УДК 577.127.; 303.447.32

DOI: 10.21779/2542-0321-2025-40-4-130–138

В. М. Руковицина, Д. И. Поздняков, Э. Т. Оганесян

Синтез хромоновых аналогов халкона и изучение соответствия критериям «правил пяти»

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета; Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11; rukovitsina.vika@mail.ru

Аннотация. Для получения новых соединений с заданными свойствами, как правило, используется целенаправленный синтез. В качестве базовой структуры нами выбран халкон как вещество, которое согласно литературным данным характеризуется широким спектром фармакологической активности.

Нами были проведены синтез, идентификация и анализ на соответствие правилам Липински Гхозе, Вебер, Эган и Мюгге хромоновых аналогов халкона с последующей оценкой их ангиопротекторного действия. Установлено, что у всех анализируемых соединений предполагается высокое ангиопротекторное действие в сочетании с низкой токсичностью. Данный вид активности у отдельных соединений выше, чем у препарата «Детралекс», с которым их сравнивают синтезированные соединения идентифицировали методами ИК, УФ, ЯМР^{1}Н-спектроскопии и изучили их характеристики. Высокая степень соответствия критериям «правил пяти» может явиться основанием для последующих углубленных исследований.

Ключевые слова: хромоновые аналоги халкона, ангиопротекторная активность, критерии «правил пяти».

Введение

Наибольшую по данным литературы антиоксидантную активность проявили соединения 3-[(E)-3-(2,4-дигидроксифенил)-2-пропеноил]-2H-хромен-2-он (1), 3-[(E)-3-(4-гидроксифенил)-2-пропеноил]-2H-хромен-2-он (2), метил-N-(4-{(E)-3-[3,5-ди-(трет-бутил)-4-гидроксифенил]-2-пропеноил}фенил)карбамат (3). Самая высокая активность соединения 3, вероятно, обусловлена наличием стерически затрудненного фенольного гидроксила, что связано с образованием более устойчивого радикала [1].

Ранее нами были изучены производные 3-формилхромона, которые показали высокую фармакологическую активность [2].

Исследована антирадикальная активность новых гидроксипроизводных халконов по отношению к супероксидному анион-радикалу в ферментативной системе ксантин/ксантиноксидаза при восстановлении нитросинего тетразолия и при неферментативном хиноидном окислении адреналина в щелочной среде. У халкона, содержащего остаток 2,6-ди-трет-бутилфенола, обнаружена более высокая антирадикальная активность в условиях автоокисления адреналина в щелочной среде. Халкон с двумя неэкранированными ОН-группами проявил наибольшую антирадикальную активность в ферментативной системе ксантин/ксантиноксидаза и СОД-протекторную активность [3].

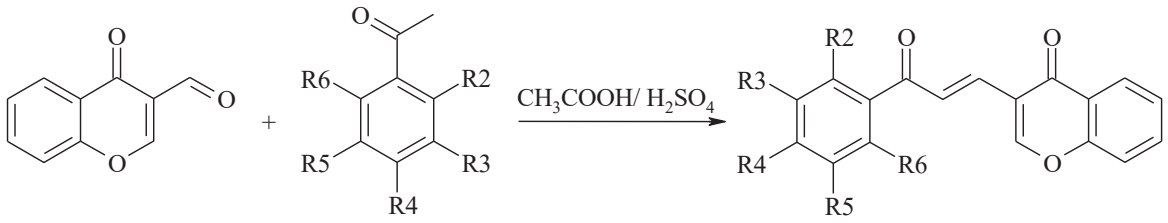
Гесперидин метил-халкон был протестирован и одобрен для лечения хронической венозной и лимфатической недостаточности [4]. Положительный эффект этого соединения при лимфатической венозной недостаточности был выявлен в метаанализе некоторых клинических исследований [5].

В настоящее время ангиопротекторная активность описана для ряда природных халконов [4–5], что послужило основанием для синтеза и дальнейшего изучения их синтетических аналогов.

Поэтому целью нашей работы было получение хромоновых аналогов халкона и последующее изучение данного вида активности.

Экспериментальная часть

Целенаправленный синтез производных 1-фенил-3-оксопропен-1-ил-1 (-4Н-1-бензопиран-4-она) осуществлен конденсацией эквимолярных количеств 3-формилхромона (0,01 моль) с соответствующим ацетофеноном (0,01 моль) при нагревании в 10 мл безводной уксусной кислоты с добавлением 0,03 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь нагревали 40–60 минут при 80–90 ºС [6].



