

УДК 547.583.5.: 615.011.4.: 615.276.3

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

**О.С. ЕНДАЛЬЦЕВА  
Л.М. КОРКОДИНОВА  
О.Б. КРЕМЛЁВА  
Ю.Л. ДАНИЛОВ**

*Пермская  
государственная  
фармацевтическая  
академия*

*e-mail: perm@pfa.ru.*

Определены константы кислотности и основности 10 соединений ряда амидов N-ацилантраниловых кислот методом 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. Выбрано наиболее статистически значимое двухпараметровое уравнение, учитывающее 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. Теоретически рассчитанные значения противовоспалительной активности подтверждены результатами экспериментальных исследований. Полученное корреляционное уравнение может быть использовано для ориентировочного прогнозирования степени выраженности ПВД в ряду амидов N-ацил антраниловых кислот.

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

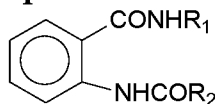
**Введение.** Исследование количественных соотношений связи структура-активность (КССА), позволяющие проводить целенаправленный синтез новых соединений с определённым уровнем выраженности биологического действия, является одной из задач фармации [1]. Для выявления количественной закономерности в соотношениях КССА 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.). Корреляционная зависимость физико-химических свойств, найденных экспериментально, с биологической активностью в ряду производных N-ацилзамещённых антраниловых кислот отражена в работах [2, 3].

**Цель.** 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].

**Методика.** Синтез амидов N-ацилантраниловых кислот 1-10 и результаты изучения ПВД описаны в работе [5]. В амидах N-ацилантраниловых кислот есть две ионогенные группы: амидная и NH-ацильная группы антраниловой кислоты, поэтому в зависимости от условий среды они проявляют как кислотные, так и основные свойства. Это позволяет определять константы кислотности pKa и основности pKb. (табл. 1).

Таблица 1

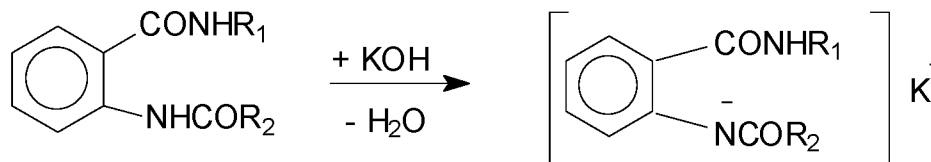
**Противовоспалительное действие и константы ионизации амидов N-ацилантраниловых кислот (1-10)**



№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ПВД <sub>эксп.</sub> %	pKa <sub>кис.</sub>	pKb <sub>осн.</sub>	ПВД <sub>расч.</sub> %
1.	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	28,00	8,10	12,29	27,50±4,6
2.	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	4OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	23,30	7,70	12,09	23,00±4,6
3.	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	2-фурил	66,30	7,30	13,94	62,10±4,6
4.	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Адамантил	68,10	7,45	12,39	60,00±4,6
5.	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	60,10	6,80	13,14	55,50±4,6
6.	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	71,20	9,75	11,24	67,00±4,6
7.	NH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	52,00	6,70	13,79	53,90±4,6
8.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	40,70	7,15	12,64	42,20±4,6
9.	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	39,00	6,60	14,09	43,90±4,6
10.	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	35,60	7,10	14,34	41,90±4,6

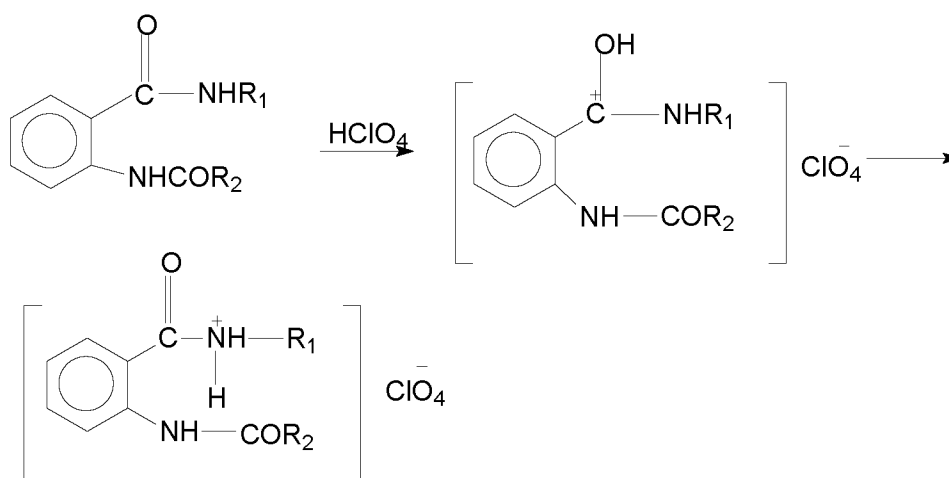
**Результаты и обсуждение.** Кислотные свойства амидов (1-10) обусловлены атомом водорода аминогруппы в NH-ацильном фрагменте. В процессе ионизации в щелочной среде (KOH) они теряют протон, превращаясь в сопряжённое основание (схема 1).

