



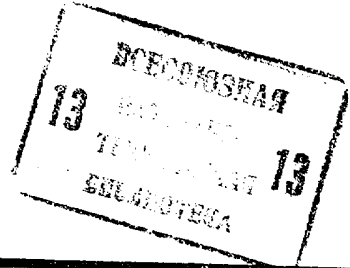
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1179927** **A**

(51)4 С 07 D 249/18 // А 61 К 31/41

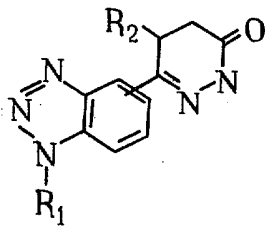
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3463049/23-04
- (22) 14.07.82
- (31) P31 29447.2
- (32) 25.07.81
- (33) DE
- (46) 15.09.85. Бюл. № 34
- (72) Норберт Хауэль, Фолькхард Ау-
стель, Иоахим Гейдер, Манфред Рейф-
фен (DE), Вилли Дидерен (NL) и Валь-
тер Хаарманн (DE)
- (71) Др Карл Томэ ГмбХ (DE)
- (53) 547.791.07 (088.8)
- (56) Organic Syntheses Coll. New-
York. John Willy. Sons. Jnk, 1955,
vol. 3, p. 106-108.
- Патент США № 4361563,
кл. С 07 D 403/04, опублик. 1982.

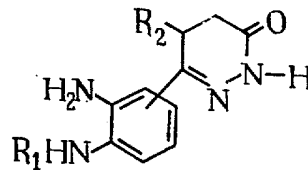
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОД-
НЫХ БЕНЗТРИАЗОЛА общей формулы (I)



где R₁ - C₁-C₃-алкил, циклопропиль-
ная группа, алкильная груп-
па с 1-3 атомами углерода,

замещенная пиридилом или
фенилом, незамещенным или
замещенным гидроксиллом, од-
ной или двумя метоксигрупп-
пами или аминогруппой и
двумя атомами галогена, ал-
кильная группа с 2-4 атома-
ми углерода, замещенная на
конце гидроксиллом, фенил,
замещенный атомом галоген-
на, метоксифенилсульфо-
нильная группа, алканоиль-
ная группа с 1-6 атомами
углерода, незамещенная или
замещенная фенилом, меток-
сифенилом или циклогекси-
лом;

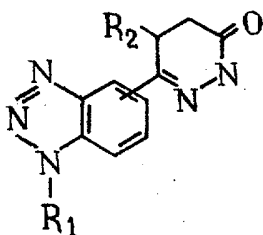
R₂ - C₁-C₃-алкил,
отличающийся тем, что,
соединение общей формулы (II)



где R₁ и R₂ имеют указанные значения,
подвергают взаимодействию с неорга-
ническим или органическим нитритом
с последующим выделением целевого
продукта.

(19) **SU** (11) **1179927** **A**

Изобретение относится к способу получения новых производных бензтриазола, обладающих фармакологической активностью, в частности к способу получения производных бензтриазола общей формулы



где R_1 - C_1-C_3 -алкил, циклопропильная группа, алкильная группа с 1-3 атомами углерода, замещенная пиридиллом или фенилом, незамещенным или замещенным гидроксилом, одной или двумя метоксигруппами или аминогруппой и двумя атомами галогена, алкильная группа с 2-4 атомами углерода, замещенная на конце гидроксильной группой, фенил, замещенный атомом галогена, метоксифенилсульфонильная группа, алканойльная группа с 1-6 атомами углерода, незамещенная или замещенная фенилом, метоксифенилом или циклогексильной группой;

R_2 - C_1-C_3 -алкил, обладающих свойством снижать кровяное давление.

Целью изобретения является получение новых производных бензтриазола, обладающих улучшенными гипотензивными свойствами.

Пример 1. 5-метил-6-(1'-бензилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинон (Ia).

9 г (29,2 ммоль) 5-метил-6-(3'-амино-4'-бензиламинофенил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинона растворяют в 200 мл полуконцентрированной соляной кислоты. При 0-5°C, размешивая, медленно добавляют каплями раствор 4,13 г (60 ммоль) нитрита натрия в 40 мл воды. Продолжают размешивать реакционную смесь еще в течение 5 ч при комнатной температуре, затем продукт реакции отсасывают и перекристаллизовывают из ацетона. Выход 6,5 г (69,6%). Т. пл. 160-162°C.

