

DOI: 10.21802/artm.2024.4.32.60  
УДК 615.074:615.31:004.738.52**ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА ПРОГНОЗ ADME ПАРАМЕТРІВ РЯДУ  
5- АРИЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ РОДАНІНУ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ  
ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ**

Л. М. Мосула, В. С. Мосула

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра фармацевтичної хімії, м. Тернопіль, Україна**ORCID ID: 0000-0003-3339-0562, e-mail: mosula@tdmu.edu.ua**ORCID ID: 0009-0000-6918-3229, e-mail: mosula\_vikser@tdmu.edu.ua*

**Резюме.** При розробці нових ліків важливі знання про ADME профіль молекул. Перед початком синтезу доцільно визначити цінність сполук для медичної хімії, спрогнозувати їх біо- та синтетичну доступність. Для цього необхідно визначити їх фізико-хімічні та фармакокінетичні властивості. Цікавими у фармакологічному відношенні є похідні 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) на вияв різнопланової активності яких впливає 5-ариліденовий фрагмент. Для знаходження дієвих лігандів, які мають афінитет до кількох біомішеней, доцільно поєднувати в одній молекулі «привілейовані структури». Однією із таких молекул є бензотіазол. Чимала кількість можливих напрямів модифікації структури цих гетероциклів спонукала нас до їх ґрунтовного вивчення. Ми вирішили за допомогою вільно доступного *in silico* інструмента розрахувати молекулярні дескриптори молекул, щоб спрогнозувати їх поведінку в організмі людини, а найперспективніші – дослідити *in vitro*, *in vivo*.

**Мета дослідження.** На основі структури різнозаміщених 5-ариліденових тіазолідину з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу здійснити *in silico* прогнозування їх ADME параметрів.

**Матеріали і методи.** Спираючись на фармакологічний потенціал сполуки-лідера (N-(4-оксо-2-тіоксоотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду) для віртуального скринінгу обрали 17 різнозаміщених 5-ариліденових ряду. Для визначення їх властивостей використали швейцарський веб-сервіс SwissADME.

**Результати дослідження.** Ми вивчили вплив арильних замісників на пероральну доступність серії похідних, спрогнозували їх ADME властивості. Отримані дані свідчать про доцільність пошуку перспективних сполук з оптимальними параметрами серед такого роду похідних. Усі досліджені молекули характеризуються достатніми «лікоподібними» властивостями з помірною біодоступністю та неважким синтезом, а для сполуки 8 прогнозується найкращий ADME профіль.

**Висновки.** Результати *in silico* прогнозування окреслюють план подальших досліджень. Для оптимізації ADME профілю планується проведення структурної модифікації сполук. Перспективним напрямком вбачаємо модифікацію 5-ариліденового фрагменту шляхом введення «фармакофорних» груп. Пошуки зі знаходження фармакологічно активних сполук тривають.

**Ключові слова:** віртуальний скринінг, *in silico* прогнозування, похідні 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну), похідні бензотіазолу, 5-ариліденові замісники, ADME властивості, SwissADME, взаємозв'язок «структура – активність».

**Вступ.** На всіх етапах створення ліків рівень відсіву кандидатів у лікарські засоби (ЛЗ) досягає 96 %. Причинами, що лежать в основі такого високого показника, є низька ефективність ліків та їх недостатні ADME/Tox (абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення, токсичність) властивості [1]. Виходячи з цього, доцільно перед цілеспрямованим синтезом провести віртуальний скринінг сполук та вибрати для подальшого дослідження лише найперспективніші з них.

Цікавими у фармакологічному відношенні є 5-ариліденопохідні 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) з бензотіазольним фрагментом у молекулах.

