

Entzündungshemmende Wirkstoffe. III. (1,2) Synthese und entzündungshemmende Wirksamkeit aromatisch substituierter Benztriazole

Alfred Kreuzberger (3) und Henderikus van der Goot (4)

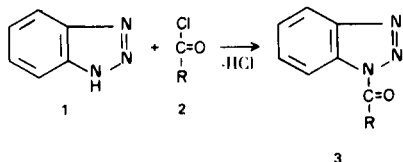
Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin – Deutschland

Eingegangen am 3. März 1975

Die 1-Acyl-benztriazole **3a-3j** wurden durch Umsetzung der korrespondierenden Carbonsäurechloride **2a-2j** mit Benztriazol (**1**) erhalten. 1-(3,4,5-Trimethoxy-benzoyl)- (**3c**) und 1-Phenoxy-carbonyl-benztriazol (**3d**) vermögen in dieser Gruppe die markantesten entzündungshemmenden Effekte auszulösen.

Als gemeinsames Strukturcharakteristikum tritt in einer Reihe von entzündungshemmenden Wirkstoffen ein aneliertes heterocyclisches Ringsystem auf (5). Unter Zugrundelegung des Benztriazols (**1**) gelang es im Rahmen von Acylierungsreaktionen, in 1-Cinnamoyl-benztriazol eine Substanz zu entwickeln, die auffallende ödemhemmende Effekte auszulösen vermag (1).

In Verfolg dieses Befundes erschien die Modifizierung des ungesättigten Substituenten ein erstrebenswertes Syntheseziel. Aus diesen Untersuchungen sind durch Umsetzung von **1** mit 4-Nitro-zimtsäure-chlorid (**2a**) und β -[Furyl-(2)]-acrylsäure-chlorid (**2b**) das 1-(4-Nitro-cinnamoyl)- (**3a**) und das 1-(β -[Furyl-(2)]-acryloyl)-benztriazol (**3b**) hervorgegangen.



Im Hinblick auf das ödemhemmende 1-Äthoxycarbonyl-benztriazol (**2**) und andere, aliphatische Ester- und Äthergruppierungen enthaltende Entzündungshemmer (6, 7) wurde zur Klärung des Anwendungsbereiches der Substituentenvariation die Einbeziehung entsprechender aromatischer Partialstrukturen in den Strukturverband angestrebt. Diese Untersuchungen resultierten in der Synthese des 1-(3,4,5-Trimethoxy-benzoyl)- (**3c**), 1-Phenoxy-carbonyl- (**3d**) und 1-Benzoyloxycarbonyl-benztriazols (**3e**) durch Umsetzung von **1** mit 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid (**2c**), Chlorameisensäure-phenylester (**2d**) und Chlorameisensäure-benzylester (**2e**).

Die Gegenwart von Chlor- und insbesondere Fluor-Atomen in bestimmten Entzündungshemmern, wie Indometacin (8,9), Flufenaminsäure (10) und Nifluminsäure

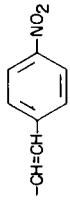
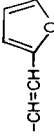
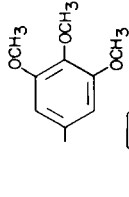

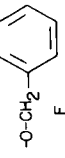
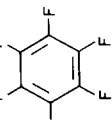
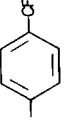
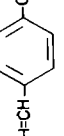
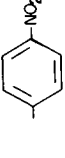
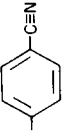
(11), motivierte die Einführung von Halogenen in den vorliegenden Strukturtyp. Mit dieser Zielsetzung durchgeführte Umsetzungen von **1** mit Pentafluor-benzoyl- (**2f**), 4-Trifluormethyl-benzoyl- (**2g**) und 4-Chlor-zimtsäure-chlorid (**2h**) haben zu 1-(Pentafluor-benzoyl)- (**3f**), 1-(4-Trifluormethyl-benzoyl)- (**3g**) und 1-(4-Chlor-cinnamoyl)-benztriazol (**3h**) geführt.

Der auffallende entzündungshemmende Effekt von Wirkstoffen, deren Struktur exocyclische stickstoffhaltende funktionelle Gruppen umfasst (12,13), legte schliesslich die zu 1-(4-Nitro-benzoyl)- (**3i**) und 1-(4-Cyan-benzoyl)-benztriazol (**3j**) führenden Umsetzungen von **1** mit 4-Nitro-benzoyl- (**2i**) und 4-Cyan-benzoylchlorid (**2j**) nahe.

