

**ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ
ім. В.П. КУХАРЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ**

БІОАКТИВНІ СПОЛУКИ, НОВІ РЕЧОВИНИ І МАТЕРІАЛИ

**За загальною редакцією
А.І. Вовка**

**Київ
Інтерсервіс
2023**

УДК 004.94, 539.2, 539.213, 54.057, 541, 541.124, 541.13, 544.423, 544.475, 544.556.1, 547.412.722, 547.669, 547.7, 547.743.1, 547.787.1, 547.787.23, 547.859, 547.866.5, 547.91, 57.042, 577.1, 577.15, 577.152.3, 581.6, 615.014.425, 66.092, 665.765, 678

Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2023. - 284 с.

У книзі представлено роботи співробітників Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, а також науковців інших інститутів та університетів за матеріалами XXXVIII наукової конференції з біоорганічної хімії та нафтохімії (15 червня 2023 р., м. Київ). Виклад наукових статей об'єднано в два розділи, що присвячені синтезу і дослідженню біоактивних сполук, а також вивченню нових речовин і матеріалів та їх застосуванню. У першому розділі обговорюються питання синтезу, структури, реакційної здатності і біологічної активності органічних сполук. Окрему увагу приділено *in silico* моделюванню властивостей потенційно біоактивних сполук, вивченню механізмів дії синтетичних і природних біорегуляторів та з'ясуванню зв'язку між структурою і активністю нових речовин. У другому розділі представлено результати теоретичних досліджень і практичних наукових розробок, що стосуються паливних і мастильних матеріалів, каталізаторів для нафтохімії, нових полімерних композицій, потенційних сорбентів тощо. Книга розрахована на широке коло фахівців у галузі біоорганічної хімії, органічної хімії, нафтохімії, хімії високомолекулярних сполук, а також аспірантів і студентів.

Рекомендовано до друку Вченою радою Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України (протокол № 14 від 30.06.2023 р.)

Рецензенти

Член-кореспондент НАН України О.І. Колодяжний
Доктор медичних наук В.В. Жирнов

ISBN

ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України, 2023

***IN SILICO* AND *IN VITRO* EVALUATION ON THE BIOLOGICAL AFFINITY OF SULFONAMIDE 1,3-OXAZOLES**

¹Obernikhina N. V., ²Severin O. O., ²Kachkovsky O. D., ²Brovarets V.S.

¹O.O. Bogomolets National Medical University

²V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine
nataliya.obernikhina@gmail.com

In silico study the “fragment to fragment” approach shows that oxazolo-sulfamides form stable complexes by the mechanism of hydrogen bonding between the proton of the amino acid residues of the protein molecule and the lone electron pair of the oxazole ring nitrogen atom and a piperidine nitrogen atom. It is shown that the formation of [H-B] complexes at the piperidine nitrogen atom is energetically more advantageous for oxazoles in which the sulfamide group is located in the 5th position of the heterocyclic system. Such theoretical approaches agree well with *in vitro* studies.

Keywords: sulfonamide 1,3-oxazoles, anticancer activity, [H-B] complexes.

In silico дослідження методом “фрагмент до фрагменту” показали, що оксазоло-сульфаміди формують стабільні комплекси за механізмом водневого зв'язку між протоном функціональних груп амінокислотних залишків білкових молекул та неподіленою електронною парою атомів нітрогену як оксазольного циклу, так і піперидинового фрагменту. Показано, що утворення [H-B] комплексів за атомом нітрогену піперидинового фрагменту є більш енергетично вигідним для оксазолів, в яких сульфамідна група знаходиться в 5-му положенні гетероциклічної системи. Такі теоретичні підходи добре узгоджуються з дослідженнями *in vitro*.

Ключові слова: сульфаміди 1,3-оксазолів, антиракова активність, [H-B] комплекси.

