

Научная статья
УДК 615.015.11:547.57:547.82
doi: 10.17223/24135542/39/6

***In silico* анализ производных 2'-аминохалкона: биодоступность, острая токсичность и фармакокинетика**

Алексей Михайлович Колобков¹, Виктор Иванович Павловский²

^{1, 2} Томский государственный университет, Томск, Россия

² Томский политехнический университет, Томск, Россия

¹ kolobkov2000@gmail.com

² victor_pavlovsky@mail.ru

Аннотация. Одним из инструментов медицинской химии XXI в. является применение *in silico* анализа ряда фармакологических характеристик соединений. Первичный скрининг представляет собой важный этап доклинических исследований и в ряде случаев позволяет оценить целесообразность дальнейшей разработки новых биологически активных соединений. В данной работе были проведены оценка *in silico* биодоступности и прогнозирование фармакокинетики производных 2'-аминохалкона с помощью интернет-ресурса SwissADME (SwissDrugDesign). На основании данных, полученных при использовании онлайн-сервисов Way2DrugGusar, admetSAR 3.0, Deep-PK, а также ProTox-3.0, на модели организма крыс оценено значение LD₅₀ при пероральном введении с последующим отнесением изучаемых соединений к определенному классу токсичности в соответствии с Глобальной согласованной системой классификации и маркировки химических веществ (СГС). Исследуемые производные 2'-аминохалкона получены по реакции конденсации Кляйзена–Шмидта в условиях сонохимической активации с последующим их ацилированием и взаимодействием ряда ацилированных производных с соответствующим амином, структура целевых соединений подтверждена данными ЯМР- и ИК-спектроскопии, а также ВЭЖХ-МС. В результате установлено, что все полученные соединения соответствуют эмпирическим правилам Липински и Вебера, что может говорить о их потенциально приемлемой биодоступности при пероральном приеме. Анализ острой цитотоксичности показал, что все исследуемые соединения могут относиться к IV классу токсичности. Прогнозирование фармакокинетики исследуемых соединения показало, что все полученные производные 2'-аминохалкона могут иметь высокую вероятность всасывания через ЖКТ, способность осуществлять диффузию через ГЭБ, не имеют ингибирующей активности Р-гликопротеина и не являются субстратом для данного белка. Все исследуемые производные 2'-аминохалкона потенциально могут быть ингибиторами активности различных изоформ цитохрома P450, а также не проявлять ингибирующего действия относительно белков-транспортеров OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1.

Ключевые слова: 2'-аминохалконы, биологическая активность, *in silico*, биодоступность, острая токсичность, фармакокинетика

Благодарности: Анализ полученных соединений методами ЯМР-, ИК-спектроскопии и ВЭЖХ-МС проводился на базе лаборатории физико-химических методов анализа химического факультета Томского государственного университета.

Для цитирования: Колобков А.М., Павловский В.И. *In silico* анализ производных 2'-аминохалкона: биодоступность, острая токсичность и фармакокинетика // Вестник Томского государственного университета. Химия. 2025. № 39. С. 85–93. doi: 10.17223/24135542/39/6

Original article
doi: 10.17223/24135542/39/6

In silico analysis of 2'-aminochalcone derivatives: bioavailability, acute toxicity and pharmacokinetics

