

ТЕХНОЛОГІЯ БРОДІННЯ, БІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ФАРМАЦІЯ

УДК 547.543:547.26.122

А. В. Наконечна¹, С. П. Бондаренко², Г. Б. Шиян¹,
Н. Я. Монька¹, А. В. Маліцька¹, В. І. Лубенець¹

¹Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології,

²Національний університет харчових технологій,
кафедра харчової хімії

СИНТЕЗ S-ФТАЛІМІДОАЛКІЛЬНИХ ЕСТЕРІВ 4- ЗАМІЩЕНИХ БЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТ ТА СКРИНІНГ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

© Наконечна А. В., Бондаренко С. П., Шиян Г. Б., Монька Н. Я., Маліцька А. В., Лубенець В. І., 2018

Синтезовано нові тіосульфоестери – S-(2-(1,3-діоксизоіндолін-2-іл) алкільні) естери 4-ацетиламіно-, 4-аміно-, 4-метилбензентіосульфокислоталкілюванням натрій 4-ацетиламіно-, 4-аміно-, 4-метилбензентіосульфатів бромалкільовими фталімідними похідними. Розроблено оптимальні умови перебігу реакцій алкілювання тіосульфатів та досліджено вплив реакційного середовища на вихід цільових продуктів. Проведено первинний експериментальний та прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS та вибрано пріоритетні напрямки експериментальних біологічних досліджень.

Ключові слова: фталімідалкільні естери тіосульфокислот, сірковмісні фталіміди, скринінг біологічної активності фталімідів.

A. V. Nakonechna¹, S. P. Bondarenko², G. B. Shiyan¹, N. Y. Monka¹, A. V. Malitska¹,
V. I. Lubenets¹

SYNTHESIS OF S-PHTHALIMIDALKIL ESTERS 4-SUBSTITUTED BENZENTHIOSULPHOACIDS AND COMPUTER VIRTUAL SCREENING OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

© Nakonechna A. V., Bondarenko S. P., Shiyan G. B., Monka N. Y., Malitska A. V., Lubenets V. I., 2018

New thiosulfoesters, such as: S- (2- (1,3-dioxyisindolin-2-yl) alkyl) esters of 4-acetylamino-, 4-amino-, 4-methylbenzenetosulfonic acid by alkylation with sodium 4-acetylamino-, 4-amino-, 4- methylbenzeneisulfonates with bromalkylphthalimide derivatives, were synthesized. The development of optimal conditions for reaction of alkylation of thiosulfonates was conducted as well as investigation of influence of the reaction medium on the yield of the target products. By using the PASS program, the primary experimental and predictive screening of biological activity of synthesized compounds was carried out and the priority areas of experimental biological research were selected.

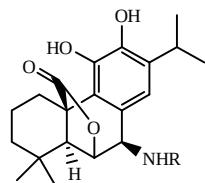
Key words: phthalimidalkyl esters of thiosulfonic acid, sulfur-containing phthalimides, scrining of biological activity of phthalimides.

Постановка проблеми. Синтез нових біологічно активних сполук як перспективних субстанцій для розроблення протипухлинних, антивірусних, антимікробних препаратів, а особливо препаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи, є важливим завданням органічної та фармацевтичної хімії.

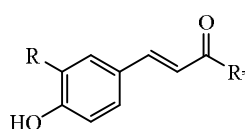
Особливе місце у таких дослідженнях посідають різноманітні сульфуровмісні органічні сполуки, серед яких як сполуки з широким спектром і високим індексом біологічної активності виділяються S-естеритіосульфінних та тіосульфокислот як природного, так і синтетичного походження [1]. З метою пошуку нових біологічно активних сполук – перспективних субстанцій для створення нових фармпрепаратів різного призначення, а також екологічно безпечних пестицидів, біоцидів актуальним є синтез невідомих раніше S-фталімідоалкільних естерів 4-заміщених бензентіосульфокислот.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Перші представники естерів тіосульфокислот були отримані ще у першій половині XIX ст., але ці сполуки і сьогодні є предметом постійних досліджень в органічній, фармацевтичній та медичній хімії, оскільки вони є перспективними біологічно активними субстанціями з широким спектром біологічної дії [1–3]. Вони проявляють протипухлинну, антивірусну активності [3–6] та надзвичайно широкий спектр антимікробної дії [7–10, 13]. Серед тіосульфоестерів виявлені сполуки, які у дослідах *invitro* показали себе, як перспективні антитромботичні субстанції [11, 12].

Як свідчать літературні джерела, постійно ведеться синтез нових гібридних сульфуровмісних сполук, зокрема естерів тіосульфокислот. Італійські та японські вчені проводять синтез та дослідження біологічної активності метантіосульфонатів, модифікованих фрагментами природного походження, зокрема, кофейної, ферулової кислот та розмарицину. Ці сполуки проявляють здатність інгібувати фактори транскрипції STAT3-SH2. Встановлені значення IC₅₀ у мікромольному діапазоні свідчать про потенційну протиракову активність цих сполук *invitro*. Деякі тіосульфоестери показали антипроліферативну активність на ракові клітини HCT-116 [3, 4]



R = H (розмарицин)
CO(CH₂)₄-S-SO₂-CH₃
CO(CH₂)₄-S-S-CH₂-CH=CH₂

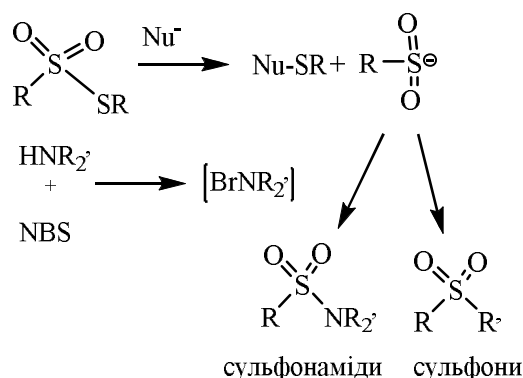


R ² =	R = OCH ₃	R = OH
OH OCH ₃	ферулова кислота	кофейна кислота
O-(CH ₂) ₂ SO ₂ SCH ₃	a	a'
O-(CH ₂) ₄ SO ₂ SCH ₃	b	b'
HN-(CH ₂) ₂ SO ₂ SCH ₃	c	c'

Крім того, ці сполуки перспективні як об'єкти для їх подальшої модифікації з метою розроблення багатоцільових протипухлинних агентів [4].

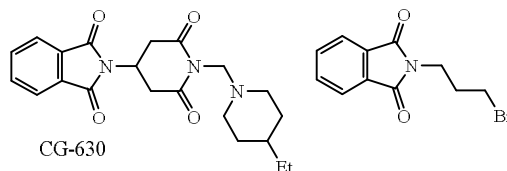
Іспанські учені тривалий час ведуть дослідження використання тіосульфонатних сполук, а саме – пропілового естеру пропантіосульфокислоти (ППТС), виділеного з природної сировини – екстракту цибулі. ППТС вони запропонували як кормову добавку до раціону бройлерів та молочних корів. Встановлено, що ППТС зменшує утворення метану в жуйних тварин, одночасно істотно не змінюючи органолептичні властивості молока [14]. Виділений із часнику пропілпропантіосульфонат впливає на ентеропатогени, а саме – підвиди *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium perfringens* та *Escherichia coli*, і тим самим модулює склад кишкової мікробіоти у бройлерів, підвищуючи засвоюваність поживних речовин з корму (Peinado M. J., 2012)

Тіосульфонати є цінними сульфонілюючими реагентами. Їх використовують як реагенти для одержання різноманітних сульфонів і сульфаніламідів з високим виходом [15]. У цих дослідженнях розглядаються легко доступні реакції тіосульфонатів під дією нуклеofilів, з утворенням сульфінатних аніонів, які потім реагують з різними електрофілами та нуклеофілами, зокрема амінами, у присутності N-бромосукциніміду та карбонату цезію.

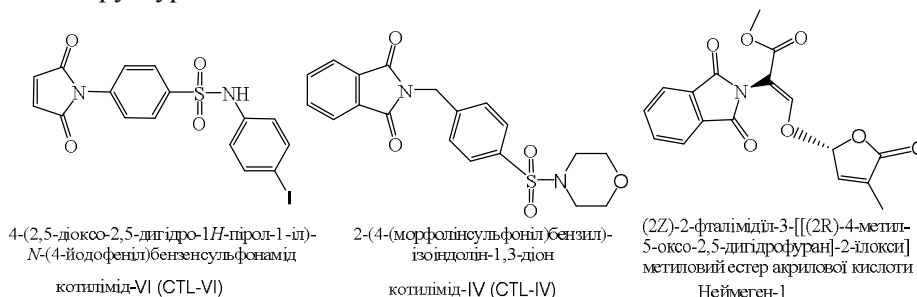


Широкий спектр біологічної активності та висока реакційна здатність тіосульфоестерів до нуклеофілних реагентів та біологічних об'єктів свідчить про високий потенціал цього класу сполук [13], тому доцільним є синтез невідомих естерів тіосульфокислот та вивчення їх властивостей як перспективних субстанцій, що можуть знайти застосування у сільському господарстві, фармації і як цінні хімічні реагенти.

Як потенційні протиракові субстанції відомі сполуки з фталімідним фрагментом, оскільки фталіміди є добре відомими цитотоксичними інтеркаляторами ДНК [16, 17].



