

УДК: 547.80:541.63:541.69

**Е. А. Семенишина¹, В. И. Павловский¹, С. А. Андронати¹,
Ю. А. Симонов², И. Г. Филиппова², А. И. Сивко³, И. А. Кравченко³,
Г. В. Мальцев¹, А. В. Мазепа¹, М. Гданец⁴**

¹ Физико-химический институт им. А.В. Богатского НАН Украины,
отдел медицинской химии
Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина,
E-mail: medchem_department@ukr.net

² Институт прикладной физики Академии Наук Молдовы,
ул. Академическая, 5, Кишинев, MD-2028, Республика Молдова

³ Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова,
кафедра фармакологической химии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

⁴ Университет им. А. Мицкевича,
химический факультет
Познань, 60-780, Польша

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СВОЙСТВА 3-АЦИЛОКСИ-7-БРОМ-5-(2'-ХЛОР)ФЕНИЛ-1,2-ДИГИДРО-3Н-1,4- БЕНЗДИАЗЕПИН-2-ОНОВ

3-Ацилокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны получены взаимодействием 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она с хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот. Установлена кристаллическая и молекулярная структура 3-додецилкарбонилксипроизводного (5) методом рентгеноструктурного анализа. Наибольшее противосудорожное действие было отмечено для 7-бром-3-гексилкарбонилкси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (3). Этот эффект проявляется уже через 0,5 ч после введения и сохраняется на уровне 200% от контрольных значений в течении 24 ч.

Ключевые слова: 3-ацилокси-1,4-бенздиазепин-2-он, противосудорожная активность, молекулярная структура, рентгеноструктурный анализ.

3-Гидрокси-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепины и их производные представляют значительный интерес как анксиолитические, противосудорожные и снотворные препараты [1–7]. Ранее синтезирован ряд сложных эфиров 3-гидрокси-1,4-бенздиазепин-2-она и установлено, что они обладают противосудорожным и анксиолитическим действием [8–10].

С целью изучения связи структура — противосудорожная активность эфиров 3-гидрокси-1,2-бенздиазепин-2-онов синтезированы 3-ацилокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-оны (2–8) взаимодействием 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (1) с хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот в присутствии пиридина (схема 1).

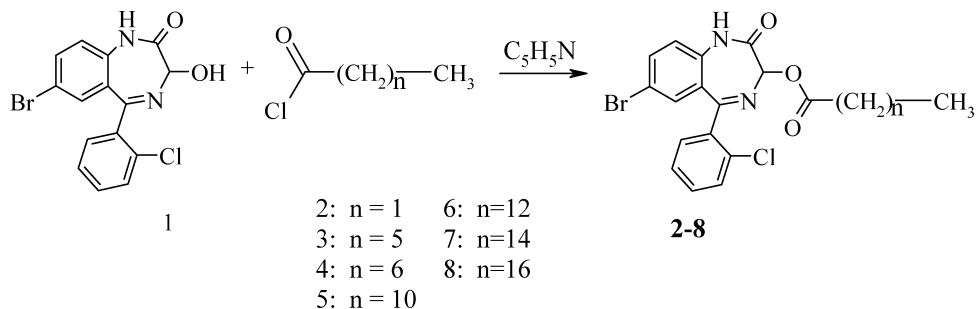


Схема 1

Чистота полученных эфиров контролировалась методом ВЭЖХ, структура подтверждена методами ИК, УФ спектроскопии, спектроскопии ПМР и масс-спектрометрии. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ. Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая и молекулярная структура эфира лауриловой кислоты **5**.

В УФ спектрах 3-ацилокси-1,4-бенздиазепин-2-онов **2-8** присутствуют два максимума поглощения. Первый максимум соответствует π - π переходам электронов ароматических колец, а длинноволновый максимум — π - π и n - π переходам электронов азометиновой связи, сопряженной с ароматическими группами и амидным фрагментом (табл. 1).

В масс спектрах, зарегистрированных методом ФАВ, присутствует интенсивный пик иона протонированной молекулы $[\text{M}+\text{H}]^+$. В масс-спектрах, зарегистрированных методом электронного удара пик молекулярного иона отсутствует, так как происходит фрагментация по эфирной связи, сопровождаемая миграцией протона. В результате этого образуется соответствующий кетен (Φ_3) и молекулярный ион 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (Φ_2) (схема 2).

