

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0220U103609

Державний реєстраційний номер: 0115U002146

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 26-10-2020

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Молекулярний дизайн та синтез нових похідних арилпіперазинів - потенційних лігандів серотонінових і/або дофамінових рецепторів, вивчення їх структурних особливостей, основних, гідрофобних, фармакологічних властивостей, афінітету до відповідних рецепторів і термодинамічних параметрів ліганд - рецепторних взаємодій. Вивчення афінітету отриманих сполук до центральних і периферичних бенздіазепінових рецепторів, визначення їх внутрішньої активності буде проведено у радіорецепторному експерименті.

Початок етапу: 01.2017

Закінчення етапу: 12.2017

Вид звітнього документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

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

Код за ЄДРПОУ: 03534535

Місцезнаходження: Люстдорфська дорога, 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, 54, м. Київ, Київська обл., 01030, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442350981

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): 6541230

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 1660.51
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Ліганди бенздіазепінових, серотонінових, дофамінових і фібриногенових рецепторів. Синтез, зв'язок "структура-властивості", селективність та бі(полі)модальність дії

Назва роботи англійською:

Ligands of benzodiazepine, serotonin, dopamine, and fibrinogen receptors. Synthesis, "structure-property" relationship, selectivity and bi(poly)modality of action

Реферат українською:

Мета дослідження: Молекулярний дизайн та синтез нових похідних арилпіперазинів, вивчення їх структурних особливостей, основних, гідрофобних, фармакологічних властивостей, афінитету до відповідних рецепторів та термодинамічних параметрів ліганд – рецепторних взаємодій. Синтезовано низку нових похідних арилпіперазину – потенційних лігандів серотонінових рецепторів, вивчено їх структуру методами мас-спектрометрії та спектроскопії ^1H -ЯМР. Проведено термодинамічний аналіз комплексоутворення похідних арилпіперазину з 5-HT_{1A}-рецептором та встановлено, що неспецифічні взаємодії (ентропійний член ($-\text{T}\Delta\text{S}^\circ$) у рівнянні Гіббса) визначають зв'язування лігандів з рецепторами. У той же час специфічні взаємодії (згідно до змінень ентальпії ΔH°) не є провідними. Встановлено що ΔH° та $-\text{T}\Delta\text{S}^\circ$ для досліджених сполук і описаних у літературі та серотоніну знаходяться у компенсації ($r = 0.9999$), а для похідних заміщених арилпіперазинів з однаковими N-кінцевими радикалами існує достатньо тісний кореляційний зв'язок (r від 0.87 до 0.98) між рKa атома азоту N1 і афінитетом (pKi) до серотонінових 5-HT_{1A}-рецепторів кори головного мозку крис. Отримана інформація узгоджується з результатами докінг-аналізу, яку отримали інші автори. Конденсацією 3-хлор-1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-онів з о-, м-, р-фтор-, або о-, м-, р-хлоранілінами синтезовано низку 3-хлорфеніл- та 3-(фторфеніл)аміно-1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-онів, будову яких підтверджено методами мас-спектрометрії та спектроскопії ^1H -ЯМР, а для 3-(2'-фторфеніл)аміно-1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-ону – методом рентгеноструктурного аналізу. Вивченням афінитету отриманих сполук до центральних і периферичних бенздіазепінових рецепторів показано що, похідні з 3-(о-, м-, р-фторфеніл)амінним замісником є високоафінними лігандами, як центральних, так і периферичних, бенздіазепінових рецепторів.

Реферат англійською:

The purpose of the study: Molecular design and synthesis of new derivatives of arylpiperazine, study of their structural features, basic, hydrophobic, pharmacological properties, affinity in the corresponding receptors and thermodynamic parameters of ligand – receptor interactions. A number of new arylpiperazine derivatives, potential ligands of serotonin receptors, have been synthesized, and their structure has been studied by mass spectrometry and ^1H -NMR spectroscopy. Thermodynamic analysis of the complexation of arylpiperazine derivatives with the 5-HT_{1A} receptor was performed and it was found that nonspecific interactions (entropy term ($-\text{T}\Delta\text{S}^\circ$) in the Gibbs equation) determine the binding of ligands to the receptors. At the same time, specific interactions (according to the altered enthalpy ΔH°) are not leading. It was found that ΔH° and $-\text{T}\Delta\text{S}^\circ$ for the studied compounds and those described in the literature and serotonin are in compensation ($r = 0.9999$), and for derivatives of substituted arylpiperazines with the same N-terminal radicals there is a fairly close correlation (r from 0.87 to 0.98) between the pKa of the nitrogen atom N1 and the affinity (pKi) for serotonin 5-HT_{1A} receptors in the cerebral cortex of rats. The information obtained is consistent with the results of docking analysis obtained by other authors. A number of 3-chlorophenyl- and 3-(fluorophenyl) amino-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-ones, the structure of which was confirmed by mass spectrometry and ^1H -NMR spectroscopy, and for 3-(2'-fluorophenyl)amino-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepin-2-one – by X-ray diffraction analysis. The study of the affinity of the obtained compounds for central and peripheral benzodiazepine receptors showed that derivatives with 3-(о-,

m-, p-fluorophenyl)amine substituent are high-affinity ligands of both central and peripheral benzodiazepine receptors.

