DOI: https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2025.12
УДК: 615.074.31:547.789.13:004.4

IN SILICO ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ І ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 5- ІЗАТИНІЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ N- (4-ОКСО-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-3-ІЛ)-2-(2-ОКСОБЕНЗО[d]ТІАЗОЛ-3(2H)-ІЛ) АЦЕТАМІДУ

Мосула Л.М. *https://orcid.org/0000-0003-3339-0562*
Оліщук Ю.В. *https://orcid.org/0009-0004-4068-861X*
Мосула В.С. *https://orcid.org/0009-0000-6918-3229*

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

mosula@tdmu.edu.ua

Актуальність. «Раціональний» підхід до конструювання ліків передбачає проведення віртуального скринінгу сполук на ранній стадії з метою ідентифікації «сполук-хітів» (hit compounds) та відсіювання неперспективних молекул. Відомий потенціал тіазолідинового і бензотіазольного скафолдів та підтверджена біологічна дія їх похідних спонукали нас до пошуку «лікоподібних» сполук.

Ціль: первинний скринінг і оцінка фізико-хімічних, фармакокінетичних показників молекул із використанням онлайн сервісу.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження – 5-ізатинілідензаміщені похідні N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду (17 сполук). Методи дослідження – швейцарський веб-інструмент SwissADME, що знаходиться у вільному доступі на Інтернет-платформі http://www.swissadme.ch/. Цей in silico метод дозволяє за короткий термін провести розрахунок фізико-хімічних показників молекул, визначити їх фармакокінетичні параметри, здійснити оцінку «лікоподібності» та пероральної біодоступності.

Результати. Обґрунтовано та здійснено комп'ютерне моделювання ряду 5-ізатинілідензаміщених похідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом. *In silico* скринінг фізико-хімічних і фармакокінетичних властивостей молекул дозволив спрогнозувати їх «лікоподібність», можливість для перорального застосування. Цінність сполук для медичної хімії визначено на основі передбачених ADME (A – *absorbtion*, D – *distribution*, M – *metabolism*, E – *elimination*) властивостей. Згідно одержаних результатів, досліджувані похідні безперешкодно долають фільтр Lipinski та характеризуються помірною біо- (BS = 0,55) і синтетичною доступністю (SA = 3,73–4,63). Низька пероральна біодоступність зумовлена порушенням допустимого діапазону значень фізико-хімічних параметрів, які відповідають за полярність і насиченість молекули. Введення алкільних радикалів (CH_3-, C_2H_5-, н-C_3H_7-, і- C_3H_7-) у 5 та/або 1 положення ізатиніліденового фрагмента призводить до незначного покращення цих показників. Подальше ж видовження чи розгалуження замісників оптимізує насиченість молекул, але не призводить до норрисізації полярності, характерної для перорально доступних речовин. Найкращі радари біодоступності властиві сполукам 13 і 14, а сполуку 1, згідно ADME критеріїв, можна вважати найбільш подібною до існуючих ліків.

Висновок. Прогнозований ADME профіль 5- ізатинілідензаміщених похідних є достатньо прийнятним, обмеження стосуються лише перорального способу введення. З метою одержання перорально доступних молекул доцільно дослідити інші шляхи введення або здійснити оптимізацію структури і провести цілеспрямований синтез «сполук-хітів» з подальшими ґрунтовними *in vitro*, *in vivo* дослідженнями.

Ключові слова: тіазолідини, бензотіазоли, ізатин, *in silico* скринінг, SwissADME.

