

DOI: 10.15643/swipc-2024-2

# Предикторный (*in silico*) анализ серии новых бис(арилсульфанилдикетонов)

Н. С. Ахмадиев

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141

\*Email: lmd-ink@anrb.ru

Для ряда новых бис(арилсульфанилдикетонов) проведен *in silico* анализ в программах OSIRIS Property Explorer и SwissADME на сходство с лекарственными препаратами с определением основных физико-химических дескрипторов. С помощью программы GUSAR найдены критерии токсичности и показано соответствие полученных соединений правилу пяти Липинского (RO5).

**Ключевые слова:** сульфанилдикетоны, драг-дизайн, предикторный анализ

На сегодняшний день методология виртуального скрининга является неотъемлемым инструментом для химиков, которые проводят исследования в области разработки инновационных лекарственных средств [1]. Использование компьютерных методов в области драг-дизайна (*drug* – лекарственный препарат, *design* – проектирование, конструирование) способствует ускорению и удешевлению исследований, предшествующих клиническим испытаниям. Концепция драг-дизайна основана на конструировании молекул, которые способны связываться с биологическими рецепторами или мишенями [2]. В качестве “мишеней” могут выступать рецепторы и ферменты биорегуляторных систем.

Новаторским подходом при разработке препаратов является использование искусственного интеллекта (ИИ), возможности которого начинаются на этапе выбора путей синтеза целевого соединения-хита, взаимодействия лекарственного средства с “мишенями” и его QSAR анализ, исследования эффективности молекулы в клинических испытаниях и, в завершении - расчета возможной стоимости на фармацевтическом рынке посредством комплексного анализа [3]. С учетом этого, пилотные исследования по использованию ИИ при разработке инновационных препаратов получили масштабное применение, прежде всего, в крупных фармкомпаниях [4]. Более распространённый подход драг-дизайна новых молекул с заданной биологической активностью базируется на методологии молекулярного докинга,

которая позволяет на начальном этапе количественно предсказать наиболее энергетически выгодный комплекс в сайте связывания лиганда (исследуемое соединение) с рецептором (протеином) [5]. Также формальным “фильтром” перспективности соединения в качестве лекарственного агента может служить условие подобия лекарству (*drug-likeness*), заключающееся в соблюдении правила пяти Липинского (RO5) [2]. В результате исследований в рамках концепции дизайна лекарств появляется возможность разработки новых эффективных лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний на основе малых молекул (до 500 Да), синтез которых осуществляется методологией *one-pot* или в несколько минимальных стадий.

В данной работе проведен предикторный анализ и расчет *in silico* параметров ADMET (физико-химические дескрипторы) и соответствие критериям биодоступности для серии бис(арилсульфанилдикетонов) **la-k** (рис. 1). *One-pot* синтез и фунгицидные свойства представленных соединений **la-k** описаны ранее в работе [6]. Анализ структур молекул на соответствие правилу пяти Липински (табл. 1) проведен с использованием программ открытого доступа OSIRIS Property Explorer и SwissADME [7,8]. Суммарными показателями являются *druglikeness* (параметр сходства с известными лекарственными средствами) и *drug score* (фармакологический потенциал соединения).

