

DOI: 10.21802/artm.2025.1.33.77
УДК 615.074.31:547.752/.789.13:004.94

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН ТА ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА ВЛАСТИВОСТЕЙ СПОЛУК СЕРІЇ 5-(2-ОКСОІНДОЛІН-3-ІЛІДЕН) ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 3-(БЕНЗО[*d*]ТІАЗОЛ-2-ІЛАМІНО)-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-4-ОНУ

Л.М. Мосула, Н.І. Винницька, 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: 0009-0005-0948-0180, e-mail: vunnytska_nadiva@tdmu.edu.ua
ORCID ID: 0009-0000-6918-3229, e-mail: mosula_vikser@tdmu.edu.ua

Резюме. На ранній стадії відкриття ліків дуже важливий аналіз подібності нових структур до молекул лікарських засобів, адже від хімічної структури молекули значною мірою залежить її активність. Для попередньої оцінки потенціалу модельних сполук як можливих терапевтичних агентів доцільно проводити визначення фізико-хімічних і фармакокінетичних параметрів для встановлення ADME (A – *absorption*, D – *distribution*, M – *metabolism*, E – *elimination*) профілю сполук. Це можна здійснити із застосуванням комп'ютерних методів прогнозування.

Метою роботи був віртуальний дизайн сполук та прогностична оцінка їх фізико-хімічних, фармакокінетичних властивостей методом *in silico*.

Матеріали дослідження – раніше синтезовані (сполуки 1–4) та віртуально змодельовані (сполуки 7–21) похідні на основі 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Метод дослідження – швейцарський веб-інструмент SwissADME, що знаходиться у вільному доступі на інтернет-платформі <http://www.swissadme.ch/>.

Вивчено вплив різноманітних ізатиніліденових фрагментів на пероральну доступність сполук ряду, прогнозували їх ADME властивості. Отримані дані свідчать про достатню біологічну активність (BS = 0,55), проте обмежену пероральну доступність сполук. Усі молекули можна вважати «лікоподібними», вони відповідають правилам Lipinski. Для них передбачається неважкий синтез (SA = 3,51–4,18). Сполука 6 характеризується найоптимальнішими фізико-хімічними властивостями, що окреслюють її ліпофільність, розчинність у воді, розмір, насиченість, полярність і гнучкість.

Зважаючи на прогнозовану невисоку пероральну біодоступність похідних, у перспективі доцільно було б дослідити інші шляхи введення. З метою покращення деяких показників молекул слід провести оптимізацію структур та здійснити цілеспрямований синтез.

Ключові слова: віртуальний скринінг, *in silico* прогнозування, роданін, бензотіазолі, 2-оксоіндолін-3-іліден, ADME властивості, SwissADME, взаємозв'язок «структура – активність».

Вступ. На сьогоднішній день перед науковою спільнотою досить гостро стоїть питання відкриття нових ліків від багатьох невиліковних захворювань. До розробки ліків (Drug Discovery) застосовуються тепер нові підходи. Стратегії молекулярного дизайну є невід'ємною частиною терапевтичного прогресу у відкритті ліків. Упродовж останніх трьох десятиліть були розроблені обчислювальні підходи до молекулярного дизайну *de novo*, а нещодавно, частково, завдяки прогресу в машинному навчанні (ML) і штучному інтелекту (AI), сфера відкриття ліків отримала практичний досвід [1]. Завдяки швидкому розвитку хемоінформатики значно трансформувався шлях відкриття ліків. Змінився спосіб отримання даних про молекулу від синтезу та експериментального підтвердження одержаної структури до віртуального комп'ютерного розрахунку молекулярних дескрипторів, що передують синтезу. *In silico* методи дозволяють швидко досліджувати величезні масиви хімічних молекул, не витрачаючи на це багато часу і коштів. Це дає змогу з високою ймовірністю ідентифікувати «сполуки-хіти» (hit compounds) та «сполуки-лідери» (lead compounds), які в експериментальних дослідженнях часто підтверджують свою ефективність [2].

