
PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC: 615.074:547.789]:004.9

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(152\).2025.161-168](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(152).2025.161-168)

Received: November 05, 2024

Accepted: January 21, 2025

**In silico оцінка фармакологічного потенціалу серії
5- ариліденпохідних 3- (бензо[d]тіазол-2-іламіно)-
2- тіоксотіазолідин-4-ону**

Чудінович Катерина, Мосула Вікторія, Мосула Людмила

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

Address for correspondence:

Mosula Liudmila

E-mail: mosula@tdmu.edu.ua

+380977201252

Анотація: для розробки нових лігандів, здатних цілеспрямовано діяти на біологічну мішень, науковцям необхідні знання про потенційні мішені. В останні десятиріччя пришвидшенню цього процесу сприяв стрімкий розвиток хемоінформатики, що привело до появи відповідного програмного забезпечення. In silico інструменти, спираючись на хімічну структуру молекули, з високою точністю можуть спрогнозувати ймовірну афінність ліганду до конкретної біомішені. Широкий спектр біологічної активності роданіну та бензотіазолу відомі давно. Виходячи із фармакологічного потенціалу цих гетероциклів, ми вирішили дослідити вплив ариліденового фрагменту при введенні його у 5 положення базового гетероциклу на вияв біологічної активності бензотіазолзаміщених роданінів. Використовуючи один із вільно доступних веб-серверів, ми здійснили цілеспрямований пошук терапевтичних мішеней для 5- арилідензаміщених похідних роданіну з бензотіазольним фрагментом у 3 положенні базового гетероциклу. За допомогою вільно доступної програми SuperPred 3.0 ми дослідили потенційну фармакологічну активність серії 5- ариліденпохідних 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону. Згідно результатів прогнозування, усі молекули є перспективними. Похідні ряду за хімічною структурою подібні до лікарських засобів з різних АТС класів і характеризуються високою ймовірністю взаємодії з багатьма біологічними мішенями. Виходячи із результатів SAR-аналізу, можна стверджувати про різний вплив арильних замісників на вияв інгібуючої активності сполук до терапевтичних мішеней. Досліджувані молекули показали ймовірну протипухлинну активність. Спільними прогнозованими мішенями для наших сполук з найвищими показниками зв'язування і високою точністю моделей є Aldose reductase, Cathepsin D та Transcription intermediary factor 1-alpha. Найвищі ймовірні показники інгібування даних біомішеней 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 при цьому є достатньо високою і становить 95,56%, 92,38% і 98,95%, відповідно. Як свідчать одержані результати, переважаючою біологічною дією похідних ряду є протипухлинна. Структура молекули сполуки 7 найбільш подібна до діючих протипухлинних засобів, а найвищий рівень зв'язування

до зазначених мішеней (>90%) прогнозується для сполук 8, 10 і 2 при точності моделей 92,38-98,95%. При спробі встановлення деяких закономірностей «структура – дія», визначено, що важлива роль у виявленні фармакологічних ефектів належить 5-ариліденовому фрагменту базового роданінового scaffold, що забезпечує афінність до потенційних мішеней. Вплив 5-ариліденпохідних на відповідні білкові молекули вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки, проте одержані дані потребують подальшого експериментального підтвердження.

Ключові слова: Aldehyde Reductase, бензотіазоли, Cathepsin D, ймовірність, протипухлинні засоби, роданін, SuperPred 3.0.

Вступ

Вибір стратегії використання різних *in silico* підходів з метою моделювання біологічної активності речовин визначається наявністю інформації про структуру лігандів і мішеней. Для кожної структури біологічно активної сполуки можна здійснити пошук терапевтичної мішені. *In silico* підходи використовуються з метою покращення ліганд–рецепторної взаємодії та передбачення ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) параметрів молекули. Певні програмні засоби (Swiss Target Prediction, Molecular Operating Environment, AutoDock тощо) дозволяють дослідити афінитет введеної сполуки до можливих біологічних мішеней, тобто виявити інгібітор того чи іншого ензиму, який у біологічному експерименті буде найкраще блокувати молекулярну мішень. Це дає змогу науковцям знаходити сполуки-хіти (hit identification), тобто молекули, які потенційно можуть утворювати стійкі комплекси з білком-мішенню. Такі сполуки є основою для розробки ефективних інгібіторів конкретної мішені. Оптимізовані структури сполук-хітів можна синтезувати, після чого провести оцінку їх біологічної активності та токсичності в умовах *in vitro*, *in vivo*. Якщо сполуки успішно подолають весь цей шлях випробувань, то далі проводять доклінічні й клінічні випробування [1]. Гетероцикли, що містять атоми N і S, лежать в основі великої кількості інноваційних лікарських засобів (ЛЗ). Похідні тіазолу широко розповсюджені у природі (вітаміни (B1 (тіамін)), блеоміцинові антибіотики, що володіють протипухлинною дією). Значний фармакологічний потенціал таких гетероциклів пов'язаний з їх високою спорідненістю до бі-

