

СИНТЕЗ ПОЛИКАТИОННЫХ АМФИФИЛОВ НА ОСНОВЕ ХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

В.Н. Соколик, студент, М.А. Маслов, доцент, Н.Г. Морозова, доцент,

Г.А. Серебренникова, профессор

кафедра Химии и технологии биологически активных соединений

им. Н.А. Преображенского МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: mamaslov@mail.ru

Описан синтез поликатионных амфифилов на основе холевой кислоты с потенциальной антимикробной или трансфицирующей активностью.
A synthesis of polycationic amphiphiles on the basis of cholic acid with potential antimicrobial and transfection activities has been described.

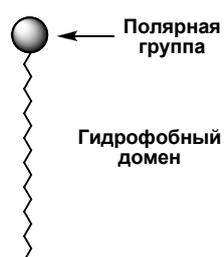
Ключевые слова: холевая кислота, поликатионные амфифилы, трансфекция, антимикробная активность.
Key words: cholic acid, polycationic amphiphiles, transfection, antimicrobial activity.

Фасциальные амфифилы отличаются от стандартных амфифилов типа «голова–хвост» тем, что в их структуре полярные и неполярные домены разделены плоскостью молекулы, в результате чего формируются полярная и гидрофобная поверхности (рис. 1) [1]. Типичным примером фасциального амфифила является холевая кислота, в молекуле которой полярный домен сформирован тремя гидроксильными и одной карбоксильной группами, располагающимися по одну сторону стероидного остова. Неполярный домен, в свою очередь, образован гидрофобной полициклической системой и аксиально ориентированными метильными группами. Химическая модификация гидроксильных групп холевой кислоты позволяет получать производные с широким спектром биологической активности [2-5].

В настоящее время для преодоления резистентности патогенных бактерий к известным

лекарственным средствам разрабатываются новые антибактериальные препараты, терапевтической мишенью для которых может служить липид А. Этот липид является основным компонентом внешней мембраны грамотрицательных бактерий и играет существенную роль в обеспечении целостности клеточной стенки. Антибиотики пептидной природы могут эффективно связываться с липидом А, нарушать структуру внешней мембраны, приводя к лизису клетки. Недавно на основе холевой кислоты были получены катионные стероидные антибиотики, которые взаимодействуют с липидом А и обладают как бактериостатической, так и бактерицидной активностями [6]. Кроме того, селективность этих соединений к прокариотическим мембранам была в 1000 раз выше, чем к эукариотическим [7], что позволяет рассматривать их в качестве новых антибактериальных препаратов.

Амфирил «голова-хвост»



Фасциальный амфирил

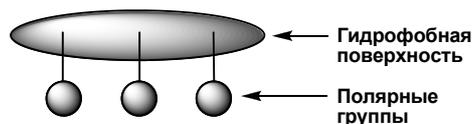


Рис. 1. Схематичное представление структуры амфифила «голова–хвост» и фасциального амфифила.

Катионные амфифилы на основе холевой кислоты могут самостоятельно образовывать агрегаты, способные доставлять лекарственные средства. Например, они используются для трансфекции эукариотических клеток, при этом присутствие аминокетильных групп на стероидном остова способствует проникновению нуклеиновых кислот в клетку [8, 9]. Также благодаря фасциальной амфифильности производные холевой кислоты могут образовывать каналы, проводящая способность которых зависит от гидрофильно-липофильного баланса молекулы [10].

Дизайн заряженных амфифилов на основе холевой кислоты направлен, главным образом, на введение катионных или анионных заместителей по функциональным группам молекулы. Развивая исследования по синтезу стероидных катионных амфифилов [11,12], мы описываем в этой статье получение новых представителей класса катионных амфифилов на основе холевой кислоты, в которых положительно заряженные группировки прикреплены к гидрофобному стероидному остова через линкеры различной природы. Использование холевой

кислоты, являющейся полифункциональным соединением, позволяет получать катионные амфилилы, содержащие несколько положительно заряженных групп.

