

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА НОВЫХ 5-ГИДРОКСИ-2-[(ГЕТАРИЛТИО)МЕТИЛ]-4Н-ПИРАН-4-ОНОВ

© 2021 г. В. В. Доценко^{a,b,*}, Д. Д. Гузь^a, Д. Т. Тебиев^a, В. К. Киндоп^a, Н. А. Аксенов^b, И. В. Аксенова^b, Е. Е. Нетреба^c

^a Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

^c Таврическая академия Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского, Симферополь, 295007 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 10 июля 2021 г.

После доработки 28 июля 2021 г.

Принято к печати 29 июля 2021 г.

Взаимодействие 2-тиоксоазинов с хлоркойевой кислотой в присутствии КОН в ДМФА приводит к образованию новых гибридных молекул, содержащих связанные SCH₂-спейсером фрагменты койевой кислоты и азаетероцикла. Проведено прогнозирование параметров биодоступности *in silico*, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

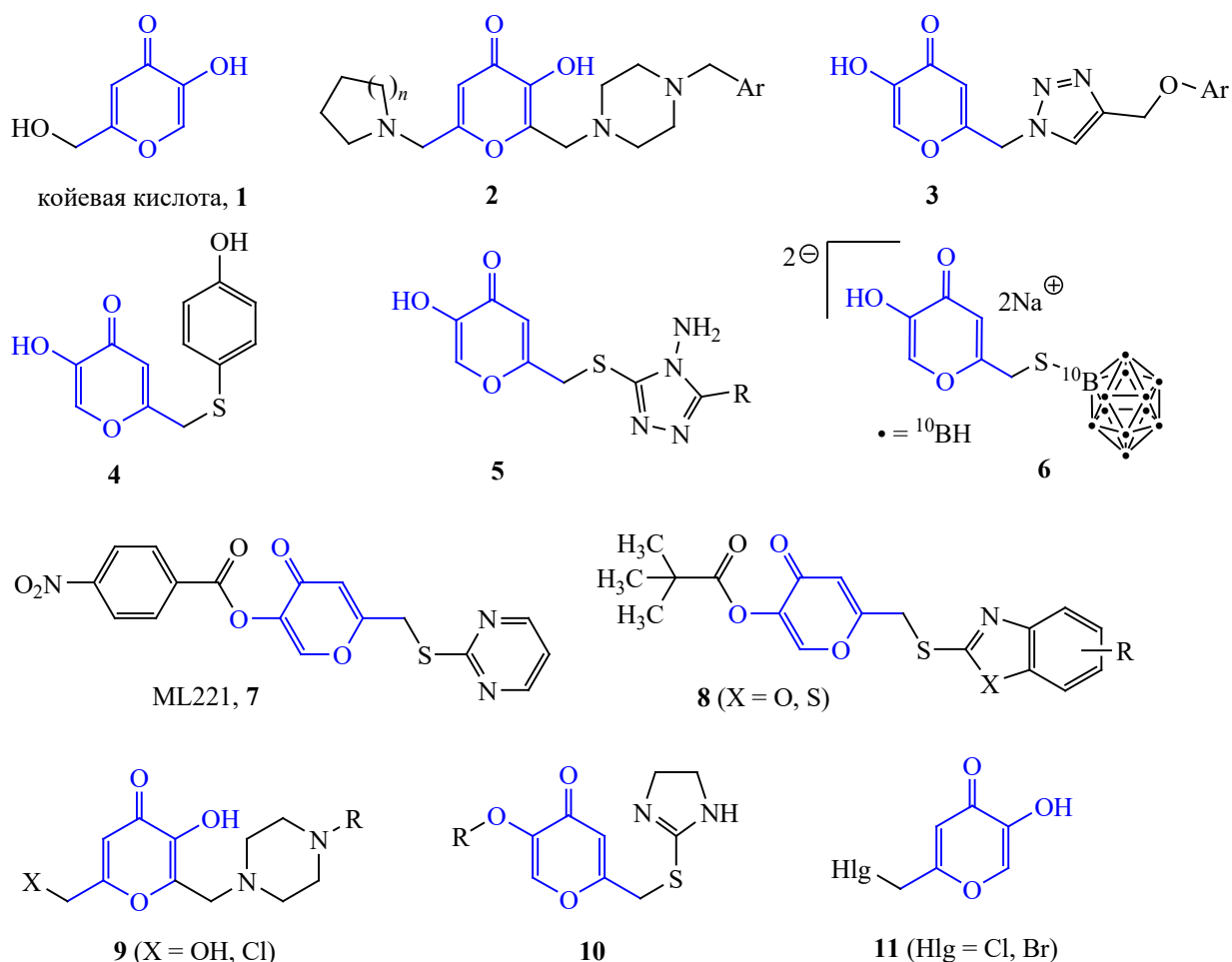
Ключевые слова: хлоркойевая кислота, 3-цианопиридин-2(1H)-тионы, 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалины, S-алкилирование, расчетная биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21090055

Койевая кислота **1** (5-гидрокси-2-гидроксиметил-4H-пиран-4-он) широко применяется как в фарминдустрии, агрохимии, косметологии [1–5], так и в качестве лиганда для комплексных соединений [6] и строительных блоков для построения гетероциклических молекул с биологической активностью [7–9]. Будучи одним из самых изученных и доступных нетоксичных ингибиторов тирозиназы [10, 11], койевая кислота как биоактивная молекула в то же время не лишена недостатков, среди которых следует отметить недостаточную стабильность при хранении в составе композиций и относительно невысокую ингибирующую активность. По этой причине в последние годы получило развитие направление химии γ-пиронов, связанное с получением конъюгатов койевой кислоты, либо иных производных, обычно функционализированных по спиртовым группам или положению C⁶ [12–18]. Среди новых эффективных ингибиторов тирозиназы стоит отметить ряд гибридных молекул,