Важливим кроком у проростанні насіння шкідливих рослин (бур'янів) є накопичення групи структурно споріднених сполук, що називаються стіголактонами. Хімічним генетичним скринінгом за допомогою рослин *Arabidopsis thaliana* як платформи досліджень виявлена сукупність сполук-котилімідів, таких структур:



Ці сполуки зменшують ендogenous рівень стіголактону – фітогормону, який виділяється з кореня під час росту рослини. Тому сполуки з фталімідними фрагментами, очевидно доцільно досліджувати як потенційні гербіциди, що перешкоджають проростанню і розвитку паразитичних бур'янів родів *Striga* і *Orobanche*, що вважаються найбільш руйнівними агентами для сільськогосподарських угідь [18].

S-Алкіловіестери 4-амінобензентіосульфокислоти та їх похідні проявляють рістстимулювальну та антимікробну дію до широкого спектра мікроорганізмів, зокрема, до фітопатогенних бактерій [19–21], тому перспективним є введення фталімідних фрагментів у структури нових S-алкілових естерів 4-заміщених бензентіосульфокислот та пошук шляхів їх можливого практичного застосування.

Мета роботи – дослідити взаємодію солей 4-заміщених бензентіосульфокислот з бромалкілізоіндол-1,3-діонами синтезувати нові фталімідоалкільні естери тіосульфокислот та встановити перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень методом прогнозованого скринінгу їх біологічної активності.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (таблетки KBr); спектри ^1H ЯМР записані на спектрометрі BrukerAvance DRX-500 (хімічні зсуви ^1H виражені у δ -шкалі щодо тетраметилсилану, розчинник DMSO-D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають вчиненим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для напівмікроаналізу.

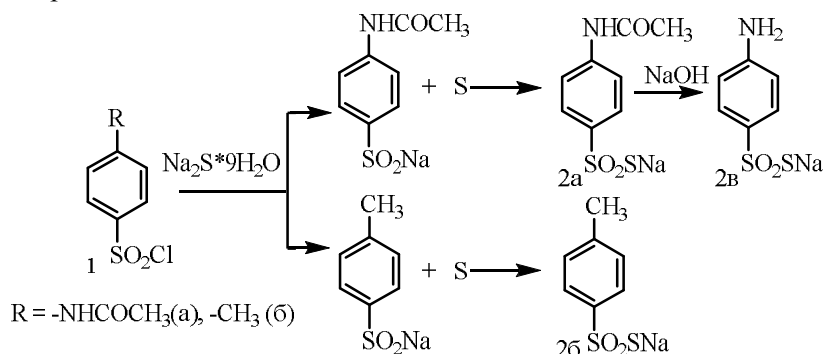
Загальна методика синтезу тіосульфатних похідних з 2-(3-бромопропіл)-ізоіндол-1,3-діону та 2-(2-бромоетил)-ізоіндол-1,3-діону. До суспензії натрієвої солі відповідної 4-заміщеної бензентіосульфокислоти (2ммоль) в 20 мл ацетону додавали 2-(3-бромоетил)-ізоіндол-1,3-діону або 2-(2-бромпропіл)-ізоіндол-1,3-діону (2 ммоль). Реакцію проводили під час кипіння реакційної суміші протягом 30 год. Після закінчення реакції відфільтровували осад з реакційної суміші, з фільтрату відганяли ацетон. Одержаний в’язкий залишок зтирали у льодяній воді. Вихід цільових продуктів 42–81 %.

Таблиця 1

Синтез тіосульфатних похідних з фталімідним фрагментом

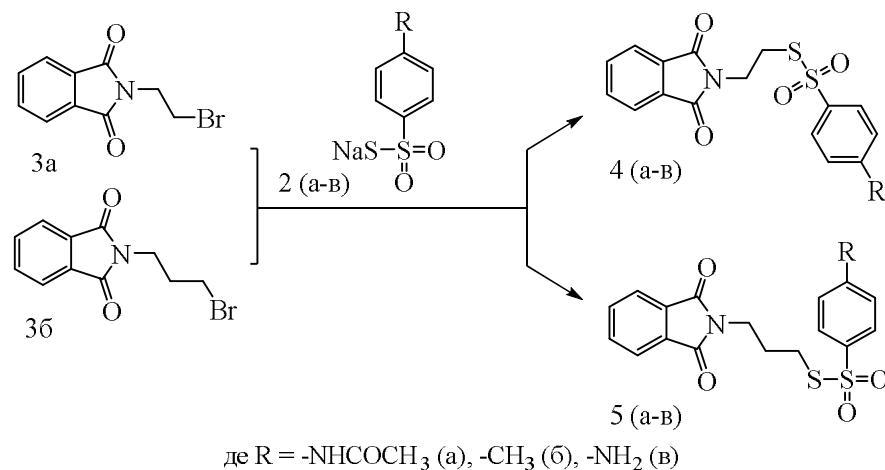
№ сполуки	Реагенти		Розчинник, мл	Час, год	Вихід, г (%)
	RSO_2SNa , мг	2-(3-бромоетил)-ізоіндол-1,3-діону (3а), мг 2-(3-бромпропіл)-ізоіндол-1,3-діону (3б), мг			
4а	498 (2а)	500 (3а)	20 ацетон	30	650 (81,76)
4б	210 (2б)	250 (3а)		30	150 (42,86)
4в	207 (2в)	250 (3а)		30	190 (54,29)
5а	472 (2а)	500 (3б)		30	580 (74,35)
5б	197 (2б)	250 (3б)		30	270 (79,41)
5в	200 (2в)	250 (3б)		30	180 (58,06)

