

SYNTHESE UND ENTZÜNDUNGSHEMMENDE WIRKUNG VON 1-AROYL- UND 1-ACYL-
BENZTRIAZOLEN

Alfred Kreutzberger und Egon Dietz

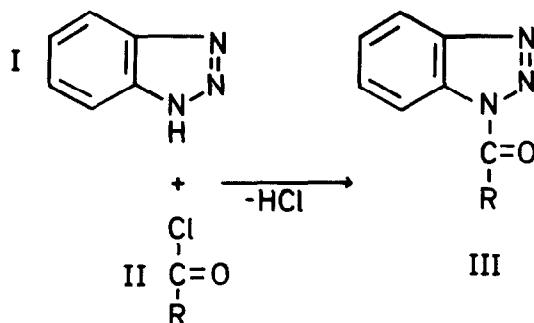
Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

(Received in Germany 18 February 1970; received in UK for publication 12 March 1970)

Untersuchungen über Struktur-Wirksamkeitsbeziehungen lassen bei einer Anzahl von Entzündungshemmern ein anelliertes heterocyclisches System als das gemeinsame Strukturelement erkennen (1). Nachdem bereits frühzeitig der therapeutische Wert des Atophans erkannt worden war (2), fanden sich später entzündungshemmende Wirkstoffe auch in den Systemen des Isochinolins (3) und des Cinnolins (4). Von den Abkömmlingen fünfgliederiger Heterocyclen zeichnet sich besonders das Indometacin durch seine vielseitige therapeutische Anwendbarkeit aus (5). Aus der Reihe der Indazole ragt das Benzydamin durch seine ausgeprägt entzündungshemmende Wirkung hervor (6), und in jüngster Zeit sind auch unter den Derivaten des Benzimidazols entsprechende Wirkstoffe aufgefunden worden (7).

In Verfolg der hier aufgezeigten Entwicklungslinie sind nunmehr geeignete Derivate der Benztriazolreihe untersucht worden. In Betracht gezogen wurden zunächst 1-Aroyl- und 1-Acyl-benztriazole (III), deren Synthese durch Reaktion der korrespondierenden Säurechloride (II) mit Benztriazol (I) realisiert werden kann. So resultiert aus der Umsetzung des 4-Chlor-benzoyl-chlorids (IIa) mit I das 1-(4-Chlor-benzoyl)-benztriazol (IIIa). Der Strukturbeweis für dieses Umsetzungsprodukt liegt in der Identität mit der auch aus Benzoldiazonium-o-carboxylat und 4-Chlor-benzazid erhältlichen Substanz (8). Die in Anlehnung an den wirkungsverstärkenden Einfluß einer Kettenverzweigung auf den entzündungshemmenden Effekt (9) durchgeführte Umsetzung von I mit Pivaloylchlorid (IIb) ergab 1-Pivaloyl-benztriazol (IIIb). Im Hinblick auf die Einbeziehung ungesättigter Seitenketten in den Strukturverband entzündungshemmender Wirkstoffe (10) wurde die Einführung einer solchen Gruppe in I durch Reaktion mit Zimtsäurechlorid (IIc) angestrebt. Das aus dieser Umsetzung hervorgegangene 1-Cinnamoyl-benztriazol (IIIc) wies bei der pharmakologischen Prüfung im Rattenpflotentest nach Applikation von Dosen bis zu 38 mg/kg einen ödemhemmenden Effekt im Bereich 25-50% Hemmung auf.

Die vorliegende Arbeit wurde dankenswerterweise vom Fonds der Chemischen Industrie durch Sachbeihilfen gefördert.



Reaktionsprodukt	R	Reaktionsmedium	Ausb. (%)	Schmp. (°C)
IIIa		Pyridin	81	138 - 139
IIIb		Pyridin	92	71 - 72
IIIc		N,N-Dimethyl-formamid	90	158 - 159

Literatur

- (1) A. Kreutzberger, Dtsch. Apotheker-Ztg. 108, 1372 (1968).
- (2) A. Nicolaier und M. Dohrn, Dtsch. Arch. klin. Med. 93, 331 (1908).
- (3) E. Seeger, W. Engel, H. Teufel und H. Machleidt, 2. Internationales IUPAC-Symposium "Pharmazeutische Chemie", Münster, 1968.
- (4) F. Schatz und T. Wagner-Jauregg, 2. Internationales IUPAC-Symposium "Pharmazeutische Chemie", Münster, 1968.
- (5) C. A. Winter, E. A. Risley und G. W. Nuss, Federat. Proc. 22, 543 (1963).
- (6) A. Bertolini, P. Mucci und E. Sternieri, Boll. Soc. ital. Biol. sperim. 41, 243 (1965).
- (7) D. Rahtz, 2. Internationales IUPAC-Symposium "Pharmazeutische Chemie", Münster, 1968.
- (8) W. Ried und M. Schön, Chem. Ber. 98, 3142 (1965).
- (9) J. B. Dick-Smith, Med. J. Australia 2, 660 (1967).
- (10) B. B. Newbould, Brit. J. Pharmacol. 24, 632 (1965).