

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ 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)

«Медицинская и фармацевтическая химия»

(наименование(профиль)/специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Определение гидрофобности α,β -ненасыщенных кетонов,
содержащих имидазо[2,1-b]тиазольный фрагмент, методом ВЭЖХ

Студент

А.А. Архипова

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

О.Б. Григорьева

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Консультанты

Н.В. Яценко

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

(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)

« _____ » _____ 2017 г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Гольянтинский государственный университет»
Институт химии и инженерной экологии
Кафедра «Химия, химические технологии и процессы»

УТВЕРЖДАЮ

Зав.кафедрой Д.Х.Н., профессор

_____ Г.И. Остапенко _____
(подпись) (И.О. Фамилия)

« ___ » _____ 2017 г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Архиповой Алине Андреевне

1. Тема квалификационной работы

Определение гидрофобности α,β -ненасыщенных кетонов, содержащих имидазо[2,1-b]тиазольный фрагмент, методом ВЭЖХ

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 30 июня 2017 года

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): производные имидазо[2,1-b]тиазола, ЖХ Agilent 1220, спектрофотометр Unico 2800, пакет программ ChemBioDrawUltra 12.0, HyperChem, программное обеспечение PassOnline.

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов)

4.1. Подготовить литературный обзор по вопросам синтеза и исследования свойств и структуры изучаемых соединений

4.2. Оптимизировать методику хроматографического определения липофильности соединений, получить уравнение, связывающее параметр гидрофобности и фактор удерживания, рассчитать значения $\log P$ для производных имидазо[2,1-b]тиазола.

- 4.3. Рассчитать параметры гидрофобности и некоторые физико–химические свойства квантово–химическими методами, сопоставить расчётные и экспериментально полученные данные
- 4.4. Проанализировать полученные результаты, сделать выводы о влиянии структуры соединений на величины их гидрофобности
- 4.5. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н., Н.В. Ященко)
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): структурные формулы исследованных соединений, графики зависимости факторов удерживания от доли метанола для всех исследуемых соединений, а также корреляционные зависимости значений $\log P$ стандартов от фактора удерживания, таблицы с экспериментальными и расчетными данными, презентация.
6. Дата выдачи задания 12 октября, 2016 года

Руководитель выпускной

квалификационной работы _____
(подпись)

О.Б. Григорьева _____
(И.О. Фамилия)

Задание приняла к исполнению _____
(подпись) (И.О. Фамилия)

А.А. Архипова _____

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»
Институт химии и инженерной экологии
Кафедра «Химия, химические технологии и процессы»

УТВЕРЖДАЮ

Зав.кафедрой Д.Х.Н., профессор

_____ Г.И. Остапенко
(подпись) (И.О. Фамилия)

« ____ » _____ 2017 г.

**КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН
бакалаврской работы**

Студента: Архиповой Алины Андреевны

по теме: Определение гидрофобности α,β -ненасыщенных кетонов,
содержащих имидазо[2,1-b]тиазольный фрагмент, методом ВЭЖХ

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактический срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	01.04.2017 г.	23.03.2017 г.	Выполнено	
Выполнение экспериментальной части работы	12.10.2016 г.	15.09.2016 г.	Выполнено	
Написание раздела «Экспериментальная часть»	24.01.2017 г.	05.01.2017 г.	Выполнено	
Написание остальных разделов	14.05.2017 г.	12.03.2017 г.	Выполнено	
Верстка работы, проверка научным руководителем	20.05.2017 г.	20.05.2017 г.	Выполнено	
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.	Выполнено	
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2017 г.	Первая неделя июня 2017 г.	Выполнено	
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР	За пять дней до защиты ВКР	Выполнено	

Руководитель выпускной
квалификационной работы

(подпись)

О.Б. Григорьева
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

(подпись)

А.А. Архипова
(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Работа изложена на 72 страницах, содержит 69 рисунка, 7 таблиц, приложение. В работе проанализировано 51 литературный источник.

Объектами настоящего исследования являются α,β -ненасыщенные кетоны, производные имидазо[2,1-*b*]тиазолов. Данные соединения представляют интерес как вещества, обладающие широким спектром биологической активности.

В литературном обзоре проанализированы основные экспериментальные и теоретические методы определения липофильности, основы QSAR-анализа, методики синтеза и особенности строения имидазо[2,1-*b*]тиазолов.

В экспериментальной части описаны методики проведенных экспериментальных и расчетных исследований.

Отмечено, что все исследуемые соединения подчиняются правилу Липински и обладают $\log P$ ниже 5, что делает их пригодными для дальнейшей модификации. Также нами отмечено, что соединения, содержащие электроноакцепторную группу, обладают более высокой гидрофильностью, чем другие соединения.

ABSTRACT

This diploma paper deals with the determination of the lipophilicity of imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives.

The aim of the work is to give some information about the experimental values of the hydrophobicity parameter of certain imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives.

The object of the diploma paper is the imidazo[2,1-*b*]thiazole derivatives.

The subject of the diploma paper is determination of the hydrophobicity of *a*, *b*-unsaturated ketones containing the imidazo[2,1-*b*]thiazole moiety by HPLC

The first part of the project gives details about the structural features, methods of preparation and use of imidazo[2,1-*b*]thiazoles, methods for determining biological activity, QSAR analysis and the relationship between lipophilicity and the structure of the substance.

The second part of the project gives the details about the methods for determining the *logP* distribution coefficient by the reversed-phase HPLC method, the calculation of the retention factors of the objects under study, and the calculation of the theoretical values of the hydrophobicity parameter.

The third part of the project deals with the comparison of the experimentally obtained and calculated values of the hydrophobicity parameter.

It can be concluded that the studied *a*, *b*-unsaturated ketones containing the imidazo[2,1-*b*]thiazole are biologically active according to one of Lipinsky's rules, which states that the value of *logP* must be less than 5, so that the substance is considered as a candidate for a drug substance.

СОДЕРЖАНИЕ

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	8
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазолы	11
1.2 Синтез производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола	12
1.3 Применение производных имидазо[2,1- <i>b</i>]тиазола.....	20
1.4 Методы определения биологической активности	31
1.5 QSAR–анализ.....	32
1.6 Липофильность как мера биологической активности.....	37
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	48
2.1 Реагенты и оборудование.....	48
2.2 Объекты исследования	48
2.3 Методика эксперимента	50
2.4 Определение фактора удерживания.....	51
3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	54
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	67
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	68
ПРИЛОЖЕНИЕ	73

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ – жидкостная хроматография

ИК – инфракрасный

ОФ ВЭЖХ – обращённо – фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография

УФ – ультрафиолетовый

ЯМР ^1H – ядерно – магнитный резонанс

C_{18} – октадецильная группа

LDA – лития диизопропиламид

MeOH – метиловый спирт

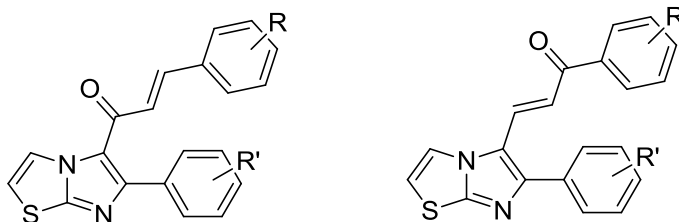
ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время широкий интерес в фармацевтике вызывают производные гетероциклических соединений – они обладают большим разнообразием видов биологической активности, а также хорошо подвергаются химической модификации. Конденсированные системы гетероциклов, такие как имидазо[2,1-*b*]тиазолы имеют свойства обоих составляющих циклов, но также приобретают новые свойства.

Некоторые ученые отметили, что сочетание халконового фрагмента с имидазо[2,1-*b*]тиазольным циклом приводит к достаточно перспективным в плане биологической активности соединениям. Так, отмечается, что они могут служить инициаторами апоптоза в онкологических клетках. Данное свойство делает их перспективными агентами для применения в рамках таргетной терапии.

Однако, одной биологической активности недостаточно – вещества, которые позиционируются, как про–лекарственные должны обладать хорошей липофильностью, что является одним из пунктов правил Липински.

Данная работа посвящена определению липофильности халконовидазо[2,1-*b*]тиазолов двух типов хроматографическим методом.



1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Перед современными исследователями встает задача поиска методик синтеза, а также получение новых соединений, обладающих инновационными свойствами. Получаемые соединения могут быть применены в качестве полупроводников, биологически активных соединений, мономеров для дальнейшей полимеризации, компонентов ракетных топлив и многое другое. Наибольший интерес вызывают соединения, которые обладают биологической активностью, так как они могут выступать в роли предшественников лекарственных веществ. Такое внимание к данной тематике обусловлено наличием ряда заболеваний, число заболевших которыми ежегодно растет. Речь идет об онкологических заболеваниях, ВИЧ, СПИД.

Среди прочих соединений можно выделить содержащие гетероциклические фрагменты в своей структуре. Так, соединения, которые содержат в своем составе тиазольное ядро, могут обладать цитотоксичностью [1], антимикробной активностью [2], противовоспалительным действием [3], противораковой активностью [4] и рядом других свойств. Другой класс гетероциклических соединений – производные имидазола – также обладают биологической активностью: антимикробной [5], ингибиторной [6], противораковой [7]. Вполне ожидаемо, что соединения, которые содержат в своем составе оба гетероциклических фрагмента, обладают не только суммарными свойствами отдельных частей, но и приобретают принципиально новые свойства. Так, в литературе описываются производные имидазо[2,1-*b*]тиазола, которые обладают противораковой активностью [8,9], выступают в роли ингибиторов липидогенеза [10], ингибиторов полимеризации тубулина [11], а также многими другими видами активности.

Важное свойство, которое отличает потенциальных предшественников лекарств от просто веществ, обладающих биологической активностью – их способность к доставке в клетку. Данное свойство характеризуется

количественно с помощью меры липофильности $-\log P$. Имеется правило Липински, согласно которому потенциальные лекарственные вещества должны обладать $\log P$ меньше 5.

1.1 Имидазо[2,1-*b*]тиазолы

Сопряжение имидазольного и тиазольного цикла возможно несколькими путями, но особый интерес вызывают производные, полученные конденсацией путём [2,1-*b*], так как они обладают разнообразной биологической активностью (рис. 1).

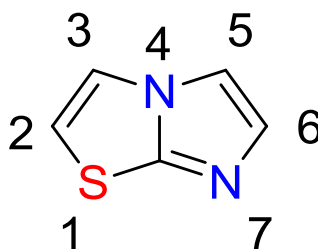


Рисунок 1– Структура имидазо[2,1-*b*]тиазола

Данная структура содержит в своём составе как электронодонорные, так и электроакцепторные участки, что облегчает подбор исходных реагентов для проведения синтеза. При этом принципиально все схемы можно разделить по образуемой в ходе реакции связи, что представлено на рисунке 2.

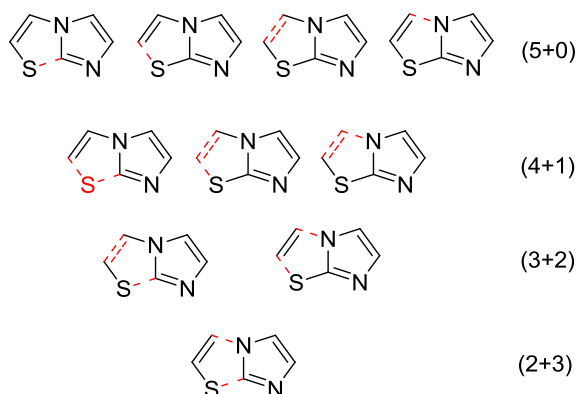


Рисунок 2– Схемы синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазольного фрагмента

Таким образом, исходные фрагменты должны содержать в своем составе серу (в качестве функциональных групп подойдут сульфидная, тиоамидная), а также азот (возможно использование аминной, амидной групп).

1.2 Синтез производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

Большое разнообразие подходов к методикам синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазольного ядра нашло свое отражение в соответствующих работах. Например, в работе Карамана и коллег [8] описывается синтез соответствующего конденсированного гетероциклического ядра, а также оценка полученных производных в качестве противораковых агентов (рис. 3).

При этом в качестве исходных компонентов был использован коммерчески доступный бромацетофенон и производное 2-аминотиазола. В данной работе описывается методика синтеза целевого продукта с использованием как донорных, так и акцепторных заместителей, что свидетельствует об универсальности данного метода.

Ученые из Индии описали метод синтеза ряда производных имидазо[2,1-*b*]тиазола, при этом в качестве одного из исходных компонентов использовался также 2-аминотиазол (рис. 4) [12].

Полученные продукты проявляют ингибиторную активность против одного из ферментов микобактерии *Mycobacterium tuberculosis*. Стоит отметить, что Ганеш Самала и соавторы в своей статье описали синтез производных только с электронодонорными заместителями. Выходы при этом варьировались от хороших до отличных (69–88%).

Ахмед Камал и соавторы [13] опубликовали свои исследования в области синтеза соединения, которые находятся на стыке двух разных классов соединений – имидазо[2,1-*b*]тиазолов и халконов (рис.5).

Полученные соединения обладают антиоксидантной активностью, а также авторы исследовали противораковую активность данных веществ – цитотоксичность IC_{50} для полученного спектра соединений лежала в микромолярных концентрациях (0.64 – 30.9 μM).

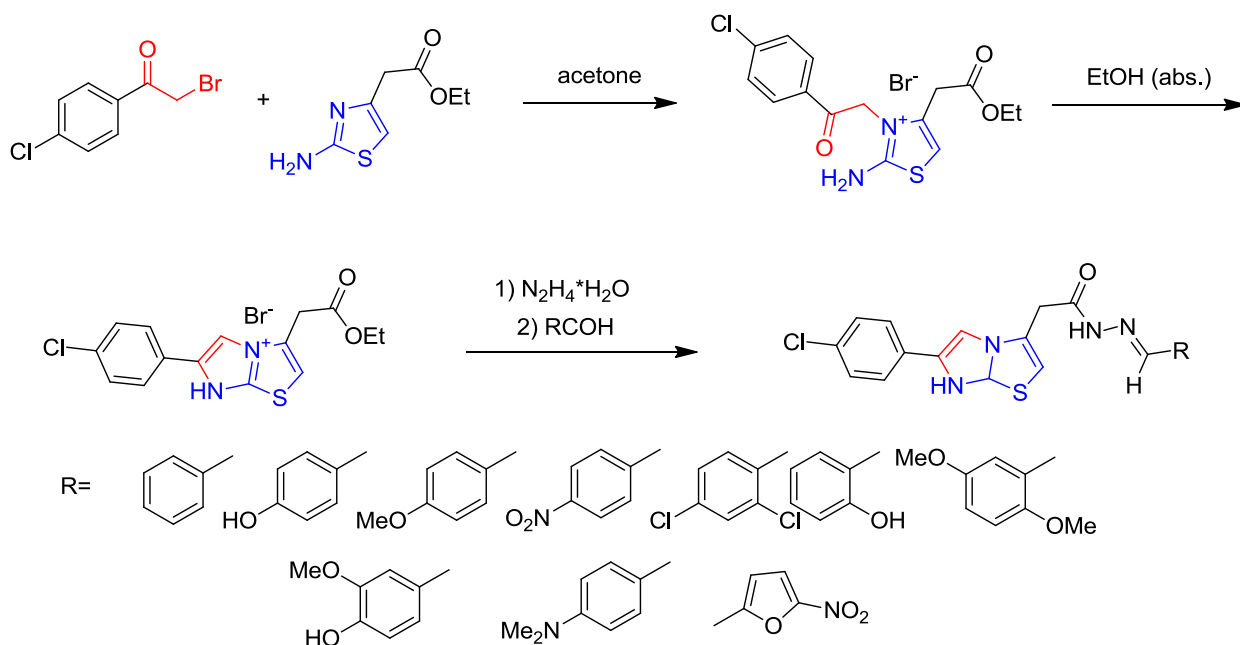


Рисунок 3 – Синтез новых имидазо[2,1-*b*]тиазолов Караманом

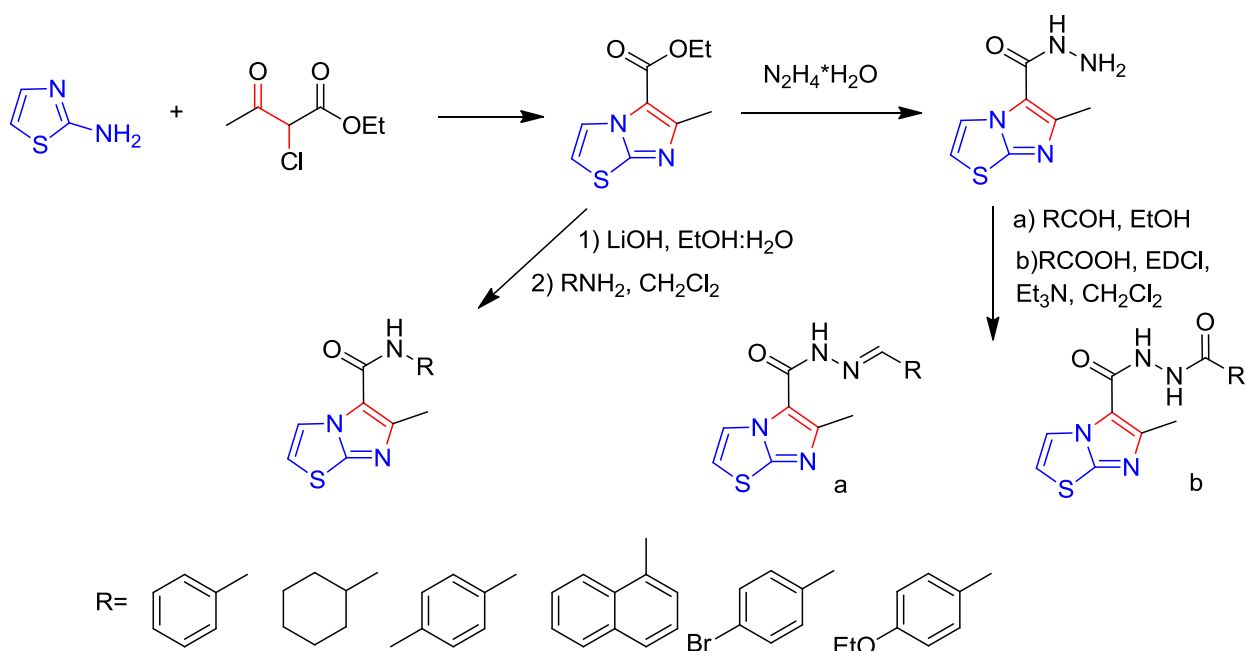


Рисунок 4—Работа ГанешаСамала и соавторов

В данной работе также были применены электронодонорные заместители, а также пиридиновый фрагмент, что открывает возможности для дальнейшей функционализации полученных соединений с целью уменьшения концентрации показателя IC_{50} . Следует отметить использование коммерчески доступной тиомочевины в качестве источника тиазольного фрагмента.

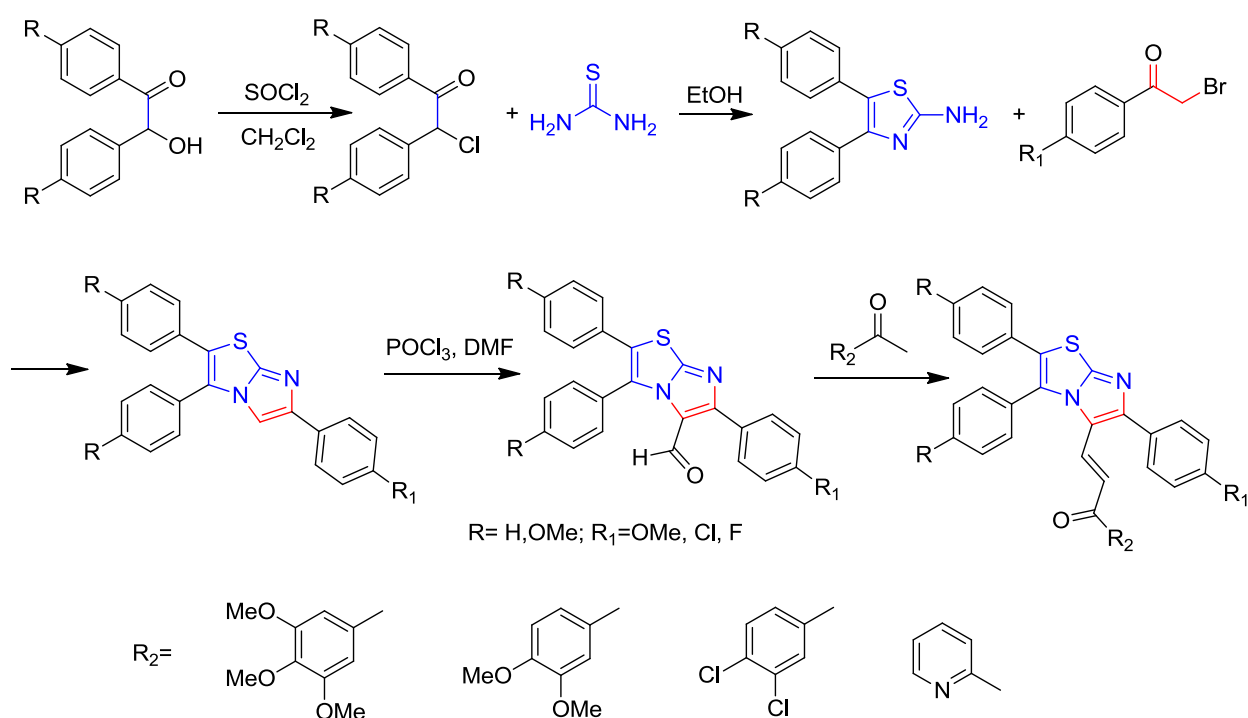


Рисунок 5— Получение цитотоксичных имидазо[2,1-*b*]тиазолов

Ученые из Германии описали свой опыт получения [14] новых активаторов фермента сиртуина-1, дисфункция которого является причиной многих метаболических расстройств (рис. 6). Авторы отмечают, что имеющиеся на рынке препараты содержат в своем составе имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент. Полученные в ходе шестистадийного синтеза соединения имеют в своем составе пептидную связь, которая содержится во многих биологически активных соединениях.

Выбор таких необычных заместителей авторами никак не комментируется, однако можно отметить необычность данного подхода и удобность используемых субстратов для дальнейшей модификации. Выходы продуктов хорошие (53–81%), строение всех структур было подтверждено ^1H и ^{13}C ЯМР–спектроскопией, а также масс–спектроскопией.

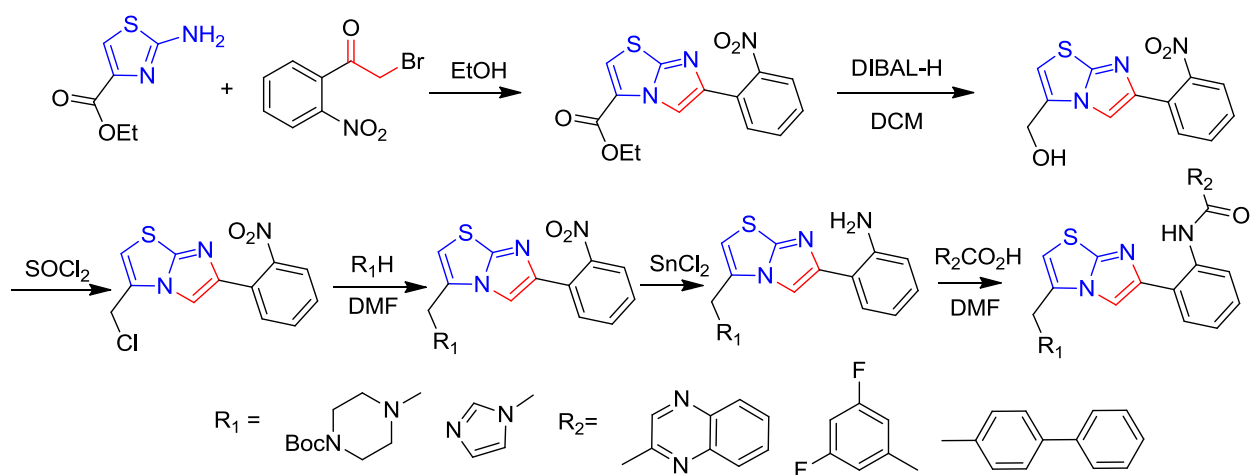


Рисунок 6– Синтез активаторов сиртуина–1

КрантиКишор и соавторы [15] также обратили внимание на важность имидазо[2,1-*b*]тиазольной системы и на то, что она встречается во многих препаратах, которые активно используются. Авторы отмечают, что доступ к соответствующим аддуктам достигается в результате нескольких стадий, что влияет на количества использованных реагентов. В качестве альтернативы такому подходу мексиканские ученые предлагают для решения проблемы доступа к данному гетероциклическому ядру использовать так называемые мультикомпонентные реакции. Реакция Гроеке – Блекберн – Биенейма между гетероциклическим альдегидом, цианистым соединением и 2–аминотиазольным производным без использования кислоты позволяет получать производные имидазо[2,1-*b*]тиазола, которые достаточно просто в дальнейшем модернизируются (рис. 7).

Среди преимуществ данного синтеза можно выделить высокие выходы продуктов (82–96%), отсутствие побочных продуктов, возможность дальнейшего модификации получаемых продуктов, а также использование толуола в качестве растворителя и микроволнового излучения в качестве источника нагревания.

