

Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0220U103650

Державний реєстраційний номер: 0115U002146

Відкрита

Дата реєстрації: 29-10-2020



1. Етапи виконання

Номер етапу: 5

Назва етапу: На основі аналізу результатів вивчення зв'язку між структурою, фізико-хімічними властивостями, афінітетом до відповідних рецепторів і фармакологічними властивостями лігандів рецепторів ЦНС та фібриногенових рецепторів виявити структурно-коформаційні параметри, котрі визначають фізіологічну активність потенційних лігандів, включаючи селективність ліганд-рецепторної взаємодії і фармакологічних властивостей, а також бі- або полімодальність дії. З урахуванням цих даних здійснити молекулярний дизайн і синтез сполук із завданими властивостями. Пошук можливостей синтезу нових оптичноактивних 3-алкіл-5-[(E)-2-(арил)вініл]-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів для біологічних досліджень. Вивчення біологічних властивостей 3-ариліден-5-[(E)-2-(арил)вініл]-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, 3-заміщених 1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів, що містять фрагменти піперазинбензойних кислот та 3-алкіл-5-[(E)-2-(арил)вініл]-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів. Дослідження впливу ПРОПОКСАЗЕПАМА

Початок етапу: 01-2019

Закінчення етапу: 12-2019

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 03534535

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Адреса: Люстдорфська дорога, 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 НАН України

Код ЄДРПОУ/ІПН: 03534535

Адреса: Люстдорфська дорога, 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: 6541230

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 3514.59 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

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

Назва роботи (англ)

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

Реферат (укр)

Мета дослідження: Синтез нових лігандів бенздіазепінових, серотонінових, дофамінових рецепторів ЦНС і антагоністів фібриногенових рецепторів: встановити структурно-коформаційні фактори, які визначають селективність ліганд-рецепторних взаємодій, та фармакологічні властивості, а також бі- або полімодальності дії лігандів. Розроблено метод синтезу та отримано ряд нових 2-амінохалконів, підібрано умови отримання на їх основі 5-стирил-1,2-дигідро-1,4-бенздіазепінів. Здійснено синтез нових 3-фталімідоацил-1,4-бенздіазепін-2-онів. Конденсацією 3-хлор-1,4-бенздіазепін-2-онів з о-, м-, р-фтор-, або о-, м-, р-хлоранілінами синтезовано низку 3-хлорфеніл- та 3-(фторфеніл)аміно-1,4-бенздіазепін-2-онів. Запропоновано метод синтезу для одержання раніше не описаної низки 5-[(Е)-2-(4-фенілвініл)]-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів. Здійснено конденсацію бензофенону, адамантанону або флуаренону з 7-бром-5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-оном. Показано, що найкращі виходи цільових продуктів отримуються за умови використання карбонату цезію як луги. Синтезовано оптичноактивні 3-алкіл-5-[(Е)-2-(арил)вініл]-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они. Синтезовано низку нових 1,4-бенздіазепін-2-онів, що містять у положенні 3 залишки піперазинбензойних кислот. З використанням іммобілізованої мікросомальної фракції здійснено енантіоселективний гідроліз 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-ону та отримано S-енантіомер субстрату. Вивченням афінитету 3-фталімідоацил-1,4-бенздіазепін-2-онів до ЦБДР ЦНС встановлено, що сполуки цього ряду мають високий афінитет. Вивченням афінитету отриманих сполук до центральних і периферичних БДР показано що, похідні з 3-(о-, м-, р-фторфеніл)амінним замісником є високоафінними лігандами, як до центральних, так і до периферичних БДР. При вивченні впливу похідних 1,4-бенздіазепінів на апетит щурів за методом «Анорексія» було показано, що деякі сполуки проявляють анорексигенну дію.

Реферат (англ)

The purpose of the study: Synthesis of new ligands of benzodiazepine, serotonin, CNS receptors and fibrinogen receptor antagonists: to establish the structural-coformational factors that determine the selectivity of ligand-receptor interactions and pharmacological properties, as well as bi- or polymodal action of ligands. A synthesis method has been developed and a number of new 2-aminochalcones have been obtained, conditions have been selected for the preparation of 5-styryl-1,2-dihydro-1,4-benzodiazepines on their basis. The synthesis of new 3-phthalimidoacyl-1,4-benzodiazepin-2-ones has been carried out. Condensation of 3-chloro-1,4-benzodiazepin-2-ones with o-, m-, p-fluoro, or o-, m-, p-chloroanilines synthesized a series of 3-chlorophenyl- and 3-(fluorophenyl)amino-1,4-benzodiazepin-2-ones. A synthesis method was proposed for obtaining the previously described series of 5-[(E)-2-(4-phenylvinyl)]-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones. Condensation of benzophenone, adamantanone or fluorenone with 7-bromo-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one has been carried out. It is shown

that the best yields of the target products are obtained when using cesium carbonate as a base. Optically active 3-alkyl-5-[(E)-2-(aryl)vinyl]-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones have been synthesized. A number of new 1,4-benzodiazepin-2-ones containing piperazine benzoic acid residues at position 3 have been synthesized. Using the immobilized microsomal fraction, enantioselective hydrolysis of 3-acetoxy-7-bromo-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2-one was carried out and the S-enantiomer of the substrate was obtained. The affinity of 3-phthalimidoacyl 1,4-benzodiazepin-2-ones to the BDR of the central nervous system was studied and it was found that compounds of this series have a high affinity. When studying the effect of 1,4-benzodiazepine derivatives on the appetite of rats using the "Anorexia" method, it was shown that some compounds exhibit anorexigenic effect.