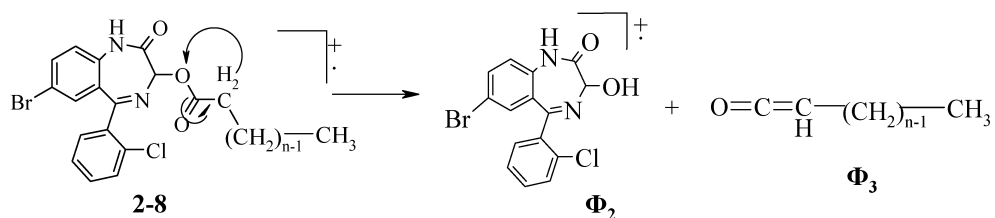
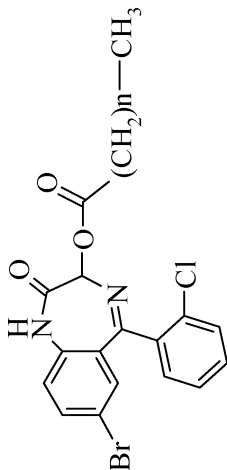


Схема 2

В ИК спектрах соединений **2-8** присутствуют полосы поглощения, соответствующие колебаниям С=О связи амидной (1680–1690 см^{-1}) и эфирной (1715–1725 см^{-1}) групп, N-H связи ассоциированной (3180–3190 см^{-1}) и неассоциированной (3370–3385 см^{-1}) амидной группы и С=N связи азометиновой группы (1595–1610 см^{-1}) (табл. 1).

Некоторые спектральные характеристики
3-ацллокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-онов (2-8)



№ п/п	n	Выход, %	Т.пл., °С	ЯМР спектры, м.д.			Масс спек- тры*, m/Z	ИК спектры, в см ⁻¹					УФ-спектры			
				NH амидн.	С-Н аром.	С(3)-Н		NH своб.	NH ассоц.	С=О эф.	С=О амидн.	λ ₁ , нм	lg ε ₁	λ ₂ , нм	lg ε ₂	
2	1	55	265–273	9,37	7,10–7,63	6,03	421						232	4,862	318	3,579
3	5	48	158–160	8,71	7,06–7,64	6,03	477	3370	3190	1720	1690	1690	231	4,456	317	3,241
4	6	40	131–133	9,31	7,09–7,63	6,02	491	3370	3180	1720	1690	1690	232	4,465	318	3,286
5	10	32	98–101	9,21	7,07–7,62	6,01	547	3370	3180	1715	1680	1680	231	4,391	318	3,207
6	12	41	127–130	9,24	7,09–7,62	6,02	575	3385	3180	1720	1685	1685	231	4,518	318	3,340
7	14	37	114–117	9,11	7,08–7,63	6,02	603	3370	3180	1720	1690	1690	230	4,611	318	3,383
8	16	40	79–82	8,72	7,06–7,64	6,03	631	3370	3380	1725	1690	1690	231	4,407	316	3,170

* Приведенные массы протонированных псевдомолекулярных ионов были зарегистрированы методом FAB

Известно, что в растворах 1,4-бенздиазепин-2-онов незамещенных в 1-ом положении образуются межмолекулярные водородные связи между амидными фрагментами [11]. При изучении ИК спектров эфира каприловой кислоты **4** при 3-ех концентрациях в растворе CCl_4 : 1×10^{-2} , 2×10^{-3} , 4×10^{-4} моль/л и толщине кюветы, соответственно, 4, 10, 40 мм. Было установлено, что при снижении концентрации раствора относительная интенсивность полосы при 3180 см^{-1} , соответствующей колебаниям N-H связи ассоциированной амидной группы, уменьшается, а интенсивность полосы при 3370 см^{-1} , соответствующей колебаниям N-H связи свободной амидной группы, увеличивается. Это свидетельствует о том, что соединение **4** образует циклические димеры за счет водородных связей между амидными фрагментами (рис. 1).

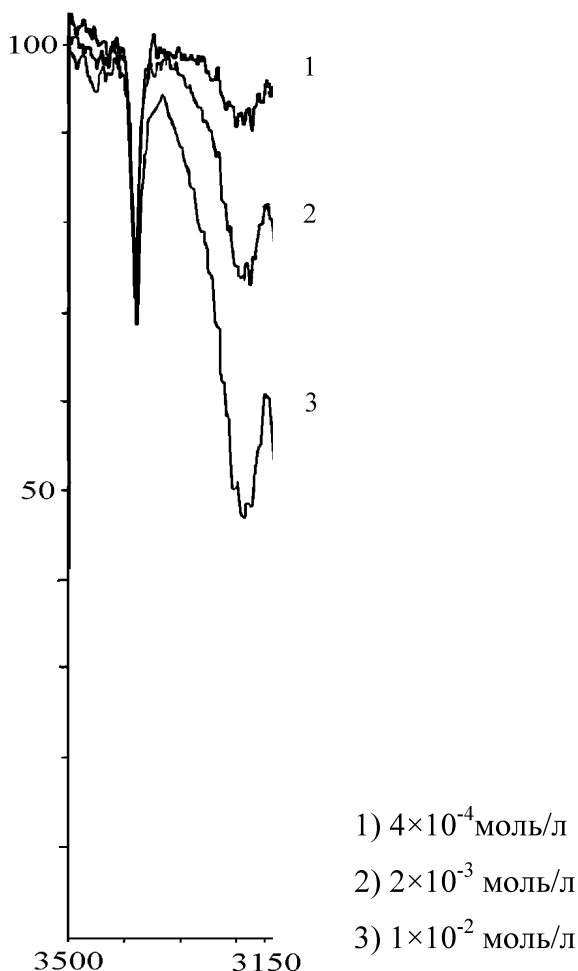


Рис. 1. ИК спектры 7-бром-3-гептилкарбонилокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (**4**) при различных концентрациях в CCl_4

