

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
(наименование института полностью)
Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»
(наименование кафедры)
04.03.01 Химия
(код и наименование направления подготовки, специальности)
Органическая и биоорганическая химия
(направленность (профиль)/ специализация)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Влияние строения азотосодержащих гетероциклов на параметры
липофильности и биологической активности

Студент	М.А. Сайгина	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Руководитель	О.Б. Григорьева	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)
Консультанты	О.А. Головач	
	_____	_____
	(И.О. Фамилия)	(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко _____
(ученая степень, звание, И.О. Фамилия) (личная подпись)

« _____ » _____ 2019 г.

Тольятти 2019

АННОТАЦИЯ

Тема данной работы – «Влияние строения азотосодержащих гетероциклов на параметры липофильности и биологической активности».

Объектами исследования дипломной работы являются хинолины, тетрагидрохинолины и их производные.

В работе рассмотрены методы синтеза и биологическая активность производных хинолинов и тетрагидрохинолинов, а также некоторые понятия о липофильности. В экспериментальной части с помощью программ PassOnline и HyperChem определены вероятности проявления видов биологической активности и ряд физико-химических параметров.

Данная работа состоит из 53 страниц и содержит 16 рисунков, 8 схем, 7 таблиц и 35 литературных источников и одного приложения.

ABSTRACT

The topic of the given graduation work is "The influence of the structure of nitrogen-containing heterocycles on the parameters of lipophilicity and biological activity."

The objects of the research are quinolines, tetrahydroquinolines and their derivatives.

This work consists of 53 pages and contains 16 drawings, 8 schemes, 7 tables and 35 literary sources and one appendix.

In the first part of the work, the methods of synthesis and the biological activity of quinoline derivatives and tetrahydroquinolines, as well as some concepts of lipophilicity are considered.

In the main part, using the Pass Online and HyperChem programs, the probability of manifestation of biological activity types and a number of physicochemical parameters are determined. Further calculations are carried out to determine the retention factor of the analyzed compounds. Also we built a number of graphs and drew conclusions.

Summing up, we would like to emphasize that the study of the dependence of retention in high-performance liquid chromatography (HPLC) on various characteristics is of particular importance in the study of biologically active substances, since the establishment of patterns and mechanisms of their sorption in many cases allows us to predict the physiological effects of potential drugs. A significant proportion of substances with pharmacological activity accounts for nitrogen-containing heterocyclic compounds, and, in particular, quinoline and tetrahydroquinoline derivatives.

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1 Методы синтеза хинолинов и тетрагидрохинолинов.....	8
1.1.1 Синтез хинолина и тетрагидрохинолина с антилейшманиальной активностью.....	10
1.1.2 Синтез производных тетрагидрохинолина в видимом свете с использованием розовой бенгалии без применения металлов	11
1.1.3 Синтез пергидрофууро[3,2-с -, пергидропирано[3,2-с]- и 4-этокси-2-(5-R-фуран-2-ил)тетрагидрохинолинов	13
1.1.4 Получение спирогетероциклов в ряду хинолина	14
1.1.5 Синтез эпоксиизохинолинов	15
1.1.6 Синтез производных 6,8а-эпоксииктагидроизохинолинов	16
1.2 Биологическая активность производных хинолинов и тетрагидрохинолинов.....	17
1.3 Липофильность как основная характеристика биологической активности веществ.....	19
1.3.1 Понятие липофильности (гидрофобности).....	19
1.3.2 Связь липофильности со структурой соединения.....	22
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	23
2.1 Объекты исследования	23
2.2 Результаты эксперимента	26
2.2 Обсуждение полученных результатов	40
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	47
3.1 Реагенты и оборудование	47
3.2 Расчётная часть	47
3.2.1 Вывод уравнения для расчета параметра гидрофобности (lgP)	47
3.2.2 Расчет гидрофобности молекул	48

3.2.3	Расчет физико-химических параметров веществ и определение вероятностей проявления биологической активности	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	49
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	50

ВВЕДЕНИЕ

Объектами исследования в данной работе были производные хинолина и тетрагидрохинолины. Эти соединения представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ. Один из их важных параметров оцениваемых у веществ с потенциальной биологической активностью – липофильность (сродство к жирам). Этот параметр обуславливает фармакокинетику лекарственного вещества и его поведение в организме, проходимость через билипидный слой мембраны биологических клеток. Также этот параметр используется в качестве физико-химического дескриптора при построении QSAR-моделей, связывающих строение соединений с их свойствами и, в том числе, с биологической активностью.

Цель данной работы – определение липофильности некоторых впервые полученных производных хинолинолинов и тетрагидрохинолинов методом ОФ ВЭЖХ, анализ взаимосвязи вероятности проявления видов биологической активности исследуемых соединений с коэффициентом распределения $\log P$

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- с помощью ОФ ВЭЖХ определить факторы удерживания исследуемых соединений и веществ-стандартов при различных объемных соотношениях подвижной фазы метанол – вода;

- на основании полученных экспериментальных данных найти значение фактора удерживания, экстраполированное на нулевое содержание метанола в подвижной фазе;

- из экспериментальных данных веществ-стандартов вывести уравнение, связывающее $\log P$ с фактором удерживания, рассчитать по нему параметр гидрофобности для различных серий производных хинолинов и тетрагидрохинолинов;

- провести оценку биологической активности функциональных производных хинолинов и тетрагидрохинолинов способом «структурасвойство» с помощью программного обеспечения Passonline.

Актуальность настоящего исследования заключается в создании «фундамента» для последующего более детального изучения данных соединений.

Научная новизна обусловлена тем, что липофильность для анализируемых производных хинолинов и тетрагидрохинолинов рассчитывается и экспериментально определяется впервые.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Методы синтеза хинолинов и тетрагидрохинолинов

Тетрагидрохинолин является основным скаффолдом и проявляет различные виды биологической активности. Доказано, что соединения, имеющие скелет тетрагидрохинолина, являются антибактериальными, противоопухолевыми агентами, ингибиторами протеазы, применяются для лечения аллергических заболеваний, а также действуют в качестве противорвотных и анальгетических средств, соединений, изменяющих продолжительность жизни или даже увеличивающих ее. Кроме того, они находят применение в качестве лигандов для Rh-катализируемых асимметричных гидрирований, асимметричных реакций Фриделя-Крафтса, в качестве красителей, антиоксидантов и ингибиторов коррозии.

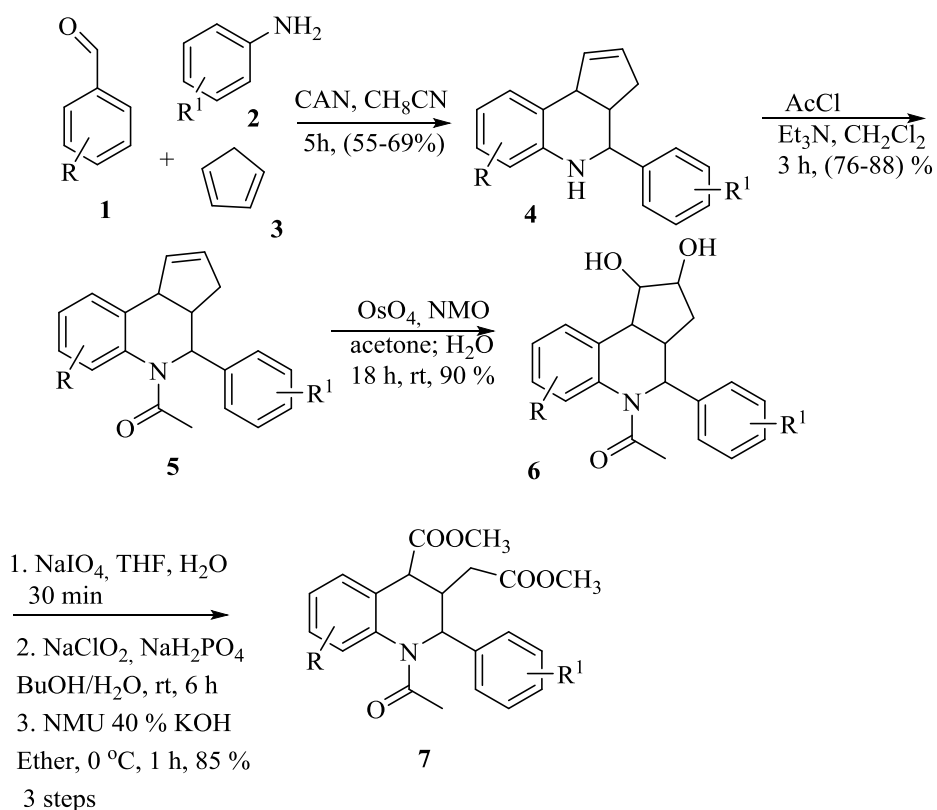
Эти разнообразные действия побудили исследователей к изучению различных методов синтеза для получения производных тетрагидрохинолина с оптимальными выходами и чистотой. Одной из таких реакций является реакция Поварова или аза-реакция Дильса-Альдера, которая катализируется с использованием широкого ряда кислот, как Льюиса, так и Бренстеда, и включает бромид висмута (III), йодид самария, перхлорат магния, бромид меди (II), трихлорид индия, реагенты лантана, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, FeCl_3 и так далее.

Синтез тетрагидрохинолинов в качестве противотуберкулезных агентов были опубликованы недавно. В большинстве публикаций в этой области сообщается о синтезе тетрагидрохинолинового кольца и изучается его биологическая активность.

Синтез тетрагидрохинолиновых соединений на основе аза-реакции Дильса-Альдера проводят с использованием анилина, бензальдегида и циклопентадиена, катализируемых церийаммонийнитратом (ЦАН) (схема 1). Замещенный тетрагидрохинолин **4** получают с выходом 68%. Ацетилирование **4** дает **5** (выход 88%), который при реакции с тетроксидом осмия дает диол **6** с выходом 90%. Обработка диола периодатом натрия

открывала циклопентановое кольцо с получением диальдегида, который немедленно превращался в дикислоту и диэфир **7** с общим выходом 85% за 3 стадии. Таким образом, серия из шести простых химических превращений привела к четырем новым соединениям с тетрагидрохинолиновым скелетом (схема 1). Последовательность реакций была повторена для замещенных тетрагидрохинолинов, в результате чего была получена библиотека из 15 новых соединений[1].

Схема 1



Хинолин, хорошо известное гетероциклическое соединение, также обладает рядом полезных свойств и доступен в качестве различных лекарственных средств. Наиболее известными из них являются противомаларийные средства (хинин, хинидин, хлорохин, мефлохин, амодиахинин, примахин и т. д.), противовирусные препараты (саквинавир), антибактериальные (фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин (антифроксин) и др.), местный анестетик (дibuкаин), противоастматический (монтелукаст), противоопухолевый

(камптотецин, иринотекан, топотекан и др.) [2]. Эти свойства проявляют интерес ученых в области разработки противоопухолевых препаратов, содержащих кольцо хинолина. Недавно три ингибитора протеинкиназы (бозутиниб, ленватиниб и кабозантиниб) и один ингибитор фарнезилтрансферазы (типифарниб) были введены в качестве противоопухолевых средств и в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний.

Хинолиновые каркасы играют важную роль в разработке противоопухолевых препаратов, поскольку их производные показали отличные результаты благодаря разным механизмам действия, таким как ингибиторы роста при остановке клеточного цикла, апоптоз, ингибирование ангиогенеза, нарушение клеточной миграции и модуляция реакции ядерных рецепторов. Противораковый потенциал некоторых из этих производных был продемонстрирован на различных линиях раковых клеток [3,4].

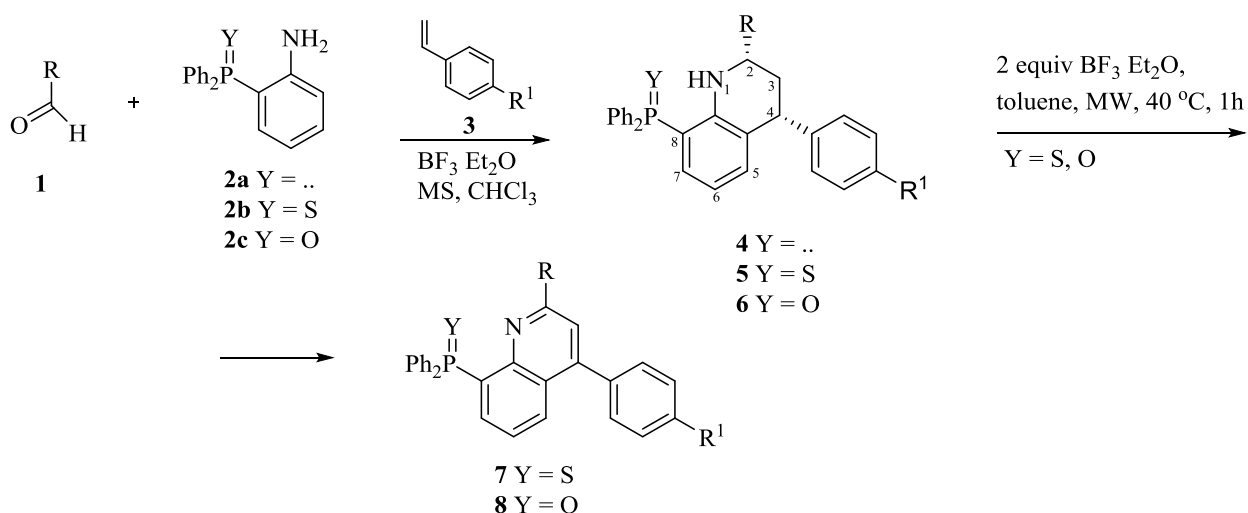
1.1.1 Синтез хинолина и тетрагидрохинолина с антилейшманиальной активностью

Гетероциклические соединения, такие как гибридные производные тетрагидрохинолина и хинолина с фосфорированными группами, проявляют антилейшманиальную активность. Данная активность функционализированных тетрагидрохинолинов 4a, 5a, 6b и хинолинов 8b проявляется аналогично, как и в стандартном лекарственном препарате амфотерицин В [5].

