

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ім. О.В. БОГАТСЬКОГО**



**ПАВЛОВСЬКИЙ ВІКТОР ІВАНОВИЧ**

УДК 615.212+214.22/.24+262.1: 547.892+574+856: 542.057: 577.1

**ПОХІДНІ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ ТА СПОРІДНЕНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ  
СТРУКТУРИ: СИНТЕЗ, ЗВ'ЯЗОК "СТРУКТУРА-ВЛАСТИВОСТІ"**

02.00.10 - біоорганічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора хімічних наук

Одеса-2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

**Науковий консультант: академік НАН України, доктор хімічних наук, професор**  
**АНДРОНАТІ Сергій Андрійович**  
Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України,  
директор, завідуючий відділом медичної хімії

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор, член-кор. НАН України  
**КАЛЬЧЕНКО Віталій Іванович**  
Інститут органічної хімії НАН України,  
завідувач відділу хімії фосфоранів, директор Інституту.

доктор хімічних наук, професор  
**БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович**  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних  
гетероциклічних основ


доктор хімічних наук, професор  
**ОБУШАК Микола Дмитрович**  
Львівський національний університет ім. І. Франка  
завідувач кафедри органічної хімії

Захист відбудеться "**07**" **липня 2017р.** о **10-00** годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.219.02 у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України за адресою: 65080, м. Одеса, Люстдорфська дорога, 86.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України.

Автореферат розісланий " 1 " червня 2017 р.

Учений секретар  
спеціалізованої ради Д 41.219.02,  
кандидат хімічних наук,  
старший науковий співробітник



Плужник-Гладир С.М.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Однією з найважливіших задач біоорганічної та медичної хімії є пошук ефективних та безпечних лікарських засобів. 1,2-Дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они використовуються у медицині, як снодійні, протисудомні, анорексигенні та анксіолітичні засоби. На теперішній час у медичній практиці використовується понад 50 сполук на основі 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну. Похідні 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну проявляють афінітет до бенздіазепінових центральних (ЦБДР) та периферичних (ПБДР) рецепторів ЦНС, холецистокінінових (ХЦК<sub>1</sub> та ХЦК<sub>2</sub>), брадикінінових та інш.

У Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України спільно з ОНУ ім. І.І. Мечникова, ДП НДІ фармакології РАМН (Москва) та ТДВ "ІНТЕРХІМ" на протязі багатьох років проводяться дослідження в галузі органічної та біоорганічної хімії 1,4-бенздіазепінів. В ході цих робіт розроблено методи синтезу, вивчено особливості структури, конформації, хімічні властивості, біологічна дія 1,4-бенздіазепінів та споріднених сполук. Встановлено закономірності зв'язку "структура – механізм дії – біологічна активність" сполук, що мають анксіолітичні, протисудомні, снодійні та седативні властивості. На підставі результатів фундаментальних досліджень нейротропних засобів, дія яких обумовлена їх взаємодією з бенздіазепіновими рецепторами ЦНС, розроблено комплексний підхід до цілеспрямованого синтезу нейротропних препаратів з необхідними властивостями. У результаті цих досліджень створено наступні іноваційні препарати: перший вітчизняний високоефективний транквілізатор із протисудомною і снодійною дією – "Феназепам", анксіолітик денної дії "Гідазепам" та гіпноседативний препарат з анксіолітичною дією «Циназепам» («Левана<sup>®</sup> ІС»).

Дослідження внутрішньої активності лігандів ЦБДР ЦНС дозволяє віднести їх до агоністів, часткових агоністів, антагоністів, часткових зворотніх агоністів та зворотніх агоністів.

Раніше були встановлені анальгетичні властивості деяких 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. Це відкрило новий напрям з пошуку і створення ефективних та безпечних засобів, які не проявляють побічних ефектів, притаманних відомим анальгетикам - опіоїдним та нестероїдним протизапальним засобам (НПЗЗ), оскільки до теперішнього часу не знайдено достатньо ефективних і безпечних анальгетичних і протизапальних засобів, що відповідають всім вимогам клініки.

Виявлено здатність деяких бенздіазепінонів зв'язуватись з ГАМК<sub>A</sub> рецепторами, які містять  $\alpha_2/\alpha_3$  субодиниці бенздіазепінових (ГАМК<sub>A</sub>) рецепторів, проявляти чітку антигіперальгезивну активність у відношенні до запального та нейропатичного болю в моделях на тваринах.

Проведені нами у останні роки дослідження в області синтезу і властивостей 3-заміщених дигідробенздіазепінонів показали, що деякі з них (3-аміно-, 3-алкокси-, 3-ариліден(гетариліден)-, 3-ацилоксибенздіазепінони) мають важливу комбінацію анксіолітичних і анальгетичних властивостей. Зокрема, отримано сполуки, які проявляють анальгетичну активність в дозах, значно нижчих, ніж дози відомих НПЗЗ і морфіну, що дозволяє виділити новий напрямок в медичній хімії – створення анальгетичних та протизапальних засобів неопіоїдного типу з низькою токсичністю.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна

робота є складовою частиною досліджень, які проводяться у Фізико-хімічному інституті ім. О.В. Богатського НАН України в галузі біоорганічної та медичної хімії нейротропних сполук. Робота виконувалася відповідно до планів відомчої тематики відділу медичної хімії. У 1990-2014 рр. дослідження проводились у відповідності до планів відомчої та конкурсної тематики: «Синтез конденсированных мезоионных соединений, изучение их тонкого строения и свойств» (№ держ. реєстрації 01955U020551, 1995-1996 рр.); «Створення та впровадження в медичну практику снотворного, транквілізуючого та протисудомного препарату циназепаму» (№ держ. реєстрації 0197U016716, 1998-2000 рр.); «Синтез і структурно-функціональне вивчення лігандів рецепторів ЦНС, GP-ІІ<sub>b</sub>/ІІ<sub>a</sub> і нуклеїнових кислот» (№ держ. реєстрації 0102U001465, 2000-2001 рр.); «Молекулярні механізми й конструювання біологічно активних речовин (нейротропних, противірусних, антимікробних)» (№ держ. реєстрації 0102U001629, 2001-2006 рр.); «Доклінічне вивчення нового ГАМК-ергічного снотворного препарату – циназепаму» (№ держ. реєстрації 0105U002634, 2005-2006 рр.); «Структурно-функціональні дослідження біологічно активних речовин, каталітичних систем та матеріалів для оптоелектроніки» (№ держ. реєстрації 0107U001300, 2007 – 20011 рр.); «Нові ліганди бенздіазепінових рецепторів. Синтез, структура, властивості» (№ держ. реєстрації 01110U008367, 2010-2011 рр.); «Супрамолекулярні системи в хімії та біології. Структурно-функціональні співвідношення в супрамолекулярних системах» (№ держ. реєстрації 0110U005287, 2010-2012 рр.); «Нові ліганди бенздіазепінових рецепторів. Синтез, структура, властивості» (№ держ. реєстрації 0110U006684, 2010-2011 рр.); «Структура, селективність зв'язування з біомішенями та активність сполук, які мають нейротропну, імунотропну та антитромботичну активність» (№ держ. реєстрації 0112U003037, 2012-2016 рр.); «3-Заміщені дигідробенздіазепіни – перспективні анальгетики та анксиолітики нового покоління» (№ держ. реєстрації 0112U005097, 2012-2013 рр.); «3-Фосфорильовані 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они: синтез, перетворення, фармакологічні властивості» (№ держ. реєстрації 0113U005350, 2013 р.); «Синтез, властивості, молекулярна та кристалічна будова лігандів бенздіазепінових і фібриногенових рецепторів» (№ держ. реєстрації 0114U004607, 2014-2015 рр.); «3-Заміщені 1,4-бенздіазепіни, як перспективні знеболюючі та протизапальні засоби» (№ держ. реєстрації 0114U002761, 2014-2016 рр.); «Анальгетичні сполуки на основі 3-заміщених 1,4-бенздіазепінів як нові фактори регуляції функцій гладеньких м'язів» (№ держ. реєстрації 0115U004863, 2015-2016 рр.); «Ліганди бенздіазепінових, серотонінових, дофамінових і фібриногенових рецепторів. Синтез, зв'язок "структура-властивості", селективність та бі(полі)модальність дії» (№ держ. реєстрації 0197U008685, 2015-2019 рр.).

**Мета і завдання дослідження.** Мета роботи – молекулярний дизайн та синтез нових похідних дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону і споріднених гетероциклічних систем – потенційних лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів, встановлення зв'язку "структура-молекулярні механізми дії-властивості" та оцінка перспективи щодо їх практичного використання.

Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Синтезувати заміщені 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они та споріднені гетероциклічні сполуки.
- Провести розділення рацематів 3-алкокси-1,4-бенздіазепін-2-ону на етантіомери та вивчити фармакологічні властивості і афінитет до рецепторів ЦНС отриманих етантіомерів і рацематів.
- Дослідити зв'язок "структура-властивості (фармакологічні властивості, афінитет до ЦБДР та ПБДР ЦНС)-функціональна активність" отриманих сполук.
- На основі молекулярного дизайну в низці похідних 1,4-бенздіазепіну провести цілеспрямований синтез селективних лігандів ЦБДР або ПБДР ЦНС.
- Вивчити зв'язок між структурою та анальгетичною активністю синтезованих сполук.
- Дослідити ймовірність шляхів реалізації анальгетичної дії високоактивних похідних 1,4-бенздіазепін-2-ону за участю опіюїдних рецепторів або ГАМК<sub>A</sub> рецепторного комплексу, а також можливість антагонізму з брадикініном.
- Розробити лабораторний регламент отримання гіпнosedативного і анксіолітичного препарату циназепам, з проведенням дослідно-промислової перевірки на промисловому обладнанні.

*Об'єкт дослідження:* заміщені 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они та споріднені гетероциклічні сполуки.

*Предмет дослідження:* Молекулярний дизайн та синтез, структура, зв'язок "структура – біологічна активність" заміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів та споріднених гетероциклічних сполук.

*Методи дослідження* – тонкий органічний синтез, спектроскопія <sup>1</sup>H ЯМР, ІЧ, УФ, мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, фармакологічні дослідження *in vivo* та *in vitro*, радіолігандний аналіз (афінитет, внутрішня активність).

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Синтезовано низки дибензотетраазадіоксогоетероциклічні сполуки на основі похідних 2-амінобензофенону та нових 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Показано, що при алкілюванні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону утворюється суміш або індивідуальні сполуки 1-алкіл-2,3-діону та 1-алкіл-3-гідроксипохідного у залежності від довжини алкільного замісника, суміші розділяють методом дробної кристалізації.

Запропоновано два незалежних шляхи синтезу 1-заміщених 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Синтезовано низку 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів і досліджено їх хімічні та фармакологічні властивості та афінитет до ЦБДР або ПБДР ЦНС.

Вперше синтезовано 1,2-анельовані (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они.

Вперше отриманий ряд (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Серед синтезованих сполук знайдено високоафінні селективні ліганди ЦБД або ПБД рецепторів ЦНС.

Встановлено афінитет отриманих сполук до бенздіазепінових рецепторів ЦНС і знайдено селективні ліганди центральних або периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС. Для деяких лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів встановлено внутрішню активність.

Досліджено вплив будови синтезованих сполук на їх біологічну активність (протисудорожну, снодійну, анксиолітичну, міорелаксанту, анальгетичну та інш.).

Вперше встановлено високу анальгетичну та протизапальну активність у наступних рядах синтезованих сполук: 3-алкокси-, 1-алкіл-3-ацетокси-, 3-ариліден(гетариліден)-, 3-ариламіно- 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Показано, що деякі сполуки, які мають високу анальгетичну активність проявляють властивості антагоністів брадикініну.

Розроблено лабораторний та дослідно-промисловий регламенти отримання субстанції гіпнosedативного і анксиолітичного препарату - циназепам (левана<sup>®</sup> ІС), на основі яких спільно з ТДВ "ІНТЕРХІМ" відпрацьовано технологію отримання субстанції на промисловому обладнанні.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено зручні методи синтезу дибензотетраазадіоксагетероциклічних сполук на основі похідних 2-амінобензофенону та низки 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, анельованих у положенні 1-2 бенздіазепінового циклу систем на основі (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

Встановлено афінитет отриманих сполук до бенздіазепінових рецепторів ЦНС і знайдено селективні ліганди центральних або периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС. Встановлено внутрішню активність ряду лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів.

Вперше знайдено в ряду 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів сполуки, які мають високу анальгетичну та протизапальну активність, при низькій токсичності.

Показано участь брадикініну у реалізації анальгетичного ефекту деяких сполук.

Відібрано дві перспективні сполуки, які мають високу анальгетичну та протизапальну активність, розпочато їх доклінічні дослідження з ТДВ "ІНТЕРХІМ"

Розроблено оптимальний спосіб отримання субстанції гіпнosedативного і анксиолітичного препарату циназепам (левана<sup>®</sup> ІС), який впроваджено ТДВ "ІНТЕРХІМ".

Результати роботи можуть знайти практичне застосування у тонкому органічному синтезі при отриманні сполук перелічених класів, а також можуть бути використані для цілеспрямованого створення сполук, які мають високу анксиолітичну, протисудомну, анальгетичну, протизапальну та інші види активності, ще при розробці та створенні нових лікарських засобів на основі похідних 1,4-бенздіазепін-

2-ону (анксиолітичних, анальгетичних, протизапальних та інш.), а також можуть бути використані у загальних і спеціальних курсах з хімії гетероциклічних сполук, з біоорганічної та медичної хімії.

**Особистий внесок здобувача** полягає у виборі головного напрямку роботи, формулюванні основних напрямків досліджень і теми дисертації, обґрунтуванні ідей, піходів і методів, плануванні та постановці завдань, виборі об'єктів досліджень, проведенні аналітичних і експериментальних досліджень, інтерпретації отриманих результатів.

Під керівництвом автора виконані і захищені кандидатські дисертації Семенішиною К.О. та Бачинським С.Ю.

У співаторстві з д.б.н., проф. Т.Л. Карасьовою; к.б.н., с.н.с. Т.А. Кабановою; к.х.н., с.н.с. С.Ю. Макан (ФХІ ім. О.В. Богатського) досліджено фармакологічні властивості та афінитет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС синтезованих сполук; з д.б.н., проф. І.І Романовською (ФХІ ім. О.В. Богатського) проведено стереоселективний гідроліз 3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепінів; з к.х.н., с.н.с. О.В. Мазепою, (ФХІ ім. О.В. Богатського) виконано мас-спектральні дослідження; з к.ф.-м.н. Ю.О. Симоновим, к.ф.-м.н. В.Х. Кравцовим (Інститут прикладної фізики АН Молдови, м. Кишинів), проф. М. Гданець (Хімічний факультет Університету ім. А. Міцкевича, м. Познань, Польща) проведено інтерпретацію даних рентгеноструктурного аналізу; з проф. J-Ph. Bouillon та проф. P. Cardinael (Університет Руана, Франція) проведено розділення енантіомерів 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепіну методом напівпрепаративної ВЕРХ; з д.б.н., проф. В.С. Мартинюком (КНУ ім. Шевченка, м. Київ) проведено тензометричні експерименти.

Автор висловлює щире подяку науковому консультанту академіку НАН України, д.х.н., проф. С.А. Андронаті за багатолітнє співробітництво, за участь в постановці задач і обговорення отриманих результатів;

Усім колегам автор висловлює свою щире подяку за безцінний вклад у рішення поставлених задач.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були представлені на XVI- XXIV Українських конференціях з органічної хімії (Тернопіль, 1992; Харків, 1995; Дніпропетровськ, 1998; Львів, 2001; Одеса, 2004; Чернігів, 2007; Ужгород, 2010, Чернівці, 2013, Полтава, 2016), International Symposium on «Advanced Science in Organic Chemistry» (Sudak, Crimea, 2006); International Conference on Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkiv, 2006); Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2008); First international symposium «Supramolecular and nanochemistry: toward applications» (Kharkov, 2008); Науково-практичній конференції «Биологически активные вещества: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новый Свет, 2009); International symposium on advanced science in organic chemistry (Crimea 2011); IV Національному з'їзді фармакологів України, (Київ, 2011).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 56 статей та 12 патентів і

авторських свідоцтв.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальна частина (розділи 2-6), висновків, списку цитованої літератури (458 джерел). Робота викладена на 360 сторінках, містить 73 таблиці, 56 рисунків, 158 схем.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

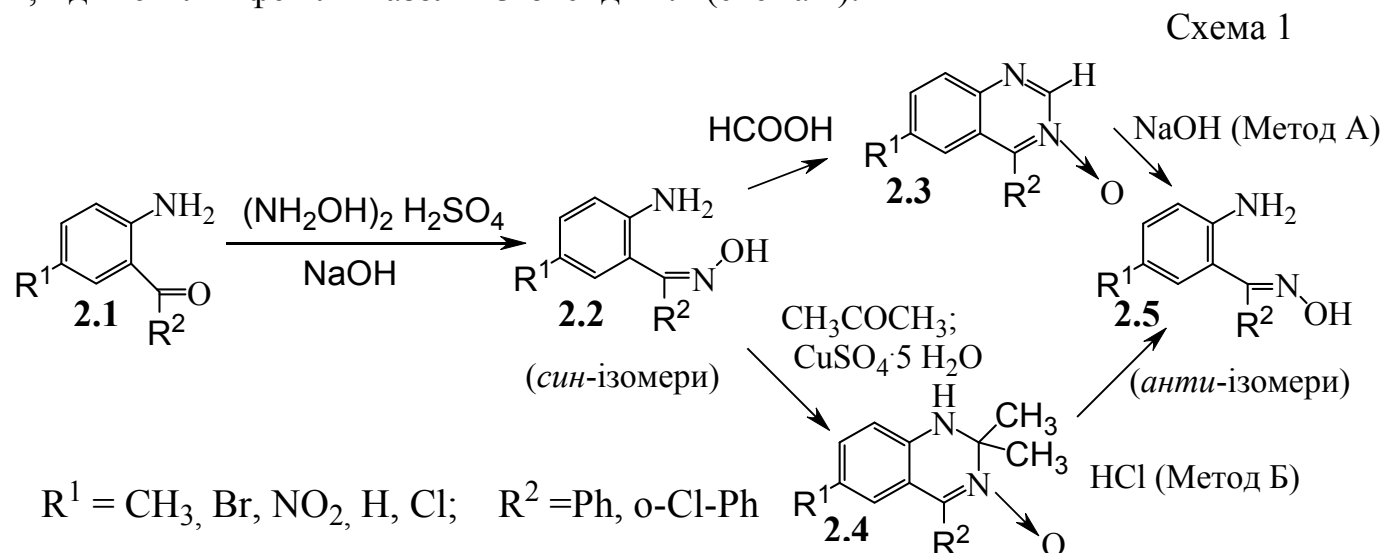
### 1 Методи синтезу дибензотетраазадіоксогетероциклічних сполук на основі похідних 2-амінобензофенону та 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів.

У відповідності з цілями дослідження, у данному розділі розглянуто і систематизовано відомі методи синтезу дибензогетероциклів та 3-заміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, хімічні властивості цих похідних. Розглянуто вплив структури 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепінів на їх фармакологічні властивості та афінитет до бенздіазепінових рецепторів.

### 2 Оксими 2-амінобензофенонів, хіназоліни, 1,3,4-бензтриазепіни, дибензодіоксатетраазамакрогетероцикли, гексаазамакрогетероцикли

#### 2.1 Оксими 2-амінобензофенонів та їх циклізація, ацилювання

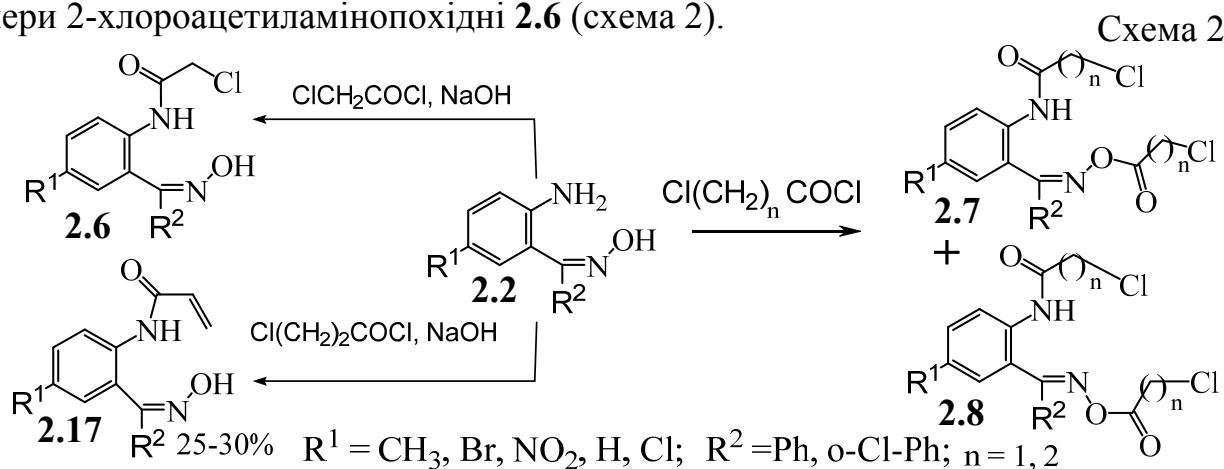
Оксими 2-амінобензофенонів привертають увагу дослідників як зручні вихідні сполуки для одержання хіназолінів, бенздіазепінів і азотистих макрогетероциклів. Синтезовано ряд *син*- і *анти*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів **2.2** та **2.5** і, на їх основі – 6-заміщені 4-фенілхіназолін-3-оксиди **2.3**, а також 6-заміщені 1,2-дигідро-2,2-диметил-4-фенілхіназолін-3-оксиди **2.4** (схема 1):



З метою одержання проміжних речовин для синтезу 16- та 18-членних гетероциклів **2.9** та **2.20** нами було вивчено ацилювання *син*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів **2.2** хлороацетилхлоридом та  $\beta$ -хлоропропіонілхлоридом. Встановлено, що ацилювання хлороацетилхлоридом або  $\beta$ -хлоропропіонілхлоридом у відсутності основи приводить до утворення суміші відповідних діацильних



похідних *син*-**2.7** та *анти*- **2.8**, які були розділені дробною кристалізацією. Ацилюванням *син*-ізомерів оксимів 2-амінобензофенонів **2.2** хлороацетилхлоридом в умовах реакції Шоттен-Баумана з середніми виходами були отримані відповідні *син*-ізомери 2-хлороацетиламінопохідні **2.6** (схема 2).



