

ФАРМАЦІЯ

Н. Я. Монька, Н. Є. Стадницька, Р. В. Чарка, Ю. В. Роман,
Г. Б. Шиян, Г. М. Хоміцька, В. І. Лубенець
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології
vlubenets@gmail.com

ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТІОСУЛЬФОНАТНИХ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ

<https://doi.org/10.23939/ctas2020.02.053>

Піримідин та його похідні є важливими об'єктами для хімічного синтезу та розробки на їх основі нових лікарських засобів. Відоме практичне застосування ряду речовин з піримідиновим гетероциклом у медичній практиці. Проведено прогнозований скринінг біологічної активності, цитотоксичності та токсичної дії на щурах деяких синтезованих тіо-сульфонатів піримідину з використанням відповідних *on line* програм. Виявлено, що вони є малотоксичними речовинами з широким спектром біологічної дії та високим значенням ймовірної активності, що засвідчує доцільність продовження експериментальних досліджень їхньої біологічної дії, зокрема протиракової. Особливої уваги для поглибленого вивчення заслуговує S-(4,6-диметилпіримідин-2-іл) бензенсульфонотіоат.

Ключові слова: піримідин, естери тіосульфонокислот, прогнозована активність, токсичність, цитотоксичність.

Вступ

Гетероциклічні сполуки є одним із найперспективніших сучасних класів органічної хімії. Гетероциклічна система піримідину є основною базовою структурою різних природних фізіологічно-активних речовин, зокрема, пуринових алкалоїдів, нуклеїнових кислот, ДНК, РНК та ін.

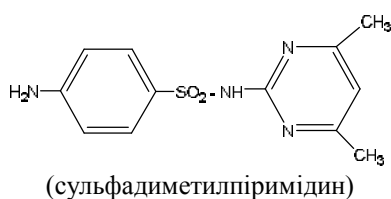
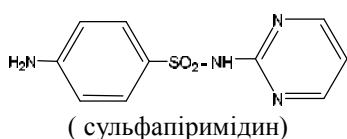


Рис. 1

Особливий інтерес в хімії органічних сполук викликає конструювання та синтез нових біологічно активних структур, що містять у

своєму складі фармакофори різної гетероциклічної природи в поєднанні з іншими фармакологічно активними фрагментами [1]. В хімії гетероциклічних сполук важливими є нітрогеновмісні системи піримідиної структури, що використовуються як структурні блоки фармацевтичних препаратів (рис. 1) для лікування та профілактики інфекційних захворювань різного походження.

Причиною багатьох інфекційних патологій є бактерії, особливо грамнегативні представники: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*; *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* та *Pseudomonas aeruginosa*. Для багатьох збудників інфекцій різного походження характерною є прогресуюча резистентність до наявних антибактеріальних препаратів. Результати досліджень нових похідних нітрогеновмісних сполук із піримідиновим фрагментом свідчать про перспективність вивчення їхніх властивостей з метою створення нових ефективних протимікробних засобів для профілактики та лікування інфекційних ускладнень, викликаних цими мікроорганізмами [2].

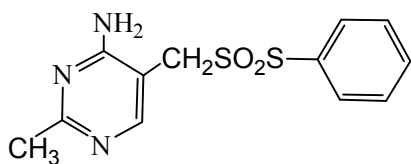
Також похідні піримідину виявилися активними стосовно грампозитивних представників бактерій та грибів роду *Candida* [3].

Інтерес до тіосульфатів ($R^1SO_2SR^2$), що є особливим класом дисульфуровмісних сполук в яких один атом сульфуру є шестивалентним в сульфонільному фрагменті ($-R^1SO_2$), та двохвалентний сульфур у сульфідному фрагменті ($-SR^2$), значно збільшився за останні два десятиріччя про, що свідчить зростання кількості публікацій присвячених цим сполукам [4, 5]. Естери тіосульфокислот проявляють широкий спектр біологічної дії і пропонуються до застосування як біологічно активні субстанції з антимікробною, протипухлинною, антитромботичною діями для медицини, як біоциди в різних виробничих галузях, а також для агровиробництва не тільки як фунгібактерициди, але і як рістрегулятори рослин [5–19].

