

**АЗОМЕТИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОАНТИПИРИНА
И ИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ**

Е. В. ШМИДТ, Т. П. ПРИЩЕП, Н. А. ЧЕРНОВА

(Представлена научно-методическим семинаром химико-технологического факультета)

Ранее нами изучалась зависимость между строением и фармакологической активностью в ряду ацилпроизводных 4-аминоантипирина [1, 2]. Настоящая работа является продолжением этих исследований. Объектом изучения были выбраны азометиновые производные 4-аминоантипирина. В качестве карбонилсодержащей компоненты использовались бензальдегиды с различными заместителями во 2-м и 4-м положениях бензольного кольца.

Некоторые из азометинов на основе 4-аминоантипирина были ранее описаны в литературе [3—5], есть отрывочные сведения об их фармакологических свойствах [5—6]; на противовоспалительную активность азометиновые производные 4-аминоантипирина не испытывались.

Нас интересовало, какое изменение противовоспалительной активности даст переход амидов к азометинам, а также влияние строения альдегидной компоненты в азометинах на противовоспалительные свойства.

Азометины были получены конденсацией 4-аминоантипирина с альдегидами в этанольном или 2-пропанольном растворе. Методика конденсации заключалась в следующем: раствор 0,025 г моля альдегида в 20 мл горячего растворителя по каплям при перемешивании вносился в 20 мл горячего раствора 0,025 г моля 4-аминоантипирина в том же растворителе. Смесь 10—15 мин перемешивалась при нагревании и охлаждалась. После охлаждения выпадал кристаллический осадок, который отфильтровывался, промывался водой, спиртом, эфиром и перекристаллизовывался. Полученные азометины представляют собой игольчатые кристаллы желтого цвета, нерастворимые в воде, эфире, растворимые при нагревании в спиртах и уксусной кислоте.

Характеристика полученных соединений представлена в табл. 2.

Изучена противовоспалительная активность синтезированных азометиновых производных 4-аминоантипирина. опыты проведены на 110 крысах обоего пола, весом 90-120 г. Воспаление вызывали введением 0,05 мл полиглюкина под плантарный апоневроз правой задней стопы. Критерием интенсивности развившегося отека являлось увеличение объема воспаленной лапки по сравнению с исходной величиной, выраженной в процентах. Объем конечности измеряли через 15, 30, 45 мин, 1,5, 3,6 и 8 часов после введения флоггена. Исследуемые препараты вводили внутривентрально в дозе 50 мг/кг за 3 час 30 мин до и через 30 мин после инъекции раздражителя; в контрольных опытах животные получали слизь картофельного крахмала.

Величину отека измеряли с помощью ртутного онкометра, заднюю лапку погружали в ртуть до уровня голеностопного сустава, каждый раз проводили три замера и брали среднюю величину. В сравнении

Таблица 2

№ п/п	Название соединения.	Выход в %	Т.пл. в °С	Анализ на азот в %		
				Найд.	Брутто-формула	Выч.
1	*) 4-бензилиденаминоантипирин	95	173—174 (этанол)	14,30	$C_{18}H_{17}ON_3$	14,43
2	4-(4 ¹ -хлорбензилиден)-аминоантипирин	94	253—254 (этанол)	13,21	$C_{18}H_{16}ON_3Cl$	12,90
3	4-(4 ¹ -бромбензилиден)-аминоантипирин	93	253—254 (этанол)	11,70	$C_{18}H_{16}ON_3Br$	11,35
4	4-(4 ¹ -нитробензилиден)-аминоантипирин	94	256—257 (этанол+ук- сусная кислота)	16,76	$C_{18}H_{16}O_3N_4$	16,66
5	*) 4-(4 ¹ -метоксибензилиден)-аминоантипирин	91	168—169 (этанол)	13,38	$C_{19}H_{19}O_2N_3$	13,08
6	4-(2 ¹ -метоксибензилиден)-аминоантипирин	91,5	213—214 (2-пропанол)	13,41	$C_{19}H_{19}O_2N_3$	13,08
7	*) 4-(2-оксибензилиден)-аминоантипирин	95	196—197 (этанол)	13,85	$C_{18}H_{17}O_2N_3$	13,68
8	*) 4-(4 ¹ -диметиламинобензилиден)-аминоантипирин	90	213—214 (этанол)	17,22	$C_{20}H_{22}ON_4$	16,77
9	4-(4 ¹ -диэтиламинобензилиден)-аминоантипирин	90	220—220,5 (2-пропанол)	15,84	$C_{22}H_{26}ON_4$	15,47