З погляду стратегії і логіки сучасної медичної хімії, поєднання в одній молекулі двох скафолдів (scaffold) є перспективним напрямком досліджень з метою одержання фармакологічно активних сполук (ФАС). У молекулярному дизайні ліків як скафолд часто використовують 2-тіоксотіазолідин-4-он (роданін) завдяки можливості введення великої кількості замісників у 2, 4 та 5 положення. Його похідні демонструють активність до різних біологічних мішеней [3]. Як показує SAR аналіз (аналіз взаємозв'язку структура – активність), біологічна дія похідних роданіну залежить від замісників у положеннях C-5 та N-3 роданінового ядра [4]. Вони виявляють протипухлинну, протидіабетичну, протизапальну, протитуберкульозну, протимікробну та інші види активності [5]. У наших попередніх дослідженнях [6] доведено перспективність поєднання в одній молекулі роданінового скафолду з бензотіазольним. Гетероциклічний каркас бензотіазолу є присутнім у багатьох біологічно активних сполуках (БАС) як природного, так і синтетичного походження. Похідні цього гетероциклу володіють різноманітною фармакологічною активністю. Відомі їх протимікробна, знеболююча, протизапальна, протитуберкульозна, протівірусна та антиоксидантна дії

[7]. Ще однією стратегією створення високоєфективних лікарських засобів (ЛЗ) є введення «фармакофорних» груп (pharmacophore fragments) у вибраний скафолд [1]. Так, комбінація роданіну із «фармакофорним» ізатиніліденовим фрагментом може сприяти знаходженню ФАС з новими видами активності. Біологічна активність похідних 2-оксоіндоліну відома давно. Їм властива антигіпоксична, антиоксидантна, діуретична, ноотропна, антидепресивна дії [8]. Ми поєднали цих два підходи для знаходження нових БАС серед похідних роданіну.

Обґрунтування дослідження. Для пошуку «лікоподібних» ('druglike') молекул ми обрали 5-ізатиніліденопохідні 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону, оскільки передбачається, що комбінація роданінового циклу з фармакологічно

привабливими фрагментами повинна привести до появи сполук із вираженою біологічною активністю.

Мета дослідження. Віртуальний дизайн серії сполук та прогностична оцінка їх фізико-хімічних, фармакокінетичних властивостей методом *in silico*.

Матеріали і методи. Матеріали дослідження – раніше синтезовані (сполуки 1–4) та віртуально змодельовані (сполуки 7–21) похідні на основі 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Метод дослідження – швейцарський веб-інструмент SwissADME, що знаходиться у вільному доступі на інтернет-платформі <http://www.swissadme.ch/>.

Для побудови серії похідних ми використали віртуальне моделювання. На рисунку 1 представлено загальну формулу досліджуваного ряду сполук.

