

УДК 547.77 : 547.89

В. И. Павловский, С. Ю. Бачинский, С. А. Андронати

Физико-химический институт им. А.В. Богатского Национальной академии наук Украины,
г. Одесса, Люстдорфская дорога 86, Одесса, 65080, Украина,
e-mail: medchem_department@ukr.net

СИНТЕЗ АННЕЛИРОВАННЫХ СИСТЕМ ПО ПОЛОЖЕНИЮ 1,2 НА ОСНОВЕ 3-АРИЛИДЕН-5-ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3H-1,4-БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

В результате реакции 7-бром-5-арил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов с реагентом Лауссона синтезированы 7-бром-5-арил-3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-тионы, из которых при реакции с гидразингидратом были получены 3-арилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепины. Конденсацией 3-арилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов с триэтилортоформиатом (триэтилортоацетатом) или с муравьиной (уксусной) кислотой были получены 4-арилиден-8-бром-5-фенил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепины. Последние также были получены взаимодействием 7-бром-5-арил-3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-тионов с ацетилгидразином. 4-Арилиден-8-бром-6-фенил-4H-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздиазепины были синтезированы в результате реакции 3-арилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов с нитритом натрия.

Ключевые слова: 3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны, реагент Лауссона, 3-арилиден-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-тионы, 3-арилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепины, 4-арилиден-8-бром-1-метил-5-фенил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепины, 4-арилиден-8-бром-6-фенил-4H-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздиазепины.

Известно, что производные 6-фенил-4H[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепиновой системы, такие как Алпразолам и Триазолам проявляют анксиолитическое и снотворное действие на организм человека и являются селективными лигандами центральных бенздиазепиновых рецепторов ЦНС [1, 2].

Также известно, что у 3-амино-1,4-бенздиазепинов, являющихся лигандами холецистокениновых рецепторов (ССК), введение триазольного кольца в 1,2 положение приводит к возрастанию их аффинитета к этому типу рецепторов [3, 4].

Нами ранее в условиях реакции Кневенагеля был синтезирован ряд 3-арилиден(гетарилиден)-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов, для которых методом радиолигандного анализа установлены закономерности влияния положения и природы заместителя в арилиденовом фрагменте на аффинитет к центральному и периферическим бенздиазепиновым рецепторам ЦНС [5].

В связи с этим, представляет интерес синтез аннелированных в положении 1,2 3-арилиден-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов для изучения их аффинитета к бенздиазепиновым рецепторам ЦНС и изучения их фармакологических свойств.

С целью получения аннелированных в положении 1,2 3-арилиден-1,4-бенздиазепинов нами были подобраны следующие условия проведения реакций.

Первоначально мы проводили замену карбонильной группы во 2-м положении диазепинового цикла на тиокарбонильную в результате реакции 7-бром-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она **2** с пентасульфидом фосфора в кипящем пиридине [6, 7]. Однако ввиду сильного осмоления реакционной смеси, трудности обработки и низкого выхода целевого продукта мы в дальнейшем проводили тионирование в результате реакции бенздиазепинов **1, 2, 3** с реагентом Лауссона в кипящем толуоле [4, 8]. В результате целевые 7-бром-3-арилиден-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-тионы **4, 5, 6** были получены с выходами 87-90% (рис. 1).

