



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 102273

(13) C2

(51) МПК

C07D 243/14 (2006.01)

C07D 243/26 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

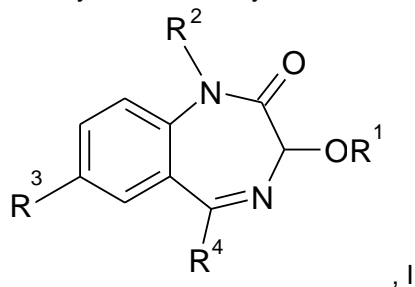
(21)	Номер заявки:	а 2011 05837	(56)	PubChem Compound ID 5089034, ID 5089037, ID 5089028, PubChem Compound ID 5089034, ID 5089037, ID 5089028, ID 5089038, ID 5089029, ID 5089258, ID 5089032, 18.09.2005 Ekonomov A. L. et al: "Metabolism of the new psychotropic agent phenazepam". Pharmaceutical Chemistry Journal, 1979, vol.13, #7, 681-683 Andronati, Sergey et al: "Synthesis, structure and affinity of novel 3-alkoxy-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones for CNS central and peripheral benzodiazepine receptors". European Journal of Medicinal Chemistry (2010), 45(4), 1346-1351 DE 2127387, A, 09.12.1971 CHEMCATS RN 1024431-51-3, RN 1024431-50-2, RN 1024302-58-6, RN 1024302-57-5, RN 1024302-56-4, RN 1024302-54-2, RN 1024431-52-4, 01.06.2008 Zinkovskii, V. G. et al: "Structure of peptidamidobenzophenone and peptidamidobenzhydrol metabolites". Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1989), 23(6), 651-655 UA 9415, C2, 30.09.1996 Simonov, Yu., et al: "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-3H-1,4-benzodiazepin-2-one exhibiting a high analgesic activity". Zhurnal Organichnoi ta Farmatsevtichnoi Khimii (2011), 9(4), 70-73 Kyungjin Kim et al: "Synthesis of 3-substituted 1,4-benzodiazepine-2-ones". Journal of the Brazilian Chemical Society, vol.9, no.4, 375-379, 1998 N.A. Burenkova et al: "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, 2009, vol.7, № 1, pp.8-15 UA 60361, C2, 15.10.2003 UA 60362, C2, 15.10.2003 UA 76798, C2, 15.09.2006 UA a200814865, C2, 25.03.2009
(22)	Дата подання заявки:	10.05.2011		
(24)	Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.06.2013		
(41)	Публікація відомостей про заявку:	10.11.2011, Бюл.№ 21		
(46)	Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2013, Бюл.№ 12		
(72)	Винахідник(и): Павловський Віктор Іванович (UA), Семенішина Катерина Олександрівна (UA), Андронаті Сергій Андрійович (UA), Кабанова Тетяна Анатоліївна (UA), Халімова Олена Ігорівна (UA), Редер Анатолій Семенович (UA)			
(73)	Власник(и): ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. О.В. БОГАТСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ, Люстдорфська дорога, 86, м. Одеса, 65080 (UA)			
(56)	Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 4487771, A, 11.12.1984 W. A. Khan; P. Singh: "Synthesis of 3-substituted 1,4-benzodiazepine-2-ones", Organic Preparations and Procedures International, 1978, vol.10, 105-109 Masaru Ogata et al: "5-aryl-1,5-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one Derivatives as Antianxiety Agents". Journal of Medicinal Chemistry, 1977, vol.20 (6), pp.776-781 S.C. Bell, S.J. Childress: "A rearrangement of 5-aryl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one 4-oxides". Journal of Organic Chemistry, 1962, vol.27, 1691-1694 Shen K. Yang: "Acid-catalyzed ethanolysis of temazepam in anhydrous and aqueous ethanol solutions". Journal of Pharmaceutical Sciences, 1994, vol.83, #6, 898-902			

(54) 3-АЛКОКСИ-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНИ, ЯКІ МАЮТЬ ВИСОКУ АНАЛЬГЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ

UA 102273 C2

**(57) Реферат:**

Винахід належить до медичної хімії, зокрема до речовин бенздіазепінового ряду, що мають високу анальгетичну активність, загальної формули I:



