

УДК 547.583.5.: 615.011.4.: 615.276.3

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ СООТНОШЕНИЯ СТРУКТУРА – ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ В РЯДУ N-АЦИЛЗАМЕЩЁННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ КОНСТАНТ ИОНИЗАЦИИ

Ендальцева О. С., Коркодинова Л. М., Кремлёва О. Б., Визгунова О. Л.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Минздравсоцразвития России», Пермь, Россия (614990, Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: perm@pfa.ru

Определены константы кислотности и основности 10 соединений ряда N-ацилзамещённых антралиловых кислот методами потенциометрического титрования растворами калия гидроксида или кислоты хлорной. На основании полученных данных составлены 6 линейных и квадратичных корреляционных уравнений, связывающих противовоспалительное действие с константами ионизации веществ. Установлено, что константа кислотности оказывает более сильное влияние на степень выраженности противовоспалительного действия. Выбраны два наиболее статистически значимые двухпараметровые уравнения, учитывающие одновременно константы кислотности и основности. С целью проверки пригодности корреляционных уравнений синтезированы два новых соединения из ряда N-ацилзамещённых антралиловых кислот, определены их константы ионизации и рассчитана степень выраженности противовоспалительного действия. Теоретически рассчитанные значения противовоспалительной активности подтверждены результатами экспериментальных исследований. Полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования степени выраженности ПВД в ряду N-ацилзамещённых антралиловых кислот.

Ключевые слова: N-ацилзамещённые антралиловые кислоты, константы ионизации, корреляционные уравнения, противовоспалительное действие.

QUANTITATIVE RATIOSSTRUCTURE – ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY AMONG N-ATSILZAMESHCHYONNYKH OF ANTRANILOVY ACIDS ON THE BASIS OF IONIZATION CONSTANTS

Endalcheva O. S., Korkodinova L. M., Kremleva O. B., Vizgunova O. L.

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia (614990, Perm, street Polevya, 2), e-mail: perm@pfa.ru

Acidity and constants of compounds of series of N-acylsubstitutedanthranilic acid were determined by the methods of potentiometric titration of solutions of potassium hydroxide and perchloric acid. Six linear and quadratic correlation equations, linking anti-inflammatory action with ionization acidity constant has a stronger influence on the degree of manifestation of anti-inflammatory action. Two of the most statistically significant two-parametric equations, considering at the same time constants of acidity and basicity, were chosen. To check the applicability of correlation equation, two new compounds of series of N-acyl-substituted anthranilic acid were synthesized, their ionization constants were measured and the degree of manifestation of anti-inflammatory action was determined. Theoretically calculated values of anti-inflammatory activity were confirmed by the results of experimental studies. The resulting correlation equations can be used for approximate prediction of degree of manifestation of anti-inflammatory action of series of N-acyl-substituted anthranilic acids.

Key words: N-acyl-substituted anthranilic acids, ionizations constants, correlation equation, anti-inflammatory action.

Введение

Установление количественной зависимости фармакологического действия от химической структуры и физико-химических свойств соединений является одним из перспективных путей решения проблемы поиска новых биологических активных веществ. Для выявления количественной закономерности в соотношениях структура – активность используется широкий спектр физико-химических параметров исследуемых веществ, как экспериментально определяемых (константы ионизации и липофильности), так и теоретически рассчитываемых (дипольный момент, молекулярная масса, заряды на атомах и

т.д.) [2, 4]. Константы ионизации играют существенную роль при интерпретации механизма действия лекарственных веществ. Так, ионизация может способствовать избирательности действия, существенно влиять на адсорбцию веществ на рецепторной поверхности, проницаемость через биологические мембраны [1].

Целью работы является изыскание связи степени выраженности противовоспалительного действия (ПВД) N-ацилзамещённых анраниловых кислот с константами ионизации и составление соответствующих корреляционных уравнений, которые могут быть использованы для прогнозирования активности и направленного синтеза новых биологически активных веществ подобной структуры.

Синтез N-ацилзамещённых анраниловых кислот 110 и результаты изучения ПВД описаны в работах [3, 6, 8].

Для изучения количественной зависимости фармакологического действия от физико-химических свойств соединений экспериментально установлены величины констант ионизации. В N-ацилзамещённых анраниловых кислотах есть две ионогенные группы – карбоксильная и амидная, поэтому, в зависимости от реакции среды, вещества проявляют как кислотные, так и основные свойства. Это позволяет определять константы кислотности (pKa) и основности (pKв).

Определение проводилось методами потенциометрического титрования растворами калия гидроксида или кислоты хлорной в среде этанола [4], результаты приведены в таблице 1.

