

## طراحی، سنتز و ارزیابی بیولوژیکی مشتقات جدیدی از هیبرید کومارین-چالکن با خواص آنتی اکسیدانی و آنتی آپوپتوتیک، در مدل حیوانی ایسکمی-ریپرفیوژن مغزی

مریم محمدنیا (دانشجوی داروسازی عمومی)<sup>۱\*</sup>، قربانگل اصحابی (استادیار)<sup>۱</sup>، علیرضا فرومدی (استاد)<sup>۱</sup>، زهرا یعقوبی (کارشناسی ارشد)<sup>۱</sup>، فردین صحتی (دانشجوی دکتری تخصصی)<sup>۱</sup>، زهرا امام‌قلی پور (دانشجوی دکتری تخصصی)<sup>۱</sup>، ریحانه عباسی (دانشجوی داروسازی عمومی)<sup>۲</sup>  
۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
۲- گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مریم محمدنیا: maryamf1378@gmail.com

### چکیده

هدف: بعد از وقوع ایسکمی مغزی، استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین شرایط پاتولوژیکی است که قسمت‌های مختلف مغز، بسته به میزان حساسیت به کاهش اکسیژن با آن دست و پنجه نرم می‌کنند. با این که شناخت این شرایط به سال‌های دور برمی‌گردد اما یک روش درمانی مشخص که در پروتکل‌های جهانی ذکر شود تا امروز به تعویق افتاده است. بنابراین تحقیقات و بررسی‌ها برای کشف دارو هم‌چنان با قدرت ادامه دارد.

مواد و روش‌ها: تلاش‌های ما برای طراحی و سنتز مولکول‌های جدید بر اساس مبنا قرار دادن ترکیبات طبیعی، هیبریداسیون مولکول‌های اثربخش با یکدیگر، آنالیز مدل مولکولی برای اتصال به رسپتوری که منجر به فعال شدن مسیرهای استرس اکسیداتیو شود در نهایت منجر به طراحی دسته‌ای از مشتقات مولکولی با اثر چشم‌گیر در کاهش اثرات استرس اکسیداتیو شده است. یافته‌ها: در این مطالعه دسته‌ای جدید از مشتقات با هیبریداسیون چالکن‌ها و کومارین‌ها که هر دو دسته‌ای این مولکول‌ها دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی اثبات شده هستند، طراحی و سنتز شد. در این سری، ترکیبات ۱، ۷ و ۱۴ نه تنها توانستند با استرس اکسیداتیو القاء شده توسط هیدروژن پراکسید بر نورون‌های کشت شده‌ی هیپوکمپ مقابله کنند؛ بلکه ترکیب ۱ در مدل حیوانی آسیب ایسکمی ریپرفیوژن مغزی توانست کاملاً اثربخش باشد. در تست‌های رفتاری هم‌چون EPM، open-field و novel-object موش‌های گروه درمان نسبت به گروه کنترل، این تأثیر را به خوبی در عملکرد خود نشان دادند.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی نتایج in vitro و in vivo نشان دادند که ترکیب ۱ می‌تواند به‌عنوان یک گزینه‌ی درمانی در تخریب ناشی از خون‌رسانی مجدد ایسکمی به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی و محافظت‌کننده‌ی سلولی و نورونی استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی ریپرفیوژن مغزی، استرس اکسیداتیو، چالکن، کومارین، آنتی‌اکسیدان



# Design, synthesis and biological evaluation of coumarin-chalcone hybrid derivatives with antioxidant and antiapoptotic properties in an animal model of cerebral ischemia-reperfusion

Maryam Mohammadnia (Pharm.D Candidate)<sup>2\*</sup>, Ghorbangol Ashabi (Associate Professor)<sup>1</sup>, Alireza Foroumadi (Professor)<sup>1</sup>, Zahra Yaghoobi (M.Sc)<sup>1</sup>, Fardin Sehati (Ph.D Candidate)<sup>1</sup>, Zahra Emamgholipour (Ph.D Candidate)<sup>1</sup>, Reyhaneh Abbasi (Pharm.D Candidate)<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Maryam Mohammadnia: maryamf1378@gmail.com

**Introduction:** After a cerebral ischemia-reperfusion, one of the most important clinical states is oxidative stress, which affects different parts of the brain in different ways based on how sensitive they are to oxygen deficiency. Even though this illness has been known for a long time, it has taken until today for a specific treatment method to be added to global guidelines. Therefore, studies and research are still going on to find a strong antioxidant drug.

**Methods and Materials:** Our attempts to design and synthesize new molecules based on natural compounds, hybridization of effective molecules, and study of the molecular model for binding to the receptor that leads to the triggering of oxidative stress pathways led to the creation of a class of derivatives that has a very powerful effect on reducing oxidative stress.

**Results:** In this study, a new class of derivatives was made by combining chalcones and coumarins, both of which have been shown to have antioxidant properties. Compounds 1, 7, and 14 in this series were able to counteract the effect of oxidative stress caused by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on cultured hippocampal neurons and significantly increased cell viability. Compound 1 was also effective in an animal model of cerebral ischemia-reperfusion injury. In behavioral tests such as open-field, EPM and novel-object rats in the treatment group showed a significant change compared to the control group.

**Conclusion:** In general, both in vitro and in vivo tests show that compound 1 can be used to treat brain ischemia-reperfusion damage as a strong antioxidant that protects neurons and cells.

**Keywords:** Cerebral Ischemia-Reperfusion, Oxidative stress, Chalcone, Coumarin, Anti-oxidant

