

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0225U000241

Державний реєстраційний номер: 0120U100179

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 07-01-2025

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 5

Назва етапу: Пошук можливостей синтезу нових оптично активних похідних 1,4-бенздіазепіну або 1,5-бензодіазоцину та арилпіперазинів. Вивчення афінітету отриманих похідних до відповідних рецепторів та встановлення фармакологічних властивостей. SAR аналіз зв'язку між структурою, афінітетом до відповідних рецепторів і фармакологічними властивостями лігандів рецепторів ЦНС. Встановлення структурних параметрів, які визначають фізіологічну активність потенційних лігандів рецепторів ЦНС.

Початок етапу: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

Вид звітнього документа: Остаточний 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)

Напрямок 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: Синтез нових хіральних лігандів бенздіазепінових та серотонінових рецепторів ЦНС. Встановлення залежності ліганд-рецепторної взаємодії, фармакологічних властивостей від структури та конфігурації оптичного центру. Запропоновано метод отримання оптичноактивних 3-алкілзаміщених 1,4-бенздіазепін-2-онів, на основі конденсації 2-амінобензофенонів з хлорангідридами L- або D- α -амінокислот. Показано переваги вищевказаного методу в порівнянні з N-карбоксиангідридним методом. Синтезовано хіральні похідні 1,4-бенздіазепіну, що містять карбоксильну, складно ефірну або амідну групу. Синтезовано низьку 3-алкіл-3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону. Методом радіолігандного аналізу встановлено афінітет S- та R-енантіомерів 3-метилпохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону до ЦБДР. Виходячи з Фенібуту за три стадії було синтезовано пара оптичних ізомерів 4-фенілпіролідін-2-ону, які були використані як білдінг-блоки для отримання лігандів 5-HT_{1A}-R. В якості інших термінальних «амідних» фрагментів використовували також L- або D-пироглутамінові кислоти. Було проведено скринінгові дослідження (протисудомних, анксиолітичних та міорелаксантних властивостей) оптичноактивних 3-алкілзаміщених 1,4-бенздіазепін-2-онів на мишах. У тесті «відкритого поля» найбільший анксиолітичний ефект продемонстрували сполуки R-3-метил-7-хлор-, S-3-метил-7-хлор-5-(о-хлорфеніл)- та R-3-метил-7-бром-5-(о-фторфеніл)-1,4-бенздіазепіни. Найбільшу протисудомну активність проявляли (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-он. Останні сполуки виявили активність, більшу ніж у клоназепаму (19 мкмоль/кг) та феназепаму (106 мкмоль/кг). У тесті «стрижня, що обертається» виразну міорелаксантну дію проявляв (3S)-3-метил-7-нітро-5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-он, у досліджуваному інтервалі доз (4-40 мкмоль/кг) сполука викликає 100 % ефекту.

Реферат англійською:

The purpose of the research: Synthesis of new chiral ligands of benzodiazepine and serotonin receptors of the CNS. Establishment of the dependence of ligand-receptor interaction, pharmacological properties on the structure and configuration of the optical center. A method for obtaining optically active 3-alkyl-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones based on the condensation of 2-aminobenzophenones from chloranhydrides of L- or D- α -amino acids is proposed. The advantages of the above method in comparison with the N-carboxyanhydride method are shown. Chiral derivatives of 1,4-benzodiazepine containing a carboxyl, ester or amide group are synthesized. Lower 3-alkyl-3-alkoxy derivatives of 1,4-benzodiazepin-2-one are synthesized. The affinity of S- and R-enantiomers of 3-methyl derivatives of 1,4-benzodiazepin-2-one for CBD was established by radioligand analysis. Starting from Phenibut, a pair of optical isomers of 4-phenylpyrrolidin-2-one were synthesized in three stages, which were used as building blocks for obtaining 5-HT_{1A}-R ligands. L- or D-pyrogutamic acids were also used as other terminal "amide" fragments. Screening studies (anticonvulsant, anxiolytic and muscle relaxant properties) of optically active 3-alkyl-substituted 1,4-benzodiazepin-2-ones were conducted in mice. In the "open field" test, the greatest anxiolytic effect was demonstrated by the compounds R-3-methyl-7-chloro-, S-3-methyl-7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-, and R-3-methyl-7-bromo-5-(o-fluorophenyl)-1,4-benzodiazepines. The greatest anticonvulsant activity was demonstrated by (3S)-3-methyl-7-nitro-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one and (3R)-5-(2-chlorophenyl)-3-methyl-7-nitro-1,4-benzodiazepin-2-one. The latter compounds showed activity greater than that of clonazepam (19 μ mol/kg) and phenazepam (106 μ mol/kg). In the "rotating rod" test, (3S)-3-methyl-7-nitro-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one exhibited a pronounced muscle relaxant effect; in the studied dose range (4-40

μmol/kg).

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: Заключний науковий звіт.

Назва НТП англійською: Final scientific report.

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 та підтвердження структури нових хіральних нейротропних сполук. Приведено данні фармакологічних властивостей отриманих 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: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

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 обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

Назва НТП українською: Ряд оптичноактивних 1,3-диметил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Назва НТП англійською: A series of optically active 1,3-dimethyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzdiazepin-2-ones.

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: Похідні 1,3-диметил-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону є потенційні нейротропні лікарські засоби

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: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

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 обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

Назва НТП українською: Похідні 1-метил-1,5-бензодіазоцину.

Назва НТП англійською: Derivatives of 1-methyl-1,5-benzodiazocine.

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: Похідні 1-метил-1,5-бензодіазоцину є потенційні нейротропні лікарські засоби

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: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

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 обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

Golovenko Nikolay, Voloshchuk Natali, Larionov Vitalii, Reder Anatolii, Andronati Sergei. Pharmacological profile of novel analgesic 1,4-benzodiazepine: a review. Scientific basis of modern medicine: collective monograph.

International Science Group. Boston: Primedia eLaunch, 2020. P. 126-143.

Головенко М.Я. Роль похідних 1,4-бензодіазепіну та споріднених сполук у вивченні морфо-функціональної організації нейрорецепторів ГАМК (огляд літератури). Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2020. – 14(6). – С. 827 – 839.

Golovenko M., Belenichev I., Larionov V., Reder A., Andronati S. Physiological aspects of rat activity, their anxiety and memory after administration of full GABAA-receptor complex agonist propoxazepam. ScienceRise: Biological Science. – 2020. – 2(23). – P. 42 – 48.

Головенко М.Я. Субодиночні композиції ГАМКА-ергічних рецепторів, що визначають різноманитні фізіологічні процеси і нейротропні властивості лікарських засобів // Клінічна фармація, 2021. – №1, Т5. – С. 13-23.

Головенко М.Я. Роль похідних 1,4-бенздіазепіну та сполучених сполук у вивченні морфофункціональної організації нейрорецепторів ГАМК (огляд літератури) // Фармакологія та лікарська токсикологія, 2021. – №6, Т14. – С. 375-388.

Головенко М.Я. Пропоксазепам – новаторський анальгетичний засіб, що гальмує гострий та хронічний біль і має полімодальний механізм дії // Вісн. НАН України, 2021. – №4. – С. 76-90.

Borisova T., Pozdnyakova N., Dudarenko M., Krisanova N., Andronati S. GABAA receptor agonist cinazepam and its active metabolite 3-hydroxyphenazepam act differently at the presynaptic site // European Neuropsychopharmacology, 2021, Volume 45, P. 39-51

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

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

Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Воліводзь І. П. Корекція флумазенілом фармакологічної дії похідних бензодіазепіну діазепаму та пропоксазепаму. Medicine and psychology: modern problems, new technologies and ways of developing outdated theories: collective monograph / Mezhiievska I., Maslovskiy V., Pavlov S. – etc. – International Science Group. – Boston: Primedia eLaunch, 2024. 386 p.

Х. Заключение відомості

Керівник юридичної особи

Кузьмін Віктор Євгенович

д. х. н., 05.14.06

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.)

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**

