

Н. Я. Монька, С. В. Василюк, С. В. Хом'як,
Г. М. Хоміцька, В. І. Лубенець, В. П. Новіков
Національний університет "Львівська політехніка",
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

СИНТЕЗ S-ЕСТЕРІВ 4-[[МЕТОКСИКАРБОНІЛ)- АМІНО]МЕТИЛ}БЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ ТА ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ З ВИКОРИСТАННЯМ ІНТЕРНЕТ-СЕРВІСУ PASS

© Монька Н. Я., Василюк С. В., Хом'як С. В., Хоміцька Г. М., Лубенець В. І., Новіков В. П., 2016

З метою пошуку нових перспективних біологічно активних субстанцій синтезовано естери 4-[[метоксикарбоніл)-аміно]метил}бензентіосульфокислоти. Розроблено препаративну методику хлорсульфування метилового естеру бензилкарбамінової кислоти і вперше виділено та ідентифіковано 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}-бензенсульфохлорид. Вперше одержано натрій 4-[[метокси-карбоніл)аміно]метил}бензентіосульфонат та проведено його алкілювання диметилсульфатом, етил- та алілбромідами. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу (PASS) синтезованих в ході досліджень сполук виявлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

Ключові слова: фенілацетамід, сульфохлорид, тіосульфоестери, хлорсульфування, алкілювання, скринінг біологічної активності.

N. Ya. Monka, S. V. Vasylyuk, S. V. Khomyak, G. M. Khomitska, V. I. Lubenets, V. P. Novikov

SYNTHESIS OF 4-[[METHOXYCARBONYL)-AMINO]METHYL}- BENZENETHIOSULFOACID S-ESTERS AND VIRTUAL SCREENING OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY USING INTERNET SERVICE PASS

Monka N. Ya., Vasylyuk S. V., Khomyak S. V., Khomitska G. M., Lubenets V. I., Novikov V. P., 2016

For purpose of search of new perspective biologically active substances the esters of 4-[[methoxycarbonyl)amino]methyl]-benzenethiosulfoacid were synthesised. Preparative method chlorsulfonation of methyl ester of benzyl carbamic acid was elaborated and 4-[[methoxycarbonyl)amino]methyl]-benzenesulfochloride was first isolated and identified. The sodium 4-[[methoxycarbonyl)amino]methyl]-benzenethiosulfonate was first obtained and its alkylation with dimethyl sulfate, ethyl and allyl bromides were carried out. On the basis of information of virtual pharmacological screening (PASS) of the synthesized during researches compounds were found out perspective directions of their experimental biological researches.

Key words: phenylacetamide, sulfochloride, thiosulfoesters, chlorsulfonation, alkylation, virtual pharmacological screening.

Постановка проблеми. Розвиток сучасної органічної та фармацевтичної хімії у зв'язку з підвищеною резистентністю мікроорганізмів та вірусів до вже існуючих лікарських засобів зосереджений на пошуку нових лікарських субстанцій із заданими фармакологічними властивостями.

востями. Модифікація відомих біологічно активних речовин новими фармакологічними фрагментами, синтез нових сполук з потенційною біологічною активністю та подальше їх дослідження з метою практичного застосування в різних галузях медицини, а також промисловості посилює інтерес вчених до створення нових біоактивних речовин.

Важливе місце в цьому напрямку займає синтез структурних аналогів біологічно активних сполук природного походження, що дає змогу створити нові ефективні лікарські субстанції різного призначення.

Підвищена зацікавленість сульфуровмісними сполуками, зокрема тіосульфонатами, зумовлена широким комплексом практично корисних властивостей, а саме широким спектром їх біологічної дії [1–3]. Відома їх ефективність як біоцидів для захисту різних матеріалів та виробів з них від біопошкоджень [4, 5]. Також варто зазначити цінні хімічні властивості тіосульфокислот та їх похідних, оскільки вони є ефективними сульфенілюючими реагентами для синтезу нових сульфуровмісних похідних [6].