Методом рентгеноструктурного анализа установлена кристаллическая и молекулярная структура 3-додецилкарбонилокси-1,4-бенздиазепин-2-она **5** (рис. 2). В табл. 2 представлены основные межатомные расстояния и валентные углы в 7-членном гетероцикле. Остов молекулы **5** подобен с остовом феназепама [12], его гидроксипроизводного [13], лоразепама [14], клоназепама [15], 7-хлор-5-(2'-хлор)фенил-1,3-дигидро-2*H*-1,4-бенздиазепин-2-она [16], бромазепама [17].

Таблица 2

Избранные расстояния и углы в семичленном гетероцикле 7-бром-3-додецилкарбонилокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она (**5**)

Связь	$d, \text{Å}$	Связь	$d, \text{Å}$
N(1)-C(2)-	1.338(4)	N(4)-C(5)	1.283(4)
C(2)-C(3)	1.528(4)	C(5)-C(11)	1.479(4)
C(2)-O(2)	1.222(3)	C(10)-C(11)	1.401(4)
C(3)-N(4)	1.427(4)	N(1)-C(10)	1.407(4)
C(3)-O(3)-	1.432(3)		
Угол	$\omega, ^\circ$	Угол	$\omega, ^\circ$
C(2)-N(1)-C(10)	127.4(3)	O(3)-C(3)-N(4)	105.4(2)
N(1)-C(2)-C(3)	115.6(2)	C(3)-N(4)-C(5)	118.0(2)
O(2)-C(2)-N(1)	122.8(3)	N(4)-C(5)-C(11)	126.4(3)
O(2)-C(2)-C(3)	121.5(2)	C(10)-C(11)-C(5)	122.1(3)
N(4)-C(3)-C(2)	111.6(2)	C(11)-C(10)-N(1)	123.0(3)
O(3)-C(3)-C(2)	107.5(2)		

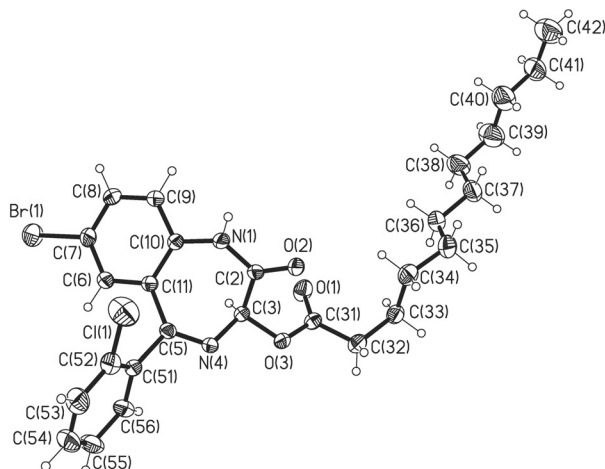


Рис. 2. Молекулярная структура 7-бром-3-додецилкарбонилокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-она (**5**)

Длина двойной связи между атомами N(4)-C(5)=1,283 Å подобна найденной в цитируемых работах. В 7-членном гетероцикле делокализация π -электронной плотности захватывает участок O(2)=C(2)-N(1)-C(1)-C(11)-C(5)-N(4). Связи C(1)-C(3)=1,528(4) Å и C(3)-N(4)=1,427(4) Å в делокализации участия не принимают. Конформация 7-членного цикла — лодка с двугранными углами между основанием N(1)C(2)N(4)C(5) и фрагментами C(2)C(3)N(4) и N(1)C(10)C(11)C(5) равными 58,2° и 31,5°. Расстояние C(3)-O(3) равно 1,432 Å и эта связь расположена экваториально относительно цикла. Расстояние C(31)-O(1)=1,201 Å, типичное для двойных связей. В остатке лауриловой кислоты расстояния между атомами углерода находятся в пределах 1,486–1,547 Å, углы при атомах C в среднем равны 113,9°. Конформация по C-C связям в алкильном радикале определяется последовательностью углов (начиная с C(31)-C(32) связи): *-t, g, t, g, t, -t, -t, -g, -t*. Двугранный угол между конденсированным ароматическим фрагментом и фенильным заместителем в пятом положении равен 85,6°, что близко к найденному для феназепама 75,4° и в других подобных структурах [12].

