Облікова картка ДіР

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0224U002872

Державний реєстраційний номер: 0120U100179

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-03-2024

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Синтез хіральних 3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепіну. Вивчення афінітету похідних флавоноїду та модифікованих похідних 1,4-бенздіазепіну або 1,5-бензодіазоцину до центральних бенздіазепінових рецепторів. Встановлення фармакологічних властивостей сполук-хітів. Аналіз механізмів центральної нейроактивної дії.

Початок етапу: 01.2022

Закінчення етапу: 12.2022

Вид звітного документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03534535

Місцезнаходження: Люстдорфська дорога, буд. 86, м. Одеса, Одеська обл., 65080, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380487662044

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00019270

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 54, м. Київ, 01601, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442343243

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрям фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541030

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 2280.959

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Хіральні нейротропні сполуки - ліганди рецепторів ЦНС. Синтез, структура, зв'язок "структура-властивості"

Назва роботи англійською:

Chiral neurotropic compounds, ligands of CNS receptors. Synthesis, Structure, Structure-Property Relationship

Реферат українською:

Мета дослідження: Встановлення фармакологічних властивостей отриманих сполук та скрінінг за афінітетом бенздіазепінових рецепторів ЦНС. Синтез хіральних 3-алкил-3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону. Було проведено скринінгові дослідження індивідуальних S- та R-енантіомерів 3-метилпохідних 7-нітро-заміщених 1,4-бенздіазепінів та 7-бром-5-(2,4-діхлорфеніл)-3-метил-1,4-бенздіазепіну на мишах в тестах «відкритого поля», коразол-індукованих судом та «трижня, що обертається». (3R)-7-бром-5-(2,4-діхлорфеніл)-3-метил-1,4-бенздіазепіну проявляє анксіолітичні властивості в інтервалі доз 4-12,7 мкмоль/кг. 3-(S)-7-бром-5-(2,4-діхлорфеніл)-3-метил-1,4-бенздіазепіну в дозі 4 мкмоль/кг викликає підвищення часу перебування експериментальних тварин у центральній зоні, що вказує на прояв значних анксіолітичних властивостей сполуки. (3S)-5-(2-хлорфеніл)-3-метил-7-нітро- та (3S)-7-бром-5-(2,4-діхлорфеніл)-3-метил-1,4-бенздіазепіну не виявили протисудомних властивостей у тести по антагонізму з коразолом. (3R)-3-метил-7-нітро-5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-он продемонстрував помірну протисудомну активність. Найбільш активними виявилися (3S)-3-метил-7-нітро-5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-он та (3R)-5-(2-хлорфеніл)-3-метил-7-нітро-1,4-бенздіазепін-2-ону. Останні сполуки виявили активність, більшу ніж у клоназепаму та феназепаму. У тесті «стрижня, що обертається» сполуки здебільшого проявили помірну міорелаксантну дію у дозах 4-40 мкмоль/кг. Виразну міорелаксантну дію проявляе лише (3S)-3-метил-7-нітро-5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-он, у досліджуваному інтервалі доз сполука викликає 100 % ефекту. Синтезовано низьку 3-алкил-3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону. Методом радіолігандного аналізу встановлено афінітет індивідуальних S- та R-енантіомерів 3-метилпохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону до центральних бенздіазепінових рецепторів.

Реферат англійською:

The purpose of the research: Establishing the pharmacological properties of the obtained compounds and screening according to the affinity of benzodiazepine receptors of the central nervous system. Synthesis of chiral 3-alkyl-3-alkoxy derivatives of 1,4-benzdiazepin-2-one. Screening studies of individual S- and R-enantiomers of 3-methyl derivatives of 7-nitro-substituted 1,4-benzdiazepines and 7-bromo-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,4-benzdiazepine were carried out in mice in the "open field", corazol-induced seizure and "rotating trident" tests. (3R)-7-bromo-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,4-benzdiazepine exhibits anxiolytic properties in the dose range of 4-12.7 μmol/kg. 3-(S)-7-bromo-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,4-benzdiazepine at a dose of 4 μmol/kg causes an increase in the time spent by experimental animals in the central zone, which indicates the manifestation of significant anxiolytic properties of the compound. (3S)-5-(2-chlorophenyl)-3-methyl-7-nitro- and (3S)-7-bromo-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,4-benzdiazepine were not detected anticonvulsant properties in antagonism tests with corazol. (3R)-3-methyl-7-nitro-5-phenyl-1,4-benzdiazepin-2-one showed moderate anticonvulsant activity. The most active were (3S)-3-methyl-7-nitro-5-phenyl-1,4-benzdiazepin-2-one and (3R)-5-(2-chlorophenyl)-3-methyl-7-nitro-1 ,4-benzdiazepin-2-one. The latter compounds showed activity greater than that of clonazepam and phenazepam. In the "rotating rod" test, the compounds mostly showed a moderate muscle relaxant effect at doses of 4-40 μmol/kg. Only (3S)-3-methyl-7-nitro-5-phenyl-1,4-benzdiazepin-2-one exhibits a pronounced myorelaxant effect; in the tested dose range, the compound causes 100% of the effect. A low level of 3-alkyl-3-alkoxy derivatives of 1,4-benzdiazepin-2-one was synthesized. The affinity of individual S- and R-enantiomers of 3-methyl derivatives of 1,4-benzdiazepin-2-one to central benzodiazepine receptors was

established by radioligand analysis.

