

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0226U001978

Державний реєстраційний номер: 0125U000750

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 04-02-2026

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 1

Назва етапу: Молекулярний дизайн, синтез та вивчення біологічних властивостей складних ефірів 3-оксипохідних 1,4- бензодіазепіну

Початок етапу: 01.2025

Закінчення етапу: 12.2025

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 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.): 2358.713

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Молекулярний дизайн, синтез та властивості мішень-орієнтованих похідних 1,4-бензодіазепінів заміщених у положенні "3" з потенційною протиепілептичною та супутніми активностями.

Назва роботи англійською:

Molecular design, synthesis and properties of target-directed derivatives of 1,4-benzodiazepines substituted in the "3" position with potential antiepileptic and related activities.

Реферат українською:

Проведено молекулярний докінг до ГАМКА рецепторів ЦНС людини ряду складних ефірів 1,4-бензодіазепін-2-ону із довжиною вуглеводневого ланцюга від C1 до C7. За результатами віртуального скринінгу встановлено закономірність зміни афінитету до ГАМКА рецепторів залежно від довжини вуглеводневого радикалу. Було досліджено та проаналізовано взаємодію ряду 3-алканойлокси- похідних 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-1,4-бензодіазепін-2-онів з активним центром бензодіазепінового сайту зв'язування. Також було встановлено закономірність зміни афінитету до ГАМКА рецепторів залежно від оптичної ізомерії складних ефірів 1,4-бензодіазепін-2-онів. Було досліджено вплив замісника у п-положенні ароматичного замісника на афінитет до ГАМКА рецепторів ЦНС. На підставі молекулярного моделювання було запропоновано низку перспективних для подальшого синтезу сполук та подальшого вивчення їх афінитету до ГАМКА рецепторів ЦНС. Для отримання 3-ацетокси заміщених 1,4-бензодіазепінів, у співпраці зі спеціалістами ТДВ «ІНТЕРХІМ», розроблено ефективний метод ацетоксилювання 1,4-бензодіазепінів, який виявився кращим у порівнянні з іншими існуючими методами ацетоксилювання 1,4-бензодіазепінів. Запропонований підхід ґрунтується на застосуванні доступного гіпохлориту натрію, у якості хлоруючого агенту. Використання концентрованого розчину гіпохлориту натрію дає змогу проводити процес ацетоксилювання за м'яких умов та отримувати цільові продукти з високими виходами. В умовах розробленого методу було здійснено синтез 3-гідрокси-7-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-1,4-бензодіазепін-2-ону – субстанція препарату ЛОРАЗЕПАМ. Синтез складається з 4 стадій: отримання гідрохлориду 2-аміно-N-[4-хлор-2-(2-хлорбензоїл)-феніл]ацетаміду, отримання 7-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-1,4-бензодіазепін-2-ону, отримання 2-оксо-7-хлор-5-(2-хлорфеніл)-2,3-дигідро-1Н-бензо[1,4]діазепін-3-іл ацетату та отримання гідрату 3-гідрокси-7-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-1,4-бензодіазепін-2-ону.

Реферат англійською:

Molecular docking of a number of 1,4-benzodiazepin-2-one esters with hydrocarbon chain lengths from C1 to C7 to GABAA receptors of the human CNS was performed. According to the results of virtual screening, a pattern of change in affinity for GABAA receptors depending on the length of the hydrocarbon radical was established. The interaction of a number of 3-alkanoyloxy derivatives of 7-bromo-5-(o-chlorophenyl)-1,4-benzodiazepin-2-ones with the active center of the benzodiazepine binding site was investigated and analyzed. The pattern of change in affinity for GABAA receptors depending on the optical isomerism of 1,4-benzodiazepin-2-one esters was also established. The effect of the substituent in the p-position of the aromatic substituent on the affinity for GABAA receptors of the CNS was investigated. Based on molecular modeling, a number of promising compounds for further synthesis and further study of their affinity for GABAA receptors of the CNS were proposed. To obtain 3-acetoxy substituted 1,4-benzodiazepines, in collaboration with specialists from additional liability company "INTERCHEM", an effective method of acetoxylation of 1,4-benzodiazepines was developed, which turned out to be better than other existing methods of acetoxylation of 1,4-benzodiazepines. The proposed approach is based on the use of available sodium hypochlorite as a chlorinating agent. The use of a concentrated solution of sodium hypochlorite allows the acetoxylation process to be carried out under mild conditions and obtain target products with high yields. Under the conditions of the developed method, the synthesis of 3-hydroxy-7-chloro-5-(2-

chlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one, a substance of the drug LORAZEPAM, was carried out. The synthesis consists of 4 stages: obtaining 2-amino-N-[4-chloro-2-(2-chlorobenzoyl)-phenyl]acetamide hydrochloride, obtaining 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

Індекс УДК: 547.8, 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+615.03.0

Коди тематичних рубрик: 31.21.27.07

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Кузьмін Віктор Євгенович

Науковий ступінь: д. х. н.

