

УДК 547.583.5 : 615.011.4 : 615.276

КОНСТАНТЫ ЛИПОФИЛЬНОСТИ N-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В ИЗУЧЕНИИ СВЯЗИ СТРУКТУРА – ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Коркодинова Л. М., Андрюков К. В., Вейхман Г. А., Ендальцева О. С., Визгунова О. Л.

ГБОУ ВПО Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Россия (614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2), e-mail: k.andrukov@mail.ru

Определены константы липофильности 7 соединений ряда N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты спектрофотометрическим методом в системе октанол-вода. Проведен регрессионный анализ и получено 3 корреляционных уравнения, связывающих константы липофильности с экспериментально определенной противовоспалительной активностью ($PVA_{\text{эксп}}$), из которых значимыми являются уравнения линейной и логарифмической зависимостей. С целью проверки пригодности составленных корреляционных уравнений для прогнозирования ПВА, экспериментально определены константы липофильности 3 новых соединений. Рассчитаны теоретические значения противовоспалительного действия с использованием полученных уравнений. Определена $PVA_{\text{эксп}}$ исследуемых 3 соединений, которые по результатам биологических испытаний являются активными. Для проведения оценки прогнозирования ПВА вычислены доверительные интервалы прогноза у составленных зависимостей. По итогам оценки качества прогноза, можно сделать вывод, что рассчитанные уравнения могут быть использованы в дальнейших исследованиях для поиска активных соединений с противовоспалительным действием в ряду N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты.

Ключевые слова: N-арилзамещенные производные антралиловой кислоты, константа липофильности ($\log P$), противовоспалительная активность, структура – активность.

THE LIPOPHILICITY CONSTANT OF N-ARYLSUBSTITUTED DERIVATIVES OF ANTHRANILIC ACID IN STUDYING OF RELATIONSHIP STRUCTURE – ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

Korkodinova L. M., Andryukov K. V., Veykhman G. A., Endaltseva O. S., Vizgunova O. L.

Perm state pharmaceutical academy, Perm, Russia (614990, Perm, Polevaya street, 2), e-mail: k.andrukov@mail.ru

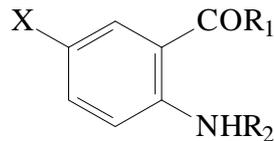
The lipophilicity constants of 7 substances of N-arylsubstituted derivatives of anthranilic acid by a spectrophotometric method in system octanol-water are defined. It is transacted the analysis of regression and 3 correlation equations connecting the lipophilicity constants with experimentally defined anti-inflammatory activity (AIA_{exp}) are received, from which the equations of linear and logarithmic dependences are significant. For the purpose check of suitability of the made correlation equations for prediction of AIA, the lipophilicity constants of 3 substances are experimentally defined. Values of anti-inflammatory action with use of the made equations are theoretically calculated. It is experimentally defined AIA_{exp} of investigated 3 substances which by results of biological tests are active. Following the results of an estimation of quality of the prediction it is possible to draw a conclusion, that the calculated equations can be used in the further researches for search of active substances with anti-inflammatory action among of N-arylsubstituted derivatives of anthranilic acid.

Key words: N-arylsubstituted derivatives of anthranilic acid, a lipophilicity constant ($\log P$), anti-inflammatory activity, structure-activity.

Исследование липофильных свойств биологически активных веществ играет важную роль в изучении связи структура – активность [5]. Липофильность влияет на проникновение биологически активных веществ через клеточные мембраны и является одним из ключевых детерминантов фармакокинетических свойств, значения которого позволяют предсказывать биологическую активность веществ. Характеристика распределения органических веществ в двухфазной системе октанол/вода – липофильность ($\log P$) является физико-химическим параметром, который характеризует способность транспорта лекарственных веществ через

клеточные мембраны [6, 8], определяя их абсорбцию и распределение в различных системах организма [3].

Цель данной работы заключается в установлении количественной зависимости между экспериментально определенными константами липофильности ($\log P_{\text{эксп}}$) и величиной противовоспалительной активности (ПВА). Объектом исследования являются производные антралиновой кислоты, при атоме азота которых содержатся ацильные или бензильный заместители, под общим названием N-арилзамещенные производные антралиновой кислоты (7 соединений).



X=H, R₁=OH, R₂= CH₂C₆H₅ (I); X=Br, R₁=NH₂, R₂= COC₆H₄ (2-COOH) (II); X= I, R₁= NHCH₂C₆H₅, R₂= COCH₂C₆H₅ (III); X= I, R₁= NHCH₂CH₂OH, R₂= COCH₂C₆H₅ (IV); X=I, R₁= NHCH₂CH₂OH, R₂= COC₆H₅ (V); X=I, R₁= NHCH₃, R₂= COC₆H₅ (VI); X=I, R₁= NHCH₂CH₂OH, R₂= CO(2-фурил) (VII).