У цьому аспекті досліджень перспективним є синтез S-алкілових естерів 4-{{(метоксикарбоніл)-аміно}метил}бензентіосульфокислоти, оскільки вони є структурними аналогами S-естерів 4-ациламіно- та 4-амінобензентіосульфокислот – сполук з вираженою протимікробною активністю та низькою токсичністю [3, 7–9].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Одним із напрямків пошуку ефективних біологічно активних сполук для створення нових субстанцій лікарських, ветеринарних засобів і пестицидів є цілеспрямований синтез з врахуванням фармакологічних властивостей вже відомих активних речовин.

Відомими і доволі добре вивченими сполуками з яскраво вираженою протимікробною активністю при доволі низькій токсичності ($LD_{50}=2500$ мг/кг) є алкілові S-естери 4-амінобензентіосульфокислот [9]. Їх високу антимікробну активність, ймовірно, можна пояснити здатністю алкілових естерів 4-амінобензентіосульфокислоти не тільки блокувати SH- і NH_2 -вмісні ферменти, білки, але й, очевидно, проявляти властивості антагоністів *n*-амінобензойної кислоти, аналогічно сульфаніламідам.

Ацилювання аміногрупи сульфаніламідних препаратів інколи приводить до повної втрати їх антимікробної активності. Проте в деяких випадках, як, наприклад, у фталазолі, власне ацилювання аміногрупи забезпечує стабільність субстанції при доставці її до місця призначення [10].

Перспективність введення метиленового містка між бензеновим і аміним фрагментами вищезгаданих тіосульфоестерів можна простежити за аналогією щодо впливу метиленової групи в антибактеріальному препараті широкого спектра дії – Мафенід (діюча субстанція – 4-амінометилбензенсульфамід) порівняно з білим стрептоцидом та іншими відомими сульфаніламідними препаратами.

Зокрема, Мафенід, на відміну від останніх, є ефективний щодо анаеробних бактерій збудників газової гангрени, а це відкриває нові можливості до використання (мафенід ацетат застосовують при лікуванні інфікованих опіків, гнійних ран, пролежнів, трофічних виразок) [10].

Додатковим підтвердженням доцільності поєднання в одній структурі метиленамінного та тіосульфонатного фрагментів для пошуку ефективних відносно грамнегативних бактерій субстанцій є нещодавно виявлена здатність етилового естеру 4-амінобензентіосульфокислоти пригнічувати ріст бактерій роду *Pseudomonas* (зокрема й гнійних бактерій вказаного роду) – збудників небезпечних хворіб, які часто є резистентними до існуючих антибактеріальних препаратів.

Тому для пошуку нових перспективних антимікробних субстанцій, що діють на грам-позитивні та на грамнегативні бактерії та проведення порівняльних досліджень для встановлення закономірностей “будова-біологічна активність” тіосульфонатів, безперечно, актуальним є синтез і дослідження біологічної активності S-естерів 4-{{(метоксикарбоніл)-аміно}метил}бензентіо-

сульфо кислоти, оскільки вони є найближчими структурними аналогами алкілових S-естерів 4-аміно- та 4-ациламінобензентіосульфокислот.

Напоширенішим методом одержання алкілових S-естерів 4-ацетиламінобензен-тіосульфокислот є хлорсульфування базової структури, зокрема, ацетаніліду, з подальшим одержанням відповідних солей тіосульфокислот і на їх основі тіосульфоестерів [7]. З огляду на це, в наших дослідженнях для одержання S-естерів 4-[[метоксикарбоніл)-аміно]метил}бензентіосульфокислоти за основу вибрано вищезгаданий мультистадійний шлях.

Мета роботи – синтезувати нові S-алкілові естери 4-[[метоксикарбоніл)-аміно]метил}бензентіосульфокислоти, дослідити особливості перебігу реакції сульфохлорування метилового естеру бензилкарбамінової кислоти, окисно-відновної взаємодії *para*-сульфохлориду з водним розчином натрій сульфіді, алкілювання натрієвої солі 4-[[метоксикарбоніл)-аміно]метил}бензентіосульфокислоти диметилсульфатом або алкілбромідами. Здійснити прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих тіосульфоестерів.

