(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 040397 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.27

(21) Номер заявки
202091309

(22) Дата подачи заявки
2018.12.29

(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)

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

(31) **2017141001**
(32) **2017.11.24**
(33) **RU**
(43) **2020.08.31**
(86) **PCT/RU2018/000907**
(87) **WO 2019/103658 2019.05.31**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ИННОВАЦИОННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ" (ООО "ИФАР") (RU)

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

(56) WO-A1-2004106310

Karaseva T.L. et al.: "Synthesis of New 7-bromo-5-(2'-chlorophenyl)-3-arylamino-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepine derivatives and their influence on appetite in rats", Pharmaceutical Chemistry Journal, 51(4), 258-261, 2017, p. 259, the examples of scheme 1

Pavlovskii V.I. et al.: "Synthesis and Analgesic Activity of 3-Arylamino-1,2-Dihydro-3H-1,4-Benzodiazepin-2-Ones", Pharmaceutical Chemistry Journal, 49(9), 592-597, 2015, p. 595, the examples of table 2

Pavlovsky V.I. et al.: "Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms", Neurophysiology, 45(5-6), 427-432, 2013, p. 429, the examples of fig. 1

Pavlovsky V.I. et al.: "Synthesis and anticonvulsant activity of 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones", Pharmaceutical Chemistry Journal, 46(9), 540-545, 2012, p. 541, the examples of table 1

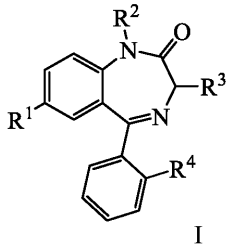
Andronati Sergey et al.: "Synthesis, structure and affinity of novel 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones for CNS central and peripheral benzodiazepine receptors", European Journal of edicinal Chemistry, 45(4), 1346-1351, 2010, p. 1374, the examples of scheme 1

Offel Michael et al.: "Synthesis of substituted 3-anilino-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-ones and their evaluation as cholecystokinin-ligands", Archiv der Pharmazie, 339(4), 163-173, 2006, p. 164-168, the examples of fig. 1 and table 1

Makan S. Yu. et al.: "Molecular Targets of New 1,4-Benzodiazepin-2-one Derivatives Influencing the Appetite of Experimental Animals", Pharmaceutical Chemistry Journal, 39(6), 300-302, 200, p. 301, the examples of table 1

Yang Shen K.: "Racemization and stereoselective alcoholysis of temazepam", Chirality, 11(3), 179-186, 1999, p. 179, the examples of fig. 1

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



I

и их применения в медицине в качестве анальгетиков, средств для регуляции веса (снижения или увеличения) 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.

040397 B1

040397 B1

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.

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 другими 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.

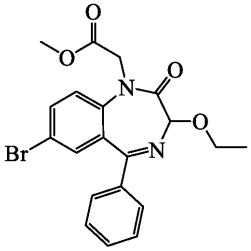
Так, хронические боли различного генеза, а также сопровождающие их депрессия, тревога, бессонница, представляют собой серьезную медицинскую и социальную проблему. Современные анальгетические препараты или недостаточно эффективны (в случае применения нестероидных противовоспалительных средств), или имеют опасные побочные эффекты, особенно выраженные при применении наркотических анальгетиков.

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 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 - 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 млн человек (3-6% популяции) выявлены те или иные клинически значимые проявления депрессии.

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



Аналогами заявляемых соединений - производных 1,4-бензодиазепин-2-она - по отдельным видам фармакологической активности являются

диклофенак натрия, проявляющий анальгетическую активность в тесте "уксуснокислые корчи" с

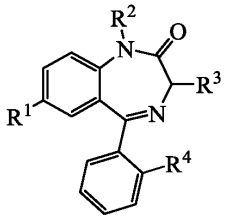
$ЕД_{50}$=10,0±1,8 мг/кг;

гормон лептин, который снижает аппетит и массу тела, но не обладает антигипоксической и антидепрессивной активностью;

антидепрессант амитриптилин, обладающий высоким антидепрессивным эффектом, но не проявляющий антигипоксического действия и не влияющий на аппетит.

Сущность изобретения

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



I

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

Осуществление изобретения

Поставленная задача реализована синтезом 3-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов общей формулы I, включая синтез 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов и 1-замещенных 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов.

Пример 1.

В табл. 1 приведен перечень синтезированных 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов.

Общая методика синтеза 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов (№ 1-82, табл. 1).