сочетающих в себе остаток койевой кислоты и ароматического/гетероциклического фрагмента – например, основания Манниха **2** [18], производные 1,2,3-триазола **3** [19, 20], замещенный тиофенол **4** [21] или 4-амино-1,2,4-триазолы **5** [22] (схема 1). Помимо этого, известен ряд гибридных структур с фрагментом койевой кислоты, демонстрирующих иной спектр биологического действия. Так, функционализация фрагментом койевой кислоты использована для создания меченых изотопом ¹⁰B производных додекаборантиола **6** для бор-нейтронозахватной терапии рака [23]; соединение ML221 **7** является высокоэффективным антагонистом апилинового рецептора APJ с возможным применением в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы [24] (схема 1). Эфиры пивалиновой кислоты **8** зарекомендовали себя как эффективные ингибиторы эластазы нейтрофилов, пригодные для лечения воспалительных заболеваний легких [25], тогда как производные пиперазина **9** обнару-

Схема 1.



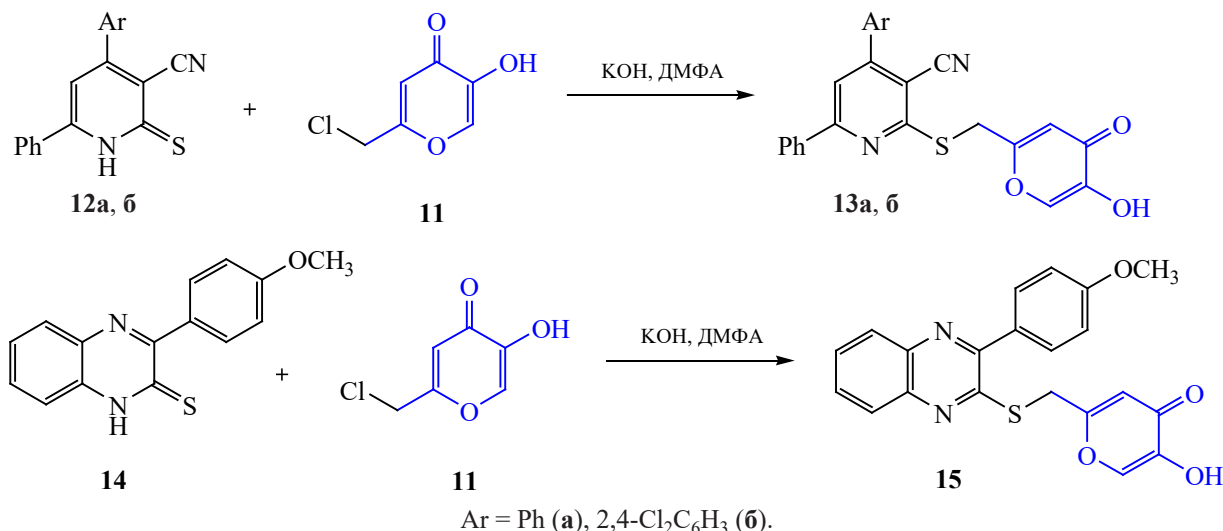
живают противотуберкулезное [26] и антираковое [27] действие. Согласно патентным данным [28], производные 2-меркаптоимидазолина **10** проявляют антибактериальное действие.

Одним из наиболее доступных способов функционализации койевой кислоты является ее трансформация в бромкойевую или хлоркойевую кислоту **11**, с дальнейшим замещением атома галогена различными нуклеофилами. Из числа S-нуклеофилов в реакцию замещения вводились тиомочевины [28–33], алкилмеркаптаны [29, 30, 34], тиофенолы [21, 35], арилсульфинаты натрия [36], тиоцианаты щелочных металлов [36–39], соли S-гликозилизиотиурония [40], различные меркаптоазолы [22, 25, 28, 29, 41], 2-меркаптопиримидины [24, 42], 2-меркаптохиназолины [43, 44], моно- и дитиофосфаты [45, 46]. Многие из полученных таким образом соединений представляют интерес для агрохимии

как регуляторы роста и гербициды, сравнимые по эффективности с Флуазифопом-П [29], либо как инсектициды [45, 46]. В целом, анализ литературных позволяет заключить, что вопрос взаимодействия галогенкойевых кислот с S-нуклеофилами гетероциклического ряда относительно мало изучен. Например, доступные и хорошо зарекомендовавшие себя в гетероциклическом синтезе 3-цианопиридин-2(1H)-тионы и таутомерные им меркаптаны (обзорные работы см. [47–54]) ранее в реакцию с 5-гидрокси-2-хлорметил-4H-пиран-4-оном не вводились. В то же время, ожидаемые продукты представляют интерес как перспективные фармпрепараты, агрохимикаты и реагенты для тонкого органического синтеза.

Нами было изучено взаимодействие ряда активных S-нуклеофилов азаетероциклического ряда с хлоркойевой кислотой **11** (Hlg = Cl). Уста-

Схема 2.



новлено, что 2-тиоксопиридины **12a, б** реагируют с хлоридом **11** в присутствии 1 экв. 10%-ного водного KOH с образованием ранее не описанных гибридных молекул **13a, б**, содержащих фрагменты койевой кислоты и никотинонитрила (схема 2). В аналогичных условиях 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалин **14** превращается в соединение **15** с выходом 28%.

Строение полученных соединений подтверждается комплексом спектральных данных. В ИК спектрах соединений **13, 15** обнаруживается полоса поглощения при 1646–1649 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям сопряженной карбонильной группы γ-пирана, а также широкая полоса при 3226–3253 см⁻¹ (O–H); в спектрах соединений **13a, б** также наблюдается полоса поглощений в области 2218–2223 см⁻¹ (сопряженная цианогруппа). В спектрах ЯМР ¹H соединений **13, 15** наблюдаются синглеты при 4.47–4.64 м. д. (SCH₂), а также сигналы 5-гидроксипиран-4-онового фрагмента при 6.47–6.59 (H³), 8.01–8.09 (H⁶), 9.11–9.15 м. д. (OH). В спектрах ЯМР ¹³C соединений **13, 15** характерными являются сигналы при 30.8–31.6 (SCH₂), 112.1–112.9 (C³-пиран), 139.6–139.8 (C⁶-пиран), 143.5–145.8 (C⁵-пиран), 163.1–163.8 (C²-пиран) и 173.6 м. д. (C=O).

В контексте известной биологической активности производных койевой кислоты [7–11], никоти-

нитрилов и хиноксалинов (недавние обзорные работы см. [55–58] и [59–67] соответственно), представлялось целесообразным провести предварительное исследование *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для новых гибридных молекул. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500, cLogP ≤ 5.0, TPSA ≤ 140 Å², число акцепторов водородных связей ≤ 10, доноров ≤ 5] [68–70] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [71]. Рассчитаны следующие параметры: cLogP (логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой log(c_{octanol}/c_{water}), растворимость (logS), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходство с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 1.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, значение cLogP для всех структур указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [68–70]. В то же время, для всех соединений значение logS < –4.0 указывает на невысокую раствори-

Таблица 1. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **13a**, **6**, **15**, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug-likeness	drug score
13a	–	±	–	–	3.81	–6.86	412	108.5	–2.83	0.18
13b	–	±	–	–	5.02	–8.34	480	108.5	–1.53	0.14
15	+	±	–	+	2.69	–4.62	392	106.8	1.93	0.31

^a Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Таблица 2. Расчетные параметры ADMET для соединений **13a**, **6**, **15**^a

№	Проникновение через ГЭБ	Гастроинтестинальная абсорбция	Ингибирование цитохромов P450					Острая токсичность (крысы), ЛД ₅₀ lg(ммоль/кг) мг/кг		
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	IP	IV	Oral
13a	–	+	+	+	+	+	+	<u>0.215</u> 677.4	<u>–0.429</u> 153.7	<u>0.472</u> 1224.0
13b	–	–	+	+	+	–	+	<u>0.167</u> 706.5	<u>–0.484</u> 157.8	<u>0.728</u> 2571.0
15	–	+	+	+	+	+	+	<u>–0.007</u> 385.9	<u>–0.423</u> 148.2	<u>0.716</u> 2040.0

^a Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта, число означает вероятность эффекта в долях от единицы.

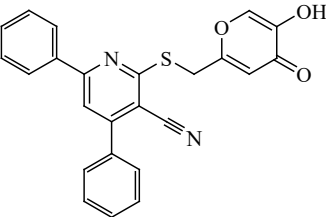
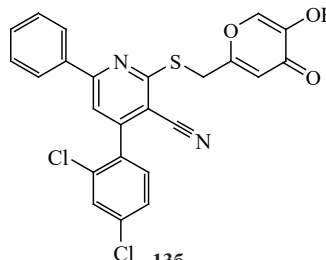
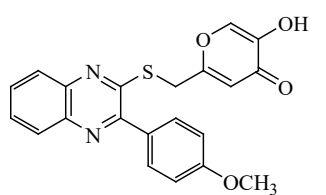
^b IP (IntraPeritoneal) – внутрибрюшинное введение, IV (Intra Venous) – внутривенное введение, Oral – пероральное введение.

мость (менее 1×10^{-4} моль/л). Молекулярные массы всех соединений и показатели параметра TPSA соответствуют критериям пероральной биодоступности. Соединения демонстрируют умеренный риск онкогенного действия, ассоциированный с наличием 5-гидроксипиран-4-онового фрагмента. Однако суммарные предсказанные значения показателя фармакологического потенциала соединения (drug score) достаточно высоки. Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и вероятных мишеней также использовали программные пакеты SwissADME [72] и GUSAR [73]. Результаты приведены в табл. 2. В целом, оценка острой токсичности позволяет отнести все соединения к IV и

V классам опасности согласно критериям OECD [74]. Для всех соединений постулируется ингибирующее действие в отношении широкого круга изоформ цитохрома P450.