Експериментальна частина. ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі “SPECORD M 80” (запресовка в таблетках з KBr); спектри ^1H ЯМР записано на спектрометрі Bruker Avance DRX-500, (хімічні зсуви ^1H виражені в δ -шкалі відносно тетраметилсилану, розчинник DMSO- D_6 , а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням); чистоту синтезованих речовин контролювали за допомогою ТШХ і елементним аналізом, виконаним на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Комп’ютерне прогнозування біологічної активності сполук здійснено за допомогою програми PASS [11].

Метилловий естер бензилкарбамінової кислоти 2

Через 25 % водний розчин натрій гідроксиду (11,2 г (2,8 моль) у 33,6 мл води) при температурі $-5 \div 0$ °C пропускали 7,8 г (0,11 моль) хлору. Отриманий розчин натрій гіпохлориту додавали при 20 °C по краплях протягом 30 хв до суспензії 13,4 г (0,1 моль) фенілацетаміду **1** в 145 мл метилового спирту. Після 2 год витримки реакційної маси при температурі 20 °C відганяли 90 мл метилового спирту у вакуумі (залишковий тиск 100–200 мм) при температурі бані не вищій за 65 °C. До кубового залишку при перемішуванні додавали 100 мл води, охолоджували до $5 \div 10$ °C, витримували при цій температурі 4 год. Осад, що випав, відфільтровували, промивали водою, сушили у вакуум-ексикаторі до сталої маси. Вихід сполуки **2** з $T_{\text{топл}}$ 62-64 °C становить 16 г (98 %).

4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензенсульфохлорид 3

До 53 мл (93,2 г, 0,8 моль) хлорсульфонової кислоти при перемішуванні і температурі -5 °C додавали порційно 16,4 г (0,1 моль) метилового естеру бензилкарбамінової кислоти **2**. Реакційну масу після витримки при перемішуванні та температурі $0 \div 5$ °C протягом 20–30 хв поступово нагрівали до $60 \div 65$ °C та витримували при цій температурі 2 год. Отриману сульфому масу охолоджували до 20 °C і додавали по краплях до суміші 200 мл води та 200 г льоду. Одержаний в’язкий продукт розчиняли у хлороформі. Хлороформний розчин відмивали від залишків кислот, сушили кальцій хлоридом. Осушений хлороформний розчин ізомерних сульфохлоридів концентрували (відганяли половину розчинника). З отриманого розчину сульфохлоридів петролейним ефіром висаджували *para*-ізомерий сульфохлорид (**3**). Вихід **3** з $T_{\text{топл}} = 75$ °C становить 15,81 г (60 %).

Натрієва сіль 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензентіосульфокислоти 5

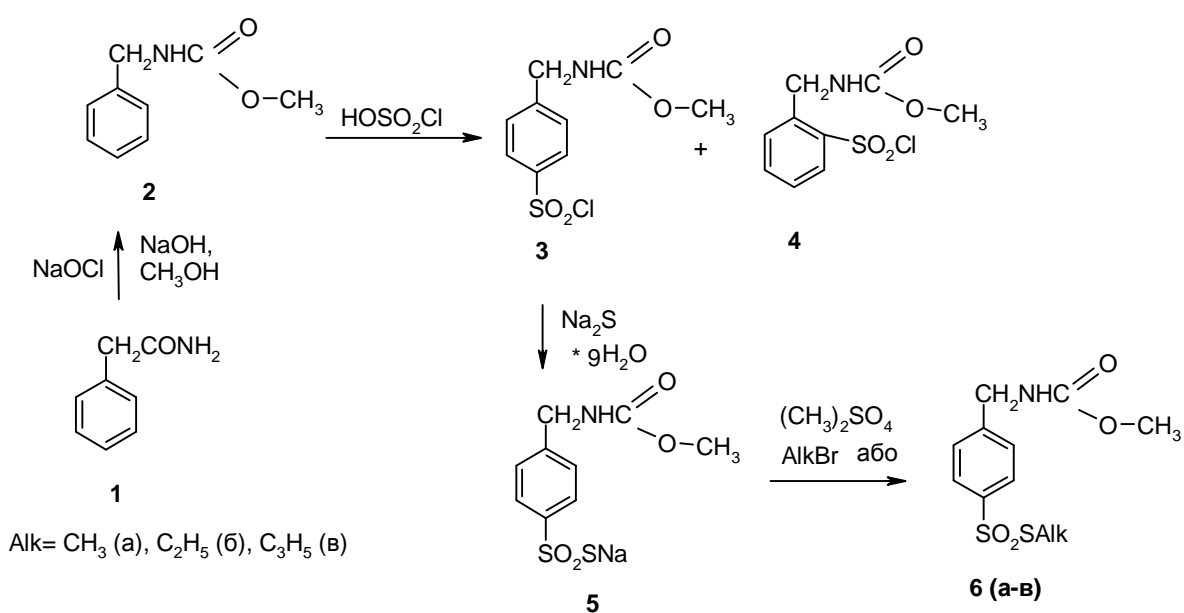
До 12,44 г (0,04 моль) розчину $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 15 мл води при температурі $-5 \div 0$ °C та інтенсивному перемішуванні додавали 10,0 г (0,04 моль) сульфохлориду **3**. Після 1 год витримки при охолодженні реакційну масу нагрівали до 60 °C та витримували 1 год, контролюючи рН

середовища (рН 9-10). Додавали 3 г активованого вугілля, витримували при нагріванні 15 хв, після чого фільтрували. Фільтрат упарювали до 2/3 вихідного об'єму, охолоджували. Осад, що випав, відфільтровували, промивали ізопропіловим спиртом. Вихід кристалічного продукту білого кольору 10,63 г (87 %).

Загальна методика синтезу алкілових S-естерів 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]бензентіосульфокислоти (6 а-в).

До розчину 0,007 моль тіосульфату **5** у водному ацетоні при температурі 20 °С додавали 0,007 моль алкілюючого реагенту. Реакційну масу витримували при температурі 20 °С. Тривалість витримки залежить від реакційної здатності алкілюючого реагенту. Ацетон видаляли потоком повітря; осад, що випав відфільтровували, промивали водою, сушили.

Обговорення результатів. Синтезовано S-алкілові естери 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]бензентіосульфокислоти за такою схемою перетворень:



Як вихідну сполуку для синтезу S-алкілових естерів 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]бензентіосульфокислоти використано метиловий естер бензилкарбамінової кислоти **2**, який можна одержати ацилюванням бензиламіну метилхлорокарбонатом або із фенолацетаміду за реакцією Гофмана.

Оскільки метилхлорокарбонат є високотоксичною сполукою, то для отримання метилового естеру бензилкарбамінової кислоти нами обрано фенолацетамід **1**, який використовується як проміжний продукт у хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Згідно з літературними даними, метиловий естер бензилкарбамінової кислоти зі сполуки **1** можна одержати, використовуючи як реагенти бром і розчин метилату натрію в абсолютному метиловому спирті, а також водний розчин натрій гіпохлориту [12].

Нами для одержання метилового естеру бензилкарбамінової кислоти реакцією Гофмана використано водний розчин натрій гіпохлориту, оскільки зазначений реагент є доступніший і дешевший.

У літературі згадується 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]бензенсульфохлорид виключно як можливий проміжний продукт у синтезі 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил]бензенсульфаміду без його виділення та ідентифікації [13]. З огляду на це ми дослідили хлорсульфування метилового естеру бензилкарбамінової кислоти **2**.

