



Научная статья

УДК 615.015.11

DOI: 10.52957/2782-1900-2026-7-1-84-92

IN SILICO ПРОФИЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРО-1Н-[1,4]ОКСАЗИНО[4,3-А]БЕНЗИМИДАЗОЛА: ПРОГНОЗ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ADME-ПРОФИЛЯ

Ю.Р. Александрова^{1,3}, М.В. Кучеренко^{1,2}, И.А. Шагина^{1,3}, Л.И. Савина¹,
Р.С. Бегунов², А.А. Зубишина^{1,2}, М.Е. Неганова^{1,3}

Юлия Романовна Александрова, канд. биол. наук, старший научный сотрудник; Мария Викторовна Кучеренко, лаборант-исследователь; Инна Александровна Шагина, младший научный сотрудник; Луиза Ильинична Савина, лаборант-исследователь; Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, доц.; Алла Александровна Зубишина, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.; Маргарита Евгеньевна Неганова, докт. биол. наук, вед. науч. сотр.

¹Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия, mariaku1505@gmail.com, luizasavina2000@mail.ru

²Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия, begunov@bio.uniyar.ac.ru

³Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия yulia.aleks.97@mail.ru, neganova83@mail.ru

Ключевые слова:
конденсированные
производные
бензимидазола,
морфолиновый цикл,
прогнозирование
цитотоксического
профиля,
фармацевтическая
активность оценка
фармакокинетических
параметров

Аннотация. В предыдущих работах нами был синтезирован ряд производных 3,4-дигидро-1Н-оксазино[4,3-а]бензимидазола, включая ранее не описанные в литературе соединения, путем функционализации производного бензимидазола с аннелированным морфолиновым циклом в реакции S_EAr . С целью оценки их потенциала как фармацевтических субстанций проведен *in silico* анализ цитотоксического профиля и фармакокинетических параметров. Прогнозируемая цитотоксичность выявила высокую вероятность токсического воздействия на нервную и дыхательную системы для соединений с классами токсичности от II до IV и LD_{50} в диапазоне 10-1500 мг/кг. Полученные данные предполагают потенциальный противоопухолевый эффект соединений в отношении глиом и рака легких. Анализ ADME-профиля соединений показал соответствие всех молекул правилу Липинского, что делает целесообразным дальнейшее исследование их противоопухолевого потенциала в *in vitro* исследованиях.

Для цитирования:

Александрова Ю.Р., Кучеренко М.В., Шагина И.А., Савина Л.И., Бегунов Р.С., Зубишина А.А., Неганова М.Е. *In silico* профилирование производных 3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола: прогноз цитотоксических свойств и ADME-профиля // От химии к технологии шаг за шагом. 2026. Т. 7, вып. 1. С. 84-92. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/7073/view>



Введение

Наличие в структуре молекулы бензимидазольного цикла, являющегося биоизостерным аналогом индольного и пуринового ядер, способствует проявлению веществом широкого спектра биологической активности [1-5]. Модификация 1,2,5,6-положений бензимидазола с помощью различных заместителей, от простых атомов или небольших групп до сложных или циклических фрагментов, значительно влияет на их биологическую активность [6]. В большей степени сказывается наличие аннелированного к имидазолу предельного гетероцикла. Такие конденсированные производные бензимидазола с узловым атомом азота обладают высокой антимикробной [7, 8], противогрибковой [9], противовирусной [10], противоопухолевой [11-13] и противовоспалительной активностью [14, 15]. Поэтому исследование структурного разнообразия замещенных бензимидазолов всегда было актуальной темой в области медицинской химии.

Ранее нами в ряде работ [16, 17] был осуществлен синтез производного бензимидазола, содержащего аннелированный по положениям 1 и 2 морфолиновый цикл и проведена его функционализация в реакции S_EAr . В результате был получен ряд производных 3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола, в том числе не описанных в литературе (рис. 1).

