

# Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL

Nusantoro, YR<sup>1</sup>; Fadlan, A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departemen Kimia, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, ITS. Kampus ITS Sukolilo, Surabaya

## Abstract

*This article reports a drug likeness analysis, ADMET profile, and molecular docking of isatinil-2-aminobenzoilhidrazon (ISABH) and its transition metals Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes. SwissADME analysis for drug-likeness indicated that ISABH and Ni-ISABH met all parameters of the Lipinski rule. These compounds also showed good pharmacological criteria by admetSAR for their ADMET prediction. The molecular docking of all compounds against the main regulatory protein for apoptosis BCL-2 (PDB code: 2W3L) revealed that they well-interacted with the protein expressed by binding affinity of -6.1, -8.3; -8.3; -7.5; and -8.5 kcal/mol for ISABH, Cu-ISABH, Co-ISABH, Ni-ISABH, and Zn-ISABH, respectively*

*Keywords isatinil-2-aminobenzoilhidrazon, drug-likeness, ADMET profile, molecular docking*

## Abstrak

*Artikel ini melaporkan analisis sifat mirip obat, prediksi profil ADMET, dan penambatan molekular isatinil-2-aminobenzoilhidrazon (ISABH) beserta kompleksnya dengan logam transisi kobal(II), nikel(II), tembaga(II), dan seng(II). Analisis sifat mirip obat menggunakan SwissADME menunjukkan bahwa ISABH dan Ni-ISABH memenuhi semua parameter aturan Lipinski. Prediksi profil ADMET dengan admetSAR mengindikasikan bahwa ISABH dan Ni-ISABH memiliki kriteria farmakologi yang baik. Penambatan molekular semua senyawa terhadap protein pengatur utama apoptosis BCL-2 (kode PDB: 2W3L) memperlihatkan bahwa semua senyawa berinteraksi baik dengan protein yang dinyatakan dengan nilai afinitas ikatan berturut-turut sebesar -6,1; -8,3; -8,3; -7,5; dan -8,5 kcal/mol untuk ISABH, Cu-ISABH, Co-ISABH, Ni-ISABH, dan Zn-ISABH.*

**Kata Kunci :** isatinil-2-aminobenzoilhidrazon, sifat mirip obat, profil ADMET, penambatan molekular.

## 1. PENDAHULUAN

Senyawa kompleks berperan penting dalam kehidupan dan efektivitasnya telah dikenal sejak dahulu [1]. Salah satu senyawa kompleks yang umum dikenal adalah cisplatin (*cis*-diamina-dikloroplatinum (II)) yang digunakan sebagai antikanker, inhibitor pembelahan seluler pada bakteri *Escherichia coli*, dan antitumor. Namun, senyawa kompleks ini menimbulkan efek samping yang serius [2]. Senyawa kompleks non-platinum selanjutnya dikembangkan untuk mengatasi kelemahan ini. Ion logam transisi lain seperti kobal(II), nikel(II), tembaga(II), paladium(II), dan rutenium(II) selanjutnya digunakan dalam sintesis senyawa kompleks dengan ligan yang bervariasi, salah satunya adalah ligan-ligan berbasis isatin dan hidrazon [3-5].

Isatin (*1H*-indol-2,3-diona) merupakan turunan indola dengan gugus keto pada posisi ke-2 dan ke-3 pada cincin pirola [6]. Adanya gugus *cis*- $\alpha$ -karbonil ini menyebabkan isatin dapat berikatan dengan ion logam transisi [7]. Senyawa-senyawa isatin banyak ditemukan pada tanaman sebagai metabolit sekunder dan pada manusia sebagai turunan metabolik adrenalin. Isatin juga diketahui memiliki struktur yang fleksibel, sehingga mempunyai aktivitas biologis seperti antidepresan, antibakteri, anti-HIV, dan

antikanker [8]. Hidrazon merupakan kelompok senyawa dengan gugus azometin, -CH=N-NH-, yang juga diketahui menunjukkan berbagai aktivitas biologis seperti antimikroba, antikejang, analgesik, antiradang, *antiplatelet*, antituberkulosis, dan antitumor. Ikatan rangkap C=N dalam hidrazon berperan penting dalam desain dan pengembangan obat-obatan [9]. Berbagai kompleks isatin hidrazon dengan logam transisi telah banyak dikembangkan dan diteliti lebih lanjut dalam rangka kajian sifat antikanker yang dimilikinya [10].