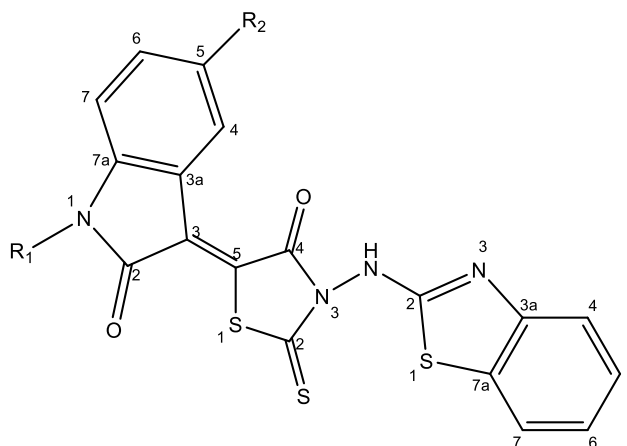


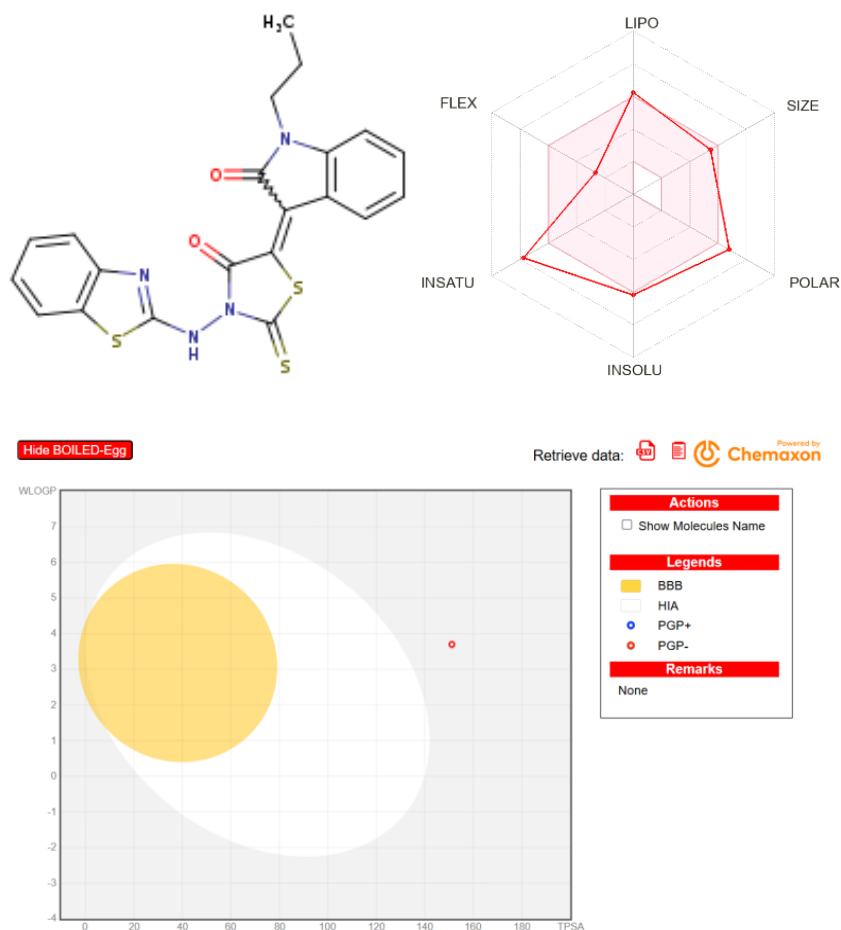
Рис. 1. 5-Ізатиніліденопохідні 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону

Ряд гетероциклів містить сполуки з незаміщеним та різнозаміщеними ізатиніліденовими фрагментами. Вивчення впливу галогенів, алкільних та галогеналкільних замісників при введенні їх у 1 та 5 положення ізатиніліденового фрагменту на ADME властивості молекул здійснили за допомогою зазначеного інтернет-ресурсу.

Під час пошуку БАС надзвичайно важливою є точність розрахунку таких фізико-хімічних показників, як молекулярна маса (MW); частка Карбону в sp^3 гібридації (F-C sp^3), молярна рефракція (MR), топологічна площа полярної поверхні молекули (TPSA), а також кількість важких і ароматичних важких атомів (N-HA і N-AHA), обертових зв'язків (N-RB), акцепторів (N-HBA) та донорів водневих зв'язків (N-HBD). Для розуміння проникності молекул через клітинні мембрани та їх розподіл в організмі важливе значення мають коефіцієнти ліпофільності (Log $P_{o/w}$) і розчинності у воді (Log S). Зростання Log $P_{o/w}$ корелює з підвищенням біологічної активності сполуки та швидкістю проникнення її через шкіру, викликаючи, водночас, зниження водорозчинності [9]. Надзвичайно важливим у цьому процесі є передбачення фармакокінетичних властивостей, серед яких абсорбція у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), проникність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), шкіру (Log K_p), здатність бути субстратом Р-глікопротеїну (P-gp substrate), інгібітором п'яти ізоформ цитохрому Р-450

(CYP450). На початкових етапах створення ліків доцільно перевіряти «лікоподібність» (druglikeness) малих молекул та їх придатність для медичної хімії. SwissADME надає безкоштовний доступ до п'яти фільтрів лікоподібності (Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge) та двох структурних фільтрів PAINS і Brenk. Крім того, є можливість встановлення подібності молекул до сполук-лідерів (Leadlikeness) та здійснення прогнозування щодо важкості синтезу [10].

Результати та їх обговорення. Оперуючи швейцарським інструментом хемоінформатики, ми розрахували значення ключових параметрів, від яких залежать розмір, ліпофільність, полярність, розчинність, насиченість і гнучкість молекули. Одержані результати вказують на те, що 5-(2-оксоіндолін-3-іліден) заміщені похідні 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону характеризуються прийнятними ADME властивостями. Більшість сполук мають MW \leq 500 г/моль, яка пропорційно зростає із видовженням радикалів у 1 та 5 положеннях ізатиніліденового фрагменту. Кожна молекула здатна бути донором та акцептором водневих зв'язків, кількість яких відповідає заданим критеріям. Загальною позитивною ознакою усіх похідних є допустиме значення N-RB \leq 9, що важливе для пасивної абсорбції в ШКТ. Найменша кількість порушень фізико-хімічних критеріїв прогнозується для сполуки 6, що відображено на її радарі біодоступності (рис. 2).