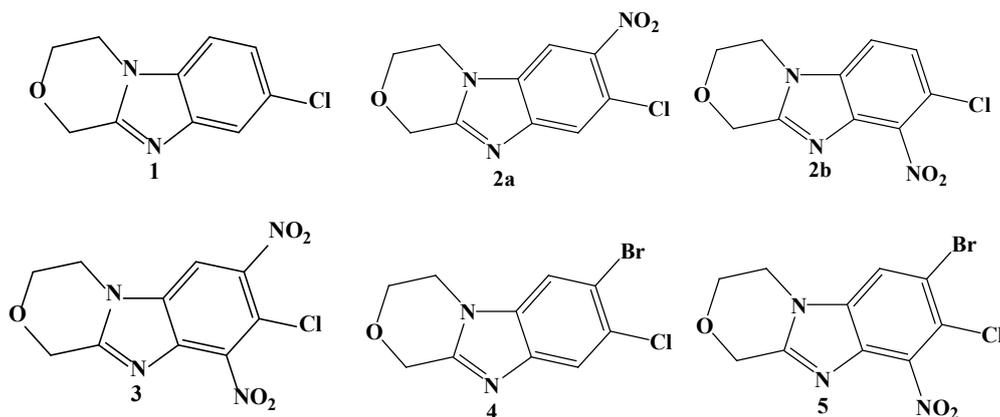


Рис. 1. Структура производных 3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола: 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (1), 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2a), 9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2b), 7,9-динитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (3), 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (4) и 7-бром-9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (5)

С целью оценки возможности использования данных соединений для разработки активных фармацевтических субстанций методами *in silico* нами была проведена оценка цитотоксического профиля и фармакокинетических параметров - абсорбции, распределения, метаболизма и выведения (ADME) синтезированных соединений.

Основная часть

Для выполнения прогноза цитотоксической активности синтезированных молекул и эффектами структурно схожих соединений, описанных в литературе, была выполнена процедура *in silico* предсказания цитотоксичности с помощью веб-сервера ProTox 3.0.



Согласно базе данных ProTox 3.0, все соединения с высокой степенью вероятности могут обладать выраженным действием на нервную и дыхательную системы, но с разной степенью токсичности. Вероятность токсического эффекта на нервную систему для соединений **1**, **2a**, **2b**, **4** и **5** составила 0.87, 0.57, 0.55 и 0.87, соответственно. Значение вероятности для вещества **3** находилось в пределах ниже допустимого диапазона. Вероятность токсичного эффекта на дыхательную систему для соединений **1**, **2a**, **2b**, **3**, **4** и **5** составила 0.94, 0.79, 0.79, 0.77 и 0.92 и 0.78, соответственно.

Для соединений **1**, **2a**, и **4** была характерна 4-я степень, для соединений **2b** и **3** - 3-я степень токсичности. Самым токсичным оказалось соединение **5**, обладающее 2-ой степенью пероральной токсичности.

Следует также отметить, что прогнозируемые полумлетальные дозы (LD_{50}) для **1**, **2a**, **2b**, **3**, **4** и **5** составили 1000 мг/кг, 1500 мг/кг, 91 мг/кг, 91 мг/кг, 1000 мг/кг и 10 мг/кг, соответственно. Интересно, что при смене положения нитрогруппы в случае соединений **2a** и **2b**, LD_{50} заметно понижается в случае **2b**.

Таким образом, исходя из полученных с использованием веб-сервера ProTox 3.0 данных можно предположить, что соединения **1**, **2a**, **2b**, **3**, **4** и **5** могут потенциально обладать противоопухолевым эффектом в отношении опухолей головного мозга и легких.

Хорошо известно, что для обеспечения эффективности лекарственного препарата активная молекула должна в достаточной концентрации достигать мишени в организме и сохраняться в биоактивной форме в течение времени, необходимого для реализации целевых биологических эффектов. Процесс разработки лекарственных средств включает раннюю оценку фармакокинетических параметров на этапах поиска кандидатов, когда количество исследуемых соединений высоко, а доступ к физическим образцам ограничен [18].

Поэтому для предварительной оценки потенциала синтезированных молекул как лекарственных кандидатов был выполнен анализ их фармакокинетических свойств с использованием программного обеспечения, доступного на онлайн-портале SwissADME [19].

Для наглядного отображения результатов исследования фармакокинетических свойств соединений на рисунке 2 представлены прогностические модели «Boiled egg». Эта модель позволяет оценить пассивную абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и проникновение в мозг потенциальных лекарственных средств путём расчёта их липофильности и полярности.

