

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091309 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.18

(51) Int. Cl. C07D 243/24 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.29

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2017141001

(32) 2017.11.24

(33) RU

(86) PCT/RU2018/000907

(87) WO 2019/103658 2019.05.31

(88) 2019.08.01

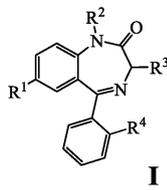
(71) Заявитель:

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ИННОВАЦИОННЫЕ
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
РАЗРАБОТКИ" (ООО "ИФАР") (RU)

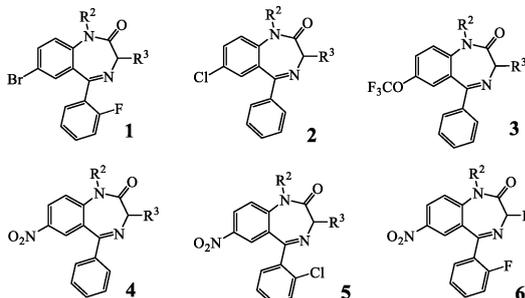
(72) Изобретатель:

Павловский Виктор Иванович (UA),
Хазанов Вениамин Абрамович,
Станкевич Сергей Александрович
(RU)

(57) Изобретение касается новых соединений - производных 1,4-бензодиазепин-2-она общей формулы I



ограниченные следующими вариантами структуры 1-6:



при условии, что а) структуры 1 ($R^1=Br$, $R^4=F$), 3 ($R^1=OCF_3$, $R^4=H$), 5 ($R^1=NO_2$, $R^4=Cl$) и 6 ($R^1=NO_2$, $R^4=F$) имеют следующие заместители R^2 и R^3 : $R^2=H$, CH_2COCH_3 , CH_2COOCH_3 , $CH_2CONHNH_2$; $R^3=OAlk$, $NHAr$, где

$Alk=C_2H_5$, C_3H_7 , C_4H_9 , $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OCH_3$, H_2C , $Ar=$, $R^5=o-, m-, p-COCH_3$, Cl , F , Br , NO_2 , CF_3 ;
б) структура 2 ($R^1=Cl$, $R^4=H$) имеет следующие заместители R^2 и R^3 : в случае если $R^2=H$, тогда $R^3=OAlk$, $NHAr$,

где $Alk=(CH_2)_2OCH_3$, H_2C , $Ar=$, $R^5=m-, p-COCH_3$, $o-, m-, p-F$, Br , CF_3 ; в случае если $R^2=CH_2COCH_3$, CH_2COOCH_3 , $CH_2CONHNH_2$, тогда $R^3=OAlk$, $NHAr$, где $Alk=C_2H_5$, C_3H_7 , C_4H_9 , $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OCH_3$,

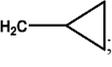
H_2C , $Ar=$, $R^5=o-, m-, p-COCH_3$, Cl , F , Br , NO_2 , CF_3 ; в) структура 4 ($R^1=NO_2$, $R^4=H$) имеет

A1

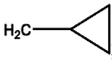
202091309

202091309

A1

следующие заместители R^2 и R^3 : в случае если $R^2=H$, тогда $R^3=OAlk, NHA_r$, где $Alk=(CH_2)_2OCH_3$, ;

$A_r=$ , $R^5=o-, m-, p-COCH_3, Cl, F, Br, NO_2, CF_3$; в случае если $R^2=CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, CH_2CONHNH_2$,

тогда $R^3=OAlk, NHA_r$, где $Alk=C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, (CH_2)_2OH, (CH_2)_2OCH_3$, ; $A_r=$ , $R^5=o-, m-, p-COCH_3, Cl, F, Br, NO_2, CF_3$ и их применения в медицине в качестве анальгетиков, средств для регуляции веса (снижение или увеличение) в качестве анорексигенных или антианорексигенных средств, лечения психических расстройств в качестве антидепрессантов и анксиолитиков, а также для профилактики и лечения нарушений функций ЦНС в качестве антигипоксантов и ноотропных средств.

202091309 A1

202091309 A1

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к органической химии, фармакологии и медицине, в частности, к веществам бензодиазепинового ряда, которые могут применяться для лечения болевых синдромов (анальгетики), регуляции веса, лечения психических расстройств, навязчивых состояний, страха и других нарушений функций центральной нервной системы.

10 ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Производные 1,4-бензодиазепинов широко используются в медицинской практике, поскольку обладают снотворным, седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим и противосудорожным действием. Так, более 50 фармацевтических субстанций на основе 1,4-бензодиазепинов входят в состав лекарственных средств, которые используются для профилактики и лечения различных расстройств центральной нервной системы в качестве анксиолитиков (транквилизаторов), а также снотворных и противосудорожных средств.

За последние 20 лет в химии и фармакологии 1,4-бензодиазепинов достигнут значительный прогресс: синтезировано большое число новых соединений – лигандов бензодиазепиновых сайтов ГАМК_A-рецепторов, некоторые из которых обладают не только анксиолитическими, но также и анальгетическими, анорексигенными, антидепрессантными, антигипоксическими, ноотропными и др. свойствами.

В частности, обнаружено, что производные 1,4-бензодиазепинов, которые содержат в третьем положении амидные остатки, проявляют значительную анальгетическую активность и высокий аффинитет к рецепторам брадикинина – сильного природного альгогена [1, 2].

Известно также, что некоторые 3-замещенные-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-оны проявляют как анальгетическую, так и анорексигенную, антидепрессивную, антигипоксическую, ноотропную и другие виды активности. Фармакологические свойства этих соединений опосредованы их связыванием с бензодиазепиновыми, холецистокининовыми, брадикининовыми рецепторами [3, 4, 5, 6, 7].

Синтез новых производных 1,4-бензодиазепинов открывает, таким образом, перспективы создания новых лекарственных средств, нацеленных на решение актуальных медицинских проблем: снятия болевых синдромов, регуляции веса, лечения различных нарушений центральной нервной системы.

Так, хронические боли различного генеза, а также сопровождающие их депрессия,

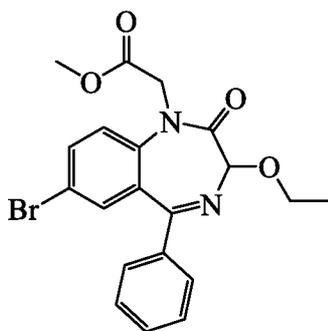
тревога, бессонница, представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Современные анальгетические препараты или недостаточно эффективны (в случае применения нестероидных противовоспалительных средств), или имеют опасные побочные эффекты, особенно выраженные при применении наркотических анальгетиков.

5 Более миллиарда людей в мире страдают от избыточного веса и ожирения [8], что представляет собой серьезную медицинскую проблему, поскольку увеличивается риск развития диабета, сердечно-сосудистых и других заболеваний. С другой стороны, информационная пропаганда похудения, отсутствие аппетита, резкое снижение массы тела при таких заболеваниях, как туберкулез, опухолевые процессы, СПИД, приводит к
10 увеличению числа людей, страдающих анорексией [9]. В связи с этим растет интерес к проблеме регуляции веса и пищевого поведения.

Одной из актуальных задач современной фармакологии также является поиск лекарственных средств, повышающих продолжительность жизни и выживаемость человека в условиях острой гипоксии. Имеющийся арсенал лекарственных средств –
15 антигипоксантов и ноотропов, не полностью отвечает требованиям практической медицины.

Высоко актуальной остается проблема лечения депрессий. Наблюдается количественный рост распространенности депрессивных расстройств в популяции, рост «стертых» форм с соматовегетативной окраской. По данным ВОЗ, в мире у более чем 110
20 млн. человек (3-6% популяции) выявлены те или иные клинически значимые проявления депрессии.

Наиболее близким к заявляемым соединениям - производным 1,4-бензодиазепин-2-она она по химической структуре и фармакологическому действию прототипом является метил-2-(7-бром-3-этокси-2-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-1-ил)
25 ацетат, проявляющий анальгетическую активность в тесте "уксуснокислые корчи" с $ED_{50} = 0,47 \pm 0,15$ мг/кг [10]:



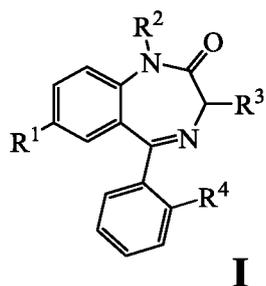
Аналогами заявляемых соединений - производных 1,4-бензодиазепин-2-она по отдельным видам фармакологической активности являются: диклофенак натрия,
30 проявляющий анальгетическую активность в тесте "уксуснокислые корчи" с $ED_{50} = 10,0 \pm$

1,8 мг/кг; гормон лептин, который снижает аппетит и массу тела, но не обладает антигипоксической и антидепрессивной активностью; антидепрессант amitriptilin, обладающий высоким антидепрессивным эффектом, но не проявляющий антигипоксического действия и не влияющий на аппетит.