Penelitian dalam rangka pencarian agen-agen antikanker terus dilakukan. Salah satu penelitian yang dilakukan adalah dengan memanfaatkan metoda penambatan molekular (*molecular docking*). Penambatan molekular yang memprediksi konformasi suatu protein beserta senyawa kecil (ligan) yang dimasukkan ke dalam struktur protein dengan bantuan komputer telah banyak digunakan dalam usaha menemukan obat-obat baru. Metode ini mampu mengidentifikasi kedudukan ligan dengan ukuran yang beragam, mampu menghitung nilai afinitas ikatan, serta memprediksi geometri dan sifat elektronik molekul [11,12]. Dinamika molekular dan penambatan protein-ligan dalam penambatan molekular umumnya dievaluasi berdasarkan

nilai *root mean squared deviation* (RMSD) yang membandingkan posisi ligan hasil penambatan dengan ligan ko-kristal alami dalam protein [13,14]. Berbagai perangkat lunak telah dikembangkan untuk penggambaran struktur secara 3D, penambatan molekular, dan visualisasi hasil penambatan. Sejalan dengan penambatan molekular, evaluasi kandidat obat umumnya dilakukan melalui analisis sifat kemiripan dengan obat (*drug-likeness*) dan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitasnya (ADMET). Evaluasi sifat mirip obat secara umum dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (*rule of five*) sedangkan prediksi ADMET dapat memberikan informasi mengenai bioavailabilitas oral, permease sel, metabolisme, eliminasi, dan toksisitas yang menjadi karakteristik farmakokinetik dan farmakodinamik dari sebuah molekul obat [15]. Berdasarkan hal ini, penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis sifat mirip obat, prediksi sifat farmakologi ADMET, dan penambatan molekular isatinil-2-aminobenzoilhidrazone (ISABH) (1) dan kompleks ion logam transisinya dengan tembaga(II) (2), kobal(II) (3), nikel(II) (4), dan seng(II) (5). Hasil dievaluasi berdasarkan aturan Lipinski, parameter farmakologi dalam ADMET, dan afinitas ikatan dan

interaksi yang terjadi antara senyawa-senyawa tersebut dengan residu protein.

## 2. Metode Penelitian

Penelitian ini diawali dengan analisis sifat mirip obat (*drug-likeness*) yang diikuti dengan perkiraan sifat farmakokinetika-farmakodinamika dan studi penambatan molekular (*molecular docking*). Senyawa yang dipelajari dalam penelitian ini yaitu isatinil-2-aminobenzoilhidrazone (ISABH) beserta kompleks ion logam transisinya dengan tembaga(II), kobal(II), nikel(II), dan seng(II) [16]. Analisis sifat mirip obat (*drug-likeness*) dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (*Lipinski's rule of five*) yang menyatakan bahwa bahwa suatu senyawa mempunyai sifat yang mirip dengan obat apabila berat molekul (BM) senyawa kurang dari 500 Dalton, nilai koefisien partisi log *P* kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen (*hydrogen bond donor*, HBD) kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen (*hydrogen bond acceptor*, HBA) kurang dari 10 [17]. Prediksi farmakologi senyawa dievaluasi melalui absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Penambatan molekular selanjutnya dipelajari menggunakan protein BCL2-XL (*B-cell lymphoma 2-extra large*) yang merupakan regulator utama pada proses apoptosis (kode PDB; 2W3L) [18]. Struktur