Данні рентгеноструктурного аналізу показали, що молекула *анти*-ізомеру **2.8** ( $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{Ph}$ ) має клішневидну форму, стабілізовану внутрішньомолекулярним  $\text{N}(2)\text{-H}\cdots\text{N}(1)$  водневим зв'язком, і амідна група має *E*-конфігурацію (рис. 2.1):

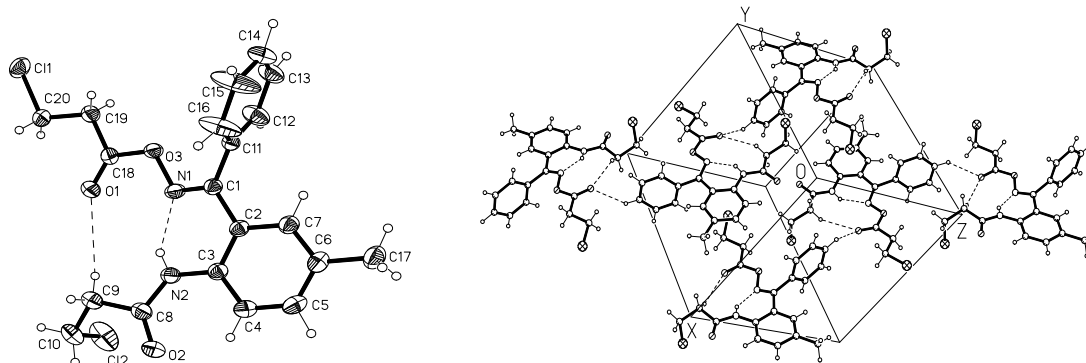
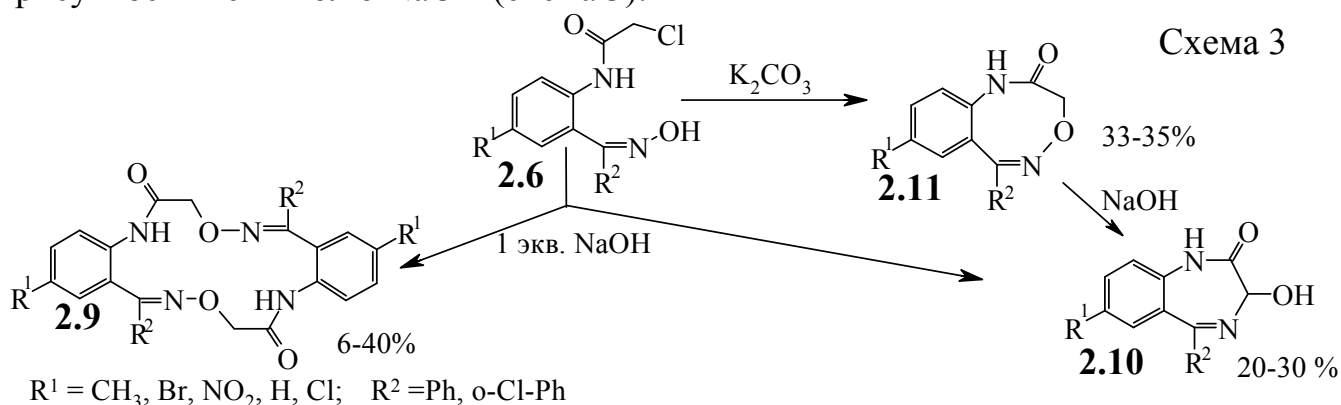


Рис. 2.1 Молекулярна та кристалічна структура *анти*-ізомеру **2.8** ( $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Ph}, n = 2$ )

Вивченням ІЧ-спектрів у хлороформі встановлено, що при високих концентраціях молекули як *син*-, так і *анти*-ізомерів оксимів, асоційовані за рахунок водневих зв'язків між гідроксильними групами. Крім того, у молекулах *анти*-ізомерів існує внутрішньомолекулярний водневий зв'язок між атомом водню аміногрупи та імінним атомом азоту.

### 2.2 16- та 18-членні дибензодіоксатетраазамакрогетероцикли

Синтез 16-членних дибензомакроциклів **2.9** здійснювали циклізацією сполук **2.6** у присутності 1 еквімолю  $\text{NaOH}$  (схема 3):

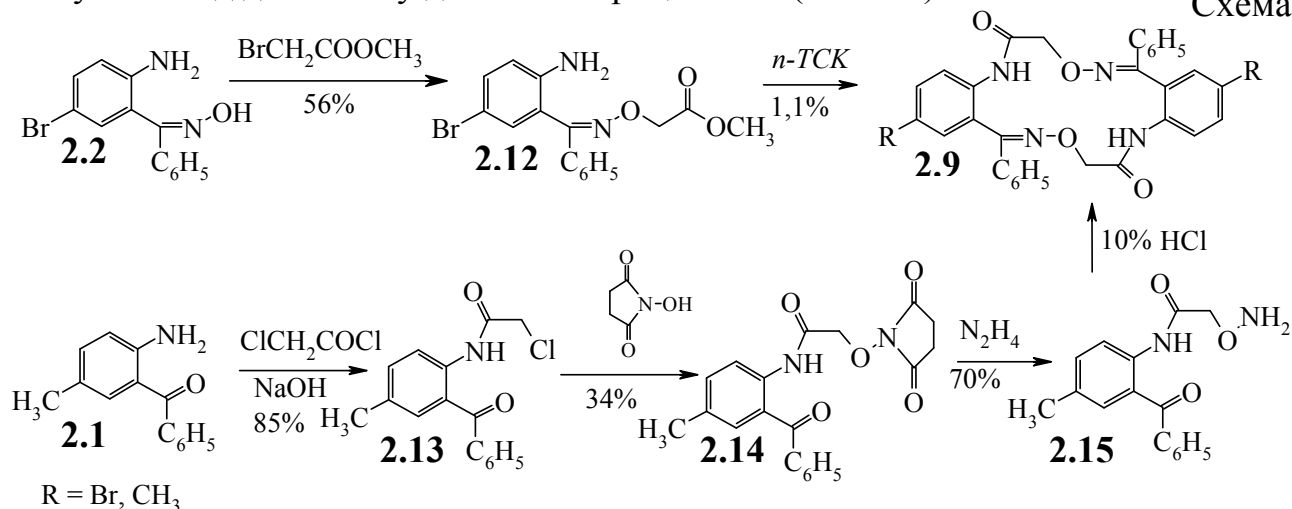


Із вищенаведеної схеми видно, що при синтезі макроциклів **2.9** як побічні продукти утворюються 3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-они **2.10** з виходами 20-30%.

При цьому в слідових кількостях утворюються 6-феніл-2*H*-4,1,5-бензоксадіазоцин-2-они **2.11**. Було встановлено, що циклізація 2-хлорацетиламінопохідних **2.6** у присутності  $K_2CO_3$  також приводить до утворення сполук **2.11** з виходами 33-35%. При цьому відбувається утворення відповідних дибензотетрамакроциклів, як домішок.

Нами були використані ще два зустрічних шляхи синтезу макроциклів **2.9**. Перший метод полягає у взаємодії *син*-ізомера оксиму 5-бром-2-амінобензофенону **2.1** з метилбромаоцетатом у присутності  $MeONa$  з наступною циклізацією отриманого продукту *O*-алкілювання **2.12** у макроцикл **2.9** під дією *n*-толуолсульфоїкислоти (*n*-TСК) (схема 4). Інший зустрічний шлях синтезу макроциклів **2.9** оснований на конденсації 5-метил-2-амінобензофенону з хлорацетилхлоридом у присутності  $NaOH$  з наступною взаємодією отриманого 2-хлорацетиламінопохідного **2.13** з *N*-гідроксисукцинімідом. Одержаний при цьому продукт **2.14** у ході гідразінолізу перетворюється з високим виходом у відповідне амінооксипохідне **2.15**, яке циклізується під дією  $HCl$  у дибензотетрамакроцикл **2.9** (схема 4):

Схема 4



Остаточне підтвердження тетразамакроциклічної структури сполук **2.9** було здійснено методом РСА для 8,18-дибромо-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[*g,o*][4,14,1,5,11,15]діоксатетразацікло-гексадецин-2,12-діону (рис. 2.2).

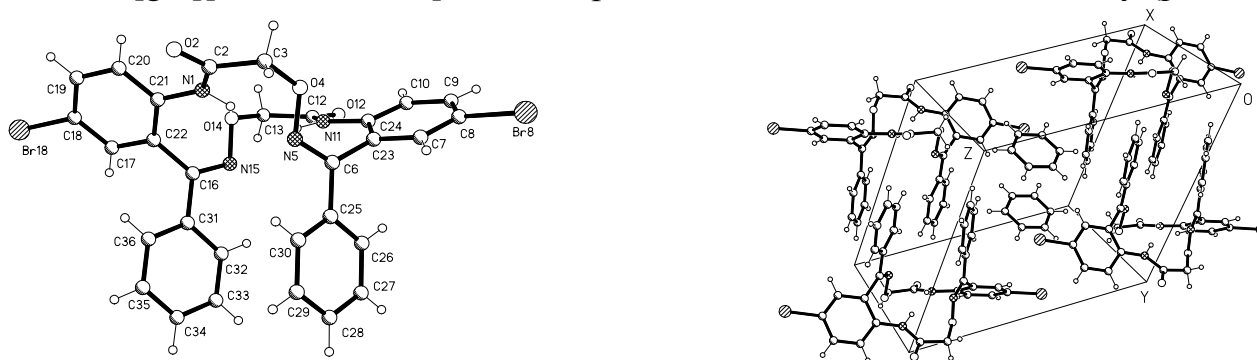
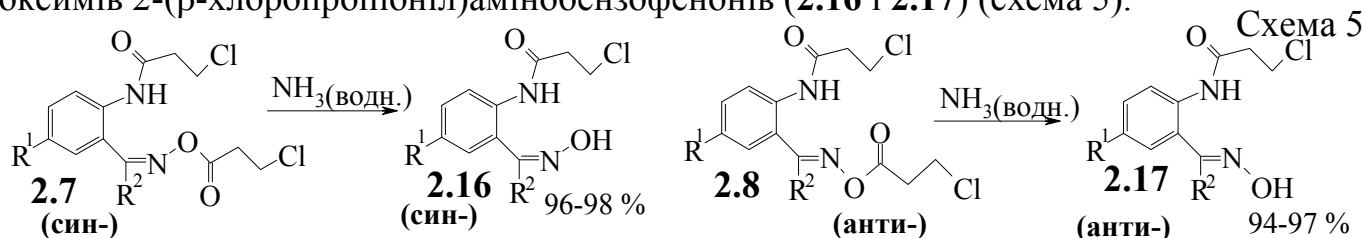


Рис. 2.2 Молекулярна структура та елементарна кристалічна ячейка для 8,18-дибромо-6,16-дифеніл-1,2,3,11,12,13-гексагідродибензо[*g,o*][4,14,1,5,11,15]діоксатетразацікло-гексадецин-2,12-діону (**2.9**)

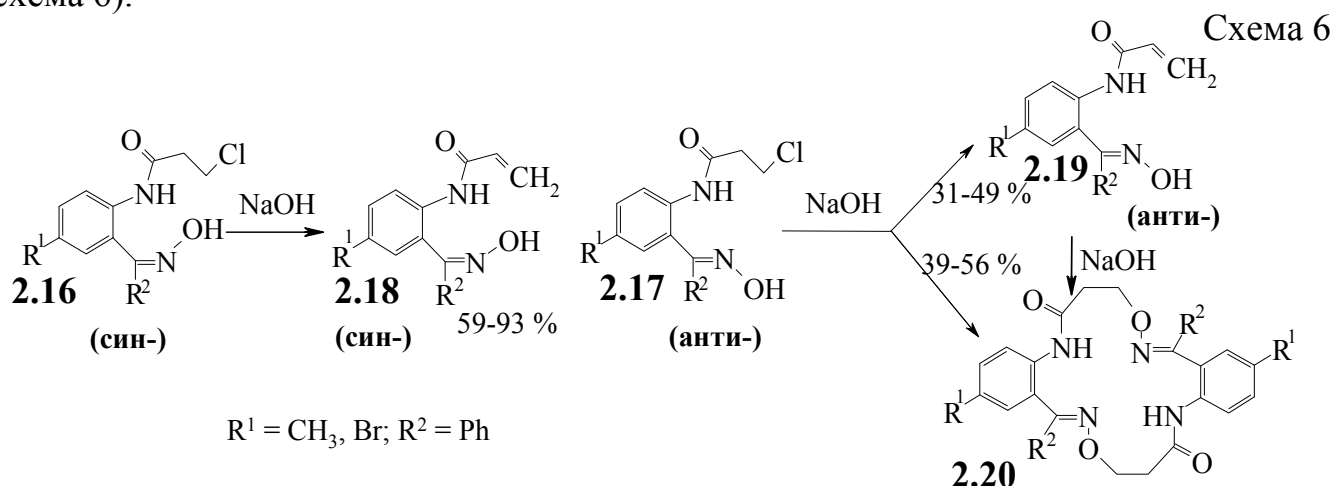
Було встановлено, що макроцикл **2.9** утворює сполуку включення з бензолом у

співвідношенні 1:1. У макрогетероциклі **2.9** зберігається *син*-конфігурація зв'язку C=N, амідна група має *E*-конфігурацію. Це забезпечує спрямованість атомів водню NH-груп усередину порожнини циклу. Два зв'язані центри інверсії молекули поєднуються в димер за рахунок  $\pi$ -р взаємодії двох ароматичних систем. З димерами за рахунок C-H $\cdots$  $\pi$  взаємодії асоційована сольватна молекула бензолу.

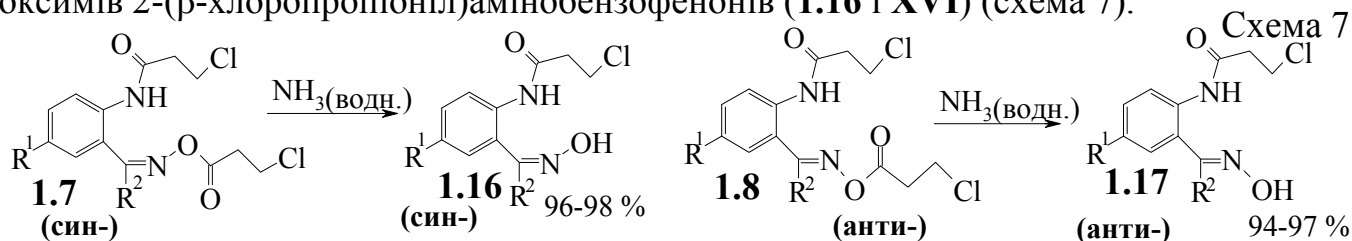
Взаємодією сполук **2.7** і **2.8** з аміаком були отримані відповідні *син*- і *анти*-ізомери оксимів 2-( $\beta$ -хлоропропіоніл)амінобензофенонів (**2.16** і **2.17**) (схема 5).



В умовах, у яких із *син*-ізомерів оксимів 2-( $\beta$ -хлоропропіоніл)амінобензофенонів **2.16** з майже кількісними виходами утворюються *син*-ізомери оксимів 2-акрилоїламінобензофенонів **2.18**, відповідні *анти*-ізомери **2.17** утворюють суміш продуктів конкуруючих реакцій  $\alpha,\beta$ -дегідрогалогенування та міжмолекулярного O-алкілювання (*анти*-ізомери оксимів 2-акрилоїламінобензофенонів **2.19** і 18-членні 2,13-дизаміщені-11,22-дифенілдибензо[h,q][5,14,1,6,10,15] діоксатетрааза-6,15-циклооктадекадієн-6,17-діони **2.20**, відповідно. Показано, що альтернативним шляхом синтезу макроциклів **2.20** може бути циклізація сполук **2.19** під дією NaOH (схема 6).

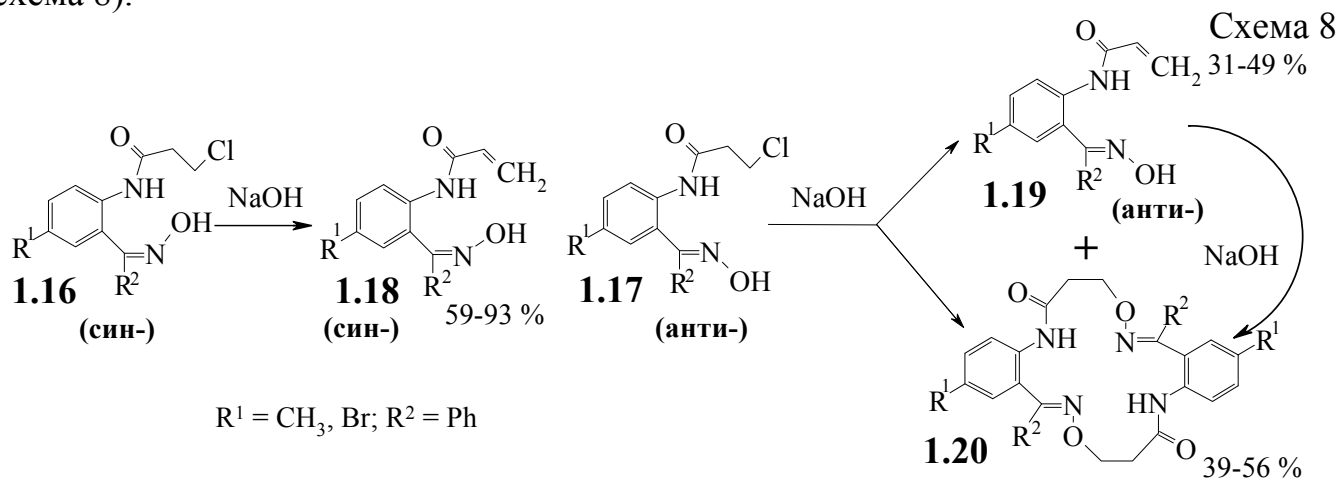


Взаємодією сполук **1.7** і **1.8** з аміаком були отримані відповідні *син*- і *анти*-ізомери оксимів 2-( $\beta$ -хлоропропіоніл)амінобензофенонів (**1.16** і **XVI**) (схема 7).



В умовах, у яких із *син*-ізомерів оксимів 2-( $\beta$ -хлоропропіоніл)амінобензофенонів **1.16** з майже кількісними виходами утворюються *син*-ізомери оксимів 2-акрилоїламінобензофенонів **1.18**, відповідні *анти*-ізомери **1.17**, утворюють суміш продуктів конкуруючих реакцій  $\alpha,\beta$ -дегідрогалогенування та міжмолекулярного O-алкілювання (*анти*-ізомери оксимів 2-акрилоїламінобензофенонів **1.19** і 18-членні

2,13-дизаміщені-11,22-дифенілдибензо[*h,q*][5,14,1,6,10,15]діоксатетрааза-6,15-циклоокта-декадієн-6,17-діони **1.20**, відповідно. Показано, що альтернативним шляхом синтезу макроциклів **1.20** може бути циклізація сполук **1.19** під дією NaOH (схема 8).



Проведено рентгеноструктурне дослідження сполук **2.18** і **2.19**. РСА підтвердило справедливість віднесення сполуки **2.18** до ряду *син*-, а **2.19** – до *анти*-ізомерів (рис. 2.3).

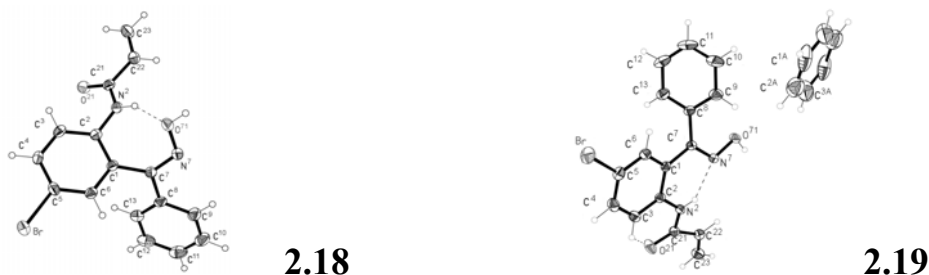


Рис. 2.3 Молекулярна структура *син*-ізомеру **2.18** та *анти*-ізомеру **2.19** 5-бром-2-акрилоїламінобензофенону.