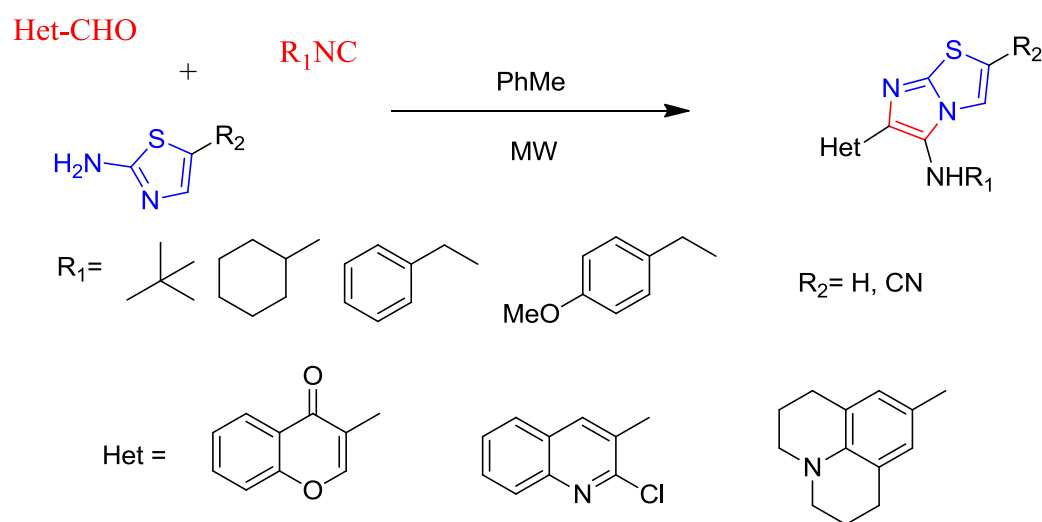


Рисунок 7—Реакция Гроебко–Блекберн–Биенейма

Помимо самого синтеза авторы приводят наиболее вероятный механизм протекания представленной реакции (рис. 8). Данная информация может быть полезной для изучения возможности применения тех или иных заместителей в качестве гетероцикла, R1 в трехкомпонентной реакции.

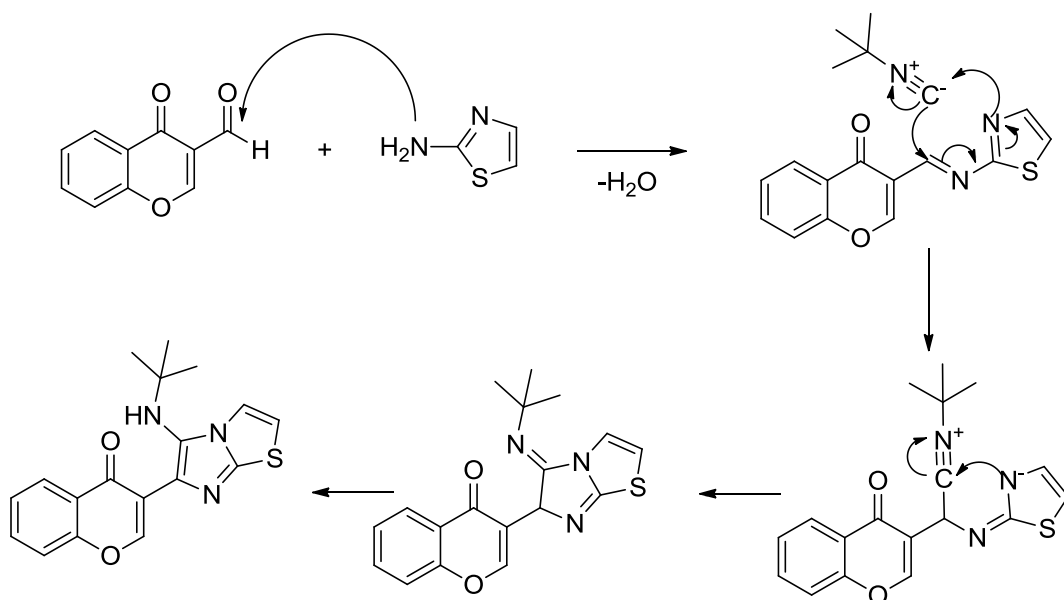


Рисунок 8– Механизм реакции Гробко–Блекберн–Биенейма

Иранские ученые в своей работе [16] за 2012 год описали метод получения 5-аминозамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов. Он заключается во взаимодействии фенацилбромида, ароматического альдегида, цианосоединения и тиомочевины в присутствии хлорида аммония (рис. 9). Для полученных продуктов авторами предполагается воздействие на активность ферментов, а также на рецептор эпидермального фактора роста, что может способствовать применению полученных продуктов в качестве предшественников лекарственных препаратов против онкологических заболеваний.

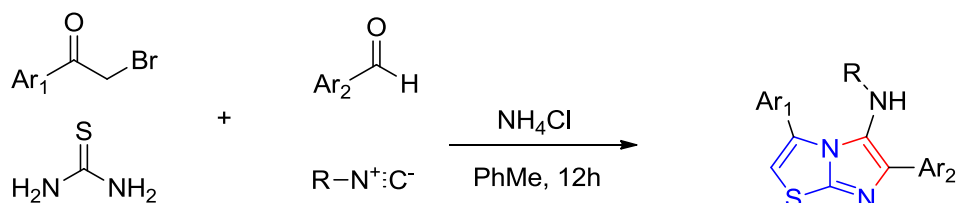


Рисунок 9– Синтез имидазо[2,1-*b*]тиазолов в ходе мультикомпонентной реакции

Данная реакция относится к типу одnoreакторных четырехкомпонентных реакций, синтез 2-аминотиазольного цикла происходит непосредственно в реакционной смеси (рис. 10).

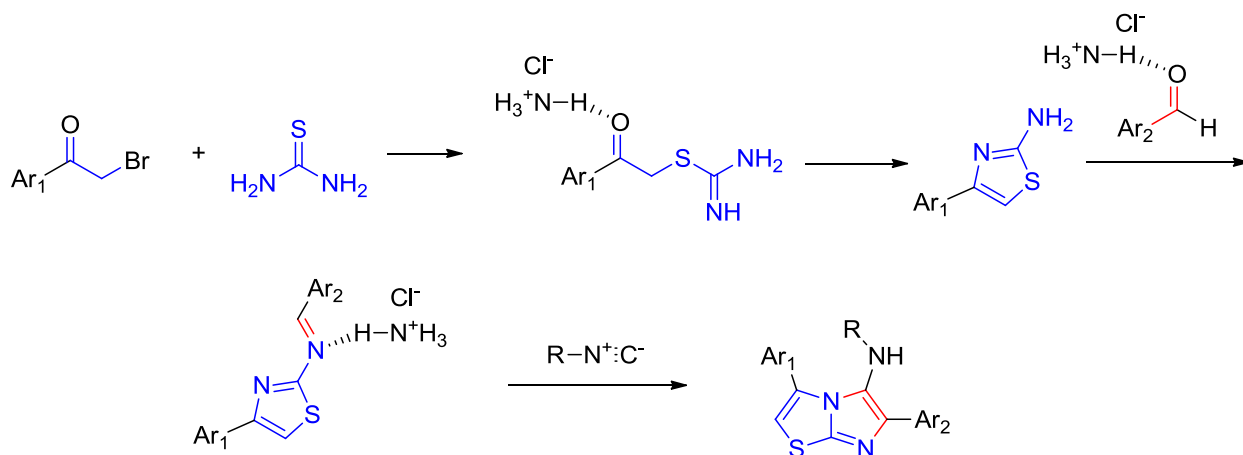


Рисунок 10– Наиболее вероятный механизм протекающей реакции

Продукты как с электронодонорными, так и электроноакцепторными заместителями были выделены с хорошими выходами (60–90 %). Также отмечается важность применение хлорида аммония – в его отсутствии или в малых количествах выходы крайне малы. Однако в случае добавления эквимолярного количества NH_4Cl реакция протекает так, как описано ранее.

Нияз Мир и соавторы [17] описали в своей работе синтез имидазо[2,1-*b*]тиазолов с помощью одnoreакторной двухкомпонентной реакции. В качестве исходных реагентов используются разнообразные структуры, содержащие 2-аминотиазол, а также дикарбонильное соединение, реакция проводится в толуоле в течении 30–90 минут (рис. 11).

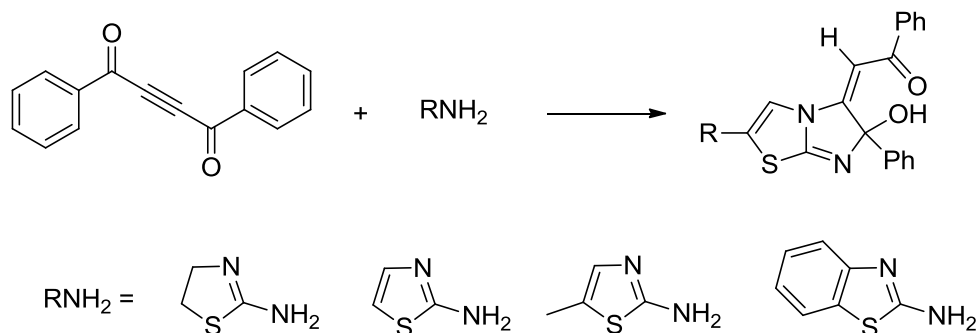


Рисунок 11 – Двухкомпонентный синтез аналогов имидазо[2,1-*b*]тиазола

В данной работе описывается также синтез ряда частично гидрированных аналогов имидазо[2,1-*b*]тиазола, а также конденсированная с бензолом система. Выходы при этом варьировались в районе 70–78%, однако ограниченность использованных исходных соединений не дает представлений об универсальности предложенной методики. Из достоинств можно выделить скорость синтеза, неплохие выходы, а также использование фенилзамещенного дикарбонила. Авторы также представляют возможный механизм реакции (рис. 12).

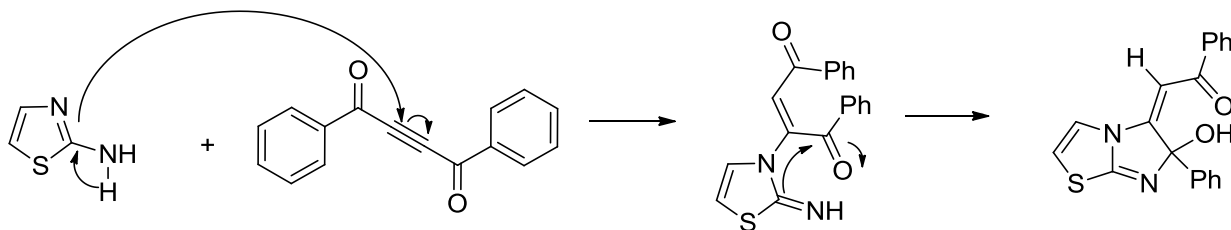


Рисунок 12– Предполагаемый механизм реакции

В статье за 2014 год [18] описывается использование в качестве исходных компонентов для синтеза имидазо[2,1-*b*]тиазольного фрагмента альфа-бромкетоны и тиогидантоины (рис. 13). Реакция проводится в диэтиловом эфире, что облегчает процесс осушки и отгонки растворителя. Один из исходных реагентов – тиогидантоин – достаточно просто синтезируется из доступного сырья.

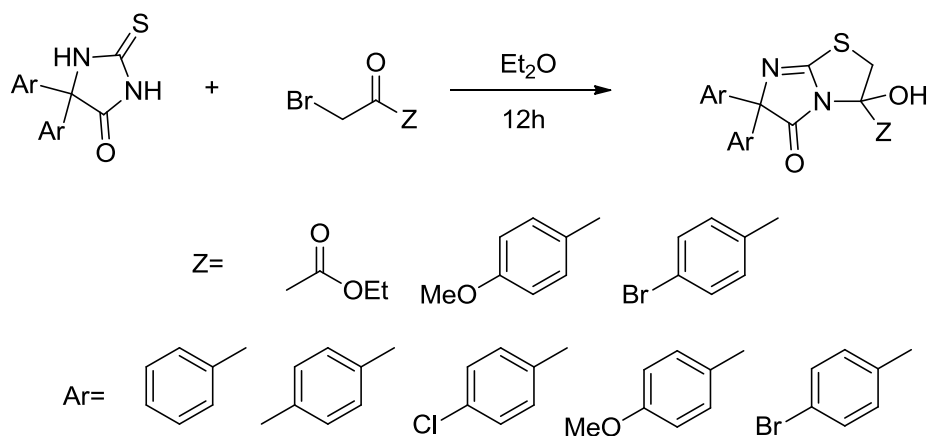


Рисунок 13– Синтез имидазо[2,1-*b*]тиазолов из гидантоинов

При проведении синтеза по заданной методике получают продукты с выходами 76–95 %, однако описаны случаи применения только электронодонорных заместителей, в связи, с чем данную методику нельзя назвать универсальной. Из явных преимуществ можно выделить проведение реакции без нагрева, каких-либо катализаторов, а также простоту исполнения.

Таким образом, в современной периодической литературе наибольшее внимание уделено синтезам имидазо[2,1-*b*]тиазольного фрагмента с использованием 2-аминотиазола в качестве исходного компонента. При этом другие компоненты варьируются в зависимости от желаемых вводимых функциональных групп. Всеми авторами отмечается либо потенциальная биологическая активность получаемых продуктов, либо фактические данные по результатам биологических испытаний.

1.3 Применение производных имидазо[2,1-*b*]тиазола

Исключительная биологическая активность соединений, которые содержат в своем составе имидазо[2,1-*b*]тиазольный фрагмент, вполне определяет их применение – в качестве предшественников лекарственных препаратов. При этом авторы либо останавливаются на полученных

структурах и оценивают их активность, либо продолжают модификацию как имидазо[2,1-*b*]тиазола, так и функциональных групп.

Так, ЧандраниМуккерджи и соавторы [19] описывают оригинальный способ модификации заместителя имидазо[2,1-*b*]тиазольного фрагмента с помощью ряда ароматических аминов (рис. 14). В результате этого взаимодействия в результирующей молекуле на ряду с исходной гетероциклической системой возникает хиназолиновая структура, которая также может обуславливать новые виды биологической активности.

Авторами был проведен подбор наилучших условий для проведения итоговой реакции. Наилучшим растворителем оказался ацетонитрил, а в качестве источника нагрева предлагается использовать микроволновое излучение, а также проводить реакцию при повышенном давлении (порядка 18 атмосфер). В случае соблюдения всех условий достигаются достаточно высокие выходы – от 89 до 98 %, однако также возможно использование обычного нагревания, но выходы целевого продукта при этом значительно снизятся – до 45 – 88 %. Преимуществом данного метода является его универсальность, что подтверждается данными из статьи.

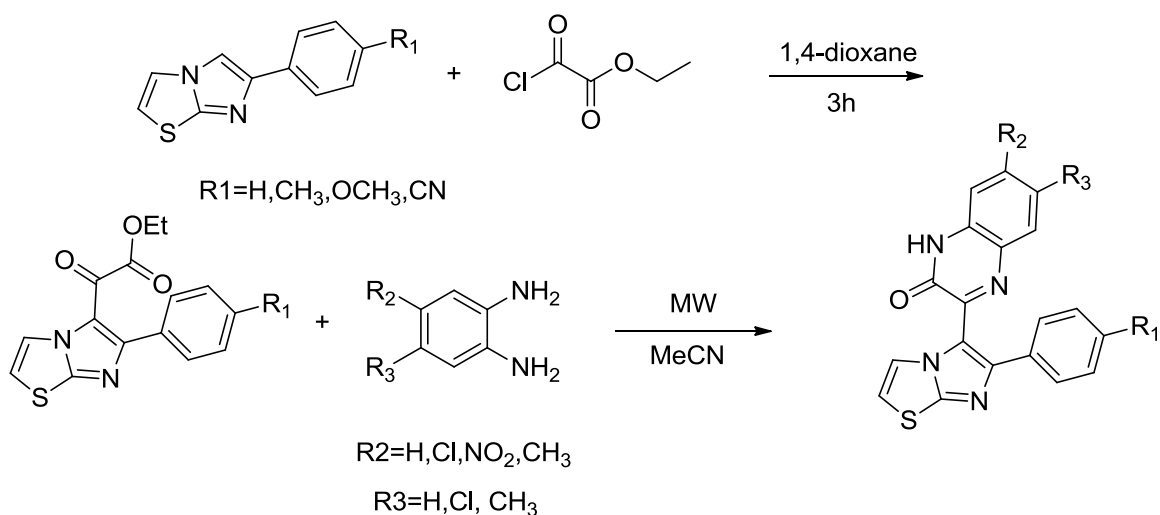


Рисунок 14 – Один из вариантов модификации имидазо[2,1-*b*]тиазола

Китайские ученые [20] представили метод модификации имидазо[2,1-*b*]тиазольного цикла с целью введения в него мощной фармакофорной группы $-\text{CF}_3$. Для этого применяется асимметрическая реакция Манниха в присутствии LDA в качестве основания. Также возможна дальнейшая модификация получаемого продукта с целью получения незамещенной аминогруппы (рис. 15).

В ходе данной реакции получают продукты, содержащие электронодонорные группы (применение электронакцепторных заместителей авторами не сообщается) с выходами 55 – 79 %, оптически чистые. Помимо этого, авторы отмечают возможность масштабирования данного синтеза для проведения биологических испытаний без потерь оптической чистоты.

ИсЧжу и соавторы [21] описывают схему получения 6-арилзамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов с применением палладиевого катализатора и микроволнового излучения (рис. 16).

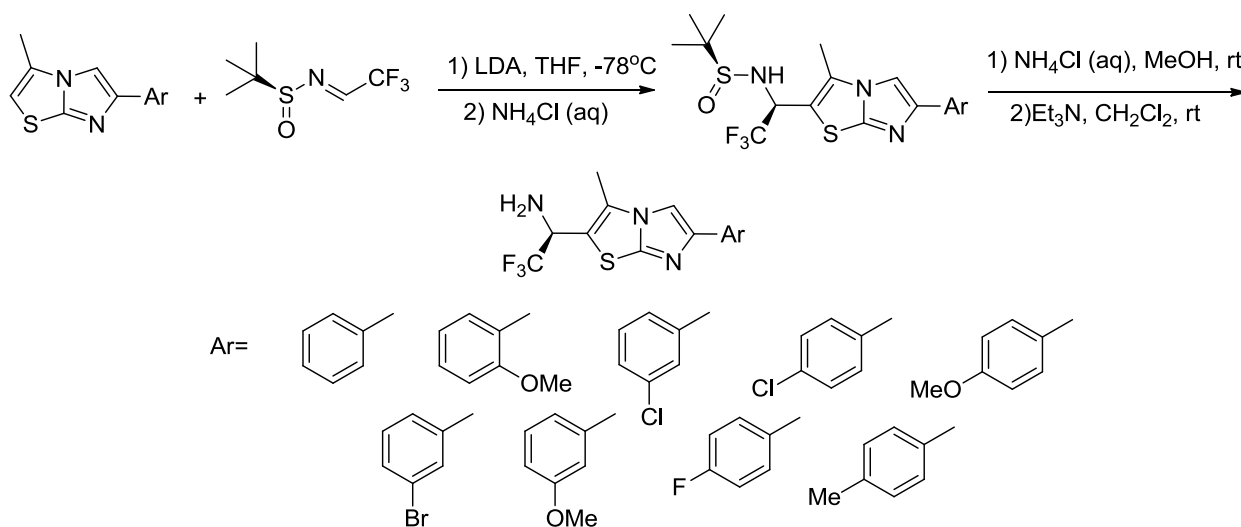


Рисунок 15 – Модификация по Манниху

Авторы много внимания уделяют механизму протекающей реакции, подбору условий, палладиевой соли, основания, растворителя. Данный

большой объем работы поможет для дальнейшей модификации полученных структур, а также при изучении биологических свойств продуктов.

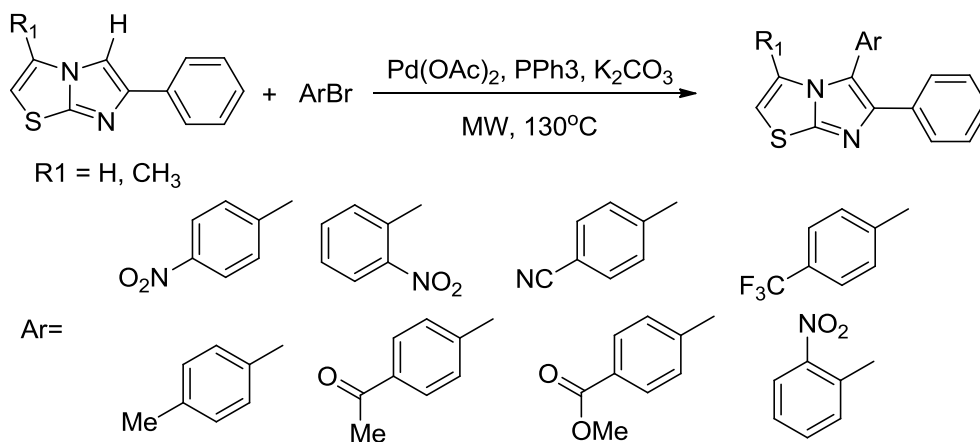


Рисунок 16 – Получение 6-арилзамещенных имидазо[2,1-*b*]тиазолов

Использование солей палладия также может стать препятствием в применении данного метода в связи с их дороговизной.

Ученые из Египта также обратили внимание на возможность добавления дополнительных гетероциклических фармакофорных структур в структуру имидазо[2,1-*b*]тиазола [22]. Так, авторы успешно привели к исходной структуре пиразоло[1,5-*a*]триазиновую, пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновую и имидазо[1,2-*b*]пиразольную структуры. Для этого исходный имидазо[2,1-*b*]тиазольный цикл подвергали ряду превращений, которые приводили к полупродукту, на основе которого уже и проводили модернизацию (рис. 17).

В работе представлены как электронодонорные, так и электронакцепторные заместители в соответствующих гетероциклах, что свидетельствует об универсальности предлагаемых подходов. Все из представленных соединений обладают широким спектром потенциальной биологической активности.

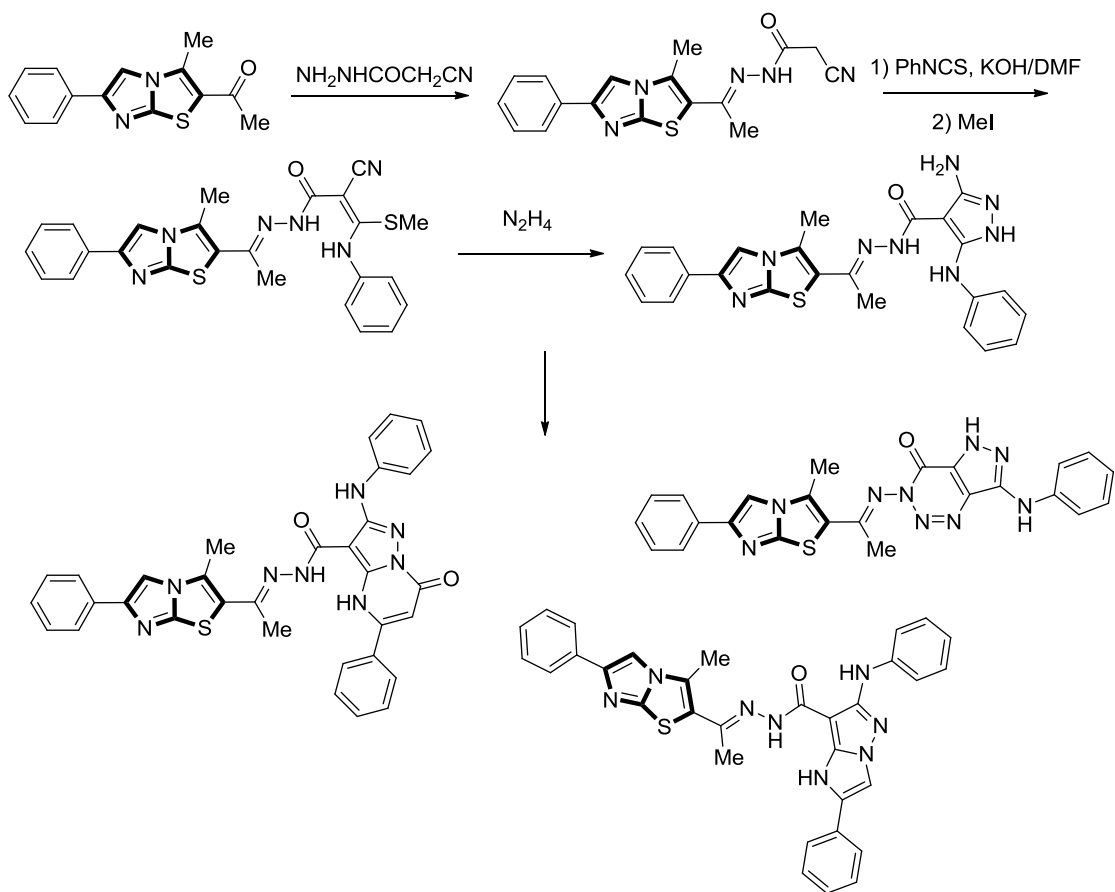


Рисунок 17– Модификация имидазо[2,1-*b*]тиазола

Помимо представленных на рисунке 17 структур, авторы приводят в работе множество структур с различными заместителями и комбинациями гетероциклических составляющих.

