

УДК: 547.892.41

С. Ю. Бачинский, Е. И. Халимова, Т. А. Кабанова, С. А. АндронатиФизико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины,
отдел медицинской химии, Люстдорфская дорога 86, 65080, Одесса;
Украина, e-mail: bachinskysergey@gmail.com**СИНТЕЗ НОВЫХ 1-МЕТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛ-7-
БРОМ-5-ФЕНИЛ-3-АРИЛИДЕН-1,2-ДИГИДРО-3H-1,4-
БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ**

Синтезирован ряд ранее не описанных в литературе 1-метоксикарбонилметил-7-бром-5-фенил-3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов в условиях межфазного катализа. Показано, что применение межфазного катализа обеспечивает высокие выходы ожидаемых продуктов при приемлемой скорости протекания реакции. Строение синтезированных соединений подтверждено методами масс-спектрометрии и ЯМР ^1H спектроскопии. Также показано, что все синтезированные соединения обладают анальгетической активностью превышающей активность препарата сравнения «диклофенак натрия».

Ключевые слова: 3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны, 1-метоксикарбонилметил-7-бром-5-фенил-3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны, реакция Кневенагеля, межфазный катализ, анальгетическая активность.

Многие производные 1,4-бенздиазепинов являются лигандами бенздиазепиновых рецепторов ЦНС [1 – 3], они нашли применение в медицине в качестве лекарственных средств, таких как анксиолитики, антиконвульсанты, гипнотики, миорелаксанты и др. [1, 2].

Ранее нами был синтезирован ряд 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов, изучена связь структуры соединений и их фармакологических свойств, показаны возможные перспективы их применения.

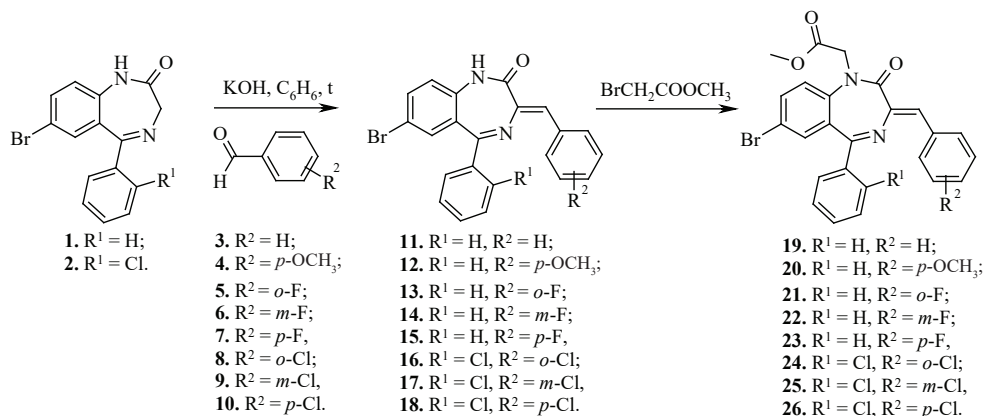
Также было показано, что некоторые 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны обладают анальгетической активностью на уровне препарата сравнения диклофенак-натрия, а некоторые представители даже превосходят его по активности [6].

В связи с этим представляет интерес изучить влияние на фармакологическую активность подобных соединений в связи с введением заместителей в первое положение 3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе описан синтез и анальгетическая активность ранее не описанных в литературе 1-метоксикарбонилметил-7-бром-5-фенил-3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов.

Синтез и свойства исходных 3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов **11–18** были описаны в работах [4 – 6]. Синтез осуществлялся в условиях модифицированной реакции Кневенагеля.



Алкилирование (3*Z*)-7-бром-5-фенил-3-(4'-метоксибензилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов **11–18** осуществлялось по методике, описанной в работах [9, 10]. При взаимодействии 3-арилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бензодиазепин-2-онов **11–18** с метиловым эфиром монобромуксусной кислоты при перемешивании компонентов в двухфазной системе хлороформ – насыщенный водный раствор карбоната калия с использованием катализатора межфазового переноса тетрабутиламмоний бромида (ТБАБ) были получены ожидаемые продукты **19–26**. Выходы продуктов **19–26** составили 73–92% (табл. 1).