5

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В основу изобретения поставлена задача – расширить спектр фармакологически активных бензодиазепиновых соединений за счёт 3-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов общей формулы I:



10

как потенциальных лекарственных средств, обладающих анальгетической активностью, регулирующих аппетит и вес, обладающих антигипоксическими, ноотропными, антидепрессивными и анксиолитическими свойствами.

15

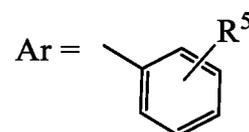
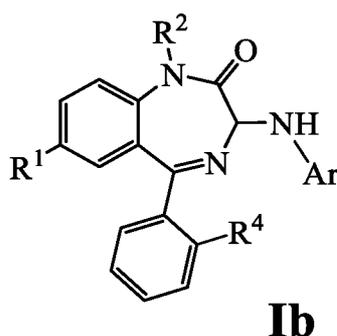
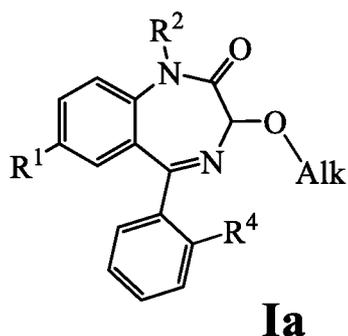
ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Поставленная задача реализована синтезом 3-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов общей формулы I, включая синтез вариантов:

а) 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов, общей формулы Ia;

20

б) 1-замещенных 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов общей формулы Ib.



Пример 1

В таблице 1 приведен перечень синтезированных 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-онов(**Ia**).

5 Общая методика синтеза 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-онов(**Ia**) (№№ 1-82 табл.1)

7-Нитро-5-фенил-3-пропокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-он.

В колбу на 100 мл помещают 1 г (3,367 ммоль) 3-гидрокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-она, приливают 50 мл хлороформа безводного и прибавляют 1,0 мл (13,78 ммоль) тионилхлорида, кипятят 40 мин, осадок растворяется, затем приливают 5 мл безводного 1-пропанола. Кипятят 1 час. Реакционную смесь промывают водой (5 × 5 мл), хлороформ упаривают в ротационном испарителе. Осадок кристаллизуют из ксилола. Выход = 79%, (0,9 г); T_{пл} = 220-222°C.

15 Метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1H-бензо[e][1,4] diazepin-1-ил)ацетат (№ 48 табл. 1)

В колбу на 100 мл помещают 1 г (3,367 ммоль) 7-нитро-5-фенил-3-пропокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-она, приливают 40 мл диоксана и 20 мл насыщенного раствора поташа, прибавляют 10 мг тетрабутиламмоний иодида, затем приливают 1,5 мл (15,78 ммоль) метилбромацетата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2-3 часа. Диоксан отделяют на делительной воронке и упаривают в ротационном испарителе. Осадок кристаллизуют из ксилола. Выход = 65,0%, (0,9 г); T_{пл} = 214-215°C белые игольчатые кристаллы с желтоватым оттенком. Аналогично получают соединения (№№ 1-47, 49-82 табл.1).

Пример 2

25 В таблице 2 приведен перечень 1-замещенных 3-ариламино-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-онов(**Ib**).

Общая методика синтеза 1-замещенных 3-ариламино-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-онов(**Ib**) (№№ 83-400 табл.2)

30 7-Нитро-5-фенил-3-(2-нитрофенил)амино-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-он (№ 275 табл.2).

В колбу на 100 мл помещают 1 г (3,364 ммоль) 3-гидрокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4] diazepin-2-она, приливают 50 мл хлороформа безводного и прибавляют 1,0 мл (13,78 ммоль) тионилхлорида, кипятят 40 мин, осадок растворяется, затем прибавляют 0,93 г (6,73 ммоль) 2-нитроанилина. Кипятят 1 час. Реакционную смесь промывают водой (5 × 5 мл), хлороформ упаривают в ротационном испарителе. Осадок

кристаллизуют из этилового спирта. Выход = 64%, (0,9 г); $T_{пл} = 225-227^{\circ}\text{C}$.

Метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-(2-нитрофенил)амино-2,3-дигидро-1*H*-бензо[е][1,4] diazepин-1-ил)ацетат (№ 278 табл.2)

В колбу на 100 мл помещают 1 г (3,367 ммоль) 7-нитро-5-фенил-(2-нитрофенил)амино-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4] diazepин-2-она (№ 275 табл.2), приливают 40 мл диоксана и 20 мл насыщенного раствора поташа, прибавляют 10 мг тетрабутиламмоний иодида, затем приливают 1,5 мл (15,78 ммоль) метилбромацетата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 2-3 часа. Диоксан отделяют на делительной воронке и упаривают в ротационном испарителе. Осадок кристаллизуют из ксилола. Выход = 65,0%, (0,9 г); $T_{пл} = 218-220^{\circ}\text{C}$ желтые кристаллы. Аналогично получают соединения (№№ 83-274, 276, 277, 279-400 табл.2).

Пример 3. Аффинитет соединений **Ia** к центральным и периферическим бензодиазепиновым рецепторам

Изучение аффинитета соединений к центральным бензодиазепиновым рецепторам (ЦБДР) ЦНС проводили с использованием радиорецепторного метода конкурентного вытеснения радиолиганда [^3H]-флумазенила (R_o 15-1788) из мест его специфического связывания с рецептором. Вытеснение радиолиганда проводили в концентрации 1×10^{-6} моль/л.

Изучение аффинитета соединений **Ia** к периферическим бензодиазепиновым рецепторам (ПБДР) (TSPO-рецепторы) ЦНС проводили с использованием радиорецепторного метода конкурентного вытеснения радиолиганда [^3H] РК11195 из мест его специфического связывания с рецептором. Вытеснение радиолиганда проводили в концентрации 1×10^{-6} моль/л.

Данные аффинитета 3-алкокси-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4] diazepин-2-онов (**Ia**) к центральным и периферическим бензодиазепиновым рецепторам ЦНС представлены в таблице 3.

Пример 4. Оценка анальгетической активности соединений общей формулы **I**

Исследование анальгетической активности проводилось на модели периферической боли, в основе которой лежит химическое болевое раздражение, вызванное внутрибрюшинным введением уксусной кислоты, которое приводит к возникновению непроизвольных сокращений брюшных мышц живота – «корчей», сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. «Корчи» у мышцей вызывали 0,75% раствором уксусной кислоты, которую вводили внутрибрюшинно через

40 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в диапазоне доз от

0,001 до 5 мг/кг. За животными наблюдали в течение 20 мин и подсчитывали количество корчей для каждого животного. Анальгетическую активность оценивали по способности соединений уменьшать число корчей в опытной группе животных по сравнению с контролем и выражали в процентах, расчет проводили по нижеприведенной формуле:

$$AA = (C_k - C_o / C_k) \times 100\% ,$$

где AA – анальгетическая активность в %;

C_k – среднее количество корчей в контрольной группе;

C_o – среднее количество корчей в опытной группе.

Исследуемые соединения изучали в сравнении с эталонным препаратом – диклофенаком натрия в дозе 10 мг/кг [11]. ED_{50} рассчитывали по методу В.Б. Прозоровского [12].

Как видно из представленных данных в таблице 4, все изученные производные 3-алкокси-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов (**Ia**) оказывают выраженное анальгетическое действие – в дозе 1 мг/кг ингибируют корчи у животных на 45-88% в сравнении с контролем. Для некоторых производных формулы **Ia** (№№ 21, 22, 44, 45, 48 табл. 4) была установлена эффективная доза ED_{50} которая составила соответственно: $0,29 \pm 0,025$; $0,08 \pm 0,02$; $0,07 \pm 0,02$; $0,047 \pm 0,014$; $0,058 \pm 0,015$. Величины ED_{50} препаратов сравнения составили: для индометацина - $1,50 \pm 0,26$ мг/кг, для диклофенака натрия - $10,0 \pm 1,8$ мг/кг. Таким образом, заявляемые соединения формулы **Ia** превосходят препараты сравнения по анальгетической активности, так как характеризуются значительно меньшей (на 1-2 порядка) величиной ED_{50} .

Производные -ариламино-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов (**Ib**) также характеризуются высокой анальгетической активностью – в дозе 1 мг/кг более чем на 50% ингибируют корчи у животных (данные по анальгетической активности в таблице 5).