омішеней та структурною подібністю різних метаболітів [2]. У контексті пошуку потенційних «лікоподібних» молекул, значний інтерес серед гетероциклічних систем викликають похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну), які лежать в основі великої кількості біологічно активних речовин (БАР). Серед похідних роданіну ідентифіковано сполуки-лідери (lead compounds) з протипухлинною [3], протидіабетичною [4], антимікробною та антивірусною [5], активностями, які проходять різні стадії клінічного і доклінічного дослідження. Не менш цікавим у фармакологічному плані є ядро бензотіазолу. Його похідні володіють протипухлинною [6], протигрибковою [7], протитуберкульозною [8] та іншими видами біологічної активності. Протипухлинна активність є спільною важливою властивістю обох класів гетероциклів. Розробка нових ЛЗ з високою активністю на певні лінії ракових клітин та водночас низькою токсичністю є надзвичайно актуальним завданням сьогодення, адже онкологічні захворювання, викликані раком трахеї, бронхів і легенів, є однією із десяти основних причин смертності в світі, згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) [9]. Незважаючи на деякий прогрес у терапії онкологічних захворювань, існуючі протипухлинні засоби є недостатньо безпечними через чималу кількість побічних ефектів, до них часто виникає резистентність [10]. З огляду на гостру потребу в нових ефективних ліках з високою активністю та низькою токсичністю цим питанням займаються вчені з різних країн. Одним із підходів при створенні ЛЗ є поєднання в одній молекулі двох «привілейованих» каркасів з вираженою протипухлинною дією. Як свідчать дослідження львівських науковців [11], поєд-

нання двох активних гетероциклів приводить до знаходження дієвих лігандів для більш, ніж одного типу рецепторів або ферментних мішеней. Введення замісників у 5 положення роданінового циклу, що містить бензотіазольний фрагмент у 3 положенні, потенційно може призвести до посилення активності. Екзоциклічний подвійний зв'язок у структурі гетероциклів сприяє їх зв'язуванню з нуклеофільними залишками білкових молекул і забезпечує афінність до біомішеней.

З цих причин бензотіазолзаміщені 5-ариліденроданіни стали предметом численних досліджень вчених, зокрема і наших. За допомогою *in silico* прогнозування ми вирішили відкрити нові можливості для раніше синтезованих сполук і детально їх вивчити.

Мета

Дослідити спектр біологічної активності серії 5-ариліденпохідних 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону, спрогнозувати афінність до біомішеней та встановити можливу їх приналежність до АТС класів (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) за допомогою онлайн-сервісу SuperPred 3.0.

Матеріали та методи

Для структурної модифікації ми обрали 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-он, виходячи з того, що він є метиленактивним гетероциклом. Це дозволяє шляхом його взаємодії з різнозаміщеними бензальдегідами одержати серію 5-ариліденпохідних. Загальну структуру сполук, які ми обрали для *in silico* досліджень, представлено на рисунку 1.

Для детального дослідження можливих видів біологічної активності серії обраних похідних та комплексної оцінки їх ймовірної афінності до терапевтичних мішеней ми використали веб-інструмент SuperPred 3.0 [12]. Це дозволило нам здійснити прогнозування щодо області медичних застосувань ряду похідних, знайти нові ймовірні мішені для раніше синтезованих сполук [13]. На цій платформі є можливість здійснити прогнозування АТС кодів для введеної молекули відповідно до класифікації ВООЗ [14]. Принцип прогнозування базується на структурній схожості