Актуальність. *In silico* підходи є раціональними і лежать в основі пошуку нових сполук-лідерів (lead compounds). У процесі розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) гетероциклічні сполуки демонструють високий фармакологічний потенціал. Неконденсовані бі- та поліциклічні гетероцикли, що вміщують «тіазолідинову матрицю» у своїй структурі, є одними з пріоритетних об'єктів досліджень у сучасній медичній та фармацевтичній хімії. Зазначені сполуки виявляють різнопланову фармакологічну активність: протипухлинну [1], протидіабетичну [2], протизапальну [3], антимікробну і противірусну [4]. Різноманітні фармакологічні властивості характерні й для похідних ізатину [5, 6]. Їх вважають «привілейованими будівельними блоками», адже майже усі позиції ізатинового фрагмента можуть бути модифіковані [7]. У дизайні ліків часто використовують концепцію поєднання в одній структурі двох скафолдів, що часто призводить до посилення біологічної дії утворених молекул або сприяє появі нових видів активності. Одним із таких перспективних «каркасів» є бензотіазол, який використовують для розробки біологічно активних сполук (БАС) із різноплановими фармакологічними ефектами [8]. Похідні цього гетероциклу відомі експериментально підтвердженою протипухлинною [9], протитуберкульозною [10], протисудомною [11], протигрибковою [12], антиоксидантною [13], протизапальною та анальгетичною [14] активностями. Ми скористалися вищезгаданим підходом при пошуку БАС на основі двох скафолдів. Згідно наших попередніх досліджень, синтезовані ізатинілідензаміщені похідні 2-тіоксотіазолідин-4-ону (роданіну) з бензотіазольним фрагментом у молекулах, крім протипухлинної активності [15], демонструють противірусну [16] дію.

Тепер ми вирішили за допомогою in silico прогнозування відкрити нові можливості для вже синтезованих сполук і детально дослідити раніше невідомі похідні.

Ціль: первинний скринінг і оцінка фізико-хімічних, фармакокінетичних показників молекул із використанням он-лайн сервісу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для побудови ряду досліджуваних похідних ми використали віртуальне моделювання, а за основу взяли структурну формулу синтезованого раніше N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл) ацетаміду із попередньо підтвердженою *in vitro* протипухлинною активністю [15]. На рисюнку 1 представлено загальну формулу досліджуваного ряду сполук.

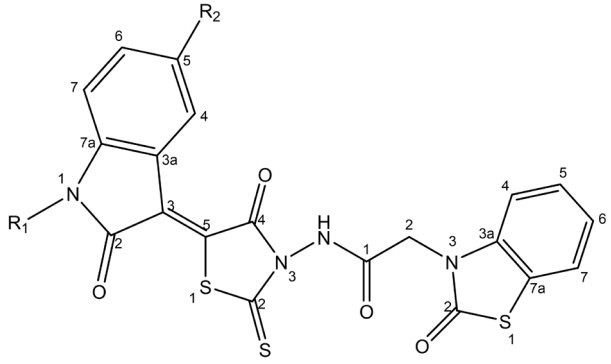

Рис. 1. 5-Ізатиніліденпохідні N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3-(2H)-іл)ацетаміду

Ряд гетероциклів, які ми обрали для *in silico* дослідження, містить сполуки з незаміщеним та різнозаміщеними ізатиніліденовими фрагментами. Серед досліджуваних похідних є раніше синтезовані (сполуки 1–3), а також нові віртуально змодельовані молекули (сполуки 4–17) (табл. 1).

Вивчення впливу різних ізатиніліденових замісників при введенні їх у 5 положення роданінового циклу на ADME (A – *absorbtion*, D – *distribution*, M – *metabolism*, E – *elimination*) властивості даних похідних здійснили за допомогою безкоштовного веб-інструменту SwissADME на Інтернет-платформі http://www.swissadme.ch/. Цей он-лайн інструмент на основі хімічної структури молекули прогнозує цінність сполуки для медичної хімії («лікоподібність», пероральну біодоступність, важкість синтезу тощо). Він надає вільний доступ до ряду параметрів і прогностичних моделей для оцінки фізико-хімічних і фармакокінетичних показників молекул. До важливих

Таблиця 1

Хімічні формули та назви 5-ізатиніліденпохідних N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[d]тіазол-3(2H)-іл)ацетаміду

