

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: Взаимосвязь «структура-свойство» в ряду органических
азотсодержащих соединений

Студент

Е.В. Димитриенко

(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

Название данной выпускной квалификационной работы – «Взаимосвязь «структура-свойство» в ряду органических азотсодержащих соединений». Работа состоит из 64 страниц, 5 рисунков, 13 схем, 6 таблиц, 3 формул, 50 литературных источников и приложения.

Объектом исследования являются азотсодержащие вещества различных классов: замещенные эпоксиизоиндолы, бензоизоиндолы, тиеноизоиндолы, изоиндолохиназолины, тетрагидрахинолины.

Цель работы: выявление зависимости проявления азотсодержащими веществами того или иного вида биологической активности от их строения.

В первой главе представлены методы синтеза объектов исследования, теория о липофильности и методе ее измерения и вычисления с помощью ВЭЖХ.

Во второй главе был проведен эксперимент по определению гидрофобности веществ в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ, рассчитаны некоторые физико-химические параметры с помощью компьютерной программы HyperChem. На основе расчетных данных были построены графики, анализ которых выявил зависимость биологической активности веществ от их структуры.

Результаты исследования показали какие виды биологических эффектов характерны для тех или иных структур, а также мы установили корреляции между структурой веществ и их свойствами.

Ключевые слова: Липофильность, гидрофобность, биологическая активность, взаимосвязь структура-свойство, высокоэффективная жидкостная хроматография, ВЭЖХ, азотсодержащие вещества, изоиндолы, эпоксиизоиндолы, эпоксиизоиндолы, тетрагидрахинолины, PASS Online, HyperChem, дипольный момент, поляризуемость, лекарственный препарат, прогнозирование свойств, физико-химические параметры, время удерживания, фактор удерживания.

ABSTRACT

The topic of the given graduation work is «“Structure - property” relationship to a number of organic nitrogen-containing compounds». This senior thesis consists of 64 pages, 5 drawings, 13 schemes, 7 tables, 3 formulas, 50 literary sources and 1 appendix.

The object of the study is nitrogen-containing substances of various classes: substituted epoxy isoindoles, benzoisoindoles, thienoisoindoles, isoindoloquinazolines, tetrahydroquinolines. This graduation work is devoted to the study of these substances and their biological properties.

The goal of the work is to identify the dependence of the manifestation of nitrogen-containing substances of a particular type of biological activity on their structure.

In the first chapter, different methods are represented for the synthesis of objects of the study, we analyze the theory of lipophilicity and the method of its measurement and calculation using HPLC.

In the second chapter, an experiment is conducted to determine the hydrophobicity of substances under conditions of reversed-phase HPLC, some physicochemical parameters are calculated using the computer program «HyperChem». On the basis of the calculated data, graphs are constructed, the analysis of which reveals the dependence of the biological activity of substances on their structure.

The results of the study show what types of biological effects are characteristic of various structures, and we also found correlations between the structure of substances and their property.

Key words: lipophilicity, hydrophobicity, biological activity, structure-property relationship, high performance liquid chromatography, HPLC, nitrogen-containing substances, isoindoles, epoxy isoindoles, epoxy isoindolones, tetrahydroquinolines, PASS Online, HyperChem, dipole moment, polarizability, a drug, prediction of properties, physico-chemical parameters, retention time, retention factor.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1. Биологическая активность азотсодержащих соединений	8
1.2. Применение в фармакологии и свойства изоиндолов, эпоксиизоиндолов и эпоксиизоиндолонов.....	10
1.3. Синтез изоиндолов, эпоксиизоиндолов и эпоксиизоиндолонов.....	11
1.3.1. Синтез солей эпоксиизоиндоло[1,2- <i>a</i>]изохинолиния	14
1.4. Реакции с участием эпоксиизоиндолов и эпоксиизоиндолонов	16
1.4.1. Галогенирование эпоксиизоиндолонов	16
1.4.2. Раскрытие эпоксидного мостика.....	17
1.5. Применение в фармакологии и синтез тетрагидрохинолинов.....	18
1.6 Зависимость биологической активности от строения вещества.....	21
1.7 Компьютерное прогнозирование биологической активности	22
1.7.1 Компьютерное конструирование лекарств с использованием скаффолд-подхода.....	24
1.8 Использование ВЭЖХ для определения липофильности	25
1.8.1 Измерения липофильности	27
1.8.2 Количественное соотношение структура-свойство	28
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	32
2.1. Результаты эксперимента.....	32
2.2. Обсуждение результатов	43
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	54
3.1. Реагенты и оборудование.....	54
3.2. Вывод уравнения для расчета гидрофобности	55

3.3. Расчет гидрофобности молекул.....	55
3.4. Расчет физико-химических параметров веществ и определение вероятностей проявления биологической активности.....	56
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	57
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	59
ПРИЛОЖЕНИЕ	65

ВВЕДЕНИЕ

В фармакологии по сей день остается актуальным вопрос о механизмах воздействия лекарственных веществ на биологические структуры в зависимости от их пространственного строения и физико-химических факторов. Лекарственное действие препаратов определяется их способностью образовывать связи с биосубстратами.

Фармокинетика занимается проблемами всасывания, распределения, депротонирования, метаболизма и выведения лекарств из организма. Одним из основных способов всасывания липофильных веществ является пассивная диффузия. Этот параметр является основополагающим, поскольку он определяет биодоступность лекарственного препарата. Биодоступность – это оценка потери количества вещества, достигшее плазмы крови, относительно исходной его концентрации, при преодолении барьеров (например, биологических мембран), ферментативной деградации, депонировании и так далее. С помощью понятий гидрофильности и гидрофобности определяется проникающая способность веществ через клеточные мембраны – липидно-белковые структуры, выполняющие защитные функции клетки [1].

В настоящее время существует необходимость в разработке лекарственных средств с высокой пропускной способностью, а также существует интерес к адекватным методам исследования для прогнозирования этих свойств [2]. Введение в молекулу заместителя, обладающего высокой липофильностью, облегчает проникновение вещества через мембраны клеток и увеличивает их взаимодействие с гидрофобными областями рецепторных молекул [3].

Любые химические и физические свойства молекул зависят от их структуры. Актуальной остается проблема установления взаимосвязи между строением соединения и его свойствами. Существуют методы оценки биологической активности вещества, основанные на сравнении параметров, описывающих строение молекул и их физико-химические свойства. Они позволяют целенаправленно проводить синтезы потенциально новых лекарственных средств.

Все свойства изучаемого вещества можно определить исходя из структуры молекулы, количественное соотношение «структура – свойство» - лучший способ ее расшифровки. Для установления количественной взаимосвязи «структура – биологическая активность» важно знать типы межмолекулярных взаимодействий. В связи с чем, используют электронные, стерические параметры, а также параметры, описывающие гидрофобность молекулы: дипольный момент, поляризуемость, молекулярная рефракция, ван-дер-ваальсов объем, $\log P$, угол и степень экранирования.

Характеристики, легко определяемые экспериментально – это характеристики хроматографического удерживания и параметры сорбции (сорбционный механизм действия проявляется у большинства лекарств). Применение разнообразных вариантов хроматографии, неподвижных фаз дает возможность определять особенности межмолекулярных взаимодействий и делать выводы о свойствах соединений [4].

Цель работы – установление взаимосвязи между структурой некоторых органических азотсодержащих соединений и их физико-химическими свойствами, в том числе вероятностями проявления различных видов биологической активности.

В связи с этим в задачи работы входило: изучение литературы по теме исследования; построение графиков зависимостей $\log P$ от $\log k_0$ (где $\log P$ – параметр гидрофобности, k_0 – стандартный фактор удерживания) и вывод на их основе уравнения для расчета гидрофобности исследуемых веществ помощью использования ВЭЖХ; расчет физико-химических параметров соединений компьютерной программой HyperChem; определение видов биологической активности и вероятностей их проявления с использованием онлайн-ресурса PASS; анализ полученных данных для выявления взаимосвязи «структура – свойство».

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Биологическая активность азотсодержащих соединений

Азотсодержащие вещества, из-за своей высокой реакционной способности, способны вступать в различные реакции, благодаря чему они широко используются в фармацевтических целях и других областях [5].

Понятие «биологическая активность» охватывает широкий круг явлений. С точки зрения химии, биологически активным веществом (БАВ) является вещество, влияющее на биологические системы, в том числе на организм человека, и регулирующее их жизнедеятельность. Крайним проявлением биологической активности является биоцидное действие, в результате которого организм погибает. Часто это зависит от концентрации веществ и при небольших дозах они способны, наоборот, стимулировать химические процессы в организме [6].

Азосоединения представляют собой один из крупнейших классов промышленно синтезированных органических соединений, а также являются наиболее распространенными синтетическими красителями, используемыми в пищевых продуктах. Они важны для производства лекарств, косметики и проявляют множество видов биологических активностей, включая антибактериальные, пестицидные, противораковые. В последнее время все больше внимания уделяется биологической активности азосоединений [7, 8]. Диазосоединения применяются как эффективные сульфаниламидные препараты пролонгированного действия: слазопиридазин, слазодиметоксин и так далее [9].

Биологически активные производные пиримидинов используются в фармакологии в качестве противовирусных и противораковых препаратов. Например, 6-метилурацил (рис. 1) способствует увеличению скорости восстановления клеток при ранении кожных покровов, обладает противовоспалительным действием. Пентоксил известен при лечении ангины, лейкопении. Фторафур применяется для терапии опухолевых заболеваний [10]. Такие производные как цитозин, тимин и урацил входят в

состав нуклеотидов. Пиримидиновое ядро является составляющей антигерпетического препарата «ацикловир», противомаларийного средства «хлоридин», а для лечения опухолевых заболеваний применимы фторированные производные. Противолейкозный препарат – иматиниб, это модифицированное производное 2-фениламинопиримидина, которое прошло клинические испытания и разрешено для применения [11].

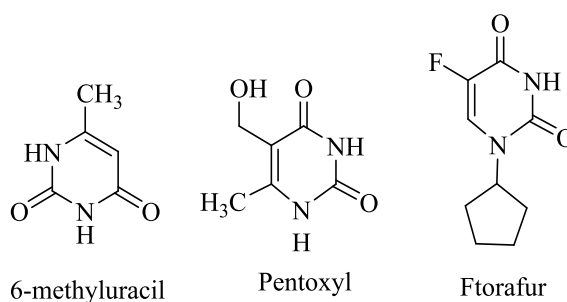


Рис. 1. Примеры биологически активных пиримидинов

Большое значение имеют производные пиридина, так как они применимы для создания биологически-активных веществ и лекарственных препаратов. Как и многие другие азотсодержащие гетероциклические соединения, различные модификации пиридина присутствуют в живых системах, а их лекарственные аналоги применяются для лечения широкого круга заболеваний. Например, 3-гидроксипроизводные пиридина и 3-гидроксиникотиновая кислота могут применяться для борьбы с ВИЧ и онкологией. Авторы статьи [12] также утверждают, что 3-замещенные-2,4,6-тринитропиридины являются активными антимикробными и антигрибковыми препаратами.

Одним из современных способов борьбы с раком, практикующимся, в том числе, и в России, является антиангиогенная терапия. Она основывается на предотвращении образования кровеносных сосудов, питающих опухоль, и имеет ряд преимуществ: селективность, универсальность, совместимость с другими видами лечения, нетоксичность. Соединения, имеющие в своем составе оксиндольные фрагменты, проявляют антиангиогенную активность

(рисунок 2). Индолиноны, конденсированные с бензольным или пиридиновым ядром тоже проявляют противоопухолевую активность[13].

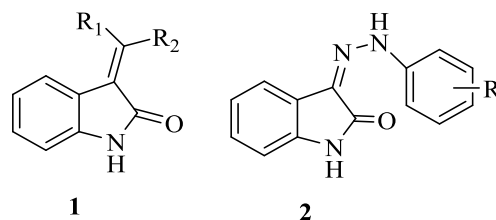


Рис. 2. Антиангиогенные препараты

Пятичленные гетероциклические производные с двумя арильными группами в соседних положениях включают несколько классов природных и неприродных соединений, которые проявляют различные биологические и биомедицинские свойства. Они проявляют такие свойства как: гиполипидемия, противомикробная, противовоспалительная, противоопухолевая, способны ингибировать вирус иммунодефицита человека и многое другое [14].

1.2. Применение в фармакологии и свойства изоиндолов, эпоксиизоиндолов и эпоксиизоиндолонов

Производные изоиндола представляют собой важный класс биологически активных гетероциклических соединений и продолжают привлекать значительное внимание из-за их разнообразного фармакологического профиля, такого как антимикробный, антигельминтный, инсектицидный, а также они проявляют противораковую активность. В статье [15] описываются противоопухолевые свойства производных изоиндола и связанных с ним структур, что может помочь в разработке новых концепций в направлении рационального проектирования и разработки более сильных и менее токсичных противоопухолевых агентов.

Пиндолол и пропранолол используются при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипотонии или гипертензии и аритмии. Кафедра медицинской химии Медицинского университета Варшавы сообщает о синтезе новых соединений, аналогов пропранолола и пиндолла. Ряд 5,8-

диметил-3*b*,9-эпоксид-3*a*,4,5,6,7,8,9,9*a*-октагидро-1*H*-бензо[*e*]изоиндол-1,3(2*H*)-диона и 6,7-диметил-4,9-эпоксид-3*a*,4,5,8,9,9*a*-гексагидро-1*H*-бензо[*f*]изоиндол-1,3(2*H*)-дион были разработаны с кольцами, соединенными кислородом. Это свойство обеспечивает повышение фармакологической активности и снижение токсичности[16].

Некоторые производные эпоксиизоиндолонов (рис. 3) были в основном синтезированы в качестве потенциальных химиотерапевтических агентов. Радикал -R представляет собой диалкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, или он может представлять собой гетероциклический остаток, а именно: пиперидинил, морфолинил, тогда как "n" представляет собой число от 2 до 6[17].

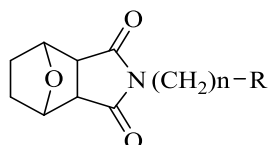
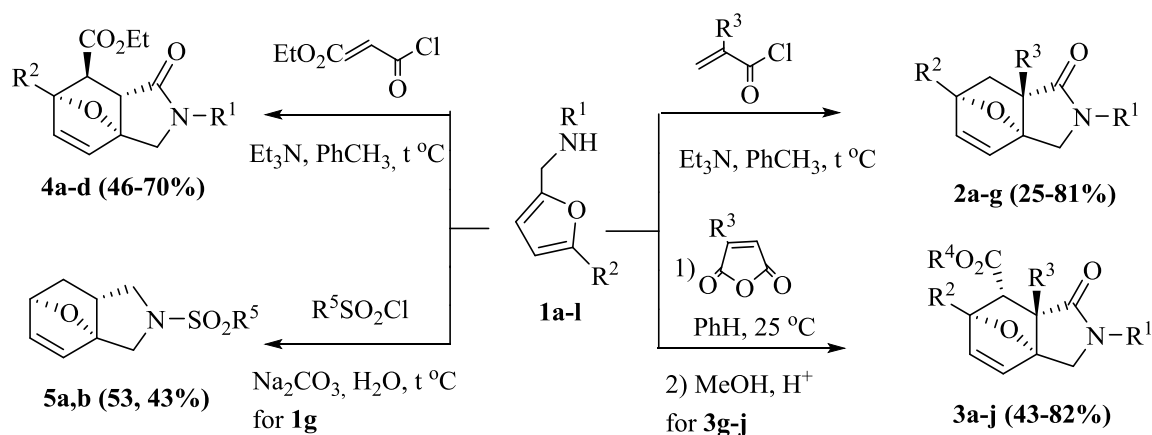


Рис. 3. Производные эпоксииндолонов

1.3. Синтез изоиндолов, эпоксиизоиндолов и эпоксиизоиндолонов

Получить 3*a*,6-эпоксиизоиндолоны 2-5 возможно путем взаимодействия фурфуриламинов 1*a*-1*c*(галоген)ангидридами α,β -непредельных карбоновых кислот, или же реакцией аллилфурфуриламина 1*g*($R^1 = \text{All}$, $R^2 = \text{H}$) с арилсульфохлоридами (схема 1)[18-21].

Схема 1



Где $R^1 = \text{Ph}$ (**1a—c**, **2a—d**, **3g**, **h**, **4a**, **b**), Bn (**1d**, **2e**, **f**, **3f**, **I**, **j**, **4c**), α -фурфурил (**1e**, **4d**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)_2$ (**1f**, **2g**), All (**1g**), Me (**1h**, **3a**), Et (**1i**, **3b**), циклопропил (**1j**, **3c**), $(\text{CH}_2)_2\text{Ome}$ (**1k**, **3d**), 2- MeC_6H_4 (**1l**, **3e**);

$R^2 = \text{H}$ (**1a**, **d—l**, **2a**, **d—g**, **3a—g**, **I**, **j**, **4a**, **c**, **d**), Me (**1b**, **2b**, **3h**, **4b**), Et (**1c**, **2c**);

$R^3 = \text{H}$ (**2a—c**, **e**, **g**, **3a—i**), Me (**2d**, **f**, **3j**);

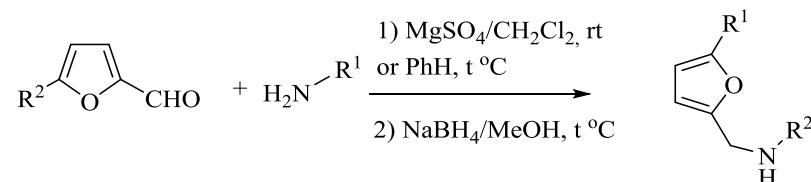
$R^4 = \text{H}$ (**3a—f**), Me (**3g—j**);

$R^5 = \text{Ph}$ (**5a**), 4- MeC_6H_4 (**5b**).

3а,6-эпоксизоиндолон, легко получают в результате двухстадийного синтеза, путем взаимодействия промежуточно-образующихся фурфуриламинов **1a-l** (Схема 1) с малеиновым ангидридом, акрилоилхлоридом, и, как правило, протекает гладко и стереоселективно. Данные реакции приводят к образованию экзоаддуктов с выходами, от умеренного до хорошего. Карбоновые кислоты типа **3a-j** были получены в виде белых мелкокристаллических порошков, практически нерастворимых в обычных органических растворителях (разумно растворимых только в ДМФА и ДМСО).

Фурфуриламины образуются в результате реакции фурфуrolа с первичными аминами (Схема 2) [22]:

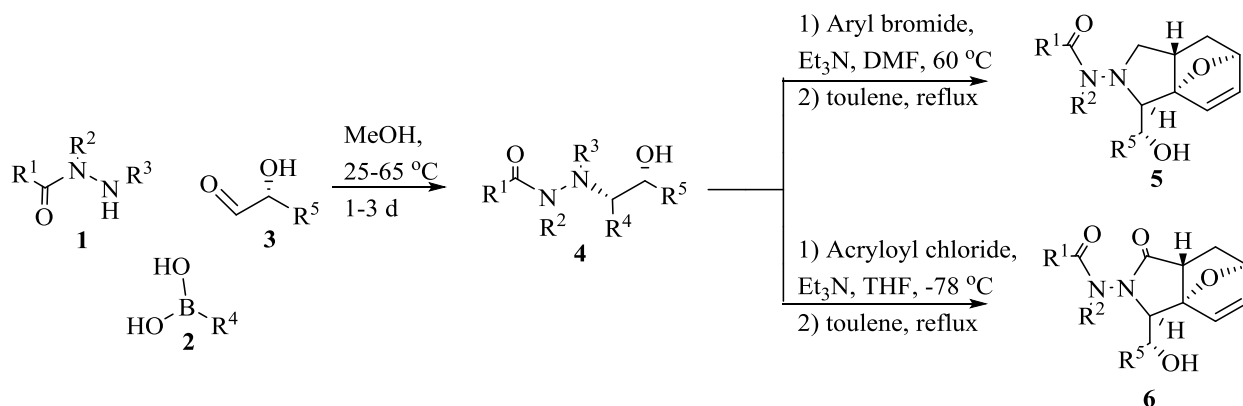
Схема 2



Другим примером реакций является взаимодействие замещенных гидразидов **1**, α -гидроксиальдегидов **3** и бороновых кислот **2** с образованием диастереомерно чистых антигидразидоспиртов **4**, которые включают в себя фурильные и винильные группы. Для фурилсодержащего **4** была выполнена

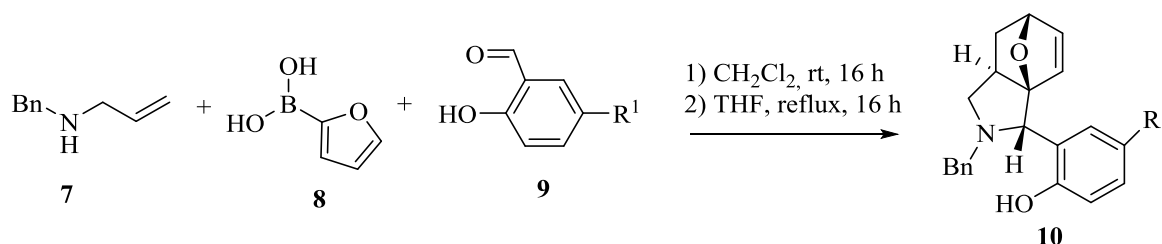
реакция с получением эпоксиизоиндолов **5** и эпоксиизоиндолонов **6** соответственно (Схема 4).

Схема 4



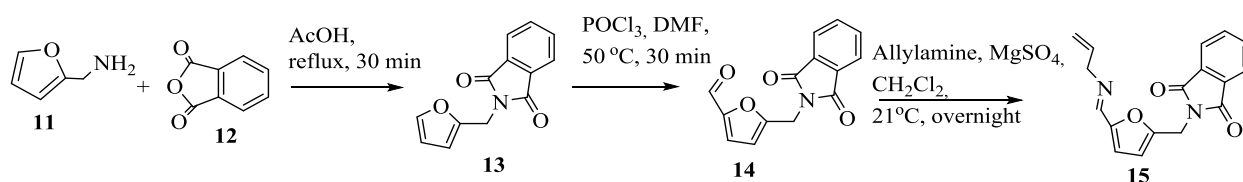
Еще одним примером является реакция окислительного расщепления-восстановления. Аллиламины **7**, 2-фурилбороновая кислота **8** и салициловые альдегиды **9** реагируют с образованием замещенных диастеремерно чистых эпоксиизоиндолов **10** (Схема 5) [23].

Схема 5.



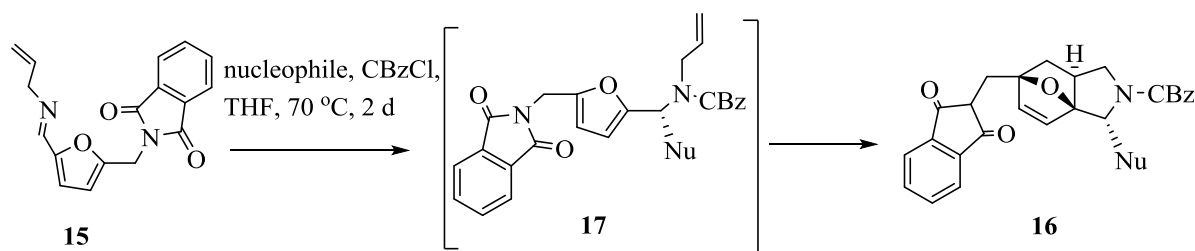
Эпоксиизоиндолы можно получить реакцией Манниха / Дильса-Альдера (схемы 6-7). Сначала происходит образование защитной группы фулфуриламина **11с** последующим формилированием с использованием фосфорилхлорида в ДМФА с получением альдегида **14**, который легко реагирует с аллиламином с получением основания Шиффа **15** с высоким выходом (схема 6).

Схема 6.



В первоначальных экспериментах с последовательными реакциями Манниха / Дильса-Альдера индол использовали в качестве С-нуклеофила в ТГФ при 70 °С вместе с CBzCl, чтобы получить аминозащищенное соединение типа **16**с выходом 56%. Этот процесс легко применим к другим индольным нуклеофилам, замещенным электроноакцепторными или электронодонорными группами, что дает соответствующие трициклические производные **3а**, 6-эпоксизоиндола с хорошими выходами в диапазоне от 59 до 72%. Хотя соединения **16** были получены в виде рацематов, следует отметить возможность доступа к обоим энантиомерам с помощью либо хиральной препаративной ВЭЖХ, либо энантиоселективной реакции Дильса-Альдера[24].

Схема 7.



1.3.1. Синтез солей эпоксиизоиндоло[1,2-*a*]изохинолиния

Существует принципиально новый метод синтеза эпоксиизоиндоло[1,2-*a*]изохинолинов на основе реакции внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения производных непредельных кислот и аллилгалогенидов к 1-фурилизохинолинам. Такой метод взаимодействия является первым

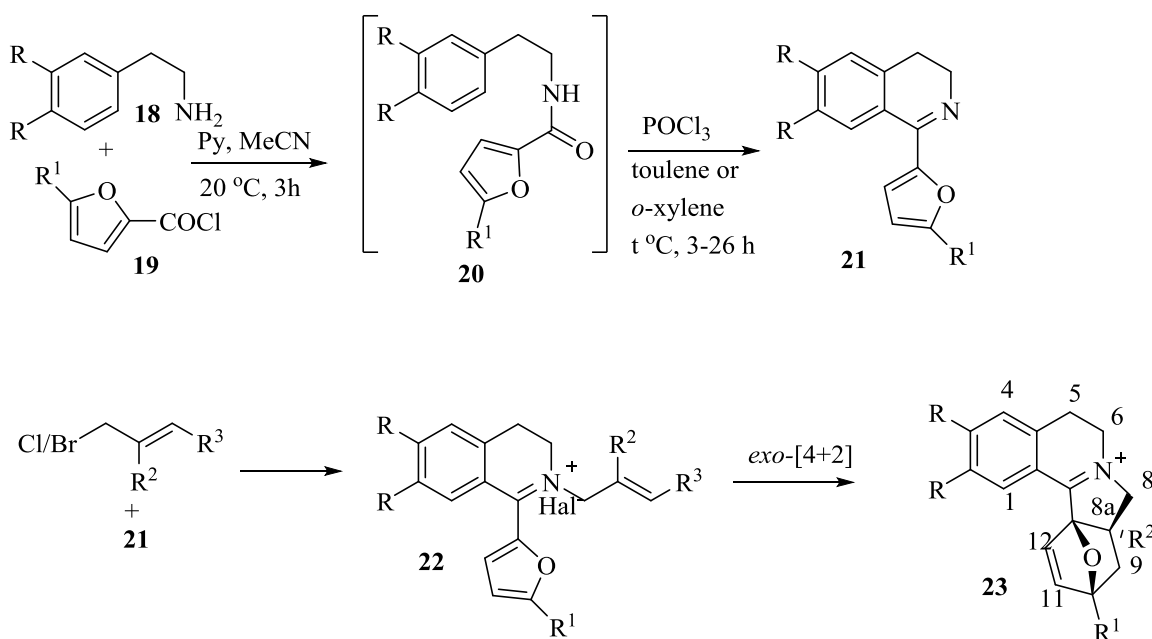
примером применения реакции Дильса-Альдера к фурфуриламинам, содержащим положительно заряженный атом азота.

Дигидроизохинолины **21** образуются по механизму реакции Бишлера-Напиральского в избытке хлорокиси фосфора в кипящем толуоле или *о*-ксилоле с фууроиламидами **20**. Продукты циклизации **21** образуются в виде окрашенных кристаллов или малоподвижных масел.

Далее замещенные и незамещенные по положению 5 фуранового кольца 1-фурилдигидроизохинолины **21** взаимодействуют с аллилбромидом или метилаллилхлоридом, 2,3-дихлорпропеном, циннамилхлоридом. Проводят алкилирование в ацетонитриле, диоксане, или в случае плохорастворимых изохинолинов – в 2-пропаноле. В большинстве случаев реакцию активируют добавлением йодида калия.

Данная реакция протекает через промежуточное образование солей изохинолиния **22**. Некоторые из них возможно выделить в чистом виде. Остальные *N*-аллилпроизводные в условиях реакции полностью или частично образовывали циклы солей эпоксиизоиндолоизохинолиния **23**[25].

Схема 8.



1.4. Реакции с участием эпоксиизоиндолов и эпоксиизоиндолон

1.4.1. Галогенирование эпоксиизоиндолон

Нековалентные взаимодействия между молекулами играют важную роль в синтезе и формировании надмолекулярных структур и в качестве ключевых активирующих / контролирующих элементов в области катализа. По сравнению с водородной связью (НВ), галогеновая связь (ХВ) является относительно новым типом нековалентного взаимодействия. Таким образом, сообщается, что ХВ– связь демонстрирует высокую перестраиваемость и направленность во многих синтетических превращениях и может рассматриваться как один из стабилизирующих факторов для галогенсодержащих систем.

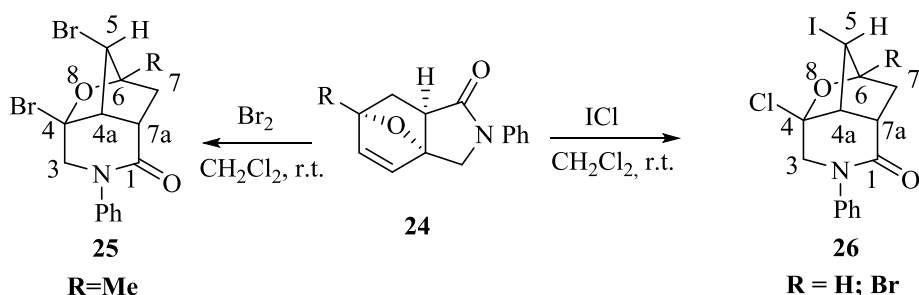
Галогенированные органические соединения обладают уникальными химическими, физическими и биологическими свойствами, которые доказали свою особую ценность в широком диапазоне применений в области катализа, фармакологии и материаловедения. Получение и характеристика галогенированных соединений представляют значительный интерес, например, из-за их возможного применения.

С другой стороны, перегруппировка Вагнера-Меервейна является одним из важных синтетических превращений, в которых водородная, алкильная или арильная группа мигрирует из одного углерода в соседний углерод. Этой перестройке может способствовать либо кислота Льюиса (ZnCl_2 , BF_3 или AlCl_3), либо кислота Бренстеда (HF , HClO_4 , HCO_2H или п-толуолсульфокислота). Кроме того, было показано, что инициированные галогенированием перегруппировки Вагнера-Меервейна электронно-обогащенных циклических енольных эфиров поддаются асимметричному катализу.

Следовательно, была проведена реакция (3*a*RS, 6SR, 7*a*RS)-6-замещенного 2-фенил-2,3,7,7*a*-тетрагидро-3*a*,6-эпоксиизоиндоло-1(6*H*)-она **24** с Icl (или Br_2) в CH_2Cl_2 с образованием полигалогенированных продуктов перегруппировки Вагнера-Меервейна, 4,5-(или 4,5,6)-галоген-2-фенилоктагидро-1*H*-4,6-

эпоксидциклопента[с]пирдин-1-онов (25-26) (Схема 9), которые стабилизируются межмолекулярным галогеном Cl ... Cl и Cl ... I (26) и водородными связями (25)[26].