Вони виявляють протівірусну, протигрибкову, протизапальну, антидіабетичну, антисудомну та інші види біологічної дії [2, 3]. Не зважаючи на той факт, що роданін та його 5-ариліденопохідні належать до rap-assay інтерференційних структур (PAINS), тобто зазвичай реагують неспецифічно з кількома біомішенями, їх активність може бути ефективно використана для дії на певні біологічні мішені. Небажана активність таких сполук може залежати від того, як саме PAINS фрагменти будуть включені в більші

сконструйовані молекули [4]. Відомо, що поєднання в одній молекулі так званих «привілейованих структур» шляхом розумних структурних модифікацій може призвести до знаходження дієвих лігандів для більш, ніж одного типу рецепторів або ферментних мішеней [5]. Учені довели, що ядро бензотіазолу є важливим фармакофором у медичній хімії для пошуку нових ЛЗ [6]. На його основі, починаючи з 50-их рр. ХХ століття синтезовано чимало біологічно активних речовин з різними видами фармакологічної дії. Його похідні володіють протипухлинною, протисудомною, протитуберкульозною, антимікробною, антивірусною, знеболюючою, антиоксидантною та іншими видами активності [7]. Поєднання 4-тіазолідонового каркасу з бензотіазольним фрагментом може призвести до знаходження високоефективних сполук з оптимальним ADME профілем та низькою токсичністю [2, 3]. У попередніх дослідженнях ми довели вплив бензотіазольного фрагменту на протираковий ефект похідних роданіну, на відміну від 3-незаміщених похідних роданіну [2]. Інтерес науковців до сполук, що містять тіазолідиновий та/або бензотіазольний фрагмент у

молекулах не згасає і досі. Такого роду молекули за-слуговують на детальне та різнопланове вивчення. В останні роки стрімкий розвиток комп'ютерних техно-логій сприяв появі різних віртуальних інструментів для передбачення ADME/Tox властивостей сполук пе-ред їх синтезом [8] і призвів до розробки нових ЛЗ за допомогою обчислювальних методів [9]. Ефективні комп'ютерні методи скринінгу, розроблені хемоін-форматиками, дозволяють на основі структурної фор-мули молекули з високою точністю прогнозувати важ-ливі фізико-хімічні, фармакокінетичні властивості.

**Обґрунтування дослідження.** Похідні, що містять роданіновий scaffold, є цікавою та важливою частиною широкої бібліотеки біологічно активних сполук [4]. Чимала кількість можливих напрямів мо-дифікації їх структури спонукає до ґрунтовного ви-вчення такого роду сполук. З цих причин 5-ариліденро-даніни стали предметом численних досліджень вче-них. Попередньо проведені нами дослідження дозво-ляють констатувати, що поєднання 4-тіазолідонового каркасу з бензотіазольним є оправданим підходом для створення «лікоподібних» молекул. Синтезовані похідні роданіну з бензотіазольним фрагментом у мо-лекулах продемонстрували противірусну, протуберку-льозну активності, але переважаючою їх дією є проти-ракова [3]. Продовжуючи наші попередні до-слідження, ми вирішили за допомогою вільно доступ-ного *in silico* інструмента розрахувати молекулярні де-скриптори ряду 5-арилідензаміщених похідних ро-даніну з бензотіазольним фрагментом у молекулах, щоб спрогнозувати їх поведінку в середині організму людини, а найперспективніші сполуки у майбутньому ґрунтовно дослідити в умовах *in vitro*, *in vivo*.

**Мета дослідження.** На основі структури різноміщених 5-ариліденпохідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу здійснити *in silico* прогнозування їх ADME параметрів.

**Матеріали і методи.** Матеріали дослідження – 17 різноміщених 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетаміду.