There are many heterocyclic structures described as pharmacologically active compounds, among which substituted oxazoles occupy one of the leading positions [1], showing a wide range of biological effects, including anticancer [2, 3], antibacterial and antiviral effects [4]. Studies using *in vitro* and *in silico* approaches have shown that the oxazole ring is an important fragment for the manifestation of biological affinity, as it can generate rather "stiff" stable complexes with biomolecules both due to π -stacking and due to hydrogen bonding [5, 6]. Previous studies proved that the biologically active sulfo-group

[1, 7] in the oxazole cycle significantly increases the results of the anticancer activity of such ligands [5, 8]. The piperidine-based fragment is also widely used in drug modeling [9], and the introduction of such a fragment into the conjugated system of oxazole ring led to increased inhibition of cancer cell growth [9].

The biological activity of sulfonamide 1,3-oxazoles with the properties of pharmacophores (Het) is due to their ability to form a stable complex with biomolecules (Bio); it is designated as its affinity [10]. Therefore, the task arose to investigate the mutual influence of biologically active fragments in the composition of the oxazole cycle on the pharmacological activity of such newly formed compounds by studying their electronic structure, its effect on the stability of the [Het-BioM] complexes, using the “fragment-to-fragment” approach [3] as a further approximation as a further approximation of the FBDD (fragment-based drug discovery) strategy [11]. The investigated sulfonamide 1,3-oxazole systems **1–2** are presented in Figure 1.

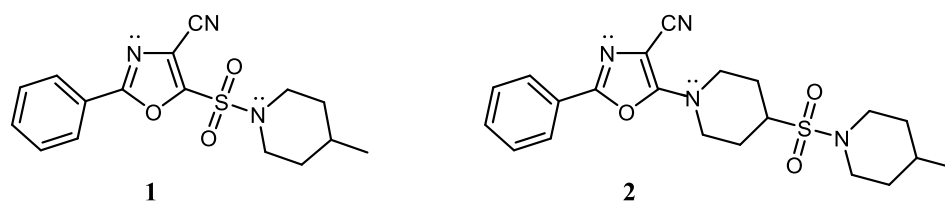


Fig. 1. Structural formulas of the investigated sulfonamide 1,3-oxazoles **1–2**

The oxazole ring and piperidine fragment contains nitrogen atoms with unshared electron pair (LEP) outside the common coupling system, which may be an electron donor in the formation of the [Het-BioM] complex by the hydrogen bonding mechanism ([H-B] complex) [10]. Some proteins in the amino acid residues contain functional groups -OH, -NH, -SH, which are involved in the formation of hydrogen bonds as a donor center. Therefore, such an amino acid in the [H-B] complex, is modeled in quantum chemical calculations by a simpler molecule: H₃C-OH.

According to the perturbation theory [12], the interaction of two π -electron systems (Heterocycle and Biomolecule) is connected with the relative positions of the molecular orbitals (MOs) of both molecules. The main characteristics of the electron structure studied compounds were calculated by DFT [ω B97XD/6-31G(d,p.)] method (package GAUSSIAN 09 [13]). The ω B97XD functional is found to be relevant for the description of noncovalent interaction [14]. The mutual dispositions and shapes of the frontier MOs and some orbitals closest to the non-bonding orbital sulfonamide 1,3-oxazoles **1–2** are pictured in Figure 2.