Исследования фармакологической активности 3-ариламино-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодiazепин-2-онов, а именно их влияния на аппетит, оценку антигипоксической и антидепрессивной активности проводили на белых крысах-самцах массой 150-180 г и мышцах-самцах массой 18-22 г. Животных содержали на стандартной лабораторной диете при естественном освещении. Животным контрольных групп вводили водно-твиновую взвесь. Исследуемые вещества вводили внутривентриально в суспензии с Tween-80 фирмы «Serva». Препаратами сравнения служили гормон лептин фирмы «Sigma-Aldrich», который вводили в дозе 0,0002 мг/кг и известный антидепрессант амитриптилин (раствор для инъекций в амп. 1 мл, «Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 1 мг/кг. Исследуемые соединения и водно-твиновую взвесь вводили из расчета 0,2 мл/100 г массы крысы.

Пример 5. Оценка влияния на аппетит (анорексигенного действия) соединений формулы **Ib**

Влияние соединений на аппетит крыс изучали по методу «Анорексия». У крыс в течение 2-х недель в экспериментальной установке вырабатывался навык взятия жидкой пищи. Затем отработанной группе животных за день до опыта внутрибрюшинно вводили водно-твиновую взвесь исследуемых соединений. Животных допускали к жидкой пище через 40 мин, после чего регистрировали количество потребляемой пищи (в мл) каждой крысой в течение 3 ч каждые 30 мин. На следующий день после 2-х часов депривации крысам контрольной группы внутрибрюшинно вводили водно-твиновую взвесь, а опытной группе вводили исследуемые соединения. Через 40 мин после введения соединений крыс допускали к жидкой пище. Количество потребляемой пищи (в мл) фиксировали каждые 30 мин в течение 3 ч. Затем все показатели по потреблению пищи каждой крысой суммировали и сравнивали с контрольными значениями. Контрольная группа в среднем за 30 мин потребляла 7 мл жидкой пищи. Эффект выражали в процентах по отношению к контролю [13].

Влияние 3-ариламино-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов (**Ib**) на потребление пищи крысами по методу «Анорексия» представлено в таблице 6.

Среди исследуемых соединений вещества №№ 194, 248 и 356 (табл.6) обладают анорексигенным действием, которое выражается в снижении аппетита и потребления пищи экспериментальными крысами, соответственно, до 47%, 41% и 39%, по сравнению с контролем (см. табл.6).

Гормон лептин снижал аппетит и потребление пищи на 63% по сравнению с контрольными значениями. Следует отметить, что соединение № 358 (табл.6) проявляло гиперфагический эффект, т.е. повышался аппетит.

Пример 6. Оценка антигипоксической активности соединений **Ib**

Скрининг антигипоксической активности проводили на модели острой гипоксии замкнутого пространства (ГЗП). ГЗП моделировали путем размещения мышей в изолированные гермообъемы ($V=200$ мл). Каждая группа включала по 10 животных. Наблюдение продолжалось до момента гибели животных. Антигипоксический эффект оценивали по динамике показателя продолжительности жизни (в мин) относительно контроля, принятого за 100%, и исходя из расчета коэффициента антигипоксической защиты (K_3): $K_3 = T_u / T_k$, где T_u – средняя продолжительность жизни животных в исследовательской группе; T_k – средняя продолжительность жизни в контрольной группе [11].

Преимуществом исследуемых соединений перед препаратом сравнения гормоном

лептином является наличие, помимо высокой анорексигенной активности, также выраженной антигипоксической и антидепрессивной активности. Так, было показано, что производные 3-ариламино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-оны в дозе 10 мг/кг обладают также антигипоксическим действием на модели острой гипоксии замкнутого пространства в опытах на мышах. Наибольшая эффективность при этом обнаружена у соединений № 250 и 357, на фоне действия которых продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии замкнутого пространства возрастает, соответственно, на 70% и 40,5% относительно контроля. Препарат сравнения - гормон лептин не проявляет противогипоксических свойств [14].

10 Пример 7. Оценка антидепрессивной активности соединений **Ib**

Антидепрессивную активность изучали по тесту «форсированного плавания» Порсолта [15], который заключается в создании стрессового состояния у мышей путем принудительного плавания в узком прозрачном цилиндре, на 1/3 заполненном водой с температурой 23-25°C. Антидепрессивное действие оценивали по сокращению времени иммобилизации, при котором экспериментальные животные совершают минимальное количество гребков в воде в секундах или процентах по сравнению с контролем. Поведение животных регистрировали в течение 4 мин после двухминутной акклиматизации.

Изучение влияния 3-ариламино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов формулы **Ib** на время иммобилизации мышей в условиях форсированного плавания показало, что все исследуемые соединения в дозе 1 мг/кг обладают антидепрессивным эффектом. Наиболее высокое антидепрессивное действие оказывают соединения № 159 и № 194, которые на 32% и 40%, соответственно, уменьшают время иммобилизации (зависания) мышей по сравнению с контролем и действуют на уровне препарата сравнения amitriptилина в дозе 1 мг/кг (40 %). Препарат гормон лептин в дозе 0,0002 мг/кг только на 14% снижает время зависания мышей по сравнению с контролем, т.е. проявляет слабый антидепрессивный эффект.

Проведенные исследования показали, что в ряду 3-ариламино-1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов формулы **Ib** обнаружены вещества, обладающие высокой анорексигенной активностью и представляющие интерес для дальнейших исследований в качестве потенциальных лекарственных средств, регулирующих пищевое поведение и снижающих аппетит и массу тела. Преимуществом заявленных соединений перед препаратами сравнения является также наличие высокой антигипоксической и антидепрессивной активности по сравнению с препаратами сравнения amitriptилином и гормоном лептином.

Пример 8. Оценка анксиолитической активности соединений **Ib**

Анксиолитическая активность изучалась на модели конфликтной ситуации, основанной на столкновении двух рефлексов (питьевого и оборонительного) в момент потребления воды из поилки. Критерием оценки анксиолитической активности служило
5 число наказуемых взятий воды [16].

Общая двигательная активность оценивалась на модели открытого поля. Во время пребывания животных в открытом поле (3 мин) регистрировали число вставаний на задние лапы (вертикальная двигательная активность), число переходов из квадрата в квадрат (горизонтальная двигательная активность), число заглядываний в отверстия
10 (исследовательское поведение). Сумма этих показателей представляет собой общую двигательную активность [17].

Эталоном для сравнения был препарат диазепам. Все исследуемые соединения и референс-препарат диазепам вводились в дозе 5 мг/кг за 30 мин до начала исследований в суспензии с Twin-80.

15 Анксиолитические свойства и общая двигательная активность 1-метокси-карбонилметил-3-ариламино-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов (**Ib**) представлены в таблице 7.

Из таблицы 7 видно, что соединения №№ 173, 227 и № 281, обладали выраженными анксиолитическими свойствами, а соединения №№ 89, 317, 327, 363 и №
20 399 не обладают седативными свойствами, значения их общей двигательной активности статистически не отличались от контрольной группы животных.

Таким образом, многие синтезированные соединения - производные 1,4-бензодиазепин-2-она общей формулы **I**, включая соединения формулы **Ia** и соединения формулы **Ib**, обладают высокой анальгетической активностью. Предложенные
25 соединения можно применять в качестве неопиоидных анальгетиков для лечения болевых синдромов различного генеза и интенсивности. Вместе с тем, в ряду 3-ариламино -1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов формулы **Ib**, в отличие от соединений формулы **Ia**, выявлены также соединения с высокой анорексигенной активностью, которая выражается в снижении аппетита и массы тела у крыс под влиянием исследуемых соединений в
30 низких дозах 0,1-0,05 мг/кг по методу «Анорексия» в сравнении с контролем и препаратом сравнения гормоном насыщения лептином (0,0002 мг/кг). Помимо анорексигенной активности у заявленных соединений формулы **Ib** обнаружены антигипоксические, антидепрессивные и анксиолитические свойства, что отличает их от препаратов сравнения – гормона похудения лептина и amitриптилина. Поэтому соединения формулы **Ib**, наряду
35 с использованием в качестве анальгетиков, можно применять для регуляции веса

(снижение или увеличение) в качестве анорексигенных или антианорексигенных средств, лечения психических расстройств в качестве антидепрессантов и анксиолитиков, а также для профилактики и лечения нарушений функций ЦНС в качестве антигипоксантов и ноотропных средств.