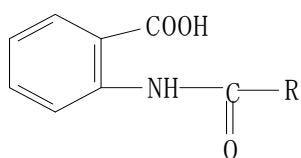


Таблица 1

Противовоспалительное действие и константы ионизации N-ацилзамещённых анраниловых кислот

№	R	ПВД _{эксп.} , %	pKa	pKв	ПВД _{расч.} , %
1.	CH ₂ Cl	33,5	6,20	14,94	28,60
2.	CH ₃	25,4	5,45	12,84	21,70
3.	COOC ₂ H ₅	11,0	5,15	15,02	19,50
4.	CONHCH ₂ CH=CH ₂	14,5	5,20	14,24	18,90
5.	CH ₂ C ₆ H ₅	24,9	5,85	14,60	21,60

6.	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	52,2	6,80	15,16	57,40
7.	3-NO ₂ C ₆ H ₄	11,0	5,10	14,84	18,80
8.	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	39,8	6,45	15,16	33,95
9.	Ad	61,2	8,30	14,04	66,45
10.	2,3-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	48,5	6,95	14,29	58,10

Взаимодействие веществ с раствором калия гидроксида проходит по карбоксильной группе.

При титровании раствором кислоты (HClO₄) протонирование соединений происходит по атому кислорода амидной группы, так как частичный отрицательный заряд на этом атоме (δ_3) выше, чем на атоме азота (δ_1). Значения зарядов на атомах азота, кислорода и водорода (в электронных единицах), рассчитанные полуэмпирическим методом РМ 3, приведены в таблице 2.

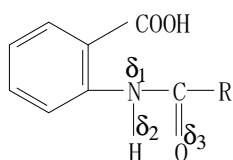
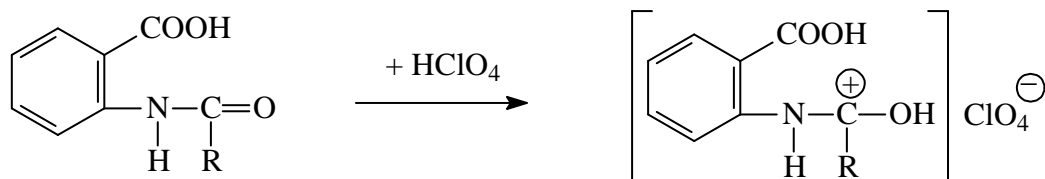


Таблица 2

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

№	R	δ_1 N	δ_2 H	δ_3 O
1.	CH ₂ Cl	-0,03636	0,11114	-0,33246
2.	CH ₃	-0,005554	0,15130	-0,344733
3.	COOC ₂ H ₅	-0,04051	0,10177	-0,305239
4.	CONHCH ₂ CH=CH ₂	-0,07689	0,12173	-0,229416
5.	CH ₂ C ₆ H ₅	-0,03533	0,08962	-0,315893
6.	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	-0,04490	0,03287	-0,287021
7.	3-NO ₂ C ₆ H ₄	-0,02412	0,09341	-0,333304
8.	2-OCH ₃ C ₆ H ₄	-0,03244	0,11281	-0,332732
9.	Ad	-0,02786	0,09108	-0,310782
10.	2,3-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	-0,04695	0,10692	-0,106917

Реакция исследуемых соединений с раствором кислоты хлорной проходит, вероятно, по следующей схеме:



Экспериментальные данные по противовоспалительному действию (ПВД_{эксп}, %) веществ, представляющие процент торможения отека, вызванного каррагенином, приведены в таблице 1. Наибольшим противовоспалительным действием обладает соединение 9, содержащее в ацильном фрагменте адамантильный заместитель, а наименьшим – соединения 3 и 7, содержащие соответственно этоксикарбонильный и 3-нитрофенильный радикалы.

Исследование количественных соотношений структура – противовоспалительная активность проводилось методом математического моделирования Хенча [7] и методом включения переменных [5] 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.

Таблица 3

Корреляционные уравнения связи противовоспалительного действия с константами ионизации исследуемых соединений

№	Корреляционные уравнения	R	S	F
1.	$\lg \text{ПВД} = 0,1352\text{pKa} + 0,7192$	0,83	0,09	1,10
2.	$\lg \text{ПВД} = 3,2547 - 0,1352\text{pK}_\text{в}$	0,37	0,28	0,87
3.	$\lg \text{ПВД} = 0,0095\text{pKa}^2 + 1,1883$	0,81	0,10	9,52
4.	$\lg \text{ПВД} = 3,2547 - 0,0053\text{pK}_\text{в}^2$	0,37	1,95	0,87
5.	$\lg \text{ПВД} = 0,1322\text{pKa} + 0,0246\text{pK}_\text{в} + 0,3886$	0,86	1,10	11,71
6.	$\lg \text{ПВД} = 0,0093\text{pKa}^2 + 0,0011\text{pK}_\text{в}^2 + 0,9679$	0,83	0,11	4,18

Для всех уравнений определены статистические характеристики:

R-коэффициент корреляции, S-среднеквадратичное отклонение, F-критерий Фишера, свидетельствующий о значимости регрессии.