Обговорення результатів. У літературі фактично відсутні дані про синтез і властивості тіосульфоестерів з фталімідним фрагментом. Описано одержання S-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти, у яких фталімідний фрагмент знаходиться з боку сульфонільної сірки фармакофornoї тіосульфогрупи [24]. Як вихідні сполуки для синтезу S-фталімідоалкільних естерів 4-заміщених бензентіосульфокислот були використані натрій 4-метил-, 4-ацетиламіно та 4-амінобензентіосульфони. Натрієві солі 4-метил-, 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти одержували окисновідновною взаємодією сульфиду натрію з відповідними сульфохлоридами, а натрій 4-амінобензентіосульфат – лужним гідролізом натрій 4-ацетиламінобензентіосульфату згідно зі схемою перетворень:



Алкілювання синтезованих солей тіосульфокислот (2а-в) проводили з тіосульфокислот-бромоалкіловими фталімідними похідними (3а, б). Підібрано оптимальні умови проведення реакцій

алкілювання тіосульфонатів та досліджено вплив реакційного середовища на вихід цільових продуктів. Встановлено, що найкращий вихід S-[2-(1,3-діоксиізоіндолін-2-іл) алкільних] естерів 4-ацетиламіно-, 4-аміно-, 4-метилбензентіосульфокислот (4а-в, 5а-в)(42-81 %) спостерігається у середовищі ацетону під час тривалого кип'ятіння реакційної суміші. Під час використання як розчинника тетрагідрофурану та 2-пропанолу тіосульфоестери (4а-в, 5а-в) були отримані з низьким виходом – 15–27 та 18–32 %, відповідно.



Фізико-хімічні характеристики синтезованих тіосульфонатних похідних з фталімідним фрагментом подано у табл. 2.

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики S-[2-(1,3-діоксиізоіндолін-2-іл)алкільних] естерів 4-заміщених бензентіосульфокислот

№ сполуки	Вихід, (%)	T пл., °C	Знайдено Розраховано, %				Брутто формула
			C	H	N	S	
4а	81,76	170-173	<u>53,29</u> 53,45	<u>4,11</u> 3,99	<u>6,81</u> 6,93	<u>15,66</u> 15,83	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂
4б	42,86	122-125	<u>56,38</u> 56,49	<u>4,29</u> 4,18	<u>3,79</u> 3,88	<u>17,64</u> 17,74	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ S ₂
4в	54,29	155-157	<u>52,89</u> 53,03	<u>4,05</u> 3,89	<u>7,65</u> 7,73	<u>17,67</u> 17,69	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂
5а	74,35	160-162	<u>54,39</u> 54,53	<u>4,51</u> 4,34	<u>6,51</u> 6,69	<u>15,16</u> 15,32	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₂
5б	79,41	92-95	<u>57,49</u> 57,58	<u>4,67</u> 4,56	<u>3,59</u> 3,73	<u>16,98</u> 17,08	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄ S ₂
5в	58,06	110-112	<u>54,08</u> 54,24	<u>4,39</u> 4,28	<u>7,29</u> 7,44	<u>16,92</u> 17,03	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂

В ІЧ-спектрах тіосульфоестерів 4а-в, 5а-в спостерігаються інтенсивні смуги поглинання за 1168–1132 та 1320–1300 см⁻¹, що відповідають симетричним та асиметричним коливанням групи SO₂. Присутність двох смуг поглинання в області 3376–3324 см⁻¹ вказує на наявність у сполуках 4б, 5б вільної аміногрупи (NH₂), а смуги поглинання у межах 3336–3328 см⁻¹ вказують на вторинну аміногрупу (NH) у сполуках 4а, 5а. В усіх синтезованих сполуках карбонільна група підтверджується смугами поглинання в області 1718–1664 см⁻¹ (C=O).