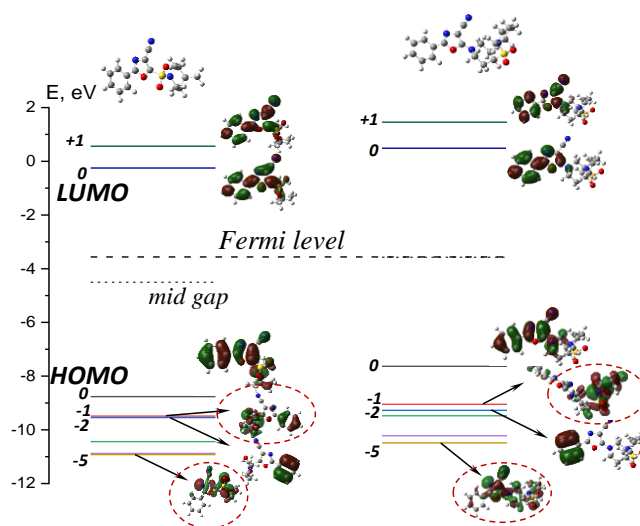


Fig. 2. Shapes of some MOs in sulfonamide 1,3-oxazoles **1–2**

Figure 3 shows that both frontier molecular orbitals (HOMO and LUMO) are completely delocalized along the entire molecular conjugate part, which makes it possible to stabilize the [Het-BioM] complexes by the π -stacking interaction mechanism. The displacement of the sulfo-group from the oxazole ring to the piperidine fragment (compound **2**) led to an increase in the HOMO(0) energy by 1.1 eV, thereby significantly increasing the donicity of sulfonamide 1,3-oxazole **2**, which will definitely be reflected in the anticancer activity of the compounds. The first occupied n-MO sulfonamide 1,3-oxazoles **1–2** belongs to the LEP of piperidine nitrogen atom, and the second n-MO is the LEP of oxazole ring nitrogen atom, therefore the investigated compounds **1–2** have two centers of [H-B] complex formation, as shown in Figure 3.

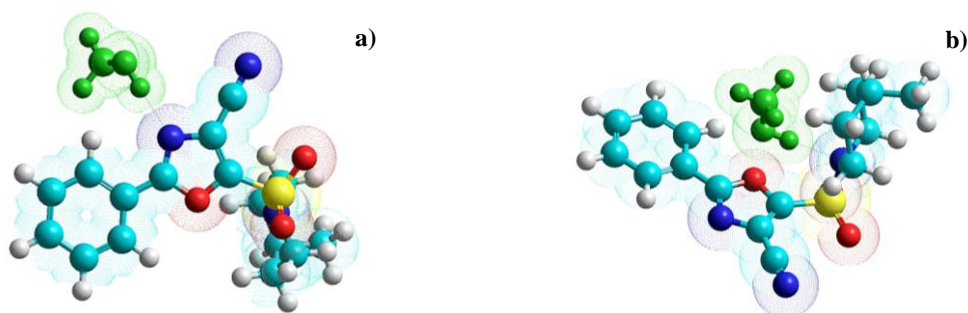


Fig. 3. [H-B] complexes sulfonamide 1,3-oxazoles **1–2** with model HO-CH₃:
 a) [H-B] complex with LEP of oxazole ring nitrogen atom (K-1);
 b) [H-B] complex with LEP of the piperidine nitrogen atom (K-2)

Quantum-chemical calculations of electron transitions of sulfonamide-1,3-oxazoles **1–2** show that the $n \rightarrow \pi^*$ electron transition from the LEP of the piperidine nitrogen atom is possible only for compound **1**, and the probability of the formation of such a [H-B] complex is much higher than the formation of

[H-B] complex with the LEP of the oxazole ring nitrogen atom. The calculated theoretical values of possible [H-B] complexes sulfonamide 1,3-oxazole **1** with model HO-CH₃ are collected in Table 1.

Table 1

Theoretical values of [H-B] complexes of the sulfonamide 1,3-oxazole **1**

Complex	Binding energy			Charge (z) ^d , e.u.			φ ₀ ^e	n → π* transition	
	E _{mol} ^a , a.u.	E _{compl} ^b , a.u.	ΔE ^c , kcal/mol	compd	complex	Δz		f	E, eV
K-1	-1385.584129	-1523.320521	-10.09	-0.486	-0.547	-0.06	0.31	0.006	6.04
K-2		-1523.357188	-11.97	-0.594	-0.684	-0.09	0.36	0.143	5.54
CH₃-OH	-115.684950	-	-	-	-	-	-	-	-

^aE_{mol} is total energy of compounds;
^bE_{compl} is total energy of [H-B] complex;
^cΔE is binding energy increased only the stability of the [H-B] complex, calculated by [3];
^d(z) is charge in the nitrogen atoms, e.u. (electronic units)

As can be seen from Table 1, the difference (Δz) in the charges on the piperidine nitrogen atom is greater by 0.03 e.u. in comparison with Δz of the oxazole cycle nitrogen atom; also the probability of n→π* transition from the n-MO of the piperidine fragment is much higher. As a result, the energy of stabilization of the [H-B] complex sulfonamide 1,3-oxazole **1** due to the LEP of the piperidine nitrogen atom is higher by ~ 2 kcal/mol compared to the [H-B] complex stabilized by the LEP of the oxazole ring nitrogen atom.

