

## Синтез інгібіторів протеїнкінази СК2 людини з класу 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксидів

М.О. Чеканов\*, А.Р. Синюгін, С.М. Ярмолюк

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
вул. Акад. Заболотного, 150, Київ, 03680, Україна

**Резюме.** Синтезовано і досліджено біологічну активність 9 нових похідних 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду по відношенню до протеїнкінази СК2.

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

**Вступ.** У роботі [1] серед похідних 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду нами було знайдено інгібітор протеїнкінази СК2 (сполука **1**,  $IC_{50}=20 \mu M$ ), структуру якого наведено на рис. 1. З огляду на це було вирішено синтезувати додаткові речовини з цього класу та провести тестування *in vitro*.

**Результати й обговорення.** З метою пошуку більш активних інгібіторів протеїнкінази СК2 серед похідних 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду для синтезу й тестування *in vitro* було відібрано додатково 9 сполук **2-10**. Для цього використали результати молекулярного докінгу, проведеного в попередній роботі [1]. Було відібрано сполуки, які мали найкращі розрахункові енергії зв'язування з рецептором. Також ці сполуки за даними візуальної інспекції комплексів «ліганд—фермент» брали участь у ключових взаємодіях з амінокислотними залишками СК2 та логічно розташовувалися в сайті зв'язування АТФ.

Сполуки синтезували за методиками, розробленими раніше [1-3]. Одержані похідні 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду було протестовано *in vitro*. Структури сполук **2-10** і значення залишкових активностей СК2 за концентрації речовин 16 мкМ наведено в табл. 1.

Як видно з таблиці 1, активність протестованих сполук виявилася нижчою, ніж активність сполуки попередника **1**.

**Висновки.** Синтезовано й досліджено біологічну активність додаткових 9 сполук із класу 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксидів.

**Експериментальна частина.** Температури плавлення синтезованих сполук виміряли на приладі Кофлера. Спектри  $^1H$  NMR записано на спектрометрі «Varian VXR 400» при 400 МГц. Хімічні зсуви наведено як частки на мільйон (ppm) від внутрішнього стандарту ТМС. Спінову мультиплетність подано як s (синглет), br. s (розширений синглет), d (дублет), dd (дублет дублетів), t (триплет), q (квадруплет) та m (мультиплет).

Хромато-мас-аналіз (HPLC-MS) виконано за допомогою розділювального модуля «Agilent 1100 LC/MSD SL» і мас-детектора з протонною іонізацією «Mass Quad G1956В». HPLC проведено з використанням Zorbax SB-C18, Rapid

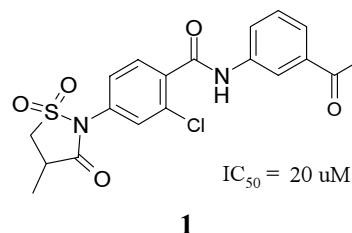


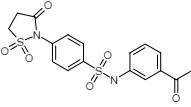
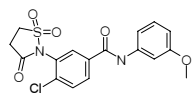
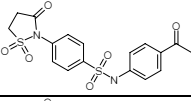
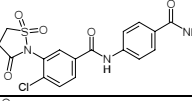
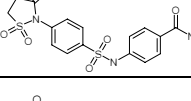
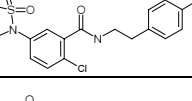
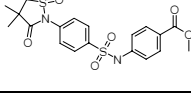
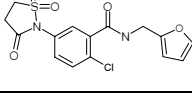
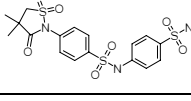
Рис. 1. Найбільш активна сполука **1**, знайдена в процесі первинного скринінгу 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксидів.

\* Corresponding author.

Tel.: +38044-5263449

E-mail address: chekanov\_maxx@mail.ru

Структури сполук 2-10 і дані їх *in vitro* скринінгу

№	Структура	Залишкова активність СК2, %	№	Структура	Залишкова активність СК2, %
2		87	7		105
3		82	8		116
4		80	9		116
5		94	10		111
6		97			

Resolution HT Cartridge 4,6x30 mm 1,8-Micron (Agilent P/N:823975-902) при температурі 40 °С з градієнтним елююванням 100% CH<sub>3</sub>CN (з 1 мл/л HCOOH): H<sub>2</sub>O (з 1 мл/л HCOOH) зі швидкістю потоку 3 мл/хв і часом виконання 2,8 хв.

Сполуки було детектовано при 215 нм з використанням детектора «Diode Array G1315B». Усі синтетичні інтермедіати були синтезовані за методиками, наведеними в роботах [2, 3], і мали чистоту ≥95 %. Усі кінцеві сполуки були синтезовані за методиками, наведеними в роботах [2, 3], і мали чистоту ≥90 %.

Ступінь інгібування СК2 визначали за методикою, наведеною в [4]. Гнучкий докінг, підготовку лігандів і рецептора було проведено відповідно до експериментальної частини [5].

**N-(3-Ацетилфеніл)-4-(1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенсульфонамід 2.** Вихід 90 % (біла кристалічна речовина). T<sub>пл</sub> 205 °С. LC-MS *m/z* 409 [M+H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub>=1,07 min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,49 (s, 3H), 3,21 (t, J=8,0 Hz, 2H), 4,00 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,29-7,43 (m, 2H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,62 (br. s., 1H), 7,64 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 10,61 (br. s., 1H).

