

In silico Activities, Toxicity Profiles and Dug-Like Properties of Some Pyridazinyl Benzenesulfonamides as a COX-Inhibitor and Antineoplastic Agent

Mohammad ASIF^{1*}, Mohammed M. ALSHEHRI², Mehnaz KAMAL³ & Mrityunjoy ACHARYA⁴

¹ *Glocal School of Pharmacy, Glocal University, Mirzapur Pole, Saharanpur, Uttar Pradesh, India*

² *Pharmacy Department, King Abdulaziz Medical City, Ministry of National Guard-Health Affairs, Saudi Arabia*

³ *Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, Prince Sattam bin Abdulaziz University, Al-Kharj, 11942, Kingdom of Saudi Arabia*

⁴ *Gopiballavpur Multi Superspeciality Hospital, Jhargram, West Bengal, 721506, India*

SUMMARY. This study was designed to predict *in silico* cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitory, antineoplastic activities, and toxicity profile of some benzenesulfonamide-pyridazinone derivatives, since COX-2 inhibitors have significant antineoplastic activity and cardiotoxicity. The result suggested that the biological activity score has revealed that compounds **12**, **13**, and **21** have the highest protease enzyme inhibitory activity compare to standard drug celecoxib. All the compounds follow Lipinski's rule of 5 except celecoxib and compound **21**. Predicted ligand-target interaction has showed that celecoxib and compound **6** have COX-2 inhibitory activity. Compounds **2-7**, **10**, and **19** targets the cell division control protein homologies with their specific E values. The remaining compounds are carbonic anhydrase inhibitors. Compound **18** did not show any specific targets. Celecoxib, compound **7**, and **14**, can act on breast ductal cell carcinoma with probability value (Pa) values 0.640, 0.626, and 0.625, respectively. Compound **17** act on glioblastoma with Pa value of 0.667. The remaining compound act on non-small cell carcinoma with compound **7** has a high Pa value of 0.760. All the compounds have the probability of hERG blocking activity except compound **18**. Compounds **1**, **19**, and **21** have the highest blocking probability. All the compounds are showing hepatotoxicity among them compounds **3**, **4**, **9**, **10**, **11**, **13**, **14**, **15**, and **16** have the highest toxicity probability. All the compounds are Ames negative. As carbonic anhydrase enzyme is now a promising therapeutic target for cancer, the present compounds understudy may show promising activity as a COX inhibitor as well as anticancer compounds. "CLC pred" results also strengthening our prediction that maximum compounds are better acting on non-small cell lung carcinoma (NSCLC).

RESUMEN. Este estudio se diseñó para predecir *in silico* ciclooxigenasa-2 (COX-2) las actividades inhibitoras, antineoplásicas y el perfil de toxicidad de algunos derivados de benzenosulfonamida-piridazinona, ya que los inhibidores de la COX-2 tienen una actividad antineoplásica y cardiotoxicidad significativas. El resultado sugirió que la puntuación de actividad biológica ha revelado que los compuestos **12**, **13** y **21** tienen la mayor actividad inhibitora de la enzima proteasa en comparación con el fármaco estándar celecoxib. Todos los compuestos siguen la regla de 5 de Lipinski, excepto celecoxib y el compuesto **21**. La interacción ligando-diana prevista ha demostrado que celecoxib y el compuesto **6** tienen actividad inhibitora de la COX-2. Los compuestos **2-7**, **10** y **19** se dirigen a las homologías de proteínas de control de la división celular con sus valores E específicos. Los compuestos restantes son inhibidores de la anhidrasa carbónica. El compuesto **18** no mostró objetivos específicos. Celecoxib y los compuestos **7** y **14** pueden actuar sobre el carcinoma de células ductales de mama con valores de probabilidad (Pa) 0,640, 0,626 y 0,625, respectivamente. El compuesto **17** actúa sobre el glioblastoma con un valor de Pa de 0,667. El compuesto restante actúa sobre el carcinoma de células no pequeñas con el compuesto **7** que tiene un valor de Pa alto de 0,760. Todos los compuestos tienen la probabilidad de actividad de bloqueo de hERG excepto el compuesto **18**. Los compuestos **1**, **19** y **21** tienen la probabilidad de bloqueo más alta. Todos los compuestos muestran hepatotoxicidad, entre ellos los compuestos **3**, **4**, **9**, **10**, **11**, **13**, **14**, **15** y **16** tienen la mayor probabilidad de toxicidad. Todos los compuestos son Ames negativos. Como la enzima anhidrasa carbónica es ahora un objetivo terapéutico prometedor para el cáncer, los presentes compuestos en estudio pueden mostrar una actividad prometedora como inhibidor de la COX y como compuestos anticancerígenos. Los resultados de "CLC pred" también refuerzan nuestra predicción de que los compuestos máximos actúan mejor sobre el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

KEY WORDS: antineoplastic, bioactivity, COX-2 inhibitor, pyridazinone, target prediction, toxicity.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: aasif321@gmail.com