

АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ СООТНОШЕНИЙ СТРУКТУРА - ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ АМИДОВ N-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ

О. С. Ендальцева, О. Б. Кремлёва, Л. М. Коркодинова, Ю. Л. Данилов

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия
Минздравсоцразвития России»

Поступила в редакцию 25.11.2014 г.

Аннотация. Определены константы кислотности и основности 10 соединений ряда амидов N-ацилантраниловых кислот методами потенциометрического титрования растворами калия гидроксида или кислоты хлорной. На основании полученных данных составлены 6 линейных и квадратичных корреляционных уравнений, из которых выбрано наиболее статистически значимое двухпараметровое уравнение, учитывающие одновременно константы кислотности и основности. С целью проверки пригодности корреляционного уравнения синтезированы три новых соединения из ряда амидов N-ацилантраниловых кислот, определены их константы ионизации и рассчитана степень выраженности противовоспалительного действия (ПВД). Теоретически рассчитанные значения противовоспалительного действия подтверждены результатами экспериментальных исследований. Полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования степени выраженности ПВД в ряду амидов N-ацилантраниловых кислот.

Ключевые слова: амиды N-ацилантраниловой кислоты, константы ионизации, корреляционные уравнения, противовоспалительное действие.

Abstract. Constants are defined acidity and basicity 10 connections number of amides N-acylanthranilic acids methods potentiometric titration with solutions of potassium hydroxide or acid chloride. On the basis of the received data is composed of 6 linear and quadratic correlation equations, of which the most statistically significant two-variable equation, simultaneously taking into account the constant acidity and basicity. In order to check the suitability of the correlation equations synthesized three new compounds from a number of amides N-acylanthranilic acids were identified and their ionization constants and calculated the degree of anti-inflammatory action (PVD). Theoretically calculated values of the anti-inflammatory actions are confirmed by experimental results. The obtained correlation equations can be used to approximate prediction of the severity of PVD in a series of amides of N-acylanthranilic acids.

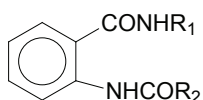
Keywords: amides of N-acylanthranilic acid ionization constants, correlation equations, anti-inflammatory effect.

Исследование количественных соотношений связи структура-активность (КССА), позволяющие проводить целенаправленный синтез новых соединений с определённым уровнем выраженности биологического действия, является одной из задач фармации [1]. Для выявления количественной зависимости КССА используется широкий

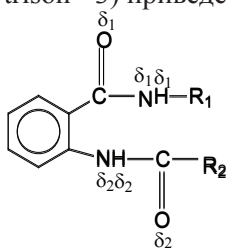
спектр как экспериментально определяемых констант ионизации и липофильности, так и теоретически рассчитываемых физико-химических параметров исследуемых веществ (дипольный момент, молекулярная масса, заряды на атомах и т.д.). Корреляция физико-химических свойств, найденных экспериментально, с биологической активностью в ряду производных N-ацилзамещённых антраниловых кислот отражена в работах [2,3].

Целью данной работы является нахождение связи противовоспалительного действия (ПВД) с константами ионизации и составление соответствующих корреляционных уравнений для дальнейшего направленного синтеза биологически активных веществ в ряду амидов N-ацилантраниловых кислот. Выбор в качестве параметра констант ионизации основан на достаточной простоте их экспериментального определения и возможном влиянии ионизации на избирательность действия лекарственного вещества, его адсорбции на рецепторной поверхности, проницаемости через биологические мембраны [4].

Синтез и экспериментально найденные значения ПВД амидов N-ацилантраниловых кислот 1-10 описаны в работе [5]. В амидах N-ацилантраниловых кислот есть две ионогенные группы: амидная и NH-ацильная группы антраниловой кислоты. Это позволяет определять константы кислотности pKa и основности pKв (таб. 1).



Для изучения предполагаемого механизма взаимодействия соединений из ряда амидов N-ацилантраниловых кислот с гидроксидом калия или хлорной кислотой были проведены квантово-механические исследования. Заряды на атомах кислорода, азота и водорода (в электронных единицах) в данном ряду соединений, рассчитанные полуэмперическим методом PM 3 (Parmetrison - 3) приведены в таблице 2.