Таблица 1

Физико-химические свойства соединений **19–26**

Table 1

Physicochemical Properties of Compounds **19–26**

№	R ¹	R ²	Брутто-формула	Выход, %	T _{пл} , °C (раств-тель)	Анальгетическая активность в тесте «уксуснокислые корчи»	
						Уменьшение числа корчей, %	ED ₅₀ мг/кг
19	H	H	C ₂₅ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	92	165-167 (EtOH)	40,10±5,00	1,66±0,53
20	H	4-OCH ₃	C ₂₆ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	80	158-160 (EtOH)	54,90±6,00	0,60±0,20
21	H	2-F	C ₂₅ H ₁₈ BrFN ₂ O ₃	70	84-94 (EtOH)	48,36±6,28	1,16±0,36
22	H	3-F	C ₂₅ H ₁₈ BrFN ₂ O ₃	76	158-162 (EtOH)	50,70±5,50	0,95±0,30
23	H	4-F	C ₂₅ H ₁₈ BrFN ₂ O ₃	73	208-210 (EtOH)	49,50±5,40	1,09±0,35
24	Cl	2-Cl	C ₂₅ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	88	157-160 (EtOH)	31,00±3,70	-
25	Cl	3-Cl	C ₂₅ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	82	182-184 (EtOH)	45,10±5,10	-
26	Cl	4-Cl	C ₂₅ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂ O ₃	80	173-175 (EtOH)	38,00±4,60	-
Диклофенак-натрий				-	-	23,20±2,60	10,00±3,00

В спектрах ^1H ЯМР соединений **19-26** (табл. 2) присутствуют сигналы всех типов протонов: мультиплет ароматических протонов в области 6.95-7.91 м.д., синглет С-Н протона у С=С связи в 3-м положении диазепинового цикла в области 6.32-6.71 м.д., синглет CO_2CH_3 группы в области 3.65-3.78 м.д.. Для соединения **20**, содержащего *n*- OCH_3 группу в 4-м положении арилиденового фрагмента, наблюдался синглет в области 3.77 м.д., для соединений **19, 20, 22, 23**, содержащих CH_2 группу в первом положении диазепинового цикла, выявлен квадруплет в области 4.51-4.78 м.д., а для соединений **21, 24-26** синглет в области 4.59-4.70 м.д..

В масс спектрах соединений **19-26** присутствуют пики ожидаемых молекулярных ионов.

Таблица 2

 ^1H ЯМР и масс-спектральные характеристики соединений 19-26

Table 2

 ^1H NMR and mass spectral characteristics of the compounds 19-26

№	Масс-спектр, (m/z %)	^1H Спектры ЯМР (CDCl_3), δ , м. д.		
		С=СН (1H, с)	Н аром.	$\text{CH}_2\text{COOCH}_3$
19	474 (100)	6.48	7.22-7.91	(CH_2) кв (2H) 4.52-4.63, (CO_2CH_3) с (3H) 3.78
20*	504 (100)	6.32	6.96-7.78	(CH_2) кв (2H) 4.59-4.78, (CO_2CH_3) с (3H) 3.65
21	494 (100)	6.71	7.01-7.86	(CH_2) с (2H) 4.59, (CO_2CH_3) с (3H) 3.71
22	494 (100)	6.42	6.95-7.89	(CH_2) кв (2H) 4.52-4.63, (CO_2CH_3) с (3H) 3.78
23	494 (100)	6.46	7.03-7.88	(CH_2) кв (2H) 4.51-4.63, (CO_2CH_3) с (3H) 3.78
24	545 (60)	6.65	7.19-7.80	(CH_2) с (2H) 4.70, (CO_2CH_3) с (3H) 3.74
25	545 (100)	6.47	7.18-7.82	(CH_2) с (2H) 4.68, (CO_2CH_3) с (3H) 3.73
26	543 (87)	6.48	7.15-7.88	(CH_2) с (2H) 4.67, (CO_2CH_3) с (3H) 3.73

Спектры ^1H ЯМР, δ , м. д.: * соединение **20**, содержащее OCH_3 группу в *p* положении арилиденового цикла: (*p*- OCH_3) с (3H) 3.77 м. д.