АлдоАдреани и соавторы представили свои исследования по получению потенциальных противораковых агентов и их дальнейшим биологическим испытаниям [23]. В качестве целевых молекул ими были выбраны имидазо[2,1-*b*]тиазольные гидразонные структуры, которые получают последовательной модификацией исходных структур. Исследования показали, что среди полученных соединений (рис. 18) многие обладают биологической активностью относительно циклинзависимых киназ (соединения, содержащие нитрогруппы были более эффективными). Исследования проводились на трех клеточных линиях рака – NCI-H460 (рак легких), MCF7 (рак груди) и SF-268. Два соединения из серии показали при

концентрации 10^{-5} М эффективность выше, нежели стандартный препарат амринон.

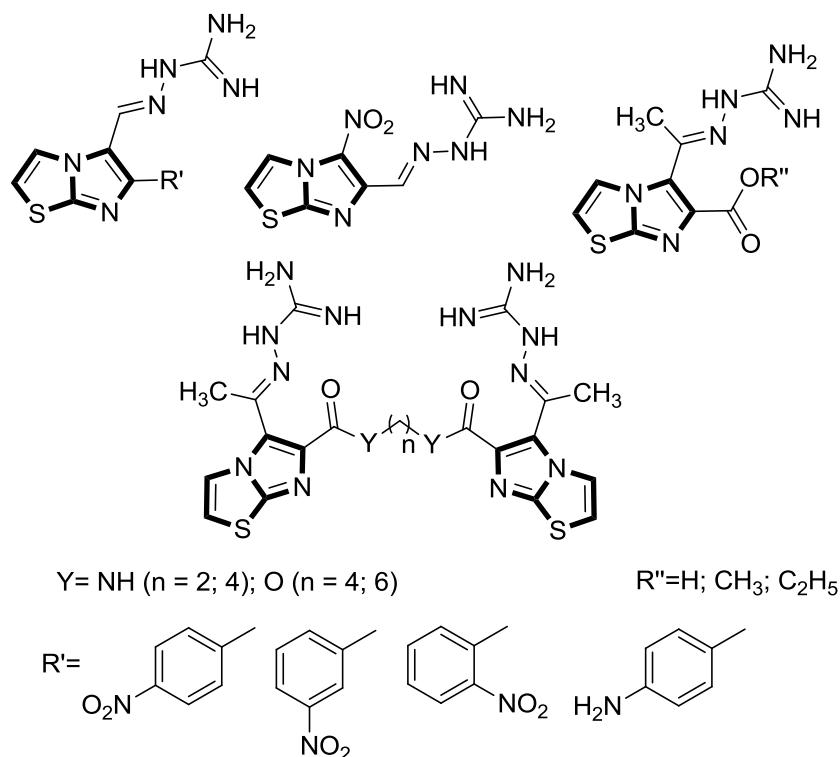


Рисунок 18 – Биологически активные гетероциклические гидразоны

Турецкие ученые в своей работе [24] раскрыли результаты своей работы по синтезу новых замещенных 6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*]тиазолов, а также об оценке их цитотоксичности относительно более чем 60 клеточных линий рака. Строение всех структур было подтверждено с использованием ¹H и ¹³C ЯМР, а также ИК-спектроскопии (рис. 19). Выходы всех продуктов были почти количественные (95 – 98 %), однако были изучены и синтезированы только соединения, содержащие электронодонорные группировки. Исследовалась активность относительно клеток линий лейкемии CCRF-CEM, K-562, MOLT-4, RPMI-8226; линий немелкоклеточного рака легких A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522; линий колоректального рака COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620; линий рака центральной нервной системы SF-268, SF-295,

SF–539, SNB–19, SNB–75, U251; линий меланомы LOX IMVI, M14, SK–MEL–2 и многих других линий. Одно из соединений продемонстрировало наномолярную активность против рака простаты.

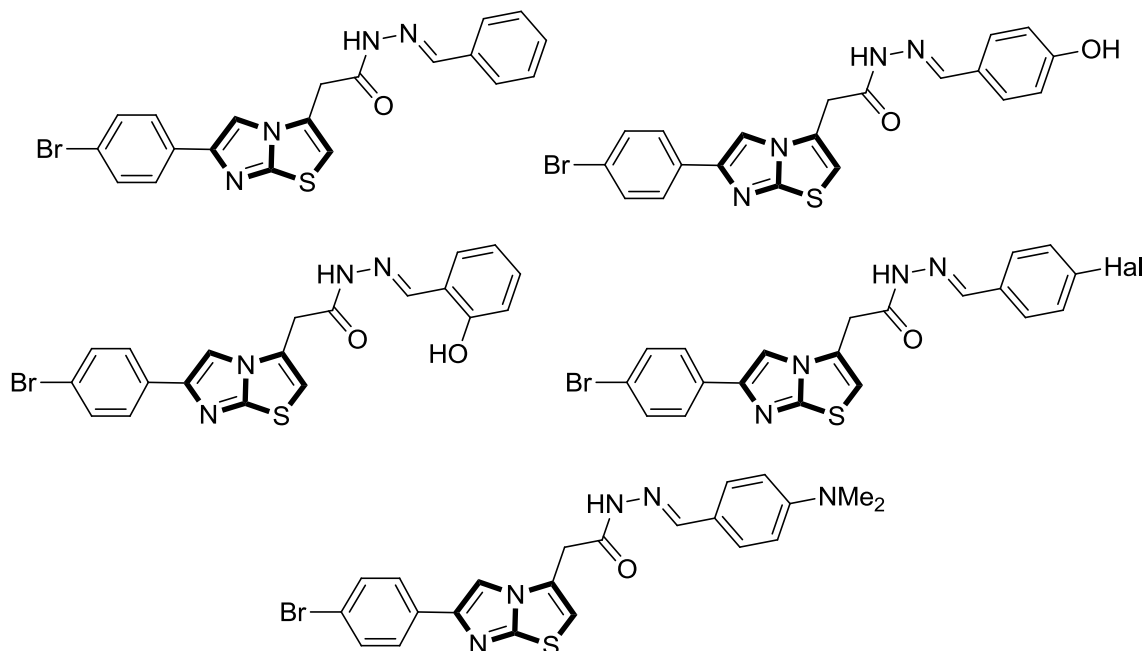


Рисунок 19 – Активные цитотоксичные соединения

Роберта Будреси и соавторы в своей статье за 2008 год описывают получение ими ряда молекул, содержащих в своем составе имидазо[2,1-*b*]тиазольное ядро и дигидропиридиновый фрагмент [25]. Крайне низкие выходы целевых продуктов (8 – 21 %) не остановили исследователей, и они продолжили эксперименты в данной области, варьируя заместители и условия. В результате была получена серия молекул, ряд из которых представлен на рисунке 20. Изучение биологической активности показали, что новые соединения имеют сайт связывания схожий сообычнымиарил-дигидропиридинами и являются блокаторами кальциевых каналов L-типа со специфическим фармакологическим поведением. Как и прочие имидазо[2,1-*b*]тиазолы данные структуры проявляют свою активность в инотропной и хронотропнойсердечно-сосудистой деятельности с высокой селективности к бессосудистой ткани. Согласно полученным исследованиям почти все

соединения имеют положительный биологический эффект при микромолярных концентрациях и, в связи с наблюдаемым фармакологическим поведением, они могут быть использованы в качестве перспективных агентов для лечения таких заболеваний, как гипертрофия ишемии и миокарда.

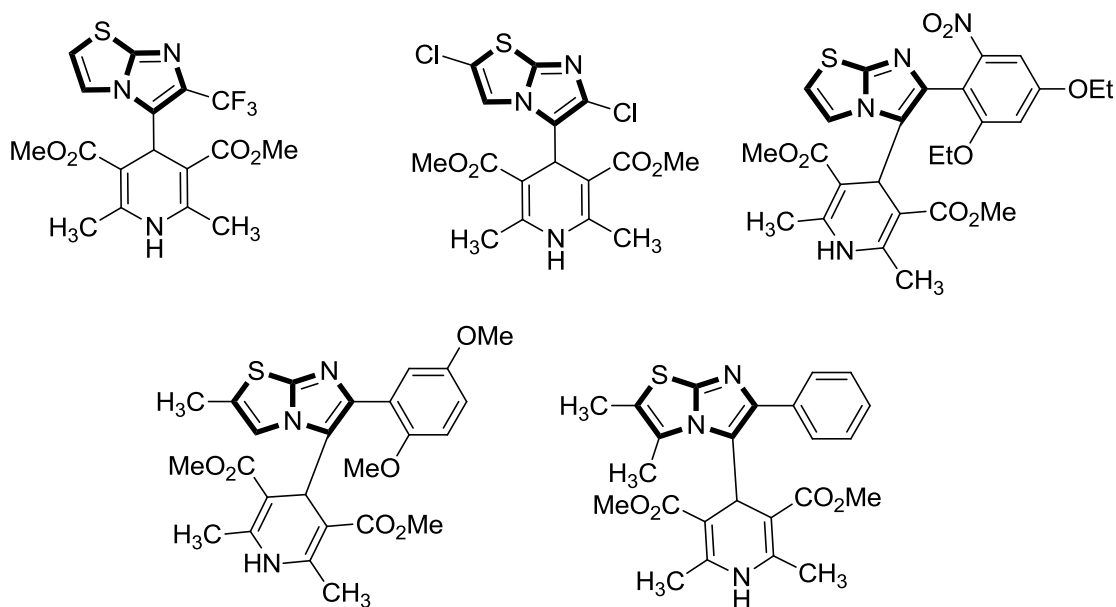


Рисунок 20 – Примеры молекул полученных Будреси

Ученые из Египта также изучали активность ряда смешанных гетероциклов про множества линий клеток рака [26] и отметили эффективное взаимодействие имидазо[2,1-*b*]тиазольного фрагмента и пиразольного. Исследования *invitro* показали, что некоторые из соединений имеют эффект против линий раковых клеток CNSSNB-75 и RenalUO-31 при концентрации активного компонента 10 μ M. Сравнительный анализ указывает, что соединения имеют значительную корреляцию с рапамицином (ингибитор mTOR); фармакологические профили трех из них (рис. 21) совместно с их противоопухолевой активностью и данными по токсичности, позволяют предложить их в качестве предшественников лекарственных веществ.

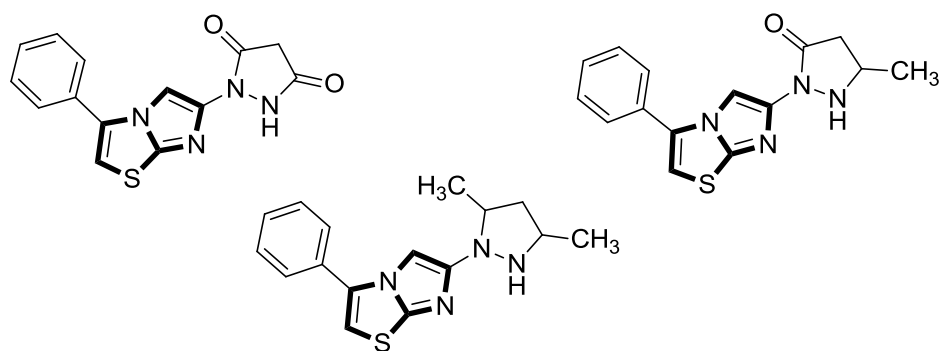
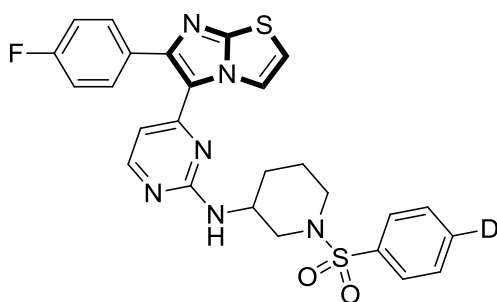


Рисунок 21– Потенциальные предшественники лекарственных веществ

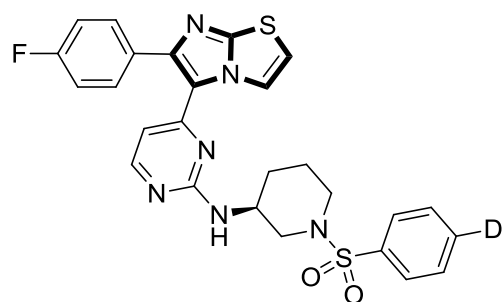
Мухамед Абдель–Максауд и соавторы изучали ранее полученные и используемые для лечения рака соединения (рис. 22) и с использованием технологий *insilico* предположили более эффективный агент, чем используемый ранее, и разработали для него схему синтеза (рис. 23) [27].

Все промежуточные соединения, получаемые в ходе синтеза, проведенного Мухамедом Абдель – Максудом, также были оценены в качестве противораковых агентов. Для этого были использованы 57 клеточных линий раковых клеток 9 разных типов.

Но лишь одно из них – целевое, конечное соединение – проявило ожидаемо высокую активность, выше чем используемое стандартное лекарственное вещество – сорафениб – относительно восьми разнообразных клеточных линий. IC_{50} продукта для линий V600E–B–RAF и C–RAF составила 39.9 nM и 19.0 nM, соответственно.



$IC_{50}(V600E-B-RAF)=0.458\mu M$



$IC_{50}(V600E-B-RAF)=0.023\mu M$

Рисунок 22 – Ранее полученные соединения

Вещества, которые показали наиболее высокие степени ингибирования жизнедеятельности раковых клеток при концентрации 10 μM , были подвергнуты дальнейшим исследованиям.

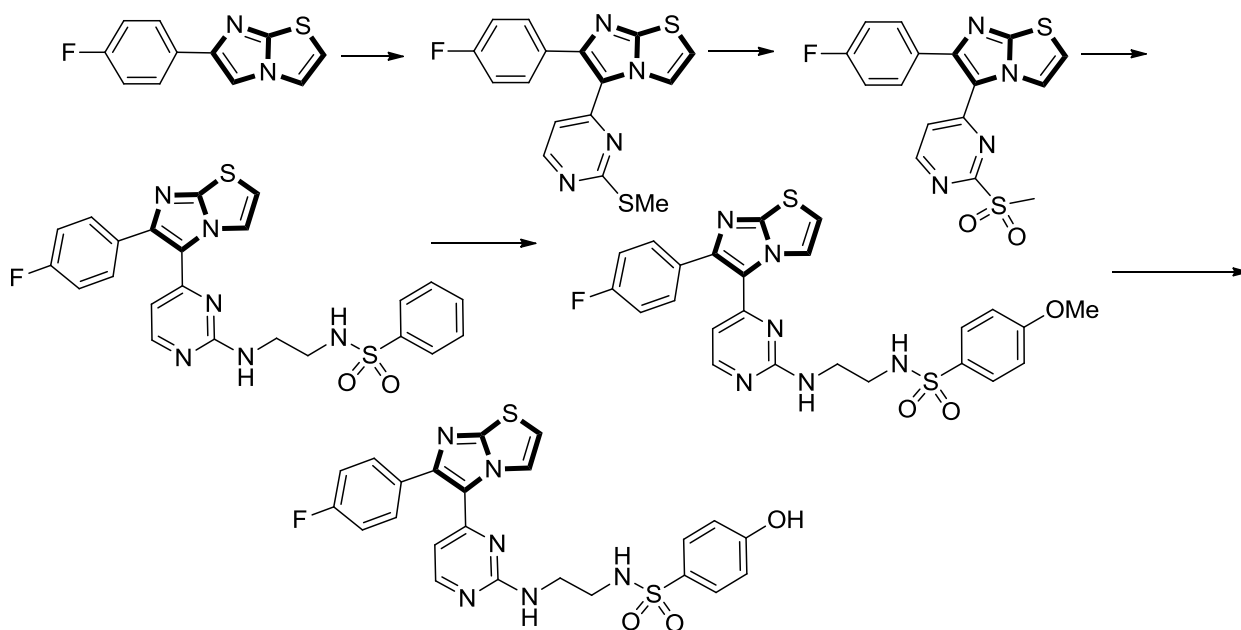


Рисунок 23 – Схема, предложенная Абдель–Максаудом

Ученые из Китая тоже описали свой опыт изучения биологической активности 6-фенилзамещенных производных имидазо[2,1-*b*]тиазола [28]. Они занимались поиском эффективных ингибиторов протеинкиназ, то есть потенциальных противораковых агентов. В качестве исследуемых киназ выступали такие протеинкиназы, как Hela, FLT3, MV4-11, ErbB2, GSK3, FGFR2, EGFR, TrkB, KDR и другие. В результате исследований группа ученых провела синтез ряда продуктов (некоторые из них представлены на рисунке 24), для которых был проведен SAR-анализ.

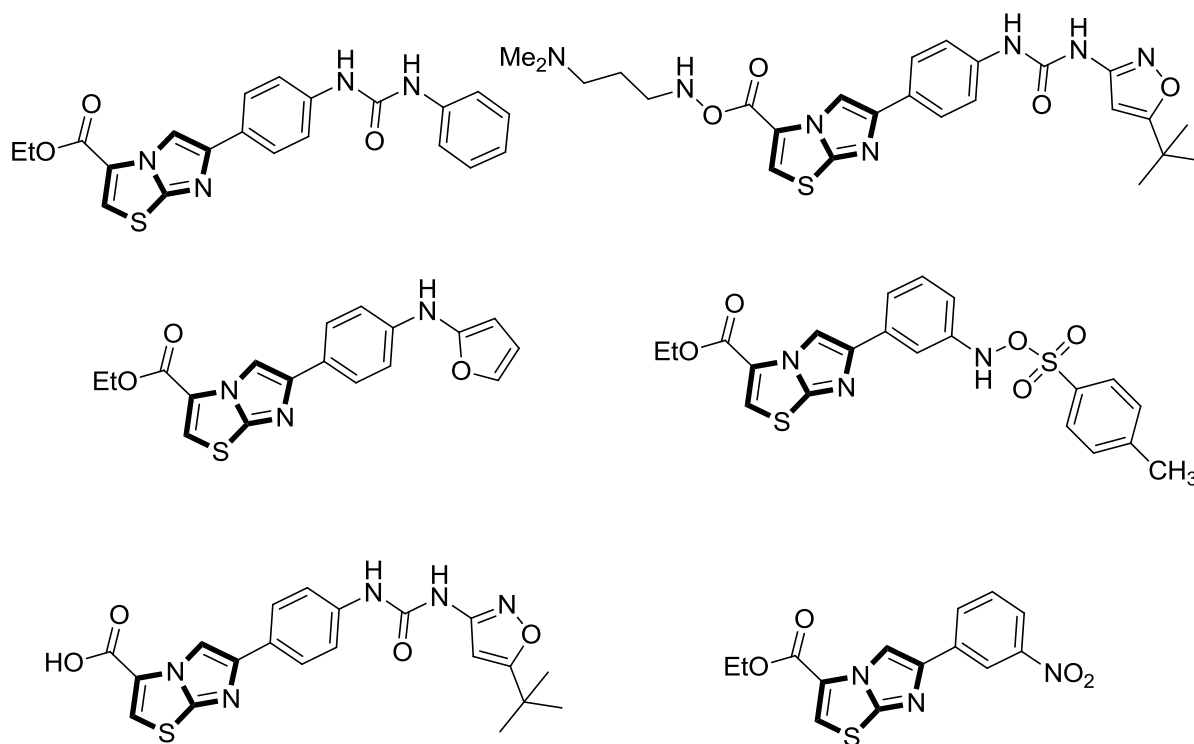


Рисунок 24 – Результаты работы Лина и соавторов

Он показал, что большинство соединений имеют активность против FLT3–зависимого острого миелобластного лейкоза человека клеточной линии MV4–11, но слабую активность против FLT3–независимого рака шейки матки клеточной линии Hela. Среди соединений были выделены три наиболее эффективные, одно из которых проявило очень высокую активность в мобильных (MV4–11 IC_{50} = 0.002 μ M) и ферментативных (FLT3 IC_{50} = 0.022 μ M) анализах. Также для этой структуры–лидера был проведен анализ механизма действия и его токсичности.

Таким образом, основная область применения имидазо[2,1–b]тиазолов – медицинская и фармацевтическая химия. Проведенный анализ показывает, что основной вектор модификации исходной структуры – введение в 6 положении арильного заместителя; а также создание смешанных гетероциклических систем, путем добавления в положения 2,3 и 5 через мостиковые группы (как правило, используются связи NH–CO–R либо NH–N=R) гетероциклических фрагментов. Большинство получаемых такой

модификацией структур обладают как минимум микромолярной активностью против некоторых клеточных линий рака. Добавление таких фармакофорных групп, как CF_3 , SO_3R , также приводит к увеличению эффективности имеющихся свойств и появлению новых.

1.4 Методы определения биологической активности

Одной из наиболее важных характеристик органических молекул является их биологическая активность. Она складывается из ряда составляющих, а именно: основной или целевой эффект, побочные эффекты, способность к адсорбции в организме, образующиеся метаболиты в процессе пребывания вещества в организме, токсичность. Данные темы находятся в ведении таких наук, как фармакодинамика, фармакокинетика. Ряд вопросов возможно решить собственно до проведения синтеза с использованием методов *insilico*, опираясь на квантово–химические расчеты и QSAR–анализ. Компьютеризованные расчеты физико–химических свойств позволяют предсказывать поведение молекул в организме, а расчет связывания молекулы с рецептором–мишенью позволяет в дальнейшем сократить время реального исследования *invitro*, предлагая наиболее вероятные сферы применения синтезируемых молекул. Поиск количественных соотношений структура–свойство (или как его чаще называют –QSAR–анализ) позволяет по структуре химического соединения предсказывать его свойства, основываясь на ранее синтезированные аналоги, содержащие данные структурные фрагменты. Данный метод основан на применении математической статистики и машинного обучения для построения моделей, позволяющих по описанию структур химических соединений предсказывать как качественно, так и количественно их свойства (физические, химические, биологическую активность).

Хотя данные методы имеют достаточно высокую долю точности, имеет место погрешность, а в случае классов ранее не описанных –

неопределенность в расчетах. Для непосредственной оценки критериев биологической активности возможно применение методов *invitro* и *invivo*, а также ряда смежных методов. Например, липофильность – важный критерий, характеризующий способность целевого вещества распространяться по организму – можно определять с применением ряда хроматографических методов анализа, таких как обращенно–фазная тонкослойная хроматография [29–31], высокоэффективная жидкостная хроматография [32], мицеллярная жидкостная хроматография [33], иммобилизованная липосомная хроматография.

1.5 QSAR–анализ

Модели QSAR–анализа наиболее часто используются на стадии оптимизации, когда несколько сходных молекул были определены *invitro* в качестве активных против заданных молекул–мишеней. На данном этапе ученые направляют свои усилия на: обеспечение максимальной эффективности; повышение всасывания, распределения, метаболизма, экскреции соединения в качестве возможного лекарственного средства; снижение до минимума токсичности. Модели QSAR могут помочь выбрать наилучшие молекулы в списках кандидатов для экспериментальной проверки, а также дать подсказки, какие изменения в структуре приведут к желаемым изменениям биологической активности [34].

Например, ученые из Польши [35] в своей работе описывают применение метода количественных соотношений структура–свойство для определения дескрипторов, которые определяют биологическую активность полученных ими соединений. Анализ проводился среди 42 различных соединений (некоторые из представленных на рисунке 25), исследуемой активностью была выбрана антипролиферативное действие против некоторых клеточных линий рака (HeLa, CEM, L1210). Вычисления проводились по методу Кеннора Стоуна, с применением комбинаторного

подхода к вычислению множественной линейной регрессии. В результате были получены три уравнения с тремя переменными для изучаемых линий рака. Они показывают, что липофильность, электронный и стерический факторы являются решающими для силы антипролиферативной активности. Для лучшего из уравнений коэффициент детерминации лежит в пределах 0.887 – 0.924.

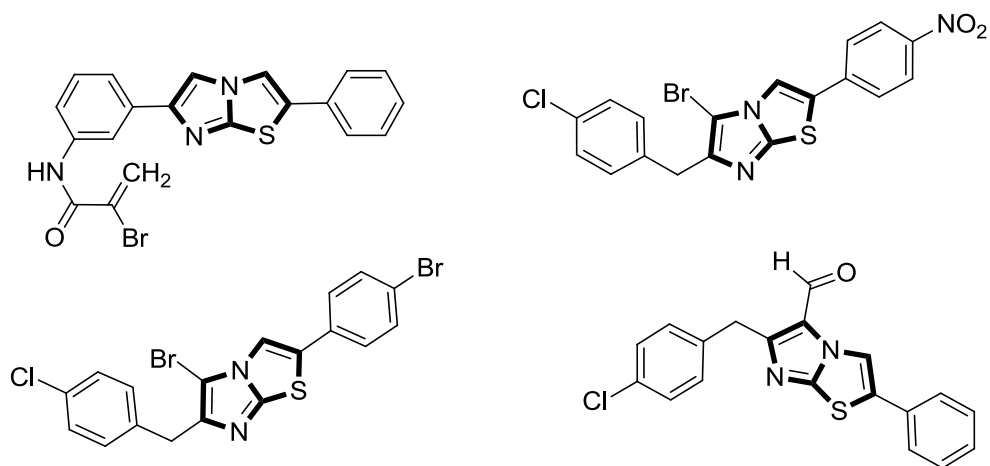


Рисунок 25 – Соединения для QSAR–анализа

Мустафа Ер и соавторы поделились своим опытом в QSAR–анализе и молекулярном докинге ряда производных имидазо[2,1-*b*]тиазола [36]. В качестве исследуемой активности ими была выбрана антифунгицидная активность, которая сравнивалась относительно таких видов, как *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum f. sp. Lycopersici* и *Verticillium dahliae*. В качестве положительного стандарта использовался известный препарат – тирам, а в качестве отрицательного стандарта – диметилсульфоксид. QSAR–анализ полученных соединений показал, что наличие тиофеного заместителя и электроноакцепторных группировок положительно сказывается на оказываемом эффекте. И, наоборот, наличие электронодонорных групп влияет отрицательно. Самым активным соединением оказалось имеющее циано–группу в качестве заместителя, наименее активным –OCH₃ (рис. 26).