Висцеральный лейшманиоз (ВЛ) является паразитарным заболеванием, которое поражает более 300 000 человек во всем мире и вызывает 30 000 смертей ежегодно [6,7]. В течение десятилетий стандартное лечение против ВЛ человека основывалось на приеме препаратов, полученных из пятивалентной сурьмы Sb (V). Однако их использование связано с нефротоксическими и кардиотоксическими побочными эффектами [8].

Синтез функционализированных тетрагидрохинолинов и хинолинов, содержащих фосфорированные группы может быть выполнен с помощью многокомпонентной реакции [4 + 2]-циклоприсоединения типа Поварова [9, 10]. Эндо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинилфосфины **4**, эндо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинилфосфинсульфиды **5** (Y = S) или эндо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинилфосфиноксиды **6** (Y = O) были региоселективно получены реакцией между альдегидами **1**, анилинами **2** [2-(дифенилфосфино)анилин **2a**, 2-(дифенилфосфинсульфид)анилин **2b** (Y = S) или 2-(дифенилфосфиноксид)анилин **2c** (Y = O)] и стиrolами **3** в присутствии двух эквивалентов BF₃ · Et₂O при кипячении с обратным холодильником в хлороформе (схема 2)[5].

Схема 2



1.1.2 Синтез производных тетрагидрохинолина в видимом свете с использованием розовой бенгалии без применения металлов

Видимый свет - это легкодоступная и возобновляемая чистая энергия. Его применение для органического синтеза привлекает большое внимание работников химической промышленности[11]. Однако, поскольку большинство органических молекул не могут напрямую поглощать видимый свет, им требуется специальная среда[12]. Недавно было обнаружено, что

комплексы металлов, такие как рутений (II) и иридий (III), обладают хорошими фотокаталитическими свойствами, которые позволяют широко использовать видимый свет в органическом синтезе. Однако, эти комплексы дороги и токсичны [13,14].

Между тем, органические красители обладают высокими коэффициентами экстинкции в диапазоне видимого света, долгой жизни в возбужденном состоянии и низкой стоимостью. Поэтому в фотокаталитических реакциях используется все больше органических красителей. Например, экономичная розовая бенгалия (рисунок 1) использовалась в реакции декарбоксилирующего аминирования, реакции алкилирования, реакции циклоприсоединения, реакции тиоцианирования и реакции формилирования.

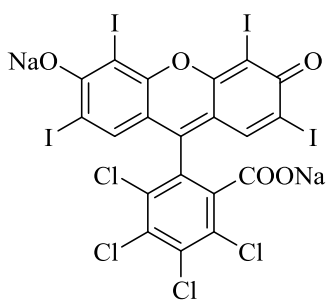
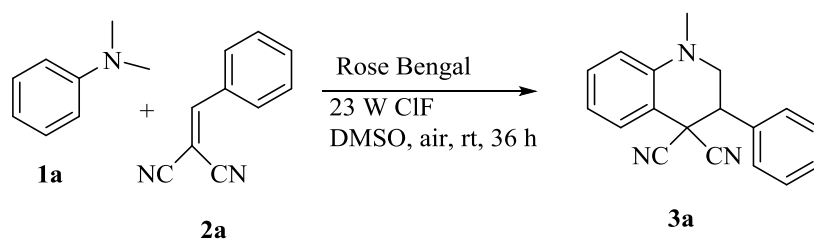


Рисунок 1. Формула Розовой Бенгалии

Существует множество методов синтеза тетрагидрохинолина, однако катализаторами в большинстве из них являются металлы, в том числе благородные металлы и дорогостоящие лиганды. Существует более экономически выгодный и экологичный способ синтеза различных производных, основанный на взаимодействии 2-бензилиденмалонитрилов и замещенных анилинов, управляемых видимым светом, в котором розовая бенгалия используется в качестве триплетного сенсibilизатора, а компактная флуоресцентная лампа (КФЛ) в качестве источника света [15].

Схема 3

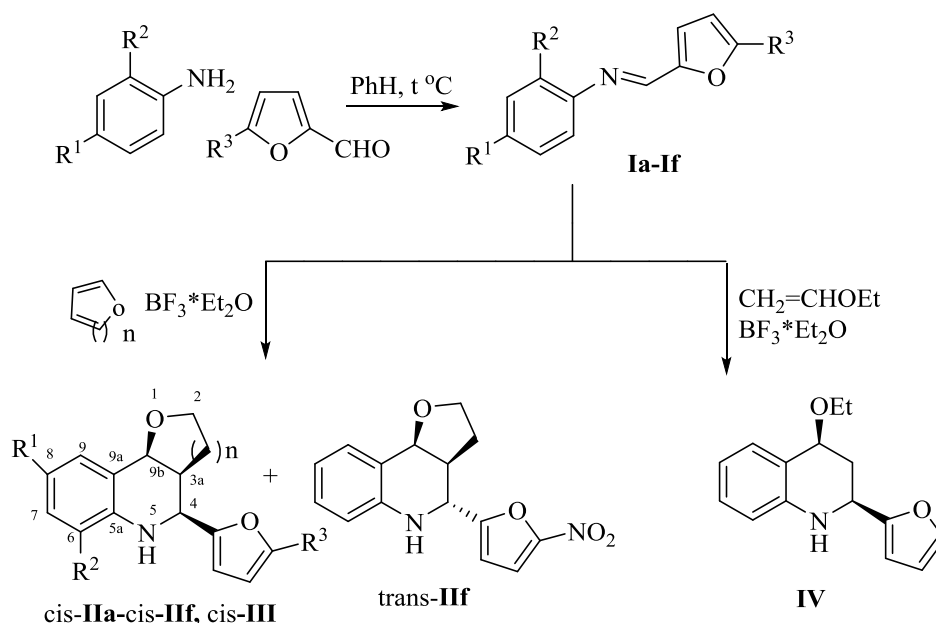


1.1.3 Синтез пергидрофуро[3,2-с -, пергидропирано[3,2-с]- и 4-этоксид-2-(5-R-фуран-2-ил)тетрагидрохинолинов

Реакция Поварова – это реакция [4 + 2]-циклоприсоединения 4-замещенных 6-R-2-фурилтетрагидрохинолинов с малеиновым ангидридом и акрилоилхлоридом с образованием соответствующих тетрагидрохинолинов (схема 4). N-фуруриденанилины I могут быть синтезированы путем конденсации соответствующих 5-замещенных фуран-2-карбальдегидов с орто- и пара-замещенными анилинами. Соединения I вводили с дигидрофураном, дигидропираном и этилвиниловым эфиром. Реакцию проводят в диэтиловом эфире или бензоле при 0–20 °С в присутствии комплекса трифторида бора с диэтиловым эфиром (5 мол.%).

Ранее авторами было показано, что электроноакцепторные заместители в анилиновом фрагменте снижают выход фурилзамещенных тетрагидрохинолинов. В настоящей работе было обнаружено, что увеличение мощности акцептора электронов заместителя R₃ в фурановом кольце способствует образованию продуктов циклоприсоединения II. Основание Шиффа Ic, имеющее гидроксигруппу в орто-положении бензольного кольца, было значительно менее активным в реакции Поварова. Согласно данным ¹H ЯМР, 5-нитрофурилзамещенный тетрагидрохинолин II_f образуется в виде эквимольной смеси двух стереоизомеров, отличающихся взаимным расположением 5-нитрофурильного заместителя и конденсированного тетрагидрофуранового кольца [16].

Схема 4



I, II, R₂ = R₃ = H, R₁ = H (**a**), Ac (**b**); R₁ = R₃ = H, R₂ = HO (**c**); R₁ = R₂ = H, R₃ = Me (**d**), Br (**e**), O₂N (**f**);
III, R₁ = R₂ = R₃ = H; **II**, n = 1; **III**, n = 2.

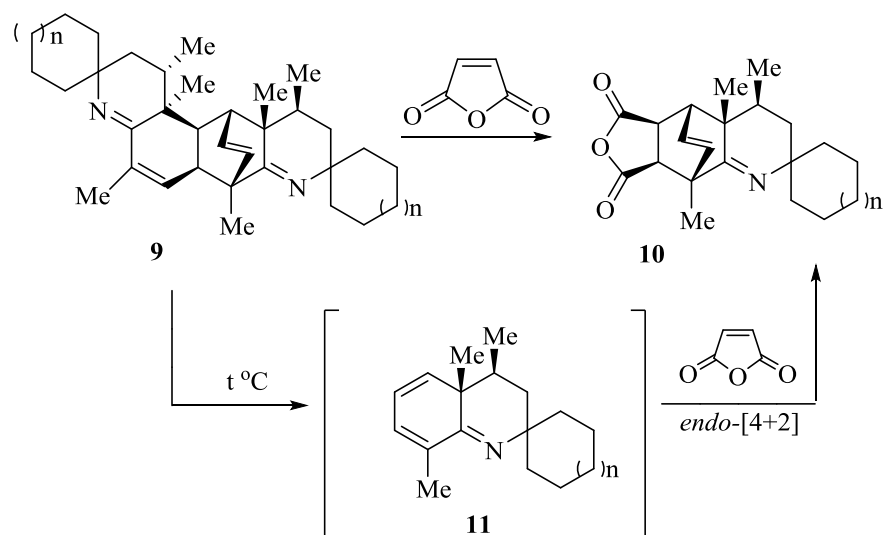
1.1.4 Получение спирогетероциклов в ряду хинолина

Во время изучения химических свойств соединений типа **9** (схема 5) была обнаружена необычная инертность связи C=N. Характерные для азометинов реакции восстановления (NaBH₄ в метаноле или этаноле, LiAlH₄ в эфире или ТГФ), Гриньяра (MeMgI в эфире или ТГФ) и окисления (Na₂WO₄/H₂O₂) не протекают, что, вероятно, происходит из-за стерических затруднений.

Реакция с участием малеинового ангидрида также не протекает, и вместо обычных продуктов ацилирования по атому азота, при нагревания 7,12-этенхинолино[6,7-*f*]хинолинов **9c** избытком малеинового ангидрида образуются ранее неизвестные спирогетероциклы: 5,8-этанохинолины **10**.

Авторы предполагают, что реакция проходит через образование 2,3,4,4а-тетрагидрохинолина **11** в качестве интермедиата. Его образование возможно при ретродиеновом распаде исходных реагентов при нагревании. Далее образовавшиеся реакционноспособные диены улавливаются диенофилом с образованием *эндо*-аддуктам[4+2]-циклоприсоединения **10** [17].

Схема 5



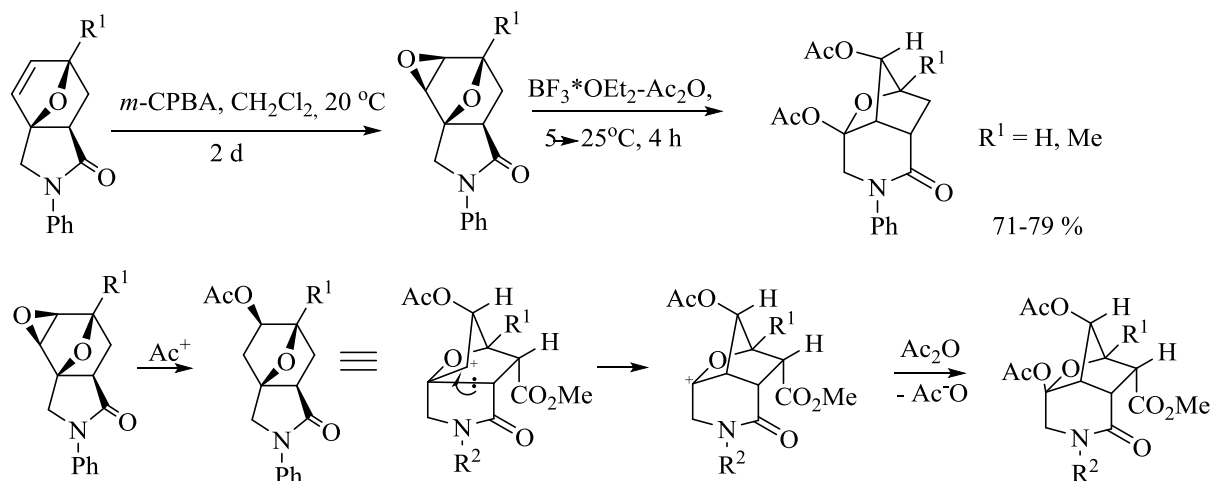
1.1.5 Синтез эпоксиизохинолинов

Исходными реагентами для синтеза эпоксиизохинолинов служат эпоксиизоиндолы. Они имеют в своем составе несколько реакционных центров и способны вступать в широкий круг реакций, одной из которых является скелетная перегруппировка Вагнера-Меервейна [18]. Эта перегруппировка довольно распространена в органической химии. Ретропинаколиновая, Бертрам-Вальбаумская, Демьянова-Тиффенои Наметкина перегруппировки являются аналогами этой реакции.

Перегруппировка Вагнера-Меервейна и ее аналоги протекают через катионный центр в качестве промежуточного соединения и сопровождаются миграцией алкильных заместителей в этот центр. Только несколько примеров этой перегруппировки были изучены для эпоксигексагидроизоиндолинов [19].

Наилучшими условиями для протекания катионно-катализируемой перегруппировки является использование уксусного ангидрида в качестве растворителя и эфирата трехфтористого бора, как кислоты Льюиса. Метилловые эфиры с экзо-ориентированной сложноэфирной группой претерпевают скелетную перегруппировку по схеме 6 [20].

Схема 6



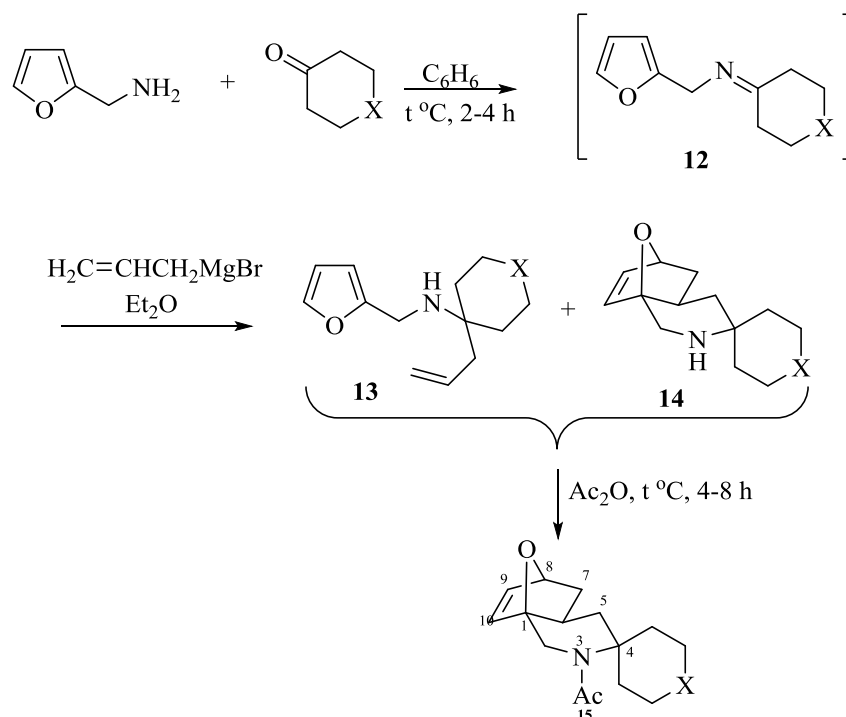
1.1.6 Синтез производных 6,8а-эпоксиоктагидроизохинолинов

Декагидроизохинолин является основным структурным фрагментом более 500 различных алкалоидов [21]. Наиболее распространенным и эффективным методом синтеза является реакция внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения алкенилфуранов. Данная реакция по сей день является эффективным способом получения гидрированных производных изоиндольного [22], индольного и хинолинового рядов [23].

Существует метод синтеза новых гетероциклических систем — 3-спироаннелированных 6,8а-эпоксиоктагидроизохинолинов (3-аза-11-оксатрицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енов), основанный на экзо-стереоселективной внутримолекулярной [4+2]-циклизации 1-аллил-1-(N-фурфурил)аминоциклоалканов (схема 7).

Азометины **12** получают путем конденсации фурфуриламинов с циклическими кетонами. Их не выделяют в свободном виде, а вводят в реакционную смесь с реактивами Гриньяра после отгонки бензола от реакционной массы.

Схема 7



Гомоаллиламины **13** при 160-200 °С частично циклизуясь производные *экзо*-эпоксидоктагидроизохинолинов **14**, поэтому некоторые производные по данным ЯМР ^1H содержали около 5-9 % трициклических соединений **14**. Вероятнее всего, термическая внутримолекулярная циклизация соединений **13** является равновесной реакцией. Но увеличить выход систем **14** при кипячении фурфуриламинов в высококипящих растворителях не удалось.

В случае внутримолекулярной циклизации гомоаллиламинов **13** в кипящем уксусном ангидриде, реакция проходит легко и стереоселективно, что приводит к образованию *экзо*-аддуктов Дильса-Альдера **15** с выходом 48-71 % [24].

1.2 Биологическая активность производных хинолинов и тетрагидрохинолинов

Хинолин и хинолоновые производные представляют собой важные классы биоактивных гетероциклических соединений в области фармацевтики, которые играют ключевую роль в разработке лекарственных средств и обладают различными биологическими свойствами, такими как

антибактериальные, противовоспалительные, противораковые, противотуберкулезные, противомаларийные и против болезни Альцгеймера.

По сравнению с соответствующими мономерными соединениями димеры обычно проявляют некоторые уникальные свойства, такие как усиленная биологическая активность, поэтому димеры являются многообещающими соединениями для разработки новых лекарственных средств [25].

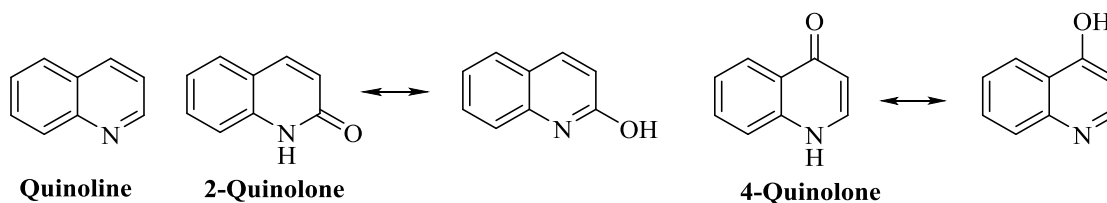
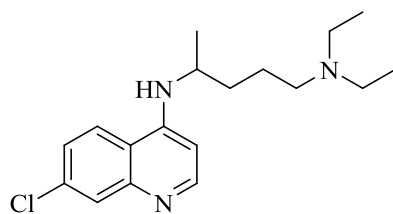


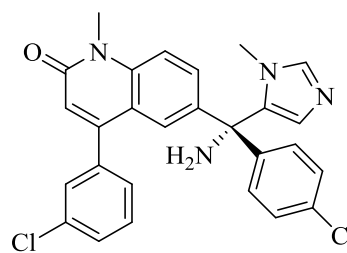
Рисунок 2. Химическая структура хинолина, 2-хинолона и 4-хинолона

Американский трипаносомоз (болезнь Шагаса) и лейшманиоз являются одними из самых распространенных паразитарных заболеваний в мире. Существующая химиотерапия этих болезней имеет ряд недостатков – это большое количество побочных эффектов и высокая стоимость лекарственных препаратов, но данная проблема в настоящее время ещё не решена. Следовательно, срочно необходима разработка новых, безопасных и доступных по цене соединений с мощной антипаразитарной активностью.

Известно, что производные хинолина, которые в основном представлены в качестве противомаларийных препаратов, обладают активностью против лейшманиоза, трипаносомоза, бактерий и опухолей. Хлорохин (CQ)**16**, один из самых успешных противовоспалительных препаратов, который также используется для лечения аутоиммунных заболеваний. Другое производное хинолина – типифарниб**17** и его аналоги, также проявляют противопаразитарную активность [26].



16



17

1.3 Липофильность как основная характеристика биологической активности веществ

1.3.1 Понятие липофильности (гидрофобности)

Липофильность – физико-химическое свойство, которое характеризует способность химического соединения растворяться в маслах, жирах и т.п., а также в неполярных растворителях, например, в толуоле или гексане.

Липофильные вещества имеют склонность растворяться друг в друге. Липофильность имеет важное значение при разработке лекарственных средств. Это свойство влияет на фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое поведение вещества. Согласно ИЮПАК, липофильность отражает сродство молекулы или ее фрагмента с липофильной средой. Для некоторых веществ именно наличие этого свойства является необходимым условием проявления фармакологической активности. Липофильное неполярное вещество растворяется в липидном слое клеточной мембраны, значит, чем выше липофильность, тем способность проникать через клеточную мембрану у вещества больше. В работе [27] авторы показали, что липофильная форма витамина В1 значительно превосходит его гидрофильную форму в показателях максимальной концентрации в крови и биодоступности (количества лекарственного вещества, достигающего системного кровотока). В зависимости от поставленных задач можно создавать такие производные, которые действовали бы целенаправленно, тем самым оптимизируя и рационализируя процесс синтеза лекарственных веществ.

Липофильность является одним из значимых параметров в QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationships) – методе описания зависимости свойства соединения (биологической активности) от его структуры путем построения корреляции между величиной свойства и значениями, так называемых дескрипторов. Набор дескрипторов отражает особенности структуры, от которых может зависеть исследуемое свойство. QSAR применяется для прогнозирования свойств химических соединений [28], а также для моделирования новых лекарственных средств.

Термины «липофильность» и «гидрофобность» - не одно и то же, хотя в литературных источниках они часто используются как синонимы [29]. Гидрофобность – это ассоциация неполярных молекул или их групп в водной среде, возникающая из-за тенденции воды «выталкивать» неполярные молекулы. Липофильность же является продолжением гидрофобного эффекта и включает в себя взаимодействия растворенного вещества и растворителя, которые способствуют распределению растворенного вещества между водой и органическим растворителем. Кроме того, гидрофобность и липофильность не могут рассматриваться как свойства растворенного вещества, но являются проявлением внутренних свойств системы или среды, в которой растворенное вещество находится. Существуют и исключения из понятия того, что гидрофобные вещества являются липофильными, например, силиконы.

Липофильность обычно описывается процессами распределения между двумя фазами – неполярной (органическая фаза) и полярной (в основном, водная). Количественная характеристика липофильности – коэффициент распределения P , который определяется, как отношение концентраций нейтрального соединения в органическом ($C_{орг}$) и водном ($C_{водн}$) растворах в равновесных условиях.

$$P = \frac{C_{орг}}{C_{водн}} \quad (1)$$

Как правило, коэффициент распределения выражается в логарифмическом виде ($\log P$).

$\log P$ является компонентом правила Липински. Это эмпирическое правило, позволяющее оценить биодоступность химического соединения с определенным набором фармакологических и биологических активностей и его способность быть лекарственным средством. Правило сформулировал Кристофер А. Липински в 1997 году [30].

Правило Липински гласит, что соединение, чтобы быть «подобным» лекарству, должно:

1. иметь менее пяти атомов-доноров водородной связи вследствие того, что большое количество доноров водородной связи связано с плохой проницаемостью мембраны за счет дополнительной энергии, необходимой для разрушения водородных связей при переходе из водной среды в липидную мембрану;

2. иметь молекулярную массу менее 500, так как высокое значение молекулярной массы связано с плохой растворимостью и плохой проницаемостью через мембраны;

3. липофильность $\log P$ должна быть менее 5. Наблюдалось увеличение нежелательных проявлений токсикологических свойств, связанное с высоким значением $\log P$ [31];

4. иметь суммарно не более 10 атомов азота и кислорода (грубая оценка количества акцепторов водородной связи).

5. иметь суммарно не более 10 связей со свободным вращением.

1.3.2 Связь липофильности со структурой соединения

Как правило, липофильные группы представляют собой углеводородные или фторуглеродные радикалы. В общем случае, увеличение липофильности можно наблюдать при введении функциональных групп или радикалов в следующем порядке: карбоксильная > гидроксильная > альдегидная > кетогруппа > аминогруппа > иминогруппа > амидогруппа > имидогруппа (гидрофильные группы) и метил > метилен > этил > пропил > высший алкил > фенил (гидрофобные радикалы). Наличие полярных группировок (-COOH, -OH) увеличивает гидрофильность молекулы [32-34].

Также наблюдается увеличение липофильности при введении галогеновых заместителей (Cl, Br, I), так как в их присутствии увеличиваются дисперсионные силы, которые играют достаточно важную роль для взаимодействий липофильных веществ с окружением и внутри себя.

Липофильные вещества практически не имеют способности к образованию водородных связей. Когда молекула липофильного вещества окружена водой, молекулы воды переходят в «льдоподобные» структуры большей частью своей молекулярной поверхности. Это термодинамически невыгодное явление способствует выталкиванию маслянистых веществ из воды. Такие вещества имеют большой коэффициент распределения.

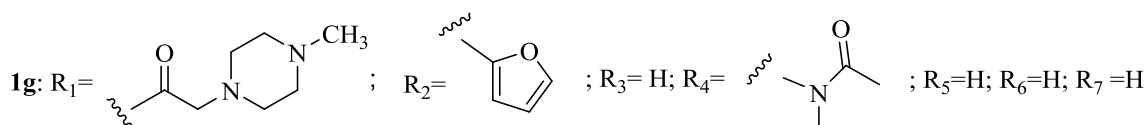
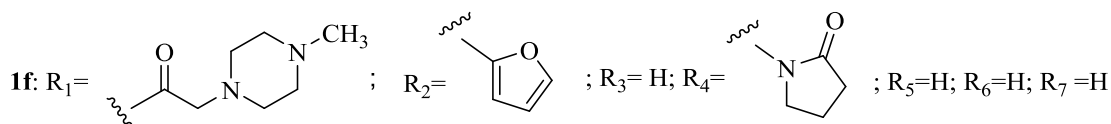
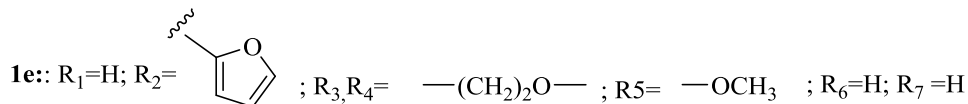
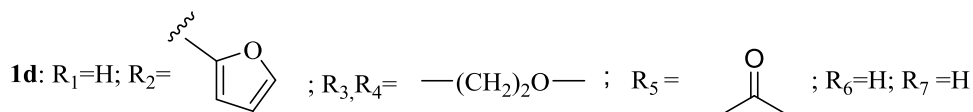
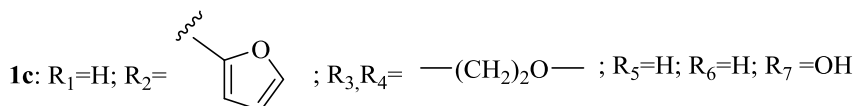
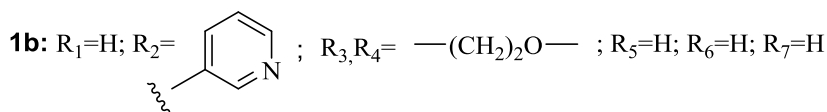
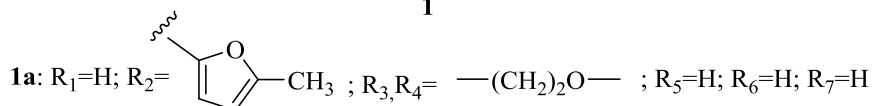
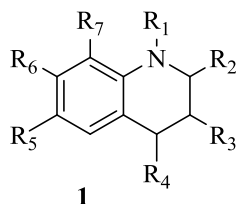
Стоит обратить внимание на то, что, как было сказано выше, коэффициент распределения зависит и от природы растворителя. Т.е. в разных растворителях для одного и того же вещества можно получить различные значения $\log P$ [35].

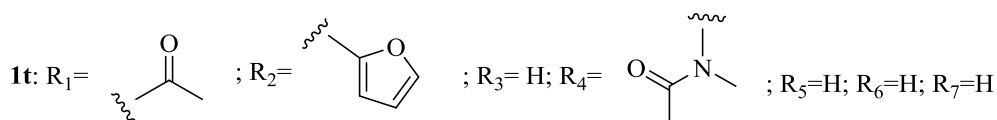
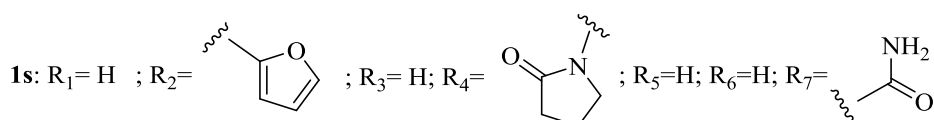
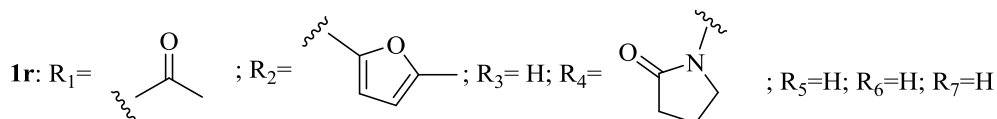
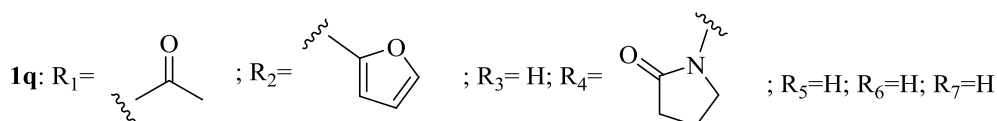
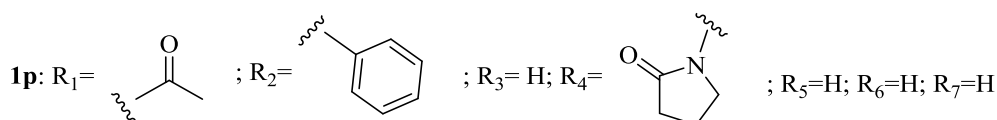
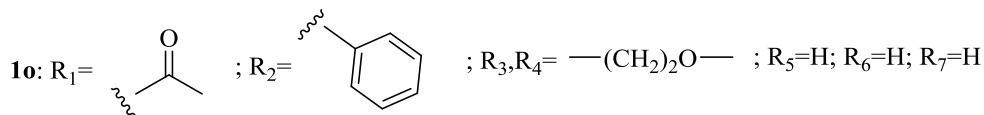
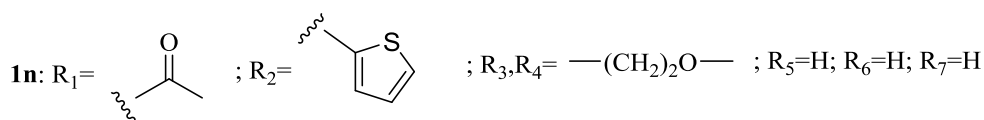
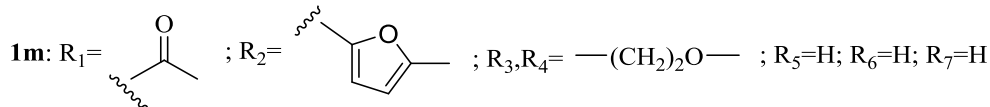
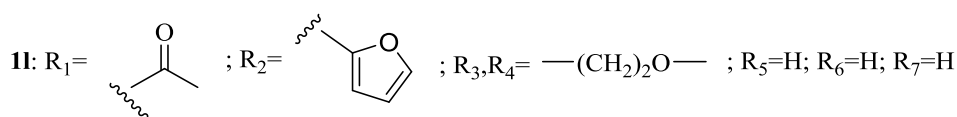
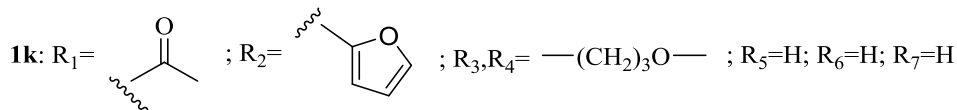
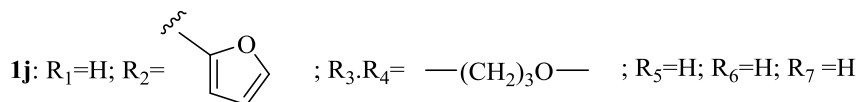
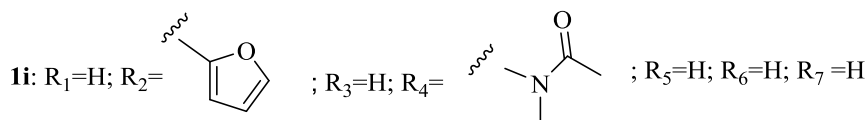
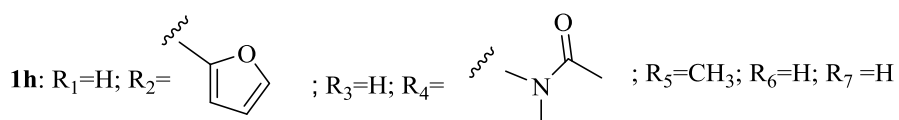
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

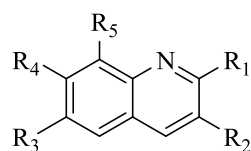
2.1 Объекты исследования

Объектами исследования являются производные хинолина и тетрагидрохинолина. Данные соединения впервые синтезированы Зубковым Фёдором Ивановичем, к.х.н., доцентом кафедры органической химии Российского Университета Дружбы Народов (РУДН) в Москве. Все соединения были представлены в виде растворов в ДМСО и каждому из них был присвоен номер (схема 8).

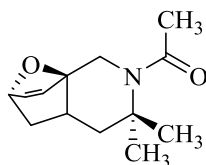
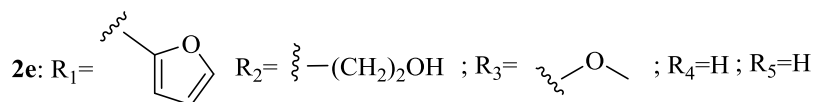
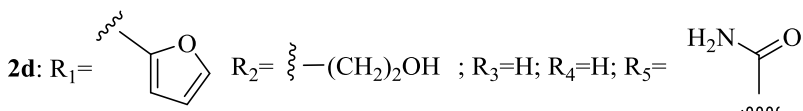
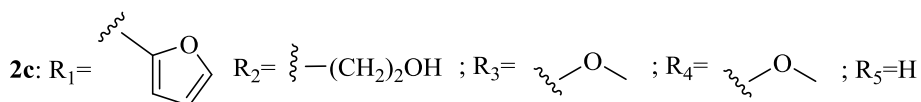
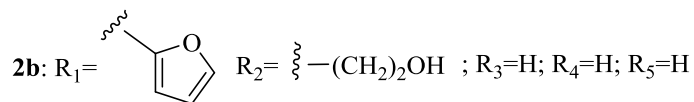
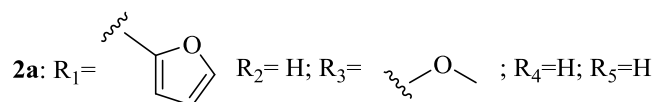
Схема 8.



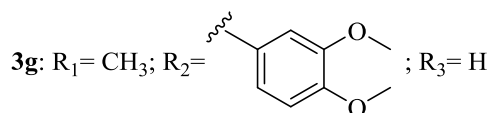
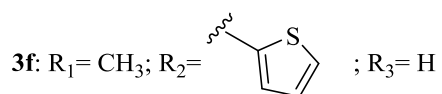
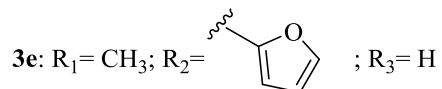
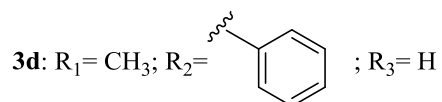
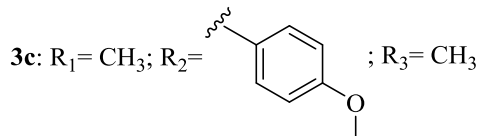
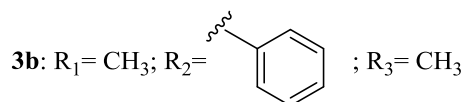
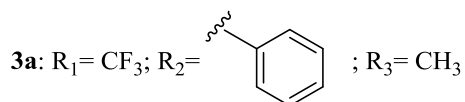


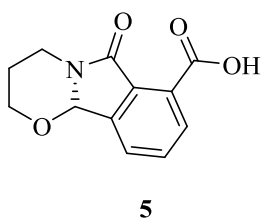
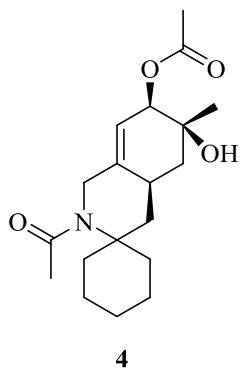


2



3

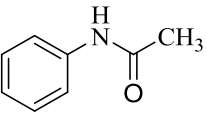
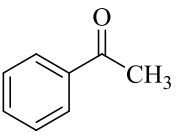
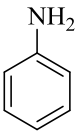


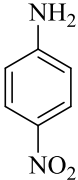
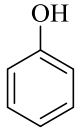
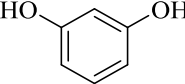

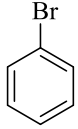
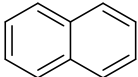


2.2 Результаты эксперимента

В таблицы 1 представлены рассчитанные значения логарифмов факторов удерживания и известные для стандартов параметры гидрофобности.

Таблица 1. Рассчитанные значения логарифмов факторов удерживания и известные для стандартов параметры гидрофобности $\lg P$

№	Вещество	Формула	$\lg k_0$	$\lg P$
1	Ацетанилид		1.012	1.21
2	Ацетофенон		1.478	1.66
3	Анилин		0.795	0.90

4	п-нитроанилин		1.108	1.33
5	Фенол		1.422	1.48
6	Резорцин		0.418	0.80
7	Бензол		2.063	2.13
8	Бромбензол		2.850	2.99
9	Нафталин		3.545	3.35

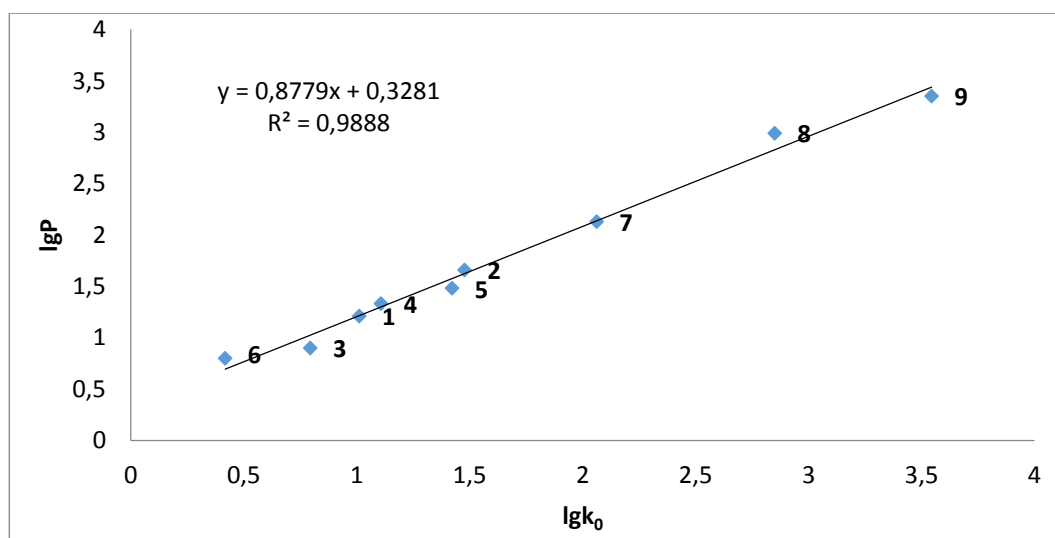


Рис 3. Зависимость $\lg P$ от $\lg k_0$ для стандартов

Уравнение на графике используется для расчета $\lg P$ исследуемых веществ:

$$\lg P = 0.8779 \lg k_0 + 0.3279 \quad (4)$$

Результаты расчёта фактора удерживания и его логарифм для анализируемых веществ были приведены в таблицы 2 и 3.

Таблица 2. Факторы удерживания анализируемых соединений для различных концентраций метанола

Вещество	k(9:1)	k(8:2)	k(7:3)	k(6:4)
1a	0.249	0.590	0.537	0.717
1b	0.359	0.583	0.542	0.729
1c	0.411	0.570	0.552	0.728
1d	0.278	0.568	0.536	0.721
1e	0.461	0.565	0.546	0.735
1f	0.227	0.561	0.551	0.725
1g	0.211	0.561	0.557	0.727
1h	0.472	0.561	0.548	0.720
1i	0.426	0.572	0.557	0.733
1j	0.424	0.582	0.536	0.767
1k	0.494	0.557	0.556	0.728
1l	0.433	0.523	0.556	0.745
1m	0.225	0.511	0.555	0.741
1n	0.250	0.506	0.556	0.745
1o	0.258	0.514	0.555	0.756
1p	0.442	0.456	0.561	0.743
1q	0.368	0.454	0.561	0.737
1r	0.201	0.478	0.558	0.770
1s	0.199	0.484	0.562	0.772
1t	0.425	0.471	0.567	0.777
2a	0.323	0.473	0.568	0.781
2b	0.252	0.459	0.555	0.796
2c	0.353	0.460	0.544	0.795
2d	0.277	0.459	0.563	0.790
2e	0.313	0.465	0.562	0.793
3a	0.238	0.454	0.551	0.767
3b	0.246	0.465	0.562	0.766
3c	0.250	0.460	0.563	0.787
3d	0.251	0.468	0.558	0.786
3e	0.280	0.457	0.553	0.787
3f	0.280	0.462	0.557	0.769
3g	0.234	0.456	0.552	0.786
4	0.240	0.459	0.551	0.791
5	0.266	0.456	0.544	0.725

Таблица 3. Логарифмы факторов удерживания анализируемых соединений для различных концентраций метанола

Вещество	lgk(9:1)	lgk(8:2)	lgk(7:3)	lgk(6:4)
1a	-0.604	-0.229	-0.270	-0.144
1b	-0.445	-0.234	-0.260	-0.137
1c	-0.386	-0.244	-0.282	-0.138
1d	-0.556	-0.246	-0.271	-0.142
1e	-0.336	-0.248	-0.263	-0.134
1f	-0.644	-0.251	-0.259	-0.140
1g	-0.676	-0.251	-0.254	-0.138
1h	-0.326	-0.251	-0.261	-0.143
1i	-0.371	-0.243	-0.254	-0.135
1j	-0.373	-0.235	-0.271	-0.115
1k	-0.306	-0.254	-0.255	-0.138
1l	-0.364	-0.281	-0.255	-0.128
1m	-0.648	-0.292	-0.256	-0.130
1n	-0.602	-0.296	-0.255	-0.128

1o	-0.588	-0.289	-0.256	-0.121
1p	-0.355	-0.341	-0.251	-0.129
1q	-0.434	-0.343	-0.251	-0.133
1r	-0.697	-0.321	-0.253	-0.114
1s	-0.701	-0.315	-0.250	-0.112
1t	-0.372	-0.327	-0.246	-0.110
2a	-0.491	-0.325	-0.246	-0.107
2b	-0.599	-0.338	-0.256	-0.099
2c	-0.452	-0.337	-0.264	-0.100
2d	-0.558	-0.338	-0.249	-0.102
2e	-0.504	-0.333	-0.250	-0.101
3a	-0.623	-0.343	-0.259	-0.115
3b	-0.609	-0.333	-0.250	-0.116
3c	-0.602	-0.337	-0.249	-0.104
3d	-0.600	-0.330	-0.253	-0.105
3e	-0.553	-0.340	-0.257	-0.104
3f	-0.553	-0.335	-0.254	-0.114
3g	-0.631	-0.341	-0.258	-0.105
4	-0.620	-0.338	-0.259	-0.102
5	-0.575	-0.341	-0.264	-0.140

В таблицы 4 приведены логарифмы стандартных факторов удерживания и рассчитанные значения гидрофобности молекул.

Таблица 4. Логарифмы стандартных факторов удерживания lgk_0 и логарифмы гидрофобности lgP объектов исследования

Вещество	lgk_0	lgP	Вещество	lgk_0	lgP
1a	-0.097	0.243	1r	0.041	0.364
1b	-0.341	0.029	1s	0.048	0.370
1c	-0.480	-0.093	1t	-0.547	-0.152
1d	-0.159	0.189	2a	-0.186	0.165
1e	-0.575	-0.177	2b	-0.041	0.292
1f	-0.041	0.292	2c	-0.218	0.137
1g	-0.003	0.325	2d	-0.089	0.250
1h	-0.658	-0.250	2e	-0.160	0.188
1i	-0.513	-0.122	3a	-0.035	0.297
1j	-0.461	-0.077	3b	-0.048	0.286
1k	-0.701	-0.287	3c	-0.041	0.292
1l	-0.465	-0.080	3d	-0.046	0.288
1m	-0.024	0.307	3e	-0.102	0.239
1n	-0.072	0.265	3f	-0.114	0.228
1o	-0.080	0.258	3g	-0.015	0.315
1p	-0.526	-0.134	4	-0.024	0.307
1q	-0.341	0.029	5	-0.126	0.217

В таблице 5 представлены значения некоторых физико-химических параметров исследуемых веществ с помощью программы HyperChem.

Таблица 5. Значения физико-химических параметров анализируемых молекул

	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j
μ, Д	2.897	1.740	1.915	3.937	2.511	5.265	3.391	3.677	3.729	2.202
ЕВЗМО, эВ	-8.49	-8.64	-8.32	-8.92	-8.55	-8.70	-8.47	-8.45	-8.57	-8.48
ЕНСМО, эВ	0.18	-0.38	0.22	-0.28	0.21	0.12	0.25	0.29	0.27	0.21
S_{анн.}, Å²	346.56	310.94	311.84	383.06	368.14	541.68	574.58	454.12	412.16	320.29
S_{общ.}, Å²	479.35	456.42	455.40	503.00	487.97	666.18	656.10	521.33	495.23	459.83
IgP	2.14	2.79	1.84	1.43	1.87	0.88	0.74	2.02	1.55	2.52
V, Å³	781.86	755.95	745.36	828.10	796.98	1184.62	1168.63	872.63	820.66	762.95
MR, Å³	74.89	75.13	71.44	80.15	76.21	118.46	115.57	83.35	78.31	74.34
M, г/моль	255.32	252.32	257.29	283.33	271.32	422.53	410.52	284.36	270.33	255.32
α, Å³	28.34	29.00	27.14	30.26	28.98	45.83	44.77	31.75	29.91	28.34
	1k	1l	1m	1n	1o	1p	1q	1r	1s	1t
μ, Д	1.871	2.390	2.562	2.672	2.271	2.854	3.275	3.129	3.160	4.575
ЕВЗМО, эВ	-8.79	-8.91	-8.89	-8.94	-8.91	-8.33	-8.58	-8.56	-8.37	-8.99
ЕНСМО, эВ	0.20	0.13	0.15	-0.43	0.10	0.08	0.07	0.08	-0.19	0.19
S_{анн.}, Å²	366.83	355.63	397.63	366.76	371.83	413.90	390.83	430.96	391.30	453.31
S_{общ.}, Å²	499.73	481.31	516.31	487.96	502.41	559.18	545.13	576.39	545.74	537.79
IgP	2.04	1.64	1.66	1.99	2.69	2.27	1.22	1.23	0.53	1.07
V, Å³	851.98	817.22	872.97	838.82	859.66	973.31	922.96	977.98	919.35	908.88
MR, Å³	82.13	77.53	82.68	83.97	85.14	96.59	88.99	94.13	89.78	86.09
M, г/моль	297.35	283.33	297.35	299.39	293.37	334.42	324.38	338.41	325.37	312.37
α, Å³	32.10	30.26	32.10	33.72	33.46	37.94	34.73	36.57	34.25	33.67
	2a	2b	2c	2d	2e	3a	3b	3c	3d	3e
μ, Д	0.906	0.342	4.436	4.707	1.435	7.042	4.562	3.909	4.561	4.496
ЕВЗМО, эВ	-8.55	-8.89	-9.12	-8.84	-8.93	-9.95	-9.41	-9.21	-9.42	-9.40
ЕНСМО, эВ	-0.81	-0.87	-1.39	-1.06	-0.71	-0.55	0.04	0.05	0.04	0.29
S_{анн.}, Å²	350.93	351.14	394.45	381.90	438.75	406.13	281.97	350.87	282.04	326.73
S_{общ.}, Å²	429.47	451.89	588.03	495.64	520.87	503.39	489.79	531.96	490.20	443.35
IgP	2.92	2.88	2.38	1.72	3.03	2.81	1.70	1.44	1.70	0.57
V, Å³	688.75	725.15	956.71	817.79	857.40	856.14	831.98	906.91	831.93	742.12
MR, Å³	63.60	68.70	81.63	77.29	79.77	83.09	82.08	88.55	82.08	69.84
M, г/моль	225.25	239.27	299.33	282.30	283.33	337.34	283.37	313.40	283.37	259.30
α, Å³	25.92	27.76	32.70	31.03	32.069	31.74	32.01	34.49	32.01	26.97
	3f	3g	4	5						
μ, Д	4.662	4.098	4.260	4.604						
ЕВЗМО, эВ	-9.46	-9.60	-8.95	-9.78						

ЕНСМО, ЭВ	-0.44	0.42	-1.91	-0.90
S_{app}, Å²	338.27	476.33	434.28	293.45
S_{общ}, Å²	453.21	556.41	558.74	401.58
IgP	0.91	0.69	1.11	0.85
V, Å³	765.67	968.79	968.15	640.73
MR, Å³	76.28	91.16	90.37	58.42
M, г/моль	275.37	335.44	329.40	233.22
α, Å³	30.43	35.92	35.12	22.69

Для дальнейшего анализа гидрофобности молекул нами была составлена таблица 6, в которой приведены параметры гидрофобности анализируемых молекул, посчитанные экспериментально и с помощью программы HyperChem.

Таблица 6. Параметры гидрофобности анализируемых молекул, рассчитанные экспериментально и с помощью программы HyperChem.

Вещество	lgP(HyperChem)	lgP(эксп)
1a	2.14	0.243
1b	2.79	0.029
1c	1.84	-0.093
1d	1.43	0.189
1e	1.87	-0.177
1f	0.88	0.292
1g	0.74	0.325
1h	2.02	-0.250
1i	1.55	-0.122
1j	2.52	-0.077
1k	2.04	-0.287
1l	1.64	-0.080
1m	1.66	0.307
1n	1.99	0.265
1o	2.69	0.258
1p	2.27	-0.134
1q	1.22	0.029
1r	1.23	0.364
1s	0.53	0.370
1t	1.07	-0.152
2a	2.92	0.165
2b	2.88	0.292
2c	2.38	0.137
2d	1.72	0.250
2e	3.03	0.188
3a	2.81	0.297
3b	1.70	0.286
3c	1.44	0.292
3d	1.70	0.288
3e	0.57	0.239
3f	0.91	0.228
3g	0.69	0.315
4	1.11	0.307
5	0.85	0.217

Наиболее вероятные виды биологических активностей у анализируемых соединений, рассчитанные в программе «PassOnline», приведены в таблицах 7.

Таблица 7. Вероятность проявления биологических активностей у анализируемых соединений

Вещество Название биологической активности	1a			1f			1h			1k			1p			1s		
	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi
Ингибитор фосфатазы	0.611	0.042	0.569	0.316	0.284	0.032	0.461	0.139	0.322	0.670	0.020	0.650	0.387	0.204	0.183	0.441	0.155	0.286
Никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$	0.499	0.077	0.422	-	-	-	-	-	-	0.254	0.246	0.008	0.448	0.096	0.352	-	-	-
Агонист рецептора имидазолина II	0.430	0.015	0.415	-	-	-	-	-	-	0.282	0.049	0.233	-	-	-	0.177	0.166	0.011
5-Гидрокситриптамиин 1E антагонист	0.412	0.012	0.400	0.470	0.006	0.464	0.493	0.005	0.488	0.364	0.021	0.343	-	-	-	0.505	0.005	0.500
Ацетилхолиновый нервно- мышечный блокирующий агент	0.408	0.133	0.275	0.287	0.226	0.061	-	-	-	0.314	0.200	0.114	0.394	0.143	0.251	-	-	-
Лечение нейродегенеративных заболеваний	0.262	0.175	0.087	0.682	0.008	0.674	0.286	0.149	0.137	0.281	0.154	0.127	0.408	0.065	0.343	0.470	0.039	0.431
Стимулятор микрополяризации	0.260	0.159	0.101	0.638	0.007	0.631	-	-	-	-	-	-	0.652	0.006	0.646	0.546	0.022	0.524
Лечение противопаркинсонических заболеваний	0.215	0.138	0.077	0.463	0.017	0.446	0.267	0.083	0.184	0.313	0.050	0.263	0.264	0.085	0.179	0.357	0.041	0.316
Ингибитор 27- гидроксихолестерина 7- α - монооксигеназы	0.290	0.233	0.057	-	-	-	-	-	-	0.455	0.072	0.383	0.620	0.021	0.599	-	-	-
Ингибитор β -глюкуронидазы	0.308	0.114	0.194	-	-	-	-	-	-	0.423	0.065	0.358	-	-	-	-	-	-
Лечение ноотропных заболеваний	-	-	-	0.808	0.016	0.792	-	-	-	-	-	-	0.856	0.009	0.847	0.347	0.275	0.072

Антагонист белка-предшественника амилоида	0.246	0.038	0.208	0.208	0.051	0.157	0.280	0.027	0.253	0.252	0.036	0.216	-	-	-	0.255	0.034	0.221
Противодискинетическое действие	0.327	0.167	0.160	-	-	-	-	-	-	0.302	0.203	0.099	0.525	0.057	0.468	-	-	-
Лечение поздней дискинезии	-	-	-	0.129	0.068	0.061	-	-	-	0.138	0.049	0.089	0.137	0.050	0.087	0.132	0.061	0.071
	2a			2d			3a			3e			4			5		
	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi
Ингибитор фосфатазы	0.464	0.136	0.328	0.515	0.099	0.416	0.418	0.175	0.243	0.609	0.043	0.566	0.536	0.084	0.452	0.448	0.149	0.299
Никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$	0.328	0.169	0.159	-	-	-	-	-	-	0.269	0.229	0.040	-	-	-	0.388	0.127	0.261
Агонист рецептора имидазолина II	0.216	0.100	0.116	-	-	-	0.197	0.126	0.071	0.239	0.076	0.163	-	-	-	-	-	-
5-Гидрокситриптамин 1E антагонист	0.289	0.050	0.239	0.250	0.079	0.171	-	-	-	0.408	0.012	0.396	-	-	-	-	-	-
Ацетилхолиновый нервно-мышечный блокирующий агент	0.573	0.034	0.539	-	-	-	0.333	0.186	0.147	0.464	0.098	0.366	0.423	0.124	0.299	-	-	-
Лечение нейродегенеративных заболеваний	0.632	0.013	0.619	0.511	0.029	0.482	-	-	-	0.532	0.025	0.507	-	-	-	-	-	-
Стимулятор микрополяризации	-	-	-	-	-	-	0.493	0.035	0.458	0.499	0.034	0.465	0.385	0.074	0.311	0.242	0.182	0.060
Лечение противопаркинсонических заболеваний	0.600	0.006	0.594	0.367	0.038	0.329	-	-	-	0.249	0.098	0.151	-	-	-	0.433	0.022	0.411
Ингибитор 27-гидроксихолестерина 7- α -монооксигеназы	0.346	0.157	0.189	-	-	-	0.310	0.203	0.107	0.338	0.167	0.171	0.353	0.149	0.204	0.371	0.132	0.239
Ингибитор β -глюкуронидазы	0.367	0.087	0.280	0.243	0.163	0.080	0.226	0.184	0.042	0.335	0.101	0.234	0.462	0.051	0.411	0.273	0.136	0.137