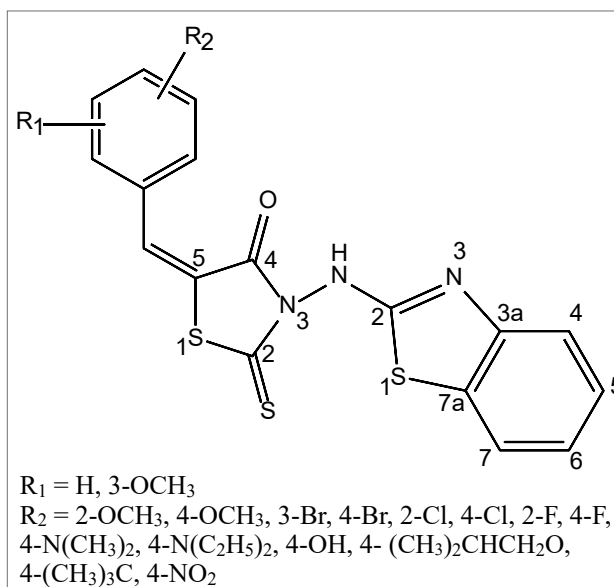


Рис. 1. Різнозаміщені 5-ариліденпохідні 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону

нових молекул з готовими лікарськими засобами (ГЛЗ). Сполука вважається мультихітером (potential multi-hitter), якщо прогнозується висока вірогідність її приналежності (>1%) до певних АТС класів у сукупності з дуже високою ймовірністю зв'язування з біологічною мішенню (>80%). Веб-сервер з високою точністю здійснює прогноз щодо вірогідного зв'язування лігандів з мішенями (Probability у %), а також видає інформацію про загальну точність моделі прогнозування (Model accuracy у %). За результатами *in silico* прогнозування можна відібрати найбільш перспективні сполуки для подальшого дослідження їх біологічної активності в умовах *in vitro*, *in vivo*.

Результати та обговорення

Ми дослідити структурну схожість 5-ариліденпохідних 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону з відомими ЛЗ та їх можливість зв'язуватися з білками, рецепторами, ензимами клітин і т. д. Програма SuperPred 3.0 знайшла структурну схожість досліджуваних сполук із різними препаратами, призначеними для лікування серцево-судинних (C01BC, C01CA, C01EB, C02AC, C02CA, C01BG, C02DB, C09CA, C10AA), протигрибкових для місцевого застосування (D01AC, D01AE), антиінфекцій-

них (протитуберкульозні (J04AK), проти-вірусні при вірусному гепатиті C (J05AP), противірусні нуклеозиди та нуклеотиди, за винятком інгібіторів зворотної транскриптази (J05AB), антибактерійні сульфаніламідні довготривалої дії (J01ED)), протипухлинних (інгібітори протеїнкінази (L01XE), аналоги азотистого іприту (L01AA), аналоги піримідину, протипухлинні антиметаболіти (L01BC), селективні імунодепресанти (L04AA)) захворювань, а також захворювань нервової системи (протиепілептичні, похідні карбоксаміду (N03AF), антихолінергічні, третинні аміни (N04AA), антипсихотики, похідні бутирофенону (N05AD), анальгетики та антипіретики, похідні саліцилової кислоти (N02BA), анксиолітики, похідні бензодіазепіну (N05BA), снодійні та заспокійливі, похідні бензодіазепіну (N05CD), інші снодійні та заспокійливі (N05CM), антихолінестеразні проти деменції (N06DA), проти запаморочення (N07CA)), крові та кровотворних органів (B01AC, B01AF). Деякі сполуки (1-3, 10-14) з високою ймовірністю найбільш подібні до ЛЗ, призначених для лікування респіраторної системи, яким присвоєно АТС коди: R05CA (відхаркувальні засоби), R05DB (засоби, що пригнічують кашель), R03DC (антагоністи лейкотрієнових рецепторів при обструктивних захворюваннях дихальних шляхів), R07AB (стимулятори дихання).