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

В колбу на 100 мл помещают 1 г (3,367 ммоль) 3-гидрокси-7-нитро-5-фенил-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-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 ч. Реакционную смесь промывают водой (5×5 мл), хлороформ упаривают в ротационном испарителе. Осадок кристаллизуют из ксилола. Выход=79% (0,9 г); $Т_{пл}$=220-222°С.

Метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]диазепин-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-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-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 ч. Диоксан отделяют на делительной воронке и упаривают в ротационном испарителе. Осадок кристаллизуют из ксилола. Выход=65,0% (0,9 г); $Т_{пл}$=214-215°С; белые игольчатые кристаллы с желтоватым оттенком. Аналогично получают соединения (№ 1-47, 49-82, табл. 1).

Пример 2.

В табл. 2 приведен перечень 1-замещенных 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов.

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

7-Нитро-5-фенил-3-(2-нитрофенил)амино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-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-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-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 ч. Реакционную смесь промывают водой (5×5 мл), хлороформ упаривают в ротационном испарителе. Осадок кристаллизуют из этилового спирта. Выход=64% (0,9 г); $Т_{пл}$=225-227°С.

Метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-(2-нитрофенил)амино-2,3-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]диазепин-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-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-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 ч. Диоксан отделяют на делительной воронке и упаривают в ротационном испарителе. Осадок кристаллизуют из ксилола.

Выход=65,0% (0,9 г); $T_{пл}$=218-220°С; желтые кристаллы. Аналогично получают соединения (№ 83-274, 276, 277, 279-400, табл. 2).

Пример 3. Аффинитет 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов к центральным и периферическим бензодиазепиновым рецепторам.

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

Изучение аффинитета 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов к периферическим бензодиазепиновым рецепторам (ПБДР) (TSPO-рецепторы) ЦНС проводили с использованием радиорецепторного метода конкурентного вытеснения радиолиганда [^{3}H] PK11195 из мест его специфического связывания с рецептором. Вытеснение радиолиганда проводили в концентрации 1×10^{-6} моль/л.

Данные аффинитета 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов к центральным и периферическим бензодиазепиновым рецепторам ЦНС представлены в табл. 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 мышей 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

$$АА = (С_к - С_о / С_к)\times 100\% ,$$

где АА - анальгетическая активность в %,

$С_к$ - среднее количество корчей в контрольной группе,

$С_о$ - среднее количество корчей в опытной группе.

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

Как видно из представленных данных в табл. 4, все изученные производные 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов оказывают выраженное анальгетическое действие: в дозе 1 мг/кг ингибируют корчи у животных на 45-88% в сравнении с контролем. Для некоторых производных 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов (№ 21, 22, 47, 48, 49, табл. 4) была установлена эффективная доза $ЕД_{50}$, которая составила соответственно 0,29±0,025, 0,08±0,02, 0,07±0,02, 0,047±0,014, 0,058±0,015. Величины $ЕД_{50}$ препаратов сравнения составили

для индометацина - 1,50±0,26 мг/кг,

для диклофенака натрия - 10,0±1,8 мг/кг.

Таким образом, заявляемые 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-оны превосходят препараты сравнения по анальгетической активности, так как характеризуются значительно меньшей (на 1-2 порядка) величиной $ЕД_{50}$.

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

Исследования фармакологической активности 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов, а именно их влияния на аппетит, оценку антигипоксической и антидепрессивной активности проводили на белых крысах-самцах массой 150-180 г и мышах-самцах массой 18-22 г. Животных содержали на стандартной лабораторной диете при естественном освещении. Животным контрольных групп вводили водно-твиновую взвесь. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно 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) 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов.

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 ч 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-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов на потребление пищи крысами по методу "Анорексия" представлено в табл. 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 (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 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов.

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 ($К_з$)

$$К_з=Т_и/Т_к,$$

где $Т_и$ - средняя продолжительность жизни животных в исследовательской группе,

$Т_к$ - 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 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-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].

Пример 7. Оценка антидепрессивной активности 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов.

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°С. 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-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов 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 амитриптилина 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-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов 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 амитриптилином и гормоном лептином.

Пример 8. Оценка анксиолитической активности соединений 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов.

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 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 (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 Tween-80.

Анксиолитические свойства и общая двигательная активность 1-метокси-карбонилметил-3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов представлены в табл. 7.