Все синтезированные соединения были тестированы на наличие анальгетической активности в опытах *in vivo* на мышах в тесте «уксуснокислые корчи» и проявили активность в дозе 1 мг/кг, превышающую активность препарата сравнения диклофенак-натрия. Для наиболее активных соединений были найдены значения ED_{50} по анальгетической активности, которые примерно в 10 раз превосходили данный показатель, полученный для препарата сравнения. Наиболее высокую активность проявил аналог **20** с метокси группой в четвертом положении арилиденовой части молекулы (табл. 1).

Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод о том, что продолжение исследований в области синтеза новых производных 1-метоксикарбонилме-

тил-7-бром-5-фенил-3-арилден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов является перспективным в плане получения фармакологически полезных соединений, в частности, новых аналогов с более высокой анальгетической активностью для разработки эффективных и безопасных препаратов для применения в клинике. Также наличие в первом положении метоксикарбонилметильной группы даёт широкие возможности для модификации данных соединений. В частности взаимодействием с гидразингидратом возможно получение аналога такого известного дневного транквилизатора, как «Гидазепам».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках «Silufol UV-254» в системе метанол-хлороформ, 1:10 с проявлением в УФ-свете ($\lambda = 254$ нм).

Спектры ^1H ЯМР регистрировали в ~2% растворах соединений в CDCl_3 на приборе Bruker (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Масс-спектры соединений получены методом электронного удара на масс-спектрометре МХ-1321, ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 220°C.

Фармакологический эксперимент. Исследование анальгетической активности проводилось на модели периферической боли, в основе которой лежит химическое болевое раздражение, вызванное внутрибрюшинным введением уксусной кислоты, которое приводит к возникновению непроизвольных сокращений брюшных мышц живота – «корчей», сопровождающихся вытягиванием задних конечностей и выгибанием спины. «Корчи» у мышей вызывали 0,75%-м раствором уксусной кислоты, который вводили внутрибрюшинно через 40 мин после внутрибрюшинного введения исследуемых соединений в различных дозах. За животными наблюдали в течение 20 мин и подсчитывали количество «корчей» для каждого животного. Анальгетическую активность оценивали по способности соединений уменьшать число «корчей» в опытной группе животных по сравнению с контролем и выражали в процентах, расчет проводили по нижеприведенной формуле:

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

где AA – анальгетическая активность, %;

C_k – среднее количество «корчей» в контрольной группе;

C_o – среднее количество «корчей» в опытной группе.

Исследуемые соединения изучали в сравнении с эталонным препаратом – диклофенак-натрием [11].

(3Z)-1-Метоксикарбонилметил-7-бром-5-фенил-3-(4'-метоксибензилиден)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-он (20)

В колбе смешивают 1.0 г (2.30 ммоль) (3Z)-7-бром-3-(4'-метоксибензилиден)-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (12), 10 мл хлороформа, 1 мл насыщенного водного раствора карбоната калия, 0.112 г (0.34 ммоль) ТБАБ и 0.33 мл (3.45 ммоль) метилового эфира монобромуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре. Контроль за

ходом реакции осуществлялся методом ТСХ по уменьшению количества исходного бензодиазепина. Реакция заканчивается через 5 суток. Хлороформный слой отделяют в делительной воронке, промывают водой, сушат над сульфатом натрия и упаривают в ротационном испарителе досуха. Продукт кристаллизуют из этанола. Выход продукта 0.93 г (80%). $T_{пл}$ 158-160 °С.

Соединения **19**, **21** – **26** синтезированы в аналогичных условиях.