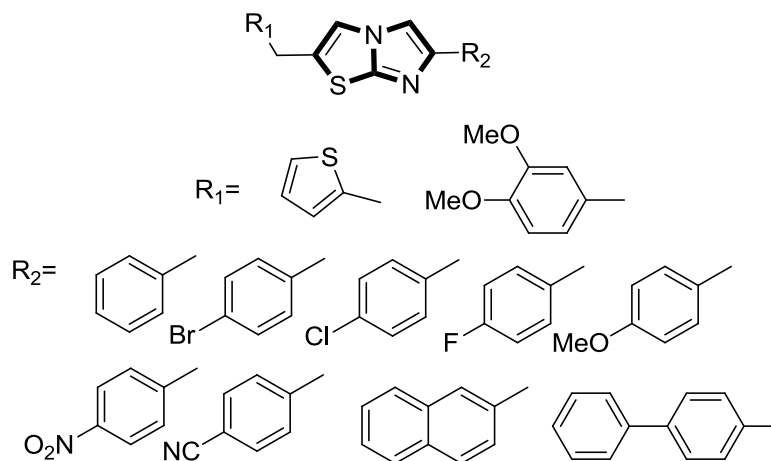


Рисунок 26 – Исследуемые антифунгицидные агенты

Одной из разновидностей QSAR-анализа является применение 3D-QSAR анализа, в котором, как правило, путем варьирования заместителей находят такие молекулы, которые имеют наилучшее связывание с молекулой-мишенью. Но для этого метода тоже характерны некоторые трудности, например, проблема конформационной лабильности. Она заключается в том, что в ходе взаимодействия с рецептором молекула лиганда приобретает конформацию, не соответствующую глобальному минимуму энергии. Для её решения вносят какие-либо корректировки и поправки, подгоняя конформацию, уточняя энергетические аспекты. Одним из самых популярных методов является 3D-QSARCoMFA, который заключается в подгонке поля, в результате чего минимизируются различия в сумме стерических и электростатических энергий.

Корейские ученые при анализе взаимодействия полученных ими пиридиламинотиазолов успешно использовали метод 3DQSAR-анализа для определения наилучших заместителей при связывании с рецептором киназыChk1 [37]. Для подгонки был использован метод CoMFA с использованием двух различных схем выравнивания, при этом 4 соединения из всей выборки были отброшены. Использование этого метода, а не каких-

либо других было подтверждено с использованием метода наименьших квадратов. Для шести наилучших соединений была получена зависимость активности от ряда параметров с коэффициентом детерминации 0.972. Некоторые из изучаемых соединений представлены на рисунке 27.

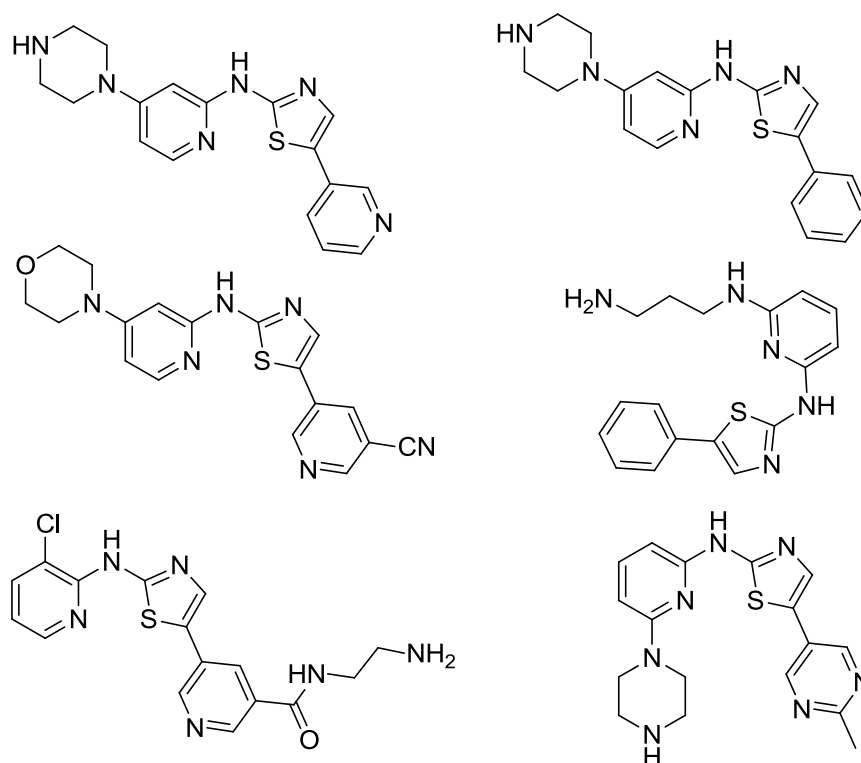


Рисунок 27 –Объекты 3DQSAR–анализа

Одним из преимуществ метода QSAR–анализа является возможность его применения для больших библиотек разнообразных соединений, при этом распределение и классификация молекул в отдельные группы может происходить различными способами. К ним относятся ряд методов, которые делятся на случайные и самоорганизующиеся, например многослойный перцептрон, метод опорных векторов, алгоритм случайного леса. Многослойный перцептрон – математическая модель восприятия информации кибернетическим мозгом (программой), при которой один алгоритм обратного распространения ошибки обучает все слои. Метод опорных векторов – набор алгоритмов, использующихся для задач классификационного и регрессионного анализа (к которым и относится

QSAR–анализ). Алгоритм случайного леса – один из алгоритмов машинного обучения, который заключается в использовании группы решающих деревьев ("да/нет" схемы).

Кью и соавторы [38] использовали методы QSAR–анализа для изучения активности ряда ингибиторов рецептора человеческого эпидермального фактора роста (HER2). В их библиотеке были представлены 868 разнообразных соединений, которые проявляли себя в качестве ингибиторов HER2. Для классификации и проведения анализа были применены многослойный перцептрон, метод опорных векторов, алгоритм случайного леса.

Метод опорных векторов показал наилучшие результаты, которые согласовались с другими методами, а полученная таким образом модель имела точность 90.27 %. Структурные фрагменты, содержащиеся в наиболее активных молекулах представлены на рисунке 28 под литерой А, а фрагменты в наименее активных – В.

Анализ дескрипторов показал, что электроотрицательность неподеленной пары электронов и π –электроотрицательность имеют наилучшую корреляцию с ингибированием исследуемого рецептора.

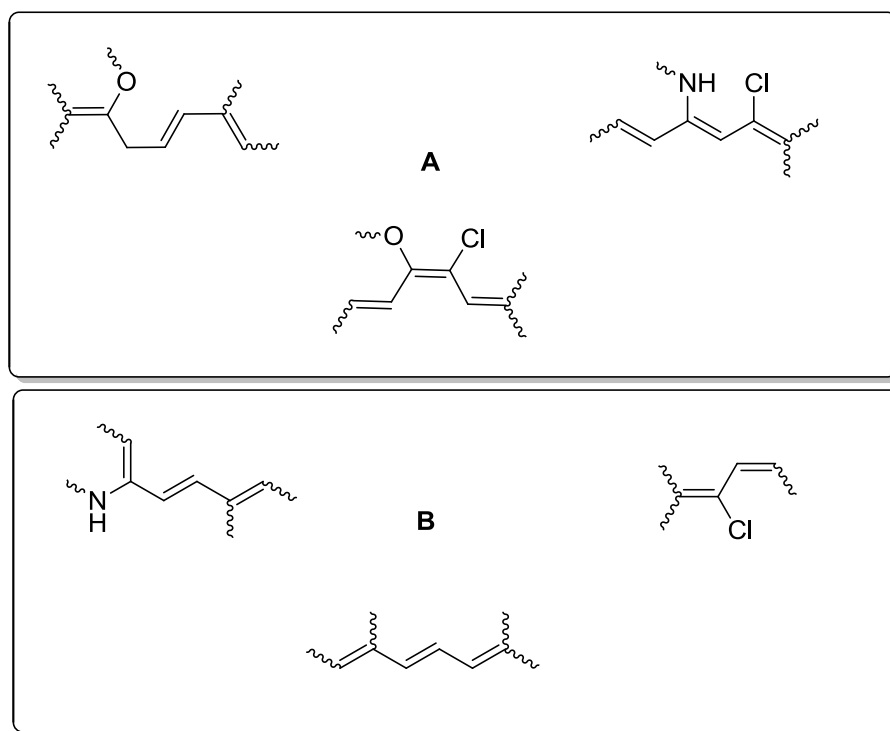


Рисунок 28 – Фрагменты наиболее и наименее активных ингибиторов

1.6 Липофильность как мера биологической активности

Как уже говорилось ранее, липофильность является одной из ключевых характеристик биологически активных веществ, зная её можно успешно предсказывать кинетику и динамику поведения вещества в организме, способность попадать в клетки через фосфолипидные мембранные барьеры. Она также активно применяется в QSAR–анализе. Именно поэтому очень важно точно определить значение $\log P$. Для решения этой задачи имеется много инструментов, которые в общем случае делятся на расчетные и экспериментальные методы.

Известно как минимум несколько десятков разнообразных расчетных методов для прогнозирования липофильности, начиная от простых методов, которые оперируют несколькими простыми дескрипторами, заканчивая сложными многопараметрическими алгоритмами на основе нейронных сетей с участием тысячи факторов корреляции. Хотя эти методы удобны и

наглядны, они иногда выдают достаточно большие ошибки при расчете, что можно решается загрузкой в систему экспериментальных данных, по которым можно провести калибровку получаемых на выходе данных. Именно поэтому, даже в наши дни экспериментальные методы определения $\log P$ более распространены [39].

Коконарзчик и соавторы в своей работе [40] описывают исследование зависимости биологической активности от липофильности. Липофильность при этом рассчитывается методами *insilico*, а биологическая активность – сродство к рецепторам σ_1 и σ_2 измерялась методами *invitro*. Вещества, которые имеют высокую степень сродства к рецепторам σ_1 и σ_2 могут применяться в качестве обезболивающих, при психозах, алкоголизме, наркозависимости. Исследовались спироциклические тиофены и аналогичные им тиазольные структуры (рис. 29). Было показано, что степень сродства к рецепторам у тиазольных структур выше, что согласуется с более высокими показателями липофильности (она выше на 1.5–2.0 единицы чем у соответствующих спиротиофенов). Увеличение липофильности связано с увеличением подвижности атомных групп за счет разрыва жесткой связи, имеющей место в спироцикле.

Польские ученые, также задавшиеся вопросом надежности расчетных методов нахождения $\log P$, сравнивали разные методики расчета молекулярной липофильности с экспериментальными данными [41–43]. Расчет проводился с использованием программного обеспечения ALOGPS 2.1 с использованием семи разных алгоритмов: AClogP, ALOGPs и MLOGP рассчитывали значение липофильности опираясь на топологию целой молекулы; KOWWIN– на основе отдельных фрагментов; ALOGP, XLOGP2 и XLOGP3 – рассчитывали каждый атом в молекуле по отдельности. Полученные данные после усреднения сопоставили с полученными с помощью ОФ ВЭЖХ, результаты отличались на сотые доли процента. В качестве исследуемых веществ были выбраны эфиры ацикловира –

лекарственного препарат с низкой биодоступностью, который применяется для лечения герпеса (рис. 30).

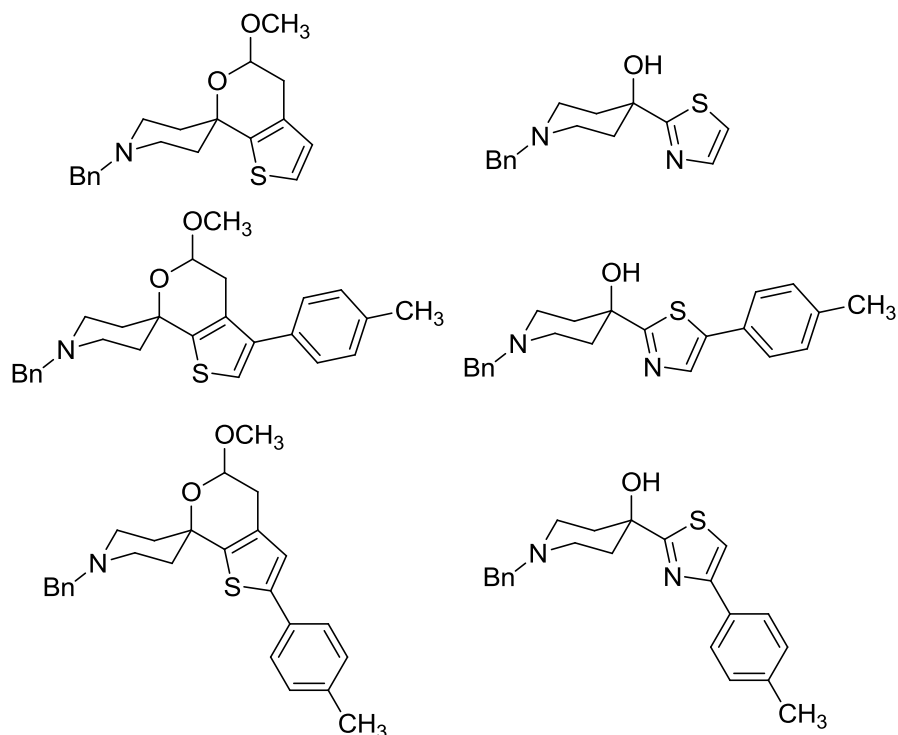


Рисунок 29 –Спироциклы и соответствующие им тиазолы

Данное исследование, доказывающее сходимость расчетной и экспериментальной липофильности, позволяет в дальнейшем оптимизировать структуру ацикловира *insilico* с целью увеличения его биодоступности.

Рената Студзинска и коллеги также оценивали липофильность ряда тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, которые могут обладать высокой биологической активностью, наподобие с имидазо[2,1-*b*]тиазолами [44]. Для них были получены значения $\log P$ с использованием методов жидкостной хроматографии и некоторых методов *insilico*.

Авторы отмечают, что полученная экспериментально липофильность для данных соединений соответствует одному из условий правила Липински

они могли бы служить предшественниками для лекарственных веществ (некоторые структуры представлены на рисунке 31).

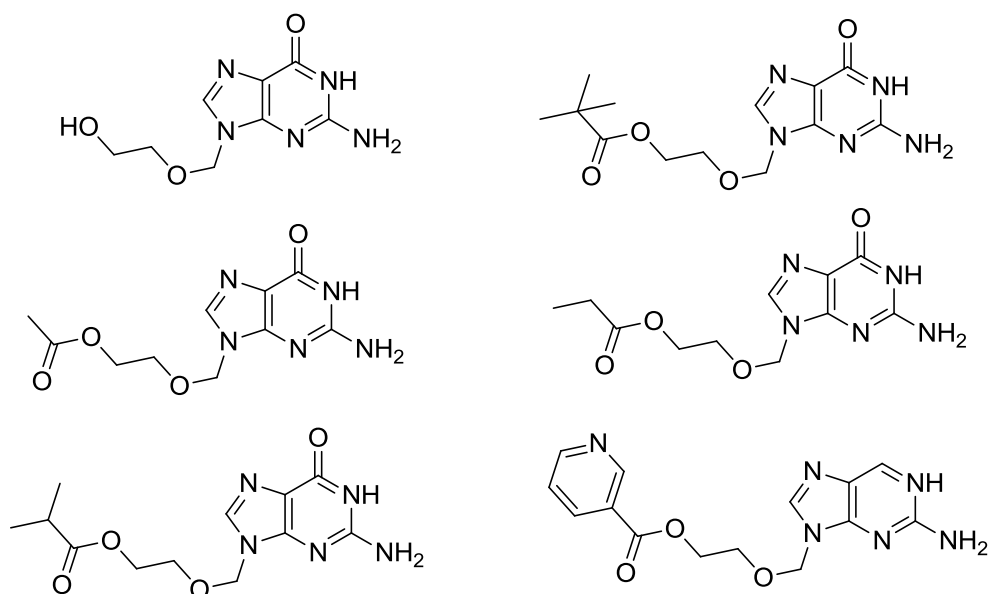


Рисунок 30 – Эфиры ацикловира

При этом данные, полученные экспериментально сильно отличались от расчетных – в некоторых случаях программа выдавала отрицательные значения липофильности, в то время как истинные значения липофильности лежали в положительных значениях.

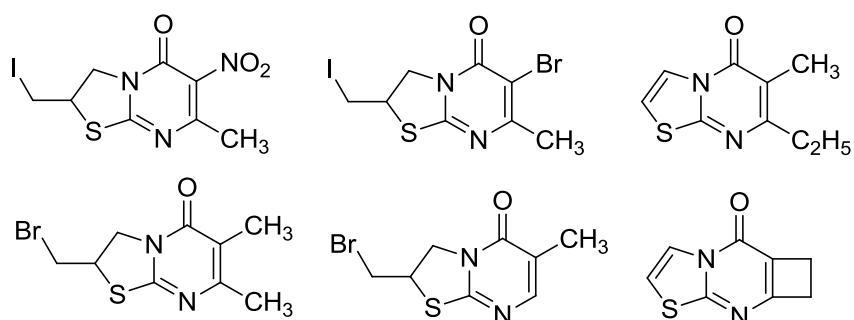


Рисунок 31 – Соединения Студзински и команды

Экспериментальные методы в свою очередь делятся на прямые и косвенные методы. В случае прямого определения логарифма распределения в системе *n*-октанол/вода измеряют непосредственно отношение концентрации исследуемого вещества в *n*-октанольной фазе и в водной фазе.

Двумя общепринятыми методами прямого определения *logP* являются метод встряхивания в колбе и метод медленного перемешивания. В качестве альтернативы им можно предложить потенциометрическое титрование [45], использование магнитного нано-адсорбента и многие другие методики. Несмотря на свою точность, данные методы имеют ряд ограничений и недостатков, а именно: определение *logP* только от -2 до $+4$, требуются затраты большого количества времени и труда, также необходимы относительно большие количества чистых веществ.

В статье за 2017 год описывается применение нескольких различных непрямых методов оценки липофильности и их сравнение между собой [46]. В качестве объектов исследования были выбраны ряд новых гетероциклических соединений (рис. 32). Измерения происходили с помощью мицеллярной электрокинетической хроматографии (МЭХ) и обращенно-фазной тонкослойной хроматографии.

Для исследования веществ методом МЭХ был использован прибор Beckman P/ACE MDQ на рабочей длине волны 220 нм, растворы готовились разбавлением 0.5 мг образца в 500 μ Л метанола и добавлением буферного раствора с pH 7.0. Тонкослойная жидкостная хроматография проводилась на пластинках RP-18 F254Sc разбавлением веществ 5 мг/мл.

В качестве элюента использовался градиент ацетонитрил/буферный раствор TRIS (pH 7.4) с соотношением от 20 до 90%. Результаты разных экспериментов показали хорошую сходимость с коэффициентом детерминации 0.784. Дальнейшие исследования показали высокую корреляцию между липофильностью и ингибированием холинэстеразы.

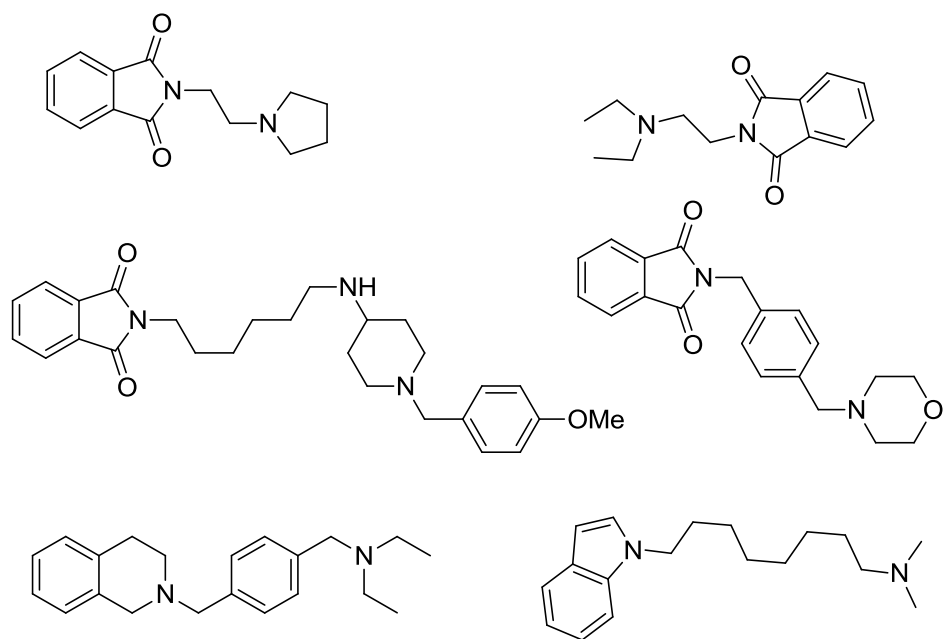


Рисунок 32 – Некоторые из веществ, для которых исследовалась липофильность

В качестве одного из самых эффективных непрямых методов определения коэффициента распределения н-октанол/вода является обращенно-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ ВЭЖХ). Данный метод предлагает экспрессность, воспроизводимость, широкий диапазон действия и онлайн контроль результатов. Также низкая чувствительность к примесям, малые дозы образцов и один единственный параметр продуктов (время удерживания) сделали этот метод крайне востребованным среди ученых всего мира [47]. Конечно, имеется и ряд недостатков – соединения, являющиеся сильными основаниями или сильными кислотами, металлокомплексы, как правило, при использовании ОФ ВЭЖХ дают результаты менее точные, нежели традиционные методы.

Индекс липофильности, который измеряется с использованием ОФ ВЭЖХ обозначается как логарифм фактора удерживания $\log k$ и находится по уравнению 1:

$$\log k = \log\left(\frac{t_R - t_0}{t_0}\right) \quad (1)$$

где t_R – время удерживания исследуемого вещества, а t_0 – время удерживания несорбируемого вещества, как правило, это метанол или нитрит натрия.

Предлагается и более точная формула для расчета логарифма фактора удерживания, которая представлена в уравнении 2:

$$\log k = \log \left(\frac{t_R - t_{отл} - (V_{доп}/F)}{t_0 - t_{отл} - (V_{доп}/F)} - 1 \right) \quad (2)$$

где t_R – время удерживания исследуемого вещества, а t_0 – время удерживания несорбируемого вещества, $t_{отл}$ – время задержки ввода, $V_{доп}$ – дополнительный объем колонки и F – скорость потока подвижной фазы [48].
Переход от логарифма фактора удерживания к логарифму липофильности осуществляется по уравнению 3:

$$\log P = A + B \log k \quad (3)$$

В качестве подвижной фазы в ОФ ВЭЖХ как правило применяют воду (с какими либо добавками) и органические модификаторы. В качестве самых распространенных органических модификаторов выступают метанол и ацетонитрил. Метанол является более близким к воде растворителем и не нарушает её систему водородных связей, а ацетонитрил, напротив, в большей степени похож на органическую фазу. Как и многие органические соединения, биологически активные соединения в некоторой степени диссоциируют в водных растворах, для подавления этого процесса применяются специальные добавки – маскирующие агенты, такие как разнообразные буферные системы, третичные амины и многие другие соединения.

Наиболее часто применимыми неподвижными фазами является силикагель с привитыми группами C18, однако в ряде случаев возможно взаимодействие между исследуемым веществом и силикагелем, ввиду его неравномерного распределения. Для решения данной проблемы возможно

применение нескольких подходов, один из них – использование в качестве подложки химически инертного полимерного материала.

Испанские ученые в своей работе [49] попробовали классифицировать информацию по связи липофильности ряда известных лекарственных препаратов и кислотности молекул. Исследования проводились с использованием ОФ ВЭЖХ на приборе ShimadzuNexeraUHPLC. Была использована колонка AcquityВЕНС18, 50 2.1 мм. В качестве подвижной фазы использовалась смесь ацетонитрил:буферный раствор 1:1, для каждого вещества подбирался свой буфер согласно их *pKa*. Вещества растворялись в метаноле, в качестве нулевого маркера использовался KBr. В результате эксперимента для многих веществ (рис. 33) было выведено общее уравнение, позволяющее предсказывать значение липофильности по значению кислотности.

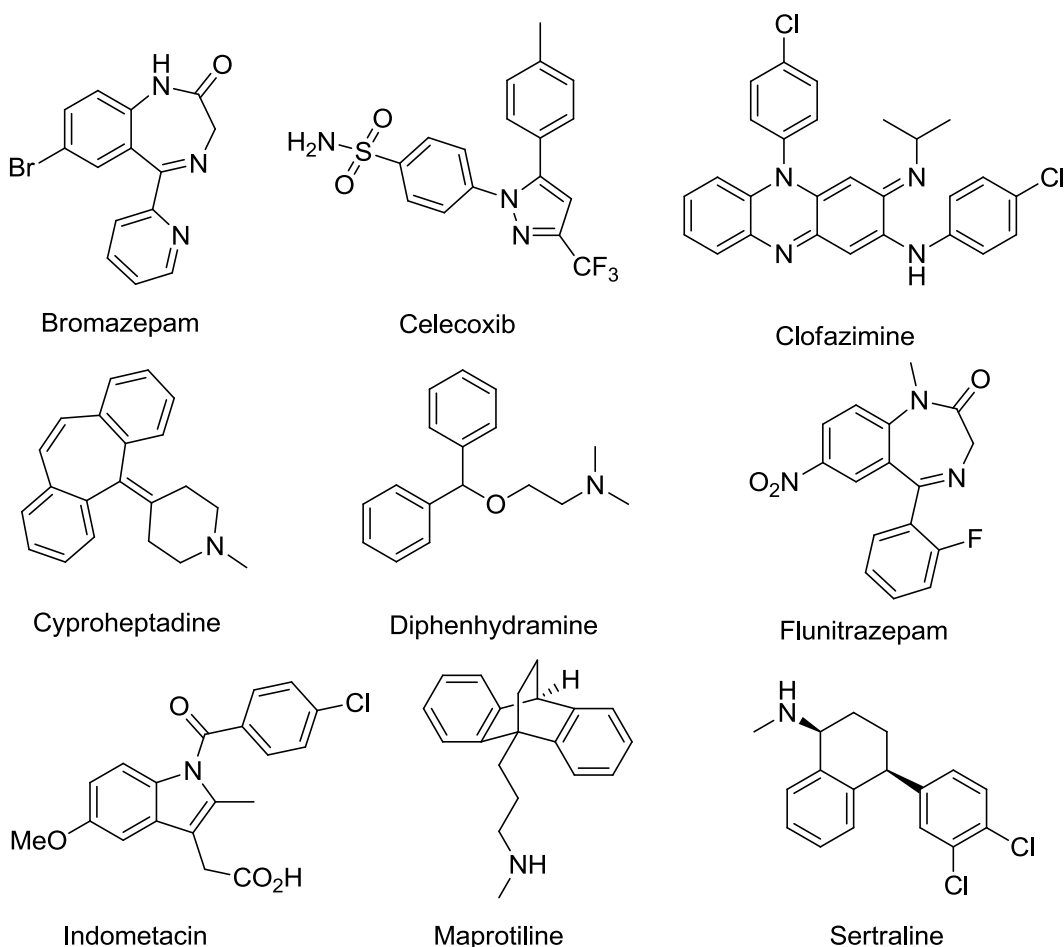


Рисунок 33 – Исследуемые лекарственные препараты

Ученые из Хорватии описали в статье за 2013 год описание изучения липофильности ряда 4-гидроксикумаринов с целью анализа данных QSAR-анализом и их оптимизации молекул для повышения сродства к фосфолипидной мембране [50]. Хроматограммы снимали с использованием ВЭЖХ хроматографа AgilentTechnologiesLtd. (SantaClara, CA, USA) 1100 Сбор данных осуществлялся с использованием программного обеспечения HPChemstation (AgilentTechnologiesLtd.), рабочая длина волны варьировалась от 230 до 254 нм. Были использованы колонки SymmetryC18 (150 мм × 4.6 мм, WatersCorp., U.K.) и IAM.PC.DD2 column (150 мм × 4.6 мм, RegisTechnologies, Inc., USA) при постоянной температуре 25°C. Скорость тока подвижной фазы варьировалась от 1.2 мл/мин при низких pH до 1.0 мл/мин при нейтральном pH. В качестве подвижной фазы использовалась смесь вода : метанол в градиентном соотношении: 0–5 мин, 0–100% MeOH; 5–7 мин, 100% MeOH; 7–7.1 мин, 100–0% MeOH; 7.1–10 мин, 0% MeOH. Необходимость проведения экспериментальных измерений была вызвана неадекватными значениям расчетной липофильности, которые не соответствовали истинным значениям липофильности. Авторы отмечают, что полученные данные помогли им выбрать вектор дальнейшей модификации заданных структур (рис. 34).

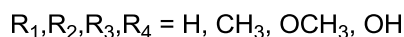
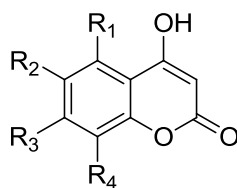


Рисунок 34 – Производные 4-гидроксикумарина

Рудрараджи и соавторы поведали миру о своих [51] исследованиях в области изучения липофильности ряда производных циклена с целью составления ADME-профиля потенциальных противомаларийных агентов

(рис. 35). Для анализа были выбраны 15 новосинтезированных молекул, а также известные ранее молекулы, например циклен, и для каждой из них методом ОФ ВЭЖХ определили показатель $\log P$, который был схож с показателем вычисленным *insilico*. Для анализа использовался прибор Agilent 1100 (Hewlett–Packard Strasse 8, 76337 Waldbronn Germany) с УФ–детектором. Детектирование проводили при длине волн 250–280 нм. Рабочая колонка была Waters X–Bridge C–18 (4.6 мм × 150 мм), в качестве элюента была использована градиентная смесь из ацетонитрила, воды и метанола. Скорость тока элюента составляла 1 мл/мин при рабочем давлении 400 бар. По результатам исследований авторы пришли к выводам, что полученные молекулы и их металлокомплексы отвечают правилу Липински и могут быть использованы для дальнейшей оптимизации.

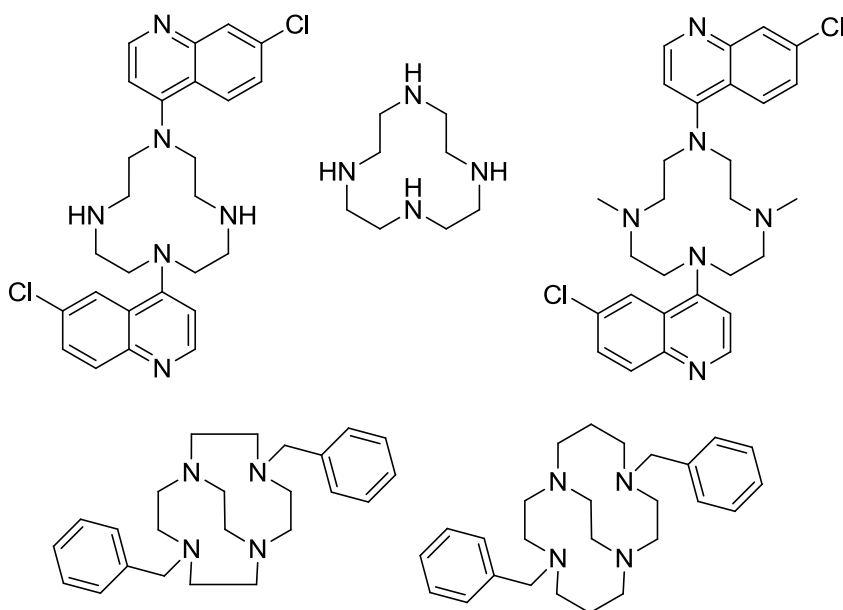


Рисунок 35 –Аналоги циклена

Таким образом, использование метода ОФ ВЭЖХ для определения липофильности потенциальных биологически активных компонентов является точным и экспрессным методом, который при должных настройках

(использование буферных систем, маскирующих добавок, градиентных элюентов) даёт надежные и воспроизводимые результаты.

2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Реагенты и оборудование

Реагенты использовались коммерчески доступные, без дополнительной очистки, если не указано иное.

1. Жидкостный хроматограф фирмы Agilent Technologies 1220 Infinity LC

2. Микрошприц Agilent объемом 50 мкл

3. Метанол для ОФВЭЖХ, 99.9 %

4. Нитрит натрия, х.ч.

5. 2-бутанон, х.ч.

6. Ацетофенон, 99.9%

7. Нафталин, х.ч.

8. Бромбензол, х.ч.

9. Ацетанилид, х.ч.

10. Анилин, 99.9%

2.2 Объекты исследования

В качестве объектов исследования выступают α,β -ненасыщенные кетоны имидазо[2,1-*b*]тиазолов, которые были впервые синтезированы сотрудниками научно-исследовательской лаборатории «Функциональные Гетероциклические Соединения». На рисунке 36 приведены структурные формулы одного из типов изучаемых соединений и их лабораторные шифры.

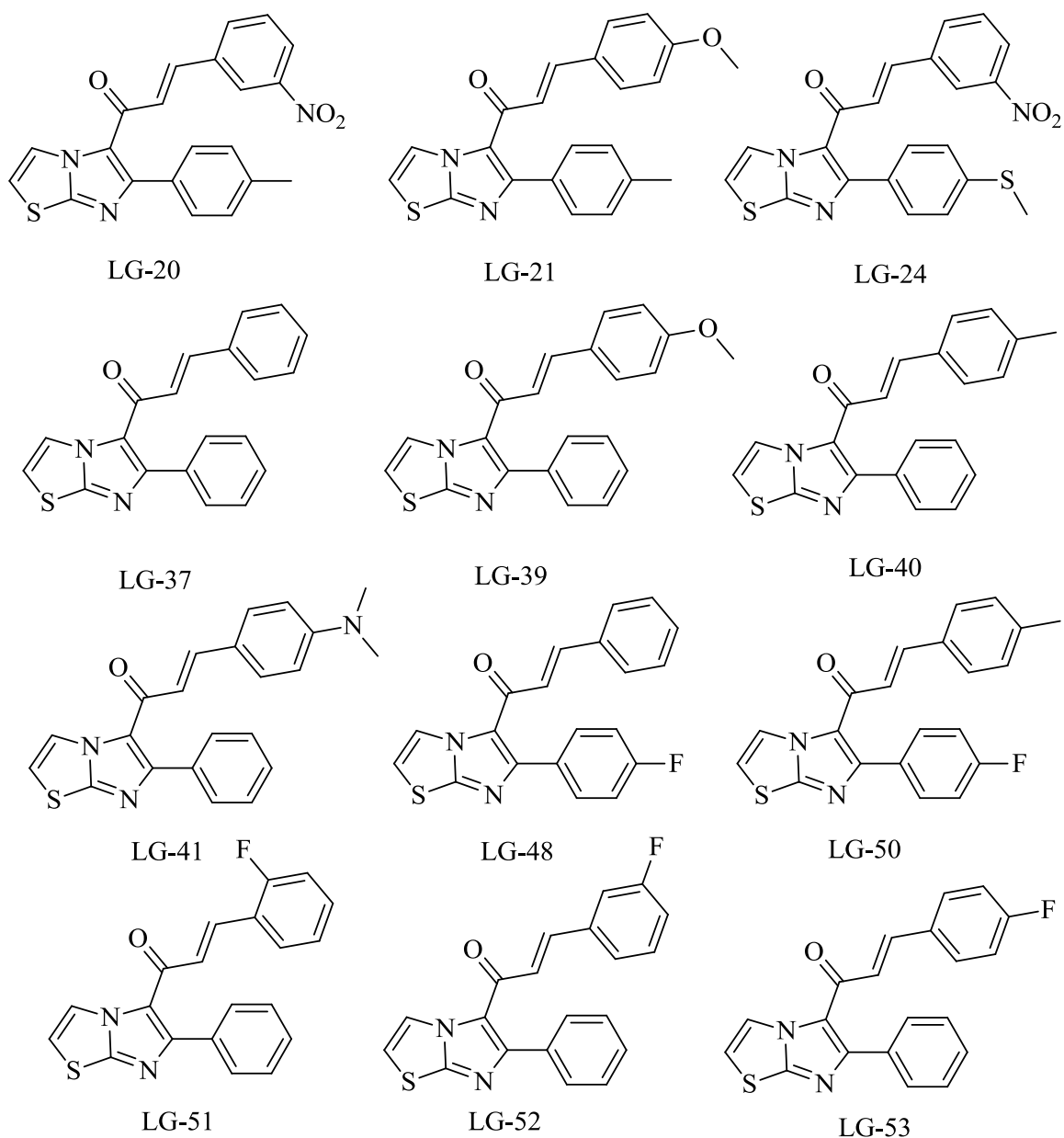


Рисунок 36 – Серия 1 изучаемых соединений

На рисунке 37 представлен второй тип исследуемых производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов, которые отличаются взаимным расположением карбонильной группы и гетероциклического фрагмента.

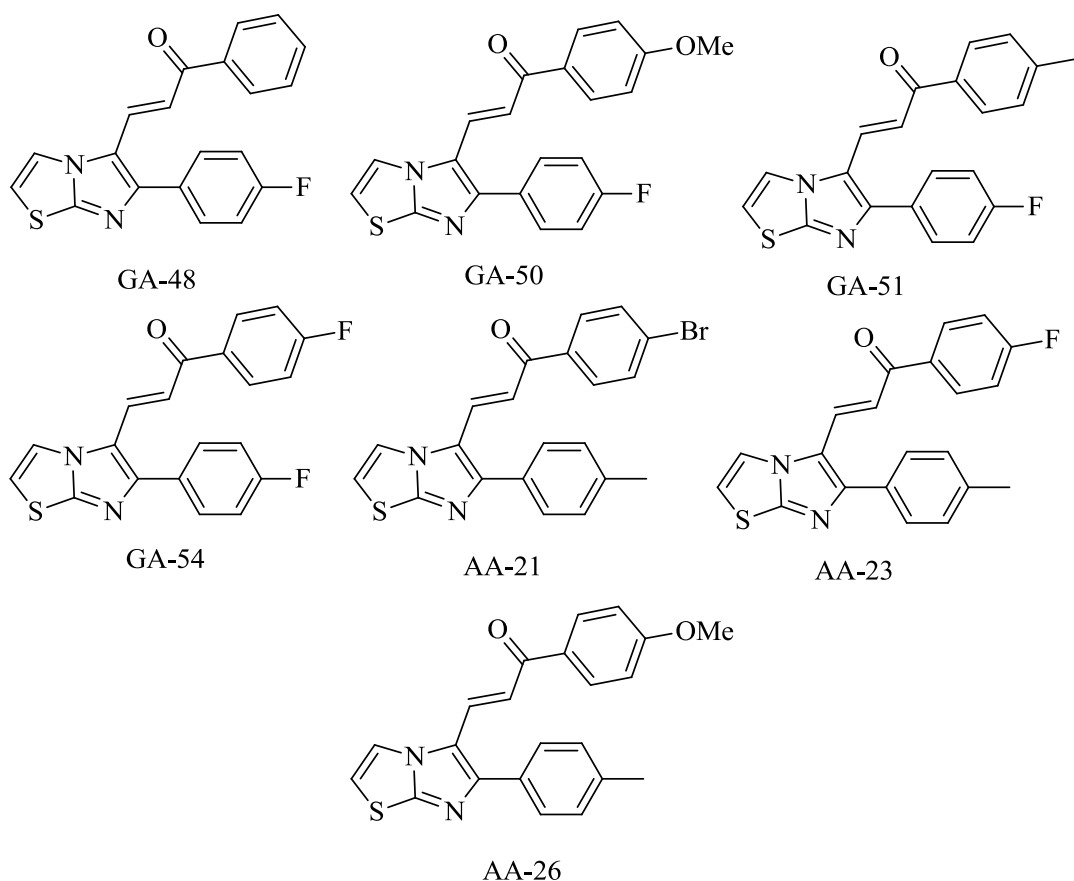


Рисунок 37 – Серия 2 изучаемых соединений

2.3 Методика эксперимента

Исследования проводили на жидкостном хроматографе фирмы Agilent Technologies 1220 Infinity LC с хроматографической колонкой (неподвижная фаза) Zorbax Eclipse Plus C₁₈ 4,6 × 100 мм, размер частиц сорбента 5 мкм. В качестве элюента (подвижной фазы) использовали смесь метанол – вода в соотношениях 70 : 30 об. %, 75 : 25 об. %, 80 : 20 об. %, 90 : 10 об. %.

В качестве сорбатов были использованы производные имидазо[2,1-*b*]тиазола, пробы были приготовлены растворением соединений в метаноле.

Опыты проводили при комнатной температуре, расход элюента составляет 1 мл/мин. Детектирование проводили при длине волн УФ – детектора, равной 200–370 нм, что соответствует длинам волн максимумов поглощения соответствующих производных.

По экспериментальным данным был проведён расчёт факторов удерживания (k) исследуемых объектов и соответственно $\log k$. В качестве веществ сравнения (стандартов) использовали 2–бутанон, анилин, ацетанилид, ацетофенон, бромбензол и нафталин. Для расчета фактора удерживания был использован в качестве несорбирующегося вещества в обращённо – фазовом варианте нитрит натрия (NaNO_2).

2.4 Определение фактора удерживания

Фактор удерживания был рассчитан по формуле:

$$k = \frac{t_R - t_M}{t_M}$$

где t_R – время удерживания исследуемых соединений, с;

t_M – время удерживания несорбирующегося соединения (NaNO_2), с.

Для каждого из исследуемых соединений был произведен расчет фактора удерживания k , а также $\log k$ при всех исследуемых соотношениях бинарного элюента метанол–вода. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1–Величины логарифма от фактора удерживания исследуемых соединений

Соединение	$\log k$ при соотношении 70:30 об. %	$\log k$ при соотношении 75:25 об. %	$\log k$ при соотношении 80:20 об. %	$\log k$ при соотношении 90:10 об. %
LG–20	0.366	0.250	0.208	0.036
LG–21	0.514	0.387	0.282	0.047
LG–24	0.347	0.220	0.187	0.032
LG–37	0.562	0.386	0.281	0.032
LG–39	0.468	0.326	0.215	0.007

Продолжение таблицы 1

LG-40	0.409	0.359	0.206	0.060
LG-41	0.540	0.363	0.274	0.061
LG-48	0.511	0.424	0.208	0.014
LG-50	0.540	0.458	0.31	0.085
LG-51	0.409	0.358	0.206	0.060
LG-52	0.509	0.447	0.225	0.024
LG-53	0.452	0.349	0.190	0.009
GA-48	0.433	0.241	0.203	-0.102
GA-50	0.243	0.167	0.129	-0.163
GA-51	0.430	0.373	0.289	-0.008
GA-54	0.434	0.304	0.193	-0.102
AA-21	0.592	0.500	0.422	0.222
AA-23	0.545	0.371	0.293	0.092
AA-26	0.481	0.399	0.228	0.087

Фактор удерживания и его логарифм также были определены по соответствующей формуле при пяти различных соотношениях смеси метанола с водой. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Величины логарифма от фактора удерживания стандартных соединений

Наименование стандарта	Значение $\log k_{при}$ соотношении 40:60 об. %	Значение $\log k_{при}$ соотношении 50:50 об. %	Значение $\log k_{при}$ соотношении 60:40 об. %	Значение $\log k_{при}$ соотношении 75:25 об. %	Значение $\log k_{при}$ соотношении 85:15 об. %
2-бутанон	-0.005	-0.175	-0.322	-0.510	-0.671

Продолжение таблицы 2

анилин	0.153	-0.058	-0.214	-0.431	-0.567
ацетанилид	0.357	0.080	-0.114	-0.387	-0.526
ацетофенон	0.704	0.395	0.157	-0.070	-0.296
бромбензол	1.328	0.961	0.960	0.479	0.336
нафталин	1.472	1.258	1.134	0.594	0.446

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании экспериментальных данных, приведенных в таблице 2, были построены графики зависимости $\log k_{от}$ доли метанола в элюенте для стандартных соединений. На рисунках 38 и 39 приведены примеры полученных зависимостей (графики зависимостей для других стандартных соединений приведены в приложении).

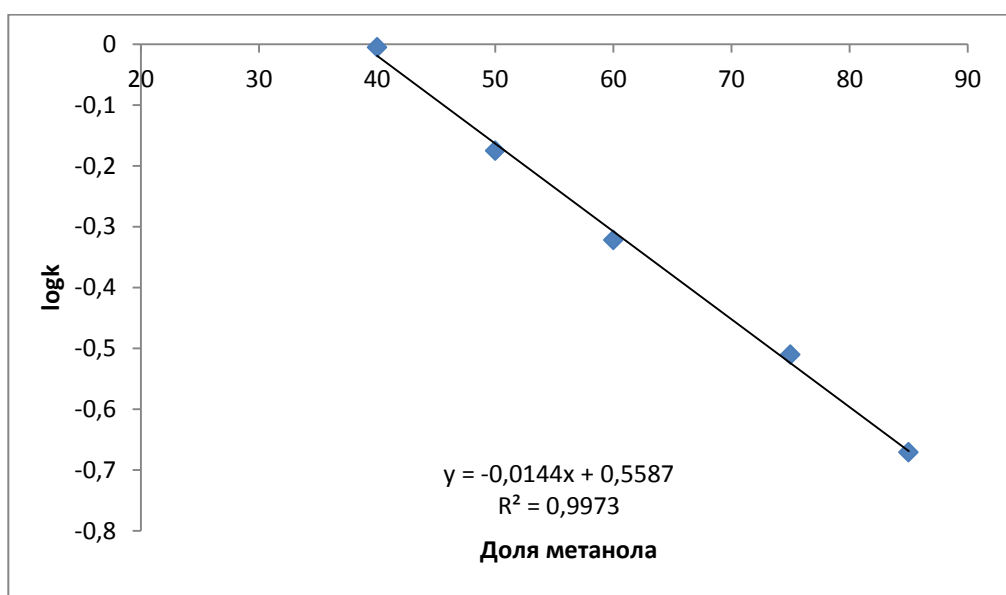


Рисунок 38 – Зависимость $\log k_{2\text{-бутанона}}$ от доли метанола в составе подвижной фазы

С целью нахождения $\log k_0$ для описываемых стандартных соединений полученные графики зависимостей были экстраполированы до оси ординат. Значения $\log P$ для стандартов (2-бутанон, анилин, ацетанилид, ацетофенон, бромбензол, нафталин) найдены в справочной литературе. Полученные данные приведены в таблице 3.

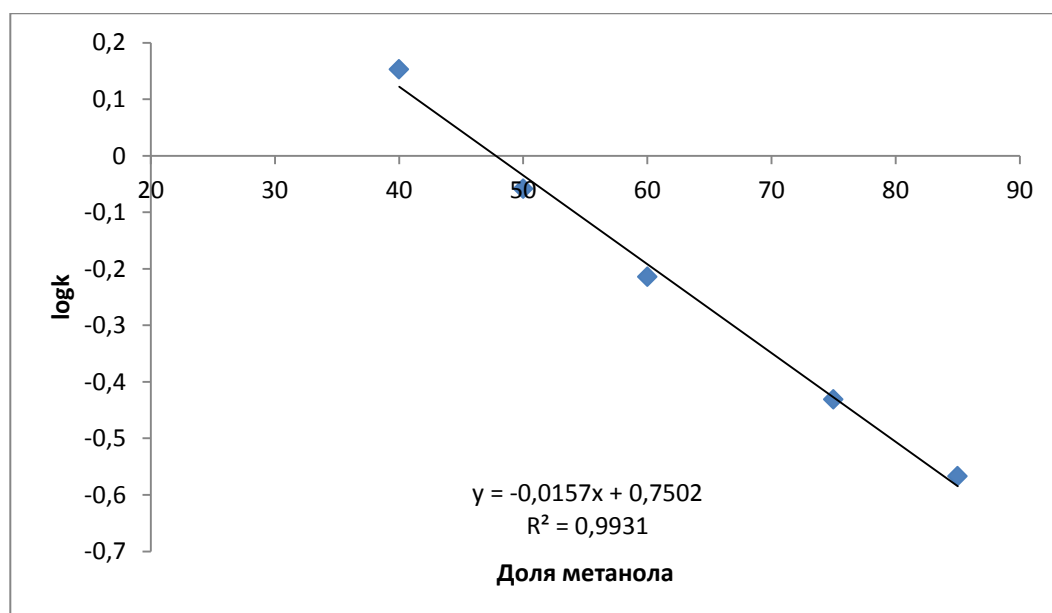


Рисунок 39– Зависимость $\log k$ от доли метанола в составе подвижной фазы

Таблица 3 – Значения $\log P_{o/w}$ и $\log k_o$ для стандартных веществ

Наименование стандарта	Значение $\log k_o$	Значение $\log P_{o/w}$
2–бутанон	0.5587	0.30
Анилин	0.7502	0.90
Ацетанилид	1.0807	1.00
Ацетофенон	1.4954	1.70
Бромбензол	2.1513	2.8
Нафталин	2.4617	3.45

Для дальнейшего определения показателя $\log P$ для исследуемых соединений необходимо вывести уравнение зависимости $\log P$ от $\log k_o$ для исследуемой хроматографической системы.

Для этого, на основании данных, приведенных в таблице 3, был построен график (рис. 40) по которому было определено уравнение зависимости логарифма коэффициента распределения в системе н–октанол – вода от логарифма фактора удерживания при нулевом содержании метанола.

