

ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В РЯДУ АЦЕТИЛПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПРОПИЛАМИНОАНТИПИРИНА

Г. М. СТЕПНОВА, Г. А. ТЕРЕНТЬЕВА, В. М. СТЕПАНЕНКО

(Представлена научным семинаром
химико-технологического факультета)

Производные 1-фенил-3-метил-5-пиразолона широко известны в медицинской практике как эффективные жаропонижающие, противовоспалительные и болеутоляющие средства. Так, метильное производное фенилметилпиразолона—антипирин обладает высокой жаропонижающей активностью, но из-за токсичности он не получил распространения. Многочисленные видоизменения структуры антипирина были связаны с замещениями в активном 4-м положении.

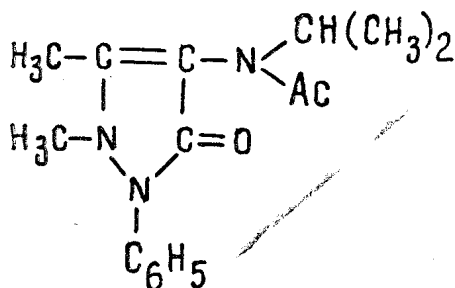
Исследования моноалкильных производных антипирина показали, что немногие из них имеют какое-либо преимущество перед самим антипирином [1]. Исключение составляет изопропил-антипирин, который обладает сильным анальгетическим, антипиретическим и спазмолитическим эффектом [2]. Этот препарат в сочетании с кофеином и фенацетином широко применяется в зарубежной медицинской практике.

Большую активность показали препараты, содержащие в 4-м положении алкилированную аминогруппу. Моно-и диалкирование аминокантипирина привело к получению действенных лекарственных средств, таких, как амидопирин, анальгин, мелубрин, которые играют сейчас ведущую роль в ревматической терапии. Исследования [3] показали, что введение в аминогруппу аминокантипирина алкильного радикала очень сильно увеличивает болеутоляющее действие. Так, например, изопропиламиноантипирин по анальгетической активности более чем вдвое превосходит антипирин и аминокантипирин.

С другой стороны, фармакологические испытания многочисленных ацилпроизводных аминокантипирина показали, что наиболее характерными для этих соединений являются противовоспалительные и жаропонижающие свойства, причем некоторые из них превосходят по специфической активности амидопирин и бутадион, но все они уступают по силе обезболивающего действия амидопирину и анальгину [4].

Поэтому представляло интерес синтезировать производные аминокантипирина, у которых один атом водорода в аминогруппе замещен изопропильной группой, другой—ацильной:

В литературе описано лишь два



ацилпроизводных изопропиламиноантипирина — N-пиперидил-4-изопропиламиноантипирин и N-метилпиперидил-4-изопропиламиноантипирин, обладающих физиологической активностью [5].

В настоящей работе описывается синтез N-изопропилантипирилами-дов некоторых ароматических, жирных и гетероциклических кислот.

Синтез N-изопропиламиноантипирина осуществляли путем восстано-вительного алкилирования аминоантипирина с помощью ацетона и амальгамы цинка в кислой среде [6].

Ацилирование изопропиламиноантипирина проводили как хлоран-гидридами карбоновых кислот в водной среде в присутствии поташа, так и свободными кислотами в присутствии треххлористого фосфора в бензольной среде.

Восстановление пара-нитробензоилизопропиламиноантипирина осуществлялось цинковой пылью в кислой среде.

Ацилпроизводные N-изопропиламиноантипирина представляют со-бой кристаллические вещества, не растворимые в воде, растворимые в органических растворителях. Очистка их производилась перекристалли-зацией из спирта.

Свойства полученных соединений приведены в таблице.