В кристалле эфира 5 аминогруппы двух молекул, связанных центром симметрии, объединяются в димер (рис.3) за счет водородных связей с параметрами N(1)...O(2*)=2,837 Å, N...O(2)=2,02 Å, угол при атоме водорода равен 159°. При этом образуется 8-членный цикл, описываемый как R₂²(8) в терминах работы [18]. Другие контакты носят характер C-H...O и C-H... π взаимодействий. Они объединяют димеры в двухмерную сетку (рис. 4).

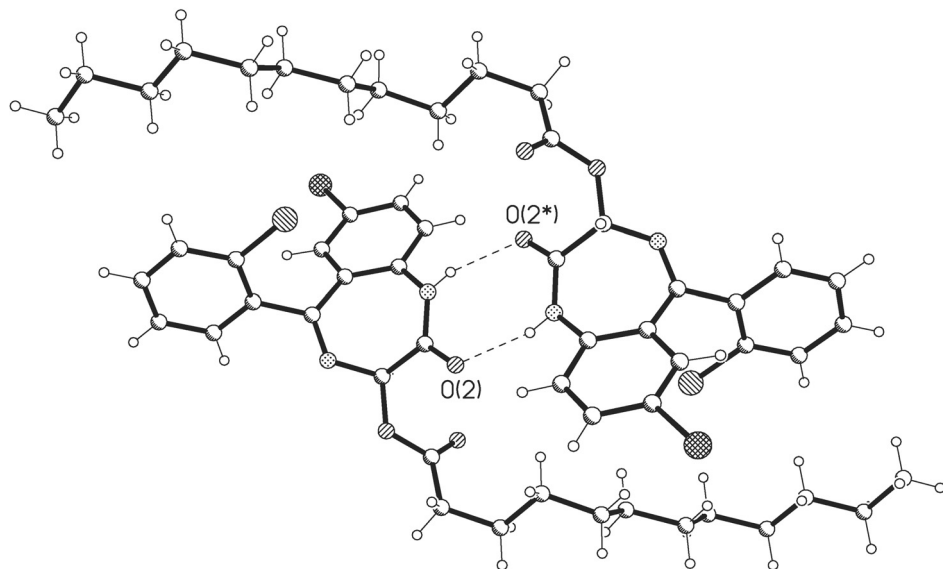


Рис. 3. Формирование димеров в кристалле 7-бром-3-додecilкарбонилокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (5)

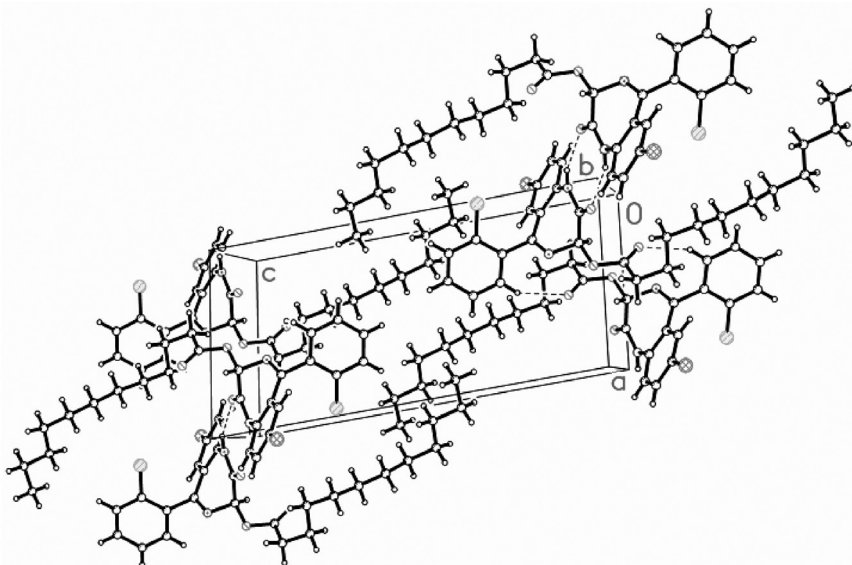


Рис. 4. Элементарная ячейка кристалла 7-бром-3-додецилкарбонилокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бензодиазепин-2-она (5)

Фармакологический анализ

Изучение противосудорожной активности эфиров 2–8 проводилось на белых беспородных мышцах-самцах, массой 18–22 г. Противосудорожное действие оценивалось по минимальным эффективным дозам коразола при его внутривенном введении, вызывающем клонико-тонические судороги (КТС) и тоническую экстензию (ТЭ) у экспериментальных животных, которым предварительно вводились изучаемые соединения в дозе 10 мг/кг.

Проведенный скрининг данных соединений показал, что все они проявляют противосудорожную активность в дозе 10 мг/кг.

