

Синтез похідних 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду як інгібіторів протеїнкінази СК2 людини

М.О. Чеканов, А.Р. Синюгін, С.С. Лукашов, С.М. Ярмолук*

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
вул. Акад. Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна

Резюме. З метою пошуку нових інгібіторів протеїнкінази СК2 людини синтезовано і проведено біологічні тестування похідних 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду. Серед одержаних сполук виявлено N-(3-ацетилфеніл)-2-хлоро-4-(4-метил-1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензамід з активністю IC_{50} 20 мкМ.

Ключові слова: 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиди, інгібітори СК2.

Вступ. Протеїнкіназа СК2 — багатосубстратна серин-треонінова кіназа, що присутня в усіх еукаріотичних клітинах. Вона є ланкою багатьох сигнальних шляхів клітини і бере участь у різноманітних патологічних процесах. Відома підвищена активність цієї протеїнкінази в запалених тканинах і багатьох пухлинах. З огляду на це інгібітори СК2 мають велике терапевтичне значення як протизапальні та протипухлинні препарати. Отже, пошук нових інгібіторів протеїнкінази СК2 є актуальним.

Інгібітори СК2 знайдено серед похідних бензотриазолів [1], бензімідазолів [2], хіназолінів [3], хромонів [4], хінолінів [5], ізоіндоліонів [6], хінолонів [7], тієнопіримідинонів [8] та інших типів сполук. Похідні 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксидів на наявність інгібувальної активності по відношенню до кінази СК2 не вивчалися. Зважаючи на це метою нашої роботи був пошук інгібіторів СК2 серед недостатньо дослідженого типу сполук — 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксидів.

Результати й обговорення. Нами представлено 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиди як новий клас сполук із СК2-інгібувальною активністю в мікромольних концентраціях. Цей

клас сполук знайдено з допомогою гнучкого докінгу віртуальної бібліотеки, яка налічує 1000 структур. Докінг сполук проведено в АТФ-зв'язувальному сайті кінази СК2 людини. Для молекулярного докінгу і скорінгу лігандів використано пакет «DOCK 4.0» [9–11]. Для подальшого синтезу і біологічного тестування було відібрано 19 сполук з високими розрахованими енергіями зв'язування з рецептором.

За методиками, поданими в статтях [12, 13], синтезовано серію амідів **1–13** і сульфонамідів **14–19**. Опис ЯМР-спектрів і температури плавлення наведено в таблиці 1.

Отримані речовини протестовано *in vitro*. Значення залишкової активності протеїнкінази СК2 за концентрації сполук 16 мкМ подано в таблиці 1. Для речовини **10**, яка найбільше інгібувала протеїнкіназу СК2, визначено значення активності (IC_{50} = 20 мМ).

Висновки. Для пошуку нових інгібіторів протеїнкінази СК2 людини синтезовано і проведено біологічні тестування похідних 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду. Серед сполук виявлено N-(3-ацетилфеніл)-2-хлоро-4-(4-метил-1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензамід **10** із активністю IC_{50} 20 мкМ. Отже, похідні 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду є перспективним класом для розробки інгібіторів протеїнкінази СК2.

Експериментальна частина. Спектри 1H

*Corresponding author.

Tel./fax: +38044-5222458

E-mail address: yarmoluksm@gmail.com

© М.О. Чеканов, А.Р. Синюгін, С.С. Лукашов, С.М. Ярмолук, 2009

Таблиця 1
Похідні 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду і дані залишкової активності СК2 за концентрації стовпук 16 мксМ