При разработке структуры амфилилов важное значение имеет выбор типа связывания катионного и гидрофобного доменов, который определяет стабильность молекулы в биологических системах, а следовательно, и ее токсичность. Нестабильные амфилилы со сложноэфирными связями менее токсичны для клеток, так как легко гидролизуются эндогенными эстеразами. Менее подвержен гидролизу уретановый линкер, что обеспечивает более удачное соотношение между стабильностью и токсичностью амфифила [13]. Нами синтезированы катионные производные холевой кислоты, отличающиеся природой полярной группировки и способом ее присоединения к стероидной части молекулы. В качестве катионной «головки» использовали алифатические и гетероциклические основания, которые применялись нами ранее при синтезе катионных амфилилов на основе холестерина [11] и дезоксихолевой кислоты [12], связывание осуществляли через карбамоильную (схема 1) или сложноэфирную связь (схема 2). В качестве исходного

соединения использовали метиловый эфир холевой кислоты, что обеспечивало защиту карбоксильной группы при проведении последующих превращений.

Исходный метилхолат (1) получен этерификацией холевой кислоты метиловым спиртом в условиях, описанных ранее для дезоксихолевой кислоты [12]. При взаимодействии соединения 1 с 1,1'-карбонилдиимидазолом (CDI) в дихлорметане в присутствии триэтиламина был получен трисимидазолид 2 с выходом 49%. Наряду с соединением 2 выделен 3 α ,7 α -бис-имидазолид 2а (выход 18%), обладающий меньшей хроматографической подвижностью. В спектре ¹H-ЯМР соединения 2 сдвиг сигналов протонов при атомах С-3, С-7 и С-12 холевой кислоты в слабое поле указывает на протекание реакции по всем трем гидроксильным группам. Напротив, в спектре соединения 2а сдвиг сигнала протона при атоме С-12 холевой кислоты не наблюдался.

Взаимодействие соединения 2 с *N,N*-диметилендиамином в дихлорметане давало третичный амин 3 с выходом 34%. Дальнейшая кватернизация соединения 3 метилиодидом при 80°C в метилэтилкетоне приводила к образованию катионного липида 4 с выходом 99%.

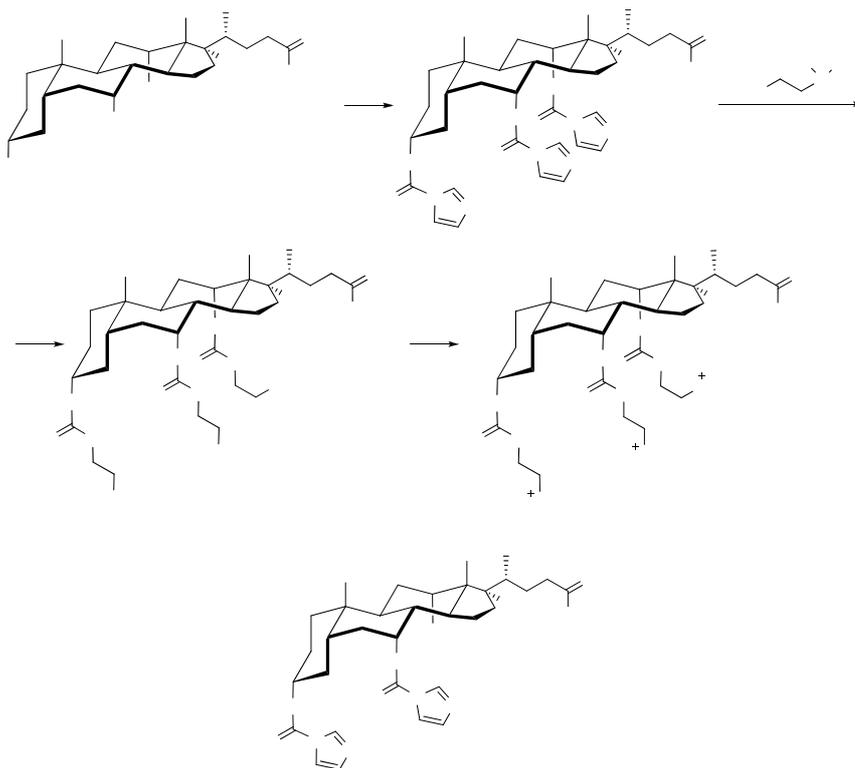


Схема 1.

При анализе спектров ¹H-ЯМР липида 4 наблюдали сдвиг сигналов протонов метильных групп при атомах азота в слабое поле ($\delta_H = 2.21$ м.д. для соединения 3; $\delta_H = 3.40$ м.д. для соединения 4), что подтверждает катионный характер синтезированного продукта.