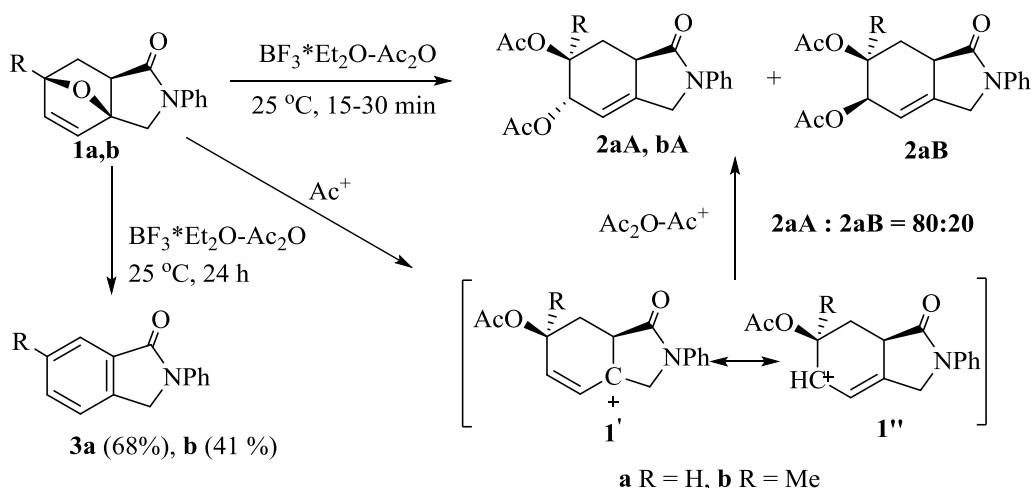
Схема 9.



1.4.2. Раскрытие эпоксидного мостика

Раскрытие эпоксидного мостика в *N*-замещенных 2,3,7,7а-тетрагидро-3а,6-эпоксидизоиндол-1-онах в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в среде уксусного ангидрида (25 °C, 1ч) протекает по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$. На первой стадии образуется катион аллильного типа **1'**. Он стабилизируется за счет присоединения ацетоксианиона по атому углерода С-5 структуры **1''** в результате образуется смесь *цис*- и *транс*-изомеров **2aA**, **bA** и **2aB**, причем для изоиндола преобладает *транс*-5,6-диацетоксиизомер **2aA**, что, по всей вероятности, происходит из-за стерического отталкивания карбонильных фрагментов группы ОАс и ацетокси-аниона в переходном состоянии. В тех же условиях на протяжении 24 часов изомеры способны ароматизироваться до 2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-онов **3a**[27].

Схема 10



1.5. Применение в фармакологии и синтез тетрагидрохинолинов

Изоиндоло[2,1-*a*]хинолины представляют собой класс молекул, которые обладают множеством биологических активностей. В частности, 5,11-диоксозамещенные изоиндоло[2,1-*a*]хинолины **27** (рисунок 4) обладают защитным действием против гипоксии, **27** и тригидроксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолины **28** проявляют ингибирующую активность в отношении бактериальной ДНК-гиразы[28].

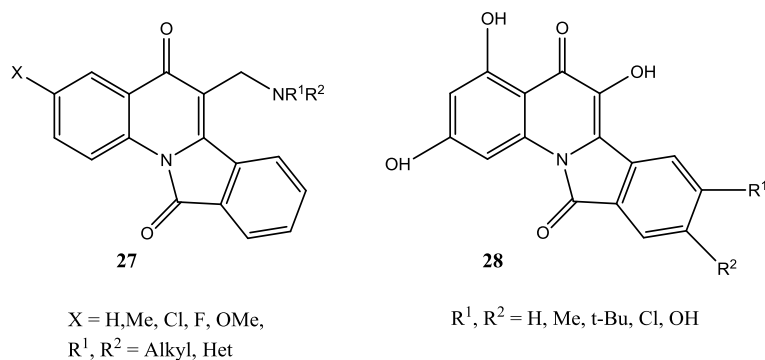


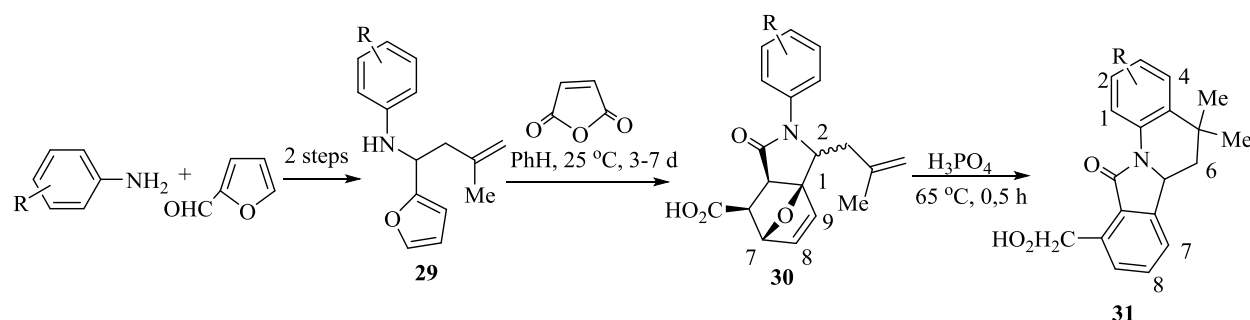
Рисунок 4. 5,11-диоксозамещенные изоиндоло[2,1-*a*]хинолины (**27**) и тригидроксиизоиндоло[2,1-*a*]хинолины (**28**)

Природные и синтетические тетрагидрохинолины (ТГХ) имеют большое значение в медицинской химии. Следовательно, разработка эффективного метода синтеза ТГХ активно исследуется. Сообщается о большом количестве методов для конструирования полизамещенных ТГХ. Как правило,

этореакции Поварова и [4 + 2] реакция Дильса-Альдера между N-арилиминами и диенофилами, обогащенными электронами. Указанные методы являются одними из самых мощных и успешных маршрутов для быстрого синтеза соединений данного типа [29].

Синтезы 11-оксо- и 5,11-диоксоизоиндоло[2,1-*a*]хинолинов немногочисленны. Существует новый синтез 5,5-диметил-11-оксоизоиндоло[2,1-*a*]хинолин-10-карбоновых кислот **31** из легко доступных фурил-замещенных гомоаллиламинов **29** (Схема 11). Исходные материалы, фурилзамещенные гомоаллиламины **29**, получают с высокими выходами реакцией хлорида металлмагния и фуриральдиминов, полученных конденсацией анилинов с α-фурилкарбальдегидом [28].

Схема 11



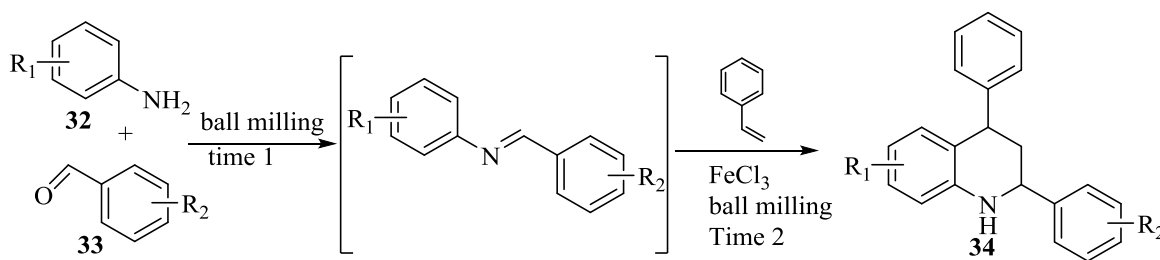
Реакциям циклоприсоединения имино-Дильса-Альдера могут способствовать многие катализаторы, такие как различные кислоты Льюиса, карбонилы переходных металлов, триантаты лантаноидов, трифторуксусная кислота, 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохинон, и т. д. Большинство из этих методов достаточно эффективны, но все же есть некоторые недостатки, такие как жесткие или опасные условия, использование органического растворителя, длительное время реакции, трудноразрешимые побочные реакции или низкая селективность, утомительные процедуры изоляции и так далее.

Чтобы обойти эти проблемы, одной из лучших альтернатив является проведение этих реакций в условиях отсутствия растворителя. Среди современных технологий, не содержащих растворителей, в последнее время

распространено механохимическое измельчение, для эффективного стимулирования различных органических реакций более экологичным способом. Учитывая вышеупомянутые факты, был разработан способ синтеза азотсодержащих соединений с использованием FeCl_3 .

Были предприняты попытки с использованием ряда кислот Льюиса и кислот Бренстеда, которые были тщательно изучены для традиционного синтеза тетрагидрохинолинов в растворе. Сильные кислоты Льюиса, такие как ZnCl_2 , AlCl_3 , FeCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, в значительной степени способствовали реакции Дильса-Альдера, в то время как кислоты Бренстеда и другие относительно слабые кислоты Льюиса работали слишком неэффективно или вообще не могли работать. Напротив, FeCl_3 демонстрирует лучшие результаты. Кроме того, он легко доступен, имеет низкую цену, экологичен, и нетоксичен.

Была исследована реакция взаимодействия серии замещенных анилинов и бензальдегидов. Реакции хорошо протекали с замещенными анилинами и бензальдегидами, несущими либо электронодонорные, либо электроноакцепторные группы в бензольном кольце. Напротив, аналогичные реакции с анилинами, несущими электронодонорные заместители, показали относительно более низкую реакционную способность при проведении в органических растворителях. Кроме того, все желаемые продукты с высоким структурным разнообразием были получены с хорошим или отличным выходом путем простой обработки, в том числе путем промывки полученной реакционной смеси водой и перекристаллизации в смеси $\text{EtOH}-\text{H}_2\text{O}$. Реакции циклоприсоединения протекают в течение 90 минут при комнатной температуре [29].



1.6 Зависимость биологической активности от строения вещества

То, насколько вещество эффективно, определяется его структурой и расположением функциональных групп. Например, если заместить один из атомов водорода в аминогруппе анилина на метильную группу, то будет заметно уменьшение судорожной деятельности. Введение гидроксильной группы в ароматические соединения увеличивает физиологическую активность и токсичность. Хлор в алифатических препаратах усиливает их наркотическое действие, негативно сказывается на сердечно-сосудистой системе. Соединения с ненасыщенными связями также часто бывают токсичными ввиду их высокой химической активности [20]. Введение в молекулу высоколипофильного радикала облегчает транспорт веществ через мембраны клеток и способствует увеличению их взаимодействия с гидрофобными областями рецепторных молекул [31]. В настоящее время также проводятся исследования по синтезу биологически активных веществ на основе ароматических и гетероциклических веществ. Введение в ароматическое соединение нитрогруппы не всегда является причиной увеличения токсичности. В некоторых случаях соединения, содержащие нитрогруппу, наоборот, проявляют высокую биологическую активность. К таким компонентам относятся азосоединения ароматического ряда. Они химически доступны, и многие их производные используются в фармакологии. Примерами таких лекарств являются салазодиметоксин и сульфалазин, обладающие антимикробными и противовоспалительными свойствами), димазон и азодермин, пиридиум и неопиридиум (антисептики и анальгетики) [32].

Согласно правилу пяти Липински, для того, чтобы препарат удовлетворял условиям подобия лекарству, его липофильность ($\log P$) должна быть ниже 5, молекулярная масса не более 500, вещество должно иметь не более пяти доноров водородной связи (ОН или NH групп), не более десяти атомов азота и кислорода (акцепторов водородной связи), а также она не должна быть слишком конформационно-подвижной (не более десяти связей со свободным вращением) [33].

Основная проблема фармацевтической химии состоит в том, что нет однозначной и строгой зависимости между структурой и биологическим действием. Существуют также и другие важные факторы, такие как: низкая токсичность, оптимальные фармакокинетические параметры, возможные побочные эффекты, которые также следует учитывать при создании препаратов [30].

Зависимость биологической активности от строения молекулы описывается следующим уравнением:

$$A = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + \dots + a_iX_i \quad (1)$$

Где A – количественный показатель биологической активности, X_i – физико-химические и/или квантово-химические характеристики исследуемого соединения, a_i – вклад i -го дескриптора в биологическую активность, a_0 – константа [33].

1.7 Компьютерное прогнозирование биологической активности

В настоящее время экспериментальное определение активности всех химических веществ во всевозможных биологических мишенях практически невозможно. ChemNavigator – поставщик образцов химических препаратов, предлагает около 60 миллионов уникальных веществ. Для того, чтобы облегчить задачу в создании и поиске необходимых препаратов, была создана программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [34]. Прогноз проводится на основе структурной формулы соединения путем сравнения с уже имеющейся в программе базе знаний, в которой содержится информация об активностях уже известных соединений [35]. Она позволяет

построить модель связи «структура – активность» (SAR) на основе анализа обучающих выборок, хранящих более чем 250000 органических молекул различных классов и проявляющих в той или иной мере биологическую активность. Нынешняя модификация данной программы предсказывает более 4300 видов биологической активности с точностью около 95 % [34].

Программа PASS используется в Российских и зарубежных научных организациях на протяжении нескольких лет. Для того, чтобы данная программа была доступна широкому кругу специалистов, работающих над конструированием фармакологических препаратов, была разработана Интернет-версия PASS, доступ к ней открыт с 27 июля 1998 года [35]. Через сеть интернет зарегистрированные пользователи могут использовать PASS для предсказания биологической активности на основе структурной формулы соединения. Компьютерный прогноз был подтвержден в последующих экспериментальных исследованиях [34]. Преимуществом интернет-системы является возможность получить свободный доступ к программе любому заинтересованному пользователю, при этом отсутствуют какие-либо ограничения в использовании операционных систем [35].

Предсказывание фармакологической активности на основе анализа сходства дает возможность присваивать новым соединениям виды биологической активности, известные для стандартных структур. Программа дает возможность оценивать вероятный профиль биологической активности за счет изучения соотношения структура-активность для обучающей выборки, состоящей из следующих списков веществ: лекарственных препаратов, «кандидатов» в лекарственные препараты, различные фармакологические и биохимические реагенты, а также вещества со специфической токсичностью. Также, в случае необходимости, программа может прогнозировать побочные эффекты препарата [36].

Принцип работы программы заключается в анализе структурных дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (MNA дескрипторов). Набор данных дескрипторов генерируется на основе структурной формулы

соединения, в которой зашифрованы атомы и их количество, входящих в состав молекулы, а также связи между атомами. Результаты анализа выводятся на экран в виде таблицы, содержащей названия активностей и рассчитанными вероятностями их наличия (Pa) или отсутствия (Pi) [35].

Программа PASS не может распознать действие стереоизомерии на биологическую активность, так как в настоящее время нет возможности создать обучающую выборку, принимающую во внимание исключительность пространственного строения входящих в нее препаратов. К тому же она не может заранее проинформировать о возможности применения вещества в качестве лекарства. Программа дает подсказку о наличии возможных видов фармакологической активности, которыми обладает исследуемая молекула, что позволяет протестировать с какой вероятностью вещество проявит требуемые виды активности [36].

Еще одной программой для моделирования биологической активности является HyperChem. Она, аналогично программе PASS, позволяет рассчитывать многие параметры, определяющие способность преодолевать молекулами мембраны клеток. Здесь также можно вычислить и физические свойства молекул, как энергии орбиталей, дипольный момент и многое другое [37].

1.7.1 Компьютерное конструирование лекарств с использованием скаффолд-подхода

Методы конструирования лекарств и оценка их биологической активности с применением компьютерного моделирования (драг-дизайн, drugdesign) основывается на анализе исследуемых структур на основе математических моделей [38]. Их обычно строят, опираясь на взаимосвязь структура-активность уже известных соединений, или на основе моделирования связывания предполагаемых структур с известной или предполагаемой мишенью. Это позволяет за короткое время оценить активность структур.

Основная задача драг-дизайна – выбрать из огромного количества структур наиболее эффективные для последующего экспериментального анализа [39]. Данный метод предполагает использование конкретной структуры и ее последующей модификации на виртуальном уровне. Основная структура получила название «скаффолд» или «остов». Скаффолд – это основная часть молекулы, общая для всей выборки соединений [40, 41]. Для конструирования структур и прогнозирования их биологической активности применяется следующий подход:

- 1) Составление базы данных известных скаффолдов и их классификация, обнаружение новых скаффолдов;
- 2) Составление подбазы данных на основе анализа базы данных скаффолдов;
- 3) Составление алгоритмов модификации скаффолдов и разработка соответствующей компьютерной программы;
- 4) Составление библиотек соединений с применением компьютерной программы;
- 5) Разработка компьютерных программ для прогнозирования биологической активности соединений;
- 6) Анализ составленных библиотек на различные биологические активности и выбор наиболее подходящих соединений [38, 42].

1.8 Использование ВЭЖХ для определения липофильности

В соответствии с оценкой, предложенной ИЮПАК, липофильность представляет собой сродство молекулы или ее фрагмента к липофильной среде, и обычно ее измеряют по распределению молекулы в двухфазной системе, такой как жидкая/жидкая или твердая/жидкая система. Согласно предложению Ханша, липофильность молекул обычно характеризуется коэффициентом распределения $\log(1\text{-октанол} / \text{вода})$ или же его записывают в виде $\log(P)$. Высокоэффективная жидкостная хроматография давно признана в качестве потенциального метода определения липофильности.

Были описаны различные подходы с использованием октанола в хроматографической системе, или возможно использование обычной

колонок с октадецил-диоксидом кремния и гидроорганической органической фазы. Свойства соединений характеризуются непосредственно из хроматографического удержания, определяемого взаимодействием растворенных веществ с неподвижной и подвижной фазами. Оценка липофильного характера молекулы основывается на определении в процессе разделения ее коэффициента удерживания. Ожидаемая биологическая активность молекул может быть также оценена на основе их удерживающих факторов. Это может оказаться особенно полезным для предварительного скрининга тысяч молекул, синтезированных комбинаторными методами.

Факторы удерживания образцов рассчитывают по экспериментально определенным данным удержания по формуле:

$$k = \frac{t_R - t_0}{t_0} \quad (2)$$

Где t_R – время удерживания исследуемого соединения; t_0 – мертвое время удерживания [43].

Фактор удерживания k может быть связан с коэффициентом распределения соединения (K) между подвижной и стационарной фазами, согласно уравнению:

$$\log k = \log K + \log\left(\frac{V_s}{V_m}\right) \quad (3)$$

Как видно, нам нужно знать значение отношений объема стационарной и подвижной фаз (V_s / V_m) для получения абсолютной величины коэффициента хроматографического разделения.

Формулы 2 и 3 образуют теоретические основы для определения хроматографического удержания. Таким образом, коэффициенты распределения могут быть получены из измерений времени вместо определения концентрации. Время удерживания не зависит от концентрации / количества соединения, вводимого в хроматографическую систему, и является основным показателем истинного процесса разделения. Примеси не влияют на измерения, поскольку они обычно отделяются от основного

компонента. Растворитель, используемый для растворения соединения, также разделяется, и, следовательно, низкая растворимость не влияет на измерения.

Биологическое разделение компонентов в водных бифазных системах, таких как кровь и различные ткани, включает большую площадь контактных поверхностей между фазами разделения, и это похоже на ситуацию в процессе хроматографического разделения. Несмотря на очевидное преимущество технологии ВЭЖХ и возможность использования биомиметических фаз, которые могут оказаться лучшими моделями для биологических мембран, сопоставление данных липофильности на основе ВЭЖХ не является широко распространенным. Основная проблема заключается в наличии множества доступных хроматографических стационарных фаз и отсутствии стандартизации, что затрудняет межлабораторное сравнение данных. Для того чтобы преодолеть эти трудности, хроматографическая система должна быть откалибрована с использованием известных стандартов, которые также позволяют преобразовывать хроматографические данные в коэффициенты распределения октанол-вода.

1.8.1 Измерения липофильности

Динамический диапазон точно измеряемых коэффициентов распределения октанол-вода мал, так как насыщенная октанолом подвижная фаза имеет низкую прочность элюирования. Чтобы покрыть широкий диапазон коэффициентов распределения октанол-вода ($-1 < \log P < 5$), необходимо изменить объемное соотношение фазы. Хроматографическую систему калибруют путем измерения значений $\log k$ для набора соединений с известными значениями $\log P$. Набор молекул с известными значениями $\log P$ (которые анализируются одновременно с образцами) используется для калибровки системы и преобразования времени хроматографического удерживания в коэффициенты распределения октанол-вода. Такой подход имеет то преимущество, что для определения $\log P$ требуется небольшое

количество выборки, нет необходимости в количественном анализе, а значения $\log P$ выводятся непосредственно из измерений времени удерживания.

Для каждого соединения требуется несколько измерений при разных концентрациях подвижной фазы, что замедляет процесс и усложняет обработку данных. Чтобы сравнить значения с использованием различных концентраций органических фаз, они экстраполируются до нуля концентрации органического растворителя. В результате получается линейная зависимость между концентрацией органического растворителя и логарифмом коэффициента удерживания [44].

1.8.2 Количественное соотношение структура-свойство

Создание материалов с заведомо заданными физическими, химическими или биологическими свойствами, является одной из наиболее важных проблем в химии. Благодаря чему существует особый интерес к исследованию количественных соотношений «структура-свойство».

Проблема эффективного проектирования молекулярных структур с определенными свойствами включает задачи, связанные с зависимостью свойств веществ от пространственного расположения атомов в молекулах. Базисом для решения таких проблем является использование представлений о химической связи для создания новых соединений.

Решением данной проблемы посвящена деятельность международного общества по анализу количественных соотношений «структура-активность» (International QSAR and Modeling Society).

В отношении биологической активности системный подход предполагает использование информации о наличии в молекуле определенных активных с биологической точки зрения структур или подструктур, вносящих вклад в общую активность молекулы, о способе поступления в организм и регистрации биологического отклика, физико-химическом поведении и квантово-химическом описании строения молекул[45].

С момента появления количественных отношений структура-свойства (QSPR–Quantitative Structure-Properties Relationships) эмпирические параметры, относящиеся к структурным, электронным и гидрофобным молекулярным свойствам, использовались в качестве молекулярных дескрипторов для определения таких отношений. Среди всех этих параметров постоянные Гаммета и логарифм коэффициента распределения воды по октанолу ($\log P$) широко используются в исследованиях QSPR.

Одной из основных целей естествознания является формулировка простых моделей и понятий, с помощью которых наблюдаемые явления можно классифицировать, понимать и описывать. В химии одной из самых сложных задач, противостоящих строгому математическому описанию, является взаимосвязь между структурой и активностью или свойствами молекулярных структур, так называемыми QSAR или QSPR. Другой важной областью, где эмпирическая QSPR все еще играет доминирующую роль, является разработка новых материалов или биологически активных соединений.

Основная проблема QSPR состоит в том, что они не могут быть получены из теоретически обоснованных термодинамических моделей, и поэтому их также называют вне-термодинамическими соотношениями. Вместо этого они полагаются только на интуитивную эмпирическую идею о том, что подобное структурное изменение, вызванное в данной серии структурно родственных соединений систематическим изменением замещения, также окажет аналогичное влияние на свойства или реакционную способность соответствующих молекул [46].

Физико-химической основой изучения биологических свойств веществ может служить хроматография в совокупности с компьютерным моделированием. Хроматографические характеристики, которые легко можно определить экспериментально, хорошо коррелируют с параметрами, рассматриваемыми в различных подходах и методах. Различные варианты хроматографии, колонок и детекторов дают возможность определять различия в структуре соединений, моделировать процессы, протекающие в

организме. Сорбционный механизм действия лекарственного препарата схож с тем, что протекает в хроматографической колонке. Поэтому подход «количественные отношения структура-удержание»(QSRR –Quantitative Structure Retention Relationships) является перспективным при решении проблемы «структура-свойство»[45].

Можно предположить, что параметры удерживания отражают изменения свободной энергии, связанные с процессом хроматографического распределения. Соответственно, хроматографическую колонку можно рассматривать как «преобразователь свободной энергии», переводящий различия в химических потенциалах аналитов, возникающие из-за различий в их структуре, в количественные различия в параметрах удерживания. В настоящее время QSRR является одним из наиболее изученных методов и наиболее распространенным применением хеометрики [47].

Для проведения исследований QSRR необходимы два вида входных данных. Одним из них является набор количественно сопоставимых данных по удержанию (зависимая переменная) для достаточно большого (по статистическим причинам) набора аналитов. Другой представляет собой набор величин (независимых переменных), которые, как предполагается, учитывают структурные различия между исследуемыми аналитами. Посредством использования хеометрических вычислительных методов параметры удерживания характеризуются в терминах различных дескрипторов аналитов (и / или их комбинаций) или в терминах систематических знаний, извлеченных (извлеченных) из этих дескрипторов[48]. Для получения статистически значимой и физически значимой QSRR необходимы надежные входные данные и строгий математический анализ. Если этого не сделать, формально действительные корреляции могут быть разработаны для химически недействительных принципов [49]. Как только хорошие QSRR были получены, можно использовать их для следующих целей:

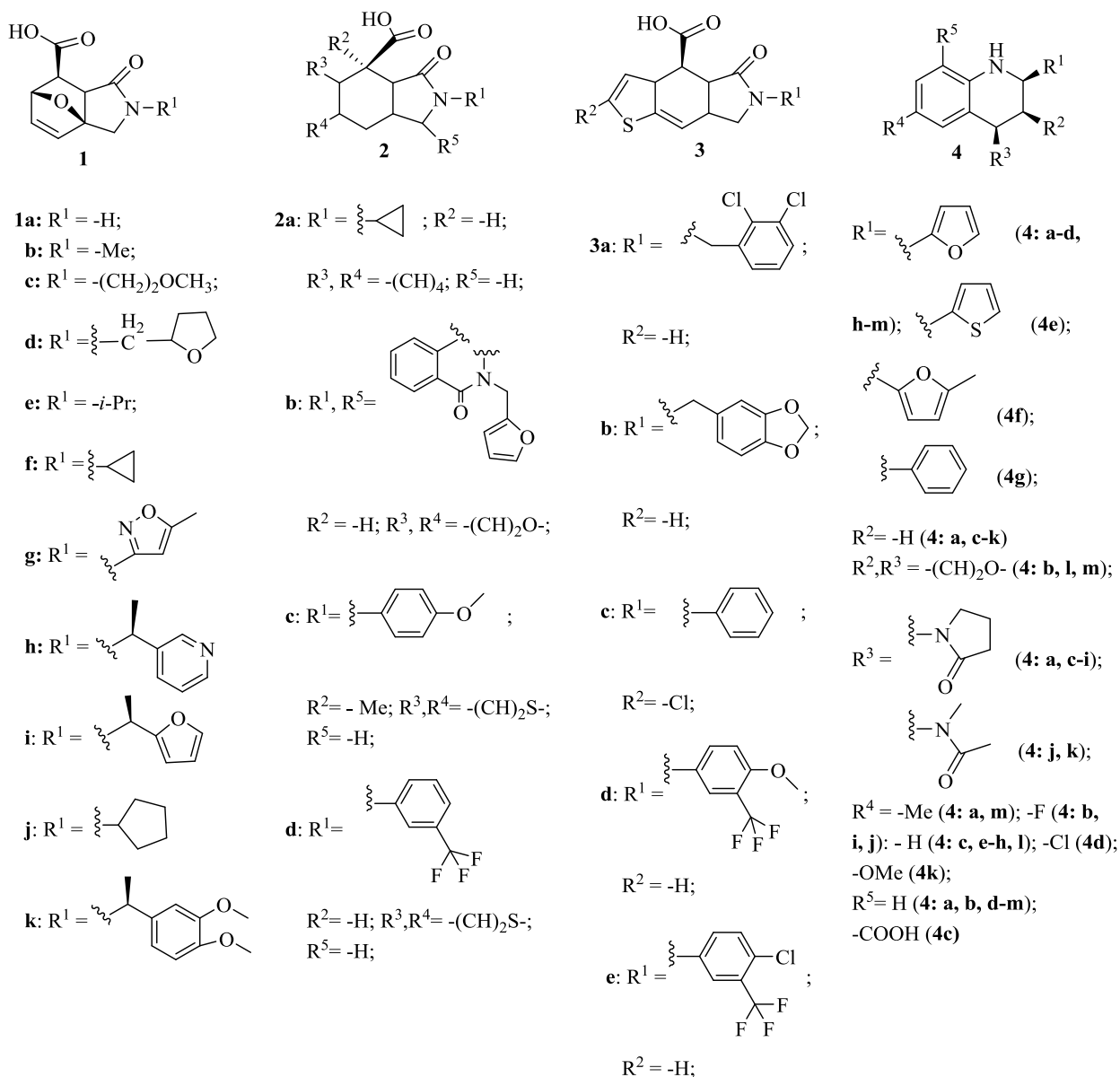
1. Прогноз сохранения нового анализа и подтверждение правильной идентификации конкретных аналитов;
2. Выявление наиболее информативных структурных дескрипторов, обладающих самой высокой эффективностью прогнозирования удержания;
3. Понимание молекулярного механизма разделения, работающего в отдельных хроматографических системах и классификации материалов стационарной фазы;
4. Оценка физико-химических свойств аналитов, например, их гидрофобности (липофильности);
5. Прогноз относительной биологической (фармакологической) активности в рамках набора лекарств и других ксенобиотиков[50].

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

2.1. Результаты эксперимента

Были исследованы соединения, структурные формулы которых приведены на схеме 13: **1** –эпоксизоиндолоны, **2**–октагидроизоиндолоны, **3** – гексагидротиеноиндолоны и **4**-тетрагидрохинолины.

Схема 13.



В таблице 1 приведены параметры гидрофобности ($\log P$) стандартов, а также определенные экспериментально логарифмы стандартных факторов удерживания ($\log k_0$):

Таблица 1.Рассчитанные значения логарифмов факторов удерживания и известные для стандартов параметры гидрофобности logP

№	В-во	Формула	logk ₀	logP
1	Ацетанилид	<chem>CC(=O)Nc1ccccc1</chem>	1.01	1.21
2	Ацетофенон	<chem>CC(=O)c1ccccc1</chem>	1.48	1.66
3	Анилин	<chem>Nc1ccccc1</chem>	0.80	0.90
4	п-нитроанилин	<chem>Nc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	1.11	1.33
5	Фенол	<chem>Oc1ccccc1</chem>	1.42	1.48
6	Резорцин	<chem>Oc1cc(O)ccc1</chem>	0.42	0.80
7	Бензол	<chem>c1ccccc1</chem>	2.06	2.13
8	Бромбензол	<chem>Brc1ccccc1</chem>	2.85	2.99
9	Нафталин	<chem>c1ccc2ccccc2c1</chem>	3.55	3.35

Из графика зависимости logP от logk₀, было получено уравнение, приведенное на рисунке 4.

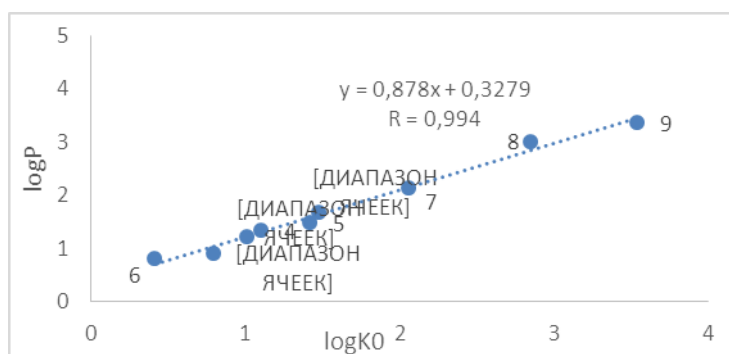


Рис.4.Зависимость logPот logK₀для стандартов

Уравнение на графике используется для расчета lgP исследуемых веществ:

$$\lg P = 0.878 \lg k_0 + 0.3279 \quad (4)$$

где k_0 – стандартный фактор удерживания для заданных веществ.

Рассчитанные для исследуемых веществ логарифмы стандартных факторов удерживания и коэффициентов распределения октанол-вода приведены в таблице 2.