Alexey M. Kolobkov¹, Viktor I. Pavlovsky²

^{1, 2} Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

¹ kolobkov2000@gmail.com

² victor_pavlovsky@mail.ru

Abstract. One of the instruments of medicinal chemistry of the XXI century is the application of *in silico* analysis of a number of pharmacological characteristics of compounds. Primary screening represents an important stage of preclinical studies and in some cases helps to evaluate the feasibility of further development of new biologically active compounds. In this work, *in silico* evaluation of bioavailability and prediction of pharmacokinetics of 2'-aminochalcone derivatives was performed using the online resource SwissADME (SwissDrugDesign). Based on the data obtained using online services Way2Drug Gusal, admetSAR 3.0, Deep-PK, and ProTox-3.0, the LD₅₀ value at oral administration was estimated on the model of rat organism with subsequent assignment of the studied compounds to a certain class of toxicity in accordance with the globally harmonized system of classification and labeling of chemical substances (GHS). The studied 2'-aminochalcone derivatives were obtained by the Kleisen-Schmidt condensation reaction under sonochemical activation conditions followed by their acylation and interaction of a number of acylated derivatives with the corresponding amine; the structure of the target compounds was confirmed by NMR and IR spectroscopy data, and also by HPLC-MS. As a result, it was found that all obtained compounds conform to the empirical rules of Lipinski and Weber, which may indicate their potentially acceptable bioavailability in oral administration. Analysis of acute cytotoxicity showed that all studied compounds may belong to class IV toxicity. Prediction of pharmacokinetics of the studied compounds showed that all derivatives of 2'-aminochalcone obtained may have a high probability of absorption through the GI tract, ability to diffuse through the BBB, lack of inhibitory activity of P-glycoprotein and are not a substrate for this protein. All investigated derivatives of 2'-aminochalcone can potentially be inhibitors of the activity of various isoforms of cytochrome P450, and also do not show inhibitory action with respect to transporter proteins OATP1B1, OATP1B3 and OATP2B1.

Keywords: 2'-aminochalcones, biological activity, *in silico*, bioavailability, acute toxicity, pharmacokinetics

Acknowledgments: The obtained compounds were analyzed by NMR, IR spectroscopy and HPLC-MS methods at the Laboratory of Physicochemical Methods of Analysis, Faculty of Chemistry, Tomsk State University.

For citation: Kolobkov, A.M., Pavlovsky, V.I. *In silico* analysis of 2'-aminochalcone derivatives: bioavailability, acute toxicity and pharmacokinetics. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Chimia – Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2025, 39, 85–93. doi: 10.17223/24135542/39/6

Введение

В настоящее время синтез и модификация оригинальных синтетических и природных органических соединений с целью создания новых биологически активных веществ (БАВ) представляет собой актуальную задачу медицинской химии. Однако разработка новых высокоеффективных фармацевтических субстанций – сложный, дорогой и длительный процесс, который на сегодняшний день оценивается в 2,6 млрд долл. США и занимает в среднем более 10 лет [1]. С развитием технологий одним из первых этапов в разработке нового БАВ стали его дизайн и первичный скрининг, представляющие собой важный этап доклинических испытаний, который в ряде случаев формирует четкое понимание целесообразности дальнейшей разработки нового биологически активного соединения, а также позволяет провести предварительную оценку физико-химических и фармакокинетических свойств будущих молекул.

Основной характеристикой, которая дает необходимую информацию о исследуемом соединении, является ADMET. Под аббревиатурой подразумевается совокупность фармакологических характеристик вещества, отражающих его адсорбцию, распределение, метаболизм, выведение и токсичность для организма (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity). Животные модели (мыши, крысы, кролики, рыбы и др.) уже долгое время используются для тестирования различных видов биологической активности и токсичности. Однако испытания на животных *in vivo* ограничивают исследователей во времени, этических соображениях и финансовой составляющей. Возможность оценки *in silico* различных параметров ADMET новых биологически активных молекул позволяет прогнозировать их ожидаемые токсикологические и фармакокинетические профили, что может значительно дополнять тесты *in vitro* и *in vivo*, чтобы свести к минимуму время тестирования, этические нормы и финансовые затраты. Это делает анализ *in silico* важным инструментом в исследовании новых групп соединений, обладающих высоким потенциалом. Одной из таких групп молекул, представляющих собой перспективных кандидатов для синтеза новых высокоеффективных и малотоксичных БАВ, являются халконы [2, 3].

1,3-Диарил(гетарил)-2-пропен-1-оны (халконы) – это органические соединения, в которых два ароматических или гетероароматических кольца соединены α,β -ненасыщенной карбонильной системой, относящиеся к группе флавоноидов с незамкнутым пирановым кольцом (рис. 1) [4].

