



УКРАЇНА

ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВО

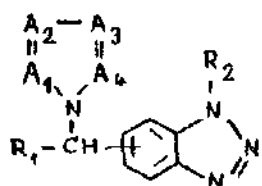
(19) UA (11) 11192 (13) C1

(51)5 C 07 D 403/10; A 61 K 31/415

ОПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД(54) СПОСІБ ОТРИМАННЯ ПОХІДНИХ ЗАМІЩЕНОГО (1Н-АЗОЛ-(ІЛМЕТИЛ)-БЕНЗТРИАЗОЛА
АБО ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИДАТНИХ СОЛЕЙ ПРИЄДНАННЯ КИСЛОТ

1

(20) 94321760, 29 03 93
 (21) 4355784/SU
 (22) 20 05 88
 (24) 25 12 96
 (31) 56 021
 (32) 01 06 87
 (33) US
 (46) 25.12.96 Бюл. № 4
 (56) 1 Европейский патент № 0165781,
 кл. А 61 К 31/415, 1985
 2 Патент США № 4410 539, кл. А 61 К 31/415,
 опублик. 1983
 (72) Альфонс Герман Маргарета Реймакерс
 (BE), Едді Жан Едгар Фрейн (BE), Йозефус
 Людовікус Хубертус Ван Гелдер (BE), Марк
 Гастон Вене (BE)
 (73) Жансен Фармасетіка Н В (BE)
 (57) Способ получения производных заме-
 щенного (1Н-азол-1-илметил) бензтриазола
 общей формулы

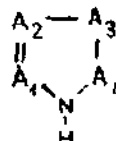


где $A_1 = A_2 - A_3 = A_4$ - двухвалентный радикал
 формулы

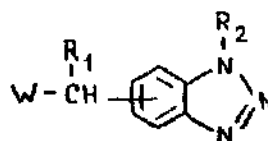
- $\text{CH} = \text{N} - \text{CH} = \text{CH} -$ (a-1)
- $\text{CH} = \text{N} - \text{C} = \text{N} -$ (a-2) или
- $\text{CH} = \text{N} - \text{N} = \text{CH} -$ (a-3)

2

R_1 -алкил C_1-C_4 , фенил незамещенный или
 замещенный галоидом трифторметилом,
 алкилом (C_1-C_4) или (C_1-C_4) - алкилокси-
 группой или нафталенил радикал; R_2 - алкил
 C_1-C_6 или (C_1-C_6)-алкилоксигруппа, или их
 фармацевтически приемлемых солей присо-
 единения кислот, о т л и ч а ю щ и с я тем,
 что азол общей формулы II



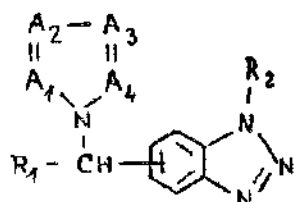
алкилируют бензтриазолом общей формулы
 III



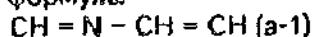
где W - удаляемая реакционная группа, на-
 пример, галоид или сульфоксигруппа, в ор-
 ганическом растворителе, например,
 ароматическом углеводороде, кетоне, эфире,
 в полярном растворителе или смеси этих
 растворителей, в случае необходимости в
 присутствии основания такого как гидро-
 окись щелочного или щелочноземельного
 металла, карбоната, бикарбоната или гид-
 рида щелочного металла, или органическо-
 го основания и в случае необходимости
 полученное соединение переводят в его
 фармацевтически пригодную кислотно-ад-
 дитивную соль

(19) UA (11) 11192 (13) C1

Данное изобретение относится к способу получения новых производных бензтриазола общей формулы I



где $A_1 = A_2 = A_3 = A_4$ - двухвалентный радикал формулы



$\text{CH} = \text{N} - \text{C} = \text{N} \text{ (a-2)}$ или $\text{CH} = \text{N} - \text{N} = \text{CH} \text{ (a-3)}$

R_1 - C₁₋₄ алкил, фенил, незамещенный или замещенный галоидом, трифторметилом, C₁₋₄ алкилом или C₁₋₄ алкилоксигруппой, или на таленилрадикал;

R_2 - C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкилоксирадикал; или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, обладающих способностью ингибировать действие фермента ароматазы.

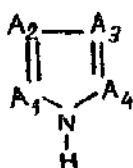
Известны N-замещенные производные имидазоле [1] в качестве ингибиторов ароматазы, полезные при лечении эстрогензависимых заболеваний.

Известны также производные (1H-имидазол-1-илметил)-замещенных индолов, которые являются полезными в качестве ингибиторов тромбоксан-синтетазы.

