

## АЦИЛПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОАНТИПИРИНА

Л. П. КУЛЕВ, Г. М. СТЕПНОВА

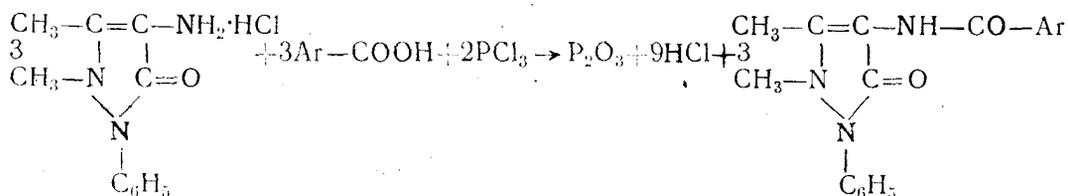
Среди производных 4-аминоантипирина имеется довольно много представителей, нашедших себе применение в качестве лекарственных средств жаропонижающего и болеутоляющего действия. Давно известными, например, являются такие производные 4-аминоантипирина как пирамидон и анальгин, не утратившие своего значения и до настоящего времени.

Сравнительно мало изучены ацилпроизводные 4-аминоантипирина, хотя среди них также встречаются ценные в терапевтическом отношении представители. Так могут быть отмечены изовалерил—4-аминоантипирин,  $\alpha$ -бромизовалерил—4-аминоантипирин [1] и 2-оксибензоил—4-аминоантипирин [2], обладающие, согласно данным авторов, прекрасными лечебными свойствами.

Ацилпроизводные 4-аминоантипирина представляют интерес и в другом отношении. Полученный недавно 2-окси—3,5-дибромбензоиламиноантипирин проявил высокую активность как инсектицид, хотя сведений о характере этой активности в патентной литературе не приводится [3].

Мы задались целью получить некоторые ацилпроизводные 4-аминоантипирина и выяснить влияние ацильных остатков и положения в них заместителей на физиологическую активность соединений.

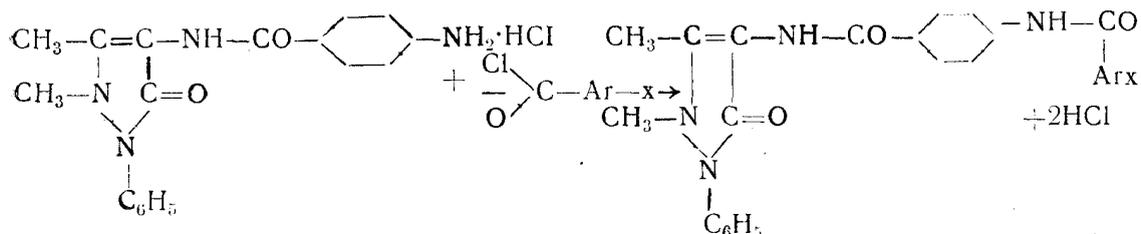
В основу синтеза этих соединений была положена реакция ацилирования солянокислого 4-аминоантипирина ароматическими карбоновыми кислотами в присутствии треххлористого фосфора по уравнению



Реакция проводилась при нагревании и перемешивании в среде инертного органического растворителя (ксилола). По окончании реакции растворитель отгонялся, твердый остаток обрабатывался 10-проц. раствором соды и перекристаллизовывался из спирта.

Аминозамещенные ациламиноантипирина получались восстановлением соответствующих нитрозамещенных с помощью чугунной стружки в присутствии электролита.

Ацилпроизводные 4-аминобензоиламиноантипирина синтезировались по схеме



Антипиретическая активность некоторых полученных нами соединений была определена в фармакологической лаборатории Томского медицинского института под руководством проф. Саратикова А. С. Жаропонижающее действие препаратов испытывалось на кроликах, экспериментальная лихорадка у которых вызывалась подкожным введением солянокислого тетрагидро-β-нафтиламина.