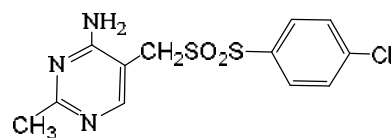
Враховуючи високий синтетичний та біологічно активний потенціал похідних тіосульфокислот, які є стабільними при зберіганні і потужними електрофільними сульфонілюючими та нуклеофільними тіолюючими реагентами, вельми актуальним є конструювання систем, які б містили у своєму складі різноманітні поєднання тіосульфатного фрагменту з гетероциклічними системами, зокрема похідних піримідину. Ці структури ймовірно можуть проявляти нову або модифіковану біологічну активність. Метою проведених досліджень є вивчення прогнозованої залежності структура-активність і визначення прорітетних напрямків експериментальних досліджень біологічної активності естерів тіосульфокислот з піримідиновим фрагментом в складі їх молекул та можливості їх практичного застосування як перспективних біологічно активних субстанцій для розробки на їх основі препаратів різного призначення.

Матеріали та методи досліджень

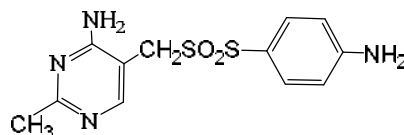
Об'єктами досліджень обрано синтезовані нами раніше 4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл-метиліві (1–4) [20] та 4,6-диметилпіримідин-2-ілові естери арентіосульфокислот (5,6) [21].



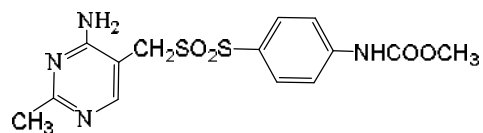
S-((4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил) 4-амінобензенсульфонотіоат (1)



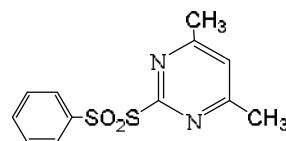
S-((4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил) 4-хлорбензенсульфонотіоат (2)



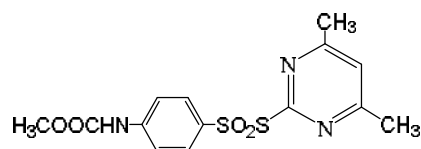
S-((4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил) 4-амінобензенсульфонотіоат (3)



S-((4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл)метил) 4-((метоксикарбоніл)аміно)-бензенсульфонотіоат (4)



S-(4,6-диметилпіримідин-2-іл) бензенсульфонотіоат (5)



S-(4,6-диметилпіримідин-2-іл) 4-((метоксикарбоніл)аміно)-бензенсульфонотіоат (6)

Для представлених сполук проведено комп'ютерне прогнозування біологічної активності з використанням програми PASS-online, яка базується на аналізі залежності "структура-активність" [22, 23]. Середня точність програми PASS становить біля 85 %-в, що є достатнім для висновку про біологічну активність нових синтезованих речовин. Результати прогнозу інформують про наявний перелік ймовірних видів активності та розраховані оцінки наявності (Pa) та відсутності (Pi) кожної із активностей. Розширений скринінг біологічної активності може визначити напрями подальших експериментальних біоло-

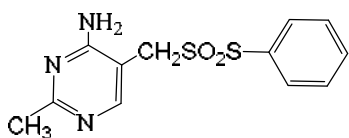
гячних досліджень синтезових сполук без вагомих часових та фінансових затрат. Програмою GUSAR проводили визначення прогнозованої токсичності. Відомий поділ хімічних речовин за ступенем токсичності на такі класи: надзвичайно токсичні, високотоксичні, сильнотоксичні, помірнотоксичні, малотоксичні, нетоксичні.