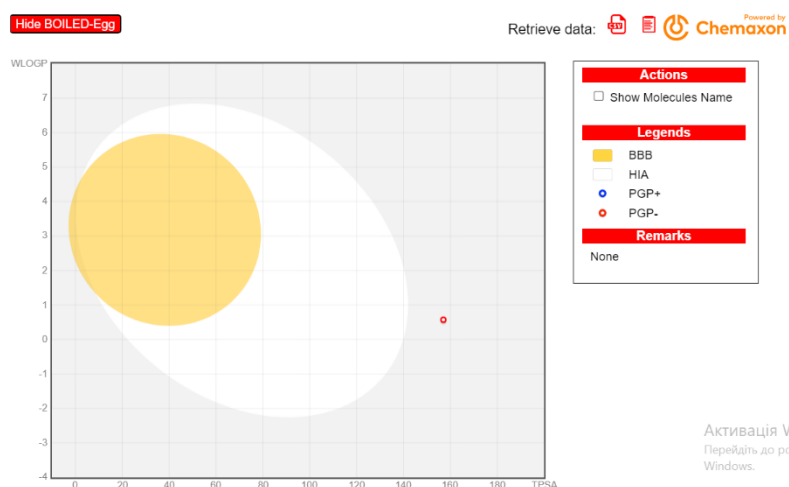
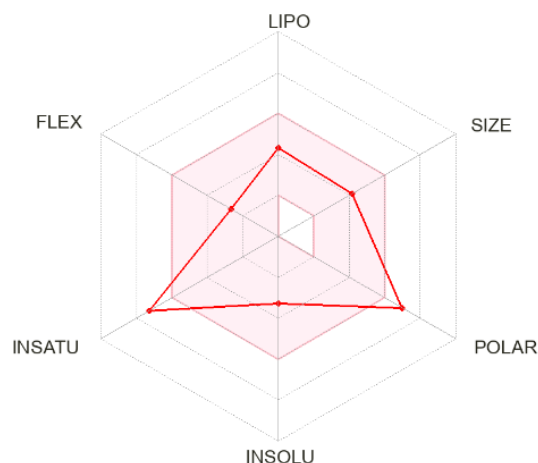
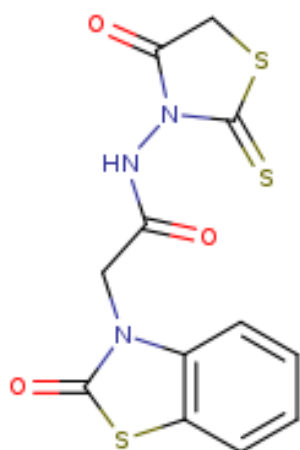
Для дослідження використали швейцарський веб-інструмент SwissADME, який є у вільному доступі за посиланням <http://www.swissadme.ch/>. Це дало змогу на основі хімічної структури молекули спрогнозувати її лікоподібність, пероральну біодоступність, важкість синтезу, тощо. Від будови молекули залежить ряд фізико-хімічних параметрів: *кількість важких атомів (N-NA) і ароматичних важких атомів (N-AHA), обертових зв'язків (N-RB), акцепторів (N-NBA) та до-норів водневих зв'язків (N-HBD), молекулярна маса (MW), частка Карбону в  $sp^3$  гібридизації (F-Csp<sup>3</sup>), мо-лярна рефракція (MR), топологічна площа полярної поверхні молекули (TPSA), коефіцієнти ліпофільності (Log  $P_{o/w}$ ) і розчинності у воді (Log  $S$ ).*

Веб-сервіс надає безкоштовний доступ до набору швидких, але надійних прогностичних моделей (BOILED-Egg, iLOGP і радар біодоступності) та інших методів [10]. Поведінка сполуки в організмі людини (абсорбція у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), про-никність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), здатність бути субстратом Р-глікопротеїну (Р-gp), інгібітором п'яти ізоформ цитохрому Р-450 і прони-кати через шкіру) залежить від фармакокінетичних па-раметрів. Якщо молекула є субстратом Р- gp, то це означає, що вона активно секретується цим білком, а якщо ні, то значить біодоступність ЛЗ не буде знижена [11]. Метаболізм сполуки можна передбачити, спира-ючись на результати прогнозування щодо ймовірності молекули бути інгібітором ізоформ цитохрому Р-450. Відомо, що 90 % ЛП метаболізуються різними ізофор-мами цього цитохрому. Найбільш значущими є **CYP3A4** і **CYP2D6** [12].