## 2.2 Analisis Sifat Mirip Obat dan Prediksi Farmakologi ADMET

Analisis sifat kemiripan dengan obat dilakukan menggunakan program SwissADME [25], sedangkan prediksi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas dilakukan menggunakan program admetSAR [24]. Analisis sifat mirip obat dan prediksi ADMET dari isatinil-2-aminobenzoilhidrazone (ISABH) beserta kompleks ion logam transisinya dengan tembaga(II), kobal(II), nikel(II), dan seng(II) dilakukan dengan memasukkan daftar SMILES atau *the Simplified Molecular Input Line Entry Specification*. Analisis sifat mirip obat menghasilkan skor sifat senyawa terhadap aturan Lipinski yang meliputi berat molekul senyawa, nilai koefisien partisi log *P*, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen. Prediksi profil ADMET memperlihatkan berbagai profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang meliputi absorpsi pada usus manusia (*human intestinal absorption*, HIA), bioavailabilitas oral manusia (*human oral bioavailability*, HOB), distribusi sawar darah otak (*blood brain barrier*, BBB), ikatan protein plasma (*plasma protein binding*, PPB), parameter inhibisi dan substrat P-glikoprotein (Pgp), profil karsinogenisitas dan toksisitas oral akut.

## 2.3 Preparasi Protein Target

Struktur kristal BCL2-XL *chimaeric* dengan ko-kristal alami fenil tetrahidroisoquinolin amida (DRO) (PDB ID: 2W3L) pada resolusi 2,10 Å diunduh dari bank data protein (PDB) [2] melalui program *PyMOL* [21] dan digunakan dalam studi penambatan molekular [18]. Aplikasi *PyMOL* [21] digunakan dalam preparasi dan optimasi protein target melalui penghapusan molekul air dan ligan ko-kristal DRO yang terikat pada rantai yang dilanjutkan dengan penambahan atom hidrogen. Selanjutnya, struktur 3D protein disimpan dalam format .pdb dan dikonversi menjadi format .pdbqt yang siap digunakan dalam proses penambatan molekular dengan program *AutoDock Vina* [22] dalam *PyRx* [23].

## 2.4 Validasi Penambatan Molekular

Prosedur penambatan divalidasi dengan teknik penambatan ulang (*redocking*) yang dilakukan dengan mengeluarkan ko-kristal alami DRO dari protein 2W3L dan menambatkannya kembali ke dalam situs ikat yang sama untuk membentuk kembali kompleks ko-kristal protein yang sama. Hasil validasi dievaluasi berdasarkan interaksi ko-kristal alami dan ko-kristal hasil penambatan ulang terhadap 2W3L dan nilai *root mean square deviation* (RMSD). Validasi dapat

diterima apabila memberikan nilai *root mean square deviation* (RMSD)  $< 2 \text{ \AA}$  [26].

## 2.5 Penambatan Molekular

Penambatan molekular memperkirakan geometri dan interaksi protein dalam bentuk kompleksnya dengan suatu senyawa (ligan). Interaksi nonkovalen antara ligan dengan target protein dinyatakan melalui skor penilaian (*scoring function*) yang menentukan afinitas ikatan (*binding affinity*) diantara keduanya. Semakin negatif nilai afinitas ikatan maka semakin kuat interaksi antara ligan dengan protein [23]. Dalam penelitian ini, penambatan fleksibel dimana protein bersifat rigid sementara ligan bergerak bebas selama proses berlangsung dilakukan dengan program *AutoDock Vina* [22] dalam *PyRx* [23]. *Grid* reseptor ditentukan pada daerah sekitar sisi aktif protein dengan ukuran X 16 Å, Y 16 Å, Z 16 Å dan dimensi koordinat sumbu X, Y, Z berturut-turut adalah 38,9 Å, 27,3 Å, -12,3 Å. Penambatan molekular dilakukan dengan penempatan ligan pada situs ikat (*grid box*) dan dengan *exhaustiveness* sebesar 8. Data hasil penambatan molekular berupa energi afinitas ikatan, *pose* ligan, dan RMSD *lower bound* (lb) dan *upper bound* (ub).