Для моделювання прогнозованої гострої токсичності досліджуваних сполук стосовно щурів використано метод CLC-Pred на основі комбінації дескрипторів QNA, що дозволяє прогнозувати значення LD_{50} за чотирма типами введення (пероральне, внутрішньовенне, внутрішньочеревне, підшкірне).

Результати досліджень та їх обговорення

Для визначення пріоритетних напрямків експериментальних досліджень біологічної активності S-естерів арентіосульфокислот з 4-аміно-2-метилпіримідин-5-ілметиловим і 4,6-диметилпіримідин-2-іловим фрагментами в складі синтезованих нами субстанцій (1–6) проведено дослідження за такими напрямками: прогнозування за комп'ютерною програмою PASS, прогнозування цитотоксичності за програмою CLC-Pred, прогнозування гострої токсичності за програмою GUSAR. Одержанні результати біологічного скринінгу, що наведені нижче, будуть основою пропозицій щодо експериментальних досліджень спектру їх біологічної дії та пошуку можливих шляхів практичного застосування синтезованих тіосульфоестерів як перспективних біологічно активних субстанцій для розробки на їхній основі препаратів різного призначення.

Результати комп'ютерного скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою PASS-online (1):



Інгібітор лігази бензоат-КоА ($Pa=0,910$); Хіміопротектор ($Pa=0,84$); Інгібітор фосфодіестерази ($Pa=0,712$); Інгібітор лігази бутират-КоА; Інгібітор алкоголю О-ацетилтрансферази ($Pa=0,641-0,693$); Інгібітор лігази 4-гідроксибензоат-КоА; Інгібітор лігази гліцин- tRNA ($Pa=0,512-0,573$).

Цитотоксичність сполуки 1

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	Pa	Pi
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ <u>SR</u>	0,806	0,004
Легені	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>NCI-H522</u>	0,650	0,008
	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>HOP-92</u>	0,687	0,008
Яєчники	Аденокарцинома яєчників/ <u>IGROV-1</u>	0,565	0,014
Кров	Гостра Т-лімфобластна Лейкемія/ <u>MOLT-4</u>	0,632	0,013

Гостра токсичність щурів

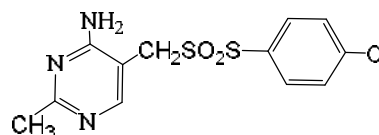
Rat IP LD_{50} log10 – 0,100 mmol/kg; 372,000 mg/kg; Class 4

Rat IV LD_{50} log10 – 0,215 mmol/kg; 485,100 mg/kg; Class 5

Rat Oral LD_{50} log10 – 0,196 mmol/kg; 463,600 mg/kg; Class 4

Rat SC LD_{50} log10 – 0,745 mmol/kg; 1641,000 mg/kg; Class 5

Результати комп'ютерного скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою PASS-online (2):



Інгібітор лігази бензоат-КоА ($Pa=0,908$); Хіміопротектор ($Pa=0,821$); Інгібітор алкоголю О-ацетилтрансферази ($Pa=0,655$); Інгібітор фосфодіестерази ($Pa=0,588$).

Таблиця 2

Цитотоксичність сполуки 2

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>
Гематopoїдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ <u>SR</u>	0,791	0,005
Легені	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>NCI-H522</u>	0,642	0,008
	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>HOP-92</u>	0,702	0,008
Яєчники	Аденокарцинома яєчників <u>/IGROV-1</u>	0,530	0,016
Кров	Гостра Т-лімфобластна Лейкемія/ <u>MOLT-4</u>	0,612	0,014
Молочна залоза	Карцинома молочної залози/ <u>T47D</u>	0,505	0,018

Гостра токсичність шурів

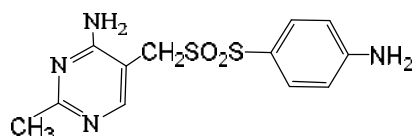
Rat IP LD₅₀ Log₁₀ – 0,070 mmol/kg;
387,600 mg/kg; Class 4