The sulfonamide 1,3-oxazole **2** as an extended isomer of compound **1**, also has the n-MO of the piperidine fragment on HOMO(-1) (see Fig. 2), but quantum chemical calculations showed that this orbital exhibits higher donor properties (φ₀ = 0.42) is compared with the similar n-MO sulfonamide 1,3-oxazole **1** (φ₀ = 0.36), therefore, the probability of n→π* transition for the formation of [H-B] complex for sulfonamide 1,3-oxazole **2** is absent.

Most likely, it is the ability of sulfonamide 1,3-oxazole **1**, in contrast to its elongated isomer **2**, to form [H-B] complexes at the piperidine nitrogen atom that underlies its active inhibition of cancer cell growth *in vitro* studies.

The tumor growth inhibition properties of compounds **1** and **2** were screened on human cancer cell lines at the NIH, Bethesda, Maryland, USA, under the drug discovery program of the NCI [15]. The primary *in vitro* one dose anticancer screening was initiated by cell inoculating of each 60 panel lines engaged a different human tumor cell lines. Table 2 presents the extended results of the one-dose assay for anticancer activity of oxazolo-sulfonamides **1** and **2** against nine cancer cell line.

Results for sulfonamide 1,3-oxazoles **1** and **2** showed that were found to be inactive on such cell lines as Central Nervous System tumors and prostate, for

other cancer cell lines, compound **1** turned out to be an inhibitor with a high degree of activity, especially for colon cancer, melanoma and ovarian cancer. This *in vitro* activity of sulfonamide 1,3-oxazole **1** is most likely related to the possibility of generating different [H-B] complexes by piperidine nitrogen atom and oxazole nitrogen atom, calculated *in silico* in a «fragment-to-fragment» approach.

Table 2

The anticancer activity (cancer cells growth according to One Doses Full NCI 60 Cell Panel Assay ($C = 10^{-5}$ mol/L)) of sulfonamide 1,3-oxazoles **1** and **2**

Cmpd	Panel (Cell Line), One Doses Growth Percent, %									Mean
	Leukemia (RPMI-8226)	Non small cell lung cancer (NCI-H522)	Colon cancer (SW-620)	CNS cancer (SF-268)	Melanoma (LOX IMVI)	Ovarian cancer (OVCAR-3)	Renal cancer (ACHN)	Prostate cancer (PC-3)	Breast cancer (MDA-MB-468)	
1	-34.62	-78.38	-68.38	38.74	-100.0	-72.09	-91.21	55.51	-69.95	-13.23
2	95.78	91.36	97.43	102.8	91.36	96.58	98.97	94.34	98.93	101.1

References

1. Kakkar S., Narasimhan B. A comprehensive review on biological activities of oxazole derivatives. *BMC Chemistry*. 2019. Vol. 13. P. 171–195.
2. Chiacchio M.A., Lanza G., Chiacchio U., Giofrè S.V., Romeo R., Iannazzo D., Legnani L. Oxazole-based compounds as anticancer agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 26, N 41. P. 7337–7371.
3. Obernikhina N.V., Kobzar O.L., Kachaeva M.V., Kachkovsky O.D., Brovarets V.S. *In silico* and *in vitro* estimation of structure and biological affinity of 1,3-oxazoles: fragment-to-fragment approach. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2022. Vol. 18, N 2. P. 330–338.
4. Guerrero-Pepinosa N.Y., Cardona-Trujillo M.C., Garzón-Castaño S.C., Veloza L.A., Sepúlveda-Arias J.C. Antiproliferative activity of thiazole and oxazole derivatives: A systematic review of *in vitro* and *in vivo* studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 138. P. 111495–111510.
5. Kachaeva M.V., Hodyna D.M., Semenyuta I.V., Pilyo S.G., Prokopenko V.M., Kovalishyn V.V., Metelytsia L.O., Brovarets V.S. Design, synthesis and evaluation of novel sulfonamides as potential anticancer agents. *Computational Biology and Chemistry*. 2018. Vol. 74. P. 294–303.
6. Murugavel S., Ravikumar C., Jaabil G., Alagusundaram P. Synthesis, crystal structure analysis, spectral investigations (NMR, FT-IR, UV), DFT calculations, ADMET studies, molecular docking and anticancer activity of 2-(1-benzyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-4-(2-chlorophenyl)-6-methoxypyridine - a

novel potent human topoisomerase II α inhibitor. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1176. P. 729–742.