## 2.6 Visualisasi Hasil Penambatan Molekular

Hasil penambatan ko-kristal alami DRO dan isatinil-2-aminobenzoilhidrazone (ISABH) beserta kompleks ion logam transisinya dengan tembaga(II), kobal(II), nikel(II), dan seng(II) divisualisasi menggunakan *PyMOL* [21] untuk melihat *pose* konformasi senyawa yang telah berhasil tertambat dan melihat interaksinya dengan reseptor 2W3L secara 3D dan 2D.

## 3. Hasil dan Pembahasan

### 3.1 Analisis Sifat Mirip Obat dan Prediksi ADMET

Tabel 1 menunjukkan bahwa ISABH beserta kompleks kobal(II), nikel(II), tembaga(II), dan seng(II) memiliki log *P* atau MlogP yang memenuhi syarat dengan nilai antara 1,44 hingga 2,48. Kompleks Cu(II)-, Co(II)-, dan Zn(II)-ISABH selanjutnya diketahui tidak memenuhi persyaratan parameter akseptor ikatan hidrogen, donor ikatan hidrogen, dan berat molekul. Ketiga kompleks tersebut memiliki nilai lebih besar dari yang dipersyaratkan; BM lebih dari 600 dalton, nHBA bernilai 12, dan nHBA sejumlah 6. Sebaliknya, senyawa ISABH dan kompleks Ni(II)-ISABH memenuhi semua kriteria yang ada; BM sebesar 280,28 dan 375,44, nHBA bernilai 6, dan nHBD sebesar 4. Berdasarkan hasil analisis ini maka dapat dinyatakan bahwa ISABH dan Ni(II)-ISABH memiliki sifat kemiripan dengan obat

**Tabel 1. Hasil analisis sifat mirip obat berdasarkan aturan Lipinski**

Senyawa	Aturan Lipinski			
	Massa molekul $\leq 500$ Da	MlogP $\leq 4,15$ atau log P $\leq 5$	Akseptor ikatan hidrogen $\leq 10$	Donor ikatan hidrogen $\leq 5$
<b>ISABH</b>	280,28 Da	Log P = 1,57	6	4
<b>Cu- ISABH</b>	622,09 Da	Log P = 2,47	12	6
<b>Co- ISABH</b>	617,48 Da	Log P = 2,47	12	6
<b>Ni- ISABH</b>	375,44 Da	Log P = 1,44	6	4
<b>Zn- ISABH</b>	623,93 Da	Log P = 2,48	12	6

**Tabel 2. Hasil prediksi ADMET**

Senyawa	HI A	HO B	BB B	PPB (100%)	Inhibisi/Substrat CYP	Karsinogenisitas	Toksistas Oral Akut (kg/mol)
<b>ISABH</b>	+	+	+	0,677	Non-Inhibitor Non-substrat	Non-karsinogenik	2,057
<b>Ni- ISABH</b>	+	+	+	0,807	Non-Inhibitor Non-substrat	Non-karsinogenik	2,810

Prediksi sifat farmakologi selanjutnya dilakukan terhadap ISABH dan Ni(II)-ISABH menggunakan perangkat lunak admetSAR [24]. Prediksi sifat ini meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Hasil yang diperoleh sebagaimana dapat dilihat pada Tabel 2 menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki nilai positif untuk HIA dan HOB. Hasil ini mengindikasikan penyerapan yang baik pada tubuh manusia dan tingkat penyerapan yang baik pada usus manusia. Selanjutnya, hasil prediksi distribusi terhadap ISABH dan Ni(II)-ISABH menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki kemampuan sawar darah otak (BBB+) dan ikatan protein plasma yang cukup baik dengan nilai

berturut-turut sebesar 67,7% dan 80,7%. Distribusi yang baik mensyaratkan kemampuan penyaluran BBB dan PPB yang baik. Paramater BBB merupakan kemampuan yang memungkinkan pembuluh darah melakukan vaskularisasi sistem saraf pusat (*central nervous system*, CNS) yang mengatur dengan ketat pergerakan ion, molekul, dan sel antara darah dan otak [27]. Selanjutnya, nilai PPB merupakan derajat distribusi pengikatan protein dalam darah, sehingga tubuh dapat mendistribusikan darah yang telah terikat senyawa obat. Semakin besar kemampuan ikatan protein plasma maka distribusi senyawa obat dalam darah juga semakin baik. Kemampuan ikatan protein plasma ditentukan dalam persentase

