

IN SILICO ПОШУК БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ХІМІЧНИХ СПОЛУК СЕРЕД 5-АРИЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ РОДАНІНУ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ У МОЛЕКУЛАХ

Мосула Л. М. <https://orcid.org/0000-0003-3339-0562>

Мосула В. С. <https://orcid.org/0009-0000-6918-3229>

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

mosula@tdmu.edu.ua

Актуальність. Для ефективного лікування захворювань важливі знання про біологічні мішені. Розвиток комп'ютерних технологій сприяв появі ряду веб-ресурсів, які можуть допомогти у цьому на початкових етапах створення ліків. Спираючись на відомий фармакологічний потенціал бензотіазолзаміщених роданінів та використовуючи сучасні інструменти віртуального скринінгу, ми здійснили цілеспрямований пошук біологічно активних молекул серед 5-арилідензаміщених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах. Вивчено вплив різних арильних замісників на вияв інгібуючої активності сполук ряду щодо терапевтичних мішеней.

Ціль: оцінити потенційну фармакологічну активність в ряду 5-ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду із використанням віртуальної комп'ютерної програми.

Матеріали та методи. Досліджено серію 5-ариліденпохідних 2-тіоксоотіазолідин-4-ону (роданіну) з 2-оксобензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу за допомогою вільно доступної програми SuperPred 3.0. Віртуальний скринінг похідних проведено з метою виявлення потенційних біологічно активних речовин.

Результати. Похідні із різними ариліденовими замісниками в 5 положенні базового гетероциклу показали високу ймовірність взаємодії з багатьма мішенями. Спільними прогнозованими мішенями для сполук ряду з найвищими показниками зв'язування і високою точністю моделей є Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha та Cathepsin D. Найвищі значення ймовірного зв'язування з мішенями властиві сполукам 3 (97,49% при взаємодії з Transcription intermediary factor 1-alpha), 5 (98,42% при взаємодії з Aldose reductase) і 9 (98,39% при взаємодії з Cathepsin D). Точність моделей прогнозування цих мішеней достатньо висока і становить 95,56%, 92,38% і 98,95%, відповідно.

Висновки. Середширокого спектра ймовірних видів біологічної активності досліджуваних сполук, переважаючою є протипухлинна дія. Найперспективнішим похідним із ймовірним впливом на пухлинні мішені вважаємо сполуку 8. У ході аналізу «структура – дія» встановлено важливу роль 5-енового фрагменту базового роданінового scaffold у забезпеченні афінності до цих біомішеней. Вплив 5-ариліденпохідних на відповідні білкові молекули вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки. Одержані дані потребують подальшого експериментального підтвердження.

Ключові слова: бензотіазолзаміщений 2-тіоксотіазолідин-4-он (роданін), 5-ариліденові замісники, in silico скринінг, протипухлинна активність, взаємозв'язок «структура – біологічна активність».

Актуальність. Основним завданням сучасної медичної хімії є пошук нових високоактивних сполук із широким спектром біологічної дії та низьким рівнем токсичності. Відкриття та розробка нових лікарських засобів – процес складний, тривалий та ресурсозатратний, що включає ідентифікацію і перевірку мішеней, знаходження сполук-лідерів, оптимізацію їх структури, оцінку токсичності малих молекул, а також доклінічні дослідження й клінічні випробування [1]. Процес від ідентифікації сполуки-лідера до клінічних випробувань займає близько 12 років. Вартість розробки лікарського препарату (ЛП) від синтезу діючої речовини до етапу впровадження його на фармацевтичний ринок в останні роки зросла до 1,8 млрд \$ [2]. Щоб заощадити час та кошти, а також зменшити кількість експериментів на тваринах, на початкових етапах створення ліків доцільно використовувати *in silico* методи, більшість з яких є високоточними [3]. Ефективні комп'ютерні методи дозволяють на основі структурної формули молекули прогнозувати види біологічної активності хімічної сполуки та ймовірність її зв'язування з відповідними мішенями.

