

IN SILICO ПРОГНОЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И БИОДОСТУПНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 4*H*,4'*H*-[2,3'-БИСХРОМЕН]-4,4'-ДИОНА

С.С. Шатохин, Э.Т. Оганесян

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск, кафедра органической химии

Аннотация. Поиск новых биологически активных соединений в ряду производных бензо-γ-пирона является актуальной задачей для современной медицинской химии, что связано с широким спектром фармакологических свойств, заложенным в ядре, и их низкой токсичностью, обусловленной широким распространением в природе. С целью оценки перспективности синтеза новых производных 4*H*,4'*H*-[2,3'-бисхромен]-4,4'-диона сформирован виртуальный ряд соединений, 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: хромен, *in silico*, биодоступность, биологическая активность, острая токсичность.

IN SILICO PREDICTION OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY, ACUTE TOXICITY AND BIOAVAILABILITY OF 4*H*,4'*H*-[2,3'-BICHROMENE]-4,4'-DIONE DERIVATIVES

S.S. Shatokhin, E.T. Oganessian

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the FSBEI HE "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Pyatigorsk, Department of organic chemistry

Abstract. The search for new biologically active compounds in the series of benz-γ-pyrone derivatives is an actual problem for modern medicinal chemistry, which is associated with a wide range of pharmacological properties inherent in the core and their low toxicity due to their wide distribution in nature. In order to assess the prospects for the synthesis of new 4*H*,4'*H*-[2,3'-bischromene]-4,4'-dione derivatives, a virtual series of compounds have been formed, and the probable spectrum of pharmacological activity, acutetoxicity 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.

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

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка целесообразности синтеза и последующего первичного фармакологического скрининга производных 4*H*,4'*H*-[2,3'-бисхромен]-4,4'-диона на основе *in silico* прогноза спектра их биологической активности, острой токсичности и биодоступности.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе имеющихся литературных данных [7] были предложены структуры соединений, для которых с помощью онлайн-сервиса Way2DrugPASSOnline [9] был сформирован и проанализирован перечень наиболее вероятных видов биологической активности. С использованием онлайн-сервисов Way2DrugGusar [6], admetSAR [3], pkCSM [8] и ProTox [5], использующих аннотированные базы данных соединений с известной токсичностью, предсказано значение LD₅₀ при

пероральном применении на модели организма крыс, а также осуществлено их отнесение к определенному классу токсичности в соответствии с классификацией OECD [1]. Оценка биодоступности соединений произведена согласно критериям, предложенным в эмпирических правилах Липинского и Вебера [2], с использованием сервиса SwissADME [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки перспективности синтеза новых производных 4*H*,4'*H*-[2,3'-бисхромен]-4,4'-диона в качестве биологически активных соединений проведено *in silico* прогнозирование спектра вероятных видов их фармакологических свойств с использованием онлайн-сервиса PASSOnline [9], на основе сравнения 2D-структур с аннотированными данными веществ с известной

фармакологической активностью формирующего перечень вероятных видов биологической активности с указанием вероятности их наличия (P_a) и отсутствия (P_i)

в долях единицы. Из полученного массива данными выбраны наиболее перспективные виды активности ($P_a > P_i$), представленные в табл. 1.

Таблица 1

Спектр фармакологической активности производных 4*H*,4'*H*-[2,3'-бисхромен]-4,4'-диона (1–9)

Фармакологическая активность	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ингибитор гистидинкиназы	0,916	0,874	0,881	0,881	0,889	0,838	0,838	0,819	0,872
Антинеопластическая	0,884	0,846	0,818	0,818	0,841	0,809	0,809	0,867	0,799
Вазопротекторная	0,798	0,728	0,839	0,839	0,838	0,586	0,586	0,494	0,784
Кардиопротекторная	0,580	0,577	0,603	0,603	0,618	0,599	0,599	0,468	0,547
Хемопротекторная	0,567	0,501	0,496	0,496	0,522	0,282	0,282	0,530	0,406
Ингибитор MAO B	0,560	0,688	0,661	0,661	0,623	0,508	0,508	0,772	0,645
Цитопротекторная	0,535	0,543	0,471	0,471	0,504	0,267	0,267	0,280	0,309
Гепатопротекторная	0,533	0,538	0,471	0,471	0,502	0,260	0,260	0,571	0,328
Регулятор метаболизма липидов	0,514	0,507	0,489	0,489	0,502	–	–	0,433	0,390
Вазодилатирующая	0,499	0,540	0,446	0,446	0,453	0,424	0,424	0,445	0,342
Антикарциногенная	0,473	0,493	0,456	0,456	0,472	0,350	0,350	0,448	0,342
Антиоксидантная	0,468	0,414	0,390	0,390	0,420	0,250	0,250	0,433	0,306
Цитостатическая	0,437	0,423	0,323	0,323	0,344	0,218	0,218	0,295	0,252
Спазмолитическая	0,433	0,440	0,412	0,412	0,408	0,301	0,301	0,509	0,227
Антимикобактериальная	0,396	0,397	0,397	0,397	0,413	0,234	0,234	0,389	0,329
Противовоспалительная	0,379	0,369	0,393	0,393	0,400	–	–	0,590	0,417
Антибактериальная	0,363	0,325	0,337	0,337	0,366	0,325	0,325	0,406	0,335
Противогрибковая	0,336	0,319	0,327	0,327	0,342	0,204	0,204	0,449	0,313
Ловушка свободных радикалов	0,278	0,344	0,263	0,263	0,274	0,223	0,223	0,470	0,154

По данным прогноза, все соединения могут ингибировать гистидинкиназу ($0,819 < P_a < 0,916$), что, вероятно, объясняет вероятность проявления антибактериальной ($0,325 < P_a < 0,413$) и противогрибковой ($0,204 < P_a < 0,406$) активности, а также моноаминоксидазу класса B ($0,508 < P_a < 0,772$). Производные 1–9 могут оказывать влияние на сердечно-сосудистую систему, проявляя вазопротекторное ($0,494 < P_a < 0,839$), вазодилатирующее ($0,342 < P_a < 0,540$) и кардиопротекторное ($0,468 < P_a < 0,618$) действие. Наличие антиоксидантных ($0,250 < P_a < 0,468$) свойств, а также

способность выступать в качестве ловушки свободных радикалов ($0,154 < P_a < 0,470$) позволяет рассматривать данные молекулы в качестве антирадикальных средств.

В табл. 2 приведены рассчитанные значения LD_{50} , характеризующие острую токсичность соединений при пероральном применении.

Отнесение соединений к определенному классу токсичности осуществлено с учетом среднего значения LD_{50} , являющегося средним арифметическим значений, полученных с помощью четырех различных онлайн-сервисов.

Таблица 2

In silico прогноз острой токсичности соединений 1–9

Соединение	Рассчитанное значение LD_{50} , мг/кг					Класс токсичности
	Gusar	admetSAR	pkCSM	ProTox	Среднее значение	
1	995,3	580,54	439,76	1655	917,65	4
2	1583	654,37	785,06	2570	1398,11	4
3	1294	670,37	660,64	1655	1070	4
4	1309	620,47	578,17	1655	1040,66	4
5	1212	573,63	635,39	1655	1019,01	4
6	950,8	3164,16	877,18	1655	1661,79	4
7	928,8	1157,24	1007,1	1655	1187,04	4
8	328,2	806,47	918,17	2500	1138,21	4
9	931,9	823,98	587,54	2500	1210,86	4

Как видно из таблицы, соединения 1–9 характеризуются высокими значениями LD_{50} при пероральном применении ($917,65 < LD_{50} < 1661,79$), что позволяет отнести их к 4-му классу токсичности (малотоксичные).

В табл. 3 приведены данные, позволяющие оценить вероятную биологическую доступность производных 1–9 при пероральном введении на основании критериев, установленных эмпирическими правилами Липинского и Вебера.

Таблица 3

Основные параметры соединений 1–9, необходимые для оценки биодоступности

Соединение	MW	HBD	HBA	TPSA, Å ²	MLOGP	RB
1	290,27	0	4	60,42	1,29	1
2	320,30	0	5	69,65	0,96	2
3	304,30	0	4	60,42	1,52	1
4	304,30	0	4	60,42	1,52	1
5	318,32	0	4	60,42	1,75	1
6	430,19	0	4	60,42	2,24	1
7	430,19	0	4	60,42	2,24	1
8	372,33	0	6	90,63	1,39	1
9	308,26	0	5	60,42	1,68	1

Примечание. MW – молекулярная масса, г/моль; HBD – количество доноров водородной связи; HBA – количество акцепторов водородной связи; TPSA – площадь полярной поверхности; MLOGP – коэффициент распределения в системе октанол – вода; RB – число вращающихся связей.

Как видно из таблицы, молекулярная масса всех анализируемых соединений не превышает 500 г/моль, а значение коэффициента распределения в системе октанол/вода не превышает 5. В структуре соединений 1–9 не содержится доноров водородной связи, а число их акцепторов не превышает 10; все соединения (за исключением соединения 2) имеют в структуре по 1 вращающейся связи. Площадь полярной поверхности не превышает 140 Å², что позволяет сделать вывод о соответствии синтезированных производных 4*H*,4'*H*-[2,3'-бисхромен]-4,4'-диона критериям и правилу Липинского и правилу Вебера, а следовательно, о вероятной высокой биодоступности при пероральном применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием современных онлайн-сервисов выполнен *in silico* прогноз вероятного спектра фармакологической активности, острой токсичности и биодоступности виртуальных производных 4*H*,4'*H*-[2,3'-бисхромен]-4,4'-диона. Показано, что соединения могут проявлять широкий спектр фармакологической активности, являются малотоксичными и характеризуются высокой биодоступностью при пероральном применении. Таким образом, установлена целесообразность их синтеза и последующего первичного фармакологического скрининга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности / GOST 32644-2014. Metody ispytaniya

po vozdeystviyu himicheskoy produkcii na organism cheloveka. Ostraja peroral'naja toksichnost' – metod opredeleniya klassa ostroj toksichnosti [GOST 32644-2014. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity – a method for determining the class of acute toxicity]. – М.: Стандартинформ / Moscow, Standardinform Publ., 2015. – 11 с.

2. Benet L.Z., Hosey C.M., Ursu O., Oprea T.I. BDDCS, the Rule of 5 and drugability // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2016. – Vol. 101. – P. 89–98.

3. Cheng F., Li W., Zhou Y., et al. AdmetSAR: A comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties // J. Chem. Inf. Model. – 2012. – Vol. 52. – P. 3099–3105.

4. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // Sci. Rep. – 2017. – Vol. 7. – Article number: 42717.

5. Drwal M.N., Banerjee P., Dunkel M., et al. ProTox: A web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity // Nucleic Acids Res. – 2014. – Vol. 42. – P. 3–8.

6. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction // Mol. Inform. – 2011. – Vol. 30. – P. 241–250.

7. Olennikov D.N., Kashchenko N.I., Chirikova N.K. A novel HPLC-Assisted method for investigation of the Fe²⁺-chelating activity of flavonoids and plant extracts // Molecules. – 2014. – Vol. 19, Iss. 11. – P. 18296–18316.

8. Pires D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58. – P. 4066–4072.

9. Poroikov V. V., Filimonov D.A., Gloriovova T.A., Lagunin A.A., et al. Computer-aided prediction of biological activity spectra for organic compounds: the possibilities and limitations // Russ. Chem. Bull. – 2019. – Vol. 68, Iss. 12. – P. 2143–2154.

Контактная информация

Шатохин Станислав Сергеевич – аспирант кафедры органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, e-mail: shatohin.stanislav95@yandex.ru