№ сполуки	Замісники у 5- ізатин-ілідено-му фрагменті		Брутто-формула сполуки	Хімічна назва сполуки
	R1	R2		
Сполука 1	H	H	$C_{20}H_{12}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(4-оксо-5-(2-оксоіндолін-3-іліден)-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 2	H	CH_3	$C_{21}H_{14}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-метил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 3	H	Br	$C_{20}H_{11}BrN_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-бромо-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 4	H	I	$C_{20}H_{11}IN_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-йодо-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 5	H	Cl	$C_{20}H_{11}ClN_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-хлоро-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 6	H	C_2H_5	$C_{22}H_{16}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-етил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 7	H	н-C_3H_7	$C_{23}H_{18}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(4-оксо-5-(2-оксо-5-пропіліндолін-3-іліден)- 2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 8	H	і-C_3H_7	$C_{23}H_{18}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-ізопропіл-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 9	H	н-C_4H_9	$C_{24}H_{20}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-бутил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 10	H	і-C_4H_9	$C_{24}H_{20}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-ізобутил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 11	H	н-C_5H_{11}	$C_{25}H_{22}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(4-оксо-5-(2-оксо-5-пентиліндолін-3-іліден)-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід

Сполука 12	H	і-C_5H_{11}	$C_{25}H_{22}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(5-ізопентил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 13	CH_3	н-C_3H_7	$C_{24}H_{20}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(1-метил-2-оксо-5-пропіліндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 14	C_2H_5	н-C_3H_7	$C_{25}H_{22}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(1-етил-2-оксо-5-пропіліндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 15	н-C_3H_7	н-C_3H_7	$C_{26}H_{24}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(4-оксо-5-(2-оксо-1,5-дипропіліндолін-3-іліден)-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 16	і-C_3H_7	і-C_3H_7	$C_{26}H_{24}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(1,5-диізопропіл-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід
Сполука 17	н-C_4H_9	н-C_4H_9	$C_{26}H_{24}N_4O_4S_3$	(*Z*)-*N*-(5-(1,5-дибутил-2-оксоіндолін-3-іліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл)ацетамід

фізико-хімічних критеріїв належать *кількість важких (N-HA) і ароматичних важких атомів (N- AHA), обертових зв'язків (N-RB), акцепторів (N-HBA) та донорів водневих зв'язків (N-HBD), молекулярна маса (MW), частка Карбону в sp3 гібридизації (F- Csp³), молярна рефракція (MR), топологічна площа полярної поверхні молекули (TPSA), коефіцієнти ліпофільності (Log Po/w) і розчинності у воді (Log S). Фармакокінетичними параметрами молекул є абсорбція у шлунково-кишковому тракті (ШКТ) (GI absorption), проникність через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) (BBB permeant), шкіру (Log Kp), здатність бути субстратом Р-глікопротеїну (P-gp substrate), інгібітором ізоформ цитохрому Р-450 (CYP450)*. Потенційно проблемні фрагменти у структурах молекул можна ідентифікувати завдяки двом взаємодоповнюючим методам розпізнавання образів (PAINS і Brenk). Фільтр PAINS дозволяє виявляти фрагменти, які можуть давати хибні позитивні біологічні результати, а Brenk – хімічно реактивні, метаболічно нестабільні або ймовірно токсичні [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Базова структура – N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-2-(2-оксобензо[*d*]тіазол-3(*2H*)-іл) ацетамід, на основі якої побудований наш ряд сполук, згідно SwissADME-прогнозування, є сполукою-лідером. Для неї передбачається низька пероральна біодоступність через порушення допустимого діапазону значень таких фізико-хімічних параметрів, як TPSA та F-Csp³, які відповідають за полярність (POLAR) і насиченість (INSATU) молекули. Висока полярність молекул негативно впливає на швидкість проникнення їх крізь мембрани клітин, а від значення F-Csp³ залежить взаємодія сполуки з ферментами та білками у травному тракті. При введенні у 5 положення роданінового циклу ізатиніліденових замісників порушення цих критеріїв зберігалося. Швидку оцінку пероральної біодоступності ми отририси з радарних графіків молекул. У наших сполук ці графіки виходять за межі оптирисьної рожевої області на деяких осях. Для оптимізації показника F-Csp³ ми вводили лінійні та розгалужені