Нас найбільш зацікавила структурна схожість наших сполук із ГЛЗ, які застосовуються при лікуванні онкологічних захворювань, адже для кожної сполуки досліджуваного ряду прогнозується можлива приналежність до одного чи кількох АТС кодів, що включають ліки із протипухлинною активністю. Найвища ймовірність структурної схожості з протипухлинними препаратами, яким присвоєно АТС код L01XE, прогнозується для сполуки 7 і становить 21,18%, інші сполуки характеризуються помірною подібністю. Слід зазначити, що введення ариліденового фрагменту в 5 положення базового гетероциклу загалом позитивно вплинуло на збільшення структурної подібності сполук з існуючими ліками. Значення має струк-

тура самого замісника та його положення у бензиліденовому фрагменті. Зменшення структурної схожості деяких похідних ряду з ГЛЗ, на нашу думку, спровоковане введенням у бензиліденовий фрагмент радикалів: 4-OCH₃ (сполука 2), 4-Br (сполука 4), 4-Cl (сполука 6), 3-OCH₃ і 4- OH (сполука 11). Відсоток подібності цих сполук менший (1,19- 2,20%), ніж у базового гетероцикла (2,59%). Критичний вплив на вияв протипухлинної дії має радикал F, причому важливе значення належить його положенню у бензиліденовому фрагменті, що відображається у відсотках схожості з ліками під кодом L01XE: 21,18% (сполука 7 з R=2-F) і 8,85% (сполука 8 з R=4-F). Для сполуки 15, що містить R=4-NO₂, прогнозується 6,56% подібності. Суттєва подібність притаманна сполукам 9 і 10, що містять радикали 4-N(CH₃)₂ і 4-N(C₂H₅)₂ у бензиліденовому фрагменті, відповідно. Слід зазначити, що видовження карбонового ланцюга в заміснику негативно впливає на прогнозоване значення подібності, адже воно зменшилося майже удвічі з 8,26% (сполука 9) до 4,21% (сполука 10). Значенням схожості в межах 5% характеризуються похідні з радикалами: 3-OCH₃ і 4-OCH₃ (сполука 12), 3-OCH₃ і 4- (CH₃)₂CHCH₂O (сполука 13). Деяким похідним (сполуки 7, 8, 10, 14) прогнозується приналежність одразу до кількох АТС кодів (L01XE, L01BC, L01AA, L04AA).

Як видно із результатів віртуального прогнозування, усі досліджувані сполуки ймовірно володіють широким спектром біологічної активності, передбачається висока вірогідність їх взаємодії з терапевтичними мішенями при значній точності прогнозування (близько 100%). За переліком прогнозованих мішеней 5-ариліденові похідні близькі до базового гетероциклу, а сполука 11 є потенційним мультіхітером (potential multi-hitter). Найвищий рівень зв'язування сполук ряду виявлений до трьох мішеней, які представлені на рисунку 2.

Як видно з рисунку 2, спільними прогнозованими мішенями для похідних ряду з вірогідністю зв'язування та точністю моделі прогнозування понад 80% є Aldose reductase,

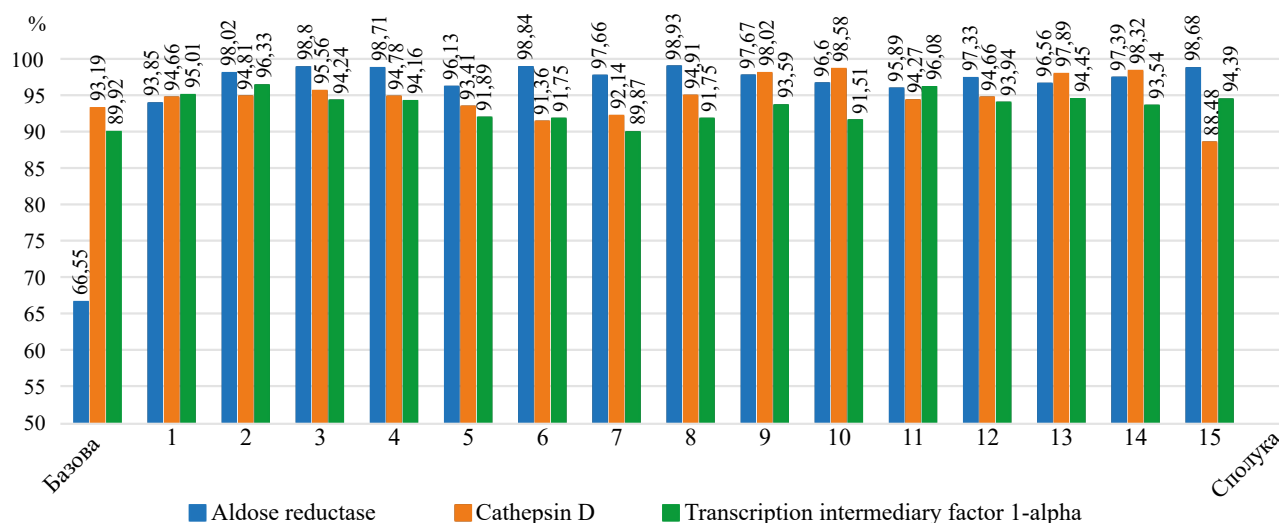


Рис. 2. Найвища ймовірність зв'язування базового гетероциклу та сполук 1–15 із протипухлинними мішенями (у %)