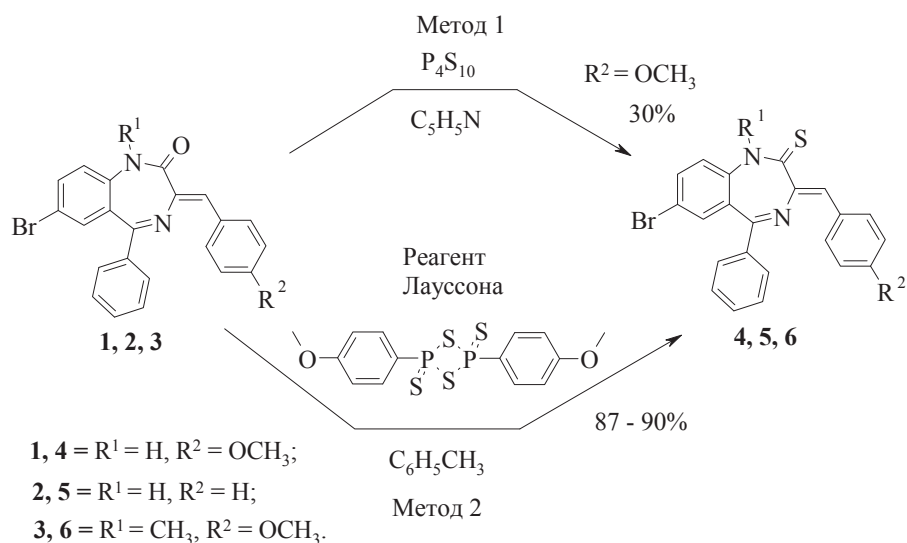


Рис. 1 Синтез 7-бром-3-бензилиден-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-тионов (**4, 5, 6**)

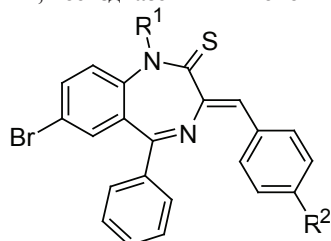
В дальнейшем для получения 8-бром-4-арилиден-6-фенил-4*H*[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепинов **9, 10, 11, 12** мы использовали несколько путей.

1) Кипячение 7-бром-3-(4-метоксибензилиден)-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-тиона **5** с гидразидом уксусной кислоты в бутаноле в инертной атмосфере в течение 24 ч привело к 8-бром-4-(4-метоксибензилиден)-1-метил-6-фенил-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепину **10**. Выход, которого составил 70% [6, 7].

2) В результате реакции 7-бром-3-арилиден-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-тионов **4, 5** с гидразингидратом при перемешивании в 2-пропанолe при комнатной температуре были синтезированы 7-бром-2-гидразино-3-арилиден-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепины **7-8**, выход которых составил 86-91% [8]. В дальнейшем для синтеза 8-бром-4-(4-метоксибензилиден)-1-метил-6-фенил-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепина **10** гидразин **8** кипятили в ледяной уксусной кислоте в течение 6 ч, а для синтеза 8-бром-4-(4-метоксибензилиден)-6-фенил-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепина **9**, гидразин **7** перемешивали на холоду в муравьиной кислоте в течение 18 ч [9]. Выход продуктов составил 40-50%.

Таблица 1

Состав и свойства 3-арилиден-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-тионов 4-6

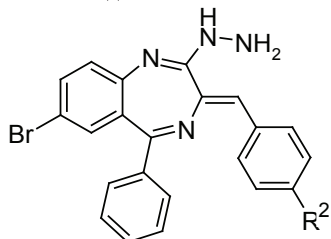


| № | R ¹ | R ² | Т. пл., °С | Выход, % | Цвет | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | |
|---|-----------------|------------------|------------|----------|--------|---|----------------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | | | | С | Н | Н |
| 4 | H | H | 165-172 | 87 | желтый | C ₂₂ H ₁₅ BrN ₂ S | <u>62.65</u> 63.01 | <u>6.12</u> 6.68 | <u>3.89</u> 3.61 |
| 5 | H | OCH ₃ | 140-143 | 88 | желтый | C ₂₃ H ₁₇ BrN ₂ OS | <u>61.21</u> 61.48 | <u>6.74</u> 6.23 | <u>3.07</u> 3.81 |
| 6 | CH ₃ | OCH ₃ | 182-185 | 90 | желтый | C ₂₄ H ₁₉ BrN ₂ OS | <u>62.59</u> 62.21 | <u>6.57</u> 6.05 | <u>3.78</u> 4.13 |

3) При кипячении 3-арилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепинов **7**, **8** в триэтилортоформиате (триэтилортоацетате), также были получены 4-арилиден-8-бром-6-фенил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепины **9**, **10**, **11**, **12** [8]. Выход продуктов составил 80-90% (рис. 2).