У цьому плані увагу вчених привертають похідні п'ятичленних гетероциклічних систем. Завдяки широкому спектру біологічної активності цікавими є сполуки, що містять ядро 1,3-тіазолідину. Особливий інтерес становлять молекули з екзоциклічними атомами Сульфуру та Оксигену, зокрема похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну). Як підтверджують наукові дослідження, роданін є одним із ключових scaffold для розробки нових ліків. Похідні, що містять цю субструктуру, є цікавою та важливою частиною широкої бібліотеки біологічно активних сполук. Вони виявляють протівірусну, протигрибкову, протизапальну, антидіабетичну, антисудомну та інші види біологічної активності, дієві проти хвороби Альцгеймера. Ці сполуки діють як інгібітори альдозоредуктази, протеїну тирозинфосфатази РТР, агрегації тау-білків, інтегрази ВІЛ-1, протеази та β -лактамази, циклооксигеназ, α -амілази, глутатіон-S-трансфераз та інших ферментів [4-6]. Доведено, що на вияв різнопланової

фармакологічної активності похідних впливає 5-еновий фрагмент базового тіазолідинового циклу. Ця система завдяки екзоциклічному подвійному зв'язку забезпечує зв'язування з нуклеофільними залишками білкових структур та забезпечує афінність до потенційних біомішеней. З цих причин 5-ариліденроданіни стали предметом численних досліджень вчених, зокрема і наших. Для знаходження дієвих лігандів для більш, ніж одного типу рецепторів або ферментних мішеней, доцільно поєднувати в одній молекулі так звані «привілейовані структури» [7]. Цікавим у цьому плані є ядро бензотіазолу, про біологічну активність якого відомо давно. Його похідні ефективні при лікуванні серцево-судинних і онкологічних захворювань. Крім того, вони володіють антимікробною, антивірусною, знеболюючою, протисудомною, протитуберкульозною, антиоксидантною та іншими видами активності [8-9]. Попередньо проведені нами дослідження дозволяють констатувати, що поєднання 4-тіазолідинового каркасу з бензотіазольним фрагментом є оправданим підходом для створення «лікоподібних» молекул [10]. Ми раніше повідомляли, що синтезовані похідні роданіну з бензотіазольним фрагментом у молекулах, крім протипухлинної активності [11], продемонстрували протівірусну, протитуберкульозну дію [12, 13]. Тепер ми вирішили за допомогою *in silico* прогнозування відкрити нові можливості для вже синтезованих сполук і детально дослідити раніше невідомі похідні.

Ціль: оцінити потенційну фармакологічну активність в ряду 5-ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду із використанням віртуальної комп'ютерної програми.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У процесі пошуку фармакологічно привабливих сполук ми керувалися принципом: для знаходження біологічно активних сполук слід обрати перспективну структуру із підтвердженою експериментально біологічною активністю, а далі провести її модифікацію. Для структурної модифікації ми обрали

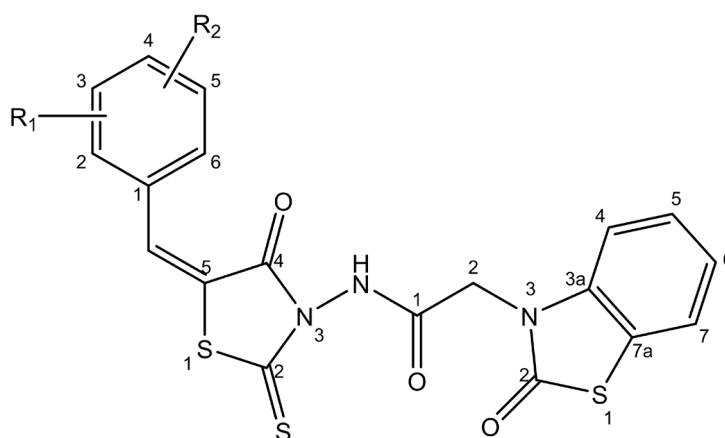
N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетамід, протипухлинна дія якого підтверджена *in vitro* [11]. Зазначена речовина характеризується високою специфічністю впливу на лінії ракових клітин RXF 393 (GP = -3,57%, рак нирок), UACC-257 (GP = -0,04%, меланома) і SK-MEL-2 (GP = 5,64%, меланома). Ряд сполук, які ми обрали для *in silico* дослідження (рис. 1), містить раніше синтезовані 5-ариліденпохідні роданіну з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні гетероциклу, а також нові, віртуально змодельовані похідні з незаміщеним та галогензаміщеним бензиліденовим циклом у 5 положенні.