Лечение ноотропных заболеваний	-	-	-	0.336	0.289	0.047	-	-	-	0.585	0.083	0.502	-	-	-	-	-	
Антагонист белка-предшественника амилоида	0.702	0.004	0.698	0.429	0.008	0.421	-	-	-	0.221	0.046	0.175	-	-	-	-	-	
Противодискинетическое действие	0.273	0.254	0.019	-	-	-	0.822	0.004	0.818	0.792	0.005	0.787	0.479	0.069	0.410	0.298	0.209	0.089
Лечение поздней дискинезии	0.124	0.082	0.042	-	-	-	0.805	0	0.805	0.807	0	0.807	-	-	-	-	-	
	1b			1c			1d			1e			1g			1i		
	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi
Ингибитор фосфатазы	0.459	0.140	0.319	0.664	0.021	0.643	0.621	0.037	0.584	0.596	0.050	0.546	0.313	0.288	0.025	0.424	0.170	0.254
Никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$	0.866	0.004	0.862	0.394	0.124	0.270	0.339	0.161	0.178	0.295	0.200	0.095	-	-	-	0.281	0.214	0.067
Агонист рецептора имидазолина I1	0.356	0.026	0.330	0.345	0.028	0.317	0.335	0.031	0.304	0.400	0.018	0.382	-	-	-	-	-	-
5-Гидрокситриптамиин 1E антагонист	0.172	0.129	0.043	0.397	0.014	0.383	0.433	0.009	0.424	0.458	0.007	0.451	0.436	0.009	0.427	0.475	0.005	0.470
Ацетилхолиновый нервно-мышечный блокирующий агент	0.266	0.238	0.028	0.321	0.195	0.126	0.278	0.235	0.043	0.423	0.123	0.300	-	-	-	-	-	-
Лечение нейродегенеративных заболеваний	0.289	0.146	0.143	0.395	0.073	0.322	0.324	0.117	0.207	0.434	0.053	0.381	0.514	0.028	0.486	0.307	0.129	0.178
Стимулятор микрополяризации	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.253	0.167	0.086	-	-	-
Лечение противопаркинсонических заболеваний	0.226	0.123	0.103	0.424	0.024	0.400	0.330	0.051	0.279	0.439	0.021	0.418	0.322	0.054	0.268	0.298	0.065	0.233
Ингибитор 27-гидроксихолестерина 7- α -монооксигеназы	0.286	0.240	0.046	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Ингибитор β -глюкуронидазы	0.259	0.148	0.111	0.285	0.271	0.014	0.459	0.052	0.407	0.451	0.055	0.396	0.229	0.179	0.050			
Лечение ноотропных заболеваний	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Антагонист белка-предшественника амилоида	-	-	-	0.336	0.016	0.320	0.277	0.028	0.249	0.308	0.020	0.288	0.189	0.059	0.130	0.285	0.025	0.260
Противодискинетическое действие	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лечение поздней дискинезии	-	-	-	0.120	0.097	0.023	0.118	0.101	0.017	0.131	0.064	0.067	-	-	-	-	-	-
	1j			1l			1m			1n			1o			1q		
	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi
Ингибитор фосфатазы	0.691	0.015	0.676	0.630	0.034	0.596	0.585	0.055	0.530	0.446	0.151	0.295	0.627	0.035	0.592	0.445	0.151	0.294
Никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$	0.499	0.077	0.422	0.283	0.212	0.071	0.283	0.212	0.071	-	-	-	0.478	0.085	0.393	-	-	-
Агонист рецептора имидазолина II	0.396	0.019	0.377	0.292	0.045	0.247	0.311	0.038	0.273	0.220	0.095	0.125	0.290	0.046	0.244	-	-	-
5-Гидрокситриптамин 1E антагонист	0.449	0.007	0.442	0.379	0.017	0.362	0.324	0.033	0.291	-	-	-	-	-	-	0.435	0.009	0.426
Ацетилхолиновый нервно-мышечный блокирующий агент	0.364	0.163	0.201	0.295	0.218	0.077	0.349	0.173	0.176	-	-	-	0.308	0.206	0.102	0.342	0.178	0.164
Лечение нейродегенеративных заболеваний	0.365	0.090	0.275	0.385	0.078	0.307	-	-	-	-	-	-	0.277	0.142	0.135	0.598	0.016	0.582
Стимулятор микрополяризации	-	-	-	0.229	0.201	0.028	0.251	0.170	0.081	-	-	-	-	-	-	0.592	0.013	0.579
Лечение противопаркинсонических заболеваний	0.371	0.036	0.335	0.428	0.023	0.405	0.203	0.158	0.045	0.228	0.121	0.107	0.596	0.026	0.570	0.442	0.020	0.422

Ингибитор 27-гидроксихолестерина 7- α -монооксигеназы	0.279	0.251	0.028	0.435	0.083	0.352	0.464	0.068	0.396	0.369	0.133	0.236	0.366	0.088	0.278	0.430	0.087	0.343
Ингибитор β -глюкуронидазы	0.458	0.052	0.406	-	-	--	0.270	0.139	0.131	0.297	0.120	0.177	-	-	-	-	-	-
Лечение ноотропных заболеваний	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.523	0.117	0.406	-	-	-	0.732	0.032	0.700
Антагонист белка-предшественника амилоида	0.279	0.027	0.252	0.291	0.024	0.267	0.213	0.049	0.164	-	-	-	-	-	-	0.275	0.028	0.247
Противодискинетическое действие	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Лечение поздней дискинезии	0.127	0.073	0.054	0.133	0.058	0.075	-	-	-	-	-	-	0.121	0.091	0.030	0.143	0.040	0.103
	1r			1t			2b			2c			2e			3b		
	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi
Ингибитор фосфатазы	0.332	0.263	0.069	0.392	0.198	0.194	0.558	0.070	0.488	0.451	0.147	0.304	0.580	0.058	0.522	0.475	0.127	0.348
Никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$	-	-	-	-	-	-	0.356	0.148	0.208	-	-	-	-	-	-	0.254	0.247	0.007
Агонист рецептора имидазолина II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.214	0.102	0.112
5-Гидрокситриптамиин 1E антагонист	0.389	0.015	0.374	0.415	0.011	0.404	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ацетилхолиновый нервно-мышечный блокирующий агент	0.400	0.139	0.261	-	-	-	0.286	0.226	0.060	0.282	0.231	0.051	0.317	0.198	0.119	0.445	0.110	0.335
Лечение нейродегенеративных заболеваний	0.431	0.054	0.377	0.387	0.077	0.310	0.595	0.017	0.578	0.526	0.026	0.500	0.557	0.021	0.536	-	-	-
Стимулятор микрополяризации	0.602	0.011	0.591	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.500	0.033	0.467

Лечение противопаркинсонических заболеваний	0.214	0.140	0.074	0.283	0.073	0.210	0.493	0.013	0.480	0.445	0.020	0.425	0.511	0.012	0.499	-	-	-
Ингибитор 27-гидроксихолестерина 7- α -монооксигеназы	0.458	0.071	0.387	0.293	0.229	0.064	0.304	0.212	0.092	-	-	-	-	-	-	0.512	0.048	0.464
Ингибитор β -глюкуронидазы	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.245	0.161	0.084
Лечение ноотропных заболеваний	0.707	0.039	0.668	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.443	0.178	0.265	0.484	0.144	0.340
Антагонист белка-предшественника амилоида	0.189	0.059	0.130	0.265	0.031	0.234	0.514	0.005	0.509	0.476	0.006	0.470	0.447	0.007	0.440	-	-	-
Противодискинетическое действие	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.864	0.003	0.861
Лечение поздней дискинезии	0.121	0.092	0.029	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.821	0	0.821
	3c			3d			3f			3g								
	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi	Pa	Pi	Pa-Pi						
Ингибитор фосфатазы	0.554	0.073	0.481	0.609	0.043	0.566	0.386	0.205	0.181	0.541	0.081	0.460						
Никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$	-	-	-	0.499	0.077	0.422	-	-	-	0.267	0.231	0.036						
Агонист рецептора имидазолина II	0.231	0.068	0.163	0.225	0.090	0.135	-	-	-	0.235	0.081	0.154						
5-Гидрокситриптамин 1E антагонист	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-						
Ацетилхолиновый нервно-мышечный блокирующий агент	0.550	0.045	0.505	0.489	0.081	0.408	-	-	-	0.515	0.065	0.450						
Лечение нейродегенеративных заболеваний	0.290	0.145	0.145	0.304	0.132	0.172	0.233	0.211	0.022	0.276	0.159	0.117						

Стимулятор микрополяризации	0.524	0.027	0.497	0.561	0.018	0.543	0.463	0.045	0.418	0.508	0.031	0.477
Лечение противопаркинсонических заболеваний	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ингибитор 27-гидроксихолестерина 7- α -монооксигеназы	0.390	0.115	0.275	0.514	0.047	0.467	0.283	0.243	0.040	0.337	0.167	0.170
Ингибитор β -глюкуронидазы	0.276	0.134	0.142	0.264	0.144	0.120	-	-	-	-	-	-
Лечение ноотропных заболеваний	0.739	0.030	0.709	0.757	0.026	0.731	0.680	0.046	0.634	0.721	0.035	0.686
Антагонист белка-предшественника амилоида												
Противодискинетическое действие	0.880	0.003	0.877	0.896	0.002	0.894	0.732	0.012	0.720	0.895	0.002	0.893
Лечение поздней дискинезии	0.793	0	0.793	0.830	0	0.830	0.793	0	0.793	0.789	0	0.789

2.2 Обсуждение полученных результатов

Азотсодержащие гетероциклы являются основой большинства биологически активных соединений, которые широко используются в промышленности и в сельском хозяйстве. На сегодняшний день по-прежнему актуальной остается проблема установления взаимосвязи «структура-свойство», решение которой позволит вести целенаправленный поиск веществ с заданными свойствами.

В данной работе нами исследовано 34 соединения с хинолиновым и тетрагидрохинолиновым фрагментами. Для определения их гидрофобности в условиях ВЭЖХ было получено уравнение, связывающее параметр удерживания в ОФ-варианте с логарифмом коэффициента распределения в системе н-октанол - вода. По данному уравнению определены параметры $\log P$ для рассмотренных в работе соединений. Согласно полученным данным (таблица 5), все соединения имеют параметр гидрофобности, соответствующий правилу Липински, и могут быть рекомендованы по этому критерию к исследованию на установление вероятной биологической активности.

Как видно из таблицы 6, экспериментально определенные параметры гидрофобности расходятся со значениями, рассчитанными по аддитивным схемам. Но они отражают реальное распределение исследованных веществ между полярной и неполярной фазами, и, возможно, более приближены в своем поведении к поведению соединений в организме при проникновении через липидные мембраны.

Для рассмотренных соединений в программе PassOnLine были определены вероятности проявления видов биологической активности. И рассмотрены корреляционные зависимости «структура - свойство», «структура - биологическая активность». Полученные зависимости приведены в Приложении. При анализе данных корреляций были выявлены ряды структурных аналогов, для которых удалось получить уравнения с

высокими коэффициентами корреляции. На рис.4 представлена зависимость вероятности проявления действия «ингибитор фосфатазы» от гидрофобности некоторых тетрагидрохинолинов. Как видно, этот вид активности растет с ростом гидрофобности.

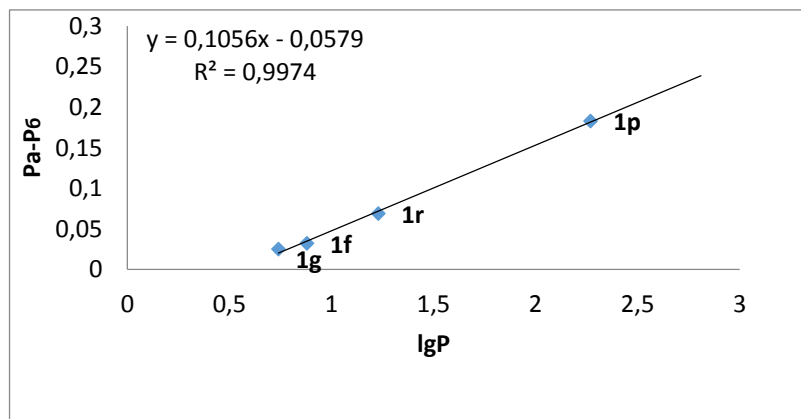


Рис.4. Зависимость вероятности проявления биологической активности (ингибитор фосфатазы) от гидрофобности lgP молекул

На рис.5 приведена зависимость вероятности проявления данного вида активности от гидрофобности эпокси-производных. В этом случае, напротив, возрастание гидрофобности эпокси-структур приводит к снижению этого вида активности.