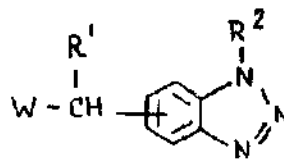
Соединения настоящего изобретения отличаются от известных ранее по структуре, т. к. вновь полученные соединения содержат бензтриазольный остаток, и/или по их способности ингибировать действие фермента-ароматазы. Соединения настоящего изобретения могут быть полезными при терапевтическом лечении и предупреждении заболеваний у млекопитающих, вызываемых эстрогенными гормонами.

Цель изобретения - получение новых производных бензотриазола, обладающих улучшенными свойствами, чем известные структурные аналоги.

Поставленная цель достигается способом получения производных замещенного (1H-азол-1-илметил) бензтриазола, который заключается в том, что азол общей формулы II



алкилируют бензтриазолом общей формулы III



где W является удаляемой реакционной группой, такой как, например, галоген, предпочтительно хлор, бром или йод, сульфонилоксигруппа, например, метилсульфонилокси- или 4-метилбензол-сульфонилокси-группа, в присутствии подходящего органического растворителя, такого как, например, ароматический углеводород, например бензол, метилбензол, диметилбензол, и тому подобные; кетон, например, ацетон, 4-метил-2-пентанон и тому подобные; простой эфир, например, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и тому подобные; полярный апротонный растворитель, например, N, N-диметилформамид (ДМФА), N, N-диметилацетамид (ДМАЦ), диметилсульфоксид (ДМСО), 1-метил-2-пирролидинон, ацетонитрил, гексаметилфосфотриамид (ГМФТА), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2-(1H)-пиримидон (ДМПИ), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (ДМИМ), бензонитрил и тому подобные; и смеси таких растворителей, чтобы повысить скорость реакции, возможны повышенные температуры. В некоторых случаях реакция может быть проведена даже при температуре кипения с обратным холодильником всей реакционной смеси. Добавление соответствующего основания, такого, как например, карбонат, гидрокарбонат, гидроокись, амид или гидрид щелочного или щелочноземельного металла, например, гидроокись натрия, гидроокись калия, гидрид натрия и тому подобные, или органическое основание, такое как, например, N,N-диметил-4-пиридинамин, пиридин, триэтиламин или N-(1-метилэтил)-2-пропанамин, может быть применено, чтобы связывать кислоту, которая выделяется в ходе реакции. В некоторых случаях может быть полезным использовать избыток азола (II) или превратить его до его металлической солевой формы, в частности, его солевую форму щелочного металла, следуя известным в данной области методикам, таким как, например, обработка азола (II) гидроокисью, алкоксидом, или гидридом щелочного металла.

Соединения формулы (I) имеют основные свойства и, следовательно, они могут быть превращены в их терапевтически активные нетоксичные солевые формы при присоединении кислот путем обработки с

соответствующими кислотами, такими, как например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородная кислота, например, хлористоводородная, бромистоводородная и тому подобные, и серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобные; или органические кислоты, такие как например, уксусная, пропионовая, гликолевая, молочная, пировиноградная, щавелевая, малоновая, янтарная, фумаровая, малеиновая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-метилбензолсульфоновая, циклогексансульфаминовая, 2-оксибензойная, 4-амино-2-оксибензойная и тому подобные кислоты.

Получение исходных соединений.

Пример 1.

а) Раствор 14 частей (4-хлор-3-нитрофенил) (4-фторфенил)-метанона в 69 частях 2-пропанамина перемешивают в течение ночи при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционную смесь выливают в воду. Выпадающий осадок отфильтровывают и промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают, получая 14,7 частей (97,2%) (4-фторфенил)-(4-((1-метилэтил)-амино))-3-нитрофенил)-метанона в виде остатка (соединение 1).

б) Раствор 14,7 частей (4-фторфенил)-(4-((1-метилэтил)-амино))-3-нитрофенил)-метанона в 120 частях этанола гидрируют при давлении $2 \cdot 10^5$ Па с помощью 3 частей катализатора — никеля Ренея. После поглощения вычисленного количества водорода, катализатор отфильтровывают над диатомовой землей и фильтрат выпаривают, получая 12,3 частей (92,1%) ((3-амино-4-((1-метилэтил)-амино))-фенил)-(4-фторфенил)-метанона в виде остатка (соединение 2).

в) К перемешиваемому и охлаждаемому (5°C) раствору 12,3 частей ((3-амино-4-((1-метилэтил)-амино))-фенил)-(4-фторфенил)-метанона в 150 частях 6 н. раствора соляной кислоты добавляют 4,7 частей нитрита натрия. После завершения добавления перемешивание продолжают в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь обрабатывают раствором карбоната калия до pH 9 и продукт реакции экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают, получая 17 частей (100%) (4-фторфенил)-((1-метилэтил)-1Н-бензотриазол-5-ил)-метанона в виде остатка (соединение 3).