3-формилхромон замещенный ацетофенон продукт реакции

Соответствие изучаемых соединений критериям правил Липински, Гхозе, Вебер, Эган и Мюгге выявлено с использованием онлайн-сервиса SwissADME (http://www.swissadme.ch/). Основные физико-химические критерии «правила пяти»: молекулярная масса, число доноров и акцепторов водородных связей, компьютерный алгоритм расчёта logP, характеризующий липофильные свойства соединений. В правилах Липински, Гхозе, Вебер, Эган и Мюгге основными критериями являются: молекулярная рефракция, количество вращающихся связей, площадь полярной поверхности и другие [7–9].

Прогноз токсичности соединений осуществлен с помощью онлайн-сервиса pkCSM (http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/)

Для синтезированных соединений определяли температуру плавления (прибор SMP30), измерены ИК- (спектрометр Фурье ФСМ 1201), УФ- (спектрофотометр СФ-102) и ЯМР H^1 (спектрометр Bruker Avance-300) спектры.

Ангиопротекторную активность изучали на 90 крысах-самцах *Wistar*, разделенных на 9 равных групп по 10 особей. В каждой группе препарат «Детралекс» применялся по-разному или не применялся. Первая группа – положительный контроль (далее ПК) без модели патологии. Вторая группа – негативный контроль (далее НК) с моделью патологии, но без лечения. Животным групп № 3–9 также наносили ирритант на кожу, но проводили фармакотерапию препаратом сравнения или исследуемыми веществами. По истечении 10 дней у животных оценивали изменение сосудистой проницаемости по степени экстравазации красителя «синий Эванса». Для этого крыс анестезировали хлоралгидратом (350 мг/кг, внутрибрюшинно), выделяли бедренную вену, катетеризировали и вводили 2 мл 0,5 % раствора красителя. После 30 мин. экспозиции выделяли участок кожи, на который был нанесен ирритант. Далее его гомогенизировали в HEPES буфере (1,1 мл), осаждали белки ТХУ и центрифугировали при 15000RPM 30 мин. Супернатант смешивали с эквивалентным объемом диметилформамида. Экс-

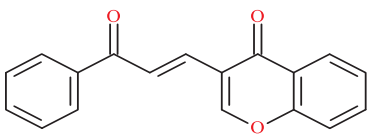
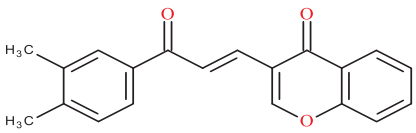
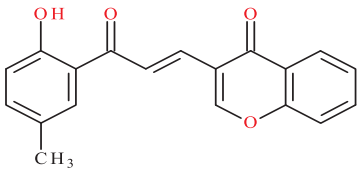
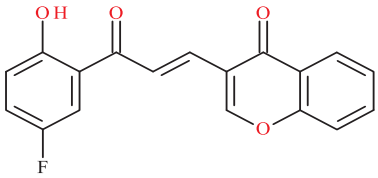
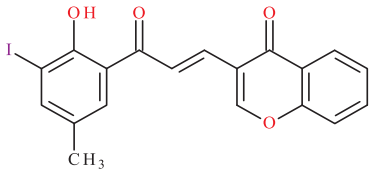
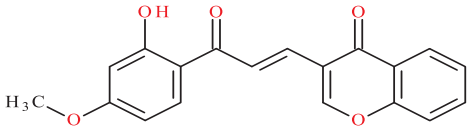
тракцию окрашенного комплекса производили в течение 12 ч. Повторно центрифугировали в вышеуказанном режиме. Полученный ДМФА-экстракт спектрофотометрировали при 610 нм против HEPES+ТХУ. Концентрацию красителя оценивали по стандартной кривой зависимости «оптическая плотность – концентрация» [10].

Условия содержания крыс соответствовали требованиям Директивы EU 2010/63 и рекомендациям Коллегии ЕЭК от 14.11.2023 № 33 «О руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными) животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Обсуждение результатов

В таблице приведены структуры синтезированных соединений с шифрами.

Таблица 1. Структурные формулы анализируемых соединений

№	Структуры синтезированных соединений	Шифры
1.		X3Aphen
2.		X3Aphen-3,4-диCH_3
3.		X3Aphen-2-OH,5-CH_3
4.		X3Aphen-2-OH,5-F
5.		X3Aphen-2-OH,3-I, 5-CH_3
6.		X3Aphen-2-OH, 4-OCH_3

Результаты определения соответствия исследуемых соединений правилам Липински, Гхозе, Вебер, Эган и Мюгге представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты соответствия исследуемых соединений «правилам пяти»

№	Соединение	MWg/mol	MLOGP/WLOGP/XLOGP	NHD	NHA	TPSAÅ2	NA	NRB	MR
1.	X3Aphen	276,29	1,98/3,58/3,32	0	3	47,28	16	3	82,29
2.	X3Aphen-3,4-диCH_3	304,34	2,44/4,20/4,05	0	3	47,28	16	3	92,22
3.	X3Aphen-2-OH,5-CH_3	308,33	1,81/3,33/3,77	1	4	63,60	16	3	92,22
4.	X3Aphen-2-OH,5-F	310,28	1,78/3,85/3,62	1	5	67,51	16	3	84,27
5.	X3Aphen-2-OH,3-CH_3, 5-I	432,21	2,35/4,20/4,53	1	4	67,51	16	3	102,00
6.	X3Aphen-2-OH, 4-OCH_3	322,31	1,07/3,29/3,49	1	5	76,74	16	4	90,81

Из данных таблицы следует, что соединения 1, 2, 3, 4, 5, 6 соответствуют всем критериям правил [7–9] и могут представлять интерес для дальнейших исследований.

При анализе фармакокинетических параметров определено, что соединения 1, 2, 3, 4, 5, 6 проникают через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ); вещества 1, 2, 3 являются ингибиторами фермента CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, вещества 2, 3 ингибируют еще и CYP3A4, вещества 4, 5 ингибируют только CYP2C19, CYP2C9; соединение 6 является субстратом для CYP3A4 и ингибирует CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4; высокий процент всасывания в желудочно-кишечном тракте 98,518 %, 97,533 %, 94,952 %, 95,243 %, 94,848 %, 98,018 %, для соединений 1, 2, 3, 4, 5, 6 соответственно [6].

Прогноз токсичности синтезированных соединений представлен в таблице 3.

Таблица 3. Токсичность анализируемых соединений

№ / Соединение	1	2	3	4	5	6
Токсичность по AMES	+	+	+	–	+	–
Максимально переносимая доза для человека, мг/кг/сут.	0,087	0,24	0,125	0,187	0,371	0,508
Пероральная острая токсичность для крыс (LD50), моль/кг	1,894	2,161	2,164	2,265	2,467	2,14
Пероральная хроническая токсичность для крыс (LOAEL), log мг/кг массы тела/сут.	1,989	1,862	1,959	1,345	1,293	1,545
Гепатотоксичность	+	+	–	–	–	–
Сенсибилизация кожи	–	–	–	–	–	–

Выявлено, что у соединений 4 и 6 ожидается низкая токсичность.

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице 4.

Таблица 4. Характеристики изучаемых соединений

№	Шифр соединения	Выход, %	Температура плавления, °С	ИК спектр, υ, $см^{-1}$ (вазел. масло)	УФ-спектры поглощения (λ_{max}), нм (этиловый спирт)	Спектр ЯМР^{1}Н (400 МГц, $CDCl_3$)
1.	X3Aphen	21	171–172	ν транс –CH = CH- виниленовой группы 3059, C = O (хромона) 1662, C = O 1612, C = C (пиронового ядра) 1590	229, 280, 309	δ 8.70 (д, J = 15.4 Hz, 1H), 8.32 (д, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (с, 1H), 8.12 (д, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (т, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (т, J = 6.9 Hz, 1H), 7.50 (кв, J = 7.5 Hz, 5H).
2.	X3Aphen-3, 4-диCH_3	33	181–182	ν транс –CH = CH-3070, 1718, 1682, C = O 1699, C = O 1665, C = C (хромона) 1603	230, 309	δ 8.65 (д, J = 15.3 Hz, 1H), 8.30 (д, J = 7.5 Hz, 1H), 8.19 (с, 1H), 7.86 (д, J = 11.1 Hz, 2H),7.70 (т, J = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (дд, J = 14.6, 7.6 Hz, 3H), 7.24 (д, J = 7.7 Hz, 1H), 2.33 (с, 3H), 2.32