Als Strukturbeweis für Verbindungstyp **3** lässt sich die Identität der durch Umsetzung von **1** mit 4-Nitro-benzoylchlorid (**2i**) erhaltenen Substanz **3i** mit einer auf unabhängigem, die 1,3-dipolare Cycloaddition von 4-Nitrobenzazid an Dehydrobenzol beinhaltendem Wege (14) erhaltenen Verbindung anführen.

Die Prüfung der erhaltenen Verbindungen auf entzündungshemmende Wirksamkeit ergab einen bemerkenswerten Befund. Im Rattenpfoten-Ödem-Test wurden bei oraler Applikation in Amylum-Gel-Suspension und in einer Dosierung von 0.16 mMol/kg innerhalb von 4 Std. die folgenden prozentualen Hemmwerte der Ödembildung gemessen: **3c** 22%, **3d** 21% **3i** 20%, **3e** 19%, **3a** 14%, **3h** 11% und 1-Cinnamoyl-benztriazol 10%. Die analgetische Wirksamkeit wurde an der Maus im Hot-Plate-Test geprüft und in Form der Latenzzeit, die verläuft, bis eine Schmerzreaktion auftritt, gemessen. Setzt man die Latenzzeit der unbehandelten Kontrollgruppe = 100%, so ergeben sich nach Applikation einer Iproz. Amylum-Gel-Suspension bei 1-Cinnamoyl-benztriazol 110% bei **3c** 106%.

Tabelle 1:
 1-Acyl-benzotriazole (3)

| Verbindung | Reaktionsmedium | Ausbeute (%) | Umkristallisationsmittel | Schmp. (°C) | Summenformel (Mol.-Gew.) | Elementaranalysen (%) |
|------------|---|--------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|--|
| | | | | | | C H N Halogen |
| a |  | 90 | Toluol | 244-245 | $C_{15}H_{10}N_4O_3$ (294.3) | Ber.: 61.22 3.43 19.04 Gef.: 61.00 3.36 18.84 |
| b |  | 58 | Äthanol | 143-144 | $C_{13}H_9N_3O_2$ (239.2) | Ber.: 65.26 3.79 17.57 Gef.: 64.99 3.85 17.61 |
| c |  | 45 | Chloroform/Petroläther (60-90°) | 126-127 | $C_{16}H_{15}N_3O_4$ (313.3) | Ber.: 61.33 4.83 13.41 Gef.: 61.10 4.83 13.43 |
| d |  | 58 | Chloroform/Petroläther (60-90°) | 109-110 | $C_{13}H_9N_3O_2$ (239.2) | Ber.: 65.25 3.79 17.57 Gef.: 65.14 3.81 17.52 |
| e |  | 80 | Äthanol | 107-108 | $C_{14}H_{11}N_3O_2$ (253.3) | Ber.: 66.39 4.37 16.60 Gef.: 66.15 4.36 16.87 |
| f |  | 76 | Äthanol | 105-106 | $C_{13}H_4F_5N_3O$ (313.2) | Ber.: 49.85 1.29 13.42 F 30.33 Gef.: 50.13 1.24 13.41 F 30.64 |
| g |  | 82 | Äthanol | 130-131 | $C_{14}H_8F_3N_3O$ (291.2) | Ber.: 57.77 2.77 14.41 F 19.57 Gef.: 57.57 2.83 14.31 F 19.27 |
| h |  | 88 | Toluol | 191-192 | $C_{15}H_{10}ClN_3O$ (283.7) | Ber.: 63.49 3.55 14.82 Cl 12.49 Gef.: 63.43 3.59 14.79 Cl 12.52 |
| i |  | 46 | Chloroform | 196-197 | $C_{13}H_9N_4O_3$ (268.2) | Ber.: 58.21 3.00 20.89 Gef.: 57.93 2.97 20.61 |
| j |  | 57 | Äthanol | 180-181 | $C_{14}H_9N_4O$ (248.2) | Ber.: 67.73 3.22 22.58 Gef.: 67.55 3.38 22.56 |

EXPERIMENTELLES

Die Schmelzpunkte wurden im Schmelzpunktmikroskop bestimmt.

a) Als Beispiel der Synthese in wässrigem Medium:

1-Phenoxy-carbonyl-benzotriazol (**3d**).