(*E*)-3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-5-(2-оксо-1-пропіліндолін-3-іліден)-2-тіоксотіазолідин-4-он

Рис. 2. Результати прогнозування пероральної біодоступності сполуки 6

Як видно з рисунку 2, абсорбції сполуки 6 у ШКТ перешкоджають незначні порушення діапазону показників насиченості молекули та її полярності (F-Csp³ і TPSA). На графічній моделі BOILED-Egg відображається здатність молекули до пасивного поглинання у шлунку (відображено точкою на білому фоні) або проникнення її через ГЕБ (точка знаходиться на жовтому фоні). Такі властивості сполуки обумовлені значеннями молекулярних показників Log $P_{o/w}$ і TPSA. Похідні ряду характеризуються низьким поглинанням у ШКТ та обмеженим доступом до мозку, що відображено точкою у сірій області. Індикація на графіку точок червоного кольору вказує на те, що сполуки не є субстратом P-гр. Це є ключовим для оцінки активного виведення сполуки або її метаболітів через біологічні мембрани. Крім того, для похідних ряду не передбачається висока проникність крізь шкіру, значення Log K_p коливається в межах -4,73 до -5,72 см/с. Метаболізм сполук можна передбачити, виходячи з їх потенційної здатності бути субстратом чи інгібітором однієї з п'яти ізоформ цитохрому P-450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4). Для наших молекул вірогідною є інгібуєча активність до більшості з представлених ізоформ, крім CYP2D6. Це є позитивною характеристикою похідних ряду, адже CYP2D6 відповідає за метаболізм і виведення приблизно 25 %

ліків [11]. Не передбачається інгібування ізоформи CYP1A2 сполуками 14 і 15.

Прогнозована «лікоподібність» молекул залежить від їх здатності долати відповідні фільтри, що враховують певні діапазони фізико-хімічних властивостей. Відповідність правилам Lipinski свідчить про подібність сполук ряду до існуючих ліків. Деякі похідні (сполуки 1, 2, 4, 5, 11) безперешкодно долають ще й фільтр Ghose. Для всіх сполук прогнозується достатня біологічна доступність, на що вказує розрахований показник BS = 0,55.

За допомогою методів PAINS і Brenk визначили потенційну цінність молекул для медичної хімії. Їх сповіщення про роданіновий цикл, тіокарбонільну групу і акцептори Міхаєла як небажані фрагменти молекул, з огляду на сучасні стратегії створення ліків, не є критичними. Як свідчать останні дослідження [12], афінність лігандів до кількох біологічних мішеней уже не розцінюється як недолік, а є основою для подальшої оптимізації їх структури. До того ж розрахований показник SA = 3,51–4,18 свідчить про достатню легкість синтезу.

Синтез 5-ізатиніліденопохідних 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону можна здійснити за запропонованою методикою [13], використовуючи реакцію Кньовенагеля у середовищі оцтової кислоти з каталізатором ацетатом натрію (рис. 3).