№ сполуки	Структура	T _{1/2} , °C	Залишкова активність СК2, %	Дані ЯМР	№ сполуки	Структура	T _{1/2} , °C	Залишкова активність СК2, %	Дані ЯМР	№ сполуки	Структура	T _{1/2} , °C	Залишкова активність СК2, %	Дані ЯМР
1		238	116	DMSO-d ₆ δ 3,21 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,54 (d, 2H), 7,32 (q, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,23 NH (t, 1H)	8		266	116	DMSO-d ₆ δ 3,29 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 7,07 NH (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,74 NH (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 10,71 NH (s, 1H)	15		182	104	DMSO-d ₆ δ 2,66 (s, 6H), 3,21 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 7,18 (s, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 10,65 NH (s, 1H)
2		193	93	DMSO-d ₆ δ 1,47 (d, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,48 (m, 3H), 3,75 (s, 6H), 4,18 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,52 NH (t, 1H)	9		136	93	DMSO-d ₆ δ 1,45 (d, 3H), 3,47 (q, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,18 (dd, 1H), 4,38 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,91 NH (t, 1H)	16		175	81	DMSO-d ₆ δ 1,39 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,48 (q, 1H), 3,78 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 10,92 NH (s, 1H)
3		112	110	DMSO-d ₆ δ 1,44 (d, 3H), 3,47 (q, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,20 (dd, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,72 NH (t, 1H)	10		211	57	DMSO-d ₆ δ 1,45 (d, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,51 (q, 1H), 3,75 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,72 NH (t, 1H)	17		133	101	DMSO-d ₆ δ 2,55 (s, 3H), 3,24 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,98 (d, 2H), 4,00 (t, 2H), 6,73 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,18 NH (t, 1H)
4		245	87	DMSO-d ₆ δ 1,46 (d, 3H), 3,52 (q, 1H), 3,74 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 10,39 NH (s, 1H), 12,83 NH (s, 1H)	11		154	116	DMSO-d ₆ δ 2,92 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 3,41 (q, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (t, 2H), 6,82 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,62 NH (t, 1H)	18		177	81	DMSO-d ₆ δ 2,63 (s, 3H), 3,22 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 10,83 NH (s, 1H)
5		180	102	DMSO-d ₆ δ 1,50 (s, 6H), 3,91 (s, 2H), 4,51 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,44 (d, 2H), 9,12 NH (t, 1H)	12		114	111	DMSO-d ₆ δ 1,51 (s, 6H), 3,92 (s, 2H), 4,48 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 9,07 NH (t, 1H)	19		198	108	DMSO-d ₆ δ 3,17 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 9,98 NH (s, 1H)
6		211	110	DMSO-d ₆ δ 1,52 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 10,11 NH (s, 1H)	13		125	116	DMSO-d ₆ δ 1,52 (s, 6H), 2,84 (t, 2H), 3,51 (q, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,74 (dd, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,62 NH (t, 1H)					
7		194	105	DMSO-d ₆ δ 3,26 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 10,33 NH (s, 1H)	14		193	85	DMSO-d ₆ δ 2,56 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 6,98 (dd, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,37 (dd, 2H), 8,01 (d, 1H), 10,31 NH (s, 1H)					

ЯМР вимірювали приладом «Varian VXR 400» з робочою частотою 400 MHz, розчинник — DMSO-d₆, внутрішній стандарт — ТМС, величини хімічних зсувів визначено з точністю до 0,01 м.ч. Температури плавлення виміряно на приладі Кофлера. Речовини **1-19** синтезовано за методиками, наведеними в статтях [12, 13].

Гнучкий докінг, підготовку лігандів і рецептора проведено за методикою, описаною в експериментальній частині роботи [7]. Ступінь інгібування СК2 визначено за методикою, поданою у статті [6].

Надійшла в редакцію 22.04.2009 р.

The synthesis of 2-phenylisothiazolidine-3-one dioxide derivatives as inhibitors of protein kinase CK2

M.O. Chekanov, A.R. Synyugin, S.S. Lukashov, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150 Zabolotnogo Str., Kyiv, 03143, Ukraine

Summary. Several 2-phenylisothiazolidine-3-one dioxide derivatives were synthesized and their *in vitro* activity against protein kinase CK2 was measured. The most active compound N-(3-acetylphenyl)-2-chloro-4-(4-methyl-1,1-dioxido-3-phenylisothiazolidin-2-yl) benzamide showed IC₅₀ value 20 μM.

