

УДК 615.074:615.31:004.738.52

Л. М. МОСУЛА, В. С. МОСУЛА

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

Віртуальний скринінг та прогноз ADME параметрів ряду 5-арилідензаміщених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах

Резюме

При розробці нових лікарських засобів важливі знання про ADME профіль молекул. Перед початком синтезу доцільно визначити цінність сполук для медичної хімії, спрогнозувати їх біо- та синтетичну доступність, оцінити ймовірну «лікоподібність» та поведінку молекул в організмі людини.

Мета дослідження – здійснити *in silico* прогнозування ADME параметрів 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*a*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду на основі їх молекулярної структури.

Матеріали і методи. Вільно доступний веб-сервіс SwissADME для визначення фізико-хімічних, фармакокінетичних показників молекул, параметрів їх лікоподібності та придатності для цілей медичної хімії.

Результати. Продовжуючи наші попередні дослідження, ми провели віртуальний скринінг ряду сполук з метою визначення їх властивостей та перспективності для медичної хімії. Для сполуки 8 прогнозується найкращий ADME профіль. Усі досліджені сполуки характеризуються достатніми «лікоподібними» властивостями з помірною біодоступністю та нескладним синтезом.

Висновки. Результати *in silico* прогнозування окреслюють план подальших дій щодо цілеспрямованого синтезу сполук та експериментального підтвердження одержаних даних. Для оптимізації ADME профілю планується проведення структурної модифікації сполук. Перспективним напрямком вбачаємо модифікацію 5-ариліденового фрагменту шляхом введення потенційних «фармакофорних» груп. Пошуки зі знаходження фармакологічно активних сполук серед похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом тривають.

Ключові слова: *in silico* скринінг, бензотіазользаміщений 2-тіоксотіазолідин-4-он (роданін), 5-ариліденові замісники, ADME властивості, SwissADME, взаємозв'язок «структура – активність».

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-ариліденпохідні 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) з бензотіазольним фрагментом у молекулах [2, 3]. Не зважаючи на той факт, що роданін та його 5-ариліденпохідні 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-х рр. XX століття синтезовано чимало біологічно активних речовин з різними видами фармакологічної дії [7]. Поєднання 4-тіазолідонового каркасу з бензотіазольним фрагментом може привести до знаходження високо-

ефективних сполук із 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 сполуки заслуговують на детальне та різнопланове вивчення. В останні роки стрімкий розвиток комп'ютерних технологій сприяв появі різних віртуальних інструментів для передбачення ADME/Tox властивостей сполук перед їх синтезом [8] і привів до розробки нових ЛЗ за допомогою обчислювальних методів [9]. Ефективні комп'ютерні методи скринінгу, розроблені хемоінформатиками, дозволяють на основі структурної формули молекули з високою точністю прогнозувати важливі фізико-хімічні, фармакокінетичні властивості.

Мета дослідження – здійснити *in silico* прогнозування ADME параметрів 5-ариліденпохідних *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*a*]тіазол-3(2*H*)-іл)ацетаміду на основі їх молекулярної структури.

Матеріали та методи дослідження

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

Для дослідження використали вільно доступний швейцарський веб-інструмент SwissADME [10]. Це дало змогу на основі хімічної структури молекули спрогнозувати її лікоподібність, пероральну біодоступність, складність синтезу тощо. Від хімічної структури молекули залежить ряд фізико-хімічних параметрів (N-HA, N-ANA, N-RB, N-HBA, N-HBD, MW, F- Csp³, MR і TPSA). Веб-сервіс надає безкоштовний доступ до набору швидких, але надійних прогностичних моделей (BOILED-Egg, iLOGP і радар біодоступності) та інших методів [11]. Поведінка сполуки в організмі людини (абсорбція у шлунково-кишковому тракті (ШКТ), проникність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), здатність бути субстратом Р-глікопротеїну (P-gr), інгібітором п'яти ізоформ цитохрому Р-450 і проникати через шкіру) залежить від фармакокінетичних параметрів. Якщо молекула є субстратом Р-gr, то це означає, що вона активно секретується цим білком, а якщо ні, то значить біодоступність ЛЗ не буде знижена [12]. Метаболізм сполуки можна передбачити, спираючись на результати прогнозування щодо ймовірності молекули бути інгібітором ізоформ цитохрому Р-450. Відомо, що 90 % ЛП метаболізуються різними ізоформами цього цитохрому. Найбільш значущими є CYP3A4 і CYP2D6 [13]. Лікоподібність введених молекул на цій платформі 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 пероральної біодоступності введеної хімічної структури можна отримати з її радарного графіку. Фізико-хімічний діапазон на кожній осі графіка визначається за допомогою 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 доступною. 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'ютерний прогноз дозволяє провести масштабний віртуальний скринінг сполук і дає швидку оцінку синтетичної доступності великої кількості молекул [11].

