

## Chromatographic Evaluation of the Lipophilic Properties of Some Derivated Acridin-9(10H)-one

Yu.V. Karpenko\*, L.O. Omelyanchuk, T.V. Panasenko, A.R. Kuchmenko

Zaporizhzhia National University, Zhukovsky St., 66, Zaporizhzhia, 69014, Ukraine; \*e-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Received: July 02, 2018; Accepted: August 16, 2018

DOI: 10.17721/moca.2018.xx-xx

*Lipophilicities of the s-derivatives of 10-((5-mercapto-1,3,4-oxadiazol-2-yl)methyl)-2R-acridine-9(10H)-ones have been studied by various chromatographic methods and the results were compared with those obtained from the distribution method in binary n-octanol/water system. The linear relationships between the chromatographic parameters ( $t_R$ ,  $R_M$ ,  $\log k_w$ ) of six reference substances and the newly synthesized compounds versus index of lipophilicity were determined. The parameters of lipophilicity obtained from the chromatographic methods ( $\log P_{GCMS}$ ,  $\log P_{TLC}$ ,  $\log P_{LCMS}$ ) for new compounds were obtained by extrapolation. A correlation matrix was established between the experimental and calculated values of  $\log P$  and found high correlation values between high performance liquid chromatography, the method of "shake flask" and theoretically calculated lipophilicity. The most rapid methods for determining lipophilicity, which provide high correlation coefficients between the theoretically calculated lipophilicity indices, are proposed.*

**Keywords:** lipophilicity, acridine-9(10H)-one, 1,3,4-oxadiazole-2-thione, n-octanol, thin-layer chromatography, GCMS, LCMS

## Хроматографічна оцінка ліпофільних властивостей деяких похідних акридин-9(10H)-ону

Ю.В. Карпенко\*, Л.О. Омелянчук, Т.В. Панасенко, А.Р. Кучменко

Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, м. Запоріжжя, 69600; \*e-mail: karpenko.y.v@gmail.com

Надійшла: 02 липня 2018 р; Прийнята: 16 серпня 2018 р

DOI: 10.17721/moca.2018.xx-xx

*В роботі наведено дослідження показника ліпофільності S похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів різними хроматографічними методами та методом розподілення в бінарній системі n-октанол/вода. Визначені лінійні співвідношення між параметрами утримання ( $t_R$ ,  $R_M$ ,  $\log k_w$ ) шести еталонних речовин та синтезованих сполук і показника ліпофільності. Показники ліпофільності синтезованих сполук ( $\log P_{GCMS}$ ,  $\log P_{TLC}$ ,  $\log P_{LCMS}$ ) розраховані з рівнянь для еталонних речовин при використанні коефіцієнтів утримання сполук в хроматографії. Встановлена кореляційна матриця між експериментальними та розрахованими значеннями  $\log P$  та виявлено високі значення кореляції між високоефективною рідинною хроматографією, методом «струшуваної колби» та теоретично розрахованими показниками ліпофільності. Запропоновані найбільш експресні методи визначення ліпофільності, що надають високі коефіцієнти кореляції між теоретично розрахованими показниками ліпофільності.*

**Ключові слова:** ліпофільність, акридин-9(10H)-он, 1,3,4 оксадіазол-2-тіон, n-октанол, тонкошарова хроматографія, GCMS, LCMS

Ліпофільність - це фізико-хімічна властивість, що має вирішальне значення в біоорганічній, фармацевтичній та медичній хімії [1,2]. На молекулярному рівні вона кодує інформацію про мережу між- і внутрішньомолекулярних сил, що впливають на транспортування лікарських засобів через ліпідні структури, а також взаємодії лікарського засобу з цільовим білком [1,3]. В результаті, на рівні організму, ліпофільність є важливим чинником, що визначає фармакокінетику та фармакодинаміку лікарської речовини [4, 5].