**Дані ^1H ЯМР та ІЧ-спектроскопій S-[2-(1,3-діоксиізоіндолін-2-іл)алкільних]
естерів 4-заміщених бензентіосульфокислот**

№ сполуки	ІЧ-спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д.
4а	3336(-NH), 1716, 1664 (C=O), 1612, 1448(C=C _{ар}), 1320, 1168 (SO ₂)	2.00 (s, 3 H) 3.32 (t, $J=7.20$ Hz, 2 H) 3.68 (t, $J=7.31$ Hz, 2 H) 7.35 (d, $J=9.68$ Hz, 2 H) 7.66 - 7.87 (m, 4 H) 8.12 (d, $J=9.45$ Hz, 2 H) 10.10 (s, 1 H)
4б	1716 (C=O), 1592, 1504(C=C), 1304, 1144 (SO ₂)	2.38 (s, 3 H) 3.32 (t, $J=7.20$ Hz, 2 H) 3.68 (t, $J=7.31$ Hz, 2 H) 7.25 (d, $J=7.88$ Hz, 2 H) 7.63 - 7.84 (m, 4 H) 8.02 (d, $J=8.10$ Hz, 2 H)
4в	3352, 3324(-NH ₂), 1718, 1674 (C=O), 1599, 1560(C=C _{ар}), 1300, 1136 (SO ₂)	3.32 (t, 2 H) 3.68 (t, $J=7.31$ Hz, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 6.73 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H) 7.61 - 7.90 (m, 6 H)
5а	3328(-NH), 1704, 1680 (C=O), 1608, 1580(C=C _{ар}), 1304, 1136 (SO ₂)	1.73 (quin, $J=7.09$ Hz, 2 H) 2.00 (s, 3 H) 2.88 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 3.72 (t, $J=6.98$ Hz, 2 H) 7.33 (d, $J=9.68$ Hz, 2 H) 7.77 (s, 4 H) 8.11 (d, $J=9.68$ Hz, 2 H) 10.10 (s, 1 H)
5б	1720 (C=O), 1592, 1494(C=C), 1312, 1140 (SO ₂)	1.73 (quin, 2 H) 2.38 (s, 3 H) 2.88 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 3.72 (t, $J=6.98$ Hz, 2 H) 7.23 (d, $J=7.88$ Hz, 2 H) 7.77 (s, 4 H) 8.01 (d, $J=8.10$ Hz, 2 H)
5в	3472, 3376(-NH ₂), 1708 (C=O), 1592, 1504(C=C _{ар}), 1304, 1132 (SO ₂)	1.73 (quin, 2 H) 2.88 (t, $J=7.09$ Hz, 2 H) 3.72 (t, $J=6.98$ Hz, 2 H) 6.09 (s, 2 H) 6.71 (d, $J=8.55$ Hz, 2 H) 7.63 - 7.90 (m, 6 H)

Для дослідження антимікробної активності отриманих сполук використовували тест-культури бактерій: *Escherichiacoli*, *Staphylococcusaureus*, *Mycobacteriumluteum* та грибів: *Candidatenuis*, *Aspergillusniger*. Встановлено, що бактерії роду *Escherichiacoli* не є чутливими до усіх синтезованих тіосульфоестерів у дослідженій концентрації. Деякі осульфоестери показали вибірково бактеріостатичну та фунгістатичну дію. За концентрації 0,5 % чутливими стосовно досліджуваних речовин виявилися штами бактерій: *S. Aureus* (діаметр зон пригнічення росту 8–15 мм), *M. luteum* (діаметр зон пригнічення росту 8–12 мм) та грибів: *C. tenuis* (діаметр зон пригнічення росту 7–17 мм), *A. niger* (діаметр зон пригнічення росту 10–15 мм) (табл. 4).

Для синтезованих сполук (4 а-в, 5 а-в) методом серійних розведень встановлені мінімальні інгібуючі та мінімальні бактеріо- і фунгіцидні концентрації (табл. 5, 6).

За результатами первинних експериментальних досліджень із синтезованих тіосульфоестерів найефективнішими виявилися S-(2-(1,3-діоксиізоіндолін-2-іл) етил)- та S-(2-(1,3-діоксиізоіндолін-2-іл) пропіл) естери 4-метилбензентіосульфокислоти щодо грибів *C. tenuis* у доволі низьких концентраціях (МІК: 1,9 мкг/мл для 4б, 15,6 мкг/мл для 5б; МФК: 3,9 мкг/мл для 4б, 31,2 мкг/мл для 5б) (табл. 6).

Результати первинних експериментальних мікробіологічних досліджень свідчать про вибірково бактеріо- і фунгістатичну активності синтезованих сполук. Для визначення подальших експериментальних досліджень доцільно провести віртуальний біологічний скринінг за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка ґрунтується на аналізі залежностей “структура-активність” для речовин з базової вибірки, що містить понад 50000 різноманітних біологічно активних речовин. Хімічна структура представлена у PASS у вигляді оригінальних дескрипторів MNA (Mulilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA-дескриптори мають універсальний характер і з доволі високою точністю описують різноманітні залежності “структура-властивість”, середня точність прогнозу під час ковзаючого контролю для неї становить понад 85 %.