Таблица 2. Логарифмы стандартных факторов удерживания $\lg k_0$ и показатели гидрофобности $\lg P$ объектов исследования

В-во	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k
$\lg k_0$	-0.94	0.23	0.31	0.29	0.30	0.34	0.31	0.33	0.40	0.27	0.34
$\lg P$	-0.50	0.53	0.60	0.58	0.59	0.62	0.60	0.62	0.68	0.56	0.60
В-во	2a	3a	3b	2b	2c	3c	2d	3d	3e	4a	4b
$\lg k_0$	0.83	1.72	0.34	2.29	0.30	0.31	0.34	0.32	0.32	0.88	1.09
$\lg P$	1.06	1.84	0.63	2.34	0.59	0.60	0.62	0.61	0.61	1.10	1.29
В-во	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4k	4l	4m
$\lg k_0$	0.49	0.33	0.34	0.29	0.47	0.41	0.52	0.57	0.03	0.05	0.09
$\lg P$	0.76	0.62	0.62	0.58	0.74	0.67	0.79	0.83	0.35	0.37	0.41

Рассчитанные в программе HyperChem физико-химические параметры приведены в таблице 4. Определенные для исследуемых соединений в онлайн-ресурсе виды биологических активностей и вероятности их проявления можно увидеть в таблицах 5 и 6. В таблице 3 приведены значения $\log P$ рассчитанные различными программами и экспериментально.

Таблица 3. Значения logP рассчитанные различными программами и экспериментально

№ Вещества	logP (HyperChem)	logP эксп.	logP (Molinspiration)	logP (ALOGPS 2.1)
1a	-1.28	-0.50	-0.46	-0.29
1b	-1.03	0.53	-0.22	-0.51
1c	-1.20	0.60	-0.23	-0.22
1d	-0.80	0.58	0.16	0.53
1e	-0.28	0.59	0.46	0.27
1f	-0.63	0.62	0.15	0.73
1g	-0.13	0.60	0.31	0.37
1h	0.78	0.62	0.50	0.66
1i	-0.31	0.68	0.44	1.06
1j	0.16	0.56	1.18	1.11
1k	0.24	0.60	0.83	1.79
2a	1.47	1.06	1.46	1.70
3a	1.78	1.84	2.71	3.44
3b	0.18	0.63	2.21	1.52
2b	-0.08	0.59	1.44	1.89
2c	2.32	0.60	3.35	3.37
3c	1.54	0.62	3.29	2.61
2d	2.79	0.61	3.54	3.15
3d	1.03	0.61	3.55	3.08
3e	1.80	1.10	4.17	3.68
4a	2.16	1.29	2.85	2.65
4b	2.26	0.76	3.03	3.07
4c	1.39	0.76	1.54	2.49
4d	2.21	0.62	3.08	3.38
4e	2.04	0.62	3.07	3.30

4f	1.71	0.58	2.65	2.59
4g	2.75	0.74	3.17	3.06
4h	1.69	0.67	2.62	2.43
4i	1.83	0.76	2.76	2.80
4j	1.69	0.83	2.21	3.05
4k	1.30	0.35	2.10	2.65
4l	2.12	0.37	2.89	2.97
4m	2.59	0.41	3.32	3.12

На основе полученных табличных и расчетных данных были построены графики зависимостей (Приложение) вероятностей проявления различных видов биологической активности (таблицы 4 и 5) от экспериментально определенной гидрофобности ($\log P$), дипольного момента (μ), поляризуемости (α).

Таблица 4. Физико-химические параметры исследуемых веществ

Шифрв-ва	μ , Д	$E_{\text{ВЗМО}}$, эВ	$E_{\text{НСМО}}$, эВ	$S_{\text{апр}}$, Å ²	$S_{\text{общ}}$, Å ²	V , Å ³	logP	MR, Å ³	M, г/моль	α , Å ³
1a	4.20	-9.97	0.12	249.20	343.40	535.02	-1.28	45.05	195.17	17.57
1b	3.96	-9.67	0.16	288.02	369.28	587.89	-1.03	49.95	209.20	19.41
1c	3.24	-9.60	0.20	357.52	435.19	708.63	-1.20	61.00	253.25	23.71
1d	3.43	-9.59	0.12	333.31	449.81	758.78	-0.80	68.21	279.29	26.61
1e	3.90	-9.57	0.19	344.59	420.40	682.05	-0.28	59.12	237.26	23.08
1f	3.87	-9.69	0.17	296.76	414.18	667.08	-0.63	57.16	235.24	22.30
1g	6.13	-9.43	-0.09	346.22	456.88	736.21	-0.13	66.63	276.25	25.15
1h	5.64	-9.71	-0.03	349.04	475.76	813.35	0.78	76.76	300.31	30,19
1i	3.54	-9.23	0.19	319.23	444.62	740.97	-0.31	66.96	275.26	25.86
1j	2.35	-10.04	0.30	335.25	449.75	751.17	0.16	66.36	263.29	25.97
1k	3,96	-941	0.002	442.32	550.50	938.56	0.24	87.49	345.35	34.01
2a	4.64	-9.48	-0.08	346.50	470.85	787.19	1.47	72.98	271.32	28.62
3a	3.99	-9.27	-0.15	397.62	500.99	854.96	1.78	84.17	354.19	32.92
3b	2.15	-8.69	-0.10	402.84	561.40	954.70	0.18	97.17	371.41	37.24

2b	2.79	-9.19	-0.58	448.62	602.95	1056.67	-0.08	108.14	418.41	41.50
2c	3.26	-8.58	-0.58	458.93	556.27	952.64	2.32	95.50	357.42	38.11
3c	3.22	-8.90	-0.33	417.43	529.44	885.59	1.54	91.47	347.82	35.00
2d	2.46	-9.38	-0.68	447.95	550.98	922.78	2.79	90.51	381.37	25.36
3d	2.11	-8.93	-0.67	486.24	584.25	988.70	1.03	99.01	411.40	37.11
3e	2.42	-8.95	-0.78	473.94	569.75	956.50	1.80	97.35	415.81	36.56
4a	2.42	-8.59	0.18	415.39	531.67	888.65	2.16	86.24	296.37	32.81
4b	3.68	-8.96	-0.06	316.89	443.88	724.09	2.26	69.96	259.28	26.41
4c	4.52	-8.38	-0.22	404.86	535.09	899.68	1.39	87.96	326.35	33.53
4d	5.65	-8.39	0.15	413.74	526.30	876.00	2.21	86.01	316.79	32.90
4e	4.76	-8.42	-0.54	387.52	513.08	854.21	2.04	87.64	298.40	34.43
4f	4.84	-8.51	0.25	418.02	536.97	889.35	1.71	86.35	296.37	32.81
4g	4.23	-8.49	-0.02	398.06	525.22	883.79	2.75	88.81	292.38	34.18
4h	4.60	-8.54	0.25	378.32	503.04	833.19	1.69	81.20	282.34	30.97
4i	6.01	-8.63	0.13	392.29	508.06	842.17	1.83	81.42	300.33	30.88
4j	3.78	-8.63	0.005	426.53	499.84	827.89	1.69	78.52	288.32	29.82
4k	2.60	-8.41	0.20	474.70	537.80	896.55	1.30	84.77	300.36	32.39

4l	2.68	-8.52	0.18	306.53	445.30	725.56	2.12	69.74	241.29	26.50
4m	2.47	-8.39	0.18	350.88	471.42	777.08	2.59	74.48	255.32	28.34

Таблица 5. Виды биологических активностей веществ **1a-3c** и их вероятности проявления

Эффект	Вещества																
	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i	1j	1k	2a	3a	3b	2b	2c	3c
	Вероятность проявления (P _a -P _b)																
Лечение поздней дискинезии	0.75	0.79	0.75	0.72	0.77	0.72	0.64	0.68	0.71	0.73	0.69	-	0.02	0.08	-	-	-
Антидискинетический	0.69	0.67	0.55	0.58	0.67	0.68	0.21	0.21	0.30	0.69	0.62	0.31	-	0.11	-	-	-
Ингибитор фосфатазы	0.49	0.46	0.38	0.62	0.48	0.54	0.51	0.30	0.66	0.51	0.36	0.39	0.13	0.08	0.50	0.10	0.12
Ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы	0.41	0.35	0.31	0.16	0.43	0.44	0.39	0.79	0.81	0.83	0.83	0.43	0.30	0.27	-	0.33	0.37
Противовоспалительный	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.71	-	-	0.45	0.01	-
Фибринолитический	0.48	0.24	0.39	0.51	-	0.13	-	0.20	0.50	0.08	0.18	0.61	-	-	0.15	0.06	0.11
Противоэземный	0.42	-	0.29	0.13	0.32	0.59	-	0.15	-	0.44	0.42	0.60	-	-	-	-	0.34
Обезболивающий	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.66	0.50	-	0.14	0.42
Обезболивающий,	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.64	0.33	-	0.07	0.45

неопиоидный																	
Антагонист анафилатоксиновых рецепторов	0.22	0.48	0.41	0.18	0.26	0.26	0.06	-	0.12	0.17	0.03	0.44	0.70	0.60	0.01	0.73	0.47
Лечение нейродегенеративных заболеваний	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.61	-
Противоопухолевый (колоректальный рак)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Противоопухолевый (рак толстой кишки)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Антиишемический, церебральный	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.02	0.18	0.32	-	-	-
Ноотропный	-	-	-	-	-	-	-	0.41	-	0.01	0.17	0.44	0.20	0.25	-	-	0.17

Таблица 6. Виды биологических активностей веществ **2d-4m** и их вероятности проявления

Эффект	Вещества															
	2d	3d	3e	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j	4k	4l	4m
	Вероятность проявления															
Лечение поздней дискинезии	-	-	-	0.08	0.11	0.03	0.08	-	-	0.06	0.08	0.13	-	-	0.03	0.05
Антидискинетический	-	-	-	0.12	0.19	-	0.04	-	0.11	0.46	0.03	0.14	-	-	0.08	0.17
Ингибитор фосфатазы	-	-	-	0.40	0.55	0.44	0.39	-	0.14	0.24	0.34	0.12	0.03	0.04	0.63	0.63
Ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы	0.29	0.19	0.20	-	-	0.18	-	0.16	-	0.06	-	-	-	-	-	-
Противовоспалительный	0.74	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Фибринолитический	0.35	0.32	0.12	-	-	0.10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Противозкемный	0.20	-	-	0.40	-	0.53	-	0.33	0.28	0.47	0.13	-	-	-	-	0.13
Обезболивающий	0.35	0.63	0.73	-	-	-	-	0.22	-	0.34	-	-	0.10	-	-	-
Обезболивающий, неопиоидный	0.38	0.57	0.72	-	-	-	-	0.14	-	0.24	-	-	-	-	-	-
Антагонист анафилатоксиновых рецепторов	0.74	0.56	0.66	-	-	0.14	-	0.61	-	-	-	-	-	-	-	-

Лечение нейродегенеративных заболеваний	-	-	-	0.47	0.44	0.33	0.49	0.31	0.28	0.43	0.53	0.53	0.23	0.15	0.43	0.37
Противоопухолевый (колоректальный рак)	-	-	-	-	0.70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77	0.72
Противоопухолевый (рак толстой кишки)	-	-	-	-	0.69	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.77	0.72
Антиишемический, церебральный	-	0.13	0.07	0.44	0.07	0.58	0.53	-	0.26	0.58	0.48	0.48	0.28	-	0.12	0.01
Ноотропный	-	-	-	0.30	-	0.17	0.17	0.72	0.27	0.81	0.33	0.45	-	-	-	-

2.2. Обсуждение результатов

Гетероциклические структуры являются перспективными с точки зрения создания новых лекарственных препаратов. Одна из основных задач физической органической химии – установление зависимостей «структура – свойство» до сих пор не потеряла своей актуальности. Целью работы являлось определение основных физико-химических параметров, в том числе гидрофобности и расчет вероятностей проявления видов биологической активности (БА) для ряда впервые синтезированных гетероциклических азотсодержащих соединений, а также установление корреляций между структурой и проявляемыми свойствами.

Параметры гидрофобности были экспериментально определены методом ВЭЖХ, а также рассчитаны при помощи трех программ по аддитивным схемам: HyperChem, Molinspiration и ALOGPS 2.1 (таблица 3). Несмотря на достаточный выбор схем расчета, из таблицы 3 видно, что значения гидрофобности для ряда соединений отличаются не только численно, но и по знаку, а значит встает вопрос о выборе более корректных схем расчета. Кроме того, экспериментально определяемые величины в связи с этим также сохраняют свою актуальность, поскольку рассчитываются в условиях реального распределения вещества между двумя фазами, моделируя поведение исследуемых соединений внутри организма.

В программе HyperChem были рассчитаны такие параметры, как объем, площадь молекулы, поляризуемость, энергии орбиталей и дипольный момент (таблица 4). Все эти величины обладают самостоятельной ценностью, поскольку являются физико-химическими параметрами данных соединений.

В программе Passonline рассчитаны вероятности проявлений основных видов биологической активности для исследованных соединений (таблицы 5,6).

Анализируя данные таблиц 5 и 6 видно, что вид биологической активности «лечение поздней дискинезии» проявляют с высокой долей вероятности замещенные эпоксиизоиндолонные карбоновые кислоты (**1a-**

1k), в то время как бензоизоиндолон (**2a**), тиеноизоиндолы (**3a,b,c,d,e**; **2c,d**), изоиндолонохиназолин (**2b**), тетрагидрохинолины (**4a-m**) ее не проявляют, либо проявляют с очень невысокой вероятностью.

Из рис. 1 Приложения видно, что четкой зависимости вероятности проявления данного вида активности веществ **1a-k** от гидрофобности не наблюдается, все вещества обладают близкими значениями гидрофобности и сконцентрированы в одном месте. Однако, можно заметить, что структуры **1j**, **1d**, **1k** и **1h** (рис. 2 Приложения) укладываются в убывающую прямую. Отсюда можно сделать вывод, что данный вид активности для указанных веществ с увеличением гидрофобности уменьшается.

В графике зависимости вероятности проявления активности «лечение поздней дискинезии» от дипольного момента μ , Д (рис. 3 Приложения) также не наблюдается четкой зависимости. Относительно веществ **1e**, **1b**, **1a**, **1h**, **1i** заметно снижение активности, также, как и для структур **1c**, **1d**, **1i**, **1k** (рис. 4 и 5 Приложения). У тетрагидрохинолинов зависимость не наблюдается.

Аналогично предыдущим случаям, на рис. 6 Приложения явная зависимость не выражена, но заметна общая тенденция уменьшения данного вида активности с ростом поляризуемости веществ **1b**, **1e**, **1c**, **1j**, **1d**, **1h** (рис. 7 Приложения), также в явно убывающую прямую укладываются структуры **1b**, **1f**, **1g** (рис. 8 Приложения). Среди тетрагидрохинолинов **4l**, **4m**, **4h**, **4a**, **4d** (рис. 9 Приложения) происходит рост вероятности проявления активности.

Вероятности проявления антидискинетической биологической активности эпоксиизоиндолонов несколько ниже, чем в предыдущем варианте (таблица 4), но они также достаточно высокие, для того чтобы рекомендовать их для дальнейшего применения в качестве лекарственных препаратов. Однако, вещества **1g**, **1h**, **1i** обладают меньшими значениями вероятностей, чем остальные вещества этого класса.

Линейное убывание активности с ростом $\lg P$ (рис. 10 Приложения) наблюдается для **1b**, **1d**, **1c** (рис. 11 Приложения). Рост активности наблюдается среди соединений **4l**, **4f**, **4i**, **4b** (рис. 12 Приложения).

На рис. 13, на котором изображена зависимость антидискинетической активности от дипольного момента, нет какой-либо зависимости у тетрагидрохинолинов, так как все точки расположены в хаотичном порядке. Вероятность антидискинетической активности у эпоксиизоиндолонов **1c**, **1d**, **1k**, **1f**, **1e**, **1b** и линейно возрастает, тогда как для ряда **1i**, **1h**, **1g** наоборот, линейно убывает (рис. 14 и 15 Приложения).

На рисунке 16 Приложения изображена зависимость от поляризуемости для всех веществ, проявляющих антидискинетическую активность. На рис. 17 Приложения можно увидеть снижение активности в ряду тетрагидрохинолинов **4b**, **4m**, **4i**, **4f**, **4a** с увеличением поляризуемости молекул, в то время как для кислот **1a**, **1b**, **1c** (рис. 18 Приложения) происходит снижение активности.

Из таблицы 5 видно, что практически все вещества проявляют биологическую активность «ингибитор фосфатазы», кроме структур **2d**, **3d**, **3e**, **4e**. И эпоксиизоиндолоны и тетрагидрохинолины обладают данным свойством примерно на одинаковом уровне, следует отметить, что тиеноизоиндолы имеют невысокие вероятности проявления (**2c**, **3c**), либо не проявляют активность совсем. Тетрагидрохинолины с N-ацетамидным заместителем (**4j**, **4k**) обладают самой маленькой вероятностью проявления среди веществ этого класса, тогда как тетрагидрохинолины, сконденсированные с тетрагидрофураном (**4l**, **4m**), наоборот, обладают самой высокой среди тетрагидрохинолинов активностью. Среди эпоксиизоиндолонов наибольшей активностью обладают структуры **1d** и **1i**, в состав первого входит тетрагидрофуран-2-ил, а в состав второго фуран-2-ил.

Из рисунка 19 Приложения (зависимость вероятности проявления активности «ингибитор фосфатазы» от гидрофобности) видно, что для эпоксиизоиндолонов **1b**, **1c**, **1k**, **1h** наблюдается линейное убывание активности с увеличением коэффициента распределения $\lg P$, для веществ **1e**, **1g**, **1f**, наоборот, происходит увеличение, на рисунках 20 и 21 Приложения можно увидеть отдельные зависимости для данных веществ. У

тиеноизоиндолов какой-либо зависимости нет. Для тетрагидрохинолинов в ряду **4k**, **4f**, **4h**, **4c** и **4k**, **4f**, **4g**, **4a** (рис. 22, 23 Приложения) вероятности заметно возрастают, тогда как у первого ряда угол наклона больше, чем у второго. У соединений **4f**, **4i**, **4j** наблюдается общая тенденция уменьшения активности.

На рисунке²⁴ в ряду структур **1c**, **1b**, **1a** происходит увеличение проявления данной активности с ростом дипольного момента μ , D (зависимость для данного ряда можно увидеть на рис. 25 Приложения). Общая тенденция уменьшения заметна у соединений **1d**, **1f**, **1a** и **1d**, **1e**, **1b** (рис.26, 27 Приложения). У тиеноизоиндолов происходит увеличение вероятности с ростом дипольного момента в ряду **3b**, **3c**, **2c**, **3a**. Для тетрагидрохинолинов зависимость заметна только для соединений **4b**, **4c**, **4d**, среди них происходит снижение активности (рис.28, 29 Приложения).

От поляризуемости (рис. 30 Приложения) у эпоксиизоиндолонов наблюдается возрастание вероятности проявления активности «ингибитор фосфатазы» для соединений **1b**, **1f**, **1i** или **1b**, **1f**, **1d**, а также **1b**, **1e**, **1g**, **1j** (отдельные зависимости для каждого ряда изображены на рисунках^{31, 32, 33}Приложения). Для тиеноизоидолов заметно снижение активности с ростом α в ряду **3a**, **3c**, **2c** (рис.34 Приложения). Тетрагидрохинолины **4h**, **4a**, **4d**, **4c** характеризуются линейным увеличением активности, для остальных скаффолдов зависимость не наблюдается (рис.35 Приложения).

Биологическую активность «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы», как видно из таблиц 5,6 с наибольшей вероятностью проявляют эпоксиизоиндолоны **1j**, **1k**, **1h** и **1i**. Тиеноизоиндолы обладают данным видом активности с небольшой долей вероятности, тогда как тетрагидрохинолины проявляют ее очень слабо, либо она вовсе отсутствует.

Из рисунка 36 Приложения видно, что вероятность проявления данного вида активности от гидрофобности для эпоксиизоиндолонов **1j**, **1k**, **1i** уменьшается с ростом $\lg P$ (рис.37Приложения). У тиеноизоиндолов какая-либо зависимость не заметна, также, как и для тетрагидрохинолинов.

На рисунке 38 Приложения изображена зависимость биологической активности «мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от дипольного момента. Видно, что для структур **1j**, **1i**, **1h** активность изменяется незначительно при увеличении дипольного момента. На рис.39 Приложения можно увидеть отдельную зависимость для указанных выше структур. Величина вероятности линейно возрастает для эпоксиизоиндолонов в ряду **1d**, **1b**, **1a** (рис.40 приложения). Глядя на тиеноизоиндолы **3d**, **2d**, **3c** и **3d**, **3e**, **3a** (рис.41, 42 Приложения) можно сделать вывод о том, что здесь наблюдается рост активности с увеличением численного значения дипольного момента. Для тетрагидрохинолинов зависимость отсутствует.

При увеличении значения поляризуемости (рис.43 Приложения) для соединений **1g**, **1j**, **1i**, **1h** зависимость не наблюдается, в то время как для **1a**, **1b**, **1d** и **1f**, **1c**, **1d** происходит спад вероятности проявления данного вида активности (рис.44, 45 Приложения). Снижение вероятности наблюдается в тиеноизоиндолах **3a**, **3e**, **3d** (рис.46 Приложения), а у тетрагидрохинолинов какая-либо зависимость отсутствует.

Противовоспалительной активностью обладает лишь несколько веществ, среди которых нет эпоксиизоиндолонов и тетрагидрохинолинов. С высокой долей вероятностью ее проявляет бензоизоиндол **2a** и тиеноизоиндол **2d**. У структуры **2c** значение активности приближена к нулю.

На рисунке 47 Приложения изображена зависимость противовоспалительной активности от гидрофобности. Здесь какой-либо зависимости не наблюдается, тогда как на рис. 48 Приложения (зависимость от дипольного момента) видно, что с ростом μ происходит линейное убывание активности. Зависимость от поляризуемости α (рис.49 Приложения) отсутствует.

Фибринолитическим эффектом обладают практически все эпоксиизоиндолоны, кроме **1e** и **1g**, причем численные значения вероятности варьируют в различных пределах (таблицы 5, 6). Самым высоким показателем обладает **2a**, ($P_a - P_b$) которой равно 0,605, тогда как ($P_a - P_b$) вещества **1j** составляет 0,080 долей. У тиеноизоиндолов нет ярко выраженной

фибринолитической активности, так как вероятность проявления невысокая, либо отсутствует совсем. Тетрагидрохинолины не обладают данным эффектом.

На рис.50 Приложения (зависимость (Pa-Pb) от lgP) не наблюдается зависимость для всех классов веществ.

На рис. 51 Приложения «зависимость фибринолитической биологической активности от дипольного момента» можно заметить уменьшение активности с увеличением μ в ряду эпоксиизоиндолонов **1d**, **1i**, **1a**, **1h**. В то время как для **1j**, **1f**, **1h**, наоборот, происходит увеличение активности с ростом дипольного момента (рис. 52, 53 Приложения). У соединений **1f**, **1k** и **1b** нет зависимости от μ . Для тиеноизоиндолов зависимость тоже не наблюдается.

Зависимость от поляризуемости α (рис. 54 Приложения) хорошо видна в ряду эпоксиизоиндолонов **1b**, **1c**, **1i**, **1d**, где заметно увеличение активности с ростом поляризуемости. Отдельная зависимость для данного ряда соединений изображена на рис.55 Приложения. Уменьшение происходит в рядах **1a**, **1c**, **1h**, **1k** и **1b**, **1f**, **1j** (рис.56 и 57 Приложения). Тиеноизоиндолы **2d**, **3c**, **3e**, **2c** характеризуются ослаблением фибринолитической активности с ростом поляризуемости (рис.58 Приложения).

Из таблицы 4 видно, что противоэкземной биологической активностью обладают эпоксиизоиндолоны, кроме **1b**, **1g**, **1j**. Тиеноизоиндолы проявляют ее слабо, так как большая часть веществ (**3a**, **3b**, **2c**, **3d**, **3e**) не обладают данным видом активности. Самым высоким показателем вероятности среди них обладает бензоизоиндол **2a** с (Pa-Pb) равным 0,603. В тетрагидрохинолинах противоэкземная активность тоже не ярко выражена. Самым высоким численным значением вероятности среди данного класса веществ обладает **4c**, которая равна 0,525. Структуры **4b**, **4d**, **4i**, **4j**, **4k**, **4l** не проявляют противоэкземную активность.

Из рисунка59 Приложения (зависимость противоэкземной активности от гидрофобности) видно, что для тетрагидрохинолинов какая-либо зависимость отсутствует, также как и для тиеноизоиндолов.

Тетрагидрохинолины **4f**, **4e**, **4g**, **4c** укладываются в возрастающую прямую, что означает рост активности с увеличением lgP (рис.60 Приложения).

На рисунке 61 Приложения изображена зависимость от дипольного момента. Здесь можно наблюдать увеличение вероятности проявления активности с ростом μ в ряду соединений **1d**, **1e**, **1a** (рис.62 Приложения), тогда как для **1j**, **1e**, **1h** (рис.63 Приложения) зависимость убывает. Тетрагидрохинолины **4m**, **4g**, **4c** укладываются в возрастающую прямую, а активность **4g**, **4e**, **4f** падает с ростом дипольного момента (рис.64, 65 Приложения).

На рисунке 66 Приложения изображена зависимость противоэземной биологической активности от поляризуемости у эпоксиизоиндолонов видна тенденция спада вероятности проявления при увеличении α для структур **1a**, **1e**, **1c**, **1h** и **1f**, **1j**, **1h** (рис.67, 68 Приложения). В ряду тетрагидрохинолинов зависимость наблюдается у соединений **4m**, **4f**, **4e** (рис.69 Приложения). Здесь происходит линейное возрастание вероятности.

Обезболивающим эффектом (в том числе и неопиоидным), обладают лишь тиеноизоиндолы и некоторые тетрагидрохинолины. Последние проявляют данный вид активности очень слабо. Самым высоким значением вероятности среди тиеноиндолов обладает вещество **3e**, численное значение вероятности которого равно 0,731.

Из рисунка 70 Приложения видно, что какой-либо зависимости от показателя гидрофобности нет. Зависимость обезболивающей биологической активности от дипольного момента (рис.71 Приложения) наблюдается у тиеноизоиндолов **3d**, **3b**, **2d**, **2c**, которые укладываются в убывающую экспоненту (рис.72 Приложения), что означает снижение активности с ростом дипольного момента. Общая тенденция увеличения активности от поляризуемости (рис.73 Приложения) наблюдается в ряду структур **2d**, **3a**, **3e**. Для данного ряда структур изображен отдельный график, который можно увидеть на рисунке 74 Приложения.

Численные значения вероятности проявления неопиоидного обезболивающего эффекта очень близки к значениям обычного обезболивающего эффекта (таблицы 5, 6). Более того, все те же вещества проявляют данную активность, что и в случае, описанном выше (кроме **4j**, у которого обезболивающий эффект отсутствует). Аналогично предыдущему случаю, **3e** обладает самым высоким показателем вероятности среди всех веществ.

Зависимости неопиоидного обезболивающего эффекта от гидрофобности (рис.75 Приложения) нет, также, как и в предыдущем случае. На рисунке76 Приложения (зависимость от μ) заметно линейное возрастание активности с увеличением дипольного момента для тиеноизоиндолов **3b**, **2d**, **3c**, **3a**(рис.77 Приложения). От поляризуемости зависимость можно наблюдать лишь в ряду соединений **2d**, **3a**, **3e** вероятности которых возрастают пропорционально увеличению α (рис. 78, 79 Приложения).

Биологическая активность «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» проявляется у эпоксиизоиндолонов и тиеноизоиндолов. Первые проявляют ее с невысокой долей вероятности (у **1h**на отсутствует, а у **1g**, **1k**ее значения близки к нулю), тогда как у вторых самым высоким показателем обладает вещество **2d**, численное значение которого равно 0,739.

Зависимости от гидрофобности в данном случае нет (рис.80 Приложения). На рис.81Приложения наблюдается тенденция уменьшения активности в ряду эпоксиизоиндолонов **1c**, **1f**, **1e**, **1a**, **1g** и **1j**, **1i**, **1k** с ростом величины дипольного момента (рис.82, 83 Приложения). Плавное уменьшение также заметно для тиеноизоиндолов **2d**, **2c**, **3a**, тогда как для **3d**, **3b**, **3e**, **2d** наоборот, происходит резкий подъем активности (рис.84, 85 Приложения).

При анализе зависимости активности «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от поляризуемости (рис.86Приложения)выявлены структурные ряды среди соединений**1a**, **1f**, **1e** и **1g**, **1i**, **1j**, **1d**, описываемые уравнениями корреляционной зависимости с высокими коэффициентами

корреляции(рис.87, 88 Приложения). Наоборот, уменьшение данного вида активности с ростом α наблюдается среди эпоксиизоиндолонов **1b**, **1f**, **1g** и **1b**, **1e**, **1i** (рис.89, 90 Приложения). В линейную убывающую прямую укладываются точки на графиках, принадлежащие тиеноизоиндолам **2d**, **3a**, **3e** (рис.91 Приложения).

Биологическая активность «лечение нейродегенеративных заболеваний» присутствует лишь в одном тиеноизоиндоле **2c**, причем вероятность его достаточно высока (0,613). Данный вид активности проявляют все тетрагидрохинолины. Самое высокое значение вероятности приходится на соединение **4h**, оно равно 0,534.

Из рис.92 Приложения видно линейную зависимость от гидрофобности в ряду веществ **4k**, **4f**, **4e**, **4g**, **4b** (рис.93 Приложения). Здесь происходит увеличение вероятности с ростом $\lg P$. Снижение активности можно наблюдать у тетрагидрохинолинов **4d**, **4g**, **4c**, **4j** (рис.94 Приложения). В убывающую экспоненту укладываются точки, принадлежащие соединениям **4l**, **4m**, **4f**, **4j** (рис.95 Приложения).

На рисунке 96 Приложения изображена зависимость активности «лечение нейродегенеративных заболеваний» от дипольного момента. Здесь заметна ярко-выраженная возрастающая экспоненциальная линия, образованная точками **4k**, **4j**, **4e**, **4d**, **4i** (рис.97 Приложения), увеличение вероятности также наблюдается в рядах **4m**, **4b**, **4h** (рис.98 Приложения) и **4l**, **4b**, **4d**(рис.99 Приложения). Для **4b**, **4c**, **4f** и **4g**, **4e**, **4f** (рис. 100,101 Приложения) происходит убывание активности с ростом μ .

Из зависимости биологической активности «лечение нейродегенеративных заболеваний» от поляризуемости (рис.102 Приложения) можно выделить возрастающие прямые среди структур **4k**, **4f**, **4c**, **4g** и **4j**, **4f**, **4e**. Для данных рядов соединений были построены отдельные графики, изображенные на рисунках 103 и 104 Приложения. Уменьшение активности происходит у **4l**, **4m**, **4f** и **4l**, **4j**, **4k** (рис. 105 и 106 Приложения) при увеличении значения поляризуемости.

Противоопухолевую зависимость (колоректальный рак и рак толстой кишки) проявляют три соединения, и все они относятся к классу тетрагидрохинолинов. Примечательно то, что вероятности их проявления достаточно высоки, тогда как у остальных веществ данная активность отсутствует. Значения вероятностей обоих видов активностей численно очень близки, и графики их абсолютно аналогичны. Поэтому далее обсуждение было проведено на первом примере.