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [75] на базе веб-сервера GalaxyWeb [76, 77]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводили в режиме Binding compatability prediction и Re-ranking

Таблица 3. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений **13a**, **6**, **15**

Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докинговая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
 13a	4luv	P27694	0.283	–18.510	0.422
	5l7h	P08235	0.183	–27.591	0.390
	5dx4	O60885	0.181	–24.010	0.361
	2yek	P25440,P25440	0.144	–25.314	0.334
	6qfq	Q07820	0.144	–25.224	0.333
	2vv2	P37231	0.124	–26.546	0.323
	3zk6	Q07817,Q07817	0.113	–26.689	0.313
	4kiq	Q16539	0.120	–24.931	0.307
	6azv	P14902,P14902	0.092	–28.363	0.305
	4rqv	O15530	0.140	–21.431	0.301
 13b	4luv	P27694	0.263	–18.691	0.403
	4rqv	O15530	0.229	–20.030	0.379
	6icj	P37231	0.151	–26.877	0.352
	4mdn	Q00987	0.160	–24.357	0.342
	5nkh	P29317	0.135	–23.493	0.311
	6qfq	Q07820	0.104	–26.915	0.306
	5nxd	P53671,P53671	0.075	–30.235	0.302
	4rak	P55055	0.104	–26.374	0.302
	5yxl	Q96RI1	0.077	–29.239	0.297
	4tpw	P06730	0.127	–21.695	0.290
 15	5d3s	O60885	0.292	–21.774	0.455
	4alg	P25440	0.201	–22.203	0.367
	5l7e	P08235	0.159	–23.347	0.334
	4luv	P27694	0.211	–15.684	0.328
	2yw5	Q15059	0.168	–20.611	0.322
	6s56	Q6PL18	0.148	–20.850	0.304
	5o2d	Q460N5	0.108	–24.657	0.293
	3l3z	P10275,Q9Y6Q9	0.098	–25.460	0.289
	6qfq	Q07820	0.112	–22.685	0.282
	5ugm	P37231	0.087	–25.772	0.280

using docking. В табл. 3 представлены результаты докинга по каждому из соединений **13a**, **6**, **15** для 10 комплексов мишень-лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 3, общими рецепторами для соединений **13a**, **6**, **15** являются фосфопротеин RPA (Replication Protein A, PDB ID 4luv), отвечаю-

щий за репликацию и репарацию ДНК у эукариот, 3-фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа-1 (PDK1, PDB ID 4rqv), и регулятор апоптоза Mcl-1 (PDB ID 6qfq) (рис. 1). Таким образом, 5-гидрокси-2-[(гетарилтио)метил]-4H-пиран-4-оны **13a**, **6**, **15** могут рассматриваться как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов для лечения и терапии онкозаболеваний.

Таким образом, нами разработан способ получения ранее неописанных 5-гидрокси-2-[(гетарилтио)метил]-4H-пиран-4-онов.