unit ikatan [28]. Prediksi distribusi dengan parameter inhibisi dan substrat P-glikoprotein (Pgp) menjadi penting karena P-glikoprotein adalah salah satu pengangkut obat yang menentukan penyerapan dan pengeluaran berbagai obat. Hasil prediksi menunjukkan bahwa ISABH dan Ni(II)-ISABH bersifat nonsubstrat dan noninhibitor terhadap P-glikoprotein. Lebih lanjut profil karsinogenisitas ISABH dan Ni(II)-ISABH menunjukkan sifat non-karsinogenik dengan toksisitas oral akut yang cukup aman dengan nilai berturut-turut sebesar 2,057 dan 2,810 kg/mol sehingga termasuk ke dalam golongan toksisitas oral akut kategori III.

### 3.2 Validasi Penambatan Molekular

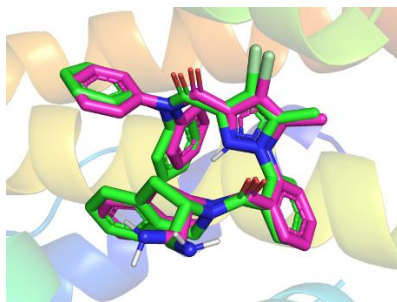
Penambatan molekular dilakukan pada daerah situs ikat ko-kristal DRO dalam protein 2W3L yang berada pada koordinat  $X = 38,9 \text{ \AA}$ ;  $Y = 27,3 \text{ \AA}$ ; dan  $Z = -12,3 \text{ \AA}$  dengan area penambatan berukuran  $X 16 \text{ \AA}$ ,  $Y 16 \text{ \AA}$ ,  $Z 16 \text{ \AA}$ . Validasi metode dilakukan dengan penambatan ulang ko-kristal DRO pada situs ikatnya sehingga membentuk kompleks ko-kristal protein sebagaimana dalam struktur kristal. Hasil penambatan ulang menunjukkan bahwa ko-kristal DRO

tertambat pada situs ikat sebagaimana dalam kristal DRO-2W3L. Penyejajaran konformasi ikat pose terbaik hasil penambatan ulang DRO terhadap konformasi ikat ko-kristal DRO alami dalam kristal pada kondisi awal menunjukkan nilai *root-mean-squared deviation* (RMSD) sebesar  $0,469 \text{ \AA}$  (Gambar 2). Selanjutnya, ko-kristal DRO hasil penambatan juga menunjukkan interaksi yang sama dengan ko-kristal DRO alami dalam struktur kristal 2W3L. Berdasarkan hasil ini maka penambatan ulang dapat diterima dan dapat digunakan dalam proses penambatan molekular selanjutnya.

### 3.3 Penambatan Molekular dan Visualisasi Interaksi

Penambatan molekular secara *flexible ligand docking* dimana senyawa bersifat fleksibel sedangkan protein bersifat *rigid* selanjutnya dilakukan terhadap ISABH beserta kompleksnya dengan ion logam kobal(II), nikel(II), tembaga(II), dan seng(II) terhadap protein BCL2-XL (PDB ID: 2W3L) yang telah dipreparasi sebelumnya. Table 3 yang mentabulasi hasil penambatan silang senyawa-senyawa tersebut pada protein 2W3L menunjukkan bahwa afinitas ikatan (*binding affinity*) pose terbaik dari hasil