Как видно из рисунка 107 Приложения (зависимость противоопухолевой активности от гидрофобности), три точки образуют убывающую экспоненту с увеличением $\lg P$. Зависимость от дипольного момента (рис. 108 Приложения), вероятно, отсутствует, также, как и от поляризуемости α (рис. 109 Приложения).

Антиишемическую, церебральную активность проявляют с невысокой долей вероятности тиеноизоиндолы **3a** и **3b**. Среди эпоксиизоиндолонов ей обладает только соединение **2a**, однако, численное значение активности приближено к нулю. Антиишемический эффект характерен для тетрагидрохинолинов, но и среди них есть вещества, вероятности проявления которых приближены к нулю (**3e**, **4e**, **4m**), а у **4e** и **4k** она вовсе отсутствует.

На рисунке 113 Приложения наблюдается общая тенденция увеличения активности с ростом $\lg P$ для ряда соединений **4m**, **4f**, **4i** и **4l**, **4j**, **4a** (рис. 114, 115 Приложения). Резкий рост наблюдается также в ряду **4m**, **4f**, **4h**, **4g**, **4c** (рис. 116 Приложения).

Глядя на график 117 можно сказать, что повышение антиишемической активности с ростом дипольного момента наблюдается в ряде соединений **4m**, **4b**, **4f**, **4i** и **4m**, **4j**, **4h** (рис. 118, 119 Приложения). Противоположной зависимости у указанных на графике точек не наблюдается.

Общая тенденция увеличения активности заметна для **4b**, **4j**, **4a**, **4c**: **4l**, **4j**, **4a** и **4i**, **4d**, **4c** на рисунке 120 Приложения изображена зависимость от поляризуемости. Для данных рядов структур также построены отдельные графики для наглядности (рис. 121, 122, 123 Приложения).

Противоположной зависимости, аналогично предыдущему случаю, не наблюдается.

Ноотропным эффектом обладают некоторые эпоксиизоиндолоны (**1h**, **1j**, **1k**) и бензоизоиндолон **2a**, причем значение вероятности у **1j** приближено к нулю. Из тиеноизоиндолов только три соединения обладают данной активностью с невысокой долей вероятности (**3a**, **3b**, **3c**). Среди тетрагидрохинолинов вещество **4g** имеет самую высокую долю проявления (0,809), после него следует **4e** (0,719). Для остальных веществ данного класса величина вероятности на несколько порядков ниже.

Анализируя рисунок 124 Приложения можно сказать, что для эпоксиизоиндолонов и тиеноизоиндолов какой-либо зависимости нет, а у тетрагидрохинолинов можно наблюдать рост активности с увеличением гидрофобности для ряда соединений **4d**, **4h**, **4i** (рис. 125 Приложения).

Из зависимости ноотропной активности от дипольного момента (рис. 126 Приложения) у эпоксиизоиндолонов видна возрастающая линейная зависимость в ряду структур **1j**, **1k**, **1h** (рис. 127 Приложения). Для тиеноизоиндолов какая-либо зависимость отсутствует. А у тетрагидрохинолинов заметно снижение активности с ростом μ для молекул **4j**, **4g**, **4c** и **4h**, **4f**, **4i** (рис. 128, 129 Приложения).

На рисунке 130 Приложения видно, что для всех классов соединений ноотропная активность падает при увеличении поляризуемости, только для тиеноизоиндолов зависимость отсутствует.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Реагенты и оборудование

В работе были исследованы вещества различных классов, впервые синтезированные в Российском Университете Дружбы Народов (РУДН) (Факультет физико-математических и естественных наук) к.х.н. Зубковым Федором Ивановичем и доставленные на кафедру «Химия, химические процессы и технологии» Тольяттинского Государственного Университета. Вещества можно подразделить на следующие классы: замещенные гексагидроэпоксизоиндолы (**1a-1k**); октагидроизоиндолы (**2a-d**); гексагидротienoизоиндолы (**3a-e**) и тетрагидрохинолины (**4a-m**). Среди структур типа 2 можно выделить бензоизоиндолон (**2a**); теноизоиндолы (**2c, d**); изоиндолонохиназолин (**2b**). Все соединения были представлены в виде растворов в ДМСО. Для всех объектов необходимо исследовать взаимосвязь структура-свойство.

Эксперимент по определению параметра гидрофобности проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Aglient 1220» с колонкой «ZORBAX EclipsePlus C18». Дегазацию подвижной фазы осуществляли с помощью ультразвуковой ванны «Сапфир», вкалывание объектов исследования и стандартов проводили хроматографическими шприцами фирмы «Aglient» объемом 50 и 10 мкл. В качестве подвижной фазы применялась смесь метанола для ВЭЖХ и дистиллированной воды при различных соотношениях. В качестве стандартов для вывода уравнения использовались следующие вещества: ацетанилид, ацетофенон, анилин, п-нитроанилин, фенол, резорцинол, бензол, бромбензол, нафталин.

Для расчёта некоторых физико-химических параметров веществ использовался программный пакет «HyperChem». Определение вероятностей проявления различных видов биологической активности осуществлялось с помощью онлайн-ресурса «Pass Online». На базе общедоступных онлайн-ресурсов «Molinspiration» и «ALOGPS 2.1» было проведено дополнительное определение lgP.

3.2. Вывод уравнения для расчета гидрофобности

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 $\lg k/C_{\text{элюента}}$, из которого определяется логарифм стандартного фактора удерживания k_0 , путем экстраполяции на ось абсцисс (нулевое значение метанола в смеси подвижной фазы). Затем из полученных значений $\lg k_0$ и известных из литературных источников значений $\lg P$ строится график зависимости $\lg P/\lg k_0$, уравнение которого применяется для расчета гидрофобности объектов исследования.

В качестве подвижной фазы в данном эксперименте использовалась смесь метанола (CH_3OH) и дистиллированной воды в соотношениях (8,5:1,5; 8:2; 7,5:2,5; 7:3; 6:4; 5:5 об. %). 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.

Непосредственно перед экспериментом в данных условиях определили время удерживания чистого нитрита, что составило 0,908 минут. Далее значения, близкие к этому, принимали за время удерживания нитрита.

Расчет фактора удерживания проводили по формуле 2 пункта 1.8.

3.3. Расчет гидрофобности молекул

Для расчета $\lg P$, аналогично предыдущему пункту, исследуемые вещества, растворенные в ДМСО (диметилсульфоксид), вкалывали несколько раз в тех же условиях, что и стандарты. Также были построены графики зависимостей $\lg k/C_{\text{метанола}}$ и путем экстраполяции на ось абсцисс для каждого образца

нашли логарифмы стандартных факторов удерживания $\lg k_0$. Затем значения $\lg k_0$ подставляли в уравнение 4 пункта 2.1 и получили конечные рассчитанные значения гидрофобности молекул.

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

Для расчета физико-химических параметров веществ была использована компьютерная программа «HyperChem», в которую были внесены формулы исследуемых веществ.

С помощью онлайн-ресурса «PASSOnline» были выявлены возможные биологические эффекты, проявляющиеся в молекулах. Для этого предварительно изображенные в профессиональном редакторе химической графики «ChemDraw» структуры были загружены в онлайн-ресурс.

Для сравнения и анализа эффективности расчетных данных из эксперимента был проведен дополнительный расчет параметра гидрофобности с помощью других онлайн-ресурсов, таких как «Molinspiration» и «ALOGPS 2.1».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной выпускной квалификационной работе было выполнено исследование свойств впервые синтезированных азотсодержащих соединений. В результате исследования были достигнуты поставленные цели и выполнены задачи:

- 1) Проанализирована литература по теме исследования, и на ее основе составлен литературный обзор, в котором приведены методы синтеза объектов исследования и их некоторые химические свойства. Было рассмотрено понятие о липофильности, способах ее определения и расчета, в том числе с помощью ВЭЖХ. Также в литературном обзоре представлены сведения об онлайн-ресурсе PASSOnline, применяемого для прогнозирования биологической активности соединений;
- 2) В экспериментальной части было выведено уравнение для расчета гидрофобности объектов исследования: $\lg P = 0.878k + 0.3279$, где k – это фактор удерживания при нулевом содержании органического компонента в элюенте.

По полученному уравнению в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) определен параметр гидрофобности для 33 гетероциклических азотсодержащих соединений, впервые полученных под руководством к.х.н. Зубкова Ф. И. в лаборатории университета РУДН.

С помощью программного пакета HyperChem были рассчитаны некоторые физико-химические параметры исследуемых веществ. В онлайн-ресурсе PASSOnline были определены вероятности проявления различных видов биологической активности данных соединений. Структуры проявляют широкий спектр биологического действия. Например, для эпоксиизоиндолонов наиболее выражен антидискинетический эффект, для бензоизоиндолона – противовоспалительный, для тиеноизоиндолонов – обезболивающий и антианафилактический, для тетрагидрохинолинов –

лечение нейродегенеративных заболеваний, а для некоторых их представителей ярко выражена противоопухолевая активность.

В работе была исследована взаимосвязь структуры соединений с проявляемыми ими физико-химическими свойствами и видами биологической активности. В результате получены корреляционные зависимости «структура – биологическая активность».

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Граник В. Г. Основы медицинской химии / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
2. Mannhold R. Calculation of Lipophilicity: A Classification of Methods / Edited by B. Testa, S. D. Krämer, H. Wunderli-Allenspach, G. Folkers // Pharmacokinetic Profiling in Drug Research. - Zürich, Switzerland. - 2006. - P. 333 - 352.
3. Курбатова С. В. Исследование взаимосвязи между структурой и хроматографическим поведением карбонильных производных адамантана в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ / С. В. Курбатова, Н. Ю. Шумская // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2004. – Второй спец. Выпуск. – С. 123 – 130.
4. Григорьева О. Б. Использование системного подхода при исследовании веществ с потенциальной биологической активностью / О. Б. Григорьева, А. А. Голованов, В. В. Бекин, М. Н. Земцова // Башкирский химический журнал. – 2012. - № 5. – Том 19. - С. 37 – 42.
5. Справочник нефтехимика. В двух томах. Т. 2 / Под ред. С. К. Огородникова. – Л. – Химия, 1978. – 592 с.
6. Штильман М. И. Полимеры в биологически активных системах / М. И. Штильман // Соросовский образовательный журнал. – 1998. - № 5. – С. 48 – 53.
7. Mkpenie V. Evaluation of the Effect of Azo Group on the Biological Activity of 1-(4-Methylphenylazo)-2-naphthol / V. Mkpenie, G. Ebong, I. B. Obot, B. Abasiokong // E-Journal of Chemistry. – 2008. – Vol. 5. - № 3. – P. 431-434.
8. Walker R. Metabolism of Azo Compounds: A Review of the Literature / R. Walker // Fd Cosmet. Toxicol. – 1970. – Vol. 8. – P. 659 – 676.
9. Хайрутдинов Ф. Г. Поиск биологически активных веществ в ряду азосоединений. Сообщение 1. Синтез продуктов азосочетания в гетероциклическом ряду / Ф. Г. Хайрутдинов [и др.] // Вестник технологического университета. – 2015. – Т. 18. - № 22. – С. 16 – 18.

10. Гимадиева А. Р. Синтез и биологическая активность производных пиримидина / А. Р. Гимадиева, Ю. Н. Чернышенко, А. Г. Мустафин, И. Б. Абдрахманов // Башкирский химический журнал. – 2007. - Том 14. - № 3. С. 5 – 21.
11. Осипов А. О. Фармакологическая активность производных пиримидина / А. О. Осипов [др.] // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2011. - № 8 (89). –С. 167 – 172.
12. Фаляхов И. Ф. Синтез биологически активных веществ на основе производных пиридинового ряда / И. Ф. Фаляхов [и др.] // Вестник казанского технологического университета. – 2012.- С. 186 – 187.
13. Слезкин М. С. Синтез производных 4-(–стирил)-1Н-пирроло[4,3,2-de]хинолин-2-онов с потенциальной противоопухолевой активностью / С. М. Слезкин // Успехи в химии и химической технологии. – 2008. - № 6 (86). –С. 92-95.
14. Bellina F. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions / Fabio Bellina, Renzo Rossi // Tetrahedron. – 2006. – P. 7213 – 7256.
15. Richa Kaur Bhatia. Isoindole Derivatives: Propitious Anticancer Structural Motifs / Kaur Bhatia, Richa // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2017.- Vol. 17. -№ 2. - P. 189-207.
16. Kossakowski J. Synthesis of some N-substituted aminoalkanol derivatives of 5,8-dimethyl-3b,9-epoxy-3a,4,5,6,7,8,9,9a-octahydro-1H-benzo[e]isoindole-1,3(2H)-dione and 6,7-dimethyl-4,9-epoxy-3a,4,5,8,9,9a-hexahydro-1H-benzo[f]isoindole-1,3(2H)-dione with an expected b-adrenolytic activity / J. Kossakowski, A. Raszkiewich // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2004. -№ 61. – P. 45-48.
17. Kossakowski J. Synthesis of N-substituted aminoalkyl derivatives of some epoxyisoindoles as potential pharmacological agents /J. Kossakowski, A. Raszkiewich // Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research. – 2005. - Vol. 62. - № 3.P. 227-230.

18. Зайцев В. П. Каталитическое гидрирование 3а,6-эпоксизоиндолов в потоке / В. П. Зайцев [и др.] // Известия академии наук. Серия химическая. – 2015. - №1. – С. 112-125.
19. Varlamov A. V. Preparative synthesis of 7-carboxy-2-r-isoindol-1-ones / A. V. Varlamov // Chem. Heterocycl. Compd. -2004.- № 1. –Vol. 40. –P.22-23.
20. Zaytsev V. P. Cycloaddition of furfurylamines to maleic anhydride and its substituted derivatives / V. P. Zaytsev [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2012.– Vol. 48. – P. – 505-513.
21. Zubkov F. I. Synthesis of epoxyoxirano- and epoxydihydroxyisoindolones / F. I. Zubkov [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. –2012. – Vol. – 61. – P.600-605.
22. Zubkov F. I. Skeletal Wagner-Meerwein rearrangement of perhydro-3a,6;4,5-Diepoxyisoindoles / F. I. Zubkov [et al.] // Tetrahedron. – 2011. - № 67.–P. 9148 – 9163.
23. Wu P. Petasis three-component reactions for the synthesis of diverse heterocyclic scaffolds / Peng Wu, Thomas E. Nielsen // Drug Discovery Today: Technologies. – 2018. - № 20.–Vol. 30. –P. 1-7.
24. Wu P. Tandem Mannich/Diels–Alder reactions for the synthesis of indole compound libraries / Peng Wu [et al.] // The Royal Society of Chemistry. – 2016. - № 6. – P. 46654– 46657.
25. Зубков Ф. И. Синтез солей эпоксиизоиндоло[1,2-а]изохинолина реакцией внутримолекулярного[4+2]-циклоприсоединения в галогенидах 1-фурил-2-аллилизохинолина / Ф. И. Зубков [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2013. - №5. – С. 1-16.
26. Zubkov F. I. Halogen bonding in Wagner-Meerwein rearrangement products / F. I. Zubkov [et al.] // Journal of Molecular Liquids. – 2018. № 249. – P. 949 – 952.
27. Зубков Ф. И. Раскрытие эпоксидного мостика 3а,6-эпоксизоиндол-1-онов в системе $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} - \text{Ac}_2\text{O}$ / Ф. И. Зубков [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2012. - №3. – С. 549-560.

28. Varlamov A. V. A general strategy for the synthesis of oxoisindolo[2,1-a]quinoline derivatives: the first efficient synthesis of 5,6,6a,11-tetrahydro-11-oxoisindolo[2,1-a]-quinoline-10-carboxylic acids / A.V. Varlamov [et al.] // Tetrahedron letters. – 2003. - № 44.–P. 3641-3643.
29. Tan Ya-Jun. Mechanochemical milling promoted solvent-free imino Diels–Alder reaction catalyzed by FeCl₃: diastereoselective synthesis of cis-2,4-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines/ Ya-Jun Tan [et al.] // The Royal Society of Chemistry. –2014. - № 4.– P. 35 635 –37 638.
30. Котов А. Д. Конструирование и синтез лекарственных и биологически активных веществ: учебно-методическое пособие / А. Д. Котов, Р. С. Бегунов. — Ярославль: ЯрГУ, 2016. — 40 с.
31. Курбатова С. В. Исследование взаимосвязи между структурой и хроматографическим поведением карбонильных производных адамантана в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ / С. В. Курбатова, Н. Ю. Шумская // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2004. – Второй спецвыпуск. – С. 123- 130.
32. Гильманов Р. З. Синтез и свойства азосоединений ароматического ряда / Р. З. Гильманов[и др.] // Прикладная химия и химическая технология. –С. 74 –75.
33. Харченко Ю. В. Полициклические системы, содержащие 1,2,4-оксадиазольный цикл 3. 3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-пиридин-2(1h)-оны – синтез и прогноз биологической активности / Ю. В. Харченко [и др.] // Вестник Харьковского национального университета. – 2008. - № 820. - С. 216 – 224.
34. Поройков В. В. Компьютерное прогнозирование биологической активности химических соединений / В. В. Поройков [и др.] // Химия в России. – 1999. - №2. – С. 8-12.
35. Садым А. В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений / А. В. Садым [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. - Т. 36. - № 10. – С. 21- 26.

36. Филимонов Д. А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE / Д. А. Филимонов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2014. - №3. – С. 483 – 499.
37. Dabrowiak J. C. A Molecular Modeling Program for Teaching Structural Biochemistry / James C. Dabrowiak [et al.] // Journal of Chemical Education. – 2000. - Vol. 77. - № 3. – P. 397 – 400.
38. Мызников, А.О. Компьютерное конструирование лекарств (драг-дизайн) с использованием скаффолд-подхода [Электронный ресурс] / А.О. Мызников, К.Р. Таранцева, М.И. Яхкинд. — Электрон.текстовые дан. — Пенза: 2012. — Режим доступа: <https://docplayer.ru/32352830-Kompyuternoe-konstruirovanie-lekarstv-drag-dizayn-s-ispolzovaniem-skaffold-podhoda.html>, свободный.
39. Evans B. E. Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists / B. E. Evans [et al.] // J. Med. Chem. - 1988. - № 31. –P. 2235-2246.
40. Welsch M. E. Privileged scaffolds for library design and drug discovery / M. E. Welsch, S. A. Snyder, B. R. Stockwell // Curr. Opin. Chem. Biol. - 2010. № 14.– P. 347-361.
41. Barve I. J. Design and synthesis of new biprivileged molecular scaffolds: indolo-fused benzodiazepinyl/quinoxaliny benzimidazoles / Barve I. J. [et al.] // Chem. Asian J. - 2012.- № 7. – P. 1684-1690.
42. Bonnet D. Combinatorial aid for underprivileged scaffolds: solution and solid-phase strategies for a rapid and efficient access to novel aza-diketopiperazines (aza-DKP) / D. Bonnet [et al.]// ACS Comb. Sci. - 2012.- № 14.–P. 323-334.
43. Hollósy F. Relationship between lipophilicity and antitumor activity of molecule library of Mannich ketones determined by high-performance liquid chromatography, clogP calculation and cytotoxicity test / F. Hollósy [et al.] // Journal of Chromatography B. -2002. - P. 361–368.

44. 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.
45. Гарькин В. И. Применение компьютерно-хроматографической системы при решении проблемы «структура-свойство» / В. И. Гарькин [и др.] // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2001. - №2. – С. 189 – 194.
46. Ponc R. Molecular basis of quantitative structure-properties relationships (QSPR): A quantum similarity approach/ R. Ponca, L. Amat, R. Carbó-Dorca // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 1999. - № 13. – P. 259 – 270.
47. Kaliszan R. Quantitative Structure–Retention Relationships (QSRRs) in Chromatography/ R. Kaliszan // Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering. – 2015. – P. 1-12.
48. Consonni V. Review of “Statistical Modelling of Molecular Descriptors in QSAR/QSPR / V. Consonni, R. Todeschini; Eds. M. Dehmer, K. Varmuza, D. Bonchev // Journal of Cheminformatics. - 2012.
49. Gohmohammadi H. Support Vector Regression Based QSPR for the Prediction of Retention Time of Peptides in Reversed-Phase Liquid Chromatography / H. Gohmohammadi, Z. Dashtzbozorge, Y. Vander Heyden // Chromatographia. – 2015. - № 78. – P. 7–19.
50. Kaliszan R. QSAR in Chromatography: Quantitative Structure-Retention Relationships (QSRRs) / R. Kaliszan, T. Baczek // Recent Advances in QSAR Studies. – 2009. – P. 223-259.

ПРИЛОЖЕНИЕ

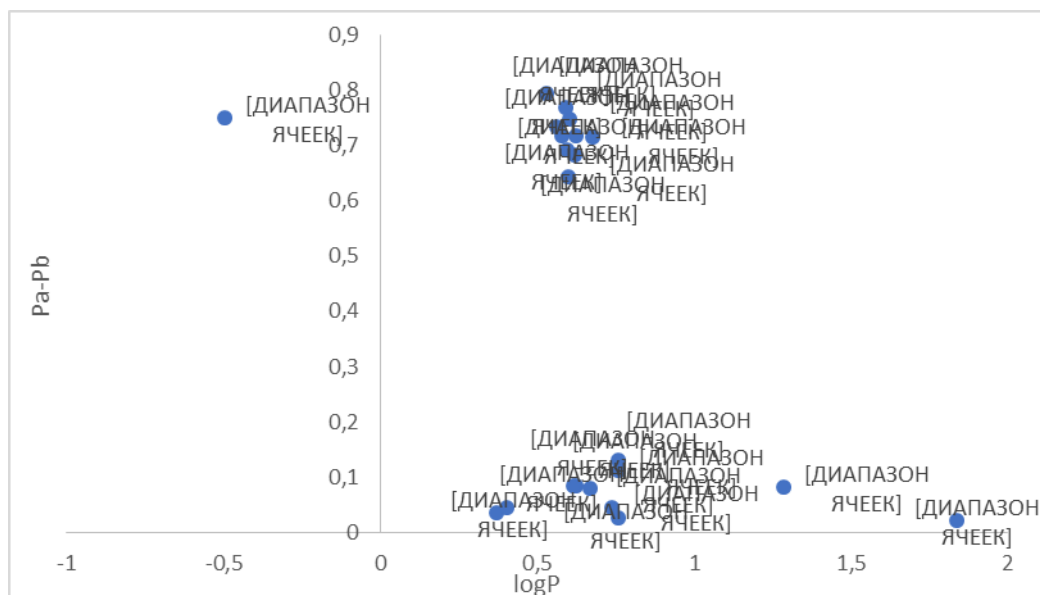


Рис. 1. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение поздней дискинезии» от гидрофобности ($\log P$).

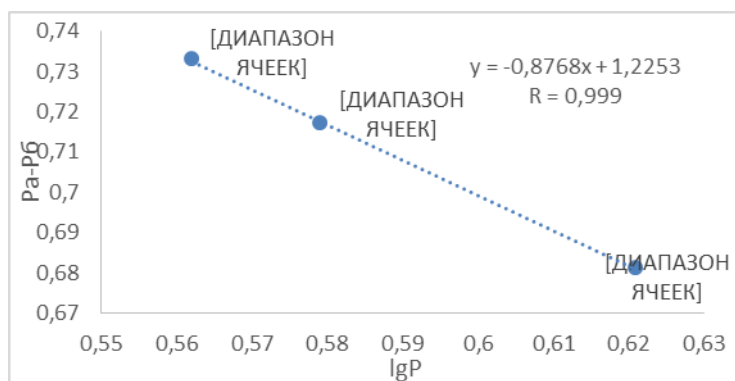


Рис. 2. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение поздней дискинезии» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 1j, 1d, 1h.

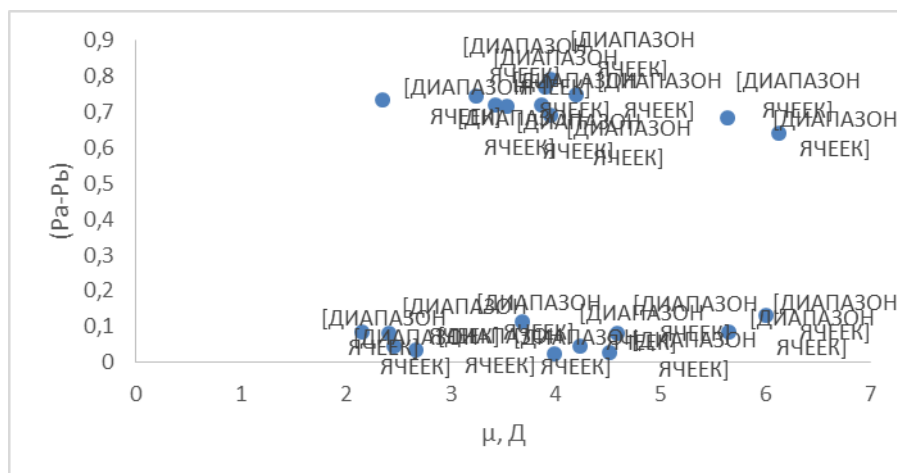


Рис. 3. Зависимость «лечение поздней дискинезии» ($P_a - P_6$) от дипольного момента μ , Д.

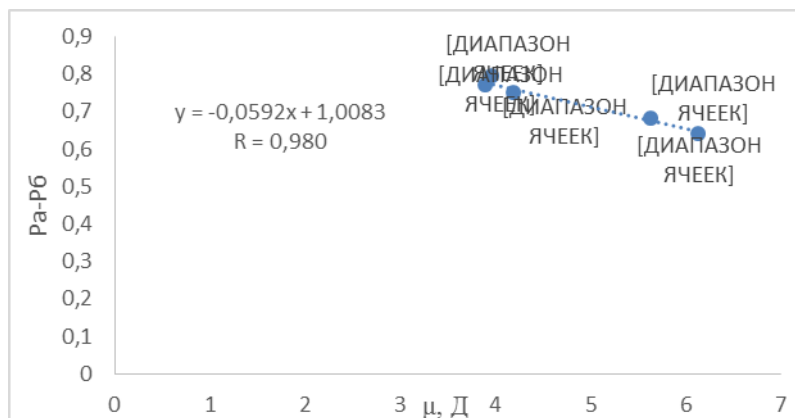


Рис. 4. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «лечение поздней дискинезии» от дипольного момента μ , Д для соединений 1e, 1b, 1a, 1h, 1g.

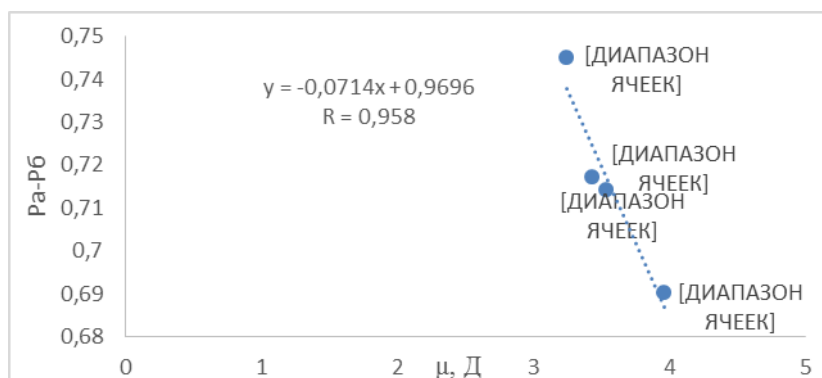


Рис. 5. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «лечение поздней дискинезии» от дипольного момента μ , Д для соединений 1c, 1d, 1i, 1k.

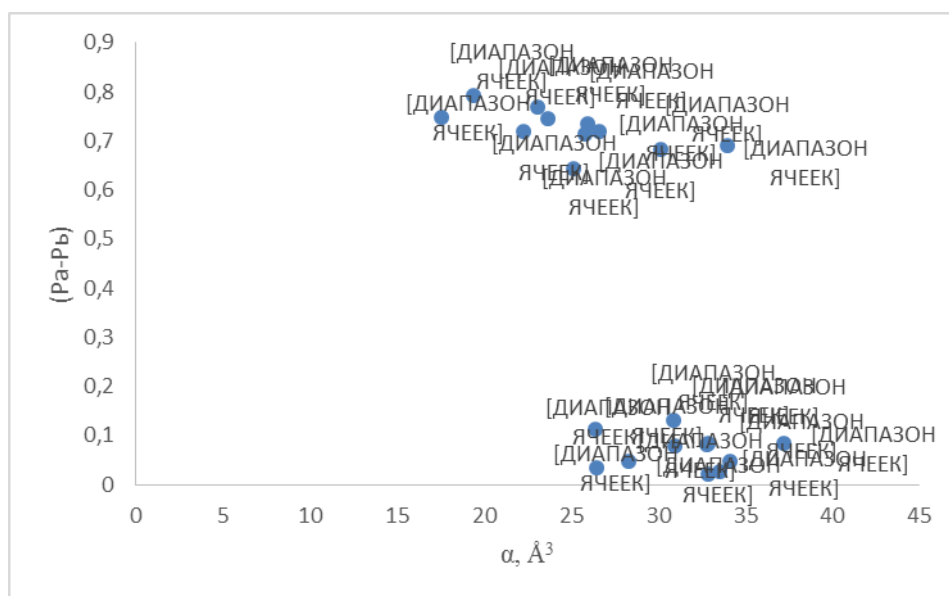


Рис. 6. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «лечение поздней дискинезии» от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$.

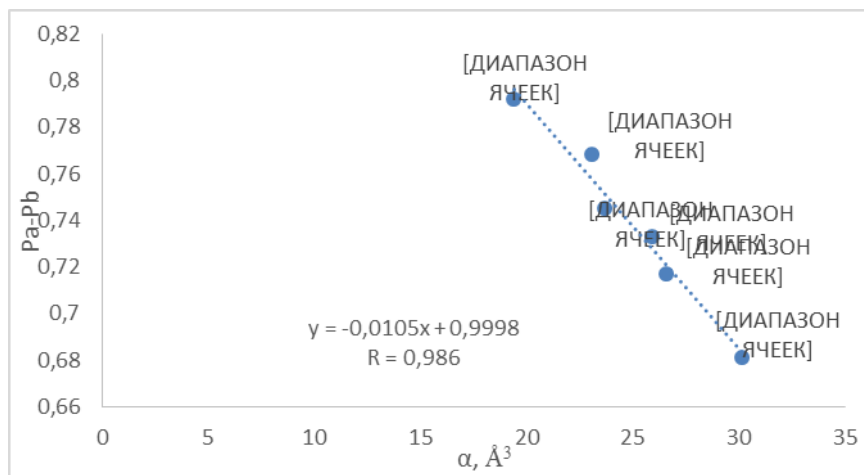


Рис. 7. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «лечение поздней дискинезии» от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 1b, 1e, 1c, 1i, 1d, 1h.

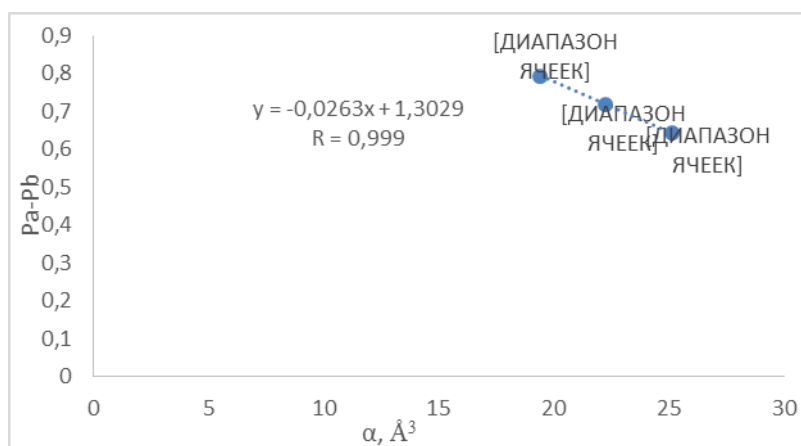


Рис. 8. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «лечение поздней дискинезии» от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 1b, 1f, 1g.