Схема 1



Протонирование амидов, содержащих две карбонильные группы, вероятно, происходит по атому кислорода амидной группы, а не по атому кислорода ацильной группы, вследствие чего в кислой среде следует ожидать образование карбониевого катиона, переходящего затем в аммониевый (схема 2).

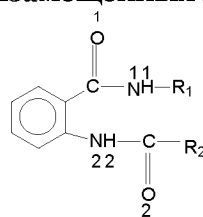
Схема 2



Схемы ионизации амидов N-ацилантраниловых кислот в щелочной и кислой средах составлены с учётом величины зарядов на атомах азота, кислорода и водорода (в электронных единицах), которые рассчитаны полуэмпирическим методом PM-3 (табл. 2).

Таблица 2

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



№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	δ <sub>1</sub> H	δ <sub>1</sub> N	δ <sub>1</sub> O	δ <sub>2</sub> N	δ <sub>2</sub> O
1	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,07761	-0,03533	-0,31589	0,01639	-0,36096
2	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	4OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,07668	-0,03710	-0,34911	0,01434	-0,34868
3	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	2-фурил	0,07659	-0,03606	-0,34779	0,02406	0,33543
4	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	Адамантил	0,08808	-0,02828	-0,38349	0,03592	-0,35378
5	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,07267	-0,03612	-0,33669	0,04819	-0,32769
6	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	0,03244	-0,03244	-0,35987	0,04867	-0,33831
7	NH <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	0,09465	-0,07919	-0,34494	0,03915	-0,32386
8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	0,07394	-0,03450	-0,34645	0,01770	-0,33369
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	0,07454	-0,03477	-0,34699	0,01094	-0,34699
10	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	0,07209	-0,03896	-0,33961	0,03485	-0,33751

Величины констант кислотности (рКа) и основности (рКв) амидов N-ацилантраниловых кислот (1-10), определены потенциометрическим титрованием в среде этанола с помощью универсального иономера ЭВ-70 по методу потенциалов полунейтрализации [6]. Для удобства обсуждения константы рКв пересчитаны в константы рКа с учётом константы автопротолиза этанола  $pK_s=18,54$ .

Наибольшая степень ионизации наблюдается у соединений 5,7 и 9, у которых кислотные и основные свойства выражены достаточно сильно. Наиболее слабо ионизировано соединение 6.

С целью установления количественной связи «структура – активность» с помощью программы Microsoft Excel найдены корреляционные уравнения 1 – 6 (табл. 3), связывающие lg ПВД со способностью данных соединений к ионизации. Для всех уравнений определены статистические характеристики: R-коэффициент корреляции, S-среднеквадратичное отклонение; F- критерий Фишера, свидетельствующий о значимости регрессии; p-доверительная вероятность; n-количество объектов исследования [7].