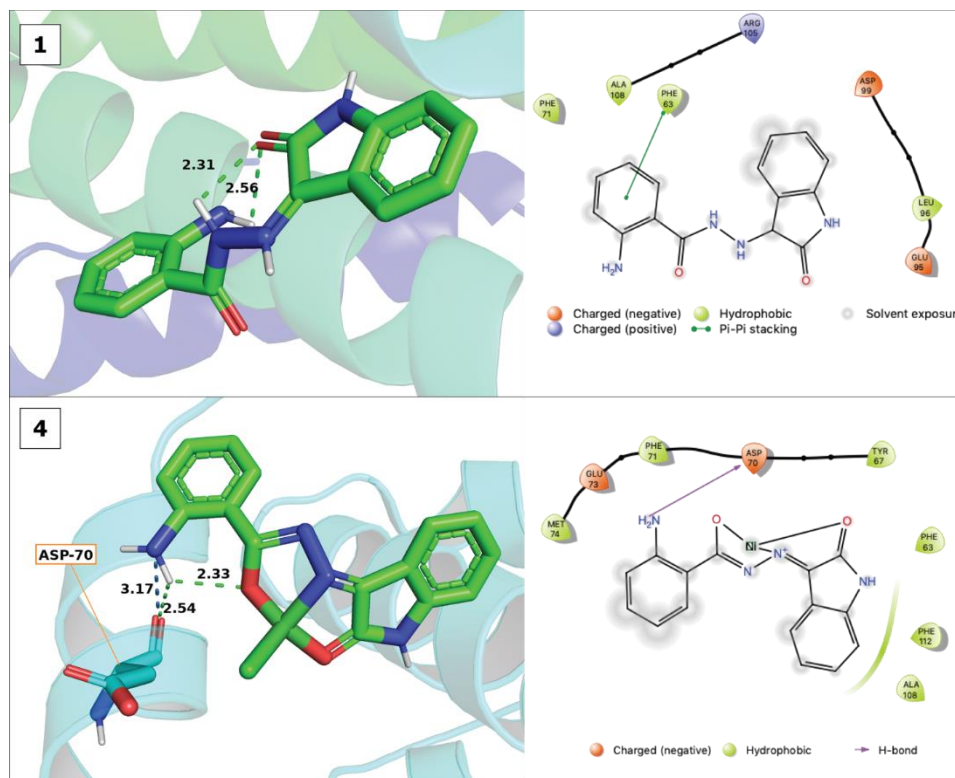




Gambar 2. Penyejajaran konformasi ko-kristal DRO *redocking* (magenta) dan DRO alami (hijau)

Tabel 3. Nilai afinitas ikatan hasil penambatan molekular pada protein 2W3L

Senyawa	Afinitas Ikatan (kcal/mol)
ISABH	-6,1
Cu-ISABH	-8,3
Co-ISABH	-8,3
Ni-ISABH	-7,5
Zn-ISABH	-8,5



Gambar 3. Interaksi ISABH (1) dan Ni-ISABH (4) dengan 2W3L dalam 3D (kiri) dan 2D (kanan)

penambatan pada 2W3L berturut-turut sebesar -6,1; -8,3; -8,3; -7,5; dan -8,5 kcal/mol untuk ISABH, Cu-ISABH, Co-ISABH, Ni-ISABH, dan Zn-ISABH. Afinitas ikatan yang menentukan kuat interaksi antara senyawa dengan protein mengindikasikan kekuatan ikatan yang lebih baik apabila bernilai lebih negatif dan menyatakan semakin baik prediksi penambatan molekular [23]. Berdasarkan afinitas ikatan, maka urutan kuat afinitas ikatan Zn-ISABH > Co-ISABH = Cu-ISABH > Ni-ISABH > ISABH.

Hasil penambatan molekular selanjutnya divisualisasi untuk mengetahui interaksi dan mode ikatan yang terjadi pada setiap pose terbaik ISABH dan Ni-ISABH dengan protein 2W3L (Gambar 3). ISABH menunjukkan interaksi  $\pi$ - $\pi$  *stacking* terhadap residu Fenilalanine-63 melalui cincin aromatik gugus benzil. Ni-ISABH selanjutnya diketahui berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan residu asam aspartat-70 melalui atom nitrogen gugus amino dengan jarak 3,17 Å dan melalui atom hidrogen gugus amino dengan jarak 2,54 Å.