Таблица 2

Состав и свойства 3-арилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепинов 7-8.



| № | R ² | Т. пл., °С | Выход, % | Цвет | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | |
|---|------------------|------------|----------|--------|--|----------------------------|-----------------------|---------------------|
| | | | | | | С | Н | Н |
| 7 | H | 177-181 | 91 | желтый | C ₂₂ H ₁₇ BrN ₄ | <u>63.76</u> 63.32 | <u>13.24</u> 13.43 | <u>4.21</u> 4.11 |
| 8 | OCH ₃ | 202-209 | 86 | желтый | C ₂₃ H ₁₉ BrN ₄ O | <u>61.32</u> 61.76 | <u>12.08</u> 12.52 | <u>4.79</u> 4.28 |

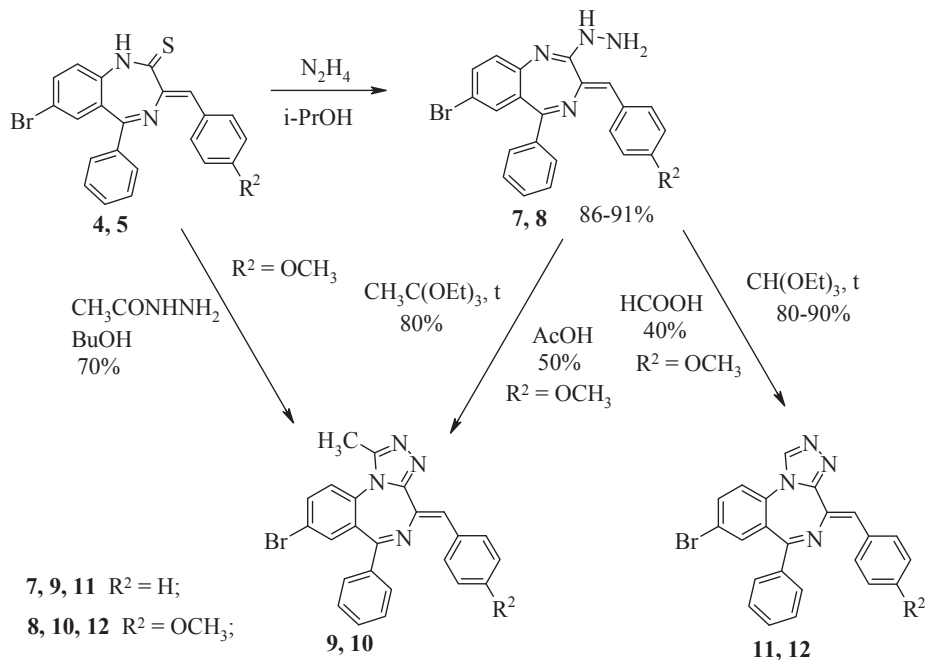
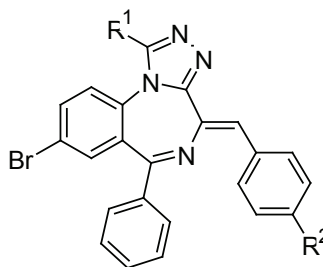


Рис. 2 Синтез 4-арилиден-8-бром-6-фенил-4H[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]-бенздиазепинов (9, 10, 11, 12)

Таблица 3
Состав и свойства 4-арилиден-8-бром-1-метил-6-фенил-4H-[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,4]-бенздиазепинов 9-12.



| № | R ¹ | R ² | Т. пл., °С | Выход, % | Цвет | Брутто-формула | Найдено, % | | |
|----|-----------------|------------------|------------|----------|-----------|--|----------------|----------------|--------------|
| | | | | | | | Вычислено, % | | |
| | | | | | | | С | Н | Н |
| 9 | H | H | 95-100 | 90 | желтый | C ₂₃ H ₁₅ BrN ₄ | 64.23 64.65 | 12.73 13.11 | 3.01 3.54 |
| 10 | H | OCH ₃ | 242-244 | 80 | желтый | C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O | 62.50 63.03 | 12.67 12.25 | 4.31 3.75 |
| 11 | CH ₃ | H | 244-247 | 89 | желтый | C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ | 65.15 65.32 | 12.08 12.69 | 4.30 3.88 |
| 12 | CH ₃ | OCH ₃ | 155-158 | 80 | оранжевый | C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O | 64.19 63.70 | 11.34 11.89 | 4.75 4.06 |

Синтез 4-арилиден-8-бром-6-фенил-4H-тетразоло[1,5-a][1,4]-бенздиазепинов **13**, **14** осуществлялся в результате реакции 3-арилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепинов **7**, **8** с нитритом натрия при перемешивании компонентов на холоду в ледяной уксусной кислоте в течение 5 ч. [10]. Выход продуктов составил 65-70% (Рис. 3).

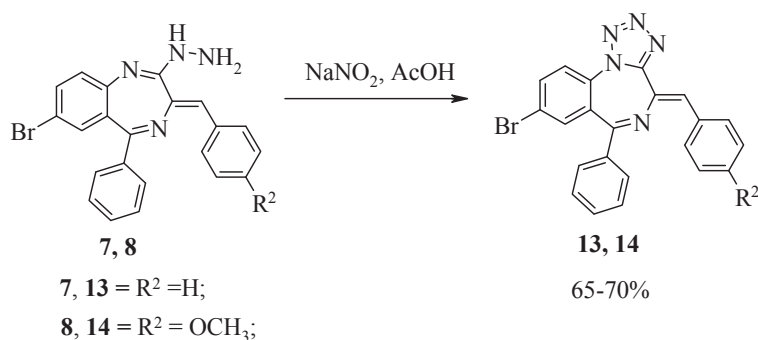
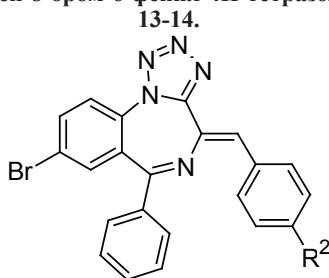


Рис. 3 Синтез 4-арилиден-8-бром-6-фенил-4H-тетразоло[1,5-a][1,4]-бенздиазепинов (**13**, **14**)

Строение синтезированных соединений **4-14** подтверждено методами масс-спектрометрии и спектроскопии ¹H ЯМР. Свойства соединений приведены в табл. 1-4, спектральные характеристики приведены в табл. 5.

Таблица 4

Состав и свойства 4-арилиден-8-бром-6-фенил-4H-тетразоло[1,5-a][1,4]-бенздиазепинов **13-14**.



| № | R ² | Т. пл., °С | Выход, % | Цвет | Брутто-формула | Найдено, % | | |
|-----------|------------------|------------|----------|-----------|--|--------------|-------|------|
| | | | | | | Вычислено, % | | |
| | | | | | | С | Н | Н |
| 13 | H | 189-191 | 65 | оранжевый | C ₂₂ H ₁₄ BrN ₅ | 61.30 | 16.12 | 4.03 |
| | | | | | | 61.70 | 16.35 | 3.29 |
| 14 | OCH ₃ | 225-227 | 70 | оранжевый | C ₂₃ H ₁₆ BrN ₅ O | 60.73 | 15.74 | 3.16 |
| | | | | | | 60.28 | 15.28 | 3.52 |

В спектрах ЯМР ¹H соединений **4-14** (табл. 5) присутствуют сигналы всех типов протонов: синглет протона NH-группы (для соединений **4**, **5**, **6**) в интервале 9.75-9.89 м.д., мультиплет ароматических протонов 6.85-7.99 м.д. и синглет C-H протона у C=CH связи в третьем положении диазепинового цикла при 6.53-7.07 м.д.

В масс спектрах соединений **4-14** присутствует пик ожидаемых молекулярных ионов.