Індекс УДК: 547.9;577.1, 547.891.2 + 615.217 +577.32'17.012:543.422.25 + 542.943 + 547.1:541.6

Коди тематичних рубрик: 31.23

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Андронаті Сергій Андрійович

Науковий ступінь: д. х. н.

Вчене звання: акад.

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Похідні арилпіперазинів. Похідні 3-(хлорфеніл)аміно-1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Назва НТП англійською: Derivatives of arylpiperazines. Derivatives of 3-(chlorophenyl)amino-1,2-dihydro-1,4-benzdiazepin-2-ones.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Матеріали

Галузь застосування: Біоорганічна та медична хімія

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: У звіті про результати щодо синтезу, вивченню структурно-конформаційних особливостей, афінитету та фармакологічних властивостей похідних арилпіперазинів представлено методи синтезу ряду 2-піперазин-1-іл-3Н-хіназолін-4-она та вивчено їх структуру методами мас-спектрометрії та спектроскопії ¹H-ЯМР. Встановлено афінитет до 5-HT_{1A}-рецепторів та вивчено фармакологічні властивості. Проведено термодинамічний аналіз комплексоутворення похідних арилпіперазину з 5-HT_{1A}-рецептором. Також описано синтез низки 3-хлорфеніл- та 3-(фторфеніл)аміно-1,2-дигідро-1,4-бенздіазепін-2-онів. Вивчено афінитет отриманих сполук до центральних і периферичних бенздіазепінових рецепторів.

Соціально-економічна спрямованість НТП: 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: 01.2017

Закінчення етапу: 12.2017

Споживачі продукції: Фармацевтичні підприємства

Перспективні ринки:

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

Вірич П.А., Шелюк О.В., Кабанова Т.А., Халімова О.І., Мартинюк В.С., Павловський В.І., Андронаті С.А. Вплив 3-заміщених 1,4-бензодіазепін-2-онів на максимальну нормовану швидкість брадикінін-індукованого скорочення гладеньких м'язів за присутності блокаторів кальцієвих каналів. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. - 2017. - Vol. 8 (2). - P. 224 - 230.

Карасева Т.Л., Лихота Е.Б., Кривенко Я.Р., Семибратьев С.А., Павловский В.И. Синтез новых производных 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-3-ариламино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов и их влияние на аппетит крыс. *Хим. - фарм. журн.* - 2017. - Т. 51, № 4. - С. 16 - 19.

Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Pavlovsky V.I., Valivodz` I.P., Yurpalova T.A. Pharmacodynamic analysis of propoxazepam interaction with GABA-benzodiazepine-receptor-ionophore complex (GABA-RC). *Neurophysiology*. - 2017. - 4. - С. 47 - 56.

Virych P.A., Shelyuk O.V., Kabanova T. A., Khalimova O.I., Martynyuk V.S., Pavlovsky V.I., Andronati S. A. Effect of 3-aryl amino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones on the bradykinin-induced smooth muscle. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. - 2017. - Vol. 8 (1). - P. 30 - 35.

Павловський В.І., Бачинський С.Ю., Кабанова Т.А., Халімова О.І., Андронаті С.А., Редер А.С. 3-ариліден(гетариліден)-5-[2-арил(гетарил)вініл]-1,3-дигідро-2Н-бензо[с][1,4]діазепін- 2-они як високоактивні анальгетичні та протизапальні засоби. Пат. 113597, МПК С07D 243/14, 243/06, 243/16.-опубл. 10.02.2017, Бюл. № 3.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Андронаті Сергій Андрійович

Д. Х. Н.

Перелік осіб-виконавців

Іллюшко Наталія Олександрівна

Бачинський Сергій Юрійович

(к. х. н.)

Буренкова Наталя Олександрівна

Кабанова Тетяна Анатоліївна

(к. б. н.)

Карасева Тамара Леонідівна

(д. б. н., 14.03.05)

Корнілов Олександр Юрійович

Крисько Андрій Арнольдович

(к. х. н.)

Крисько Ольга Леонтіївна

(к. б. н.)

Павловський Віктор Іванович

(к.х.н., 02.00.03)

Халімова Олена Ігорівна

(к. б. н.)

Відповідальний за підготовку облікових документів

Іллюшко Н. О.

Телефон

+38 (048) 793-70-78

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