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 НТІ: 31.23

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Похідні 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, що містять у положенні 3 залишки піперазинбензойних кислот. Похідні 3-алкіл-5-[(E)-2-(арил)вініл]-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Назва продукції (англ): Derivatives of 1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones containing in position 3 residues of piperazinebenzoic acids. Derivatives of 3-alkyl-5 - [(E)-2- (aryl) vinyl] -1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones.

Очікувані результати: Матеріали

Галузь застосування: Біоорганічна та медична хімія

Опис продукції (укр): У звіті представлено методи синтезу лігандів бенздіазепінових, серотонінових рецепторів і антагоністів фібриногенових рецепторів. Приведено дані по встановленню структурно-коформаційних факторів. 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: 01.2019-12.2019

Виробник продукції: Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

Права інтелектуальної власності: За договорами

Форми та умови передачі продукції: Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

Андронаті С.А., Корнилов О.Ю., Поліщук П.Г., Крисько А.А., Крисько О.Л., Кабанова Т.А. Синтез та антиагрегаційна активність антагоніста $\alpha_1\beta_1\gamma_3$ рецепторів на основі 2-(4-піперазин-1-іл)-3H-хіназолін-4-ону. Доповіді НАН України. – 2019. – № 9. – С. 60 – 67.

Павловский В.И., Карасева Т.Л., Семенишина Е.А., Андронати К.С., Юрпалова Т.А., Онуфриенко О.В., Кривенко Я.Р., Крысько А.А., Андронати С.А. Синтез, аффинитет к центральным бенздиазепиновым рецепторам, гипноседативные и анксиолитические свойства 3-ацилокси-5-арил-7-бром-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов. Хим. – фарм. журн. – 2019. – Т. 53, № 3. – С. 16 – 20.

Andronati S., Pavlovsky V., Golovenko M., Reder A., Larionov V., Valivodz' I. Synthesis and its extraction efficiency from biological fluids of [214C] Propoxazepam: a potent analgesic with multifunctional mechanism of action. Journal of Chemical, Biological and

Golovenko N.Ya., Larionov V.B., Reder A.S., Andronati S.A., Valivodz' I.P. Evaluation of anticonvulsant action of propoxazepam on pentylenetetrazole-kindling model of seizure in mice. American Scientific Journal. – 2018. – Vol. 1, № 22. – P. 23 – 31.

Golovenko N. Ya., Larionov V. B., Reder A. S. Acute toxicity, genotoxicity and potentiation of thiopental-induced sleep in mice orally treated with Propoxazepam. Journal of Pre-Clinical and Clinical Research. – 2019. – Vol 13, № 3. – P. 99 – 105.

Golovenko N.Ya., Voloshchuk N.I., Andronati S.A., Taran I.V., Reder A.S., Pashynska O.S., Larionov V.B. Antinociception induced by a novel benzodiazepine receptor agonist and bradykinin receptor antagonist in rodent acute and chronic pain models. European Journal of Biomedical and Pharmaceutical sciences. – 2018. – Vol. 5, №12. – P. 79-88.

Golovenko N.Ya., S.A. Andronati, V.B. Larionov, A.S. Reder. A pharmacological profile of propoxazepam – a new antiepileptic substance. Доповіді НАН України. – 2018. –12. – С. 93 – 100. N.YA. Golovenko, Larionov V.B., Reder A.S., Valivodz' I.P. Inhibition of 4-aminopyridine-induced seizures in mice by a novel 3-substituted 1,4-benzodiazepine. Farmatsevtichnyi zhurnal. – 2018. – 4-5. – P. 90 – 96.

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 279

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Андронаті Сергій Андрійович (д. х. н., професор, акад.)

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

Буренкова Наталя Олександрівна (н.с)

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

Декіна Світлана Сергіївна (д. б. н., с.н.с.)

Дума Ганна Іванівна

Кабанова Тетяна Анатоліївна (к. б. н., с.н.с.)

Карпенко Олександр Сергійович (к. х. н., н.с)

Корнілов Олександр Юрійович (н.с)

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

Ларіонов Віталій Борисович (д. б. н.)

Ляхов Сергій Анатолійович (к.х.н., с.н.с.)

Рижак Олександра Анатоліївна

Романовська Ірина Ігорівна (д. б. н., професор)

Соболева Світлана Григоріївна (к. х. н., с.н.с.)

Халімова Олена Ігорівна (к. б. н., н.с)

Цапенко Жанна Миколаївна (к. б. н.)

Шестеренко Євгенія Аркадіївна (к. б. н.)

Шибінська Марина Олегівна (к. х. н.)

Керівник організації:

Андронаті Сергій Андрійович (д. х. н., професор, акад.)

Керівники роботи:

Андронаті Сергій Андрійович (д. х. н., акад.)

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ**



Юрченко Т.А.