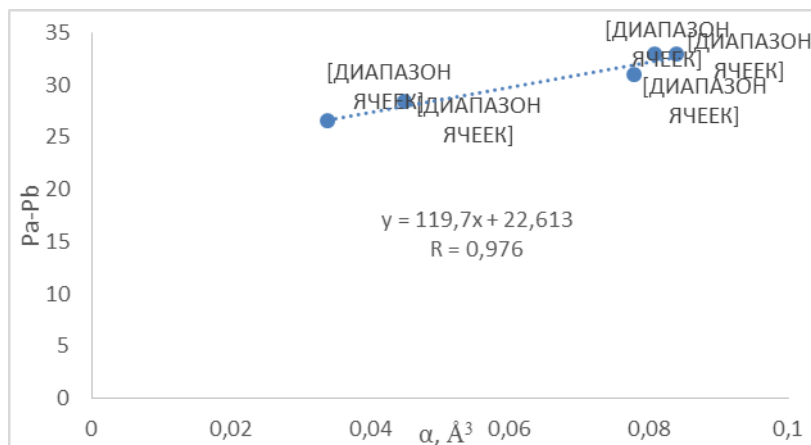


Рис. 9. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение поздней дискинезии» от поляризуемости α , Å³ для соединений 4l, 4m, 4h, 4a, 4d.

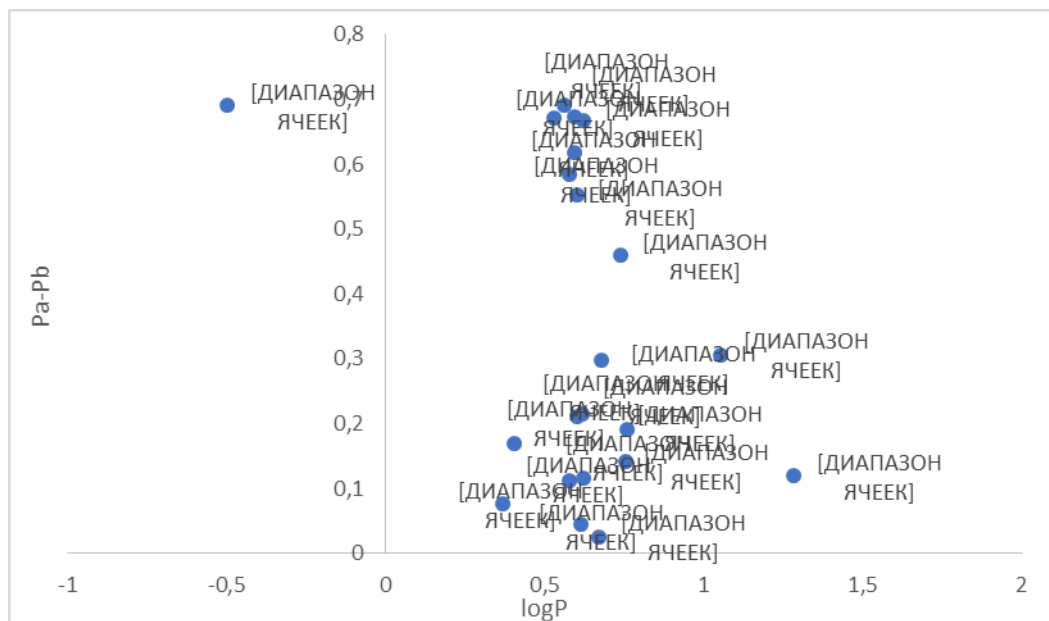


Рис. 10. Зависимость «антидискинетической» биологической активности ($P_a - P_b$) от гидрофобности ($\log P$).

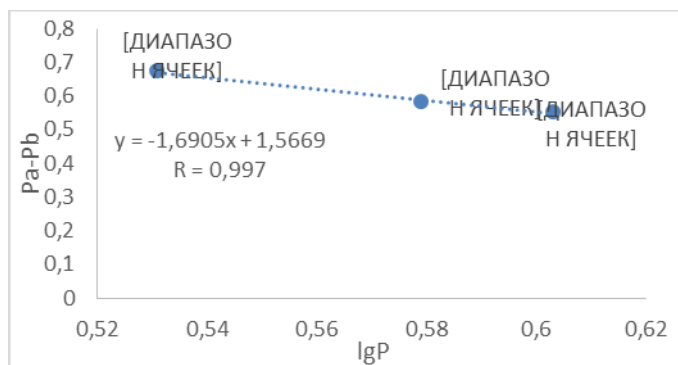


Рис. 11. Зависимость антидискинетической биологической активности ($P_a - P_b$) от гидрофобности $\lg P$ для соединений 1b, 1d, 1c.

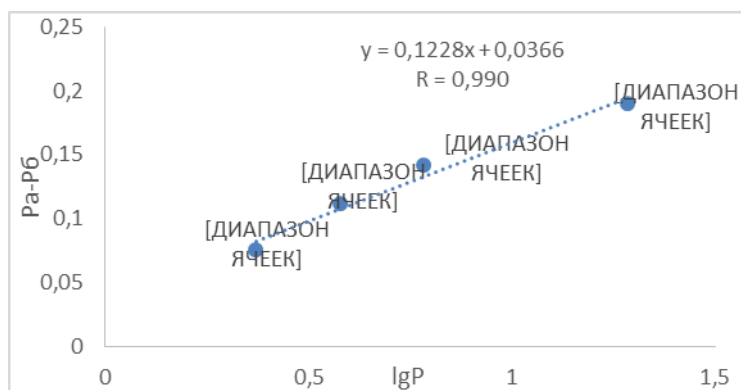


Рис. 12. Зависимость антидискинетической биологической активности ($P_a - P_b$) от гидрофобности $\lg P$ для соединений 4l, 4f, 4i, 4b.

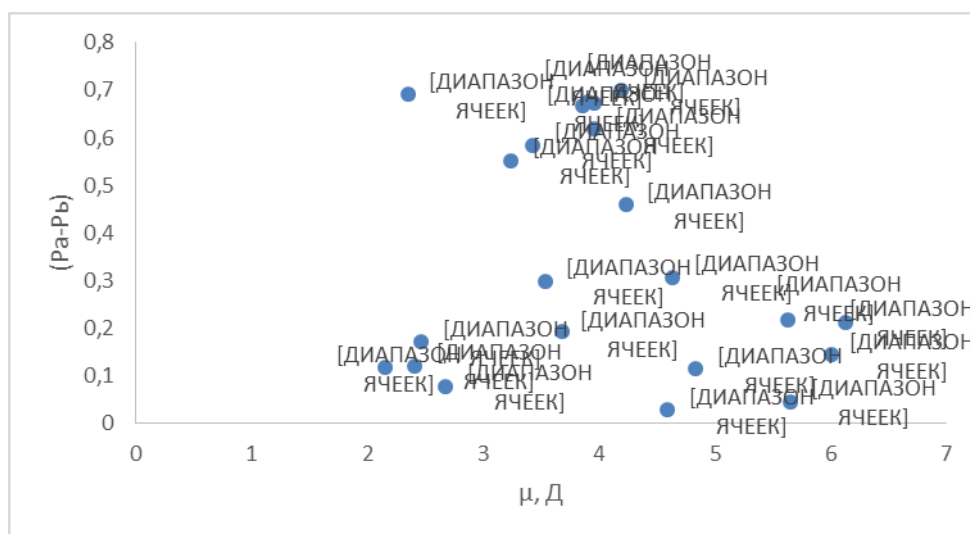


Рис. 13. Зависимость «антидискинетической» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д.

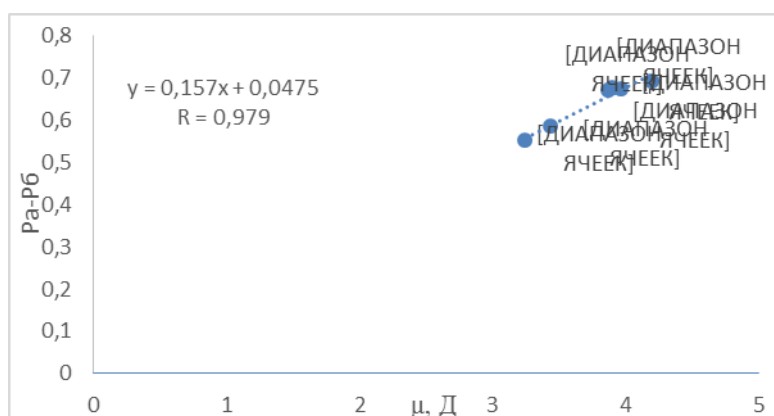


Рис. 14. Зависимость «антидискинетической» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д для соединений 1с, 1d, Z6, 1f, 1e, 1b, 1a.

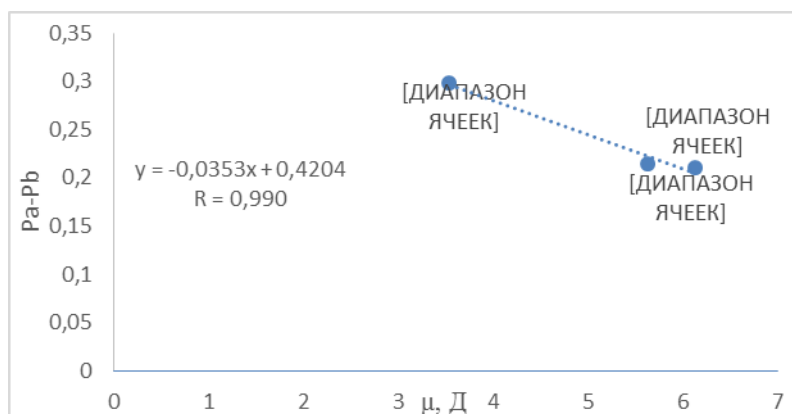


Рис. 15. Зависимость «антидискинетической» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д для соединений 1i, 1h, 1g.

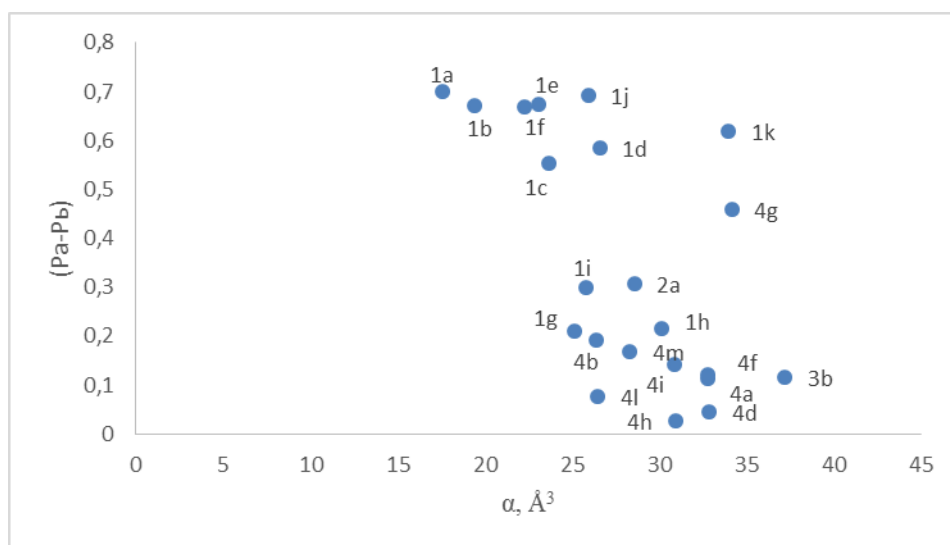


Рис. 16. Зависимость «антидискинетической» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$.

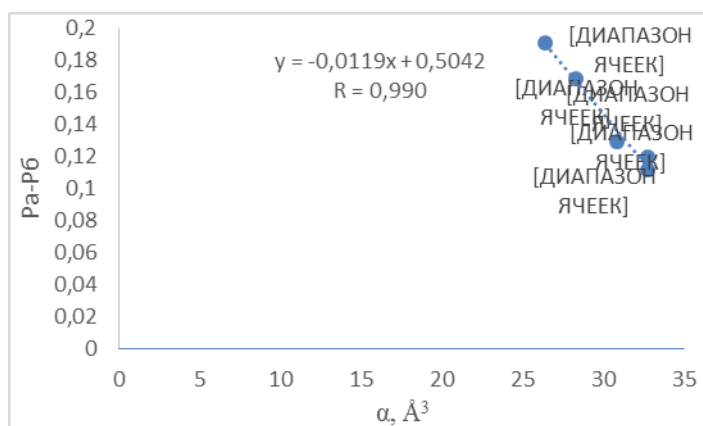


Рис. 17. Зависимость «антидискинетической» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 4b, 4m, 4i, 4a, 4f.

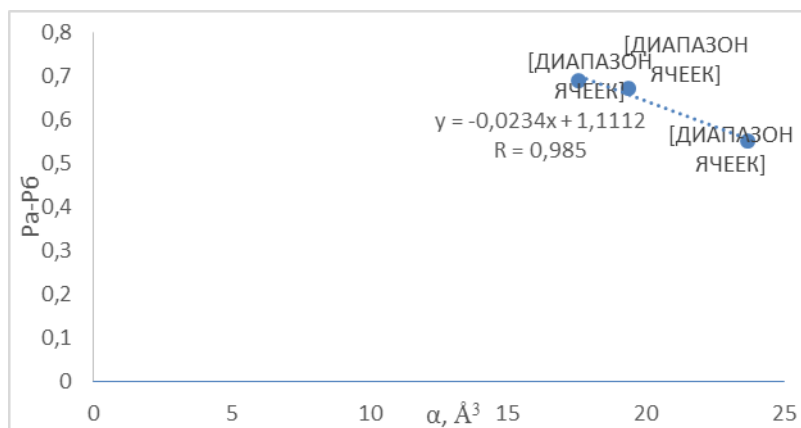


Рис. 18. Зависимость «антидискинетической» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , Å³ для соединений 1a, 1b, 1c.

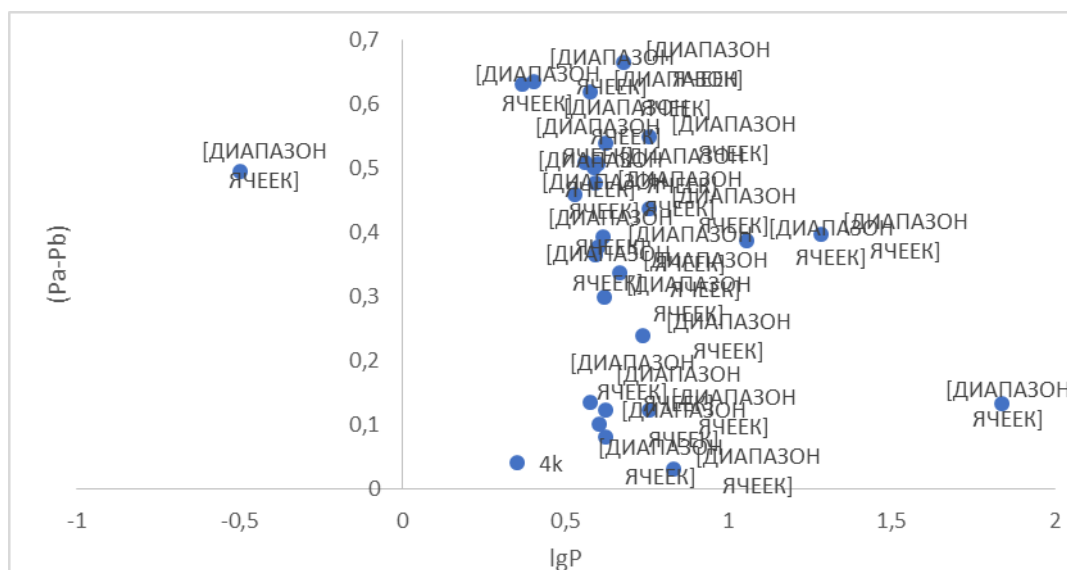


Рис. 19. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «ингибитор фосфатазы» от гидрофобности ($\log P$).

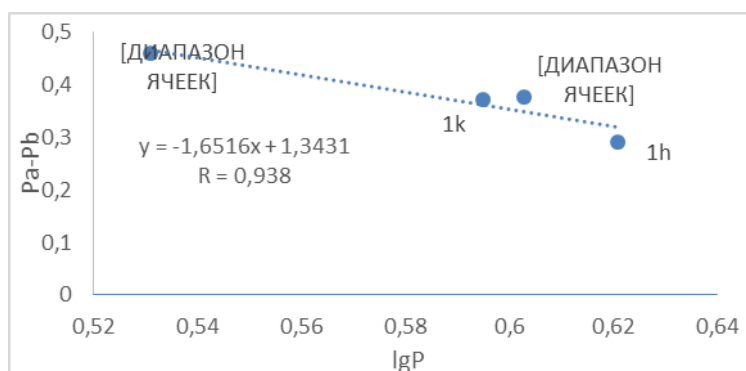


Рис. 20. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «ингибитор фосфатазы» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 1b, 1k, 1c, 1h.

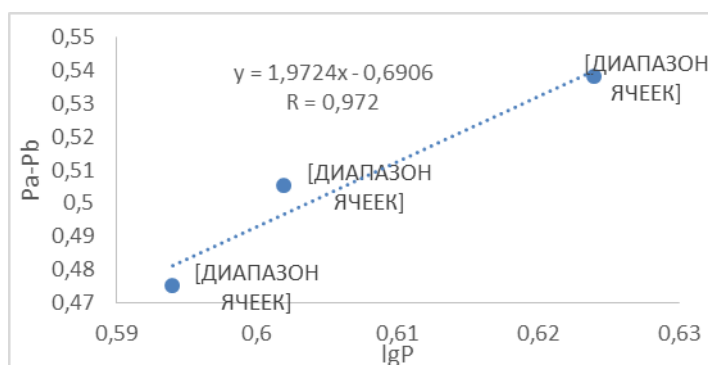


Рис. 21. Зависимость биологической активности ($P_a - P_6$) «ингибитор фосфатазы» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 1e, 1g, 1f.

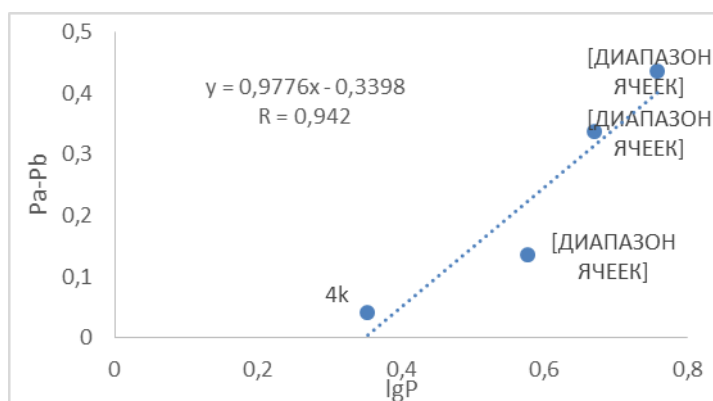


Рис. 22. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 4k, 4f, 4h, 4c.

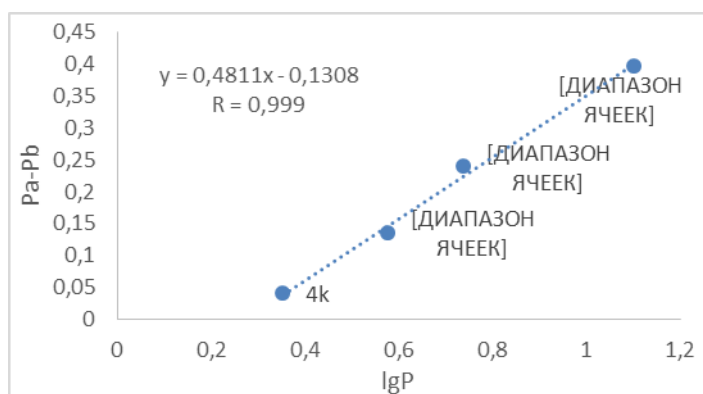


Рис. 23. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 4k, 4f, 4g, 4a.

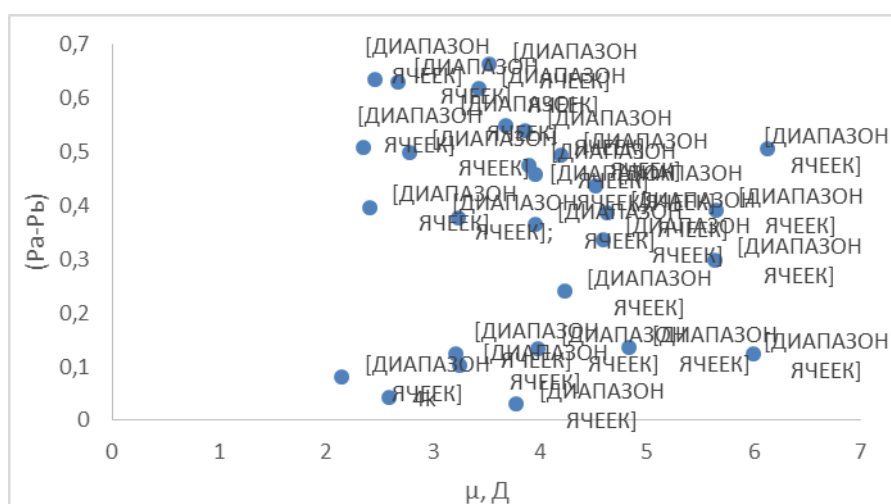


Рис. 24. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от дипольного момента μ , Д.

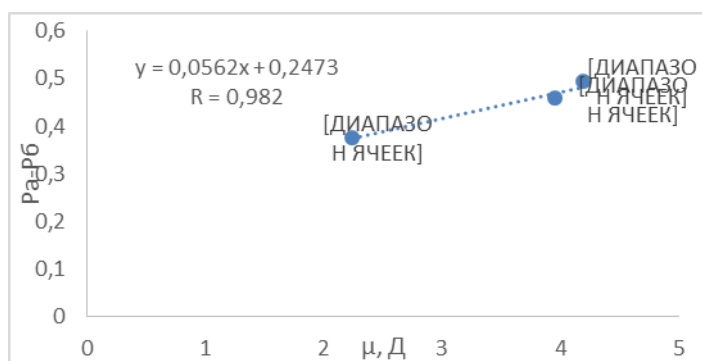


Рис. 25. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 1c, 1b, 1a.

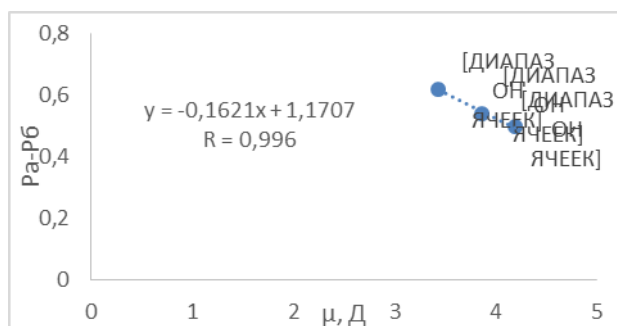


Рис. 26. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 1d, 1f, 1a.

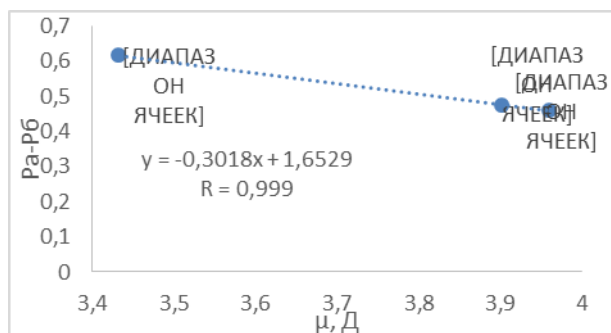


Рис. 27. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 1d, 1e, 1b.

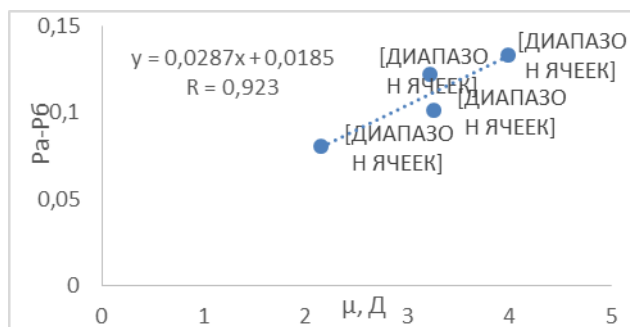


Рис. 28. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от дипольного момента μ , Д для соединений 3b, 3с, 2с, 3а.

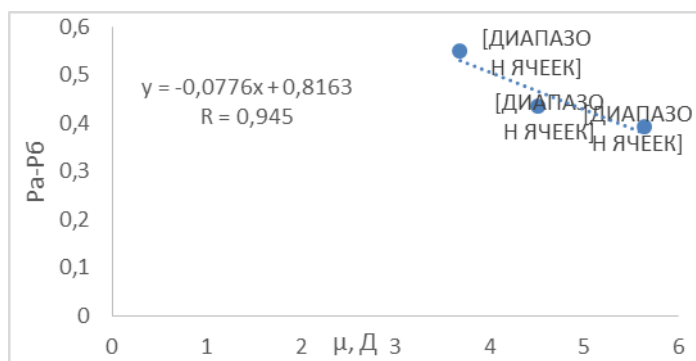


Рис. 29. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от дипольного момента μ , Д для соединений 4b, 4с, 4d.

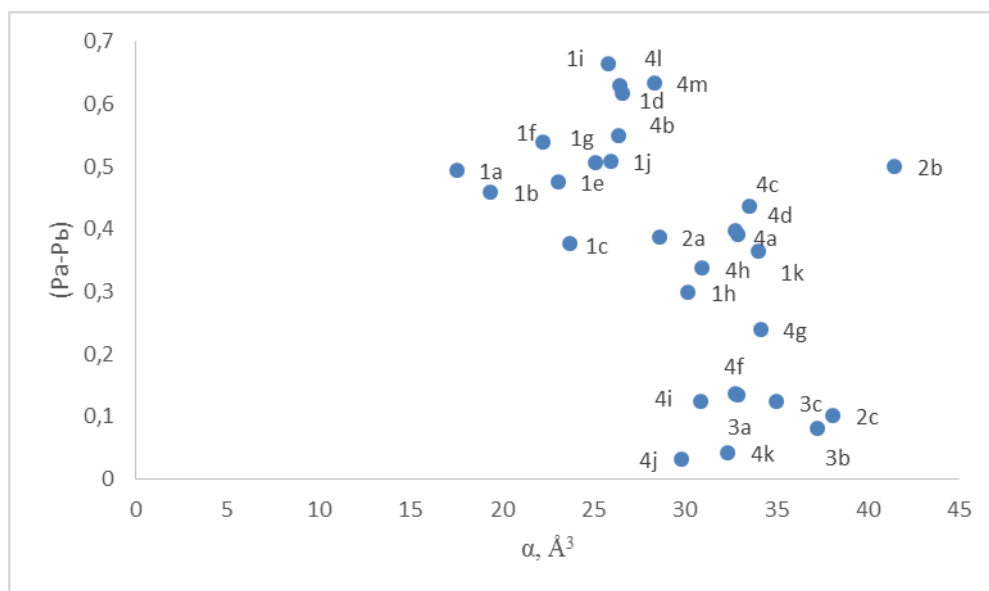


Рис. 30. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$.

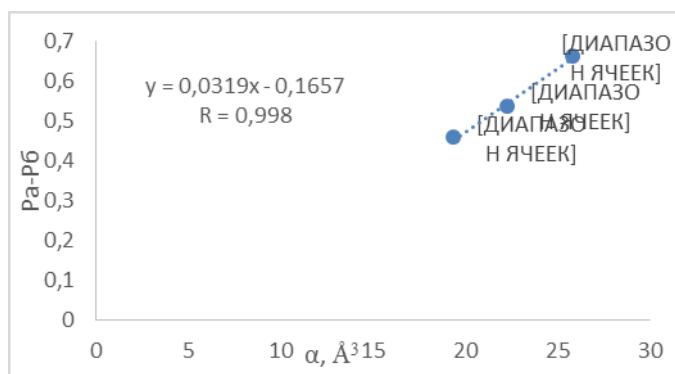


Рис. 31. Зависимость биологической активности (Pa – Pб) «ингибитор фосфатазы» от поляризуемости α , Å³ для соединений 1b, 1f, 1i.

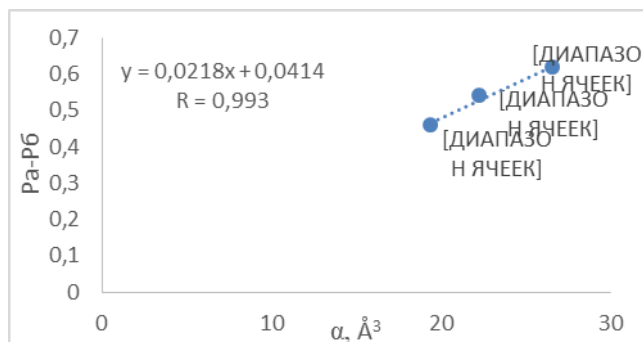


Рис. 32. Зависимость биологической активности (Pa – Pб) «ингибитор фосфатазы» от поляризуемости α , Å³ для соединений 1b, 1f, 1d.

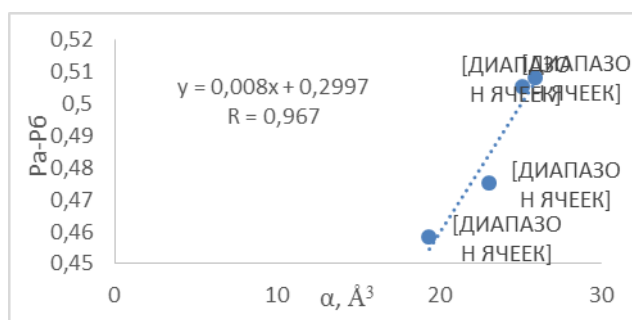


Рис. 33. Зависимость биологической активности (Pa – Pб) «ингибитор фосфатазы» от поляризуемости α , Å³ для соединений 1b, 1e, 1g, 1j.

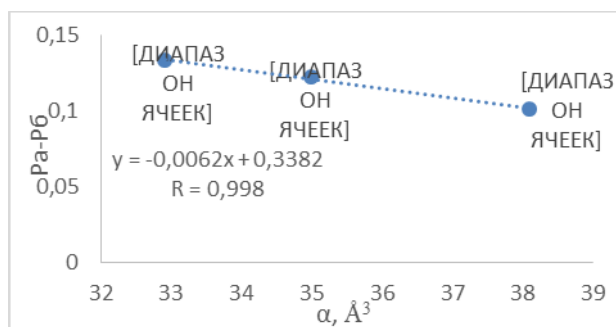


Рис. 34. Зависимость биологической активности (Pa – Pб) «ингибитор фосфатазы» от поляризуемости α , Å³ для соединений 3a, 3c, 2c.

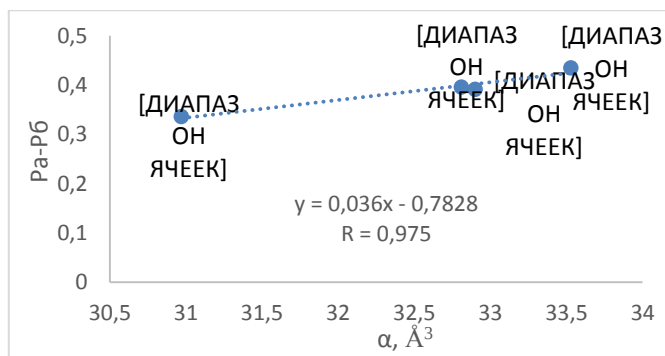


Рис. 35. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор фосфатазы» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 4h, 4a, 4d, 4c.