Лікоподібність введених молекул на цій плат-формі можна спрогнозувати, використовуючи п'ять доступних фільтрів (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge), що походять від різних фармацевтичних компаній і базуються на правилах із різноманітними діапазонами властивостей. Швидку оцінку перораль-ної біодоступності введеної хімічної структури можна отримати з її радарного графіку. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі графіка визначається за до-помогою шести дескрипторів: розмір (SIZE), полярність (POLAR), ліпофільність (LIPO), розчинність (INSOLU), насиченість (INSATU) і гнучкість (FLEX). Якщо радарний графік молекули не виходить за межі рожевої області, то сполука вважається перорально до-ступною. Молекули можна безпосередньо описати шляхом пошуку субструктури, це закладено в основі фільтрів Structural Alert, PAINS або Lilly MedChem, які застосовуються для очищення хімічних бібліотек від сполук, що перешкоджають аналізу, є нестабільними, реакційноздатними, токсичними, тощо. Комп'ютер-ний прогноз дозволяє провести масштабний віртуаль-ний скринінг сполук і дає швидку оцінку синтетичної доступності великої кількості молекул [10].

**Результати дослідження.** Для встановлення перспективності досліджуваних похідних, ми прогно-зовані для них показники порівняли із віртуально ро-зрахованими параметрами базової сполуки. Згідно віртуальних прогнозів, базова структура є сполукою-лідером, але для неї передбачається низька абсорбція у ШКТ (рис. 1).

Для 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетаміду більшість розрахованих фізико-хімічних параметрів є оптимальними. Швидку оцінку перораль-ної біодоступності сполук отримали з радарних графіків молекул. Ліпофільність молекул прогно-зували на основі п'яти моделей: XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT та iLOGP і розраховували се-реднє значення, яке не перевищує 5.



*N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетамід

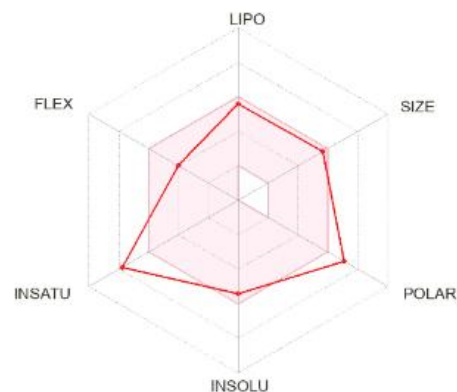
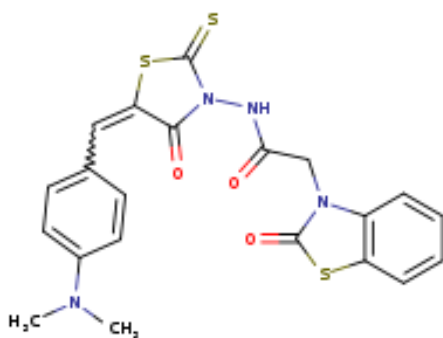
**Рис. 1.** Результати прогнозування пероральної біодоступності для базової сполуки.

Коефіцієнт розчинності  $\log S$  визначали трьома топологічними підходами (ESOL, Ali та SILICOS-IT), на основі яких встановили, що більшість похідних є помірно розчинними у воді, а деякі – мало розчинні. Із фармакокінетичних показників визначали пасивну абсорбцію сполук у ШКТ і їх здатність долати ГЕБ. Прогнозується низька абсорбція молекул у ШКТ і не проходження їх через ГЕБ. Крім того, встановили, що досліджувані молекули не є субстратами P-гр, а розраховані коефіцієнти  $\log K_p$  свідчать про невисоку проникність речовин у шкіру. При прогнозуванні метаболізму сполук, з'ясували, що сполуки вибірково інгібують ізоформи цитохрому P-450 і жодне похідне ряду не є інгібітором CYP2D6. Для визначення «лікоподібності» молекул використовували результати проходження сполук через 5 різних фільтрів (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge). Встановили, що всі похідні ряду є «лікоподібними», відповідають «Правилу п'яти» Lipinski. Крім того, здійснили прогнозування перспективності похідних ряду для цілей медичної хімії, використовуючи спеціальні фільтри (PAINS і Brenk), які видають сповіщення. Фільтр PAINS видав сповіщення `ene_ghod_A`, тобто зазначив роданіновий цикл як фрагмент молекули, що може