Взаємодію проводили з використанням трикратного надлишку хлорсульфонової кислоти. Спочатку метиловий естер бензилкарбамінової кислоти поступово додавали до охолодженої хлорсульфонової кислоти при $-5-0\text{ }^{\circ}\text{C}$, потім реакційну масу прогрівали до $60-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ і витримували при цій температурі 2 години. Продукт хлорсульфування при розкладі сульфомаси виливанням на суміш води з льодом виділено у вигляді в'язкої маси, яку при сильному охолодженні не вдалось закристалізувати. Очевидно, аналогічно як і у випадку хлорсульфування бензилфталіміду, під час реакції утворюється суміш *орто*- та *пара*-сульфохлоридів. З метою їх розділення одержаний в'язкий продукт розчиняли в хлороформі. Хлороформний розчин відмивали від залишків кислот, сушили кальцій хлоридом, концентрували. Концентрат обробляли петролейним етером, при цьому утворювався осад, який ідентифіковано (перетворенням його у відомий 4-амінометилбензенсульфамід) як 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензенсульфохлорид **3**. Сполука **3** – біла кристалічна речовина з $T_{\text{топл.}}=75\text{ }^{\circ}\text{C}$, отримана з виходом 60%. *Орто*-сульфохлорид **4** виділити в кристалічному вигляді з хлороформно-петролейного розчину не вдалося навіть при відгонці розчинників і тривалій витримці у вакуумі.

Отриманий 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензенсульфохлорид **3** окисно-відновною взаємодією з водним розчином натрій сульфіді перетворено на не відому раніше натрієву сіль відповідної тіосульфоїкислоти **5**, що є білою кристалічною високоплавкою речовиною, розчинною у воді і при нагріванні у спиртах.

Алкилуванням тіосульфату **5** диметилсульфатом або алкілбромідами в ацетоно-водному середовищі при кімнатній температурі за різної тривалості реакції, залежно від алкилувального реагенту синтезовано естери 4-[[метоксикарбоніл)аміно]метил}бензентіосульфоїкислоти **6 а-в**.

Характеристики сульфохлориду **3**, натрієвої солі **5** та тіосульфоестерів **6 а-в** подано в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристики синтезованих сполук **3, 5 та 6а-в**

№ спол	Вихід, %	$T_{\text{топл.}},\text{ }^{\circ}\text{C}$	Знайдено, %					Брутто-формула
			Обчислено, %					
			C	H	N	S	Cl	
3	60%	75-76	<u>40,51</u>	<u>3,62</u>	<u>5,24</u>	<u>12,01</u>	<u>14,66</u>	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClNO}_4\text{S}$
			40,98	3,79	5,31	12,14	15,01	
5	87%	225	<u>38,06</u>	<u>3,29</u>	<u>4,58</u>	<u>22,53</u>	-	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}_4\text{S}_2\text{Na}$
			38,16	3,53	4,94	22,61		
6а	81%	101-102	<u>43,58</u>	<u>4,45</u>	<u>4,95</u>	<u>23,15</u>	-	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}_2$
			43,63	4,72	5,09	23,27		
6б	71%	95-96	<u>45,36</u>	<u>4,96</u>	<u>4,59</u>	<u>21,95</u>	-	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$
			45,67	5,19	4,84	22,14		
6в	76%	61-62	<u>47,54</u>	<u>4,85</u>	<u>4,38</u>	<u>21,05</u>	-	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$
			47,84	4,98	4,65	21,26		

В ІЧ-спектрах тіосульфоестерів **6а-в** (табл. 2) спостерігаються інтенсивні смуги поглинання при $1132-1140\text{ cm}^{-1}$ та $1304-1314\text{ cm}^{-1}$, що відповідають симетричним та асиметричним коливанням групи SO_2 . Присутність карбметоксиаміного фрагмента підтверджується піками при $1628-1648\text{ cm}^{-1}$ і $3372-3380\text{ cm}^{-1}$ (смуги NH) і $1748-1742\text{ cm}^{-1}$ (смуги C=O).