Таблица 5

Спектральные характеристики соединений 4-14.

| № | Масс-спектры, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) | Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. | | | |
|----|---|---|--------------------------------|-----------------|-----------|
| | | NH (1H, c) | C=CH (1H, c) | H аром. | |
| 4 | 420 (45), 387 (5), 343 (8), 307 (10), 222 (100) | 9.89 | 6.80 | 7.05-7.82 | |
| 5 | 450 (37), 417 (3), 373 (5) | 9.75 | 6.84 | 7.47-7.60 | |
| 6 | 464 (100), 448 (22), 416 (360) | - | 6.53 | 6.85-7.93 | |
| | | NHNH ₂ (1H, c) | C=CH (1H, c) | H аром. | |
| 7 | 418 (23), 341 (5) | 6.17 | 7.07 | 7.24-7.81 | |
| 8 | 448 (55), 433 (8), 406 (5), 341 (10), 314 (12), 287 (11) | 6.18 | 6.56 | 6.89-8.27 | |
| | | NCH=N (1H, c) | NCCH ₃ N (1H, c) | C=CH (1H, c) | H аром. |
| 9 | 427 (100), 347 (5) | 8.63 | - | 6.85 | 7.36-7.82 |
| 10 | 457 (100), 381 (7) | 9.2 | - | 6.67 | 7.05-7.99 |
| 11 | 441 (100), 365 (5) | - | 2.72 | 6.76 | 7.28-7.88 |
| 12 | 471 (100), 395 (10) | - | 3.31 | 6.56 | 7.12-7.85 |
| | | - | - | C=CH (1H, c) | H аром. |
| 13 | 429 (3), 399 (13), 374 (5), 285 (35) | - | - | 6.94 | 7.29-7.98 |
| 14 | 458 (3), 431 (23), 416 (12), 285 (22) | - | - | 6.92 | 6.98-7.94 |

Для соединений, содержащих OCH_3 и CH_3 группы: **5** ($p\text{-OCH}_3$) с (3H) 3.83 м.д.; **6** ($p\text{-OCH}_3$) с (3H) 3.80 м.д. и (CH_3) группа в 1-м положении диазепинового цикла с (3H) 3.77 м.д., **8** ($p\text{-OCH}_3$) группа: с (3H) 3.83 м. д., **10** ($p\text{-OCH}_3$) группа: с (3H) 3.83 м. д., **12** ($p\text{-OCH}_3$) группа с (3H) 3.79 м. д., **14** ($p\text{-OCH}_3$) группа с (3H) 3.88 м. д.

Экспериментальная химическая часть

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 ЯМР ^1H регистрировали для ~2% растворов соединений в CDCl_3 и в $\text{DMSO } d_6$ 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.

7-Бром-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-тион (5).

Метод А. В круглодонной колбе 25 мл смешивают 2 г (4,62 ммоль) 7-бром-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она **2**, 10 мл

сухого пиридина и 1,23 г (5,54 ммоль) пентасульфида фосфора. Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. Смесь кипятят в течение 4 ч, при этом происходит сильное осмоление реакционной смеси, охлаждают, при перемешивании выливают в 300 мл ледяной воды и экстрагируют хлороформом. Хлороформные вытяжки отделяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в ротационном испарителе досуха. Образовавшееся масло кристаллизуют сначала из этанола, затем из бензола. Выход продукта 0,62 г (30%). $T_{пл}$ 140–143 °С.

Метод Б. В круглодонной колбе 25 мл смешивают 2 г (4,62 ммоль) 7-бром-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она **2**, 10 мл толуола и после доведения реакционной смеси до лёгкого кипения прибавляют 1 г (2,47 ммоль) реактива Лауссона. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. Смесь кипятят 1,5 ч, охлаждают и при перемешивании выливают в ледяную воду 200 мл. Продукт при этом начинает кристаллизоваться. Воду отделяют и продукт кристаллизуют из толуола или бензола. Выход продукта 1,87 г (90%). $T_{пл}$ 140–143 °С.

Соединения **4** и **6** получают по методу Б.