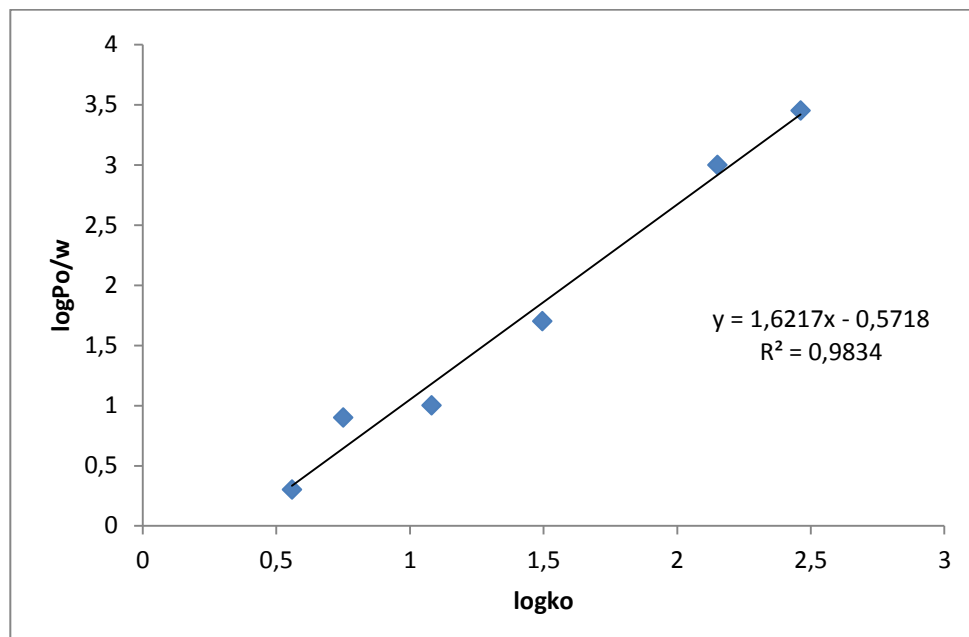


Рисунок 40 – Зависимость $\log P_{o/w}$ от $\log k_0$

Было получено следующее уравнение:

$$\log P_{o/w} = 1.6217 \log k_0 - 0.5718$$

Аналогичным образом были построены графики зависимости $\log k_0$ от доли метанола в элюенте для исследуемых соединений и полученные графики зависимостей были экстраполированы до оси ординат с целью нахождения $\log k_0$. На рисунках 41 и 42 приведены примеры графиков для некоторых из имидазо[2,1-*b*]тиазолов (графики остальных соединений представлены в приложении).

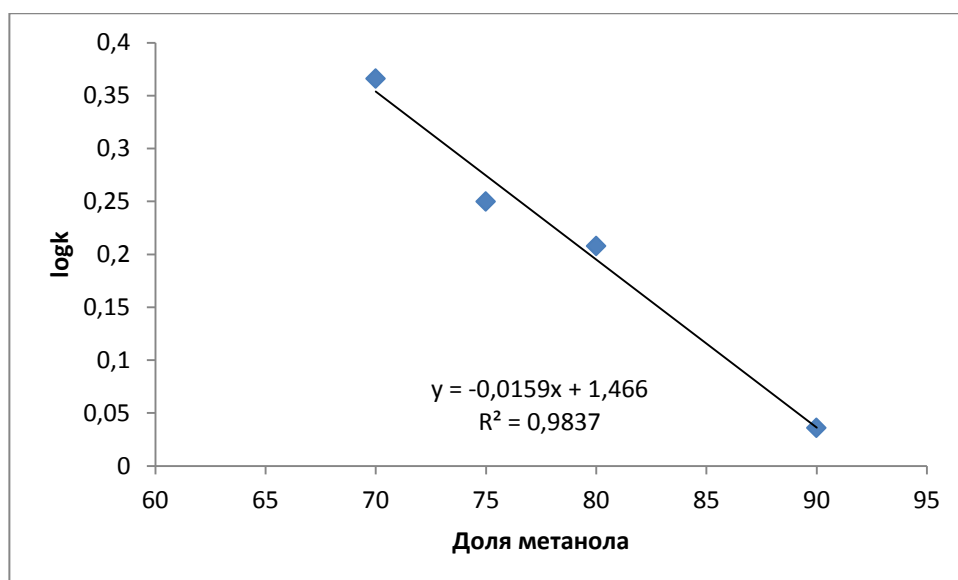


Рисунок 41 – Зависимость $\log k$ соединения LG–20 от доли метанола в составе подвижной фазы

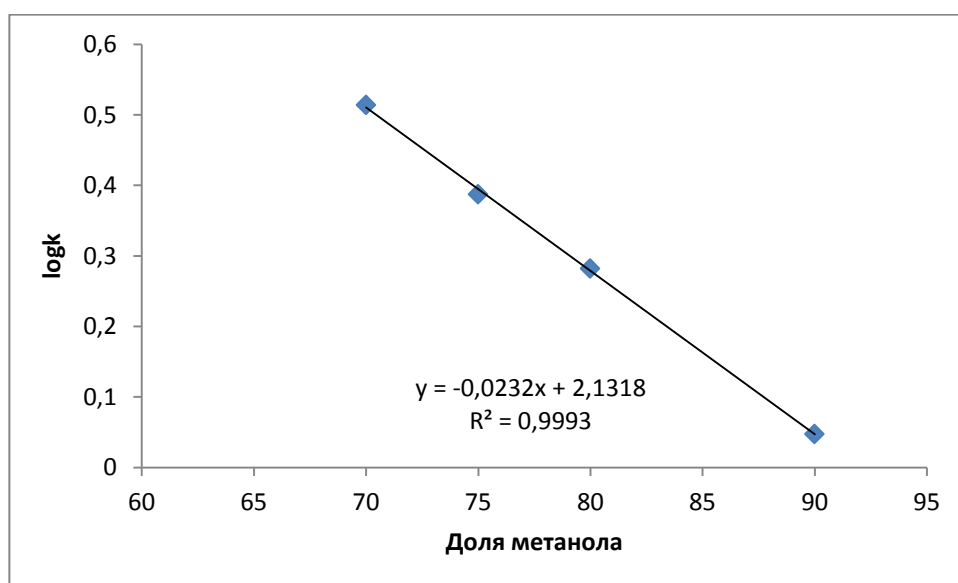


Рисунок 42 – Зависимость $\log k$ соединения LG–21 от доли метанола в составе подвижной фазы

По полученному уравнению зависимости $\log P$ от $\log k_0$ были рассчитаны значения $\log P$ для всех исследуемых производных имидазо[2,1-*b*]тиазола. Также для сравнения приведены значения

квантово–химических расчетов, которые были осуществлены с помощью программы HyperChem 8.0, полуэмпирическим методом PM3 с полной оптимизацией геометрии. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Значения $\log P$ и $\log k_o$ для исследованных производных имидазо[2.1-*b*]тиазола

Соединение	Значение $\log k_o$	Значение $\log P$	Значение $\log P$ (HyperChem)
LG–20	1.4660	1.81	1.85
LG–21	2.1318	2.89	3.57
LG–24	2.3728	3.45	3.97
LG–37	2.3506	3.24	3.36
LG–39	2.0432	2.74	2.33
LG–40	2.0014	2.67	3.83
LG–41	2.1302	2.88	3.62
LG–48	2.3210	3.19	2.72
LG–50	2.1838	2.87	3.19
LG–51	1.9920	2.18	2.72
LG–52	2.3096	3.18	2.72
LG–53	2.0230	2.71	2.72
GA–48	2.2048	3.00	1.50
GA–50	1.6870	2.16	1.53
GA–51	2.0314	2.72	2.25
GA–54	2.3110	3.18	1.93
AA–21	1.8848	2.48	2.91
AA–23	2.0384	2.73	2.25
AA–26	1.8976	2.51	1.86

По полученным данным можно сделать вывод, что все описываемые соединения соответствуют одному из пунктов правил Липински, что делает их пригодными для дальнейшей модификации с целью получения предшественников лекарственных веществ. Также полученные результаты в ряде случаев хорошо согласуются с результатами квантово-химических расчетов, что позволяет сделать заключение, что значение $\log P$ для исследуемых имидазо[2,1-*b*]тиазолов хорошо предсказываются. Можно отметить, что соединения, содержащие электроноакцепторные группы (LG-20, LG-24) обладают большей гидрофильностью, чем соединения с электронодонорными заместителями.

Также для исследуемых соединений была определена вероятность проявления потенциальной биологической активности с использованием программы PASS-online, результаты приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Результаты оценки биологической активности

Соединение	Вероятность проявления P_a	Вероятность не проявления P_i	Предполагаемый биологический эффект
LG-20	0,761	0,031	Нейропротекторный
LG-21	0,723	0,046	Нейропротекторный
LG-24	0,747	0,036	Нейропротекторный
LG-37	0,773	0,027	Нейропротекторный
LG-39	0,700	0,057	Нейропротекторный
LG-40	0,783	0,023	Нейропротекторный
LG-41	0,702	0,056	Нейропротекторный
LG-48	0,704	0,015	Противовоспалительный
LG-50	0,696	0,016	Противовоспалительный
LG-51	0,635	0,004	Лечение нарушений сна

LG-52	0,704	0,015	Противовоспалительный
LG-53	0,704	0,015	Противовоспалительный
GA-48	0,832	0,003	Противоопухолевый
GA-50	0,789	0,004	Противоопухолевый
GA-51	0,786	0,004	Противоопухолевый
GA-54	0,844	0,003	Противоопухолевый
AA-21	0,794	0,020	Нейропротектор
AA-23	0,786	0,004	Противоопухолевый
AA-26	0,792	0,004	Противоопухолевый

Параметры сравнивались по значениям P_a (вероятность проявления признака) и P_i (вероятность не проявления). В таблицу внесены параметры с наибольшей разностью между P_a и P_i . Можно сделать вывод, что общих закономерностей, отражающих влияние структуры заместителей на рассмотренные виды биологической активности нами не выявлено. В большинстве случаев соединения потенциально обладают противоопухолевой активностью или могут использоваться в качестве нейропротекторов.

Свойства соединений, проявляющих нейропротекторную активность, приведены в таблицах 6 и 7. На рисунках представлены корреляции их физико-химических свойств с гидрофильностью и проявлением нейропротекторного эффекта.

Таблица 6 – Структура, величина гидрофобности и вероятность проявления эффекта нейропротектора исследуемых производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов

Соединение	Формула	$\log P_{o/w}$	Проявление биологического эффекта в качестве нейропротектора

LG-21		2.89	0.723
LG-24		3.20	0.747
LG-37		2.32	0.773
LG-39		2.71	0.700
LG-40		2.67	0.783
LG-41		2.88	0.702
AA-21		2.40	0.794

Таблица 7– Физико–химические свойства исследуемых производных имидазо[2,1-*b*]тиазолов

Соединение/ свойство	TPSA	Объем	Дипольный момент	Поляризуемость
-------------------------	------	-------	---------------------	----------------

LG-21	539.85	1053.64	3.049 Д	42.33 А ³
LG-24	568.95	1105.53	3.036 Д	44.70 А ³
LG-37	441.28	933.76	5.454 Д	38.02 А ³
LG-39	482.21	996.19	7.201 Д	40.49А ³
LG-40	483.14	984.72	5.820 Д	39.86 А ³
LG-41	535.08	1064.84	5.181 Д	43.04 А ³
AA-21	430.97	930.52	2.860 Д	37.84 А ³

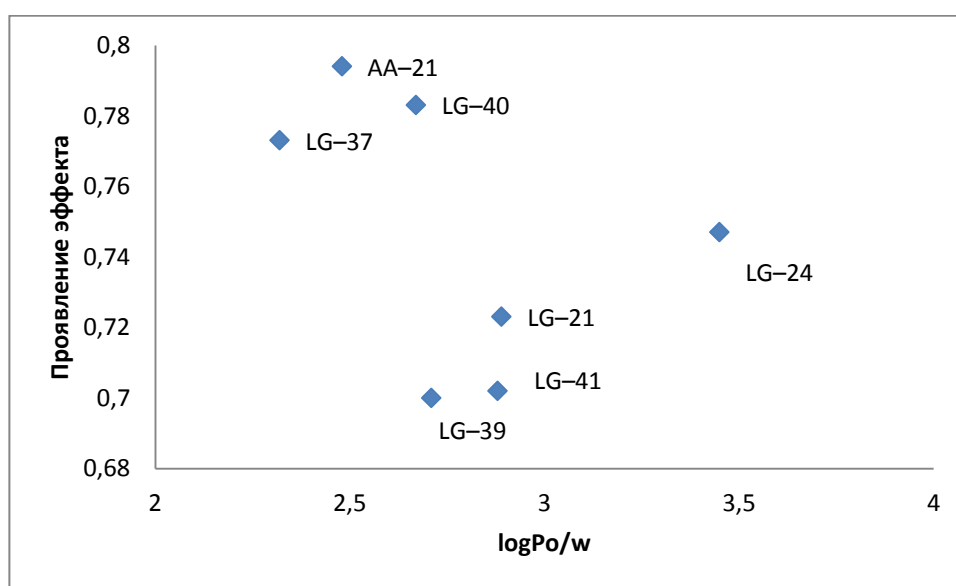


Рисунок 43 – Зависимость проявления нейропротекторной активности от гидрофобности

По рисунку 43 можно сказать, что соединение AA-21, содержащее в своем составе атом брома, проявляет наибольший эффект, но не имеет максимальной гидрофобности, а вероятность проявления нейропротекторной активности соединения AA-21 с наименьшей гидрофобностью не минимальна.

В ряду, который включает соединения AA-24, LG-21, LG-39 наблюдается увеличение проявления эффекта с увеличением гидрофобности.

Рисунок 44 иллюстрирует зависимость проявления нейропротекторной активности от поляризуемости молекул.

Рисунок 45 отражает зависимость проявления этого эффекта от дипольного момента.

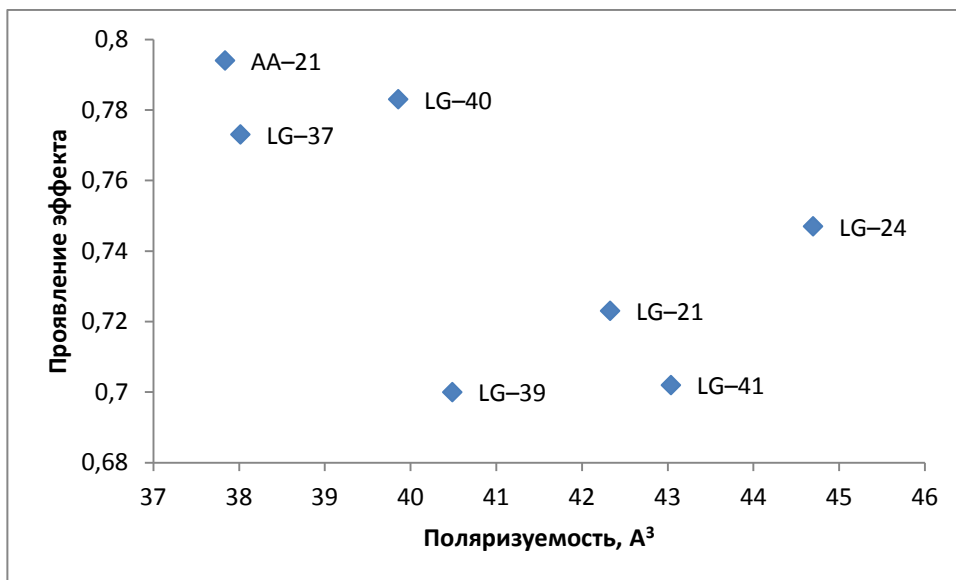


Рисунок 44 – Зависимость проявления нейропротекторной активности от поляризуемости

Данную зависимость можно охарактеризовать аналогично зависимости на рисунке 43. Наблюдается общая тенденция увеличения проявления нейропротекторного эффекта с уменьшением поляризуемости молекулы.

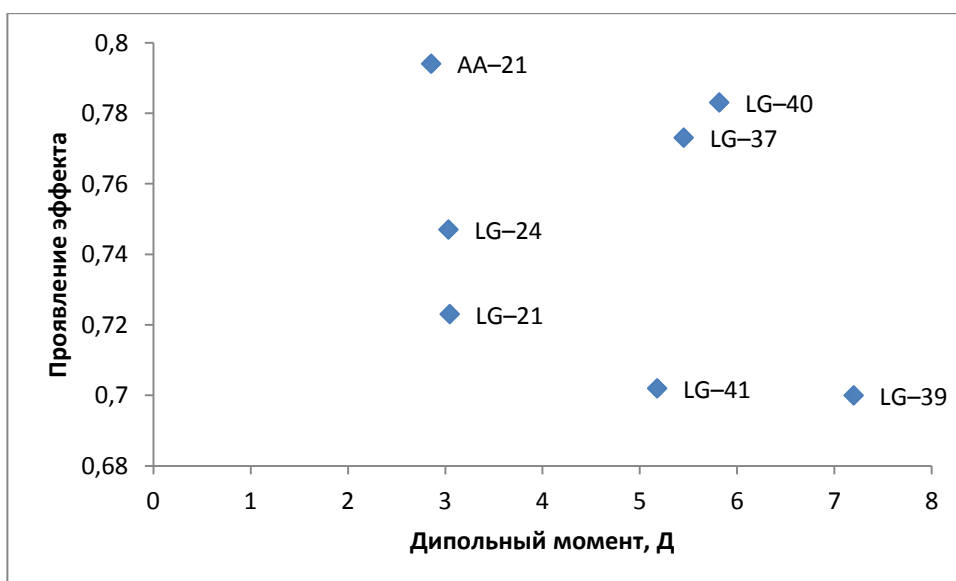


Рисунок 45– Зависимость проявления нейропротекторной активности от дипольного момента

В этом случае наблюдается особый вклад заместителей у бензольного кольца. Формируется несколько групп соединений: LG–40 и LG–37, LG–41 и LG–39, LG–24, LG–21 и AA–21. Но зависимости проявления исследуемого эффекта от дипольного момента не наблюдается.

Рисунок 46 иллюстрирует зависимость вероятности проявления исследуемого эффекта от объема молекул.

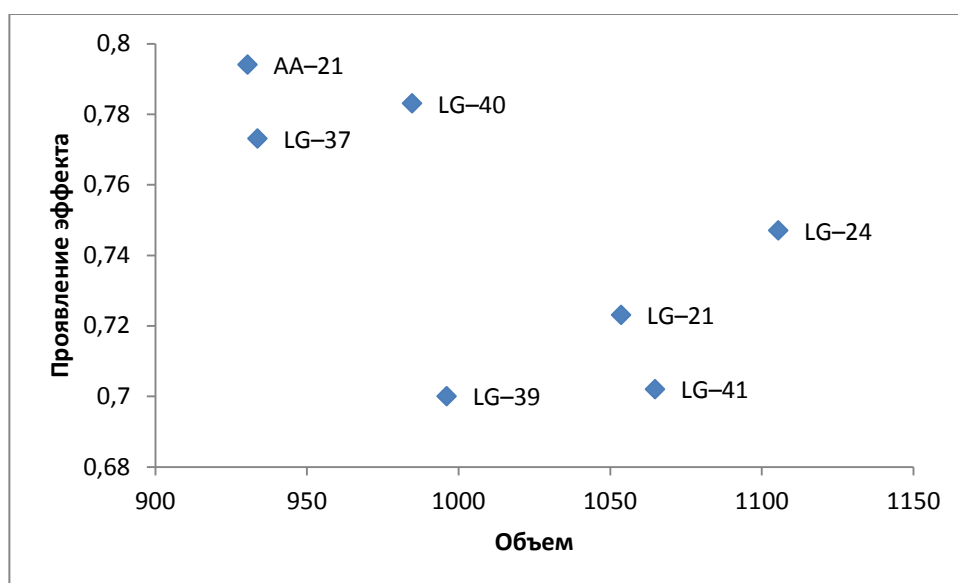


Рисунок 46– Зависимость проявления нейропротекторной активности от объема молекулы

В этом случае говорить о какой–либо зависимости сложно. В ряду, который включает соединения AA–21, LG–37, LG–39 наблюдается уменьшение проявления активности с увеличением объема молекулы.

Более наглядно данные физико–химические свойства связаны с величиной гидрофобности.

Наибольшее значение гидрофобности имеет соединение с наибольшими значениями объема молекулы и поляризуемости, это соединение LG–24.

Наименьшее значение гидрофобности имеет соединение, обладающее минимальным дипольным моментом.

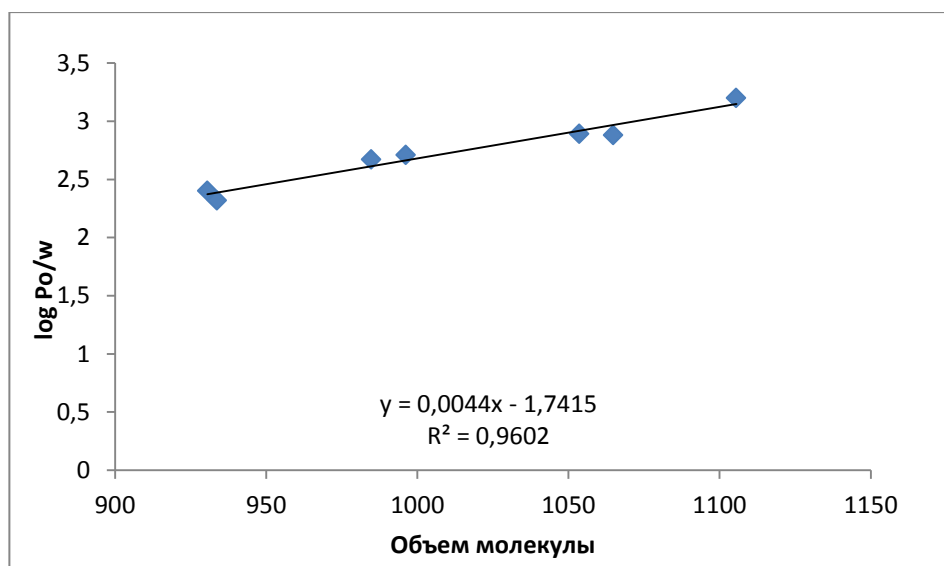


Рисунок 47 – Зависимость экспериментально определенной гидрофобности от объема молекулы

Судя по этому рисунку, в данном ряду присутствует тенденция увеличения гидрофобности с увеличением объема молекулы. Зависимость гидрофобности от объема молекулы линейна, и ее можно описать уравнением:

$$\log P_{o/w} = 0.0044V - 1.7415, \text{ где } V - \text{объем молекулы.}$$

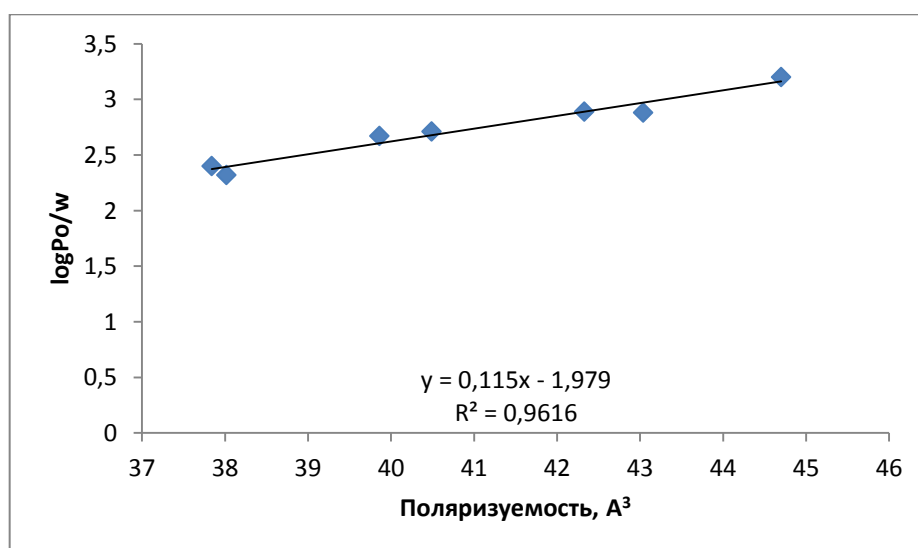


Рисунок 48 –Зависимость экспериментально определенной гидрофобности от поляризуемости молекулы

Здесь так же можно увидеть линейную зависимость гидрофобности от поляризуемости молекулы и ее можно описать уравнением:

$$\log P_{o/w} = 0.115\alpha - 1.979, \text{ где } \alpha - \text{ поляризуемость молекулы молекулы.}$$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Все исследуемые халконовые производные 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов обладают оптимальной липофильностью ($\log P < 5$);
2. Полученные результаты в ряде случаев согласуются с результатами квантово-химическими расчетов, что позволяет сделать вывод о применимости данного метода для расчета липофильности халконов 6-арилимидазо[2,1-*b*]тиазолов;
3. Отмечено, что соединения, обладающие электроноакцепторными группами обладают большей липофильностью, чем другие соединения;
4. Была оценена потенциальная биологическая активность исследуемых соединений с применением ПО PASS-online, что подтвердило их возможное применение в качестве предшественников лекарственных веществ.
5. Проанализированы корреляции некоторых физико-химических параметров с биологической активностью. Выявлено, что гидрофобность линейно зависит от поляризуемости и объема молекулы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lewis A. et al. The chemical biology of Cu (II) complexes with imidazole or thiazole containing ligands: Synthesis, crystal structures and comparative biological activity // *Journal of inorganic biochemistry*. – 2016. – Т. 157. – С. 52–61.
2. Yurttaş L. et al. Synthesis of some new thiazole derivatives and their biological activity evaluation // *Journal of Chemistry*. – 2015. – Т. 2015.
3. Helal M. H. M. et al. Synthesis and biological evaluation of some novel thiazole compounds as potential anti-inflammatory agents // *European journal of medicinal chemistry*. – 2013. – Т. 65. – С. 517–526.
4. Yuan J. W. et al. Synthesis and biological evaluation of compounds which contain pyrazole, thiazole and naphthalene ring as antitumor agents // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2014. – Т. 24. – №. 10. – С. 2324–2328.
5. McCann M. et al. Synthesis, structure and biological activity of silver (I) complexes of substituted imidazoles // *Polyhedron*. – 2013. – Т. 56. – С. 180–188.
6. Sun B. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of amide imidazole derivatives as novel metabolic enzyme CYP26A1 inhibitors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2015. – Т. 23. – №. 20. – С. 6763–6773.
7. Wang X. Q. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel hybrid compounds of imidazole scaffold-based 2-benzylbenzofuran as potent anticancer agents // *European journal of medicinal chemistry*. – 2013. – Т. 62. – С. 111–121.
8. Karaman B., Güzeldemirci N. U. Synthesis and biological evaluation of new imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives as anticancer agents // *Medicinal Chemistry Research*. – 2016. – Т. 25. – №. 11. – С. 2471–2484.
9. Ali A. R. et al. Synthesis, in vitro anticancer evaluation and in silico studies of novel imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives bearing pyrazole moieties // *European journal of medicinal chemistry*. – 2014. – Т. 75. – С. 492–500.