Для изучения количественной зависимости фармакологического действия от физико-химических свойств соединений экспериментально определены величины коэффициента распределения октанол–вода ($\log P_{\text{эксп}}$) спектрофотометрическим методом [4, 7]. Полученные результаты и их метрологические характеристики (S – стандартное отклонение среднего результата, $\pm \Delta \log P$ средний и $\bar{\epsilon}$ – значение относительной погрешности среднего результата при уровне значимости ($\alpha=0,05$)) для 7 соединений этого ряда (I – VII), приведены в таблице 1. Значения $\log P_{\text{эксп}}$ лежат в интервале от 1,81 до 2,85.

Для исследования связи структура – противовоспалительная активность использовали значения ПВА_{эксп} (%) определенные через 4 часа, а для соединений ПВА_{эксп} которых определено через 3 и 5 часов, среднее значение (таблица 1).

Таблица 1

Противовоспалительная активность и константы липофильности N-арилзамещенных производных антралиновой кислоты (I – VII)

Соединение	Метрологические характеристики $\log P_{\text{эксп}}$				ПВА _{эксп} , %
	$\log P_{\text{эксп}}$ средний	S	$\pm \Delta \log P_{\text{эксп}}$ средний	$\bar{\epsilon}$	
I	2,46	0,0208	0,09	2,10	13,50
II	1,81	0,0291	0,13	3,98	59,95
III	2,85	0,0361	0,16	3,14	12,90
IV	2,45	0,0120	0,05	1,22	11,50
V	2,78	0,0273	0,12	2,44	21,30

VI	2,68	0,0233	0,10	2,16	32,70
VII	2,60	0,0219	0,09	2,09	25,10

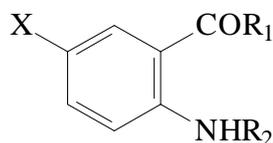
С целью установления корреляционной зависимости между константой липофильности и $PVA_{эксп}$ был проведен регрессионный анализ с использованием программы Statistica 6. В результате составлены три уравнения линейной, логарифмической и полиномиальной регрессии (таблица 2). На основании вычисленного значения p (при $\alpha=0,05$) и критериев Фишера и Стьюдента значимыми являются уравнения 1 и 2.

Таблица 2

Корреляционные уравнения взаимосвязи констант липофильности с $PVA_{эксп}$

№	Корреляционное уравнение	N	R	F	t	p
1	$PVA_{эксп} = 119,204 - 37,293 \times \log P$	7	0,755	6,67	3,25	0,049
2	$PVA_{эксп} = 105,521 - 202,064 \times \log(\log P)$	7	0,783	7,93	3,65	0,037
3	$PVA_{эксп} = 460,797 - 340,994 \times \log P + 65,666 \times \log P^2$	7	0,866	6,00	2,25	0,062

Для того чтобы проверить прогнозирующую способность составленных регрессионных уравнений, определены значения $\log P_{эксп}$ трёх новых соединений из ряда N-арилзамещенных производных антралиновой кислоты (VIII – X) (таблица 3), которые были использованы для расчёта ПВА с помощью уравнений 1 и 2.



X=Br, $R_1=NH_2$, $R_2=CO_2C_6H_5$ (VIII); X=Br, $R_1=NH_2$, $R_2=CO_2C_6H_4(4-NO_2)$ (IX); X=H, $R_1=OH$, $R_2=CO_2C_6H_4(2,4-Cl_2)$ (X).

Таблица 3

Константы липофильности N-арилзамещенных производных антралиновой кислоты (VIII – X)

Соединение	Метрологические характеристики $\log P_{эксп}$			
	$\log P_{эксп}$ средний	S	$\pm \Delta \log P_{эксп}$ средний	$\bar{\epsilon}$
VIII	2,09	0,0176	0,08	2,09
IX	1,56	0,0273	0,12	4,34
X	2,07	0,0219	0,09	2,63

Полученные результаты $PVA_{расч}$ и доверительные интервалы среднего предсказанного значения ($\Delta PVA_{расч}$) приведены в таблице 4. Доверительный интервал среднего предсказанного значения рассчитывали по формуле 1 [1]:

$$\Delta \text{ПВА}_{\text{рассч}} = t_{0,05} (n-k) \times S \times \sqrt{\frac{1}{n} + \sum_m \frac{(x_0^m - \bar{x}^m)^2}{Q_x^m}} \quad (1)$$

