

**In silico studies of novel scaffold of benzoxazole derivatives as anticancer agents  
by 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations**

**Yuhan Jiang<sup>a1</sup>, Wei Yang<sup>b1</sup>, Fangfang Wang<sup>a\*</sup>, Bo Zhou<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>School of Life Science, Linyi University, Linyi, 276000, China;

<sup>b</sup>National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen, 518112, China;

<sup>c</sup>State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, College of Basic Medical, Guizhou Medical University, Guizhou, 550004, China.

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

\* Corresponding author

E-mail: yu100288@163.com

Table S1. Summary of ligand-based QSAR results for HepG2 compounds.

	CoMFA	CoMSIA							
	SE	S	E	H	D	A	SE	SH	SD
$R^2_{cv}$	0.509	0.607	0.507	0.342	0.719	0.361	0.572	0.447	0.711
$R^2_{ncv}$	0.904	0.876	0.850	0.752	0.848	0.606	0.897	0.804	0.865
SEE	0.134	0.152	0.167	0.208	0.163	0.262	0.138	0.185	0.153
F	44.077	32.928	26.444	22.739	41.841	11.533	40.842	30.678	48.191
$R^2_{pred}$	0.5128	0.4455	0.6391	0.2516	0.6538	0.4507	0.5873	0.3255	0.6198
SEP	0.302	0.271	0.303	0.338	0.221	0.333	0.282	0.310	0.224
$N_C$	3	3	3	2	2	2	3	2	2
<b>Field contribution</b>									
S	0.729	1.000	-	-	-	-	0.575	0.414	0.262
E	0.271	-	1.000	-	-	-	0.425	-	-
H	-	-	-	1.000	-	-	-	0.586	-
D	-	-	-	-	1.000	-	-	-	0.738
A	-	-	-	-	-	1.000	-	-	-
<b>CoMSIA</b>									
	SA	EH	ED	EA	HD	HA	DA	SEH	SED
$R^2_{cv}$	0.519	0.400	0.633	0.457	0.646	0.383	0.649	0.458	0.634
$R^2_{ncv}$	0.852	0.883	0.797	0.827	0.840	0.677	0.817	0.890	0.812
SEE	0.166	0.147	0.188	0.180	0.167	0.237	0.179	0.143	0.181
F	29.965	35.343	29.524	22.245	39.247	15.707	33.403	37.712	32.419
$R^2_{pred}$	0.5429	0.6632	0.5197	0.6469	0.5385	0.3447	0.5732	0.5884	0.5097
SEP	0.299	0.334	0.252	0.318	0.248	0.328	0.247	0.318	0.252
$N_C$	3	3	2	3	2	2	2	3	2
<b>Field contribution</b>									
S	0.497	-	-	-	-	-	-	0.328	0.205
E	-	0.377	0.311	0.424	-	-	-	0.260	0.247
H	-	0.623	-	-	0.330	0.468	-	0.411	-
D	-	-	0.689	-	0.670	-	0.633	-	0.548
A	0.503	-	-	0.576	-	0.532	0.367	-	-

CoMSIA									
	SEA	SHD	SHA	SDA	EHD	EHA	EDA	HDA	SEHD
R <sup>2</sup> <sub>cv</sub>	0.539	0.647	0.447	0.654	0.592	0.434	0.592	0.601	0.597
R <sup>2</sup> <sub>ncv</sub>	0.874	0.850	0.738	0.832	0.792	0.880	0.774	0.805	0.805
SEE	0.153	0.161	0.214	0.171	0.190	0.149	0.198	0.184	0.184
F	32.487	42.630	21.084	37.139	28.554	34.366	25.635	31.050	30.874
R <sup>2</sup> <sub>pred</sub>	0.5998	0.5221	0.3618	0.5577	0.4582	0.6663	0.4931	0.4947	0.4554
SEP	0.293	0.248	0.310	0.245	0.266	0.325	0.266	0.263	0.265
N <sub>C</sub>	3	2	2	2	2	3	2	2	2
Field contribution									
S	0.366	0.192	0.254	0.184	-	-	-	-	0.161
E	0.269	-	-	-	0.228	0.246	0.221	-	0.192
H		0.265	0.353	-	0.255	0.419	-	0.239	0.213
D	-	0.543	-	0.523	0.517	-	0.491	0.485	0.435
A	0.365	-	0.393	0.294	-	0.334	0.288	0.276	-
CoMSIA									
	SEHA	SEDA	SHDA	EHDA			SEHDA		
R <sup>2</sup> <sub>cv</sub>	0.477	0.599	0.609	0.564			0.571		
R <sup>2</sup> <sub>ncv</sub>	0.886	0.788	0.819	0.893			0.783		
SEE	0.146	0.192	0.177	0.141			0.194		
F	36.272	27.933	33.905	38.938			27.017		
R <sup>2</sup> <sub>pred</sub>	0.6092	0.4877	0.4908	0.8013			0.4466		
SEP	0.312	0.264	0.261	0.285			0.273		
N <sub>C</sub>	3	2	2	3			2		
Field contribution									
S	0.244	0.154	0.147		-			0.128	
E	0.189	0.188	-		0.128			0.155	
H	0.310	-		0.204	0.209			0.171	
D	-		0.419	0.417	0.479			0.349	
A	0.257	0.239	0.232		0.184			0.197	