Результати та їх обговорення

Для встановлення перспективності досліджуваних похідних, як потенційних кандидатів у ліки, ми прогнозовані для них показники порівняли із віртуально розрахованими параметрами базової сполуки. Згідно з віртуальними прогнозами, базова структура є сполукою-лідером, для якої 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 пероральної біодоступності сполук отримали з радарних графіків молекул. 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 (кількість Карбонів у стані sp³ гібридизації (F- Csp³<0,25) і топологічна площа полярної поверхні молекули (TPSA>130 Å²)). Різні значення TPSA похідних ряду викликане 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 прогнозуються для сполуки 8, радарний графік якої представлений на рисунку 2.

Ліпофільність молекул прогнозували на основі п'яти моделей: XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT та iLOGP. Для наших сполук передбачається достатня ліпофільність, про що свідчить розраховане консенсусне значення (Consensus Log *P*_{o/w} <5), яке коливається в межах 2,79–4,50. На значення цього показника впливають замісники з різними електронними ефектами у бензиліденовому фрагменті. Оптимальні гідрофільно-ліпофільні властивості мають аналізовані речовини, 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 Log *P*_{o/w} тісно пов'язаний із Log *S*, від якого

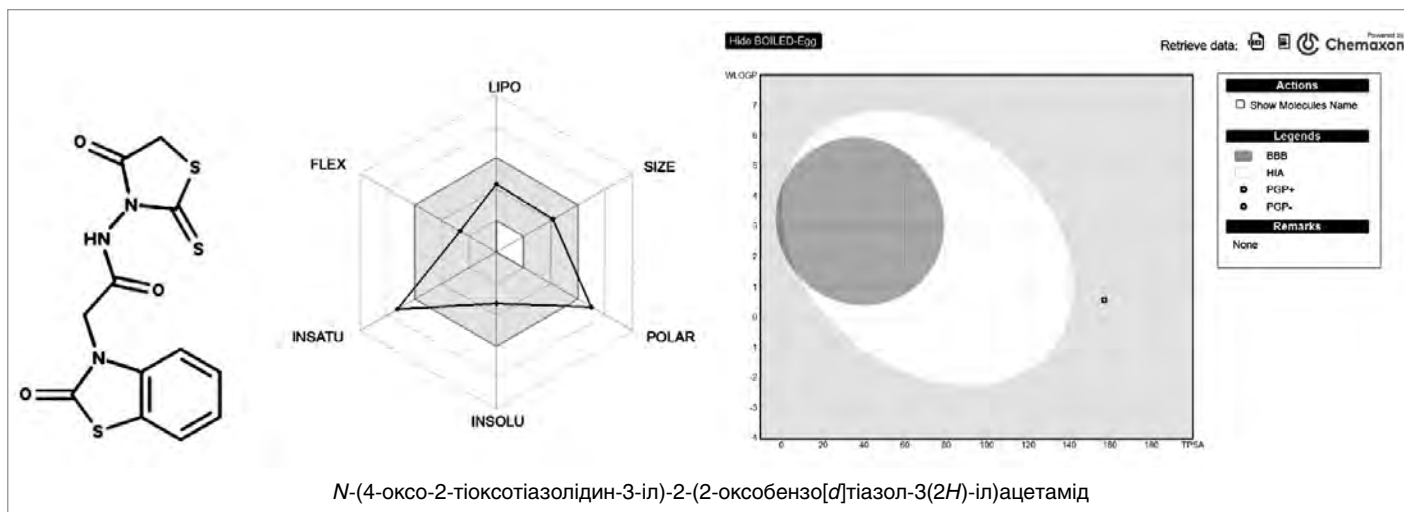


Рис. 1. Результати прогнозування пероральної біодоступності для базової сполуки

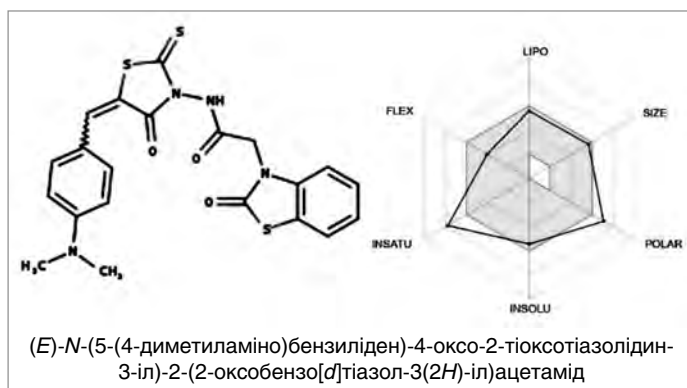


Рис. 2. Структурна формула, хімічна назва та радар пероральної біодоступності сполуки з найкращим ADME профілем