де:

R¹=(C₁-₅)-алкіл (лінійний або розгалужений), (C₁-₃)-алкіл-(C₃)-циклоалкіл, -(CH₂)ₙO-X;

де n = 5;

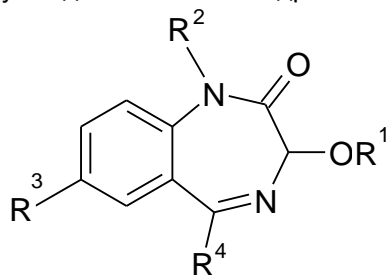
X=H або 3-[1-R²'-5-R⁴'-7-R³'-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он]іл;

R²=H або метоксикарбонілметил;

R²'=H;

R³=R³'= галоген (R³ та R³' можуть бути однаковими або відрізнятися);

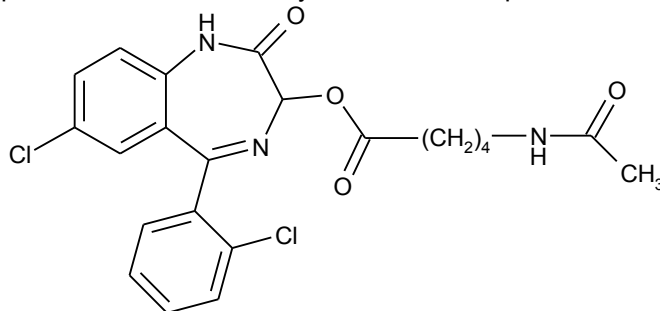
R⁴=R⁴'= арил (R⁴ та R⁴' можуть бути однаковими або відрізнятися).



Винахід належить до медичної хімії, зокрема до речовин бенздіазепінового ряду, що мають високу анальгетичну активність.

У повідомленнях від різних груп дослідників було показано, що системне застосування агоністів місць зв'язування бенздіазепінів на ГАМК<sub>A</sub> рецепторах полегшує біль у моделях на тваринах [J. Knabl et al. PAIN 141 (2009) 233-238]. Крім того, результати, отримані авторами [A. Di Lio et al. Neuropharmacology 60 (2011) 626-632], безсумнівно доводять, що сполуки, селективні у відношенні до  $\alpha_2$ - та  $\alpha_3$ -субодиниць ГАМК<sub>A</sub> рецепторів можуть стати новим класом анальгетичних засобів, придатних для лікування хронічного болю.

Найближчим аналогом сполук, що заявляються, виходячи з біологічної активності, є похідні 1,4-бенздіазепінів, які проявляють анальгетичну активність, наприклад



$ED_{50}=42$  мг/кг

(див. Патент US № 4487771).

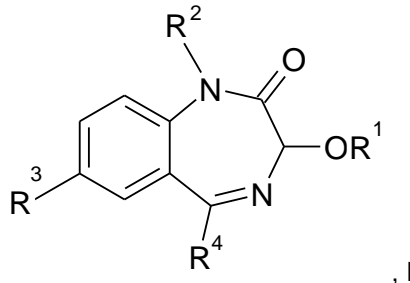
Вибір аналога обумовлений наявністю у нього та сполук, що заявляються, загальних ознак, таких як походження (синтетичні речовини), спільні структурні фрагменти (наявність бенздіазепінового циклу), біологічна дія (анальгетична дія).

Але згаданий аналог має невисоку анальгетичну активність ( $ED_{50}=42$  мг/кг), а також, порівняно до сполук, що заявляються, більш схильний до швидкої біодеградації.