						(с, 3H).
3.	X3Aphen-2-OH, 5-CH_3	60	205	ν OH 3590, транс -CH = CH-3050, 1697, C = O 1644, C = O 1666, C = C (пиронового ядра) 1613	229, 312	δ 12.67 (с, 1H), 8.80 (д, J = 15.2 Hz, 1H), 8.32 (д, J = 7.8 Hz, 1H), 8.22 (с, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.73 (т, J = 7.6 Hz 1H),7.57 – 7.45 (м, 3H), 7.30 (д, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (д, J = 8.4 Hz, 1H), 2.35 (с, 3H).
4.	X3Aphen-2-OH, 5-F	47	208	ν OH 3600, транс –CH = CH-3050, 1713, C = O 1661, C = O 1713, C = C (пиронового ядра) 1613	234, 315	δ 12.56 (с, 1H), 8.74 (д, J = 15.1 Hz, 1H), 8.32 (д, J = 7.9 Hz, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.82 – 7.66 (м, 2H), 7.58 (с, 1H), 7.52 (дд, J = 11.6, 7.8 Hz, 3H), 7.25 – 7.20 (м, 1H),6.98 (дд, J = 9.1,4.7 Hz, 1H).
5.	X3Aphen-2-OH, 3-CH_3, 5-I	60	223	ν OH 3250, 3590, транс-CH = CH-3056, 1670, C	238, 322	δ 13.63 (с, 1H), 8.82 (д, J = 15.1 Hz,

				= O1651, C = C (хромона) 1609 (вазел. масло)		1H), 8.31 (дд, J = 7.8, 1H), 8.23 (с, 1H), 7.81 (с, 2H), 7.75 (т, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (с, 1H), 7.55 – 7.47 (м, 2H), 2.34 (с, 3H).
6.	X3Aphen-2-OH, 4-OCH_3	60	201	ν OH 3600, транс-CH = CH-3050, 1713, C = O 1587, C = C (пиронового ядра) 1592, OH 1358	231, 313, 395	δ 12.45 (с, 1H), 8.77 (д, J = 15.1 Hz, 1H), 8.31 (д, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (с, 1H),7.73 (т, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (м, 4H), 7.14 (дд, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 6.96 (д, J = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (с, 3H).

Ангиопротекторная активность

Из числа полученных соединений наибольшую активность в отношении сосудистой проницаемости показали вещества 4, 5 и 6. Несколько меньшая активность характерна для соединений 2 и 3. Соотношение активности соединений с диаграммой следующее: чем ниже столбец на диаграмме, тем выше активность, и соответственно чем выше столбец, тем ниже проявляемая активность.

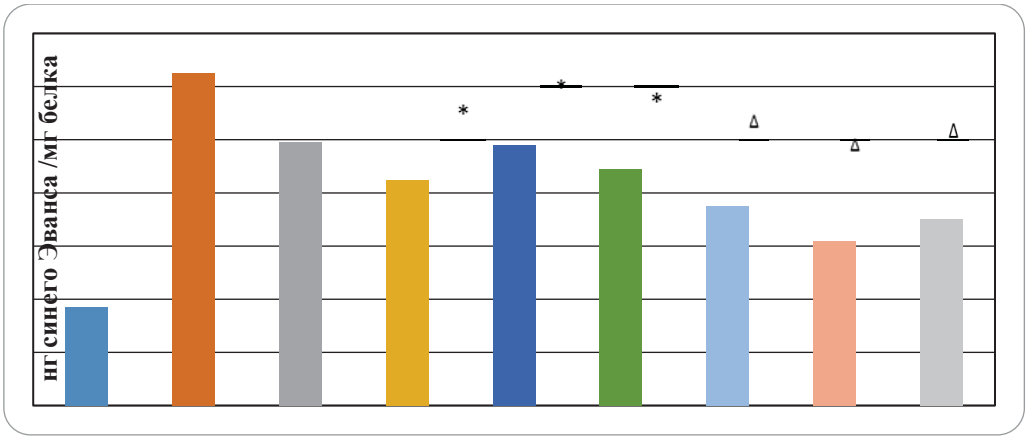


Рис. 1. Влияние изучаемых веществ и препарата сравнения на выраженность экстравазации «синего Эванса» при экспериментальной сосудистой дисфункции у крыс. # – достоверно относительно ПК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); * – достоверно относительно НК группы животных (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$); Δ – достоверно относительно группы животных, получавших «Детралекс» (критерий Ньюмена – Кейлса, $p < 0,05$)

Заключение

У синтезированных соединений выявлена ангиопротекторная активность, которая у веществ 4, 5 и 6 выше (24,2 %; 37,4 %; 29,3 % соответственно) по сравнению с «Детралексом». Все анализируемые соединения соответствуют требованиям правил Липински, Гхозе, Вебер, Эган и Мюгге.