Схемы механизма ионизации предложены исходя из квантово-механических расчетов. Значение величины зарядов на атомах кислорода (δ_1, δ_2) и на атомах водорода (δ_1, δ_2) позволяют предположить, что реакция протекает по ниже приведенной схеме 1. Так как положительный заряд на атоме водорода δ_2 больше заряда δ_1 , а отрицательный заряд на атоме кислорода δ_2 больше заряда δ_1 , то атом водорода аминогруппы в NH-ацильном фрагменте будет проявлять большую подвижность. При взаимодействии с калия гидроксидом будет происходить образование сопряженного основания в результате потери протона аминогруппы.

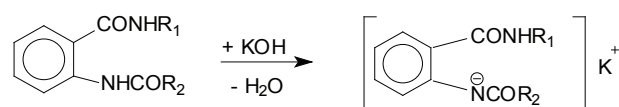


Схема 1

Протонирование амидов, содержащих две карбонильные группы, происходит, вероятно, по атому азота амидной группы, так как отрицательный заряд по абсолютной величине на атоме азота δ_1 больше, чем на атоме азота δ_2 . При этом возможно образование карбониевого катиона, переходящего затем в аммониевый (схема 2).

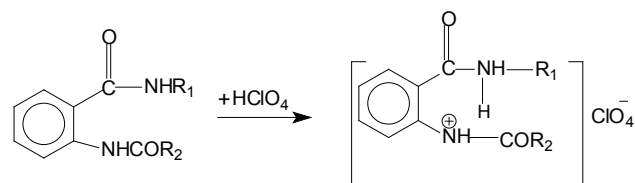


Схема 2

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Величины констант кислотности (pKa) и основности (pKв) амидов N-ацилантраниловых кислот (1-10) определены потенциометрическим титрова-

Таблица 1

Противовоспалительное действие и константы ионизации амидов N-ацилантраниловых кислот

№	R ₁	R ₂	ПВД _{экс.} %	pKa _{экс.}	pKв _{экс.}	ПВД _{расч.} %
1.	CH ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	28.00	8.10	12.29	27.50±4.6
2.	CH ₂ CHCH ₂	4OCH ₃ C ₆ H ₅	23.30	7.70	12.09	23.00±4.6
3.	CH ₂ CHCH ₂	2-фурил	66.30	7.30	13.94	62.10±4.6
4.	CH ₂ CHCH ₂	Адамантил	68.10	7.45	12.39	60.00±4.6
5.	CH ₂ CHCH ₂	COOC ₂ H ₅	60.10	6.80	13.14	55.50±4.6
6.	CH ₂ CHCH ₂	CONHCH ₂ CHCH ₂	71.20	9.75	11.24	67.00±4.6
7.	NH ₂	CONHCH ₂ CHCH ₂	52.00	6.70	13.79	53.90±4.6
8.	CH ₂ CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH ₂ OH	40.70	7.15	12.64	42.20±4.6
9.	CH ₂ CH ₂ OH	CONHCH ₂ CHCH ₂	39.00	6.60	14.09	43.90±4.6
10.	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CONHCH ₂ CHCH ₂	35.60	7.10	14.34	41.90±4.6

Таблица 2

Заряды на атомах кислорода, азота и водорода в ряду амидов *N*-ацилзамещённых антралиловых кислот

