



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU (11) 953819**

A1

(51) **С 07 D 243/24, А 61 К 31/55**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

И АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 2990161/04

(22) 25.08.80

(46) 23.09.91. Бюл. № 35

(71) Физико-химический институт
АН УССР

(72) А.В. Богатский, Э.И. Жилина,
С.А. Андронати, Т.А. Воронина,
Л.Н. Якубовская, Т.Л. Гарибова,
А.С. Яворский и О.В. Кобзарева

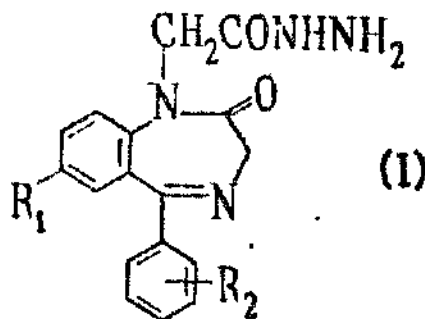
(53) 547.892 (088.8)

(56) Патент США № 3703510,
кл. 260-239.3, опублик. 1972.

Патент Великобритании № 1456162,
кл. С 2 С, опублик. 1976.

(54) 1-(ГИДРАЗИНОКАРБОНИЛ)АЛКИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ТРАНКВИЛИЗИРУЮЩИМИ И ПРОТИВОСУДОРОЖНЫМИ СВОЙСТВАМИ

(57) 1-(Гидразинокарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны общей формулы

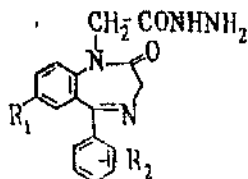


где R_1 - CH_3 , хлор, бром;

R_2 - H, o-Cl, причем в случае, когда R_1 - бром, R_2 может означать o-Cl,

обладающие транквилизирующими и противосудорожными свойствами.

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к 1-(гидразинокарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онам общей формулы I



где R_1 - CH_3 , хлор, бром;

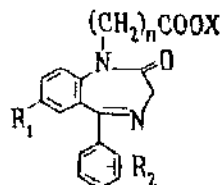
R_2 - H, o-Cl, причем в случае когда R_1 - бром, R_2 может иметь значения o-Cl.

Соединения формулы I являются фармакологически активными соедине-

ниями и могут быть использованы как лекарственные препараты противосудорожного действия.

Указанные вещества, их свойства и способ получения в литературе не описаны.

Известны 1-(алкоксикарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, их соли и эфиры формулы II



где R_1 - H, галоген, NO_2 ;

SU (11) 953819 A1

R_2 - H, галоген в о-, м- или п-положении;

X - H, алкил; п - 1,2,3,4, обладающие миорелаксантами, седативными и антиконвульсионными свойствами.

Целью изобретения являются новые соединения - 1-(гидразинокарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны, расширяющие арсенал средств воздействия на живой организм.

Эти соединения обладают транквилизирующими и противосудорожными свойствами.

1-(Гидразинокарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны формулы I получают известным способом, основанным на реакциях конденсации производных гидразина, конденсацией 1-(алкоксикарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов с гидразингидратом.

При проведении реакции соединений формулы II с гидразингидратом при их соотношении 1:20-1:30 в среде спиртов в температурном интервале 20-80°C с высоким выходом образуются целевые продукты формулы I.

Пример 1. 1-(Гидразинокарбонил)метил-7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он.

К охлажденному раствору 0,5 г (0,001 моль) 1-(метоксикарбонил)-метил-7-хлор-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она в 5 мл этанола добавляют по каплям при перемешивании 1,5 мл (0,03 моль) гидразингидрата. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 10 ч. Образуется творожистая масса. Растворитель упаривают в ротационном испарителе при пониженном давлении, остаток промывают смесью вода-эфир (1:1). Полученный осадок сушат. Выход 0,4 г (80%), т.пл. 210-211°C.

Найдено, %: С 59,9; Н 4,6; N 16,4.

$C_{17}H_{15}ClN_4O_2$.

Вычислено, %: С 59,5; Н 4,4;

N 16,3.

ИК-спектр, ν , см⁻¹: С=N 1605,

С=О-1689, 1659; NHNH₂ 3340-3180.

УФ-спектр: λ_{max} 205, 233, 376 нм.

