

АЦИЛПРОИЗВОДНЫЕ 1-ФЕНИЛ-2,3-ДИМЕТИЛ-4-ОКСИ- АЦЕТИЛАМИНО-5-ПИРАЗОЛОНА

Е. В. ШМИДТ, Г. М. СТЕПНОВА, З. М. МУРАВЬЕВА

(Представлена научно-методическим семинаром химико-
технологического факультета)

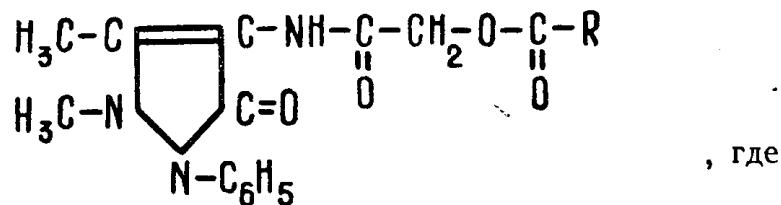
Структурной составляющей глюкокортикоидов — кортизона, преднизолона, дексаметазона, — обладающих сильным противовоспалительным действием, является свободная или ацетилированная оксиацетильная группа при 17 атоме углерода.

Есть сведения, что при введении такой группы в молекулы производных хинолина и пиразолона их противовоспалительные свойства усиливаются [1, 2, 3].

Из ранее синтезированных нами антипириламидов жирных и ароматических кислот некоторые показали в эксперименте на животных высокую противовоспалительную и жаропонижающую активность [4—11].

Представляло интерес ввести в оксигруппу 4-оксиацетил-аминоантипирина остатки тех кислот, антипириламиды которых оказались наиболее активными.

Синтез этих соединений общей формулы:



был осуществлен путем взаимодействия 4-бромацетиламиноантипирина [1] с сухими натриевыми солями карбоновых кислот в абсолютном спирте, 4-(4'-Аминобензоил)-оксиацетиламиноантипирин [V] был получен восстановлением соответствующего нитропроизводного.

Предварительные фармакологические испытания, проведенные в Томском медицинском институте Т. П. Прищеп, показали, что соединения III и IV вызывают значительное снижение проницаемости капилляров в воспалительном очаге.

Экспериментальная часть

1-фенил-2, 3-диметил-4-бромацетиламино-5-пиразолон [I]

В круглодонной колбе, снабженной холодильником, мешалкой и капельной воронкой, растворяют 14,0 г монобромукусной кислоты в 30 мл бензола, нагревают до 50° на масляной бане, по каплям добавляют 7,0 мл тионилхлорида и кипятят до прекращения выделения хлористого водорода и сернистого газа.

Затем добавляют горячий раствор 20,3 г 4-аминоантипирина в 50 мл бензола и 11 г карбоната калия. Смесь кипятят в течение 2 часов, затем бензол отгоняют, твердую реакционную массу обрабатывают водой и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Полученный продукт имеет температуру плавления 189—191°, что несколько ниже описанной для него в литературе [3].

1-фенил-2, 3-диметил-4-(4¹-нитробензоил)-оксиацетиламино-5-пиразолон [II].

В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещают 12,0 г I, 7,0 г п-нитробензоата натрия, добавляют 100 мл абсолютного спирта и кипятят в течение 15 часов при непрерывном перемещении. Охлаждают, твердую массу отфильтровывают, сушат и обрабатывают при нагревании водой, фильтруют и промывают до исчезновения ионов брома.

Остаток имеет температуру плавления 241—242°, при перекристаллизации из хлорбензола ее не меняет. Представляет собой бесцветное с зеленоватым оттенком кристаллическое вещество, нерастворимое в воде, растворах щелочей, спирте, эфире, ацетоне, бензole, хлороформе.

Найдено, %: C = 58,47; H = 4,26; N = 13,59. C₂₀H₁₈O₆N₁₄.
Вычислено, %: C = 58,33; H = 4,39; N = 13,66.