Линейная корреляция между lg ПВД и константами кислотности представлена уравнением 1, которое имеет достаточно значимые величины R и F, соответственно равные 0,83 и 1,10. Зависимость lg ПВД от констант основности отражена уравнением 2, у которого коэффициент корреляции в два раза ниже (0,37), а критерий Фишера уменьшается до 0,87. Вероятно, константа кислотности оказывает более сильное влияние на степень выраженности противовоспалительного действия. При исследовании линейной зависимости lg ПВД одновременно от констант кислотности и основности получено двухпараметровое уравнение 5 с более значимыми статистическими характеристиками.

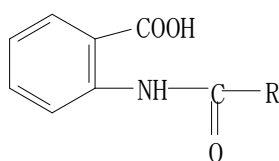
При сравнении корреляционного уравнения 3 квадратичной зависимости lg ПВД от констант кислотности, имеющего $R = 0,81$ и $F = 9,52$, с уравнением 4, отражающим связь lg ПВД с константами основности, наблюдается резкое уменьшение статистических характеристик ($R = 0,37$ и $F = 0,87$). Таким образом, и в этом случае основным показателем степени выраженности ПВД является константа кислотности. Для исследования влияния обеих констант ионизации одновременно было составлено квадратичное уравнение 6 с достаточно высокими статистическими характеристиками. Следовательно, двухпараметровые уравнения 5 и 6 являются наиболее значимыми и пригодными для прогнозирования степени выраженности ПВД.

С целью проверки пригодности уравнений в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот были синтезированы соединения 11 и 12, определены их константы ионизации. Проведены расчеты значений предполагаемого ПВД по уравнениям 5 и 6. Результаты расчетов ПВД и данные, полученные экспериментально, приведены в таблице 4.

Таблица 4

Константы ионизации и противовоспалительное действие

N-ацилзамещённых антраниловых кислот



№ п/п	R	pKa	pKв	ПВД _{расч} % Уравнение 5/6	ПВД _{экс} %
11	CH ₂ -CH ₂ -COOH	4,95	14,19	24,56/26,15	23,00
12	CH ₂ -CH ₂ -COOCH ₃	5,95	14,49	34,12/33,75	32,70

Сравнение теоретических и экспериментальных значений ПВД не обнаруживает существенного различия между ними.

Таким образом, полученные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования степени выраженности ПВД в ряду N-ацилзамещённых антраниловых кислот.

Список литературы

1. Альберт А. Избирательная токсичность. – М.: Медицина, 1989. – Т. 2. – С. 74–129.
2. Гайдукевич А. Н., Свечникова Е. Н., Микитенко Е. Е. и др., // Журнал органической химии. – 1993. – Т. 29. № 8. – С. 1578–1581.
3. Даниленко Г. И., Мохорт Н. А., Тринус Ф. П. // Химико-фармацевтический журнал. – 1973. – Т. 7. № 10. – С. 15–17.
4. Коркодинова Л. М., Кремлёва О. Б., Ендальцева О. С. // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т. 39. – № 1. – С. 45–47.
5. Львовский Е. Н. Статистические методы построения эмпирических формул. – М.: Высшая школа, 1982. – С. 222.
6. Петюнин П. А., Булгаков В. А., Петюнин Г. П. // Химия гетероциклических соединений. – 1974. – № 5. – С. 609–612.
7. Хэнч К. // Химико-фармацевтический журнал. – 1980. – Т. 14. № 10. – С. 15–30.
8. Шакирова А. Б. Синтез и биологическая активность 3,1-бензоксазин-4-онов и N-ацильных производных антраниловой кислоты / А. Б. Шакирова, И. В. Ришко, Л. М. Коркодинова // Перспективы развития естественных наук в высшей школе: сб. науч. тр. Межд. науч. конф. – Пермь, ПГУ, ЕНИ при ПГУ и др. – 2001. – Т. 1. – С. 179–182.

Рецензенты:

Ярыгина Татьяна Ивановна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии очного факультета Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь.

Михайловский Александр Георгиевич, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой неорганической химии очного факультета Пермской государственной фармацевтической академии, г. Пермь.