Відповідно до даних РСА для сполуки **2.20** показано, що C=N-O фрагменти в макроциклі мають *анти*-конфігурацію. Вона фіксована двома внутрішньомолекулярними N-H...N водневими зв'язками. Слід також зазначити, що амідна група має *E*-конфігурацію, що обумовлює розташування оксимного та амідного фрагментів у одній площині (рис. 2.4).

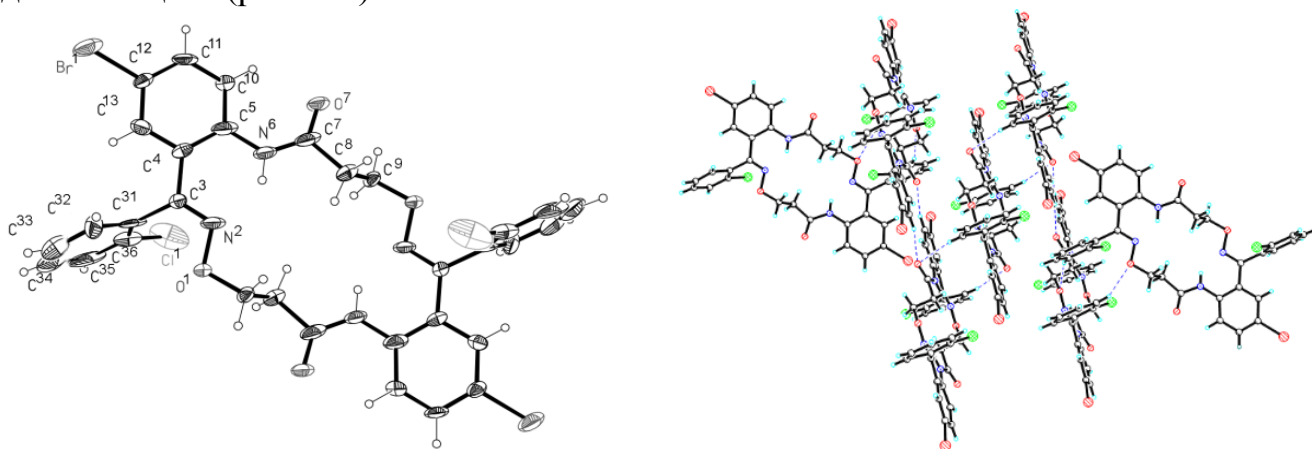
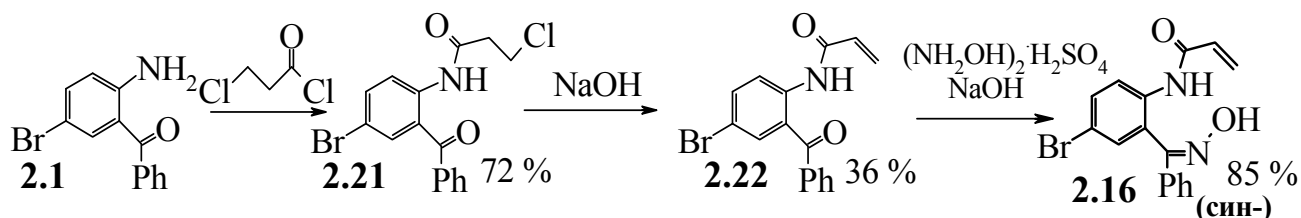


Рис. 2.4 Молекулярна структура та фрагмент кристалічної упаковки для 2,13-дибром-11,22-ди(2'-хлор)фенілдибензо[*h,q*][5,14,1,6,10,15]діоксатетрааза-6,15-циклооктадекадієн-6,17-діону **2.20**.

З метою підтвердження будови сполуки **2.16** нами був запропонований зустрічний шлях синтезу, виходячи з 5-бром-2-амінобензофенону **2.1**, що полягає у взаємодії останнього з  $\beta$ -хлоропропіоніл-хлоридом, у результаті якого з середнім виходом був отриманий 5-бром-2-( $\beta$ -хлоропропіоніл)амінобензофенон **2.21**. Дегідрогалогенування останнього дією NaOH приводило до утворення 5-бром-2-акрилоїламінобензофенону **2.22**, на основі якого був отриманий відповідний *син*-ізомер оксиму **2.16** (схема 9).

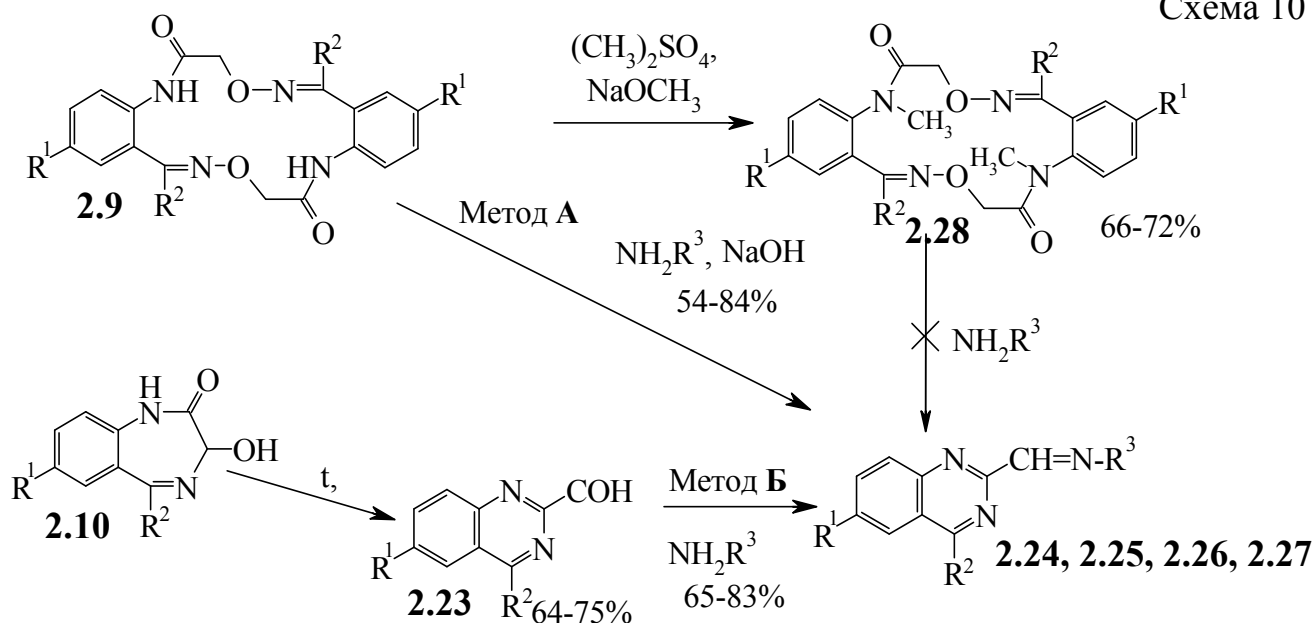
Схема 9



### 2.2.1 Хімічні перетворення 16-членних дибензодіоксатетраазамакрогетероциклів

Досліджено деякі хімічні перетворення 16-членних макроциклів (взаємодія з N-нуклеофілами, метилування, гідроліз). Алкілуванням макроциклів **2.9** диметилсульфатом у присутності метилату натрію синтезовано диметил похідні **2.28**. Встановлено, що при взаємодії макроциклів **2.9** з різними N-нуклеофілами (гідроксиламіном, гіdraзином, семікарбазидом і тіосемікарбазидом) у присутності NaOH можуть бути отримані відповідні похідні 6-заміщених 4-фенілхіназолін-2-карбальдегідів **2.23** (оксими **2.24**, гідразони **2.25**, семікарбазони **2.26** і тіосемікарбазони **2.27**) (Метод А) (схема 10).

Схема 10



$R^1 = \text{Br}, \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5, o\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ;  $R^3 = \text{OH}$  (**2.24**),  $\text{NH}_2$  (**2.25**),  $\text{NHCONH}_2$  (**2.26**),  $\text{NHCSNH}_2$  (**2.26**)

Сполуки **2.24-2.27** також були отримані зустрічним синтезом, виходячи з відповідних 6-заміщених 4-фенілхіназолін-2-карбальдегідів **2.23** (Метод Б). Останні одержували термолізом 7-заміщених 1,3-дигідро-3-гідрокси-5-феніл-2H-1,4-бенздіазепін-2-онів **2.10**. Було встановлено, що сполуки **2.28** не реагують з N-

нуклеофілами у вищеописаних умовах.

Механізм процесу перетворення дибензомакрогетероциклів **2.9** у сполуки **2.24-2.27** під дією N-нуклеофілів у рамках даної роботи спеціально не вивчався. Він, можливо, включає наступні стадії: 1. перехід дибензо-гетероциклу в 3-гідроксибенздіазепін у лужному середовищі, за аналогією з описаним для перегрупування бензооксадіазоцину в 3-гідроксибенздіазепин; 2. взаємодія останнього з N-нуклеофілами, що приводить до утворення похідних хіназолін-2-карбальдегідів.

### **2.2.2 Вивчення комплексоутворюючої здатності 16- і 18-членних дибензодіоксатетразамакрогетероциклів з іонами лантанідів**

Зростання останніми роками інтересу до люмінесцентних властивостей іонів лантанідів обумовлене їх високим потенціалом при використанні як міток та зондів біохімічного і біомедичного призначення.

Нами вивчено спектрально-люмінесцентні властивості іонів  $\text{Eu}^{3+}$  і  $\text{Yb}^{3+}$  у комплексних сполуках з представниками рядів 16- і 18-членних ДДТМГ. Комплекси макроциклічних лігандів були отримані взаємодією еквімолярних кількостей відповідних нітратів або хлоридів лантанідів і макроциклів **2.9**, **2.20** в MeCN при  $60^\circ\text{C}$  протягом 24 годин. Слід зазначити, що в цілому значення  $\phi$  (квантовий вихід) і  $\tau$  (час існування) синтезованих комплексів є відносно невеликими. Це свідчить про те, що процес переносу енергії порушення з триплетних рівнів лігандів, розташованих в області  $21250 - 21800 \text{ cm}^{-1}$ , на резонансні рівні іонів  $\text{Eu}^{3+}$  і  $\text{Yb}^{3+}$  недостатньо ефективний. Загальний характер спектрів люмінесценції (співвідношення інтенсивностей смуг і їх розщеплення) з максимумами при 580, 595, 619, 645, 694 нм для  $\text{Eu}^{3+}$  і 980 нм для  $\text{Yb}^{3+}$  в ряді вивчених комплексів зберігається. Флуоресцентним методом, а також елементним аналізом було визначено співвідношення Ln:L, що дорівнює 1:1. Вимірювання кінетики згасання люмінесценції дозволило встановити, що у внутрішню координаційну сферу комплексів можуть входити 2 або 4 молекули води. Грунтуючись на даних ІЧ, УФ та люмінесцентної спектроскопії, а також беручи до уваги результати квантово-хімічних розрахунків та дані РСА для макроциклу **2.9**, можна припустити, що у вивчених нами комплексах іон лантаніду не входить у порожнину азотистого макроциклу (незважаючи на те, що розмір порожнини перевищує діаметр катіонів  $\text{Eu}^{3+}$  і  $\text{Yb}^{3+}$ ), більш того, він не зв'язаний безпосередньо з макроциклічним лігандом, однак останній входить в решітку комплексу в результаті утворення водневих зв'язків з координованими молекулами води, тобто утворюються комплекси, що відповідають типу 4 за класифікацією Даллі.

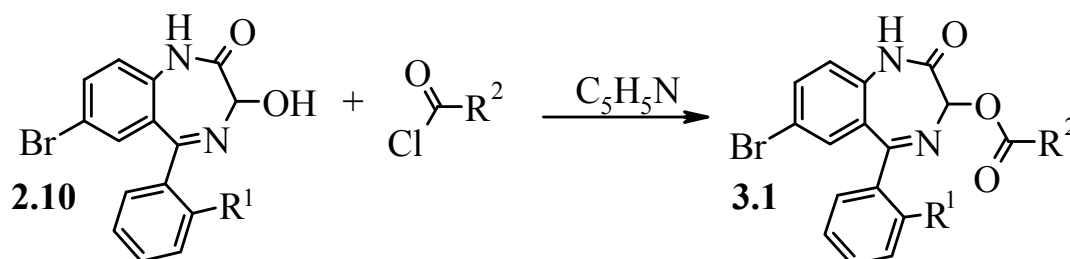
У таких комплексах катіони металу координовані власними протиіонами (у даному випадку – бідентатними нітрато-групами) і молекулами води, що утворюють систему O-H...O-зв'язків з "оксимними" атомами кисню макроциклічного ліганду. Очевидно, що участь молекул води в координації іона лантаніду перешкоджає входженню останнього у порожнину макроциклу. Нами було встановлено, що, незважаючи на близькість значень квантового виходу люмінесценції в комплексах з 16- і 18-членними макроциклами, його величина в комплексах з останніми вище.

### 3 Похідні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

#### 3.1 Синтез та особливості кристалічної будови 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

З метою дослідження впливу будови ацильного залишку на фармакологічні властивості здійснено синтез нових 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **3.1**, які отримані ацилюванням 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **2.10** відповідними хлорангідрідами кислот. Встановлено, що умовами ацилювання є використання 1,1-кратного надлишку хлорангідриду карбонової кислоти при 0 °С в присутності піридину (схема 14).

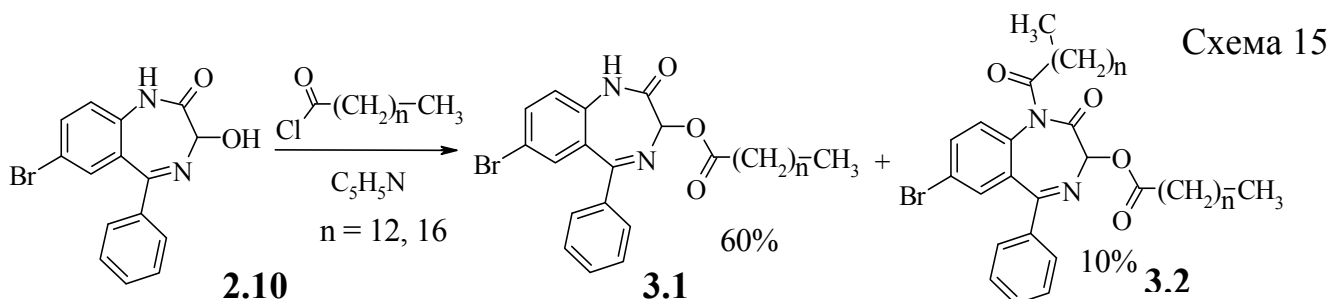
Схема 14



R<sup>1</sup> = H, Cl; R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-фталімідо;  
n = 1-6, 10, 12, 14, 16; m = 0, 2; k = 1-2

Методом ІЧ спектроскопії на прикладі естеру каприлової кислоти **3.1** (R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = (CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>) показано, що в розчинах 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів у CCl<sub>4</sub> утворюються міжмолекулярні асоціати за рахунок водневих зв'язків між амідними групами, які частково руйнуються при зниженні концентрації від 10<sup>-2</sup> до 10<sup>-4</sup> М/л.

При ацилюванні 7-бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**2.10**) хлорангідрідами міристинової та стеаринової кислот вдалось виділити моно- **3.1** (n = 11, 16) та діацильні похідні **3.2** (n = 11, 16). У випадку синтезу інших 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів спостерігалось утворення діацильних похідних, але виділити їх не вдалось (схема 15).



Методом спектроскопії <sup>1</sup>H ЯМР для діацильних похідних **3.2** встановлено нееквівалентність двох протонів α-CH<sub>2</sub>-групи ацильного замісника в першому положенні бенздіазепінового циклу. Така нееквівалентність проявляється у вигляді двох квінтетів сигналів. Характер сигналів цих протонів ми пояснюємо ймовірним

впливом інверсії бенздіазепінового циклу та впливом хірального центру.

Методом рентгеноструктурного аналізу встановлено молекулярну структуру 7-бром-3-додецилкарбонілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.1**) (рис. 3.1). Гетероцикл має конформацію псевдованни, в кристалі формуються димерні асоціати за рахунок водневих зв'язків між амідними групами сусідніх молекул. За рахунок водневих зв'язків з параметрами N(1)...O(2)=2,837 Å, H...O(2)=2,02 Å утворюється 8-членний псевдоцикл.

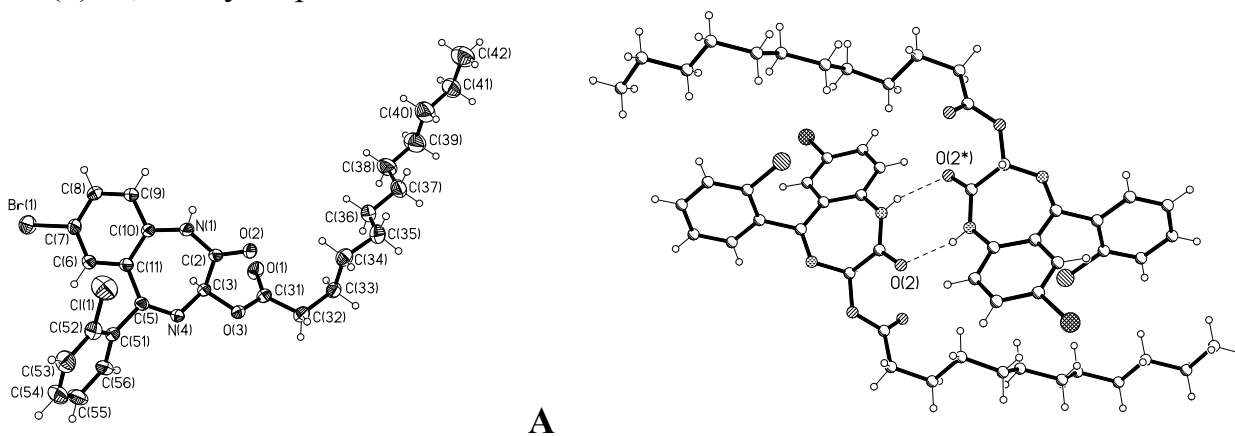


Рис. 3.1 Молекулярна структура 7-бром-3-додецилкарбонілокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.1**) А та утворення димерних асоціатів у кристалі Б.

Для встановлення впливу величини алкільного замісника на фармакологічні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів алкілуванням відповідних 3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів синтезовано низку 1-алкілпохідних **3.3** (схема 16):

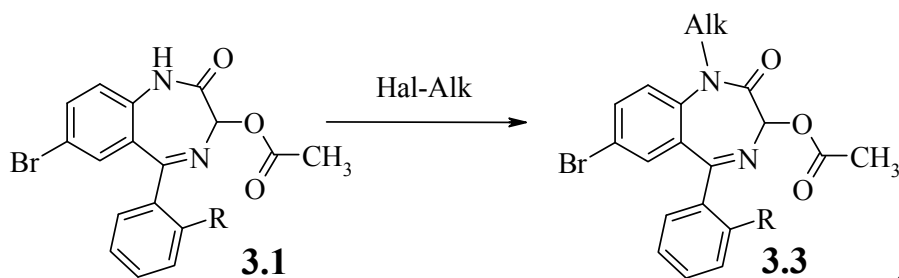
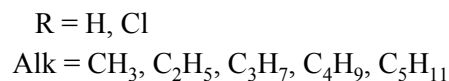
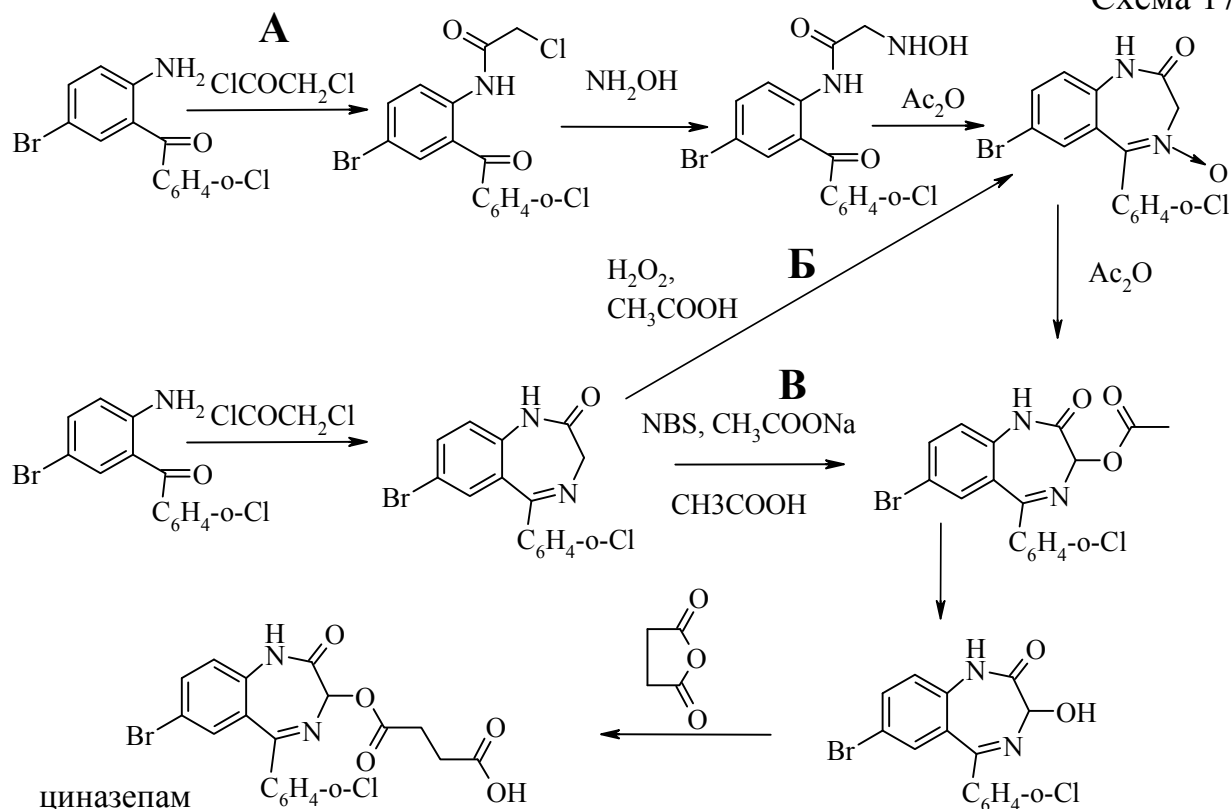


Схема 16



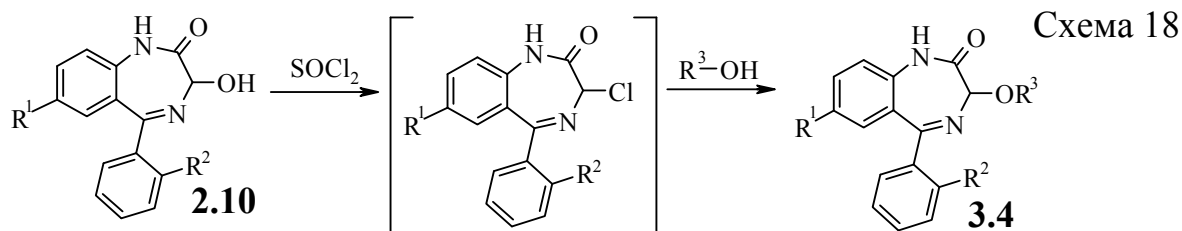
З метою розробки оптимального способу отримання субстанції оригінального гіпнosedативного препарату – циназепаму (левана® IC), який не змінює структури сну та має високі протисудорожні та анксиолітичні властивості, розроблено та випробувано три способи отримання субстанції. Найбільш оптимальний метод В впроваджено на промисловому виробництві ТДВ "ІНТЕРХІМ", і за цим способом здійснюється випуск субстанції циназепаму (схема 17).