З проаналізованих літературних джерел

[5-8], було встановлено тісний взаємозв'язок між адсорбційними властивостями сполуки та зростанням показників її біологічної дії. Це, вірогідно, можна пояснити кращим накопичення сполук у жирових тканинах, зростанням швидкості проникнення через шкіру або біологічні мембрани, що за своєю структурою є ліпідами [9, 10].

Ліпофільність сполуки зазвичай вимірюється поведінкою розподілу в двофазній системі або рідким рідиною (наприклад, коефіцієнтом розподілу в октанолі/воді) або твердої рідини (утримання на зворотній фазі високоефективної рідинної

хроматографії (RP-HPLC) [11] або тонкошарової хроматографії (TLC) [12]. Встановлено, що затримка сполуки в рідинній та тонкошарової хроматографії регулюється його ліпофільністю та показує значну кореляцію з коефіцієнтом розподілу н-октанолу / води [13].

В даний час [1, 11-14] існує нагальна потреба як точних, так і швидких процедур для кількісного визначення молекулярної ліпофільності. Метою даної роботи було встановлення кореляції між теоретично розрахованим і експериментально визначеним показником ліпофільності та коефіцієнтами утримання в різних видах хроматографії

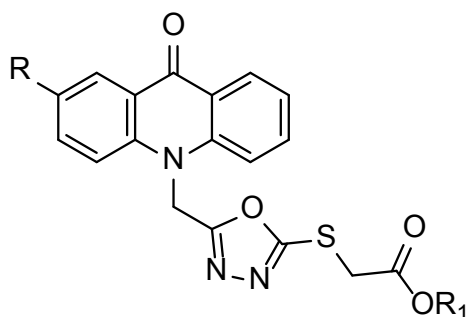
[15].

### Експериментальна частина

**Синтез.** Синтез вихідних S-похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів (1-12) проводили алкілуванням [16] калій 5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолатів похідними монохлороцтової кислоти в середовищі етанолу при нагріванні на водяній лазні. Хімічна будова синтезованих та досліджуваних похідних наведена у табл. 1.

Таблиця 1. Хімічна структура сполук 1-12.

No	R	R <sub>1</sub>
1	H	H
2	H	CH <sub>3</sub>
3	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
4	H	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
5	H	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
6	H	NH <sub>2</sub>
7	CH <sub>3</sub>	H
8	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
9	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
10	CH <sub>3</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH
11	CH <sub>3</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
12	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>



**Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ, LCMS).** Фактори утримання визначали за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1260 Infinity HPLC System. Умови проведення ВЕРХ-МС дослідження: 1) Бінарний градієнт – А: Н<sub>2</sub>О (НСООН 0.1%), В: СН<sub>3</sub>СН (НСООН 0.1%); 2) Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм x 4,6 мм; 1,8 мкм; 3) Температура колонки: 40 °С; 4) DAD: 210, 254 нм; 5) Джерело іонів: API-ES (іонізація при атмосферному тиску – електро-спрей); 6) Сканування в діапазоні m/z: 160-1000; 7) Фрагментор: 10V; 8) Позитивна полярність. 9) Температура азоту – 300 °С; 10) Тиск на небулайзері 40 psi; 11) Швидкість газу осушувача (азоту) – 10 л/хв.

Приготування розчину сполук: 1 мг субстанції речовини розчиняли в 1 мл диметилсульфоксиду, фільтрували через фільтр з розміром пор 0.22 мкм в віалу, 2 мкл розчину вводили в потік елюенту за допомогою автосамплеру.

**Газова хроматографія (GCMS).** Газовий хроматограф Agilent 7890В з мас-спектрометричним детектором 5977В. Хроматографічна колонка DB-5ms довжиною 30 м, з внутрішнім діаметром 250 мкм і товщиною фази 0.25 мкм. Швидкість газу-носія (гелій) – 1,4 мл/хв. Об'єм інжекції – 0.5 мкл. Поділ потоку – 1:50. Температура блоку введення

проб – 180 °С (початкова), 250 °С (кінцева). Температура термостата: програмована – 40 °С (витримка 1 хв.), до 260 °С зі шв. 25°/хв (витримка 0.2 хв.). Для ідентифікації компонентів була використана бібліотека мас-спектрів NIST14.