Table S2. Summary of ligand-based QSAR results for HCT-116 compounds.

	CoMFA	CoMSIA							
	SE	S	E	H	D	A	SE	SH	SD
R <sup>2</sup> <sub>cv</sub>	0.574	0.474	0.407	0.434	0.385	0.480	0.542	0.467	0.450
R <sup>2</sup> <sub>ncv</sub>	0.746	0.680	0.839	0.768	0.693	0.857	0.891	0.733	0.724
SEE	0.171	0.192	0.140	0.163	0.188	0.132	0.116	0.175	0.178
F	49.903	36.071	41.627	56.377	38.394	48.016	65.120	46.649	44.635
R <sup>2</sup> <sub>pred</sub>	0.5597	0.3277	0.3039	0.3919	0.1521	0.3150	0.1537	0.3615	0.2406
SEP	0.222	0.246	0.269	0.255	0.266	0.252	0.237	0.248	0.252
N <sub>C</sub>	1	1	2	1	1	2	2	1	1
Field contribution									
S	0.623	1.000	-	-	-	-	0.495	0.481	0.369

E	0.377	-	1.000	-	-	-	0.505	-	-
H	-	-	-	1.000	-	-	-	0.519	-
D	-	-	-	-	1.000	-	-	-	0.631
A	-	-	-	-	-	1.000	-	-	-
<b>CoMSIA</b>									
	SA	EH	ED	EA	HD	HA	DA	SEH	SED
$R^2_{cv}$	0.484	0.488	0.531	0.509	0.492	0.510	0.416	0.509	0.579
$R^2_{ncv}$	0.857	0.997	0.984	0.887	0.988	0.915	0.918	0.919	0.985
SEE	0.132	0.022	0.047	0.117	0.040	0.102	0.100	0.100	0.046
F	48.120	574.046	218.135	63.021	297.181	85.610	89.534	90.607	232.553
$R^2_{pred}$	0.1804	0.1449	0.5804	0.3336	0.2428	0.2357	0.1738	0.1446	0.2938
SEP	0.251	0.302	0.256	0.245	0.267	0.245	0.267	0.245	0.243
$N_C$	2	7	4	2	4	2	2	2	4
<b>Field contribution</b>									
S	0.385	-	-	-	-	-	-	0.295	0.205
E	-	0.418	0.375	0.378	-	-	-	0.306	0.247
H	-	0.582	-	-	0.439	0.456	-	0.399	-
D	-	-	0.625	-	0.561	-	0.540	-	0.548
A	0.615	-	-	0.622	-	0.544	0.460	-	-
<b>CoMSIA</b>									
	SEA	SHD	SHA	SDA	EHD	EHA	EDA	HDA	SEHD
$R^2_{cv}$	0.533	0.490	0.496	0.462	0.558	0.532	0.509	0.485	0.562
$R^2_{ncv}$	0.894	0.994	0.899	0.915	0.988	0.927	0.986	0.950	0.988
SEE	0.114	0.031	0.111	0.102	0.040	0.094	0.044	0.078	0.041
F	67.169	330.818	70.973	86.166	297.682	101.769	246.278	152.388	285.91
$R^2_{pred}$	0.2097	0.2466	0.1689	0.1323	0.2533	0.2510	0.3631	0.1732	0.1983
SEP	0.239	0.288	0.248	0.257	0.249	0.239	0.262	0.251	0.248
$N_C$	2	6	2	2	4	2	4	2	4
<b>Field contribution</b>									
S	0.282	0.205	0.248	0.219	-	-	-	-	0.173
E	0.277	-	-	-	0.235	0.247	0.233	-	0.199
H		0.344	0.340	-	0.328	0.346	-	0.278	0.260
D	-	0.451	-	0.431	0.437	-	0.421	0.398	0.369
A	0.441	-	0.412	0.350	-	0.407	0.345	0.324	-
<b>CoMSIA</b>									
	SEHA	SEDA	SHDA	EHDA	SEHDA				
$R^2_{cv}$	0.533	0.520	0.494	0.540	0.536				
$R^2_{ncv}$	0.918	0.976	0.938	0.988	0.983				
SEE	0.100	0.056	0.087	0.041	0.047				
F	89.127	204.729	121.252	289.362	296.417				
$R^2_{pred}$	0.1880	0.3462	0.1408	0.2231	0.2375				
SEP	0.239	0.250	0.249	0.254	0.246				