г) К перемешиваемому раствору 17 частей (4-фторфенил)-[1-(1-метилэтил)-1Н-бензотриазол-5-ил]-метанона в 80 частях этанола добавляют 3,4 частей боргидрида натрия. После перемешивания в течение

1 часа при комнатной температуре реакционную смесь нейтрализуют до pH 7. Реакционную смесь концентрируют и продукт реакции экстрагируют этилацетатом. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метанола (98:2) по объему, в качестве элюента. Чистые фракции собирают, элюент выпаривают, получая 10,7 частей (62,5%) α -(4-фторфенил)-1-(1-метилэтил)-1Н-бензотриазол-5-метанола в виде остатка (соединение 4).

Подобным образом получают также:

— 1-циклопропил- α -(4-фторфенил)-1Н-бензотриазол-5-метанол в виде остатка (соединение 5);

— 1-циклогексил- α -(4-фторфенил)-1Н-бензотриазол-5-метанол в виде остатка (соединение 6).

Пример 2.

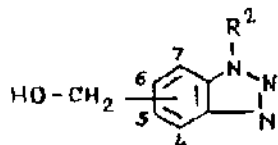
а) Смесь 50 частей 4-хлор-3-нитробензойной кислоты и 222 частей 1-бутанамина перемешивают в течение 3 часов при температуре кипения с обратным холодильником. После охлаждения и выпаривания избытка 1-бутанамина, реакционную смесь подкисляют 2 н. раствором серной кислоты до pH 1. Выпадающий в осадок продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 59 частей (100%) 4-(бутиламино)-3-нитробензойной кислоты (соединение 7).

б) Смесь 50 частей 4-(бутиламино)-3-нитробензойной кислоты и 240 частей метанола гидрируют в аппарате Парра при давлении $3 \cdot 10^5$ Па и при комнатной температуре с помощью 40 частей катализатора — никеля Ренея — в атмосфере азота. После поглощения вычисленного количества водорода катализатор отфильтровывают над диатомовой землей и фильтрат выпаривают досуха, получая 43,7 частей (100%) 3-амино-4-(бутиламино)-бензойной кислоты; т. пл. 158°C (соединение 8).

в) К перемешиваемой и охлаждаемой смеси 43,7 частей 3-амино-4-(бутиламино)-бензойной кислоты и 200 частей 6 раствора соляной кислоты по каплям добавляют раствор 22 частей нитрита натрия в малом количестве воды. После завершения добавления реакционную смесь перемешивают в течение 4 часов при $10-20^\circ\text{C}$. Продукт реакции отфильтровывают, промывают с помощью 30 частей воды и кристаллизуют из смеси ацетона и этилацетата. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 33,3 частей (72,6%) 1-бутил-1Н-бензотриазол-5-карбоновой кислоты; т. пл. $192,5^\circ\text{C}$ (соединение 9).

г) К перемешиваемой и охлаждаемой (0°C) суспензии 23,4 частей литийалюминийгидрида в 270 частях сухого тетрагидрофурана добавляют по порциям 45 частей 1-бутил-1Н-бензотриазол-5- карбоновой кислоты. После завершения добавления, перемешивание продолжают в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь гидролизуют с помощью 50 частей воды. Содержимое фильтруют и промывают смесью дихлорметана и метанола (90:10) по объему. Фильтрат выпаривают досуха и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метанола (98:2) по объему в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают, получая 18 частей (42,7%) 1-бутил-1Н-бензотриазол-5-метанола в виде маслянистого остатка (соединение 10)

Подобным образом получают также следующие соединения общей формулы



приведенные в табл. 1

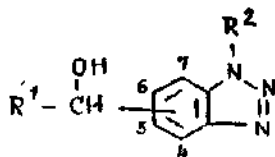
Пример 3.

а) К перемешиваемой смеси 7,4 частей перманганата калия, 0,6 частей 2-(2-метоксизтокси)-N,N-бис(2-(2-метоксизтокси)-этил)-этанамина и 130 частей дихлорметана по каплям добавляют раствор 7,6 частей 1-метил-1Н-бензотриазол-7-метанола в дихлорметане. После завершения добавления перемешивание продолжают в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтруют над диатомовой землей и промывают дихлорметаном. Органический слой промывают 30-ю частями 2 раствора соляной кислоты, а затем раствором карбоната натрия высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метанола (98:2) по объему в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают, получая 3,5 частей (46,6%) 1-метил-1Н-бензотриазол-7-карбоксальдегида; т. пл. 126°C (соединение 18).