Для оцінки ймовірної фармакологічної активності сполук ми використали оновлену версію веб-інструменту SuperPred 3.0 [14]. Ця вдосконалена версія програми із високою точністю (близько 80,5 %) дозволяє робити прогнози щодо області медичних застосувань не тільки нових сполук, але й знаходить нові зв'язки відомих лігандів з раніше неідентифікованими мішенями. Передбачення мішені базується на моделі машинного навчання з використанням логістичної регресії та відбитків Моргана довжиною 2048. Крім того, SuperPred 3.0 – єдиний на сьогоднішній день вільно доступний веб-сервер, який пропонує для введеної молекули прогнозування кодів АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system of the World Health Organization (WHO)),

відповідно до класифікації ліків Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [15].

Ймовірну приналежність введеної молекули до певного АТС класу можна встановити на сайті Drug Classification. Модель машинного навчання оцінює можливість приналежності досліджуваної сполуки до хоча б одного із 233 класів АТС. На екрані комп'ютера відображаються ймовірні АТС класи, які набрали більше, ніж 1% (максимум 10 класів АТС). Також виводяться структури відомих лікарських засобів (ЛЗ) з кожного прогнозованого класу, що мають фрагмент молекули, як у сполуки, для якої здійснюється віртуальний пошук. Якщо прогнозується багато АТС кодів із низькими значеннями ймовірності (у %), то, скоріше за все, сполука належить до класу, який не може бути передбачений моделлю машинного прогнозування. Проте, якщо прогнозується висока ймовірність приналежності молекули до певних АТС класів (>1% для одного класу АТС) в сукупності з дуже високою вірогідністю (>80%), то це вказує на потенційного мультіхітера (potential multi-hitter). Отримана інформація дає уявлення про медичні властивості раніше невідомої сполуки і окреслює перспективи її використання у розробці нових ЛЗ.

На сайті Target-Prediction можна знайти біологічні мішені для досліджуваної сполуки. Це надзвичайно важливо на початкових етапах, оскільки подальше зв'язування струк-



R1 = 4-OH, 4-C6H5, 4-N(CH3)2, 4-N(C2H5)2, 2-Cl, 2-Br, 2-I, 2-F

R2 = 3-OCH3, 3-OC2H5, 3-PhCH2O, 3,5-(OCH3)2, 2-Cl, 3-Cl, 2-Br, 3-Br, 2-I, 3-I, 3-F

Рис. 1. 5-Ариліденпохідні *N*-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3-(2*H*)-іл)ацетаміду

тури хімічної речовини із випадковими нецільовими мішенями може викликати серйозні побічні ефекти. Для зростання якості прогнозування мішеней в оновленій версії програми було використано нові методології оцінки 3D подібності структури, наявності функціональних груп, узгодженості фізико-хімічних властивостей. Інтернет платформу SuperPred 3.0 можна використовувати не лише для пошуку нових мішеней для лігандів, а й для пошуку нових лігандів для відомих медико-біологічних мішеней.

У результаті прогнозування на екран виводяться дві оцінки у %:

1. Probability – ймовірність того, що введена структура взаємодіє з відповідною мішенню.
2. Model accuracy – загальна точність моделі прогнозування.

За результатами прогнозування можна оцінити наскільки перспективними є «лікоподібні» сполуки як потенційні ЛПІ та відібрати «хіти» для синтезу і майбутнього експериментального підтвердження їх біологічної дії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що при достатній структурній подібності, біологічна активність сполук є добре передбачуваною. Веб-сервер SuperPred 3.0 дозволяє робити цілком точні прогнози щодо області медичних застосувань нових сполук і знаходити нові висновки для відомих мішеней. Виходячи із підтвердженої *in vitro* протипухлинної дії базової сполуки, ми вирішили дослідити спектр біологічної активності її 5-бензиліденопохідних, здійснивши прогнозування кодів АТС та мішеней малих молекул. Це дозволило нам отримати більш повну інформацію про сполуки. Визначено можливість модельних сполук зв'язуватися з білками, рецепторами, ензимами клітин і т. д.