При введении исследуемых соединений на короткий промежуток времени (2 ч 40 мин), их противосудорожная активность практически не отличалась от исходного соединения 1 (рис. 5). Однако, при введении данных соединений на более продолжительное время (24 ч) для эфиров пропионовой 2, энантовой 3 и каприловой 4 кислот были отмечены более высокие показатели противосудорожного действия по сравнению с исходным соединением 1. Максимальным противосудорожным действием в ряду данных эфиров обладает эфир энантовой кислоты 3 — 275% по дозе вызывающей КТС и 261% по дозе вызывающей ТЭ, относительно контроля. Для соединения 1 — 184% и 197% соответственно (рис. 6).

Для эфира энантовой кислоты 3 была изучена зависимость «время-эффект» при пероральном введении. Показано, что противосудорожное действие наблюдается уже через 0,5 часа после введения, а максимальный

противосудорожный эффект наблюдается через 3 часа после введения и сохраняется на уровне 200% от контрольных значений в течение 24 часов после однократного введения (рис. 7).

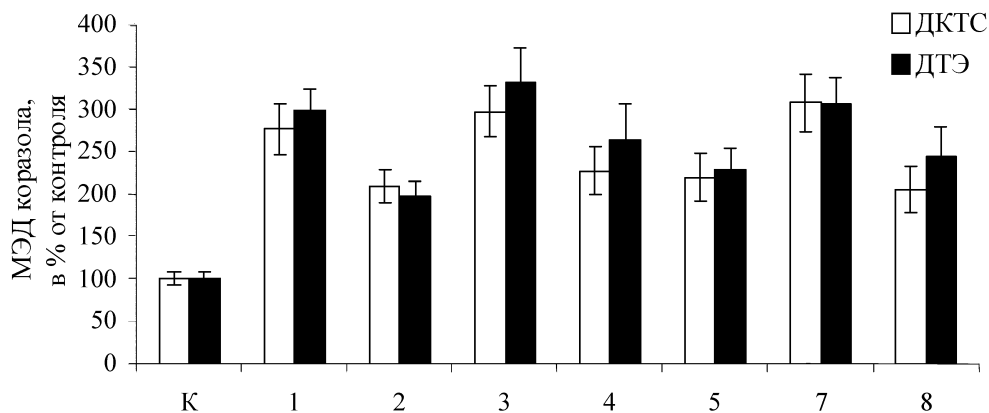


Рис. 5. Противосудорожная активность 3-ацилокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов (2–8) при пероральном введении в дозе 10 мг/кг, через 2 ч 40 мин после введения

МЭД — минимальная эффективная доза коразола, вызывающая клонико-тонические судороги и тоническую экстензию.

ДКТС — доза, вызывающая клонико-тонические судороги

ДТЭ — доза, вызывающая тоническую экстензию.

К — контроль

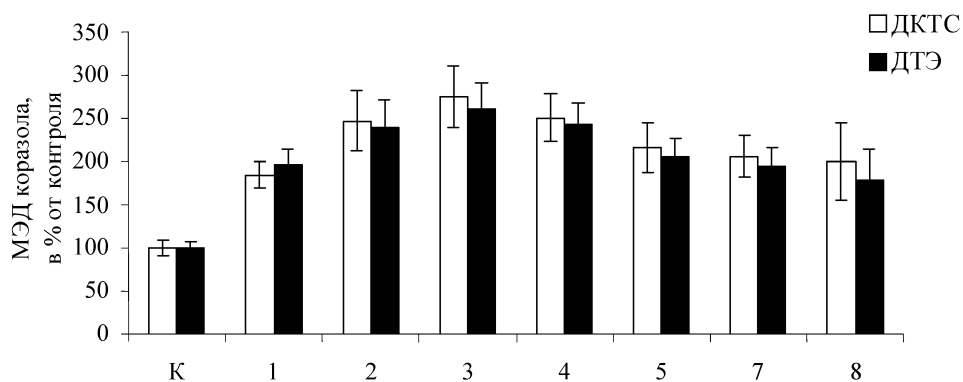


Рис. 6. Противосудорожная активность 3-ацилокси-7-бром-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3*H*-1,4-бенздиазепин-2-онов (2–8) при пероральном введении в дозе 10 мг/кг, через 24 ч после введения