10. Tehrani M. B. et al. Imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives as new inhibitors of 15-lipoxygenase //European journal of medicinal chemistry. – 2014. – T. 87. – C. 759–764.
11. Kamal A. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole-Linked Oxindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors //ChemMedChem. – 2014. – T. 9. – №. 7. – C. 1463–1475.
12. Samala G. et al. Design, synthesis and biological evaluation of imidazo [2, 1-b] thiazole and benzo [d] imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives as Mycobacterium tuberculosis pantothenatesynthetase inhibitors //Bioorganic & medicinal chemistry. – 2016. – T. 24. – №. 6. – C. 1298–1307.
13. Kamal A. et al. Design and Synthesis of Imidazo [2, 1-b] thiazole–Chalcone Conjugates: Microtubule-Destabilizing Agents //ChemMedChem. – 2014. – T. 9. – №. 12. – C. 2766–2780.
14. Höppner S. et al. Synthesis of four SIRT1 activators based on an imidazo [1, 2-b] thiazole structure, in vitro derived metabolites and deuterated analogs //The Open Organic Chemistry Journal. – 2014. – T. 8. – №. 1.
15. Kishore K. G. et al. Synthesis of unsymmetrical bis-heterocycles containing the imidazo [2, 1-b] thiazole framework and their benzo [d] fused analogues by an acid-free Groebke–Blackburn–Bienaymé reaction //Tetrahedron Letters. – 2016. – T. 57. – №. 31. – C. 3556–3560.
16. Mahdavi M. et al. One-pot, four-component synthesis of novel imidazo [2, 1-b] thiazol-5-amine derivatives //Synthesis. – 2012. – T. 44. – №. 23. – C. 3649–3654.
17. Mir N. A. et al. One pot synthesis of imidazo [2, 1-b] thiazoles and benzo [d] thiazolo [3, 2-a] imidazoles //Tetrahedron Letters. – 2014. – T. 55. – №. 10. – C. 1706–1710.
18. Ghanbari M. M., Yavari I., Emadi A. Synthesis of imidazo [2, 1-b] thiazoles through the reaction of thiohydantoins and α -bromoketones //Journal of Sulfur Chemistry. – 2014. – T. 35. – №. 1. – C. 57–61.

19. Mukherjee C., Watanabe K. T., Biehl E. R. Microwave assisted synthesis of novel imidazo [2, 1-b] thiazole derivative attached to quinoxalinones //Tetrahedron Letters. – 2012. – T. 53. – №. 45. – C. 6008–6014.
20. Mei H. et al. Asymmetric Mannich reactions of imidazo [2, 1-b] thiazole-derived nucleophiles with (SS)-N-tert-butanesulfinyl (3, 3, 3)-trifluoroacetalimine //Organic & biomolecular chemistry. – 2013. – T. 11. – №. 46. – C. 8018–8021.
21. Zhu Y. S. et al. Palladium-catalyzed microwave-assisted direct arylation of imidazo [2, 1-b] thiazoles with aryl bromides: synthesis and mechanistic study //Organic & biomolecular chemistry. – 2014. – T. 12. – №. 30. – C. 5773–5780.
22. Dawood K. M., Sayed S. M., Raslan M. A. Synthesis of Pyrazolo [1, 5-a][1, 3, 5] triazine, Pyrazolo [1, 5-a] pyrimidine, and Imidazo [1, 2-b] pyrazole Derivatives Based on Imidazo [2, 1-b] thiazole Moiety //Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2017.
23. Andreani A. et al. Potential antitumor agents. part 29 1: synthesis and potential coanthracyclinic activity of Imidazo [2, 1-b] thiazoleguanylhydrazones //Bioorganic & medicinal chemistry. – 2000. – T. 8. – №. 9. – C. 2359–2366.
24. Gürsoy E., Güzeldemirci N. U. Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives //European journal of medicinal chemistry. – 2007. – T. 42. – №. 3. – C. 320–326.
25. Budriesi R. et al. Imidazo [2, 1-b] thiazole system: A scaffold endowing dihydropyridines with selective cardiodepressant activity //Journal of medicinal chemistry. – 2008. – T. 51. – №. 6. – C. 1592–1600.
26. Ali A. R. et al. Synthesis, in vitro anticancer evaluation and in silico studies of novel imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives bearing pyrazole moieties //European journal of medicinal chemistry. – 2014. – T. 75. – C. 492–500.
27. Abdel-Maksoud M. S. et al. Design, synthesis, in vitro antiproliferative evaluation, and kinase inhibitory effects of a new series of imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives //European journal of medicinal chemistry. – 2015. – T. 95. – C. 453–463.

28. Lin X. D. et al. Discovery of 6-phenylimidazo [2, 1-b] thiazole derivatives as a new type of FLT3 inhibitors //Bioorganic & medicinal chemistry letters. – 2015. – Т. 25. – №. 20. – С. 4534–4538.

29. Komsta Ł. et al. Revisiting thin-layer chromatography as a lipophilicity determination tool—A comparative study on several techniques with a model solute set //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2010. – Т. 53. – №. 4. – С. 911–918.

30. Н.С. Зефирова. Химическая энциклопедия. / Н.С. Зефирова, Н.Н. Кулов. // Том 1. – М. – 1988. – 567 с.

31. Е.Н. Шаповалова. Хроматографические методы анализа. / Е.Н. Шаповалова, Пирогов А.В. // Учебно – методическое пособие для специального курса. – М.: – 2007. – 57, 63, 64 – 67 с.

32. Grumetto L. et al. Lipophilic and polar interaction forces between acidic drugs and membrane phospholipids encoded in IAM-HPLC indexes: Their role in membrane partition and relationships with BBB permeation data //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2013. – Т. 75. – С. 165–172.

33. Janicka M., Stepnik K., Pachuta-Stec A. Quantification of lipophilicity of 1, 2, 4-triazoles using micellar chromatography //Chromatographia. – 2012. – Т. 75. – №. 9–10. – С. 449–456.

34. Liaw A., Svetnik V. QSAR modeling: prediction of biological activity from chemical structure //Statistical Methods for Evaluating Safety in Medical Product Development. – 2015. – С. 66–83.

35. Matysiak J., Niewiadomy A. QSAR models of antiproliferative activity of imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazoles in various cancer cell lines //Molecular Diversity. – 2016. – С. 1–8.

36. Er M. et al. Synthesis, characterization, preliminary SAR and molecular docking study of some novel substituted imidazo [2, 1-b][1, 3, 4] thiadiazole derivatives as antifungal agents //Medicinal Chemistry Research. – 2017. – С. 1–16.

37. Balupuri A. et al. Docking-based 3D-QSAR study of pyridylaminothiazole derivatives as checkpoint kinase 1 inhibitors //SAR and QSAR in Environmental Research. – 2014. – Т. 25. – №. 8. – С. 651–671.

38. Qu D., Yan A., Zhang J. S. SAR and QSAR study on the bioactivities of human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) inhibitors //SAR and QSAR in Environmental Research. – 2017. – С. 1–22.

39. Tetko I. V. et al. Large-Scale Evaluation of log P Predictors: Local Corrections May Compensate Insufficient Accuracy and Need of Experimentally Testing Every Other Compound //Chemistry & biodiversity. – 2009. – Т. 6. – №. 11. – С. 1837–1844.

40. Kokornaczyk A. et al. Microwave-assisted regioselective direct C–H arylation of thiazole derivatives leading to increased σ 1 receptor affinity //MedChemComm. – 2016. – Т. 7. – №. 2. – С. 327–331.

41. Lesniewska M. A., Gdaniec Z., Muszalska I. Calculation procedures and HPLC method for analysis of the lipophilicity of acyclovir esters //Drug development and industrial pharmacy. – 2015. – Т. 41. – №. 4. – С. 663–669.

42. З.А. Аркадьева. «Промышленная микробиология» / З. А. Аркадьева, А. М. Безбородов. // М.: – 1989.

43. И. А. Кировская. Экспериментальное определение и моделирование физико-химических свойств малых биологически активных молекул посредством оценки параметров липофильности. / И.А. Кировская, А.С. Фисюк. // Автореферат на соискание ученой степени кандидата химических наук. – Омск. – 2013. – 3 с.

44. Studzińska R. et al. Lipophilicity Study of Thiazolo [3, 2-a] pyrimidine Derivatives as Potential Bioactive Agents //Journal of the Brazilian Chemical Society. – 2016. – Т. 27. – №. 9. – С. 1587–1593.

45. Barzanti C. et al. Potentiometric determination of octanol–water and liposome–water partition coefficients (logP) of ionizable organic compounds //Tetrahedron letters. – 2007. – Т. 48. – №. 19. – С. 3337–3341.

46. Godyń J. et al. Lipophilic properties of anti-Alzheimer's agents determined by micellarelectrokinetic chromatography and reversed-phase thin-layer chromatography //Electrophoresis. – 2017.
47. Godard T., Grushka E. The use of phospholipid modified column for the determination of lipophilic properties in high performance liquid chromatography //Journal of Chromatography A. – 2011. – T. 1218. – №. 9. – C. 1211–1218.
48. Martel S. et al. Large, chemically diverse dataset of logP measurements for benchmarking studies //European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – T. 48. – №. 1. – C. 21–29.
49. Pallicer J. M. et al. The contribution of the hydrogen bond acidity on the lipophilicity of drugs estimated from chromatographic measurements //European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2013. – T. 48. – №. 3. – C. 484–493.
50. Ilijaš M. et al. Study of lipophilicity and membrane partition of 4-hydroxycoumarins by HPLC and PCA //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2013. – T. 76. – C. 104–111.
51. Rudraraju A. V. et al. Determination of log P values of new cyclen based antimalarial drug leads using RP–HPLC //Die Pharmazie–An International Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. – T. 69. – №. 9. – C. 655–662.

ПРИЛОЖЕНИЕ

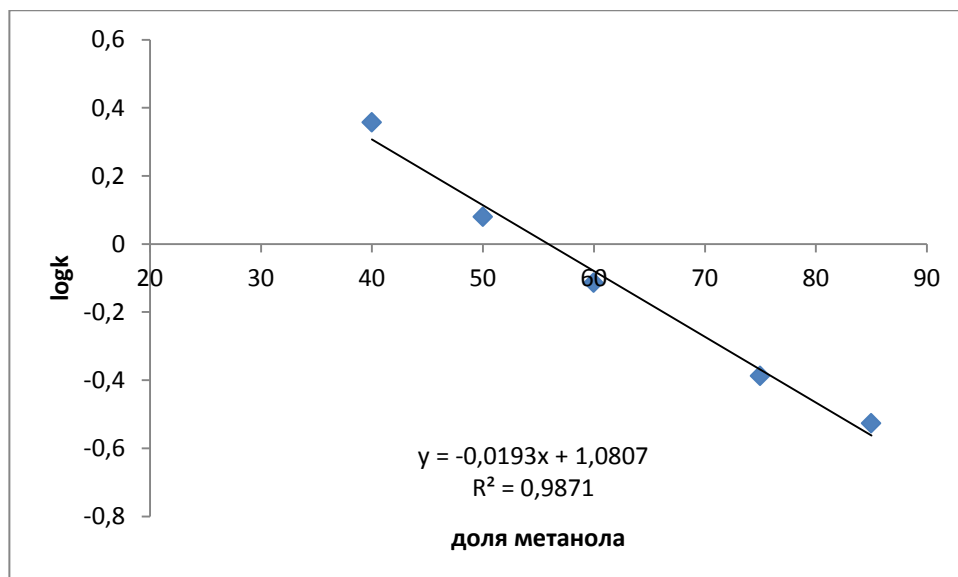


Рисунок 49 – Зависимость $\log k$ ацетанилида от доли метанола в составе подвижной фазы

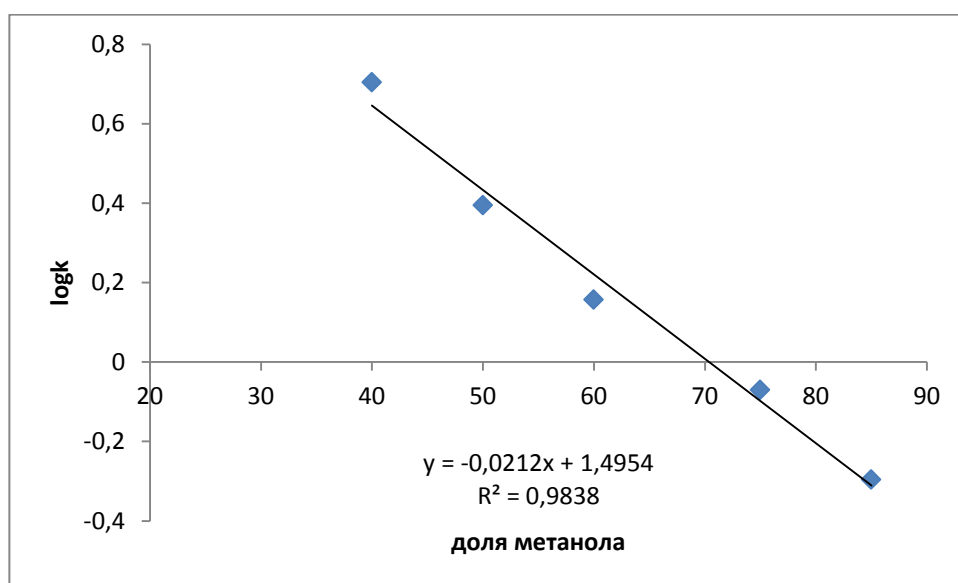


Рисунок 50 – Зависимость $\log k$ ацетофенона от доли метанола в составе подвижной фазы

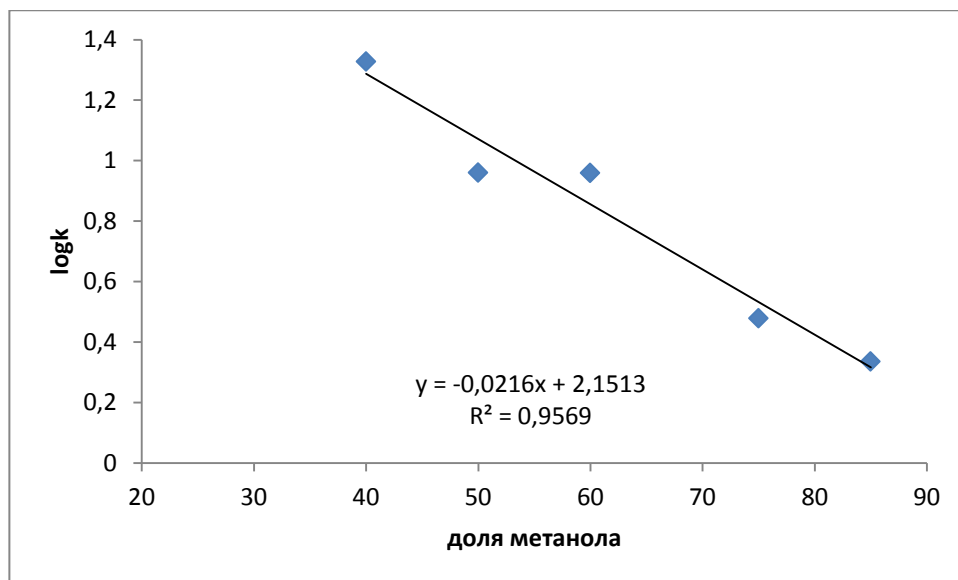


Рисунок 51 – Зависимость $\log k$ бромбензола от доли метанола в составе подвижной фазы

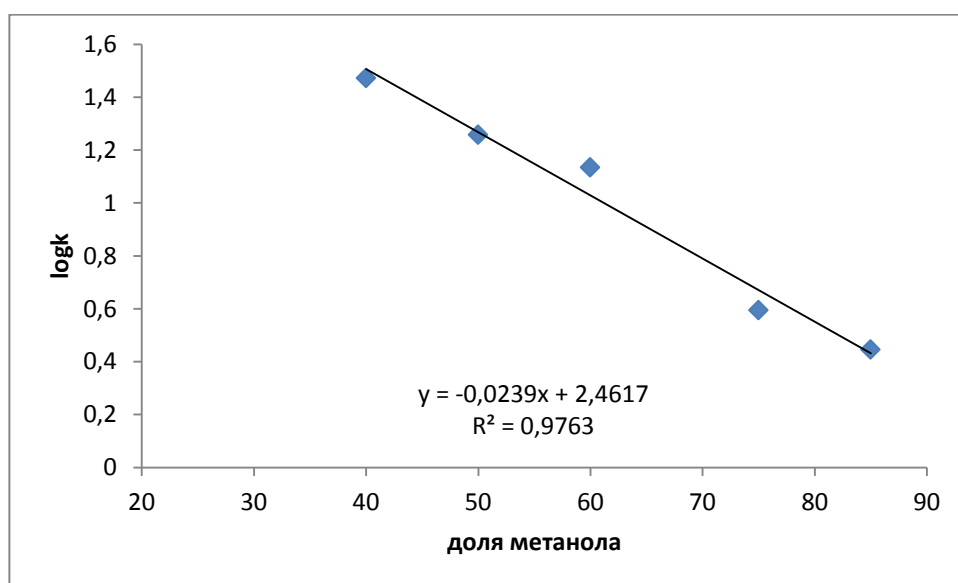


Рисунок 52– Зависимость $\log k$ нафталина от доли метанола в составе подвижной фазы

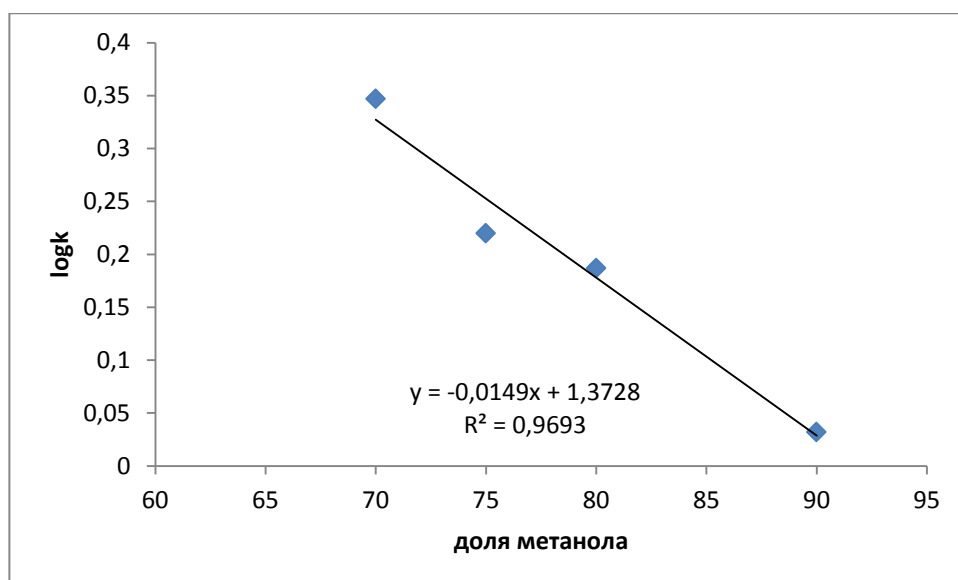


Рисунок 53 – Зависимость *logk* соединения LG–24 от доли метанола в составе подвижной фазы

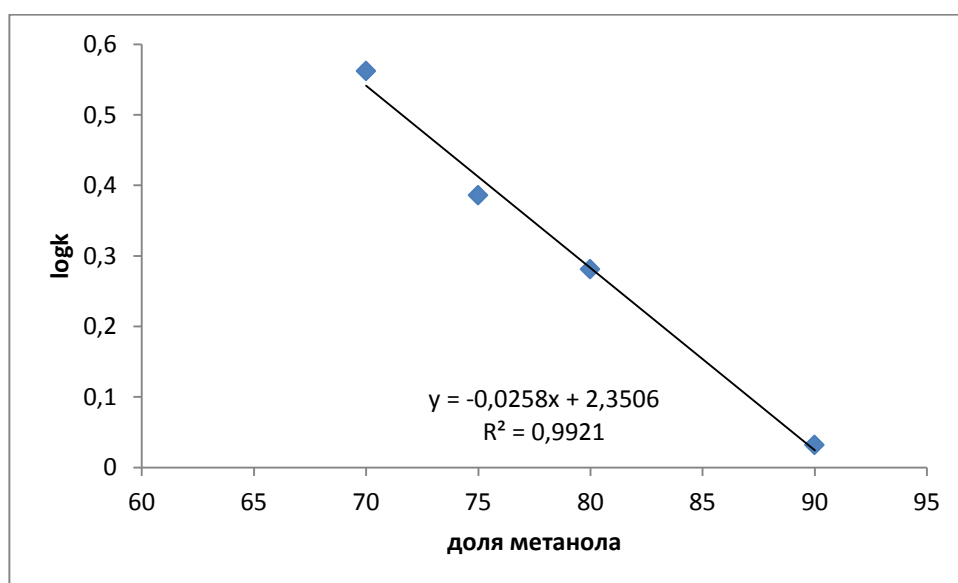


Рисунок 54 – Зависимость *logk* соединения LG–37 от доли метанола в составе подвижной фазы

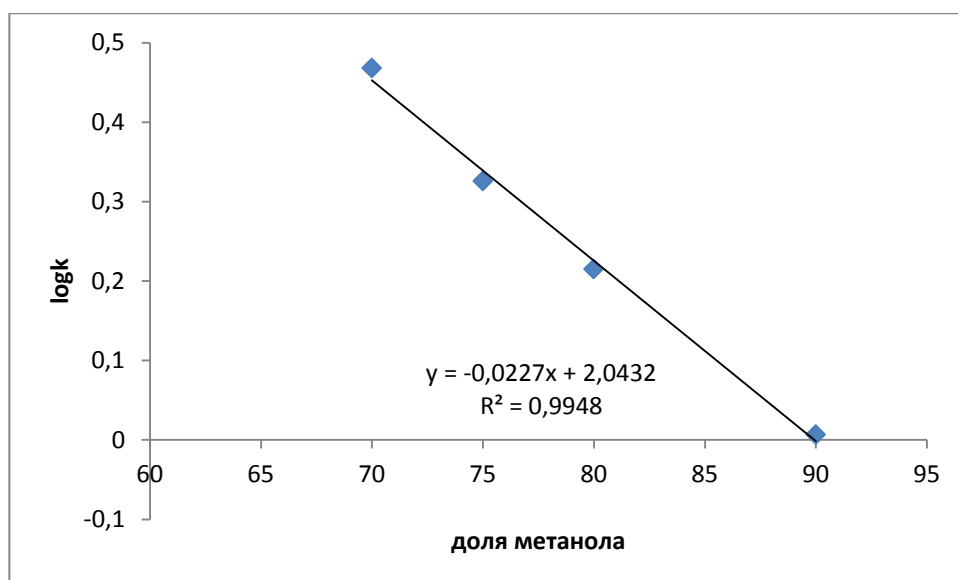


Рисунок 55 – Зависимость *logk* соединения LG–39 от доли метанола в составе подвижной фазы

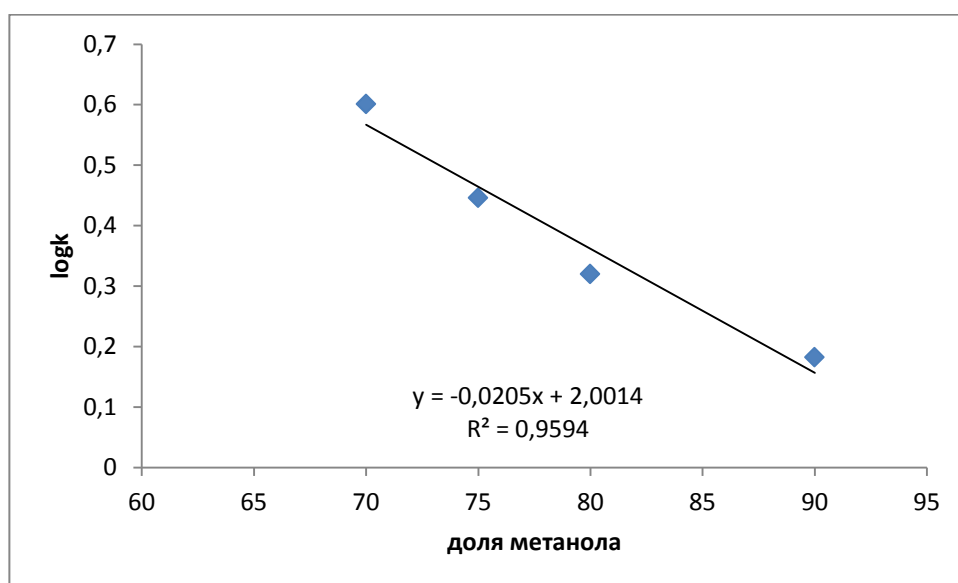


Рисунок 56 – Зависимость *logk* соединения LG–40 от доли метанола в составе подвижной фазы