#### 4. Kesimpulan

Analisis sifat mirip obat, prediksi ADMET dan studi penambatan molekular telah dilakukan terhadap ISABH dan kompleksnya dengan ion kobal kobal(II), nikel(II),

tembaga(II), dan seng(II). Analisis sifat mirip obat menunjukkan bahwa ISABH dan Ni-ISABH memenuhi aturan Lipinski dan memiliki profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi yang baik dan bersifat non-karsinogenik dengan toksisitas oral akut yang cukup aman. Penambatan molekular menggunakan program AutoDock Vina terhadap protein BCL2-XL memberikan nilai afinitas ikatan sebesar -6,1 kcal/mol dan -7,5 kcal/mol untuk ISABH dan Ni-ISABH. Visualisasi hasil penambatan menginformasikan bahwa ISABH berinteraksi dengan residu fenilalanine-63 dan Ni-ISABH berikatan dengan residu asam aspartat-70 melalui ikatan hidrogen.

#### Daftar Pustaka

- [1] Z. Zhong, Z. Zhong, R. Xing, P. Li, and G. Mo, "The preparation and antioxidant activity of 2-[phenylhydrazine (or hydrazine)-thiosemicarbazone] chitosan," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 47, no. 2, pp. 93-97, 2010.
- [2] P. Pedrosa, A. Carvalho, P. V. Baptista, and A. R. Fernandes, "Inorganic Coordination Chemistry: Where We Stand in Cancer Treatment?," United Kingdom: IntechOpen Ltd., 2018.
- [3] A. K. El-Sawaf, F. El-Essawy, A. A. Nassar, and E. A. El-Samanody, "Synthesis, spectral, thermal and antimicrobial on

cobalt(II), nickel(II), copper(II), zinc(II) and palladium(II) complexes containing thiosemicarbazone ligand,” *J. Mol. Struct.*, vol. 1157, no. 2018, pp. 381-394, 2018.

[4] F. El-Saied, B. El-Aarag, T. Salem, G. Said, S. A. M. Khalifa, and H. R. El-Seedi, “Synthesis, characterization, and in vivo anti-cancer activity of new metal complexes derived from isatin-*N*-(4)-antipyrene thiosemicarbazone ligand against ehrlich ascites carcinoma cells,” *Molecules*, vol. 24, no. 18, pp. 1-25, 2019.

[5] F. Martak, N. E. Safitri, E. M. M. Putri, A. B. Pambudi, and A. Fadlan, “Synthesis and anticancer study of complex nickel(II) 5,7-dibromoisatin-derived hydrazine carbothioamide,” *AIP Conf. Proc.*, vol. 2237, no. 1, pp. 020082, 2020.

[6] B. Bhargu, D. Pathak, N. Siddiqui, M. S. Alam, and W. Ahsan, “Search for biological active isatins: A short review,” *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, vol. 2, no. 4, pp. 229-235, 2010.

[7] J. F. M. da Silva, S. J. Garden and A. Pinto, “The chemistry of isatins: A review from 1975 to 1999,” *J. Braz. Chem. Soc.*, vol. 12, no. 3, pp. 273-324, 2001.

[8] A. S. Grewal, “Isatin derivatives with several biological activities: A review,” *Int. J. Pharm. Res.*, vol. 6, no. 1, pp. 1-7, 2014.

[9] A. Q. Ali, S. G. Teoh, N. E. Eltayeb, M. B. K. Ahamed, and A. A. Majid,

“Synthesis of nickel(II) complexes of isatin thiosemicarbazone derivatives: in vitro anti-cancer, DNA binding, and cleavage activities,” *J. Coord. Chem.*, vol. 67, no. 20, pp. 3380-3400, 2014.

[10] M. C. Rodrigues-Arguelles, M. B. Ferrari, F. Bisceglie, C. Pelizzi, G. Pelosi, S. Pinelli, M. Sassi, “Synthesis, characterization and biological activity of Ni, Cu and Zn complexes of isatin hydrazones,” *J. Inorg. Biochem.*, vol. 98, no. 2, pp. 313-321, 2004.

