

ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ВЛАСТИВОСТЕЙ СЕРІЇ 5- АРИЛІДЕНПОХІДНИХ 3- (БЕНЗО[d]ТІАЗОЛ-2-ІЛАМІНО)-2- ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-4-ОНУ

Людмила Мосула, Ірина Колодич,
Вікторія Мосула

Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ
України, Тернопіль, Україна

Вступ. Потреба у розробці нових і сильнодіючих лікарських засобів (ЛЗ) стоїть достатньо гостро перед дослідниками. Для знаходження ефективних ліків від невиліковних захворювань науковці докладають багато зусиль, досліджуючи існуючі сполуки-лідери (lead compounds) або знаходячи нову біологічну мішень [1]. *In vitro* та *in vivo* дослідження синтезованих молекул для розробки нових ліків потребують чимало часу, коштів та ресурсів [2, 3]. На початкових етапах цього процесу раціональним є використання *in silico* методів скринінгу молекул [2, 4]. Розроблені програмні пакети з досить високою точністю можуть передбачати властивості сполук, які на пряму залежать від структурної формули молекул. Це дає змогу відносно швидко і малими витратами провести відбір найперспективніших сполук для синтезу, відсіявши фармакологічно неактивні молекули. У дизайні ліків особливу увагу вчених привертають гетероциклічні сполуки. Найбільша частка лікарських речовин (ЛР) припадає саме на них. Сполуки природного і синтетичного походження, які містять у своїй структурі гетероциклічні фрагменти, володіють високою біологічною активністю. Багато гетероциклічних фрагментів є основною структури клінічно використовуваних ЛЗ, що розкриває важливість гетероциклів у розробці нових фармакологічно активних сполук (ФАС) [1].

Аналіз наукових джерел, які стосуються останніх досягнень із синтезу гетероциклів, свідчить про перспективність похідних тiazолідину. Можливість хімічного моделювання структури тiazолідину робить його перспективним гетероциклом, сприяє появі нових біологічно активних сполук (БАС). У тiazолідиновому ядрі можливе введення великої кількості замісників у 2, 4 та 5 положення. Похідні на його основі є ключовими компонентами багатьох природних ЛР, присутні в багатьох синтетичних сполуках, які володіють протипухлинною, антидіабетичною, протизапальною, протитуберкульозною, протипаразитарною, протимікробною, протигрибковою, противірусною активностями, вони також дієві проти ВІЛ [5, 6]. Найбільш важливими та достатньо дослідженими молекулами серед даного класу сполук є 4-тіазолідинони [7], а роданін (2-тіоксотіазолідин-4-он) вважають «привілейованою» гетероциклічною сполукою з широкими можливостями для структурної модифікації. У процесі відкриття ліків роданіновий цикл є одним із високо оцінених скафолдів (scaffold).

Його похідні володіють широким спектром біологічних активностей завдяки своїй здатності взаємодіяти з різними білковими мішенями. При розробці нових похідних роданіну найпоширенішою стратегією є введення структурно різноманітних замісників у C-5 або N-3, а також в обидва положення одночасно. У ці положення найчастіше вводять різні аліфатичні, ароматичні, гетероциклічні замісники, що надають нові властивості утвореним похідним [8]. Як показують наші попередні дослідження [9, 10], достатньо перспективним є введення у 3 положення роданінового циклу бензотіазольного фрагменту, а одночасне заміщення ще й 5 положення ариліденовим радикалом дозволяє досягати потенціювання дії чи зниження токсичності одержаних похідних або призводить до появи сполук із новим фармакологічним профілем. Ускладнення структур шляхом введення потенційних «фармакофорних» груп (pharmacophore fragment) є перспективним напрямком молекулярного дизайну потенційних ФАС [11, 12].

Дотримуючись наведеної стратегії ми здійснили комп'ютерне моделювання та вивчили ADME властивості серії неконденсованих гетероциклічних сполук, які є похідними роданіну, що містять у 3 положенні фармакологічно привабливий бензотіазольний фрагмент, а у 5 положенні – ариліденові замісники з ацетамідними залишками.

Мета дослідження – віртуальний скринінг та оцінка ADME властивостей різнозаміщених 5-ариліденпохідних 3-(бензо[d]триазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону з використанням вільно доступної комп'ютерної програми SwissADME.