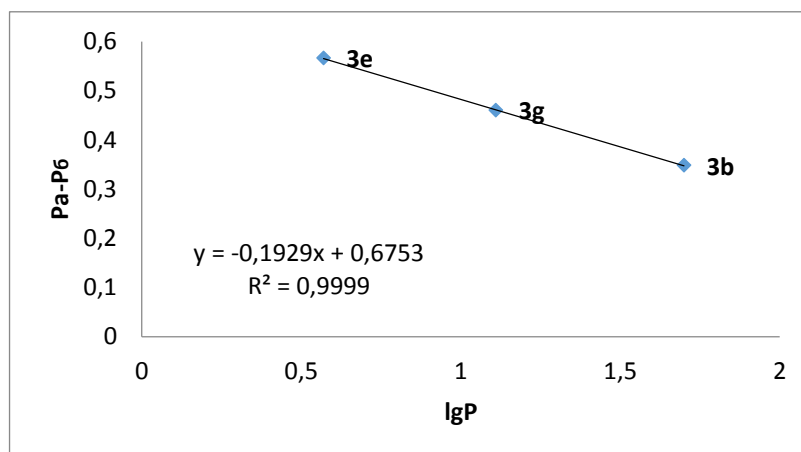


Рис. 5. Зависимость биологической активности (ингибитор фосфатазы) от гидрофобности lgP молекул **3e, 3g, 3b**

На рис. 6 приведено уравнение корреляционной зависимости вероятности быть ингибитором фосфатазы от дипольного момента некоторых тетрагидрохинолинов. Сопоставляя рис.4 и 6, можно сделать вывод, о том,

что этот вид активности комплексно зависит как от объемных структурных свойств молекулы, ее гидрофобности, так и от особенностей распределения электронной плотности (дипольный момент).

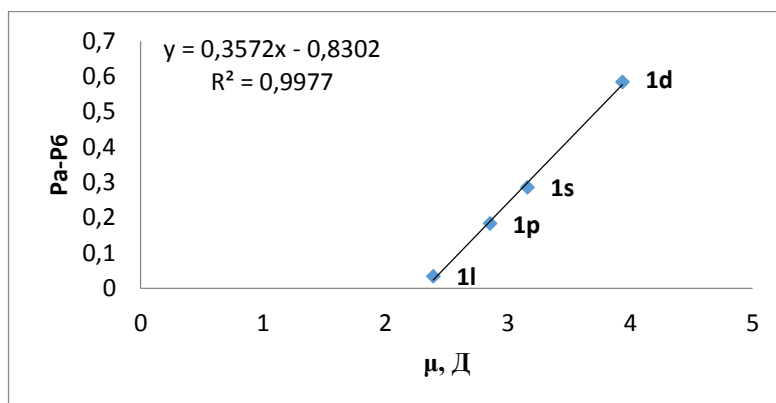


Рис. 6. Зависимость вероятности проявления биологической активности (ингибитор фосфатазы) от дипольного момента μ , Д молекул **1d**, **1l**, **1p**, **1s**

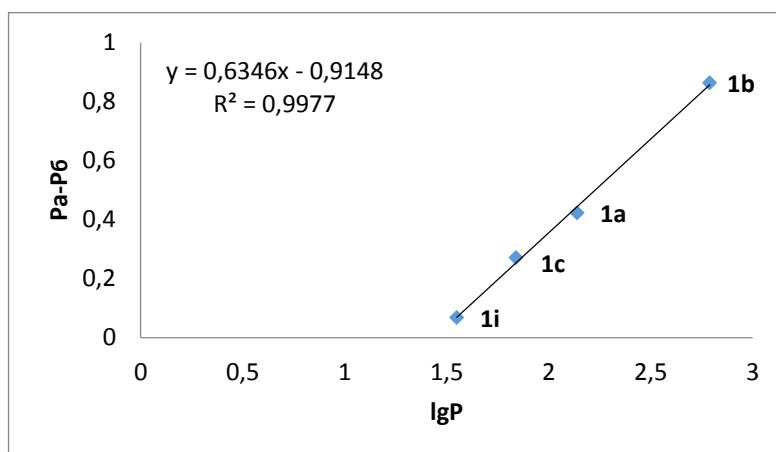


Рис. 7. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$) от гидрофобности $\lg P$ молекул **1a**, **1b**, **1c**, **1i**

Из рис.7 видно, что вероятность проявления биологической активности никотинового антагониста рецептора $\alpha 2\beta 2$ возрастает с ростом гидрофобности молекул **1a**, **1b**, **1c**, **1i**. А вот от величины дипольного момента этот вид активности (рис.8) имеет обратно пропорциональную зависимость.

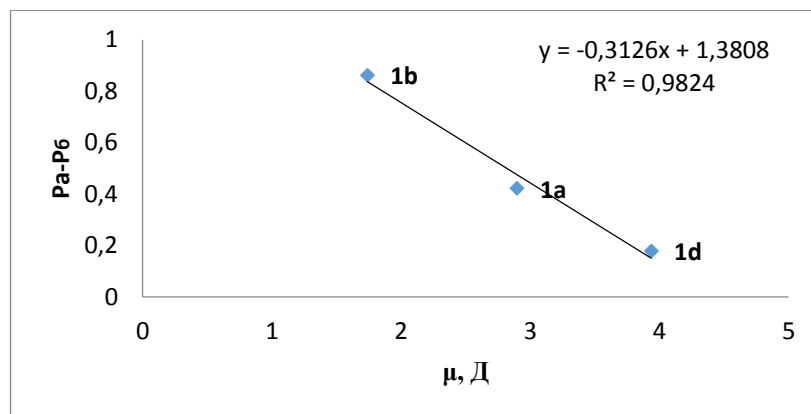


Рис. 8. Зависимость биологической активности (никотиновый антагонист рецептора $\alpha 2\beta 2$) от дипольного момента μ, D молекул **1a**, **1b**, **1d**

На рис.9 представлена зависимость вероятности проявления действия «агониста рецептора имидазолинаI1» от гидрофобности некоторых тетрагидрохинолинов. Как видно, этот вид активности растет с ростом данного параметра. А вот от величины поляризуемости этот вид активности (рис.10) убывает.

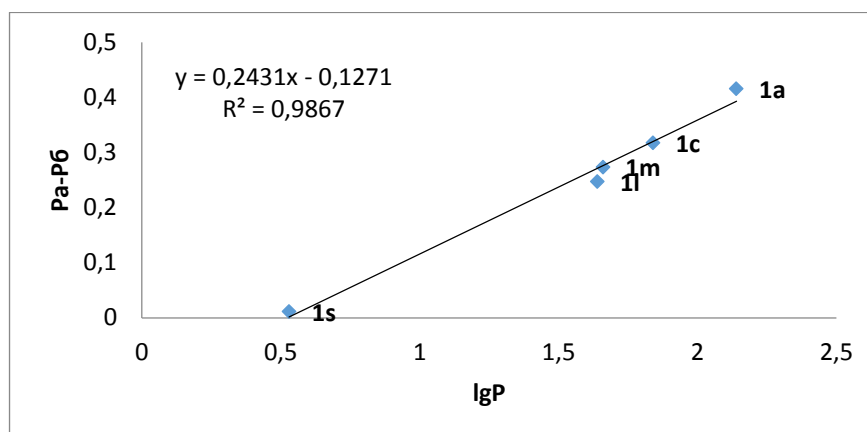


Рис. 9. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (агонист рецептора имидазолинаI1) от гидрофобности $\lg P$ молекул **1a**, **1c**, **1m**, **1l**, **1s**

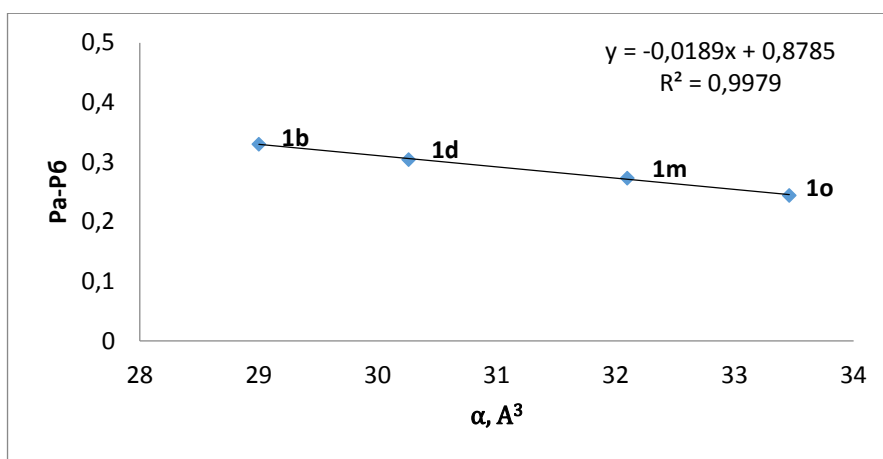


Рис. 10. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (агонист рецептора имидазолинаII) от поляризуемости α, A^3 молекул **1b**, **1d**, **1m**, **1o**

Из рис. 11 видно, что вероятность проявления биологической активности в лечении нейродегенеративных заболеваний у некоторых тетрагидрохинолинов уменьшается с ростом гидрофобности, а вот с ростом дипольного момента этот вид активности наоборот возрастает (рис. 12).

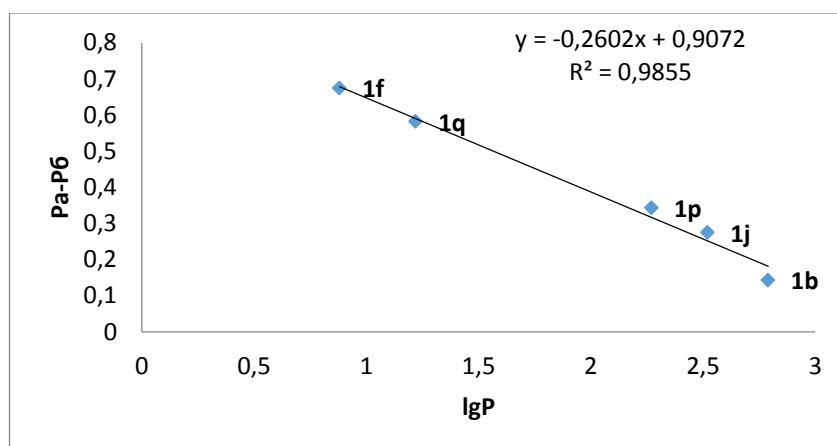


Рис. 11. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (лечение нейродегенеративных заболеваний) от гидрофобности $\lg P$ молекул **1b**, **1f**, **1j**, **1p**, **1q**

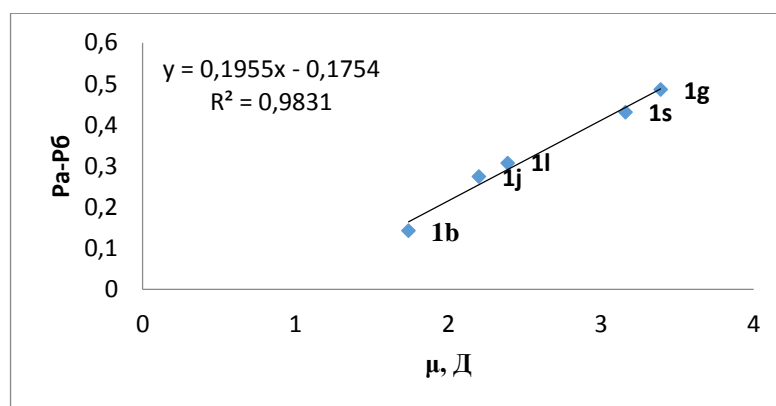


Рис. 12. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (лечение нейродегенеративных заболеваний) от дипольного момента μ , Д молекул **1b**, **1g**, **1j**, **1l**, **1s**

На рис. 13 приведено уравнение корреляционной зависимости вероятности проявления биологической активностив лечении противопаркинсонических заболеваний от гидрофобности у некоторых хинолинов. Как видно данный вид активности увеличивается с ростом параметра.

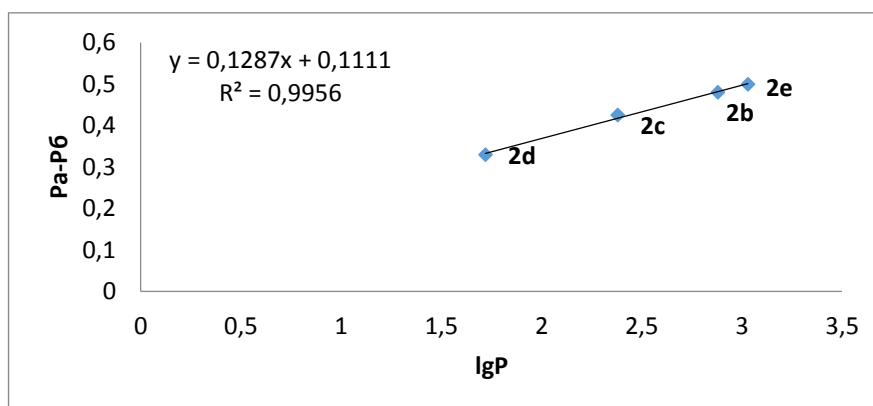


Рис. 13. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (лечение противопаркинсонических заболеваний) от гидрофобности $\lg P$ молекул **2b**, **2c**, **2d**, **2e**

На рис.14и 15 представлена зависимость вероятности проявления активности в леченииинотропных заболеваний от гидрофобности и поляризуемости некоторых эпокси-производных. Как видно, этот вид активности растет с ростом данных параметров.А вот от величины дипольного момента этот вид активности (рис.16) убывает.