алкільні радикали у 5 положення ізатиніліденового фрагмента. Зростання насиченості молекули викликало збільшення MW, а значення TPSA при цьому залишалось стабільно високим. Додаткове введення алкільних радикалів (CH_3- (сполука 13), C_2H_5- (сполука 14), н-C_3H_7- (сполука 15), і- C_3H_7- (сполука 16), н-C_4H_9- (сполука 17)) у 1 положення ізатиніліденового фрагмента молекул (R_1) дозволило покращити або норрисізувати показник F- Csp^3 і дещо зменшити значення TPSA з 186,14 до 177,35 $Å^2$ (найкращі показники у сполук 13–14), але їх MW дещо перевищувала 500 г/моль. На нашу думку, подальше збільшення насиченості молекул, ймовірно, не призведе до досягнення бажаної полярності, але може спровокувати зниження розчинності у воді. Заміна алкільного замісника у 5 положенні ізатиніліденового фрагмента на галоген (Br- (сполука 3), I- (сполука 4), Cl- (сполука 5)) (R_2) теж, вірогідно, не оптимізує показник TPSA.

Найкращі радарні графіки (рис. 2) характерні молекулам з двома радикалами в 1 та 5 положеннях ізатиніліденового фрагмента (сполуки 13 (R_1=CH_3, R_2=н- C_3H_7) і 14 (R_1=C_2H_5, R_2=н-C_3H_7)), а також похідним із одним замісником у 5 положенні (сполуки 2 (R_2=CH_3), 6 (R_2=C_2H_5)) та сполуці 1 із незаміщеним даним фрагментом.

Для розуміння ADME поведінки молекул в середині організму, ми визначали фармакокінетичні показники досліджуваних сполук. Для похідних ряду, як і для сполуки-лідера, прогнозується низька абсорбція у ШКТ, що обмежує їх пероральну доступність. Не передбачається також проходження молекул через ГЕБ. Це викликано, на нашу думку, високим значенням TPSA. Як свідчать SwissADME-прогнози, досліджувані сполуки не є субстратами P- глікопротеїну і вибірково впливають на активність ферментів CYP450, причому ця здатність суттєво залежить від природи замісника

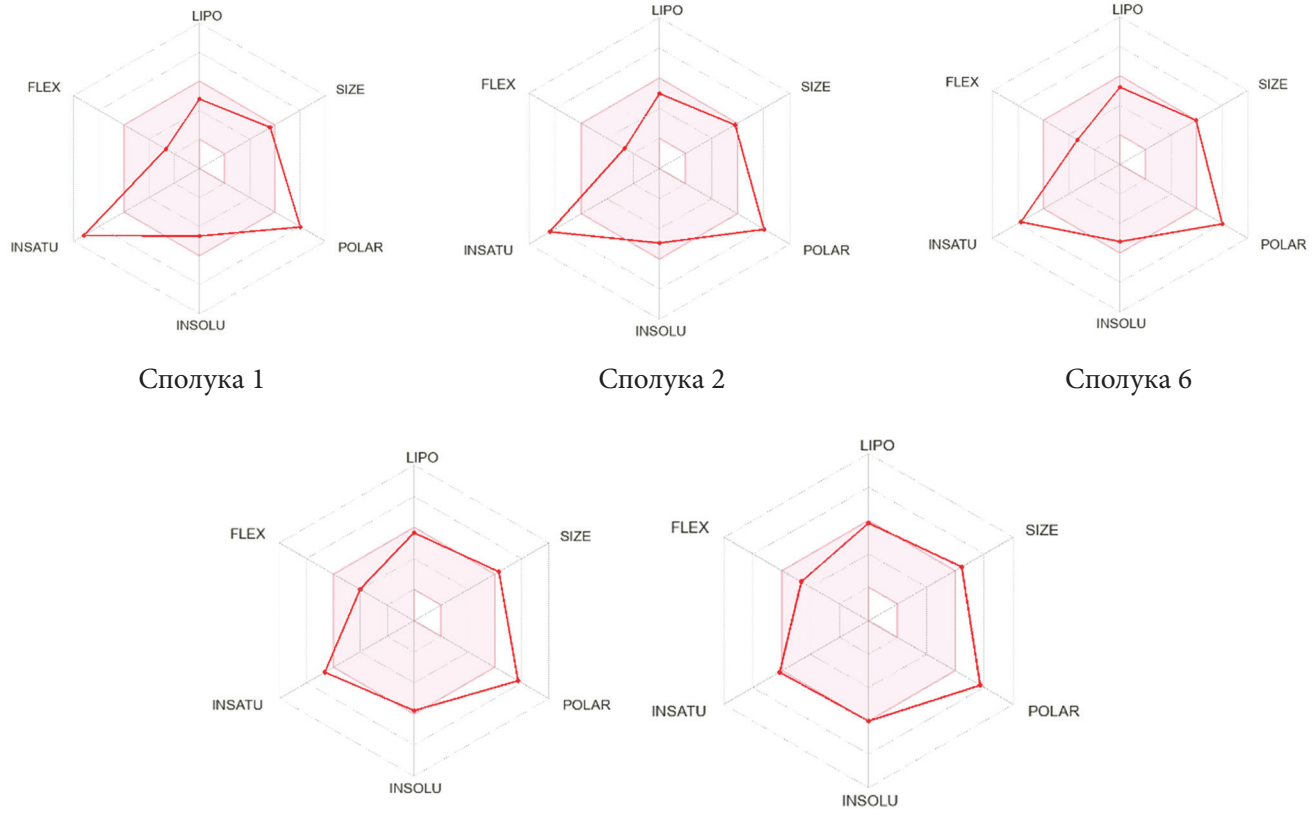

Рис. 2. Радарні графіки молекул з найкращим ADME профілем

в ізатиніліденовому фрагменті. Крім того, ми визначили коефіцієнт Log K_p (у см/с), який вказує на здатність сполуки проникати через шкіру. Чим від'ємніший логарифм, тим менш проникною є дана молекула. Нашим похідним не властива висока проникність крізь шкіру, значення Log K_p коливається в межах -5,46 до -7,43 см/с. Беручи до уваги розрахований показник біологічної доступності (BS), що становить 0,55, і є достатнім при діапазоні від 0 до 1, у перспективі доцільно досліджувати інші шляхи введення.

Для визначення ймовірної «лікоподібності» молекул і відсіву сполук із неприйнятним фармакокінетичним профілем ми використали п´ять фільтрів (Lipinski, Ghose, Egan, Veber і Muegge), в основі яких лежать правила для перорально доступних ЛЗ. Вони окреслюють взаємозв´язок між фармакокінетичними та фізико-хімічними параметрами. Згідно in silico прогнозів, усі 17 сполук відповідають правилам Lipinski. Крім того, похідне із незаміщеним 5-ізатиніліденовим фрагментом (сполука 1), як і базова структура, відповідає правилам Ghose. Непроходження модельних сполук через деякі фільтри лікоподібності (Veber, Egan, Muegge) викликане високим значенням показника TPSA, верхня межа якого для різних фільтрів не повинна перевищувати 130–150 Å^2.