давати хибні позитивні біологічні результати в експерименті. Фільтр Brenk зазначив два небажаних фрагменти у структурах: тіокарбонільну групу ( $S=C$ ) та акцептор Міхаеля ( $O=C-C=C$  або  $S=C-C=C$ ). Передбачається, що наші сполуки є достатньо біодоступними, про що свідчить показник BS 0,55 (діапазон від 0 до 1) і їх неважко синтезувати SA коливається в межах 3,70–4,16 (діапазон від 1 (*дуже легко*) до 10 (*дуже складно синтезувати*)).

**Обговорення результатів.** У наших молекул радарні графіки виходять за межі рожевої області на осях INSATU і POLAR, що свідчить про недостатню насиченість і високу полярність. Це спровоковано двома показниками:  $F-Csp^3 < 0,25$  і  $TPSA > 130 \text{ \AA}^2$ . Різне значення TPSA похідних ряду викликано різноманітністю радикалів у 5 положенні базового гетероциклу. Наближеними до базової сполуки за фізико-хімічними властивостями є похідні 1–4, 8–10, 16, 17. Їх радарні графіки незначно виходять за межі оптимального діапазону. Найкращі показники прогноуються для сполуки 8, радарний графік якої представлений на рисунку 2.

## Сполука 8



(*E*)-*N*-(5-(4-диметиламіно)бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетамід

**Рис. 2.** Структурна формула, хімічна назва та радар пероральної біодоступності сполуки з найкращим ADME профілем.

Розраховане консенсусне значення ліпофільності (Consensus  $\text{Log } P_{o/w} < 5$ ), яке коливається для наших сполук в межах 2,79–4,50, свідчить про ймовірну достатню ліпофільність. На значення цього показника впливають замісники з різними електронними ефектами у бензиліденовому фрагменті. Оптимальними гідрофільно-ліпофільними властивостями володіють аналізовані речовини,  $\text{Log } P_{o/w}$  яких не перевищує 3 (сполуки 2, 3, 7). У деяких похідних цей показник близький до 3 (сполуки 1, 4, 8). Коефіцієнт  $\text{Log } P_{o/w}$  тісно пов'язаний із  $\text{Log } S$ , від якого залежить засвоєння ЛЗ пероральним шляхом. Важливо щоб негативне значення показника не перевищувало -6. За прогнозами переважаюча більшість похідних є помірно розчинними у воді, деякі – мало розчинні. Фармакокінетичні показники дають можливість передбачити ADME поведінку молекул в середині організму. Низька абсорбція сполук у ШКТ і не проходження їх через ГЕБ зумовлена завищеними показниками  $\text{Log } P_{o/w}$  (за методом WLOGP) і TPSA. Досліджувані молекули не є субстратами P-гр, тобто їх біодоступність не буде знижена. При прогнозуванні метаболізму, з'ясували, що жодне похідне ряду не є інгібітором CYP2D6. Це важливо, оскільки така ізоформа ферменту відповідає за метаболізм і виведення приблизно 25 % ліків [13]. Ізоформи CYP1A2 та CYP2C19 інгібуються сполуками вибірково, а дію CYP3A4 і CYP2C9 можуть пригнічувати усі похідні. Нашим сполукам не властива висока проникність крізь шкіру, значення  $\text{Log } K_p$  коливається в межах -5,27 до -6,72 см/с. Всі похідні ряду успішно долають фільтр Lipinski, а сполуки 1–3 і 10, 16, 17 – ще й фільтр Ghose. Для усіх сполук показник  $\text{BS}=0,55$ , що свідчить про їх достатню біодоступність. Видані фільтрами (PAINS і Brenk) сповіщення про роданіновий цикл, тіокарбонільну групу та акцептори Міхаеля, виходячи із сучасних критеріїв створення ліків, не є критичними у молекулярному дизайні. Майже 4 % схвалених препаратів є відомими безладними агрегаторами, а до акцепторів Міхаеля (МА) у сучасній медичній хімії неоднозначне ставлення. З одного боку, МА вважаються потенційними високореактивними сполуками зі здатністю до неконтрольованого зв'язування з