Cathepsin D та Transcription intermediary factor 1-alpha. Такі ж біомішені прогнозуються і для базової сполуки, проте ймовірність її зв'язування з даними мішенями значно менша та становить відповідно 66,55%, 93,19%, 89,92% при точності моделей прогнозування >90%. Найвища величина вірогідності впливу на Aldose reductase притаманна сполуці 8 (98,93% з точністю моделі прогнозування 92,38%), а найнижча – сполуці 1 (93,85% з точністю моделі 92,38%). Ймовірність взаємодії сполук ряду з Cathepsin D коливається в межах від 98,58% (сполука 10) до 88,48% (сполука 15), а з Transcription intermediary factor 1-alpha – від 96,33% (сполука 2) до 89,87% (сполука 7). Таким чином, найвищі показники інгібування зазначених трьох мішеней властиві сполукам 8, 10, 2. Точність моделей прогнозування при цьому досить висока і коливається в межах 92,38–98,95%. Слід зазначити, що згідно прогнозування, усі сполуки ряду з високою вірогідністю 94,55%–99,37% можуть зв'язуватися ще з однією мішенню Dual specificity protein kinase CLK1, але точність моделі прогнозування при цьому дещо менша і становить 85,30%. З дещо меншою ймовірністю прогнозується взаємодія сполук з Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Casein kinase II alpha/beta, Casein kinase I delta, Pregnane X receptor, Dual-specificity tyrosine-phosphorylation regulated kinase 1A. Більшість сполук ряду характеризуються

афінністю до цих мішеней з вірогідністю нижче 90%. Загалом, для усіх похідних ряду прогнозується подібний перелік мішеней з близькими значеннями зв'язування, проте для деяких похідних переважаючими мішенями є відмінні від зазначених. Так, сполука 11 характеризується найвищою ймовірністю зв'язування, що становить 98,79%, з DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase при точності моделі прогнозування 91,11%. Для сполук, що містять замісники в бензиліде-новому фрагменті 3-OCH₃ і 4-OCH₃ (сполука 12), 3- OCH₃ та 4- (CH₃)₂CHCH₂O (сполука 13), прогнозується найвища афінність до мішені Kruppel-like factor 5, що становить 98,62% і 98,51% при точності моделі прогнозування 86,33%, відповідно. Переважаючою мішенню для сполуки 15 (ймовірність взаємодії 99,20%), як і для базового гетероциклу, є Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein. 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 (рак молочної та підшлункової залоз, яєчників, шлунка, колоректальної карциноми, гліобластоми, гострого лімфобластного лейкозу та ін.) [15].

Як видно із представлених результатів аналізу, у всіх 5- ариліденопохідних 3- (бензо[d]

тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону 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 досліджуваних похідних дозволяє нам констатувати значний вплив ариліденового замісника в 5 положенні базового гетероциклу на вияв протипухлинної активності. Зростання афінності даних сполук до відповідних мішеней залежить від введених замісників у бензиліденовий фрагмент, причому важливе значення має не лише природа цих радикалів, але й їх положення в циклі. Це чітко прослідковується при аналізі одержаних показників для 5-ариліденових похідних і незаміщеного базового гетероциклу (рис. 2). У більшості похідних при цьому значно підвищилися деякі показники біологічної активності, у порівнянні з базовою структурою.