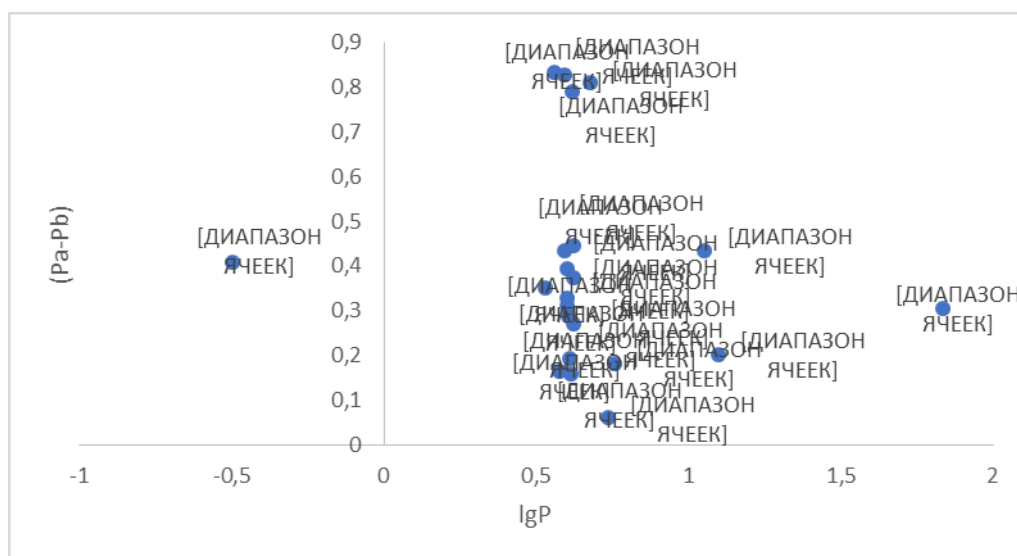


Рис. 36. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от гидрофобности ($\log P$).

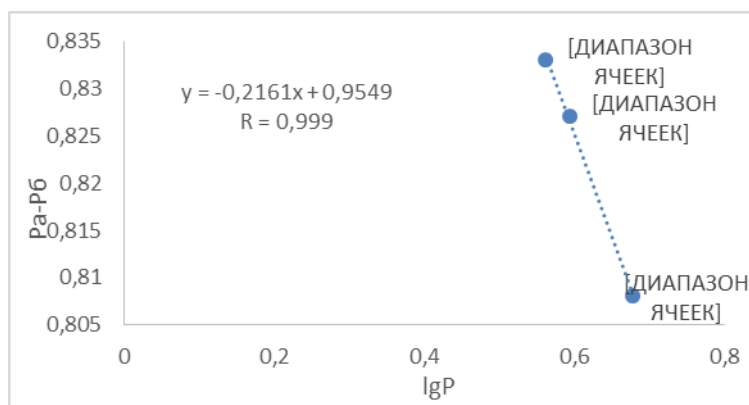


Рис. 37. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 1j, 1k, 1i.

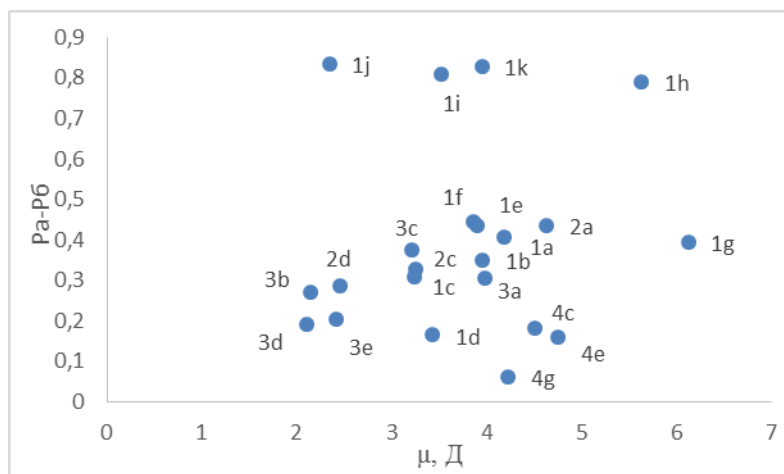


График 38. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от дипольного момента μ , Д.

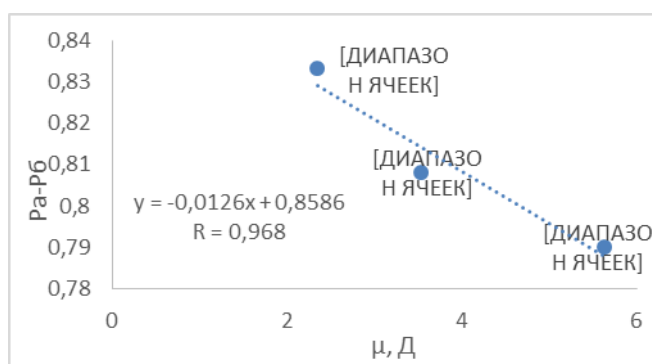


Рис. 39. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от дипольного момента μ , Д для соединений 1j, 1i, 1h.

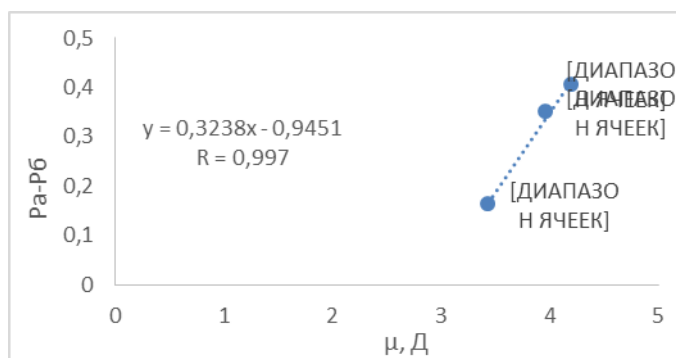


Рис. 40. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от дипольного момента μ , Д для соединений 1d, 1b, 1a.

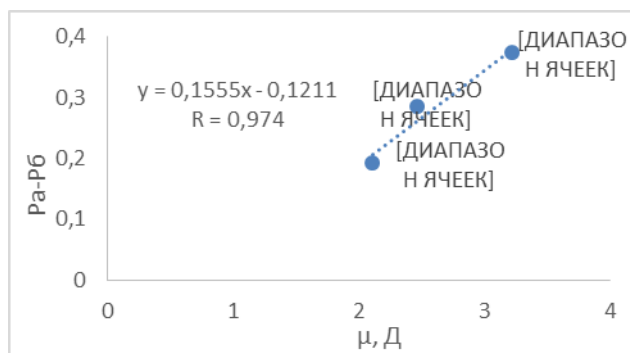


Рис. 41. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от дипольного момента μ, D для соединений 3d, 2d, 3c.

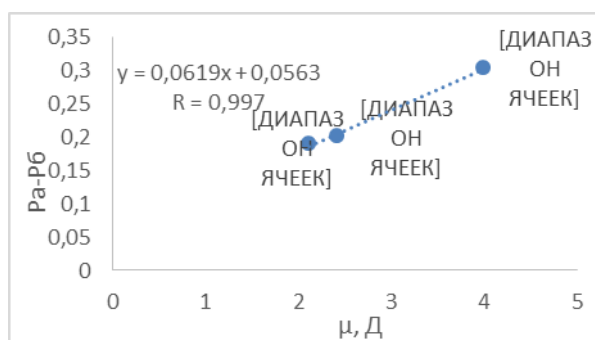


Рис. 42. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» от дипольного момента μ, D для соединений 3d, 3e, 3a.

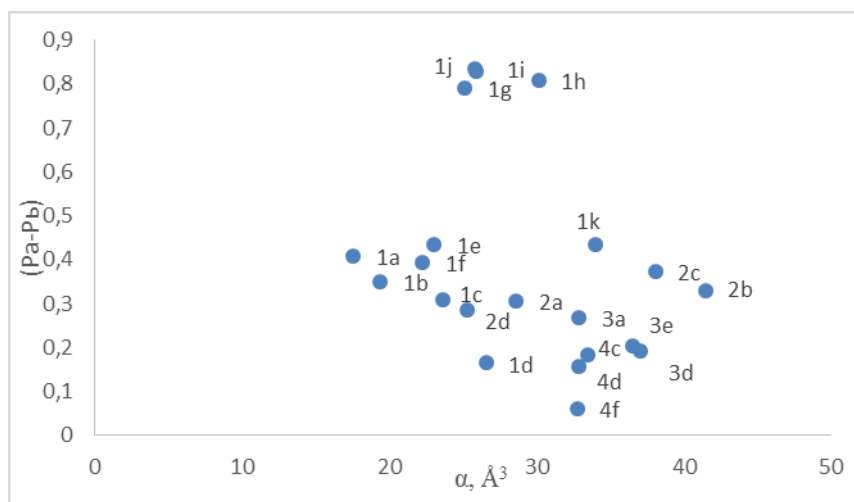


Рис. 43. Зависимость «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$.

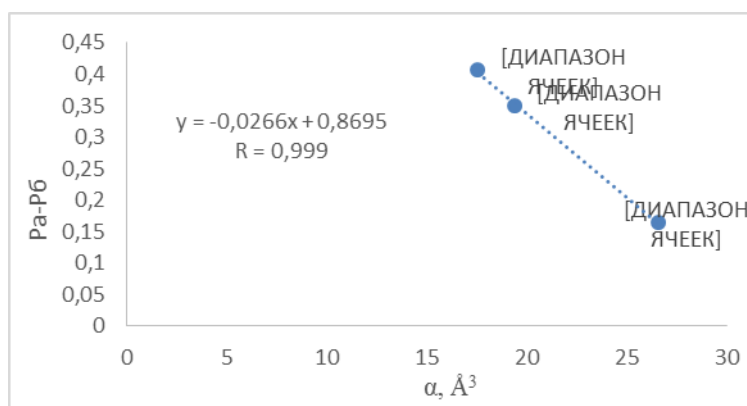


Рис. 44. Зависимость «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 1a, 1b, 1d.

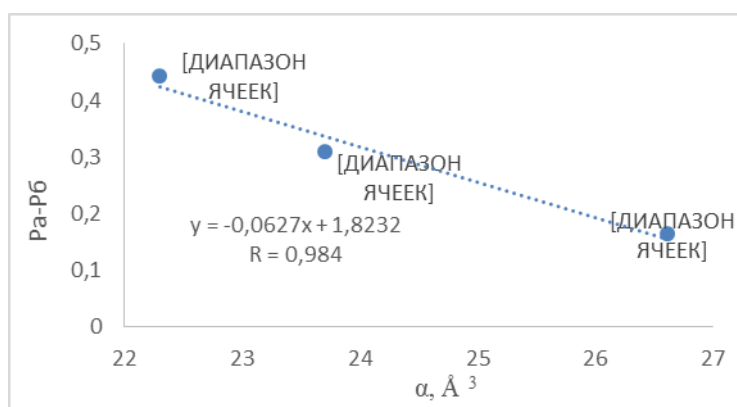


Рис. 45. Зависимость «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 1f, 1c, 1d.

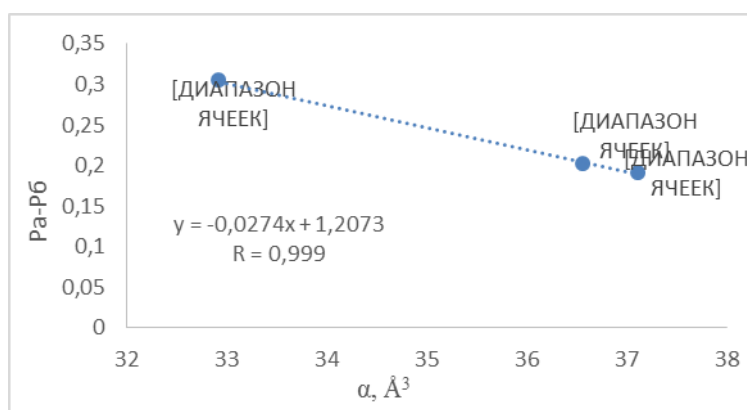


Рис. 46. Зависимость «ингибитор мурамилтетрапептид карбоксипептидазы» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 3a, 3e, 3d.

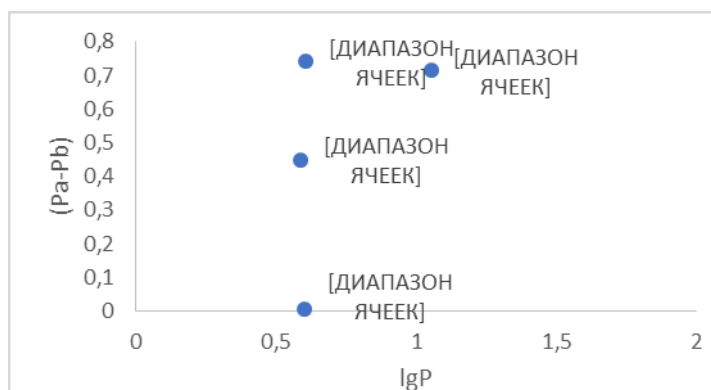


Рис. 47. Зависимость «противовоспалительной» биологической активности ($P_a - P_6$) от гидрофобности ($\log P$).

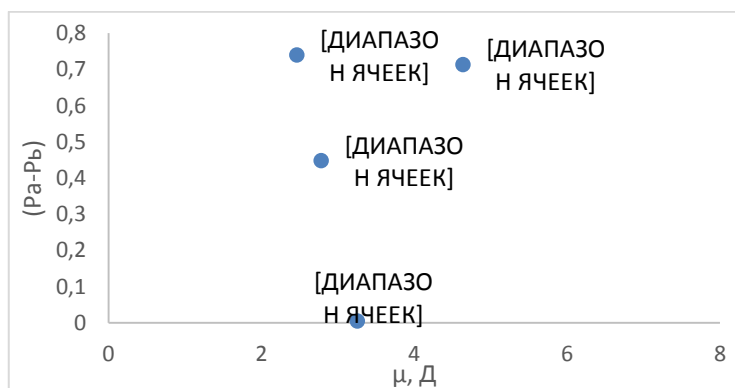


Рис. 48. Зависимость «противовоспалительной» биологической активности ($P_a - P_6$) от дипольного момента μ , Д.

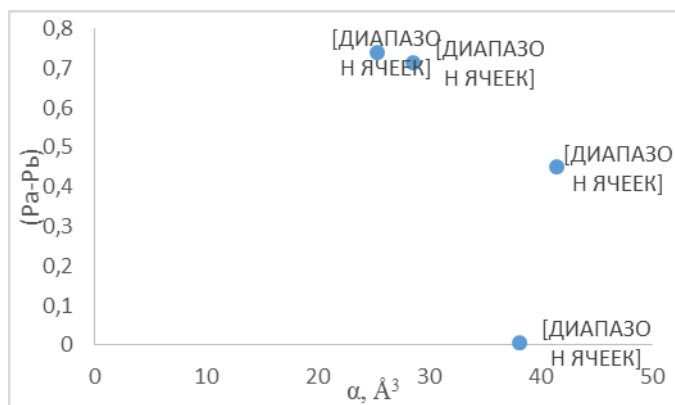


Рис. 49. Зависимость «противовоспалительной» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , Å³.

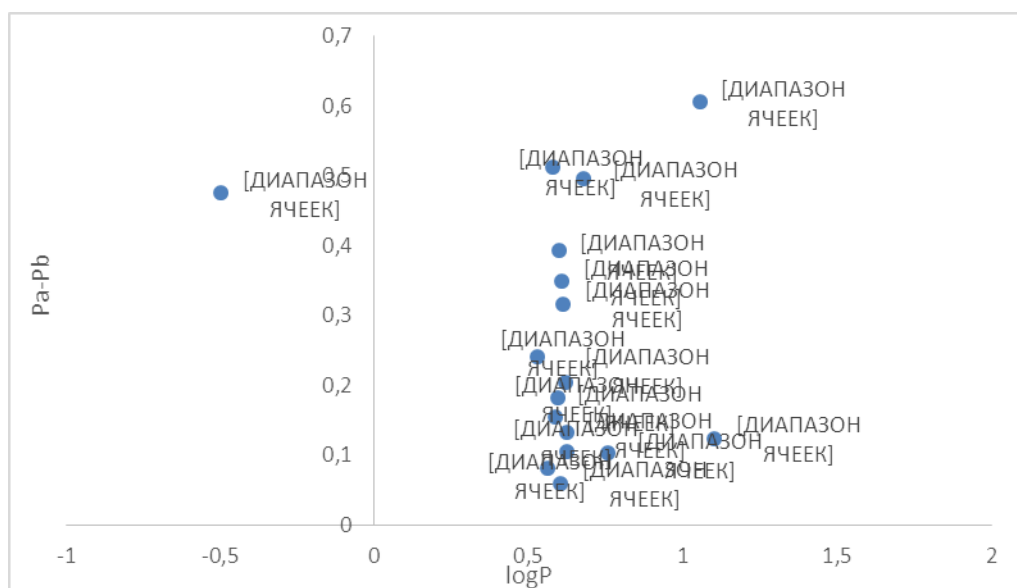


Рис. 50. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от гидрофобности ($\log P$).

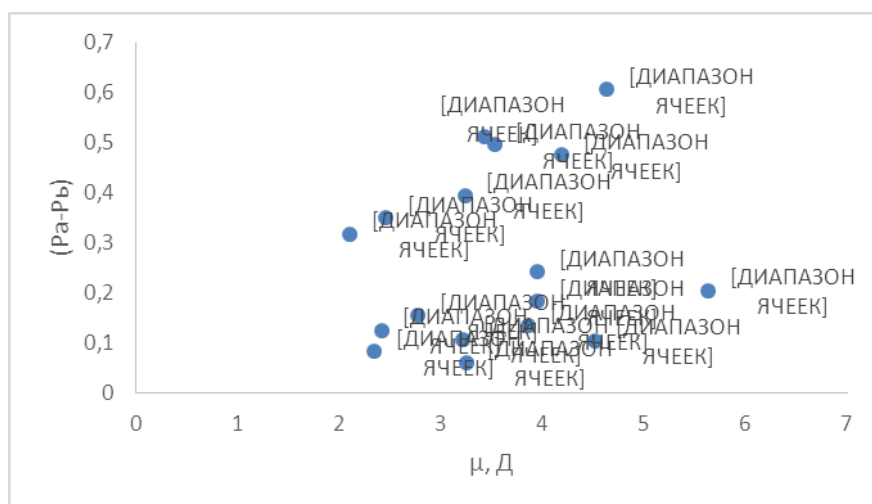


Рис. 51. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от дипольного момента μ , Д.

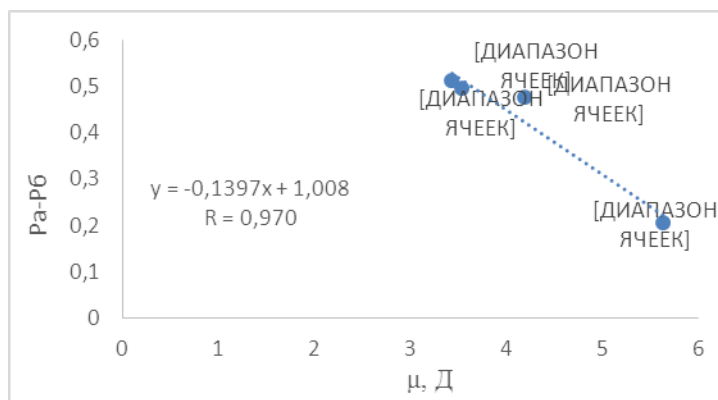


Рис. 52. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от дипольного момента μ , Д для соединений 1d, 1i, 1a, 1h.

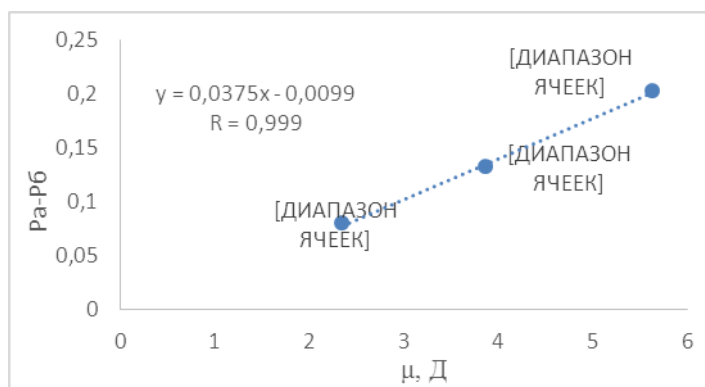


Рис. 53. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от дипольного момента μ , Д для соединений 1j, 1f, 1h.

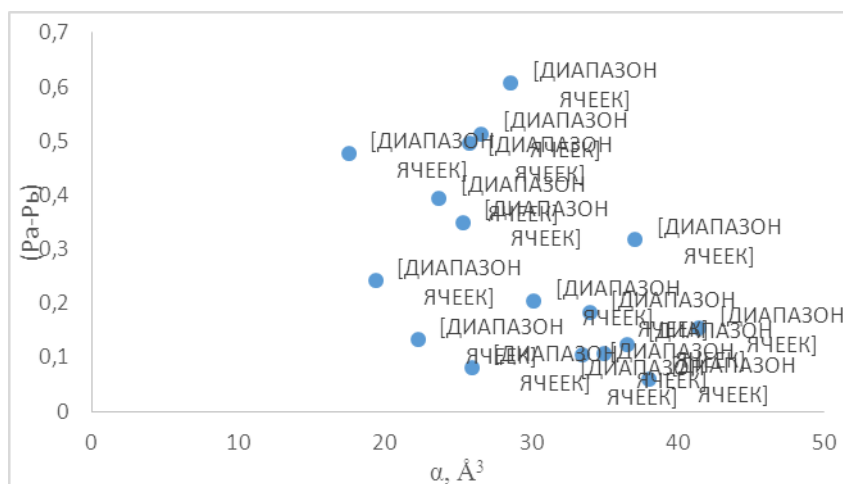


Рис. 54. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , Å³.

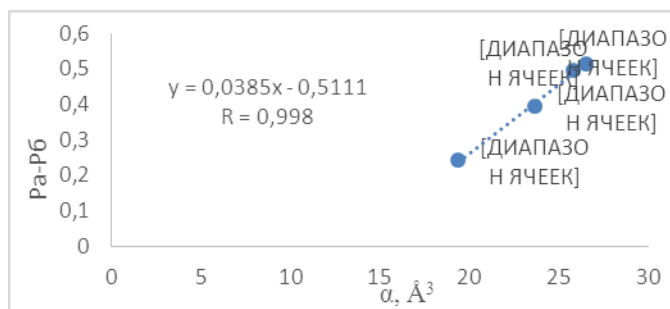


Рис. 55. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 1b, 1c, 1i, 1d.

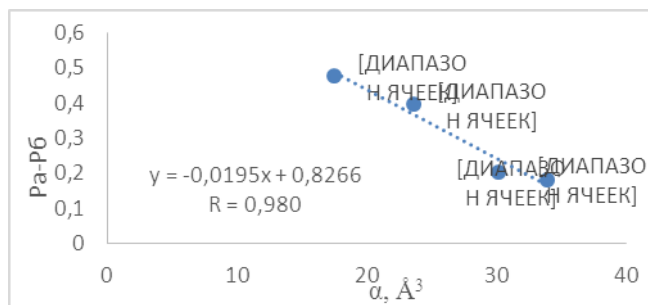


Рис. 56. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 1a, 1c, 1h, 1k.

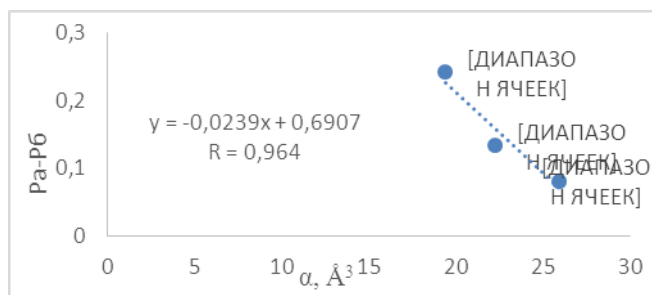


Рис. 57. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 1b, 1f, 1j.

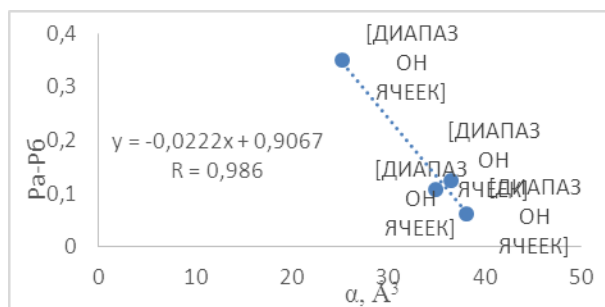


Рис. 58. Зависимость «фибринолитической» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 2d, 3c, 3e, 2c.

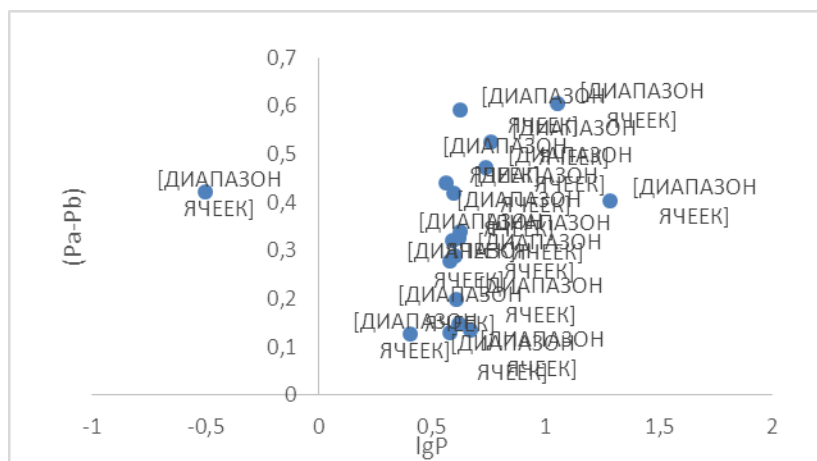


Рис. 59. Зависимость «противоэземной» биологической активности ($P_a - P_6$) от гидрофобности ($\lg P$).

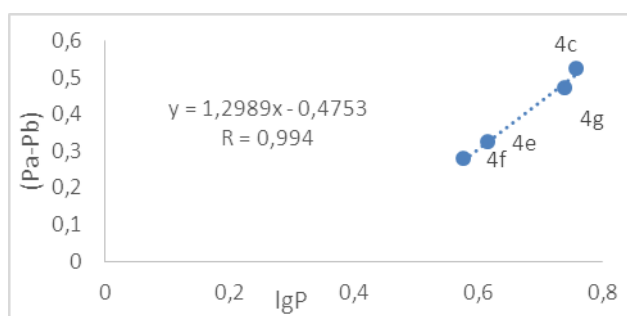


Рис. 60. Зависимость «противоэземной» биологической активности ($P_a - P_6$) от гидрофобности ($\lg P$) для соединений 4f, 4e, 4g, 4c.



Рис. 61. Зависимость «противоэземной» биологической активности ($P_a - P_6$) от дипольного момента μ , Д.

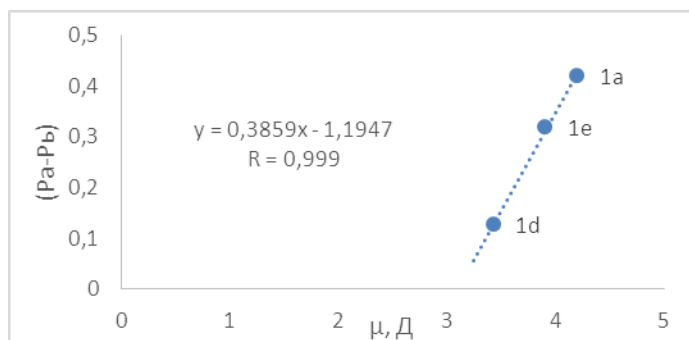


Рис. 62. Зависимость «противоэкземной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, \text{Д}$ для соединений 1d, 1e, 1a.

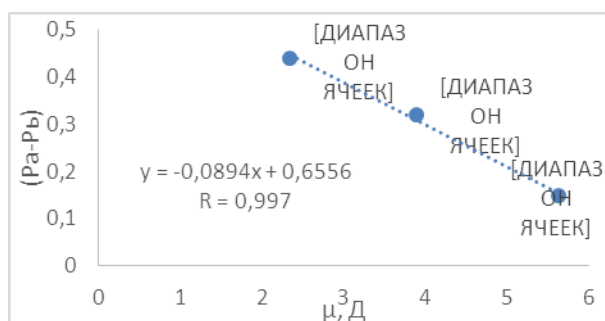


Рис. 63. Зависимость «противоэкземной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, \text{Д}$ для соединений 1j, 1e, 1h.

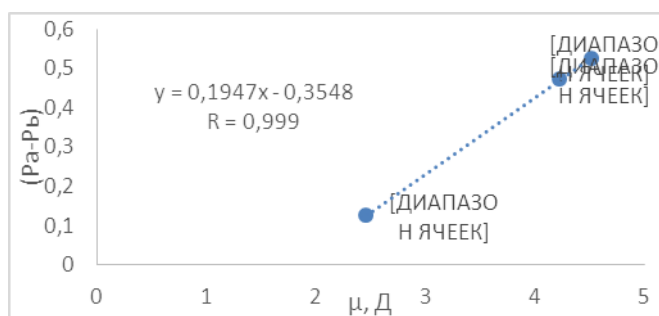


График 64. Зависимость «противоэкземной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, \text{Д}$ для соединений 4m, 4g, 4c.

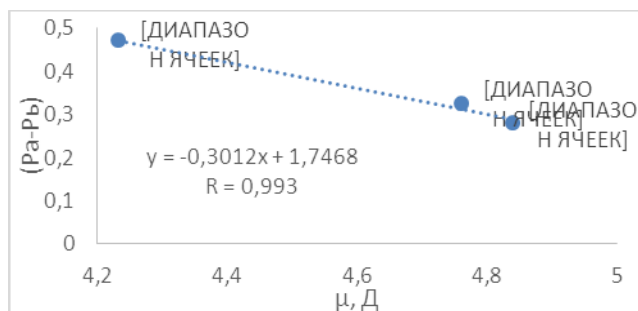


Рис. 65. Зависимость «противоэкземной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, \text{Д}$ для соединений 4g, 4e, 4f.

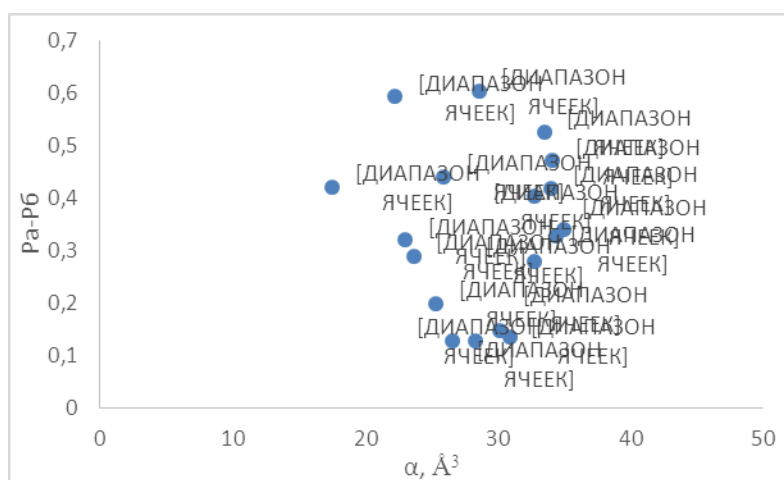


Рис. 66. Зависимость «противоэземной» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$.