Наиболее сильное антипиретическое действие обнаружил 4-аминобензоиламиноантипирин, значительно превосходящий по силе и скорости действия антипирин, вводимый в организм животного per os

в тех же дозах (50 мг/кг). Наименее активным из всех испытанных соединений оказалось бензоильное производное 4-аминобензоиламиноантипирина, о чем свидетельствует график (рис. 1)

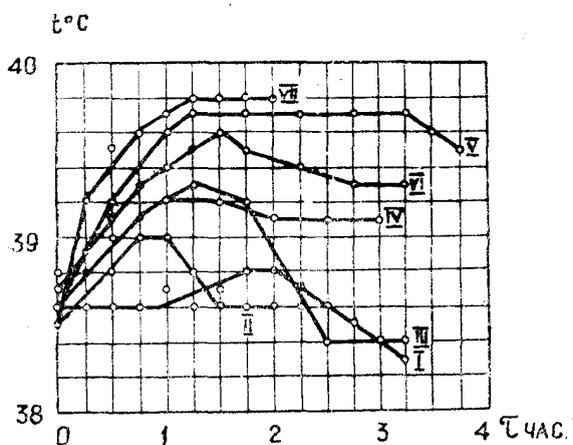


Рис. 1.

антипирина, V-бензоильного производного 4-аминобензоиламиноантипирина, VI-антипирина, VII-при введении тетрагидро-β-нафтиламина (для создания фона).

Кривые на графике показывают повышение температуры тела кролика при профилактическом введении:

I—4-аминобензоиламиноантипирина, II—циннамоиламиноантипирина, III—бензоиламиноантипирина, IV—4-хлорбензоиламиноантипирина,

### Экспериментальная часть

I. Бензоил—4-аминоантипирин. К взвеси 12 г солянокислого аминоантипирина и 6,1 г бензойной кислоты в 50 мл сухого ксилола приливают по каплям 4,5 мл треххлористого фосфора. Смесь нагревают на кипящей водяной бане при постоянном перемешивании 2 часа. Ксилол отгоняют, а твердый остаток обрабатывают до нейтральной реакции 10-проц. раствором соды, тщательно растирая липкий комок в ступке до тех пор, пока он не превратится в порошок. Жидкость отфильтровывают, осадок промывают водой и высушивают. Белые кристаллы (из спирта) с т. пл. 173°. Выход 14 г (90%). Найдено %: N 13,18.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_3$ . Вычислено %: N 13,67.

II. 4-Хлорбензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично I из 12 г солянокислого 4-аминоантипирина, 7 г 4-хлорбензойной кислоты и 4,5 мл треххлористого фосфора. Продолжительность реакции 2 часа при 100°. Выход вещества с т. пл. 223—224° 9 г (90%). Бесцветные иглы с т. пл. 228° (из спирта). Найдено %: N 12,09.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$ . Вычислено %: N 12,29.

III. 3-Бромбензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично I из 12 г солянокислого 4-аминоантипирина, 10,1 г 3-бромбензойной кислоты и 4,5 мл треххлористого фосфора (100°; 2 часа). Бесцветные иглы с т. пл. 117° (из спирта). Найдено %: N 10,56.  $C_{18}H_{16}O_2N_3Br$ . Вычислено %: N 10, 86.

IV. 4-Нитробензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично I из 12 г солянокислого 4-аминоантипирина, 8,4 г 4-нитробензойной кислоты и 4,5 мл треххлористого фосфора (100°; 1,5 ч). Ярко-желтые призмы с т. пл. 210° (из спирта). Найдено %: N 15,65.  $C_{18}H_{16}O_4N_4$ . Вычислено %: N 15,90.

V. 2-Ацетоксибензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично I из 12 г солянокислого 4-аминоантипирина, 9 г аспирина и 4,5 мл треххлористого фосфора (100°; 3 часа). Выход вещества с т. пл. 210° 15,1 г (82%). После перекристаллизации из спирта—бесцветные иглы с т. пл. 216°. Найдено %: N 11,5.  $C_{20}H_{19}O_4N_3$ . Вычислено %: N 11,5.

VI. 2-Нитробензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично I из 12 г солянокислого 4-аминоантипирина, 8,4 г 2-нитробензойной кислоты и 4,5 мл треххлористого фосфора (100°; 1,5 часа). Выход вещества с т. пл. 260° 17,6 г (100%). После отмывки горячим спиртом—слабожелтый порошок с т. пл. 263° (с разложением); в обычных органических растворителях и воде не растворяется. Найдено %: N 15,51.  $C_{18}H_{14}O_4N_4$ . Вычислено %: N 15,9.

VII. Циннамоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично I из 12 г солянокислого 4-аминоантипирина, 7,4 г коричной кислоты и 4,5 мл треххлористого фосфора (100°; 3 часа). Выход вещества с т. пл. 179° 10,2 г (93%). После перекристаллизации из спирта—бесцветные призмы с т. пл. 183°. Найдено %: N 12,5.  $C_{20}H_{19}O_2N_3$ . Вычислено %: N 12,61.