Висновки

Внаслідок проведеного скринінгу біологічної активності встановлено, що 5-ариліденопохідні 3-(бензо[d]тіазол-2-іламіно)-2-тіоксотіазолідин-4-ону за хімічною структурою мають групову подібність до ЛЗ, яким присвоєно АТС коди L01XE, L01BC, L01AA, L04AA, що відповідають протипухлинним препаратам. Найвища ймовірність структурної схожості з антинеопластичними засобами прогнозується для сполуки 7 і становить 21,18% (АТС код L01XE). Сполуки ряду мають широкий спектр біологічної активності. Водночас усі похідні мають афінитет до біомішеней, які впливають на розвиток онкологічних захворювань. Найвищий рівень зв'язування (близько 90%) сполуки виявили до мішеней: Aldose reductase, Cathepsin D і Transcription intermediary factor 1- alpha. Ймовірні показники інгібування зазначених трьох мішеней найвищі для сполук 8, 10 і 2 при точності моделей прогнозування 92,38–98,95%. Вплив 5-ариліденопохідних на відповідні біомішені вищий, ніж це прогнозується для базової сполуки. Серед досліджених молекул знайдено потенційного мультіхітера (potential multi-hitter) – сполука 11. При спробі встановлення деяких закономірностей «структура – дія»,

визначено важливу роль 5-ариліденового фрагмента на зростання ймовірної протипухлинної активності, у порівнянні із незаміщеним базовим гетероциклом. Це відображено у прогнозованих значеннях структурної схожості з антинеопластичними засобами і показниках зв'язування із відповідними мішенями таргетної терапії. Встановлено критичний вплив радикала F у бензиліденовому фрагменті на зростання подібності до протипухлинних засобів (*інгібітори протеїнкінази* – L01XE). Показник схожості сполуки з ЛЗ залежить від положення цього радикала, що відображено у значеннях: 21,18% (сполука 7 з R=2-F) і 8,85% (сполука 8 з R=4-F). Одержані результати дослідження можуть бути теоретичною платформою для подальшого експериментального фармакологічного вивчення БАР з перспективою створення на їх основі нового ефективного і малотоксичного препарату.

Фінансування

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

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0001-0150-0926](https://orcid.org/0009-0001-0150-0926) (B, C, D, E)
Chudinovych Kateryna

[0009-0000-6918-3229](https://orcid.org/0009-0000-6918-3229) (B, C, D) Mosula
Viktoria

[0000-0003-3339-0562](https://orcid.org/0000-0003-3339-0562) (A, C, E, F) Mosula
Liudmila

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

ЛІТЕРАТУРА

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.biochi.2020.10.005.
2. Lozynskyi AV, Yushyn IM, Konechnyi YT, Roman OM, Matiykiv OV, Smaliukh OV, et al. Synthesis and evaluation of biological activity of 1-[2-amino-4-methylthiazol-5-yl]-3-arylpropenones. Biopolym Cell. 2021;37(5):389-399. doi: 10.7124/bc.000A64.
3. Los OV, Sinenko VO, Kobzar OL, Zhirnov VV, Vovk AI, Brovarets VS. Synthesis and in vitro anticancer potential of new thiazole-containing derivatives of rhodanine. Chem Heterocycl Comp. 2023;59:484-493. doi: 10.1007/s10593-023-03220-z.
4. Toumi A, Boudriga S, Hamden K, Sobeh M, Cheurfa M, Askri M, et al. Synthesis, antidiabetic activity and molecular docking study of rhodanine-substituted spirooxindole pyrrolidine derivatives as novel α -amylase inhibitors. Bioorg Chem. 2021;106:104507. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104507.
5. Chaurasya A, Chawla P, Monga V, Singh G. Rhodanine derivatives: An insight into the synthetic and medicinal perspectives as antimicrobial and antiviral agents. Chem Biol Drug Des. 2023;101(3):500-549. doi:10.1111/cbdd.14163.
6. Aayishamma I, Purawarga Matada GS, Pal R, Ghara A, Aishwarya NVSS, Kumaraswamy B, et al. Benzothiazole a privileged scaffold for Cutting-Edges anticancer agents: Exploring drug design, structure-activity relationship, and docking studies. Eur J Med Chem. 2024;279:116831. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.116831.
7. Tratratt C. Benzothiazole as a Promising Scaffold for the Development of Antifungal Agents. Curr Top Med Chem. 2023;23(7):491-519. doi: 10.2174/1568026623666230124152429.
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. World health statistics: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, 1–86 [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 28]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376869/9789240094703-eng.pdf>.
10. Wan Y, Long J, Gao H, Tang Z. 2-Aminothiazole: A privileged scaffold for the discovery of anti-cancer agents. Eur J Med Chem. 2021;210:112953. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112953.
11. Юшин ІМ, Лозинський АВ, Федусевич О-МВ, Вовчук ОЯ, Лесик РБ. Синтез нових 5-заміщених 2-піразолітiazол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2020;13(2):214-218. doi: 10.14739/2409-2932.2020.2.207117.
12. SuperPred 3.0 [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 28]. Available from: <https://prediction.charite.de/index.php>.
13. Мосула ЛМ, Лесик РБ. Синтез та дослідження протитуберкульозної активності 5-ариліден-3-(бензтіазол-2-іламіно)-2-тіоксо-4-тіазолідонів. Фармацевтичний журнал. [Internet]. 2008 [цитовано 2025 Січ 28];1:56-61. Доступно за: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/1211/1157>.
14. Gallo K, Goede A, Preissner R, Gohlke BO. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach. Nucleic Acids Res. 2022;50(W1):W726-W731. doi: 10.1093/nar/gkac297.
15. Kockar F, Tokay E, Hacıoglu N. Chapter 11 – Prodrug-based drug delivery approaches in cancer combination therapy. In: Kesharwani P. Combination Drug Delivery Approach as an Effective Therapy for Various Diseases. London: Academic Press; 2022. p. 239-271. doi:10.1016/B978-0-323-85873-1.00001-0.