б) К перемешиваемому и кипящему с обратным холодильником реактиву Гриньяра, заранее полученному исходя из 8,15 частей 1-бром-3-фторбензола, 1,2 частей магния и малого количества диэтилового эфира добавляют раствор 5 частей 1-метил-1Н-бензотриазол-7-карбоксальдегида в 80 частях диэтилового эфира. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь выливают

в 300 частей воды. Продукт реакции экстрагируют трижды с помощью 65 частей дихлорметана. Соединенные экстракты высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток перемешивают в течение 15 минут в 100 частях воды и 13 частях петролейного эфира при комнатной температуре. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 7,6 частей (95,2%) α-(3-фторфенил)-1-метил-1Н-бензотриазол-7-метанола; т. пл. 152°C (соединение 19).

Подобным образом получают также следующие соединения общей формулы



приведенные в табл. 2.

Пример 4.

а) Смесь 36,5 частей 1-бутил-1Н-бензотриазол-5-метанола, 35 частей окиси марганца (IV) и 390 частей дихлорметана перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Окись марганца (IV) отфильтровывают над диатомовой землей, а другую часть из 35 частей окиси марганца (IV) добавляют к фильтрату. После перемешивания в течение 12 часов при комнатной температуре содержимое фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя дихлорметан в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают, получая 15,3 частей (42,2%) 1-бутил-1Н-бензотриазол-5-карбоксальдегида в виде остатка (соединение 56).

б) К перемешиваемому и охлаждаемому (-78°C) раствору 7,2 частей 3-бромтиофена в 70 частях диэтилового эфира добавляют 30 частей 1,6 М раствора 1-бутиллития в гексане. После перемешивания в течение 20 мин при этой низкой температуре, раствор 6 частей 1-бутил-1Н-бензотриазол-6-карбоксальдегида в диэтиловом эфире добавляют к предыдущей смеси. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при -78°C ~ -40°C. Содержимое выливают в 200 частей ледяной воды и продукт реакции экстрагируют трижды с помощью 56 частей диэтилового эфира. Объединенные экстракты высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метанола (98:2 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из диизопропилового эфира. Продукт ре-

акции отфильтровывают и высушивают, получая 5 частей (58,9%) 1-бутил- α -(3-тиенил)-1Н-бензотриазол-5-метанола; т. пл. 80°C (соединение 57).

Подобным образом получают также 1-бутил- α -(2-тиенил)-1Н-бензотриазол-5-метанол в виде остатка (соединение 58).

Пример 5.

а) К перемешиваемой смеси 496 частей хлористого алюминия в 900 частях бензола по каплям добавляют раствор 256 частей хлористого 4-фтор-3-нитробензоила в 225 частях бензола при $\pm 10^\circ\text{C}$.

После завершения добавления перемешивание продолжают сначала в течение 1,5 ч в ледяной бане, а затем в течение 8 ч при комнатной температуре. Смесь нагревают до 60°C, охлаждают заново и выливают в раздробленный лед и 180 частей концентрированной соляной кислоты. Разделенный органический слой высушивают, фильтруют и концентрируют. Концентрат растворяют в 2100 частях диизопропилового эфира, раствор обрабатывают диатомовой землей и активированным древесным углем. После фильтрации фильтрат концентрируют. Кристаллизующийся продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 223 частей (73%) (4-фтор-3-нитрофенил) фенилметанона; т. пл. 59°C (соединение 59).

б) К охлаждаемому (ледяной баней) раствору 24,5 частей (4-фтор-3-нитрофенил) фенилметанона в 120 частях метанола добавляют по частям 1,5 частей боргидрида натрия. После завершения добавления перемешивание продолжают в течение 15 минут при 0°C. Раствор 3 частей уксусной кислоты в 25 частях воды добавляют по каплям к смеси. После завершения добавления смесь концентрируют. К остатку добавляют воду и продукт реакции экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и концентрируют, получают 25,1 частей (100%) 4-фтор-3-нитро- α -фенилбензолметанол в виде маслообразного остатка (соединение 60).

в) Смесь 25 частей 4-фтор-3-нитро- α -фенилбензолметанола, 2 частей гидразин моногидрата и 80 частей этанола перемешивают в течение 1,5 часов при температуре кипения с обратным холодильником. После охлаждения добавляют 20 частей 10 н. раствора соляной кислоты. После концентрирования остаток промывают дважды с помощью 50 частей воды и растворяют в растворе 300 частей метанола (10%) в хлороформе. Органический слой высушивают, фильтруют и концентрируют, получая 23,8 частей (98,6%) 1-окси- α -фенил-1Н-бензотри-

азол-6-метанола в виде остатка (соединение 61).