При визначенні у структурах молекул фрагментів, які заважають проведенню аналізу чи володіють здатністю до неконтрольованого зв'язування з багатьма біологічними мішенями, програма видала сповіщення про наявність роданінового циклу, тіокарбонільної групи та акцепторів Міхаеля. Виходячи із сучасних уявлень про молекулярний дизайн, наявність у формулах сполук зазначених фрагментів є допустимою. Останнім часом спорідненість молекул до різних терапевтичних мішеней розцінюється як перевага і є основою для подальшої оптимізації їх структури [18]. Спільною позитивною характеристикою даного ряду сполук є прогнозоване значення показника SA, що коливається в межах 3,73–4,63 і свідчить про ймовірний неважкий синтез. На жаль, серед досліджених 5- ізатинілідензаміщених похідних не було знайдено сполук-лідерів, для яких вимагається MW≤350 г/моль, XLOGP3≤3,5 і Rotors≤7. Можливість прогнозування складності синтезу і подібності похідних до сполук-лідерів (Leadlikeness) окреслює наші подальші дії.

ВИСНОВКИ

1. 5-Ізатинілідензаміщені похідні характеризуються задовільними ADME властивостями, достатньою біо- (BS = 0,55) та синтетичною доступністю (SA = 3,73–4,63). Обмеження стосуються перорального способу введення, що спровоковано порушенням діапазону значень TPSA і F-Csp^3. Передбачається невисока проникність молекул через шкіру (Log K_p від - 5,46 до - 7,43 см/с).
2. Введення замісників (CH_3-, C_2H_5-, н-C_3H_7-, і-C_3H_7-) у 5 та/або 1 положення ізатиніліденового фрагмента потенційно сприяє покращенню фізико-хімічних показників молекул. Подальше ж видовження чи розгалуження алкільних радикалів, а також введення атомів галогену в зазначені положення, ймовірно, не призведе до оптимізації ADME профілю молекул.
3. Одержані результати прогнозування підтверджують перспективність пошуку потенційних БАС з оптирисьним ADME профілем серед похідних тіазолідину з бензотіазольним фрагментом у молекулах. Для похідних ряду доцільно провести дослідження можливих шляхів введення або здійснити структурну модифікацію молекул з метою одержання перорально доступних речовин.

Конфлікт інтересів: автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

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

REFERENCES

1. Los OV, Sinenko VO, Kobzar OL, et al. Synthesis and in vitro anticancer potential of new thiazole-containing derivatives of rhodanine. Chem. Heterocycl. Compd. 2023;59,484–493. DOI: 10.1007/s10593-023-03220-z.

2. Toumi A, Boudriga S, Hamden K, et al. Synthesis, antidiabetic activity and molecular docking study of rhodanine-substitued spirooxindole pyrrolidine derivatives as novel α-amylase inhibitors. Bioorg. Chem. 2021;106: 104507. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104507.
3. Bramorski Mohr ET, Lubschinski TL, Oliveira JMDD, et al. Thiazolidines derivatives and their anti-inflammatory activity in LPS-induced RAW 264.7 macrophages: a systematic review and meta-analysis. Natural Product Research. 2024:1–17. DOI: 10.1080/14786419.2024.2394103.
4. Chaurasyia 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;500–549. DOI: 10.1111/cbdd.14163.
5. Varun, Sonam, Kakkar R. Isatin and its derivatives: a survey of recent syntheses, reactions, and applications. Medchemcomm. 2019;10(3):351–368. DOI: 10.1039/c8md00585k.
6. Cheke RS, Patil VM, Firke SD, 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.
7. Guo H. Isatin derivatives and their anti-bacterial activities. European Journal of Medicinal Chemistry. 2019;164:678–688. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.12.017.
8. Tratrat 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.
9. 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.
10. Sharma PC, Sharma D, Sharma A, et al. New horizons in benzothiazole scaffold for cancer therapy: Advances in bioactivity, functionality, and chemistry. Applied Materials Today. 2020;20:100783. DOI: 10.1016/j.apmt.2020.100783.
11. Yadav R, Meena D, Singh K, Tyagi R, Yadav Y, Sagar R. Recent advances in the synthesis of new benzothiazole based anti-tubercular compounds. RSC Advances. 2023;13(32):21890–21925. DOI: 10.1039/d3ra03862a.
12. Kale A, Kakde R, Pawar S, Thombare R. Recent Development in Substituted Benzothiazole as an Anticonvulsant Agent. Mini Rev Med Chem. 2021;21(8):1017–1024. DOI: 10.2174/1389557521666201222145236.
13. Zheng XJ, Li CS, Cui MY, Song ZW, et al. Synthesis, biological evaluation of benzothiazole derivatives bearing a 1,3,4-oxadiazole moiety as potential anti-oxidant and anti-inflammatory agents. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2020;30(13):127237. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127237.
14. Kumar G, Singh NP. Synthesis, anti-inflammatory and analgesic evaluation of thiazole/oxazole substituted benzothiazole derivatives. Bioorganic Chemistry, 2021;107:104608. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104608.
15. Mosula, L. M. [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.
16. Mosula LM. [Antiviral activity of 3-benzothiazole ubstituted 4-thiazolidinone derivatives]. Pharmaceutical review. 2012;3:22–26. [in Ukrainian]. DOI: 10.11603/2312-0967.2012.3.2627.
17. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 2017;7:42717. DOI: 10.1038/srep42717.
18. 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.