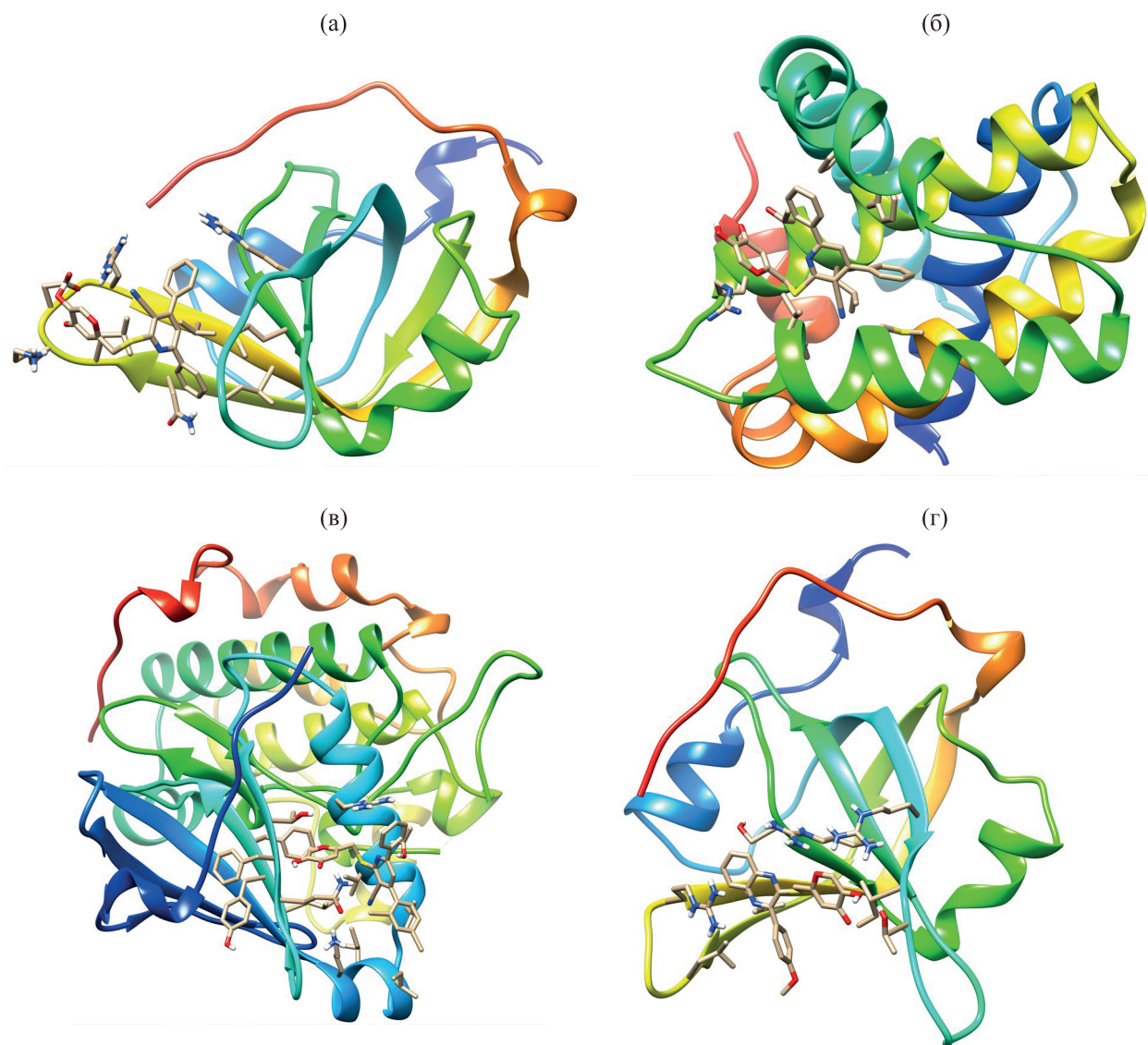


Рис. 1. Прогнозируемая структура протеин-лигандных комплексов для соединения **13a** и фосфопротеина RPA (PDB ID 4luv) (а), соединения **13a** и протекина Mcl-1 (PDB ID 6qfq) (б), соединения **13b** и протеинкиназы PDK1 (PDB ID 4rqv) (в), хиноксалина **15** и фосфопротеина RPA (PDB ID 4luv) (г) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius). Молекулярная графика визуализирована с использованием программного комплекса UCSF Chimera [78, 79].

рилтио)метил]-4Н-пиран-4-онов взаимодействием соединений ряда 2-тиоксоникотинитрила и 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалина с 5-гидрокси-2-хлорметил-4Н-пиран-4-оном (хлоркойевой кислотой). Результаты экспериментов *in silico* по оценке вероятных протеиновых мишеней, токсичности и параметров биодоступности позволяют рассматривать полученные соединения как перспективные объекты для разработки новых препаратов с противоопухолевым действием.

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 9 2021

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 и 100.63 МГц соответственно) в растворе ДМСО- d_6 . Хромато-масс-спектры соединений записывали на приборе Bruker Customer

MicroTOF в диапазоне 50–1200 m/z , метод ионизации – электроспрей (ESI). Элементный анализ проводили на приборе Elementar vario Micro cube. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (производство «ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1) или этилацетат, проявитель – пары иода, УФ детектор.

Исходные 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы **12а, б** [80, 81] и 2-тиоксо-1,2-дигидрохиноксалин **14** [82] получали по известным методикам. Хлоркойевая кислота **11** получена обработкой коммерческой койевой кислоты хлористым тионилем [83].

Общая методика синтеза 5-гидрокси-2-[(гетарилтио)метил]-4*H*-пиран-4-онов 13а, б, 15. Соответствующий 2-тиоксоникотинонитрил **12а, б** или тион **14** (2 ммоль) суспендировали в 2 мл ДМФА, затем добавляли водный 10%-ный раствор КОН (1.03 мл, 2 ммоль, d 1.09 г/мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре до растворения, затем через бумажный фильтр по каплям прибавляли к раствору 321 мг (2 ммоль) хлоркойевой кислоты **11** в 0.5 мл ДМФА. Смесь перемешивали 30 мин, образовавшийся осадок продукта S-алкилирования отфильтровывали, промывали 50%-ным этанолом и сушили при 60°C.

2-[(5-Гидрокси-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)метил]тио}-4,6-дифенилникотинонитрил (13а**). Выход 75%, светло-коричневый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1647 (C=O), 2218 (C≡N), 3239 (O–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.64 с (2H, SCH₂), 6.50 с (1H, H³_{пиран}), 7.53–7.59 м (6H, H-Ph), 7.74–7.77 м (2H, H-Ph), 7.96 с (1H, H⁵-Py), 8.09 с (1H, H⁶_{пиран}), 8.24–8.26 м (2H, H-Ph), 9.15 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 30.8 (SCH₂), 103.1 (C–C≡N), 112.2* (C³H, пиран), 115.5 (C≡N), 116.9* (C⁵, Py), 127.6* (2C, CH, Ph), 128.7* (2C, CH, Ph), 128.9* (2C, CH, Ph), 129.0* (2C, CH, Ph), 130.2* (C⁴H, Ph), 131.0* (C⁴H, Ph), 135.5 (C¹, Ph), 136.4 (C¹, Ph), 139.8* (C⁶H, пиран), 145.8 (C⁵, пиран), 154.5 (Py), 158.1 (Py), 160.6 (Py), 163.8 (C², пиран), 173.6 (C=O). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 451.05 [$M + K$]⁺ (100), 863.15 [$2M + K$]⁺. Найдено, %: C 69.77; H 4.06; N 6.90. C₂₄H₁₆N₂O₃S (M 412.46). Вычислено, %: C 69.89; H 3.91; N 6.79.**

2-[(5-Гидрокси-4-оксо-4*H*-пиран-2-ил)метил]тио}-6-фенил-4-(2,4-дихлорфенил)никотинонитрил (13б**). Выход 30%, коричневый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1649 (C=O), 2223 (C≡N), 3226 (O–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.64 с (2H, SCH₂), 6.47 с (1H, H³_{пиран}), 7.52–7.56 м (5H, H-Ar), 7.65–7.66 м (2H, H-Ar), 7.90 д (1H, H-Ar, ^4J 0.9 Гц), 7.99 с (1H, H⁵-Py), 8.01 с (1H, H⁶_{пиран}), 8.22–8.24 м (2H, H-Ar). Сигнал OH не проявляется вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 30.8 (SCH₂), 104.6 (C–C≡N), 112.1* (C³H, пиран), 114.5 (C≡N), 117.5* (C⁵, Py), 127.6* (CH, Ar), 127.9* (CH, Ar), 129.1* (CH, Ar), 131.2* (CH, Ar), 132.3* (CH, Ar), 132.5 (Ar), 133.6 (Ar), 135.4 (Ar), 136.1 (Ar), 139.6* (C⁶H, пиран), 145.8 (C⁵, пиран), 151.5 (Py), 158.3 (Py), 160.1 (Py), 163.1 (C², пиран), 173.6 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 481.50 [$M + \text{Na}$]⁺ (100), 985.02 [$2M + \text{Na}$]⁺. Найдено, %: C 59.74; H 3.10; N 5.94. C₂₄H₁₄Cl₂N₂O₃S (M 481.35). Вычислено, %: C 59.89; H 2.93; N 5.82.**