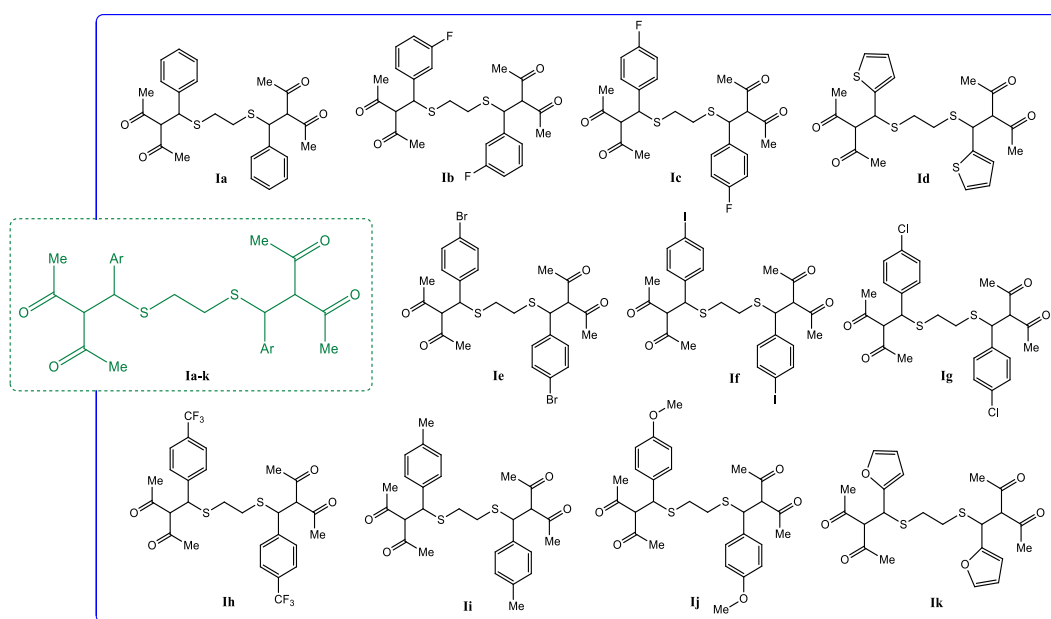


Рис. 1. Молекулярные структуры соединений **la-k**

Расчетные значения гидрофобности ( $c\text{Log}P$ ) новых соединений находились в диапазоне 3.21–6.64. Высокий коэффициент липофильности обеспечивает образование устойчивых  $\pi$ - $\pi$  стекингных взаимодействий с остатками белков [8]. Анализ данных таблицы 1 показал, что по ряду показателей идет незначительное превышение установленных параметров правилом пяти Липинского (молекулярная масса ( $MW$ )  $\leq 500$  (соединения **le**, **lf**, **lh**),  $c\text{Log}P \leq 5.0$  (соединения **le**, **lg**, **lh**),  $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$  (соединения **ld** и **lk**)). На примере соединений

**le** и **lh** (рис. 2) показано отклонение от идеальной молекулы лекарственного средства в виде правильного шестиугольника при пероральном приеме [9]. Для большинства тестируемых соединений параметр *топологической полярной площади поверхности* (TPSA) имеет пограничную величину (TPSA 118.88). Следует отметить, что для всех соединений характерен отрицательный показатель сходства с лекарством. Прогноз фармакологического потенциала сульфанилдикетон **la-k** показал достаточно высокие значения, очевидно, за счет низкой токсичности, и варьировался в пределах 0.10 – 0.23 [10]. Соединения **la-k** относятся к 4 - 5 классу опасности (табл. 2), за исключением **ld** – 3 класс ( $LD_{50} = 35.9$  мг/кг) при внутривенном пути введения.

Таблица 1. Анализ структур **la-k** на соответствие правилу пяти Липинского

№ соединения	MW ( $\leq 500$ )	ДВС, $\leq 5$	ABC, $\leq 10$	cLog(P), $\leq 5$	TPSA, $\leq 140\text{\AA}^2$	Druglikeness ( $> 0$ )	Drug-score
la	470.65	0	4	4.94	118.88	-6.48	0.18
lb	506.63	0	4	5.14	118.88	-9.26	0.16
lc	506.63	0	4	5.14	118.88	-6.50	0.16
ld	482.71	0	4	4.67	175.36	-6.41	0.19
le	628.44	0	4	6.39	118.88	-7.85	0.11
lf	722.44	0	4	5.81	118.88	-5.93	0.10
lg	539.54	0	4	6.15	118.88	-4.73	0.13
lh	606.65	0	4	6.64	118.88	-6.55	0.11
li	498.71	0	4	5.63	118.88	-7.53	0.15
lj	530.70	0	6	4.80	137.34	-6.00	0.16
lk	450.57	0	6	3.21	145.16	-6.72	0.23

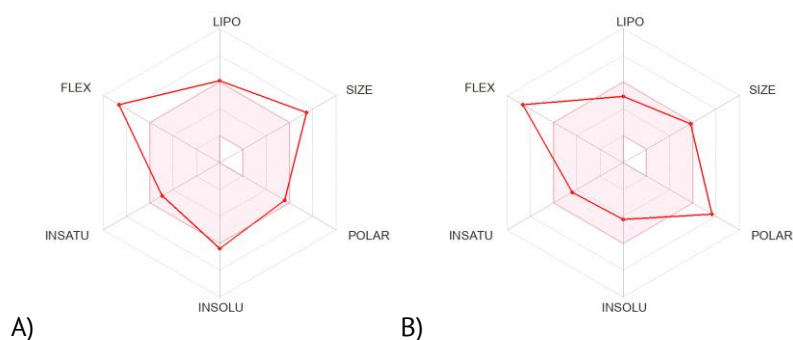


Рис. 2. Диаграммы шести параметров сходства с лекарством для *бис*(арилсульфанилдикетон) **le** (A) и **lh** (B). Красным цветом выделены границы отклонения соединений **le** и **lh** от идеальной молекулы в виде правильного шестиугольника по данным программы SwissADME [8]