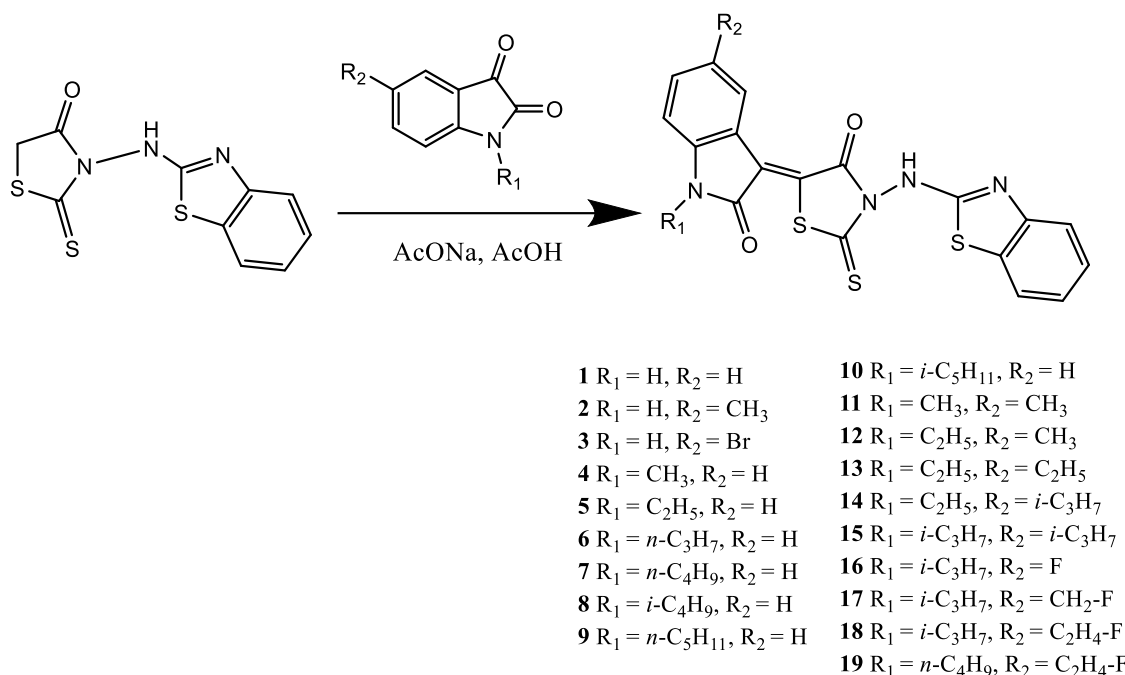


Рис. 3. Схема синтезу 5-ізатинліденових 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону

Висновки:

1. 5-(2-Оксоіндолін-3-іліден) заміщені похідні 3-(бензо[*d*]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону характеризуються задовільними ADME властивостями, достатньою біо- (BS = 0,55) та синтетичною доступністю (SA = 3,51–4,18). Обмеження стосуються перорального способу введення. Спільними порушеннями оптимального діапазону критеріїв є значення F-Csp³ і TPSA.

2. У контексті взаємозв'язку «структура–активність» визначено вплив природи ізатинліденового замісника на ADME профіль сполук. Введення у 5 та/або 1 положення ізатинліденового фрагменту алкільних (лінійних та/або розгалужених), галогенвмісних, алкілгалогенвмісних радикалів не призвело до підвищення пероральної доступності молекул.

3. Серед похідних ряду для сполуки 6 прогнозується найменша кількість відмінностей значень показників від оптимального діапазону фізико-хімічних критеріїв перорально доступних ЛЗ.

Перспективи подальших досліджень. Проведені *in silico* дослідження підтверджують доцільність пошуку перспективних БАС серед різноміснених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом. Структури ізатинлідензаміщених похідних можуть бути оптимізовані та піддані цілеспрямованому синтезу, *in vitro*, *in vivo* дослідженням. Для перспективних сполук варто дослідити парентеральні шляхи введення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References:

- Meyers J, Fabian B, Brown N. De novo molecular design and generative models. *Drug Discovery Today*. 2021; 26(11):2707-2715. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.05.019
- de Almeida Santos ES, Lemos JM, dos Santos Carvalho AM, da Silva Mendonça de Melo F, de Sousa Pereira E, Moreira-Filho JT, de Campos Braga R, Muratov EN, Grellier P, et al. Deep Multitask Learning-Driven Discovery of New Compounds Targeting *Leishmania infantum*. *ACS Omega*. 2024; 9:51271-51284. DOI: 10.1021/acsomega.4c07994
- Shepeta YL, Lozynskyi AV, Tomkiv ZV, Grellier P, Lesyk RB. Synthesis and evaluation of biological activity of rhodanine-pyrazoline hybrid molecules with 2-(2,6-dichlorophenylamino)-phenylacetamide fragment. *Biopolymers and Cell*. 2020; 36(2):133-145. DOI: 10.7124/bc.000A27
- Konechnyi YT, Lozynskyi AV, Horishny VY, Konechna RT, Vynnytska RB, Korniychuk OP, Lesyk RB. Synthesis of indoline-thiazolidinone hybrids with antibacterial and antifungal activities. *Biopolymers and Cell*. 2020; 36(5):381-391. DOI: 10.7124/bc.000A3A
- 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
- 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
- Sumit, Kumar A, Mishra AK. Advancement in Pharmacological Activities of Benzothiazole and its Derivatives: An Up to Date Review. *Mini Rev Med Chem*. 2021; 21(3):314-335. DOI: 10.2174/1389557520666200820133252
- Cheke RS, Patil VM, Firke SD, Ambhore JP, Ansari IA, Patel HM, Shinde SD, Pasupuleti VR, Hassan MI, et al. Therapeutic Outcomes of Isatin and Its

