

АФІНІТЕТ ДО TSPO РЕЦЕПТОРІВ ЦНС НОВИХ 3-ПОХІДНИХ 7-БРОМ-5-АРИЛ-1,2-ДИГІДРО-3H-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2- ОНУ

Онофрійчук С.О.

Науковий керівник – зав. каф. «Органічних та фармацевтичних технологій», док. хім. наук
Кушенко Б.В.

Вступ. Похідні 1,4-бенздіазепін-2-ону отримали широке розповсюдження в психоневрологічній клініці та інших областях практичної медицини: анестезіології, гінекології тощо. Широке застосування бенздіазепінів пов'язане з їх фармакологічними властивостями – анксиолітичними, снодійними, седативними та ін. Ліганди TSPO рецепторів потенційно являють собою дуже перспективні лікарські засоби для діагностики та лікування найрізноманітніших патологій, а крім того – інструмент для фундаментальних медико-біологічних досліджень. Фармакологічні засоби, що взаємодіють з TSPO рецепторами, можуть в значній мірі вирішити багато задач сучасної онкології, психіатрії, допомогти в розкритті патогенетичних механізмів психо-, онко- та інших патологій, фундаментальних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії.

У зв'язку з вищевикладеним, **метароботи** – скринінг нових лігандів TSPO рецепторів у ряді 1- та 3-заміщених похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону.

Методи. Для визначення афінітетусполук до рецепторів використовували радіорецепторний метод аналізу. Його сутність полягає у конкурентному витісненні радіоактивно-міченого ліганду досліджуваною речовиною з місць його специфічного зв'язування з рецептором. В якості ступеня витіснення брали величини інгібування специфічного зв'язування радіоліганду [³H]PK 11195 з TSPO рецепторами в концентрації $1 \cdot 10^{-6}$ М досліджуваними сполуками. За ступенем витіснення радіоактивно-міченого ліганду досліджуваною сполукою визначається спорідненість цієї сполуки до рецептору.

Досліджувані сполуки ряду 1,3-похідних 7-бром-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону синтезовані під керівництвом ст.н.с. к.х.н. Павловського В.І. у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України. Джерело TSPO рецепторів- мітохондріальні мембрани головного мозку щурів лінії Wistar. У якості радіоактивного ліганду використовували [³H]PK11195 (1-(2-хлорфеніл)-N-метил-N-(1-метилпропіл)-3-ізохінолінкарбоксамід) (NEN LifeScienceProducts, Inc. Boston, MA).

Результати.Методом радіолігандного аналізу проведено скринінг 15 нових похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону, які містять 3-бензиліден-, 3-ариламіно-, 1-метоксикарбонілметил-, 1-гідразинокарбонілметильні замісники, як потенційних лігандів TSPO рецепторів ЦНС.

Виявлені чотири високоафінні сполуки: 7-бром-5-феніл-3-(*орто*-хлор)феніламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он, 7-бром-5-феніл-3-(*пара*-хлор)феніламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он, 7-бром-3-(ізохінолін-8-ілметилен)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он, 7-бром-1-метоксикарбонілметил-5-(*орто*-хлор)феніл-3-(*пара*-хлор)феніламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он ($I = 83,1\%$, $I = 79,9\%$, $I = 84,1\%$ та $I = 84,6\%$, відповідно), які представляють інтерес для подальших фармакологічних досліджень.

Виявлено, що основним структурним фрагментом, що визначає тропність зв'язування 3-ариламінопохідних 7-бром-1-метоксикарбонілметил-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з TSPO рецепторами є наявність у *пара*-положенні ариламінового фрагменту електронегативного замісника (атому хлору).

Висновки. У результаті проведеного аналізу виявлені високоафінні ліганди TSPO рецепторів надані для подальшого вивчення.