VIII. 4-Аминобензоиламиноантипирин. Получен восстановлением 4-нитробензоиламиноантипирина. В 200 мл воды вносят 18 г чугунной стружки и 2 мл концентрированной соляной кислоты. Смесь нагревают при перемешивании на водяной бане 10—15 мин. и прибавляют небольшими порциями 17,6 г 4-нитробензоиламиноантипирина. Реакцию восстановления ведут в течение 3 часов. Охлажденную до 40—50° реакционную массу фильтруют, осадок промывают водой, высушивают и извлекают 4-аминобензоиламиноантипирин кипящим спиртом. Белое кристаллическое вещество с т. пл. 268°. Выход 14 г (90%). Найдено %: N 12,71.  $C_{18}H_{18}O_2N_4$ . Вычислено %: N 13,04. Хлоргидрат—слабожелтые кристаллы с т. пл. 254°; растворим в воде и спирте.

IX. 3-Аминобензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично VIII из 17,6 г 3-нитробензоил—4-аминоантипирина (100°; 3 часа). Выход вещества с т. пл. 110° 13,5 г (90%). После перекристаллизации из спирта—белые кристаллы с т. пл. 112°. Найдено %: N 12,63.  $C_{18}H_{18}O_2N_4$ . Вычислено %: N 13,04. Хлоргидрат—белые кристаллы с т. пл. 116°, растворимы в воде.

X. 2-Аминобензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично VIII восстановлением 17,6 г 2-нитробензоил—4-аминоантипирина (100°; 3 часа). Выход вещества с т. пл. 216° 13,4 г (90%). После перекристаллизации из спирта—белые кристаллы с т. пл. 218°. Найдено %: N 12,70.  $C_{18}H_{18}O_2N_4$ . Вычислено %: N 13,04. Хлоргидрат—белые кристаллы с т. пл. 220°; трудно растворимы в воде и спирте.

XI. Бензоил—4-аминобензоил—4-аминоантипирин. 18 г солянокислого 4-аминобензоиламиноантипирина суспендируют

в 50 мл сухого ксилола, нагревают на масляной бане до 100° и приливают по каплям при энергичном перемешивании 7 г хлористого бензоила. Нагревание при 130—140° ведут 1,5 часа. Отгоняют ксилол, обрабатывают твердый остаток водой, фильтруют, тщательно промывают осадок 10-проц. раствором соды и водой. Белые блестящие кристаллы с т. пл. 245° (из спирта). Трудно растворимы в горячем спирте, не растворимы в воде, ацетоне, эфире и бензоле. Найдено %: N 12, 87.  $C_{25}H_{22}O_3N_4$ . Вычислено %: N 13,14.

XII. 4-Нитробензоил—4-аминобензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично XI из 18 г солянокислого 4-аминобензоил—4-аминоантипирина и 9,3 г 4-нитробензоилхлорида (120°; 1,5 часа). Выход вещества с т. пл. 236° 20 г (85%). После отмывки кипящим спиртом—белые кристаллы с т. пл. 240°; в воде и обычных органических растворителях не растворяются. Найдено %: N 14,8.  $C_{25}H_{21}O_5N_5$ . Вычислено %: N 14,85.

XIII. 4-Хлорбензоил—4-аминобензоил—4-аминоантипирин. Получен аналогично XI из 18 г солянокислого 4-аминобензоил—4-аминоантипирина и 8,75 г 4-хлорбензоилхлорида (175°; 2,5 часа). Выход вещества с т. пл. 244° 20,7 г (90%). После отмывки кипящим спиртом—белые пластинки с т. пл. 248°; в воде и обычных органических растворителях не растворимы. Найдено %: N 11,78.  $C_{25}H_{21}O_3N_4Cl$ . Вычислено %: N 12,17.

### Выводы

1. Синтезирован ряд ацилпроизводных аминоантипирина.
2. Определена антипиретическая активность полученных соединений. Установлено, что наибольшим жаропонижающим действием обладает 4-аминобензоиламиноантипирин, наименьшим—бензоилпроизводное 4-аминобензоиламиноантипирина. Положение первичной аминогруппы в молекулах этих соединений существенного влияния на физиологическую активность их не оказывает.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Knoll, Chem. Zbl., II, 1346, 1910.
2. Stoll, Morf and Peyer, U.S. 2401522, 1946.
3. Morf, U. S. 2502528, 1950.