**Тонкошарова хроматографія (TLC).** Дослідження сполук на ліпофільність проводилось тонкошаровою хроматографією за допомогою коефіцієнта затримки речовин в елюенті метанол-вода. Принцип методики базується на директиві OECD з тестування хімічних сполук [17, 18]. Тонкошарову хроматографію проводили на пластинах Silufol TLC Silpearl UV 254 (Kavalier, Республіка Чехія) розміром 150×150 мм, використовуючи суміш розчинників метанол-вода як пересувної фази (для елюентів концентрація метанолу у воді становила 65-85% (об./об.), зміна 5%). Менша концентрація метанолу ніж за 65% може викликати плями на лінії старту. Крім того, використання високої концентрації, ніж 85% системи метанол-вода, призведе до занадто високого значення фактору затримки. Стандартні сполуки з відомими log P<sub>OW</sub> аналізували в хроматографічних умовах для елюенту метанол-вода (80/20), що і досліджувальні речовини, для визначення параметра ліпофільності.

Візуалізували хроматограми за допомогою УФ-лампи при довжині хвилі 254 нм та парами йоду.

Розподілення у бінарній системі н-октанол/вода. Дослідження сполук на ліпофільність проводилось згідно методу «струшуваної колби» за допомогою розподілу у фазах н-октанол/вода. Принцип методики базується на директиві OECD з тестування хімічних сполук [19, 20].

Коефіцієнт розподілу для досліджувальних сполук визначали при кімнатній температурі. В роботі використаний н-октанол (х.ч.) та бідистильована вода. У зв'язку з тим, що аналізовані речовини мають в максимумі світлопоглинання високі значення молярного коефіцієнту екстинкції, вивчення їх УФ-спектрів проводили у всіх випадках в концентрації 10 мг/л.

Враховуючи, що вимірювання повинні проводитися на іонізованих речовинах лише у їхній неіонізованій формі. Тому для дослідження кислот (1,7) застосовували у вигляді водної фази – буфер хлоридна кислота-калій хлорид (рН = 2.2).

Готували розчин речовини у мірній колбі на 50 мл в н-октанолі. Відповідно 25 мл розчину залишали для встановлення оптичної щільності вихідного розчину до струшування з водою. Інші 25 мл вносили в ділильну воронку з 25 мл дистильованої води, у випадку кислот (1,7) дистильовану воду повністю замінювали на буферний розчин. Ділильну воронку щільно закривали і струшували на шейкері впродовж 30 хвилин. Залишали на 120 хвилин для проходження екстракції та розподілення фаз. Процедуру струшування повторювали тричі. Потім зливали водну фазу, а органічну фазу досліджували на вміст речовини.

З огляду на те, що значення коефіцієнта світлопоглинання ( $D$ -оптична щільність) при однаковій довжині хвилі для однієї сполуки в полярних розчинниках практично однакова, то відпадає необхідність у визначенні значень концентрацій по калібрувальному графіку в однакових умовах. Визначали оптичну щільність розчинів новосинтезованих сполук у діапазоні довжин хвиль  $\lambda = 256-273$  нм. Тому відношення концентрацій речовини в органічній фазі до концентрації в воді буде дорівнювати відношенню значень  $D_{\text{н-октанол}} / D_{\text{водн.}}$ , а розрахунок ліпофільності проводять за формулою:

$$\lg P = \lg \frac{D_{\text{oct.}}}{D_{\text{st.}} - D_{\text{oct.}}},$$

де  $D_{\text{oct.}}$  – значення оптичної густини н-октанольного розчину після струшування з водою.  $D_{\text{st.}}$  – оптична густина вихідного розчину до струшування з водою.