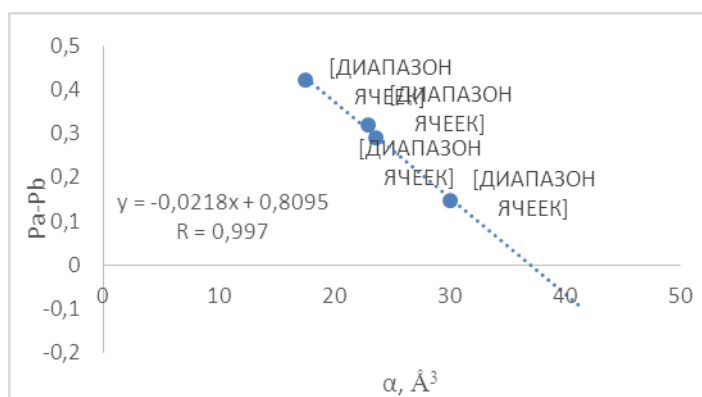


Рис. 67. Зависимость «противоэземной» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 1a, 1e, 1c, 1h.

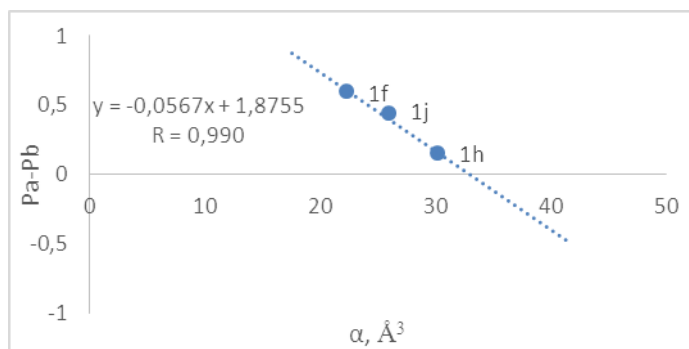


Рис. 68. Зависимость «противоэксземной» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 1f, 1j, 1h.

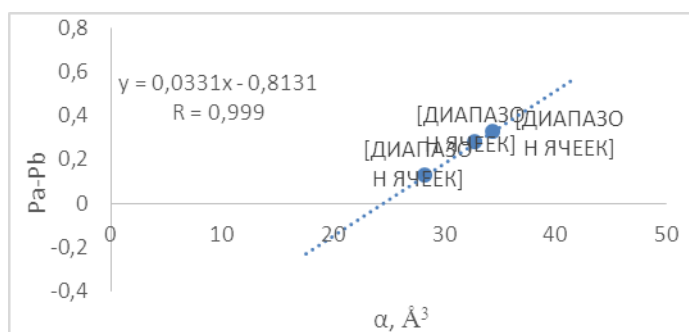


Рис. 69. Зависимость «противоэксземной» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 4m, 4f, 4e.

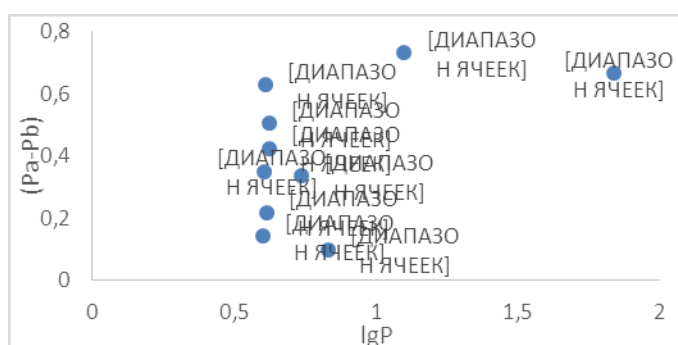


Рис. 70. Зависимость «обезболивающей» биологической активности ($P_a - P_6$) от гидрофобности ($\log P$).

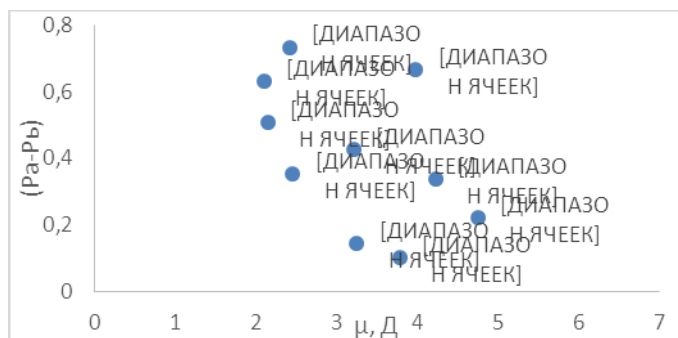


Рис. 71. Зависимость «обезболивающей» биологической активности ($P_a - P_6$) от дипольного момента μ , Д.

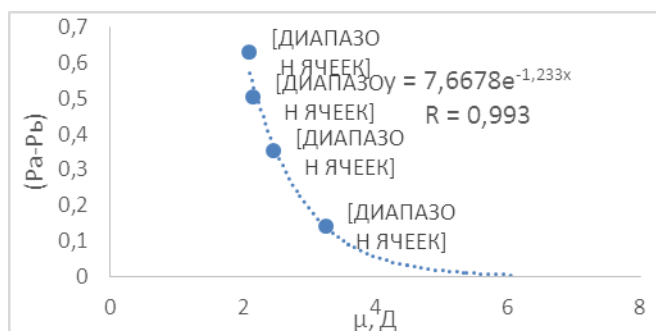


Рис. 72. Зависимость «обезболивающей» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д для соединений 3d, 3b, 2d, 2с.

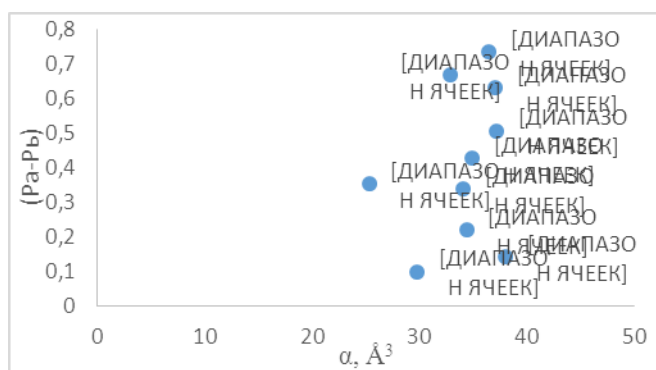


Рис. 73. Зависимость «обезболивающей» биологической активности ($P_a - P_0$) от поляризуемости α , Å³.

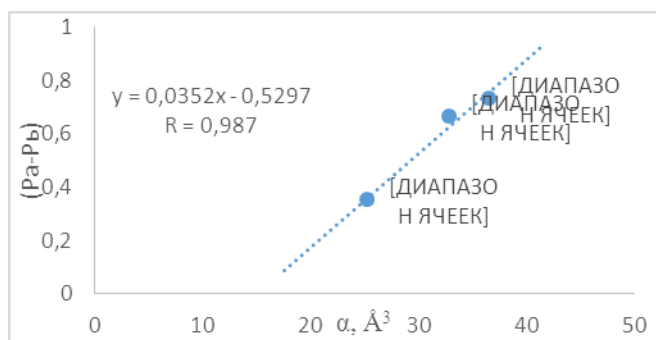


Рис. 74. Зависимость «обезболивающей» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости α , Å³ для соединений 2d, 3a, 3e.



Рис. 75. Зависимость «обезболивающей, неопиоидной» биологической активности ($P_a - P_6$) от гидрофобности ($\log P$).

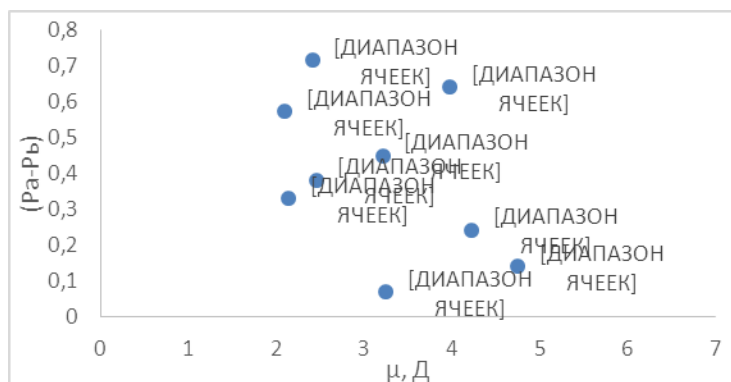


Рис. 76. Зависимость «обезболивающей, неопиоидной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д.

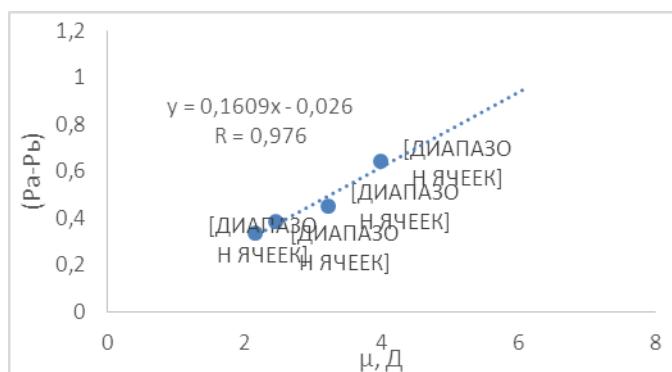


Рис. 77. Зависимость «обезболивающей, неопиоидной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента (μ) для соединений 3b, 2d, 3c, 3a.

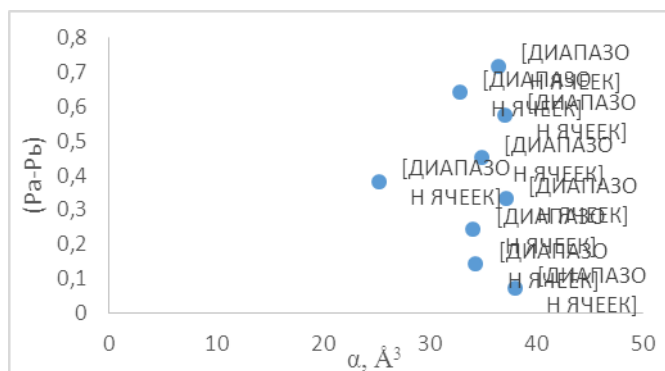


Рис. 78. Зависимость «обезболивающей, неопиоидной» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости α , Å³.

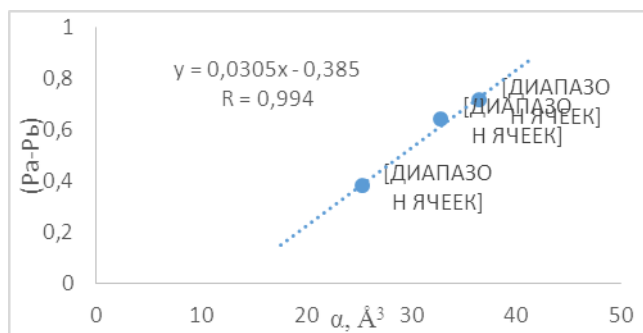


Рис. 79. Зависимость «обезболивающей, неопиоидной» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 2d, 3a, 3e.

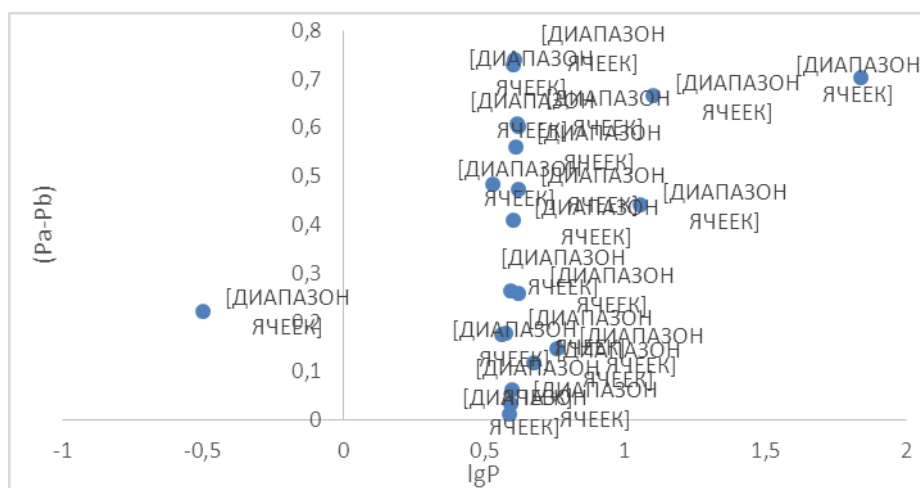


Рис. 80. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от гидрофобности ($\log P$).

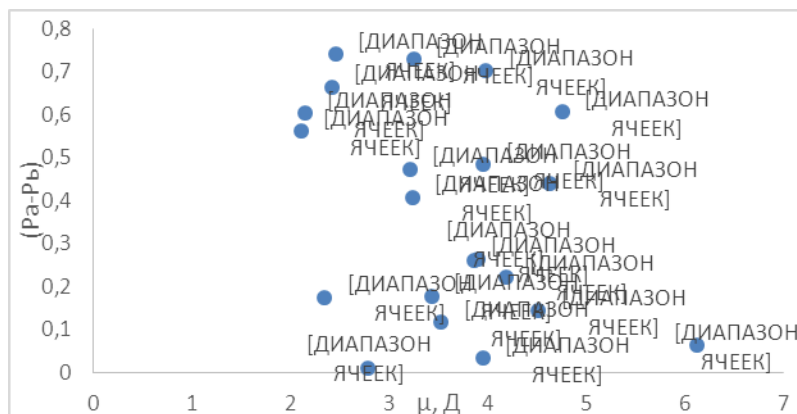


Рис. 81. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от дипольного момента (μ).

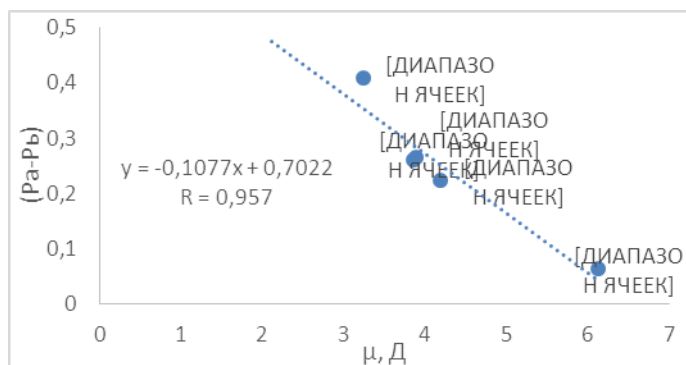


Рис. 82. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от дипольного момента (μ) для соединений 1с, 1f, 1е, 1а, 1g.

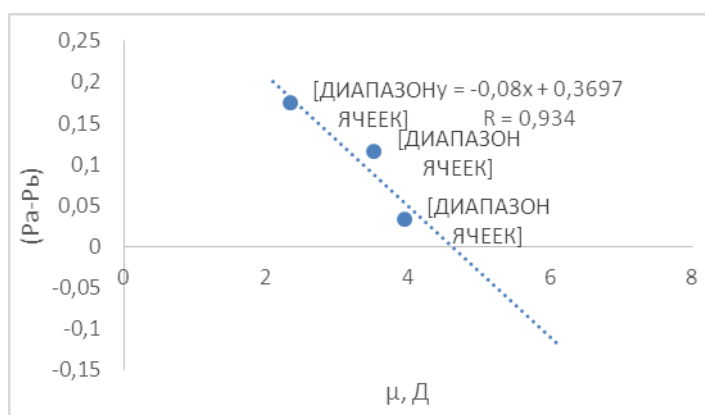


Рис. 83. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от дипольного момента μ , Д для соединений 1j, 1i, 1k.

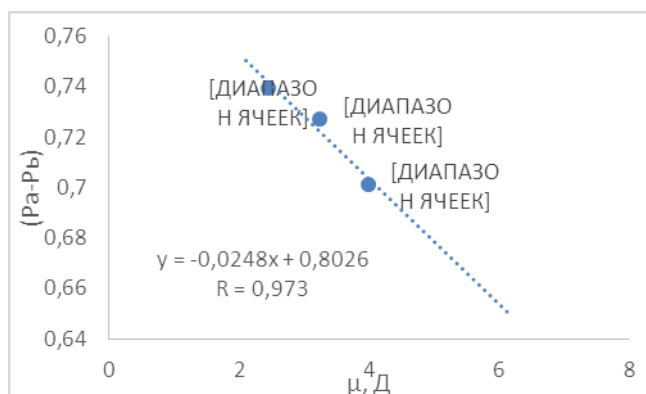


Рис. 84. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от дипольного момента μ , Д для соединений 2d, 2с, 3а.

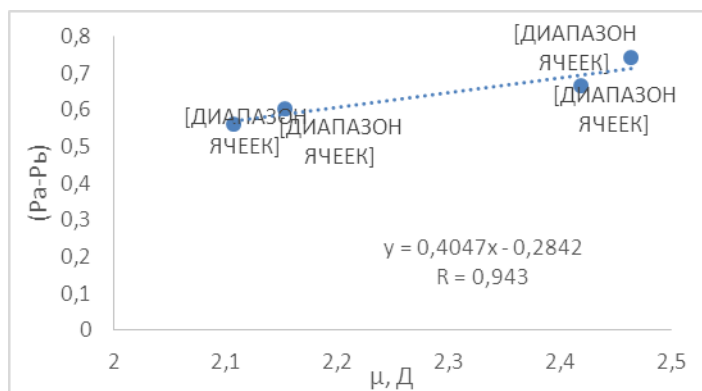


Рис. 85. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от дипольного момента μ , Д для соединений 3d, 3b, 3e, 2d.

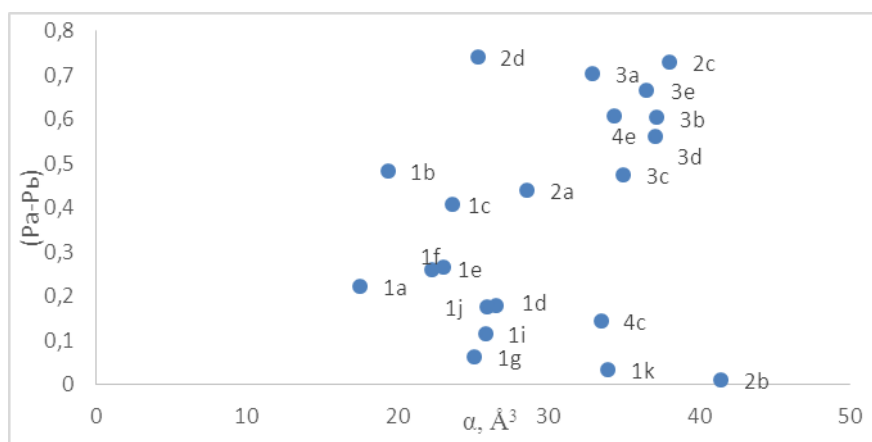


Рис. 86. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$.

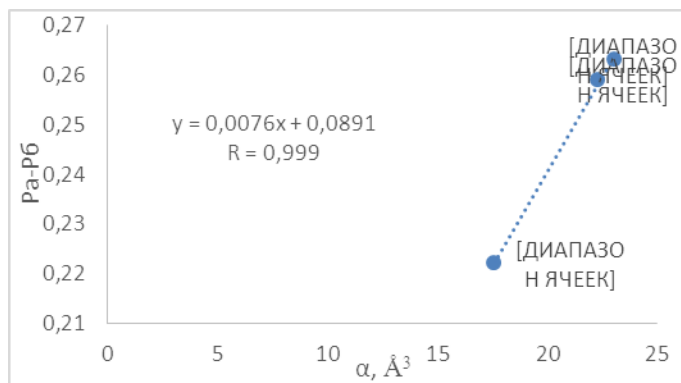


Рис. 87. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 1a, 1f, 1e.

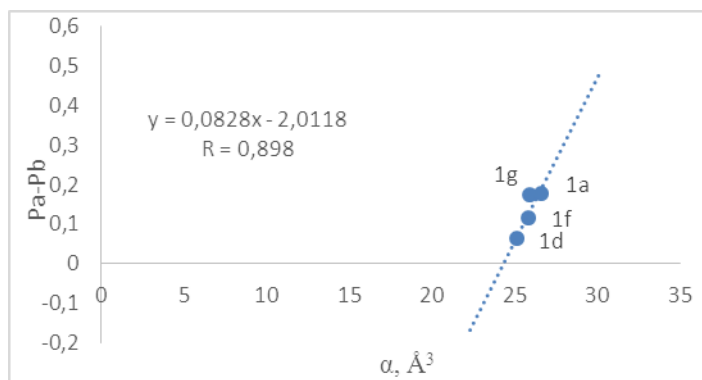


Рис. 88. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ 1d, 1f, 1g, 1a.

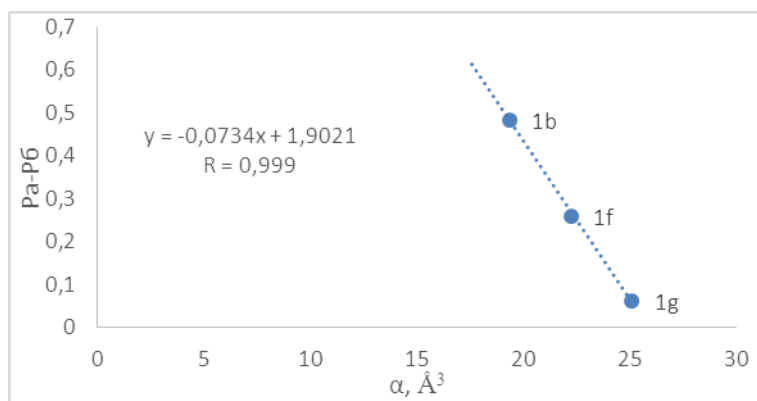


Рис. 89. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 1b, 1f, 1g.

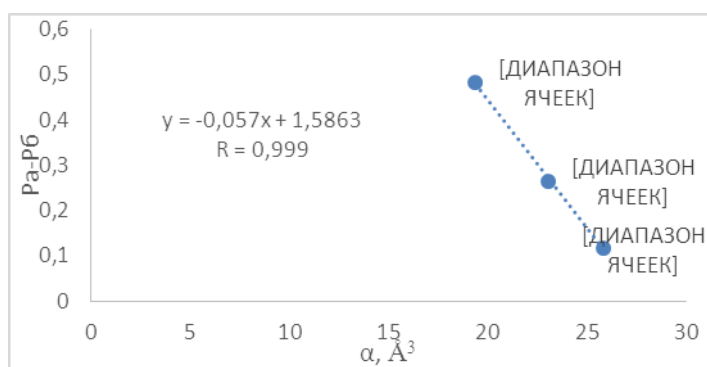


Рис. 90. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилатоксиновых рецепторов» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 1b, 1e, 1i.

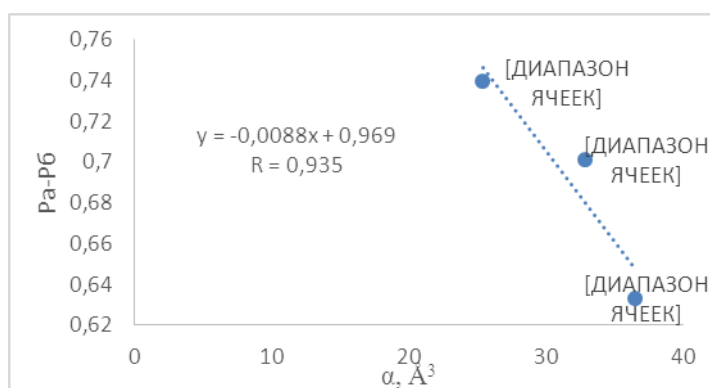


Рис. 91. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «антагонист анафилактических рецепторов» от поляризуемости α , $\text{\AA}^3$ для соединений 2d, 3a, 3e.

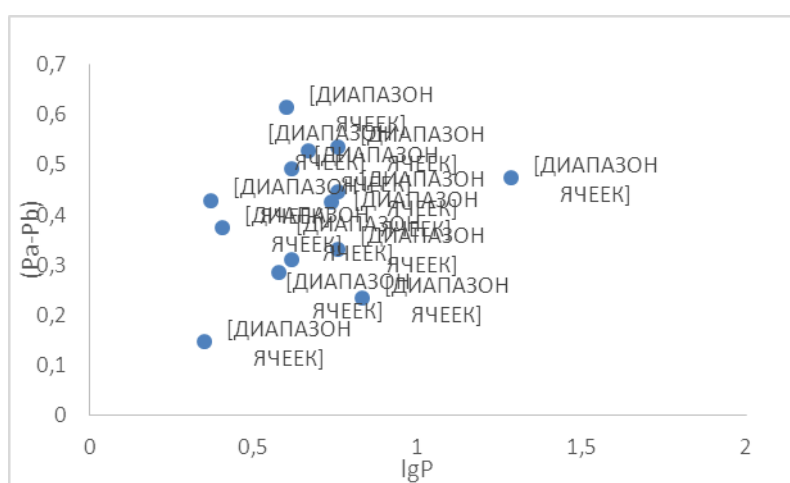


Рис. 92. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «Лечение нейродегенеративных заболеваний» от гидрофобности ($\lg P$).

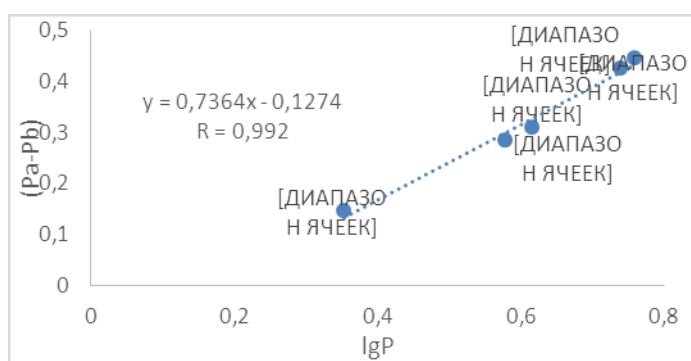


Рис. 93. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «Лечение нейродегенеративных заболеваний» от гидрофобности ($\lg P$) для соединений 4k, 4f, 4e, 4b, 4g.

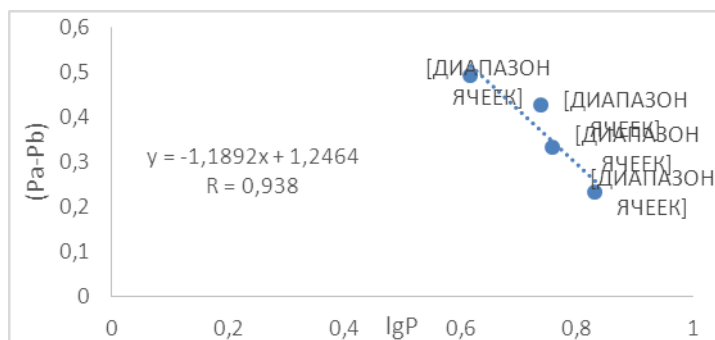


Рис. 94. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «Лечение нейродегенеративных заболеваний» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 4d, 4g, 4c, 4j.

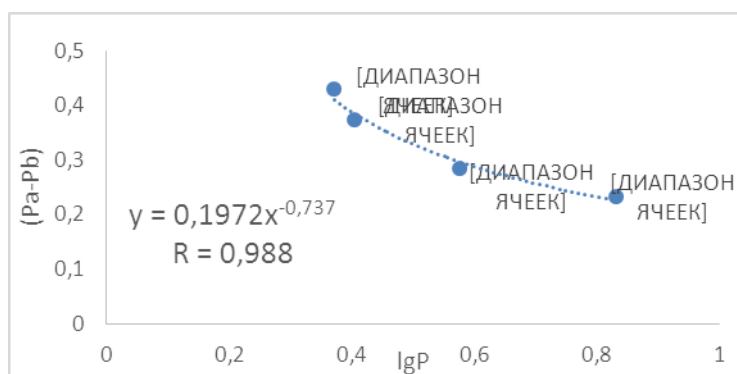


Рис. 95. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «Лечение нейродегенеративных заболеваний» от гидрофобности ($\log P$) для соединений 4l, 4m, 4c, 4j.

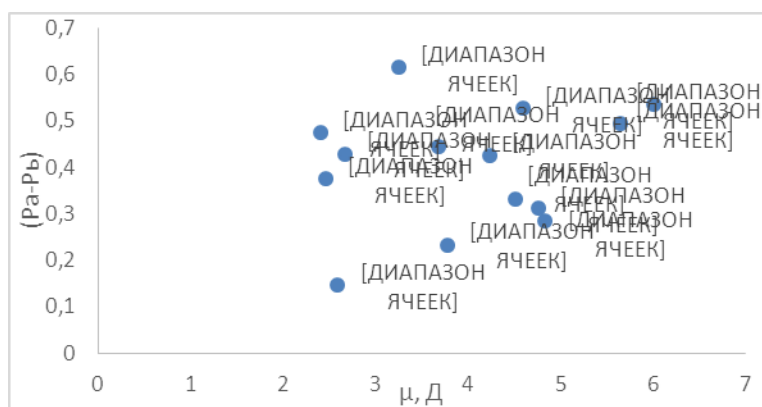


Рис. 96. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от дипольного момента $\mu, Д$.

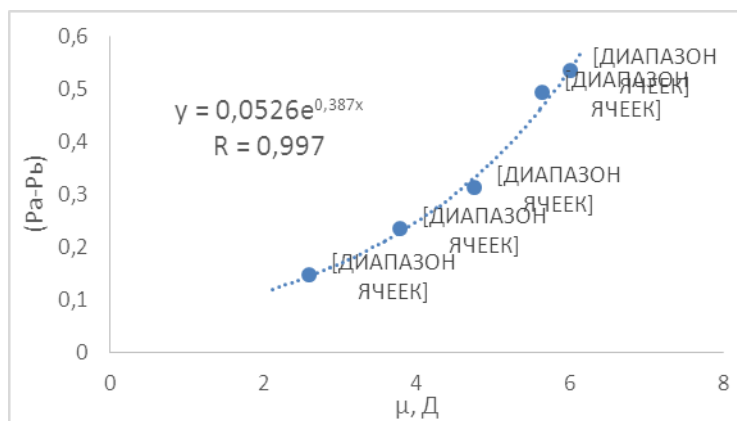


Рис. 97. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 4k, 4j, 4e, 4d, 4i.

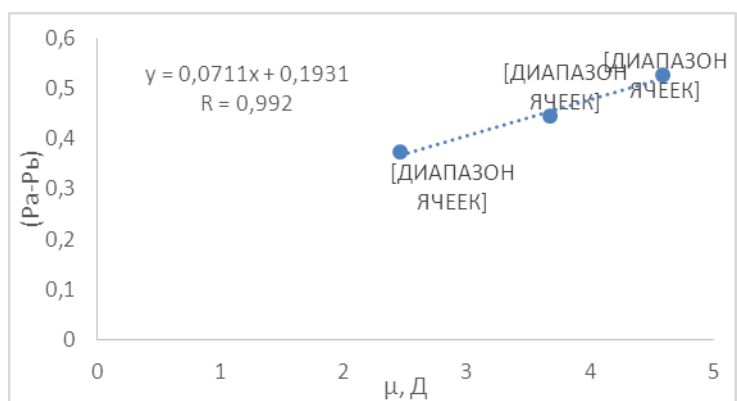


Рис. 98. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 4m, 4b, 4h.