залежить засвоєння ЛЗ пероральним шляхом. Важливо, щоб негативне значення показника не перевищувало -6. За допомогою трьох топологічних підходів (ESOL, Ali та SILICOS-IT) ми розраховували коефіцієнт Log S для кожної сполуки та визначили, до якого класу розчинності (шкала Log S) вона належить. За прогнозами, переважаюча більшість похідних є помірно розчинними у воді, деякі – мало розчинні. Фармакокінетичні показники дають можливість передбачити ADME поведінку молекул всередині організму. Низька абсорбція сполук у ШКТ і непроходження їх через ГЕБ зумовлена завищеними показниками Log P_{ow} (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 [14]. 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 Log K_p коливається в межах -5,27 до -6,72 см/с. Усі похідні ряду є «лікоподібними», відповідають «Правилу п'яти» Lipinski, а сполуки 1–3 і 10, 16, 17 – ще й успішно долають фільтр Ghose. Наші сполуки є достатньо біодоступними, про що свід-

чить показник BS 0,55 (діапазон від 0 до 1). Цінність досліджуваних сполук для цілей медичної хімії дозволяють встановити спеціальні фільтри (PAINS і Brenk), які видають сповіщення. Фільтр PAINS видає сповіщення ene_rhod_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 $S=C-C=C$). Проте, виходячи із сучасних критеріїв створення ліків, знайдені фільтрами фрагменти молекул не є критичними, оскільки майже 4 % схвалених препаратів є відомими безшадними агрегаторами. У сучасній медичній хімії до акцепторів Міхаеля (MA) теж неоднозначне ставлення. З одного боку, MA 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 [15]. Спільною позитивною характеристикою усіх похідних ряду є прогнозоване значення показника синтетичної доступності (SA), яке коливається в межах 3,70–4,16 (діапазон від 1 (дуже легко) до 10 (дуже складно синтезувати)) і свідчить про нескладний 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 замісників 4-OH, 3-OCH₃, 3-OC₂H₅, 3-PhCH₂O, 4-C₆H₅ та деяких атомів галогену (2-Br, 3-Br, 2-I, 3-I) у бензиліденовому фрагменті молекули провокує погіршення ADME властивостей сполуку.

Синтез 5-ариліденопохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду можна здійснити за простою, ефективною та безпечною для навколишнього середовища методикою [16], використовуючи реакцію Кньовенагеля. Для прискорення взаємодії базової сполуки з різноманітними замісними бензальдегідами в середовищі етанолу при кип'ятінні зі зворотним холодильником можна використати екологічно безпечний каталізатор – 20 % розчин Na₂SO₃ (рис. 3).

Висновки

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

Для покращення деяких показників молекул планується проведення їх струк-

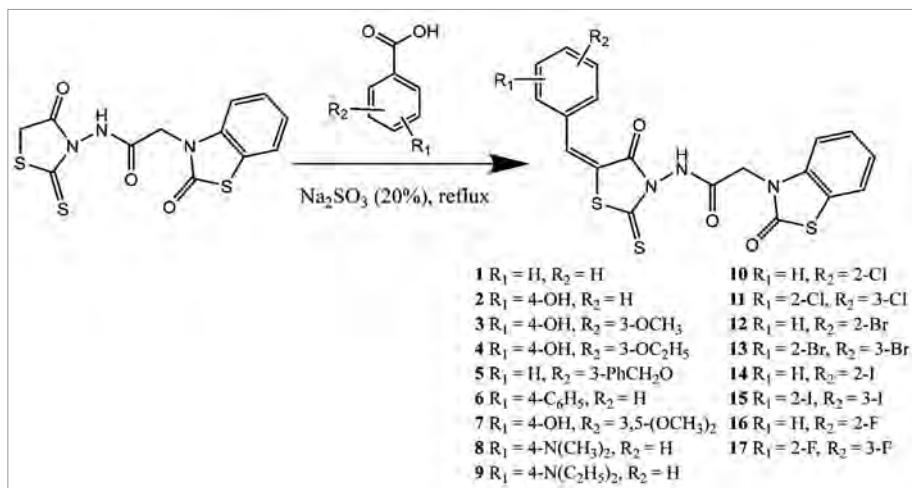


Рис. 3. Схема синтезу 5-ариліденопохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду

турної оптимізації, що полягатиме у модифікації 5-ариліденового фрагмента шляхом введення потенційних «фармакофорних» груп.