Раніше був синтезований ряд 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів [Shen K. Yang. Acid-catalyzed ethanolysis of temazepam in anhydrous and aqueous ethanol solutions // Journal of Pharmaceutical Sciences - 1994. - Vol. 83, № 6. - p. 898-902; W. A. Khan; P. Singh. Synthesis of 3-substituted 1,4-benzodiazepine-2-ones // Organic Preparations and Procedures International - 1978. - Vol.10 - p. 105-109; S.C. Bell, S.J. Childress. A rearrangement of 5-aryl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-one 4-oxides // Journal of Organic Chemistry - 1962. - Vol.27. - p. 1691-1694; M. Ogata, H. Matsumoto, K. Hirose. 5-Aryl-1,5-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one derivatives as antianxiety agents // Journal of Medicinal Chemistry - 1977. - Vol.20. - p. 776-778], але ряд цих похідних досить обмежений (3-метокси-, 3-етокси-, 3-(2-окси)етокси-, 3-(4-окси)бутокс-, 3-(3-окси)пропокси-похідні), та ці сполуки не були досліджені як анальгетичні препарати.

В основу винаходу поставлено задачу - розширити спектр неперитидних (бенздіазепінових) анальгетиків за рахунок нових 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів загальної формули I, речовин, які мають високу анальгетичну активність.

Поставлена задача вирішена синтезом похідних 3-алкокси-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону загальної формули I (див. схему 1, табл. 2)



де:

$R^1=(C_{1-5})$ -алкіл (лінійний або розгалужений),  $(C_{1-3})$ -алкіл- $(C_3)$ -циклоалкіл,  $-(CH_2)_nO-X$ ;

де  $n = 5$ ;

$X=H$  або 3-[1- $R^2$ -5- $R^4$ -7- $R^3$ -1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-он]іл;

$R^2=H$  або метоксикарбонілметил;

$R^2=H$ ;

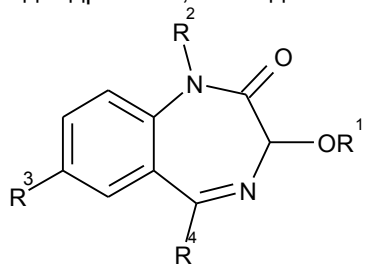
$R^3=R^3'$  = галоген ( $R^3$  та  $R^3'$  можуть бути однаковими або відрізнятися);

$R^4=R^4'$  = арил ( $R^4$  та  $R^4'$  можуть бути однаковими або відрізнятися),

як високоактивних анальгетичних агентів.

Новим у винаході є те, що отримані сполуки загальної формули I мають високу анальгетичну активність у дозах від 0,03 до 1,0 мг/кг (див. табл. 1). Причинно-наслідковий зв'язок між структурою об'єктів, які заявляються, та отриманим технічним результатом полягає в наступному - наявність бенздіазепінового циклу дозволяє отримувати сполуки з високою анальгетичною активністю.

Спосіб одержання 3-алкокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону загальної формули I



передбачає отримання 3-ацетокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, подальшою взаємодією якого з гідролізуючим агентом отримують 3-гідрокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, та наступною обробкою якого тіонілхлоридом (1:10) отримують 3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, конденсацією якого з відповідним спиртом (1:2) отримують відповідний цільовий 1-алкіл-3-алкокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (I).

Алкілуванням 3-етокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону метиловим ефіром монобромової кислоти отримують відповідний 7-бром-1-метоксикарбонілметил-3-етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он (I).

Первинне дослідження анальгетичної активності синтезованих сполук проводили за методом "оцтовокислих корчів", який застосовується для вивчення периферичної анальгетичної дії препаратів [Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: МОЗ України, ДФЦ. - 2001. - 530 с].

Приклад 1

Суміш 28 г (0,085 моль) 7-бром-1-метил-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону, 20,3 г (0,17 моль) N-бромсукциніміду та 14 г (0,17 моль) безводного ацетату натрію в 50 мл оцтової кислоти нагрівають при інтенсивному перемішуванні до 90-95 °С. Суміш витримують при вказаній температурі протягом 45 хвилин, після чого охолоджують до кімнатної температури і відфільтровують 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он, який випав в осад. Осад відмивають водою від оцтової кислоти до нейтральної реакції і висушують на повітрі. Вихід 7-бром-5-феніл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону 30,3 г (92 %), температура плавлення 242-245 °С.

До суспензії 30,3 г (0,078 моль) 3-ацетокси-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 120 мл хлороформу при перемішуванні додають 30 мл (0,6 моль) гідразингідрату. Через 15 хв. після повного розчинення осаду додають 100 мл води. Осад, що випав, відфільтровують та промивають водою до нейтральної реакції. Вихід 7-бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-бенздіазепін-2-ону: 97 %, температура плавлення складає 217-221 °С.

Аналогічно із 3-ацетокси-7-бром-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону отримують 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3Н-бенздіазепін-2-он. Вихід 95 %, температура плавлення складає 150-154 °С.

До 2 г (6 ммоль) 7-бром-3-гідрокси-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-бенздіазепін-2-ону додають 25 мл тіонілхлориду. Після закінчення бурхливого виділення газоподібних продуктів, реакційну суміш нагрівають до кипіння та залишають на 12 год. Надлишок хлористого тіонілу випарюють в роторному випарнику при зниженому тиску. До залишку додають 10 мл сухого хлороформу та випарюють. Операцію повторюють двічі.

До суспензії 2 г (5,7 ммоль) 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 30 мл безводного хлороформу додають 1,8 мл (28 ммоль) циклопропілметанолу. Розчин доводять до кипіння та залишають, періодично перемішуючи, на 24 год. Реакційну суміш промивають водою до нейтральної реакції. Розчинник випарюють в роторному випарнику при зниженому тиску. Отримане масло перекристалізують з ацетонітрилу, виділяють білі кристали 7-бром-3-циклопропілметокси-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (1.1). Вихід 1,7 г (45 %), температура плавлення складає 242-246 °С

Аналогічно отримано сполуки 1.2-1.3 (див. табл. 2.)

Приклад 2

До суспензії 2,5 г (7,2 ммоль) 7-бром-5-феніл-3-хлор-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в хлороформі додають 1г (2,4 ммоль) 1,5-пентандіолу. Розчин доводять до кипіння та залишають, періодично перемішуючи, на 24 год. Реакційну суміш промивають водою до нейтральної реакції. Розчинник випарюють у роторному випарнику при зниженому тиску. Отримане масло кристалізують з ацетонітрилу, виділяють білі кристали 1,5-біс(7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-бенздіазепін-2-он-3-іл-окси)пентан (1.4). Вихід 1,7 г (57 %), температура плавлення складає 272-273 °С.

#### Приклад 3

Суміш 0,02 г (0,0031 моль) метилату натрію та 1г (0,0028 моль) 7-бром-3-етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону в 25 мл бензолу нагрівають до 70-75 °С, до повного розчинення реагентів. До гарячого бензольного розчину додають 0,37 мл (0,004 моль) метилового ефіру монобромцтової кислоти, перемішують 30 хв. Осад, що випав, відфільтровують, маточний розчин випарюють у роторному випарнику, залишок кристалізують з етанолу. Вихід 7-бром-1-метоксикарбонілметил-3-етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону (1.5) 0,73 г (61 %), температура плавлення 172-174 °С.

#### Приклад 4

Первинне дослідження анальгетичної активності проводили на моделі периферичного болю, в основі якої лежить хімічне больове подразнення, спричинене внутрішньочеревинним введенням оцтової кислоти, що призводить до виникнення мимовільних скорочень черевних м'язів живота - "корчів", які супроводжуються витягуванням задніх кінцівок та вигинанням спини. "Корчі" у мишей викликали 0,75 %-ковим розчином оцтової кислоти, який вводили внутрішньочеревинно через 40 хвилин після внутрішньочеревинного введення досліджуваних речовин у спектрі доз від 0,01 до 5,0 мг/кг. За тваринами спостерігали протягом 20 хвилин і підраховували кількість корчів кожної тварини. Анальгетичну активність оцінювали за здатністю сполук зменшувати кількість корчів у дослідній групі тварин порівняно з контролем і виражали у відсотках, розрахунок проводили за нижченаведеною формулою:

$$AA = (C_K - C_D / C_K) \times 100 \%,$$

де:

AA - анальгетична активність у %;

$C_K$  - середня кількість корчів у контрольній групі;

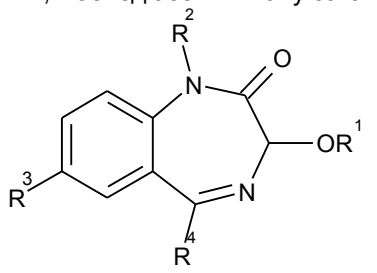
$C_D$  - середня кількість корчів у дослідній групі.