Из табл. 7 видно, что соединения № 173, 227 и 281 обладали выраженными анксиолитическими свойствами, а соединения № 89, 317, 327, 363 и 399 не обладали 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 - обладают высокой анальгетической активностью. Предложенные соединения можно применять в качестве неопиоидных анальгетиков для лечения болевых синдромов различного генеза и интенсивности. Вместе с тем в ряду 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов в отличие от 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов выявлены также соединения с высокой анорексигенной активностью, которая выражается в снижении аппетита и массы тела у крыс под влиянием исследуемых соединений в 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 - производных 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов - обнаружены антигипоксические, антидепрессивные и анксиолитические свойства, что отличает их от препаратов сравнения - гормона похудения лептина и амитриптилина. Поэтому производные 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов наряду с использованием в качестве анальгетиков можно применять для регуляции веса (снижения или увеличения) 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.

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.

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.

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-1,4-бензодиазепин-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.

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.

10. Патент Украины № 102273 «3-алкокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они, які мають високу анальгетичну активність» / В. І. Павловський, К. О. Семенішина, С. А. Андронаті та ін. - № a 2011 05837. Заявл. 10.05.2011. Опубл. 25.06.2013. Бюл. № 12.

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. 2090-2120.

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 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.

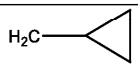
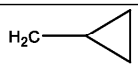
16. Андронати С.А., Авруцкий Г.Я., Воронина Т.А., и др. в кн. Феназепам, отв. редактор Богатский А.В., К.: Наукова думка, 1982, с.288.

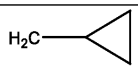
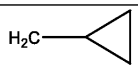
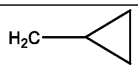
17. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А. Фармакология феназепама. Экспресс-информ. изд. ВНИИМИ - Сер. Новые лекарственные препараты. 1978. № 3. С. 2-16.

Производные 1,4-бензодиазепин-2-она и их применение

Таблица 1

Перечень синтезированных 1-замещенных 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов

№	R^1	R^2	Alk	R^4	Тпл., °С	Выход, %
1	Br	H	C_2H_5	F	205-208	60
2	Br	H	C_3H_7	F	185-187	66
3	Br	H	C_4H_9	F	192-195	65
4	Br	H	$(CH_2)_2OH$	F	120-123	75
5	Br	H	$(CH_2)_2OCH_3$	F	178-180	44
6	Br	H		F	221-223	40
7	Br	CH_2COCH_3	C_2H_5	F	172-175	61
8	Br	CH_2COCH_3	C_3H_7	F	175-177	65
9	Br	CH_2COCH_3	C_4H_9	F	155-157	59
10	Br	CH_2COOCH_3	C_2H_5	F	181-182	57
11	Br	CH_2COOCH_3	C_3H_7	F	183-185	52
12	Br	CH_2COOCH_3	C_4H_9	F	177-179	48
13	Br	$CH_2CONHNH_2$	C_2H_5	F	202-205	57
14	Br	$CH_2CONHNH_2$	C_3H_7	F	207-209	63
15	Br	$CH_2CONHNH_2$	C_4H_9	F	205-206	65
16	Cl	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	210-212	41
17	Cl	H		H	242-245	43
18	Cl	CH_2COCH_3	C_2H_5	H	172-173	62
19	Cl	CH_2COCH_3	C_3H_7	H	177-179	61
20	Cl	CH_2COCH_3	C_4H_9	H	165-167	53
21	Cl	CH_2COOCH_3	C_2H_5	H	183-185	51
22	Cl	CH_2COOCH_3	C_3H_7	H	181-182	54
23	Cl	CH_2COOCH_3	C_4H_9	H	174-177	43
24	Cl	$CH_2CONHNH_2$	C_2H_5	H	206-207	55
25	Cl	$CH_2CONHNH_2$	C_3H_7	H	202-204	61
26	Cl	$CH_2CONHNH_2$	C_4H_9	H	207-209	66
27	OCF_3	H	C_2H_5	H	219-222	66
28	OCF_3	H	C_3H_7	H	228-229	73