Для синтеза амфилилов 6-8 и 11, в которых

катионная головка связана со стероидным остовом сложноэфирной связью, на первом этапе проводили ацилирование метилового эфира холевой кислоты (1) хлорангидридом 5-бромвалериановой кислоты в присутствии пиридина (схема 2). Целевой продукт 5 был выделен с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле с выходом 57%. В спектре ^1H -ЯМР сдвиг сигналов протонов при атомах С-3, С-7 и С-12 в слабое поле подтверждает протекание ацилирования по трем гидроксильным группам. Также в спектре присутствуют сигналы протонов трех CH_2Br -групп ($\delta_{\text{H}} = 3.32\text{-}3.42$ м.д.) и трех $\alpha\text{-CH}_2\text{CO}$ -групп в остатке 5-бромвалериановой кислоты ($\delta_{\text{H}} = 2.22\text{-}2.43$ м.д.).

Для получения амфифилов **6-8** использовали кватернизацию пиридина, N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамина и N,N -диметилэтанолamina под действием трибромида **5**. Реакции проводили в метилэтилкетоне в присутствии йодида натрия, что обеспечивало замену атома брома на более реакционноспособный йод.

Соединение **6** было выделено с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 40%, что может быть связано с частичной абсорбцией трикатионного липида на силикагеле. Выделение амфифилов **7** и **8** из реакционной смеси проводили с помощью экстракции и последующей перекристаллизации из

диэтилового эфира. К сожалению, ввиду хорошей растворимости амфифилов **7** и **8** в воде они были получены с выходами 36 и 40%, соответственно.

Для достижения однозначных результатов при кватернизации N,N -диметиламиноэтиламина его первичную аминогруппу блокировали с помощью *трет*-бутоксикарбонильной защиты, которая может быть легко удалена в кислых условиях. При взаимодействии бромидов **5** с третичным амином **9** в условиях, описанных для соединений **6-8**, получали амфирил **10** с выходом 83%. Вос-защиту удаляли действием трифторуксусной кислоты в дихлорметане с образованием целевого амфифила **11** с выходом 93%.

Таким образом, нами синтезирован ряд поликатионных амфифилов на основе метилового эфира холевой кислоты, отличающихся природой полярной группировки (алифатического и гетероциклического ряда) и способом ее присоединения к гидрофобному домену (карбамоильная и сложноэфирная связь).