1-фенил-2, 3-диметил-4-(3¹, 5¹-динитробензоил)-оксиацетиламино-5-пиразолон (III).

Получен аналогично II из 10,0 г I — и 7,2 г 3,5 динитробензоата натрия.

Перекристаллизовывают из хлорбензола или диоксана. Представляет собой мелрокристаллическое вещество желтого цвета с температурой плавления 229—230°С. По растворимости аналогично предыдущему соединению.

Найдено, %: C = 52,33; H = 4,10; N = 15,05. C₂₀H₁₇O₈N₅.
Вычислено, в %: C = 52,74; H = 3,73; N = 15,38.

1-фенил-2, 3-диметил-4-стеароилоксиацетиламино-5-пиразолон (IV).

Получен аналогично II из 7,7 г стеарата натрия и 8,1 г I.

Вещество очищают перекристаллизацией из этанола. Это бесцветный блестящий кристаллический порошок с температурой плавления 102—104°. Значительно лучше растворим в органических растворителях, чем предыдущие соединения.

Найдено, %: C = 70,90; H = 9,29; N = 8,44. C₃₁H₄₉O₄N₃.
Вычислено, %: C = 70,58; H = 9,30; N = 7,97.

1-фенил-2, 3-диметил-4-(4¹-амиnobензоил)-оксиацетиламино-5-пиразолон (V). В круглодонную колбу, снабженную мешалкой, помещают 70 мл разбавленной соляной кислоты (1 : 1) и порциями при энергичном перемешивании вносят тонкорастертую смесь из 5 г 4-(4¹-нитробензоил) — оксиацетиламиноантипирина и 5 г цинковой пыли.

Постепенно осадок нитропродукта растворяется. Отфильтровывают от остатков цинковой пыли. Фильтрат, содержащий солянокислую соль амина, медленно вливают при перемешивании в насыщенный водный раствор ацетата натрия. Выпадает осадок кремоватого цвета. Температура плавления 132—133°. При перекристаллизации из спирта и сушке при 60—70° температура плавления не меняется. При высушивании при температуре 100° до постоянного веса температура плавления 220—221°. Бесцветное кристаллическое вещество, нерастворимое в воде, растворимое в кислотах, спирте при нагревании.

Найдено, %: C = 62,85; H = 5,23; N = 14,67. C₂₀H₂₀O₄N₄.
Вычислено, %: C = 63,16; H = 5,26; N = 14,73.

Выводы

1. Синтезировано 4 не описанных в литературе ацилпроизводных 4-оксиациламиноантипирина.

ЛИТЕРАТУРА

1. B. Zorn, A. Mankel, Arch. exper. Path. u. Pharmakol., 223, 362 (1954).
2. B. Zorn, F. Schmidt, Arch. exper. Path. u. Pharmakol., 298, 140 (1954).
3. B. Zorn, F. Schmidt, Pharmazie, 12, 7, 396, 1957.
4. Л. П. Кулев, Г. М. Степнова. Изв. ТПИ, 92, 56 (1960).
5. Л. П. Кулев, Г. М. Степнова. Там же, 102, 98 (1959).
6. Т. П. Прищеп, Фармак. и токсикология, 1, 55 (1962).
7. Л. М. Семиколенный, А. Б. Соловьева, Г. М. Степнова, В. Х. Таксиди, Е. В. Шмидт. Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева, 8, 6, 704 (1963).
8. Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт. Там же 10, 3, 358 (1965).
9. Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт. Изв. вузов, «Химия и химическая технология», 8, 3, 520, 1965.
10. А. С. Саратиков, Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт и др. Известия Сиб. Отд. АН СССР, 12, 3, 84, 1965.
11. Г. М. Степнова, Е. В. Шмидт, Н. Ф. Матвеева. Изв. ТПИ, 151, 76, 1966.