

С. С. Шатохин, Э. Т. Оганесян

Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал Волгоградского государственного медицинского университета,
кафедра органической химии, Россия

IN SILICO ПРОГНОЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И БИОДОСТУПНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ (E)-3-(3-(4-ОКСО-4H-ХРОМЕН-3-ИЛ)АКРИЛОИЛ)-2H-ХРОМЕН-2-ОНА

УДК 615.015.11:615.015.42

На основе имеющихся литературных данных сформирован ряд виртуальных структур производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, для которых с помощью онлайн-сервисов произведена *in silico* оценка вероятного спектра фармакологической активности, острой токсичности и биодоступности. Показано, что анализируемые соединения могут проявлять широкий спектр биологической активности, являются малотоксичными и характеризуются высокой биодоступностью при пероральном применении, что подтверждает целесообразность их синтеза и дальнейшего изучения.

Ключевые слова: *хромон, in silico, биодоступность, биологическая активность, острая токсичность.*

S. S. Shatokhin, E. T. Oganesyanyan

IN SILICO PREDICTION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY, ACUTE TOXICITY AND BIOAVAILABILITY OF (E)-3-(3-(4-OXO-4H-CHROMEN-3-YL)ACRYLOYL)-2H- CHROMEN-2-ONE DERIVATIVES

Based on the available literature data a number of virtual structures of (E)-3-(3-(4-oxo-4H-chromen-3-yl)acryloyl)-2H-chromen-2-one derivatives have been formed, and the probable spectrum of pharmacological activity, acute toxicity, and bioavailability have been assessed *in silico* using online services. It has been shown that the analyzed compounds can exhibit a wide spectrum of pharmacological activity, are low-toxic and characterized by high oral bioavailability. It confirms the expediency of their synthesis and further study.

Key words: *chromone, in silico, bioavailability, biological activity, acute toxicity.*

В настоящее время в медицинской химии активно применяются методы компьютерного прогнозирования биологической активности, острой токсичности и биодоступности соединений до этапа их синтеза. Данный подход позволяет значительно экономить время и ресурсы исследователей в поиске потенциальных биологически активных молекул.

На сегодняшний день однозначно установлена взаимосвязь между уровнем свободных радикалов в организме и развитием ряда патологий [7]. С этой точки зрения поиск новых соединений, проявляющих выраженные антирадикальные свойства, является актуальной задачей для современной науки.

Известно, что одними из наиболее активных антиоксидантов являются флавоноиды – природные соединения, к числу которых относят и халконы – молекулы, в которых два ароматических цикла соединены α, β-ненасыщенным пропеноновым фрагментом, образующим цепь сопряжения, способствующую передаче элек-

тронных эффектов заместителей в этих ядрах и влияющую на биологические свойства молекул. С этой точки зрения прогноз фармакологической активности, острой токсичности и биодоступности предполагаемых для синтеза структур является актуальной задачей.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Прогноз фармакологической активности, острой токсичности и биодоступности производных (E)-3-(3-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)акрилоил)-2H-хромен-2-она, а также расчет их основных молекулярных дескрипторов, позволяющих оценить перспективность синтеза и первичного фармакологического скрининга соединений данного класса.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе имеющихся данных о взаимосвязи структура-активность в ряду производных халконабыли предложены структуры соединений, целесообразность синтеза которых оценена

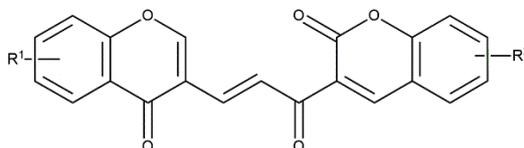
in silico. С помощью онлайн-сервиса Way 2 Drug PASS Online [9] был сформирован и проанализирован перечень наиболее вероятных видов биологической активности. На основании данных, полученных с использованием онлайн-сервисов Way 2 Drug GUSAR [6], admet SAR [3], pk CSM [8] и Pro Tox [5], на модели организма крыс оценено значение LD₅₀ при пероральном применении, а также осуществлено отнесение изучаемых соединений к определенному классу токсичности в соответствии с классификацией OECD [1]. Использование онлайн-платформы Swiss ADME [4] позволило оценить предполагаемую биодоступность виртуальных соединений согласно эмпирическим правилам Липинского и Вебера [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки перспективности синтезанных производных (*E*)-3-(3-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил)акрилоил)-2*H*-хромен-2-она в качестве биологически активных соединений проведено *in silico* прогнозирование спектра вероятных видов их фармакологических свойств с использованием онлайн-сервиса PASS Online [9]. Результат прогноза представляет собой перечень вероятных видов биологической активности с указанием вероятности их наличия (P_a) и отсутствия (P_i) в долях единицы [9]. Из полученного массива данных нами выбраны наиболее перспективные виды активности ($P_a > P_i$), представленные в табл. 1.