N <sub>C</sub>	2	3	2	4	3
<b>Field contribution</b>					
S	0.202	0.179	0.165	-	0.134
E	0.202	0.194	-	0.171	0.151
H	0.272	-	0.228	0.244	0.205
D	-	0.34	0.339	0.330	0.288
A	0.324	0.278	0.267	0.256	0.221

Table S3. Summary of ligand-based QSAR results for MCF-7 compounds.

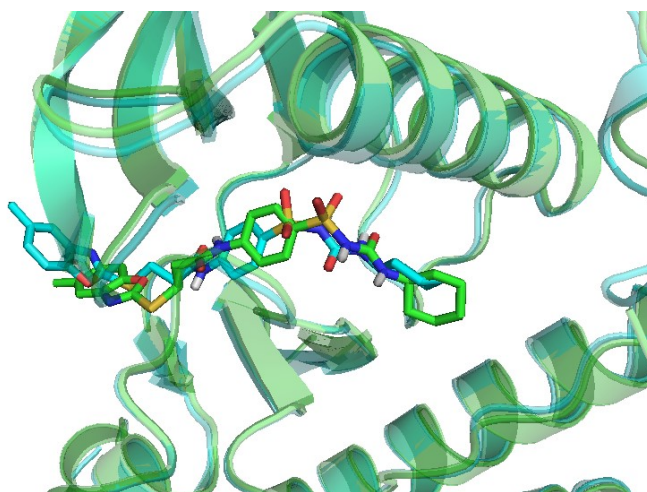
	CoMFA	CoMSIA							
	SE	S	E	H	D	A	SE	SH	SD
R <sup>2</sup> <sub>cv</sub>	0.568	0.471	0.469	0.419	0.326	0.464	0.495	0.460	0.417
R <sup>2</sup> <sub>ncv</sub>	0.755	0.694	0.998	0.769	0.683	0.880	0.898	0.741	0.906
SEE	0.157	0.176	0.021	0.153	0.179	0.113	0.105	0.162	0.100
F	52.355	38.467	381.50	56.704	36.57	58.786	70.200	48.717	77.231
R <sup>2</sup> <sub>pred</sub>	0.5057	0.2397	0.3294	0.2996	0.1216	0.2370	0.1111	0.2681	0.1170
SEP	0.209	0.231	0.338	0.242	0.261	0.240	0.233	0.234	0.250
N <sub>C</sub>	1	1	10	1	1	2	2	1	2
<b>Field contribution</b>									
S	0.623	1.000	-	-	-	-	0.510	0.482	0.356
E	0.377	-	1.000	-	-	-	0.490	-	-
H	-	-	-	1.000	-	-	-	0.518	-
D	-	-	-	-	1.000	-	-	-	0.644
A	-	-	-	-	-	1.000	-	-	-
<b>CoMSIA</b>									
	SA	EH	ED	EA	HD	HA	DA	SEH	SED
R <sup>2</sup> <sub>cv</sub>	0.467	0.450	0.669	0.465	0.490	0.488	0.373	0.471	0.509
R <sup>2</sup> <sub>ncv</sub>	0.873	0.998	0.981	0.900	0.998	0.924	0.928	0.920	0.985
SEE	0.117	0.018	0.048	0.104	0.018	0.091	0.088	0.093	0.044
F	55.24	741.484	179.713	71.662	873.948	96.666	103.776	92.463	223.344
R <sup>2</sup> <sub>pred</sub>	0.1302	0.077	0.6577	0.2640	0.2910	0.1671	0.1724	0.1011	0.3056
SEP	0.239	0.293	0.255	0.240	0.270	0.235	0.260	0.238	0.246
N <sub>C</sub>	2	7	4	2	6	2	2	2	4
<b>Field contribution</b>									
S	0.385	-	-	-	-	-	-	0.303	0.260
E	-	0.401	0.372	0.363	-	-	-	0.292	0.273
H	-	0.599	-	-	0.461	0.452	-	0.405	-
D	-	-	0.628	-	0.539	-	0.528	-	0.467
A	0.615	-	-	0.637	-	0.548	0.472	-	-
<b>CoMSIA</b>									