7. Ibrayev M.K., Nurkenov O.A., Rakhimberlinova Z.B., Takibayeva A.T., Turdybekov D.M., Seilkhanov T.M., Issabayeva M.B., Kelmyalene A.A., Kezdikbayeva A.T., Mendibayeva A.Z. Synthesis, properties and spatial structure of 4-[(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)sulfonyl]cytosine. *Plants*. 2023. Vol. 12. P. 137–142.

8. Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. Synthesis, characterization, and in vitro anticancer evaluation of 2-substituted 5-arylsulfonyl-1,3-oxazole-4-carbonitriles. *Medicinal Chemistry Research*. 2018. Vol. 28. P. 71–80.

9. Velihina Ye.S., Kachaeva M.V., Pilyo S.G., Zhirnov V.V., Brovarets V.S. Synthesis, Characterization, and *In vitro* anticancer evaluation of 7-piperazin-substituted [1,3]oxazolo[4,5-d]pyrimidines. *Der Pharma Chemica*.. 2018. Vol. 10 №9. P.1-10.

10. Jordan M. The meaning of affinity and the importance of identity in the designed world. *Interactions*. 2010. Vol. 17, N 5. P. 6–11.

11. Neto L.R.S., Moreira-Filho J.T., Neves B.J., Maidana R.R., Guimarães R., Furnham N., Andrade C.H., Silva F.P. *In silico* strategies to support fragment-to-lead optimization in drug discovery. *Frontiers in Chemistry*. 2020. Vol. 8. P. 93–102.

12. Rauk A. Orbital interaction theory. In *Orbital interaction theory of organic chemistry*. 2001. P. 34–71. John Wiley & Sons, Inc.

13. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. Gaussian 09, Revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2016.

14. Lin Y.-S., Li G.-D., Mao S.-P., Chai J.-D. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Improved Dispersion Corrections. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2012. Vol. 9, N 1. P. 263–272.

15. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 2003. Vol. 3. P. 330–338.

ІМЕННИЙ ПОКАЖЧИК

- Brovarets V.S. 87
Brovko O.O. 212
Kachkovsky O.D. 87
Kolesnikov Ya.S. 33, 73, 121, 148
Kravets V.S. 33, 73, 121, 148
Kretynin S.V. 33, 73, 121, 148
Obernikhina N.V. 87
Paientko V.V. 178
Samoilenko T.F. 212
Samoilov P. 178
Severin O.O. 87
Skwarek E. 178
Stoliarchuk N. 178
Yarova N.V. 212
Yashchenko L.M. 212
Аксеновська О.А. 189
Андронаті С.А. 27
Андрусевич Я.В. 53
Андрущенко Т.Ю. 246
Аніщенко В.М. 82
Ахранович О.Р. 267
Бабкіна Н.В. 165
Байер П. 93
Бачинський С.Ю. 27
Бей І.М. 184
Близнюк В.М. 171
Бован Л.А. 252
Бодачівська Л.Ю. 225
Бойко І.О. 8
Бондаренко С.П. 189
Борисенко М.В. 252
Брикова О.М. 267
Броварець В.С. 3, 43, 53,
79, 108, 139
Будзінська В.Л. 184
Валіводзь І.П. 115, 130
Варгальок В.Ф. 61
Вервес Є.В. 104
Вовк А.І. 13, 38, 142
Волкова Л.К. 218
Волошина Ю.Г. 181
Волощук І.В. 53
Вортман М.Я. 234
Вринчану Н.О. 8
Галатенко Н.А. 258
Герус І.І. 93
Гладирь І.І. 258
Година Д.М. 21, 154
Головенко М.Я. 130
Григоренко О.О. 79
Гуменюк Н.І. 8
Давітадзе Д.З. 240
Декіна С.С. 115
Демидчук Б.А. 108
Дерев'янчук М.В. 135
Джужа О.В. 165
Єгорова Т.В. 50
Єфімова І.В. 262
Забава Л.К. 184
Заїка Є.О. 139
Зубенко С.О. 240
Іванніков Р.В. 82
Ішков Ю.В. 27
Кабанова Т.А. 27
Кальченко В.І. 38
Каменських Д.С. 158, 181
Карпенко О.С. 97, 115
Качаєва М.В. 43, 154
Киричок О.О. 50
Кічова М.Є. 130
Кліпков А.А. 154
Ключко С.В. 53
Кобзар О.Л. 13, 38, 142
Ковалішин В.В. 154
Козак Н.В. 200
Козлова Г.А. 258
Колодяжна А.О. 66
Коновалов С.В. 240