г) К перемешиваемому раствору 1,2 частей гидроокиси натрия в 40 частях метанола добавляют 7,8 частей 1-окси- α -фенил-1Н-бензотриазол-6-метанола. После концентрирования к концентрату добавляют 18 частей толуола. Растворитель выпаривают заново и остаток растворяют в 27 частях N,N-диметилформамида. Немедленно добавляют 5,52 частей 1-йодбутана и содержащее перемешивают в течение 30 минут при 50°C. После концентрирования добавляют 30 частей воды. Затвердевающий продукт реакции отфильтровывают, промывают водой и растворяют в дихлорметане. Органический слой высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток кристаллизуют из 17,5 частей диизопропилового эфира. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 7,8 частей (87,4%) 1-бутоксид- α -фенил-1Н-бензотриазол-6-метанола; т. пл. 89,2°C (соединение 62).

Подобным образом получают также:

– 1-этоксид- α -фенил-1Н-бензотриазол-6-метанол; т. пл. 102,5°C (соединение 63);

– 1-(1-метилэтоксид)- α -фенил-1Н-бензотриазол-6-метанол; т. пл. 109,6°C (соединение 64);

– 1-метоксид- α -фенил-1Н-бензотриазол-6-метанол; т. пл. 89,4°C (соединение 65);

– α -фенил-1-пропокси-1Н-бензотриазол-6-метанол; т. пл. 104,1°C (соединение 66).

Пример 6.

а) К перемешиваемому раствору 5,2 частей 1-окси- α -фенил-1Н-бензотриазол-6-метанола в 30 частях диметилсульфоксида добавляют 0,96 частей 50-процентной дисперсии гидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают до тех пор, пока не перестанет выделяться водород. После добавления 23,34 частей этилового эфира 2-бромуксусной кислоты содержащее перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляют 1,38 частей карбоната калия и перемешивание продолжают в течение 3 ч при 50°C. Диметилсульфоксидный слой выпаривают, и остаток растворяют в воде и 20 частях 1н. раствора соляной кислоты. Продукт реакции экстрагируют смесью хлороформа и метанола (90:10 по объему). Экстракт высушивают, фильтруют и концентрируют. Концентрат кристаллизуют из 32,5 частей дихлорметана. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 3,1 частей (68,8%) α -фенил-1Н-бензотриазол-5-метанола; т. пл. 143,0°C (соединение 67).

б) Смесь 22,5 частей α -фенил-1Н-бензотриазол-5-метанола, 4,8 частей 50-процент-

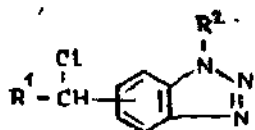
ной дисперсии гидрида натрия и 90 частей N,N-диметилформамида перемешивают до тех пор, пока не прекратится образование водорода. После добавления 14,2 частей йодистого метила перемешивание продолжают в течение 30 минут при комнатной температуре. Смесь концентрируют. Концентрат растворяют в 50 частях воды и продукт реакции экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и концентрируют. Концентрат очищают фильтрацией над силикагелем, используя смесь хлороформа и метанола (99:1 по объему) в качестве элюента. Целевую фракцию собирают и элюент выпаривают. Два изомера разделяют путем кристаллизации из этилацетата. Первый изомер дополнительно очищают путем кристаллизации из этилацетата. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 3 части (12,5%) 1-метил- α -фенил-1H-бензотриазол-6-метанола; т. пл. 145°C (соединение 68).

Другой изомер собирают и кристаллизуют трижды из этилацетата. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 3,3 частей (13,8%) 1-метил- α -фенил-1H-бензотриазол-5-метанола; т. пл. 129°C (соединение 69).

Пример 7.

К перемешиваемому раствору 6,5-30 частей 1-бутил- α -(3-хлорфенил)-1H-бензотриазол-6-метанола в 45 частях тетрагидрофурана добавляют 3,7 частей хлористого трионила при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрируют. Продукт реакции экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают разбавленным раствором гидрокарбоната натрия, высушивают, фильтруют и выпаривают, получая 6,2 (88,3%) 1-бутил-6-[хлор-(3-хлорфенил)-метил]-1H-бензотриазол в виде остатка (соединение 70).

Подобным образом получают также соединения общей формулы



приведенные в табл.3, и 6-(бромфенилметил)-1-метил-1H-бензотриазол монобромгидрат (соединение 125).

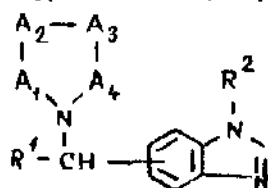
Пример 8. Смесь 245 частей α -(4-хлорфенил)-1-метил-1H-бензотриазол-6-метанола и 1500 частей раствора бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте перемешивают в течение 2,5 ч при 40°C. Реакционную смесь выпаривают при 60°C и остаток перемешивают в дихлорметане. После охлажде-

ния до 10°C, выпадающий в осадок продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 285 частей (76,6%) монобромгидрата 6-[бром-(4-хлорфенил)-метил]-1-метил-1H-бензотриазола (соединение 126).