Індекс УДК: 547.8, 547.891.2+615.217+577.32'17.012:543.422.25+542.943+547.1:541.6+615.21.213+615.214.22+615.03.034+615.

Коди тематичних рубрик: 31.21.27.07

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Крисько Андрій Арнольдович

Науковий ступінь: к. х. н.

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Науковий звіт про результати щодо скрінінгу фармакологічних властивостей та отриманих сполук за афінітетом до бенздіазепінових рецепторів ЦНС. Енантіомери 5-арилзамішених 3-метил-7-нітро-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-онів. Ряд 3-алкоксипохідних 3-алкил-1,4-бенздіазепін-2-ону.

Назва НТП англійською: Scientific report on the results of the screening of pharmacological properties and the obtained compounds according to the affinity of benzodiazepine receptors of the CNS. Enantiomers of 5-aryl mixed 3-methyl-7-nitro-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones. A series of 3-alkyl-1,4-benzdiazepin-2-one 3-alkyl derivatives.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Матеріали, Методи, теорії

Галузь застосування: Дослідження й експериментальні розробки у сфері інших природничих і технічних наук, медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: У звіті представлено методи синтезу синтезу та підтвердження структури нових хіральних 3-алкил-3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону. Описано фармакологічні властивості цільових сполук.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Створення принципово нової продукції (матеріалів, технологій тощо) для забезпечення експортного потенціалу та заміщенню імпорту, Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

- **Початок етапу:** 01.2022
- **Закінчення етапу:** 12.2022

Споживачі продукції: Фармацевтичні підприємства. Вищі навчальні заклади.

Перспективні ринки: Україна

Характер співробітництва з інвестором

- **Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:**
- **Права, що надаються інвестору після завершення роботи:**
- **Наявність бізнес-плану:**
- **Техніко-економічне обгрунтування:**
- **Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:**
- **Очікуваний термін окупності (років):**
- **Додаткова інформація:**

IX. Бібліографічний опис

Larionov V. B., Golovenko M. Ya. Subunit-dependent interaction of the innovative analgesic propoxazepam with the GABA type A receptor. Фізіол. журн. – 2022. - Т. 68, № 3, додаток.- С. 22. Golovenko M., Reder A., Larionov V., Andronati S. Metabolic profile and mechanisms reaction of receptor gaba-targeted propoxazepam in human hepatocytes. Biotechnologia Acta. - 2022. - 15(1). - P. 43-51.

Golovenko M.Ya., Reder A.S., Larionov V.B., Andronati A.S. Species differences metabolism in vitro model of a novel analgesic Propoxazepam with polymodal mechanism of action. GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 2022. - 19 (02). - P. 1-7.

Ларіонов В.Б., Акішева В.С., Головенко М.Я., Макаренко О.А., Борисюк І.Ю. Пригнічення термоіндукованої денатурації бичачого сироваткового альбуміну пропоксазепамом та його фармакологічні наслідки. Доп. Нац. акад. наук Укр. - 2022. - № 3. - С. 77-86.

Корнилов О.Ю., Крисько А.А., Крисько О.Л., Самбурський С.Е. Метод синтезу оптично чистих енантіомерів 5-арил заміщених 3-метил-7-нітро-1,2-дигідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-онів. Вісн. Одеського нац. ун-ту. Сер. Хімія. – 2022. – Т. 27, Вип. 2(82). – С. 76-82

Бачинський С.Ю., Ішков Ю.В., Кравцов В.Х., Андронаті С.А. Заміщені амінохалкони як вихідні сполуки для отримання нових похідних 1,4-бензодіазепінів. Вісн. Одеського нац. ун-ту. Сер. Хімія. – 2022 – Т. 27. Вип. 2(82). – С.83-92.

Головенко М.Я. Катіонні канали – молекулярні мішені для потенційних лікарських засобів з анальгетичним механізмом дії. Фізіол. журн. – 2022. - Т. 68, № 5. - С. 89-103

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи Кузьмін Віктор Євгенович
д. х. н.

Перелік осіб-виконавців

Іллюшко Наталія Олександрівна

Бачинський Сергій Юрійович
(к. х. н.)

Буренкова Наталія Олександрівна
(молодший науковий співробітник)

Головенко Микола Якович
(д. б. н.)

Корнілов Олександр Юрійович
(молодший науковий співробітник)

Крисько Андрій Арнольдович
(к. х. н., 02.00.03)

Крисько Ольга Леонтіївна
(к. б. н.)

Ларіонов Віталій Борисович
(д. б. н., 14.03.05)

Цапенко Жанна Миколаївна
(к. б. н., молодший науковий співробітник)

Відповідальний за підготовку облікових документів Іллюшко Н. О.

Телефон +38 (067) 724-39-55

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності