

# Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2005

Л. М. Коркодинова<sup>1</sup>, О. Б. Кремлева<sup>1</sup>, О. С. Ендальцева<sup>1</sup>, Ю. Л. Данилов<sup>1</sup>,  
А. Б. Шакирова<sup>1</sup>, Г. А. Вейхман<sup>1</sup>, Л. Г. Марданова<sup>2</sup>

## КОНСТАНТЫ ИОНИЗАЦИИ АМИДОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ В ИЗУЧЕНИИ СВЯЗИ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ

<sup>1</sup> Пермская государственная фармацевтическая академия;

<sup>2</sup> Пермский государственный университет

Синтезировано 11 амидов N-замещённых антралиловых кислот. У каждого соединения были определены константы ионизации потенциометрическим титрованием и составлены 6 корреляционных уравнений, связывающих константы ионизации с противовоспалительным действием. По этим уравнениям было рассчитано предполагаемое противовоспалительное действие (процент торможения каррагенинового отека) для двух соединений из этого ряда. Теоретически рассчитанное значение подтверждено экспериментально. Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для прогнозирования противовоспалительного действия в ряду амидов N-замещённых антралиловых кислот.

Исследование количественного соотношения связи структура – активность (КССА), позволяющее проводить целенаправленный синтез новых соединений с определенным видом биологической активности [1], на данный момент является одним из перспективных направлений в фармации. Сложность данной проблемы определяет широкий спектр физико-химических параметров, как экспериментально определяемых, так и теоретически рассчитываемых, которые могут быть использованы в методе КССА. Корреляционная зависимость физико-химических свойств, найденных экспериментально, с биологической активностью в ряду производных фенилантралиловой кислоты отражена в работах А. Н. Гайдукевича и соавторов [2, 3].

Целью данной работы является установление количественной зависимости между экспериментально определёнными константами ионизации и противовоспалительным действием в ряду ариламинов N-замещённых и N,N-дизамещённых антралиловых кислот, синтез которых описан в работе [4]. Константы ионизации играют существенную роль при интерпретации механизма действия лекарственных веществ. Так, ионизация может способствовать избирательности действия, влиять на адсорбцию на поверхности рецепторов [5, 6].

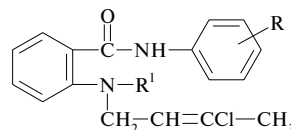
Опыты по определению противовоспалительного действия соединений проводили на белых крысах массой 150–220 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1 % раствора каррагенина [7]. В каждой опытной группе было по 6 крыс. В качестве препарата сравнения использовали ортофен. Исследуемые соединения (50 мг/кг) и ортофен (10 мг/кг) вводили внутривентриально за 1 ч до введения каррагенина в виде суспензии в 1 % крахмальной слизи и вычисляли процент торможения отека к контролю. Контрольным животным вводили внутривентриально эквивалентное количество 1 % крахмальной слизи. Оценку противовоспалительного действия проводили через 4 ч после

введения флогогенного агента. Данные по противовоспалительной активности представлены в табл. 1.

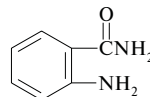
В ариламидах N-замещённых антралиловых кислот (табл. 1, 2) есть две ионогенные группы: амино- и амидная группы антралиловой кислоты. Поэтому в зависимости от условий среды они проявляют как кислотные, так и основные свойства. Это позволяет определять константы кислотности  $pK_a$  и константы основности  $pK_b$ .

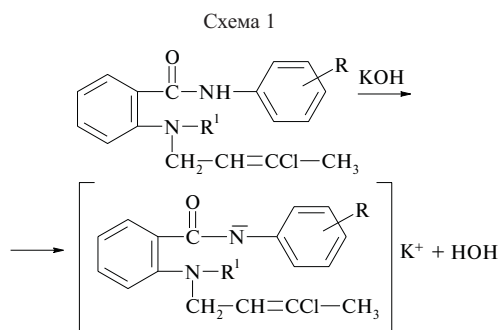
Кислотные свойства ариламинов I–X обусловлены атомом водорода амидной группы. В процессе ионизации в щелочной среде (KOH) они теряют протон, превращаясь в сопряженное основание (схема 1).

Таблица 1  
Константы ионизации и противовоспалительная активность амида и ариламинов N-замещённых и N,N-дизамещённых антралиловых кислот

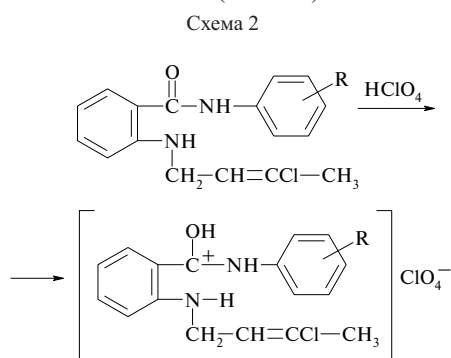


Соединение	R	R <sup>1</sup>	ПВД <sub>эксп</sub> , %	pK <sub>a</sub>	pK <sub>b</sub>	ПВД <sub>расч</sub> , %
I	H	H	57,0 ± 6,7	4,80	14,34	58,6 ± 4,9
II	2-CH <sub>3</sub>	–	59,0 ± 7,7	5,62	12,54	52,2 ± 4,9
III	3-CH <sub>3</sub>	–	53,0 ± 4,7	4,66	13,98	57,9 ± 4,9
IV	4-OCH <sub>3</sub>	–	47,5 ± 5,1	7,25	11,32	46,3 ± 4,9
V	H	COCH <sub>3</sub>	57,3 ± 6,6	7,10	12,62	49,6 ± 4,9
VI	4-Br	–	40,4 ± 3,3	7,65	11,99	47,2 ± 4,9
VII	2-CH <sub>3</sub>	–	52,8 ± 4,6	7,85	12,11	47,1 ± 4,9
VIII	3-CH <sub>3</sub>	–	49,8 ± 3,9	7,43	12,26	48,2 ± 4,9
IX	4-CH <sub>3</sub>	–	45,5 ± 4,8	7,33	12,33	48,5 ± 4,9
X	4-OCH <sub>3</sub>	–	42,5 ± 4,6	8,19	11,32	44,8 ± 4,9
XI			41,8 ± 3,9	7,92	10,74	43,9 ± 4,9





В кислой среде протонирование ариламидов I – IV и XI происходит по атому кислорода амидной группы, так как частичный отрицательный заряд на этом атоме выше, чем на атомах азота (схема 2).



Наличие второй карбонильной группы в N-ацетильном фрагменте ариламидов V – X приводит к перераспределению электронной плотности в молекулах соединений, вследствие чего в кислой среде следует ожидать образования карбониевого катиона, переходящего затем в аммониевый (схема 3).

Заряды на атомах азота, кислорода и водорода (в электронных единицах) в соединениях I – VII, IX и X, рассчитанные полуэмпирическим методом PM 3, приведены в табл. 3.

Экспериментально найденные величины констант кислотности  $pK_a$  и основности  $pK_b$  ариламидов I – XI, определённые потенциометрическим титрованием в среде этанола, отражены в табл. 1. Для удобства обсуждения константы  $pK_b$  пересчитаны в константы  $pK_a$  с учетом константы автопротолиза этанола  $pK_s = 18,54$  [8].

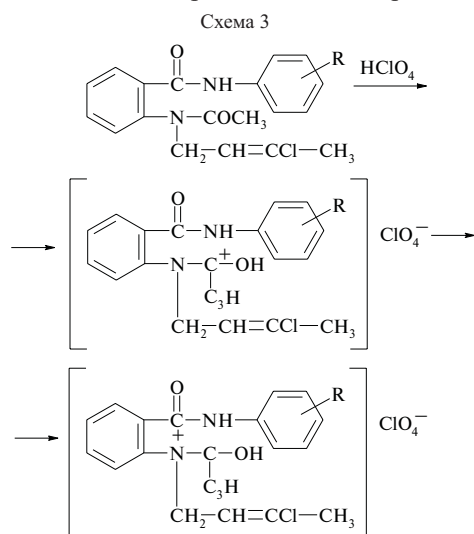


Таблица 2  
Константы ионизации, противовоспалительная активность (ПВД<sub>расч</sub> и ПВД<sub>эксп</sub>) амидов N-замещенных антралиловых кислот

Соединение	R	ПВД <sub>расч</sub> , %	pKa	pK <sub>b</sub>	ПВД <sub>эксп</sub> , %	
XII	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	46,9 ± 4,9	7,70	11,89	47,1 ± 5,8	
XIII	CH <sub>2</sub> CH=CClCH <sub>3</sub>	56,4 ± 4,9	6,20	14,61	59,2 ± 6,2	

Наибольшая степень ионизации наблюдается у ариламидов I – III, у которых кислотные и основные свойства выражены достаточно сильно. Путем ацетилирования соединений I – IV получены соединения V – X, у которых эти свойства в значительной мере ослабляются. Наиболее слабо ионизирован 4-метоксифениламид N-ацетил-N-(3-хлорбутен-2-ил) антралиловой кислоты (соединение X).

С целью установления количественной связи “структура – активность” с помощью программы Microsoft Excel были найдены корреляционные уравнения I – VI (табл. 4), связывающие lg ПВД со способностью ариламидов N-замещенных антралиловых кислот I – XI к ионизации. В табл. 4 R — коэффициент корреляции между экспериментальными значениями lg ПВД<sub>эксп</sub> и lg ПВД<sub>расч</sub>, найденными по соответствующему регрессионному уравнению; S — среднеквадратичное отклонение; F — критерий Фишера, свидетельствующий о значимости регрессии.

Для построения математической модели использовался метод Хэнча [1, 9]. Зависимости lg ПВД от констант ионизации достаточно удовлетворительно описываются линейными однопараметровыми уравнениями 1, 2 и двухпараметровым уравнением 3, а также параболическими уравнениями 4 – 6. Данные эксперимента показали, что выборка соответствует нормальному закону

Таблица 3  
Заряды на атомах азота, кислорода и водорода в ариламидах N-замещенных и N,N-дизамещенных антралиловых кислот

№	R	δO <sup>1</sup>	δN <sup>1</sup>	δH <sup>1</sup>	δN <sup>2</sup>	δH <sup>2</sup>	δO <sup>2</sup>
I	H	-0,379	-0,00122	0,133	-0,0134	0,127	–
II	2-CH <sub>3</sub>	-0,366	-0,0341	0,129	-0,0135	0,124	–
III	3-CH <sub>3</sub>	-0,380	-0,00104	0,133	-0,0134	0,127	–
IV	4-OCH <sub>3</sub>	-0,384	-0,00549	0,131	-0,0134	0,127	–
V	H	-0,374	-0,00599	0,151	-0,0549	–	-0,388
VI	4-Br	-0,339	-0,0409	0,131	-0,0771	–	-0,334
VII	2-CH <sub>3</sub>	-0,362	-0,0425	0,144	-0,0521	–	-0,376
IX	4-CH <sub>3</sub>	-0,369	-0,0611	0,127	-0,0598	–	-0,367
X	4-OCH <sub>3</sub>	-0,359	-0,0113	0,123	-0,0536	–	-0,192

## Корреляционные уравнения связи противовоспалительной активности (ПВД) с константами ионизации исследованных соединений

№	Уравнение	R	S	F
1	$\lg \text{ПВД} = 1,91 - 0,032 \text{pK}_a$	0,677	0,046	7,624
2	$\lg \text{ПВД} = 1,235 + 0,037 \text{pK}_b$	0,682	0,045	7,83
3	$\lg \text{ПВД} = -0,016 \text{pK}_a + 0,021 \text{pK}_b + 1,546$	0,702	0,047	3,879
4	$\lg \text{ПВД} = 0,026 \text{pK}_a + 0,025 \text{pK}_b - 0,022 \text{pK}_a^2 + 0,649$	0,790	0,043	3,875
5	$\lg \text{ПВД} = 0,031 \text{pK}_a + 0,429 \text{pK}_b - 0,017 \text{pK}_b^2 - 0,805$	0,774	0,044	3,493
6	$\lg \text{ПВД} = 0,180 \text{pK}_a + 0,191 \text{pK}_b - 0,016 \text{pK}_a^2 - 0,0069 \text{pK}_b^2 - 0,072$	0,79	0,046	0,795

распределения. Проверка осуществлялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Согласно всем корреляционным уравнениям ПВД усиливается с увеличением способности ариламинов к ионизации как в кислой, так и в основной средах. Так, ариламиды N-(3-хлорбутен-2-ил)антралиновой кислоты (соединения I – III) проявляют хорошо выраженное ПВД, тогда как активность соединений VI – X из ряда ариламинов N-ацетил-N-(3-хлорбутен-2-ил)антралиновой кислоты (соединения V – X) значительно ниже.