№	R ₁	R ₂	δ ₁ H	δ ₁ N	δ ₁ O	δ ₂ N	δ ₂ H	δ ₂ O
1	CH ₂ CHCH ₂	C ₂ H ₅	0.0776	-0.0353	-0.361	-0.0164	0.0844	-0.316
2	CH ₂ CHCH ₂	4OCH ₃ C ₆ H ₅	0.0766	-0.0371	-0.349	-0.0143	0.0878	-0.345
3	CH ₂ CHCH ₂	2-фурил	0.0765	-0.0360	-0.348	-0.0240	0.0906	-0.335
4	CH ₂ CHCH ₂	Адамантил	0.0880	-0.0283	-0.384	-0.0359	0.0856	-0.354
5	CH ₂ CHCH ₂	COOC ₂ H ₅	0.0726	-0.0361	-0.337	-0.0482	0.0873	-0.328
6	CH ₂ CHCH ₂	CONHCH ₂ CHCH ₂	0.0324	-0.0324	-0.360	-0.0487	0.0856	-0.360
7	NH ₂	CONHCH ₂ CHCH ₂	0.0946	-0.0792	-0.345	-0.0392	0.0937	-0.324
8	CH ₂ CH ₂ OH	CONHCH ₂ CH ₂ OH	0.0739	-0.0345	-0.347	-0.0177	0.0866	-0.334
9	CH ₂ CH ₂ OH	CONHCH ₂ CHCH ₂	0.0745	-0.0348	-0.347	-0.0109	0.0860	-0.326
10	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	CONHCH ₂ CHCH ₂	0.0720	-0.0389	-0.340	-0.0349	0.0944	-0.338

нием в среде этанола с помощью универсального иономера ЭВ-70 по методу потенциалов полунейтрализации [6]. Для удобства обсуждения константы pK_в пересчитаны в константы pK_а с учётом константы автопротолиза этанола pK_s=18.54.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наибольшая степень ионизации наблюдается у соединений 5,7 и 9, у которых кислотные и основные свойства выражены достаточно сильно. Наиболее слабо ионизировано соединение 6. Исследование количественных соотношений структура – противовоспалительная активность проводилось методом математического моделирования Хэнча [1,7] и методом включения переменных [8] с последующим сравнением статистических характеристик и выбором на этом основании оптимального уравнения связи ПВД с константами кислотности и основности. Мерой биологического отклика служил логарифм ПВД (lg ПВД). Полученные корреляционные уравнения приведены в таблице 3.

Для всех уравнений определены статистические характеристики: R-коэффициент кор-

реляции, S-среднеквадратичное отклонение, F-критерий Фишера, свидетельствующий о значимости регрессии, p-доверительная вероятность, n-количество объектов исследования [9].

Линейная корреляция между lg ПВД и константами кислотности или основности представлены уравнениями 1 и 2, у которых коэффициенты корреляции соответственно равны 0.69 и 0.65, а критерии Фишера 30.46 и 5.81 при доверительной вероятности 0.05. При исследовании линейной зависимости lg ПВД одновременно от обеих констант получено двухпараметровое уравнение 3 с более значимыми статистическими характеристиками (R=0.89 и F=14.18) при p= 0.001. При сравнении корреляционного уравнения 6 квадратичной зависимости lg ПВД одновременно от констант кислотности и основности с уравнением 3 наблюдается уменьшение статистических характеристик (R=0.87 и F=13.07) при p=0.001.

Согласно всем корреляционным уравнениям ПВД усиливается с уменьшением способности амидов к ионизации, как в кислой, так и в щелочной средах. Так, амиды 3,4 и 6 проявляют хорошо выраженное ПВД (66.30%, 68.10% и 71.20% соот-

Таблица 3

Корреляционные уравнения связи противовоспалительного действия с константами ионизации соединений 1-10.

№	Корреляционные уравнения	R	S	F	n	p
1.	lg ПВД= 3.3322 – 0.2426pK _а	0.69	0.3047	30.4555	10	0.05
2.	lg ПВД= 0.2358pK _в – 1.4486	0.65	0.1362	5.8057	10	0.05
3.	lg ПВД= 2.5454-0.2197pK _а + 0.0477 pK _в	0.89	0.0851	14.1843	10	0.001
4.	lg ПВД= 1.8418+0.0423pK _в – 0.0155pK _а ²	0.85	0.0979	13.0885	10	0.002
5.	lg ПВД= 2.8683- 0.2205pK _а + 0.0018pK _в ²	0.83	0.1375	14.1613	10	0.005
6.	lg ПВД= 2.1271- 0.0155pK _а ² +0.0016pK _в ²	0.87	0.0879	13.0685	10	0.001

Константы ионизации и противовоспалительное действие (ПВД_{расч.} и ПВД_{экс.}) амидов N-ацилантраниловых кислот

№ п/п	R ₁	R ₂	pKa _{экс.}	pKв _{экс.}	ПВД _{расч.} %	ПВД _{экс.} %
11.	NH ₂	-CH-(CH ₃) ₂	7.9	11.79	18.35 – 27.55	25.7± 2.4
12.	циклогексил	-CONH-циклогексил	6.6	13.90	52.95 – 62.15	61.9± 4.4
13.	CH ₂ -CH-CH ₂	CH ₃	8.9	12.04	9.85 – 19.05	11.0± 2.6

ветственно), тогда как активность остальных соединений значительно ниже.