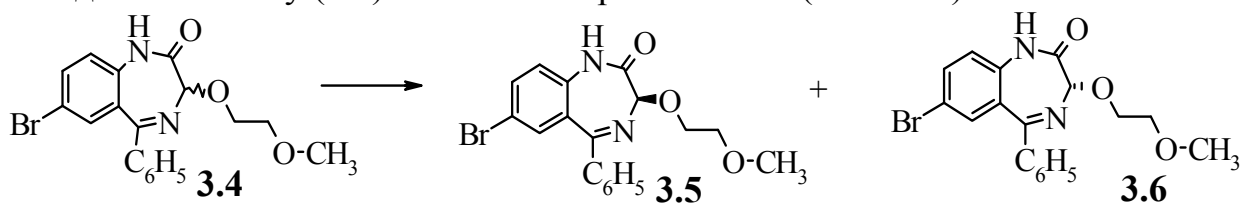
### 3.2 3-Алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они

3-Алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они отримано взаємодією 3-хлор-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів з відповідними спиртами (схема 18):



$R^1 = \text{Br}, \text{CH}_3$ ;  $R^2 = \text{H}, \text{Cl}$ ;  $R^3 = (\text{CH}_2)_n\text{-CH}_3$ ;  $(\text{CH}_2)_m\text{-OX}$ ;  $\text{CH}_2\text{-циклопропіл}$ ;  $n = 0, 1-5$ ;  $m = 2-5$ ;  $X = \text{H}, \text{CH}_3$

Спільно з професором Ж-Ф. Буйоном та співробітниками (Інститут органічної хімії Університету Руан, Франція) методом напівпрепаративної ВЕРХ на хіральной колонці проведено розділення 7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**2.4**) на енантіомери **2.5** та **2.6** (схема 19):



Абсолютна конфігурація R-енантіомеру **3.5** була визначена методом рентгеноструктурного аналізу із значенням Flack-параметру – 0,0033. Молекули R-енантіомеру пакуються у нескінченні ланцюги за рахунок водневих зв'язків між амідними

групами трьох сусідніх молекул з параметрами  $N(1)-H \cdots O(2) = 2,958(2) \text{ \AA}$  ( $N-H = 0,82(2) \text{ \AA}$ ,  $O \cdots H = 2,21(2) \text{ \AA}$ ). Для цієї сполуки не спостерігається формування димерних асоціатів, що не є типовим для похідних 1,4-бенздіазепін-2-онів, незаміщених в першому положенні (рис. 3.2). Аналогічна упаковка молекул в кристалі спостерігається для рацемату **3.4**. Встановлено, що в кристалі рацемату **3.5** формуються ланцюги, які складаються із молекул тільки R- або S-енантіомерів (рис. 3.3).

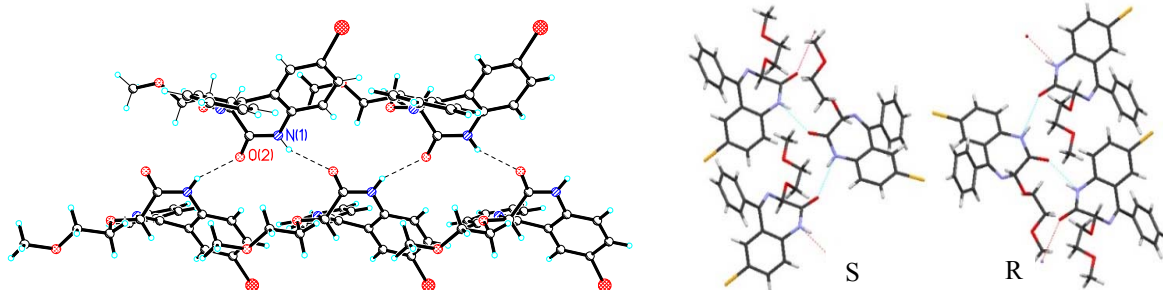


Рис. 3.2 Упаковка у кристалі (R)-7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.5**). Рис. 3.3 Упаковка у кристалі (R,S)-7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.4**).

Методом рентгеноструктурного аналізу встановлено кристалічні та молекулярні структури 3-алкокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.4**): 7-метил-3-етокси- (А) рис. 2.4. Гетероцикл зазначених простих етерів має конформацію псевдованни. Основні довжини зв'язків у гетероциклах мають значення, характерні для сполук цього класу. В кристалах сполуки А формуються димерні асоціати за рахунок водневих зв'язків між амідними групами сусідніх молекул, утворюючи 8-членні псевдоцикли, та у випадку сполуки Б – між C(3)-O-C(31) і OH-групами в етиленгліколевому фрагменті, утворюючи 5- та 10-членні псевдоцикли (рис. 3.4).

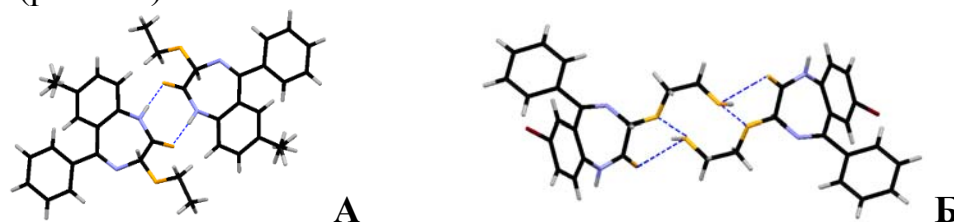
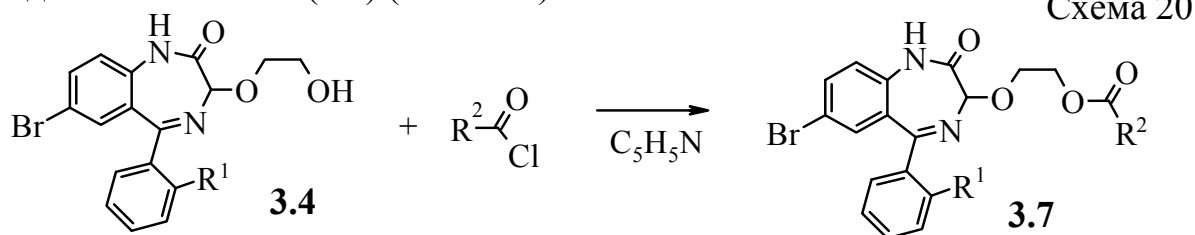


Рис. 3.4 Утворення водневих зв'язків в кристалі 7-метил-3-етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (А) та в кристалі 7-бром-3-(2-гідрокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (Б).

3-(2-Ацилокси)етокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они **3.7** отримано конденсацією хлорангідридів карбонових кислот з 3-(2-окси)етокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онами (**3.4**) (схема 20):



$R^1 = H, Cl$ ;  $R^2 = (CH_2)_n-CH_3$ ;  $(CH_2)_m-C_6H_{11}$ ;  $(CH_2)_k$ -фталімідо;  $n = 1, 4-6, 10, 12, 14$ ;  $m = 0, 2$ ;  $k = 1-2$

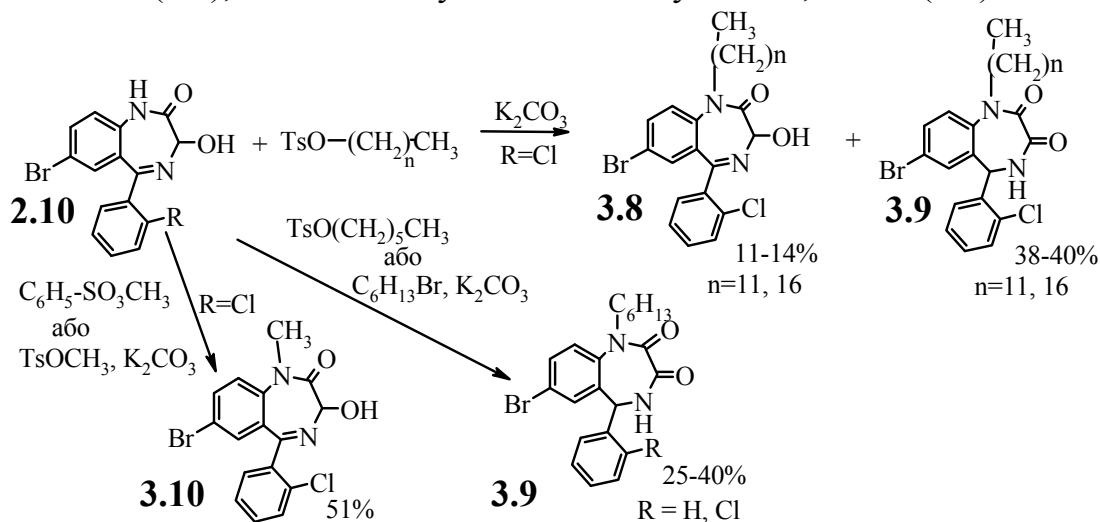
Методом спектроскопії  $^1\text{H}$  ЯМР для всіх 3-алкоксипохідних та для 3-(2-ацилокси)етоксипохідних встановлено нееквівалентність двох протонів  $\alpha\text{-CH}_2$ -групи замісника в третьому положенні бенздіазепінового циклу. Така нееквівалентність проявляється у вигляді двох мультиплетних сигналів або складного мультиплету, ми пояснюємо ймовірним впливом інверсії бенздіазепінового циклу та впливом хірального центру.

### 3.3 Алкілування 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

1-Метил-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они знайшли широке застосування у медичній практиці, як снодійні та анксиолітичні засоби. З метою виявлення впливу алкільного замісника у 1-алкіл-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онах на фармакологічні властивості досліджено реакцію алкілування. При алкілуванні 3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**2.10**) додецил- та цетилтозилатами отримано суміш двох продуктів – 1-алкіл-7-бром-3-гідрокси похідне (**3.8**) та 1-алкіл-2,3-діон (**3.9**) похідне (схема 21). В разі алкілування 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**2.10**) гексилтозилатом чи гескилбромидом утворюється тільки 1-гексил-2,3-діон **3.9**.

Алкілування 3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону (**1.10**) метиловим ефіром бензолсульфоїкислоти чи метилтозилатом приводить до утворення тільки 7-бром-3-гідрокси-1-метил похідного **2.10**.

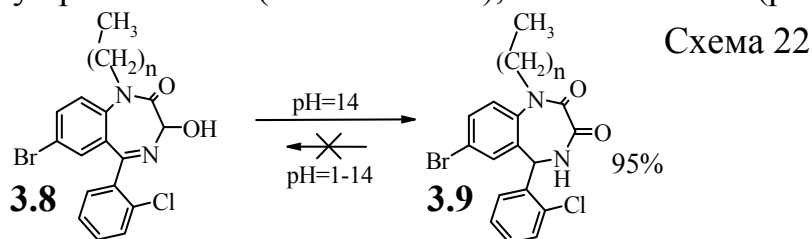
Методом ТШХ встановлено, що в процесі алкілування 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**2.10**) додецил- та цетилтозилатами першим утворюється 3-гідрокси похідне (**3.8**), а потім поступово накопичується 2,3-діон (**3.9**). Схема 21



Ізомеризацію 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.8** в 1-алкіл-2,3-діони **3.9** в умовах проведення реакції алкілування не зареєстровано. Таке перетворення спостерігається у водно-спиртових розчинах NaOH при  $\text{pH}=14$  з виходом 100% за 2.5 години. Зворотне перетворення **3.9** в **3.8** не протікає при зміні  $\text{pH}$  від 14 до 1. Ймовірно, що в умовах реакції алкілування утворюються спочатку 1-алкіл-3-гідрокси похідні **3.8**, для яких спостерігається прототропна міграція з утворенням 1-алкіл-2,3-діонів **3.9** (схема 22):

Були знайдені спектральні ознаки в ІЧ та  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах для 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.8**, **3.10** та 1-алкіл-2,3-діонів **3.9**. В ІЧ спектрах 1-алкіл-3-гідроксипохідних присутня характерна смуга, яка відповідає коливанням

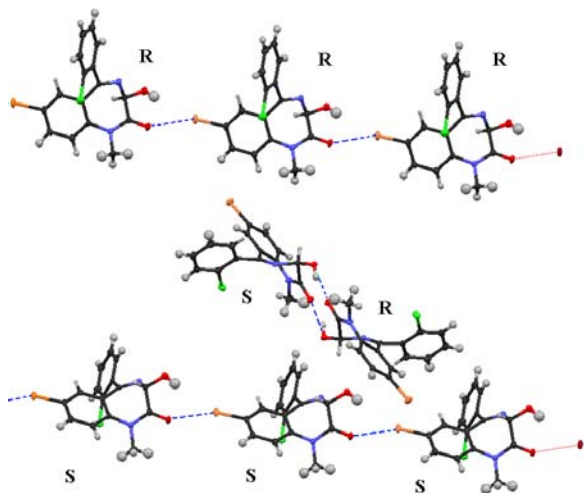
асоційованого ОН зв'язку при  $3280\text{ см}^{-1}$  (таблетки КВr),  $3440\text{--}3465\text{ см}^{-1}$  (розчин  $\text{CCl}_4$ ).



В ІЧ спектрах 1-алкіл-2,3-діонів присутні характерні смуги, які відповідають валентним коливанням NH зв'язку неасоційованої амідної групи при  $3200\text{--}3360\text{ см}^{-1}$  (розчин  $\text{CCl}_4$ ) та асоційованої амідної групи при  $3217\text{ см}^{-1}$  (таблетки КВr) і  $3180\text{ см}^{-1}$  (розчин  $\text{CCl}_4$ ). В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР 1-алкіл-3-гідроксипохідних характерними є дублет C(3)H протона при 4,73-4,82 м.ч. та дублет ОН протона при 4,93-5,03 м.ч. У випадку 1-алкіл-2,3-діонів такими характерними сигналами є дублет C(5)H протона при 5,38-6,18 м.ч. та синглет N(4)H протона при 6,45-7,89 м.ч.

В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.8** та 1-алкіл-2,3-діонів **3.9** присутня пара уширених однопротонних мультиплетів, віднесених нами до протонів першої метиленової групи алкільного замісника. Нееквівалентність протонів  $\alpha\text{-CH}_2$  групи алкільного залишку може бути пояснена інверсією гетероциклу.

Методом рентгеноструктурного аналізу встановлено кристалічні та молекулярні структури 1-додецил-3-гідрокси **3.8**, 1-додецил-2,3-діону **3.9**, 1-гексил-2,3-діону **3.9** та 1-метил-3-гідрокси- **3.10**. В кристалах усіх сполук формуються димерні асоціати за рахунок водневих зв'язків: C(3)O $\cdots$ HN(4) в разі дикетопохідних **3.9** (1-додецил) (2,956 Å), **3.9** (1-гексил) (2,925 Å); C(3)OH $\cdots$ OC(2) в разі 1-алкіл-3-гідроксипохідних **3.8** (2,820 Å), **3.10** (2,832 Å). В кристалі

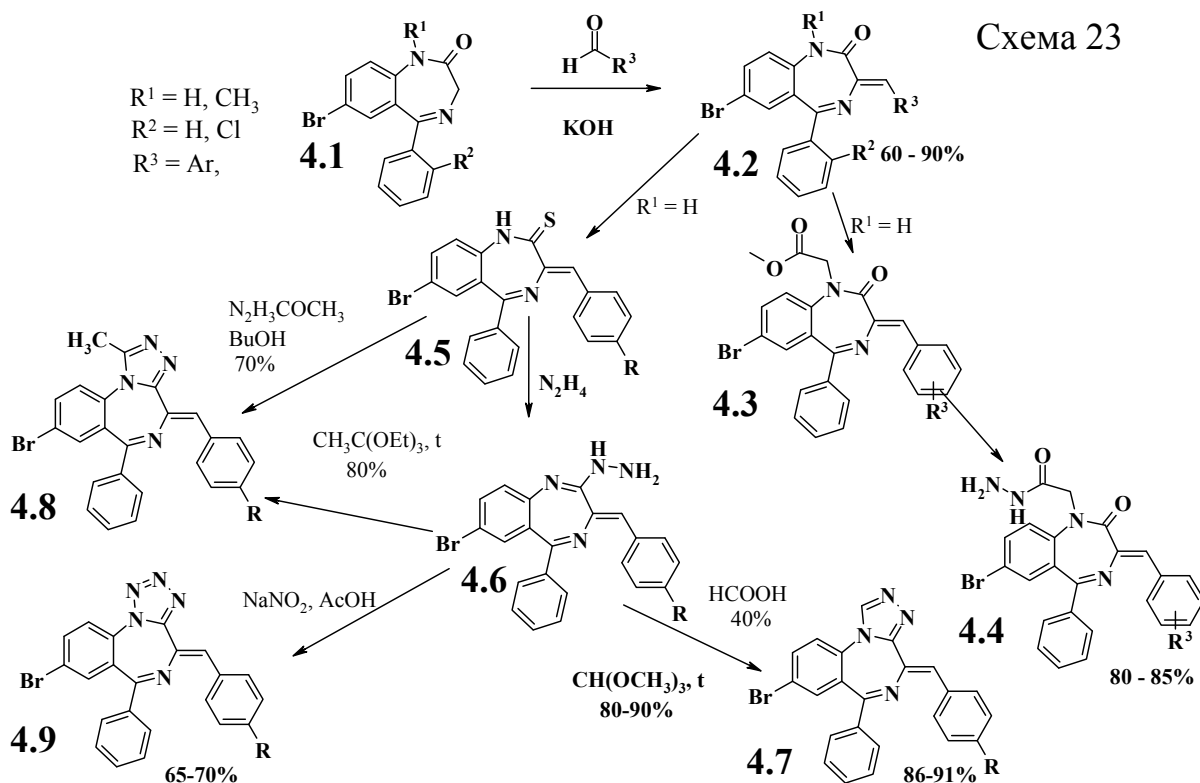


1-метил-3-гідрокси- **3.10** спостерігаються два основних типи взаємодій, завдяки яким молекули або R, або S-енантіомерів формують паралельні ланцюги за рахунок Br $\cdots$ O=C взаємодій (2,883 Å), а між паралельними ланцюгами пакуються в стопки димерні асоціати за рахунок взаємодій C(3)OH $\cdots$ OC(2) 2,832 Å, які сформовані R та S-енантіомерами (рис. 3.5).

Рис. 3.5 Упаковка в кристалі 7-бром-3-гідрокси-1-метил-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3.10**).

#### 4 3-Ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они та їх похідні

Раніше були синтезовані деякі представники 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, серед яких знайдено сполуки, які проявляють протисудомну активність у дозах 100-200 мг/кг. З метою встановлення впливу будови на фармакологічні властивості та афінитет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС синтезовано нові 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (**5.2**) конденсацією 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.1**) з різними ароматичними та гетероароматичними альдегідами (схема 23).