Rat IV LD₅₀ log₁₀ – 0,269 mmol/kg;
613,200 mg/kg; Class 5

Rat Oral LD₅₀ log₁₀ – 0,483 mmol/kg;
1004,00 mg/kg; Class 4

Rat SC LD₅₀ log₁₀ – 0,906 mmol/kg;
2659,00 mg/kg; Class нетоксичний (Non Toxic)

Результати комп'ютерного скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою *PASS-online* (3):



Інгібітор лігази бензоат-КоА (*Pa*=0,918); Хіміопротектор (*Pa*=0,825); Інгібітор фосфодіестерази; Інгібітор алкоголю О-ацетилтрансферази (*Pa*=0,638 – 0,675); Інгібітор лігази гліцин– tRNA (*Pa*=0,552).

Таблиця 3

Цитотоксичність сполуки 3

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>
Гематopoїдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ <u>SR</u>	0,792	0,005
Легені	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>NCI-H522</u>	0,630	0,009
	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>HOP-92</u>	0,656	0,009
Яєчники	Аденокарцинома яєчників <u>/IGROV-1</u>	0,533	0,016
Кров	Гостра Т-лімфобластна Лейкемія/ <u>MOLT-4</u>	0,668	0,010

Гостра токсичність шурів

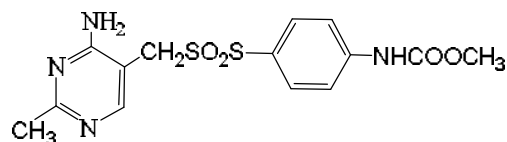
Rat IP LD₅₀ Log₁₀ – 0,031 mmol/kg;
333,400 mg/kg; Class – нетоксичний (Non Toxic)

Rat IV LD₅₀ log₁₀ – 0,431 mmol/kg;
837,300 mg/kg; Class 5

Rat Oral LD₅₀ log₁₀ – 0,449 mmol/kg;
873,400 mg/kg; Class 4

Rat SC LD₅₀ log₁₀ – 0,803 mmol/kg;
1970,00 mg/kg; Class 5

Результати комп'ютерного скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою *PASS-online* (4):



Інгібітор алкоголю О-ацетилтрансферази (*Pa*=0,868); Антинеопластик (солідні пухлини) (*Pa*=0,792); Інгібітор лігази бензоат-КоА (*Pa*=0,594).

Таблиця 4

Цитотоксичність сполуки 4

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ <u>SR</u>	0.621	0.009
Легені	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>NCI-H522</u>	0,567	0.011

Гостра токсичність щурів

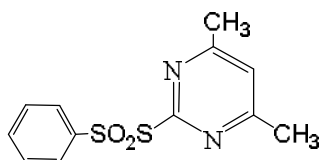
Rat IP LD₅₀ Log10 – -0,263 mmol/kg;
201,100 mg/kg; Class 4

Rat IV LD₅₀ log10 – 0,088 mmol/kg;
451,600 mg/kg; Class 5

Rat Oral LD₅₀ log10 – 0,476 mmol/kg;
1102,00 mg/kg; Class 4

Rat SC LD₅₀ log10 – 0,814 mmol/kg;
2399,00 mg/kg; Class 5

Результати комп'ютерного скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою *PASS-online* (5):



Інгібітор лігази бензоат-КоА; Інгібітор проліміномінопептидази (*Pa*=0,901–0,967); Інгібітор лігази бутират-КоА; Інгібітор алкоголю О-ацетилтрансферази; Інгібітор арилацетонітри-лази (*Pa*=0,808–0,858); Інгібітор лігази 4-гідроксибензоат-КоА; Інгібітор АТФази, що переміщує фосфоліпіди; Інгібітор тиреодоксину; Інгібітор лікозилфосфатиді-лінозитолфосфо-ліпази D; Інгібітор глутаміл ендопептидази II; Інгібітор тауриндегідрогенази; Інгібітор циклопентанової монооксигенази; IgA-специфічний інгібітор серинної ендопептидази; Cl – транспортує інгібітор АТФази; Інгібітор лігази гліцин-тРНК; Інгібітор аспульвінону диметилаліл-трансферази (*Pa*=0,718–0,787)