Як свідчать результати комп'ютерного прогнозування, усі похідні досліджуваного ряду володіють широким спектром дії з високими значеннями ймовірності зв'язування з мішенями при значній точності прогнозування (близько 100%). Програма SuperPred 3.0 зна-

йшла структурну схожість досліджуваних сполук із різними ЛЗ, яким присвоєні АТС коди: L01XE (інгібітори протеїнкінази, протипухлинні засоби), L01BC (аналоги піримідину, протипухлинні антиметаболіти), R05CB (муколітики), D01AE (протигрибкові засоби для місцевого застосування) та інші. Найбільша ймовірність приналежності введених сполук до АТС кодів, які включають ЛЗ із протипухлинною активністю, характерна для похідних 16 і 17. Слід зазначити, що за відсотками прогнозування вони випереджають навіть базову сполуку, для якої передбачається 2,64% відповідності АТС коду L01XE. При цьому подібність до існуючих протипухлинних препаратів більше притаманна сполуці 17 з двома атомами F у бензиліденовому ядрі, ніж сполуці 16 з одним атомом F. Вірогідність приналежності сполуки 17 до коду АТС L01XE становить 14,71%, тоді як сполуки 16 – 8,18%. З прогнозом іншого коду L01BC навпаки: для сполуки 16 ця ймовірність дещо більша, ніж для сполуки 17, що становить відповідно 5,75% і 3,63%.

Загалом, усі похідні ряду володіють ймовірною здатністю взаємодії з багатьма мішенями. За переліком прогнозованих мішеней 5-ариліденові похідні близькі до базового гетероциклу, а сполуки 3 і 13 є потенційними мультіхітерами (potential multi-hitter). Найвищий рівень зв'язування у похідних ряду виявлений до трьох мішеней, що представлені на рисунку 2.

Як видно з малюнку 2, спільними прогнозованими мішенями для сполук ряду з вірогідністю зв'язування та точністю моделі прогнозування понад 90% є Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha та Cathepsin D. Такі ж біомішені прогнозуються і для базової сполуки, проте ймовірність її зв'язування з даними мішенями значно менша та становить відповідно 62,06%, 93,04%, 92,56% при точності моделей прогнозування >90%. Найвища величина вірогідності впливу на Aldose reductase притаманна сполуці 5 (98,42% з точністю моделі прогнозування 92,38%), а найнижча – сполуці 4 (93,01% з точністю моделі 92,38%). Ймовірність взаємодії сполук ряду з Transcription intermediary factor 1-alpha коливається в межах від 97,49% (сполу-