Матеріали та методи

Для *in silico* дослідження використали деякі раніше синтезовані (сполуки 1–6) із попередньо підтвердженою *in vitro* протипухлинною активністю [10] та віртуально змодельовані (сполуки 7–21) похідні на основі 3-(бензо[d]триазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Загальна структурна формула сполук досліджуваного ряду представлена на рисунку 1.

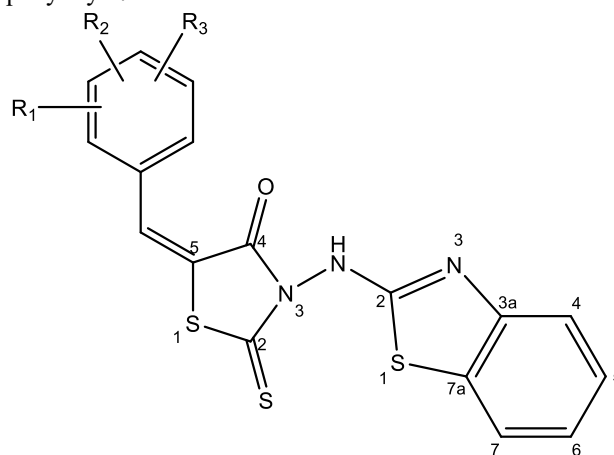


Рис. 1. Різнозаміщені 5-ариліденпохідні 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону

У таблиці 1 наведені радикали R₁, R₂ і R₃, брутто-формули та хімічні назви серії похідних.

Таблиця 1. Хімічні формули та назви 5-ариліденопохідних 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону

№ сполуки	Замісники у 5-ариліденовому фрагменті			Брутто-формула сполуки	Хімічна назва сполуки
	R ₁	R ₂	R ₃		
1	1-OCH ₂ CONH ₂	4-Cl	–	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-хлорофеноксі)ацетамід
2	1-OCH ₂ CONHC ₆ H ₄ - <i>n</i> -OCH ₃	4-Cl	–	C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₄ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-хлорофеноксі)- <i>N</i> -(4-метоксіфеніл)ацетамід
3	1-OCH ₂ CONHC ₆ H ₄ - <i>n</i> -COOC ₂ H ₅	4-Cl	–	C ₂₈ H ₂₁ ClN ₄ O ₅ S ₃	етил (<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-хлорофеноксі)ацетамідо) бензоат
4	1-OCH ₂ CONHC ₆ H ₄ - <i>n</i> -SO ₂ NH ₂	4-Cl	–	C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₅ S ₄	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-хлорофеноксі)- <i>N</i> -(4-сульфамойлфеніл)ацетамід
5	1-OCH ₂ CONHC ₆ H ₄ - <i>o</i> -CH ₃	4-Br	–	C ₂₆ H ₁₉ BrN ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-бромфеноксі)- <i>N</i> -(4-сульфамойлфеніл)ацетамід
6	1-OCH ₂ CONHC ₆ H ₄ - <i>n</i> -OCH ₃	4-OCH ₃	–	C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-метоксіфеноксі)- <i>N</i> -(4-метоксіфеніл)ацетамід
7	1-OCH ₂ CONH ₂	4-CH ₃	–	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-метилфеноксі)ацетамід
8	1-OCH ₂ CONH ₂	4-C ₂ H ₅	–	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-

№ спо- луки	Замісники у 5-ариліденовому фрагменті			Брутто-формула сполуки	Хімічна назва сполуки
	R ₁	R ₂	R ₃		
					тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-етилфеноксі)ацетамід
9	1-OCH ₂ CONH ₂	4-CH ₃	6-CH ₃	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4,6-диметилфеноксі)ацетамід
10	1-OCH ₂ CONH ₂	4-CH ₃	3-CH ₃	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-3,4-диметилфеноксі)ацетамід
11	1-OCH ₂ CONH ₂	4-CH ₃	5-CH ₃	C ₂₁ H ₁₈ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4,5-диметилфеноксі)ацетамід
12	1-OCH ₂ CONH ₂	4- <i>n</i> -C ₃ H ₇	—	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-пропілфеноксі)ацетамід
13	1-OCH ₂ CONH ₂	4- <i>i</i> -C ₃ H ₇	—	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-ізопропілфеноксі)ацетамід
14	1-OCH ₂ CONH ₂	4- <i>n</i> -C ₄ H ₉	—	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-бутилфеноксі)ацетамід
15	1-OCH ₂ CONH ₂	4- <i>i</i> -C ₄ H ₉	—	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-ізобутилфеноксі)ацетамід
16	1-OCH ₂ CONH ₂	4- <i>n</i> -C ₅ H ₁₁	—	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₃	(E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-пентилфеноксі)ацетамід