29	OCF_3	H	C_4H_9	H	197-199	67
30	OCF_3	H	$(CH_2)_2OH$	H	227-229	71
31	OCF_3	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	211-213	46
32	OCF_3	H		H	242-245	48
33	OCF_3	CH_2COCH_3	C_2H_5	H	177-178	60
34	OCF_3	CH_2COCH_3	C_3H_7	H	171-174	67
35	OCF_3	CH_2COCH_3	C_4H_9	H	165-167	53
36	OCF_3	CH_2COOCH_3	C_2H_5	H	187-189	57
37	OCF_3	CH_2COOCH_3	C_3H_7	H	185-186	56
38	OCF_3	CH_2COOCH_3	C_4H_9	H	180-182	44
39	OCF_3	$CH_2CONHNH_2$	C_2H_5	H	207-208	56
40	OCF_3	$CH_2CONHNH_2$	C_3H_7	H	212-214	64
41	OCF_3	$CH_2CONHNH_2$	C_4H_9	H	217-219	68
42	NO_2	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	215-218	45
43	NO_2	H		H	232-235	45
44	NO_2	CH_2COCH_3	C_2H_5	H	176-179	60
45	NO_2	CH_2COCH_3	C_3H_7	H	180-182	63
46	NO_2	CH_2COCH_3	C_4H_9	H	166-167	52
47	NO_2	CH_2COOCH_3	C_2H_5	H	188-189	57
48	NO_2	CH_2COOCH_3	C_3H_7	H	214-215	65
49	NO_2	CH_2COOCH_3	C_4H_9	H	184-187	47
50	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_2H_5	H	226-227	55
51	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_3H_7	H	222-224	61
52	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_4H_9	H	227-229	65
53	NO_2	H	C_2H_5	Cl	221-223	52
54	NO_2	H	C_3H_7	Cl	225-226	61
55	NO_2	II	C_4II_9	Cl	195-197	68
56	NO_2	H	$(CH_2)_2OH$	Cl	222-224	71
57	NO_2	H	$(CH_2)_2OCH_3$	Cl	220-222	46
58	NO_2	H		Cl	232-235	55
59	NO_2	CH_2COCH_3	C_2H_5	Cl	182-183	65

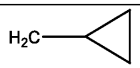
60	NO_2	CH_2COCH_3	C_3H_7	Cl	187-189	61
61	NO_2	CH_2COCH_3	C_4H_9	Cl	185-187	56
62	NO_2	CH_2COOCH_3	C_2H_5	Cl	203-205	58
63	NO_2	CH_2COOCH_3	C_3H_7	Cl	212-215	61
64	NO_2	CH_2COOCH_3	C_4H_9	Cl	214-217	43
65	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_2H_5	Cl	226-228	59
66	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_3H_7	Cl	222-224	67
67	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_4H_9	Cl	227-229	71
68	NO_2	H	C_2H_5	F	224-225	57
69	NO_2	H	C_3H_7	F	224-226	62
70	NO_2	H	C_4H_9	F	195-198	67
71	NO_2	H	$(CH_2)_2OH$	F	221-222	72
72	NO_2	H	$(CH_2)_2OCH_3$	F	208-210	43
73	NO_2	H		F	222-225	45
74	NO_2	CH_2COCH_3	C_2H_5	F	192-193	62
75	NO_2	CH_2COCH_3	C_3H_7	F	197-199	66
76	NO_2	CH_2COCH_3	C_4H_9	F	195-197	55
77	NO_2	CH_2COOCH_3	C_2H_5	F	223-225	53
78	NO_2	CH_2COOCH_3	C_3H_7	F	221-222	59
79	NO_2	CH_2COOCH_3	C_4H_9	F	214-217	62
80	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_2H_5	F	210-212	53
81	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_3H_7	F	208-209	63
82	NO_2	$CH_2CONHNH_2$	C_4H_9	F	212-214	65

Таблица 2

Перечень синтезированных 1-замещенных 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-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_2COCH_3	F	2-$COCH_3$	185-187	53
87	Br	CH_2COCH_3	F	3-$COCH_3$	175-178	49
88	Br	CH_2COCH_3	F	4-$COCH_3$	167-169	53

89	Br	CH_2COOCH_3	F	2-$COCH_3$	178-180	57
90	Br	CH_2COOCH_3	F	3-$COCH_3$	168-172	60
91	Br	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-Cl	181-183	56
96	Br	CH_2COCH_3	F	3-Cl	175-178	55
97	Br	CH_2COCH_3	F	4-Cl	177-179	58
98	Br	CH_2COOCH_3	F	2-Cl	198-200	57
99	Br	CH_2COOCH_3	F	3-Cl	178-180	64
100	Br	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-F	181-183	56
105	Br	CH_2COCH_3	F	3-F	175-178	55
106	Br	CH_2COCH_3	F	4-F	177-179	58
107	Br	CH_2COOCH_3	F	2-F	198-200	57
108	Br	CH_2COOCH_3	F	3-F	178-180	64
109	Br	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-Br	181-183	56
114	Br	CH_2COCH_3	F	3-Br	175-178	55
115	Br	CH_2COCH_3	F	4-Br	177-179	58
116	Br	CH_2COOCH_3	F	2-Br	198-200	57
117	Br	CH_2COOCH_3	F	3-Br	178-180	64
118	Br	CH_2COOCH_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
121	Br	H	F	4-NO_2	222-225	67