Вчене звання: професор, академік НАН України

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Математичні моделі. Молекулярний докінг для оцінки афінитету до бензодіазепінового сайту зв'язування рецепторів ГАМКА людини, похідних 3-заміщених 1,4-бензодіазепінів.

Назва НТП англійською: Mathematical models. Molecular docking to assess the affinity of 3-substituted 1,4-benzodiazepine derivatives to the benzodiazepine binding site of human GABAA receptors.

НТП, яку передбачалося створити: Створено

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії, гіпотези

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

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Результати молекулярного докінгу до ГАМКА рецепторів ЦНС людини ряду складних ефірів 7-бром-5-феніл-1,4-бензодіазепін-2-ону та 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-1,4-бензодіазепін-2-ону із довжиною вуглеводневого ланцюга від C1 до C7; проаналізовано взаємодію ряду 3-алканойлокси- похідних 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-1,4-бензодіазепін-2-онів з активним центром бензодіазепінового сайту зв'язування. Низка перспективних сполук для подальшого синтезу та вивчення їх афінитету до ГАМКА рецепторів ЦНС запропонована на підставі результатів проведенного молекулярного докінгу. Використання для позаекспериментального скринінгу похідних бензодіазепіну для вибору найперспективніших сполук для подальшого синтезу та вивчення біологічної активності.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля: Не впливає

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 01.2025

Закінчення етапу: 12.2025

Споживачі продукції: Підприємства, що працюють у сфері розробки та впровадження нових біологічно-активних сполук.

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: Біологічно активні речовини. 3-Ацил похідні 1,4-бензодіазепінів.

Назва НТП англійською: Biologically active substances. 3-Acyl derivatives of 1,4-benzodiazepines.

НТП, яку передбачалося створити: Створено

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Матеріали, Методи, теорії, гіпотези

Галузь застосування: Дослідження й експериментальні розробки у сфері інших природничих і технічних наук. Медицина..

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: В результаті проведення фармацевтичної розробки було оптимізовано умови синтезу та очищення субстанції фармакологічного препарату ЛОРАЗЕПАМ - 3-гідрокси-7-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-1,4-бензодіазепін-2-он. Також в результаті дослідження була доведена перевага ТСІСА (трихлорізоціанурова кислота) у якості хлоруючого реагенту порівняно з NCS (N-хлорсукцинімід) або DCDMH (1,3-дихлоро-5,5-диметилгідантоїн). Було показано, що необхідна кількість ТСІСА дорівнює 0,36 еквіваленти. Також було розроблено метод очищення 3-гідрокси-7-хлор-5-(2-хлорфеніл)-1,3-дигідро-2Н-1,4-бензодіазепін-2-ону, який полягає у кристалізації технічного продукту із спирту етилового при співвідношенні субстанція-етиловий спирт – 1:14, при наступному нагріванні до 78 °С та безперервному перемішуванні. Такий спосіб дозволяє позбутися супутніх домішок та кристалізаційної води. Отримані результати досліджень дозволяють в подальшому застосувати їх для отримання споріднених 3-гідрокси-1,4-бензодіазепін-2-онів. Потенційні протиепілептичні лікарські засоби. Для фахівців в галузі синтеза біологічно активних сполук.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля: Не впливає

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 01.2025

Закінчення етапу: 12.2025

Споживачі продукції: Підприємства, що працюють у сфері розробки та впровадження нових біологічно-активних сполук.

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:

ІХ. Бібліографічний опис

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Кузьмін Віктор Євгенович

д. х. н.

Перелік осіб-виконавців

Ілляшко Наталія Олександрівна

Бачинський Сергій Юрійович

(к. х. н., старший науковий співробітник)

Златов Євген Владиславович

Корнилов Олександр Юрійович

(молодший науковий співробітник)

Крисько Андрій Арнольдович

(к. х. н., с.н.с.)

Кузьмін Віктор Євгенович

(д. х. н., професор, академік НАН України)

Відповідальний за підготовку

облікових документів

Ілляшко Наталія Олександрівна

Телефон

+38(067)7243955

Реєстратор

Юрченко Тетяна Анатоліївна

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна