

В. И. Павловский¹, Е. А. Семенишина¹, И. А. Кравченко², И. Н. Радаева²,
Ю. А. Симонов³, М. Гданец⁴, С. Э. Самбурский⁵, С. А. Андронат¹

СИНТЕЗ И ПРОТИВОСУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-АЛКОКСИ-1,2-ДИГИДРО-3H-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

¹ Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина, medchem_department@ukr.net;

² Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, Одесса, Украина;

³ Институт прикладной физики Академии наук Молдовы, Кишинев, Молдова;

⁴ Химический факультет университета им. А. Мицкевича, Познань, Польша;

⁵ Одесская служба по экспортному обеспечению таможенных органов, Одесса, Украина

Синтезирован ряд 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов. Изучена их противосудорожная активность. Обнаружено, что наибольшим противосудорожным действием в ряду описываемых соединений обладает 7-бром-5-фенил-3-циклопропилметилкоксипроизводное VIII, активность которого соизмерима с активностью соединения сравнения — 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (II). Установлено, что 3-алкокси-5-фенилпроизводные проявляют более высокую противосудорожную активность по сравнению с 3-алкокси-5-(2'-хлор)фенилпроизводными. Для соединений VIII и IX установлена кристаллическая и молекулярная структура методом РСА.

Ключевые слова: 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны; противосудорожная активность; молекулярная структура; рентгеноструктурный анализ.

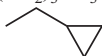
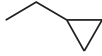
3-Замещенные 1,4-бенздиазепинов (БД) представляют интерес в качестве потенциальных нейротропных средств, благодаря проявлению анксиолитической, седативной, гипнотической, миорелаксантной, противосудорожной активности и низкой токсичности. Среди 3-замещенных БД найдены лиганды центральных и периферических бенздиазепиновых рецепторов [1, 2] холецистокининовых [3, 4] и брадикининовых [5, 6] рецепторов, ингибиторы респираторно-синцитиального вируса [7]. Варьирование заместителей в положении 3 бенздиазепинового цикла приводит к неоднозначному изменению спектра фармакологических свойств производных БД [8 – 10]. Несмотря на то, что активное изучение 1,4-бенздиазепинов началось еще с конца 60-х годов прошлого столетия, до сих пор мало изучены 3-алкоксипроизводные этого класса [11 – 17].

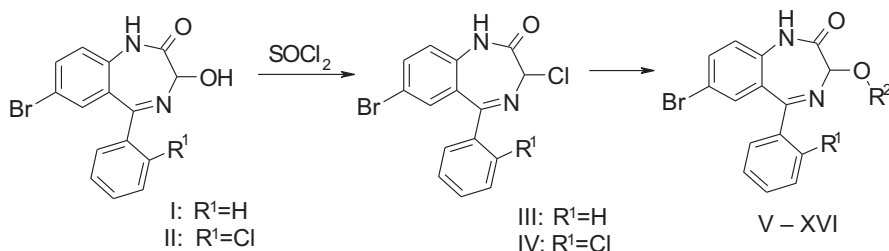
С целью изучения особенностей структуры и влияния природы заместителя в положении 3 бенздиазепинового цикла на противосудорожные свойства производных 3-гидрокси-БД, исходя из 7-бром-3-гидрокси-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (I) и 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (II) синтезирован ряд


новых 3-алкокси-БД (V – XVI) взаимодействием 7-бром-3-хлор-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов (III, IV) с соответствующими спиртами (схема).

Выходы, физико-химические свойства и спектральные характеристики соединений V – XVI представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1
3-Алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны (V – XIV)

Соединение	R ¹	R ²	M ⁺	T пл., °C	Выход, %
V	H	CH ₃	344	290 – 292	40
XI	Cl	CH ₃	378	196 – 198	60
VI	H	C ₂ H ₅	358	218 – 222	52
XII	Cl	C ₂ H ₅	392	205 – 208	60
IX	H	(CH ₂) ₂ OH	374	224 – 229	81
XV	Cl	(CH ₂) ₂ OH	408	120 – 124	76
X	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	388	208 – 212	42
XVI	Cl	(CH ₂) ₂ OCH ₃	422	179 – 188	30
VII	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	386	193 – 197	65
XIII	Cl	(CH ₂) ₃ CH ₃	421	182 – 184	70
VIII	H		384	242 – 246	45
XIV	Cl		418	220 – 223	40



R ²	R ¹ =H	R ¹ =Cl
CH ₃	V	XI
C ₂ H ₅	VI	XII
(CH ₂) ₃ CH ₃	VII	XIII
	VIII	XIV
(CH ₂) ₂ OH	IX	XV
(CH ₂) ₂ OCH ₃	X	XVI

Соединения V – XVI идентифицированы методами масс-спектрометрии, ИК и ПМР спектроскопии. Чистоту соединений оценивали методом ВЭЖХ. Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая и молекулярная структура 7-бром-5-фенил-3-циклопропилметокси-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она (VIII) и 7-бром-3-(2-гидрокси)этоксифенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она (IX) (рис. 1, 2). В табл. 3 представлены основные межатомные расстояния и валентные углы в 7-членных гетероциклах изученных соединений VIII и IX. Остов молекул подобен остову феназепамы [18], его гидроксипро-

изводного [19], лоразепама [20], клоназепамы [21], 7-хлор-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она [22], бромазепама [23]. В 7-членном гетероцикле (рис. 1, 2) делокализация π -электронной плотности захватывает участок O(21)=C(2)-N(1)-C(10)-C(11)-C(5)-N(4) для соединения IX и O(21)=C(3)-N(1)-C(10)-C(11)-C(5)-N(4) для соединения VIII. Связи C(2)-C(3) = 1,541 Å, (1,527) и C(3)-N(4) = 1,443 Å, (1,456) в делокализации участия не принимают. Конформация 7-членного цикла — псевдолодка с двугранными углами между практически плоским основанием N(1)C(2)N(4)C(5) и фрагмен-

Таблица 2

Данные ИК и ПМР спектров 3-алкокси-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов (V – XIV)

Соединение	ПМР-спектр 300 МГц, δ , м.д. Растворитель для V, VII, VIII, IX, XI, XIII, XIV-DMCO- d_6 , для VI, X, XII, XV, XVI-CDCl ₃	ИК-спектр, ν , см ⁻¹ (КВр)	Молекулярная формула
V	3,46 (с, 3H CH ₃); 7,21 – 7,79 (м, 8H, ароматич.); 4,66 (с, 1H, C(3)H); 10,82 (с, 1H, NH)	3253 (N-H свободн.) 3138 (N-H ассоц.) 1722 (C=O) 1603 (C=N)	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₂
XI	4,63 (с, 3H CH ₃); 8,32 – 8,76 (м, 7H, ароматич.); 5,90 (с, 1H, C(3)H); 5,90 (с, 1H, NH)	3069 (N-H ассоц.) 1743 (C=O) 1598 (C=N)	C ₁₆ H ₁₂ BrClN ₂ O ₂
VI	3,66 – 4,08 (2д, 2H, CH ₂); 1,37 – 1,41 (т, 3H, CH ₃); 7,18 – 7,60 (м, 8H, ароматич.); 4,77 (с, 1H, C(3)H); 9,78 (с, 1H, NH)	3173 (N-H свободн.) 3106 (N-H ассоц.) 1702 (C=O) 1604 (C=N)	C ₁₇ H ₁₃ BrN ₂ O ₂
XII	3,65 – 4,11 (2д, 2H, CH ₂); 1,35 – 1,40 (т, 3H, CH ₃); 7,15 – 7,59 (м, 7H, ароматич.); 4,82 (с, 1H, C(3)H); 10,04 (с, 1H, NH)	3216 (N-H свободн.) 3155 (N-H ассоц.) 1718 (C=O) 1605 (C=N)	C ₁₇ H ₁₄ BrClN ₂ O ₂
VII	3,52 – 3,78 (2кв, 2H, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃); 1,57 – 1,64 (пент., 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 1,34 – 1,43 (секст., 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 0,90 – 0,94 (т, 3H, CH ₃); 7,20 – 7,79 (м, 8H, ароматич.); 4,71 (с, 1H, C(3)H); 10,81 (с, 1H, NH)	3186 (N-H свободн.) 3101 (N-H ассоц.) 1698 (C=O) 1607 (C=N)	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₂
XIII	3,52 – 3,80 (2кв, 2H, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂ -CH ₃); 1,55 – 1,62 (пент., 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 1,38 – 1,43 (секст., 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃); 0,88 – 0,92 (т, 3H, CH ₃); 7,06 – 7,75 (м, 7H, ароматич.); 4,77 (с, 1H, C(3)H); 10,94 (с, 1H, NH)	3195 (N-H свободн.) 3102 (N-H ассоц.) 1714 (C=O) 1628 (C=N)	C ₁₉ H ₁₈ BrClN ₂ O ₂
VIII	3,57 – 3,85 (2м, 2H, O-CH ₂ -C ₃ H ₅); 1,18 – 1,24 (м, 1H, O-CH ₂ -CHC ₂ H ₄); 0,54 – 0,56 (д, 2H, O-CH ₂ -CHC ₂ H ₄); 0,24 – 0,27 (т, 2H, O-CH ₂ -CHC ₂ H ₄); 7,18 – 7,60 (м, 8H, ароматич.); 4,89 (с, 1H, C(3)H); 9,98 (с, 1H, NH)	3175 (N-H свободн.) 3081 (N-H ассоц.) 1703 (C=O) 1607 (C=N)	C ₁₉ H ₁₇ BrN ₂ O ₂
XIV	3,39 – 3,64 (2м, 2H; O-CH ₂ -C ₃ H ₅); 1,05 – 1,11 (м, 1H, O-CH ₂ -CHC ₂ H ₄); 0,47 – 0,49 (д, 2H, O-CH ₂ -CHC ₂ H ₄); 0,20 (уш. с, 2H, O-CH ₂ -CHC ₂ H ₄); 7,07 – 7,74 (м, 7H, ароматич.); 4,81 (с, 1H, C(3)H); 10,94 (с, 1H, NH)	3221 (N-H свободн.) 3106 (N-H ассоц.) 1722 (C=O) 1603 (C=N)	C ₁₉ H ₁₆ BrClN ₂ O ₂
IX	8,31 (с, 1H, OH); 3,58 – 3,84 (м, 4H, CH ₂ -CH ₂); 7,21 – 7,80 (м, 8H, ароматич.); 4,86 (с, 1H, C(3)H); 10,82 (с, 1H, NH)	3411 (O-H) 3191 (N-H свободн.) 3030 (N-H ассоц.) 1701 (C=O) 1605 (C=N)	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₃
XV	4,65 (с, 1H, OH); 3,61 – 3,83 (м, 4H, CH ₂ -CH ₂); 7,07 – 7,75 (м, 7H, ароматич.); 4,81 (с, 1H, C(3)H); 10,93 (с, 1H, NH)	3340 (O-H) 3175 (N-H свободн.) 3102 (N-H ассоц.) 1683 (C=O) 1610 (C=N)	C ₁₇ H ₁₄ BrClN ₂ O ₃
X	3,92 – 4,17 (2м, 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃); 3,67 – 3,80 (м, 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃); 3,37 (с, 3H, CH ₃); 7,15 – 7,61 (м, 8H, ароматич.); 4,89 (с, 1H, C(3)H); 9,81 (с, 1H, NH)	3210 (N-H свободн.) 3135 (N-H ассоц.) 1706 (C=O) 1671 (C=N)	C ₁₈ H ₁₇ BrN ₂ O ₃
XVI	3,90 – 4,18 (2м, 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃); 3,64 – 3,79 (м, 2H, O-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃); 3,36 (с, 3H, CH ₃); 7,13 – 7,59 (м, 7H, ароматич.); 4,94 (с, 3H, CH ₃); 9,62 (с, 1H, NH)	3418 (O-H) 3209 (N-H свободн.) 3135 (N-H ассоц.) 1710 (C=O) 1672 (C=N)	C ₁₈ H ₁₆ BrClN ₂ O ₃

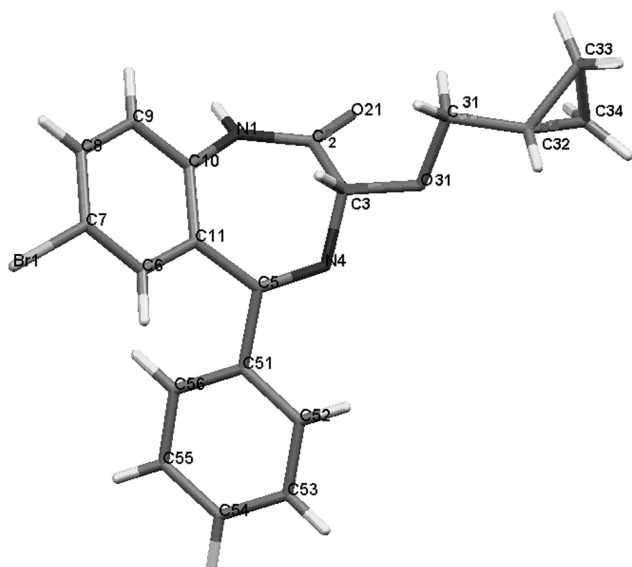


Рис. 1. Молекулярная структура в кристалле 7-бром-3-циклопропилметокси-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она (VIII)

тами C(2)C(3)N(4) и N(1)C(10)C(11)C(5), равными 118,3° и 34,6° для соединения IX, и для соединения VIII 117,7° и 34,3° соответственно. Расстояние C(3)-O(31) равно 1,404 Å для IX и 1,390 Å для VIII. Эта связь расположена экваториально относительно цикла. Двугранный угол между конденсированным ароматическим фрагментом и фенильным заместителем в положении 5 равен 64,2° и 63,3° соответственно для IX и VIII, что близко к найденному для феназепамы 75,4° и в других подобных структурах [18].

В зависимости от заместителя в третьем положении 3-алкокси-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов изменяется характер водородных связей в кристаллах исследуемых соединений и, как следствие, изменяется

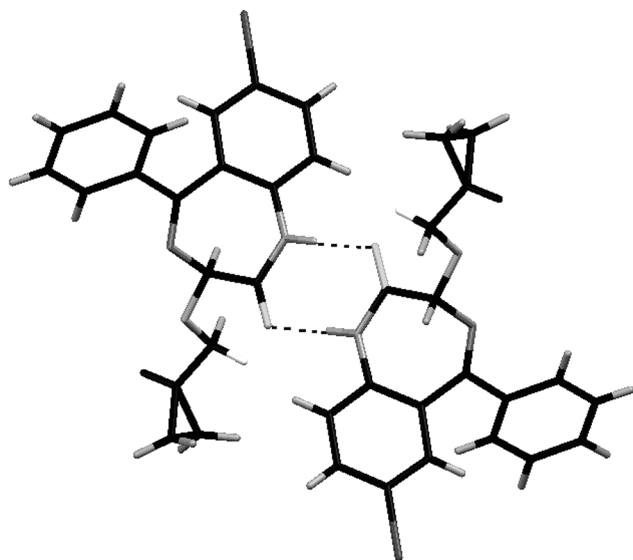


Рис. 3. Формирование димеров в кристалле 7-бром-3-циклопропилметокси-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она (VIII)

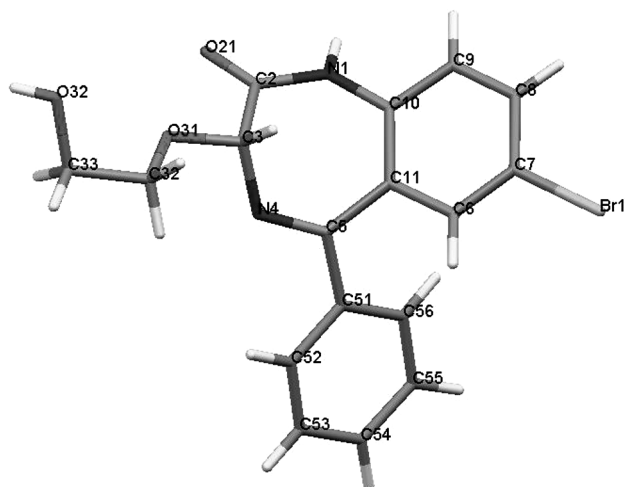


Рис. 2. Молекулярная структура 7-бром-3-(2-гидрокси)этоксис-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она (IX)

характер упаковки молекул в кристалле. В случае соединения VIII наблюдается типичная картина для 1,4-БД, незамещенных по первому положению. За счет образования водородных связей между амидными фрагментами соседних молекул формируются димерные ассоциаты с образованием 8-членного цикла (рис. 3). В кристалле 3-(2-гидрокси)этоксипроизводного IX также наблюдается образование димерных ассоциатов, но за счет образования водородных связей между C-O-C и OH-группами в этиленгликолевом фрагменте, в результате чего образуются 5- и 10-членные псевдоциклы (рис. 4).

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на ЯМР-спектрометре “Bruker” с рабочей частотой 300 МГц, в CDCl_3 и DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS, при температуре 25 °С. ИК спектры записаны в таблетках KBr на ИК-спектрофотометре Perkin Elmer Spectrum BX FT-IR System с использованием сильной аподизации Бира – Нортон. Масс-спектры зарегистрированы методом электронного удара на масс-спектрометре MX-1321 (ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 200 °С). Тонкослойная хроматография выполнена на пластинках Silufol-UV-254, в системе растворителей ацетонитрил – хлороформ – гексан (1:1:3) и в системе бензол – ацетонитрил – гексан – метанол (25:15:5:1), проявление УФ-светом при λ 254 нм. ВЭЖХ выполнена на хроматографе Shimadzu LC-8A, аналитическая колонка Zorbax C 18, подвижная фаза: метанол + 2 % TFA : вода + 2 % TFA = 9:1.

Рентгеноструктурный анализ

Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов представлены в табл. 4. Измерения выполнены с помощью дифрактометра KUMA KM4CCD на монохроматизированном MoK_α -излучении при комнатной температуре. Структура решена прямыми методами по программе

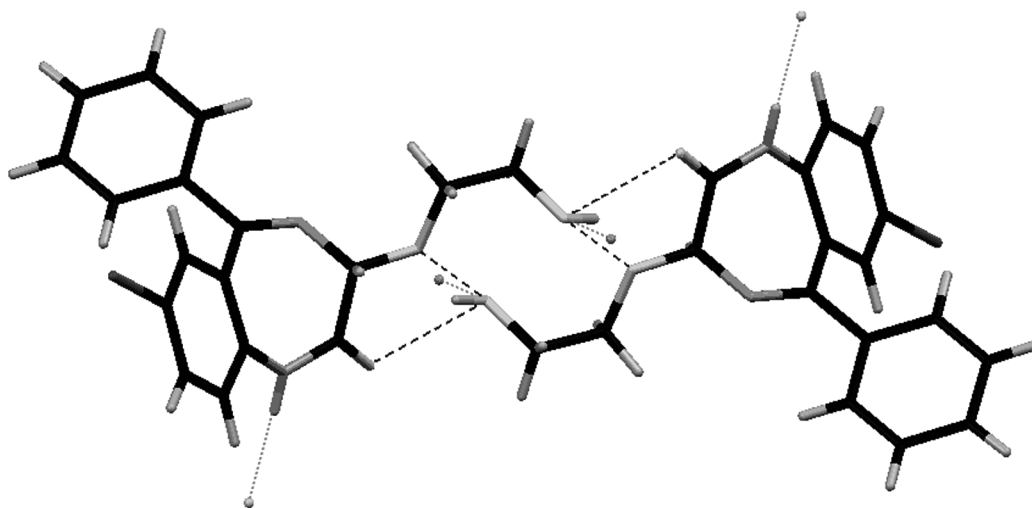
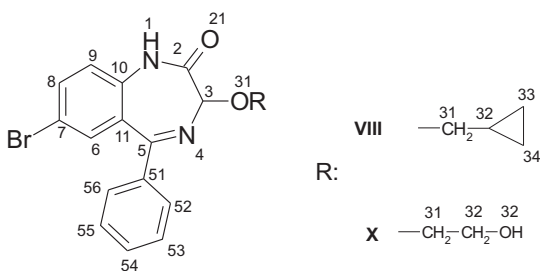


Рис. 4. Формирование димеров в кристалле 7-бром-3-(2-гидрокси)этокси-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она (IX)

SHELXS-97 [24] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода найдены объективно и уточнялись в модели жесткого тела. Координаты депонированы в Кембриджском банке структурных данных CCDC № 740207 для соединения VIII и № 740206 для соединения IX.

Таблица 3

Некоторые длины связей (Å) и валентные углы (град) в соединениях VIII и IX



Атомы	R(Å) в VIII	R(Å) в IX
C(10) – N(1)	1,420(7)	1,411 (3)
N(1) – C(2)	1,360(7)	1,362 (3)
C(2) – C(3)	1,541(7)	1,527 (4)
C(3) – N(4)	1,443(7)	1,456 (4)
N(4) – C(5)	1,277(7)	1,290 (3)
C(5) – C(11)	1,480(7)	1,491 (4)
C(11) – C(10)	1,415(6)	1,403 (4)
C(2) – O(21)	1,217(6)	1,218 (3)
C(5) – C(51)	1,506(7)	1,489 (4)
C(3) – O(31)	1,390(6)	1,404 (3)
C(7) – Br	1,903(3)	1,903 (3)

атомы	ω(град) в VIII	ω(град) в IX
C(10) N(1) C(2)	125,9(5)	126,7 (2)
N(1) C(2) C(3)	112,7(6)	113,9 (2)
C(2) C(3) N(4)	106,7(4)	107,3 (2)
C(3) N(4) C(5)	119,1(4)	117,8 (2)
N(4) C(5) C(11)	125,0(4)	124,1 (2)
C(5) C(11) C(10)	120,7(5)	121,1 (2)
C(11) C(10) N(1)	122,2(4)	122,7 (2)

7-Бром-3-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-он (III)

В круглодонную колбу, снабженную хлоркальциевой трубкой, помещают 0,5 г (1,5 ммоль) измельченного I и 10 мл тионилхлорида. После прекращения бурного выделения газообразных продуктов реакцион-

Таблица 4

Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурных экспериментов

Показатель	VIII	IX
Эмпирическая формула	C ₁₉ H ₁₇ BrClN ₂ O ₂	C ₁₉ H ₁₅ BrClN ₂ O ₃
Молекулярная масса	385,26	375,22
T, °K	100	100
Длина волны, Å	0,71073	0,71073
Сингония, пр.гр.	ромбическая, P-1	моноклинная, P-1
Параметры элементарной ячейки	a, Å b, Å c, Å	24,968 (3) 10,746 (3) 12,066 (4)
α, град	90	90
β, град	90	106,50 (1)
γ, град	90	90
Объем, Å ³	3438,5(8)	3104,1 (7)
Z, вычисленная плотность (ρ _{выч.}), г/см ³	8, 1,488	8, 1,606
Коэффициент абсорбции (μ), мм ⁻¹	2,40	2,67
F(000)	1568	1520
Размеры кристалла, мм	0,5 × 0,3 × 0,1	0,3 × 0,3 × 0,08
Диапазон θ для собранных данных, град.	2 ≤ 2θ ≤ 50	2 ≤ 2θ ≤ 54
Диапазон индексов	– 15 ≤ h ≤ 15, – 13 ≤ k ≤ 13, – 27 ≤ l ≤ 27	– 30 ≤ h ≤ 31, – 13 ≤ k ≤ 13, – 15 ≤ l ≤ 15
Число измеренных / независимых рефлексов	3070 / 2208 [R _{int} = 0,0636]	3391 / 2935 [R _{int} = 0,0509]
Критерий согласования по F ²	1,067	1,045
R-фактор (I > 2σ(I))	R ₁ = 0,0593, wR ₂ = 0,1071	R ₁ = 0,0382, wR ₂ = 0,0837
R-фактор (по всему массиву)	R ₁ = 0,0884, wR ₂ = 0,1151	R ₁ = 0,0467, wR ₂ = 0,0871
Δρ _{max} , Δρ _{min} , eÅ ⁻³	0,48 и –0,45	0,87 и –0,57

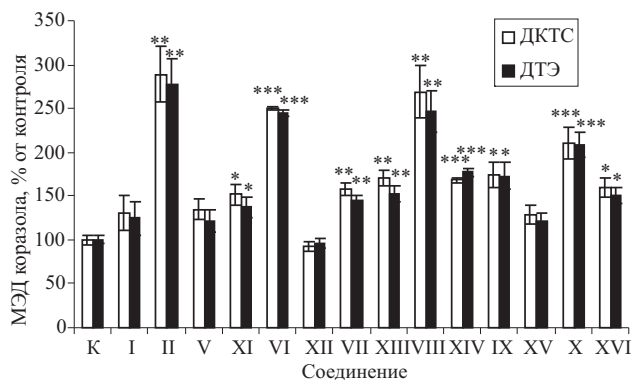


Рис. 5. Противосудорожный эффект 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов (V – XVI) по антагонизму с коразолом через 1 ч после перорального введения. Здесь и на рис. 6: ДКТС — доза, вызывающая у животных клонико-тонические судороги (КТС), ДТЭ — доза, вызывающая у животных тоническую экстензию (ТЭ). Относительно контроля: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

ную смесь несколько раз нагревают до кипения и оставляют на 12 ч, затем тионилхлорид упаривают в роторном испарителе при пониженном давлении. К остатку приливают 10 мл безводного хлороформа и вновь упаривают. Процедуру повторяют дважды. Полученное соединение используют в дальнейших синтезах без дополнительной очистки и выделения.

Аналогично получено соединение IV.

7-Бром-3-(2-метокси)этокси-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-он (X).

К полученному по описанной выше методике бензодиазепин-2-ону III в 10 мл безводного хлороформа прибавляют 0,59 мл (7,5 ммоль) 2-метоксиэтанола. Раствор доводят до кипения, затем перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь промывают водой до pH 7. Растворитель упаривают в роторном испарителе при пониженном давлении. Полученное масло перекристаллизовывают из ацетонитрила, выделяют белые кристаллы. Выход 0,25 г (42 %).

Аналогично получают соединения V – IX, XI – XVI.

Экспериментальная биологическая часть

В исследовании использовались беспородные мыши-самцы массой 18 – 23 г, которые содержались на стандартном рационе при 12-часовом световом режиме, полученные из вивария Одесского национального медицинского университета.