5

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

1. Dziadulewicz E.K., Brown M.C., Dunstan A.R. et al. The design of non-peptide human bradykinin B2 antagonists employing the benzodiazepine peptidomimetic scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. V. 9 P.463-468.
- 10 2. Wood M.R., Kim J.J., Han V et al. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B1 Antagonists. *J. Med. Chem.* 2003. V. 46 N 10 P. 1803-1806.
3. Андронати К.С., Костенко Е.А, Карасева Т.Л., Андронати С.А. Синтез и фармакологические свойства производных 3-амино-1,2-дигидро-3Н-,4-бенздиазепин-2-она. *Хим.-фарм. журнал.* 2002. Т. 36 № 7 С. 16–18.
- 15 4. Андронати С.А., Карасева Т.Л., Казакова А.А., Павловский В.И., Бачинский С.Ю. Синтез и нейротропные свойства 3-арилиден-1,2-дигидро-3Н-,4-бенздиазепин-2-онов. *Хим.-фарм. журн.* 2011. Т. 45 № 4 С.101-102.
5. Petty F., Trivedi M.H., Fulton M., and Rush A.J. Benzodiazepines as antidepressants: Does GABA play a role in depression? *Biol Psychiatry.* 1995. Nov 1;38(9):578-591.
- 20 6. Furukawa T.A., Streiner D., Young L.T., Kinoshita Y. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD001026. DOI: 10.1002/14651858.CD001026
7. Kunchandy J., Kulkarni S.K. Hypoxic stress-induced convulsion and death: protective effect of alpha 2-adrenoceptor and benzodiazepine receptor agonists and Ro 5-4864. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1988, 292:35-44.
8. Stevens G.A., Singh G.M., Lu Y. et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population Health Metrics.* 2012. 10:22 <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-22>.
9. Halmi K.A., Tozzi F., Thornton L.M., et al. The relation among perfectionism, obsessive-compulsive personality disorder, and obsessive-compulsive disorder in individuals with eating disorders. *International Journal of Eating Disorders.* 2005. V. 38 P. 371–374. DOI:10.1002/eat.20190
- 30 10. Патент Украины № 102273 «3-алкокси-1,2-дигидро-3Н-,4-бенздиазепин-2-они, які мають високу анальгетичну активність» / В. І. Павловський, К. О. Семенішина, С. А. Андронати та ін. - № а 2011 05837. Заявл. 10.05.2011. Опубл. 25.06.2013. Бюл. № 12.
- 35

11. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М.: Медицина. 1974. 144 с.
12. Прозоровский В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7 № 3-4 С. 2090-5 2120.
13. Pierson M.E. et al. CCK Peptides with combined features of hexa- and tetrapeptide CCK-A agonists. J. Med Chem. 2000. Vol. 43 N 12 P. 2350–2355.
14. Yadav V.K., Oury F., Suda N. et al. A Serotonin-Dependent Mechanism Explains the Leptin Regulation of Bone Mass, Appetite, and Energy Expenditure. Cell. 2009. Vol. 138 Issue 5 10 P. 976-938. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.051>
15. Porsolt R.D. Animal model of depression. Biomed. 1979. V.30 (3). P.139-140.
16. Андронати С.А., Авруцкий Г.Я., Воронина Т.А., и др. в кн. Феназепам, отв. редактор Богатский А.В., К.: Наукова думка, 1982, с.288.
17. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А. Фармакология феназепама. Экспресс-информ. изд. 15 ВНИИМИ - Сер. Новые лекарственные препараты. 1978. № 3. С. 2—16.

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-БЕНЗОДИАЗЕПИН-2-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Таблица 1 – Перечень синтезированных 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов

№	R ¹	R ²	Alk	R ⁴	Тпл., °С	Выход, %
1	Br	H	C ₂ H ₅	F	205-208	60
2	Br	H	C ₃ H ₇	F	185-187	66
3	Br	H	C ₄ H ₉	F	192-195	65
4	Br	H	(CH ₂) ₂ OH	F	120-123	75
5	Br	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	178-180	44
6	Br	H	H ₂ C— 	F	221-223	40
7	Br	CH ₂ COCH ₃	C ₂ H ₅	F	172-175	61
8	Br	CH ₂ COCH ₃	C ₃ H ₇	F	175-177	65
9	Br	CH ₂ COCH ₃	C ₄ H ₉	F	155-157	59
10	Br	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	F	181-182	57
11	Br	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	F	183-185	52
12	Br	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	F	177-179	48
13	Br	CH ₂ CONHNH ₂	C ₂ H ₅	F	202-205	57
14	Br	CH ₂ CONHNH ₂	C ₃ H ₇	F	207-209	63
15	Br	CH ₂ CONHNH ₂	C ₄ H ₉	F	205-206	65
16	Cl	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	210-212	41
17	Cl	H	H ₂ C— 	H	242-245	43
18	Cl	CH ₂ COCH ₃	C ₂ H ₅	H	172-173	62
19	Cl	CH ₂ COCH ₃	C ₃ H ₇	H	177-179	61
20	Cl	CH ₂ COCH ₃	C ₄ H ₉	H	165-167	53
21	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	183-185	51
22	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	181-182	54
23	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	H	174-177	43
24	Cl	CH ₂ CONHNH ₂	C ₂ H ₅	H	206-207	55
25	Cl	CH ₂ CONHNH ₂	C ₃ H ₇	H	202-204	61
26	Cl	CH ₂ CONHNH ₂	C ₄ H ₉	H	207-209	66
27	OCF ₃	H	C ₂ H ₅	H	219-222	66
28	OCF ₃	H	C ₃ H ₇	H	228-229	73

№	R ¹	R ²	Alk	R ⁴	Тпл., °С	Выход, %
29	OCF ₃	H	C ₄ H ₉	H	197-199	67
30	OCF ₃	H	(CH ₂) ₂ OH	H	227-229	71
31	OCF ₃	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	211-213	46
32	OCF ₃	H	H ₂ C— 	H	242-245	48
33	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	C ₂ H ₅	H	177-178	60
34	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	C ₃ H ₇	H	171-174	67
35	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	C ₄ H ₉	H	165-167	53
36	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	187-189	57
37	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	185-186	56
38	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	H	180-182	44
39	OCF ₃	CH ₂ CONHNH ₂	C ₂ H ₅	H	207-208	56
40	OCF ₃	CH ₂ CONHNH ₂	C ₃ H ₇	H	212-214	64
41	OCF ₃	CH ₂ CONHNH ₂	C ₄ H ₉	H	217-219	68
42	NO ₂	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	215-218	45
43	NO ₂	H	H ₂ C— 	H	232-235	45
44	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₂ H ₅	H	176-179	60
45	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₃ H ₇	H	180-182	63
46	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₄ H ₉	H	166-167	52
47	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	188-189	57
48	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	214-215	65
49	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	H	184-187	47
50	NO ₂	CH ₂ CONHNH ₂	C ₂ H ₅	H	226-227	55
51	NO ₂	CH ₂ CONHNH ₂	C ₃ H ₇	H	222-224	61
52	NO ₂	CH ₂ CONHNH ₂	C ₄ H ₉	H	227-229	65
53	NO ₂	H	C ₂ H ₅	Cl	221-223	52
54	NO ₂	H	C ₃ H ₇	Cl	225-226	61
55	NO ₂	H	C ₄ H ₉	Cl	195-197	68
56	NO ₂	H	(CH ₂) ₂ OH	Cl	222-224	71
57	NO ₂	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	Cl	220-222	46
58	NO ₂	H	H ₂ C— 	Cl	232-235	55

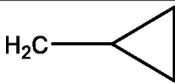
№	R ¹	R ²	Alk	R ⁴	Тпл., °С	Выход, %
59	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	182-183	65
60	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₃ H ₇	Cl	187-189	61
61	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₄ H ₉	Cl	185-187	56
62	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	203-205	58
63	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	Cl	212-215	61
64	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	Cl	214-217	43
65	NO ₂	CH ₂ CONHNNH ₂	C ₂ H ₅	Cl	226-228	59
66	NO ₂	CH ₂ CONHNNH ₂	C ₃ H ₇	Cl	222-224	67
67	NO ₂	CH ₂ CONHNNH ₂	C ₄ H ₉	Cl	227-229	71
68	NO ₂	H	C ₂ H ₅	F	224-225	57
69	NO ₂	H	C ₃ H ₇	F	224-226	62
70	NO ₂	H	C ₄ H ₉	F	195-198	67
71	NO ₂	H	(CH ₂) ₂ OH	F	221-222	72
72	NO ₂	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	208-210	43
73	NO ₂	H	H ₂ C 	F	222-225	45
74	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₂ H ₅	F	192-193	62
75	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₃ H ₇	F	197-199	66
76	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	C ₄ H ₉	F	195-197	55
77	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	F	223-225	53
78	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	F	221-222	59
79	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	F	214-217	62
80	NO ₂	CH ₂ CONHNNH ₂	C ₂ H ₅	F	210-212	53
81	NO ₂	CH ₂ CONHNNH ₂	C ₃ H ₇	F	208-209	63
82	NO ₂	CH ₂ CONHNNH ₂	C ₄ H ₉	F	212-214	65

