

УДК 547.583.5 : 615.011.4 : 615.276

**КОНСТАНТЫ ЛИПОФИЛЬНОСТИ В ПОИСКЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ N-АРИЛЗАМЕЩЕННЫХ АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ**

**Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.**

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», Пермь, e-mail: k\_andrukov@mail.ru*

Данная статья посвящена исследованию зависимости констант липофильности ( $\log P$ ) от квантово-химических параметров структурных фрагментов N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты. Исследовано влияние выбора метода расчёта структуры (PM3 и AM1) на прогнозирование констант липофильности N-арилзамещенных производных антралиловой кислоты. Выполнен квантово-химический расчёт структур исследуемых соединений полуэмпирическими методами PM3 и AM1 программой Gaussian 03. Определены значимые параметры: суммарные значения напряженности электрического поля  $\Sigma(E)$ , потенциал  $\Sigma(\phi)$  и абсолютная величина заряда  $\Sigma(|q|)$  на атомах кислорода, азота, углерода и гидрофобного фрагмента  $\Sigma(H)$ . Составлено два корреляционных уравнения, связывающих константы липофильности с квантово-химическими параметрами. По этим уравнениям были рассчитаны прогнозируемые значения  $\log P$  шести новых соединений из этого ряда с дальнейшим подтверждением экспериментального их значения. Проведена сравнительная оценка результатов прогноза  $\log P$ . Исследована графически взаимосвязь структура – противовоспалительная активность с использованием рассчитанных значений  $\log P$ .

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

**THE LIPOPHILICITY CONSTANT IN SEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTION IN SERIES OF DERIVATIVES N-ARYLSUBSTITUTED OF ANTHRANILIC ACIDS**

**Andryukov K.V., Korkodinova L.M.**

*Perm state pharmaceutical academy, Perm, e-mail: k\_andrukov@mail.ru*

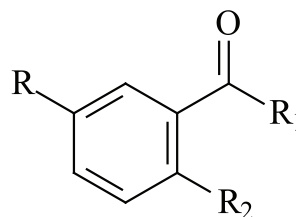
This article is devoted research of dependence of lipophilicity constants ( $\log P$ ) from quantum-chemical parameters of structural fragments N-arylsubstituted derivatives of anthranilic acid. Influence of a choice of a method of calculation of structure (PM3 and AM1) on prediction of lipophilicity constant ( $\log P$ ) of N-arylsubstituted derivatives of anthranilic acid is investigated. Quantum-chemical calculations of investigated compounds by semi-empirical methods PM3 and AM1 with use of program Gaussian 03 are executed. Quantum-chemical parameters are received: summarized values of intensity of electric field  $\Sigma(E)$ , potential  $\Sigma(\phi)$  and absolute size of a charge  $\Sigma(|q|)$  on atoms of oxygen, nitrogen, carbon and a hydrophobic fragment  $\Sigma(H)$ . Two correlation equations connecting lipophilicity constants and quantum-chemical parameters were obtained. On these equations predicted values  $\log P$  of six new substances from this number with the further acknowledgement of their experimental value have been calculated. The comparative estimation of results of the prediction of  $\log P$  is spent. The relationship of structure – anti-inflammatory activity with use of the calculated values of  $\log P$  is investigated graphically.

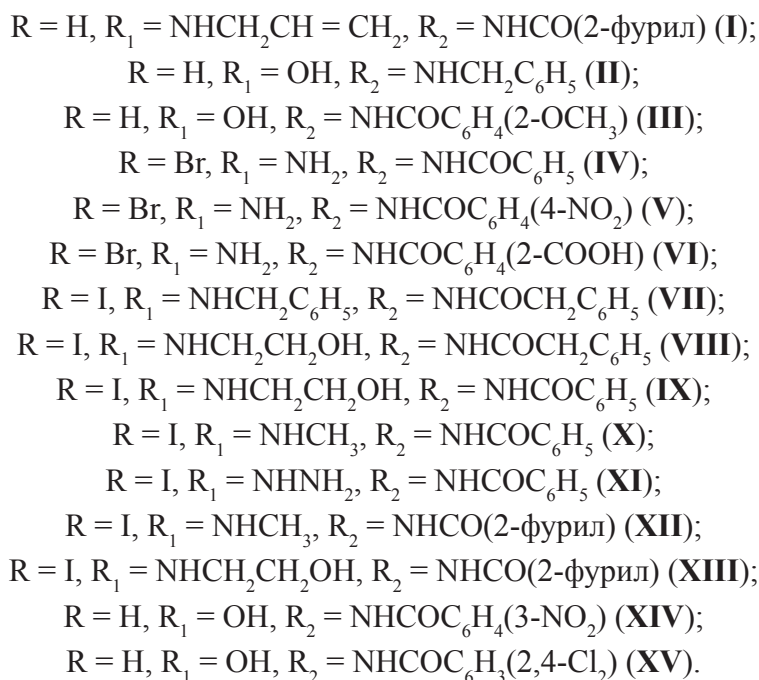
**Keywords:** N-arylsubstituted derivatives of anthranilic acid, a lipophilicity constant ( $\log P$ ), anti-inflammatory activity, structure-activity

Метод исследования количественных соотношений между структурой и физико-химическим свойством является инструментом в прогнозировании ключевых свойств химических молекул: липофильности ( $\log P$ ) [1, 2, 3], ионизации [4] и других. 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 [10, 5].

**Цель данной работы** заключается в прогнозировании констант липофильности ( $\log P_{\text{расч}}$ ) с использованием квантово-химических параметров и исследовании

зависимости величины противовоспалительной активности (ПВА) от рассчитанных значений  $\log P$ . Объектом исследования являются производные антралиловой кислоты, при атоме азота которых содержатся ароильные и алкилфенильные заместители под общим названием N-арилзамещенные производные антралиловой кислоты.





В проводимом нами исследовании связи структуры с константами липофильности мы использовали, из рассчитанных электронных параметров, суммарные значения напряженности электрического поля  $\Sigma(E)$ , потенциала  $\Sigma(\varphi)$  и абсолютной величины заряда  $\Sigma(|q|)$  на атомах кислорода, азота, углерода и гидрофобного фрагмента  $\Sigma(H)$ . Структура гидрофобного фрагмента получена с помощью программы Ligand Scout 3,01. Указанный подход позволяет учесть структурные особенности исследуемого класса соединений и сводится к оценке влияния отдельных элементов структуры на липофильность. Квантово-химические параметры рассчитаны полуэмпирическими методами PM3 и AM1 с полной оптимизацией геометрии молекул, с использованием программы Gaussian 03.

В исследуемых рядах соединений с использованием программы Statistica 6 рассчитаны коэффициенты линейной

корреляции Пирсона, отражающие зависимость  $\log P$  от квантово-химических параметров:  $\Sigma C(E)$ ,  $\Sigma O(E)$ ,  $\Sigma N(E)$ ,  $\Sigma C(\varphi)$ ,  $\Sigma O(\varphi)$ ,  $\Sigma N(\varphi)$ ,  $\Sigma C(|q|)$ ,  $\Sigma O(|q|)$ ,  $\Sigma N(|q|)$ ,  $\Sigma H(E)$ ,  $\Sigma H(\varphi)$  и  $\Sigma H(|q|)$ . Для дальнейшего изучения связи констант липофильности с квантово-химическими характеристиками были отобраны суммарные параметры, дающие наибольшие коэффициенты корреляции:  $\Sigma N(E)$ ,  $\Sigma O(\varphi)$ ,  $\Sigma O(|q|)$  и  $\Sigma H(\varphi)$ . Проведен множественный регрессионный анализ, в ходе которого было использовано 4 переменных. Отбор переменных для уравнения регрессии проводили методом пошагового включения параметров, удовлетворяющих заданным уровням значимости статистических критериев. Всего было сгенерировано свыше 30 уравнений регрессии, из которых были отобраны по 2 уравнения для методов PM3 и AM1 с одинаковыми квантово-химическими параметрами (табл. 1).

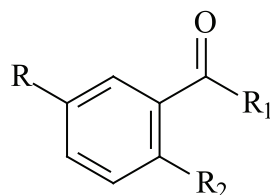
Таблица 1

Уравнения регрессии связи констант липофильности ( $\log P_{\text{расч}}$ ) с квантово-химическими параметрами N-арилзамещенных производных антралиновой кислоты

№ п/п	Уравнение регрессии	R	F	N
Метод PM3:				
1	$\log P_{\text{расч}} 1 = 2,558 - 0,320 \cdot \Sigma N(E) + 0,051 \cdot \Sigma O(\varphi) - 1,917 \cdot \Sigma O( q )$	0,810	7,04	15
2	$\log P_{\text{расч}} 2 = 2,317 + 0,046 \cdot \Sigma O(\varphi) - 1,781 \cdot \Sigma O( q ) + 0,00040 \cdot \Sigma H(\varphi)$	0,792	6,21	15
Метод AM1:				
3	$\log P_{\text{расч}} 3 = 2,962 - 0,274 \cdot \Sigma N(E) + 0,125 \cdot \Sigma O(\varphi) - 5,670 \cdot \Sigma O( q )$	0,808	6,91	15
4	$\log P_{\text{расч}} 4 = 2,777 + 0,128 \cdot \Sigma O(\varphi) - 5,811 \cdot \Sigma O( q ) + 0,00033 \cdot \Sigma H(\varphi)$	0,798	6,44	15

Полученные регрессионные уравнения были использованы для расчёта значений  $\log P$  шести новых соединений из ряда

N-арилзамещенных производных антраиловой кислоты (XVI – XXI) и проведена сравнительная характеристика  $\log P_{\text{расч}}$  с  $\log P_{\text{эсп}}$ .



- R = H, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = NHCOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XVI);  
 R = I, R<sub>1</sub> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = NHCO(2-фурил) (XVII);  
 R = H, R<sub>1</sub> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-Br), R<sub>2</sub> = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XVIII);  
 R = H, R<sub>1</sub> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-Br), R<sub>2</sub> = N(COCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XIX);  
 R = H, R<sub>1</sub> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-CH<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XX);  
 R = H, R<sub>1</sub> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-CH<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> = N(COCH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXI).

Для проведения сравнительной оценки прогнозирования  $\log P_{\text{расч}}$  с помощью полученных уравнений (1)–(4) (табл. 1) и рассчитанных квантово-химических параметров вычислены значения средней квадратичной ошибки прогноза:  $S_1 = 0,63$ ,  $S_2 = 0,83$ ,  $S_3 = 1,04$

и  $S_4 = 1,18$  (табл. 2). Величина средней квадратичной ошибки свидетельствует о том, что использование уравнения (1) ( $S_1 = 0,63$ ) и квантово-химических параметров, рассчитанных методом PM3, приводит к более точным результатам прогнозирования  $\log P$ .

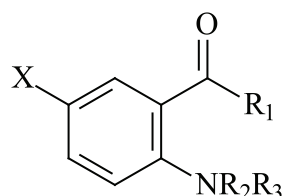
Таблица 2

Экспериментальные и теоретически рассчитанные константы липофильности N-арилзамещенных производных антраиловой кислоты (XVI – XXI)

Соединение	PM3, $\log P_{\text{расч}}$				AM1, $\log P_{\text{расч}}$				$\log P_{\text{эсп}}$
	1	$S_1$	2	$S_2$	3	$S_3$	4	$S_4$	
XVI	2,65	0,63	2,47	0,83	2,87	1,04	2,77	1,18	1,99
XVII	2,50		2,47		2,30		2,31		2,90
XVIII	2,46		2,57		2,75		2,93		2,28
XIX	2,73		2,81		3,04		3,19		2,52
XX	2,46		2,55		2,75		2,94		2,33
XXI	2,72		2,80		2,99		3,15		2,40

С целью изучения взаимосвязи структура – противовоспалительная активность мы использовали рассчитанные с помощью уравнения (1) (табл. 1) значения констант

липофильности  $\log P_{\text{расч}}$  1 25 соединений (XXII – XXXVI) N-арилзамещенных производных антраиловой кислоты (табл. 3).



- X = H, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(3-CH<sub>3</sub>) (XXII);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-Br), R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXIII);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)(1H-бензоимидазол-2-ил), R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (XXIV);

- X = H, R<sub>1</sub> = NHNHCOCH<sub>2</sub>(1-пиперидинил), R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (XXV);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NHNHCOCH<sub>2</sub>(1-морфолил), R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (XXVI);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NHN = CH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-OCH<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(2,3-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (XXVII);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NHCH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-OCH<sub>3</sub>) (XXVIII);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NHCH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-Br) (XXIX);  
 X = I, R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXX);  
 X = I, R<sub>1</sub> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CO(2-фурил) (XXXI);  
 X = Br, R<sub>1</sub> = NHCH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXXII);  
 X = I, R<sub>1</sub> = NHCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CO(2-фурил) (XXXIII);  
 X = I, R<sub>1</sub> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CO(2-фурил) (XXXIV);  
 X = H, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = COCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH = CCiCH<sub>3</sub> (XXXV);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH = CH<sub>2</sub> (XXXVI);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>CH = CCiCH<sub>3</sub> (XXXVII);  
 X = H, R<sub>1</sub> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-CH<sub>3</sub>), R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXXVIII);  
 X = Br, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXXIX);  
 X = Br, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (XXXX);  
 X = I, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXXXI);  
 X = I, R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-Cl) (XXXXII);  
 X = Br, R<sub>1</sub> = NH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(4-Br) (XXXXIII);  
 X = Br, R<sub>1</sub> = NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXXXIV);  
 X = I, R<sub>1</sub> = NHCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (XXXXV);  
 X = I, R<sub>1</sub> = NHCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = CO(2-фурил) (XXXXVI).

Таблица 3

ПВА<sub>эксп</sub> (4 часа), квантово-химические параметры и log P<sub>расч</sub><sup>1</sup> N-арилзамещенных производных антралиновой кислоты (XXII–XXXXVI)

Соединение	ПВА <sub>эксп</sub> 4ч, %	N(E)	O(φ)	O( q )	log P <sub>расч</sub> <sup>1</sup>
1	2	3	4	5	6
XXII	25,40	0,55	42,0	1,03	2,55
XXIII	14,60	0,74	15,9	0,34	2,48
XXIV	8,10	2,34	18,1	0,36	2,04
XXV	21,40	1,88	34,2	0,68	2,40
XXVI	30,30	2,13	51,5	0,95	2,68
XXVII	41,80	1,31	32,6	0,54	2,77
XXVIII	36,50	1,08	45,9	0,90	2,83
XXIX	33,60	1,12	30,1	0,71	2,37
XXX	48,15	0,51	44,2	0,89	2,94
XXXI	48,90	0,47	57,5	0,99	3,44
XXXII	40,85	0,91	30,4	0,69	2,49
XXXIII	60,05	0,94	45,8	0,72	3,21
XXXIV	51,50	0,78	43,1	0,70	3,16
XXXV	46,85	0,11	46,7	1,02	2,95
XXXVI	35,05	0,78	31,3	0,76	2,45
XXXVII	42,40	0,80	31,4	0,72	2,52
XXXVIII	16,50	0,89	16,6	0,36	2,43
XXXIX	31,30	0,49	41,9	1,02	2,58
XXXX	28,60	0,57	46,6	1,02	2,80

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6
XXXXI	37,35	0,53	41,1	1,02	2,53
XXXXII	26,90	0,53	41,1	1,02	2,53
XXXXIII	20,95	1,14	28,1	0,69	2,30
XXXXIV	44,45	0,96	32,5	0,70	2,57
XXXXV	32,70	0,70	29,7	0,71	2,49
XXXXVI	36,15	0,62	42,7	0,78	3,04

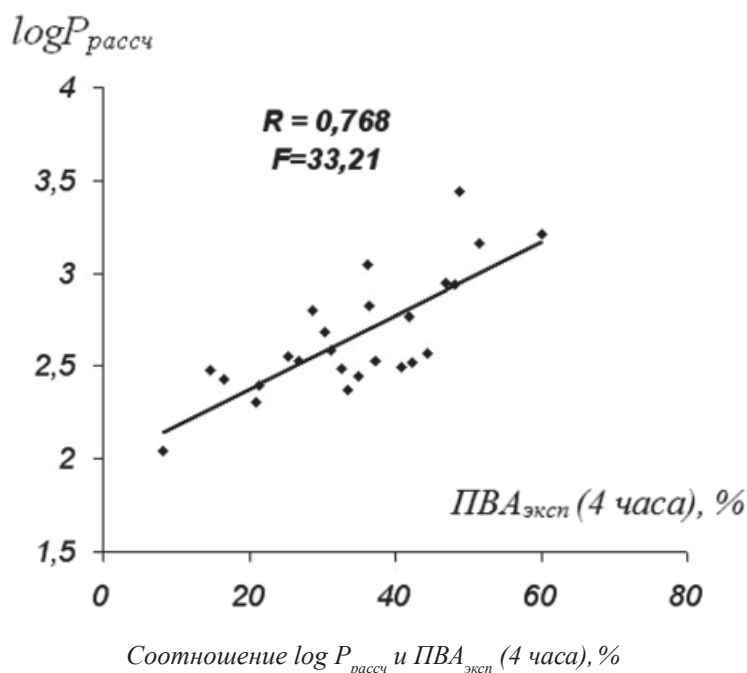
Для исследования связи структура-активность использовали значения  $PVA_{эксп}$  (%), определенные через 4 часа, а для соединений ПВА<sub>эксп</sub> которых определено через 3 и 5 часов, среднее значение (табл. 3).

Соотношение  $PVA_{эксп}$  и  $\log P$  рассчитанной наглядно иллюстрирует диаграмма линейной зависимости (рисунок).

Представленная кривая показывает высокую взаимосвязь значений  $\log P$  расчи-

танных и ПВА с коэффициентом корреляции  $R = 0,768$  и критерием Фишера равным 33,21.

Таким образом, можно сделать вывод, что константы липофильности производных антраниловой кислоты оказывают влияние на величину ПВА. Полученные результаты показывают перспективность использования  $\log P$  в прогнозировании веществ с высокой противовоспалительной активностью.



### Экспериментальная часть

Экспериментальное определение величин констант липофильности производных N-арилзамещенных антраниловой кислоты проводилось спектрофотометрическим методом в системе октанол – вода [8, 9].

Противовоспалительное действие соединений (XXII–XXXXVI) (табл. 3) исследовали на белых нелинейных крысах массой 200–220 г на модели каррагенинового отека. Изучаемые вещества вводили внутривентриально в дозе 50 мг/кг в виде водной

суспензии, стабилизированной твином-80, за 1 ч до инъекции флоггена. Крысам контрольной серии вводили эквивалентное количество раствора твина. Объем лап животных измеряли онкометрически до и через 3, 4 и 5 ч после инициации воспаления [6]. Эффект оценивали по уменьшению прироста отека лап в сравнении с контрольной группой крыс.

Статистическую обработку данных проводили с использованием коэффициента Стьюдента [7].

## Список литературы

1. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И. Изучение взаимосвязи «структура-свойство» констант липофильности N-алкилзамещенных производных анраниловой кислоты с квантово-химическими параметрами, рассчитанными неэмпирическим методом Хартри-Фока // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/102-6083>.
2. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И., Визгунова О.Л. Зависимость константы распределения в системе октанол – вода от структурных параметров N-алкилзамещенных производных анраниловой кислоты, рассчитанных полуэмпирическими методами // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 7, Ч. 2. – С. 437–440.
3. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М., Данилов Ю.Л., Вахрин М.И. Оценка полуэмпирических методов расчёта структуры N-арилзамещенных производных анраниловой кислоты для прогнозирования коэффициента распределения октанол – вода // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 3; URL: [www.science-education.ru/103-6092](http://www.science-education.ru/103-6092).
4. Андрюков К.В. Прогнозирование значений констант ионизации в ряду замещённых амидов и гидразидов N-ацил-5-бром(3,5-дибром)анраниловых кислот с использованием квантово-химических параметров // *Хим.фарм. журнал*. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 3–6.
5. Коркодинова Л.М., Андрюков К.В., Вейхман Г.А., Ендальцева О.С., Визгунова О.Л. Константы липофильности N-арилзамещенных производных анраниловой кислоты в изучении связи структура – противовоспалительная активность // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 3; URL: [www.science-education.ru/109-9397](http://www.science-education.ru/109-9397).
6. Марданова, Л.Г. Биологическая активность и взаимосвязь «структура – действие» некоторых метаболитов триптофана и их производных: дис. ... д-ра фармац. наук. – Пермь, Пермск. гос. фармац. академия, 2003. – 338 с.
7. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии, Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ. – М., 2000. – С. 311–312.
8. Avdeef, A. *Absorption and Drug Development*, Wiley-Interscience, Hoboken, NJ.–2003.–287p.
9. Leo A. Some advantages of calculating octanol-water partition coefficients // *J. Pharm. Sci.* – 1987. – Vol. 76. – P. 166–168.
10. Podunavac-Kuzmanović S.O., Cvetković D.D. // *Chem. Ind. Chem. Eng.* – Q. 17. – 2011. – P. 9–15.