*) Азометины, описанные ранее в литературе.

с бутадиионом судили о фармакологической активности исследуемых соединений. Результаты опытов представлены в табл. 1.

В контрольной группе животных через 30 мин после введения полиглюкина объем лапки возрос в полтора раза и удерживался на этом уровне в течение часа. Максимальное увеличение объема конечности наступило через 45 мин, превышение исходного уровня к этому времени составило $157,8 \pm 12,5\%$. Через 3 час отек начал уменьшаться, ко времени следующих замеров величина воспалительного отека интенсивно снижалась.

Бутадиион, введенный следующей группе животных, снижал величину декстранового отека в период интенсивного развития воспаления (через 30, 45 мин, 1,5 и 3 час после инъекции раздражителя), но это уменьшение недостоверно по отношению к контролю.

Из табл. 1 видно, что имеется определенная зависимость между строением азометинов и их противовоспалительной активностью. Как и в ряду ацилпроизводных 4-аминоантипирина (1—2) в ряду его азометинов противовоспалительные свойства проявляются не у всех соединений. Переход от амидов к азометинам привел к более резкой дифференциации соединений по величине эффекта; характер альдегидной компоненты азометинов на антифлогистических свойствах препаратов сказывается более отчетливо, чем характер кислотной группы в ряду ацилпроизводных 4-аминоантипирина.

Крайне незначительно выражен антиэкссудативный эффект в течение всего периода наблюдения у незамещенного в кольце 4-бензилиденаминоантипирина. Введение в его молекулу электроноакцепторных заместителей-галогенов и нитрогруппы привело к утрате азометинами способности ослаблять воспаление, а введение хлора — даже к утяжелению отека.

Аналогично бутадииону проявляют противоотечное действие азометины с электронодонорными заместителями в бензольном кольце — метоксигруппой во 2-м и 4-м положении и диметиламиногруппой в 4-м положении. Два соединения — производное салицилового альдегида и 4-диэтиламинобензойного — проявили в сравнении с бутадиионом более выраженное противовоспалительное действие; в течение 3-х часов после инъекции раздражителя они достоверно (в сравнении с контролем) задерживают развитие декстринового воспаления. Оба препарата представляют интерес для более детального фармакологического изучения.

Выводы

1. Синтезировано 9 азометиновых производных 4-аминоантипирина, 5 из которых ранее в литературе не встречались.
2. Изучена противовоспалительная активность этих соединений и обсуждена зависимость между строением азометинов и их антифлогистическим действием.
3. 4-салицилиденаминоантипирин и 4-(4¹-диэтиламинобензилиден)-аминоантипирин представляют интерес для дальнейшего фармакологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Т. П. Прищеп. «Фармакология и токсикология», № 1, 55, 1962.
2. А. С. Саратиков, Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт, Л. А. Шаброва, Л. Н. Лаврентьева, Т. П. Прищеп. Изв. Сиб. отд. АН СССР, сер. биол.-мед., 3, 12, 84, 1965.
3. Knorr L., Stolz F. Annalen der Chemie, 293, 58, 1896.
4. Tiffeneau M, C, 1368, 1914, 1.
5. Oohashi Tomij, Matsamara Gisashi. РЖ Биохимия 20, 29275, 1960.
6. И. Иванов, Д. Попов. Научные труды Высшего ветеринарно-мед. ин-та, 17, 189, 1966 (болг.); РЖ Хим. 9 ж., 260, 1968.