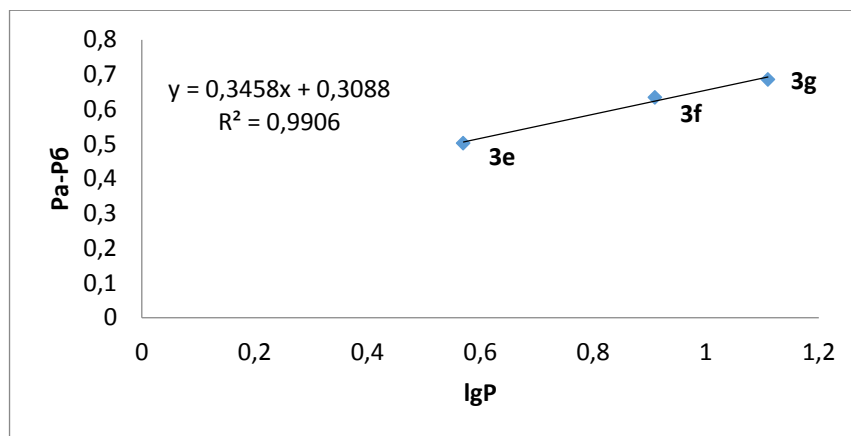


Рис. 14. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (лечение ноотропных заболеваний) от гидрофобности $\lg P$ молекул **3e**, **3f**, **3g**

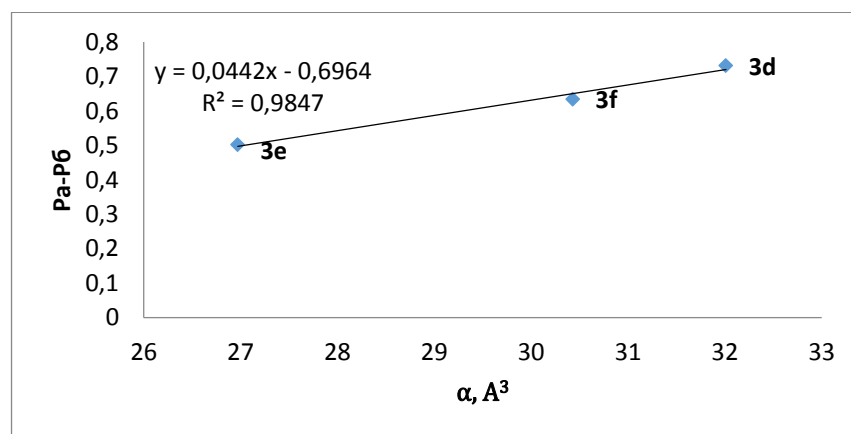


Рис. 15. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (лечение ноотропных заболеваний) от поляризуемости α, A^3 молекул **3d**, **3e**, **3f**

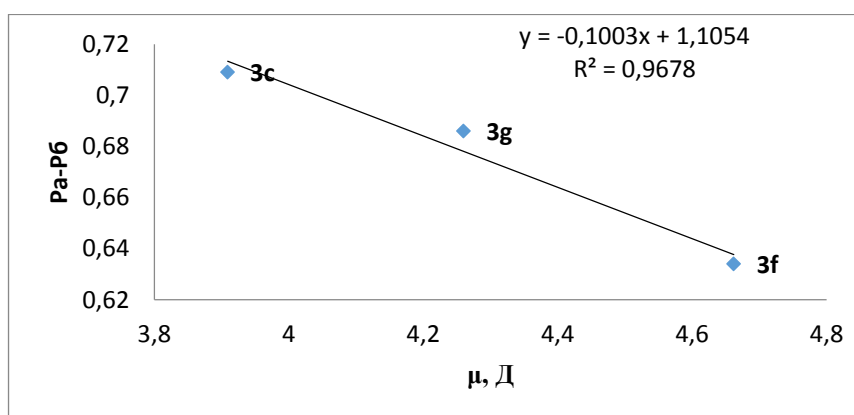


Рис. 16. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) (лечение ноотропных заболеваний) от дипольного момента μ, D молекул **3c**, **3f**, **3g**

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Реагенты и оборудование

1. Прибор для ВЭЖХ марки LC Agilent Technologies 1220
2. Шприц для ВЭЖХ марки Agilent 1220
3. Колонка хроматографическая ZORBAX Eclipse Plus C18
4. Однолучевой сканирующий спектрофотометр ЮНИКО 2800
5. Кварцевые кюветы
6. Дистиллированная вода
7. Метанол для ВЭЖХ
8. Стандарты для определения гидрофобности
9. NaNO_2

3.2 Расчётная часть

3.2.1 Вывод уравнения для расчета параметра гидрофобности ($\lg P$)

Для экспериментального определения $\lg P$ объектов исследования необходимо вывести уравнение, из которого в дальнейшем проводятся расчеты. Вывод уравнения проходит путем вкалывания стандартов (веществ, для которых $\lg P$ известен) при различных соотношениях подвижной фазы и последующего построения графика зависимости $\lg P$ от $\lg k_0$. Для этого необходимо узнать фактор удерживания k_0 стандартов, рассчитываемый из времен удерживания при различных соотношениях концентраций элюента. По этим значениям строят график зависимости $\lg k/C_{\text{элюента}}$ и экстраполяцией на ось абсцисс находят $\lg k_0$.

В качестве подвижной фазы в данном эксперименте использовалась смесь метанола (CH_3OH) и дистиллированной воды в соотношениях 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5. Вкалывание каждого вещества проводили по три раза и расчеты осуществляли по среднему значению времени удерживания. Для определения мертвого времени удерживания использовали нитрит натрия (NaNO_2). Исследуемые растворы готовили путем разбавления веществ в

смеси метанола и воды, а также добавляли в каждый из них по капле нитрита натрия. С увеличением концентрации метанола наблюдалось уменьшение времени удерживания.

Для определения фактора удерживания соотношений метанол-вода ($C_{MeOH}:C_{H_2O}$) используют следующую формулу:

$$k = \frac{t_i - t(NaNO_2)}{t(NaNO_2)}$$

3.2.2 Расчет гидрофобности молекул

Для расчета lgP , аналогично предыдущему пункту, исследуемые вещества, растворенные в ДМСО (диметилсульфоксид), вкалывали несколько раз в тех же условиях, что и стандарты.

Далее были построены графики зависимости логарифма фактора удерживания от концентрации метанола и путем экстраполяции на ноль определили логарифмы стандартных факторов удерживания lgk_0 . Затем значения lgk_0 подставляли в уравнение 4 и получили конечные рассчитанные значения гидрофобности молекул.

3.2.3 Расчет физико-химических параметров веществ и определение вероятностей проявления биологической активности

Для анализируемых соединений с помощью программы HyperChem были определены некоторые физико-химические параметры.

Далее структуры молекул **1-5** были загружены в онлайн-ресурс «PassOnline», где были рассчитаны вероятности проявления этими молекулами видов биологического действия.

Для каждого вида биологической активности построили графики зависимостей (рис. 1-42 Приложения) от некоторых физико-химических параметров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В работе получено уравнение, связывающее удерживание веществ в условиях ОФ ВЭЖХ с параметром гидрофобности.

2. Экспериментально определены логарифмы коэффициентов распределения в системе н-октанол – вода для 34 азотсодержащих гетероциклических соединений.

3. В программах HyperChem и PassOnLine рассчитаны некоторые физико-химические параметры и вероятности проявления видов биологической активности.

4. Исследованы корреляционные зависимости «структура - биологическая активность». Получены уравнения, связывающие биологическую активность с гидрофобностью (липофильностью) исследованных соединений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Goli N. Expanding the Tetrahydroquinoline Pharmacophore / N. Goli [and others] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – P. 3-9.
2. Kumar S. Biological activities of quinoline derivatives / S. Kumar, S. Bawa, H. Gupta // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2009. - № 9. – P. 1648-1654.
3. Bawa S. Structural modifications of quinolone based antimalarial agents: recent developments / S. Bawa [et al.] // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2010. - № 2. – P. 64-71.
4. Afzal O. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinolone / O. Afzal [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. - № 97. – P. 871 – 910.
5. Tejeria A. Antileishmanial activity of new hybrid tetrahydroquinoline and quinoline derivatives with phosphorus substituents / A. Tejeria [at al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2018. – P. 1-42.
6. Hotez P. Recent progress in integrated neglected tropical disease control/ Hotez P. [at al.] // *Weekly Epidemiological Record*. – 2017. – P. 557-572.
7. Pace D. Leishmaniasis / D. Pace // *J. Infect.* – 2014. - № 69. – P. 10-18.
8. Frézard F. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs / F. Frézard, C. Demicheli, R.R. Ribeiro // *Molecules*. – 2009. - № 14. – P. 2317-2336.
9. Alonso C. Novel topoisomerase I inhibitors. Syntheses and biological evaluation of phosphorus substituted quinoline derivatives with antiproliferative activity / C. Alonso [at al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. - № 149. – P. 225–237.
10. Alonso C. Reliable synthesis of phosphino- and phosphine sulfide-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and phosphine sulfide quinolones / C. Alonso [at al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – P. 2916–2924.

11. Chen J-R. Exploration of Visible-Light Photocatalysis in Heterocycle Synthesis and Functionalization: Reaction Design and Beyond / Jia-Rong Chen [at al.] // *Acc. Chem. Res.* – 2016. - № 49. – P. 1911-1923.
12. Balzani V. Photochemical Conversion of Solar Energy / V.Balzani, A.Credi, M.Venturi // *ChemSusChem.* – 2008. - №1. – P. 26-58.
13. Jeffrey J. L. Selective Radical–Radical Cross-Couplings: Design of a Formal β -Mannich Reaction / L.Jenna Jeffrey, R. FilipPetronijević, W. C. David MacMillan // *American Chemical Society.* – 2015. - № 137.– P. 8404 – 8407.
14. Ischay M. A. [2+2] Cycloadditions by Oxidative Visible Light Photocatalysis / M. A. Ischay [at al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. - № 132.– P. 8572 – 8574.
15. Xin J-R. Metal-free visible light driven synthesis of tetrahydroquinoline derivatives utilizing Rose Bengal / Jing-RuiXin [at al.] // *Tetrahedron.* – 2017. - № 73.– P. 4627- 4633.
16. Zubkov F. I. Perhydrofuro[3,2-c]-, Perhydropyrano[3,2-c]-, and 4-Ethoxy-2-(5-R-furan-2-yl)tetrahydroquinolines. Synthesis and Transformations / F. I. Zubkov [at al.] // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2010. - № 8. – P. 1192-1206.
17. Никитина Е. В. Необычная реакция Дильса-Альдера в ряду 7,12-этеноксинолино[6,7-*f*]хинолина / Е. В. Никитина, Ф. И. Зубков // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2010. - №3. – С. 656-657.
18. Zubkov F. I. Skeletal Wagner-Meerwein rearrangement of perhydro-3a,6;4,5-diepoxyisoindoles / F. I. Zubkov [at al.] // *Tetrahedron.* – 2011. – P. 9148 – 9163.
19. Zubkov F. I. Wagner-Meerwein Skeletal Rearrangement of 3-Spiroannulated 6,8a-Epoxy-and 6,8a;7,8-Diepoxyisoquinolines (3-Aza-11-oxatricyclo[6.2.1.0^{1,6}]undec-9-enes). Isolation and Identification of 5-Aza-2-oxatricyclo[6.2.1.0^{3,9}]undec-3-enes / F. I. Zubkov [at al.] // *J. Org. Chem.* – 2004. - № 69. – P. 432-438.

20. Коновалов А. И. Современные тенденции органической химии в университетах России / А. И. Коновалов [и др.] // Журнал органической химии. - 2018. - С. 161-360.
21. Southon, I.W. Dictionary of Alkaloids / I.W. Southon// Ed. J. Buckingham. — New York: Chapman and Hall. 1989. — P. 558.
22. Mance A. D. New epoxyisoindolines by intramolecular diels-alder reactions of some methyl-substituted allylaryl-2-furfurylamines / A. D. Mance, M. Sindler-Kulyk, K. Jakopèic' // J. Heterocyclic Chem. – 1997. - № 34. – P. 1315-1322.
23. Padwa A. Formal Total Synthesis of ((±)-γ-Lycorane and ((±)-1-Deoxylycorine Using the [4+2]-Cycloaddition/Rearrangement Cascade of Furanyl Carbamates / A. Padwa, M. A. Brodney, S. M. Lynch // J. Org. Chem. – 2001. - № 66. – P. 1716 – 1724.
24. Зубков Ф. И. Внутримолекулярная реакция Дильса—Альдера 4-(N-фурфурил)аминобут-1-енов. Новый подход к синтезу производных 6,8а-эпоксиоктагидроизохинолинов(3-аза-11-окса трицикло[6.2.1.0^{1,6}]ундец-9-енов) / Ф. И. Зубков [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2004. - № 4. – С. 2-14.
25. Chu, X.-M. Quinoline and quinolone dimers and their biological activities / X.-M. Chu [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. -2018.-N(4).-p. 101-117.
26. Chanquia, S. N. Synthesis and biological evaluation of new quinoline derivatives as antileishmanial and antitrypanosomal agents / S. N. Chanquia [et al.] // Bioorganic Chemistry. -2018.-N(4).-p. 959-965.
27. Таширова О.А. Изучение фармакокинетических свойств липофильных и гидрофильных производных тиамин / О.А. Таширова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2012. - С. 964-964.

28. Никитин Ю. С. Экспериментальные методы в адсорбции и молекулярной хроматографии / Ю. С. Никитин [и др.] // Изд-во МГУ Москва, 1990. — С. 318.
29. Valkó K. Application of high-performance liquid chromatography based measurements of lipophilicity to model biological distribution / K. Valkó // Journal of Chromatography A. - 2004. - P. 299–310.
30. Lipinski A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / A. Lipinski, F. Lombardo // Advanced Drug Delivery Reviews. 2001. – N46. –P. 3–26.
31. Hughes J. D. Physicochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes/ J. D. Hughes [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008. – N18. – P. 4872–4875.
32. Коноваленко С.П. Прогнозирование гидрофобных свойств биофармацевтических препаратов /С.П. Коноваленко, П.П.Исаев // Известия ЮФУ. Технические науки. - 2010. - N9(110). - С. 131-135.
33. Ягольник Е.А. Липофильность и антиоксидантные свойства комплексов флавоноидов с металлами переменной валентности /Е.А.Ягольник, Б.Б Махмутов// Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук, 2013.N12-3.
34. Коркодинова Л. М. Константы липофильности п–арилзамещенных производных антралиновой кислоты в изучении связи структура – противовоспалительная активность /Л. М.Коркодинова[и др.] // Современные проблемы науки и образования, 2013.
35. Koehler M.G. The relationship between chemical structure and the logarithm of the partition coefficient / Koehler M.G., Grigoras S., Dunn W.J. // Quant. Struct.-Act. Relat. 1988.–N7. – P.150-159.