где, $t_{0,05}$ – коэффициент Стьюдента при уровне значимости ($\alpha=0,05$);

n – число наблюдений в уравнении ($n=7$);

k – число оцениваемых параметров регрессионной модели ($k=2$);

m – независимая переменная, используемая в уравнении регрессии ($\log P$);

S – среднее квадратичное отклонение ошибок наблюдений;

x_0^m – значение независимой переменной ($\log P$), используемой в расчётах;

\bar{x}^m – среднее значение независимой переменной ($\log P$), входящей в расчётную модель;

Q_x^m – сумма квадратов отклонений независимой переменной ($\log P$), используемой в расчётной модели.

Теоретически рассчитанные величины ПВА соединений (VIII–X) подтверждены экспериментальными данными, которые приведены в таблице 4.

Таблица 4

Теоретически рассчитанные и экспериментальные значения ПВА N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты (VIII–X)

Соединение	уравнение 1		уравнение 2		ПВА _{эксп} , %
	ПВА _{рассч}	Δ ПВА _{рассч}	ПВА _{рассч}	Δ ПВА _{рассч}	
VIII	41,26	23,35 – 59,17	40,83	23,82 – 57,85	38,75
IX	61,03	41,68 – 80,38	66,50	48,12 – 84,88	46,15
X	42,01	24,04 – 59,97	41,67	24,61 – 58,74	52,20

По расчётам процент торможения каррегинового отёка составил свыше 30 %. Экспериментально определенные значения ПВА для соединений VIII–X находятся в интервале 38,75 – 52,20 %.

Таким образом, можно сделать вывод, что рассчитанные уравнения могут быть использованы в дальнейших исследованиях для поиска активных соединений с противовоспалительным действием в ряду N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты.

Экспериментальная часть

Экспериментальное определение величин констант липофильности N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты проводилось спектрофотометрическим методом в системе октанол – вода [4, 7]. Полученные результаты и их метрологические характеристики (S – стандартное отклонение среднего результата, $\pm \Delta \log P$ средний и $\bar{\epsilon}$ – значение относительной погрешности среднего результата при уровне значимости ($\alpha=0,05$)) для 10 соединения этого ряда (I–X), приведены в таблицах 1 и 3.

Противовоспалительное действие соединений (I–X) (таблицы 1 и 4) исследовали на белых нелинейных крысах массой 200–220 г на модели каррагенинового отёка. Изучаемые вещества вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в виде водной суспензии, стабилизированной твином–80, за 1 ч до инъекции флогогена. Крысам контрольной серии вводили эквивалентное количество раствора твина. В качестве препарата сравнения использовали ортофен, который вводили из расчёта 10 мг/кг в условиях, аналогичных описанным для тестируемых соединений. Объем лап животных измеряли онкометрически до и через 3, 4 и 5 ч после инициации воспаления [2]. Эффект оценивали по уменьшению прироста отека лап в сравнении с контрольной группой крыс.

Список литературы

1. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL: учебное пособие. – 2-е изд., испр. и доп. – М., 2008. – С. 161–189.
2. Марданова Л. Г. Биологическая активность и взаимосвязь «структура – действие» некоторых метаболитов триптофана и их производных: дис. ... д-ра фармац. наук. – Пермь, 2003. 338 с.
3. Матюшин А. А. Оценка липофильности некоторых антиоксидантов нового поколения / А. А. Матюшин, Д. А. Царев, М. А. Григоренко // Фармация. – 2008. – № 5. – С. 23–29.
4. Avdeef, A. Absorption and Drug Development, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ. 2003. 287 p.
5. Kubinyi. H. QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches / Wiley-VCH, Weinheim. – 1993. pp. 21–56.
6. Leo A., Hansch C., Elkins D. Partition coefficients and their uses // Chemical reviews. – 1971. – Vol. 71. – P. 525–616.
7. Leo A. Some advantages of calculating octanol-water partition coefficients // J. Pharm. Sci. – 1987. – Vol. 76. – P. 166–168.
8. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W. and Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // Adv Drug Del. Rev. 46. – 2001. – P. 3 – 26.

Рецензенты:

Михайловский А. Г., д-р фармац. наук, профессор, зав. кафедрой неорганической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Ярыгина Татьяна Ивановна, д-р фармац. наук, профессор кафедры фармацевтической химии очного факультета ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Степанова Элеонора Федоровна, д-р фармац. наук, профессор кафедры ГОУ ВПО Пятигорской фармацевтической академии, Росздравтехнологии лекарств, г. Пятигорск.