

Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0224U002872

Державний реєстраційний номер: 0120U100179

Відкрита

Дата реєстрації: 07-03-2024



1. Етапи виконання

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 звітнього документа: Проміжний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського Національної академії наук України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 03534535

Підпорядкованість: Національна академія наук України

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

Телефон: 380487662044

E-mail: office.physchem@nas.gov.ua

WWW: <https://physchem.od.ua/>

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського Національної академії наук України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 03534535

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

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Телефон: 380487662044

E-mail: office.physchem@nas.gov.ua

WWW: <https://physchem.od.ua/>

4. Джерела та напрями фінансування

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

КПКВК: 6541030

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 2280.959 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

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

Назва роботи (англ)

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

Реферат (укр)

Мета дослідження: Встановлення фармакологічних властивостей отриманих сполук та скринінг за афінитетом бенздіазепінових рецепторів ЦНС. Синтез хіральних 3-алкіл-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 «стрижня, що обертається». (3R)-7-бром-5-(2,4-діхлорфеніл)-3-метил-1,4-бенздіазепіну проявляє анксиолітичні 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 анксиолітичних 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 проявляє лише (3S)-3-метил-7-нітро-5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-он, у досліджуваному інтервалі доз сполука викликає 100 % ефекту. Синтезовано низьку 3-алкіл-3-алкоксипохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону. Методом радіолігандного аналізу встановлено афінитет індивідуальних S- та R-енантіомерів 3-метилпохідних 1,4-бенздіазепін-2-ону до центральних бенздіазепінових рецепторів.

Реферат (англ)

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-benzodiazepin-2-one. Screening studies of individual S- and R-enantiomers of 3-methyl derivatives of 7-nitro-substituted 1,4-benzodiazepines and 7-bromo-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,4-benzodiazepine 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-benzodiazepine exhibits anxiolytic properties in the dose range of 4-12.7 $\mu\text{mol/kg}$. 3-(S)-7-bromo-5-(2,4-dichlorophenyl)-3-methyl-1,4-benzodiazepine at a dose of 4 $\mu\text{mol/kg}$ 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-benzodiazepine were not detected anticonvulsant properties in antagonism tests with corazol. (3R)-3-methyl-7-nitro-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one showed moderate anticonvulsant activity. The most active were (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 and phenazepam. In the "rotating rod" test, the compounds mostly showed a moderate muscle relaxant effect at doses of 4-40 $\mu\text{mol/kg}$. Only (3S)-3-methyl-7-nitro-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-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-benzodiazepin-2-one was synthesized. The affinity of individual S- and R-enantiomers of 3-methyl derivatives of 1,4-benzodiazepin-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 НТІ: 31.21.27.07

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Науковий звіт про результати щодо скрінінгу фармакологічних властивостей та отриманих сполук за афінитетом 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 продукції (англ): 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-benzodiazepin-2-one 3-alkyl derivatives.

Очікувані результати: Матеріали, Методи, теорії

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

Опис продукції (укр): 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

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: 01.2022-12.2022

Виробник продукції: Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського Національної академії наук України

Споживачі продукції: Фармацевтичні підприємства. Вищі навчальні заклади.

Перспективні ринки: Україна

Права інтелектуальної власності: За договорами

Форми та умови передачі продукції: Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

Larionov V. B., Golovenko M. Ya. Subunit-dependent interaction of the innovative analgesic propoxazepam with the GABA type A receptor. Фізiol. 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). – Р. 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). – Р. 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 замішених 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. Фізiol. журн. – 2022. – Т. 68, № 5. – С. 89-103

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 63

Мова звіту: Українська

Умови поширення в Україні: Заборонено

Умови передачі іншим країнам: Заборонено

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Іллюшко Наталія Олександрівна

Бачинський Сергій Юрійович (к. х. н., н.с)

Буренкова Наталія Олександрівна (молодший науковий співробітник)

Головенко Микола Якович (д. б. н., професор, академік)

Корнілов Олександр Юрійович (молодший науковий співробітник)

Крисько Андрій Арнольдович (к. х. н.)

Крисько Ольга Леонтіївна (к. б. н., старший науковий співробітник)

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

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

Керівник організації:

Кузьмін Віктор Євгенович (д. х. н., професор, член-кор.)

Керівники роботи:

Крисько Андрій Арнольдович (к. х. н.)

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ



Юрченко Т.А.