Вычислено, %: С 67,70; Н 5,37; N 21,93.

$C_{18}H_{17}N_5O$

Найдено, %: С 67,52; Н 5,45; N 21,56.

Пример 2. 5-метил-6-(1'-бензилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинон (Ia).

1 г (3,24 ммоль) 5-метил-6-(3'-амино-4'-бензиламинофенил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинона растворяют в смеси из 100 мл диоксана и 0,1 г трихлоруксусной кислоты. При 0-5°C добавляют при перемешивании 0,52 г (5 ммоль) трет-бутилнитрита. При 15-20°C перемешивают в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривают под вакуумом, остаток растирают водой, отсасывают и полученный таким образом сырой продукт пять раз перекристаллизовывают из ацетона.

Выход 0,21 г (20,3%), т.пл. 158-161°C.

Вычислено, %: С 67,70; Н 5,37; N 21,93.

$C_{18}H_{17}N_5O$

Найдено, %: С 67,23; Н 5,28; N 22,10.

Пример 3. Повторяют пример 1 с той разницей, что реакцию проводят в среде 4 н. серной кислоты. При этом получают 6,6 г (70,6%) продукта с т.пл. 160-162°C.

Пример 4. Повторяют пример 1 с той разницей, что реакцию проводят в среде ледяной уксусной кислоты. При этом получают 6,45 г (69,1%) продукта с т.пл. 160-162°C.

Аналогично примерам 1-4 получают следующие производные бензтриазола: 5-метил-6-(1'-п-метоксибензоилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинон (Iб).

Выход 61,3%, т.пл. 220-225°C.

Вычислено, %: С 62,80; Н 4,72; N 19,27.

$C_{19}H_{17}N_5O_2$

Найдено, %: С 62,98; Н 4,84; N 19,37.

5-метил-6-(1'-циклогексаноилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинон (Iв).

Выход 76,3%, т.пл. 218-221°C.

Вычислено, %: С 63,70; Н 6,24; N 20,63.

$C_{18}H_{21}N_5O_2$

- Найдено, %: С 64,13; Н 6,11;
N 20,45.
- 5-метил-6-(1'-изопропилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iг).
- Выход 51,3%, т.пл. 185-187°C.
Вычислено, %: С 61,98; Н 6,32;
N 25,81.
- $C_{14}H_{17}N_5O$
Найдено, %: С 62,03; Н 6,26;
N 25,69.
- 5-метил-6-(1'-этилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iд).
- Выход 29,5%, т.пл. 189-192°C.
Вычислено, %: С 60,69; Н 5,88;
N 27,22.
- $C_{13}H_{15}N_5O$
Найдено, %: С 60,60; Н 5,86;
N 27,41.
- 5-метил-6-(1'-п-метоксибензилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iе).
- Выход 14,3%, т.пл. 157-159°C.
Вычислено, %: С 65,32; Н 5,48;
N 20,04.
- $C_{19}H_{19}N_5O_2$
Найдено, %: С 65,40; Н 5,55;
N 20,01.
- 5-метил-6-(1'-метилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iж).
- Выход 29,4%, т.пл. 223-224°C.
Вычислено, %: С 59,25; Н 5,39;
N 28,79.
- $C_{12}H_{13}N_5O$
Найдено, %: С 59,13; Н 5,60;
N 29,28.
- 5-метил-6-(1'-п-фторфенилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iз).
- Выход 58%, т.пл. 250°C.
Вычислено, %: С 63,14; Н 4,36;
N 21,66.
- $C_{17}H_{14}N_5OF$
Найдено, %: С 63,20; Н 4,51;
N 21,59.
- 5-метил-6-[1'-(3,4-диметоксибензил)-бензтриазол-5'-ил]-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iи).
- Выход 52,5%, т.пл. 197-200°C.
Вычислено, %: С 63,31; Н 5,58;
N 18,40.
- $C_{20}H_{21}N_5O_3$
Найдено, %: С 63,37; Н 5,46;
N 18,29.
- 5-метил-6-[1'-(2-пиколил)-бензтри-