122	Br	CH_2COCH_3	F	2-NO_2	232-234	46
123	Br	CH_2COCH_3	F	3-NO_2	235-237	62
124	Br	CH_2COCH_3	F	4-NO_2	232-235	64
125	Br	CH_2COOCH_3	F	2-NO_2	242 - 244	65
126	Br	CH_2COOCH_3	F	3-NO_2	223-226	51
127	Br	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-CF_3	181-183	56
132	Br	CH_2COCH_3	F	3-CF_3	175-178	55
133	Br	CH_2COCH_3	F	4-CF_3	177-179	58
134	Br	CH_2COOCH_3	F	2-CF_3	198-200	57
135	Br	CH_2COOCH_3	F	3-CF_3	178-180	64
136	Br	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-$COCH_3$	181-183	56
141	Cl	CH_2COCH_3	H	3-$COCH_3$	175-178	55
142	Cl	CH_2COCH_3	H	4-$COCH_3$	177-179	58
143	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-$COCH_3$	198-200	57
144	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-$COCH_3$	178-180	64
145	Cl	CH_2COOCH_3	H	4-$COCH_3$	184-186	55
146	Cl	CH_2COCH_3	H	2-Cl	181-183	56
147	Cl	CH_2COCH_3	H	3-Cl	175-178	55
148	Cl	CH_2COCH_3	H	4-Cl	177-179	58
149	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-Cl	198-200	57
150	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-Cl	178-180	64
151	Cl	CH_2COOCH_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
154	Cl	H	H	4-F	234-239	61

155	Cl	CH_2COCH_3	H	2-F	181-183	56
156	Cl	CH_2COCH_3	H	3-F	175-178	55
157	Cl	CH_2COCH_3	H	4-F	177-179	58
158	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-F	198-200	57
159	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-F	178-180	64
160	Cl	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-Br	181-183	56
165	Cl	CH_2COCH_3	H	3-Br	175-178	55
166	Cl	CH_2COCH_3	H	4-Br	177-179	58
167	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-Br	198-200	57
168	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-Br	178-180	64
169	Cl	CH_2COOCH_3	H	4-Br	184-186	55
170	Cl	CH_2COCH_3	H	2-NO_2	181-183	56
171	Cl	CH_2COCH_3	H	3-NO_2	175-178	55
172	Cl	CH_2COCH_3	H	4-NO_2	177-179	58
173	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	198-200	57
174	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	178-180	64
175	Cl	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-CF_3	181-183	56
180	Cl	CH_2COCH_3	H	3-CF_3	175-178	55
181	Cl	CH_2COCH_3	H	4-CF_3	177-179	58
182	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-CF_3	198-200	57
183	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-CF_3	178-180	64
184	Cl	CH_2COOCH_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
187	OCF_3	H	H	4-$COCH_3$	234-239	61

188	OCF_3	CH_2COCH_3	H	2-$COCH_3$	181-183	56
189	OCF_3	CH_2COCH_3	H	3-$COCH_3$	175-178	55
190	OCF_3	CH_2COCH_3	H	4-$COCH_3$	177-179	58
191	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-$COCH_3$	198-200	57
192	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-$COCH_3$	178-180	64
193	OCF_3	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-Cl	181-183	56
198	OCF_3	CH_2COCH_3	H	3-Cl	175-178	55
199	OCF_3	CH_2COCH_3	H	4-Cl	177-179	58
200	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-Cl	198-200	57
201	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-Cl	178-180	64
202	OCF_3	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-F	181-183	56
207	OCF_3	CH_2COCH_3	H	3-F	175-178	55
208	OCF_3	CH_2COCH_3	H	4-F	177-179	58
209	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-F	198-200	57
210	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-F	178-180	64
211	OCF_3	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-Br	181-183	56
216	OCF_3	CH_2COCH_3	H	3-Br	175-178	55
217	OCF_3	CH_2COCH_3	H	4-Br	177-179	58
218	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-Br	198-200	57
219	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-Br	178-180	64
220	OCF_3	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-NO_2	181-183	56
225	OCF_3	CH_2COCH_3	H	3-NO_2	175-178	55
226	OCF_3	CH_2COCH_3	H	4-NO_2	177-179	58
227	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	198-200	57
228	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	178-180	64
229	OCF_3	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-CF_3	181-183	56
234	OCF_3	CH_2COCH_3	H	3-CF_3	175-178	55
235	OCF_3	CH_2COCH_3	H	4-CF_3	177-179	58
236	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-CF_3	198-200	57
237	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-CF_3	178-180	64
238	OCF_3	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-$COCH_3$	181-183	56
243	NO_2	CH_2COCH_3	H	3-$COCH_3$	175-178	55
244	NO_2	CH_2COCH_3	H	4-$COCH_3$	177-179	58
245	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-$COCH_3$	198-200	57
246	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-$COCH_3$	178-180	64
247	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-Cl	181-183	56
252	NO_2	CH_2COCH_3	H	3-Cl	175-178	55
253	NO_2	CH_2COCH_3	H	4-Cl	177-179	58