багатьма біологічними мішенями, а з іншого – низька селективність пов'язана з поліфармакологічним підходом, де спорідненість до різних мішеней розцінюється як перевага, і є базовою для подальшої оптимізації [14]. Спільною позитивною характеристикою усіх похідних ряду є прогнозоване значення показника синтетичної доступності (SA), що свідчить про неважкий синтез.

У контексті взаємозв'язку «структура-активність» визначено значний вплив природи ариліденового замісника на ADME профіль похідних ряду. Введення різних замісників у бензиліденове ядро впливає на значення фізико-хімічних показників і деякі фармакокінетичні параметри. Виходячи із результатів прогнозування, можна констатувати, що поява деяких замісників (4- OH, 3-OCH<sub>3</sub>, 3-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 3-PhCH<sub>2</sub>O, 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-Br, 3-Br, 2-I, 3-I) у бензиліденовому фрагменті молекули провокує погіршення ADME властивостей сполук.

Синтез 5-ариліденопохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду можна здійснити за простою, ефективною та безпечною для навколишнього середовища методикою [15], використовуючи реакцію Кньовенагеля. Для прискорення взаємодії базової сполуки з різноманітними замісниками бензальдегідами в середовищі етанолу при кип'ятінні зі зворотним холодильником можна використати екологічно безпечний каталізатор – 20 % розчин Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (рис. 3).

#### Висновки.

1. Проведено *in silico* прогнозування ключових фізико-хімічних, фармакокінетичних параметрів 5-ариліденопохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду. Усі похідних ряду є достатньо «лікоподібними», біо- та синтетично доступними ( $\text{BS}=0,55$  і  $\text{SA}=3,70\text{--}4,16$ ). Найкращий ADME профіль передбачаються для сполуки 8, яку доцільно синтезувати та перевірити в умовах *in vitro*, *in vivo*.

2. Виходячи із одержаних результатів і аналізу «структура-активність», для покращення деяких показників молекул плануємо проведення їх структурної оптимізації, що полягатиме у модифікації

5-ариліденового фрагменту шляхом введення потенційних «фармакофорних» груп.

3. Одержані результати дослідження свідчать про доцільність продовження досліджень і конструювання на основі сполуки-лідера біоактивних молекул.