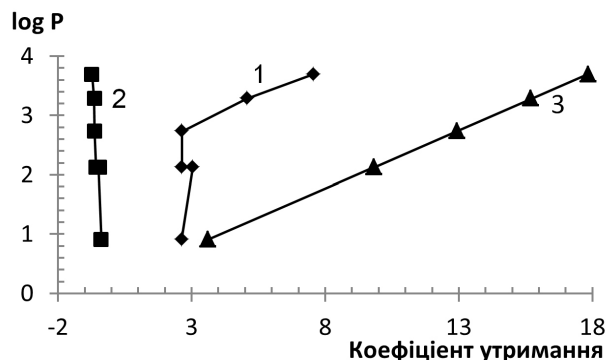
*Комп'ютерні методи розрахунку ліпофільності.* Значення ліпофільності були розраховані, використовуючи програму ALOGPS 2.1 (онлайнове програмне забезпечення: [http://](http://www.vcclab.org/lab/alogps)

[www.vcclab.org/lab/alogps](http://www.vcclab.org/lab/alogps)) [21]. Молекулярна система моделювання HYPERCHEM та ChemAxon також використовувалась для розрахунку логарифму коефіцієнта розподілу н-октанолу / води (ChemAxon,  $\log P_{\text{HCh}}$ ) [22, 23].

*Статистичний аналіз.* Регресійний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення (IBM SPSS Statistics 22 та Microsoft Excel).

## Результати та обговорення

Відповідно до директиви OECD 117 [17] з тестування хімічних сполук, щоб співвіднести виміряні коефіцієнти затримки в різних видах хроматографії ( $t_R$ ,  $R_M$ ,  $\log k_W$ ) із стандартними речовинами з відомими  $\log P_{\text{OW}}$ , необхідно встановити калібрувальну криву з використанням принаймні шести точок (рис. 1). Шість сполук були обрані як стандартні сполуки з оптимальним діапазоном значень  $\log P_{\text{OW}}$ : анілін (0.9), ацетофенон (1.7), бензен (2.1), толуен (2.7), тимол (3.3), антрон (3.7). У випадку тонкошарової хроматографії стандартні сполуки з відомими  $\log P_{\text{OW}}$  аналізували в хроматографічних умовах для елюенту метанол-вода (80/20), що і досліджувальні речовини, для визначення параметра ліпофільності.



**Рис. 1.** Криві залежності коефіцієнтів утримання стандартних сполук від коефіцієнта розподілення для різних видів хроматографії:

- 1 – GCMS ( $y = 0.3847 \cdot t_R + 0.9664$ ;  $R^2 = 0.6134$ );
- 2 – TLC ( $y = -7.7556 \cdot R_M - 1.9741$ ;  $R^2 = 0.9357$ );
- 3 – LCMS ( $y = 0.1964 \cdot \log k_W + 0.1967$ ;  $R^2 = 1$ ).

В подальшому для встановлення кореляції показників ліпофільності сполук різними методами була досліджена ліпофільність методом розподілення у бінарній системі н-октанол/вода. У табл. 2 наведені значення отримані при визначенні ліпофільності методом розподілення речовини у бінарній суміші двох розчинників.

**Табл. 2.** Значення  $\log P$  отриманні методом «струшуваної колби» за допомогою розподілу у фазах *n*-октанол/вода.

№ сполуки	Оптична густина вихідного розчину	Оптична густина <i>n</i> -октанольного розчину	Відношення оптичної густини	$\log P_{ow}$
1	1.292	0.594	0.851	-0.07
2	0.303	0.290	22.308	1.35
3	0.886	0.740	5.068	0.7
4	0.209	0.196	15.077	1.18
5	0.933	0.920	70.769	1.85
6	0.689	0.248	0.562	-0.25
7	1.773	0.862	0.946	-0.02
8	0.841	0.719	5.893	0.77
9	0.816	0.77	16.739	1.22
10	1.011	0.988	42.957	1.63
11	0.235	0.233	116.5	2.07
12	0.393	0.037	0.104	-0.98

Для того, щоб описати ліпофільність досліджуваних сполук Спoxідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів відповідно коефіцієнти утримування сполук були замінені в рівнянні та наведені у табл. 3. Також були розраховані теоретичні показники ліпофільності за допомогою комп'ютерних програм.