254	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-Cl	198-200	57
255	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-Cl	178-180	64
256	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-F	181-183	56
261	NO_2	CH_2COCH_3	H	3-F	175-178	55
262	NO_2	CH_2COCH_3	H	4-F	177-179	58
263	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-F	198-200	57
264	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-F	178-180	64
265	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-Br	181-183	56
270	NO_2	CH_2COCH_3	H	3-Br	175-178	55
271	NO_2	CH_2COCH_3	H	4-Br	177-179	58
272	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-Br	198-200	57
273	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-Br	178-180	64
274	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	H	2-NO_2	218-220	65
279	NO_2	CH_2COCH_3	H	3-NO_2	175-178	55
280	NO_2	CH_2COCH_3	H	4-NO_2	177-179	58
281	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	218-220	61
282	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	178-180	64
283	NO_2	CH_2COOCH_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
286	NO_2	H	H	4-CF_3	234-239	61

287	NO_2	CH_2COCH_3	H	2-CF_3	181-183	56
288	NO_2	CH_2COCH_3	H	3-CF_3	175-178	55
289	NO_2	CH_2COCH_3	H	4-CF_3	177-179	58
290	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-CF_3	218-220	61
291	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-CF_3	178-180	64
292	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	Cl	2-$COCH_3$	181-183	56
297	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	3-$COCH_3$	175-178	55
298	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	4-$COCH_3$	177-179	58
299	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-$COCH_3$	218-220	61
300	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-$COCH_3$	178-180	64
301	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	Cl	2-Cl	181-183	56
306	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	3-Cl	175-178	55
307	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	4-Cl	177-179	58
308	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-Cl	218-220	61
309	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-Cl	178-180	64
310	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	Cl	2-F	181-183	56
315	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	3-F	175-178	55
316	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	4-F	177-179	58
317	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-F	218-220	61
318	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-F	178-180	64
319	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	Cl	2-Br	181-183	56
324	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	3-Br	175-178	55
325	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	4-Br	177-179	58
326	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-Br	218-220	61
327	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-Br	178-180	64
328	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	Cl	2-NO_2	181-183	56
333	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	3-NO_2	175-178	55
334	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	4-NO_2	177-179	58
335	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-NO_2	218-220	61
336	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-NO_2	178-180	64
337	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	Cl	2-CF_3	181-183	56
342	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	3-CF_3	175-178	55
343	NO_2	CH_2COCH_3	Cl	4-CF_3	177-179	58
344	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-CF_3	218-220	61
345	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-CF_3	178-180	64
346	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-$COCH_3$	181-183	56
351	NO_2	CH_2COCH_3	F	3-$COCH_3$	175-178	55
352	NO_2	CH_2COCH_3	F	4-$COCH_3$	177-179	58

353	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-$COCH_3$	218-220	61
354	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-$COCH_3$	178-180	64
355	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-Cl	181-183	56
360	NO_2	CH_2COCH_3	F	3-Cl	175-178	55
361	NO_2	CH_2COCH_3	F	4-Cl	177-179	58
362	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-Cl	218-220	61
363	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-Cl	178-180	64
364	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-F	181-183	56
369	NO_2	CH_2COCH_3	F	3-F	175-178	55
370	NO_2	CH_2COCH_3	F	4-F	177-179	58
371	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-F	218-220	61
372	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-F	178-180	64
373	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-Br	181-183	56
378	NO_2	CH_2COCH_3	F	3-Br	175-178	55
379	NO_2	CH_2COCH_3	F	4-Br	177-179	58
380	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-Br	218-220	61
381	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-Br	178-180	64
382	NO_2	CH_2COOCH_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
385	NO_2	H	F	4-NO_2	234-239	61

386	NO_2	CH_2COCH_3	F	2-NO_2	181-183	56
387	NO_2	CH_2COCH_3	F	3-NO_2	175-178	55
388	NO_2	CH_2COCH_3	F	4-NO_2	177-179	58
389	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-NO_2	218-220	61
390	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-NO_2	178-180	64
391	NO_2	CH_2COOCH_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_2COCH_3	F	2-CF_3	181-183	56
396	NO_2	CH_2COCH_3	F	3-CF_3	175-178	55
397	NO_2	CH_2COCH_3	F	4-CF_3	177-179	58
398	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-CF_3	218-220	61
399	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-CF_3	178-180	64
400	NO_2	CH_2COOCH_3	F	4-CF_3	184-186	55