Таблиця 5

Цитотоксичність сполуки 5

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>
Гематопойдна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ <u>SR</u>	0.982	0.002
Легені	Карцинома легенів/ <u>A549</u>	0.714	0.021
	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>NCI-H522</u>	0.937	0.003
	Недрібноклітинний рак легенів/ <u>HOP-92</u>	0.906	0.004
Шкіра	Меланома/ <u>SK-MEL-5</u>	0.945	0.003
	Меланома/ <u>Malm-3M</u>	0.711	0.005
	Меланома/ <u>UACC-257</u>	0,627	0,010
Яєчники	Аденокарцинома яєчників/ <u>IGROV-1</u>	0.743	0.005
Кров	Гостра Т-лімфобластна Лейкемія/ <u>MOLT-4</u>	0.667	0.010
Молочна залоза	Карцинома молочної залози/ <u>MCF7</u>	0.732	0.016
	Карцинома молочної залози/ <u>T47D</u>	0.524	0.015
Нирки	Карцинома нирки/ <u>786-0</u>	0.755	0.005
Товста кишка	Аденокарцинома товстої кишки/ <u>HCC 2998</u>	0.613	0.010
Головний мозок	Олігодендрогліома Гліома головного мозку/ <u>Hs 683</u>	0.502	0.058

Гостра токсичність щурів

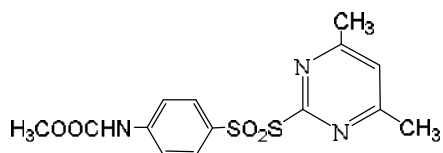
Rat IP LD₅₀ Log10 – 0,010 mmol/kg;
286,900 mg/kg; Class 4

Rat IV LD₅₀ log10 – 0,153 mmol/kg;
398,800 mg/kg; Class 5

Rat Oral LD₅₀ log10 – 0,218 mmol/kg;
462,800 mg/kg; Class 4

Rat SC LD₅₀ log₁₀ – 0,445 mmol/kg;
780,300 mg/kg; Class 4

Результати комп'ютерного скринінгу прогнозованої біологічної активності за програмою *PASS-online* (6):



Інгібітор лігази бензоат-КоА ($P_a=0,918$);
Інгібітор алкоголю О-ацетилтрансферази; Антигельмінтний (нематоди) ($P_a=0,624-0,680$); Інгібітор лігази гліцин-тРНК; Інгібітор лігази 4-гідроксибензоат-КоА; Інгібітор проліміноміно-пептидази ($P_a=0,509-0,598$)

Таблиця 6

Цитотоксичність сполуки 6

Уражений орган	Назва лінії ракових клітин/шифр	P_a	P_i
Гематоподна і лімфоїдна тканини	Імунобластична лімфома дорослих/ SR	0.913	0.003
Легені	Карцинома легенів/ A549	0.598	0.040
	Недрібноклітинний рак легенів/ NCI-H522	0.851	0.004
	Недрібноклітинний рак легенів/ HOP-92	0.622	0.010
Шкіра	Меланома/ SK-MEL-5	0.824	0.004
Молочна залоза	Карцинома молочної залози/ MCF7	0.527	0.046