Таблица 1

Прогноз фармакологической активности соединений 1-15



Вид активности	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Ингибитор гистидинкиназы	0,680	0,492	0,507	0,708	0,604	0,472	0,472	0,649	0,492	0,404	0,309	0,550	0,663	0,509	0,694
Гепатопротекторная	0,611	0,408	0,375	0,473	0,583	0,418	0,366	0,461	0,408	0,397	0,240	0,325	0,654	0,421	0,555
Ингибитор MAO B	0,738	0,644	0,773	0,751	0,793	0,622	0,780	0,779	0,644	0,472	0,495	0,621	0,666	0,657	0,668
Ингибитор липоксигеназы	0,276	0,168	0,218	0,227	0,247	0,155	0,218	0,218	0,168	0,164	0,144	0,149	0,268	0,227	0,232
Антиоксидантная	0,372	0,259	0,326	0,278	0,330	0,265	0,327	0,274	0,259	0,259	0,255	0,215	0,395	0,377	0,310
Ловушка свободных радикалов	0,426	0,271	0,397	0,286	0,418	0,280	0,398	0,293	0,271	0,268	0,245	0,202	0,574	0,567	0,455
Хемопротективная	0,409	0,235	0,288	0,247	0,374	0,239	0,290	0,246	0,235	0,236	0,207	0,185	0,384	0,301	0,255
Вазодилатирующая	0,601	0,499	0,454	0,456	0,566	0,506	0,432	0,433	0,499	0,473	0,359	0,389	0,670	0,510	0,540
Вазопротекторная	0,548	0,357	0,268	0,449	0,605	0,351	0,279	0,499	0,357	0,350	-	0,290	0,384	-	0,313
Противоаллергическая	0,575	0,345	0,372	0,544	0,529	0,354	0,373	0,518	0,345	0,359	0,211	0,352	0,527	0,382	0,512
Противовоспалительная	0,492	0,319	0,430	0,466	0,487	0,320	0,434	0,473	0,319	0,311	0,288	0,322	0,602	0,549	0,579
Противоопухолевая	0,429	0,421	0,399	0,276	0,384	0,428	0,391	0,270	0,421	0,466	0,442	0,316	0,537	0,531	0,410
Ингибитор липидпероксидазы	0,330	0,256	0,258	0,187	0,362	0,258	0,252	0,216	0,256	0,255	-	-	0,245	0,436	0,357
Кардиопротекторная	0,257	0,206	-	0,256	0,266	0,217	-	0,649	0,206	-	-	0,218	0,217	-	0,224

Как видно из табл. 1, все изучаемые соединения могут являться ингибиторами гистидинкиназы ($0,309 < P_a < 0,708$) и, следовательно, могут проявлять антибактериальную и противогрибковую активность. Производные **1-15** могут оказывать противоаллергическое ($0,211 < P_a < 0,575$), вазодилатирующее ($0,359 < P_a < 0,670$) и гепа-

топротекторное ($0,240 < P_a < 0,654$) действие, а также проявлять антиоксидантную активность ($0,215 < P_a < 0,395$) и выступать в качестве ловушки свободных радикалов ($0,202 < P_a < 0,574$), что подтверждает перспективность изучения их антирадикальных свойств. Прогноз возможного токсического действия соединений **1-15** на орга-

низм произведен с помощью четырех онлайн-сервисов [3, 5, 6, 8], позволяющих спрогнозировать величину LD₅₀ виртуальных структур при пероральном введении в организм крыс, а также отнести их к одному из классов токсичности. Полученные данные представлены в табл. 2.

Из данных прогноза видно, что анализируемые соединения относятся к 4-му классу токсичности (835,435 < LD₅₀ < 1855,46), соединение **8** по среднему значению LD₅₀ может быть классифицировано как практически нетоксичное (5 класс). Таким образом, все анализируемые структуры являются малотоксичными. Прогнозирование био-доступности соединений **1-15** проводили

in silico с использованием онлайн сервиса Swiss ADME [4]. Согласно «правилу пяти» Липинского [2], наибольшей биологической доступностью при пероральном введении характеризуются молекулы с молекулярной массой до 500 а. е. м., содержащие не более 5 доноров и 10 акцепторов водородной связи, а также имеющие коэффициент распределения в системе октанол-вода (LogP), не превышающий 5. Правило Вебера предъявляет требования к площади полярной поверхности молекулы (не более 140 Å²) и числу вращающихся связей (не более 10) [2]. Полученные данные для анализируемых соединений представлены в табл. 3.