Таблица 3

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

№	Корреляционные уравнения	R	S	F	n	p
1.	$lg \text{ПВД} = 3,3322 - 0,2426pKa$	0,69	0,3047	30,4555	10	0,05
2.	$lg \text{ПВД} = 0,2358pKb - 1,4486$	0,65	0,1362	5,8057	10	0,05
3.	$lg \text{ПВД} = 2,5454 - 0,2197 pKa + 0,0477 pKb$	0,89	0,0851	14,1843	10	0,001
4.	$lg \text{ПВД} = 1,8418 + 0,0423pKb - 0,0155pKa^2$	0,85	0,0979	13,0885	10	0,002
5.	$lg \text{ПВД} = 2,8683 - 0,2205pKa + 0,0018pKb^2$	0,83	0,1375	14,1613	10	0,005
6.	$lg \text{ПВД} = 2,1271 - 0,0155pKa^2 + 0,0016pKb^2$	0,88	0,0879	13,0685	10	0,001

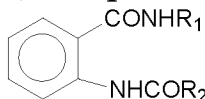
Для построения математической модели использовался метод Хэнча [1,8]. Зависимость lg ПВД от констант ионизации удовлетворительно описывается линейными однопараметровыми уравнениями 1, 2 и двухпараметровым уравнением 3, а также параболическими уравнениями 4-6. Согласно всем корреляционным уравнениям, 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% соответственно), тогда как активность остальных соединений значительно ниже.

Из шести полученных уравнений регрессии зависимость 3 обладает хорошими статистическими характеристиками (R=0,89 и p=0,001) и в то же время имеет достаточно простой вид. По данному уравнению рассчитаны прогнозируемые значения ПВД<sub>расч.</sub> приведённые в табл. 1.

Тестирование корреляционного уравнения 3 проведено на примере амидов N-ацилантраниловых кислот (соединения 11-13). Рассчитанные по этому корреляционному уравнению величины ПВД<sub>расч.</sub> не обнаруживают значительного отклонения от экспериментального ПВД<sub>экс.</sub>, определённого на лабораторных животных (табл.4).

Таблица 4

**Константы ионизации и противовоспалительное действие (ПВД<sub>расч.</sub> и ПВД<sub>экс.</sub>) амидов N-ацилантраниловых кислот**



№ п/п	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ПВД <sub>экс.</sub> %	pKa <sub>экс.</sub>	pKb <sub>экс.</sub>	ПВД <sub>расч.</sub> %
11.	NH <sub>2</sub>	-CH-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25,7±2,4	7,9	11,79	22,95±4,6
12.	Циклогексил	-CONH-циклогексил	61,9±4,4	6,6	13,90	57,55±4,6
13.	CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	11±2,6	8,9	12,04	14,45±4,6

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



### Литература

1. Хенч, К. Об использовании количественных соотношений структура-активность (КССА) при конструировании лекарств: Обзор // Хим-фармац. журн. – 1980. – Т. 15, №10. – С. 15-30.
2. Коркодинова, Л.М. Константы ионизации амидов N- замещённых антралиловых кислот в изучении связи структура-активность / Л.М. Коркодинова, О.Б. Кремлёва, О.С.Ендальцева [и др.] // Хим. –фармац. журн. – 2005. – Т. 39, № 1. – С. 45 – 50.
3. Ендальцева О.С., Коркодинова Л.М., Кремлёва О.Б., Визгунова О.Л. Количественные соотношения структура-противовоспалительная активность в ряду N-ацилзамещённых антралиловых на основе констант ионизации // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/103-6320>.
4. Альберт А. Избирательная токсичность.- Т.2-М.: Медицина, 1989.- С. 74-129.
5. Коркодинова Л.М. Теоретические и экспериментальные исследования зависимости между строением и биологической активностью производных антралиловой кислоты и хиназолина: дис. док.фармац. наук:15.00.02 / Л.М. Коркодинова. – Москва, 1993. – 70 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. Гланц, Стентон. Медико – биологическая статистика: Пер. с англ. – М.: Практика, 1999 – 240 с.
8. Стюперт, Э. Машинный анализ связи структуры и биологической активности / Э. Стюперт, У. Брюггер, П. Джуре. – М.: Мир, 1982.

## QUANTITATIVE RATIOS STRUCTURE – ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY AMONG N-ATSILZAMESHCYONNYKH OF ANTRANILOVY ACIDS ON THE BASIS OF IONIZATION CONSTANTS

**O.S. ENDALTSEVA**  
**L.M. KORKODINOVA**  
**O.B. KREMLEVA**  
**Y.I. DANILOV**

*Perm State  
Pharmaceutical  
Academy*

*e-mail: perm@pfa.ru*

Acidity and constants of compounds of series of N-acylanthranilic 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-acylanthranilic 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: amide N-acylanthranilic acids, ionizations constants, correlation equation, anti-inflammatory action.