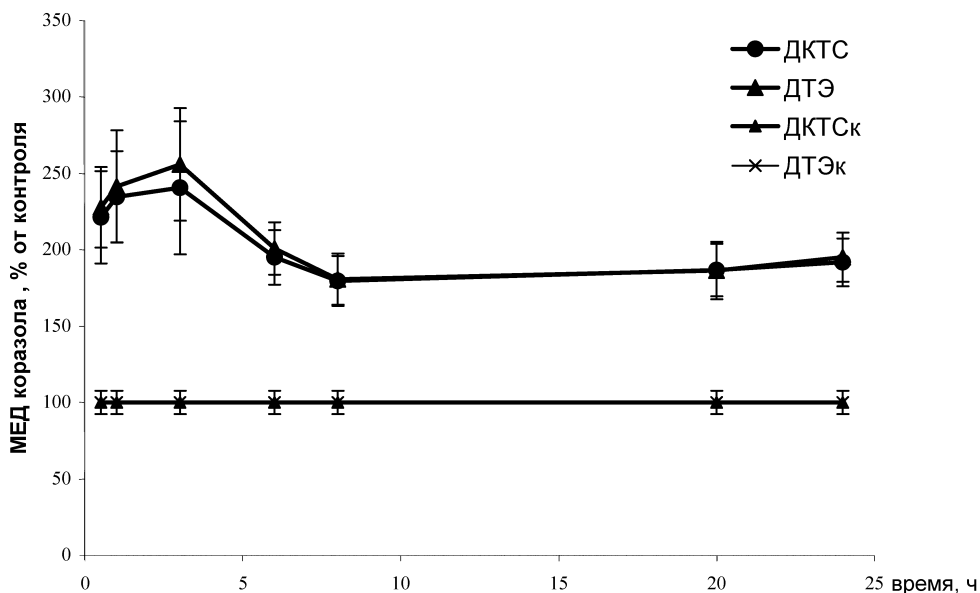


Рис. 7. Динамика противосудорожного действия 7-бром-5-(2'-хлор)фенил-3-гексилкарбонилокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (3) при пероральном введении в дозе 1 мг/кг

Полученные данные позволяют сделать вывод, что сложные эфиры **2-8** при их пероральном введении проявляют более пролонгированный противосудорожный эффект по сравнению с исходным соединением **1**.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР-¹H записаны на приборе «Bruker» с рабочей частотой 300 МГц, в CDCl₃, внутренний стандарт TMS, при температуре 25°C. ИК спектры записаны на SPECORD IR-75 в растворе четыреххлористого углерода. Масс-спектры зарегистрированы методом электронного удара на масс-спектрометре MX-1321 (ионизирующее напряжение 70 эВ, температура камеры ионизации 200°C) и методом FAB (*fast atom bombardiration*) на масс-спектрометре «7070 EQ VG Analytical» (энергия пучка ксенона 6 эВ). Тонкослойная хроматография выполнена на пластинках Silufol UV 254, в системе ацетонитрил-хлороформ-гексан (1:1:3), проявление осуществляли УФ светом при λ=254 нм. УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре СФ-56 в растворе этанола, толщина кюветы 1.0 см, раствор сравнения — этанол. Чистоту соединений контролировали методом ВЭЖХ, хроматограф Shimadzu LC-8A, аналитическая колонка Zorbax C 18, подвижная фаза: метанол + 2% TFA : вода + 2% TFA = 9:1.

Рентгеноструктурный анализ. Кристаллы $C_{27}H_{32}BrClN_2O_3$ триклинные: $a = 8,758(1) \text{ \AA}$, $b = 8,852(1) \text{ \AA}$, $c = 18,056(1) \text{ \AA}$, $\alpha = 83,45(1)^\circ$, $\beta = 83,52(1)^\circ$, $\gamma = 74,96(1)^\circ$, $V = 1337,9(2) \text{ \AA}^3$, $M = 547,91$, $d_{\text{выч}} = 1,360 \text{ г/см}^3$, $Z = 2$, пространственная группа $P-1$. Для рентгеноструктурного эксперимента был отобран монокристалл размером $0,7 \times 0,3 \times 0,02 \text{ мм}$. Измерения выполнены в дифрактометре KUMA KM4CCD на монохроматизированном MoK_α -излучении при комнатной температуре. Кристалл был расположен в $60,3 \text{ мм}$ от детектора. В шести сериях измерений зарегистрированы интенсивности с 1072 рамок, время измерения одной рамки 35 сек. Всего измерено 14001 рефлекс, из них независимых 4697 в интервале углов $4,18\text{--}25,03^\circ$. В данные были введены Лоренцовский и поляризационный факторы. Поправка на поглощение не вводилась ($\mu = 1,666 \text{ мм}^{-1}$). Структура решена прямыми методами по программе SHELXS-97 [19] и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Заключительное значение R-фактора 0,0471 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$ и 0,0709 по всем данным. Атомы водорода найдены объективно и уточнялись в модели жесткого тела. Координаты депонированы в Кембриджском банке структурных данных CCDC № CCDC 721139.

7-Бром-3-додецилкарбонилокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-он (5).

К суспензии 2 г (0,0055 моль) 7-бром-3-гидрокси-5-(2'-хлор)фенил-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-она (1) в 30 мл абсолютного хлороформа прибавляют 0,4 мл (0,0055 моль) пиридина. Охлаждают до 0°C при перемешивании. Затем добавляют 1,19 мл (0,0055 моль) хлорангирида лауриновой кислоты. Перемешивают 2 ч. Реакционную смесь промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции. Отгоняют растворитель в роторном испарителе при пониженном давлении. Оставшееся масло кристаллизуют из гептана. Выпавший эфир перекристаллизовывают из метанола. Выход — 1,24 г (40%). Т пл. — $88\text{--}90^\circ\text{C}$.