Гостра токсичність щурів

Rat IP LD₅₀ Log₁₀ – 0,201 mmol/kg;
561,900 mg/kg; Class 5

Rat IV LD₅₀ log₁₀ – 0,357 mmol/kg;
803,200 mg/kg; Class – Non Toxic

Rat Oral LD₅₀ log₁₀ – 0,225 mmol/kg;
593,800 mg/kg; Class 4

Rat SC LD₅₀ log₁₀ – 0,729 mmol/kg;
1893,000 mg/kg; Class 5

Виявлено, що досліджувані тіосульфонати похідні піримідину, окрім сполуки 4, з ймовірністю більше ніж 90 % здатні інгібувати лігазу бензоат-КоА. Усі шість речовин є інгібіторами алкоголю О-ацетилтрансферази. Сполуки 1 та 2 можуть досліджуватися як хіміопротектори, а речовина 4 як антинеопластична (солідні пухлини).

При аналізі результатів прогнозованої цитотоксичності виявилось, що у всіх сполук прогнозується активність стосовно імунобластична лімфоми дорослих SR та лінії клітин недрібноклітинного раку легень NCI-H522. Згідно з результатами програми CLC-Pred найширший діапазон цитотоксичності виявляє сполука 5, яка може в подальшому тестуватися на різні лінії ракових клітин гематоподної і лімфоїдної тканини, легень, шкіри, яєчників, крові, молочної залози, нирок, товстої кишки, головного мозку.

Згідно з даними гострої токсичності усі протестовані сполуки відповідно до класифікації речовин за токсичністю, згідно з СОУ 85.2-37-736:2011, належить до 4-го та 5-го класів токсичності тобто до помірно та малотоксичних речовин, що залежить від способу введення. Сполуки 2, 3 та 6 виявилися нетоксичними відповідно при Rat SC, Rat IP та Rat IV способі введення.

Цікавими для обговорення є пари сполук 1 і 5 та 4 і 6. Вони зконструйовані таким чином, що однакові фрагменти знаходяться біля атомів сірки з різним ступенем окиснення. Для обох пар спостерігається однакова закономірність впливу розташування гетероциклічної складової в молекулі. У випадку приєднання піримідину до тіольного сульфуру із ступенем окиснення -2 спостерігається розширення спектру біологічної активності сполук, збільшується діапазон цитотоксичності, однак це не впливає на гостру токсичність щурів. Слід також звернути увагу, що присутність метоксикарбомоїламіно групи призводить до звуження спектру біологічної активності сполук, про що свідчать одержані результатами програми PASS та CLC-Pred.

Висновки

Перспективність дизайну естерів аргентіосульфокислот 4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл-метилними і 4,6-диметилпіримідин-2-іловими фрагментами підтверджена результатами прогнозування біологічної активності тіосульфонатів(1–6) з використанням онлайн-ресурсу *PASS Online*. Одержані результати свідчать про доцільність

проведення експериментальних досліджень синтезованих 4-аміно-2-метилпіримідин-5-іл-метилових та 4,6-диметилпіримідин-2-ілових естерів арен-тіосульфонокислот методами *in vitro* на протипракові активності. Згідно з даними моделювання прогнозованої гострої токсичності досліджуваних сполук стосовно щурів методом CLC-Pred на основі комбінації дескрипторів QNA, усі протестовані сполуки належать до 4-го та 5-го класів токсичності тобто до помірно та малотоксичних речовин, що залежить від способу їх введення.