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений **19** – **26** приведены в таблицах 1, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андронати С.А., Макан С.Ю. Структурно-конформационные факторы распознавания бензодиазепиновыми рецепторами их лигандов // Укр. хим. журн. – 1999. – Т. 65, № 9-10. – С. 5-17.
2. Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W., Mohler H., Sieghart W., Biggio G., Braestrup C., Bateson A.N. and Langer S.Z. International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of γ -Aminobutyric Acid_A Receptors: Classification on the Basis of Subunit Structure and Receptor Function // Pharmacol. Rev. – 1998. Vol. 50, N 2. – P. 291–314. <https://doi.org/10.1124/pr.108.00505>
3. Wood M.R., Kim J.J., Han W., Dorsey B.D., Homnick C.F., DiPardo R.M., Kuduk S.D., MacNeil T., Murphy K.L., Lis E.V., Ransom R.W., Stump G.L., Lynch J.J., O'Malley S.S., Miller P.J., Chen T.-B., Harrell C.M., Chang R.S.L., Sandhu P., Ellis J.D., Bondiskey P.J., Pettibone D.J., Freidinger R.M., Bock M.G. Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B₁ Antagonists // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46. – P 1803-1806. <https://doi.org/10.1021/jm034020y>
4. Павловский В.И., Бачинский С.Ю., Ткачук Н.А., Макан С.Ю., Андронати С.А., Симонов Ю.А., Филиппова И.Г., Гданец М. Синтез, структура и аффинитет к бензодиазепиновым рецепторам ЦНС 3-ариллиден(гетариллиден)-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов // ХГС. – 2007. № 8. – С. 1213-1225.
5. Андронати С.А., Кабанова Т.А., Павловский В.И., Андронати К.С., Бачинский С.Ю. Лиганды брадикининовых рецепторов как потенциальные анальгетические и противовоспалительные средства // ЖОФХ. – 2009. – Т. 7, № 4 (28). – С. 70-76.
6. Андронати С.А., Кабанова Т.А., Павловский В.И., Карасева Т.Л., Халимова Е.И., Бачинский С.Ю. Синтез и анальгетическая активность цис-3-ариллиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-онов // Одесский мед. журн. – 2011. – Т. 01, №123. – С. 17-21.
7. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия. – М.: Мир, 1999. – 361 с.
8. Андронати С.А., Богатский А.В., Выхляев Ю.И., Жилина З.И., Кац Б.М., Клыгуль Т.А., Кудиякова В.Н., Чумаченко Т.К., Еннан А.А. Синтез и свойства некоторых 1,3-дигидро-2H-1,4-бензодиазепин-2-онов // Журн. общей химии. – 1970. – Т. 40, № 8. – С. 1881–1890.
9. Патент 41726 Украина. Спосіб аміноалкілювання дифенолів та біс-гідроксидифенілів / Карпенко О.С., Ляхов С.А., Мальцев Г.В. – 10.06.2009.
10. Патент 2133248 Российская Федерация. Производные 1,4-бензодиазепина, обладающие селективной анксиолитической активностью / Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Андронати С.А., Павловский В.И., Яворский А.С. – 20. 07. 1999.
11. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. – М.: Медицина, 1974. – 130 с.

Стаття надійшла до редакції 18.09.2019

С. Ю. Бачинський, О. І. Халімова, Т. А. Кабанова, С. А. Андронати
Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України,
відділ медичної хімії 65080, Люстдорфська дорога 86, Одеса, Україна,
e-mail:bachinskysergey@gmail.com

СИНТЕЗ НОВИХ 1-МЕТОКСИКАРБОНІЛМЕТИЛ-7-БРОМ-5-ФЕНІЛ-3-АРИЛІДЕН-1,2-ДИГІДРО-3Н-1,4-БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