Таблица 2

Прогнозируемая острая токсичность при пероральном введении соединений 1-15 (LD₅₀, мг/кг)

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг					Класс токсичности
	Gusar	admetSAR	pkCSM	ProTox	Среднее значение	
1	458,4	744,76	846,34	5000	1762,375	4
2	819,6	759,09	1072,48	2500	1287,793	4
3	394,2	999,97	1138,57	809	835,435	4
4	790,9	739,34	891,60	5000	1855,46	4
5	500,3	908,75	899,79	5000	1827,21	4
6	581,9	801,35	1073,48	2500	1239,183	4
7	693,7	1083,95	1198,12	809	946,1925	4
8	1289,0	789,51	1021,25	5000	2024,94	5
9	768,1	984,98	1074,93	2500	1332,003	4
10	1169,0	1049,58	1284,46	2500	1500,76	4
11	1780,0	1334,97	1360,28	2500	1743,813	4
12	992,1	1140,88	1189,91	2500	1455,723	4
13	366,6	907,53	1147,91	2500	1230,51	4
14	1063,0	1208,98	1423,93	2905	1650,228	4
15	82,09	842,59	1235,27	2905	1266,238	4

Таблица 3

Прогноз биологической доступности соединений 1-15

Соединение	MW ¹	HBD ²	HBA ³	TPSA ⁴ , Å ²	MLOGP ⁵	RB ⁶
1	344,32	0	5	77,49	1,82	3
2	403,34	0	7	123,31	1,06	4
3	437,24	0	5	77,49	2,63	3
4	378,76	0	5	77,49	2,31	3
5	358,34	0	5	77,49	2,04	3
6	417,37	0	7	123,31	1,27	4
7	451,27	0	5	77,49	2,84	3
8	392,79	0	5	77,49	2,52	3
9	403,34	0	7	123,31	1,06	4
10	462,37	0	9	169,13	0,39	5
11	496,26	0	7	123,31	1,86	4
12	437,79	0	7	123,31	1,54	4
13	461,38	0	9	149,61	0,95	6
14	495,28	0	7	103,79	2,44	5
15	436,80	0	7	103,79	2,13	5

¹ Молекулярная масса г/моль;² количество доноров водородной связи;³ количество акцепторов водородной связи;⁴ площадь полярной поверхности;⁵ LogP_{октанол/вода};⁶ количество вращающихся связей.

Согласно данным, представленным в табл. 3, можно сделать вывод об удовлетворении соединений **1-15** всем критериям, предъявляемым правилом Липинского. Однако соединения **10** и **13**, для которых значение площади полярной поверхности превышает 140 \AA^2 , не удовлетворяют требованиям правила Вебера. Следовательно, полученные гетероциклические аналоги халкона могут характеризоваться высоким значением биологической доступности при пероральном введении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием современных онлайн-сервисов выполнен *in silico* прогноз вероятного спектра фармакологической активности, острой токсичности и биодоступности виртуальных производных (*E*)-3-(3-(4-оксо-4*H*-хромен-3-ил) акрилоил)-2*H*-хромен-2-она. Показано, что соединения могут проявлять широкий спектр фармакологической активности, являются малотоксичными и характеризуются высокой биодоступностью при пероральном применении.

Таким образом, установлена целесообразность синтеза и первичного фармакологического скрининга всех анализируемых соединений.

ЛИТЕРАТУРА

- ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. – Москва: Стандартинформ, 2015. – 11 с. – Текст : непосредственный.
- BDDCS, the Rule of 5 and drugability / L. Z. Benet, C. M. Hosey, O. Ursu, T. I. Oprea. – Text (visual) : unmediated // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2016. Vol.101. – P. 89 – 98.
- Admet SAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties / F. Cheng, W. Li, Y. Zhou, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *J. Chem. Inf. Model.* – 2012. – Vol. 52. – P. 3099 – 3105.
- Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete. – Text (visual) : unmediated // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 42717.
- ProTox: A web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity / M. N. Drwal, P. Banerjee, M. Dunkel, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – Vol. 42. – P. 3 – 8.
- Lagunin, A. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov. – Text (visual) : unmediated // *Mol. Inform.* – 2011. – Vol. 30. – P. 241 – 250.
- Olennikov, D. N. A novel HPLC-Assisted method for investigation of the Fe^{2+} -chelating activity of flavonoids and plant extracts / D. N. Olennikov, N. I. Kashchenko, N. K. Chirikova. – Text (visual) : unmediated // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19, Iss. 11. – P. 18296 – 18316.
- Pires, D. E. V. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures / D. E. V. Pires, T. L. Blundell, D. B. Ascher. – Text (visual) : unmediated // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58. – P. 4066 – 4072.
- Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, T. A. Glorizova, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. – Vol. 68, Iss. 12. – P. 2143 – 2154.