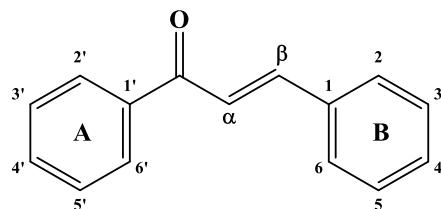


Рис. 1. Структурная формула простейшего халкона (1,3-дифенил-2-пропен-1-она)

Халконы обладают широким спектром биологической активности, что обусловлено присутствием различных заместителей в кольцах (метокси-, амино-, гидроксильные группы, галогены и др.) и делает данную группу соединений потенциальным высокоэффективным лигандом к различным биологическим мишеням [5]. Так, было установлено, что природные и синтетические халконы могут проявлять противовоспалительную [6], противоопухолевую [7], нейропротекторную [8] и другие виды биологической активности [9].

Таким образом, целью данного исследования является проведение первичного фармакологического скрининга производных 2'-аминохалкона с использованием *in silico* анализа основных ADMET характеристик – биодоступности, острой токсичности и фармакокинетики.

Методы исследования

Исследуемые соединения получены по реакции конденсации Кляйзена–Шмидта в условияхsonoхимической активации с последующим их ацилированием и взаимодействием ряда ацилированных производных с соответствующим амином. Структуры синтезированных соединений были подтверждены данными ЯМР-, ИК-спектроскопии и ВЭЖХ-МС.

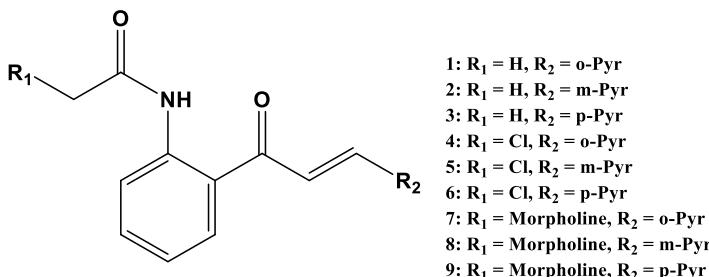


Рис. 2. Общая структурная формула производных 2'-аминохалкона

Для исследуемых соединений (рис. 2) были проведены оценка *in silico* биодоступности и прогнозирование фармакокинетики с помощью интернет-ресурса SwissADME (SwissDrugDesign) [10]. На основании данных, полученных с использованием онлайн-сервисов Way2Drug Gusrar [11], admetSAR 3.0 [12], Deep-PK [13] и ProTox-3.0 [14], на модели организма крыс оценено значение LD₅₀ при пероральном введении с последующим отнесением исследуемых соединений к определенному классу токсичности.

Результаты и обсуждение

Оценка биодоступности проводилась на основании двух эмпирических правил. Правило Липинского («правило пяти») состоит в том, что наибольшей биологической доступностью при пероральном введении характеризуются молекулы с молекулярной массой до 500 Да, содержащие не более 5 доноров

и 10 акцепторов водородной связи, а также имеющие коэффициент распределения в системе октанол–вода ($\log P_{oct/wat}$), не превышающий 5. Правило Вебера говорит о том, что соединение с высокой биодоступностью должно иметь 10 или менее подвижных связей и площадь полярной поверхности не более 140 \AA^2 . Полученные результаты по биодоступности представлены в табл. 1.

Таблица 1

Оценка биодоступности производных 2'-аминохалкона при пероральном введении

Характеристики	Соединения								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
M, г/моль	266,29	266,29	266,29	300,74	300,74	300,74	351,40	351,40	351,40
Число доноров водородных связей	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Число акцепторов водородных связей	3	3	3	3	3	3	5	5	5
Площадь полярной поверхности, \AA^2	59,06	59,06	59,06	59,06	59,06	59,06	71,53	71,53	71,53
$\log P_{oct/wat}$	2,65	2,61	2,60	2,95	2,88	2,86	1,98	1,96	1,95
Количество подвижных связей	5	5	5	6	6	6	7	7	7

Согласно данным, представленным в табл. 1, можно сделать вывод о соответствии всех соединений критериям, предъявляемым правилами Липинского и Вебера. Следовательно, полученные производные 2'-аминохалкона могут характеризоваться высоким значением биологической доступности при пероральном введении. Это позволяет сделать предположение, что исследуемые молекулы могут иметь возможность абсорбироваться и доставляться по всему организму в случае использования в качестве лекарственного средства.