Б. Получение целевых соединений

Пример 9. Смесь 4 частей 5-(хлорфенилметил)-1-метил-1H-бензотриазола, 5,65 частей 1H-имидазола и 20 частей ацетонитрила перемешивают в течение 1,5 ч при температуре кипения с обратным холодильником. После концентрирования добавляют 450 частей воды и продукт реакции экстрагируют дихлорметаном. Экстракт высушивают, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью фильтрации над силикагелем, используя смесь хлороформа и метанола (95:5 по объему в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в нитратную соль в 45 частях тетрагидроfurата. Соль отфильтровывают, промывают тетрагидрофураном и высушивают получая 3,9 частей (80,2%) 5-[(1H-имидазол-1-ил)-фенилметил]-1-метил-1H-бензотриазол мононитрата; т. пл. 111,9°C (соединение 1).

Подобным образом получают также следующие соединения общей формулы:



приведенные в табл. 4.

Пример 10. Раствор 203 частей монобромгидрата 6-[бром-(4-хлорфенил)-метил]-1-метил-1H-бензотриазола и 170 частей 1H-имидазола в 13 частях толуола перемешивают в течение 28 часов при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционной смеси позволяют охладиться до 80°C, а затем выпаривают эту смесь. Маслянистый остаток растворяют в дихлорметане. Органический слой промывают разбавленным раствором соляной кислоты. Разделенный водный слой обрабатывают раствором гидроксида натрия и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные дихлорметановые слои промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метанола (95:5 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. К остатку добавляют 210 частей диэтилового эфира и содержимое оставляют стоять в течение трех суток. Твердый продукт реакции от-

фильтровывают и высушивают при 50°C, получая 48,1 частей (29,7%) 6-[(4-хлорфенил)-(1H-имидазол-1-ил)-метил]-1-метил-1H-бензотриазола; т. пл. 87,7°C (соединение 52).

Пример 11. К перемешиваемому раствору 28,4 частей 1H-триазола 1, 2, 4 в 135 частях N,N-диметилформамида добавляют 11,4 частей 80% дисперсии гидрида натрия в атмосфере азота. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре раствор 40 частей 6-[(4-хлорфенил)-метил]-1-метил-1H-бензотриазола в 90 частях N,N-диметилформамида добавляют к смеси. Содержимое перемешивают в течение 1 ч при 60°C. Реакционную смесь разбавляют 50 частями воды и содержимое выпаривают. Остаток экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метанола (99:1 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из смеси ацетона и диэтилового эфира. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 13 частей (29,2%) 6-[(4-хлорфенил)-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-метил]-1-метил-1H-бензотриазола; т. пл. 178,9°C (соединение 53).

Пример 12. К перемешиваемому раствору 4,25 частей 1H-1,2,4-триазола в 47 частях N,N-диметилформамида добавляют 2 части 50-процентной дисперсии гидрида натрия в атмосфере азота. Содержимое перемешивают в течение 1 ч при 50°C, а затем охлаждают до комнатной температуры. Продукт реакции экстрагируют этилацетатом. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь дихлорметана и метанола (95:5 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают, элюент выпаривают. Остаток превращают в щавелевокислую соль в ацетоне. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси ацетонитрила и диэтилового эфира. Продукт реакции отфильтровывают и высушивают, получая 2,8 частей (33,7%) щавелевокислой соли (1:1) 6-[(3-хлорфенил)-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-метил]-1-метил-1H-бензотриазола; т. пл. 125,0°C (соединение 54).

В. Фармакологические примеры

Полезное ингибирование активности ароматазы соединений формулы (I) может быть продемонстрировано в следующих методиках испытаний.

Пример 18. Испытание ин-витро-ингибирования активности ароматазы.