3-Бензилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-3*H*-1,4-бенздиазепин (7).

В плоскодонной колбе 50 мл смешивают 1,0 г (2,38 ммоль) 3-бензилиден-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-тиона **4**, 20 мл 2-пропанола и 0,67 г (13,32 ммоль) гидразин гидрата. Реакционную смесь перемешивают на магнитной мешалке при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. Реакция заканчивается через 12 ч. Реакционную смесь выливают в 200 мл ледяной воды. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают водой, сушат и кристаллизуют из этанола. Выход продукта 0,90 г (91%). $T_{пл}$ 177–181 °С.

Соединение **8** получают в аналогичных условиях.

8-Бром-4-(4-метоксибензилиден)-6-фенил-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*][1,4]-бенздиазепин (10).

Метод А. В круглодонной колбе 15 мл смешивают 0,5 г (1,11 ммоль) 7-бром-2-гидразино-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-3*H*-1,4-бенздиазепина **8** и 6 мл (0,17 моль) муравьиной кислоты. Реакция проводится на холоду в течение 18 ч. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. После окончания реакции реакционную смесь выливают в 100 мл воды, нейтрализуют 5 %-ным водным раствором соды, экстрагируют хлороформом и промывают водой 3 × 40 мл. Хлороформные вытяжки объединяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в ротационном испарителе досуха. Продукт кристаллизуют из бензола. Выход продукта 0,26 г (40%). $T_{пл}$ 242–244 °С.

Метод Б. В круглодонной колбе 15 мл смешивают 0,5 г (1,11 ммоль) 7-бром-2-гидразино-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-3*H*-1,4-бенздиазепина **8**, 5 мл (30,0 ммоль) триэтилортоформиата и кипятят в течение 2 ч. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. После охлаждения реакционной смеси триэтилортоформиат упаривают в ротационном испарителе досуха. Продукт кристаллизуют из бензола. Выход продукта 0,41 г (80%). $T_{пл}$ 242–244 °С.

Соединение **9** получают по методу Б.

8-Бром-4-(4-метоксибензилиден)-1-метил-6-фенил-4H-[1,2,4] триазоло[4,3-а][1,4]-бенздиазепин (12).

Метод А. В круглодонной колбе 25 мл смешивают 1 г (2,22 ммоль) 7-бром-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-тиона **5**, 0,28 г (6,0 ммоль) ацетилгидразина, 25 мл 1-бутанола и кипятят в инертной атмосфере в течение 24 ч. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. После охлаждения реакционную смесь выливают в 200 мл воды и продукт экстрагируют хлороформом. Хлороформные вытяжки сушат над сульфатом натрия и упаривают в ротационном испарителе досуха. Продукт кристаллизуют из смеси хлороформ : гептан – 1 : 2. Выход продукта 0,73 г (70%). $T_{пл.}$ 155-158 °С.

Метод Б. В круглодонной колбе 15 мл смешивают 0,5 г (1,11 ммоль) 7-бром-2-гидразино-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепина **8**, 5 мл (27,26 ммоль) триэтилортоацетата и кипятят в течение 2 ч. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. После охлаждения реакционной смеси триэтилортоацетат упаривают в ротационном испарителе досуха. Продукт кристаллизуют из смеси хлороформ : гептан – 1 : 2. Выход продукта 0,42 г (80%). $T_{пл.}$ 155-158 °С.

Метод В. В круглодонной колбе 15 мл смешивают 0,5 г (1,11 ммоль) 7-бром-2-гидразино-3-(4-метоксибензилиден)-5-фенил-3H-1,4-бенздиазепина **8**, 6 мл (0,1 моль) ледяной уксусной кислоты и кипятят в течение 6 ч. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. После охлаждения реакционной смеси уксусную кислоту упаривают в ротационном испарителе. Образовавшееся масло растворяют в хлороформе и промывают водой 3 × 30 мл. Хлороформные вытяжки отделяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в ротационном испарителе досуха. Продукт кристаллизуют из смеси хлороформ : гептан – 1 : 2. Выход продукта 0,26 г (50%). $T_{пл.}$ 155-158 °С.