Згідно з даними, опублікованими протягом останнього десятиріччя у фармацевтичних та фармакологічних літературних джерелах, міжнародні фармацевтичні корпорації для розроблення, дослідження, проведення доклінічних та клінічних випробувань, реєстрації та як остаточної цілі – виведення на ринок нового оригінального препарату затрачають 1 млрд доларів США та близько 10 років. Проте сьогодні керівники деяких фармацевтичних корпорацій стверджують, що ці цифри є явно занижені. Тому для інтенсифікації роботи доцільно використовувати нові сучасні підходи щодо організації досліджень, зокрема методи хемоінформатики (PASS, Molecular Docking, QSAR).

Дані повного спектра біологічної дії відомих і вперше синтезованих потенційних біологічно активних сполук, виявлення певних видів біологічної активності речовин та встановлення взаємозв'язку між структурою та біологічною дією може стати основою для практичного їх використання, зокрема як лікарських субстанцій. Крім того, у деяких випадках біологічна активність речовини є причиною небажаних токсичних ефектів, зокрема канцерогенної та мутагенної дій, які перешкоджають виробництву і використанню цих речовин. Розширений скринінг біологічної активності може визначити напрями подальших експериментальних досліджень синтезованих сполук без вагомих часових та фінансових затрат.

Для прогнозування подальших напрямів експериментальних досліджень біологічної активності синтезованих під час досліджень сполук використано комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), принцип роботи якої ґрунтується на аналізі залежності "структура-активність" для речовин з навчальної вибірки, яка містить понад 35000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фізіологічно активні сполуки), дані про які постійно поповнюються новими результатами біологічної активності сполук, опублікованими у науково-технічній літературі та численних базах даних, а також інформацією з неопублікованих документів [14]. Результати скринінгу наведено у табл. 3.

Таблиця 2

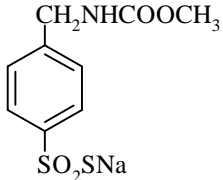
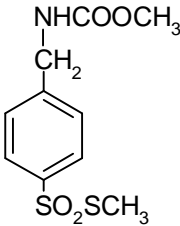
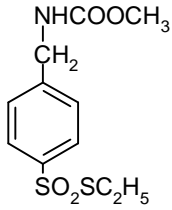
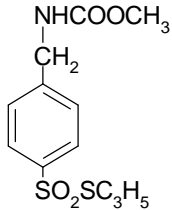
Дані ІЧ та ¹Н ЯМР спектроскопії сполук 3, 5 та ба-в