Таблица 3

Аффинитет 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов к центральным и периферическим бензодиазепиновым рецепторам

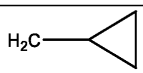
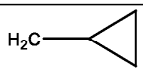
№	R^1	R^2	Alk	R^4	Аффинитет	
					ЦБДР, %	ПБДР, %
2	Br	H	C_3H_7	F	85	5
3	Br	H	C_4H_9	F	88	8
4	Br	H	$(CH_2)_2OH$	F	91	8
5	Br	H	$(CH_2)_2OCH_3$	F	90	10
6	Br	H		F	89	15
16	Cl	H	$(CH_2)_2OCH_3$	H	88	15
17	Cl	H		H	79	14
18	Cl	CH_2COCH_3	C_2H_5	H	80	18
19	Cl	CH_2COCH_3	C_3H_7	H	85	16
20	Cl	CH_2COCH_3	C_4H_9	H	52	15
27	OCF_3	H	C_2H_5	H	56	16
28	OCF_3	H	C_3H_7	H	60	18
29	OCF_3	H	C_4H_9	H	61	15
30	OCF_3	H	$(CH_2)_2OH$	H	65	16
47	NO_2	CH_2COOCH_3	C_2H_5	H	14	22
48	NO_2	CH_2COOCH_3	C_3H_7	H	12	25
49	NO_2	CH_2COOCH_3	C_4H_9	H	11	20
53	NO_2	H	C_2H_5	Cl	85	15
54	NO_2	H	C_3H_7	Cl	88	16
55	NO_2	H	C_4H_9	Cl	87	19
62	NO_2	CH_2COOCH_3	C_2H_5	Cl	50	18
63	NO_2	CH_2COOCH_3	C_3H_7	Cl	58	18

Таблица 4

Анальгетическая активность 3-алкокси-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов

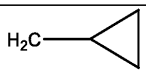
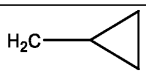
№	R^1	R^2	Alk	R^4	Ингибирование корчей, % от контроля в дозе 1мг/кг
2	Br	H	C_3H_7	F	55
3	Br	H	C_4H_9	F	45
4	Br	H	$(CH_2)_2OH$	F	56
5	Br	H	$(CH_2)_2OCH_3$	F	52
6	Br	H		F	55
16	Cl	H	(CH2)2OCH_3	H	55
17	Cl	H		H	54
21	Cl	CH_2COOCH_3	C_2H_5	H	62
22	Cl	CH_2COOCH_3	C_3H_7	H	70
23	Cl	CH_2COOCH_3	C_4H_9	H	52
27	OCF_3	H	C_2H_5	H	55
28	OCF_3	H	C_3H_7	H	60
29	OCF_3	H	C_4H_9	H	56
30	OCF_3	H	$(CH_2)_2OH$	H	50
47	NO_2	CH_2COOCH_3	C_2H_5	H	65
48	NO_2	CH_2COOCH_3	C_3H_7	H	88
49	NO_2	CH_2COOCH_3	C_4H_9	H	55
62	NO_2	CH_2COOCH_3	C_2H_5	Cl	61
63	NO_2	CH_2COOCH_3	C_3H_7	Cl	85

Таблица 5

Анальгетическая активность 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов

№	R^1	R^2	R^4	R^5	Ингибирование корчей, % от контроля в дозе 1мг/кг
89	Br	CH_2COOCH_3	F	2-$COCH_3$	66
90	Br	CH_2COOCH_3	F	3-$COCH_3$	68
91	Br	CH_2COOCH_3	F	4-$COCH_3$	62
173	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	55
174	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	58
175	Cl	CH_2COOCH_3	H	4-NO_2	55
227	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	60
228	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	62
229	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	4-NO_2	59
281	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	61
282	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	59
283	NO_2	CH_2COOCH_3	H	4-NO_2	54
317	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-F	63
318	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-F	65
319	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	4-F	61
326	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-Br	62
327	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-Br	70
328	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	4-Br	69
362	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-Cl	65
363	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-Cl	70
364	NO_2	CH_2COOCH_3	F	4-Cl	64
398	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-CF_3	68
399	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-CF_3	70
400	NO_2	CH_2COOCH_3	F	4-CF_3	60

Таблица 6

Влияние 3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов 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

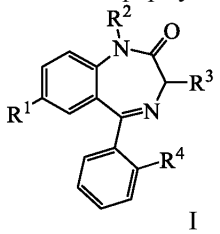
Таблица 7

Анксиолитическая активность 1-метокси-карбонилметил-3-ариламино-1,3-дигидро-2Н-бензо[e][1,4]диазепин-2-онов