Соединение **11** получают по методу Б.

4-Бензилиден-8-бром-6-фенил-4H-тетразоло[1,5-а][1,4]-бенздиазепин (13).

В плоскодонной колбе 15 мл смешивают 0,5 г (1,20 ммоль) 3-бензилиден-7-бром-2-гидразино-5-фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепина **8**, 8 мл ледяной уксусной кислоты и при интенсивном перемешивании добавляют нитрит натрия. Плотно закрывают колбу и продолжают перемешивание. Реакция проводится на холоду в течение 5 ч. Контроль за ходом реакции осуществляется методом ТСХ по уменьшению количества исходного бенздиазепина. После окончания реакции реакционную смесь выливают в 100 мл ледяной воды, нейтрализуют 5 %-ным водным раствором соды, экстрагируют хлороформом и промывают водой 3 × 30 мл. Хлороформные вытяжки отделяют, сушат над сульфатом натрия и упаривают в ротационном испарителе досуха. Продукт кристаллизуют из этанола. Выход продукта 0,33 г (65%). $T_{пл.}$ 189-191 °С.

Соединение **14** получают в аналогичных условиях.

Список літератури

1. Clow A., Glover V., Sandler M. Triazolam, an Anomalous Benzodiazepine Receptor Ligand: In Vitro Characterization of Alprazolam and Triazolam Binding // J. of Neurochemistry – 1985. – Vol. 45. – № 2. – P. 621-625.
2. Bottlaender M., Brouillet E., Varastet M., Breton C. Le, Schmid L., Fuseau C., Sitbon R., Crouzel C., Maziere M. In Vivo High Intrinsic Efficacy of Triazolam: A Positron Emission Tomography Study in Nonhuman Primates // J. of Neurochemistry – 1994. – Vol. 62. – № 3. – P. 621-625.
3. Lattmann E., Offel M., Poyner D.R., Arayarat P. Synthesis and Affinity of 4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepines as selective cholecystokinin Ligands // Science J. – 2002. – 30(2). – P. 114-125.
4. Bock M. G., DiPardo R. M., Evans B. E., Rittle K. E., Veber D. F., Freidinger R. M., Chang R. S. L., Lotti V. J. Cholecystokinin Antagonists. Synthesis and Biological Evaluation of 4-Substitued 4H-[1,2,4] Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines // J. Med. Chem. – 1988. – № 31. – P. 176-181.
5. Павловський В. І., Бачинський С. Ю., Ткачук Н. А., Макан С. Ю., Андронати С. А., Симонов Ю. А., Филиппова І. Г., Гданець М. Синтез, структура і аффінітет к бенздіазепиновим рецепторам ЦНС 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онов // ХГС. – 2007. – № 8. – С.1213-1225.
6. Vejdeck Z., Metys J., Protiva M. S-substituted derivatives of 8-chloro-6-(2-chlorophenyl)-1-mercaptomethyl-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepine; synthesis and pharmacology // Collection Czechoslovak Chem. Commun. – 1983. – V. 48. – P. 123-135.
7. Vejdeck Z., Protiva M. Synthesis of two 1-substituted 8-bromo-6-(2-chlorophenyl)-4H-s-triazolo[4,3-a]-1,4-benzodiazepines // Collection Czechoslovak Chem. Commun. – 1983. – V. 48. – P. 1477-1482.
8. Evans B. E., Rittle K. E., Bock M. G., DiPardo R. M., Freidinger R. M., Whitter W. L., Gould N. P., Lundell G. F., Homnick C. F., Veber D. F. Design of Nonpeptidas Ligands for a Peptide Receptor: Cholecystokinin Antagonists. // J. Med. Chem. – 1987. –V. 30. – P. 1229-1239.
9. Meguro K., Tawada H., Miyano H., Sato Y., and Kuwada Y. Syntheses of 4H-s-Triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines, Novel Tricyclic Psychosedatives // Chem. Pharm. Bull. – 1973. – V. 21(11). – P. 2382-2390.
10. US 3,717,653; Feb. 20, 1973. Triazolobenzodiazepines and their production. Jackson B. Hester, Jr., Gelesburg, Mich., assignor to the Upjohn Company, Kalamazzo, Mich.