Пример 2. 1-(Гидразинокарбонил)метил-7-бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он.

К раствору 0,5 г (0,001 моль)

1-(метоксикарбонил)метил-7-бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-

бенздиазепин-2-она в 20 мл этанола добавляют по каплям при перемешивании 1 мл (0,02 моль) гидразингидрата. Реакционную смесь кипятят 1 ч. После охлаждения выпадают кристаллы белого цвета. Перекристаллизовывают из этанола и получают 0,45 г (90%) 1-(гидразинокарбонил)метил-7-бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она, т.пл. 256-258°C.

Найдено, %: С 49,1; Н 4,0; N 12,3.

$C_{17}H_{14}BrClN_4O_2$.

Вычислено, %: С 48,3; Н 3,6;

N 13,2.

ИК-спектры, ν , см⁻¹: С=N 1600, С=О 1675, 1640, NHNH₂ 3340-3180.

УФ-спектр, λ_{max} : 205, 231, 376 нм.

В аналогичных условиях получают следующие соединения:

1-(Гидразинокарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он. Выход 82%, т.пл. 217-218°C.

Найдено, %: С 52,5; Н 3,8; N 14,4.

$C_{17}H_{15}BrN_4O_2$

Вычислено, %: С 52,7; Н 3,9;

N 14,5.

1-(Гидразинокарбонил)метил-7-метил-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он. Выход 78%, т.пл. 180-181°C.

Найдено, %: С 67,0; Н 5,5; N 17,3.

$C_{18}H_{18}N_4O_2$.

Вычислено, %: С 67,0; Н 5,6;

N 17,3.

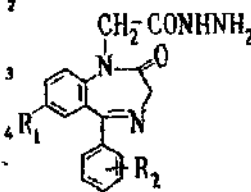
1-(Гидразинокарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны в экспериментах на животных (см. таблицу) показали высокую активность по тесту антагонизма с коразолом, значительный антиагрессивный эффект, угнетение ориентировочных рефлексов. В условиях конфликтной ситуации у крыс представитель этого ряда веществ - 1-(гидразинокарбонил)метил-7-бром-5-(о-хлорфенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-он (соединение 4) обладает транквилизирующим эффектом. По выраженности анксиолитического эффекта в условиях конфликтной ситуации указанное соединение превосходит хлордиазепоксид (элеваниум) и диазепам.

Терапевтическая широта 1-(гидразинокарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов большая, чем широта действия хлордиазепоксида и диазепама. Так, терапевтический индекс, определяемый соотношением ЭД₅₀ по по-

бочному действию (нарушение координации движений) к ЭД₅₀ по антагонизму с коразолом, составляют для хлордизепоксидов 2,5, для дизепама 5,3, а для 1-(гидразинокарбонил)метил-5-(о-хлор-

фенил)-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (соединение 4) 32 и для 1-(гидразинокарбонил)метил-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (соединение I) 50.

Фармакологическая активность 1-(гидразинокарбонил)алкил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-онов

Соединение	Структурная формула	R ¹	R ²	Антагонизм с коразолом	Антигрезивное действие	Угнетение ориентировочных реакций	Максимальный электрошок	Нарушение координации движений
		Br	H	0,22 (0,10-0,31)	>1 мг/кг	70,0 (58,3-84,0)	86,0 (32,0-232,0)	11,0 (7,3-16,5)
2		Cl	H	0,84 (0,58-1,21)	3,1 (2,5-3,8)	100 мг/кг 100%	23,0 (14,4-36,8)	22,0 (15,9-40,4)
3		CH ₃	H	>1 мг/кг	>1 мг/кг	>10 мг/кг	>10 мг/кг	>10 мг/кг
4		Br	o-Cl	0,21 (0,16-0,27)	0,3 (0,14-0,66)	0,5 мг/кг 50%	20 мг/кг 0%	6,8 (3,2-14,28)
5				4,6 (3,3-6,4)	-	13,5 (9,64-18,9)	17,0 (12,5-23,1)	11,8 (10,6-13,1)
6	Дизепам			0,51 (0,39-0,67)	-	2,7 (1,37-5,50)	-	2,8 (2,3-3,2)

Составитель Г. Коннова

Редактор Н. Кузнецова

Техред Л. Сердюкова

Корректор Л. Пилипенко

Заказ 3727

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

1000000