Аналогично получены 2-4, 6-8 (табл. 1).

Выводы

1. Показано, что через 24 часа после перорального введения изученные 3-ацилокси-1,4-бенздиазепины в дозе 10 мг/кг обладают выраженным противосудорожным эффектом. Наиболее активен среди них эфир энантиомерной кислоты 3.
2. Методом ИК спектроскопии и рентгеноструктурным анализом установлено, что в кристаллическом состоянии и в растворах четыреххлористого углерода 3-ацилокси-1,2-дигидро-3H-1,4-бенздиазепин-2-оны образуют циклические димеры за счет водородных связей между амидными группами. Семичленный цикл имеет конформацию псевдолодки с псевдоэкваториальной ориентацией заместителя в положении 3.

Литература

1. *Cock R H., Schapira A. H.* A comparison of lorazepam and diazepam as initial therapy in convulsive status epilepticus // *Quart. J. Med.* — 2002. — Vol. 95. — P. 225–231.
2. Пат. 4487771 США, А61К 31/55; С07D 243/24. С-3 substituted 1,4-benzodiazepines and pharmaceutical utilization thereof / Alessandro Baglioni. — Заявл.: 20.03.1984 Оpubл.: 11.12.1984.
3. *Van Hecken A. M., Tjandramaga T. B., Verbesselt R. & De Schepper. P. J.* The influence of diflunisal on the pharmacokinetics of oxazepam // *Br. J. Clin. Pharmac.* — 1985. — Vol. 20. — P. 225–234.
4. *Giovambattista De Sarro, Rosaria Gitto.* 1,4-Benzodiazepine Derivatives as Anticonvulsant Agents in DBA/2 Mice // *Gen. Pharmac.* — 1996. — Vol. 27, No.6. — P. 935–941.
5. *Pierce D. M., Franklin R. A., Harry T. V. A. & Nicholson. A. N.* Pharmacodynamic correlates of modified absorption: studies with lormetazepam // *Br. J. Clin. Pharmac.* — 1984. — Vol. 18. — P. 31–35.
6. *Kirstine Adam & I. Oswald.* Effects of lormetazepam and of flurazepam on sleep // *Br. J. Clin. Pharmac.* — 1984. — Vol. 17. — P. 531–538.
7. *Pandi-Perumal S. R., Verster J. C., Kayumov L., Lowe A. D., Santana M. G., Pires M. L. N., Tufik S. and Mello M. T.* Sleep disorders, sleepiness and trafficsafety: a public health menace // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2006. — Vol. 39. — P. 863–871.
8. Андронати С. А., Якубовская Л. Н., Андронати К. С., Яворский С. А., Сава В. М., Павловский В. И. Синтез, структура и свойства эфиров 3-оксифеназепама // *Укр. Хим. Журн.* — 1994. — Т. 60, № 10. — С. 715–718.
9. Богатский А. В., Андронати С. А., Вихляев Ю. В., Жилина З. И., Клыгуль Т. А., Ряхин В. Е. 1,4-Бензодиазепины и их циклические гомологи и аналоги. XVI. Синтез, свойства и фармакологическая активность 3-замещенных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов // *Хим.-фарм. журн.* — 1974. — Т. VIII, № 5. — С. 13–18.
10. Богатский А. В., Вихляев Ю. В., Андронати С. А., Клыгуль Т. А., Жилина З. И., Чумаченко Т. К., Якубовская Л. Н. 1,4-Бензодиазепины и их производные. VI. Синтез, и психофармакологические свойства производных 1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она // *Физиологически активные вещества* — 1972. — № 4. — С. 96–100.
11. *Коротенко Т. И.* Исследование тонкой структуры и стереохимии производных 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-она: Дис. канд. хим. наук: 02.00.03 — Одесса, 1982. — 141 с.
12. *Карапетян А. А., Андрианов В. Г., Стручков Ю. Т., Богатский А. В., Андронати С. А., Коротенко Т. И.* Кристаллическая и молекулярная структура 7-бром-5-(*o*-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-она // *Биорг. хим.* — 1979. — Т. 5, № 11. — P. 1684.
13. *Lipkowski J., Andronati K. S., Simonov Yu. A., and Kravtsov V. Ch.* Peculiarities of inclusion complex formation in the 1,4-benzodiazepine-benzene system // *J. Struct. Chem.-Engl. Tr.* — 2005. — Vol. 46. — P. S116–S120.
14. *Bandoli G., Clemente D. A.* Crystal, molecular, and electronic structure of an antianxiety agent : 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-1,4-benzodiazepin-2-one // *J. C. S. Perkin II.* — 1976. — P. 413–418.
15. *Chananont P., Hamor T. A., Martin I. L.* 5-(2-Chlorophenyl)-1,3-dihydro-7-nitro-2Н-1,4-benzodiazepin-2-one (Clonazepam), $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ // *Cryst. Struct. Com.* — 1979. — Vol. 8. — P. 393–400.
16. *Chananont P., Hamor T. A., Martin I. L.* The Structures of 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-2Н-1,4-benzodiazepin-2-one and 7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-2Н-1,4-benzodiazepin-2-one // *Acta Cryst.* — 1981. — Vol. B37. — P. 1371–1375.
17. *Butcher H., Hamor T. A., Martin I. L.* Structures of 7-bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2Н-1,4-benzodiazepin-2-one (Bromazepam, $C_{14}H_{10}BrN_3O$) and 5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2Н-1,4-benzodiazepin-2-one (Flunitrazepam, $C_{16}H_{12}FN_3O_3$) // *Acta Cryst.* — 1983. — Vol. C39. — P. 1469–1472.
18. *Etter M. C.* Aggregate structures of carboxylic acids and amides // *Israel J. Chem.* — 1985. — Vol. 25. — P. 312–319.
19. Sheldrick G. M. SHELX-97, release 97-2. — Germany: University of Göttingen, 1998.