Классы токсичности определялись в соответствии с Глобальной согласованной системой классификации и маркировки химических веществ (СГС), значения LD₅₀ указаны в мг/кг:

Класс I: чрезвычайно токсично (LD₅₀ ≤ 5).

Класс II: высоко токсично (5 < LD₅₀ ≤ 50).

Класс III: умеренно токсично (50 < LD₅₀ ≤ 300).

Класс IV: мало токсично (300 < LD₅₀ ≤ 2 000).

Класс V: практически нетоксично (2 000 < LD₅₀ ≤ 5 000).

Класс VI: относительно безвредно (LD₅₀ > 5 000).

Прогнозируемые величины LD₅₀ изучаемых соединений 1–9 при пероральном введении в организм крыс с последующим отнесением их к одному из классов токсичности представлены в табл. 2.

На основании данных, представленных в табл. 2, можно сделать вывод, что все исследуемые производные 2'-аминохалкона могут относиться к IV классу токсичности (являются малотоксичными), так как их LD₅₀ находится в пределах от 300 до 2 000 мг/кг.

Таблица 2

**Прогнозирование острой токсичности производных 2'-аминохалкона
при их пероральном введении**

Соединения	LD ₅₀ , мг/кг					Класс токсичности
	admetSAR	Deep-PK	ProTox	Gusar	Среднее значение	
1	1 288,25	804,18	1 450,00	1 015,00	1 139,36	IV
2	1 122,02	923,33	1 000,00	1 259,00	1 076,09	IV
3	1 071,52	902,31	1 296,00	1 004,00	1 068,46	IV
4	912,01	773,05	2 025,00	254,30	991,09	IV
5	1 288,25	828,33	1 000,00	1 261,00	1 094,40	IV
6	1 096,48	828,33	2 025,00	1 473,00	1 355,70	IV
7	2 187,76	610,66	1 000,00	1 251,00	1 262,36	IV
8	1 148,15	544,25	1 000,00	1 214,00	976,60	IV
9	1 548,82	610,66	1 000,00	1 433,00	1 148,12	IV

Прогнозирование фармакокинетики проводилось по следующим показателям: диффузия через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), диффузия через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), субстрат Р-гликопротеина, ингибиение активности Р-гликопротеина, ингибирование различных изоформ цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), а также ингибирование активности белков ОАТР1В1, ОАТР1В3 и ОАТР2В1. Полученные результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

Прогнозирование фармакокинетики производных 2'-аминохалкона

Характеристики	Соединения								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Диффузия через ЖКТ	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Диффузия через ГЭБ	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Субстрат Р-гликопротеина	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ингибиение активности Р-гликопротеина	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ингибиение активности изоформ цитохрома P450	CYP1A2	+	+	+	+	+	-	-	-
	CYP2C19	+	+	+	+	+	+	+	+
	CYP2C9	-	-	+	-	-	+	-	+
	CYP2D6	-	-	-	-	-	-	-	-
	CYP3A4	-	-	+	-	-	+	-	+
Ингибиение активности ОАТР1В1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ингибиение активности ОАТР1В3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ингибиение активности ОАТР2В1	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Согласно полученным результатам, представленным в табл. 3, можно говорить о том, что все исследуемые производные 2'-аминохалкона имеют высокую вероятность всасывания через ЖКТ, также может проходить диффузия через ГЭБ, однако ни одно из производных 2'-аминохалкона не является субстратом или ингибитором активности для Р-гликопротеина, что может