IN SILICO STUDIES OF PHYSICOCHEMICAL AND PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF A SERIES OF 5-ISATINYLIDENE-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF N-(4-OXO-2-THIOXO-THIAZOLIDIN-3-YL)-2-(2-OXOBENZO[d]THIAZOL-3(2H)-YL)ACETAMIDE

Mosula L. M., Olishchuk Y. V., Mosula V. S.

Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

mosula@tdmu.edu.ua

Background. A 'rational' approach to Drug Design involves virtual screening of compounds at an early stage to identify hit compounds and filter out unpromising molecules. The known potential of thiazolidine and benzothiazole scaffolds and the confirmed biological activity of their derivatives prompted us to search for 'drug-like' compounds.

Aim: primary screening and evaluation of the physicochemical and pharmacokinetic parameters of molecules using an online service.

Materials and methods. Materials: 5-isatinylidene-substituted derivatives of *N*- (4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)-2-(2-oxobenzo[*d*]thiazol-3(*2H*)-yl)acetamide (17 compounds). Methods: a freely available Swiss web tool SwissADME, hosted at http://www.swissadme.ch/. This in silico method allows for rapid calculation of the physicochemical parameters of molecules, determination of their pharmacokinetic parameters, and assessment of 'drug-likeness' and oral bioavailability.

Results. The computer modeling of a series of 5-isatinylidene-substituted derivatives of thiazolidine with a benzothiazole moiety is substantiated and implemented. *In silico* screening of the physicochemical and pharmacokinetic properties of the molecules enabled prediction of their 'drug-likeness' and oral applicability. The value of the compounds for medicinal chemistry was determined based on the predicted ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination) properties. According to the results, the investigated derivatives successfully pass the Lipinski filter and are characterized by moderate bioavailability (BS = 0.55) and synthetic accessibility (SA = 3.73–4.63). Low oral bioavailability is due to deviations in the permissible range of physicochemical parameters responsible for molecule polarity and saturation. Introducing alkyl radicals (CH_3-, C_2H_5-, n-C_3H_7-, i-C_3H_7-) at the 5th and/or 1st positions of the isatinylidene moiety leads to slight improvements in these indicators. Further elongation or branching of substituents optimizes molecule saturation but does not normalize the polarity characteristic of orally available substances. The best bioavailability radars are associated with compounds 13 and 14, while compound 1, according to ADME criteria, can be considered the most similar to existing drugs.

Conclusion. The predicted ADME profile of the 5-isatinylidene-substituted derivatives is sufficiently acceptable, with limitations related only to the oral route of administration. It is advisable to explore alternative administration routes, and for the development of orally available molecules, optimize the structure and conduct targeted synthesis of 'hit compounds' followed by thorough in vitro and in vivo studies.

Key words: thiazolidines, benzothiazoles, isatin, *in silico* screening, SwissADME.