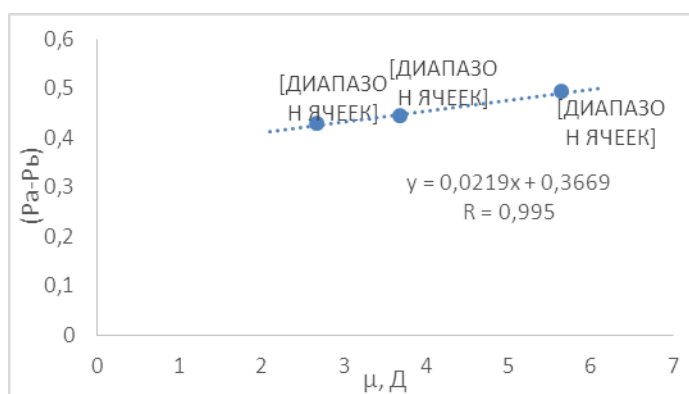


Рис. 99. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 4l, 4b, 4d.

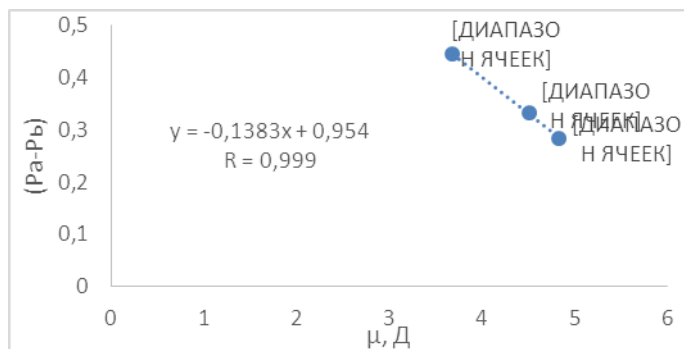


Рис. 100. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от дипольного момента μ , Д для соединений 4b, 4c, 4f.

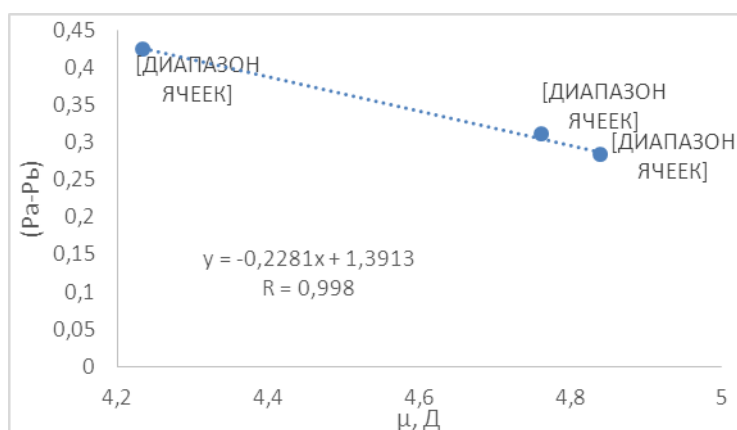


Рис. 101. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от дипольного момента μ , Д для соединений 4g, 4e, 4f.

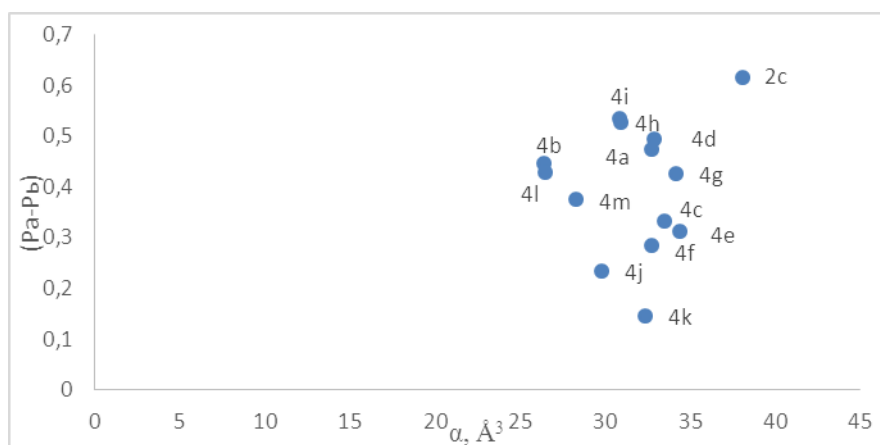


Рис. 102. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от поляризуемости α , Å³.

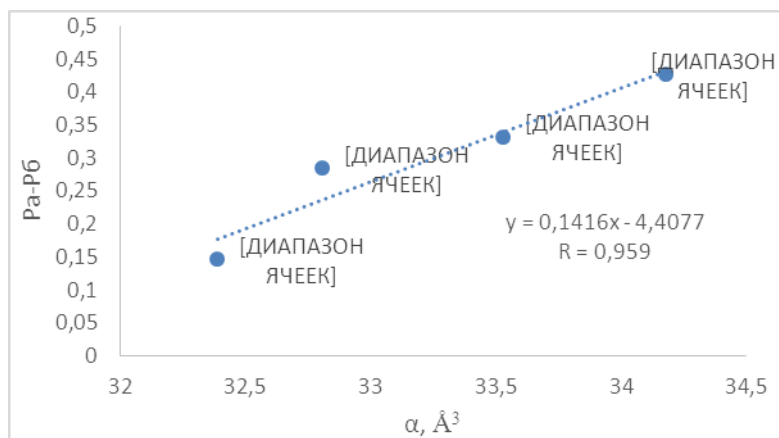


Рис. 103. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 4k, 4f, 4c, 4g.

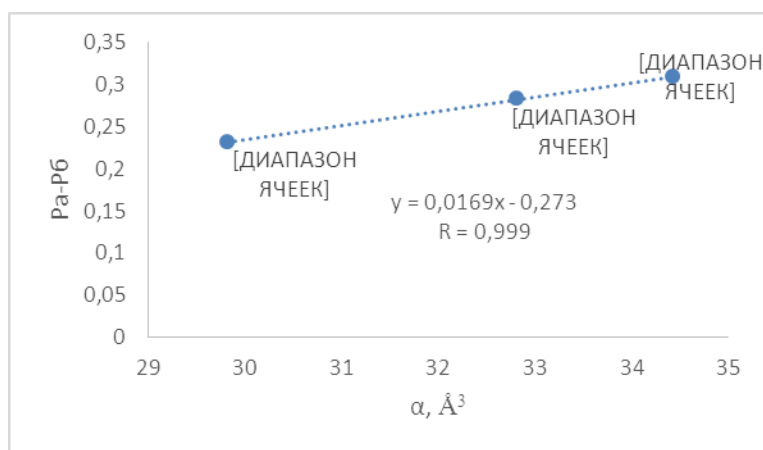


Рис.104. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 4j, 4f, 4e.

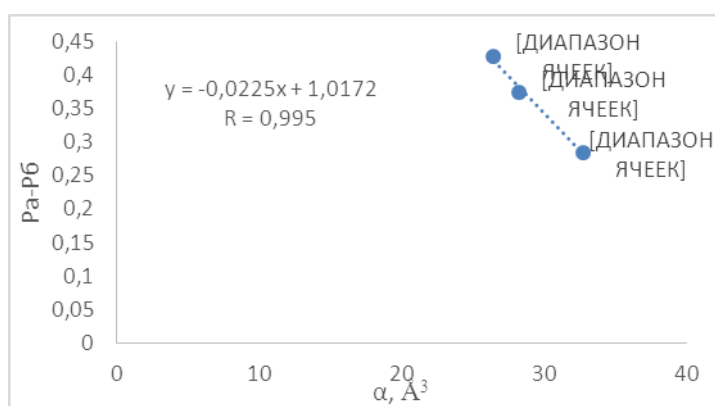


Рис. 105. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 4l, 4m, 4f.

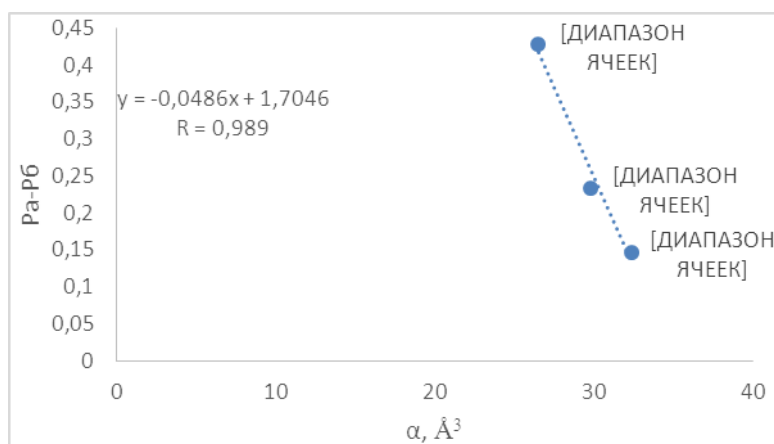


Рис. 106. Зависимость биологической активности ($P_a - P_b$) «лечение нейродегенеративных заболеваний» от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 4l, 4j, 4k.

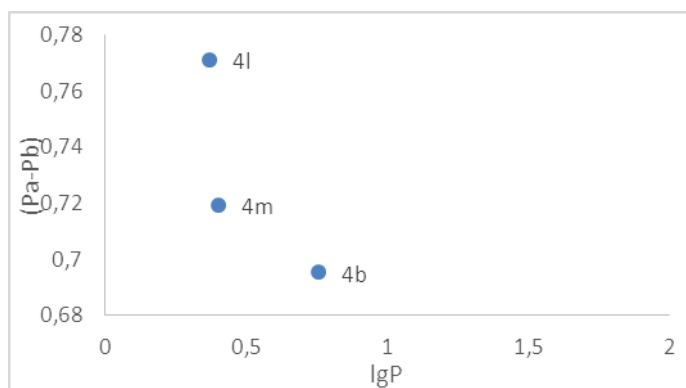


Рис. 107. Зависимость «Противоопухолевой (колоректальный рак)» биологической активности ($P_a - P_b$) от гидрофобности ($\lg P$).

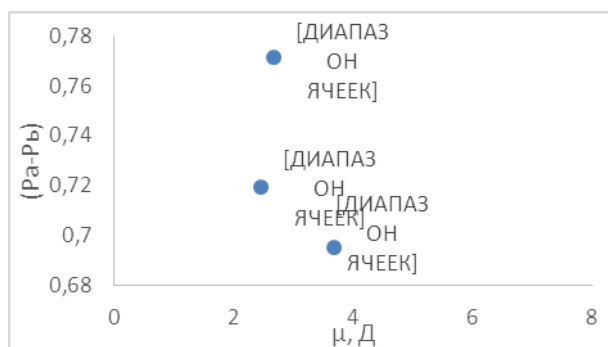


Рис. 108. Зависимость «противоопухолевой (колоректальный рак)» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, \text{Д}$.

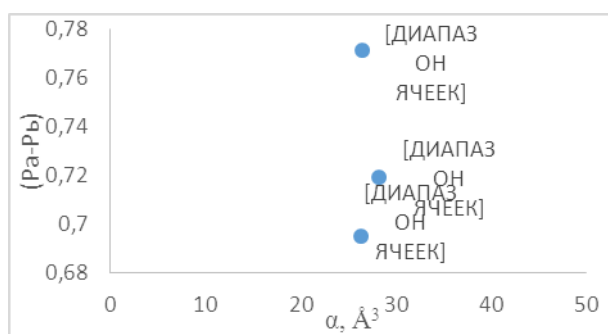


Рис. 109. Зависимость «противоопухолевой (колоректальный рак)» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$.

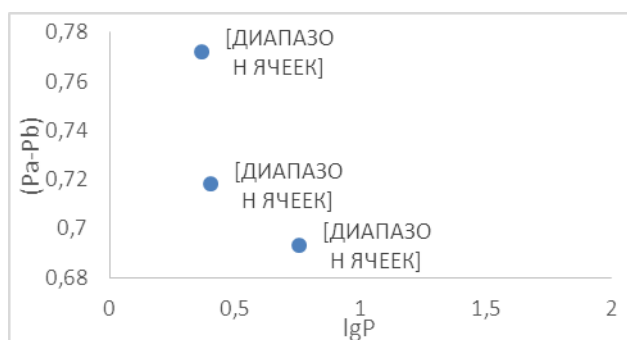


Рис. 110. Зависимость «Противоопухолевой (рак толстой кишки)» биологической активности ($P_a - P_b$) от гидрофобности ($\lg P$).



Рис. 111. Зависимость «противоопухолевой (рак толстой кишки)» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, \text{Д}$.

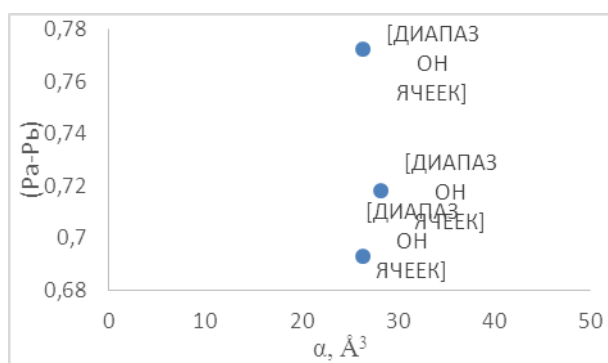
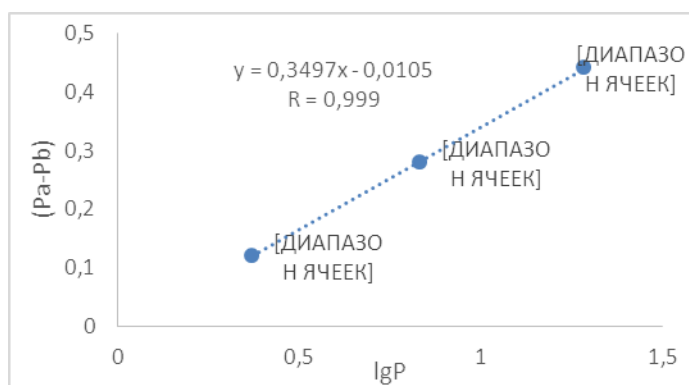
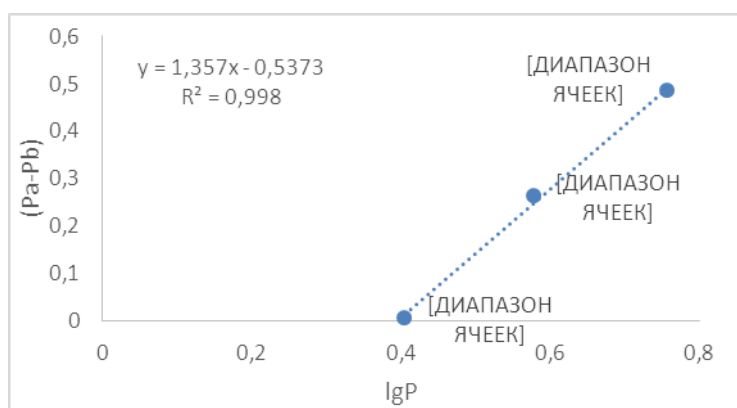
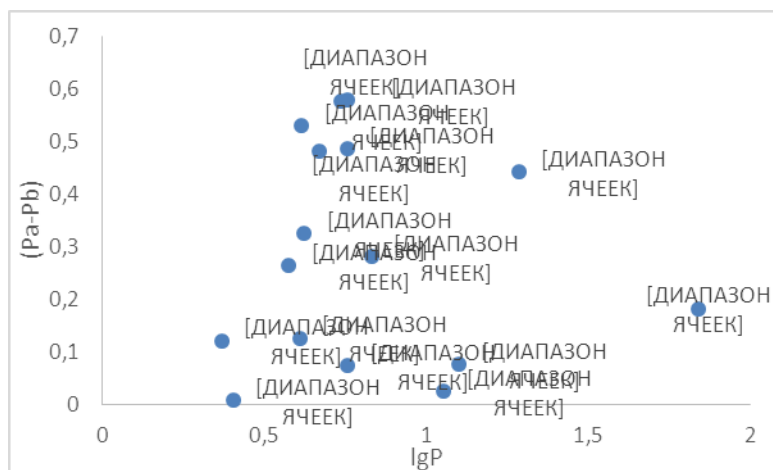


Рис. 112. Зависимость «противоопухолевой (рак толстой кишки)» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$.



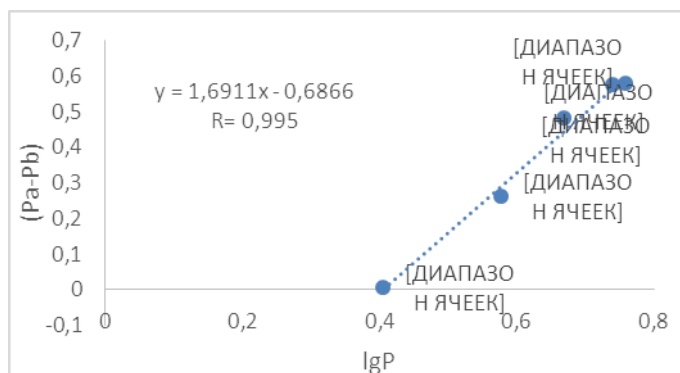


Рис. 116. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_b$) от гидрофобности ($\lg P$) для соединений 4m, 4f, 4h, 4g, 4c.

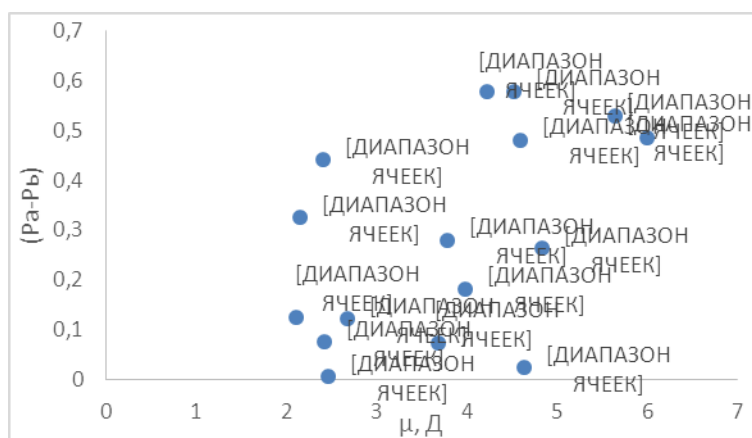


Рис. 117. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, Д$.

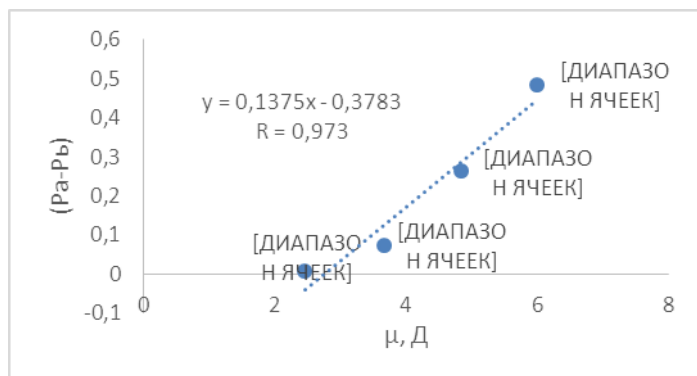


Рис. 118. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 4m, 4b, 4f, 4i.

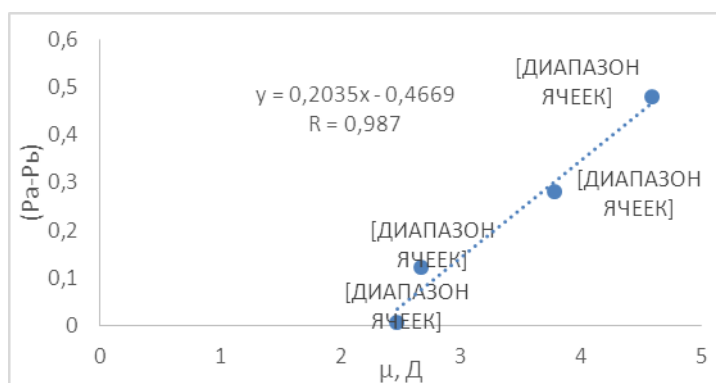


Рис. 119. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента $\mu, Д$ для соединений 4m, 4l, 4j, 4h.

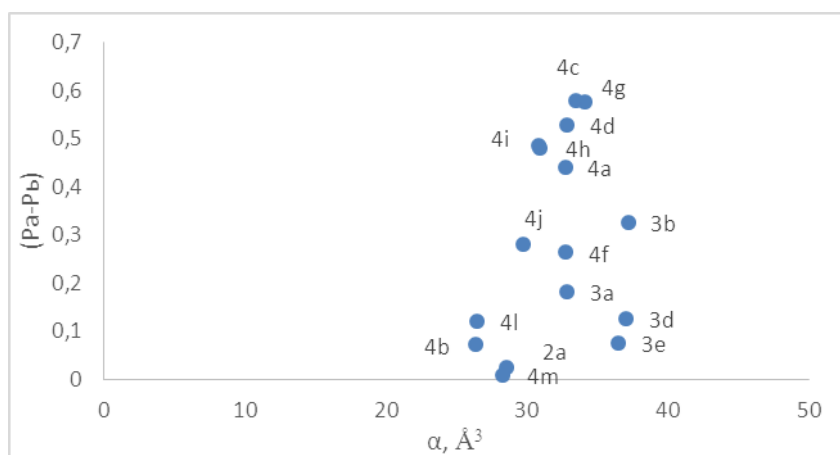


Рис. 120. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$.

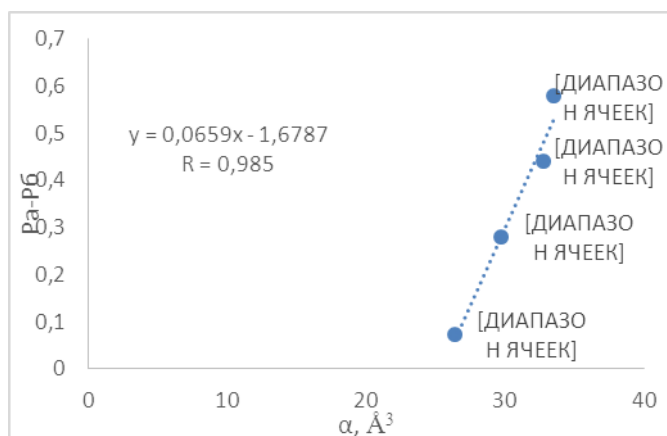


Рис. 121. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_b$) от поляризуемости $\alpha, \text{\AA}^3$ для соединений 4b, 4j, 4a, 4c.

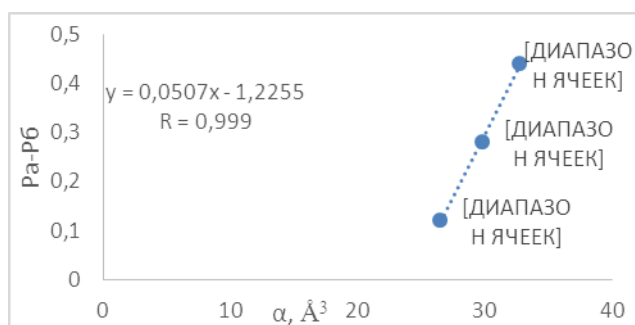


Рис. 122. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , Å³ для соединений 4l, 4j, 4a.

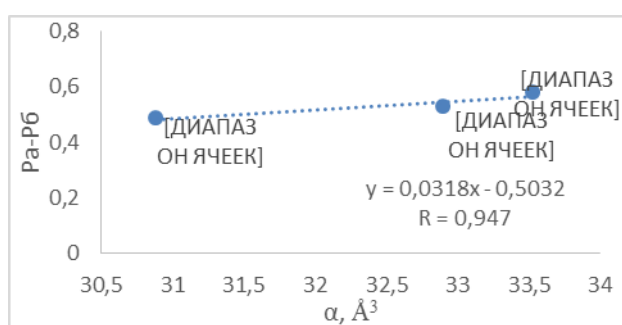


Рис. 123. Зависимость «антиишемической, церебральной» биологической активности ($P_a - P_6$) от поляризуемости α , Å³ для соединений 4i, 4d, 4с.

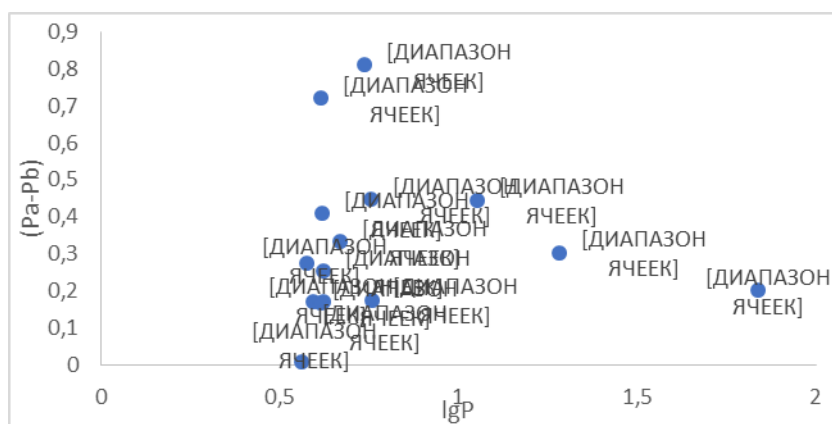


Рис. 124. Зависимость «ноотропной» биологической активности ($P_a - P_0$) от гидрофобности ($\log P$).

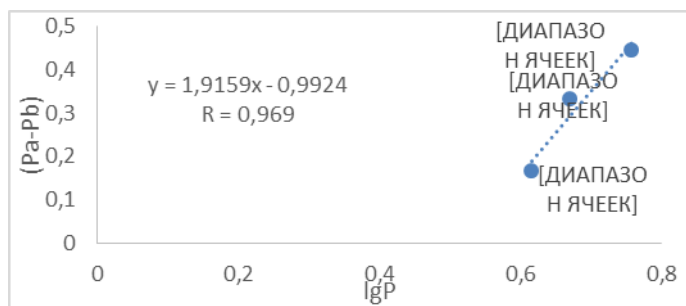


Рис. 125. Зависимость «ноотропной» биологической активности ($P_a - P_b$) от гидрофобности ($\log P$) для соединений 4d, 4h, 4i.

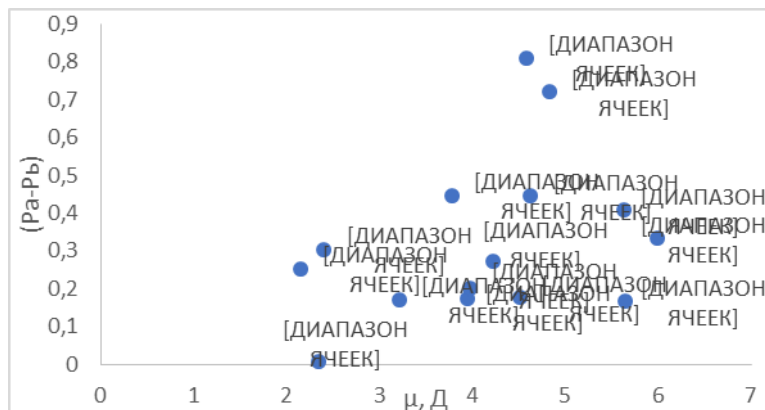


Рис. 126. Зависимость «ноотропной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д.

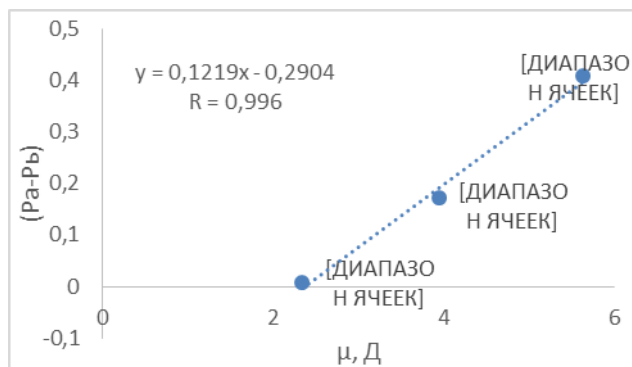


Рис. 127. Зависимость «ноотропной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д для соединений 1j, 1k, 1h.

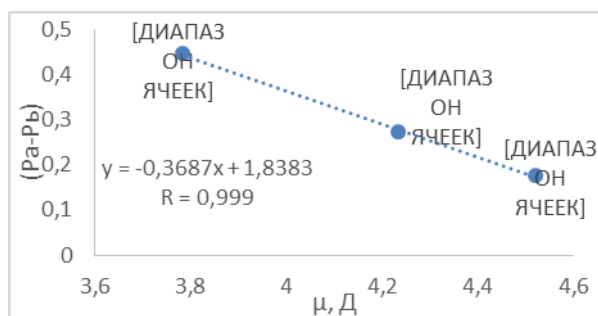


Рис. 128. Зависимость «ноотропной» биологической активности ($P_a - P_0$) от дипольного момента μ , Д для соединений 4j, 4g, 4с.

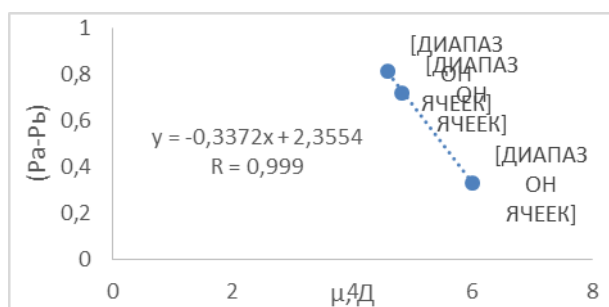


График 129. Зависимость «ноотропной» биологической активности ($P_a - P_b$) от дипольного момента μ , Д для соединений 4h, 4f, 4i.

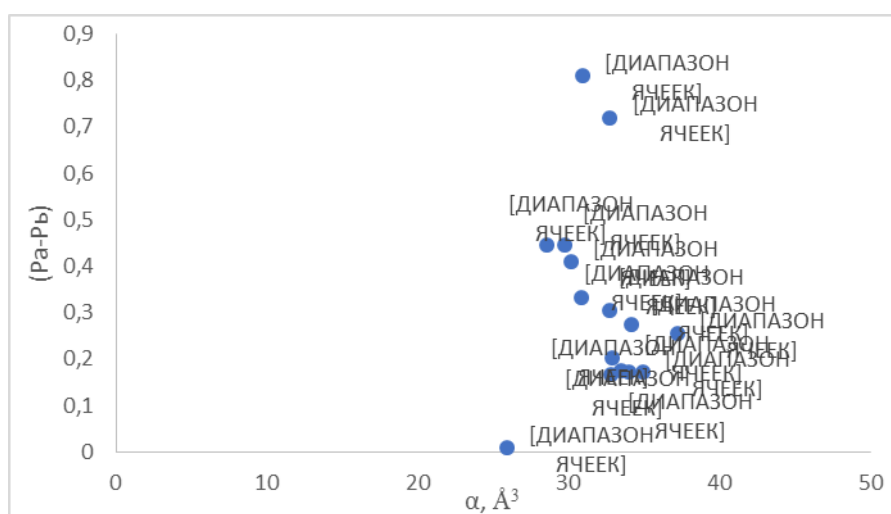


Рис. 130. Зависимость «ноотропной» биологической активности ($P_a - P_0$) от поляризуемости α , Å³.