Например, можно исследовать действие соединений настоящего изобретения на превращение 1,2(3H)-андростендиона в эстрон и эстрадиол в присутствии плацентарных микросом человека, следуя методикам, аналогичным описанным в J. Steroid. Biochem. 7,78, 1976. Плацентарные микросомы человека разбавляют в буферном растворе фосфата калия (0,1 M, pH 7,4), чтобы получить примерно 50-процентную конверсию андрогенов в эстрогены (содержание белка примерно 0,5 мг). Четыре мл плацентарных микросом человека инкубируются в конечном объеме 5 мл вместе с 0,2 мКи (микрокури) 1,2(3H)-андростендионом, 2 мкг андростендионом и 5 мкл испытуемого соединения и/или диметилсульфоксида (ДМСО). Кроме того, инкубационная смесь содержит НАДРН-регенерирующую систему, состоящую из АТФ (аденозин-трифосфат) (2,48 ммоль), НАДФ (0,97 ммоль), глюкозы-6-фосфата (8,22 ммоль), глюкозы-6-фосфат-дегидрогеназы (0,98 единиц) и $MgCl_2$ (2,46 ммоль). Реакцию инициируют добавлением андростендиона, и она протекает в течение 30 минут при 37°C. Во время инкубационного периода смеси газифицируют воздухом. В этом испытании ароматизация андростендиона приводит к созданию (3H)- H_2O , который выделяется путем экстракции образцов с помощью хлороформа, чтобы удалить свободный стероид. Образцы отсчитываются в жидком сцинтилляционном спектрометре и процент ингибирования определяется путем сравнения результатов с контрольными образцами, инкубированными (выращенными) без ингибитора.

Действия соединений настоящего изобретения представляются в таблице 1, колонка (а) в виде концентрации в микромолях (мКм) соединения, требуемого для получения 50-процентного ингибирования синтеза эстрогена (IC_{50} -величины).

Пример 19. Ин-виво-ингибирование активности ароматазы.

Недоразвитых крыс-самок Вистара весом 120 г инъецируют подкожно с 200 м.Е. (международных единиц) гонадотропина из сыворотки жеребой кобылы (ГСЖК). Спустя 90 ч, 1 мг/кг испытуемого соединения, растворенного в 0,5 мл 20-процентного раствора полиэтиленгликоля в воде, вводят перорально кормлением через зонд. Контрольные животные получали только 20-процентный полиэтиленгликоль. Спустя два часа после приема лекарства или плацебо крыс убивают декапитацией (обезглавливанием) и кровь из туловища собирают на определение гепарина. Концентрации эстрадиола в плазме измеряют с помощью

стандартных радио-иммунологических методов. Проценты выделения эстрадиола по отношению к контрольным указаны в колонке (6) таблицы. Результаты в этой таблице представляются для демонстрации полезных фармакологических свойств всех соединений в пределах объема формулы (I) по сравнению с известными веществами Миконазолом и кетоконазолом.

Приведенные выше данные ясно показывают, что все вновь полученные соединения, независимо от их заместителей, являются

значительно активнее известных аналогов по действию.

Кроме того, вновь полученные соединения можно рассматривать как низкотоксичные соединения. Испытываемые соединения применялись к крысам в дозе 40 мг/кг. Не было зафиксировано летального исхода для соединений № 2, 7, 13, 14, 25, 26, 27, 28, 30, 41, 43, 44, 47, 48, 51, 53.

Следовательно, ЛД₅₀ – величина для указанных соединений значительно превышает 40 мг/кг веса тела.

Таблица 1

Соединение, №	R ²	P	Основание/соль	Т.пл., °C
11	-CH ₃	7	Основание	106
12	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	То же	Остаток
13	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	—"	То же
14	-CH ₃	4	—"	—"
15	-CH ₃	5	—"	—"
16	-CH ₃	6	—"	Масло
17	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	4	—"	Остаток

Примечание: P – положение замещения на бензольном остатке бензотриазольного гетероцикла.

Таблица 2

Соединение, №	R ¹	R ²	P	Основание/соль	Т.пл., °C
20	Фенил	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	Основание	125
21	Фенил	-CH ₃	7	То же	Остаток
22	H ₃ C-	-CH ₃	7	—"	126
23	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	—"	Остаток
24	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	—"	112
25	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	—"	Остаток
26	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	—"	То же
27	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	—"	—"
28	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	—"	116
29	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	—"	128
30	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	—"	Остаток
31	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	То же
32	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	5	—"	—"
33	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
34	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"

Продолжение табл. 2

Соединение, №	R ¹	R ²	P	Основа- ние/соль	Т.пл., °C
35	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	Основание	Остаток
36	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	То же	То же
37	CH ₃ -(CH ₂) ₂	-CH ₃	5	—"	—"
38	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	Масло
39	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	Остаток
40	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	То же
41	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
42	H ₃ C-	-CH ₃	6	—"	—"
43	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
44	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	82
45	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	Остаток
46	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	То же
47	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
48	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
49	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
50	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
51	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
52	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
53	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
54	2-нафталинил	-CH ₃	6	—"	—"
55	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"