## References

1. Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Yu.L., Vakhnin M.I. *Izuchenie vzaimosvyazi «struktura-svoystvo» konstant lipofilnosti N-alkilzameshennykh proizvodnykh anranilovoy kisloty s kvantovo-khimicheskimi parametrami, rasschitannymi neempiricheskim metodom Khartri-Foka* // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012. no. 2; URL: <http://www.science-education.ru/102-6083>.

stant lipofilnosti N-alkilzameshennykh proizvodnykh anranilovoy kisloty s kvantovo-khimicheskimi parametrami, rasschitannymi neempiricheskim metodom Khartri-Foka // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012. no. 2; URL: <http://www.science-education.ru/102-6083>.

2. Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Yu.L., Vakhnin M.I., Vizgunova O.L. *Zavisimost konstanty raspredeleniya v sisteme oktanol-voda ot strukturnykh parametrov N-alkilzameshennykh proizvodnykh anranilovoy kisloty, rasschitannykh poluempiricheskimi metodami* // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012. no. 7, ch. 2. pp. 437–440.

3. Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Danilov Yu.L., Vakhnin M.I. *Otsenka poluempiricheskikh metodov rascheta struktury N-arilzameshennykh proizvodnykh anranilovoy kisloty dlya prognozirovaniya koeffitsienta raspredeleniya oktanol – voda* // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012. no. 3; URL: [www.science-education.ru/103-6092](http://www.science-education.ru/103-6092).

4. Andryukov K.V. *Prognozirovaniye znachenij konstant ionizatsii v ryadu zameshennykh amidov i gidrazidov N-atsil-5-brom(3,5-dibrom)anranilovykh kislot s ispolzovaniem kvantovo-khimicheskikh parametrov* // *Khim. Farm. zhurnal*. 2009. T. 43, no. 4. pp. 3–6.

5. Korkodinova L.M., Andryukov K.V., Veykhman G.A., Endaltseva O.S., Vizgunova O.L. *Konstanty lipofilnosti N-arilzameshennykh proizvodnykh anranilovoy kisloty v izuchenii svyazi struktura – protivovospalitel'naya aktivnost* // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013. no. 3; URL: [www.science-education.ru/109-9397](http://www.science-education.ru/109-9397).

6. Mardanova L.G. *Biologicheskaya aktivnost i vzaimosvyaz «struktura – dejstvie» ne-kotorykh metabolitov triptofana i ikh proizvodnykh: dis. ... doktora farmats. nauk. Perm, permsk. gos. farmats. akademiya, 2003. 338 p.*

7. Sernov L.N., Gatsura V.V. *Elementy eksperimentalnoj farmakologii, vserossijskij nauchnyj tsentr po bezopasnosti biologicheski aktivnykh veschestv*, Moskva. 2000. pp. 311–312.

8. Avdeef A. *Absorption and drug development*, Wiley-Interscience, Hoboken, NY. 2003. 287 p.

9. Leo A. Some advantages of calculating octanol – water partition coefficients // *J. Pharm. Sci.* 1987. Vol. 76. pp. 166–168.

10. Podunavac-Kuzmanovic S.O., Cvetkovic D.D. // *Chem. Ind.Chem.Eng. Q.* 17. 2011. pp. 9–15.

## Рецензенты:

Игидов Н.М., д.фарм.н., профессор кафедры общей и органической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь;

Михайловский А.Г., д.фарм.н., профессор кафедры общей и органической химии, ГБОУ ВПО ПГФА Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 18.02.2014.