Chlorameisensäure-phenylester (**2d**) (7.8 g., 0.05 Mol) wurden langsam zu einer Lösung von 6.0 g. (0.05 Mol) Benzotriazol (**1**) und 2.0 g. (0.05 Mol) Natriumhydroxid in 75 ml. Wasser hinzugegeben. Nach einer Std. Rühren bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator i. Vak. getrocknet. Das Rohprodukt ergab nach Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther (60-90°) farblose Nadeln, Schmp. 109-110°. Ausbeute 7.0 g. (58% d. Th.).

b) Als Beispiel der Synthese in wasserfreiem Lösungsmittel:

1-(3,4,5-Trimethoxy-benzoyl)-benzotriazol (**3c**).

Zu einer Lösung von 6.0 g. (0.05 Mol) Benzotriazol (**1**) in 50 ml. Pyridin (wasserfrei) wurde langsam eine Lösung von 10.0 g. (0.055 Mol) 3,4,5-Trimethoxy-benzoylchlorid (**2c**) in 50 ml. Pyridin (wasserfrei) hinzugegeben. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der auskristallisierte Rückstand in Chloroform gelöst. Anschliessend wurde diese Lösung mit verd. Schwefelsäure, verd. Natronlauge und zum Schluss mit Wasser bis zum Erreichen eines neutralen pH-Wertes ausgeschüttelt. Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Trockenrückstand aus Chloroform/Petroläther (60-90°) umkristallisiert. Schmp. 126-127°. Ausbeute 7.1 g. (45% d. Th.).

c) Als Beispiel der Synthese in wasserfreiem Lösungsmittelgemisch: 1-Benzoyloxycarbonyl-benzotriazol (**3e**).

Eine Lösung von 8.5 g. (0.05 Mol) Chlorameisensäure-benzylester (**2e**) in 50 ml. Chloroform wurde langsam mit einer Mischung von 6.0 g. (0.05 Mol) Benzotriazol (**1**) und 4.0 g. (0.05 Mol) Pyridin in 50 ml. Chloroform versetzt. Nach 12stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde zum Reaktionsgemisch Wasser hinzugegeben. Die organische Phase wurde mit verd. Schwefelsäure, verd. Natronlauge und schliesslich mit Wasser bis zum neutralen pH behandelt.

Die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung wurde i. Vak. eingedampft und der Trockenrückstand aus Athanol umkristallisiert. Schmp. 107-108°. Ausbeute 10.2 g. (80% d. Th.).

Die experimentellen Daten finden sich in Tabelle I zusammengefasst.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln.

LITERATUR

- (1) I: A. Kreuzberger und E. Dietz, *Arzneim.-Forsch.*, **20**, 1723 (1970).
- (2) II: A. Kreuzberger und H. van der Goot, *Arch. Pharm.*, **307**, 824 (1974).
- (3) Als Teil eines Referats vorgetragen auf dem 5. Internationalen Kongress der Heterocyclischen Chemie, Ljubljana/Jugoslawien, Juli 1975.
- (4) Als Gast von der Freien Universität Amsterdam/Niederlande, Fachbereich Chemie, Fachgruppe Pharmakochemie.
- (5) A. Kreuzberger, *Deut. Apotheker-Z.*, **112**, 1606 (1972).
- (6) A. Bertolini, P. Mucci und E. Sternieri, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, **41**, 243 (1965).
- (7) J. R. Boissier und J. Fichelle-Pagny, *Therapy*, **22**, 149 (1967).
- (8) C. A. Winter, E. A. Risley und G. W. Nuss, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **141**, 369 (1963).
- (9) R. Frankl und G. Müller, *Münchener Med. Wochschr.*, **107**, 442 (1965).
- (10) C. V. Winder, J. Wax, B. Serrano, E. M. Jones und M. L. McPhee, *Arthritis Rheumat.*, **3**, 36 (1963).
- (11) C. Hoffmann und A. Faure, *Bull. Soc. Chim. France*, 2316 (1966).
- (12) E. Marazzi-Uberti und G. Coppi, *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 1451 (1967).
- (13) G. R. Bobalik und J. W. Bastian, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **166**, 466 (1967).
- (14) W. Ried und M. Schön, *Chem. Ber.*, **98**, 3142 (1965).

English Summary.

The 1-acylbenzotriazoles **3a-3j** were obtained by interaction of the corresponding carboxylic acid chlorides **2a-2j** with benzotriazole (**1**). Among the new compounds **3a-3j**, 1-(3,4,5-trimethoxy-benzoyl)- (**3c**) and 1-phenoxy-carbonyl-benzotriazole (**3d**) exhibit the strongest antiinflammatory activity.