References

1. Stadnyts'ka N. Ye., Mon'ka N. Ya., Hubyts'ka I. I., Kurka M. S., Lubenets' V. I. (2020) Prohnozovanyu skryninh biolohichnoyi aktyvnosti S-alkilovykh esteriv 8-khinolintiosul'fokysloty. *Chemistry, Technology and Application of Substances.*, 2(2). 122–128. [in Ukrainian]
2. O. M. Shcherbak, I. D. Andreyeva, V. V. Kazmirchuk, P. S. Rusak, O. V. Menkus. (2012) Perspektyvy zastosuvannya novykh pokhidnykh pirymidynu pry nozokomial'nykh infektsiyakh, vyklykanykh hramnehatyvnymy mikroorhanizmy. *Ukrainian journal of surgery.* 3 (18). 34–37 [in Ukrainian]
3. Shcherbak O. M. (2011) Perspektyvy vyvchennya protymikrobnoyi diyi novykh pokhidnykh 4N-pirydo[4',3':5,6]pirano-, [2,3-D]pirymidynu. *Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky.* 2(24). 116–118 [in Ukrainian]
4. P. Mampuy, C. R. McElroy, J. H. Clark, R. V. A. Oru, and B.U.W. Maes (2020) Thiosulfonates as Emerging Reactants: Synthesis and Applications *Adv. Synth. Catal.* 362, 3–64. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901597>
5. V. Lubenets, N. Stadnytska, D. Baranovych, S. Vasylyuk, O. Karpenko, V. Havryliak and V. Novikov (March 15th 2019). Thiosulfonates: The Prospective Substances against Fungal Infections. In: *Fungal Infection . Eds. Érico Silva de Loreto and Juliana Simoni Moraes Tondolo, IntechOpen, London. DOI:10.5772/intechopen.84436.* ;
6. Pylypets A. Z., Iskra R. Y., Havryliak V. V., Nakonechna A. V., Novikov V. P., Lubenets V. I. (2017) Effects of thiosulfonates on the lipid composition of rat tissues. *Український біохімічний журнал.* 89. 6, 58–64. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.06.056>
7. Oriabinska L. B., Starovoitova S. O., Vasylyuk S. V., Novikov V. P., Lubenets V. I. (2017) Ethylthiosulfanilate effect on *Candida tropicalis*. *Український біохімічний журнал.* 89(5). 70–76. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.070>
8. T. I. Halenova, I. V. Nikolaeva, A. V. Nakonechna, K. B. Bolibrukh, N. Y. Monka, V. I. Lubenets, O. M. Savchuk, V. P. Novikov, L. I. Ostapchenko. (2015). The search of compounds with antiaggregation activity among S-esters of thiosulfonic acids. *Ukr. Biochem. J.* 87. 5.83–92. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj87.05.083>
9. V. I. Lubenets, Stadnitskaya, V. P. Novikov. (2000) Synthesis of thiosulfonates belonging to quinoline derivatives. *Russ. J. Org. Chem.* 36, 851–853. DOI<https://doi.org/10.1007/BF02757443>
10. Sato, R., Akutsu, Y., Goto, T., Saito, M. (1987). Benzopentathiepin as sulfurization reagent. Novel synthesis of thiosulfonates from sulfinates. *Chem. Lett.* 16. 2161–2162.
11. D. B. Baranovich, V. I. Lubenets, V. P. Novikov, (2001). Synthesis of thiosulfonates with functional groups in the aliphatic chain, *Russ. J. Org. Chem.* 37, 1046–1047.
12. D. B. Baranovich, V. I. Lubenets, V. P. Novikov (2001). Synthesis of S-[2-(4-Aminobenzenesulfonyl)ethyl] and S-[2-(3-Amino-4-methoxybenzenesulfonyl)ethyl] Thiosulfonates. *Russ. J. Gen. Chem.* 71, 1827–1827. DOI<https://doi.org/10.1023/A:1013987618313>
13. Q. Zhao, L. Lu, Q. (2017). Direct Monofluoromethylthiolation with S-(Fluoromethyl) Benzene-sulfonothioate. *Shen, Angew. Chem.* 2017, 129, 11733–11736; *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 11575–11578. DOI:10.1002/anie.201705633
14. V. I. Lubenets, S. V. Vasylyuk, V. P. Novikov. (2005). Synthesis of S-(3-chloroquinoxalin-2-yl) esters of aliphatic and aromatic thiosulfonic acids. *Chem. Heterocycl. Compd.* 41, 1547–1548. <https://doi.org/10.1007/s10593-006-0039-9>
15. B. Chura, V. I. Lubenets, O. V. Goi, V. P. Novikov (2002). The Reaction of Sodium 4-Acetylaminobenzenethiosulfonate with 2,3-Dichloroquinoxaline. *Chem. Heterocycl. Compd.* 38, 1432–1433. DOI: 10.1023/A:1022163417299
16. V. I. Lubenets, S. V. Vasylyuk, O. V. Goi, V. P. Novikov (2006). Reaction of 6,7-dichloroquinoline-5,8-quinone with thiosulfonic acid salts. *Chem. Heterocycl. Compd.* 42, 961–962. DOI<https://doi.org/10.1007/s10593-006-0189-9>
17. Lubenets V., Parashchyn Z., Vasylyuk S., Novikov V. (2017). The S-methyl-(2-methoxycarbonylamino-benzimidazole-5) thiosulfonate as potential anticancer agents. *Global journal of Pharmacy & pharmaceutical Science.* 3 (2). 001–003.
18. Shvets V., Karpenko O., Karpenko I., Novikov V., Lubenets V. (2017) Antimicrobial action of compositions based on thiosulfonates and biosurfactants on phytopathogens. *Innovative Biosystems and Bioengineering.* 1(1), 43–48.
19. I. A. Martyrosyan, O. V. Pakholyuk, B. D. Semak, O. Z. Komarovs'ka-Porokhnyavets', V. I. Lubenets', S. A. Pambuk. (2019). Novi tekhnolohiyi efektyvnoho zakhystu tekstylyu vid mikrobiolohichnykh poshkodzhen'. *Nanosystemy, nanomaterialy, nanotekhnolohiyi.* 17(4). 621–636 [in Ukrainian]
20. N. Ya. Monka, D. B. Baranovich, G. B. Shiyan, G. M. Khomitskaya, V. I. Lubenets (2019). Synthesis and properties of 4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl-methyl esters of aromatic thiosulfonic acids. *Chemistry, Technology and Application of Substances.*, 2(2). 122–128. [in Ukrainian]
21. N. Ya. Monka, H. M. Khomitska, S. V. Vasyliuk, L. V. Fizer, L. D. Bolibrukh, V. I. Lubenets (2020). Synthesis and properties of 4,6-dimethylpyrimidine-2-yl