Т а б л и ц а

Ацилпроизводные N-изопропиламиноантипирина

Ацил	Брутто формула	Т. пл., °С	№, %		Выход, %
			найдено	вычислено	
о-хлорбензоил	$C_{21}H_{22}N_3O_2Cl$	133—134	10,78	10,95	82
м-хлорбензоил	$C_{21}H_{22}N_3O_2Cl$	109—110,5	10,92	10,95	74
р-хлорбензоил	$C_{21}H_{22}N_3O_2Cl$	107—108	10,77	10,95	83
р-фторбензоил	$C_{21}H_{22}N_3O_2F$	138—139	11,53	11,44	80
р-бромбензоил	$C_{21}H_{22}N_3O_2Br$	113—114	9,2	9,81	70
р-нитробензоил	$C_{21}H_{22}N_4O_4$	165—166	14,38	14,21	92
р-аминобензоил	$C_{21}H_{24}N_4O_2$	238,5—239	15,64	15,38	98
р-метилбензоил	$C_{22}H_{25}N_3O_2$	121—122	11,47	11,57	85
р-метоксibenzoил	$C_{22}H_{25}N_3O_3$	114—115	10,85	11,08	70
бензоил	$C_{21}H_{23}N_3O_2$	128—129	11,97	12,03	87
3,5-динитробензоил	$C_{21}H_{21}N_5O_6$	205—206	15,86	15,92	90
изовалериол	$C_{19}H_{27}N_3O_2$	107—108	12,41	12,77	66
стеароил	$C_{32}H_{53}N_3O_2$	81— 82	7,83	8,22	91
никотиноил	$C_{20}H_{22}N_4O_2$	72— 74	16,38	16,00	78
2-фенил-цинхониноил	$C_{30}H_{28}N_4O_2$	152—153	11,87	11,77	50

Экспериментальная часть

N-изопропиламиноантипирин. К раствору 20 г аминоантипирина в 120 мл соляной кислоты, разбавленной водой в соотношении 1:1, прибав-ляют 24 мл ацетона и 30 г амальгамированного цинка, кипятят реак-ционную массу с обратным холодильником в течение 4 часов, затем ох-лаждают до комнатной температуры и нейтрализуют 20%-ным раство-ром едкого натра до pH 8—10. Продукт экстрагируют эфиром, перекри-сталлизовывают из этилацетата. Температура плавления 80°. Вы-ход 80%.

N-изопропилантипириламиды бензойной, пара-нитробензойной и пара-метилбензойной кислот. К 40%-ному водному раствору 0,1 мол изо-пропиламиноантипирина приливают 0,5 мол поташа в виде 10%-ного водного раствора и постепенно прибавляют 0,1 мол соответствующего хлорангидрида. Выдерживают в течение 30 минут при комнатной темпе-

ратуре при интенсивном перемешивании, после чего отфильтровывают выпавший продукт.

N-изопропилантипириламиды 1, 2, 3, 4, 5, 9, 11, 12, 13, 14, 15 (см. таблицу). К раствору 0,1 мол изопропиламиноантипирина и 0,1 мол соответствующей кислоты в 100 мл сухого бензола, нагретому до 70°, приливают по каплям 0,05 мол треххлористого фосфора, растворенного в 10 мл сухого бензола. Смесь нагревают на водяной бане в течение 2 часов при энергичном перемешивании. По окончании реакции растворитель сливают, твердый остаток извлекают из колбы и обрабатывают 10%-ным водным раствором карбоната натрия, фильтруют, промывают водой.

p-Аминобензоилизопропиламиноантипирин. К суспензии 0,1 мол p-нитробензоилизопропиламиноантипирина и 0,3 мол цинковой пыли в 200 мл воды приливают при перемешивании 120 мл концентрированной соляной кислоты. Через 20 минут происходит обесцвечивание реакционной массы, что свидетельствует об окончании восстановления. Отфильтровывают избыток цинковой пыли, и из фильтрата высаживают продукт насыщенным водным раствором ацетата натрия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. М., «Мир», 1964, 118—119.
2. Kloss I. Entwicklung und Chemie der Heilmittel, В. III, Berlin, 87—92, 1952.
3. Skita A., Keil F., Stuhmer W., Ber., 1942, 75, 1696.
4. Саратиков А. С., Степнова Г. М. и др. Изв. Сиб. отд. АН СССР, № 12, вып. 84—90, 1965.
5. Herbert M. Швейц. патент 433346 (1967); РЖХ, 1969, 1Н335П.
6. Erlenbach M., Sieglitz A. Британский патент 693249 (1953), С. А. 49, 2521