$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ ; 2,3,4- $\text{OCH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2,3,4- $\text{Cl}$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2,3,4- $\text{Br}$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2,3,4- $\text{F}$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 2,3,4- $\text{NO}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{N(CH}_3)_2$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{SCH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4- $\text{COOCH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 3,4,5- $(\text{OCH}_3)_3$ - $\text{C}_6\text{H}_2$ ; 2,6- $(\text{Cl})_2$ - $\text{C}_6\text{H}_3$ ; 3,4- $(\text{Cl})_2$ - $\text{C}_6\text{H}_3$ ; 3- $\text{OCH}_3$ -4- $\text{OCHF}_2$ - $\text{C}_6\text{H}_3$ ;  $\text{Het} = 2,3,4$ -піридил, тієніл, фурил

Алкілуванням метиловим естером монобромової кислоти отримано відповідні естри **4.3**, які гідразінолізом переведено у відповідні гідразиди **4.4**. Тіонуванням 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **4.2** отримано відповідні 2-тіони **4.5**, із яких синтезовано 2-гідразіно похідні **4.6** та триазоли **4.7** та тетразоли **4.9**.

Методами  $^1\text{H}$ -ЯМР, ВЕРХ та РСА встановлено, що всі синтезовані сполуки виділено у вигляді одного *Z*-ізомеру. Для всіх синтезованих сполук спостерігається тільки один сигнал протону  $\text{C}=\text{CH}$  в області 6.32-7.03 м.ч., що також свідчить про наявність тільки одного ізомеру.

Для сполуки **4.2** ( $R^1 = R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 = 4\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ) методом РСА встановлено молекулярну і кристалічну структуру і підтверджено наявність тільки *Z*-ізомеру. На рис. 4.1 показано загальний вигляд молекули **4.2** і формування циклічних димерних асоціатів між двома сусідніми молекулами.

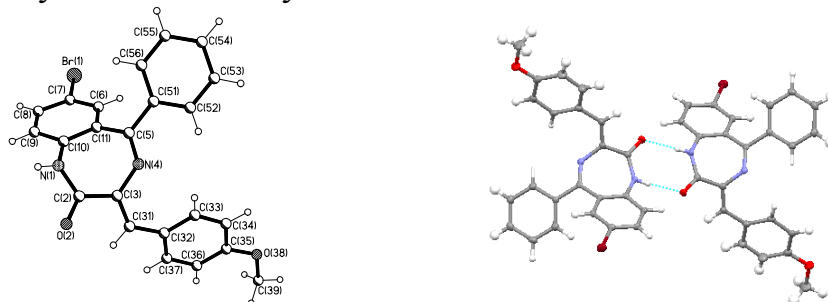
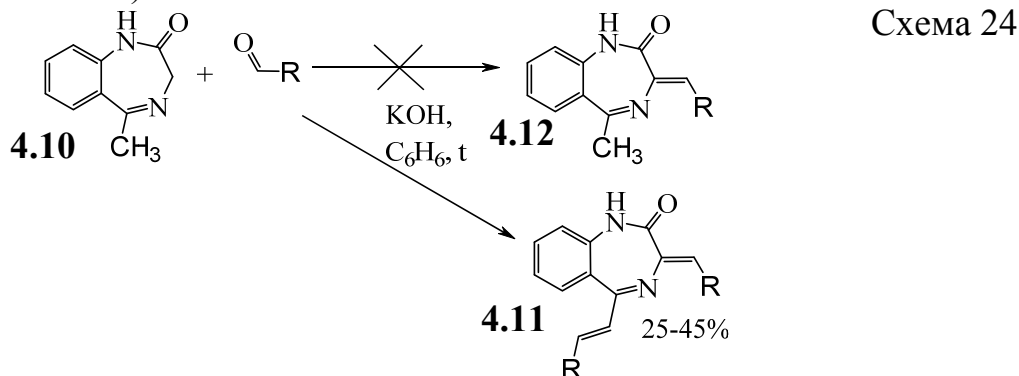


Рисунок 4.1 – Молекулярна структура *цис*-7-бром-5-феніл-3-(4'-метокси)бензиліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.2** та формування димерних асоціатів у кристалі за рахунок водневих зв'язків між амідними групами.

Вперше конденсацією 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.10** з ароматичними та гетероароматичними альдегідами отримано (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-арил(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они **4.11**, з виходом 25-45% (схема 24):



R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, *p*-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *m*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *p*-SCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, *o*-SC<sub>4</sub>H<sub>3</sub>

Структура сполук **4.11** підтверджена методами мас-спектрометрії, ІЧ-, УФ-спектроскопії та спектроскопії <sup>1</sup>H-ЯМР, а для **4.11** з R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - методом РСА встановлено молекулярну і кристалічну структуру. Показано, що діазепіновий цикл в кристалі знаходиться в характерній для 1,4-бенздіазепін-2-онів конформації - "псевдованна", ариліденовий замісник в молекулі має *Z* конфігурацію, а арилвінільний замісник має *E* конфігурацію (рис. 4.2).

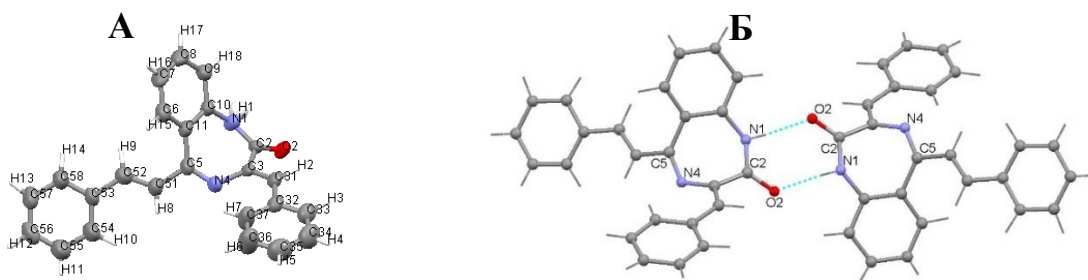
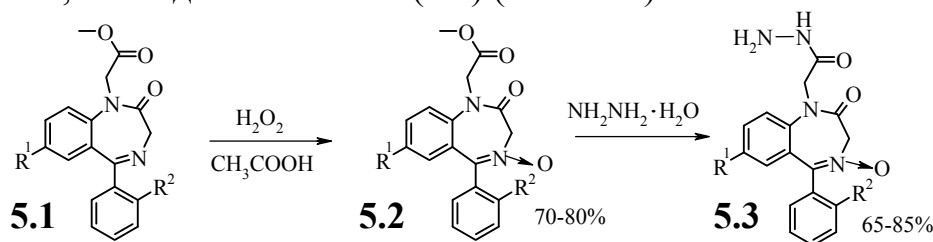


Рисунок 4.2. – Молекулярна структура А і формування циклічних димерних асоціатів між молекулами (3*Z*)-3-ариліден-5-[(*E*)-2-арилвініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону **4.11**

### 5 Синтез 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

З метою дослідження впливу замісників у положенні 7, 4, 5 на фармакологічні властивості 1-метоксикарбонілметил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **5.1** синтезовано нові 1-метоксикарбонілметил-(**5.2**) та 1-гідразинокарбонілметил-4-оксид-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**5.3**) (схема 25):



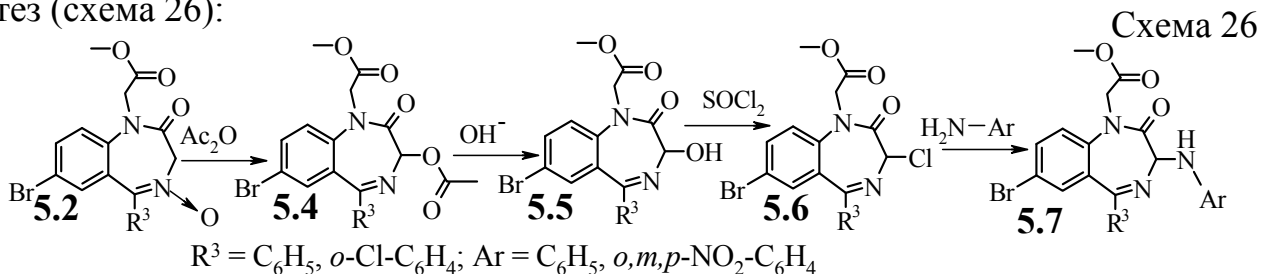
R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, Cl, Br, NO<sub>2</sub>; R<sup>2</sup> = H, Cl

Серед синтезованих сполук за допомогою фармакологічних досліджень спільно з НДІ Фармакології РАМН (м. Москва) виявлено сполуку – 1-метоксикарбонілметил-4-окси-5-феніл-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он (**5.2**), яка має високу

анксиолітичну активність при відсутності снотворної та міорелаксантиї дії.

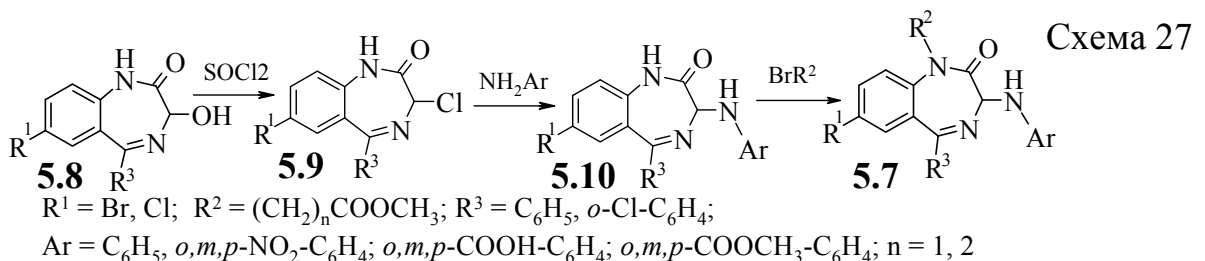
На основі QSAR аналізу (спільно з проф. В.Є. Кузьмінім) раніш синтезованих у ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України похідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону встановлено фрагменти, які сприяють підвищенню афінітету до периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

Для спрогнозованих сполук було розроблено спосіб їх отримання і здійснено синтез (схема 26):



При ацетилюванні 1-метоксикарбонілметил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-он-4-оксиду (**5.2**) відбувається перегрупування Полоновського з отриманням відповідного 3-ацетоксипохідного (**5.4**), при селективному гідролізі естерного зв'язку у третьому положенні отримують відповідне 3-гідроксипохідне (**5.5**), яке під дією тіонілхлориду перетворюється на відповідний 3-хлор-1,4-бенздіазепін-2-он (**5.6**), піддаючи котрий взаємодії з відповідними анілінами, отримують цільові сполуки **5.7**, які є селективними лігандами до периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

Для похідних **5.7** також було виявлено наявність високої анальгетичної активності, тому було запропоновано зустрічний метод синтезу (схема 27):



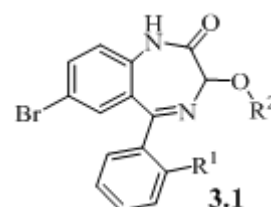
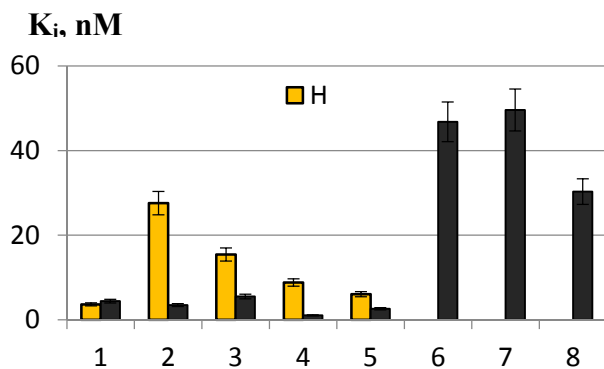
## 6 Афінитет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС та фармакологічні властивості похідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

В даному розділі наведено результати фармакологічних досліджень та радіолігандного аналізу синтезованих сполук.

Синтезовані **2.2** та **2.5**, 4-фенілхіназолін-3-оксиди **2.3** та **2.4**, 16- та 18-членні дибензодіоксатетраазамакрогетероцикли **2.9** та **2.20**, не проявляють значної біологічної активності та афінітету до бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

### 6.1 Афінитет до центральних бенздіазепінових рецепторів (ЦБДР) ЦНС та внутрішня активність 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Встановлено, що 5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**2.1**) є селективними лігандами ЦБДР, афінитет яких залежить від довжини алкільного залишку ацильного фрагменту (рис. 6.1). Так для сполук **3.1** при збільшенні довжини алкільного залишку ацильного фрагменту спостерігається збільшення афінітету до ЦБДР сполук **2-5**, а подальше збільшення довжини для сполук **6-8** приводить до різкого зменшення афінітету.



$R^1 = \text{H, Cl}; R^2 = \mathbf{1} \text{ H}; \mathbf{2} \text{ COCH}_3;$   
 $\mathbf{3} \text{ COC}_2\text{H}_5; \mathbf{4} \text{ COC}_3\text{H}_7; \mathbf{5} \text{ COC}_4\text{H}_9;$   
 $\mathbf{6} \text{ COC}_5\text{H}_{11}; \mathbf{7} \text{ COC}_6\text{H}_{13}; \mathbf{8} \text{ COC}_7\text{H}_{15}$

Рисунок 6.1 Афінітет 5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.1**) до ЦБДР ЦНС.

Дослідження внутрішньої активності показало, що більшість цих сполук є частковими агоністами, крім трьох:  $R^1 = \text{H, Cl}, R^2 = \text{COCH}_3$  (**2**) та  $R^1 = \text{H}, R^2 = \text{COC}_4\text{H}_9$  (**5**), які є агоністами.

1-Алкіл-3-ацетокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они (**3.3**) також є селективними лігандами ЦБДР, і при збільшенні довжини *N*-алкільного залишку (рис. 6.2) афінітет на відміну від сполук **3.1** зменшується. Також слід відмітити, що сполуки з 5-*орто*-хлорфенільним замісником є більш афінними, ніж з 5-фенільним.

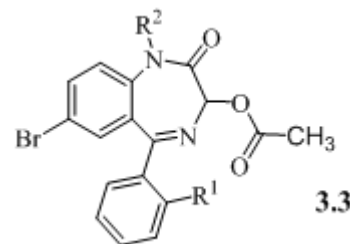
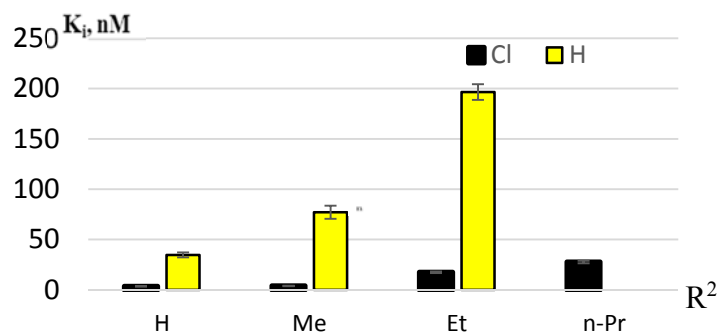


Рисунок 6.2 Афінітет 1-алкіл-3-ацетокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.3**) до ЦБДР ЦНС.

Для низки 1-алкіл-3-ацетокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів було отримано *S*-енантіомери методом стереоселективного гідролізу мікросомальною фракцією печінки свині під керівництвом д.б.н., проф. І.І. Романовської зі співробітниками. Оптична чистота *S*-енантіомерів була > 99%. Дослідженням афінітету до ЦБДР ЦНС показано, що отримані *S*-енантіомери мають більший афінітет, ніж відповідні рацемати (рис. 6.3), необхідно відзначити, що *S*-енантіомери є частковими агоністами, тоді як відповідні рацемати – агоністами ЦБДР.

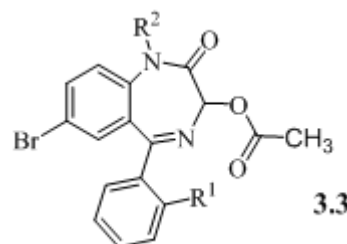
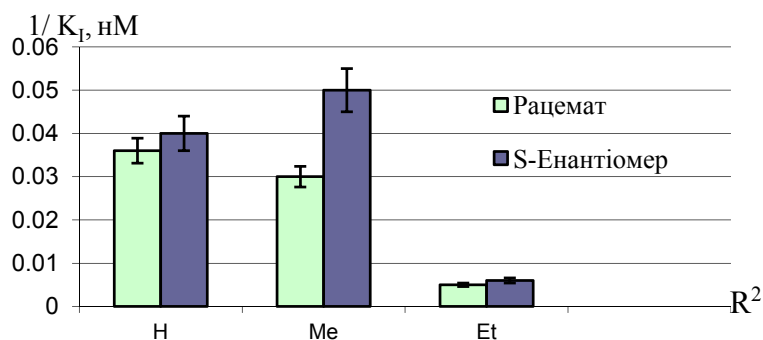


Рисунок 6.3 Афінітет рацематів та *S*-енантіомерів 1-алкіл-3-ацетокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**3.3**) до ЦБДР ЦНС.



## 6.2 Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС та внутрішня активність 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Вивченням афінітету 3-алкокси-5-арил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.4) до БДР показало що вони є селективними лігандами ЦБДР, і при збільшенні довжини алкільного залишку від метильного до пропільного афінітет зростає, а потім різко зменшується. Також слід відмітити, що сполуки з 5-*орто*-хлорфенільним замісником є більш афінними, ніж з 5-фенільним (рис. 6.4).

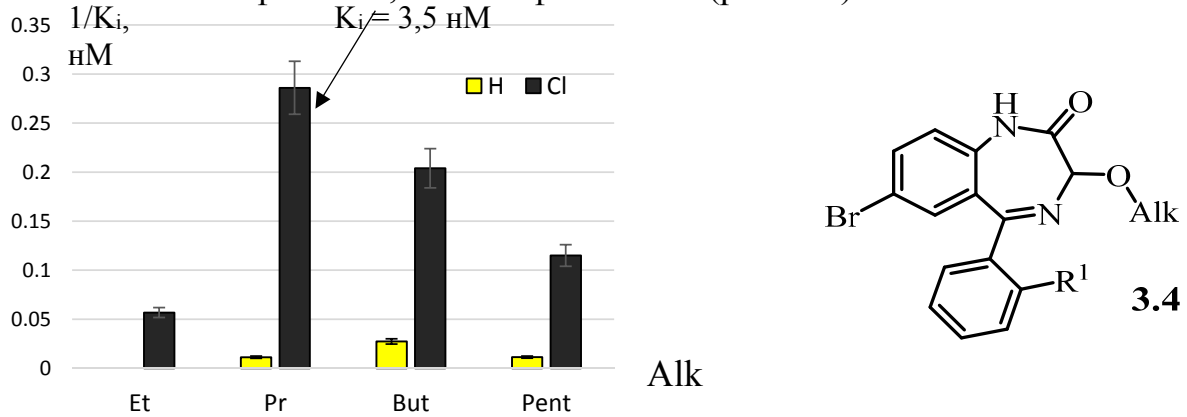


Рисунок 6.4 Афінітет 5-арил-3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.4) до ЦБДР ЦНС.

Дослідження внутрішньої активності показало, що всі 3-алкокси похідні 3.4 є агоністами, крім 3-бутокси похідного (R<sup>1</sup> = Cl), який є частковим агоністом.

Дослідження афінітету до ЦБДР ЦНС енантіомерів та рацемату 7-бром-3-(2-метоксиетокси)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону показало, що S-енантіомер є у два рази більш афінним, ніж рацемат, та у 4 рази, ніж R-енантіомер.

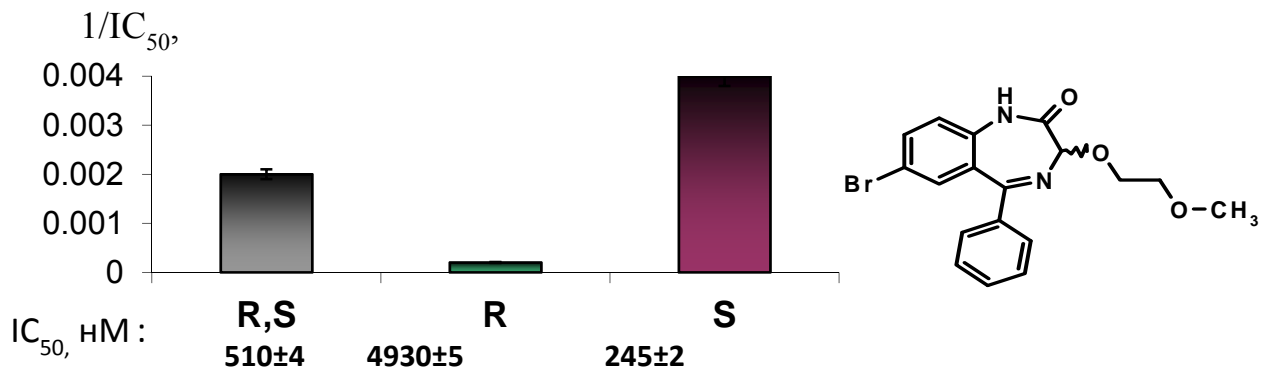


Рисунок 6.5 Афінітет 7-бром-3-(2-метоксиетокси)-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів рацемату (3.4) та R- (3.5) і S- (3.6) енантіомерів до ЦБДР ЦНС.

## 6.3 Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (5.7)

При вивченні спільно з професором В.Є. Кузьмінім зв'язку між будовою та афінітетом до бенздіазепінових рецепторів ЦНС раніше синтезованих 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів були спрогнозовані селективні ліганди периферичних бенздіазепінових рецепторів (сполуки повинні мати наступні замісники: у першому положенні залишок метилового етеру оцтової кислоти, у третьому - зміщений нітроанілін) та здійснено їх синтез.