В качестве теста на противосудорожную активность использовался метод внутривенной инфузии 1 % судорожного агента коразола. Преимущество использования этого метода перед другими методами определения противосудорожной активности, например, определения ED_{50} , заключается в том, что он является концентрационно зависимым и быстрообратимым, что позволяет корректно оценивать степень поступления, всасывания и накопления противосудорожного вещества во времени в организме экспериментальных животных. Внутривенное введение коразола вызывает у животных клонико-тонические судороги (КТС) и тоническую экстензию (ТЭ). Регистрация этих показателей позволяет судить о степени защиты животных от судорог используемыми веществами.

Группам животных (4 особи) перорально вводили соединения V – XVI в молярном эквиваленте в пересчете на 1 мг/кг соединений I и II ($3,02 \cdot 10^{-6}$ моль/кг и $2,7 \cdot 10^{-6}$ моль/кг соответственно). Противосудорожную активность 3-алкоксипроизводных оценивали по увеличению минимальных эффективных доз (МЭД) коразола в 2 временных интервалах (1 и 24 ч после перорального введения) с целью проверки интенсивности и длительности их действия в сравнении с контрольной группой.

Полученные данные обрабатывали статистически при помощи программы MS Excel.

В качестве соединений сравнения используются 1,4-бензодиазепин-2-оны I и II, которые являются активными метаболитами большинства 1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов, и проявляют высокую биологическую активность [25, 26].

Проведенное исследование показало, что наибольшее влияние на противосудорожную активность полученных соединений оказывает введение циклопропилметильной группы (соединение VIII), приводящее к

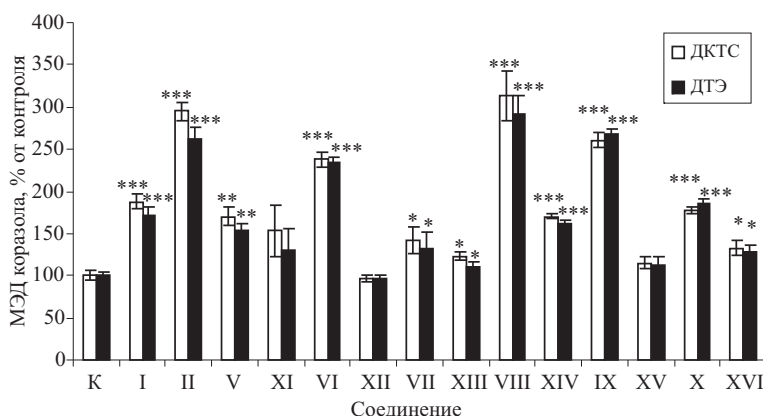


Рис. 6. Противосудорожный эффект 3-алкокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов (V – XVI) по антагонизму с коразолом через 24 ч после перорального введения.

увеличению активности по сравнению с соединением I практически в 2 раза через 1 ч после перорального введения и в 1,5 раза через 24 ч. Несколько меньшее влияние оказывает введение этильной (соединение VI), 2-метоксиэтокси- (соединение X) и 2-гидроксиэтоксигруппы (соединение IX) (рис. 5, 6). Через 24 ч после перорального введения наиболее достоверно выраженным противосудорожным действием обладают производные VIII, IX и в несколько меньшей степени соединение VI (рис. 6).

Совершенно иная картина наблюдается при изучении противосудорожных свойств 3-алкокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигиро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов. Введение алкоксигруппы в положение 3 гетерокольца приводит к значительному снижению противосудорожной активности данных производных по сравнению с исходным соединением II.

Таким образом, проведенное исследование показало, что наличие атома хлора в орто-положении фенильного заместителя в положении 5 бензодиазепинового цикла приводит к значительному снижению противосудорожной активности в ряду 3-алкокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигиро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов.

Изученные 3-алкокси-5-фенил-1,2-дигиро-3H-1,4-бензодиазепин-2-оны являются высокоактивными и длительно действующими соединениями и могут считаться перспективными для дальнейшего изучения комплексом фармакологических методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. A. Barnard, P. Skolnick, R. W. Olsen, et al., *Pharmacol. Rev.*, **50**, 291 – 313 (1998).
2. M. Gavish, I. Bachman, R. Shoukrun, et al., *Pharmacol. Rev.*, **51**, 629 – 650 (1999).
3. M. Offel, P. Lattmann, H. Singh, et al., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **339**, 163 – 173 (2006).
4. G. Semple, H. Ryder, D. P. Rooper, et al., *J. Med. Chem.*, **40**, 331 – 341 (1997).
5. J.-Ph. Fortin and F. Marceau, *Cur. Top Med. Chem.*, **6**, 1353 – 1363 (2006).