На основании расчётных данных значение такого параметра, как топологическая полярная площадь поверхности (TPSA), дескриптор, используемый для описания способности лекарственных препаратов проникать через клетки через биологические барьеры, составили от 27.05 \AA^2 до 118.69 \AA^2 , что находится в допустимых пределах. Это свидетельствует о том, что все соединения могут быть позиционированы для перорального применения благодаря высокой скорости абсорбции в желудочно-кишечном тракте человека.

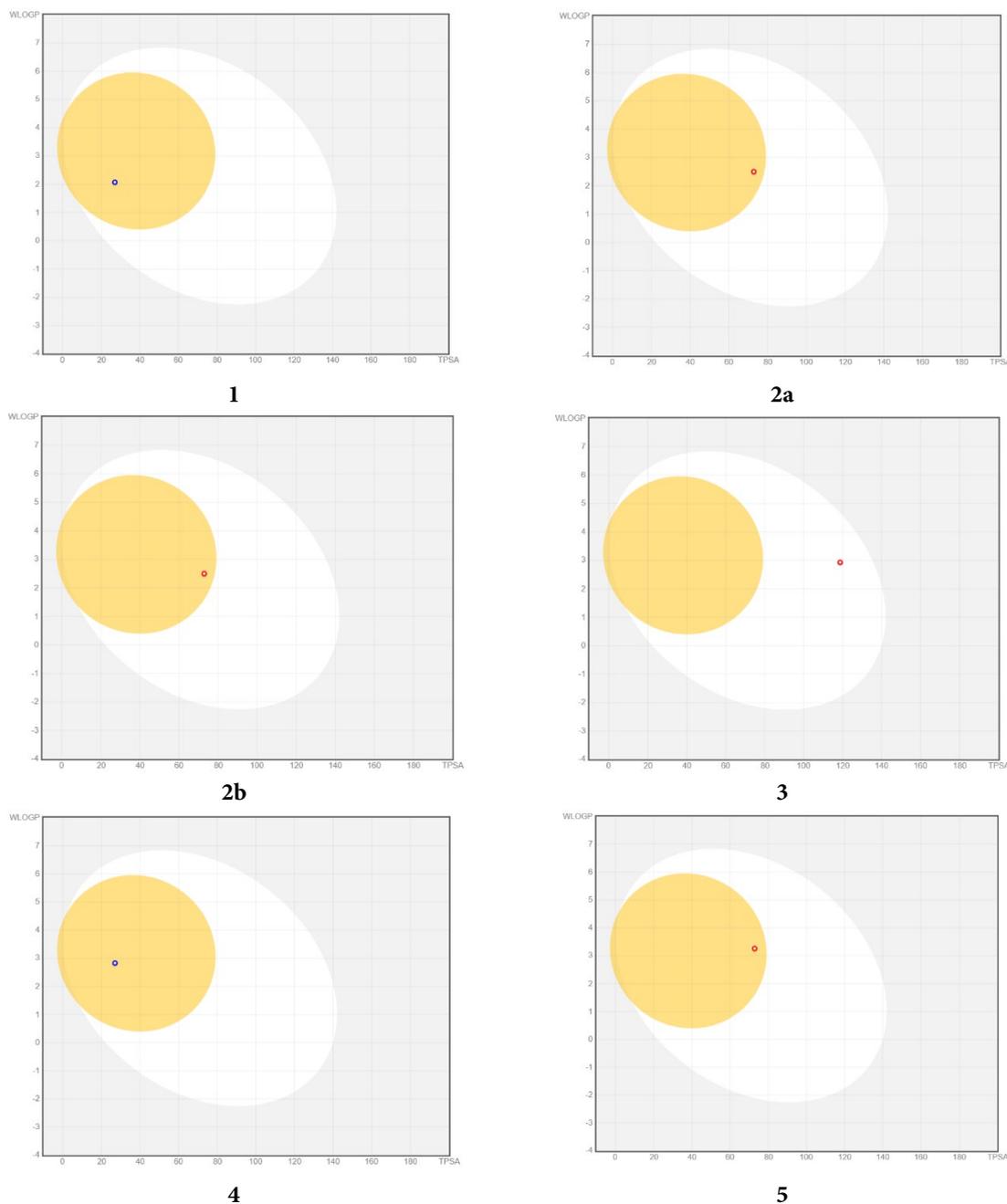


Рис. 2. Модель «Boiled egg» для прогнозирования пассивной абсорбции соединений в желудочно-кишечном тракте (белая область) и их проникновения в мозг (жёлтая область). Точки, окрашенные в синий цвет, обозначают молекулы, которые, по прогнозам, являются субстратами Р-гликопротеина и, следовательно, активно выводятся из мозга или попадают в просвет желудочно-кишечного тракта. Если молекула не является субстратом Р-гликопротеина, соответствующая точка окрашена в красный цвет.

Кроме того, всем соединениям, за исключением 3, была предсказана способность проникать через гематоэнцефалический барьер, о чём свидетельствует присутствие точек в жёлтой области, что, очевидно, предполагает возможность их использования для терапевтического вмешательства и при злокачественных новообразованиях центральной нервной системы. Интересно, что полученные данные хорошо коррелируют с результатами, полученными в предыдущем эксперименте, где именно для соединения 3 вероятность токсического влияния на нервную систему находилась ниже допустимых значений.

**Таблица 1.** Параметры ADME и биодоступности исследуемых соединений 1-5

Соединение	MW (g/M)	Donors	Acceptors	TPSA, Å ²	Log Po/v	BA
1	208.64	0	2	27.05	1.92	0.55
2a	253.64	0	4	72.87	1.29	0.55
2b	253.64	0	4	72.87	1.27	0.55
3	298.64	0	6	118.69	0.65	0.55
4	287.54	0	2	27.05	2.54	0.55
5	332.54	0	4	72.87	1.88	0.55

Сокращения: MW - молекулярная масса (менее 500 дальтон); доноры - количество доноров водородных связей (не более 5); акцепторы - количество акцепторов водородных связей (не более 10); TPSA - общая площадь полярной поверхности (не более 150); Log Po/v - коэффициент распределения октанол-вода (не более 5); BA - оценка биодоступности.

Более того, результаты расчёта значений основных переменных фармакокинетических характеристик, представленные в таблице 1, показывают, что данные молекулы полностью подчиняется правилу Липинского, попадая в диапазон параметров, которым должен обладать препарат, а также имеет хороший прогнозируемый индекс биодоступности (0.55).

Также нами был проведен анализ полученных данных относительно потенциала ингибирования молекулами изоферментов цитохрома P450 (CYP), которые играют ключевую роль в фазе I метаболизма, преимущественно в печени [20]. Как представлено в таблице 2, все тестируемые соединения демонстрируют прогнозируемую ингибирующую активность исключительно в отношении изоформы CYP1A2, в то время как ингибирование других клинически значимых изоформ (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4) не предсказывается. Этот результат предполагает минимальный риск существенных побочных эффектов (в частности, сердечно-сосудистых, нейролептических и усиления миотоксичности), связанных с данными изоформами цитохрома P450.

Таблица 2. Фармакокинетические параметры исследуемых соединений 1-5

Соединение	Ингибирование				
	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
1	+	-	-	-	-
2a	+	-	-	-	-
2b	+	-	-	-	-
3	+	-	-	-	-
4	+	-	-	-	-
5	+	-	-	-	-

Сокращения: «+» - является ингибитором, «-» - не является ингибитором.

Полученные результаты также наглядно представлены на рисунке 3, на котором отражены радары биодоступности исследуемых соединений, отображающие соответствие соединений критериям лекарственного подобия по шести ключевым физико-химическим свойствам, включая липофильность (от -0.7 до +5.0), размер (молекулярная масса от 150 до 500 г/моль), полярность (от 20 до 130 Å²), растворимость (не более 6), насыщенность (доля атомов углерода в *sp*³-гибридизации не менее 0.25) и конформационную гибкость (не более девяти вращающихся связей) [19]. Было обнаружено, что молекулы по всем параметрам попадают в необходимую зону, что



подтверждает перспективность молекул в качестве потенциальных биодоступных агентов. Другими словами, основываясь на данных, представленных в таблице 1 и рисунках 2 и 3, можно предположить, что соединения обладают хорошими ADME-свойствами и высокой биодоступностью.

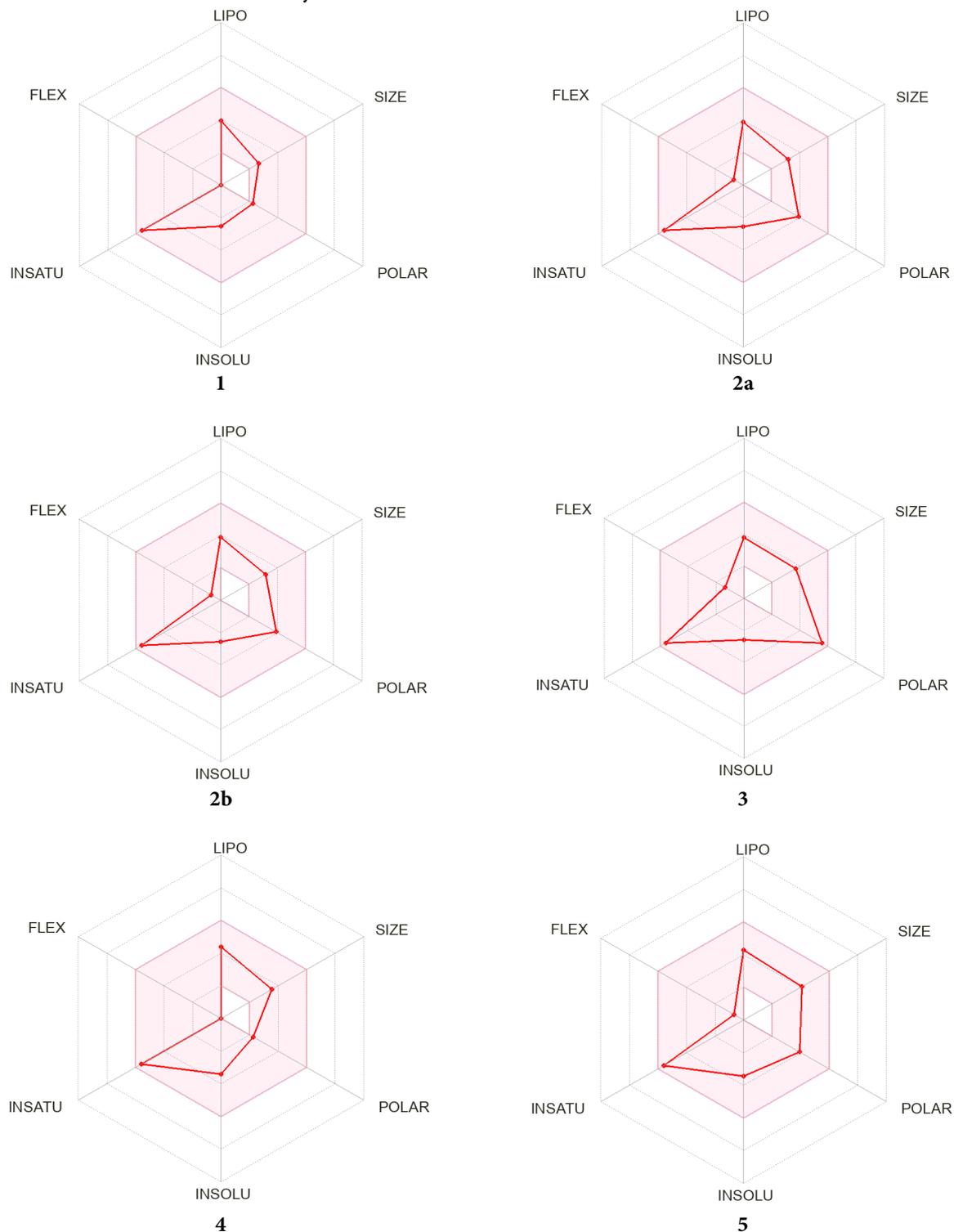


Рис. 3. Радарная диаграмма биодоступности соединений 1, 2a, 2b, 3, 4 и 5. На графиках представлены параметры LIPO (липофильность), SIZE (молекулярная масса), POLAR (полярность), INSOLO (нерастворимость), INSATU (ненасыщенность) и FLEX (конформационная гибкость). Зона, окрашенная в розовый цвет, соответствует идеальным значениям биодоступности при приеме внутрь; красная линия – прямое значение для исследуемого соединения.