5-Гидрокси-2-[(3-(4-метоксифенил)хиноксалин-2-ил]тио}метил)-4*H*-пиран-4-он (15**). Выход 28%, коричневый порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O), 3253 (O–H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.85 с (3H, MeO), 4.47 с (2H, SCH₂), 6.59 с (1H, H³_{пиран}), 7.10–7.12 м (2H, H-Ar), 7.72–8.03 м (8H, H-Ar, наложение с H⁵_{пиран}), 9.11 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 31.6 (SCH₂), 55.3* (MeO), 112.9* (C³H, пиран), 113.9* (CH, Ar), 127.1* (CH, Ar), 128.8* (CH, Ar), 129.0* (CH, Ar), 129.1* (CH, Ar), 130.4* (CH, Ar), 130.5* (CH, Ar), 139.1 (Ar), 139.8* (CH, пиран), 143.5* (C⁵, пиран), 145.7 (Ar), 152.4 (Ar), 152.9 (Ar), 160.6 (Ar), 163.6 (C², пиран), 173.6 (C=O). Найдено, %: C 64.15; H 4.22; N 7.24. C₂₁H₁₆N₂O₄S (M 392.43). Вычислено, %: C 64.27; H 4.11; N 7.14.**

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Гузь Диана Денисовна ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1230-1305>

Тебиев Дмитрий Тимурович ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2855-2205>

Киндоп Вячеслав Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9005-9668>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

Нетребя Евгений Евгеньевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9292-1904>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования Эколого-аналитического центра Кубанского государственного университета.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-43-230007 p_a, а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beélik A. // Adv. Carbohydr. Chem. 1956. Vol. 11. P. 145. doi 10.1016/S0096-5332(08)60118-6
2. Saeedi M., Eslamifar M., Khezri K. // Biomed. Pharmacother. 2019. Vol. 110. P. 582. doi 10.1016/j.biopha.2018.12.006
3. Aytemir M.D., Karakaya G. Kojic acid derivatives. Medicinal Chemistry and Drug Design. Rijeka: InTech Open Access Publisher, 2012, P. 1. doi 10.5772/31006
4. Chaudhary J., Pathak A.N., Lakhawat S. // Ann. Res. Rev. Biol. 2014. P. 3165. doi 10.9734/ARRB/2014/10643
5. Mohamad R., Mohamed M.S., Suhaili N., Salleh M.M., Ariff A.B. // Biotech. Mol. Biol. Rev. 2010. Vol. 5. N 2. P. 24. doi 10.5897/BMBR2010.0004
6. Kandoller W., Kurzwernhart A., Hanif M., Meier S.M., Henke H., Keppler B.K., Hartinger C.G. // J. Organomet. Chem. 2011. Vol. 696. N 5. P. 999. doi 10.1016/j.jorganchem.2010.11.010
7. Zirak M., Eftekhari-Sis B. // Turk. J. Chem. 2015. Vol. 39. N 3. P. 439. doi 10.3906/kim-1502-55
8. Mohajer F., Mohammadi Ziarani G. // Heterocycles. 2021. Vol. 102. N 2. P. 211. doi 10.3987/REV-20-936
9. Chaudhary A. // Curr. Org. Chem. 2020. Vol. 24. N 14. P. 1643. doi 10.2174/1385272824999200622113153
10. Saruno R., Kato F., Ikeno T. // Agric. Biol. Chem. 1979. Vol. 43. N 6. P. 1337. doi 10.1271/bbb1961.43.1337
11. Cabanes J., Chazarra S., Garcia-Carmona F. // J. Pharm. Pharmacol. 1994. Vol. 46. N 12. P. 982. doi 10.1111/j.2042-7158.1994.tb03253.x
12. Noh J.M., Kwak S.Y., Kim D.H., Lee Y.S. // Biopolymers (Pept. Sci.). 2007. Vol. 88. N 2. P. 300. doi 10.1002/bip.20670
13. Noh J.M., Kwak S.Y., Seo H.S., Seo J.H., Kim B.G., Lee Y.S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009. Vol. 19. N 19. P. 5586. doi 10.1016/j.bmcl.2009.08.041
14. Lee Y.S., Park J.H., Kim M.H., Seo S.H., Kim H.J. // Arch. Pharm. 2006. Vol. 339. N 3. P. 111. doi 10.1002/ardp.200500213
15. Singh B.K., Park S.H., Lee H.B., Goo Y.A., Kim H.S., Cho S.H., Lee J.H., Ahn G.W., Kim J.P., Kang S.M., Kim, E.K. // Ann. Dermatol. 2016. Vol. 28. N 5. P. 555. doi 10.5021/ad.2016.28.5.555
16. Lachowicz J.I., Nurchi V.M., Crisponi G., Pelaez M.D.G.J., Rescigno A., Stefanowicz P., Cal M., Szweczek Z. // J. Inorg. Biochem. 2015. Vol. 151. P. 36
17. Hashemi S.M., Emami S. // Pharm. Biomed. Res. 2015. Vol. 1. N 1. P. 1. doi 10.18869/acadpub.pbr.1.1.1
18. Karakaya G., Türe A., Ercan A., Öncül S., Aytemir M.D. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 88. paper N 102950. doi 10.1016/j.bioorg.2019.102950
19. Ashoori M., Khoshneviszadeh M., Khoshneviszadeh M., Moradi S.E., Rafiei A., Kardan M., Emami S. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 82. P. 414. doi 10.1016/j.bioorg.2018.10.069
20. Ashoori M., Khoshneviszadeh M., Khoshneviszadeh M., Rafiei A., Kardan M., Yazdian-Robati R., Emami S. // Eur. J. Med. Chem. 2020. Vol. 201. Paper N 112480. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112480
21. Rho H.S., Baek H.S., Ahn S.M., Kim M.K., Ghimeray A.K., Cho D.H., Hwang J.S. // Bull. Korean Chem. Soc. 2010. Vol. 31. N 8. P. 2375. doi 10.5012/bkcs.2010.31.8.2375
22. Xie W., Zhang J., Ma X., Yang W., Zhou Y., Tang X., Zou Y., Li H., He J., Xie S., Zhao Y., Liu F. // Chem. Biol. Drug Des. 2015. Vol. 86. N 5. P. 1087. doi 10.1111/cbdd.12577
23. Takeuchi K., Hattori Y., Kawabata S., Futamura G., Hiramatsu R., Wanibuchi M., Tanaka H., Masunaga S.-i., Ono K., Miyatake S.-I., Kirihata M. // Cells. 2020. Vol. 9. N 6. Paper N 1551. doi 10.3390/cells9061551
24. Maloney P.R., Khan P., Hedrick M., Gosalia P., Milewski M., Li L., Roth G.P., Sergienko E., Suyama E., Sugarman E., Nguyen K., Mehta A., Vasile S., Su Y., Stonich D., Nguyen H., Zeng F.-Y., Novo A.M., Vicchiarelli M., Diwan J., Chung T.D.Y., Smith L.H., Pinkerton A.B. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 22. N 21. P. 6656. doi 10.1016/j.bmcl.2012.08.105

25. Lucas S.D., Gonçalves L.M., Carvalho L.A.R., Correia H.F., Da Costa E.M.R., Guedes R.A., Moreira R., Guedes R.C. // J. Med. Chem. 2013. Vol. 56. N 23. P. 9802. doi 10.1021/jm4011725
26. Karakaya G., Aytemir M.D., Özçelik B., Çalış Ü. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2013. Vol. 28. N 3. P. 627. doi 10.3109/14756366.2012.666538
27. Karakaya G., Ercan A., Öncül S., Aytemir M.D. // J. Res. Pharm. 2019. Vol. 23. N 4. P. 596. doi 10.12991/jrp.2019.167
28. Krimmel C. P. Pat. US 2700045 (1955) // C. A. 1956. Vol. 50. 411.
29. Veverka M. // Chem. Pap. 1992. Vol. 46. N 3. P. 208.
30. Kipnis F., Soloway H., Ornfeldt J. // J. Am. Chem. Soc. 1948. Vol. 70. N 12. P. 4264. doi 10.1021/ja01192a080
31. Krimmel C. P. Pat. US 2715130 (1955).
32. Krimmel C. P. Pat. US 2851467 (1958).
33. White R.L., Jr., Schwan T.J., Alaimo R.J. // J. Heterocycl. Chem. 1980. Vol. 17. N 4. P. 817. doi 10.1002/jhet.5570170442
34. Rho H.S., Ahn S.M., Yoo D.S., Kim M.K., Cho D.H., Cho J.Y. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010. Vol. 20. N 22. P. 6569. doi 10.1016/j.bmcl.2010.09.042
35. Rho H.S., Yoo D.S., Ahn S.M., Kim M.K., Cho D.H., Cho J.Y. // Bull. Korean Chem. Soc. 2010. Vol. 31. N 11. P. 3463. doi 10.5012/bkcs.2010.31.11.3463
36. Uher M., Kyselcova L., Rajniakova O., Hudecova D., Bransova J., Brtko J. // Chem. Pap. 1997. Vol. 51. N 6B. P. 421
37. Rondahl L., Uher M., Brtko J. // Heterocycl. Commun. 2003. Vol. 9. N 3. P. 257. doi 10.1515/HC.2003.9.3.257
38. Uher M., Szymońska J., Korenova A., Tomasik P. // Monatsh. Chem. 2000. Vol. 131. N 3. P. 301. doi 10.1007/s007060070106
39. Bransova J., Uher M., Novotny L., Brtko J. // Anticancer Res. 1997. Vol. 17. P. 1175.
40. Wu Z., Cao A., Ding W., Zhu T., Shen P. // J. Carbohydr. Chem. 2016. Vol. 35. N 7. P. 355. doi 10.1080/07328303.2016.1261881
41. Xie W., Zhang H., He J., Zhang J., Yu Q., Luo C., Li S. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 3. P. 530. doi 10.1016/j.bmcl.2016.12.027
42. Raje M., Hin N., Duvall B., Ferraris D.V., Berry J.F., Thomas A.G., Alt J., Rojas C., Slusher B.S., Tsukamoto T. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013. Vol. 23. N 13. P. 3910. doi 10.1016/j.bmcl.2013.04.062
43. Sherafati M., Mirzazadeh R., Barzegari E., Mohammadi-Khanaposhtani M., Azizian H., Asgari M.S., Hosseini S., Zabihi E., Mojtavavi S., Faramarzi M.A., Mahdavi M., Larijani B., Rastegar H., Hamedifar H., Hajimiri M.H. // Bioorg. Chem. 2021. Vol. 109. Paper N 104703. doi 10.1016/j.bioorg.2021.104703
44. Sepehri N., Iraj A., Yavari A., Asgari M.S., Zamani S., Hosseini S., Bahadorikhalili S., Pirhadi S., Larijani B., Khoshneviszadeh M., Hamedifar H., Mahdavi M., Khoshneviszadeh M. // Bioorg. Med. Chem. 2021. Vol. 36. Paper N 116044. doi 10.1016/j.bmc.2021.116044
45. Schrader G., Lorenz W., Cölin R., Schlör H.-H. Pat. US 3232830 (1966) // C. A. 1966. Vol. 64. 15923.
46. Metivier J. Pat. US 2752283 (1956).
47. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A. // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
48. Litvinov V.P. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
49. Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
50. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д. // ХГС. 1999. № 5. С. 579; Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D. // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
51. Литвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
52. Литвинов В.П. // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
53. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
54. Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
55. Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A. // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
56. Gouda M.A., Attia E., Helal M.H., Salem M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 10. P. 2224. doi 10.1002/jhet.3298
57. Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H., Salem M.A. // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 7. P. 1524. doi 10.1002/jhet.3188
58. Shamroukh A.H., Kotb E.R., Anwar M.M., Sharaf M. // Egypt. J. Chem. 2021. Vol. 64. N 8. P. 4509. doi 10.21608/EJCHEM.2021.64971.3392
59. Quiliano M., Aldana I. // Rev. Virtual Quim. 2013. Vol. 5. N 6. P. 1120. doi 10.5935/1984-6835.20130081

60. Mamedov V.A., Zhukova N.A. // Progress Heterocycl. Chem. 2012. Vol. 24. P. 55. doi 10.1016/B978-0-08-096807-0.00002-6
61. Mamedov V.A., Zhukova N.A. // Progress Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 25. P. 1. doi 10.1016/B978-0-08-099406-2.00001-7
62. Cheng G., Sa W., Cao C., Guo L., Hao H., Liu Z., Wang X., Yuan Z. // Front. Pharmacol. 2016. Vol. 7. Paper N 64. doi 10.3389/fphar.2016.00064
63. González M., Cerecetto H. // Exp. Opin. Therap. Pat. 2012. Vol. 22. N 11. P. 1289. doi 10.1517/13543776.2012.724677
64. Pereira J.A., Pessoa A.M., Cordeiro M.N.D.S., Fernandes R., Prudêncio C., Noronha J.P., Vieira M. // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 97. P. 664. doi 10.1016/j.ejmech.2014.06.058
65. Montana M., Mathias F., Terme T., Vanelle P. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 163. P. 136. doi 10.1016/j.ejmech.2018.11.059
66. Ajani O.O. // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 85. P. 688. doi 10.1016/j.ejmech.2014.08.034
67. El Newahie A.M.S., Ismail N.S.M., Abou El Ella D.A., Abouzid K.A.M. // Arch. Pharm. 2016. Vol. 349. N 5. P. 309. doi 10.1002/ardp.201500468
68. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
69. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
70. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019
71. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
72. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
73. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // Mol. Inform. 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
74. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/MONO(2001)4. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2001\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2001)4&doclanguage=en)
75. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
76. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S.Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
77. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. Iss. W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
78. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // J. Comput. Chem. 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
79. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>
80. Бурый Д.С., Доценко В.В., Левашов А.С., Лукина Д.Ю., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетребя Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 5. с. 690; Buryi D.S., Dotsenko V.V., Levashov A.S., Lukina D.Yu., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 886. doi 10.1134/S1070363219050050
81. Шестопалов А.М., Никишин К.Г., Громова А.В., Родиновская Л.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 10. С. 2087; Shestopalov A.M., Nikishin K.G., Gromova A.V., Rodinovskaya L.A. // Russ. Chem. Bull. 2003. Vol. 52. N 10. P. 2203. doi 10.1023/B:RUCB.0000011879.89900.1f
82. Viola H., Mayer R., Jähne E. Pat. DD144917 (1980). GDR.
83. Aghbash K.O., Pesyan N.N., Marandi G., Dege N., Şahin E. // Res. Chem. Intermed. 2019. Vol. 45. N 9. P. 4543. doi 10.1007/s11164-019-03848-7

Synthesis and Properties of New 5-Hydroxy-2-[(hetarylthio)methyl]-4*H*-pyran-4-ones

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, D. D. Guz^a, D. T. Tebiev^a, V. K. Kindop^a, N. A. Aksenov^b,
I. V. Aksenova^b, and E. E. Netreba^c

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

^c *Taurida Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, 295007 Russia*

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received July 10, 2021; revised July 28, 2021; accepted July 29, 2021

The reaction of 2-thioxoazines with chlorokojic acid in the presence of KOH in DMF led to the formation of new hybrid molecules containing fragments of kojic acid and azaheterocycle linked by the SCH₂ spacer. *In silico* prediction of bioavailability parameters was carried out, possible protein targets were predicted by the protein ligand docking method.

Keywords: chlorokojic acid, 3-cyanopyridine-2(1*H*)-thiones, 2-thioxo-1,2-dihydroquinoxalines, *S*-alkylation, calculated biological activity