Малець Є.С., Омелян Т.В., Москвіна В.С., Григоренко О.О., Броварець В.С. Дизайн «псевдоприродних» сполук на прикладі похідних 5-, 7- та 8-азахромонів.....	79
Лагута І.В., Ставинська О.М., Кузема П.О., Аніщенко В.М., Іванніков Р.В. Рослини <i>Camelina sativa</i> з культури <i>in vitro</i> як джерело природних антиоксидантів.....	82
Obernikhina N.V., Severin O.O., Kachkovsky O.D., Brovarets V.S. <i>In silico</i> and <i>in vitro</i> evaluation on the biological affinity of sulfonamide 1,3-oxazoles.....	87
Шайтанова О.М., Герус І.І., Байер П. Синтез нового флуоровмісного азидостану та дослідження його хімічних властивостей.....	93
Карпенко О.С., Шибінська М.О., Ляхов С.А. , Огніченко Л.М., Щепьоткін І.О., Кузьмін В.Є. 6 <i>H</i> -Індоло[2,3- <i>b</i>]хіноксаліни: синтез, активація лейкоцитів, QSAR аналіз.....	97
Вервес Є.В., Музичка Л.В., Смолій О.Б. Новий підхід до синтезу дизаміщених похідних піридо[2,3- <i>d</i>]піримідин-7-ону.....	104
Михальченко О.А., Демидчук Б.А., Броварець В.С. Прототропний таутомеризм 1,3,5-триазепінів.....	108
Декіна С.С., Шестеренко Є.А., Шестеренко Ю.А., Валіводзь І.П., Карпенко О.С. Дослідження біохімічних властивостей нової композиції: нові похідні триптантрину та лізоциму з потенційною протизапальною активністю.....	115
Kretynin S.V., Kolesnikov Ya.S., Kravets V.S. Role of phosphatidic acid and calcium in signaling pathways induced by gravity in plants.....	121
Мельничук П.В., Шаблікін О.В. Використання енамідів у реакції [3+2] циклоприсєднання для синтезу конденсованих та спіроциклічних піролідінів.....	127
Валіводзь І.П., Ларіонов В.Б., Головенко М.Я., Кічова М.Є. Взаємодія пропоксазепаму з ізоформою СYP3A4 цитохрому Р-450.....	130
Мархайчук В.Ю., Дерев'янчук М.В., Кравець В.С. Вміст фосфатидної кислоти у проростків <i>Arabidopsis thaliana</i> за дії тетраметилпіперидинів ТЕМРО та ТЕМРОL.....	135
Заїка Є.О., Броварець В.С. Вивчення реакційної здатності α,β -ненасичених сульфамів у реакціях циклопропанування.....	139
Музичка О.В., Музичка Л.В., Кобзар О.Л., Смолій О.Б., Вовк А.І. Синтез та інгібувальний вплив 6-заміщених ізостерів пурину на активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1.....	142
Kolesnikov Ya.S., Kretynin S.V., Kravets V.S. Role of specific phospholipase D isoforms in spermine-induced regulation of diamine and polyamine oxidases during salt stress in <i>Arabidopsis thaliana</i>	148