Згідно правила «п'яти» [24], погане поглинання та проникливість через мембрани потенційного лікарського засобу, найбільш вірогідно, будуть матимуть сполуки у яких показник ліпофільності складає  $>5$ . Всі сполуки (1-12) підтверджують «правило п'яти» Ліпінського і повинні мати гарну проникливість крізь біологічні мембрани.

**Табл. 3.** Значення  $\log P$  отриманні експериментальними методами та теоретично розраховані.

№ сполуки	$t_R$	$R_M$	$\log k_w$	$\log P_{LCMS}$	$\log P_{GCMS}$	$\log P_{TLC}$	ChemAxon	$\log P_{Hch}$	$\log P_{ow}$
1	9.882	-0.621	9.743	2.110	4.768	2.844	2.11	1.48	-0.07
2	10.261	-0.726	11.810	2.516	4.913	3.656	2.14	1.51	1.35
3	10.774	-0.426	12.538	2.659	5.111	1.329	2.48	1.85	0.7
4	17.641	-0.564	13.726	2.892	7.752	2.400	2.89	2.27	1.18
5	19.026	-0.772	14.653	3.074	8.285	4.013	3.35	2.72	1.85
6	11.262	-0.431	8.320	1.830	5.298	1.368	1.24	0.61	-0.25
7	8.631	-0.607	11.308	2.417	4.286	2.733	2.57	1.63	-0.02
8	8.61	-0.607	13.046	2.759	4.278	2.733	2.61	1.66	0.77
9	–	-0.672	14.053	2.956	–	3.237	2.95	2.01	1.22
10	–	-0.772	15.125	3.167	–	4.013	3.36	2.42	1.63
11	–	-0.632	16.186	3.375	–	2.927	3.81	2.87	2.07
12	–	-0.602	9.718	2.105	–	2.694	1.71	0.77	-0.98

Наступним кроком було визначення лінійних співвідношень між різними параметрами ліпофільності отриманих експериментальними та теоретичними методами. Екстрапольовані

параметри ( $\log P_{GCMS}$ ,  $\log P_{TLC}$ ,  $\log P_{LCMS}$ ) порівнювали між показниками ліпофільності знайденими в системі н-октанол/вода і теоретичними методами (табл.4).

**Табл. 4.** Кореляційна матриця значень  $\log P$  отриманих експериментальними методами та теоретично розрахованими.

	$\log P_{OW}$	$\log P_{LCMS}$	$\log P_{GCMS}$	$\log P_{TLC}$	ChemAxon	$\log P_{HCh}$
$\log P_{OW}$	-	0.903	0.033	0.537	0.848	0.893
$\log P_{LCMS}$	0.903	-	0.190	0.523	0.967	0.944
$\log P_{GCMS}$	0.033	0.190	-	0.195	0.169	0.008
$\log P_{TLC}$	0.537	0.523	0.195	-	0.547	0.512
ChemAxon	0.848	0.967	0.169	0.547	-	0.975
$\log P_{HCh}$	0.893	0.944	0.008	0.512	0.975	-

Порівнюючи експериментальні значення ( $\log P_{OW}$ ,  $\log P_{GCMS}$ ,  $\log P_{TLC}$ ,  $\log P_{LCMS}$ ) і розраховані значення  $\log P$ , найкраща кореляція спостерігалась в залежності: ChemAxon =  $\log P_{LCMS}$  (0.967), HyperChem =  $\log P_{LCMS}$  (0.944),  $\log P_{OW} = \log P_{LCMS}$  (0.903). Варто відзначити, погану кореляцію газової хроматографії між іншими методами, що підтверджує неможливість її застосування для сполук з високою молекулярною масою та складної структури.