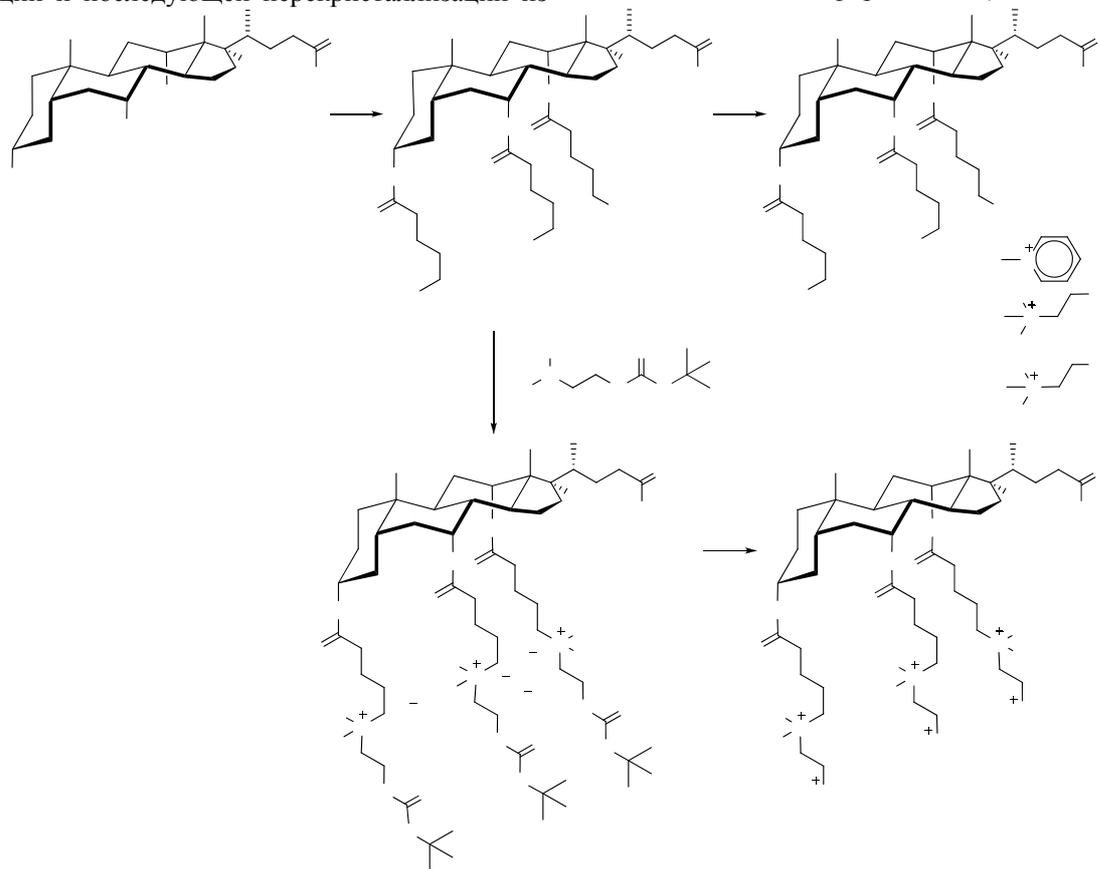


Схема 2.

Экспериментальная часть

В работе использовали реактивы отечественного (Химмед) и импортного (Merck, Fluka) производства. Дихлорметан и амины кипятили с гидридом кальция и перегоняли непосредственно перед реакциями. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре Bruker AMX-400 (400 МГц) в дейтерохлороформе и дейтерометаноле, внутренний стандарт – тетраме-

тилсилан. Приведены химические сдвиги в миллионных долях δ в Герцах.

Очистку веществ проводили колоночной хроматографией на силикагеле Kieselgel 60 40/63 мкм (Merck). Для ТСХ применяли пластинки с силикагелем Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), Сорбфил АФ-В-УФ (Россия). Пятна обнаруживали обработкой хроматограмм раствором фосфомолибденовой кислоты с сульфатом церия (IV) и после-

дующим прогреванием при 150°C. ТСХ проводили в следующих системах: $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$, 10 : 1 (А), толуол – ацетон – 20% водный аммиак, 1 : 5 : 1 (Б), петролейный эфир – EtOAc , 1.5 : 1 (В), толуол – ацетон – 20% водный аммиак, 0.5 : 5 : 1 (Д). Масс-спектры получали на время-пролетном масс-спектрометре Bruker Ultraflex (Германия) методом лазерно-десорбционной ионизации на матрице (2,5-дигидроксибензойная кислота).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис(имидазол-1-илкарбонилокси)-5 β -холан-24-оат (2). К раствору 469 мг (1.112 ммоль) метилхолата (1) в 12 мл безводного дихлорметана добавили 810 мг (4.996 ммоль) карбонилдиимидазола и 0.73 мл (4.996 ммоль) безводного триэтиламина. Реакционную смесь кипятили 30 ч, охлаждали и промывали 3% HCl (10 мл), водой до pH 7. Органический слой сушили Na_2SO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали, элюируя системой $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ (30 : 1). Выход: 374 мг (49%); R_f 0.44 (А); ^1H -ЯМР-спектр: 0.78 (3 H, д, J 6.8, CH_3 -21), 0.80 (3 H, с, CH_3 -18), 0.98 (3 H, с, CH_3 -19), 1.01 - 2.27 (24 H, м, стероидные CH , CH_2), 3.54 (3 H, с, OCH_3), 4.62-4.72 (1 H, м, H-3), 5.18 - 5.22 (1 H, м, H-7), 5.30-5.33 (1 H, м, H-12), 6.95 (1 H, с), 7.07 (1 H, с), 7.12 (1 H, с), 7.22 (1 H, с), 7.30 (1 H, с), 7.37 (1 H, с, 3 $\text{CH}=\text{CH}$ имидазола), 7.97 (1 H, с), 8.16 (1 H, с), 8.20 (1 H, с, 3 NCH имидазола)