Таблица 2 – Перечень 1-замещенных 3-ариламино-1,3-дигидро-2H-бензо[e] [1,4]дiazепин-2-онов

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
83	Br	H	F	2-COCH ₃	227-229	74
84	Br	H	F	3-COCH ₃	215-219	66
85	Br	H	F	4-COCH ₃	244-249	65
86	Br	CH ₂ COCH ₃	F	2-COCH ₃	185-187	53
87	Br	CH ₂ COCH ₃	F	3-COCH ₃	175-178	49

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
88	Br	CH ₂ COCH ₃	F	4-COCH ₃	167-169	53
89	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-COCH ₃	178-180	57
90	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-COCH ₃	168-172	60
91	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-COCH ₃	178-180	60
92	Br	H	F	2-Cl	225-226	70
93	Br	H	F	3-Cl	212-215	62
94	Br	H	F	4-Cl	234-239	61
95	Br	CH ₂ COCH ₃	F	2-Cl	181-183	56
96	Br	CH ₂ COCH ₃	F	3-Cl	175-178	55
97	Br	CH ₂ COCH ₃	F	4-Cl	177-179	58
98	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-Cl	198-200	57
99	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-Cl	178-180	64
100	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-Cl	184-186	55
101	Br	H	F	2-F	225-226	70
102	Br	H	F	3-F	212-215	62
103	Br	H	F	4-F	234-239	61
104	Br	CH ₂ COCH ₃	F	2-F	181-183	56
105	Br	CH ₂ COCH ₃	F	3-F	175-178	55
106	Br	CH ₂ COCH ₃	F	4-F	177-179	58
107	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-F	198-200	57
108	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-F	178-180	64
109	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-F	184-186	55
110	Br	H	F	2-Br	225-226	70
111	Br	H	F	3-Br	212-215	62
112	Br	H	F	4-Br	234-239	61
113	Br	CH ₂ COCH ₃	F	2-Br	181-183	56
114	Br	CH ₂ COCH ₃	F	3-Br	175-178	55
115	Br	CH ₂ COCH ₃	F	4-Br	177-179	58
116	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-Br	198-200	57
117	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-Br	178-180	64
118	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-Br	184-186	55
119	Br	H	F	2-NO ₂	222-224	44
120	Br	H	F	3-NO ₂	225-227	65

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
121	Br	H	F	4-NO ₂	222-225	67
122	Br	CH ₂ COCH ₃	F	2-NO ₂	232-234	46
123	Br	CH ₂ COCH ₃	F	3-NO ₂	235-237	62
124	Br	CH ₂ COCH ₃	F	4-NO ₂	232-235	64
125	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-NO ₂	242 - 244	65
126	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-NO ₂	223-226	51
127	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-NO ₂	240 - 244	67
128	Br	H	F	2-CF ₃	225-226	70
129	Br	H	F	3-CF ₃	212-215	62
130	Br	H	F	4-CF ₃	234-239	61
131	Br	CH ₂ COCH ₃	F	2-CF ₃	181-183	56
132	Br	CH ₂ COCH ₃	F	3-CF ₃	175-178	55
133	Br	CH ₂ COCH ₃	F	4-CF ₃	177-179	58
134	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-CF ₃	198-200	57
135	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-CF ₃	178-180	64
136	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-CF ₃	184-186	55
137	Cl	H	H	2-COCH ₃	225-226	70
138	Cl	H	H	3-COCH ₃	212-215	62
139	Cl	H	H	4-COCH ₃	234-239	61
140	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	2-COCH ₃	181-183	56
141	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	3-COCH ₃	175-178	55
142	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	4-COCH ₃	177-179	58
143	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-COCH ₃	198-200	57
144	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-COCH ₃	178-180	64
145	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-COCH ₃	184-186	55
146	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	2-Cl	181-183	56
147	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	3-Cl	175-178	55
148	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	4-Cl	177-179	58
149	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-Cl	198-200	57
150	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-Cl	178-180	64
151	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-Cl	184-186	55
152	Cl	H	H	2-F	225-226	70
153	Cl	H	H	3-F	212-215	62

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
154	Cl	H	H	4-F	234-239	61
155	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	2-F	181-183	56
156	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	3-F	175-178	55
157	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	4-F	177-179	58
158	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-F	198-200	57
159	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-F	178-180	64
160	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-F	184-186	55
161	Cl	H	H	2-Br	225-226	70
162	Cl	H	H	3-Br	212-215	62
163	Cl	H	H	4-Br	234-239	61
164	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	2-Br	181-183	56
165	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	3-Br	175-178	55
166	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	4-Br	177-179	58
167	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-Br	198-200	57
168	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-Br	178-180	64
169	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-Br	184-186	55
170	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	2-NO ₂	181-183	56
171	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	3-NO ₂	175-178	55
172	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	4-NO ₂	177-179	58
173	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	198-200	57
174	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	178-180	64
175	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	184-186	55
176	Cl	H	H	2-CF ₃	225-226	70
177	Cl	H	H	3-CF ₃	212-215	62
178	Cl	H	H	4-CF ₃	234-239	61
179	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	2-CF ₃	181-183	56
180	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	3-CF ₃	175-178	55
181	Cl	CH ₂ COCH ₃	H	4-CF ₃	177-179	58
182	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-CF ₃	198-200	57
183	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-CF ₃	178-180	64
184	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-CF ₃	184-186	55
185	OCF ₃	H	H	2-COCH ₃	225-226	70
186	OCF ₃	H	H	3-COCH ₃	212-215	62

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
187	OCF ₃	H	H	4-COCH ₃	234-239	61
188	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	2-COCH ₃	181-183	56
189	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	3-COCH ₃	175-178	55
190	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	4-COCH ₃	177-179	58
191	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-COCH ₃	198-200	57
192	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-COCH ₃	178-180	64
193	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-COCH ₃	184-186	55
194	OCF ₃	H	H	2-Cl	225-226	70
195	OCF ₃	H	H	3-Cl	212-215	62
196	OCF ₃	H	H	4-Cl	234-239	61
197	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	2-Cl	181-183	56
198	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	3-Cl	175-178	55
199	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	4-Cl	177-179	58
200	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-Cl	198-200	57
201	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-Cl	178-180	64
202	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-Cl	184-186	55
203	OCF ₃	H	H	2-F	225-226	70
204	OCF ₃	H	H	3-F	212-215	62
205	OCF ₃	H	H	4-F	234-239	61
206	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	2-F	181-183	56
207	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	3-F	175-178	55
208	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	4-F	177-179	58
209	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-F	198-200	57
210	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-F	178-180	64
211	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-F	184-186	55
212	OCF ₃	H	H	2-Br	225-226	70
213	OCF ₃	H	H	3-Br	212-215	62
214	OCF ₃	H	H	4-Br	234-239	61
215	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	2-Br	181-183	56
216	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	3-Br	175-178	55
217	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	4-Br	177-179	58
218	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-Br	198-200	57
219	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-Br	178-180	64

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
220	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-Br	184-186	55
221	OCF ₃	H	H	2-NO ₂	225-226	70
222	OCF ₃	H	H	3-NO ₂	212-215	62
223	OCF ₃	H	H	4-NO ₂	234-239	61
224	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	2-NO ₂	181-183	56
225	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	3-NO ₂	175-178	55
226	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	4-NO ₂	177-179	58
227	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	198-200	57
228	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	178-180	64
229	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	184-186	55
230	OCF ₃	H	H	2-CF ₃	225-226	70
231	OCF ₃	H	H	3-CF ₃	212-215	62
232	OCF ₃	H	H	4-CF ₃	234-239	61
233	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	2-CF ₃	181-183	56
234	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	3-CF ₃	175-178	55
235	OCF ₃	CH ₂ COCH ₃	H	4-CF ₃	177-179	58
236	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-CF ₃	198-200	57
237	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-CF ₃	178-180	64
238	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-CF ₃	184-186	55
239	NO ₂	H	H	2-COCH ₃	225-226	70
240	NO ₂	H	H	3-COCH ₃	212-215	62
241	NO ₂	H	H	4-COCH ₃	234-239	61
242	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	2-COCH ₃	181-183	56
243	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	3-COCH ₃	175-178	55
244	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	4-COCH ₃	177-179	58
245	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-COCH ₃	198-200	57
246	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-COCH ₃	178-180	64
247	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-COCH ₃	184-186	55
248	NO ₂	H	H	2-Cl	225-226	70
249	NO ₂	H	H	3-Cl	212-215	62
250	NO ₂	H	H	4-Cl	234-239	61
251	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	2-Cl	181-183	56
252	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	3-Cl	175-178	55