- азол-5'-ил]-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iк).
- Выход 39,7%, т.пл. 95-97°C.
Вычислено, %: С 63,74; Н 5,03;
N 26,24.
- $C_{17}H_{16}N_6O$
Найдено, %: С 63,04; Н 5,43;
N 26,93.
- 5-метил-6-[1'-(3-пиколил)-бензтриазол-5'-ил]-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iл).
- Выход 39,8%, т.пл. 202-204°C.
Вычислено, %: С 63,74; Н 5,03;
N 26,24.
- $C_{17}H_{16}N_6O$
Найдено, %: С 63,95; Н 5,14;
N 26,39.
- 5-метил-6-(1'-циклопропилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iм).
- Выход 39,5%, т.пл. 219-221°C.
Вычислено, %: С 62,44; Н 5,61;
N 26,00.
- $C_{14}H_{15}N_5O$
Найдено, %: С 62,91; Н 5,61;
N 26,44.
- 5-метил-6-[1'-(2-оксиэтил)-бензтриазол-5'-ил]-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iн).
- Выход 26%, т.пл. 182-183°C.
Вычислено, %: С 57,13; Н 5,53;
N 25,63.
- $C_{13}H_{15}N_5O_2$
Найдено, %: С 57,00; Н 5,50;
N 25,60.
- $C_{19}H_{19}N_5O_2$
Найдено, %: С 65,40; Н 5,55;
N 20,01.
- 5-метил-6-(1'-п-оксибензилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Io).
- Выход 26,9%, т.пл. 193-195°C.
Вычислено, %: С 64,47; Н 5,11;
N 20,88.
- $C_{18}H_{17}N_5O_2$
Найдено, %: С 64,48; Н 5,22;
N 21,16.
- 5-метил-6-(1'-п-метоксифенилсульфонилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iп).
- Выход 33%, т.пл. 170-173°C.
Вычислено, %: С 54,12; Н 4,29;
N 17,53; S 8,03.
- $C_{18}H_{17}N_5O_4S$
Найдено, %: С 54,20; Н 4,38;
N 17,85; S 8,13.
- 5-метил-6-[1'-(3,5-дихлор-4-аминобензил)-бензтриазол-5'-ил]-4,5-дигидро-3(2Н)-пиридазинон (Iр).
- Выход 10,5%, т.пл. 250-252°C.
 $C_{18}H_{18}N_6OCl_2$

-метил-6-(1'-n-гексаноилбензтриазол-5'-ил)-4,5-дигидро-3(2H)-пиридазинон (Ic).

Выход 55,5%, т. пл. 147-149°C.

Вычислено, %: С 62,37; Н 6,47;

N 21,39.

$C_{17}H_{21}N_5O_2$

Найдено, %: С 62,43; Н 6,42;

N 21,38.

Определение снижения кровяного давления и положительного инотропного действия.

Опыты проводят на наркотизированных кошках (наркотическое средство: 40 мг/кг натриевой соли пентобарбитала, внутривенно). Дыхание животных самопроизвольное, артериальное кровяное давление измеряют в брюшной аорте. Для определения положительного действия измеряют давление в левом желудочке сердца и по полученным данным определяют параметр сократимости dp/dt_{max} посредством аналогового дифференциатора.

Соединения I(a-c) впрыскивают в бедренную вену. В качестве растворителя служит физиологический раствор поваренной соли. Каждое соединение дают по меньшей мере трем кошкам в дозе 0,1 мг-кг. Продолжительность действия соединений I(a-c) составляет в каждом случае по меньшей мере 45 мин.

Результаты опытов, которые представляют собой средние значения, представлены в таблице.

	Соединение	Изменение кровяного давления, мм рт.ст.	Повышение dp/dt , %
5			
10	Ia	-47/38	+68
	Iб	-16/-16	+105
	Iв	-60/-37	+154
15	Iг	-27/-33	+116
	Iд	-30/-32	+125
	Ie	-48/-48	+167
20	Iж	-33/-38	+168
	Iз	-23/27	+81
	Iи	-63/-58	+100
25	Iк	-36/-35	+102
	Iл	-42/-35	+82
	Iм	-48/-44	+62
	Iн	-26/-24	+77
30	Io	-47/-45	+77
	Iп	-25/-27	+73
	Iр	-60/-68	+63
35	Iс	-40/-39	+65

Составитель И. Корсакова

Редактор Т. Веселова

Техред С. Мигунова

Корректор Л. Пилипенко

Заказ 5705/63

Тираж 384

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4