обуславливать пролонгированное действие данных соединений. У всех полученных производных 2'-аминохалкона может отсутствовать ингибирующая активность относительно изоформы цитохрома P450 – CYP2D6, однако относительно изоформы CYP2C19 все полученные производные имеют высокую вероятность проявления ингибирующей активности. Производные 2'-аминохалкона, в структуре которых присутствует морфолильный фрагмент, имеют вероятность отсутствия ингибирующей активности относительно CYP1A2. Производные, содержащие орта- и мета-пиридильные фрагменты, имеют вероятность отсутствия ингибирующей активности относительно изоформ CYP2C9 и CYP3A4, однако соединения с пара-пиридильным фрагментом имеют вероятность проявления ингибирирования активности данных изоформ. Все полученные производные 2'-аминохалкона имеют высокую вероятность отсутствия ингибирующей активности относительно белков-транспортеров OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1.

Заключение

Таким образом, при помощи современных онлайн-сервисов проведен *in silico* анализ биодоступности, острой токсичности и фармакокинетики производных 2'-аминохалкона. Установлено, что полученные производные 2'-аминохалкона могут характеризоваться высокой биодоступностью при пероральном введении и являться малотоксичными (IV класс токсичности). В результате прогнозирования фармакокинетики показано, что большая часть исследуемых производных 2'-аминохалкона имеет высокую вероятность всасывания через ЖКТ, способна осуществлять диффузию через ГЭБ, а также все полученные 2'-аминохалконы не являются ни субстратами, ни ингибиторами активности Р-гликопротеина. Исследуемые производные 2'-аминохалкона имеют вероятность проявления ингибирующей активности относительно изоформ цитохрома P450 – CYP2C19 и CYP1A2, исключение относительно последней изоформы составляют соединения с морфолильным фрагментом. Отсутствие ингибирующей активности может наблюдаться относительно изоформы CYP2D6, а также CYP2C9 и CYP3A4 для соединений с орта- и мета-пиридильными фрагментами. Все производные 2'-аминохалкона имеют вероятность отсутствия ингибирующей активности относительно белков-транспортеров OATP1B1, OATP1B3 и OATP2B1. Полученные данные показывают, что исследуемые производные 2'-аминохалкона могут являться перспективными кандидатами для синтеза новых оригинальных лекарственных препаратов.

Список источников

1. Chan H.S., Shan H., Dahoun T., Vogel H., Yuan S. Advancing drug discovery via artificial intelligence // Trends in pharmacological sciences. 2019. Vol. 40 (8). P. 592–604.
2. Raies A.B., Bajic V.B. *In silico* toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science. 2016. Vol. 6 (2). P. 147–172.

3. Tsaioun K., Kates S.A. *ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide*. New York : Wiley, 2011. 516 p.
4. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музрафов Е.Н. *Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина*. Пущино : Synchrobook, 2013. 310 с.
5. Rammohan A., Sravya G., Zyryanov G.V., Reddy J.S., Rao C.N. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review // *Environ. Chem. Lett.* 2020. Vol. 18. (1). P. 433–458.
6. Nowakowska Z.A. A review of anti–infective and anti–inflammatory chalcones // *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42 (2). P. 125–137.
7. Bruyere C., Genovese S., Lallemand B., Ionescu-Motatu A., Curini M., Kiss R., Epifano F. Growth inhibitory activities of oxyprenylated and non–prenylated naturally occurring phenylpropanoids in cancer cell lines // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21 (14). P. 4174–4179.
8. Jeon K.H., Lee E., Jun K.Y., Eom J.E., Kwak S.Y., Na Y., Kwon Y. Neuroprotective effect of synthetic chalcone derivatives as competitive dual inhibitors against μ -calpain and cathepsin B through the downregulation of tau phosphorylation and insoluble A β peptide formation // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 121. P. 433–444.
9. Степкина Н.Н., Великородов А.В. Зависимость биологической активности халконов от их строения // *Фундаментальные исследования // Технические науки*. 2015. Т. 11 (3). С. 505–510.
10. SwissADME (SwissDrugDesign). URL: <http://www.swissadme.ch/>
11. Way2Drug Gusal. URL: <https://www.way2drug.com/gusal/>
12. admetSAR 3.0. URL: <https://lmmr.ecust.edu.cn/admetsar3/>
13. Deep-PK. URL: <https://biosig.lab.uq.edu.au/deeppk/>
14. ProTox-3.0. URL: <https://tox.charite.de/protox3/>