**К. О. Семенішина¹, В. І. Павловський¹, С. А. Андронаті¹,
Ю. О. Симонов², І. Г. Филиппова², Г. І. Сивко³, І. А. Кравченко³,
Г. В. Мальцев¹, О. В. Мазепа¹, М. Гданець⁴**

¹Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України,
відділ медичної хімії

Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна,

E-mail: medchem_department@ukr.net

²Інститут прикладної фізики Академії Наук Молдови,

вул. Академічна, 5, Кишинів, MD-2028, Республіка Молдова

³Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

кафедра фармакологічної хімії,

вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

⁴Університет ім. А. Міцкевича,

хімічний факультет

Познань, 60-780, Польща

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА, ПРОТИСУДОМНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-АЦИЛОКСИ-7-БРОМ-5-(2'-ХЛОР)ФЕНІЛ-1,2-ДИГІДРО-3H-1,4- БЕНЗДІАЗЕПІН-2-ОНІВ

3-Ацилокси-7-бром-5-(2'-хлорфеніл)-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-они (**2-8**) отримано взаємодією 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**1**) з хлорангітридами відповідних карбонових кислот. Вивчено утворення водневих зв'язків у розчинах отриманих естерів за допомогою ІЧ спектроскопії. Встановлена кристалічна та молекулярна структура лауроїлоксипохідного **5** методом рентгеноструктурного аналізу. Найбільша протисудомна дія була встановлена для енантового естеру 7-бром-3-гідрокси-5-(2'-хлор)феніл-1,2-дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону (**3**), яка проявляється вже за 0,5 год після введення та зберігається на рівні 200% від контрольних значень протягом 24 год.

Ключові слова: 3-ацилокси-1,4-бенздіазепін-2-он, протисудомна активність, молекулярна структура, рентгеноструктурний аналіз.

**E. A. Semenishyna¹, V. I. Pavlovsky¹, S. A. Andronati¹, Yu. A. Simonov²,
I. G. Philippova², A. I. Sivko³, I. A. Kravchenko³, G. V. Malcev¹,
A. V. Mazepa¹, M. Gdaniec⁴**

¹ A. V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine,

Department of medicinal chemistry

86 Lustdorfskaya doroga, Odessa, 65080, Ukraine,

e-mail: medchem_department@ukr.net

² Institute of Applied Physics of Academy of Sciences of Moldova,

5 Academicheskaya str., Chisinau, MD-2028, Republic Moldova

³ I.I. Mechnikov Odessa National University,

Department of pharmaceutical chemistry,

Dvoryanskaya Str., 2, Odessa, 65026, Ukraine

⁴ A. Mitzkevitch University,

Department of Chemistry

Poznan, 60-780, Poland

SYNTHESIS, STRUCTURE, ANTICONVULSANT ACTIVITY OF 3-ACYLOXY-7-BROMO-5-(2'-CHLOROPHENYL)-1,2-DIHYDRO-3H-1,4- BENZODIAZEPIN-2-ONES

3-Acyloxy-7-bromo-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-ones (**2-8**) were synthesized by the interaction of the 7-bromo-3-hydroxy-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one (**1**) with chloroanhydrides of corresponding carboxylic acids. The formation of hydrogen bonds in solutions of the obtained esters was studied by the method of IR spectroscopy. The molecular and crystalline structure of lauroiloxyderivative **5** was determined by the method of X-ray diffraction analysis. It was noted, that enantic ester of 7-bromo-3-hydroxy-5-(2'-chloro)phenyl-1,2-dihydro-3H-1,4-benzodiazepin-2-one (**3**) has showed the highest anticonvulsant activity. This activity is observed in half an hour after injection and remain on the level 200% of control values over 24 hours.

Key words: 3-acyloxy-1,4-benzodiazepin-2-one; anticonvulsant activity; molecular structure; X-ray diffraction analysis.