**N-(4-Ацетилфеніл)-4-(1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенсульфонамід 3.** Вихід 98 % (біла кристалічна речовина). T<sub>пл</sub>

190 °С. LC-MS *m/z* 409 [M+H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub>=1,05 min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,46 (s, 3H), 3,22 (t, J=8,0, 2H), 4,01 (t, J=7,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,98 (d, J=8,8 Hz, 2H), 10,96 (br. s., 1H).

**4-({4-(1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)феніл}сульфоніл)аміно)бензамід 4.** Вихід 79 % (біла кристалічна речовина). T<sub>пл</sub> 211 °С. LC-MS *m/z* 410 [M+H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub>=1,02 min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,22 (t, J=8,0 Hz, 2H), 4,01 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,8 Hz, 3H), 7,54 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,76 (br. s., 1H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 2H), 10,75 (br. s., 1H).

**Метил 4-({4-(4,4-диметил-1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)феніл}сульфоніл)аміно)бензоат 5.** Вихід 70 % (біла кристалічна речовина). T<sub>пл</sub> 167 °С. LC-MS *m/z* 453 [M+H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub>=1,02 min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 7,27 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,87 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J=8,8 Hz, 2H), 11,06 (s, 1H).

**4-(4,4-Диметил-1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)-N-(4-сульфамойлфеніл)бензенсульфонамід 6.** Вихід 85 % (біла кристалічна речовина). T<sub>пл</sub> 234 °С. LC-MS *m/z* 474 [M+H<sup>+</sup>], R<sub>t</sub>=1,10 min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,48 (s, 6H), 3,94 (s, 2H), 7,09 (s, 2H), 7,28 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J=8,3 Hz, 2H), 10,87 (s, 1H).

**4-Хлоро-3-(1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)-N-(3-метоксифеніл)бензамід 7.** Вихід 90 % (біла кристалічна речовина).  $T_{\text{пл}}$  194 °C. LC-MS  $m/z$  396 [M+H<sup>+</sup>],  $R_t=1,11$  min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,30 (q,  $J=7,8$  Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,98-4,19 (m, 2H), 6,64 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,20 (t,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,80 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,19 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 10,33 (s, 1H).

**N-(4-Карбамоїлфеніл)-4-хлоро-3-(1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензамід 8.** Вихід 83 % (біла кристалічна речовина).  $T_{\text{пл}}$  266 °C. LC-MS  $m/z$  409 [M+H<sup>+</sup>],  $R_t=1,09$  min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,23-3,40 (m, 2H), 3,95-4,20 (m, 2H), 7,09 (br. s., 1H), 7,72-7,94 (m, 5H), 8,04 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 8,20 (dd,  $J=8,3, 2,0$  Hz, 1H), 10,55 (s, 1H).

**2-Хлоро-5-(1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)-N-[2-(4-метоксифеніл)етил]бен-**

**замід 9.** Вихід 88 % (біла кристалічна речовина).  $T_{\text{пл}}$  125 °C. LC-MS  $m/z$  424 [M+H<sup>+</sup>],  $R_t=1,05$  min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,78 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 3,22 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 3,42 (q,  $J=6,8$  Hz, 2H), 3,99 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 6,80 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,14 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,37 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,54-7,64 (m, 1H), 8,48-8,58 (m, 1H).

**2-Хлоро-5-(1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)-N-(фуран-2-ілметил)бензамід 10.** Вихід 76 % (біла кристалічна речовина).  $T_{\text{пл}}$  114 °C. LC-MS  $m/z$  368 [M+H<sup>+</sup>],  $R_t=1,07$  min. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,21 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 3,98 (t,  $J=7,3$  Hz, 2H), 4,44 (d,  $J=5,4$  Hz, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,35 (br. s., 1H), 7,37 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,61 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 9,01 (t,  $J=5,4$  Hz, 1H).

Надійшла в редакцію 22.12.2011 р.

#### The synthesis of inhibitors of human protein kinase CK2 among the derivatives of 2-phenylisothiazolidine-3-one-1,1-dioxide

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

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine  
150, Zabolotno Str., Kyiv, 03680, Ukraine

**Summary.** We have synthesized nine novel derivatives of 2-phenylisothiazolidine-3-one-1,1-dioxide and tested their inhibitory activity toward human protein kinase CK2.

**Keywords:** 2-phenylisothiazolidine-3-one-1,1-dioxides, CK2 inhibitors, molecular docking.

#### Перелік літератури

1. Чеканов М.О., Синюгін А.Р., Лукашов С.С., Ярмолюк С.М. Синтез похідних 2-фенілізотіазолідин-3-он-1,1-діоксиду як інгібіторів протеїнкінази CK2 людини // Ukr. Bioorg. Acta. — 2009. — Т. 7, № 1. — Р. 62-64.
2. Чеканов М.О., Синюгін А.Р., Лукашов С.С., Ярмолюк С.М. Синтез (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензенсульфонамідів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2008. — Т. 6, № 1. — Р. 55-60.
3. Синюгін А.Р., Чеканов М.О., Лукашов С.С., Ярмолюк С.М. Синтез (1,1-діоксидо-3-оксоізотіазолідин-2-іл)бензнамідів // Ukr. Bioorg. Acta. — 2008. — Т. 6, № 2. — Р. 28-32.
4. 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. — № 1784(1). — Р. 143-149.
5. 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. — № 49. — Р. 6443-6450.