На нашу думку, найбільш експресним методом визначення ліпофільності є високоефективна рідинна хроматографія, що дає високі коефіцієнти кореляції між теоретично розрахованими показниками ліпофільності. При умові відсутності дорогого обладнання, непогані результати показує тонкошарова хроматографія у системі метанол/вода. Однак, дані методи не дають однозначного розуміння поняття біодоступності [25]. Метод розподілення речовини у бінарній системі н-октанол/вода дає найбільш точні розрахунки. Обґрунтувати це, можливо наступним чином, сольватаційні ефекти у класичних хроматографічних методах відіграють велику роль, хоча в організмі при проникненні крізь ліпідну мембрану дане явище погіршує біодоступність. Н-октанол погано утворює сольвати з молекулами та добре показує процес проникнення речовини крізь мембрану. Метод розподілення речовини у

бінарній системі н-октанол/вода має також свої недоліки: недосконалість процесу розподілення та трудоемність процесу.

#### Висновки

Встановлені лінійні співвідношення між параметрами утримання ( $t_R$ ,  $R_M$ ,  $\log k_w$ ) стандартних речовин і S-похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів та показника ліпофільності. Параметри  $\log P_{GCMS}$ ,  $\log P_{TLC}$ ,  $\log P_{LCMS}$  синтезованих сполук були отримані методами екстраполяції. Виявлено хороші кореляції між екстрапольованими, експериментальними та розрахунковими значеннями  $\log P$ .

Найбільш експресним методом визначення ліпофільності є високоефективна рідинна та тонкошарова хроматографія, що дає високі коефіцієнти кореляції між теоретично розрахованими показниками ліпофільності. Метод розподілення речовини у бінарній системі н-октанол/вода дає найбільш точні розрахунки, але має також свої недоліки: недосконалість процесу розподілення та трудоемність процесу.

Експериментальні результати доводять, що для аналізу ліпофільності S-похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)-2R-акридин-9(10H)-онів, різні хроматографічні методи дозволяють просто та швидко визначити значення  $\log P$  у порівнянні з методом «струшуваної колби».