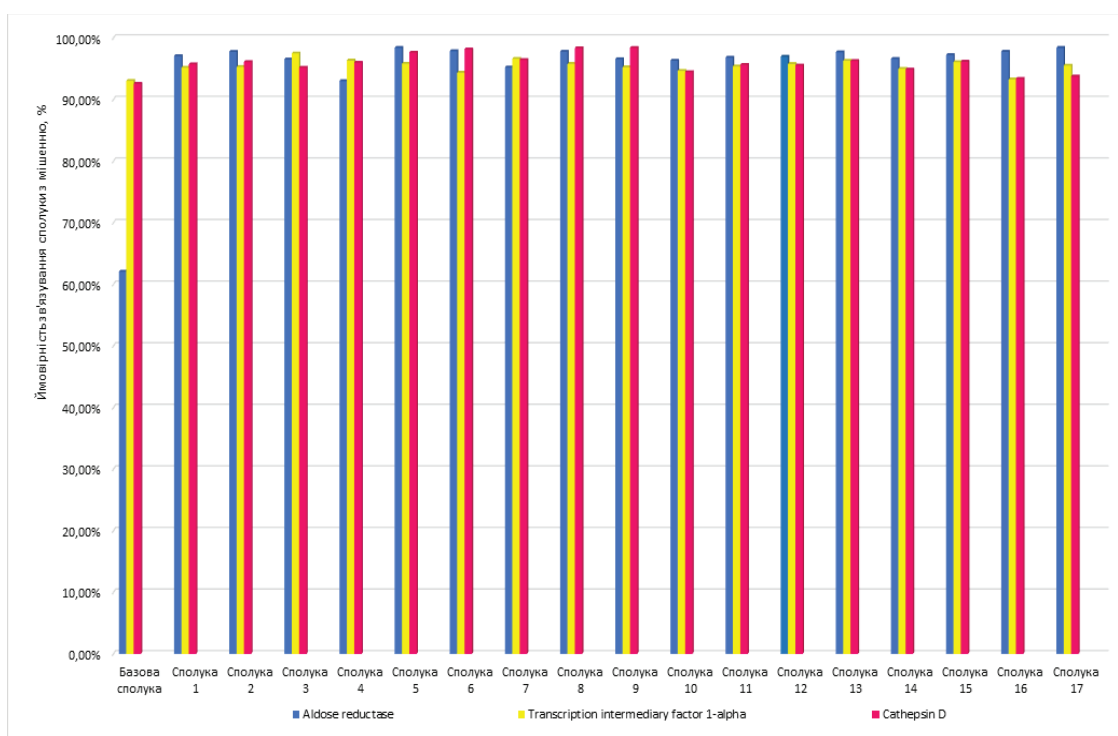


Рис. 2. Найвища ймовірність зв'язування базового гетероциклу та сполук 1–17 з мішенями (у %)

ка 3) до 93,27% (сполука 16), а з Cathepsin D – від 98,39% (сполука 9) до 93,37% (сполука 16). Таким чином, найвищі показники ймовірного зв'язування з зазначеними трьома мішенями властиві сполукам 3, 5, 9. Точність моделей прогнозування цих мішеней для сполук ряду досить висока – 92,38%-98,95%. Не зважаючи на те, що для усіх похідних ряду прогнозується приблизно однаковий перелік мішеней з близькими значеннями зв'язування, проте для деяких похідних переважаючими мішенями є відмінні від зазначених. Так, сполука 3 характеризується найвищою ймовірністю зв'язування, що становить 98,21%, з DNA-(apurinic or arylimidinic site) lyase при точності моделі прогнозування 91,11%. Для сполуки 4 найвірогіднішою мішенню є Beta-glucuronidase з показником зв'язування 98,64%, проте точність моделі дещо нижча 77,68%. Зазначені мішені відіграють важливі ролі у регуляції процесів в організмі людини. Крім того, усі вони можуть мати вирішальне значення в контексті захворювань, включаючи широкий діапазон типів онкологічних захворювань людини (гострого мієлоїдного лейкозу (AML), мультиформної

гліобластоми (GMB), гліоми, карциноми носоглотки (NPC), плоскоклітинного раку голови та шиї (HNSCC), епітеліальної пухлини яєчників (EOC), раку молочної залози, очей, простати, шлунка, легенів, меланоми солідних пухлин, карциноми сечового міхура, колоректальної карциноми та ін.) [16].

Як видно із представлених результатів аналізу, у всіх 5-ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду з високою прогнозованою ймовірністю прослідковується зв'язок із мішенями, які впливають на процеси, що пов'язані з онкологічними захворюваннями.

Аналіз залежності структура-активність в ряду 5-арилідензаміщених похідних роданіну з бензтіазольним фрагментом у 3 положенні дозволяє з'ясувати деякі закономірності впливу природи функціональних замісників в гетероциклі на їх біологічні властивості. При введенні бензиліденового замісника у 5 положення (N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду, у сполуки 1, у порівнянні з базовою структурою, значно підвищилися деякі показники біологічної ак-