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
253	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	4-Cl	177-179	58
254	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-Cl	198-200	57
255	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-Cl	178-180	64
256	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-Cl	184-186	55
257	NO ₂	H	H	2-F	225-226	70
258	NO ₂	H	H	3-F	212-215	62
259	NO ₂	H	H	4-F	234-239	61
260	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	2-F	181-183	56
261	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	3-F	175-178	55
262	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	4-F	177-179	58
263	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-F	198-200	57
264	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-F	178-180	64
265	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-F	184-186	55
266	NO ₂	H	H	2-Br	225-226	70
267	NO ₂	H	H	3-Br	212-215	62
268	NO ₂	H	H	4-Br	234-239	61
269	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	2-Br	181-183	56
270	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	3-Br	175-178	55
271	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	4-Br	177-179	58
272	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-Br	198-200	57
273	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-Br	178-180	64
274	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-Br	184-186	55
275	NO ₂	H	H	2-NO ₂	225-227	64
276	NO ₂	H	H	3-NO ₂	212-215	62
277	NO ₂	H	H	4-NO ₂	234-239	61
278	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	2-NO ₂	181-183	56
279	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	3-NO ₂	175-178	55
280	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	4-NO ₂	177-179	58
281	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	218-220	61
282	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	178-180	64
283	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	184-186	55
284	NO ₂	H	H	2-CF ₃	225-227	64
285	NO ₂	H	H	3-CF ₃	212-215	62

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
286	NO ₂	H	H	4-CF ₃	234-239	61
287	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	2-CF ₃	181-183	56
288	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	3-CF ₃	175-178	55
289	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	H	4-CF ₃	177-179	58
290	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-CF ₃	218-220	61
291	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-CF ₃	178-180	64
292	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-CF ₃	184-186	55
293	NO ₂	H	Cl	2-COCH ₃	225-227	64
294	NO ₂	H	Cl	3-COCH ₃	212-215	62
295	NO ₂	H	Cl	4-COCH ₃	234-239	61
296	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	2-COCH ₃	181-183	56
297	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	3-COCH ₃	175-178	55
298	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	4-COCH ₃	177-179	58
299	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-COCH ₃	218-220	61
300	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-COCH ₃	178-180	64
301	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-COCH ₃	184-186	55
302	NO ₂	H	Cl	2-Cl	225-227	64
303	NO ₂	H	Cl	3-Cl	212-215	62
304	NO ₂	H	Cl	4-Cl	234-239	61
305	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	2-Cl	181-183	56
306	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	3-Cl	175-178	55
307	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	4-Cl	177-179	58
308	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-Cl	218-220	61
309	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-Cl	178-180	64
310	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-Cl	184-186	55
311	NO ₂	H	Cl	2-F	225-227	64
312	NO ₂	H	Cl	3-F	212-215	62
313	NO ₂	H	Cl	4-F	234-239	61
314	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	2-F	181-183	56
315	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	3-F	175-178	55
316	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	4-F	177-179	58
317	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-F	218-220	61
318	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-F	178-180	64

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
319	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-F	184-186	55
320	NO ₂	H	Cl	2-Br	225-227	64
321	NO ₂	H	Cl	3-Br	212-215	62
322	NO ₂	H	Cl	4-Br	234-239	61
323	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	2-Br	181-183	56
324	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	3-Br	175-178	55
325	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	4-Br	177-179	58
326	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-Br	218-220	61
327	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-Br	178-180	64
328	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-Br	184-186	55
329	NO ₂	H	Cl	2-NO ₂	225-227	64
330	NO ₂	H	Cl	3-NO ₂	212-215	62
331	NO ₂	H	Cl	4-NO ₂	234-239	61
332	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	2-NO ₂	181-183	56
333	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	3-NO ₂	175-178	55
334	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	4-NO ₂	177-179	58
335	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-NO ₂	218-220	61
336	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-NO ₂	178-180	64
337	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-NO ₂	184-186	55
338	NO ₂	H	Cl	2-CF ₃	225-227	64
339	NO ₂	H	Cl	3-CF ₃	212-215	62
340	NO ₂	H	Cl	4-CF ₃	234-239	61
341	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	2-CF ₃	181-183	56
342	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	3-CF ₃	175-178	55
343	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	Cl	4-CF ₃	177-179	58
344	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-CF ₃	218-220	61
345	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-CF ₃	178-180	64
346	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-CF ₃	184-186	55
347	NO ₂	H	F	2-COCH ₃	225-227	64
348	NO ₂	H	F	3-COCH ₃	212-215	62
349	NO ₂	H	F	4-COCH ₃	234-239	61
350	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	2-COCH ₃	181-183	56
351	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	3-COCH ₃	175-178	55

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
352	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	4-COCH ₃	177-179	58
353	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-COCH ₃	218-220	61
354	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-COCH ₃	178-180	64
355	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-COCH ₃	184-186	55
356	NO ₂	H	F	2-Cl	225-227	64
357	NO ₂	H	F	3-Cl	212-215	62
358	NO ₂	H	F	4-Cl	234-239	61
359	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	2-Cl	181-183	56
360	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	3-Cl	175-178	55
361	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	4-Cl	177-179	58
362	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-Cl	218-220	61
363	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-Cl	178-180	64
364	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-Cl	184-186	55
365	NO ₂	H	F	2-F	225-227	64
366	NO ₂	H	F	3-F	212-215	62
367	NO ₂	H	F	4-F	234-239	61
368	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	2-F	181-183	56
369	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	3-F	175-178	55
370	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	4-F	177-179	58
371	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-F	218-220	61
372	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-F	178-180	64
373	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-F	184-186	55
374	NO ₂	H	F	2-Br	225-227	64
375	NO ₂	H	F	3-Br	212-215	62
376	NO ₂	H	F	4-Br	234-239	61
377	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	2-Br	181-183	56
378	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	3-Br	175-178	55
379	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	4-Br	177-179	58
380	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-Br	218-220	61
381	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-Br	178-180	64
382	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-Br	184-186	55
383	NO ₂	H	F	2-NO ₂	225-227	64
384	NO ₂	H	F	3-NO ₂	212-215	62

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Тпл., °С	Выход, %
385	NO ₂	H	F	4-NO ₂	234-239	61
386	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	2-NO ₂	181-183	56
387	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	3-NO ₂	175-178	55
388	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	4-NO ₂	177-179	58
389	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-NO ₂	218-220	61
390	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-NO ₂	178-180	64
391	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-NO ₂	184-186	55
392	NO ₂	H	F	2-CF ₃	225-227	64
393	NO ₂	H	F	3-CF ₃	212-215	62
394	NO ₂	H	F	4-CF ₃	234-239	61
395	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	2-CF ₃	181-183	56
396	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	3-CF ₃	175-178	55
397	NO ₂	CH ₂ COCH ₃	F	4-CF ₃	177-179	58
398	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-CF ₃	218-220	61
399	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-CF ₃	178-180	64
400	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-CF ₃	184-186	55

Таблица 3 - Аффинитет 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов (**Ia**) к центральным и периферическим бензодиазепиновым рецепторам

№	R ¹	R ²	Alk	R ⁴	Аффинитет	
					ЦБДР, %	ПБДР, %
2	Br	H	C ₃ H ₇	F	85	5
3	Br	H	C ₄ H ₉	F	88	8
4	Br	H	(CH ₂) ₂ OH	F	91	8
5	Br	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	90	10
6	Br	H	H ₂ C— 	F	89	15
16	Cl	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	88	15
17	Cl	H	H ₂ C— 	H	79	14
18	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	80	18
19	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	85	16
20	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	H	52	15

№	R ¹	R ²	Alk	R ⁴	Аффинитет	
					ЦБДР, %	ПБДР, %
27	OCF ₃	H	C ₂ H ₅	H	56	16
28	OCF ₃	H	C ₃ H ₇	H	60	18
29	OCF ₃	H	C ₄ H ₉	H	61	15
30	OCF ₃	H	(CH ₂) ₂ OH	H	65	16
44	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	14	22
45	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	12	25
46	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	H	11	20
53	NO ₂	H	C ₂ H ₅	Cl	85	15
54	NO ₂	H	C ₃ H ₇	Cl	88	16
55	NO ₂	H	C ₄ H ₉	Cl	87	19
59	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	50	18
60	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	Cl	58	18

Таблица 4 - Анальгетическая активность 3-алкокси-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов (**Ia**)

№	R ¹	R ²	Alk	R ⁴	Ингибирование корчей, % от контроля в дозе 1 мг/кг
2	Br	H	C ₃ H ₇	F	55
3	Br	H	C ₄ H ₉	F	45
4	Br	H	(CH ₂) ₂ OH	F	56
5	Br	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	F	52
6	Br	H	H ₂ C— 	F	55
16	Cl	H	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	55
17	Cl	H	H ₂ C— 	H	54
21	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	62
22	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	70
23	Cl	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	H	52
27	OCF ₃	H	C ₂ H ₅	H	55
28	OCF ₃	H	C ₃ H ₇	H	60
29	OCF ₃	H	C ₄ H ₉	H	56