[11] E. Krovat, T. Steindl, and T. Langer, “Recent Advances in Docking and Scoring,” *Curr. Comput. Aided Drug Des.*, vol. I, no. 1, pp. 93-102, 2005.

[12] T. Nogrady, D. F. Weaver, “Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach,” New York: Oxford University Press, 2005.

[13] J. L. Velázquez-Libera, F. Durán-Verdugo, A. Valdés-Jiménez, G. Núñez-Vivanco, and J. Caballero, “LigRMSD: A web server for automatic structure matching and RMSD calculations among identical and similar compounds in protein-ligand docking,” *Bioinformatics*, vol. 36, no. 9, pp. 2912–2914, 2020.

[14] K. Sargsyan, C. Grauffel, and C. Lim, “How molecular size impacts RMSD applications in molecular dynamics simulations,” *J. Chem. Theory Comput.*, vol. 13, no. 4, pp. 1518–1524, 2017.

- [15] J. Kalita, D. Chetia, and M. Rudrapal, "Molecular docking, drug-likeness studies and ADMET prediction of quinoline imines for antimalarial activity," *J. Med. Chem. Drug Des.*, vol. 2, no. 1, pp. 1-7, 2019.
- [16] R. S. Hunoor, B. R. Patil, D. S. Badiger, V. M. Chandrasekar, I. S. Muchchandi, and K. B. Gudasi, "Co(II), Ni(II), Cu(II), and Zn(II) complexes of isatinyl-2-aminobenzoylhydrazone: synthesis, characterization and anticancer activity," *Appl. Organometal. Chem.* vol. 29, no. 2, pp. 101-108, 2014.
- [17] C. A. Lipinski, "Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability," *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, vol. 44, no. 1, pp. 235-249, 2000.
- [18] J. Porter, A. Payne, B. De Candole, D. Ford, B. Hutchinson, G. Trevitt, J. Turner, C. Edwards, C. Watkins, I. Whitcombe, J. Davis, C. Stubberfield, "Tetrahydroisoquinoline amide substituted phenyl pyrazoles as selective Bcl-2 inhibitors," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 19, no. 1, pp. 230-233, 2009.
- [19] H. Berman, K. Henrick, H. Nakamura, and J. L. Markley, "The worldwide Protein Data Bank (wwPDB): Ensuring a single, uniform archive of PDB data," *Nucleic Acids Res.*, vol. 35, no. SUPPL. 1, pp. 2006-2008, 2007.
- [20] ChemAxon, "MarvinSketch." ChemAxon, 2020, [Online]. Available: [www.chemaxon.com](http://www.chemaxon.com)
- [21] Schrödinger LLC, "The PyMOL Molecular Graphics System." Schrödinger, LLC, New York, NY, Nov. 2015, [Online]. Available: <http://www.pymol.org>
- [22] O. Trott and A. J. Olson, "AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading," *J. Comput. Chem.*, vol. 31, no. 2, pp. 455-461, Jan. 2009.
- [23] S. Dallakyan and A. J. Olson, "Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx," in *Chemical Biology: Methods in Molecular Biology*, vol. 1263, J. E. Hempel, C. H. Williams, and C. C. Hong, Eds. New York, NY: Springer New York, 2015, pp. 243-250
- [24] H. Yang *et al.*, "AdmetSAR 2.0: Web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties," *Bioinformatics*, vol. 35, no. 6, pp. 1067-1069, 2019.
- [25] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, "SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules," *Sci. Rep.*, vol. 7, no. October 2016, pp. 1-13, 2017.

- [26] W. J. Allen and R. C. Rizzo, “Implementation of the Hungarian algorithm to account for ligand symmetry and similarity in structure-based design,” *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 54, no. 2, pp. 518–529, 2014.
- [27] R. Daneman and A. Prat, “The blood-brain barrier,” *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 7, no. 1, pp. a020412–a020412, Jan. 2015.
- [28] T. Bohnert and L. S. Gan, “Plasma protein binding: From discovery to development,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 102, no. 9, pp. 2953–2994, Sep. 2013.