References

1. Chan H.S., Shan H., Dahoun T., Vogel H., Yuan S. Advancing drug discovery via artificial intelligence. *Trends in pharmacological sciences*. 2019. Vol. 40 (8). P. 592–604.
2. Raies A.B., Bajic V.B. In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2016. Vol. 6 (2). P. 147–172.
3. Tsaioun K., Kates S.A. *ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide*. New York: Wiley, 2011. 516 p.
4. Tarakhovsky Y.S., Kim Y.A., Abdrasilov B.S., Muzafarov E.N. *Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine*. Pushchino: Synchrobook, 2013. 310 p.
5. Rammohan A., Sravya G., Zyryanov G.V., Reddy J.S., Rao C.N. Chalcone synthesis, properties and medicinal applications: a review. *Environ. Chem. Lett.* 2020. Vol. 18. (1). P. 433–458.
6. Nowakowska Z.A. A review of anti–infective and anti–inflammatory chalcones. *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42 (2). P. 125–137.
7. Bruyere C., Genovese S., Lallemand B., Ionescu-Motatu A., Curini M., Kiss R., Epifano F. Growth inhibitory activities of oxyprenylated and non–prenylated naturally occurring phenylpropanoids in cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21 (14). P. 4174–4179.
8. Jeon K.H., Lee E., Jun K.Y., Eom J.E., Kwak S.Y., Na Y., Kwon Y. Neuroprotective effect of synthetic chalcone derivatives as competitive dual inhibitors against μ -calpain and cathepsin B through the downregulation of tau phosphorylation and insoluble A β peptide formation. *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 121. P. 433–444.
9. Stepkina N.N., Velikorodov A.V. Dependence of biological activity of chalcones on their structure. *Fundamental Research. Technical Sciences*. 2015. Т. 11 (3). P. 505–510.
10. SwissADME (SwissDrugDesign). URL: <http://www.swissadme.ch/>

11. *Way2Drug Gusar*. URL: <https://www.way2drug.com/gusar/>
12. *admetSAR 3.0*. URL: <https://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar3/>
13. *Deep-PK*. URL: <https://biosig.lab.uq.edu.au/deeppk/>
14. *ProTox-3.0*. URL: <https://tox.charite.de/protox3/>

Сведения об авторах:

Колобков Алексей Михайлович – магистрант, лаборант лаборатории физико-химических методов анализа химического факультета Томского государственного университета (Томск, Россия). E-mail: kolobkov2000@gmail.com

Павловский Виктор Иванович – доктор химических наук, профессор кафедры природных соединений, фармацевтической и медицинской химии химического факультета Томского государственного университета (Томск, Россия); профессор НОЦ Н.М. Кижнера Томского политехнического университета (Томск, Россия). E-mail: victor_pavlovsky@mail.ru

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors:

Kolobkov Alexey M. – Master's Student, Laboratory Assistant at the Laboratory of Physico-chemical Methods of Analysis, Faculty of Chemistry, Tomsk State University (Tomsk, Russia). E-mail: kolobkov2000@gmail.com

Pavlovsky Viktor I. – Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Natural Compounds, Pharmaceutical and Medical Chemistry, Faculty of Chemistry, Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation); Professor of the Kizhner Research Center, National Research Tomsk Polytechnic University, (Tomsk, Russian Federation). E-mail: victor_pavlovsky@mail.ru

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 16.05.2025; принята к публикации 07.11.2025
The article was submitted 16.05.2025; accepted for publication 07.11.2025