Дослідженням афінитету до центральних та периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС 1-метоксикарбонілметил-3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**5.7**) встановлено, що ці сполуки є селективними лігандами ПБДР (Рис. 6.6), найбільший афінітет має сполука із замісниками  $R^1 = H$ ,  $R^2 = NO_2$  ( $K_i = 19.1 \pm 3.0$  нМ). Афінітет до ЦБДР для цих речовин перевищує 10000 нМ.

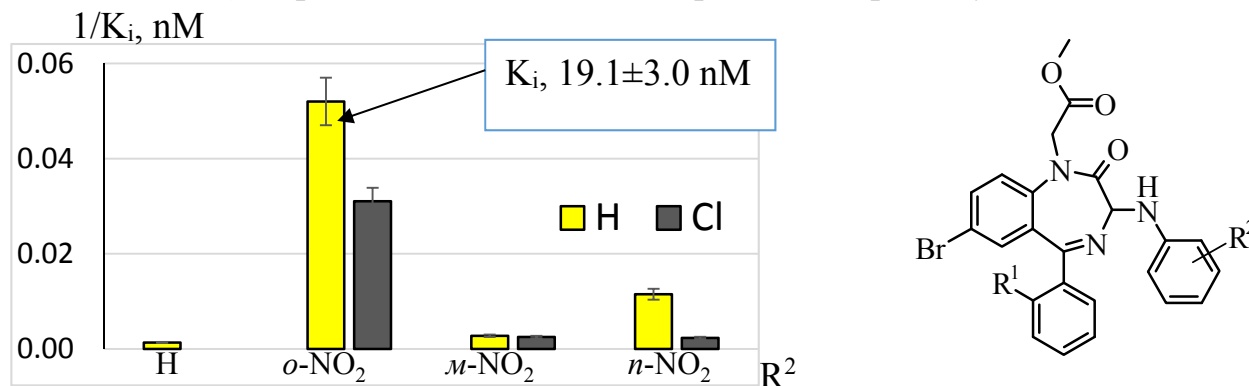


Рисунок 6.6 Афінітет 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**5.7**) до ПБДР ЦНС.

#### 6.4 Афінітет до бенздіазепінових рецепторів ЦНС (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів

Встановлення афінитету (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів показало, що вони в концентрації  $1 \cdot 10^{-6}$  М конкурентно витісняють радіоліганди з місць їх специфічного зв'язування як у випадку ЦБДР ( $[^3H]$ -флумазеніл), так і у випадку ПБДР ( $[^3H]$  РК-11195) головного мозку шурів.

Встановлено, що сполуки, які містять у п'ятому положенні діазепінового циклу *o*-хлорфенільний замісник, виявляють більш високий афінітет як до ЦБДР, так і до ПБДР, ніж сполуки з 5-фенільним замісником.

На рис. 6.7 показано вплив положення атома бром у 3-бензиліденовому фрагменті на зв'язування з ПБДР або ЦБДР ЦНС.

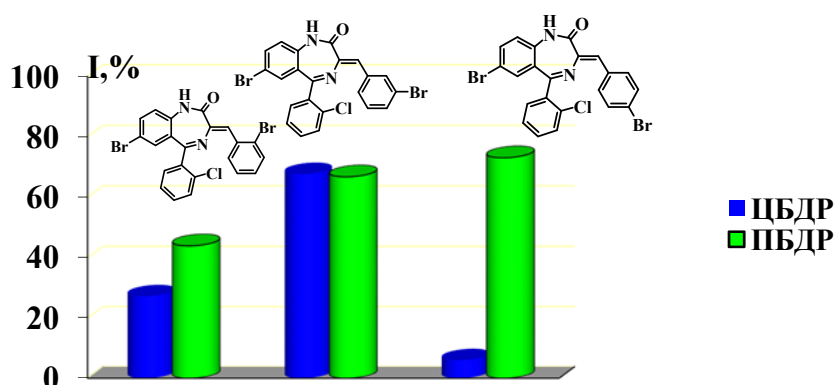


Рисунок 6.7 - Вплив положення атома бром у 3-ариліденовому фрагменті 7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.2**) на афінітет і селективність до ЦБДР та ПБДР ЦНС.

Введення піридиліденового замісника в третє положення діазепінового циклу

привело до значного підвищення афінитету до ЦБДР у порівнянні з ариліденовим (рис. 6.8).

Виявлені закономірності впливу на афінитет до БДР положення та природи замісника в ариліденовому фрагменті і гетероатома в гетариліденовому фрагменті дозволяють цілеспрямовано вести пошук нових селективних лігандів БДР.

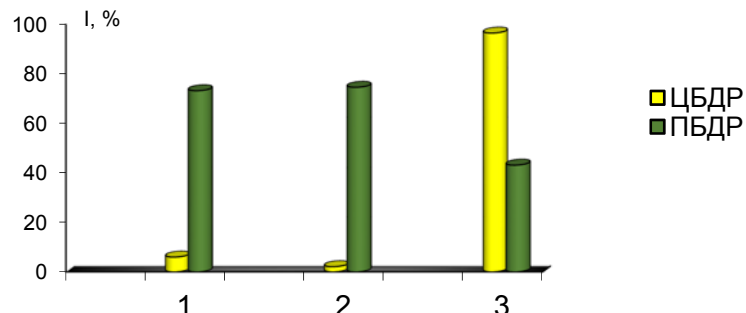
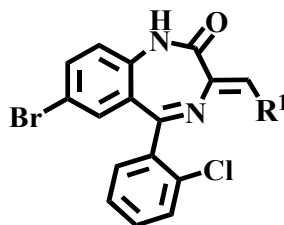


Рисунок 6.8 – Селективність зв'язування з БДР (3Z)-3-ариліден(гетариліден)-5-(2'-хлор)феніл-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.2**), в концентрації  $1 \cdot 10^{-6} \text{M}$ .

В ряду (3Z)-3-ариліден(гетариліден)-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів знайдено високоафінні ліганди ЦБДР, для яких визначено значення величин  $IC_{50}$ , ГАМК-зсуву (GS) і тип функціональної активності (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Афінитет і функціональна активність найбільш афінних (3Z)-3-гетариліден-5-арил-7-бром-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів до ЦБДР і ПБДР.



**4.2**

R <sup>1</sup>	Афінитет I, % ( $IC_{50}$ , нМ)		GS(тип функціональної активності)
	ЦБДР	ПБДР	
2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	94.10 (20±2)	53.3±4.8	1.05 (антагоніст)
3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	99.0 (9±1)	30.9±2.2	1.1 (антагоніст)
4-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	96.4 (45.7)	43.3±5.2	-

Представлені в табл. 6.1 (3Z)-3-гетариліден-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они **4.2** є селективними антагоністами ЦБДР.

Введення метоксикарбонілметильного замісника в перше положення (3Z)-3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (**4.3**) сприяє більш високому афінитету до ПБДР, ніж до ЦБДР, ЦНС.

Положення атома хлору в 3-ариліденовому заміснику 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-(2-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**4.3**) впливає на афінитет до ПБДР. Найбільший афінитет виявили *o*-хлорфенільні похідні.

Для ряду (4*Z*)-8-бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздіазепінів (**4.7** - **4.8**) спостерігається помітне збільшення афінитету до ЦБДР у порівнянні з 1,2 не заміщеними 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онами.

(4*Z*)-8-Бром-4-ариліден-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепіни (**4.9**) мають низький афінитет до ЦБДР ЦНС.

### 6.5 Нейротропні властивості 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **2-8**, зв'язок "структура-властивості"

Дослідженням впливу будови 3-ацилокси-1,4-бенздіазепін-2-онів **2-8** на нейротропні властивості виявлено, що снодійна (потенцювання гексеналового сну) і рухова активність (кількість перетинань світлих та темних квадратів) сполук **2-7** наближені до активності відповідних 3-гідрокси похідних **1**, подальше збільшення довжини ацильного залишку (сполука **8**) приводить до різкого зниження активності. Анксиолитична активність (кількість караних взятъ води) у всіх сполук практично відсутня, крім 3-ацетокси похідних **2**. (рис. 6.9)

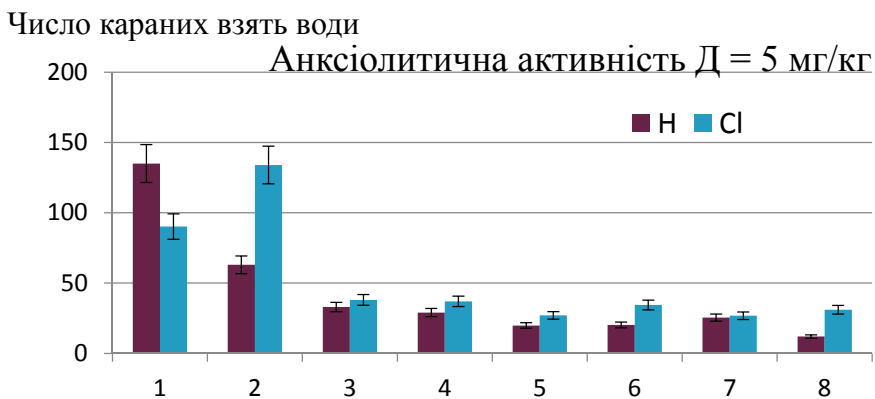
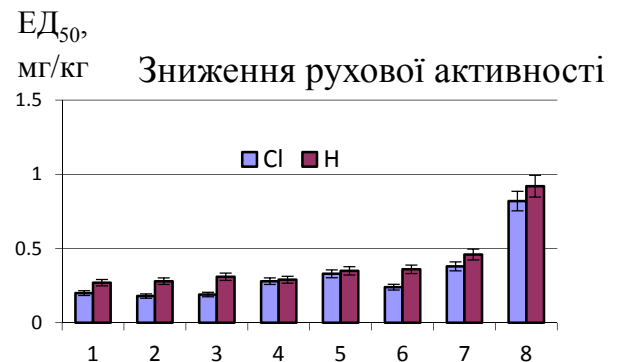
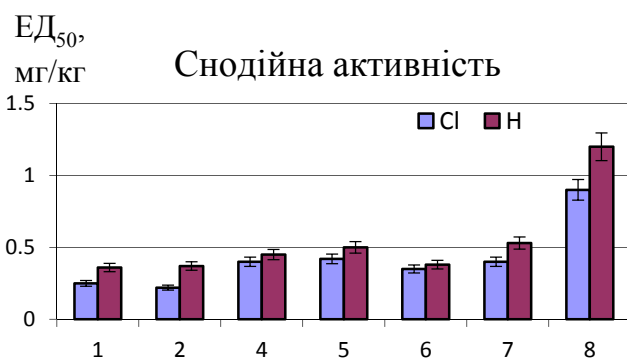
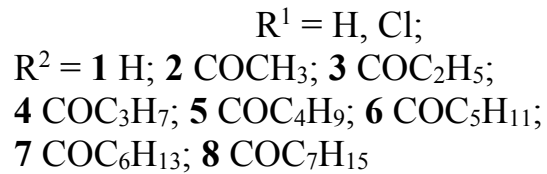
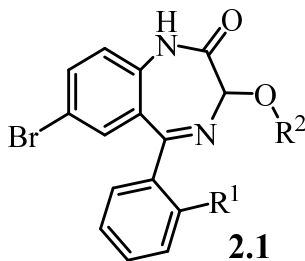


Рисунок 6.9 Нейротропні властивості 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів **2-8**

## 6.6 Анальгетичні та протизапальні властивості 3-заміщених-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, зв'язок "структура-властивості"

Раніше були опубліковані результати досліджень фірм Merck та Novartis про виявлення серед 3-заміщених-1,4-бенздіазепін-2-онів сполук, які є антагоністами брадикінінових рецепторів і проявляють протизапальну та анальгетичну дію.

У зв'язку з цим нами досліджено анальгетичні (за тестом "оцтовокислі корчі" та формаліновим тестом) і протизапальні властивості (інгібування розвитку карагінанового набряку) у рядах синтезованих сполук та встановлено зв'язок "структура-анальгетична активність".

### 6.6.1 Анальгетичні властивості 3-ацетокси- та 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

3-Алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (3.4) проявляють анальгетичну активність, яка залежить від природи алкоксильного замісника, найбільшу активність проявляють 3-пропокси похідні (рис. 6.10).

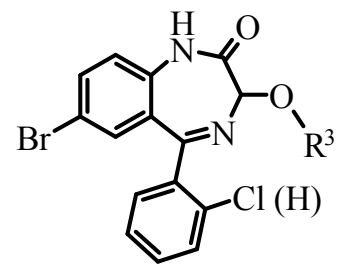
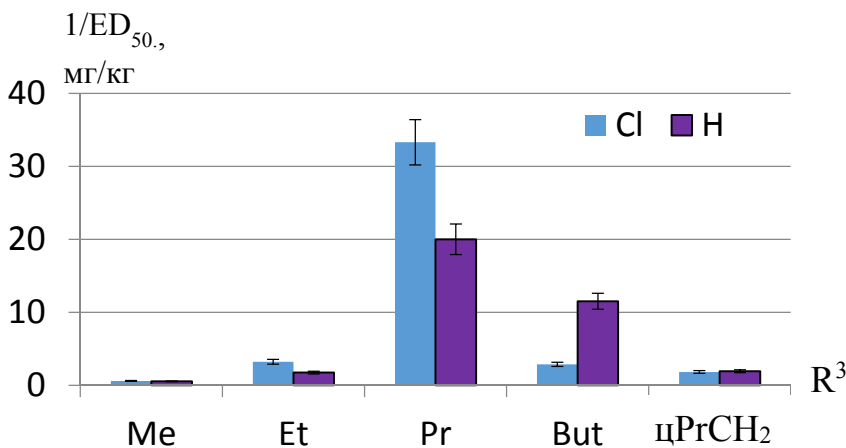


Рисунок 6.10 Залежність анальгетичної активності 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.4) від природи алкоксильного фрагменту за тестом "оцтовокислі корчі"

Як видно з рисунка, за умов зміни довжини алкоксильного замісника від метокси до бутокси анальгетична активність зростає, максимальну активність виявлено у 3-пропокси похідних 5-о-хлорфеніл та 5-феніл-1,4-бенздіазепін-2-онів ( $ED_{50}$  дорівнює  $0,03 \pm 0,007$  і  $0,05 \pm 0,016$  мг/кг відповідно). Збільшення довжини алкоксильного замісника на одну метиленову групу приводить до різкого зменшення активності, заміна 3-бутокси замісника на циклопропілметоксильний викликає подальше зниження активності.

Незаміщені у положенні 1 3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они не проявляють анальгетичних властивостей у низьких дозах. В випадку 1-алкіл-7-бром-5-арил-3-ацилокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.3) виявлено анальгетичну активність, при цьому слід відзначити, що більш високу активність виявлено у 5-феніл похідних (рис. 6.11). Найбільшу активність мають 1-пропіл-7-бром-5-арил-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они.

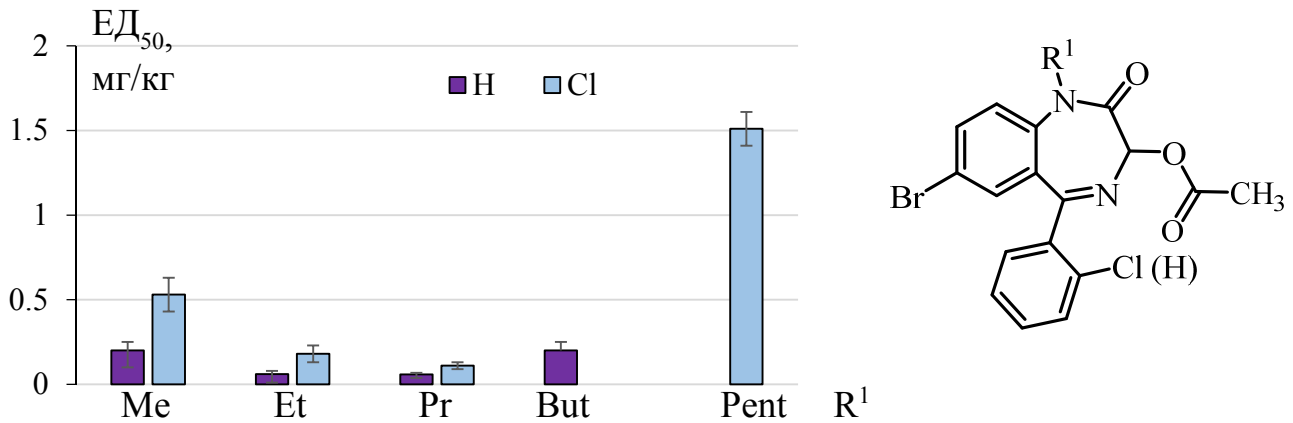


Рисунок 6.11 Залежність анальгетичної активності 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (3.3) від довжини алкільного замісника за тестом "оцтовокислі корчі"

### 6.6.2 Анальгетичні властивості 3-ариліден-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

В ряду 3-ариліден-1,4-бенздіазепін-2-онів анальгетична активність залежить від природи та положення замісника у ариліденовому фрагменті. У разі наявності атома бром у цьому фрагменті найбільша активність знайдена у сполуки з бромом у *мета*-положенні. У випадку метокси-групи у ариліденовому заміснику суттєво впливає також замісник у положенні 5 (рис. 6.12).

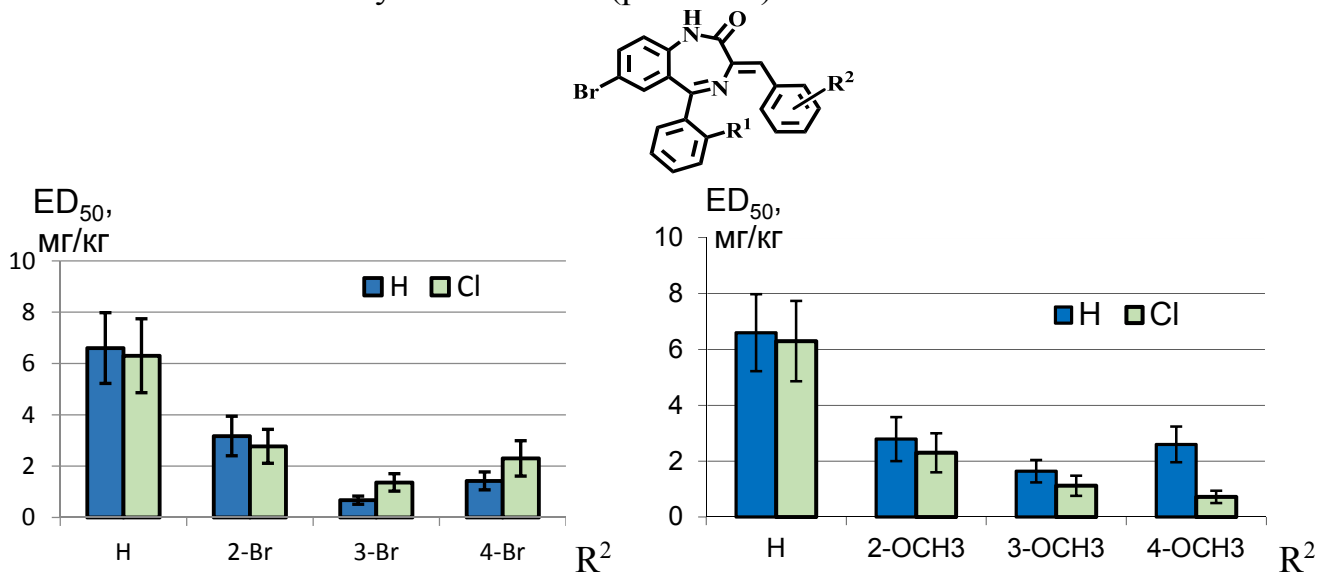
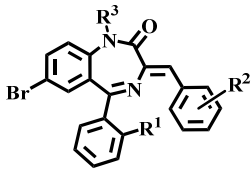


Рисунок 6.12 Залежність анальгетичної активності 3-ариліден-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів від природи та положення замісника у бензиліденовому фрагменті за тестом "оцтовокислі корчі"

### 6.6.3 Анальгетичні властивості 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

У ряду 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів анальгетична активність залежить від положення та природи замісників R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> та R<sup>3</sup> (рис. 6.13).



$R^1 = R^3 = H$   $R^2 = o\text{-COOCH}_3$  **1**,  $m\text{-COOCH}_3$  **2**,  $p\text{-COOCH}_3$  **3**;  $R^3 = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$  **4**,  $o\text{-NO}_2$  **5**,  $m\text{-NO}_2$  **6**,  $p\text{-NO}_2$  **7**;  $R^1 = \text{Cl}$ ,  $R^2 = o\text{-NO}_2$  **8**,  $m\text{-NO}_2$  **9**,  $p\text{-NO}_2$  **10**;  $R^1 = H$ ,  $R^2 = o\text{-COOCH}_3$  **11**,  $m\text{-COOCH}_3$  **12**,  $p\text{-COOCH}_3$  **13**;  $R^3 = \text{CH}_2\text{CONHNH}_2$ ,  $R^1 = H$ ,  $R^2 = H$  **14**,  $o\text{-NO}_2$  **15**,  $m\text{-NO}_2$  **16**,  $p\text{-NO}_2$  **17**.