№ спо-луки	Замісники у 5-ариліденовому фрагменті			Брутто-формула спо-луки	Хімічна назва спо-луки
	R ₁	R ₂	R ₃		
17	1-OCH ₂ CONH ₂	4- <i>i</i> -C ₅ H ₁₁	–	C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-ізопентилфеноксі)ацетамід
18	1-OCH ₂ CONH ₂	4-C ₄ H ₈ -4-F	–	C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-(4-флуоробутил)феноксі)ацетамід
19	1-OCH ₂ CONH ₂	4-C ₅ H ₁₀ -5-F	–	C ₂₄ H ₂₃ FN ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-(5-флуоропентил)феноксі)ацетамід
20	1-OCH ₂ CONH ₂	4-C ₆ H ₁₂ -5-F	–	C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-(5-флуорогексил)феноксі)ацетамід
21	1-OCH ₂ CONH ₂	4-C ₄ H ₈ -2-C ₆ H ₁₁	–	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₃ S ₃	(<i>E</i>)-2-(2-((3-(бензо[<i>d</i>]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-(2-циклогексилбутил)феноксі)ацетамід

Ми вивчали вплив різнозаміщених ариліденових фрагментів при введенні їх у 5 положення роданінового циклу на ADME властивості сполук ряду. Розрахунок фізико-хімічних показників, прогнозування фармакокінетичних параметрів, а також «лікоподібності» (druglikeness) і пероральної біодоступності молекул ми здійснювали за допомогою безкоштовного веб-інструменту SwissADME [13], який є альтернативою експериментальному дизайну. Цей вільнодоступний програмний пакет враховує шість найбільш важливих властивостей молекули (гнучкість, ліпофільність, розмір, полярність, розчинність і насиченість), які залежать від значень фізико-хімічних показників. До фізико-хімічних параметрів молекули належать *кількість важких* (N- HA) і *ароматичних важких атомів* (N- ANA), *акцепторів* (N- HBA) та *донорів водневих зв'язків* (N- HBD), *оберткових зв'язків* (N-RB), *молекулярна маса* (MW), *частка Карбону в sp³ гібридизації* (F- Csp³), *молярна рефракція* (MR), *топологічна площа полярної поверхні молекули* (TPSA), *коефіцієнти ліпофільності*

(Log P_{o/w}) і *розчинності у воді* (Log S). Усе це впливає на фармакокінетику БАС, їх «лікоподібність» і біодоступність (BS). До фармакокінетичних параметрів молекули відносять *абсорбцію у шлунково-кишковому тракті* (ШКТ) (GI absorption), *проникність через гематоенцефалічний бар'єр* (ГЕБ) (BBB permeant), *шкіру* (Log K_p), *здатність бути субстратом P-глікопротеїну* (P-gp substrate), *інгібітором ізоформ цитохрому P-450* (CYP450). Фармакокінетичні властивості відображаються на графічній моделі BOILED-Egg, що обумовлено значеннями молекулярних показників Log P_{o/w} (за методом WLOGP) і TPSA. Ця модель дозволяє інтуїтивно оцінити здатність досліджуваної сполуки до пасивної абсорбції в ШКТ або проникнення її через ГЕБ. Якщо для молекули прогнозується абсорбція у ШКТ, то це відображено точкою на білому фоні, а якщо вона здатна проникати через ГЕБ, то точка знаходиться на жовтому фоні. Для молекул із низьким поглинанням у ШКТ та обмеженим доступом до мозку точка буде відображатися у сірій області. Індикація на