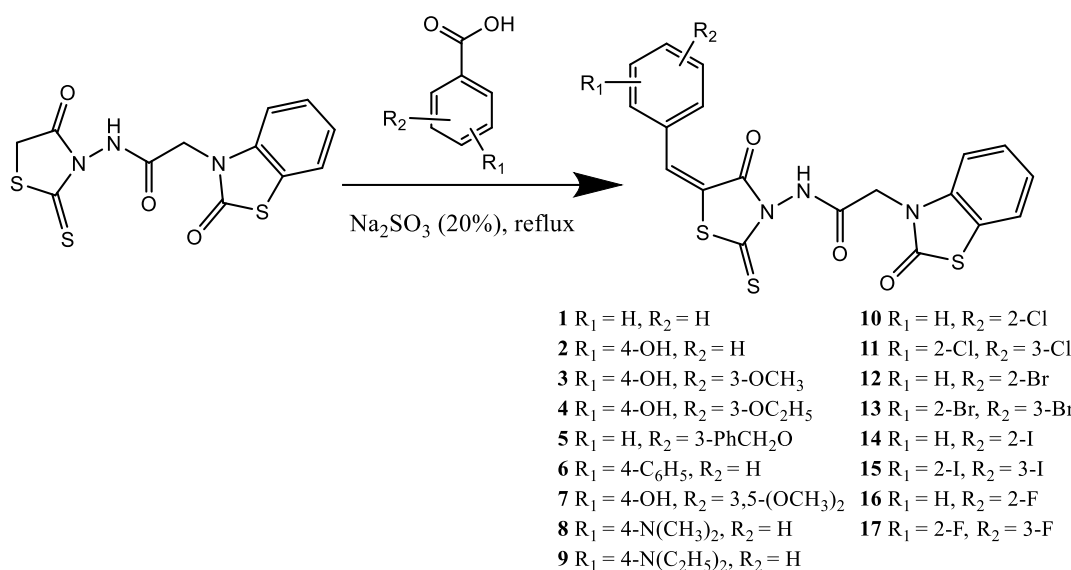


Рис. 3. Схема синтезу 5-ариліденових *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду.

#### Перспективи подальших досліджень.

Проведені *in silico* дослідження окреслюють подальші шляхи ґрунтовного вивчення різноміснених похідних роданину з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### References.

- Navien TN, Thevendran R, Hamdani HY, Tang TH, Citartan M. *In silico* molecular docking in DNA aptamer development. *Biochimie*. 2021;180:54–67. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.10.005.
- 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.
- 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>.
- Beiko AV, Kobzar OL, Kachaeva MV, Pilyo SG, Kozachenko OP, Vovk AI. Rhodanine-Based 4-(furan-2-yl)benzoic Acids As Inhibitors of Xanthine Oxidase. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2023;18(2):31–40. DOI: 10.15407/bioorganica2023.02.031.
- Yushyn IM, Lozynskiy AV, Fedusevych O-MV, Vovchuk OYa, Lesyk RB. Syntez novykh 5-zamishchenykh 2-pirazoliltiazol-4-oniv yak potentsiinykh biolohichno aktyvnykh spoluk. [Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds]. *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2020;13(2):214–218. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117 [in Ukrainian].
- Yadav R, Meena D, Sagar R. Recent advances in the synthesis of new benzothiazole based anti-tubercular compounds. *RSC Adv*. 2023;13(32):21890–21925. DOI: 10.1039/D3RA03862A.
- Yadav KP, Rahman Md-A, Nishad S, Maurya SK, Anas M, Mujahid M. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review. *Intelligent Pharmacy*. 2023;1(3):122–132. DOI: 10.1016/j.ipha.2023.06.001.
- Klenina OV, Chaban TI. Vykorystannia baz danykh khemoinformatyky ta bioinformatyky u protsesakh kompiuternoho konstruiuvannia likiv (ohliad). [Use of chemoinformatics and bioinformatics databases in the processes of computer-aided drug design (review)]. *Farmatsevychnyi zhurnal –Pharmaceutical Journal*. 2023;6(78):61–82. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.05>
- Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. *In silico* methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med*. 2021;137:104851. DOI: 10.1016/j.compbimed.2021.104851.
- Daina A, Michielin O, Zoete V. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7:42717. DOI: 10.1038/srep42717.
- Nguyen TT, Duong VA, Maeng HJ. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability. *Pharmaceutics*.

- 2021;13(7):1103. DOI: 10.3390/pharmaceutics1307110330. <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsdm/prediction31>
12. Ghalehshahi HG, Balalaie S, Sohbati HR, Azizian H, Alavijeh MS. Synthesis, CYP 450 evaluation, and docking simulation of novel 4-aminopyridine and coumarin derivatives. *Arch. Pharm. Weinheim.* 2019;352:1800247. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.201800247>.
13. Hakkola J, Hukkanen J, Turpeinen M, Pelkonen O. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update. *Arch Toxicol.* 2020;94(11):3671–3722. doi: 10.1007/s00204-020-02936-7.
14. 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.
15. Bouregghda C, Boulcina R, Dorcet V, Berrée F, Carboni B, Debache A. Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative. *Tetrahedron Letters.* 2021;62:152690. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152690.