Аналіз отриманих даних за програмою PASS для синтезованих тіосульфоестерів (4 а-в, 5 а-в) свідчить, що ці сполуки доцільно досліджувати як перспективні противірусні, антикоагулятивні, протиракові субстанції.

Таблиця 4

Фунгібактерицидна активність тіосульфоестерів (4 а-в, 5 а-в) (метод А)

Код сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
4а	0,5	0	0	0	8,0	15,0
	0,1	0	0	0	0	6,0
4в	0,5	0	12,0	12,0	15,0	15,7
	0,1	0	0	0	7,0	7,4
4б	0,5	0	13,0	0	7,0	8,0
	0,1	0	10,0	0	0	0
5а	0,5	0	12,0	10,0	0	10,0
	0,1	0	8,0	0	0	6,0
5в	0,5	0	8,0	8,0	17,0	12,0
	0,1	0	0	0	12,0	9,4
5б	0,5	0	15,0	11,0	10,0	13,0
	0,1	0	11,0	0	0	10,0

Таблиця 5

Показники мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) і мінімальної бактериостатичної концентрації (МІК) тіосульфоестерів (4 а-в, 5 а-в) методом серійних розведень (метод Б)

№ п/п	Код сполуки	Культури бактерій					
		<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Mycobacterium luteum</i>	
		МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МБК, мкг/мл
1.	4а	+	+	+	+	500,0	*
2.	4б	+	+	250,0	500,0	31,2	62,5
3.	4в	+	+	125,0	250,0	+	+
4.	5а	+	+	250,0	500,0	62,5	125,0
5.	5б	+	+	250,0	500,0	31,2	62,5
6.	5в	+	+	250,0	500,0	125,0	250,0

Таблиця 6

Показники мінімальної фунгіцидної концентрації (МФК) і мінімальної фунгістатичної концентрації (МІК) тіосульфоестерів (4 а-в, 5 а-в) методом серійних розведень (метод Б)

№ п/п	Код сполуки	Культури грибів			
		<i>Candida tenuis</i>		<i>Aspergillus niger</i>	
		МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл	МІК, мкг/мл	МФК, мкг/мл
1.	4а	125,0	250,0	125,0	250,0
2.	4б	1,9	3,9	125,0	250,0
3.	4в	250,0	500,0	+	+
4.	5а	125,0	250,0	62,5	125,0
5.	5б	15,6	31,2	62,5	125,0
6.	5в	62,5	125,0	62,5	250,0

Позначення: «+» - в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізму).

«*» - в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено

Результати проведеного віртуального біологічного скринінгу за програмою PASS наведені у табл. 7.

Прогнозована ймовірність біологічної активності для піосульфоестерів (4а-в, 5а-в)

Біологічні ефекти, що доцільно досліджувати	Розрахункова ймовірність прояву біологічного ефекту (Pa)						
	4a	4б	4в	5a	5б	5в	
1	2	4	3	5	7	6	
Proteasome ATPase inhibitor	0,746	0,750	0,699	0,714	0,711	0,657	
Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor	0,668	0,700	0,687	0,638	0,665	0,654	
Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor	0,509	0,717	0,583	0,542	0,744	0,615	
Cl-transporting ATPase inhibitor	0,649	-	-	0,569	-	-	
Phospholipid-translocating ATPase inhibitor	0,572	0,652	0,654	0,474	0,555	0,557	
Alanine-tRNA ligase inhibitor	0,505	0,631	0,593	0,436	0,578	0,535	
Sulfur reductase inhibitor	0,504	0,535	0,558	0,478	0,508	0,531	
S-formylglutathione hydrolase inhibitor	0,463	-	0,518	0,423	-	0,478	
Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor	0,375	0,715	-	0,338	0,661	0,399	
Antiviral (Picornavirus)	-	-	0,495	0,315	-	0,490	
Thiol oxidase inhibitor	0,325	-	0,660	-	-	0,579	
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	0,417	-	0,534	0,388	0,505	0,502	
2-Hydroxymuconate-semialdehyde hydrolase inhibitor	-	0,809	-	-	-	-	
Methylumbelliferyl-acetate deacetylase inhibitor	0,464	0,599	0,562	0,402	0,533	-	
N-acylmannosamine kinase inhibitor	0,529	-	-	0,401	-	-	
Cathepsin T inhibitor	-	0,625	-	-	-	-	
Glutamyl endopeptidase II inhibitor	-	0,611	-	-	-	-	
Tpr proteinase (Porphyromonas gingivalis) inhibitor	-	0,620	-	-	0,568	-	
Venombin AB inhibitor	-	0,561	-	-	0,501	-	
Antineoplastic (breast cancer)	0,393	-	-	-	-	-	
Arylacetonitrilase inhibitor	-	-	0,799	-	-	0,546	

Синтезовані тіосульфоестери з фталімідними фрагментами можуть бути використані як перспективні проміжні сполуки для синтезу нових фталемідоалкільних та аміноалкільних тіосульфоестерів 4-заміщених бензентіосульфоокислот, оскільки відомо, що сполуки $\text{ClH} \cdot \text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{S} (\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ та $\text{AcNH} (\text{CH}_2)_2\text{SO}_2\text{S} (\text{CH}_2)_2\text{NHAc}$ були запропоновані як радіопротектори [22, 23].