графіку точок червоного кольору вказує на те, що сполука не є субстратом Р-глікопротеїну (PGP–), а точок синього кольору – на те, що молекула активно виводиться з його допомогою (PGP+). Субстрат PGP є ключовим для оцінки активного виведення сполуки або її метаболітів через біологічні мембрани. Метаболізм тестованих сполук можна передбачити, виходячи із результатів прогнозування щодо ймовірності їх бути субстратом чи інгібітором однієї з п'яти ізоформ цитохрому Р-450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4). Інгібування сполукою цих ферментів може призвести до взаємодії ЛЗ між собою, накопичення їх або метаболітів в організмі, викликати небажані побічні дії чи токсичність. Прогнозування «лікоподібності» молекул здійснюється на основі їх проходження через різноманітні фільтри, які включають певні діапазони фізико-хімічних властивостей. Програма SwissADME надає доступ до п'яти фільтрів, які походять від аналізів великих фармацевтичних компаній: Lipinski (Pfizer), Ghose (Amgen), Veber (GSK), Egan (Pharmacia), Muegge (Bayer). Не менш важливим у молекулярному дизайні є етап перевірки хімічних речовин на придатність для цілей медичної хімії. Веб-ресурс використовує два структурних фільтри (PAINS і Brenk) для відсіювання з віртуальних хімічних бібліотек сполук, які заважають проведенню аналізу чи володіють здатністю до неконтрольованого зв'язування з багатьма біологічними мішенями. Крім того, є можливість встановлення подібності молекул до сполук-лідерів (Leadlikeness) та здійснення прогнозування щодо синтетичної доступності (SA). Це важливо на пресинтетичному етапі для окреслення подальшої стратегії дії науковців.

Швидко оцінку пероральної біодоступності сполук можна зробити на основі радарних графіків молекул. Оптимальний діапазон кожної властивості молекули зображений у вигляді рожевої області, в яку повинна потрапляти радіолокаційна діаграма, щоб сполука вважалася потенційно перорально доступною [14].

Результати та обговорення

Проведені комплексні *in silico* дослідження дали змогу здійснити оцінку потенціалу близьких за структурою молекул як перспективних сполук для медичної хімії. Згідно результатів прогнозування, усі сполуки досліджуваного ряду можуть вважатися «лікоподібними». Вони безперешкодно долають фільтр Lipinski, а сполуки 1 і 7 ще й фільтр Ghose. Для усіх модельних сполук прогнозується помірна біологічна доступність, про що свідчить розрахований показник $BS=0,55$. Пероральна біодоступність молекул обмежена порушеннями двох або більше фізико-хімічних характеристик, серед яких $TPSA$, $F-Csp^3$, $Lop\ S$, $Lop\ P_{o/w}$, MW , $N-RB$. У похідних ряду найчастіше зустрічаються неоптимальні критерії полярності ($TPSA > 130\ \text{\AA}^2$) та насиченості ($F-Csp^3 < 0,25$). Інші фізико-хімічні показники, такі як $N-HA$, $N-ANA$, $N-HBA$, $N-HBD$ входять у межі оптимального діапазону значень для усіх без винятку сполук. Про прийнятну гнучкість більшості молекул (сполуки 1, 2, 4, 5, 7-15, 17) свідчить допустима кількість $N-RB$. Для сполук 6, 16, 18, 21 з $N-RB = 10$ гнучкість молекул вважається прийнятною за Veber. Майже половина похідних (сполуки 1, 7-15) мають оптимальну молекулярну масу ($MW \leq 500\ \text{г/моль}$), іншим властиве значення, що незначно перевищує бажане. Значення MR не перевищує верхню межу лише у сполук 1 і 7.

Найменша кількість порушень діапазону фізико-хімічних параметрів та достатньо прийнятні фармакокінетичні параметри прогножуються для сполук 1 та 7 (табл. 2). Вважатися перорально доступними їм не дозволяють неоптимальні значення показників $F-Csp^3$ і $TPSA$. Для сполуки 1 ще й $Lop\ S$ дещо перевищує -6. Інші похідні (сполуки 8–12), крім зазначених порушень, згідно різних розрахункових методів, мають граничні або дещо завищені значення показників $Lop\ S$, $Lop\ P_{o/w}$.