6. С. А. Андронати, Т. А. Кабанова, В. И. Павловский и др., *Матер. докл. VII научно-практического семинара*, Гурзуф (2007), сс. 28 – 37.
7. E. A. Henderson, D. G. Alber, R. C. Baxter, et al., *J. Med. Chem.*, **50**, 1685 – 1692 (2007).
8. С. А. Андронати, Н. Л. Якубовская, К. С. Андронати и др., *Укр. хим. ж.*, **60**, 713 – 718 (1994).
9. А. В. Богатский, С. А. Андронати, Ю. И. Вихляев и др., *Хим.-фарм. журн.*, **8**(5), 13 – 18 (1974).
10. А. В. Богатский, Ю. И. Вихляев, С. А. Андронати и др., *Физиологически активные вещества*, Наукова думка, Киев (1972), сс. 96 – 100.
11. S. C. Bell, S. J. Childress, *J. Org. Chem.*, **27**, 1691 – 1695 (1962).
12. A. Stempel, E. Reeder, L. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **30**, 4267 – 4271 (1965).
13. Патент США 3450695, L. H. Sternbach, A. Stempel (1969).
14. S. C. Bell, R. D. Mccaully, C. Gochman, et al., *J. Med. Chem.*, **11**, 457 – 461 (1968).
15. O. Masaru, M. Hiroshi, H. Katsumi, *J. Med. Chem.*, **20**, 776 – 481 (1977).
16. L. H. Sternbach, *J. Med. Chem.*, **22**, 1 – 17 (1979).
17. T. Kovac, F. Kajfez, V. Sunjic, et al., *J. Med. Chem.*, **22**, 1093 – 1096 (1979).
18. А. А. Карапетян, В. Г. Андрианов, Ю. Т. Стручков и др., *Биоорг. химия*, **5**(11), 1684 (1979).
19. J. Lipkowski, K. S. Andronati, Yu. A. Simonov, V. Ch. Kravtsov, *J. Struct. Chem. (Engl. Tr.)*, **46**, S116 – S120 (2005).
20. G. Bandoli, D. A. Clemente, *J. C. S. Perkin II*, 413 – 418 (1976).
21. P. Chananont, T. A. Hamor, I. L. Martin, *Cryst. Struct. Com.*, **8**, 393 – 400 (1979).
22. P. Chananont, T. A. Hamor, I. L. Martin, *Acta Cryst.*, **B37**, 371 – 1375 (1981).
23. H. Butcher, T. A. Hamor, I. L. Martin, *Acta Cryst.*, **C39**, 1469 – 1472 (1983).
24. Sheldrick G. M. SHELX-97, release 97 – 2, Germany: University of Göttingen (1998).
25. A. Mozayani, L. P. Raymon (eds.), *Handbook of drug interactions: a clinical and forensic guide*, 1st. ed., Totowa, New Jersey (2004).
26. Н. Я. Головенко, И. А. Кравченко, *Биохимическая фармакология пролекарств*, Экология, Одесса (2007).

Поступила 12.09.11

3-ALKOXY-5-PHENYL-1,2-DIHYDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPINE-2-ONES: SYNTHESIS, STRUCTURE, ANTYCONVULSANT ACTIVITY

V. I. Pavlovsky¹, E. A. Semenishina¹, I. A. Kravchenko², I. N. Radaeva², Yu. A. Simonov³, M. Gdaniec⁴, S. E. Samburskii⁵, S. A. Andronati¹

¹ A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odessa, Ukraine, medchem department@ukr.net

² I. I. Mechnikov Odessa National University, Department of pharmaceutical chemistry, Odessa, Ukraine

³ Institute of Applied Physics of Academy of Sciences of Moldova, Chishinau, Republic Moldova

⁴ Chemical Department of A. Mitzkevitch University, Poznan, Poland

⁵ Central Customs Directorate of laboratory research and expert works

3-Alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones have been synthesized. Anticonvulsant properties of synthesized compounds have been studied. It was found that 7-bromo-3-cyclopropylmethoxy-5-phenyl derivative VIII has the highest anticonvulsant action among synthesized compounds, the anticonvulsant action value of this compound commensurable with compound of comparison — 7-bromo-3-hydroxy-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-one (II). It has been established, that 3-alkoxy-5-phenyl derivatives have higher anticonvulsant action than 3-alkoxy-5-(2'-chloro)phenyl derivatives.

Key words: 3-Alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine-2-ones; anticonvulsant activity; molecular structure; X-ray analysis.