Таким образом, проведенный *in silico* анализ синтезированных производных 3,4-дигидро-1*H*-оксазино[4,3-*a*]бензимидазола выявил их цитотоксический потенциал в отношении нервной и дыхательной систем, что предполагает эффективность данных соединений против глиом и рака легких. Одновременно полное соответствие правилу Липинского, благоприятный ADME-профиль и способность большинства соединений проникать через гематоэнцефалический барьер подтверждают перспективность их дальнейшего рассмотрения в качестве пероральных агентов в первую очередь для терапии опухолей центральной нервной системы. Следует отметить, что такое *in silico* профилирование молекул играет ключевую роль на ранних этапах разработки потенциальных лекарственных препаратов, позволяя отсеивать неперспективные структуры и оптимизировать лиганды до проведения ресурсоемких *in vitro* экспериментов. Использование данного подхода обосновало целесообразность дальнейших биологических исследований 3,4-дигидро-1*H*-оксазино[4,3-*a*]бензимидазола и рекомендовало их к рассмотрению в качестве кандидатов в потенциальные противоопухолевые агенты.

Экспериментальная часть

Оценка токсикологического цитотоксического профиля конденсированных производных бензимидазола 1-5 *in silico*.

Оценку токсикологического цитотоксического профиля конденсированных производных бензимидазола 1-5 проводили с помощью веб-сервера ProTox 3.0 (<https://tox.charite.de>). Данная программа использует модели молекулярного сходства и машинного обучения для прогнозирования 61 показателя токсичности, таких как острая токсичность, органотоксичность, клиническая токсичность, молекулярно-иницирующие события (MIE), неблагоприятные последствия (Tox21), а также ряд других токсикологических показателей и нецелевых показателей токсичности [21].

Оценка фармацевтической активности конденсированных производных бензимидазола 1-5 *in silico*.

Анализ фармакокинетических свойств конденсированных производных бензимидазола 1-5 проводили с использованием программного обеспечения Швейцарского института биоинформатики, доступного на онлайн-портале SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) [19].

Программа SwissADME основана на комбинации эмпирических моделей, количественных соотношений «структура-активность» (QSAR) и физико-химических дескрипторов для прогнозирования фармакокинетических свойств малых молекул. Она интегрирует алгоритмы, такие как BOLED (для оценки липофильности на основе logP), iLOGP (физическая модель на основе свободной энергии), правила Липински, Гхосе, Вебера и Мюгге для оценки лекарственной подобности, а также модели растворимости, абсорбции (включая Caco-2 и P-gp), гепатотоксичности и синтетической доступности (SAscore). Эти методы опираются на обширные базы данных экспериментальных значений и машинное обучение.



Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2025 год по теме: «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».

Список источников

1. Ersan R.H., Kuzu B., Yetkin D., Alagoz M.A., Dogen A., Burmaoglu S. 2-Phenyl substituted Benzimidazole derivatives: Design, synthesis, and evaluation of their antiproliferative and antimicrobial activities. *Med. Chem. Res*, 2022, 16(31), 1192-1208. DOI: 10.1007/s00044-022-02900-3.
2. Pham E.C., Le Thi T.V., Ly Hong H.H., Vo Thi B.N., Vong L.B., Vu T.T., Vo D.D., Tran Nguyen N.V., Bao Le K.N., Truong T.N. N,2,6-Trisubstituted 1H-benzimidazole derivatives as a new scaffold of antimicrobial and anticancer agents: design, synthesis, *in vitro* evaluation, and *in silico* studies. *RSC Adv.*, 2022, 13(1), 399-420. DOI:10.1039/d2ra06667j.
3. Bansal S., Gaur R., Bhardwaj H., Kumar N., Sharma G.K., Mishra S.S. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of benzimidazole derivatives substitutes as new antimicrobial agents. *JDDMC*, 2024, 10(2), 54-66. DOI:10.11648/j.jddmc.20241002.12.
4. Ahmed A.E.R., Hassan Y.A.-E. Benzimidazole derivatives as potential chemotherapeutic agents. *Curr. Drug Ther.* 2013, 8(1), 1-14. DOI: 10.2174/1574885511308010001
5. Akhtar W., Khan M.F., Verma G., Shaquiquzzaman M., Rizvi M.A., Mehdi S.H., Akhter M., Alam M.M. Therapeutic evolution of benzimidazole derivatives in the last quinquennial period. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 126, 705-753. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.12.010
6. Бегунов Р.С., Егоров Д.О., Четвертакова А.В., Савина Л.И., Зубишина А.А. Антибактериальная активность галоген- и нитропроизводных бензимидазола в отношении *Bacillus subtilis*. *Антибиотики и химиотер.*, 2023, 68(3-4), 19-24. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24.
7. Бегунов Р.С., Зайцева Ю.В., Соколов А.А., Егоров Д.О., Филимонов С.И. Синтез и антибактериальная активность 1,2,3,4-тетрагидро- и пиридо[1,2-а]бензимидазолов. *Хим. фарм. журнал*, 2022, 56(1), 25-31. DOI: 10.30906/0023-1134-2022-56-1-25-31
8. Nandwana N.K., Singh R.P., Patel O.P.S., Dhiman S., Saini H.K., Jha P.N., Kumar A. Design and Synthesis of Imidazo/Benzimidazo[1,2-c]quinazoline Derivatives and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *ACS Omega*, 2018, 3(11), 16338-16346. DOI: 10.1021/acsomega.8b01592.
9. Mohamed B.G., Abdel-Alim A.M., Hussein M.A. Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects. *Acta Pharm.*, 2006, 56(1), 31-48.
10. Huo X., Hou D., Wang H., He B., Fang J., Meng Y., Liu L., Wei Z., Wang Z., Liu F.W. Design, synthesis, *in vitro* and *in vivo* anti-respiratory syncytial virus (RSV) activity of novel oxizine fused benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 224, Article 113684. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113684.
11. Wang H., Meng Y., Yang J., Huang H., Zhao Y., Zhu C., Wang C., Liu F.W. Design, synthesis and antitumour activity of novel 5(6)-amino-benzimidazolequinones containing a fused morpholine. *Eur. J. Med. Chem.*, 2022, 238, Article 114420. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114420.



12. Aleksandrova Y., Savina L., Shagina I., Lyubina A., Zubishina A., Makarova S., Bagylly A., Khokhlov A., Begunov R., Neganova M. New Dihalogenated Derivatives of Condensed Benzimidazole Diones Promotes Cancer Cell Death Through Regulating STAT3/HK2 Axis/Pathway. *Molecules*, 2025, 30(21), 4150. DOI: 10.3390/molecules30214150
13. Бегунов Р.С., Александрова Ю.Р., Шагина И.А., Кучеренко М.В., Пелевин П.С., Хохлов А.Л., Неганова М.Е. Цитотоксичность нового конденсированного производного бензимидазолдиона в отношении линий клеток опухолевого и нормального происхождения. *Acta Biomedica Scientifica*, 2025, 10(6), 12-19. DOI: 10.29413/ABS.2025-10.6.2
14. Sondhi S.M., Rajvanshi S., Johar M., Bharti N., Azam A., Singh A.K. Anti-inflammatory, analgesic and antiameobic activity evaluation of pyrimido[1,6-a]benzimidazole derivatives synthesized by the reaction of ketoisothiocyanates with mono and diamines. *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, 37(10), 835-843. DOI: 10.1016/s0223-5234(02)01403-4.
15. Sondhi S. M., Rani R., Singh J., Roy P., Agrawal S. K., Saxena A. K. Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20(7), 2306-2310. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.01.147.
16. Бегунов Р.С., Савина Л.И., Астафьева Д.А. Внутримолекулярное аминирование орто-нитро-трет-анилинов как один из путей синтеза конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2025, 6(1), 22-33. DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-1-22-33
17. Кучеренко М.В., Савина Л.И., Бегунов Р.С., Зубишина А.А., Грачева Е.Л. Региоселективность реакции S_EAr 8-хлор-3,4-дигдро-1H-[1,4]оксазино[4,3-a]бензимидазола. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2025, 6(4), 60-71. DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-60-71
18. Balani S.K., Miwa G.T., Gan L.S., Wu J.T., Lee F.W. Strategy of utilizing in vitro and in vivo ADME tools for lead optimization and drug candidate selection. *Curr Top Med Chem.* 2005, 5(11), 1033-1038. DOI:10.2174/156802605774297038
19. 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, 7, Article 42717. DOI: 10.1038/srep42717
20. Manikandan P., Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets.* 2018, 19(1), 38-54. DOI:10.2174/1389450118666170125144557
21. Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R. ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.*, 2024, 52(W1), W513-W520. DOI: 10.1093/nar/gkae303

Поступила в редакцию 28.01.2026

Одобрена после рецензирования 26.02.2026

Принята к опубликованию 05.03.2026