	SEA	SHD	SHA	SDA	EHD	EHA	EDA	HDA	SEHD
$R^2_{cv}$	0.489	0.486	0.479	0.428	0.524	0.489	0.453	0.466	0.519
$R^2_{ncv}$	0.901	0.997	0.908	0.923	0.990	0.931	0.989	0.985	0.990
SEE	0.103	0.020	0.099	0.091	0.034	0.086	0.036	0.041	0.035
F	72.96	684.409	78.891	96.339	360.437	107.47	319.894	333.532	343.714
$R^2_{pred}$	0.1572	0.1961	0.1186	0.1205	0.2553	0.1877	0.4005	0.2708	0.1859
SEP	0.234	0.271	0.237	0.248	0.242	0.234	0.259	0.247	0.243
$N_C$	2	6	2	2	4	2	4	3	4
<b>Field contribution</b>									
S	0.287	0.213	0.252	0.225	-	-	-	-	0.176
E	0.263	-	-	-	0.222	0.236	0.223	-	0.189
H		0.353	0.337	-	0.336	0.348	-	0.297	0.266
D	-	0.434	-	0.418	0.441	-	0.420	0.379	0.369
A	0.450	-	0.411	0.357	-	0.416	0.357	0.324	-
<b>CoMSIA</b>									
	SEHA	SEDA	SHDA	EHDA	SEHDA				
$R^2_{cv}$	0.494	0.467	0.467	0.500	0.495				
$R^2_{ncv}$	0.921	0.978	0.946	0.986	0.986				
SEE	0.092	0.050	0.077	0.039	0.040				
F	93.547	220.818	138.839	364.732	351.075				
$R^2_{pred}$	0.1365	0.3591	0.1211	0.2931	0.2342				
SEP	0.233	0.247	0.239	0.239	0.241				
$N_C$	2	3	2	3	3				
<b>Field contribution</b>									
S	0.206	0.184	0.170	-	0.138				
E	0.191	0.186	-	0.161	0.144				
H	0.274	-	0.230	0.246	0.207				
D	-	0.346	0.329	0.329	0.288				
A	0.329	0.285	0.272	0.264	0.223				

**Table S4.** The MM PB&GBSA energy terms calculated for the two MD systems.

Energy Component	Cpd11	Cpd15
VDWAALS	-63.61±3.52	-54.35±6.03
EEL	-124.62±29.9	-31.62±54.54
EGB	139.92±27.92	61.9±47.47
ESURF	-8.08±0.27	-7.08±0.88
DELTA G gas	-188.23±30.55	-85.97±55.37
DELTA G solv (GBSA)	131.84±27.94	54.82±47.13
GBSA	-56.39±7.57	-31.15±11.54
EPB	157.01±25.88	76.15±50.18
ENPOLAR	-5.89±0.16	-5.26±0.38
DELTA G solv (PBSA)	151.13±25.86	70.89±50.04

PBSA	-37.11±7.05	-15.08±26.59
Translational	-13.28±0	-13.21±0
Rotational	-11.7±0.05	-11.49±0.06
Vibrational	-4.26±5.05	-4.45±6.61
DELTA entropy	-29.23±5.07	-29.16±6.58
GBSA(total)	-27.16	-1.99
PBSA(total)	-7.87	14.08



**Figure S1.** The docking pose of 1YWN-Cpd11 and 3VO3-Cpd11 (cyan=3VO3-Cpd11, green=1YWN-Cpd11).