

4. Rezumat

Proiectul 17.80013.8007.07/Ua ”Sinteza, proprietățile, structura moleculară și cristalină a liganzilor receptorilor benzodiazepinici și fibrinogenici”

Proiectul *SARBEFIREC* ține atât de designul, sinteza, determinarea structurii și a proprietăților unor potențiali liganzi ai benzodiazepinelor și receptorilor fibrinogenici, cât și de studiul corelației ”structură – proprietăți – mecanismul molecular de acțiune”. În corespundere cu planul de realizare al acestui proiect a fost efectuat studiul structural cu raze X pentru 12 compuși, a fost stabilită și analizată structura moleculară și cristalină a acestora. A fost investigată structura a 9 compuși în fază monocristalină, derivați ai 1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepinei având diferiți substituenți în poziția 1, 3, 5 și 7: 3-((Z)-4-clorbenziliden)-5-((E)-4-clorstiril)-1,3-dihidro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-one (**1**); acetat de metil-2-(7-brom-3-etoxi-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4] diazepin-1-il) (**2**); acetat de metil-(Z)-2-(7-brom-3-(2-clorbenziliden)-5-(2-clorfenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il) (**3**); 7-brom-5-(2'-clor)fenil-3-((2'-fluorfenil)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[e][1,4] diazepin-2-one (**4**); acetat de metil 2-(7-brom-5-(2'-clor)fenil-3-((2'-fluorfenil)amino)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il) (**5**); (3Z)-7-brom-5-fenil-3-(chinoxalin-5-ilmetilen)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepină-2-one (**7**); 7-brom-5-(2-clorfenil)-3-((4-(trifluormetil)fenil)amino)-1,3-dihidro-2H-benzo[e][1,4]diazepin-2-one (**10**); acetat de metil-2-(7-brom-5-(2-clorfenil)-2-oxo-3-((4-(trifluormetil)fenil)amino)-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il) (**11**) 7-((difluormetil)tio)-1-metil-5-fenil-1,3-dihidro-2H-benzo[e][1,4] diazepin-2-one (**12**) în calitate de receptori ai liganzilor benzodiazepinici centrali și a receptorilor TSPO. Ca urmare au fost stabiliți parametrii geometrici ai moleculelor și au fost analizate particularitățile din structura acestor compuși în funcție de substituentul utilizat și specificul interacțiunilor intermoleculare. Compusul **1** este un analgezic nou și se deosebește de ceilalte benzodiazepine prin lipsa substituentului în poziția 7, însă în structura lui cristalină se păstrează formarea dimerilor moleculari via sintonii $R_2^2(8)$, formați prin două legături de hidrogen cu participarea fragmentelor amide. Studiul afinității compușilor **4** și **5** pentru receptorii benzodiazepinici centrali și periferici ai sistemului central nervos (SNC) și TSPO (translocatori proteici) a evidențiat că **4** posedă afinitatea mai înaltă față de ambele tipuri de receptori, pe când **5** este mai selectiv pentru receptorii TSPO, fapt determinat de substituenții diferiți din poziția 1 în fragmentul benzodiazepinic și deci caracterului diferit al interacțiunilor intermoleculare. Stabilirea unor noi candidați în calitate de liganzi selectivi ai receptorilor benzodiazepinici și potențiali analgetici a fost motivul de sinteză a diverselor 1,4-benzodiazepine cu diferiți substituenți aril în poziția 3 (naftalide și heteronaftalide). Compusul **7** evidențiază, pe lângă dimerizarea așteptată a moleculelor prin intermediul sintonilor supramoleculari $R_2^2(8)$, interacțiuni de tip stacking pronunțate între fragmentele planare de chinoxalină.

Cu scopul studiului corelației "structura-afinitatea" benzodiazepinelor ce conțin fluor în pozițiile 3 și 7 față de receptorii sistemului central nervos (SNC) au fost investigați din punct de vedere structural compușii **10** și **12**, care sunt liganzi selectivi pentru receptorii benzodiazepinici centrali având IC_{50} egal cu 110 și 72 nM, ce e o valoare apropiată de afinitatea anxiolicului hipnosedativ cunoscut levan®IC. Includerea substituentului de acetate de metil în poziția 1 în compusul **10** a dus la formarea compusului **11** pentru care a fost stabilită

o lipsă totală a afinității față de receptorii benzodiazepinici centrali și periferici (TSPO), fapt ce a evidențiat influență negativă a substiturului în poziția 1 a heterociclului asupra afinității față de receptorii benzodiazepinici centrali și periferici.

Receptorii fibrinogenici (integrină $\alpha_{IIb}\beta_3$) sunt atractivi din cauza atenției considerabile ca ținte terapeutice promițătoare și antagoniștii acestora, ce pot fi aplicați la tratarea diverselor tulburări trombotice așa cum ar fi angina instabilă, infarctul miocardic, boală cardiacă ischemică, ateroscleroză și accidentul vascular cerebral. În această lucrare de cercetare un accept s-a pus pe studiul cu raze X al structurii cristaline și a proprietăților antiagregative a clorurii sulfatului de 6-(4-piperazinium-4-il-benzoilamino)-2-(piperazin-1-ium)-4-oxo-3,4-dihidrochinazolin-1-ium tetrahidrat (**6**). Molecula de bază este triplu protonată, iar atomii de hidrogen sunt localizați pe lângă atomii de azot din fragmentul de chinazolină și cei terminali din fragmentele piperazine. Cationii organici sunt uniți în dimer via sintonii R_2^2 (8), aceștea fiind formați prin N-H...O(C=O) antrenând fragmentul chinazolinic, iar dimerii în continuare interacționează cu anionii și moleculele de apă prin legăturile de hidrogen clasice și de tip charge-assisted. Activitatea funcțională a fost determinată prin măsurarea inhibării agregării plachetelor în plasma bogată în plachete umane prin metoda lui Born și a stabilit că compusul **6** inhibă agregarea plachetară.

Crearea compușilor noi cu proprietăți antimicrobiene, antifungice, antitumorale, antioxidante, citotoxicitate, antiproliferative, antiinflamatorii, hepatoprotective ș.a. a dus la formarea și studiul compusului (E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-clorfenil)prop-2-en-1-one (**8**), structura cărui a fost stabilită și cu ajutorul metodei bazate pe difracția razelor X pe monocristal. Acesta deasemenea va servi ca precursori pentru sinteza unui șir de compuși cu activitate biologică.

Compusul 5 [(E)-2-arilvinil]-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one a fost utilizat ca material pentru obținerea a noi analgezice cu proprietăți antiinflamatorii și nonpsihotropice. Studiul structural cu ajutorul razelor X a stabilit că alchilarea acestui compus a dus la formarea unui compus neașteptat ca rezultat în care a avut loc micșorarea heterociclului și anume la formarea compusului (E)-4-(4-clorostiril)-3-(dimetilamino)-1-metilchinolin-2(1H)-one (**9**).