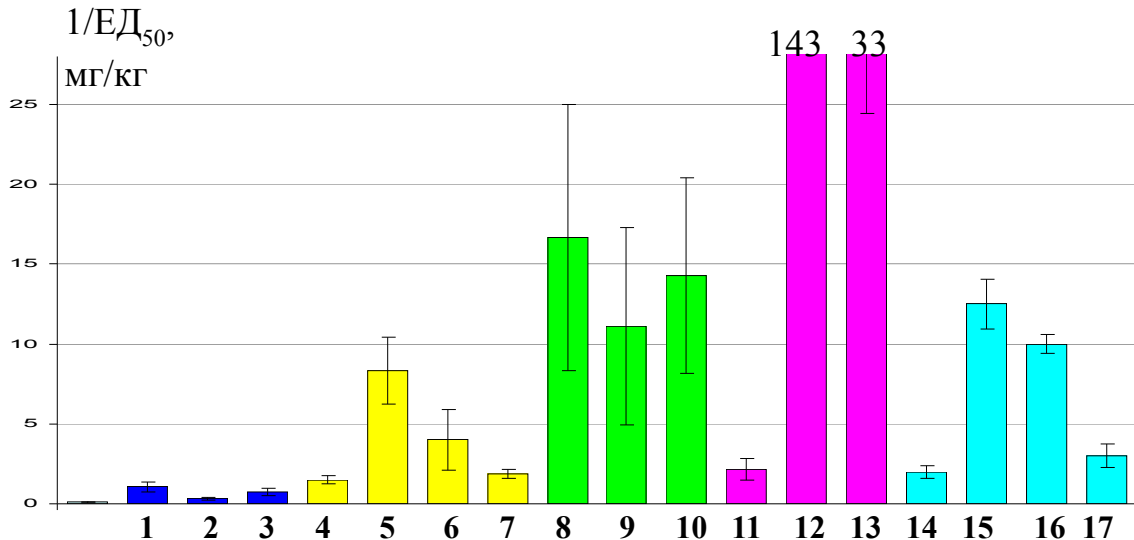


Рисунок 6.13 Залежність анальгетичної активності 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів від природи та положення замісників за тестом "оцтовокислі корчі"

Найбільш активною виявилася сполука **12**, яка у сотні разів перевищує відомі анальгетики (ED<sub>50</sub> = 0,007 ± 0,0018 мг/кг). Сполуки порівняння – диклофенак-натрію (ED<sub>50</sub> = 10,0 ± 1,8 мг/кг) та індометацин (ED<sub>50</sub> = 1,50 ± 0,26 мг/кг).

Заміна метоксикарбонілметильного замісника у сполуках **4-7** на гідразинокарбонілметильний приводить до зростання анальгетичної активності сполуках **14-17** (рис. 6.14).

Встановлено вплив введення метоксикарбонілметильного замісника у 1 положення на зміну анальгетичної активності 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів - активність зростає на два порядки.

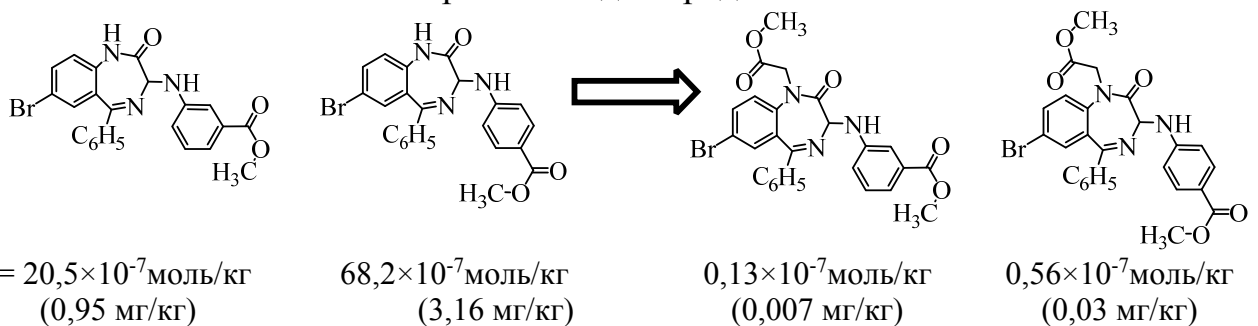


Рисунок 6.14 Вплив введення метоксикарбонілметильного замісника у 1 положення на зміну анальгетичної активності 3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

#### 6.6.4 Анальгетичні властивості найбільш активних сполук у формаліновому тесті

Досліджено анальгетичну активність у досліджах *in vivo* на мшах у формаліновому тесті. Дві сполуки – лідери (**43** і **76**) у дозі 0,1 мг/кг чітко пригнічували, як першу

больову, так і другу запальну, фазу тесту. На прикладі представника ряду 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів (сполука **43**) видно, що анальгетична дія розвивається дозозалежно (рис. 6.15).

Вивчення гострої токсичності показало, що сполуки-лідери є малотоксичними, їх  $LD_{50} > 1000$  мг/кг.

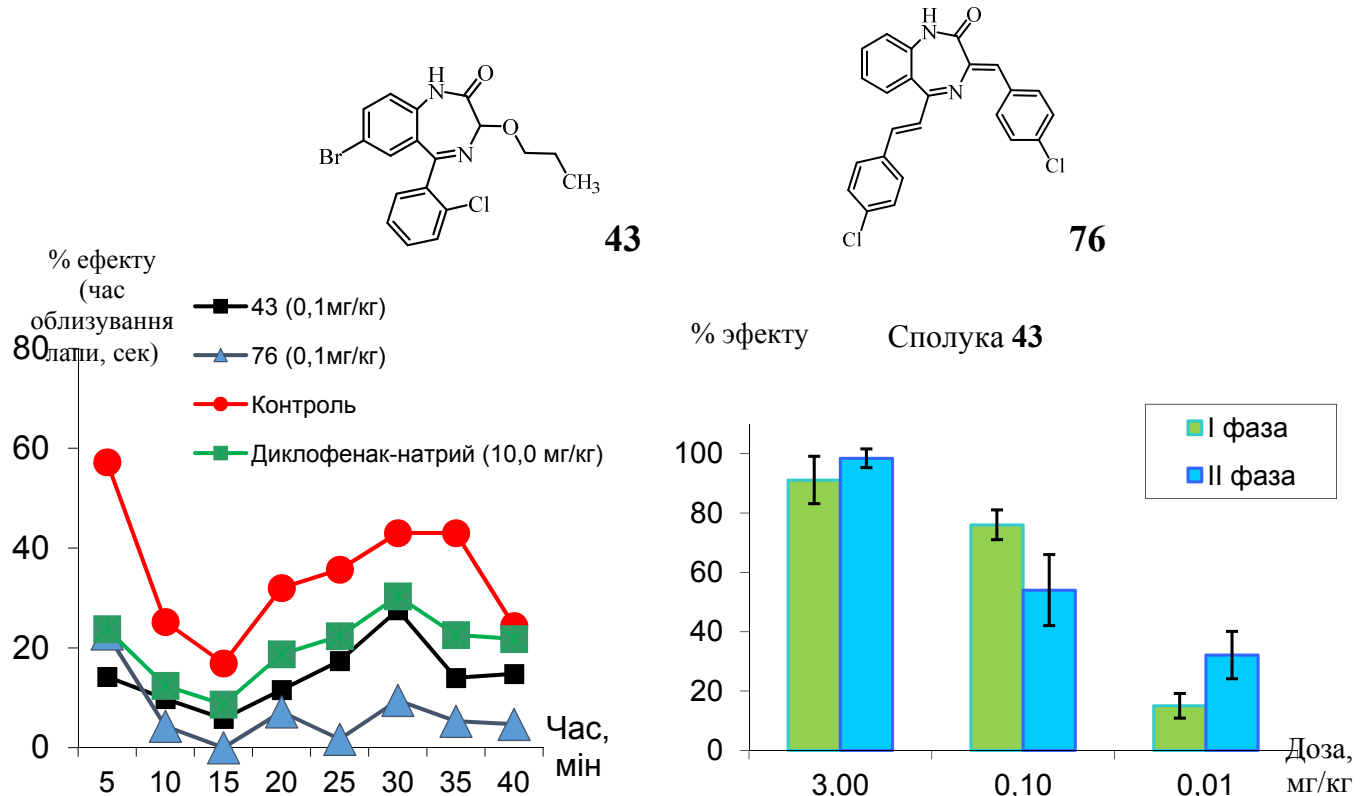


Рисунок 6.15 Залежність анальгетичної активності сполук **43** і **76** у досліджах *in vivo* на мишах у формаліновому тесті

### 6.11 Протизапальна активність найбільш активних сполук на моделі карагінанового набряку

Сполуки-лідери **43**, **61** і **76** проявили протизапальну активність на моделі карагінанового набряку. Їх дія через 2 години приводила до помітного зниження об'єму набряку лапки криси, на рівні диклофенак-натрію або вище, інгібування ексудативної реакції через 4 години було дещо нижчим (рис. 6.16).

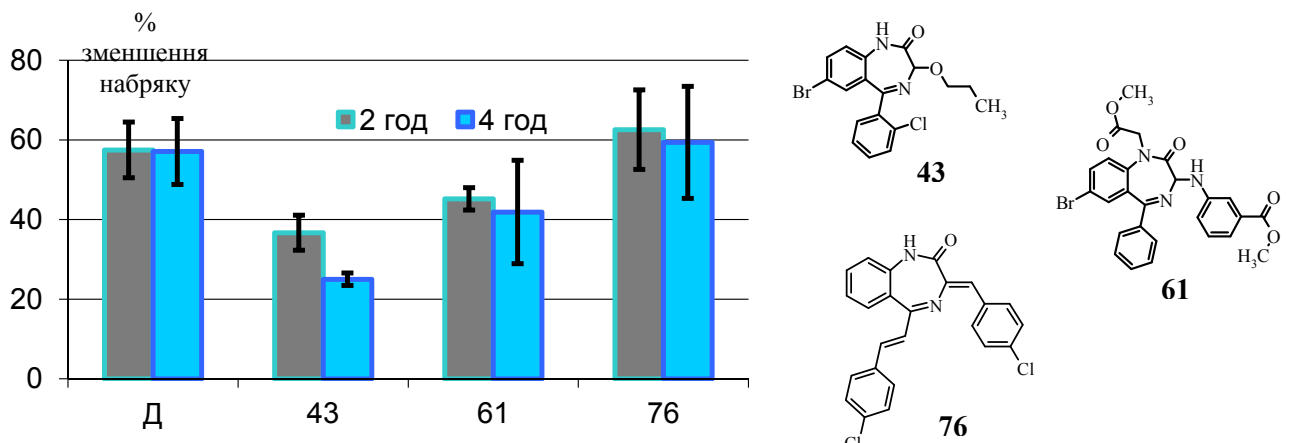


Рисунок 6.16 Протизапальний ефект найбільш активних сполук **43**, **61**, **76** на моделі карагінанового набряку



## 6.12 Виявлення можливих механізмів анальгетичної дії нових 3-заміщених 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів

З метою виявлення можливих механізмів анальгетичної дії нових 3-заміщених 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів проведено досліди з попереднім введенням антагоніста бенздіазепінових рецепторів флумазеніла. Приведені дані для сполуки **43** свідчать про те, що введення флумазенілу не відмінє анальгетичної дії досліджуваної сполуки. Аналогічні досліди з попереднім введенням антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону показали, що налоксон не знижує анальгетичної дії сполуки **43** у дослідах *in vivo* на моделі «оцтовокислих корчей» у мишей (рис. 6.17).

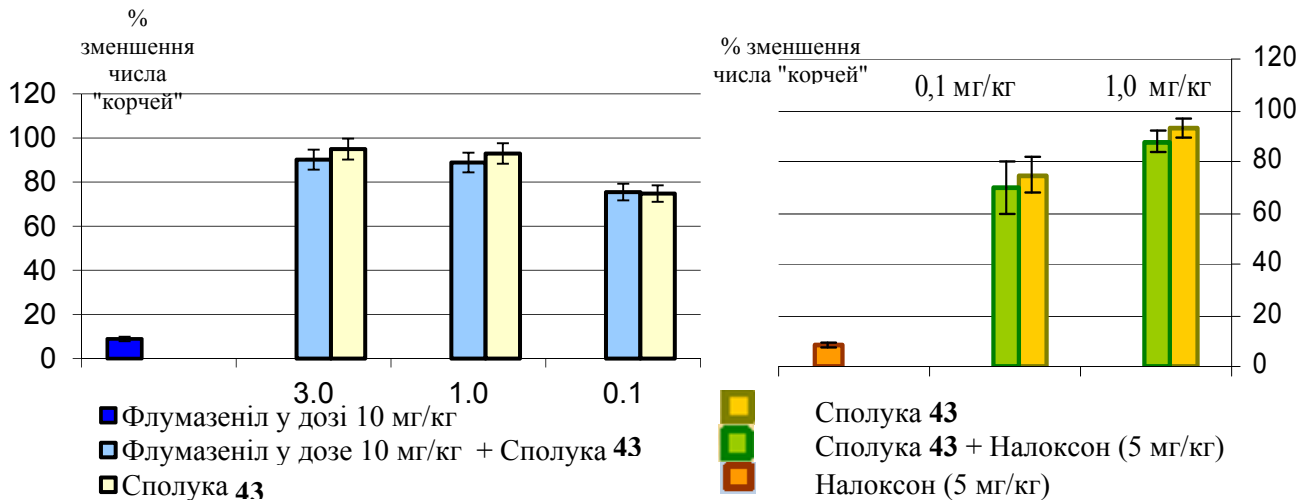


Рисунок 6.17 Анальгетична активність 3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**43**) на фоні флумазенілу або налоксону

У Київському національному університеті ім. Тараса Шевченка проведено тензометричні досліди на препаратах кільцевих м'язів фундального відділу шлунку щура. Досліджено дію 3-пропокси-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**43**) (у концентраціях 1, 10 и 50 мкМ) на гладенкі м'язи фундального відділу шлунку щура. Встановлено, що ця сполука впливає на скорочення м'язів, викликаних брадикініном. З графіка Шила -  $r_{KB} = 6,41$ . Отримані дані дозволяють припустити, що брадикінінові рецептори беруть участь у опосередкуванні знеболання (рис. 6.18).

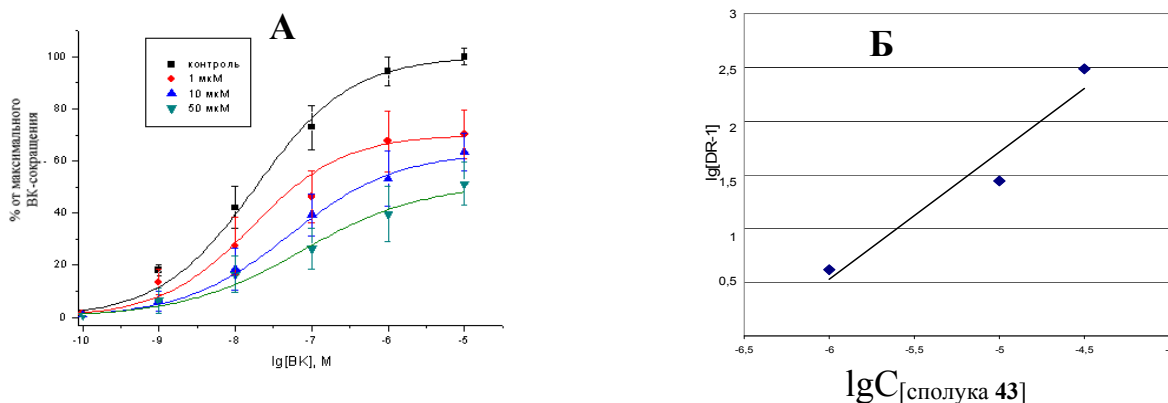


Рисунок 6.18 А Кумулятивні криві «концентрація-ефект» брадикінінових скорочень (0.1 нМ - 10 мкМ) у контролі і в присутності 3-пропокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону. Б графік Шилда

## ВИСНОВКИ

У дисертації викладено методи синтезу нових 3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів; 16- і 18-членних діоксатетраазагетероциклів. Розроблено способи утворення 16- і 18-членних діоксатетраазагетероциклів, 1,4-бенздіазепін-2,3-діонів. У ході встановлення зв'язку "структура-фармакологічні властивості-афінитет" досліджено: афінитет синтезованих сполук до бенздіазепінових рецепторів ЦНС, нейротропна та анальгетична активність.

Розроблено оптимальний спосіб отримання субстанції препарату циназепам (левана<sup>®</sup> ІС). Запропоновано високоактивні анальгетики з протизапальною активністю для доклінічного дослідження.

1. Розроблено способи отримання 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, 16- і 18-членних діоксотетраазагетероциклів.
2. Вперше взаємодією 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з ароматичними альдегідами синтезовані (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-феніл(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, які проявляють високу анальгетичну та протизапальну активність, при повній відсутності афінитету до бенздіазепінових рецепторів ЦНС.
3. Виявлено структурні параметри, які обумовлюють афінитет та селективність до ЦБДР або ПБДР центральної нервової системи. Синтезовано нові селективні ліганди ПБДР, а також синтезовано ряд високоафінних лігандів ЦБДР, вивчено їх внутрішню активність.
4. Серед синтезованих похідних (3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів) виявлено біля 30 сполук, які мають високу анальгетичну активність ( $ED_{50}$  від 0,1 до 0,008 мг/кг, при  $LD_{50} > 1000$  мг/кг). Деякі з цих сполук наряду з анальгетичною активністю мають протизапальну активність.
5. На основі результатів тензометричних дослідів отримано можливість опосередкування анальгетичної дії синтезованих сполук через взаємодію з брадикініном.
6. Розроблено спосіб синтезу анельованих систем у положенні 1,2 бенздіазепінового циклу - на основі 3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, які містять триазольний або тетразольний гетероцикл.
7. Показано, що *S*-енантіомери 3-(2-метокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону та 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів проявляють в 1,5-2 рази більший афінитет до центральних бенздіазепінових рецепторів, ніж відповідні рацемати.
8. Розроблено оптимальний спосіб синтезу субстанції препарату циназепам (левана<sup>®</sup> ІС). Спільно із співробітниками ТДВ "ІНТЕРХІМ" створено та впроваджено спосіб отримання субстанції.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Симонов ЮА, Андронати СА, Яворский АС, Дворкин АА, Павловский ВИ (1991) Синтез и структура 1-ацетил-3-ацетокси-7-бром-5-(*o*-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. Докл АН УССР, Сер Б 8:157-160.
2. Андронати СА, Каминский ЮЛ, Маширова АА, Павловский ВИ, Чепелев ВМ, Шестаков АД, Яворский АС (1992) Меченные тритием транквилизаторы бенздиазепинового ряда. Докл АН Украины 9:105-108.
3. Андронати СА, Якубовская ЛН, Андронати КС, Яворский АС, Сава ВМ, Павловский ВИ (1994) Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепама. Укр хим журн 60(10):712-718.
4. Павловский ВИ, Симонов ЮА, Дворкин АА, Яворский АС, Рокачинская МГ, Андронати СА (1995) Синтез, кристаллическая и молекулярная структура гидрохлорида 1-[2-(2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолил-5-он)]метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она. ХГС 5: 689-693.
5. Павловский ВИ, Куликов ОВ, Карасева ТЛ, Кабанова ТА, Мазепа АВ, Андронати СА (1998) Синтез и антиагрегационные свойства оксимов 2-амино-5-замещенных бензофенонов и 1,2-дигидрохиназолин-3-оксидов. Укр хим журн 64(12):123-128.
6. Власюк СВ, Павловский ВИ, Андронати СА, Гданец М, Симонов ЮА (2000) Строение 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,3,4-бензтриазепин-2-она. ХГС 399(9):1235-1245.
7. Куліков ОВ, Андронаті СА, Павловський ВІ, Мазепа ОВ, Кабанова ТА (2000) Синтез дибензомакрогетероциклів на основі *o*-ациланілінів і вичення їх структури. Вісник ОНУ, Сер хімія 5(2):68-75.
8. Андронати СА, Павловский ВИ, Куликов ОВ, Симонов ЮА, Гданец М (2001) Синтез, кристаллическая и молекулярная структура *анти*-изомера β-хлорпропионилоксимины 5-метил-2-(β-хлорпропионил)аминобензофенона. Журн структур химии 42(5):1035-1041.
9. Симонов ЮА, Сувинска К, Павловский ВИ, Куликов ОВ, Ганин ЭВ, Андронати СА (2001) Синтез, кристаллическая и молекулярная структура соединения включения 8,18-дибром-6,16-дифенил-1,2,3,11,12,13-гексагидробензо[*g,o*][1,5,11,15]-тетра-аза-4,14-диоксациклогексадецин-2,12-диона с бензоллом. Доп НАН України 6:140-146.
10. Korkhov VM, Tkachuk NA, Makan SYu, Pavlovsky VI, Andronati SA (2002) Affinities of gidazepam and its analogs for mitochondrial benzodiazepine receptors. J Receptor and Signal Transduction Research 22(1-4):411-420.
11. Ларіонов ВБ, Кравченко ІА, Александрова ОІ, Павловський ВІ, Андронаті СА (2002) Вплив жирних кислот та алкілпіридиній хлоридів на ефективність трансдермального введення феназепама. Фізіологічно активні речовини 2(34):70-72.
12. Попова ЛВ, Власюк СВ, Павловський ВІ, Карасьова ТЛ (2002) Фармакологічні властивості 1,3,4-бензотриазепінів з різними замісниками. Фармац журн 2:89-92.
13. Карасьова ТЛ, Попова ЛВ, Власюк СВ, Павловський ВІ, Андронаті СА (2003) Пошук речовин, які поліпшують процеси пам'яті, серед 1,2-дигідро-3*H*-1,3,4-