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис(*N,N*-диметиламиноэтилкарбамоилокси)-5 β -холан-24-оат (3). К раствору 137 мг (0.194 ммоль) соединения 2 в 5 мл безводного дихлорметана прибавили 0.212 мл (1.938 ммоль) безводного *N,N*-диметилендиамин. Реакционную смесь кипятили 25 ч, упаривали, хроматографировали, элюируя системой толуол – ацетон – 20% водный NH_3 (10 : 20 : 1). Выход: 50 мг (34%); R_f 0.42 (Б); ^1H -ЯМР спектр: 0.65 (3 H, с, CH_3 -18), 0.81 (3 H, д, J 8.7, CH_3 -21), 0.83 (3 H, с, CH_3 -19), 1.11-1.96 (22 H, м, стероидные CH , CH_2), 2.14 (6 H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.21 (12 H, с, 2 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27-2.42 (8 H, м, CH_2 -23, 3 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.11-3.29 (6 H, м, 3 CH_2NH), 3.59 (3 H, с, OCH_3), 4.34-4.43 (1 H, м, H-3), 4.69- 4.77 (1 H, м, H-7), 4.87-4.93 (1 H, м, H-12), 4.94- 5.32 (3 H, все м, 3 NH).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис(*N,N,N*-триметиламиноэтилкарбамоилокси)-5 β -холан-24-оат трийодид (4). К раствору 50 мг (0.065 ммоль) соединения 3 в 2 мл безводного метилэтилкетона прибавили 0.2 мл метилйодида. Реакционную смесь кипятили 20 ч, после удаления растворителя продукт перекристаллизовали из безводного диэтилового эфира. Выход: 76 мг (99%); R_f 0.19 (Б); ^1H -ЯМР-спектр: 0.58 (3 H, с, CH_3 -18), 0.71-0.76 (3 H, м, CH_3 -21), 0.79 (3 H, с, CH_3 -19), 1.18-2.34 (24 H, м, стероидные CH , CH_2), 3.40 (27 H, с, 3 $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$), 3.52 (3 H, с, OCH_3), 3.56-3.82 (12 H, м, 3 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.20-4.31 (1 H, м, H-3), 4.49-4.58 (1 H, м,

H-7), 4.82-4.92 (1 H, м, H-12), 6.10-7.08 (3 H, все м, 3 NH).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис(5-бромпентаноилокси)-5 β -холан-24-оат (5). К охлажденному до 0°C раствору 1.205 г (2.851 ммоль) метилхолата (1) в 30 мл безводного дихлорметана при перемешивании добавили 3.15 мл (39 ммоль) безводного пиридина, а затем по каплям раствор 2.560 г (12.829 ммоль) хлорангидрида 5-бромвалериановой кислоты в 3 мл безводного дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 25°C, затем промывали 3% HCl (30 мл), водой до pH 7, экстракт сушили Na_2SO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали, элюируя системой петролейный эфир – этилацетат (4 : 1). Выход: 1.472 г (57%); R_f 0.58 (В); ^1H -ЯМР-спектр: 0.67 (3 H, с, CH_3 -18), 0.75 (3 H, д, J 6.2, CH_3 -21), 0.86 (3 H, с, CH_3 -19), 0.92-1.94 (34 H, м, стероидные CH , CH_2 , 3 (CH_2) $_2\text{CH}_2\text{Br}$), 2.08-2.19 (1 H, м, H-23_a), 2.22-2.43 (7 H, м, 3 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$, H-23_b), 3.32-3.42 (6 H, м, CH_2Br), 3.58 (3 H, с, OCH_3), 4.47-4.56 (1 H, м, H-3), 4.86-4.90 (1 H, м, H-7), 5.04-5.07 (1 H, м, H-12).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис[5-(пиридинио)пентаноилокси]-5 β -холан-24-оат трийодид (6). К раствору 136 мг (0.149 ммоль) соединения 5 в 2 мл безводного пиридина прибавили 67 мг (0.447 ммоль) NaI и выдерживали 10 ч при 70°C. Пиридин удаляли в вакууме масляного насоса. Остаток хроматографировали, элюируя системой $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$ (3 : 1), а затем чистым MeOH . Выход: 78 мг (40%); R_f 0.24 (Б). Масс-спектр, m/z : 906.8 [M] $^+$; ^1H -ЯМР-спектр: 0.66 (3 H, с, CH_3 -18), 0.71 (3 H, д, J 6.2, CH_3 -21), 0.85 (3 H, с, CH_3 -19), 0.94-2.20 (34 H, м, стероидные CH , CH_2 , 3 (CH_2) $_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.22-2.35 (2 H, м, H-23), 2.35-2.52 (6 H, м, $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.58 (3 H, с, OCH_3), 4.42-4.51 (1 H, м, H-3), 4.76-4.87 (7 H, м, H-7, 3 CH_2N^+), 5.01-5.06 (1 H, м, H-12), 8.01-8.13 (6 H, м), 8.42-8.51 (3 H, м), 9.18-9.37 (6 H, м, 3 $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+$).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис[5-(*N,N*-диметиламиноэтил-*N,N'*-диметиламино)пентаноилокси]-5 β -холан-24-оат трийодид (7). К раствору 124 мг (0.136 ммоль) соединения 5 в 2 мл безводного метилэтилкетона прибавили 61 мг (0.408 ммоль) NaI и 0.31 мл (2.034 ммоль) безводного *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин. Реакционную смесь кипятили 25 ч, упаривали, остаток перерастворяли в CHCl_3 , промывали водой. Органический экстракт упаривали, вещество перекристаллизовывали из безводного диэтилового эфира. Выход: 70 мг (36%). R_f 0.32 (Д). ^1H -ЯМР-спектр: 0.66 (3 H, с, CH_3 -18), 0.73 (3 H, д, J 6.2, CH_3 -21), 0.85 (3 H, с, CH_3 -19), 0.94-2.02 (34 H, м, стероидные CH , CH_2 , 3 (CH_2) $_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.09-2.18 (1 H, м, H-23_a), 2.24 (18 H, с, 3 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27-2.33 (1 H, м, H-23_b), 2.41-2.60 (6 H, м, 3 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$), 2.66-2.78 (6 H, м, 3 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.33-3.45 (18 H, м, 3 $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$), 3.58 (3 H, с, OCH_3), 3.60-3.81 (12 H, м, 3 $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$), 4.40-4.50 (1 H, м, H-3), 4.80-4.88 (1 H, м, H-7), 4.99-5.05 (1 H, м, H-12).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис[5-(*N*-гидрокси-этил-*N,N*-диметиламмоний)пентаноилокси]-5 β -холан-24-оат трийодид (8). Получали как описано для соединения **7**, исходя из соединения **5** (126 мг, 0.138 ммоль), NaI (62 мг, 0.414 ммоль) и безводного *N,N*-диметиламиноэтанола (0.21 мл, 2.075 ммоль). Выход: 74 мг (40%). R_f 0.40 (Б). $^1\text{H-NMR}$ -спектр: 0.66 (3 H, с, CH_3 -18), 0.71 (3 H, д, J 6.2, CH_3 -21), 0.85 (3 H, с, CH_3 -19), 0.97-1.99 (34 H, м, стероидные CH , CH_2 , 3 (CH_2) $_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.08-2.17 (1 H, м, H-23 $_a$), 2.22-2.32 (1 H, м, H-23 $_b$), 2.33-2.53 (6 H, м, 3 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.17 (6 H, с, $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$), 3.19 (6 H, с, $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$), 3.20 (6 H, с, $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$), 3.57 (3 H, с, OCH_3), 3.88-3.91 (12 H, м, 3 $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 3.92-3.97 (6 H, м, 3 CH_2OH) 4.40-4.50 (1 H, м, H-3), 4.83-4.87 (1 H, м, H-7), 5.00-5.03 (1 H, м, H-12).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис[5-(*N*-трет-бутоксикарбониламиноэтил-*N,N*-диметиламмоний)пентаноилокси]-5 β -холан-24-оат трийодид (10). К раствору 122 мг (0.134 ммоль) соединения **5** в 2 мл безводного метилэтилкетона прибавили 60 мг (0.402 ммоль) NaI и 0.45 мл (2.004 ммоль) безводного амина **9** и кипятили 25 ч. После удаления растворителя остаток перерастворили в CHCl_3 , промывали водой. Вещество перекристаллизовывали из безводного диэтилового эфира. Выход: 183 мг (83%). R_f 0.47 (Д). $^1\text{H-NMR}$ -спектр: 0.66 (3 H, с, CH_3 -18), 0.73 (3 H, д, J 5.9, CH_3 -21), 0.85 (3 H, с, CH_3 -19), 0.92-2.02 (34 H, м, стероидные CH , CH_2 , 3 (CH_2) $_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.36 (27 H, с, 3 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

2.09-2.19 (1 H, м, H-23 $_a$), 2.25-2.34 (1 H, м, H-23 $_b$), 2.42-2.63 (6 H, м, 3 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.24-3.44 (24 H, м, 3 CH_2NHBOc , 3 $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$), 3.58 (3 H, с, OCH_3), 3.59-3.80 (12 H, м, 3 $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.40-4.49 (1 H, м, H-3), 4.82-4.86 (1 H, м, H-7), 4.99-5.03 (1 H, м, H-12), 5.91-6.06 (3 H, м, 3 NH).