Висновки. Досліджено умови реакції алкілювання натрій аргентіосульфонатів бромалкіловими фталімідними похідними – 2-(3-бromo-пропіл)- та 2-(2-бromo-етил)-ізоіндол-1,3-діонами. Вперше одержано невідомі раніше фталімідоетилові та фталімідопропіловіестери 4-ацетиламіно-, 4-метил-, 4-амінобензентіосульфоокислот. За результатами первинного експериментального скринінгу протимікробної дії серед синтезованих сполук виявлено речовини (4б, 5б) з високою вибірковою протигрибковою дією щодо грибів *C. tenuis*. Віртуальним скринінгом біологічної активності синтезованих сполук з використанням програми PASS показана перспективність нових тіосульфоестерів як інгібіторів різного роду ферментів, а також ці сполуки можуть бути перспективними під час пошуку нових протипухлинних, антитромботичних та протівірусних субстанцій.

1. Foskolos A., Siurana A., Rodriquez-Prado M., Ferret A., Bravo D. and Calsamiglia S. / *The effects of a garlic oil chemical compound, propyl-propane thiosulfonate, on ruminal fermentation and fatty acid outflow in a dual-flow continuous culture system* // *J. Dairy Sci.* – 2015. – Vol. 98 – P. 1–10.
2. Galván J. E., Contreras Aguilar E., Defonsi Lestard M. E., Tuttolomondo M. E., Ulic S. E., Ben Altabef A. *Theoretica and experimenta study of a new thiosulfonate derivative: methyl trifluoromethanethiosulfonate, CF₃SO₂SCH₃. Conformational transferability in CX₃SO₂S-R compounds* // *Inorganica Chimica Acta.* – 2017. – Vol. 455, Part 1. – P. 254–261.
3. Gabriele Elena, Brambilla Dario, Ricci Chiara, Regazzoni Luca, Taguchi Kyoko, Ferri Nicola, Akira Asai & Anna Sparatore / *New sulfurated derivatives of cinnamic acids and rosmarinic acid as inhibitors of STAT3 and NF-κB transcription factors* // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* – 2017. – Vol. 32, No. 1 – P. 1012–1028.
4. Elena Gabrielea, Chiara Riccib, Fiorella Meneghettia, Nicola Ferric, Akira Asaid and Anna Sparatorea / *Methanethiosulfonate derivatives as ligands of the STAT3-SH2 domain* // *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry.* – 2017. – Vol. 32, No. 1. – P. 337–344/
5. Lubenets V., Parashchyn Z., Vasylyuk S., Novikov V. / *The S-methyl-(2-methoxycarbonylamino-benzimidazole-5) thiosulfonate as potential anticancer agents* // *Global journal of Pharmacy & pharmaceutical Science.* – 2017. – Vol. 3, № 2. – P. 001–00.
6. Toshihiro Nohara, Yukio Fujiwara, Mona El-Aasr, Tsuyosh Ikeda, Masateru Ono, Daisuke Nakano, Junei Kinjo / *Antitumor Allium Sulfides* // *Chem. Pharm. Bull.* – 2017. – Vol. 65 – P. 209–217.
7. Vira Lubenets, Sofiya Vasylyuk, Nataliya Monka, Khrystyna Bolibrukh, Olena Komarovska-Porokhnyavets, Diana Baranovych, Rostyslav Musyanovych, Ewa Zaczynska, Anna Czarny, Urszula Nawrot, Volodymyr Novikov / *Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylaminobenzenethiosulfoacid S-esters* // *Saudi Pharmaceutical Journal.* – 2017 – Vol. 25, No. 2. – P. 266–274.
8. Nawrot U, Zaczynska E., Czarny A, Lubenets V, Karpenko E. / *Antifungal activity of synthetic derivatives of allicin – continued research.* // *Mikologia Lekarska.* – 2012. – 19(4). – P. 143–14.
9. Anna Sotirova, Tatyana Avramova, Stoyanka Stoitsova, Irina Lazarkevich, Vera Lubenets, Elena Karpenko, Danka Galabova / *The importance of rhamnolipid- biosurfactant induced changes in bacterial membrane lipids of Bacillus subtilis for the antimicrobial activity of thiosulfonates* // *Curr. Microbiol.* – 2012. – Vol. 65, No. 5. – P. 534–541.
10. *Use of antimicrobial agents derived from alliaceous plants for the prevention and control of crop diseases, post-harvest rot and as environmental disinfectant products: IPC8 Class: AA01N4104FI; USPC Class: 514553 / Maria Pilar Garcia-Pareja, Eduardo Sanchez-Vaquero, Enrique Guillamon Ayala, Felix Martinez Lopez – № 20090018194; Publication date: 2009-01-15.*
11. 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 / *The search of compounds with antiaggregation activity among S-esters of thiosulfonic acids* // *Ukr. Biochem. J.* – 2015. – Vol. 87, No. 5. – P. 83–92.
12. Kh. Bolibrukh, S. Polovkovych, O. Khoumeri, T. Halenova, I. Nikolaeva, O. Savchuk, T. Terme, P. Vanelle, V. Lubenets, V. Novikov / *Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety* // *Scientia Pharmaceutica.* – 2015. –