Таблица 3

Соединение, №	R ¹	R ²	P	Основа- ние/соль	Т.пл., °C
71	Фенил	-O-CH-(CH ₃) ₂	6	HCl	Масло
72	То же	-OCH ₃	6	HCl	Остаток
73	—"	-O-CH ₂ -CH ₃	6	HCl	То же
74	—"	-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	6	HCl	Масло
75	—"	-CH ₃	6	Основание	То же
76	—"	-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	HCl	—"
77	—"	-CH ₃	5	Основание	—"
78	—"	—"	—"	—"	—"
79	—"	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	Основание	Остаток
80	—"	—"	—"	—"	—"
81	—"	-CH ₃	7	Основание	То же
82	CH ₃ -	-CH ₃	7	То же	—"
83	CH ₃ -	-CH ₃	7	—"	—"
84	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	—"	—"
85	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	—"	—"
86	—"	—"	—"	—"	—"

Продолжение табл. 3

Соединение, №	R ¹	R ²	P	Основание/ соль	T пл., °C
87	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	Основание	Остаток
88	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	То же	То же
89	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	—"	—"
90	-CH ₃ -(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	—"	—"
91	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	—"	—"
92	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	—"	—"
93	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
94	-CH ₃ -(CH ₂) ₂	-CH ₃	5	—"	—"
95	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
96	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
97	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
98	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
99	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
100	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CH ₃	6	—"	—"
101	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
102	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
103	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
104	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
105	CH ₃ -	-CH ₃	6	—"	—"
106	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
107	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
108				—"	—"
109	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
111	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	—"	—"
113	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
114	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH(CH ₃) ₂	5	—"	—"
115	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
116	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
117	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	—"	—"
120	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
121	2-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
122	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"
123	2-нафталинил	-CH ₃	6	—"	—"
124	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	—"	—"

Таблица 4

Соединение, №	R ¹	R ²	-A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	P	Основание/соль	T, пл °C
2	Фенил	-O-CH-(CH ₃) ₂	-CH=CH=CH-	66	H O ₃	103
3	То же	-O-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	H O ₃	93
4	"	-O-CH ₂ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	H O ₃	98
5	"	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	H O ₃	120
6	"	-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	H O ₃	86
7	"	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	112
8	"	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	7	HCl	225
9	"	-CH ₃	-CH=CH=CH-	7	Основание	192
10	CH ₃ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	7	Основание	180
11	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	7	(COOH) ₂	85
12	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	7	(COOH) ₂	144
13	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	99
14	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	91
15	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	89
16	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	7	HCl	212
17	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	124
18	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	7	Основание	182
19	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	7	Основание	195
20	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	71
21	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	5	Основание	150
22	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	5	Основание	112
23	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	5	Основание	146
24	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	5	(COOH) ₂	152
25	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	90
26	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	96
27	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂ 5 H ₂ O	90
28	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	Основание	95
29	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	5	Основание	143,2
30	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	189,9
31	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	5	(COOH) ₂	120,8
32	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	5 ^{*)}	1:1	100,5
33	CH ₃ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	Основание	116,8
34	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	5	(COOH) ₂	131,2
35	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	5	(COOH) ₂	166,4
36	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	5	(COOH) ₂ 0,5 H ₂ O	135,7
37	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH=CH-	5	(COOH) ₂ 0,5 H ₂ O	152,9
38	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	(COOH) ₂	104,2
39	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	0,5 H ₂ O	119,8
40	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	5	Основание	172,4
41	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH=CH-	6	HCl/H ₂ O	151,2
42	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH-(CH ₃) ₂	-CH=CH=CH-	5	Основание	155,3

Продолжение табл 4

Соединение, №	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	P	Основание/соль	T,пл.
43	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	(COOH) ₂ 0,5 H ₂ O	107,7
44	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	(COOH) ₂	136,2
45	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	(COOH) ₂	136,2
46	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	5	Основание	180,1
47	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	(COOH) ₂ 0,5 H ₂ O	89,9
48	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	(COOH) ₂ 0,5 H ₂ O	132,6
49	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	(COOH) ₂ 0,5 H ₂ O	140,9
50	2-нафталинил	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	0,5 H ₂ O	148,8
51	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH- =CH-	6	(COOH) ₂	144,2

*) малеинат

Таблица 5

Соединение	Ин-витро ингибирование ароматозы Величины IC ₅₀ (мкМ)	Ин-витро ингибирование ароматозы, % выделения эстрадиола
2	0,0160	20
4	0,0160	-
6	0,0120	-
7	0,0257	7
13	0,0226	2
14	0,0182	7
20	0,0075	-
25	0,0253	6
26	0,0159	7
27	0,0222	7
28	0,0342	8
30	0,0246	5
39	0,0339	2
41	0,0166	6
43	0,0183	1
44	0,0222	7
47	0,0188	3
48	0,0215	8
49	0,0277	-
50	0,0170	48
51	0,0180	-
53	0,0257	3
Миконазол	1,7	-
Кетоконазол	1	-

Упорядник

Техред М.Моргентал

Коректор Л. Філь

Замовлення 4052

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл., 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул.Гагаріна, 101