Таблица 2. Оценка токсичности для соединений **la-k'**

№ соединения	LD <sub>50</sub> , мг/кг (класс токсичности)**			
	IP	IV	Oral	SC
la	481.9 (4)	92.910 (4)	3388.0 (5)	862.0 (4)
lb	728.8 (5)	106.3 (4)	651.6 (4)	1082.0 (5)
lc	460.1 (4)	122.6 (4)	1516.0 (4)	654.0 (4)
ld	689.8 (5)	35.9 (3)	1286.0 (4)	532.3 (4)
le	1127.0 (5)	113.2 (4)	1967.0 (4)	1285.0 (5)
lf	1031.0 (5)	175.7 (4)	2106.0 (5)	473.8 (4)
lg	789.5 (5)	99.280 (4)	2191.0 (5)	1005.0 (5)
lh	505.2 (5)	158.1 (4)	1413.0 (4)	593.4 (4)
li	597.3 (5)	87.62 (4)	3410.0 (5)	1380.0 (5)
lj	442.9 (4)	106.3 (4)	3042.0 (5)	1337.0 (5)
lk	835.6 (5)	131.8 (4)	1311.0 (4)	422.0 (4)

\*прогнозирование значений LD<sub>50</sub> для крыс *in silico* с четырьмя типами введения: внутрибрюшинно (IP), внутривенно (IV), перорально (oral), подкожно (SC);

\*\*в соответствии с системой классификации, предложенной международной организацией экономического сотрудничества и развития (OECD)

Результаты предикторного анализа показывают, что библиотека новых *бис*(арилсульфанилдикетонов) соответствует граничным условиям правила Липинского, что делает их пригодными в качестве универсальных “*building blocks*” для последующей оптимизации структуры. Наибольшее отклонение от правила характерно для соединений **le** и **lh** (MW и *cLogP*), для остальных молекул параметры RO5 ( $\leq 1$ ) не нарушаются более чем по одному показателю, и соответственно вероятность отклонения не окажет существенного влияния на поведение отобранных соединений. Низкие значения параметров токсичности (4–5 класс) целевых молекул демонстрируют их потенциал в качестве базовых структур для разработки лекарственных агентов, наиболее подходящими из которых, согласно прогнозу, являются сульфанилдикетоны со структурами **la** и **lk**.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0074 (2022–2024))*

## Литература

1. Зефирова О.Н., Балакин К.В., Красавин М.Ю., Палюлин В.А., Поройков В.В., Радченко Е.В., Салахутдинов Н.Ф., Спасов А.А., Фисенко В.П., Бачурин С.О. Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии // Изв. АН. Сер. хим. 2019. №12. С. 2381–2395.
2. Чугунов А. Драг-дизайн: как в современном мире создаются новые лекарства. Биомолекула. URL: <https://biomolecula.ru>
3. Paul D., Sanap G., Shenoy S., Kalyane D., Kalia K., Tekade R.K. Artificial intelligence in drug discovery and development // Drug Discovery Today. 2021. V.26. N1. P. 80–93.

4. Фармацевтическая индустрия в эпоху искусственного интеллекта: сценарии будущего. URL: <https://cofactor.ru/>
5. Фильц О.А., Поройков В.В. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов // Успехи химии. 2012. Т.81. №2. С. 158–174.
6. Akhmadiev N.S., Galimzyanova N.F., Akhmetova V.R. Synthesis of novel bis(arylsulfanyl diketones) as promising building blocks with fungicidal activity // Russ. J. Appl. Chem. 2023. V.96. No5. P. 528–536.
7. Sander T. OSIRIS Property Explorer. URL: <http://www.organicchemistry.org/prog/peo/>
8. Michielin O., Zoete V. Determination of pharmacokinetics and drug similarity in the SwissADME program. URL: <http://www.swissadme.ch/index.php>
9. Mokrov G.V., Pantileev A.S., Yarkova M.A., Rybina I.V., Gudasheva T.A., Vakhitova Yu.V., Seredenin S.B. Design, Synthesis, and Study of Anxiolytic Activity of New Pyrrolo[1,2-*a*]Pyrazine-Containing TSPO Ligands // Russ. J. Bioorg. Chem. 2023. V.49. P. 324–341.
10. Dotsenko V.V., Bupalov A.V., Russkikh A.A. Kindop V. K., Aksenov N.A., Aksenova I. V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Reactions of Malononitrile Dimer with Isothiocyanates // Russ. J. Gen. Chem. 2021. V.91. P. 951–965.

---

## Prediction (in silico) analysis of a series of novel *bis*(arylsulphanyldiketones)

N. S. Akhmadiev

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences  
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

Email: [lmd-ink@anrb.ru](mailto:lmd-ink@anrb.ru)

For a number of new *bis*(arylsulfanyldiketones), in silico analysis was performed in the OSIRIS Property Explorer and SwissADME programs for similarity to drugs with the determination of the main physicochemical descriptors. Using the GUSAR program, toxicity criteria were found and compliance of the obtained compounds with the Lipinsky rule of five (RO5) was shown.

**Keywords:** sulfanyldiketones, drug design, prediction analysis