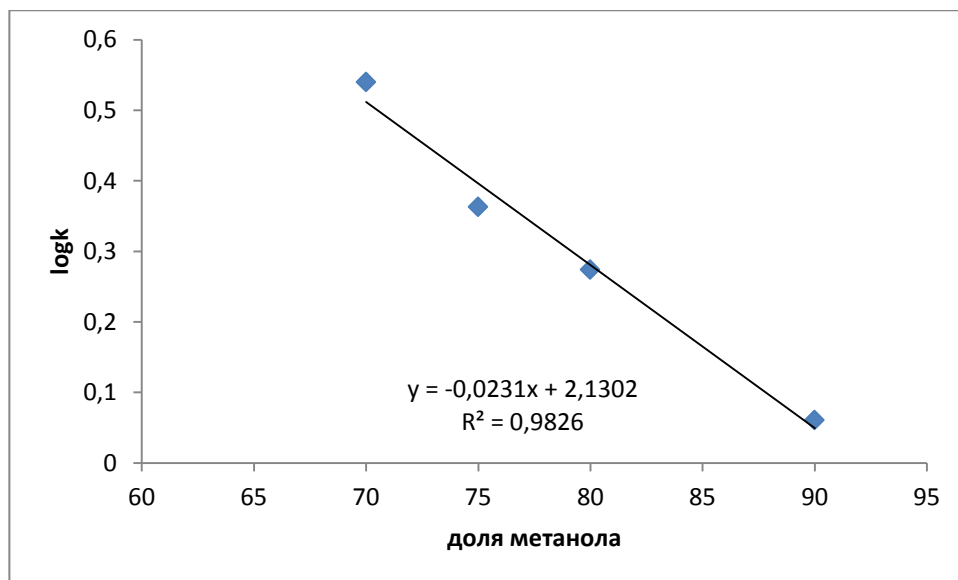


Рисунок 57 – Зависимость *logk* соединения LG–41 от доли метанола в составе подвижной фазы

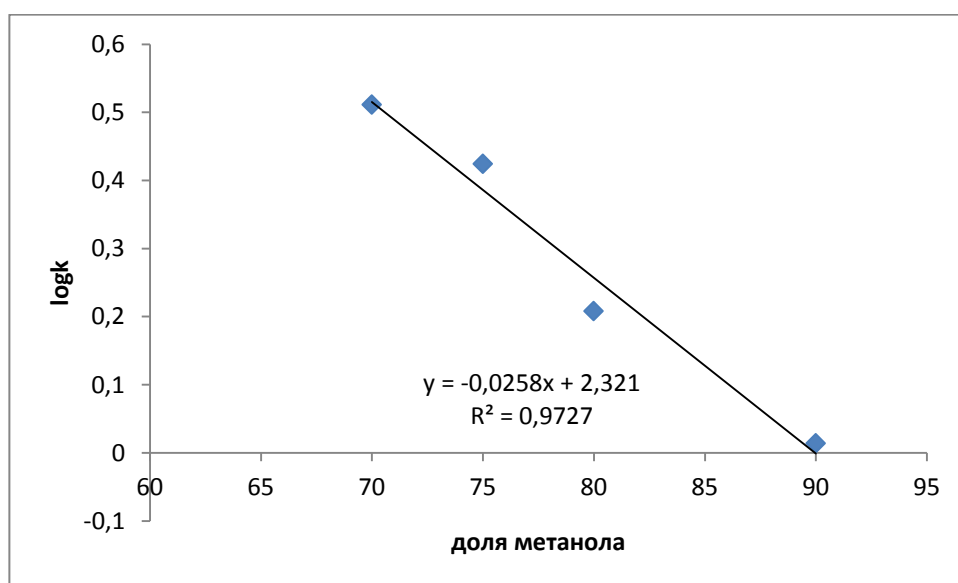


Рисунок 58 – Зависимость *logk* соединения LG–48 от доли метанола в составе подвижной фазы

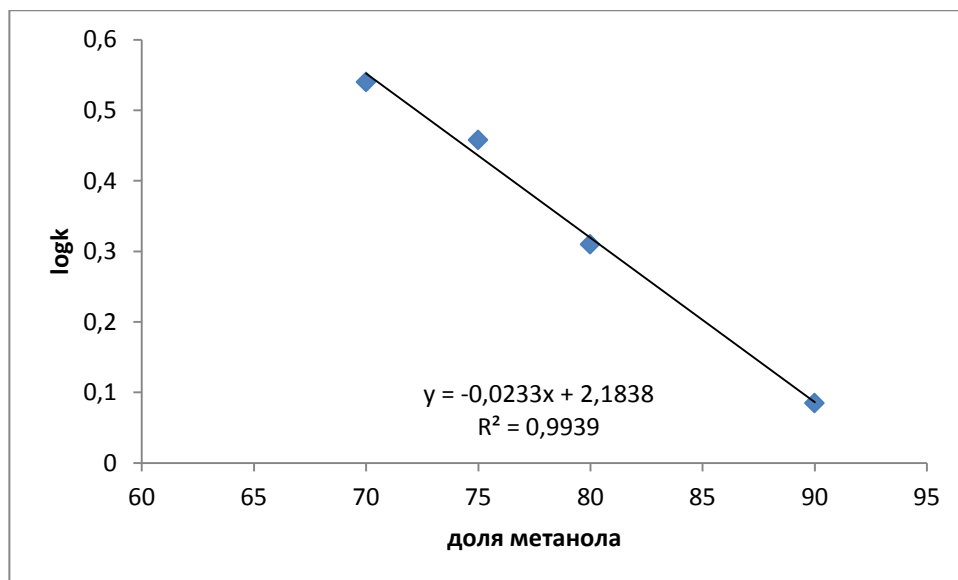


Рисунок 59 – Зависимость *logk* соединения LG–50 от доли метанола в составе подвижной фазы

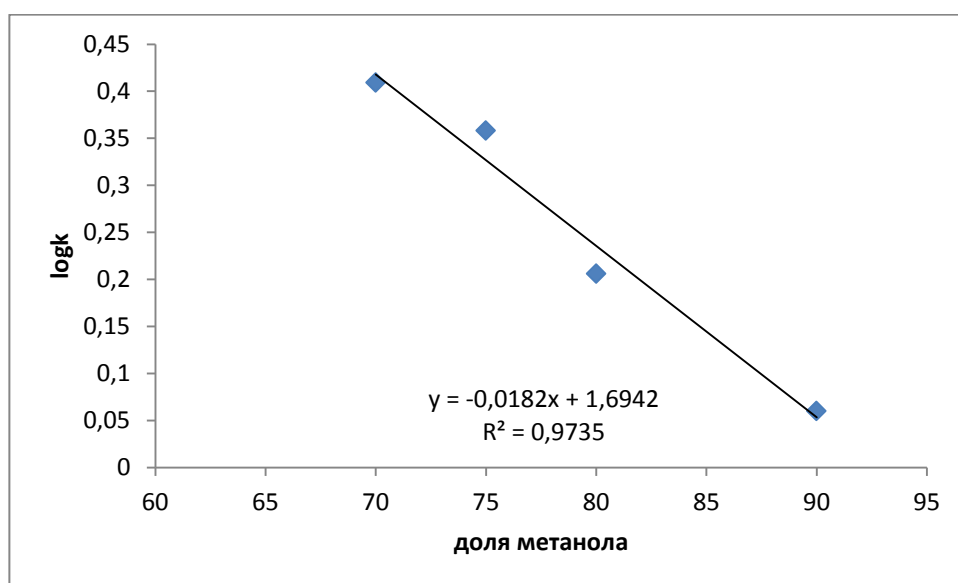


Рисунок 60 – Зависимость *logk* соединения LG–51 от доли метанола в составе подвижной фазы

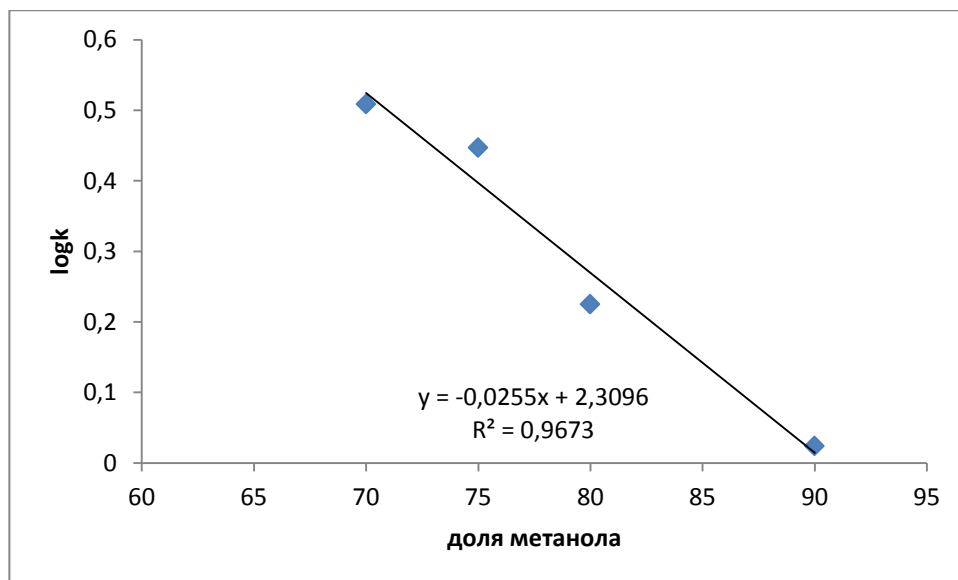


Рисунок 61 – Зависимость *logk* соединения LG–52 от доли метанола в составе подвижной фазы

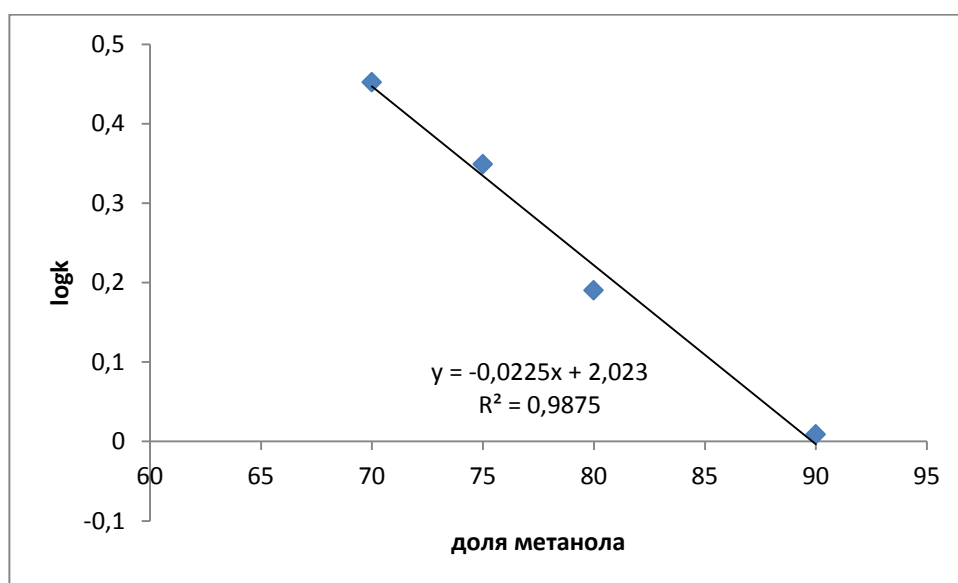


Рисунок 62 – Зависимость *logk* соединения LG–53 от доли метанола в составе подвижной фазы

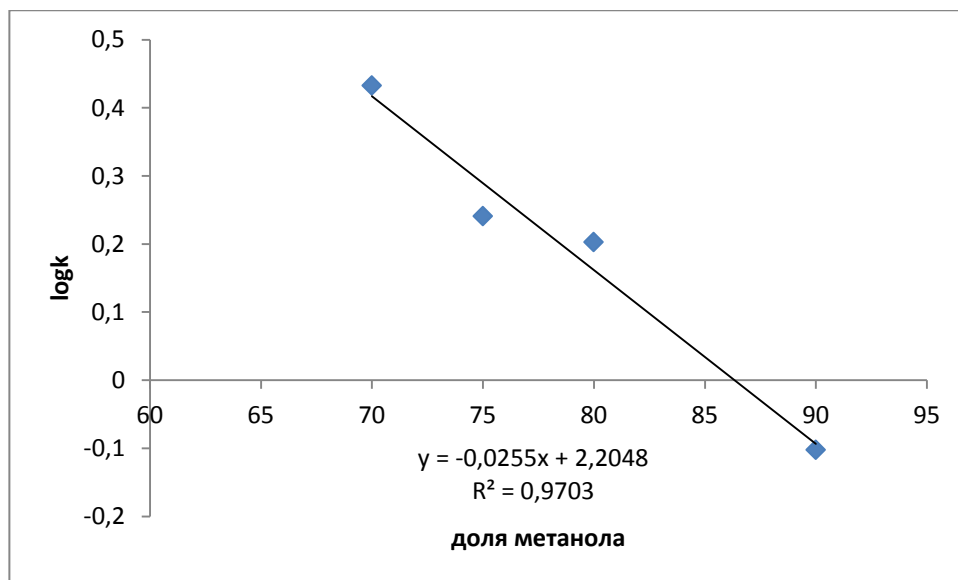


Рисунок 63 – Зависимость $\log k$ соединения GA–48 от доли метанола в составе подвижной фазы

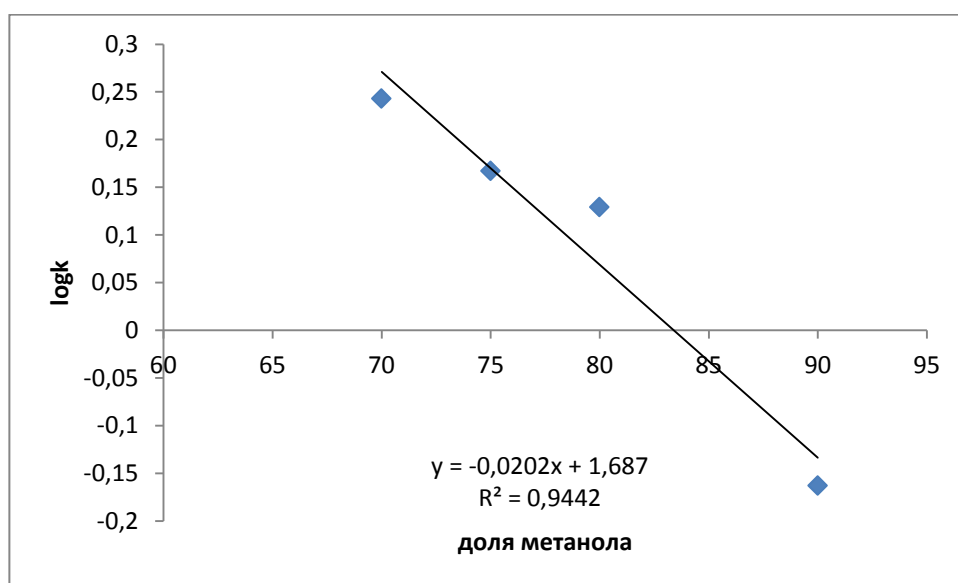


Рисунок 64 – Зависимость $\log k$ соединения GA–50 от доли метанола в составе подвижной фазы

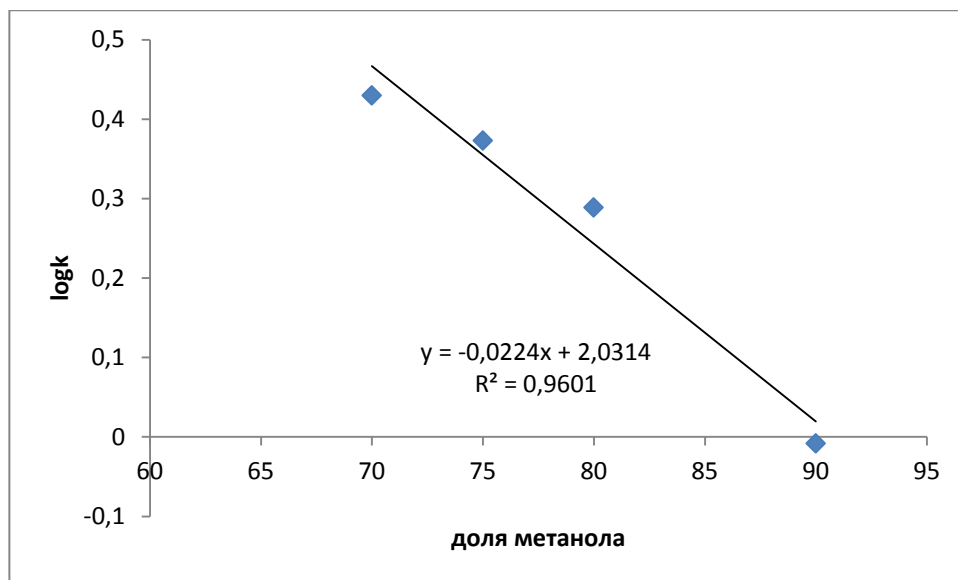


Рисунок 65 – Зависимость $\log k$ соединения GA–51 от доли метанола в составе подвижной фазы

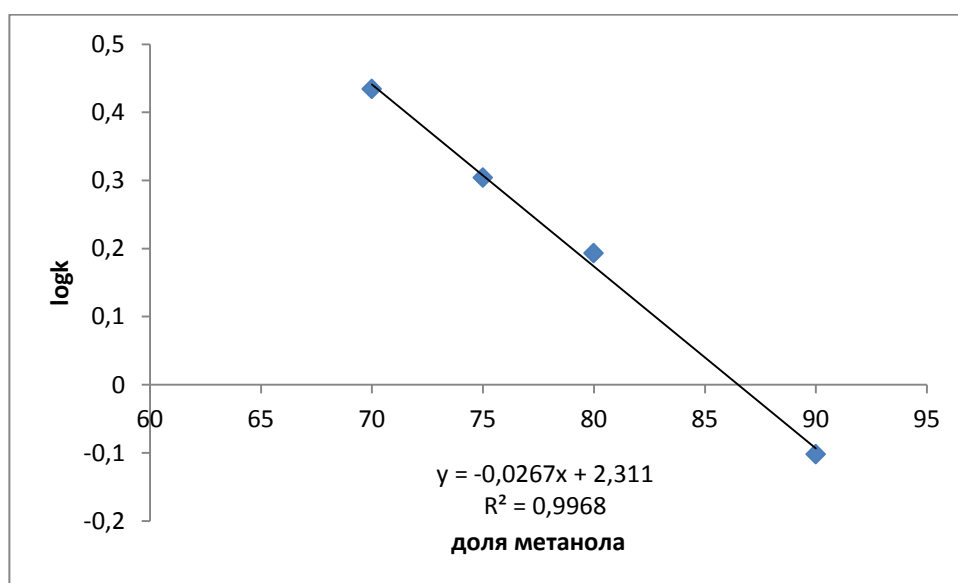


Рисунок 66 – Зависимость $\log k$ соединения GA–54 от доли метанола в составе подвижной фазы

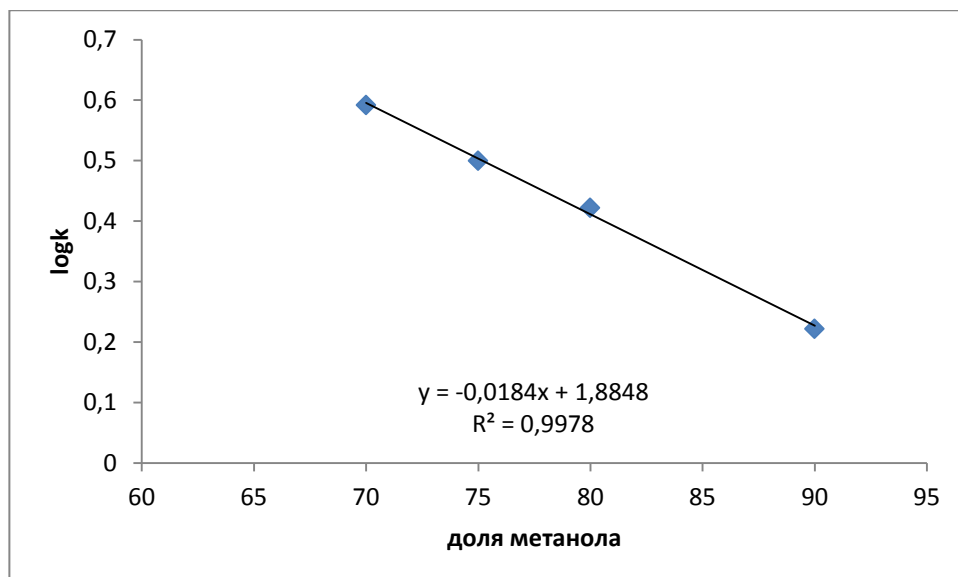


Рисунок 67 – Зависимость $\log k$ соединения АА–21 от доли метанола в составе подвижной фазы

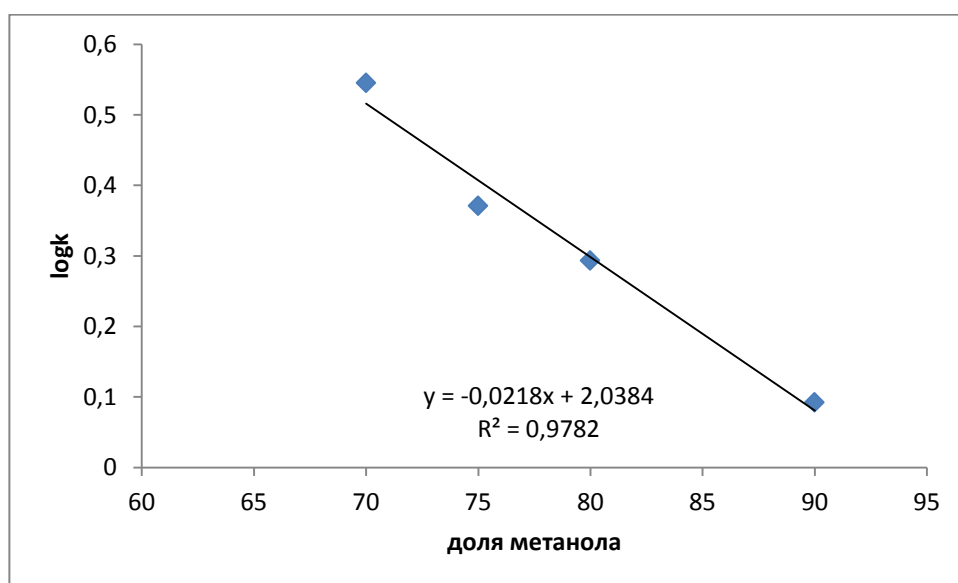


Рисунок 68 – Зависимость $\log k$ соединения АА–23 от доли метанола в составе подвижной фазы

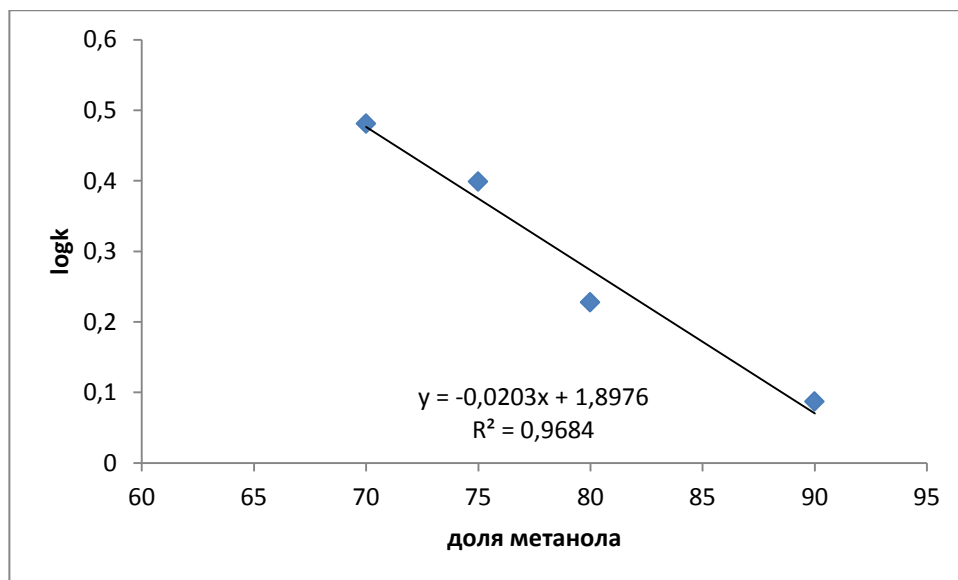


Рисунок 69 – Зависимость $\log k$ соединения АА–26 от доли метанола в составе подвижной фазы