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

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. In silico molecular docking in DNA aptamer development / T. N. Navien, R. Thevendran, H. Y. Hamdani [et al.] // Biochimie. – 2021. – Vol. 180. – P. 54–67. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.10.005.
2. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 45, Issue 11. – P. 5012–5021. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.08.008.
3. Synthesis and antitumor activity of novel 2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole moieties / L. Mosula B. Zimenkovsky, D. Havrylyuk [et al.] // Farmacia. – 2009. – Vol. 57, No. 3. – P. 321–330. URL: <https://farmaciajournal.com/архив/20093/issue32009art08.pdf>.
4. Rhodanine-Based 4-(furan-2-yl)benzoic Acids As Inhibitors of Xanthine Oxidase / A.V. Beiko, O. L. Kobzar, M. V. Kachaeva [et al.] // Ukrainica Bioorganica Acta. – 2023. – Vol. 18, No. 2. – P. 31–40. DOI: 10.15407/bioorganica.2023.02.031.
5. Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілітазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук / І. М. Юшин, А. В. Лозинський, О. М. В. Федусевич [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2020. – Т. 13, № 2 (33). – С. 214–218. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117.
6. Yadav R. Recent advances in the synthesis of new benzothiazole based anti-tubercular compounds / R. Yadav, D. Meena, R. Sagar // RSC Adv. – 2023. Vol. 13, Issue 32. – P. 21890–21925. DOI: 10.1039/D3RA03862A.
7. Synthesis and biological activities of benzothiazole derivatives: A review / K. P. Yadav, Md-A. Rahman, S. Nishad [et al.] // Intelligent Pharmacy. – 2023. – Vol. 1, Issue 3. – P. 122–132. DOI: 10.1016/j.iph.2023.06.001.
8. Кленіна О. В. Використання баз даних хемоінформатики та біоінформатики у процесах комп'ютерного конструювання ліків (огляд) / О. В. Кленіна, Т. І. Чабан // Фармацевтичний журнал. – 2023. – Т. 78, № 6. – С. 61–82. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.23.05>.
9. In silico methods and tools for drug discovery / B. Shaker, S. Ahmad, J. Lee [et al.] // Comput Biol Med. – 2021. – Vol. 137. – P. 104851. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104851.
10. SwissADME. Available from: <http://www.swissadme.ch/>.
11. Daina A. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 42717. DOI: 10.1038/srep42717.
12. Nguyen T. T. Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability / T. T. Nguyen, V. A. Duong, H. J. Maeng // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, No. 7. – P. 1103. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071103>.
13. Synthesis, CYP 450 evaluation, and docking simulation of novel 4-aminopyridine and coumarin derivatives / H. G. Ghalehshahi, S. Balalaie, H. R. Sohbati [et al.] // Arch. Pharm. Weinheim. – 2019. – Vol. 352, No. 3. – P. e1800247. DOI: <https://doi.org/10.1002/ardp.201800247>.
14. Inhibition and induction of CYP enzymes in humans: an update / J. Hakola, J. Hukkanen, M. Turpeinen, O. Pelkonen // Arch Toxicol. – 2020. – Vol. 94 (11). – P. 3671–3722. DOI: 10.1007/s00204-020-02936-7.
15. Lesyk R. Drug design: 4-thiazolidinones applications. Part 1. Synthetic routes to the drug-like molecules / R. Lesyk // Journal of Medical Science. – 2020. – Vol. 89 (1). – P. 33–49. DOI: 10.20883/medical.406.
16. Facile synthesis of 5-arylidene rhodanine derivatives using Na₂SO₃ as an eco-friendly catalyst. Access to 2-mercapto-3-aryl-acrylic acids and a benzoxaborole derivative / C. Bouregghda, R. Boulcina, V. Dorcet [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2021. – Vol. 62. – P. 152690. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152690.

Summary

Virtual screening and prediction of ADME parameters 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, Ternopil, Ukraine

Introduction. In the development of new drugs, knowledge of the ADME profile of molecules is important. Before starting synthesis, it is advisable to determine the value of compounds for medicinal chemistry, predict their bio- and synthetic availability, to assess the probable “druglikeness” and behavior in the human body.

The aim of the work: to perform *in silico* prediction of the ADME parameters of 5-arylidene derivatives of *N*-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo(d)thiazol-3(2*H*)-yl)acetamide based on their molecular structure.

Results. As a continuation of our previous studies, we performed a virtual screening of a series of compounds for determination their properties and prospects for medicinal chemistry. Compound 8 is predicted to have the best ADME profile. All investigated compounds are characterized by sufficient drug-like properties with moderate bioavailability and not difficult synthesis.

Conclusion. The results of the *in silico* predictions outline a plan for further targeted synthesis and experimental validation of the obtained data. Structural modification of the compounds is planned to optimize the ADME profile. A promising direction 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.

Key words: *in silico* screening, benzothiazole-substituted 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine), 5-arylidene substituents, ADME properties, SwissADME, “structure-biological activity” relationship