## Література

- Vosátka R., Krátký M., Švarcová M., Janoušek J., Stolaříková J., Madackí J., Huszár S., Mikušová K., Korduláková J., Trejtnar F., Vinšová J. New lipophilic isoniazid derivatives and their 1,3,4-oxadiazole analogues: Synthesis, antimycobacterial activity and investigation of their mechanism of action. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 151, 151824-151835.
- Li Z., Chen W-H. Application of Lipophilic Balance Modification in the Creation of Potent Synthetic Anionophores. *Mini-Reviews Med. Chem.* 2017, 17(14), 1398-1405.
- Efremov R.G., Chugunov A.O., Pyrkov T.V., Priestle J.P., Arseniev A.S., Jacoby E. Molecular lipophilicity in protein modeling and drug design. *Curr. Med. Chem.* 2007, 14(4), 393-415.
- Volkova T.V., Terekhova I.V., Silyukov O.I., Proshin A.N., Bauer-Brandl A., Perlovich G.L. Towards the rational design of novel drugs based on solubility, partitioning/distribution, biomimetic permeability and biological activity exemplified by 1,2,4-thiadiazole derivatives. *Med. Chem. Comm.* 2017, 8(1), 162-175.
- Ska-Szumrło E.K., Grudzień M., Betlejewska-Kielak K., Pluciński F., Biernacka J., Mazurek A.P. Physicochemical properties of lomefloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin relevant to the Biopharmaceutics Classification System. *Acta Chim. Slov.* 2014, 61(4), 827-834.
- Lombardo F., Shaleva M.Y., Tupper K. A., Gao F., Abraha M.H. ElogP<sub>oct</sub>: A Tool for Lipophilicity Determination in Drug Discovery. *J. Med. Chem.* 2000, 43(15), 2922-2928.
- Starek M., Komsta L., Krzek J. Reversed-phase thin-layer chromatography technique for the comparison of the lipophilicity of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013, 85, 132-137.
- Rutkowska E., Pajak K., Józwiak K. Lipophilicity-methods of determination and its role in medicinal chemistry. *Acta Pol. Pharm.* 2013, 70(1), 3-18.
- Blokhina S.V., Sharapova A.V., Ol'khovich M.V., Volkova T.V., Perlovich G.L. Solubility, lipophilicity and membrane permeability of some fluoroquinolone antimicrobials. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016, 93, 9329-9337.
- Godin R., Liu H.-W., Smith L., Cosa G. Dye Lipophilicity and Retention in Lipid Membranes: Implications for Single-Molecule Spectroscopy. *Langmuir* 2014, 30(37), 11138-11146.
- Sima I.A., Kot-Wasik A., Wasik A., Namieśnik J., Sârbu C. Assessment of Lipophilicity Indices Derived from Retention Behavior of Antioxidant Compounds in RP-HPLC. *Molecules* 2017, 22(4), 550-559.
- Pachuta-Stec A., Hawrył A.M., Wróbel A., Hawrył M.A., Pitucha M. Chromatographic Evaluation of the Lipophilic Properties of Some 1,2,4-Triazole with Potential Antitumour Activity. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.* 2015, 38(12), 1199-1206.
- Andrés A., Rosés M., Ràfols C., Bosch E., Espinosa S., Segarra V., Huerta J.M. Setup and validation of shake-flask procedures for the determination of partition coefficients (logD) from low drug amounts. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015, 76, 181-191.
- Stoica C.I., Ioniț I., Vlase L., Tipericiu B., Marc G., Oniga S., Aranciu C., Oniga O. Lipophilicity evaluation of some thiazolyl-1,3,4-oxadiazole derivatives with antifungal activity. *Biomed Chromatogr.* 2018, 32(7), e4221.
- Hawrył A.M., Popiołek Ł.P., Hawrył M.A., Świeboda R.S., Nijedli M.A. Chromatographic and Calculation Methods for Analysis of the Lipophilicity of Newly Synthesized Thiosemicarbazides and their Cyclic Analogues 1,2,4-Triazol-3-thiones. *J. Braz. Chem. Soc.* 2015, 26(8), 1617-1624.
- Карпенко Ю.В., Омелянчик Л.О. Нова стратегія синтезу похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он та їх використання в дизайні біоактивних сполук. Тез. докл. VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». Яремче, 2017, С. 24.
- Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1, *OECD Publishing* 2004, Paris.
- Zięba A., Bober K. Application of thin-layer chromatography to the lipophilicity analysis of selected anticancer quinobenzothiazine derivatives. *J. Planar Chromatogr.* 2018, 31(2), 105-111.
- Test No. 107: Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, *OECD Publishing* 1995, Paris.
- Vraka C., Nics L., Wagner K.-H., Hacker M., Wadsak W., Mitterhauser M. LogP, a yesterday's value? *Nucl. Med. Biol.* 2017, 50, 1-10.
- Tetko I.V., Poda G.I. Application of ALOGPS 2.1 to predict log D distribution coefficient for Pfizer proprietary compounds. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 5601-5604.
- Rocha G.B., Freire R.O., Simas A.M., Stewart J.P. RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. *J. Comput. Chem.* 2006, 27(10), 1101-1111.
- Daina A., Michielin O., Zoete V. iLOGP: A Simple, Robust, and Efficient Description of n -Octanol/Water Partition Coefficient for Drug Design Using the GB/SA Approach. *J. Chem. Inf. Model.* 2014, 54(12), 3284-3301.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Delivery Rev.* 2001, 46, 3-26.
- Hetal T., Bindesh P., Sneha T. A review on techniques for oral bioavailability enhancement of drugs. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 2010, 4(3), 203-223.