№	R ¹	R ²	Alk	R ⁴	Ингибирование корчей, % от контроля в дозе 1мг/кг
30	OCF ₃	H	(CH ₂) ₂ OH	H	50
44	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	H	65
45	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	H	88
46	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₄ H ₉	H	55
59	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	61
48	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	C ₃ H ₇	Cl	85

Таблица 5 - Анальгетическая активность 3-ариламино-1,3-дигидро-2H-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов (Ib)

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Ингибирование корчей, % от контроля в дозе 1мг/кг
89	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-COCH ₃	66
90	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-COCH ₃	68
91	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-COCH ₃	62
173	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	55
174	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	58
175	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	55
227	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	60
228	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	62
229	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	59
281	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	61
282	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	59
283	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	54
317	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-F	63
318	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-F	65
319	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-F	61
326	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-Br	62
327	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-Br	70
328	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-Br	69
362	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-Cl	65
363	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-Cl	70
364	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-Cl	64

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Ингибирование корчей, % от контроля в дозе 1мг/кг
398	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-CF ₃	68
399	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-CF ₃	70
400	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-CF ₃	60

Таблица 6 - Влияние 3-ариламино-1,3-дигидро-2*H*-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов (**Ib**) на потребление пищи крысами

№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Доза мг/кг	Количество потребленной жидкой пищи за 30 мин в мл	% от контроля
152	Cl	H	H	2-F	0,1	3,5±1,3	47
161	Cl	H	H	2-Br	0,1	5,5±2,4	74
162	Cl	H	H	3-Br	0,1	5,1±2,2	69
163	Cl	H	H	4-Br	0,1	6,8±2,7	92
194	OCF ₃	H	H	2-Cl	0,1	3,5±2,3	47
195	OCF ₃	H	H	3-Cl	0,1	5,7±2,2	77
196	OCF ₃	H	H	4-Cl	0,1	6,5±3,2	88
248	NO ₂	H	H	2-Cl	0,1	3,1±2,4	41
249	NO ₂	H	H	3-Cl	0,1	5,1±2,2	69
250	NO ₂	H	H	4-Cl	0,1	6,3±3,2	85
320	NO ₂	H	Cl	2-Br	0,1	6,5±3,4	88
321	NO ₂	H	Cl	3-Br	0,1	6,1±3,2	82
322	NO ₂	H	Cl	4-Br	0,1	7,8±2,7	105
347	NO ₂	H	F	2-COCH ₃	0,1	6,5±2,7	105
348	NO ₂	H	F	3-COCH ₃	0,1	21,4±4,9	284
349	NO ₂	H	F	4-COCH ₃	0,1	14±1,8	189
356	NO ₂	H	F	2-Cl	0,1	2,9±2,1*	39
357	NO ₂	H	F	3-Cl	0,1	5,9±2,2	80
358	NO ₂	H	F	4-Cl	0,1	6,7±3,2	90
Контроль						7,4±4,4	100
Лептин					20 нМ	2,5±0,2*	37

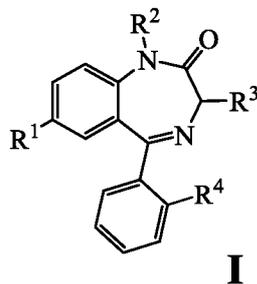
5 Таблица 7 – Анксиолитическая активность 1-метокси-карбонилметил-3-ариламино-1,3-

дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов (Ib)

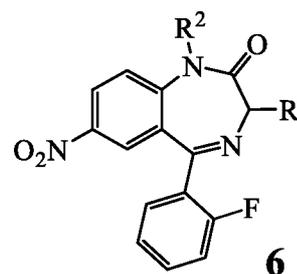
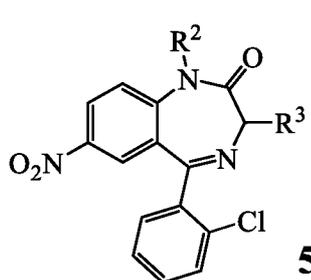
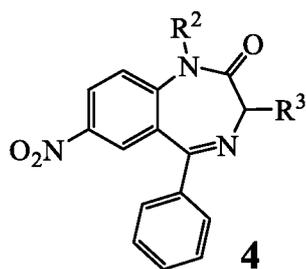
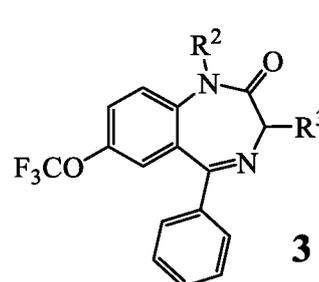
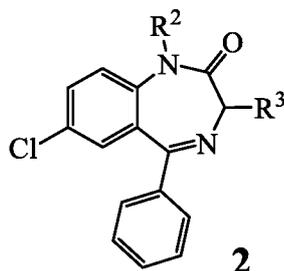
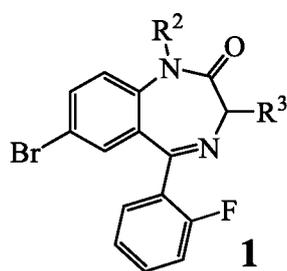
№	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	Анксиолитическая активность по методу конфликтной ситуации (5 мг/кг)	Общая двигательная активность (5 мг/кг)
89	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	2-COCH ₃	3,4 ± 1,2	40,0 ± 2,7
90	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	3-COCH ₃	8,2 ± 3,4	24,5 ± 2,3
91	Br	CH ₂ COOCH ₃	F	4-COCH ₃	4,9 ± 2,2	25,2 ± 2,1
173	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	120,5 ± 10,3	15,0 ± 1,3
174	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	60,6 ± 7,0	18,0 ± 2,4
175	Cl	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	48,7 ± 3,6	20,0 ± 1,0
227	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	109,5 ± 8,3	13,0 ± 1,3
228	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	40,6 ± 3,9	17,0 ± 2,4
229	OCF ₃	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	38,7 ± 2,6	19,0 ± 1,0
281	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	2-NO ₂	115,6 ± 9,3	14,0 ± 1,4
282	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	3-NO ₂	44,7 ± 3,9	19,0 ± 2,4
283	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	H	4-NO ₂	45,1 ± 2,6	22,0 ± 2,0
317	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-F	33,4 ± 3,2	47,0 ± 3,7
318	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-F	19,2 ± 3,4	28,5 ± 2,3
319	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-F	18,1 ± 2,2	27,2 ± 2,1
326	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	2-Br	45,1 ± 2,6	22,0 ± 2,0
327	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	3-Br	43,4 ± 3,2	45,0 ± 3,7
328	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	Cl	4-Br	23,2 ± 3,4	24,5 ± 2,3
362	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-Cl	35,1 ± 3,5	29,2 ± 2,3
363	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-Cl	46,4 ± 4,2	41,0 ± 3,9
364	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-Cl	26,2 ± 3,4	34,5 ± 3,3
398	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	2-CF ₃	33,1 ± 3,2	28,2 ± 3,3
399	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	3-CF ₃	44,4 ± 4,3	41,8 ± 4,3
400	NO ₂	CH ₂ COOCH ₃	F	4-CF ₃	32,2 ± 3,3	36,5 ± 3,3
Диазепам					120,0 ± 4,9	32,5 ± 2,8
контроль					9,0 ± 1,1	35,0 ± 1,5

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производные 1,4-бензодиазепин-2-она общей формулы I,



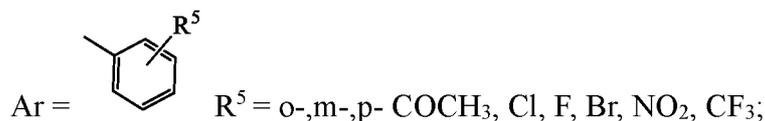
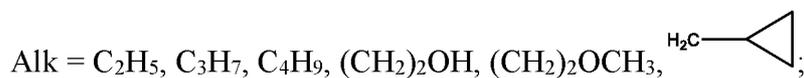
5 ограниченные следующими вариантами структуры 1-6:



при условии, что:

а) структуры **1** ($R^1 = \text{Br}$, $R^4 = \text{F}$), **3** ($R^1 = \text{OCF}_3$, $R^4 = \text{H}$), **5** ($R^1 = \text{NO}_2$, $R^4 = \text{Cl}$) и **6** ($R^1 = \text{NO}_2$, $R^4 = \text{F}$) имеют следующие заместители R^2 и R^3 :