В. І. Павловський, С. Ю. Бачинський, С. А. Андронати

Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського Національної академії наук України,
м. Одеса, Люстдорфська дорога 86, Одеса, 65080, Україна,
e-mail: medchem_department@ukr.net

СИНТЕЗ АНЕЛЬОВАНИХ СИСТЕМ ПО ПОЛОЖЕННЮ 1,2 НА ОСНОВІ 3-АРИЛІДЕН-5-ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3H-1,4- БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

Резюме

В результаті реакції 7-бром-5-арил-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-онів з реагентом Лауссона були синтезовані 7-бром-5-арил-3-ариліден-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-іони, з яких при реакції с гідразингідратом

були одержані 3-ариліден-7-бром-2-гідразино-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепіни. Кондесацією 3-ариліден-7-бром-2-гідразино-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепінів з триетилортоформіатом (триетилортоацетатом) або з мурашиною (оцтовою) кислотою були отримані 4-ариліден-8-бром-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*] [1,4]-бенздіазепіни. Останні також були отримані взаємодією 7-бром-5-арил-3-ариліден-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіонів з ацетилгідразином. 4-Ариліден-8-бром-6-феніл-4*H*-тетразоло[1,5-*a*][1,4]-бенздіазепіни були синтезовані в результаті реакції 3-ариліден-7-бром-2-гідразино-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепінів з нітритом натрію.

Ключові слова: 3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, реагент Лауссона, 3-ариліден-7-бром-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-тіони, 3-ариліден-7-бром-2-гідразино-5-феніл-3*H*-1,4-бенздіазепіни, 4-ариліден-8-бром-1-метил-6-феніл-4*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*] [1,4]-бенздіазепіни, 4-ариліден-8-бром-6-феніл-4*H*--[1,2,3,4]тетразоло[1,5-*a*] [1,4]-бенздіазепіни.

V. I. Pavlovsky, S. Y. Bachynskiy, S. A. Andronati

A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of NAS of Ukraine

86, Lustdorfskaya doroga, Odessa, 65080, Ukraine, e-mail: medchem_department@ukr.net

**SYNTHESIS OF 1,2 FUSED SYSTEMS BASED ON
THE 3-ARYLIDENE-5-PHENYL-1,2-DIHYDRO-3*H*-1,4-
BENZODIAZEPINE-2-ONES**

Summary

By the reaction of 7-bromo-5-aryl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones with Lawesson reagent, 7-bromo-5-aryl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-tiones were synthesized from which 3-arylidene-7-bromo-2-hydrazino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepines were obtained by the reaction with hydrazine hydrate. The condensation of 3-arylidene-7-bromo-2-hydrazino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepines with triethylorthoformate (triethylorthoacetate) or formic acid (acetic acid) gave 4-arylidene-8-bromo-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepines. Latter were also synthesized by the reaction of 7-bromo-5-aryl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-tiones with acetylhydrazine. 4-Arylidene-8-bromo-6-phenyl-4*H*-[1,2,3,4]tetrazolo[1,5-*a*][1,4]-benzodiazepines were obtained by the reaction of 3-arylidene-7-bromo-2-hydrazino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepines with sodium nitrite.

Key words: 3-arylidene-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-ones, Lawesson reagent, 3-arylidene-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepine-2-tiones, 3-arylidene-7-bromo-2-hydrazino-5-phenyl-3*H*-1,4-benzodiazepines, 4-arylidene-8-bromo-1-methyl-6-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]-benzodiazepines, 4-arylidene-8-bromo-6-phenyl-4*H*-[1,2,3,4]tetrazolo[1,5-*a*][1,4]-benzodiazepines.

Стаття надійшла до редакції 20.01.13