Keywords: 2-phenylisothiazolidine-3-one-1,1-dioxide, protein kinase CK2, inhibitor.

Перелік літератури

1. Sarno S., Reddy H., Meggio F., Ruzzene M. Selectivity of 4,5,6,7-tetrabromobenzotriazole, an ATP sitedirected inhibitor of protein kinase CK2 («casein kinase») // FEBS Lett. — 2001. — Vol. 49, No. 6. — P. 44-48.
2. Szyszka R., Boguszewska A., Shugar D., Granowski N. Halogenated benzimidazole inhibitors of phosphorylation, *in vitro* and *in vivo*, of the surface acidic proteins of the yeast ribosomal 60 S subunit by endogenous protein kinases CK-II and PK 60 S // Acta Biochim. Pol. — 1996. — Vol. 43, No. 2. — P. 389-396.
3. Сапелкін В.М., Голуб А.Г., Яковенко О.Я., Бджола В.Г., Ярмолук С.М. Пошук інгібіторів каталітичної активності серед похідних 4-амінохіназоліну // Ukr. Bioorg. Acta. — 2004. — Т. 1, №№ 1-2. — С. 74-79.
4. Прыход'ко А.О., Яковенко О.Я., Голуб А.Г., Бджола В.Г., Ярмолук С.М. Evaluation of 4H-4-chromenone derivatives as inhibitors of protein kinase CK2 // Biopolymers and Cell. — 2005. — Vol. 21, No. 3. — P. 287-292.
5. Сапелкін В.М., Голуб А.Г., Яковенко О.Я., Бджола В.Г., Ярмолук С.М. Пошук інгібіторів протеїнкінази СК2 серед похідних 3-карбетокси-4-амінохіноліну // Ukr. Bioorg. Acta. — 2005. — Т. 2, № 1. — С. 28-32.
6. Golub A.G., Yakovenko O.Y., Prikhod'ko A.O., Lukashov S.S., Bdzholo V.G., Yarmoluk S.M. Evaluation of 4,5,6,7-tetrahalogeno-1H-isoindole-1,3(2H)-diones as inhibitors of human protein kinase CK2 // Biochim. Biophys. Acta. — 2008. — No. 1784(1). — P. 143-149.
7. Golub A.G., Yakovenko O.Y., Bdzholo V.G., Sapelkin V.M., Zien P., Yarmoluk S.M. Evaluation of 3-carboxy-4(1H)-quinolones as inhibitors of human protein kinase CK2 // J. Med. Chem. — 2006. — No. 49. — P. 6443-6450.
8. Котей І.М., Баланда А.О., Бджола В.Г., Лукашов С.С., Кухаренко О.П., Харченко В.М., Ярмолук С.М. Синтез і біологічне визначення тієнопіримідинонів як інгібіторів протеїнкінази СК2 // Ukr. Bioorg. Acta. — 2008. — Т. 6, № 2. — С. 3-9.
9. Ewing T.J., Kuntz I.D. Critical evaluation of search algorithms for automated molecular docking and database screening // J. of Computational Chem. — 1996. — Vol. 18, No. 9. — P. 1175-1189.
10. Ewing T.J., Makino S., Skillman A.G., Kuntz I.D. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases // J. Comput. Aided. Mol. Des. — 2001. — No. 15. — P. 411-428.
11. Ring C.S., Sun E., McKerrow J.H., Lee G.K., Rosenthal P.J., Kuntz I.D., Cohen F.E. Structurebased inhibitor design by using protein models for the development of antiparasitic agents // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1993. — No. 90. — P. 3583-3587.
12. Чеканов М.О., Синюгін А.Р., Лукашов С.С., Ярмолук С.М. Синтез (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенсульфонамідів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2008. — Т. 6, № 1. — P. 55-60.
13. Синюгін А.Р., Чеканов М.О., Лукашов С.С., Ярмолук С.М. Синтез (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенамідів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2008. — Т. 6, № 2. — P. 28-32.