Метил-3 α ,7 α ,12 α -трис(5-(*N*-аммонийэтил-*N,N*-диметиламмоний)пентаноилокси)-5 β -холан-24-оат гексатрифторацетат (11). К охлажденному до 0 °С раствору 150 мг (0.091 ммоль) соединения **10** в 5 мл безводного дихлорметана добавили по каплям 0.21 мл (2.73 ммоль) трифторуксусной кислоты и перемешивали 30 мин. После удаления растворителя вещество перекристаллизовали из безводного диэтилового эфира. Выход: 106 мг (93%). R_f 0.29 (Д). $^1\text{H-NMR}$ -спектр: 0.67 (3 H, с, CH_3 -18), 0.73 (3 H, д, J 5.9, CH_3 -21), 0.86 (3 H, с, CH_3 -19), 0.94-2.02 (34 H, м, стероидные CH , CH_2 , 3 (CH_2) $_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.08-2.18 (1 H, м, H-23 $_a$), 2.22-2.32 (1 H, м, H-23 $_b$), 2.29-2.51 (6 H, м, 3 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2$), 3.24-3.44 (18 H, с, 3 $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$), 3.34-3.52 (12 H, м, 3 $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 3.57 (3 H, с, OCH_3), 3.70-3.83 (6 H, м, 3 $\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 4.42-4.53 (1 H, м, H-3), 4.84-4.90 (1 H, м, H-7), 5.01-5.06 (1 H, м, H-12).

Работа выполнена при поддержке Российской фонда фундаментальных исследований (проект № 10-03-00995-а), а также Аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы» (проект № 2.1.1/2889).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Salunke, D. B. / Bile acid-polyamine conjugates as synthetic ionophores / D. B. Salunke, B. G. Hazra, V. S. Pore // ARKIVOC. – 2003. – Vol. (ix). – P. 115–125.
2. Bile acid conjugates of a nonsteroidal glucocorticoid receptor modulator / N. Tu [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14. – P. 4179–4183.
3. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane / A. Kannan, De E. Clercq, [et al.] // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – P. 9385–9391.
4. Paschke, R. / Novel spacer linked bile acid-cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, synthesis and characterization / R. Paschke, J. Kalbitz, C. Paetz // Inorg. Chim. Acta. – 2000. – Vol. 304. – P. 241–249.
5. New organotropic compounds. Synthesis, characterization and reactivity of Pt(II) and Au(III) complexes with bile acids: DNA interactions and 'in vitro' anticancer activity / R. Paschke [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2003. – Vol. 94. – P. 311–320.
6. Origins of cell selectivity of cationic steroid antibiotics / B. Ding [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2004. – Vol. 126. – P. 13642–13648.
7. Preparation and characterization of cholic acid-derived antimicrobial agents with controlled stabilities / Q. Guan [et al.] // Org. Lett. – 2000. – Vol. 18. – P. 2837–2840.
8. Cationic facial amphiphiles: a promising class of transfection agents / S. Walker [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93. – P. 1585–1590.
9. Non-leaky vesicle fusion and enhanced cell transfection using a cationic facial amphiphile / Y. R. Vandenburg [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 122. – P. 3252–3253.
10. Bandyopadhyay, P. Ion conductors derived from biogenic amines, bile acids, and amino acids / P. Bandyopadhyay, P. Bandyopadhyay, S. L. Regen // Bioconjugate Chem. – 2002. – Vol. 13. – P. 1314–1318.
11. Константинова, Т. В. / Синтез холестеринсодержащих катионных амфифилов с гетероциклическими основаниями / Т. В. Константинова, В. Н. Клыков, Г. А. Серебренникова // Биоорганическая химия. – 2001. – Т. 27. – С. 453–456.
12. Соколова, Т. В. / Получение катионных амфифилов на основе дезоксихолевой кислоты / Т. В. Соколова, М. А. Маслов, Г. А. Серебренникова // Биоорганическая химия. – 2004. – Т. 30. – С. 531–536.
13. The design of cationic lipids for gene delivery / B. Martin [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 11. – P. 375–394.