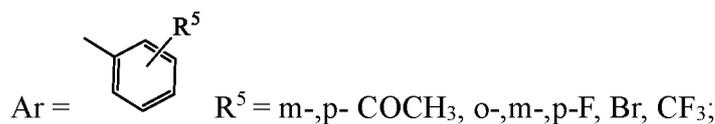
- 10
- $R^2 = \text{H}$, CH_2COCH_3 , $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$;
 - $R^3 = \text{OAlk}$, NHA_r , где



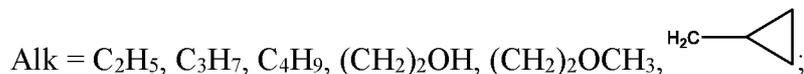
б) структура **2** ($R^1 = \text{Cl}$, $R^4 = \text{H}$) имеет следующие заместители R^2 и R^3 :

- 15
- в случае, если $R^2 = \text{H}$,
 - тогда $R^3 = \text{OAlk}$, NHA_r , где

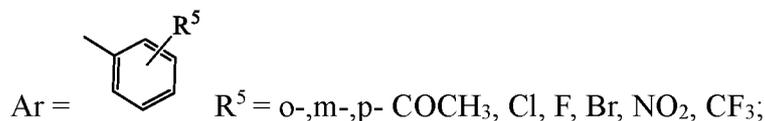




- в случае, если R² = CH₂COCH₃, CH₂COOCH₃, CH₂CONHNH₂, тогда R³ = OAlk, NHA_r, где



5

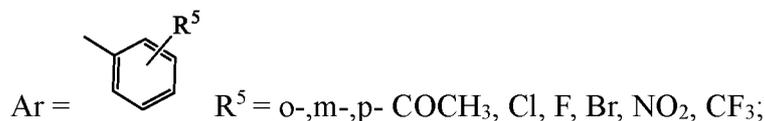


в) структура **4** (R¹ = NO₂, R⁴ = H) имеет следующие заместители R² и R³:

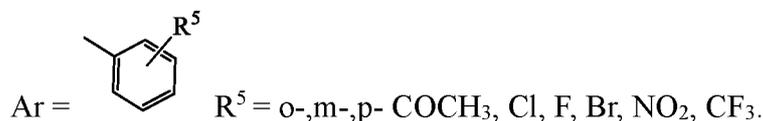
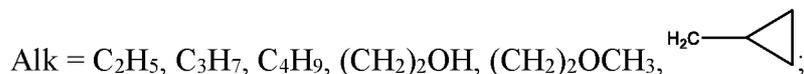
- в случае, если R² = H, тогда R³ = OAlk, NHA_r, где



10

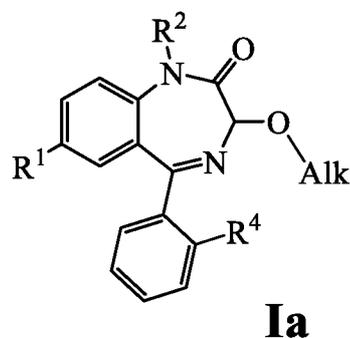


- в случае, если R² = CH₂COCH₃, CH₂COOCH₃, CH₂CONHNH₂, тогда R³ = OAlk, NHA_r, где



15

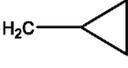
2. Соединения по п.1, которые представляют собой 1-замещенные 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[е][1,4]дiazепин-2-онов, общей формулы **Ia**



при условии, что:

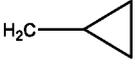
- 20 а) структуры **1** (R¹ = Br, R⁴ = F), **3** (R¹ = OCF₃, R⁴ = H), **5** (R¹ = NO₂, R⁴ = Cl), **6** (R¹ = NO₂, R⁴ = F) имеют следующие заместители R² и Alk:

– $R^2 = H, CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, CH_2CONHNH_2$;

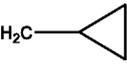
– $Alk = C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, (CH_2)_2OH, (CH_2)_2OCH_3,$ ;

б) структура **2** ($R^1 = Cl, R^4 = H$) имеет следующие заместители R^2 и Alk :

– в случае, если $R_2 = H,$

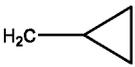
5 тогда $Alk = (CH_2)_2OCH_3,$ ;

– в случае если $R^2 = CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, CH_2CONHNH_2,$

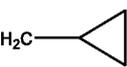
тогда $Alk = C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, (CH_2)_2OH, (CH_2)_2OCH_3,$ ;

в) структура **4** ($R^1 = NO_2, R^4 = H$) имеет следующие заместители R^2 и Alk :

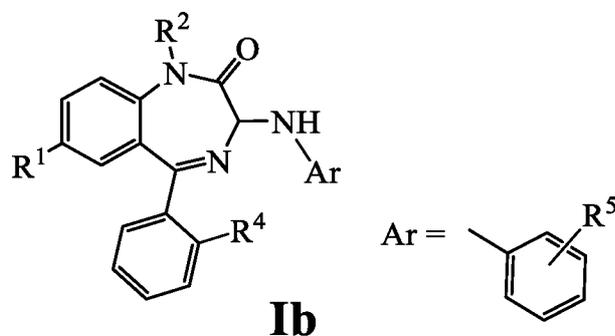
– в случае, если $R_2 = H,$

10 тогда $Alk = (CH_2)_2OCH_3,$ ;

– в случае, если $R^2 = CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, CH_2CONHNH_2,$

тогда $Alk = C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, (CH_2)_2OH, (CH_2)_2OCH_3,$ ;

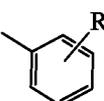
3. Соединения по п.1, которые представляют собой 1-замещенные
15 3-ариламино-1,3-дигидро-2H-бензо[e][1,4]дiazепин-2-онов общей формулы **Ib**



при условии, что:

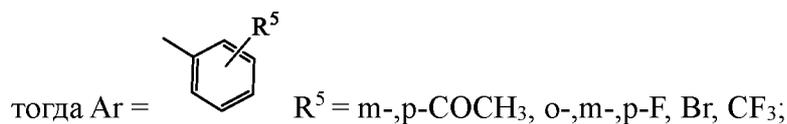
а) структуры **1** ($R^1 = Br, R^4 = F$), **3** ($R^1 = OCF_3, R^4 = H$), **5** ($R^1 = NO_2,$
18 $R^4 = Cl$), **6** ($R^1 = NO_2, R^4 = F$) имеют следующие заместители R^2 и Ar :

20 – $R^2 = H, CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, CH_2CONHNH_2$;

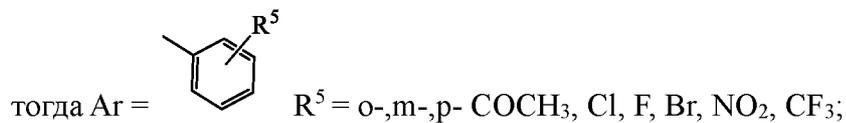
– $Ar =$  $R^5 = o-, m-, p- COCH_3, Cl, F, Br, NO_2, CF_3$;

б) структура **2** ($R^1 = Cl, R^4 = H$) имеет следующие заместители R^2 и Ar :

– в случае, если $R_2 = H,$

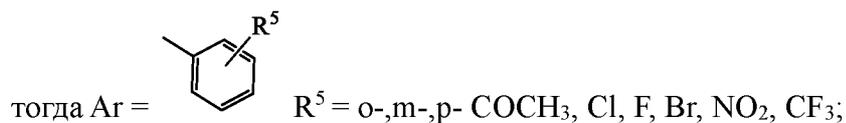


– в случае, если R² = CH₂COCH₃, CH₂COOCH₃, CH₂CONHNH₂,

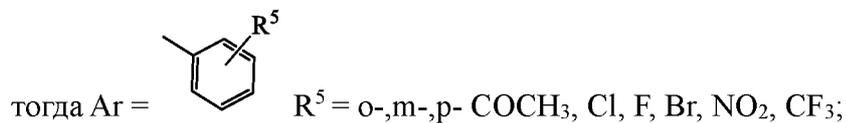


5 в) структура 4 (R¹ = NO₂, R⁴ = H) имеет следующие заместители R² и Ar:

– в случае, если R² = H



– в случае, если R² = CH₂COCH₃, CH₂COOCH₃, CH₂CONHNH₂,



10 4. Применение соединений по пп. 1-3 в качестве анальгетиков.

5. Применение соединений по п. 3 для регуляции веса в качестве анорексигенных или антианорексигенных средств.

6. Применение соединений по п. 3 в качестве антидепрессантов и анксиолитиков.

7. Применение соединений по п. 3 для профилактики и лечения нарушений функций

15 центральной нервной системы в качестве антигипоксантов и ноотропных средств.