Литература

1. Osipova, V. P. Synthesis and antioxidant activity of new hydroxy derivatives of chalcones / V. P. Osipova, M. A. Polovinkina, L. R. Telekova, A. V. Velikorodov, N. N. Stepkina, N. T. Berberova // Russian Chemical Bulletin, International Edition. 2020.Vol. 69, no. 3. – Pp. 504–509.

2. Руковицина, В. М. Синтез оксимов производных хромон-3-альдегида и дигидрохалкона, оказывающих антиамилоидное действие / В. М. Руковицина, Д. И. Поздняков, С. Л. Аджиахметова, Э. Т. Оганесян // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Естественные и точные науки. 2025. Т. 19, № 2. – С. 12–20.

3. Polovinkina, M. A. Matishov G. G. Activity of Hydroxy Derivatives of Chalcones toward Superoxide Anion Radical / M. A. Polovinkina, V. P.Osipova, A. D. Osipova, N. T. Berberova, A. V. Velikorodov, G. G. Matishov // Doklady Chemistry. 2021. Vol. 500. – Pp. 184–187.

4. Sahu, N. K. Exploring Pharmacological Significance of Chalcone Scaffold: A Review / N. K. Sahu, S. S. Balbhadra, J. Choudhary, D. V. Kohli // Current Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 19. – Pp. 209–225.

5. Kakkos, S. K. New data on chronic venous disease: a new place for cyclo 3® fort / S. K. Kakkos, E. Bouskela, A. Jawien, A. N. Nicolaides // International Angiology. 2018. Vol. 37. – Pp. 85–92.

6. Rukovitsina, V. M. Synthesis and study of the effect of 3-substituted chromone derivatives on changes in the activity of mitochondrial complex III under experimental cerebral ischemia / V. M. Rukovitsina, E. T. Oganesyan, D. I. Pozdnyakov// Journal of Research in Pharmacy. 2022. Vol. 23, no. 6. – Pp. 408–420.

7. 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. // Scientific Reports. 2017. Vol. 7, no. 1. – P. 42717.

8. Горишний, В. Я. Синтез, физико-химические свойства, биоподобие и противоопухолевая активность эфиров и амидов 2-[5-(4-бромбензилиден)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-3-ил]-3-метилбутановой кислоты // Журнал органической химии. 2021. Т. 57, № 1. – С. 35–42.

9. Шумадалова, А. В. Синтез и *in silico* прогноз фармакологической активности новых гидразонопроизводных тиетансодержащего пиримидина / А. В. Шумадалова, Ю. И. Виноградова, Д. Р. Хузин // Инновации в медицине и фармации. 2023. – С. 600–603.

10. Wick, M. J. An Optimized Evans Blue Protocol to Assess Vascular Leak in the Mouse / M. J. Wick, J. W. Harral, Z. L. Loomis, E. C. Dempsey // Journal of Visualized Experiments. 2018. № 139. – P. 57037.

Поступила в редакцию 29 октября 2025 г.
Принята 22 ноября 2025 г.

UDC 577.127; 303.447.32

DOI: 10.21779/2542-0321-2025-40-4-130–138

Synthesis and Study of Drug-Likeness Criteria of Chromone Analogs of Chalcone

V. M. Rukovitsina, D. I. Pozdnyakov, E. T. Oganesyan

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University; Russia, 357532, Pyatigorsk, Kalinina av., 11; rukovitsina.vika@mail.ru

Abstract. Targeted synthesis is typically used to obtain new compounds with desired properties. We have chosen chalcon as the basic structure as a substance that, according to literature data, is characterized by a wide range of pharmacological activity.

The aim of this study was to synthesize, identify, and analyze chromone analogs of chalcone for compliance with the Lipinski, Ghose, Veber, Egan, and Muegge rules, followed by an assessment of their angioprotective activity. The compounds were tested for compliance with the Lipinski, Ghose, Veber, Egan, and Muegge rules. All the compounds were found to exhibit high angioprotective activity combined with low toxicity. This activity was higher for some compounds than for the reference drug, Detralex. The synthesized compounds were identified using IR, UV, and H NMR spectroscopy, and their characteristics were studied. A high degree of compliance with the «rule of five» criteria may serve as a basis for further in-depth research.

Keywords: chromone chalcone analogs, angioprotective activity, criteria of the «rules of five».

Received 29 October, 2025
Accepted 22 November, 2025