Таблиця 2. Прогнозовані властивості сполук 1 і 7

Параметри молекул	№ сполуки	
	1	7
Фізико-хімічні показники		
MW	476,98	456,56
N-HA	30	30
N-ANA	15	15
F-Csp ³	0,05	0,10
N-RB	6	6
N-HBA	4	4
N-HBD	2	2
MR	127,65	127,60
TPSA	183,18	183,18
Ліпофільність і розчинність молекул у воді		
Log $P_{o/w}$ (Consensus)	3,63	3,42
Log S (ESOL)	-6,04	-5,74
Фармакокінетичні параметри		

Параметри молекул	№ сполуки	
	1	7
ШКТ абсорбція	Низька	Низька
Подолання ГЕБ	Ні	Ні
Log K _p (см/с)	-5,52	-5,59
P-gr субстрат	Ні	Ні
CYP1A2 інгібітор	Так	Так
CYP2C19 інгібітор	Так	Так
CYP2C9 інгібітор	Так	Так
CYP2D6 інгібітор	Ні	Ні
CYP3A4 інгібітор	Так	Так
«Лікоподібність»		
Фільтр Lipinski	Так	Так
Фільтр Ghose	Так	Так
BS	0,55	0,55
Методи медичної хімії		
PAINS	ene_rhod_A	ene_rhod_A
Brenk	michael_acceptor_1 (O=C–C=C) і thiocarbonyl_group (S=C)	michael_acceptor_1 (O=C–C=C) і thiocarbonyl_group (S=C)
Подібність до сполуки-лідера	Ні 2 обмеж.: MW > 350, XLOGP3 >3,5	Ні 2 обмеж.: MW > 350, XLOGP3 >3,5
SA	3,75	3,87

Порушення оптимального діапазону фізико-хімічних показників провокує потенційне зниження пероральної біодоступності молекул. За молекулярними параметрами найбільш подібною до

перорально доступних ЛЗ вважаємо сполуку 7 з порушенням лише двох показників, що відображено на радарному графіку молекули (рис. 2).

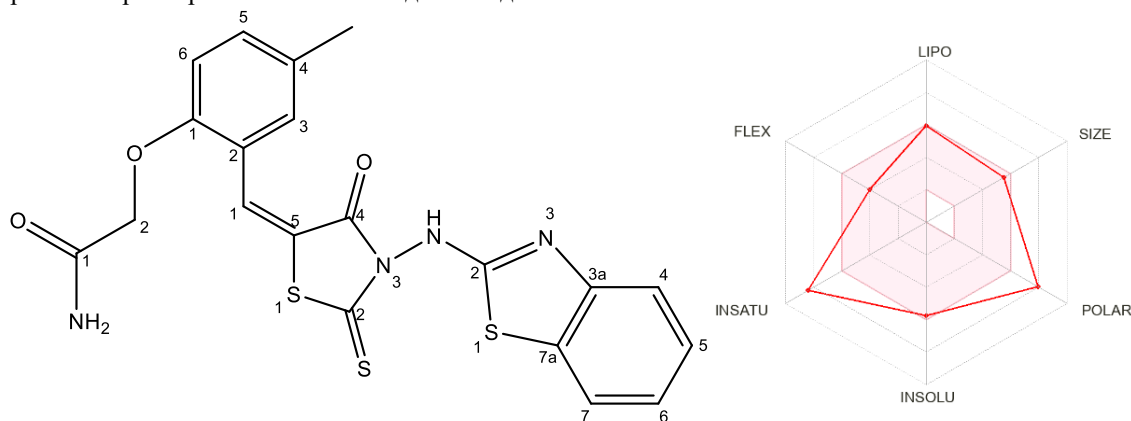


Рис. 2. Структурна формула та радарний графік сполуки 7

Інші сполуки ряду характеризуються більшою кількістю порушень фізико-хімічних критеріїв. Щодо фармакокінетики молекул, то для усіх похідних прогнозується низька абсорбція у ШКТ, на відміну від базової сполуки з ймовірним високим пасивним проникненням. Жодне похідне, як і базова молекула, не здатне подолати ГЕБ. Крім того, для них не передбачається висока проникність крізь шкіру, значення Log K_p коливається в межах -3,53 до -6,10 см/с. Прогнозована низька пероральна біодоступність похідних ряду спонукає нас до дослідження інших методів доставки ліків. Щодо метаболізму сполук, передбачається вибіркова інгібуюча активність похідних до ізоформ CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4. Не передбачається активне виведення молекул за допомогою Р-глікопротеїну, за винятком сполук 19 і 21, які є субстратом PGP.