- Derivatives against Multiple Diseases: Recent Developments in Drug Discovery. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(3):272. DOI: 10.3390/ph15030272
- 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.combiomed.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
 - 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
 - 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
 - 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. Available from: <https://farmaciajournal.com/arhiva/20093/issue32009art08.pdf>

UDC 615.074.31:547.752/.789.13:004.94

MOLECULAR DESIGN AND PREDICTIVE EVALUATION OF THE PROPERTIES OF THE SERIES COMPOUNDS OF 5-(2-OXOINDOLIN-3-YLIDENE) SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 3-(BENZO[d]THIAZOL-2-YLAMINO)- 2-THIOXO-THIAZOLIDIN-4-ONE

L.M. Mosula, N.I. Vynnytska, 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: 0009-0005-0948-0180,
e-mail: vynnytska_nadiva@tdmu.edu.ua
ORCID ID: 0009-0000-6918-3229,
e-mail: mosula_vikser@tdmu.edu.ua

Abstract. At the early stage of Drug Discovery, the analysis of the similarity of new structures to drug molecules is crucial, as the chemical structure of a molecule significantly influences its activity. To preliminarily assess the potential of model compounds as possible therapeutic agents, it is advisable to determine the physicochemical and pharmacokinetic parameters to establish the ADME (A – Absorption, D – Distribution, M – Metabolism, E – Elimination) profile of the compounds. This can be achieved through the application of computational prediction methods.

Virtual compound design and predictive evaluation of their physicochemical and pharmacokinetic properties using the *in silico* method.

The study materials included previously synthesized compounds (1–4) and virtually modelled derivatives (compounds 7–21) based on 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one. The method of study involved the SwissADME tool, available for free on the online platform <http://www.swissadme.ch/>.

There was examined the influence of various substituted isatinylidene moieties when introduced into the 5-position of the rhodanine cycle on the oral bioavailability of molecules and determined their physicochemical and pharmacokinetic parameters, drug-like properties, suitability for medicinal chemistry for prediction ADME profiles. The obtained data indicate sufficient biological activity (BS = 0.55), but limited oral bioavailability of the compounds. Common to all derivatives of the series are F-Csp³ and TPSA violations. Among the 5-(2-oxoindolin-3-ylidene)-substituted derivatives of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one for compound 6, the smallest number of differences in molecular values from the optimal range of physicochemical criteria of orally available drugs is predicted. According to SwissADME predictions, the molecules do not cross the blood-brain barrier and are characterized by low permeability through the skin (Log K_p from -4,73 to -5,72 cm/s).

Despite this, all derivatives of investigated series can be considered druglikeness. They correspond to Lipinski's rule of five. In addition, compounds 1, 2, 4, 5, 11 pass freely through the Ghose filter. Another common positive characteristic of our molecules is the absence of a potential inhibitory effect on CYP2D6. This is important because it is known that this CYP450 isoform is responsible for the metabolism and elimination of approximately 25% of drugs. The calculated index of synthetic accessibility (SA = 3.51–4.18) predicts the relative ease of synthesis of the series compounds. Compound 6 demonstrates the most optimal physicochemical properties, outlining its lipophilicity, water solubility, size, saturation, polarity, and flexibility.

The violations of some parameters in the studied series compounds of 5-(2-oxoindolin-3-ylidene)-substituted 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)- 2-thioxothiazolidin-4-one are not critical according to modern Drug Design criteria. Taking into account the predicted low oral bioavailability of the derivatives of rhodanine with benzothiazole and 2-oxoindoline-3-ylidene moieties, it would be advisable to explore alternative administration routes in the future. To improve certain physicochemical properties and pharmacokinetic parameters of the molecules, structural optimization and carry out targeted synthesis of the most promising compounds.

Keywords: virtual screening, *in silico* prediction, rhodanine, benzothiazoles, 2-oxoindolin-3-ylidene, ADME properties, SwissADME, structure-activity relationship.

Стаття надійшла в редакцію 20.01.2025 р.

Стаття прийнята до друку 15.03.2025 р.