Из шести представленных уравнений регрессии линейная зависимость 3 обладает значимыми статистическими характеристиками (R=0.89 и p=0.001). По данному уравнению рассчитаны прогнозируемые значения ПВД_{расч.} приведённые в табл. 1.

Для тестирования корреляционного линейного уравнения 3 были синтезированы три соединения из ряда амидов N-ацилантраниловых кислот (соединения 11-13), доказана их структура и определены константы ионизации вышеуказанными методами. Рассчитанные по этому корреляционному уравнению величины ПВД_{расч.} не обнаруживают значительного отклонения от ПВД_{экс.}, определённого на лабораторных животных (таб.4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученное уравнение 3 может быть использовано для ориентировочного прогнозирования ПВД соединений из ряда амидов N-ацилзамещённых антраниловых кислот, и тем самым способствовать сокращению материальных, временных и трудовых затрат в процессе разработки новых лекарственных средств данного ряда соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хэнч К. Об использовании количественных соотношений структура-активность (КССА) при конструировании лекарств. Обзор / К. Хэнч // Хим-фарм. журн. — 1980. — Т. 15, №10. — С. 15-30.

2. Константы ионизации амидов N-замещённых антраниловых кислот в изучении связи структура-активность / О.С. Ендальцева [и др.] // Хим. – фарм. журн. — 2005. — Т. 39, № 1. — С. 45 – 50.

3. Количественные соотношения структура-противовоспалительная активность в ряду N-ацилзамещённых антраниловых на основе констант ионизации / О.С. Ендальцева, Л.М. Коркодинова, О.Б. Кремлёва, О.Л. Визгунова // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 3; URL: <http://www.science-education.ru/103-6320>.

4. Альберт А. Избирательная токсичность: Физико-химические основы терапии: В. 2 т / А. Альберт / Пер. с англ.; Под ред. В.А. Филова — М.: Медицина, 1989. — Т.2 — С. 74-129.

5. Коркодинова Л.М. Синтез и биологическая активность хиназолоновых соединений, содержащих заместители с двойной связью и метиленовой группой : дис. канд. фармац. наук: 15.00.02 / Л.М. Коркодинова. — Пермь, 1986. — 177 с.

6. Крешков А.П. Кислотно-основное титрование в неводных растворах / А.П. Крешков, Л.Н. Быкова, Н.А. Казарян. — М.: Химия, 1967. — С. 63-66.

7. Стюпер Э. Машинный анализ связи структуры и биологической активности: Пер. с англ. / Э. Стюпер, У. Брюггер, П. Джурс. — М.: Мир, 1982. — 235с.

8. Львовский Е.Н. Статистические методы построения эмпирических формул./ Е.Н. Львовский. — М.: Высшая школа, 1982. — С.222.

9. Гланц Стентон. Медико – биологическая статистика: Пер. с англ. — М.: Практика, 1999 — 459 с.

Ендальцева Ольга Сергеевна — ассистент кафедры, к.ф.н.; e-mail: 260578@mail.ru

Endaltseva Olga S. — assistant of Department, PhD; e-mail: 260578@mail.ru;

Кремлёва Ольга Борисовна — ассистент кафедры общей и органической химии, к.х.н.

Kremleva Olga B. — assistant of Department, PhD

Коркодинова Любовь Михайловна — заведующая кафедрой, д.ф.н., профессор

Korkodinova Ljubov M. — head of Department, PhD, Professor

Данилов Юрий Леонидович — доцент кафедры физики и математики; e-mail: ann6122@yandex.ru

Danilov Yuri L. — associate of Department, PhD; e-mail: ann6122@yandex.ru