За допомогою методів PAINS і Brenk ми визначали потенційну цінність молекул для медичної хімії. Програма видала сповіщення про наявність у структурах молекул роданінового циклу, тіокарбонільної групи та акцепторів Міхаєля. У молекулярному дизайні ці сповіщення, виходячи із сучасних критеріїв створення ліків, не є критичними. Останнім часом афінність лігандів до кількох біологічних мішеней розцінюється як перевага і є основою для подальшої оптимізації їх структури [15].

Спільною позитивною характеристикою усіх похідних ряду є прогнозоване значення показника SA, яке знаходиться в межах 3,75–4,81 і свідчить про потенційно неважкий синтез. Лише для сполуки 21 передбачається синтез середньої важкості.

Висновки

1. Згідно ADME-прогнозів, досліджувані 5-ариліденопохідні 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону є потенційними БАС і характеризуються задовільними значеннями критеріїв. Найменше порушень фізико-хімічних параметрів передбачається для сполук 1, 7.
2. Найкращий ADME профіль прогнозується для (E)-2-(2-((3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден)метил)-4-метилфеноксі)ацетаміду (сполука 7). Обмеження стосуються перорального способу введення, що спровоковано порушенням діапазону значень двох показників (TPSA, F- Csp³).
3. Для усіх похідних ряду передбачається прийнятна біо- (BS = 0,55) та синтетична доступність (SA = 3,75–4,81).
4. Результати проведених досліджень можуть стати платформою для подальшої структурної оптимізації 5-ариліденопохідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні з метою пошуку ФАС з високою пероральною біодоступністю.

Перспективи подальших досліджень

Результати прогнозування підтвердили перспективність подальшого пошуку БАС серед похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах. Актуальним є дослідження альтернативних шляхів введення досліджених молекул, а також проведення структурної оптимізації похідних 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону шляхом введення потенційних «фармакофорних» фрагментів у 5 положення базового гетероциклу. При умові успішного моделювання ФАС з оптимальним ADME профілем доцільно провести цілеспрямований синтез та ґрунтовні *in vitro*, *in vivo* дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Virtual screening of the properties of a series of 5- arylidene derivatives of 3- (benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one

Liudmila Mosula, Iryna Kolodych, Viktoriia Mosula

Introduction. The importance of *in silico* analysis has been recognized due to the high reliability of predicted results. Virtual screening is based on the relationship between properties of a molecule and its structure. Certain online resources enable the prediction of a compound's behavior in the human body by calculating important descriptors. The use of computer programs to calculate the physicochemical parameters of molecules, predict their pharmacokinetic properties, and assess "drug-likeness" is advantageous at the early stages of Drug Development, as it requires minimal time and financial investment. In molecular Drug Design, scientists are particularly interested in non-condensed bi- and polycyclic heterocycles, among which rhodanine derivatives with benzothiazole moiety demonstrate significant potential biological activity. To identify compounds with an optimal ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination) profile, we selected 5-arylidene-substituted derivatives. **The aim of**

the work was virtual screening and evaluation of the ADME properties of variously substituted 5-arylidene derivatives of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one using the freely available SwissADME computer program. **Materials and methods.** The study materials included previously synthesized compounds (1–6) with pre-confirmed *in vitro* antitumor activity and virtually modeled derivatives (7–21) based on 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one. **Methods:** The research method is a freely available Swiss web tool SwissADME, hosted at <http://www.swissadme.ch/>. **Results and discussion.** A virtual design of a derivatives series and their screening was conducted. Comprehensive *in silico* studies made it possible to assess the potential of a structurally similar compounds. A range of physicochemical and pharmacokinetic parameters of the molecules, as well as their bioavailability (BS) and synthetic accessibility (SA), were determined. According to SwissADME predictions, most of the parameters are acceptable, which makes 5-arylidene derivatives interesting research targets. The similarity of the molecules to existing drugs was confirmed by their successful passage through the Lipinski filter. Sufficient bioavailability and synthetic accessibility of the derivatives are evidenced by calculated criteria (BS = 0.55; SA = 3.75–4.81). The least violations of optimal molecular descriptor values are predicted for compounds 1 and 7, while the greatest are for compounds 3, 6, and 18. The oral bioavailability of the molecules is limited by violations of two or more parameters, including saturation, polarity, lipophilicity, water solubility, size, and flexibility. Compound 7 is the most similar to those with high oral bioavailability. Brain penetration of the studied molecules is not expected, and low permeability through the skin is predicted (Log Kp from -3.53 to -6.10 cm/s). Most derivatives in the series (except compounds 19 and 21) are likely not P- glycoprotein substrates, which may contribute to their therapeutic efficacy, and selectively inhibit isoforms of cytochrome P450. **Conclusions.** The violations of some parameters of 5-arylidene-substituted derivatives are not critical according to modern Drug Design criteria. Overall, the predicted ADME profile of the compounds is acceptable. The molecular structures can be optimized, or alternative administration routes should be explored. The results of *in silico* predictions confirm the prospects for further research on this class of heterocycles, which are valuable for medicinal chemistry.