In silico evaluation of the pharmacological potential of a series of 5- arylidene derivatives of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one

Chudinovych Kateryna, Mosula Viktoriia, Mosula Liudmila

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

Address for correspondence:

Mosula Liudmila

E-mail: mosula@tdmu.edu.ua

Abstract: to develop new ligands capable of specifically targeting a biological target, researchers need knowledge about potential targets. Over the past decades, the rapid development of cheminformatics

has contributed to the acceleration of this process, which led to the emergence of appropriate software. *In silico* tools, based on the chemical structure of a molecule, can predict the possible affinity of a ligand to a specific biomolecular target with high accuracy. The broad spectrum of biological activity of rhodanine and benzothiazole has long been known. Considering the pharmacological potential of these heterocycles, we decided to investigate the influence of an arylidene moiety introduced into the 5th position of the basic heterocyclic scaffold on the biological activity of benzothiazole-substituted rhodanines. Using one of the freely available web servers, we conducted a targeted search for therapeutic targets for 5-arylidene-substituted rhodanine derivatives with a benzothiazole moiety in the 3rd position of the basic heterocycle. Through the freely available SuperPred 3.0 program, we studied the potential pharmacological activity of a series of 5-arylidene derivatives of 3-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-2-thioxothiazolidin-4-one. According to prediction results, all molecules are promising. The derivatives in this series, based on their chemical structure, are similar to drugs from various ATC classes and are characterized by a high probability of interaction with multiple biological targets. Based on the results of SAR analysis, it can be concluded that different aryl substituents have varying impacts on the inhibitory activity of compounds against therapeutic targets. The studied molecules demonstrated potential antitumor activity. The common predicted targets for our compounds with the highest binding scores and high model accuracy are Aldose reductase, Cathepsin D and Transcription intermediary factor 1-alpha. The highest potential inhibitory indicators for these biomolecular targets were observed for compounds 3 (97.49% for interaction with Transcription intermediary factor 1-alpha), 5 (98.42% for interaction with Aldose reductase), and 9 (98.39% for interaction with Cathepsin D). The accuracy of the prediction models is sufficiently high, amounting to 95.56%, 92.38%, and 98.95%, respectively. According to the obtained results, the predominant biological effect of the derivatives of this series is antitumor. The molecular structure of compound 7 is most similar to existing antitumor agents, while the highest binding levels to the specified targets (>90%) were observed for compounds 8, 10, and 2, with prediction model accuracy ranging from 92.38% to 98.95%. When attempting to identify certain structure-activity relationships, it was determined that the 5-arylidene moiety of the basic rhodanine scaffold plays a crucial role in revealing pharmacological effects by ensuring affinity to potential targets. The impact of 5-arylidene derivatives on relevant protein molecules is higher than predicted for the core compound; however, the obtained data require further experimental validation.

Keywords: [Aldehyde Reductase](#); [Antineoplastic Agents](#); [Benzothiazoles](#); [Cathepsin D](#); [Probability](#); [Rhodanine](#); SuperPred 3.0.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).