-/алкілізотіоціанату з амінокислотами або дитіокарбамату з естерами амінокислот [9–14].

Нами розглянуто можливість синтезу похідних 1-(сульфолан-3-іл)-2-тіогідантоїну взаємодією сульфоланамінокислот з арилізотіоціанатами:



Аналіз літературних джерел [9–14] дозволяє зробити висновок, що найкращою методикою одержання є кип'ятіння реагентів з тіонілхлоридом у бензені.

Прогнозування можливої фармакологічної активності похідних 1-(сульфолан-3-іл)-2-тіогідантоїну здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму PASS [15].

Встановлено, що досліджувані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності, зокрема як антагоніст Mcl-1, антагоніст білка-попередника бета амілоїду, інгібітор ангіогенезу, виявляти противірусну активність (риновірус)), бути ефективними як діабетичні препарати (лікування діабетичної ретинопатії, антидіабетичні симптоматичні), а також для лікування макулярної дегенерації (табл. 1).

Згідно наведених результатів видно, що вірогідна фармакологічна активність синтезованих сполук залежить від природи замісника R амінокислоти.

Відповідно до одержаних результатів можна стверджувати, що досліджувані сполуки 5a-с можуть мати практичний інтерес для пошуку нових фармацевтичних субстанцій, що виявляють поліфункціональний терапевтичний ефект.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність досліджуваних сполук

Активність	Сполука								
	3a	3b	3c	4a	4b	4c	5a	5b	5c
Антагоніст Mcl-1	75,9	69,1	66,2	72,3	68,9	63,4	72,0	69,2	65,1
Антагоніст білка-попередника бета амілоїду	68,6	63,2	61,4	69,2	66,3	62,2	66,2	62,3	59,7
Лікування захворювань простати	69,5	67,1	65,6	68,7	66,8	64,9	70,7	67,6	65,7
Противірусна (риновірус))	63,5	62,3	61,8	63,4	62,7	61,7	60,3	61,3	60,5
Лікування макулярної дегенерації	25,5	26,2	23,1	27,6	28,5	25,0	86,0	88,0	84,0
Лікування діабетичної ретинопатії	19,0	18,2	18,3	20,6	20,1	19,6	84,4	86,3	84,4
Антидіабетичні симптома-тичні	19,7	19,2	20,3	25,6	24,9	25,3	73,5	77,2	75,3
Інгібітор ангіогенезу	0,0	0,0	17,3	16,9	16,9	18,0	65,5	57,0	0,6

За допомогою пакету програм ACDLABS [16] було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації (табл. 2).

Отримані результати вказують, що всі представлені сполуки можуть проникати в клітину через мембрану (проявлятимуть дію безпосередньо на внутрішньоклітинні органели та ферментативні системи) та не мають здатності до біоконцентрації.

Таблиця 2

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації

Сполука	LogP	LogBCF	Сполука	LogP	LogBCF	Сполука	LogP	LogBCF
3a	-0,24±0,72	-0,41±1,00	4a	-0,26±0,73	-0,03±1,00	4a	1,62±0,73	1,00±1,00
3b	0,22±0,73	-0,06±1,00	4b	0,72±0,73	0,31±1,00	4b	2,08±0,74	1,35±1,00
3c	-1,14±0,75	-1,10±1,00	4c	-0,65±0,75	-0,72±1,00	4c	0,71±0,76	0,31±1,00

Прогнозування можливої токсичності здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму GUSAR online [17], яка включає останні досягнення в області QSAR моделювання: узгодженість прогнозу, оцінка застосованості області, внутрішні та зовнішні перевірки моделей і чітка інтерпретація отриманих результатів (табл. 3).

Таблиця 3.

Зпрогнозована токсичність досліджуваних сполук

	Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
3a	830,5	203,7	1553	341,6
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
3b	724,1	151,1	1177	580,8
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
3c	790,3	205	891,3	947,6
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
4a	688,8	211,7	1303	191,1
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4

4b	704,7	118,3	1480	650,4
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
4c	873,7	123,6	1012	1570
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
5a	335,3	146,2	191,2	372,6
	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4
5b	693,6	198,4	1219	870,7
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
5c	622,2	163,1	210,7	661,7
	Class 5	Class 4	Class 3	Class 4

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

Гостру токсичність розраховано програмою DL50 Calc у залежності від сумарної енергії зв'язків в молекулі речовин: $DL_{50} = 0,00065E_{зв} + 1,570$ (г/кг), $E_{зв} = \sum E_{зв_i} n_i$, де $E_{зв}$ – сумарна енергія зв'язків в молекулі (Ккал/моль); n_i – кількість зв'язків даного виду в молекулі речовини; $E_{зв_i}$ – енергія зв'язку даного виду, що визначається по таблиці стандартних енергій зв'язків (табл. 4) [18–21].

Таблиця 4.

Гостра токсичність синтезованих сполук.

Сполука	3a	3b	3c	4a	4b	4c	5a	5b	5c
Гостра токсичність, г/кг	3,879	4,060	4,171	4,061	4,242	4,353	4,650	4,831	4,942

Згідно з отриманими результатами (табл. 3, 4), всі сполуки належать до 4 та 5 класів токсичності [22, 23].

Відповідно до аналізу фармакологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед похідних 1-(сульфолан-3-іл)-2-тіогідантоїну нових лікарських засобів поліфункціональної дії.

Список використаних джерел

1. Havera H.J., Stycker WG. II US Patent 3,994,904; 1976; Chem. Abstr. 1997.86. 10658m.
2. Blaha L, Weichet J. // Czech.Patent 151,744; 1974; Chem. Abstr. 1974.81.63633b.
3. Warner-Lambert C // US Patent 4,452,798A; 1984. Chem. Abstr. 1985.101.38476b.
4. H. H. Merritt, T. J. Putnam, W. G. Bywater / Synthetic anticonvulsants. 5,5-disubstituted hydantoins containing a hetero-atom in the side chain // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics May 1945, 84 (1) 67-73.
5. S. Cortes, Z.-K. Liao, D. Watson, H. Kohn / Effect of Structural Modification of the Hydantoin Ring on Anticonvulsant Activity // J.Med.Chem., 1985, 28(5), p.601–606
6. J. A. Crim, H. G. Petering / The Antitumor Activity of Cu(II)KTS, the Copper(II) Chelate of 3-Ethoxy-2-oxobutyraldehyde Bis(thiosemicarbazone) // Cancer Res 1967 27 (7) 1278-1285;
7. M. Arca, F. Demartin, F. A. Devillanova, A. Garau, F. Isaia, V. Lippolis and G. Verani / Hydantoin Derivatives as Spacers for Crystal Engineering in the Chemistry of Heavy Alkali Metal Ions: Synthesis and Crystal Structure of Layered (CsLOH) ∞ (L = 5,5-Dimethyl-4-oxoimidazolidine-2-thione) // Inorg. Chem., 1998, 37 (17), pp 4164–4165

8. Cremlyn A.G., Elias R.S., Geoghagan M.J.A., Braunholtz IT. // Brit. 1964. 166,967; Chem. Abstr. 1965. 62. 7768g.
9. Синтез 3-пиридил-замещенных производных 2-тиогидантоина [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/055/300.pdf>. – Назва з екрану (09.04.2018).
10. Пиридилзамещенные 2-тиоксотетрагидро-4-н-имидазол-4-оны, 2-алкилтио-3,5-дигидро-4н-имидазол-4-оны и их комплексы с переходными металлами. Синтез и физико-химическое исследование [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.dissercat.com/content/piridilzameshchennye-2-tioksotetragidro-4n-imidazol-4-ony-2-alkiltio-35-digidro-4n-imidazol>. – Назва з екрану (09.04.2018).
11. Пиридилзамещенные 3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-оны и их координационные возможности в реакциях с солями переходных [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.ioc.ac.ru/rcoc/pdf/Beloglazkina_EK.pdf. – Назва з екрану (09.04.2018).
12. Производные тиогидантоина, полезные в качестве антагонистов рецептора андрогена [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.findpatent.ru/patent/259/2598854.html>. – Назва з екрану (09.04.2018).
13. Синтез 1-аліл-2-тіогідантоїну та його циклізація під дією галогенів [Електронний ресурс]. – Режим доступа : http://www.esnuir.eenu.edu.ua/bitstream/123456789/5703/25/Gevaza_SBEENU_CHEM_2012_17_115.pdf. – Назва з екрану (09.04.2018).
14. Синтез гидантоинов по Бухереру [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://info.alnam.ru/book_d_org.php?id=17. – Назва з екрану (09.04.2018).
15. PASS online [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> – Назва з екрану (09.04.2018).
16. Acdlabs. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.acdlabs.com> . – Назва з екрану (02.04.2017).
17. Gusar online [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (09.04.2018).
18. Пат. РФ, G01N33/00. Способ определения величины острой токсичности химических веществ по данным энергии связи в молекуле / Трушков В.Ф.; Клабукова Е.Р – № 2164684. – Заяв. 27.01.1998. – Опубл. 27.03.2001.
19. Несмеянов А.Н. Начала органической химии / Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. – Т.1. – М. : Химия, 1969. – 664 с.
20. Common Bond Energies [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/bond_energies_lengths.html. – Назва з екрану (09.04.2018).
21. DL50 Calc [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://drive.google.com/file/d/1BiB3wHO4a6GIhPoQS8MJ0-uLpCXQb2iS/view?usp=sharing>. – Назва з екрану (09.04.2018).
22. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
23. Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. J. Am. Pharm. Assoc. 2001; 41:161-165.