тивності, а саме зросла ймовірність зв'язування з мішенями Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha, Cathepsin D. Введення субституентів у бензиліденовий фрагмент із перемінним успіхом впливало на їх здатність зв'язуватися із зазначеними терапевтичними мішенями. Так, при введенні ОСН3- у 3 положення та ОН- групи в 4 положення бензиліденового фрагменту (сполука 3) переважаючою є взаємодія з DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase з ймовірністю 98.21% при точності моделі прогнозування 91.11%. Ця дія зберігається і при подовженні алкілокси замісника у 3 положенні на одну гомологічну одиницю (сполука 4) та при додатковому введенні метоксигрупи в 5 положення бензиліденового ядра (сполука 7), проте вірогідність зв'язування при тій же точності (91.11%) дещо знижується (95.76% і 97.95%, відповідно). Як свідчать результати прогнозування, введення замісників у бензиліденовий фрагмент призводить до різкого зростання вірогідності зв'язування таких сполук з мішенню – Beta-glucuronidase. Поява ОН- та однієї OAlk-групи в бензиліденовому фрагменті потенціює цю взаємодію, а при видовженні алкілокси замісника показник зв'язування з цією мішенню поступово зростає. У результаті цього (E)-N-(5-(3-етокси-4-гідроксибензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід (сполука 4) характеризується найвищою ймовірністю взаємодії – 98.64%. Введення ще однієї метоксигрупи в бензиліденове ядро (сполука 7) призводить до зменшення ймовірності зв'язування аж до 74.47%. На взаємодію сполук ряду з Beta-glucuronidase позитивно впливає введення одного чи двох атомів галогену (F, Cl, Br, I). Для сполук, які не містять зазначених замісників (сполука 1, сполука 5, сполука 6) у бензиліденовому фрагменті передбачається невисока ймовірність взаємодії з мішенями DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase та Beta-glucuronidase (<90%).

ВИСНОВКИ

1. Використовуючи інтернет-ресурс SuperPred 3.0 здійснили прогнозування спектру біо-

ологічної активності 5-ариліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду.

2. Для всіх досліджених сполук з високою прогнозованою ймовірністю прослідковується зв'язок із мішенями, які впливають на процеси, пов'язані з онкологічними захворюваннями. Найвищий рівень зв'язування (>90%) сполуки виявили до мішеней: Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha, Cathepsin D. Вплив 5-ариліденпохідних на відповідні біомішені вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки.
3. Серед досліджених 5-ариліденпохідних найбільш перспективною є (E)-N-(5-(4-(диметиламіно)бензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетамід (сполука 8). Для цього похідного прогнозується висока протипухлинна активність і зв'язок з багатьма мішенями, які впливають на ці процеси, проте одержані дані потребують подальшого експериментального підтвердження.
4. При спробі встановлення деяких закономірностей «структура – дія», визначено, що важлива роль у виявленні фармакологічних ефектів належить 5-еновому фрагменту базового циклу.
5. Зважаючи на потребу в дієвих і малотоксичних інгібіторах зазначених мішеней, а також достатній протипухлинний потенціал сполуки-лідера, надалі доцільно продовжувати пошук біоактивних речовин на її основі.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було здійснено без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. 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.biuchi.2020.10.005.

2. 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.compbio.2021.104851.
3. Adelusi TI, Oyedele A-QK, Boyenle ID, Ogunlana AT, Adeyemi RO, Ukachi CD, Idris MO, Olaoba OT, Adedotun IO, Kolawole OE, Xiaoxing Y, Misbaudeen A-H. Molecular modeling in drug discovery. *Informatics Med. Unlocked.* 2022;29:100880. DOI: 10.1016/j.imu.2022.100880.
4. Tejchman W, Orwat B, Korona-Główniak I, Barbasz A, Kownacki I, Latacz G, Handzlik J, Źesławska E, Malm A. Highly efficient microwave synthesis of rhodanine and 2-thiohydantoin derivatives and determination of relationships between their chemical structures and antibacterial activity. *RSC Adv.* 2019;9(67):39367–39380. DOI: 10.1039/c9ra08690k.
5. Bouregghda C, Boulcina R, Dorcet V, Berrée F, Carboni B, Debache A. 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. *Tetrahedron Letters.* 2021;62:152690. DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.152690.
6. 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.
7. Yushyn IM, Lozynskyi AV, Fedusevych O-MV, Vovchuk OYa, Lesyk RB. [Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice.* 2020;13(2):214–218. [in Ukrainian]. DOI: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117.
8. 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.
9. 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.
10. 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 on: <https://farmaciajournal.com/arhiva/20093/issue32009art08.pdf>.
11. Mosula LM. [Correlation «structure – anticancer activity» of 4-thiazolidone with benzothiazol fragment in the molecule]. *Zaporozhye medical journal.* 2013;1(76):58–62. [in Ukrainian]. DOI: 10.14739/2310-1210.2013.1.15506.
12. Mosula LM. [Antiviral activity of 3-benzothiazole substituted 4-thiazolidinone derivatives]. *Pharmaceutical review.* 2012;3:22–26. [in Ukrainian]. DOI: 10.11603/2312-0967.2012.3.2627.
13. Havrylyuk DY, Mosula LM, Hrabous OM, Vasylenko OM, Lesyk RB. [Synthesis and antituberculosis activity of 5-ethoxy(arylamino) methylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones with benzothiazole fragment in 3rd position]. *Pharmaceutical review.* 2011;3:6–11. [in Ukrainian]. DOI: 10.11603/2312-0967.2011.3.2709.
14. SuperPred 3.0. Available from: <https://prediction.charite.de/index.php>.
15. Gallo K., Goede A., Preissner R., Gohlke B-O. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach *Nucleic Acids Research.* 2022. 50(W1):W726–W731. DOI: 10.1093/nar/gkac297.
16. Kockar F, Tokay E, Hacıoglu N. Chapter 11 – Prodrug-based drug delivery approaches in cancer combination therapy. Editor(s): Prashant Kesharwani. *Combination Drug Delivery Approach as an Effective Therapy for Various Diseases.* Academic Press. 2022:239-271. ISBN 9780323858731. DOI: 10.1016/B978-0-323-85873-1.00001-0.