Vol. 83. – P. 221–231. 13. L. Oriabinska, S. Starovoitova, S. Vasylyuk, V. Novikov, V. Lubenets / *Ethylthiosulfanilate effect on Candida tropicalis* // *Ukr. Biochem. J.* – 2017. – Vol. 89, No. 5. – P. 70–76.

14. Paloma Abad, Natalia Arroyo-Manzanares, Lidia Gil, and Ana M. García-Campaña / *Use of Onion Extract as a Dairy Cattle Feed Supplement: Monitoring Propyl Propane Thiosulfonate as a Marker of Its Effect on Milk Attributes* // *J Agric Food Chem.* 2017 Feb 1; 65(4), – P. 793–799. 15. Pranab K. Shyam and Hye-Young Jang / *Synthesis of Sulfones and Sulfonamides via Sulfinic Anions: Revisiting the Utility of Thiosulfonates* // *J. Org. Chem.* – 2017. – 82 (3). – P. 1761–1767. 16. Peng-Fei Cheng, Chao-Jie Wang and Yu-Xia Wang / *2-(3-Bromopropyl) isoindoline-1,3-dione* // *Acta Cryst.*(2009), E 65. – P. 02646.

17. M. F. Braña and A. Ramos/ *Naphthalimides as Anticancer Agents: Synthesis and Biological Activity* // *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents.* – 2001. – 1. – P. 237–255. 18. Yuichiro Tsuchiya, Danielle Vidaurre, Shigeo Toh, Atsushi Hanada, Eiji Nambara, Yuji Kamiya, Shinjiro Yamaguchi & Peter McCourt / *A small-molecule screen identifies new functions for the plant hormone strigolactone* / *Nature Chemical biology.* – 2010. – Vol. 6. – P. 741–749. 19. Sofiya Vasylyuk, Olena Komarowska-Porokhnyavets, Volodymyr Novikov, Vira Lubenets *Modification of Alkyl Esters of 4-Aminobenzenethiosulfonic Acid by s-Triazine Fragment and Investigation of their Growth-Regulative Activity* // *Chem Chem Technol.* 2018; 7(1): 24-2810.23939/chcht12.01.024. 20. Lubenets V., Karpenko O., Ponomarenko M., Zahoriy G., Krychkovska A., Novikov V. *Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure.* *Chem Chem Technol.* – 2013. – 7(2). – 119–124. 21. Швець В. В., Карпенко О. В., Лубенець В. І., Новіков В. П. / *Антимікробна активність композицій на основі тіосульфонатів і біогенних поверхнево-активних речовин щодо фітопатогенів* // *Наукові вісті Національного технічного університету України “Київський політехнічний інститут”.* – 2017. – № 3. – С. 89–94. 22. Field L., Aldo F., Crenshaw R., Owen C. / *Organic disulfides and related substances. IX. Symmetrical aminothiolsulfonates as antiradiation drugs* // *J. Med. Chem.* – 1964. – Vol. 39, No. 7. – P. 39–44.

23. Суворова Н. Н., Шапков В. С. *Химия и фармакология средств профилактики радиационных поражений.* – М.: Атомиздат, 1975. – С. 224. 24. Н. Я. Монька, С. В. Василюк, А. В. Наконечна, Д. Б. Баранович, Г. Б. Шиян, В. І. Лубенець / *Синтез s-естерів 4-фталімідометилбензентіосульфокислоти* / *Вісник Національного університету “Львівська політехніка” “Хімія, технологія речовин та їх застосування”.* – 2015. – № 812. – С. 274–280. 25. A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov / *PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances* // *Bioinformatics.* – 2000. – Vol. 16(8). – P. 747–748.