- бензотриазепін-2-онів і 2-тіонів. Фармац журн 2:61-64.
14. Куликов ОВ, Павловский ВИ, Мазепа АВ, Андронати СА (2003) Химические превращения 8,18-дизамещенных 6,16-дифенил-1,2,3,11,12,13-гексагидродибензо[g,o]-4,14-диокса[1,5,11,15]тетраазациклогексадецин-2,12-дионов. ХГС 4:566-573.
  15. Анельчик АВ, Єгорова АВ, Андронаті КС, Павловський ВІ, Коровін ЮВ, Русакова НВ (2004) Визначення 7-бром-5-(о-хлорфеніл)-3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з використанням сенсibiliзованої люмінесценції тербію. Вісник фармації 4(40):10-14.
  16. Павловский ВИ, Куликов ОВ, Русакова НВ, Андронати СА, Коровин ЮВ (2004) Комплексные соединения ионов лантаноидов с дибензодиоксатетраазамакроциклическими лигандами. Изв Рн АН Сер хим 4:755-758.
  17. Андронати СА, Симонов ЮА, Павловский ВИ, Куликов ОВ, Гданец М, Мазепа АВ (2005) Взаимодействие *син*- и *анти*-оксимов 5-замещенных 2-(3-хлорпропананоиламино)бензофенонов с гидроксидом натрия. Журн общ хим 75(6):969-977.
  18. Куликов ОВ, Павловский ВИ, Андронати СА (2005) Дибензотетраазамакрогетероциклы: синтез и свойства (обзор). ХГС 12:1763-1795.
  19. Русакова НВ, Павловский ВИ, Куликов ОВ, Андронати СА, Коровин ЮВ, Кость СС (2005) Комплексные соединения лантанидов с 16- и 18- членными дибензотетраазамакрогетероциклическими лигандами. Журн неорган химии 50(10): 1627-1631.
  20. Ткачук НА, Макан СЮ, Власюк СВ, Павловский ВИ, Андронати СА (2005) Аффинитет производных 1,3,4-бензотриазепин-2-она и -2-тиона к бензодиазепиновым рецепторам ЦНС. Вестник ОНУ, Сер Химия 10(9):97-103.
  21. Chumakov YuM, Simonov YuA, Vocelli G, Gdaniec M, Vlasiuk SV, Pavlovsky VI (2006) Molecular and crystal structure of 1,2-dihydro-3*H*-1,3,4-benzotriazepines. Chemistry of Heterocyclic Compounds 42(7):907-913.
  22. Карасева ТЛ, Попова ЛВ, Костенко ЕА, Соболева СГ, Павловский ВИ, Битенский ВС, Андронати СА (2006) Нейрофармакология ноотропных средств. Вісник психіатрії та психофармакотерапії 1-2:13-18.
  23. Куликов ОВ, Филиппова ИГ, Гданец М, Павловский ВИ, Симонов ЮА (2006) Молекулярная и кристаллическая структура 3-оксидов 6-замещенных 4-фенилхиназолинов и 2,2,6-триметил-4-фенил-1,2-дигидрохиназолина. Журн структур химии 47(2):346-351.
  24. Павловский ВИ, Бачинский СЮ, Ткачук НА, Макан СЮ, Андронати СА, Симонов ЮА, Филиппова ИГ, Гданец М (2007) Синтез, структура и аффинитет к бензодиазепиновым рецепторам ЦНС 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов. ХГС 8:1213-1225.
  25. Головенко МЯ, Павловський ВІ, Преподобна КВ, Ларіонов ВБ, Семенішина КО (2007) Синтез <sup>14</sup>C-гідазепаму та його потенційних метаболітів. Ukrainica Bioorganica Acta 1:20-23.
  26. Андронати СА, Шестеренко ЕА, Севастьянов ОВ, Романовская ИИ, Семенишина ЕА, Павловский ВИ (2008) Гидролиз сложных эфиров 7-бром-3-гидрокси-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-она микросомальной фракцией печени свиньи. Вісн ОНУ, Сер хімія 13(11):37-45.

27. Ткачук НА, Макан СЮ, Павловский ВИ, Андронати КС, Артеменко АГ, Бондаров ДВ, Кузьмин ВЕ, Хромов АИ (2008) Синтез, аффинитет и QSAR анализ потенциальных лигандов периферических бенздиазепиновых рецепторов центральной нервной системы. *Вопр биологической, мед и фармац химии* 2:20-25.
28. Андронати СА, Кабанова ТА, Павловский ВИ, Андронати КС, Бачинский СЮ (2009) Лиганды брадикининовых рецепторов как потенциальные анальгетические и противовоспалительные средства. *Журнал органической и фармацевтической химии* 7(4):70-76.
29. Головенко МЯ, Ларіонов ВБ, Овчаренко НВ, Павловський ВІ (2009) Розподіл снодійного препарату «Левана ІС» в організмі білих мишей. *Фармакологія та лікарська токсикологія* 2(9):26-30.
30. Павловский ВИ, Семенишина ЕА, Андронати СА, Филиппова ИГ, Симонов ЮА, Гданец М, Липковский Я (2009) Особенности алкилирования 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-3-гидрокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она алкилтозилатами. *ХГС* 509(11):1704-1724.
31. Симонов ЮА, Павловский ВИ, Гданец М, Чумаков ЮМ, Андронати СА (2009) Кристаллическая и молекулярная структура гидазепама. *Укр хим журн* 75 (3-4):56-59.
32. Burenkova NA, Pavlovsky VI, Oleinich IA, Boyko IA, Makan SYu, Artemenko AG, Kuz'min VE (2009) Synthesis and selectivity of 1-methoxycarbonylmethyl-3-arylamino-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones binding for CNS benzodiazepine receptors. *Ukrainica Bioorganica Acta* 1:8-15.
33. Головенко МЯ, Ларіонов ВБ, Павловський ВІ (2009) Фармакологічні властивості препарату «Левана ІС». *Вісник психіатрії та психофармакотерапії* 2(16):70-73.
34. Казакова АА, Карасёва ТЛ, Павловский ВИ, Бачинский СЮ, Андронати СА (2010) Влияние производных *цис*-3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов на когнитивные функции крыс. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії* 1(17):24-26.
35. Андронати СА, Андронати КС, Павловский ВИ (2010) Синтез меченого оригинального снотворного препарата – <sup>14</sup>C циназепам (левана ІС) и его метаболита. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії* 2(18):56-61.
36. Андронати СА, Онуфриенко ОВ, Андронати КС, Павловский ВИ, Карасева ТЛ (2010) Изучение развития толерантности к препарату Левана и его основному метаболиту при их длительном введении мышам. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії* 2(18):28-31.
37. Ляховский АВ, Павловский ВИ, Юрпалова ТА, Семенишина ЕА, Огниченко ЛН, Артеменко АГ, Кузьмин ВЕ (2010) Связь структура-аффинитет в ряду сложных эфиров 3-гидрокси-1,4-бенздиазепин-2-онов. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії* 2(18):52-56.
38. Andronati S, Semenishyna E, Pavlovsky V, Simonov Yu, Makan S, Boyko I, Gdaniec M, Cardinael P, Bouillon J-Ph (2010) Synthesis, structure and affinity of novel 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones for CNS central and peripheral benzodiazepine receptors. *Eu J Med Chem* 45(4):1346-1351.
39. Андронати СА, Кабанова ТА, Павловский ВИ, Карасёва ТЛ, Халимова ЕИ, Бачинский СЮ (2011) Синтез и анальгетическая активность *цис*-3-арилиден-1,2-

- дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов. Одеський медичний журнал 1:123:17-21.
40. Шестеренко ЕА, Романовская ИИ, Андронати СА, Вихер Б, Симонов ЮА, Кравцов ВХ, Севастьянов ОВ, Семенишина ЕА, Павловский ВИ (2011) Стереоселективный гидролиз 1-метил-5-фенил-3-ацетокси-7-бром-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-она с помощью свободной и иммобилизованной микросомальной фракции печени свиньи. Доп НАН України 2:166-172.
  41. Андронати СА, Карасёва ТЛ, Казакова АА, Павловский ВИ, Бачинский СЮ (2011) Синтез и нейротропные свойства 3-арилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов. Хим-фарм журн 45(4):19-20.
  42. Андронати СА, Смутьский СП, Павловский ВИ, Бойко ИА, Юрпалова ТА, Полищук ПГ (2012) Вклады специфических и неспецифических взаимодействий в комплексообразование эфиров 7-бром-3-гидрокси-5-(*o*-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов с центральным бенздіазепиновыми рецепторами. Теор и эксперим химия 48(5):297-302.
  43. Павловський ВІ, Семенішина КО, Ларіонов ВБ, Жукова НО (2012) Синтез <sup>14</sup>С-етоксозепаму та визначення його основних фізико-хімічних та радіологічних показників. Фармацевтичний журнал 2:43-49.
  44. Kravtsov VCh, Fonari MS, Gdaniec M, Pavlovsky VI, Andronati SA, Semenishyna EA (2012) Synthesis and crystal structures of 7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-3-hydroxy-1-methyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one and 7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1-hexyl-1,2,4,5-tetrahydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2,3-dione. Journal of Molecular Structure 1017:32-37.
  45. Simonov Yu, Bourosh P, Kravtsov V, Gdanets M, Semenishyna K, Pavlovsky V, Kabanova T, Khalimova O, Andronati S (2011) A comparative analysis of the crystal structure of R,S-racemate and R-enantiomer of 7-bromo-3-(2-methoxy)ethoxy-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-one exhibiting a high analgesic activity. Журнал орган та фармац хімії 9(4):70-73.
  46. Smulsky SP, Burenkova NA, Andronati SA, Pavlovsky VI, Polishchuk PG, Andronati KS (2012) Thermodynamics of 3-hydroxy-7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones esters complexation with the central benzodiazepine receptors. Журн орг та фарм хімії 10(4):65-70.
  47. Павловский ВИ, Бачинский СЮ, Андронати СА (2013) Синтез аннелированных систем по положению 1,2 на основе 3-арилиден-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов. Вестник ОНУ, Сер химия 18(1):5-14.
  48. Шестеренко ЄА, Романовська І, Севастьянов ОВ, Семенішина КО, Павловський ВІ, Андронати СА (2013) Вплив структури естерів 3-гідрокси-1,4-бенздіазепін-2-ону на ступінь їх гідролізу, що каталізується карбоксилестеразою мікросомальної фракції печінки свині. Biotechnologia acta 6(2):80-84.
  49. Pavlovsky VI, Tsymbalyuk OV, Martynyuk VS, Kabanova TA, Semenishyna EA, Khalimova EI, Andronati SA (2013) Analgesic Effects of 3-Substituted Derivatives of 1,4-Benzodiazepines and their Possible Mechanisms. Neurophysiology 45(5/6):427-432.
  50. Павловский ВИ, Кабанова ТА, Халимова ЕИ, Андронати СА (2013) Анальгетические и противовоспалительные свойства новых 3-алкокси-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздіазепин-2-онов. Вісн. ОНУ Сер хімія 18(3):28 - 37.

51. Павловский ВИ, Бачинский СЮ, Андронати СА (2014) 1-Метоксикарбонилметил-7-бром-5-фенил-3-арилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-оны. В кн. "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", том 2. М, МБФНП, с.378 - 381.
52. Кабанова ТА, Павловський ВІ, Халімова ОІ, Ушаков ІЮ, Карасьова ТЛ, Андронати СА (2014) Анальгетичні та протизапальні властивості 1-метоксикарбонилметил-3-ариламінобенздиазепін-2-онів. Фармакологія та лікарська токсикологія 4-5(40):47-53.
53. Shesterenko YA, Romanovska II, Sevastyanov OV, Andronati SA, Pavlovsky VI, Yurpalova TA, Wicher B, Kravtsov VC (2014) Enantioselective hydrolysis of 3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one esters by pig liver microsomes. J of molecular catalysis B: Enzymatic 102:66-71.
54. Павловський ВІ, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Вороненко ЄВ, Андронати СА (2015) Анальгетичні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздиазепін-2-онів. Досягнення біології та медицини 1(25):38-41.
55. Попова ЛВ, Карасьова ТЛ, Власюк СВ, Павловський ВІ, Онуфрієнко ОВ, Кривенко ЯР, Шандра ОА (2015) Вивчення нейротропних властивостей нових алкілтіопохідних 1,3,4-бензтриазепіну в порівнянні з 1,3,4-бензтриазепін-2-онами та 2-тіонами. Одеський медичний журнал 4:14-19.
56. Павловский ВИ, Ушаков ІЮ, Кабанова ТА, Халімова ЕІ, Кравцов ВХ, Андронати СА (2015) Синтез и анальгетическая активность 3-ариламино-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов. Хим-фарм журн 49(9): 22-27.
57. Андронати СА, Якубовская ЛН, Яворский АС, Павловский ВИ, Головенко НЯ, Середенин СБ, Воронина ТА, Молодавкин ГМ, Гарибова ТЛ, Бледнов ЮА, Мдзинаришвили АЛ, Любимов БИ, Пятин БМ, Выровщикова СМ, Битенский ВС, Гордей МД (1996) Гемисукцинат 3-окси-7-бром-5-(*o*-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-он, обладающий снотворной, седативной и транквилизирующей активностью. Патент СССР 1828645, 10 Января 1996.
58. Середенин СБ, Бледнов ЮА, Андронати СА, Павловский ВИ, Яворский АС (1999) 1,4-Бенздиазепиновое производное, обладающее селективной анксиолитической активностью. Патент РФ 2133248, 20 Июля 1999.
59. Андронати СА, Карасьова ТЛ, Кабанова ТА, Павловський ВІ, Георгієвський ВП, Штейнгарт МВ, Чайка ЛО (2001) Протитромботичний засіб. Патент України 43324, 17 Грудня 2010.
60. Андронати КС, Павловський ВІ, Редер АС, Стельмах ІБ, Лемпарт ГВ, Андронати СА (2003) Спосіб одержання гемісукцинату 3-гідрокси-7-бром-5-(*орто*-хлор)феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздиазепін-2-ону. Патент України 60361, 15 Жовтня 2003.
61. Казакова АА, Годован ВВ, Карасьова ТЛ, Андронати СА, Бачинський СЮ, Павловський ВІ (2011) Когнісил – біологічно активна ноотропна речовина. Патент України 65915, 26 Грудня 2011.
62. Андронати СА, Шестеренко ЕА, Романовська ІІ, Севастьянов ОВ, Павловський ВІ, Семенішина КО, Осетров ВЄ (2012) Спосіб отримання S-енантіомерів 3-ацил-окси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздиазепін-2-ону. Патент України 75709, 10 Грудня 2012.

63. Шестеренко ЕА, Романовська П, Севастьянов ОВ, Павловський ВІ, Семенішина КО (2013) Спосіб отримання S-енантіомерів 3-ацилокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону. Патент України 76777, 10 Січня 2013.
64. Павловський ВІ, Семенішина КО, Андронаті СА, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Редер АС (2013) 3-Алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они, які мають високу анальгетичну активність. Патент України 102273, 25 Червня 2013.
65. Павловський ВІ, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Ушаков ІЮ, Андронаті СА (2013) Застосування 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів як анальгетичних засобів. Патент України 103803, 25 Листопада 2013.
66. Павловський ВІ, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Ушаков ІЮ, Андронаті СА (2014) 7-Бром-5-феніл-3-ариламіно-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они як анальгетичні агенти. Патент України 105703, 10 Червня 2014.
67. Павловський ВІ, Андронаті СА, Кабанова ТА, Халімова ОІ, Вороненко ЄВ (2014) 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они як анальгетичні засоби. Патент України 107433, 25 Грудня 2014.
68. Павловський ВІ, Семенішина КО, Андронаті СА, Кабанова ТА, Редер АС (2015) Застосування 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів як високоактивних анальгетичних агентів. Патент України 108246, 10 Квітня 2015.

### АНОТАЦІЯ

**Павловський В.І. Похідні 1,4-бенздіазепіну та споріднені гетероциклічні структури: синтез, зв'язок "структура-властивості".** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 - біоорганічна хімія. - Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса, 2017.

Дисертація присвячена синтезу нових 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, 16- і 18-членних диоксотетраазагетероциклів, встановленню зв'язку "структура-фармакологічні властивості-афінитет", всдтановленню деяких аспектів молекулярного механізму дії синтезованих сполук.

Розроблено способи отримання 1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів, 16- і 18-членних диоксотетраазагетероциклів.

Серед синтезованих похідних (3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,4-бенздіазепін-2-онів) виявлено біля 30 сполук, які мають високу анальгетичну активність (ЕД<sub>50</sub> від 0,1 до 0,008 мг/кг, при ЛД<sub>50</sub> > 1000 мг/кг). Деякі з цих сполук наряду з анальгетичною активністю мають протизапальну активність.

Вперше конденсацією 5-метил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону з ароматичними альдегідами синтезовані (3Z)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(E)-2-феніл(гетарил)вініл]-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они, які проявляють високу анальгетичну та протизапальну види активності, при повній відсутності афінитету до бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

Запропоновано спосіб синтезу анельованих систем по положенню 1,2-бенздіазепінового циклу - на основі 3-ариліден-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-



онів, які містять триазольний або тетразольний гетероцикл.

Виявлено структурні параметри, котрі обумовлюють афінитет та селективність до ЦБДР або ПБДР центральної нервової системи. Синтезовано нові селективні ліганди ПБДР, а також низку високоафінних лігандів ЦБДР, для яких вивчено внутрішню активність.

Показано, що S-енантіомери 3-(2-метокси)етокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону та 3-ацилокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів проявляють у 1,5-2 рази вищий афінитет до центральних бенздіазепінових рецепторів, ніж відповідні рацемати.

На основі результатів тензометричних дослідів отримано підтвердження опосередкування анальгетичної дії синтезованих сполук через брадикінін.

Розроблено оптимальний спосіб синтезу субстанції препарату циназепам (левана<sup>®</sup> ІС). Спільно із співробітниками ТДВ "ІНТЕРХІМ" створено та впроваджено спосіб отримання субстанції.

Запропоновано дві структури для подальшого розширеного вивчення, як перспективні анальгетичні та протизапальні засоби.

**Ключові слова:** синтез, 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, 16- і 18-членні диоксотетраазагетероцикли, рентгеноструктурний аналіз, анксиолітика, анальгезія, протизапальна дія, брадикінін, афінитет до бенздіазепінових рецепторів.

## SUMMARY

**Pavlovsky V.I. Derivatives of 1,4-benzodiazepine and related heterocyclic structures: synthesis, "structure-properties" relationship.** – As a manuscript.

Thesis for the Doctor's degree in Chemical Sciences on specialty 02.00.10 - bioorganic chemistry. - A.V. Bogatsky Physico-chemical Institute of NAS of Ukraine, Odessa, 2017.

The thesis is devoted to the synthesis of novel 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, 16- and 18-membered dioxotetraazaheterocycles. In addition, the attention is paid to the elucidation of "structure - pharmacological properties - affinity" relationship of synthesized compounds.

The methods for obtaining of 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, 16- and 18-membered dioxotetraazaheterocycles have been developed.

It is worked out the direction - compounds based on 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones that exhibit analgesic properties.

Among synthesized derivatives (3-alkoxy-, 3-acyloxy-, 3-arylamino-, 3-arylidene(hetarylidene)-1,4-benzodiazepin-2-ones) there were found about 30 compounds that have high analgesic activity (ED<sub>50</sub> from 0,1 to 0,008 mg/kg, LD<sub>50</sub> > 1000 mg/kg). Some of these compounds with analgesic activity along with anti-inflammatory activity.

For the first time condensation of 5-methyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-one from aromatic aldehydes synthesized(3*Z*)-3-arylidene(hetarylidene)-5-[(*E*)-2-phenyl(het-aryl)vinyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, which exhibit high analgesic and anti-inflammatory activities, with no affinity for benzodiazepine receptors of CNS.

It is proposed a method of synthesis of the systems annelated on 1,2 position of benzodiazepine cycle - based on 3-arylidene-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones containing triazole or tetrazole heterocycle.

There were revealed structural parameters which determine the affinity and selectivity for CBDR or PBDR of central nervous system. New selective PBDR ligands and a series of high affinitive CBDR ligands were synthesized. Their internal activity was studied.

It is shown that the S-enantiomers of 3-(2-methoxy)ethoxy-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one and 3-acyloxy-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones exhibit 1,5-2 times higher affinity for the central benzodiazepine receptors than the corresponding racemates.

Based on results of tensometric experiments, the confirmation of the fact that analgesic effect of the compounds synthesized is mediated via bradykinin was obtained.

An optimal method for synthesizing the substance of the drug cinazepam (levana IC) has been developed. Together with the staff of SLC "INTERCHEM", a technology for obtaining the substance was created and implemented.

Two structures for further extended study as promising analgesic and anti-inflammatory agents have been proposed.

**Keywords:** synthesis, 1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-ones, 16- and 18-membered dioxotetraazaheterocycles, X-ray analysis, anxiolytics, analgesia , anti-inflammatory action, bradykinin, affinity for benzodiazepine receptors.