Досліджувані сполуки вивчали у порівнянні з еталонним препаратом - диклофенак-натрієм, взятим у дозі 10 мг/кг.

ЕД<sub>50</sub> розраховували за методом (Прозоровський В.Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - Т.7, вып. 3-4. - С. 2090-2120).

Дані про анальгетичну активність сполук та еталонного препарату наведені у таблиці 1.

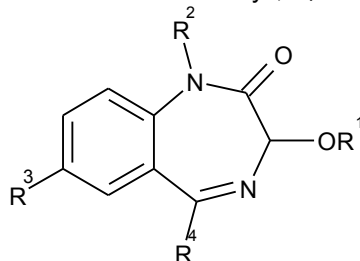
Похідні 3-алкокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-ону загальної формули



I

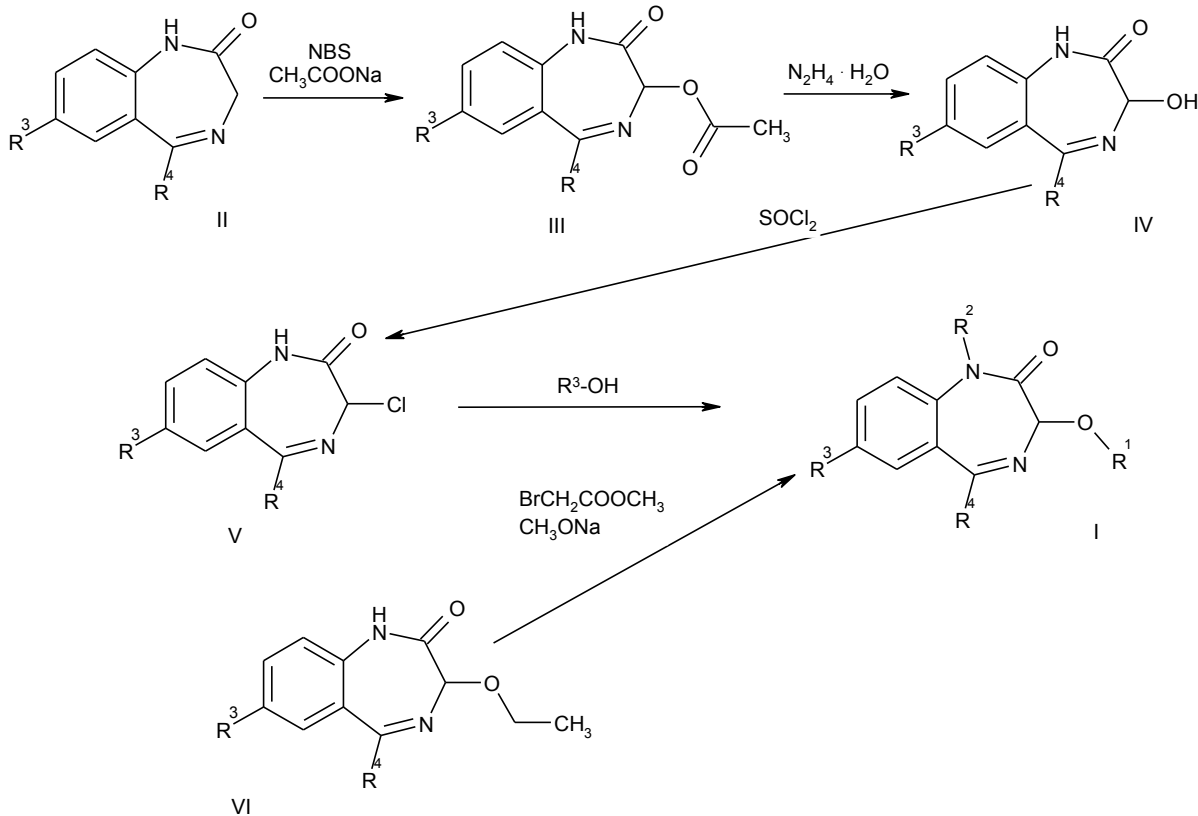
Таблиця 1

Анальгетична активність сполук, що заявляються



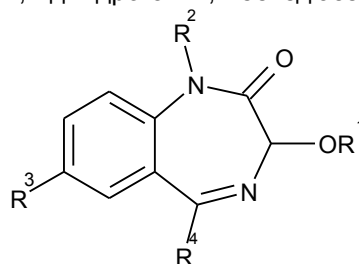
№	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Інгібування "корчів", % від контролю 1 мг/кг	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг
1.1		H	Br	Ph	67.5	0,52±0,09
1.2		H	Br	2'-ClPh	73.6	0,55±0,11
1.3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OH	H	Br	Ph	48.0	1,13±0,26
1.4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> OX	H	Br	Ph	53.5	0,79±0,16
1.5	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	Br	Ph	71.5	0,47±0,15
Диклофенак-натрій (10 мг/кг)						51.7

## Схема отримання сполук I



Таблиця 2

## 3-Алкокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они (I)

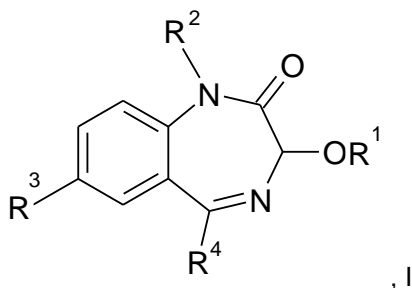


№	R¹	R²	R³	R⁴	Т пл., °C	Вихід, %	M/Z	¹H-ЯМР, м.ч.			
								СН аліфат	СН аром	С(3)Н	НН
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.1		H	Br	Ph	242- 246	45	384	DMSO, 3,57- 3,85 м 2H (O- CH₂-C₃H₅); 1,18- 1,24 м 1H (O- CH₂-CHC₂H₄); 0,54-0,56 д 2H; 0,24-0,27 т 2H; (O-CH₂-CHC₂H₄)	7,18- 7,60 м 8H	4,89 с	9,98 с
1.2		H	Br	2'- ClPh	220- 223	40	418	DMSO, 3,39- 3,64 м 2H (O- CH₂-C₃H₅); 1,05- 1,11 м 1H (O- CH₂-CHC₂H₄); 0,47-0,49 д 2H; 0,20 уш. с 2H; (O-CH₂-CHC₂H₄)	7,07- 7,74 м 7H	4,81 с	10,94 с
1.3	(CH₂)₅OH	H	Br	2'- ClPh	145- 150	12	438		7,18- 7,60 м 8H	4,89 с	9,98 с
1.4		H	Br	Ph	272- 273	57	731	DMSO 3,44 с 10H	7,19- 7,78 м 16H	4,645 с 2H	10,81 с 2H
1.5	C₂H₅	CH₂COOCH₃	Br	Ph	172- 174	61	430	CDCl₃, т. 1.40 м.ч., (3H, C(3)OCH₂CH₃); с. 3.69 м.ч. (3H, CH₂COOCH₃); м. 3.71-3.78 м.ч. (1H, C(3)ОНCHCH₃); м. 3.90-3.96 м.ч. (1H, C(3)ОНCHCH₃); д. 4.57 м.ч. 17.60 Гц (1H, HCHCOOCH₃); д. 4.63 м.ч., 17.36 Гц (1H, HCHCOOCH₃);	7,24- 7,71 м.ч. 8H	4.90 с. 1H	-

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

3-алкокси-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он загальної формули I:

5



де:

R¹=(C<sub>1-5</sub>)-алкіл (лінійний або розгалужений), (C<sub>1-3</sub>)-алкіл-(C<sub>3</sub>)-циклоалкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-X;  
де n = 5;

10 X=H або 3-[1-R²'-5-R⁴'-7-R³'-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-он]іл;

R²=H або метоксикарбонілметил;

R²'=H;

R³=R³'= галоген (R³ та R³' можуть бути однаковими або відрізнятися);

R⁴=R⁴'= арил (R⁴ та R⁴' можуть бути однаковими або відрізнятися),

15 як високоактивний анальгетичний агент.

---

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601