UDC 615.074:615.31:004.738.52

**VIRTUAL SCREENING AND PREDICTION OF ADME PERAMETERS OF A SERIES OF 5-ARYLIDENE SUBSTITUTED DERIVATIVES OF RHODANINE WITH BENZOTHIAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES**

L. M. Mosula, V. S. Mosula

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ternopil, Ukraine*  
ORCID ID: 0000-0003-3339-0562,  
e-mail: mosula@tdmu.edu.ua  
ORCID ID: 0009-0000-6918-3229,  
e-mail: mosula\_vikser@tdmu.edu.ua

**Abstract.** The knowledge of the ADME profile of the active substance's molecules is important in the development of new drugs. Before starting the synthesis, it is advisable to determine the value of the compounds for medicinal chemistry and to predict their bio- and synthetic availability. For the assessment of the drug-like properties of the molecules, it is necessary to determine their physicochemical and pharmacokinetic properties. The 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine) derivatives are interesting in pharmacological terms, as their diverse activity is influenced by the 5-arylidene moiety. It is known that they have antiviral, antidiabetic, anticonvulsant and other types of biological activity. In order to find effective ligands that have affinity for several biotargets, it is advisable to

combine the so-called privileged structures in one molecule. One of such molecules with a wide range of biological effects (antitumor, antiviral, antituberculosis and other) is benzothiazole. A considerable number of possible ways for the structure modification of these heterocycles prompted us to study them in depth. The preliminary studies allow us to state that the combination of 5-arylidene-substituted 4-thiazolidine scaffold with a benzothiazole moiety is a viable approach to create drug-like molecules. In continuation of our previous studies, we decided to use an open access *in silico* tool to calculate the molecular descriptors of the studied compounds in order to predict their behaviour inside the human body, and to thoroughly study the most promising ones *in vitro* and *in vivo* in the future.

**The aim of the research.** On the basis of the molecular structure of differently substituted 5-arylidene thiazolidine derivatives with a benzothiazole moiety at the 3-position of the basic heterocycle, perform *in silico* prediction of their ADME parameters.

**Materials and methods.** On the basis of the pharmacological potential of the lead compound (*N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[*d*]thiazol-3(2*H*)-yl)acetamide), 17 differently substituted 5-arylidene derivatives were selected for virtual screening. To determine the physicochemical and pharmacokinetic parameters of the molecules, their drug-like properties and suitability for medicinal chemistry, we used the SwissADME web service, which is in open access.

**Research results.** We have studied the effect of aryl substituents at position 5 of the rhodanine cycle on the peroral availability of molecules, predicted the absorption, distribution, metabolism and excretion of compounds. The obtained prognosis data indicate the viability of the search for promising compounds with optimal physicochemical and pharmacokinetic parameters for medicinal chemistry among rhodanine derivatives with a benzothiazole moiety in the molecules. All the investigated derivatives are characterised by sufficient drug-like properties with moderate bioavailability and easy synthesis, and compound 8 is predicted to have the best ADME profile.

**Conclusions.** The *in silico* prediction results outline a plan of further actions for the targeted synthesis of compounds and experimental confirmation of the data obtained. To optimise the ADME profile, we plan to carry out structural modification of the compounds. A promising direction we consider is the modification of the 5-arylidene moiety by introducing potential pharmacophore groups. The search for pharmacologically active compounds among rhodanine derivatives with a benzothiazole moiety is ongoing.

**Keywords:** virtual screening, *in silico* prediction, 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine) derivatives, benzothiazole derivatives, 5-arylidene substituents, ADME properties, SwissADME, structure-activity relationship.

Стаття надійшла в редакцію 22.11.2024 р.  
Стаття прийнята до друку 28.11.2024 р.