№	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_2COOCH_3	F	2-$COCH_3$	3,4 ± 1,2	40,0 ± 2,7
90	Br	CH_2COOCH_3	F	3-$COCH_3$	8,2 ± 3,4	24,5 ± 2,3
91	Br	CH_2COOCH_3	F	4-$COCH_3$	4,9 ± 2,2	25,2 ± 2,1
173	Cl	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	120,5 ± 10,3	15,0 ± 1,3
174	Cl	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	60,6 ± 7,0	18,0 ± 2,4
175	Cl	CH_2COOCH_3	H	4-NO_2	48,7 ± 3,6	20,0 ± 1,0
227	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	109,5 ± 8,3	13,0 ± 1,3
228	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	40,6 ± 3,9	17,0 ± 2,4
229	OCF_3	CH_2COOCH_3	H	4-NO_2	38,7 ± 2,6	19,0 ± 1,0
281	NO_2	CH_2COOCH_3	H	2-NO_2	115,6 ± 9,3	14,0 ± 1,4
282	NO_2	CH_2COOCH_3	H	3-NO_2	44,7 ± 3,9	19,0 ± 2,4
283	NO_2	CH_2COOCH_3	H	4-NO_2	45,1 ± 2,6	22,0 ± 2,0
317	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-F	33,4 ± 3,2	47,0 ± 3,7
318	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-F	19,2 ± 3,4	28,5 ± 2,3
319	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	4-F	18,1 ± 2,2	27,2 ± 2,1
326	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	2-Br	45,1 ± 2,6	22,0 ± 2,0
327	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	3-Br	43,4 ± 3,2	45,0 ± 3,7
328	NO_2	CH_2COOCH_3	Cl	4-Br	23,2 ± 3,4	24,5 ± 2,3
362	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-Cl	35,1 ± 3,5	29,2 ± 2,3
363	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-Cl	46,4 ± 4,2	41,0 ± 3,9
364	NO_2	CH_2COOCH_3	F	4-Cl	26,2 ± 3,4	34,5 ± 3,3
398	NO_2	CH_2COOCH_3	F	2-CF_3	33,1 ± 3,2	28,2 ± 3,3
399	NO_2	CH_2COOCH_3	F	3-CF_3	44,4 ± 4,3	41,8 ± 4,3
400	NO_2	CH_2COOCH_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

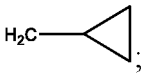
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

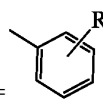
1. Производные 1,4-бензодиазепин-2-она общей формулы I



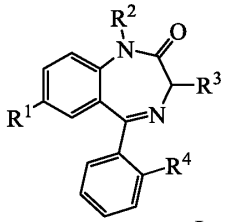
I

где R^1=Br, R^4=F;
R^1=OCF_3, R^4=H;
R^1=NO_2, R^4=Cl;
R^1=NO_2, R^4=F;
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, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OCH_3$,  ;

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

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

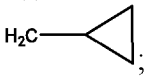


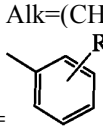
I

где R^1=Cl;

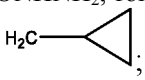
R^2=H, CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2CONHNH_2$;

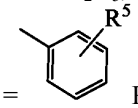
в случае если R^2=H, тогда R^3=OAlk, NHAr,

где Alk=$(CH_2)_2OCH_3$,  ;

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

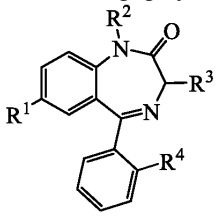
в случае если R^2=CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2CONHNH_2$, тогда R^3=OAlk, NHAr,

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

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

R^4=H.

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

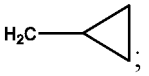


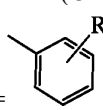
I

где R^1=NO_2;

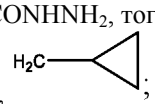
R^2=H, CH_2COCH_3, CH_2COOCH_3, $CH_2CONHNH_2$;

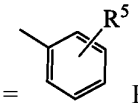
в случае если R^2=H, тогда R^3=OAlk, NHAr,

где Alk=$(CH_2)_2OCH_3$,  ;

Ar=  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, NHAr,

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

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

R^4=H.

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

5. Применение соединений по пп.1-3 для регуляции веса в качестве анорексигенных или антианорексигенных средств.

6. Применение соединений по пп.1-3 в качестве антидепрессантов и анксиолитиков.

7. Применение соединений по пп.1-3 для профилактики и лечения нарушений функций центральной нервной системы в качестве антигипоксантов и ноотропных средств.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2