№ сп.	ІЧ спектр, частота поглинання ν , cm^{-1}	¹ Н ЯМР спектр, хімічний зсув δ , м.д.
3	3368 (NH); 2856 (CH ₂); 1744 (C=O); 1632 (NH); 1592, 1560, 1536 (C=C _{ар}); 1432 (C-H); 1400, 1364; 1140, 1064 (SO ₂); 848, 700, 604.	3.56 (3 H, s, CH ₃), 4.24 (2 H, s, CH ₂), 7.32 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.68 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.76 (1 H, s, NH)
5	3366 (NH); 2858 (CH ₂); 1742 (C=O); 1634 (NH); 1602, 1582, 1560 (C=C _{ар}); 1442, 1412 (C-H); 1316, 1162, 1132 (SO ₂), 1080, 1064, 848, 700, 604	3.52 (3 H, s, CH ₃), 4.35 (2 H, s, CH ₂), 7.36 (2 H, d, $J=8.40$ Hz, Ar), 7.66 (2 H, d, $J=8.10$ Hz, Ar) 7.94 (1 H, s, NH)
ба	3372 (NH); 2912 (CH ₂); 2856 (C-H _{алк}); 2856 (C-H _{алк}); 1746 (C=O); 1628 (NH); 1616, 1592, 1536 (C=C _{ар}); 1416 (C-H); 1304, 1140 (SO ₂); 1060, 868, 604 (C-H).	2.26 (3 H, s, CH ₃), 3.48 (3 H, s, CH ₃), 4.18 (2 H, s, CH ₂), 7.32 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.66 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.98 (1 H, s, NH)
6б	3380 (NH); 2908 (CH ₂); 2850 (C-H _{алк}); 1748 (C=O); 1632(NH); 1608, 1596, 1552 (C=C _{ар}); 1410 (C-H); 1312, 1132 (SO ₂); 1058, 848, 608 (C-H).	1.28 (3 H, t, $J=7.20$ Hz, CH ₃), 3.02 (2 H, q, $J=7.20$ Hz, CH ₂), 3.52 (3 H, s, CH ₃), 4.32 (2 H, s, CH ₂), 7.44 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.76 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 8.04 (1 H, s, NH)
6в	3376 (NH); 2896 (CH ₂); 2848(C-H _{алк}); 1742 (C=O); 1648(NH); 1628(C=C _{алкен}); 1604, 1568 (C=C _{ар}); 1400(C-H); 1314, 1138 (SO ₂); 892 (CH=CH ₂).	1.96 (3 H, s, CH ₃), 4.02 (2H, dd, -CH ₂ S-), 4.28 (2 H, s, CH ₂), 5.54-5.32 (2H, dd, $J=7,0$ Hz CH ₂), 5.96 (1 H, m, CH), 6.93 (2 H d, $J=14.70$ Hz, Ar) 7.74 (2 H, d, $J=7.80$ Hz, Ar), 7.97 (1 H, s, NH)

Результати скринінгу підтверджують перспективність біологічних досліджень синтезованих сполук як інгібіторів диметилалілової трансферази, а також інгібіторів АТФази фосфоліпідної-транслокації та лікування різного роду фобій.

Висновки. 1. Розроблено препаративну методику хлорсульфування метилового естеру бензилкарбамінової кислоти. 2. Виділено та ідентифіковано 4-{{(метоксикарбоніл)аміно}метил}-бензенсульфохлорид. 3. Вперше одержано невідомий натрій 4-{{(метокси-карбоніл)-аміно}метил}бензентіосульфонат та проведено його алкілювання диметилсульфатом, етил- та алілбромідами. 4. Проведено прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук з використанням

**Прогнозований скринінг біологічної активності синтезованих сполук
з використанням інтернет-сервісу PASS**

№	Сполука	Активність		
		P _a	P _i	
5		0,671	0,089	Phobic disorders treatment
		0,642	0,083	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,617	0,061	CYP2H substrate
		0,568	0,037	Calcium channel (voltage-sensitive) activator
		0,585	0,074	Polyporopepsin inhibitor
		0,562	0,062	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
		0,562	0,088	Acrocylindropepsin inhibitor
		0,562	0,088	Chymosin inhibitor
		0,562	0,088	Saccharopepsin inhibitor
		0,541	0,075	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
		0,507	0,050	Chloride peroxidase inhibitor
6a		0,653	0,079	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,561	0,040	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,551	0,031	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,513	0,059	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,509	0,040	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
		0,480	0,108	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
		0,479	0,104	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
6б		0,653	0,079	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,561	0,040	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,551	0,031	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,530	0,043	Chloride peroxidase inhibitor
		0,513	0,059	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,509	0,040	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
6в		0,653	0,079	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
		0,561	0,040	Phospholipid-translocating ATPase inhibitor
		0,551	0,031	Cl--transporting ATPase inhibitor
		0,530	0,043	Chloride peroxidase inhibitor
		0,513	0,059	Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase inhibitor
		0,509	0,040	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor

1. E. Santos. *Synthesis Method for Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in Anagasta kuehniella (Lepidoptera Pyralidae)*. / E. Santos, F. Gonçalves, P. Prado, D. Sasaki, D. Lima, M. Macedo // *Int. J. Mol. Sci.* – 2012. – Vol. 13. – P. 15241–15251. 2. Hyeon Jin Kim. *Electrochemically active cyclic disulfide-ended organic silane linkage for preparation of multi-biofunctional electrode surfaces* / Hyeon Jin Kim, Seung-Ryong Kwon, Kyuwon Kim // *Electrochemistry Communications*. – 2012. – Vol. 20. – P. 52–55. 3. Sotirova A. *The importance of rhamnolipid-biosurfactant-induced changes in bacterial membrane lipids of Bacillus subtilis for the antimicrobial activity of thiosulfonates* / Sotirova A., Avramova T., Stoitsova S., Lazarkevich I., Lubenets V., Karpenko E., Galabova D. // *Curr. Microbiol.* 2012. – №65(5):534–541. 4. Патент на винахід 77586. Україна. МПК7 А 01 N 29/08, 31/14, 33/06, 33/08, C07C 381/04. Застосування S-етил-4-амінобензентіосульфону як біоциду для захисту нафто-

продуктів, металів та обладнання / Швед О.В., Лубенець В. І., Баранович Д. Б., Новіков В. П., Яріш М.Є. // № а 2005 04194 заяв. 04.05.2005; опублік. 15.12.2006. – Бюл. № 12. 5. Патент на винахід UA 67037 А. Україна. МПК 7 C07C381/00, C07C381/04. б-Гідроксиалкілові S-естеритіосульфокислот, спосіб їх отримання, алкілюючий реагент солей тіосульфокислот / Лубенець В. І., Баранович Д. Б., Новіков В. П. // № 2003054926; Заявл. 29.05.2003; Опубл. 15.06.2004. – Бюл. № 6. 6. B. Reeves. Selective trapping of SNO-BSA and GSNO by benzenesulfinic acid sodium salt: mechanistic study of thiosulfonate formation and feasibility as a protein S-nitrosothiol detection strategy/ B. Reeves, J. Hilmer, L. Mellmann, M. Hartzheim, K. Poffenberger, K. Johnson, N. Joshi, D. Singel, P. Grieco // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – Vol. 54. – P.5707–5710. 7. V. Lubenets. The plant protection remedies of thiosulfonate type / V. Lubenets, S. Vasylyuk, D. Baranovych, O. Komarovska-Porokhnyavec, K. Rayevska, O. Zaichenko, V. Novikov // *Chemicals in Agriculture and Environment*. – 2007. – Vol. 8. – P. 163–167. 8. Nawrot Urzula. Aktywnosc przeciwwgrzybicza syntetycznych pochodnych allicyny – kontynuacja badan / Nawrot Urzula, Zaczynska Ewa, Czarny Anna, Lubenets Vira, Karpenko Elena // *Mikologia Lekarska*. – 2012. – No. 4 (19). – P. 143–146. 9. Lubenets Vira. Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure/ Lubenets Vira, Karpenko Olena, Ponomarenko Mykola, Zahoriy Gleb, Krychkovska Aelita, Novikov Volodymyr // *Chemistry & Chemical technology*. – 2013. – 119–124. 10. М. Д. Машковський Лекарственные средства: В 2т Т. 2. – 14-е изд., перераб., исп. и доп. – М.: ООО “Издательство Новая Волна”: Издатель С. Б. Давидов. – 2001. – Т. 2. – 286 с. 11. Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [Электронный ресурс]: веб-сервис, позволяющий зарегистрированным пользователям получать прогноз спектра биологической активности на основе структурной формулы химического соединения – Режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>. 12. Par M. M. Surl'action de l'hypochlorite de sodium, et du chlorure de l'aleolate de sodium, surl'amide hydrocinnamique / Par M. M., R. A. Weerman et W. J. A. Jongkees // *Rec. Trav.chim.Paus Bass*. – 1906. – Vol. 25. – P. 238–243. 13. М. В. Рубцов. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – М.: Медицина, 1971. – С. 115. 14. A. Lagunin. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // *Bioinformatics*. – 2000. – Vol. 16 (8). – P. 747–748.