esters of aromatic thiosulfoacids. *Chemistry, Technology and Application of Substances.*, 2(2). 122–128.

22. T. A. Glorizova, D. A. Filimonov, A. A. Lagunin, V. V. Poroykov (1998) Testirovaniye komp'yuternoy sistemy dlya predskazaniya biologicheskoy aktivnosti PASS

na vyborke novykh khimicheskikh soyedineniy. *Khim.-farm. zhurnal.* 32(12), 32–39. [in Russian]

23. A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroykov (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics.* 16 (8), 747–748.

N. Ya. Monka, N. Ye. Stadnytska, R. V. Charka, Y. V. Roman, G. B. Shiyan, G. M. Khomitska, V. I. Lubenets
Lviv Polytechnic National University,
Department of Technology of Biologically Active Compounds, Pharmacy and Biotechnology
vlubenets@gmail.com

PREDICTED SCREENING OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF THIOSULPHONATE PYRIMIDINE DERIVATIVES

Pyrimidine and its derivatives are important objects for chemical synthesis and development of new drugs based on them. There is a practical application of a number of substances with a pyrimidine heterocycle in medical practice. We performed a predicted screening of biological activity, cytotoxicity and toxicity in rats of some synthesized pyrimidine thiosulfonates using appropriate on-line programs. It was found that they are low-toxic substances with a wide range of biological action and a high value of probable activity, which indicates the feasibility of continuing experimental studies of their biological action, in particular anticancer. S- (4,6-dimethylpyrimidin-2-yl) benzenesulfonylthioate deserves special attention for in-depth study.

Key words: pyrimidine, thiosulfonic acid esters, predicted activity, toxicity, cytotoxicity.