Відомо, що 1,4-бенздіазепіни володіють нейротропними властивостями. Відносно недавно нами було показано, що 2-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они виявляють виражені анальгетичні властивості. У даній статті описані синтез в умовах міжфазного каталізу і анальгетична активність 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-онів **19 – 26**, які раніше не були описані в літературі. Показано, що застосування методики з використанням насиченого водного розчину карбонату калію в якості основи і застосування в якості катализатора міжфазного переносу тетрабутиламоній броміду (ТБАБ) забезпечує високі виходи очікуваних сполук при прийнятній швидкості протікання реакції. Започаткована нами раніше спроба застосування в якості основи метилату натрію в безводних апротонних розчинниках призводить до утворення великої кількості побічних продуктів, що в подальшому ускладнює обробку реакційної суміші і виділення цільових сполук. Структура синтезованих сполук підтверджена методами мас-спектрометрії та ¹H ЯМР спектроскопії. Виявлено, що всі тестовані на наявність анальгетичної активності сполуки в досліджах *in vivo* на мишах мають анальгетичну активність, що перевищує активність препарату порівняння «диклофенак натрію». Для найбільш активних сполук були визначені значення ED₅₀ по анальгетичної активності, які приблизно в 10 разів перевищували даний показник, отриманий для препарату порівняння. Встановлено, що в синтезованому ряду найбільш активним є сполука **20** (ED₅₀ = 0,60 ± 0,20 мг/кг), що містить в ариліденовому фрагменті метокси групу, в сьомому положенні атом бром, а в п'ятому положенні фенільний замісник. Синтезовані об'єкти можуть бути використані в подальшому для хімічних модифікацій.

Ключові слова: 3-ариліден-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они, 1-метоксикарбонілметил-7-бром-5-феніл-3-ариліден-1,2-дигідро-3Н-1,4-бенздіазепін-2-они, реакція Кневенагеля, міжфазний катализ, анальгетична активність.

S. Yu. Bachinsky, E. I. Halimova, T. A. Kabanova, S. A. Andronati
A.V. Bogatsky Physico-chemical Institute of NAS of Ukraine, Department
of Medical Chemistry 65080, Lustdorfskaya doroga str., 86, Odessa, Ukraine,
e-mail: bachinskysergey@gmail.com

SYNTHESIS OF NOVEL 1-METHOXYCARBONYLMETHYL-7-BROMO-5-PHENYL-3-ARYLIDENE-1,2-DIHYDRO-3H-1,4-BENZODIAZEPIN-2-ONES

It is known that 1,4-benzodiazepines have neurotropic properties. Relatively recently, we have shown that 2-arylidene-substituted 1,4-benzodiazepines demonstrate pronounced analgesic properties. In this regard, the aim of this work is the synthesis of potential analgesics. In this article, the synthesis under conditions of interphase catalysis and the analgesic activity of 1-methoxycarbonylmethyl-7-bromo-5-phenyl-3-arylidene-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones not previously described in the literature are described. It was shown

that the application of the method using a saturated aqueous solution of potassium carbonate as the base and the use of tetrabutylammonium bromide (TBAB) as the phase transfer catalyst provides high yields of the expected products at an acceptable reaction rate. Our earlier attempt to use sodium methylate as the base in anhydrous aprotic solvents leads to the formation of a large number of by-products, which subsequently made it difficult to process the reaction mixture and isolate the target compounds. The structure of the synthesized compounds was confirmed by mass spectrometry and ¹H NMR spectroscopy. It was found that all compounds, tested for the presence of analgesic activity in in vivo experiments in mice, possess the analgesic activities which exceed the activity of the standard preparation «diclofenac – sodium». For the most active compounds, ED₅₀ values were found for analgesic activity. These values were approximately 10 times higher than the value obtained for the standard preparation. It was found that in the synthesized series, the most active is compound **20** (ED₅₀ = 0.60 ± 0,20 mg/kg), which contains a methoxy group in the arylidene fragment, a bromine atom is in the seventh position, and a phenyl substituent is in the fifth position.

Keywords: 3-arylidene-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones, 1-methoxycarbonylmethyl-7-bromo-5-phenyl-3-arylidene-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones, Knevenagel reaction, interphase catalysis, analgesic activity.