Article history:

Received: 15.09.2024

Revision requested: 25.09.2024

Revision received: 01.12.2024

Accepted: 25.12.2024

Published: 30.12.2024

IN SILICO SEARCH FOR BIOLOGICALLY ACTIVE CHEMICAL COMPOUNDS AMONG 5-ARYLIDENE SUBSTITUTED DERIVATIVES OF RHODANINE WITH BENZOTHAIAZOLE MOIETY IN THE MOLECULES

Mosula L. M., Mosula V. S.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

mosula@tdmu.edu.ua

Background. Knowledge about biological targets is important for effective treatment of diseases. The development of computer technology has led the emergence of a number of web tools that can help in this at the initial stages of drug development. Based on the known pharmacological potential of benzothiazole-substituted rhodanines and using modern virtual screening tools, we have carried out a targeted search for biologically active molecules among 5-arylidene substituted rhodanines with a benzothiazole moiety in molecules. The effect of various aryl substituents on the inhibitory activity of series compounds to therapeutic targets has been studied.

Aim: to evaluate the potential pharmacological activity 5-arylidene derivatives of N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[d]thiazol-3(2H)-yl) acetamide using a virtual computer program.

Materials and methods. A series of 5-arylidene derivatives of 2- thioxothiazolidin-4-one (rhodanine) with 2-oxobenzothiazole moiety at the position 3 of the core heterocycle was investigated using the freely available program SuperPred 3.0. Virtual screening of derivatived was performed to identify potential biologically active compounds.

Results. Derivatives with different arylidene substituents at the position 5 of the core heterocycle demonstrated a high probability of interaction with multiple targets. The common predicted targets for the compounds with the highest binding scores and model accuracy are Aldose reductase, Transcription intermediary factor 1-alpha and Cathepsin D. The highest binding scores with targets are attributed to compounds 3 (97,49% interaction with Transcription intermediary factor 1-alpha), 5 (98,42% interaction with Aldose reductase) i 9 (98,39% interaction with Cathepsin D). The prediction accuracy for these target models is sufficiently high at 95,56%, 92,38%, and 98,95%, respectively.

Conclusion. Among the broad spectrum of probable types of biological activity of the investigated compounds, antitumor activity is predominant. We consider compound 8 to be the most promising derivative with a probable effect on tumor targets. The “structure – activity” analysis revealed an important role of 5-ene substituent of the core rhodanine scaffold in ensuring affinity for these biotargets. The effect of 5-arylidene derivatives on the corresponding protein molecules is higher than predicted for the core compound. The date obtained require further experimental confirmation.

Key words: benzothiazole-substituted 2-thioxothiazolidin-4-one (rhodanine), 5-arylidene substituents, in silico screening, antitumor activity, “structure – biological activity” relationship.