Из шести полученных уравнений регрессии зависимость 3 обладает хорошими статистическими характеристиками и в то же время имеет достаточно простой вид. По данному уравнению рассчитаны прогнозируемые значения ПВД<sub>расч</sub>, приведенные в табл. 1.

Сравнение противовоспалительной активности амида и ариламинов N-замещённых и N,N-дизамещённых антралиновых кислот с константами ионизации ( $\text{pK}_a$ ,  $\text{pK}_b$ ) по уравнению 3 показало, что между ними имеется удовлетворительная линейная зависимость с уровнем вероятности  $< 0,05$  при 11 объектах исследования.

Представляло интерес проверить пригодность полученного корреляционного уравнения для прогнозирования ПВД в ряду амидов N-замещённых антралиновых кислот. С этой целью выбраны амиды N-алкенилантралиновых кислот (соединения XII и XIII). По данному уравнению рассчитано предполагаемое ПВД<sub>расч</sub> (табл. 4), которое составило соответственно 46,86 и 56,40 %. По данным расчетам можно предположить, что эти соединения будут обладать выраженным ПВД. Эти соединения были синтезированы, доказана их структура, определены константы  $\text{pK}_a$  и  $\text{pK}_b$  выше указанными методами и экспериментально найдено противовоспалительное действие (ПВД<sub>эксп</sub>).

Рассчитанные по корреляционному уравнению 3 величины ПВД<sub>расч</sub> не обнаруживают значительного отклонения от экспериментального ПВД<sub>эксп</sub>, определенного на лабораторных животных.

Таким образом, полученные корреляционные уравнения могут быть использованы для ориентировочного прогнозирования ПВД в ряду амидов N-замещённых антралиновых кислот.

## Экспериментальная часть

Константы ионизации амидов I – XIII определены потенциометрическим титрованием в среде этанола с помощью универсального иономера ЭВ-70 по методу потенциалов полунейтрализации [8, 10]. Концентрация титруемых соединений 0,005 М, концентрация титрантов — КОН и  $\text{HClO}_4$  – 0,05 М.

## ЛИТЕРАТУРА

1. К. Хэнч, *Хим.-фарм. журн.*, **14**(10), 15 – 30 (1980).
2. А. Н. Гайдукевич, Е. Н. Свечникова, Е. Е. Микитенко и др., *Ж. орган. химии*, **29**(8), 1578 – 1581 (1993).
3. А. Н. Гайдукевич, Е. Н. Свечникова, И. А. Зупанец, Г. Сим, *Хим.-фарм. журн.*, **30**(12), 43 – 46 (1996).
4. А. Б. Шакирова, А. В. Подчерцева, Л. М. Коркодинова и др., *Хим.-фарм. журн.*, **35**(4), 17 – 19 (2001).
5. А. Г. Оганесян, М. М. Хачатрян, И. М. Дубровкин, *Хим.-фарм. журн.*, **6**(10), 52 – 54 (1996).
6. С. Б. Гончаренко, М. М. Качанский, Ю. М. Портнов, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(9 – 10), 83 – 85 (1996).
7. Ф. П. Тринус, Б. М. Клебанов, В. И. Кондратюк, *Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных фармакологических веществ*, МЗ СССР, Москва (1983).
8. А. П. Крешков, *Аналитическая химия неводных растворов*, Химия, Москва (1982).
9. Э. Стьюперт, У. Брюггер, П. Джуре, *Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности*, Мир, Москва (1982).
10. А. Альберт, Е. Сергент, *Константы ионизации кислот и оснований*, Химия, Москва (1964).

Поступила 29.04.03.

## THE CONSTANTS OF IONIZATIONS OF AMIDES N-SUBSTITUTED ANTHRANILIC ACIDS IN STUDY OF THE CORRELATION STRUCTURE-ACTIVITY

L. M. Korkodinova, O. B. Kremleva, O. S. Endalcheva, Y. L. Danilov, A. B. Shacirova, G. A. Vachmane, L. G. Mardanova

Perm State Pharmaceutical Academy  
Perm State University

It is synthesized eleven amides N-substituted anthranilic acids. At each substance constants of ionization were determined by potentiometrical titration and built six correlation equations connecting constants of ionization with anti-inflammatory action. On these equations prospective anti-inflammatory action for two substances from these lines was designed. Theoretically designed value is confirmed experimentally. Thus, the received correlation equations may be used for forecasting anti-inflammatory action in a line of amides N-substituted anthranilic acids.