REFERENCES

1. Andronati S.A., Makan S.Yu. *Strukturno-konformacionny'e faktory` raspoznavaniya benzodiazepinovy`mi receptorami ikh ligandov.* Ukr. Khim. Zhurnal, 1999, vol. 65, no 9-10, pp. 5-17. (in Russian)
2. Barnard E.A., Skolnick P., Olsen R.W., Mohler H., Sieghart W., Biggio G., Braestrup C., Bateson A.N., Langer S.Z. *International Union of Pharmacology. XV. Subtypes of γ -Aminobutyric Acid_A Receptors: Classification on the Basis of Subunit Structure and Receptor Function.* Pharmacol. Rev., 1998, vol. 50, no 2, pp. 291–314. <https://doi.org/10.1124/pr.108.00505>
3. Wood M.R., Kim J.J., Han W., Dorsey B.D., Homnick C.F., DiPardo R.M., Kuduk S.D., MacNeil T., Murphy K.L., Lis E.V., Ransom R.W., Stump G.L., Lynch J.J., O'Malley S.S., Miller P.J., Chen T.-B., Harrell C.M., Chang R.S.L., Sandhu P., Ellis J.D., Bondiskey P.J., Pettibone D.J., Freidinger R.M., Bock M.G. *Benzodiazepines as Potent and Selective Bradykinin B₁ Antagonists.* J. Med. Chem., 2003, vol. 46, pp. 1803-1806. <https://doi.org/10.1021/jm034020y>
4. Pavlovsky V.I., Bachinskii S.Yu., Tkachuk N.A., Makan S.Yu., Andronati S.A., Simonov Yu.A., Filippova I.G., Gdaniec M. *Synthesis and structure of 3-arylidene and 3-hetarylidene-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones and their affinity toward CNS benzodiazepine receptors.* Chem. Heterocycl. Comp., 2007, vol. 43, no 8, pp. 1029-1037. <https://doi.org/10.1007/s10593-007-0161-3>
5. Andronati S.A., Kabanova T.A., Pavlovskij V.I., Andronati K.S., Bachinskij S.Yu. *Bradykinin receptor ligands as potential analgesic and anti-inflammatory agents.* J. Org. Pharm. Chem., 2009, vol. 7, no 4(28), pp. 70-76.
6. Andronati S.A., Kabanova T.A., Pavlovskij V.I., Karaseva T.L., Khalimova E.I., Bachinskij S.Yu. *Sintez i analgeticheskaya aktivnost cis-3-aryliden-1,2-dihidro-3H-1,4-benzodiazepin-2-onov.* Odes'kij med. žurn., 2011, no 1 (123), pp 17-21. (in Russian)
7. Titze L.F., Eicher T. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Practicum und Forschungslaboratorium.* Moscow, 1999, 361 p. (in Russian)
8. Andronati S.A., Bogatskij A.V., Vikhlyayev Yu.I., Zhilina Z.I., Kacz B.M., Klygul T.A., Khudyakova V.N., Chumachenko T.K., Ennan A.A. *Sintez i svojstva nekotory`kh 1,3-digidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-onov.* Russ. J. Gen. Chem., 1970, vol. 40, no 8, pp. 1881–1890. (in Russian)
9. Karpenko O.S., Lyakhov S.A., Maltsev G.V. *Sposi`b ami`noalki`luvannya difenoli`v ta bi`s-gi`droksidifeni`li`v [Method for aminoalkylation of diphenols and bis-hydroxydiphenyls]* Patent UA, no. 41726, 2009. (in Ukrainian)
10. Seredenin S.B., Blednov Yu.A., Andronati S.A., Pavlovskij V.I., Yavorskij A.S. *Proizvodnye 1,4-benzodiazepina, obladayushhie selektivnoj anksioliticheskoy aktivnostyu [1,4-Benzodiazepine derivatives with selective anxiolytic activity],* Patent RF, no 2133248, 1999. (in Russian)
11. Gatsura V.V. *Metody pervichnogo farmakologicheskogo issledovaniya biologicheskii aktivnykh veshhestv [Methods of the primary pharmacological study of biologically active substances].* Moscow, Medicine, 1974, 130 p. (in Russian)