Keywords: rhodanine, benzothiazoles, 5-arylidene derivatives, *in silico* screening, SwissADME.

References

1. Pathania S, Narang RK, Rawal RK. Role of sulphur-heterocycles in medicinal chemistry: An update. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;180:486–508. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.07.043.
2. Klenina OV, Chaban TI. Use of chemoinformatics and bioinformatics databases in the processes of computer-aided drug design (review). *Farmatsevtichnyi Zhurnal*. 2023;78(6):61–82. DOI: 10.32352/0367-3057.6.23.05. Ukrainian.

3. Chen Y, Kirchmair J. Cheminformatics in Natural Product-based Drug Discovery. *Molecular Informatics*. 2020;39(12):e2000171. DOI: 10.1002/minf.202000171.
4. Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. *In silico* methods and tools for drug discovery. *Computers in Biology and Medicine*. 2021;137:104851. DOI: 10.1016/j.compbimed.2021.104851.
5. Sahiba N, Sethiya A, Soni J, Agarwal DK, Agarwal S. Saturated Five-Membered Thiazolidines and Their Derivatives: From Synthesis to Biological Applications. *Topics in Current Chemistry*. 2020;378:34. DOI: 10.1007/s41061-020-0298-4.
6. Shepeta YL, Lelyukh MI, Zimenkovsky BS, Nektegayev IO, Lesyk RB. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of rhodanine derivatives with 2-(2,6-dichlorophenylamino)-phenylacetamide fragment in molecules. *Pharmaceutical Review*. 2018;1:6–15. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.1.8601. Ukrainian.
7. Aqlan FM, Al-Bogami AS, Alqahtani NF, Wani MY, Khan SA. Thiazolidinone: A structural motif of great synthetic and biological importance. *Journal of Molecular Structure*, 2022;1250(2):131771. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131771.
8. Chaurasya A, Chawla P, Monga V, Singh G. Rhodanine derivatives: An insight into the synthetic and medicinal perspectives as antimicrobial and antiviral agents. *Chemical Biology & Drug Design*. 2023;101(3):500–549. DOI: 10.1111/cbdd.14163.
9. Mosula L, Zimenkovsky B, Havrylyuk D, Missir A-V, Chirita IC, Lesyk R. Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties. *Farmacia*. 2009;57(3):321–330. URL: <https://farmaciajournal.com/arhiva/20093/issue32009art08.pdf>.
10. Havrylyuk D, Mosula L, Zimenkovsky B, Vasylenko O, Gzella A, Lesyk R. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(11):5012–5021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.008.
11. Sumit, Kumar A, Mishra AK. Advancement in Pharmacological Activities of Benzothiazole and its Derivatives: An Up to Date Review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2021;21(3):314–335. DOI: 10.2174/1389557520666200820133252.
12. Lozynskiy AV, Konechnyi YT, Roman OM, Horishny VY, Sabadakh OP, Pasichnyk SM, Konechna RT, Shupeniuk VI, Taras TM, Lesyk RB. New polyfunctionalized 2-hydrazinoanthraquinone derivatives as potential antimicrobial agents. *Biopolymers and Cell*. 2023;39(1):42–53. DOI: 10.7124/bc.000A84.
13. SwissADME. Available from: <http://www.swissadme.ch/>.
14. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 2017;7:42717. DOI: 10.1038/srep42717.
15. Lesyk R. Drug design: 4-thiazolidinones applications. Part 1. Synthetic routes to the drug-like molecules. *Journal of Medical Science*. 2020;89(1):33–49. DOI: 10.20883/medical.406.